

# Sostituzione di insulina con exenatide in pazienti con diabete mellito tipo 2 trattati con insulina e farmaci antidiabetici orali

M.S. Grimaldi, A. Ciavarella, G. Laffi, A. Mustacchio, S. Giangiulio, G. Santacroce  
michels.grimaldi@aosp.bo.it

Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Policlinico S.Orsola-Malpighi

**Parole chiave:** exenatide, peso corporeo, insulina

**Key words:** exenatide, bw, insulin

Il Giornale di AMD, 2009;12:130-134



## Riassunto

**Introduzione** - L'exenatide è un incretino-mimetico da usare con metformina e/o sulfanilurea, ma non approvato come sostituto dell'insulina in pazienti insulino-dipendenti. L'exenatide abbassa la glicemia post-prandiale e a digiuno ed è associata a una riduzione del peso corporeo.

**Scopo dello studio** - Scopo di questo studio della durata di 32 settimane, è stato quello di valutare l'efficacia della sostituzione dell'insulina con exenatide in pazienti di tipo 2 in trattamento con insulina associata ad antidiabetici orali.

**Disegno della ricerca e metodi** - Il mantenimento del controllo della glicemia è stato pre-definito come aumento dell'HbA1c <0.5%. A 15 pazienti (età 52±8 anni, con BMI 35±4 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 8.3±0.9%, e durata del diabete di 10.4±7.4 anni) veniva sospesa l'insulina e sostituita con exenatide. I pazienti che completavano lo studio o che lo abbandonavano a causa di un peggioramento del controllo glicemico sono stati inclusi nell'analisi primaria di efficacia.

**Risultati** - Nel 66% dei pazienti la sostituzione dell'insulina con exenatide ha determinato un lieve e non significativo miglioramento del controllo glicemico. Nella maggior parte dei pazienti, l'HbA1c rimaneva tuttavia superiore al valore target (>7.0%). Nel restante 34% dei pazienti si ebbe un deterioramento del controllo glicemico con un innalzamento dell'HbA1c che portò al ripristino della terapia insulinica.

**Conclusioni** - Questo studio indica che nel diabete di tipo 2 non sempre l'exenatide può efficacemente sostituire l'insulina. I pa-

zienti dove è possibile tentare la sostituzione sono quelli con maggiore grado di obesità, minore durata del diabete, maggiore riserva insulinica, minore dosaggio insulinico giornaliero.

## Summary

**Introduction** - The exenatide is a incretin-mimetic indicated for use with metformin and / or sulfonylurea, but not approved as a substitute of insulin in insulin-requiring patients. The exenatide lowers the postprandial and fasting glucose and is associated with a reduction in body weight.

**Objective** - The purpose of this study lasting 32 weeks, was to assess the effectiveness of substituting exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes using insulin in combination with oral antidiabetes agents.

**Research design and methods** - Successful maintenance of glycemic control was predefined as an HbA1c increase of <0.5%. In 15 patients (age 52 ± 8 years, with BMI 35 ± 4 kg / m<sup>2</sup>, HbA1c 8.3 ± 0.9%, and duration of diabetes 10.4 ± 7.4 years), insulin was suspended and substitute with exenatide. Patients who either completed the study or discontinued because of loss of glycemic control were include in the primary efficacy.

**Results** - In 66% of patients, the substitute of insulin for exenatide resulted in a small and not significant improvement of glycemic control. In most patients, HbA1c remained above target (> 7.0%). The remaining 34% of patients did experience deterioration in glycemic control manifested as a rise in HbA1c that led to the restoration of insulin therapy.

**Conclusions** - This study indicates that in type 2 diabetic patients is not always the exenatide can effectively substitute the insulin. Patients where you can groped substitution are those with higher degree of obesity, shorter disease duration, greater endogenous β-cell function, lower doses of insulin.

## Introduzione

La progressiva perdita di funzionalità e di massa beta-cellulare rende difficile il mantenimento del controllo della glicemia nel paziente diabetico. Quando il regime alimentare, l'attività fisica e i farmaci antidiabetici orali non riescono più a controllare adeguatamente la glicemia, il trattamento insulinico è considerato quello di elezione. Tuttavia il trattamento con insulina è spesso accompagnato da un aumento del peso e da ipoglicemia

che contrastano con il miglioramento del controllo della glicemia.

L'exenatide è un incretino-mimetico da usare con metformina e/o sulfanilurea, ma non approvato come sostituto dell'insulina in pazienti insulino-dipendenti. L'exenatide stimola la secrezione di insulina endogena in maniera glucosio-dipendente, sopprime il glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico riduce l'assunzione di cibo. L'exenatide abbassa la glicemia post-prandiale e a digiuno ed è associata a una riduzione del peso corporeo.

## Scopo dello studio

Scopo di questo studio, della durata di 32 settimane, è stato quello di valutare l'efficacia della sostituzione dell'insulina con exenatide in pazienti di tipo 2 in trattamento con insulina associata ad antidiabetici orali.

## Disegno della ricerca e metodi

I pazienti eleggibili avevano tra 40 e 75 anni di età, diabete mellito tipo 2 diagnosticato da almeno 2 anni e per un arco di tempo che andava da 5 mesi a 10 anni erano stati sottoposti a trattamento insulinico: insulina NPH una o due volte al giorno, insulina glargine una volta al giorno, o un mix di insuline. Tutti i pazienti assumevano farmaci antidiabetici orali, consistenti in metformina associata o meno ad una sulfanilurea. Altri criteri di inclusione erano: un valore dell'HbA1c < 10%, BMI >27 e <40 kg/m<sup>2</sup> e storia di peso corporeo stabile (tabelle 1-2).

Ai pazienti veniva sospesa l'insulina e sostituita con exenatide 5 mcg prima di colazione e cena e dopo 4 settimane con exenatide 10 mcg sempre prima di colazione e cena. Veniva confermato lo schema dietetico precedente. L'HbA1c veniva misurata alla settimana 0 (inizio dello studio), alla 16<sup>a</sup> e alla 32<sup>a</sup> settimana (o al momento dell'abbandono).

Peso, segni vitali, farmaci concomitanti e dosaggi dei farmaci venivano valutati ad ogni visita.

Veniva inoltre consigliato un automonitoraggio glicemico domiciliare con 4 rilevazioni/die (prima e dopo colazione e cena) alla settimana 2, 4, 8, 16 e 32.

Gli eventi avversi sono stati valutati nel corso di ciascuna visita. È stato definito evento avverso ogni evento clinico avverso, indipendente dalla possibilità di correlazione causale. È stato definito episodio ipoglicemico quello durante il quale un paziente riteneva di sperimentare un segno o sintomo d'ipoglicemia o rilevava un valore della glicemia inferiore a 3.4 mmol/l durante l'automonitoraggio, indipen-

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e metaboliche basali

Numero pazienti	15
Età (anni)	52 ± 8
Sesso (% donne)	54
Peso corporeo (Kg)	95 ± 19
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35 ± 4
Glicemia sierica a digiuno (mmol/l)	8.6 ± 2.5
HbA1C (%)	8.3 ± 0.9
Durata del diabete (anni)	10.4 ± 7.4
Durata del trattamento insulinico (anni)	2.9 ± 3.2
Dose media di insulina (unità/die)	40 ± 18
C-peptide (ng/ml)	2.5 ± 1.0

Tabella 2. Trattamento precedente la sostituzione di exenatide

	n.casi
Metformina	2
Sulfonilurea	0
Metformina + Sulfonilurea	13
Insulina in monosomministrazione:	5
• Glargine	2
• NPH	1
• Mix (in varie proporzioni)	2
Insulina in trattamento multi-iniettivo (2-4 somministrazioni)	10

dentemente dall'associazione di questo valore con segni, sintomi o trattamento.

## Risultati

15 pazienti con diabete mellito tipo 2 insulino-trattato venivano trattati con exenatide. Si osservava che i pazienti che riuscivano a mantenere il controllo della glicemia (n=10), avevano in media minore durata della malattia, valori di C-peptide a digiuno più elevati, praticavano meno insulina, erano sottoposti ad un trattamento insulinico da minor tempo e avevano un BMI più elevato (tabelle 3-4).

La modificazione media complessiva dell'HbA1c era di +0.3 ± 1.7%.

10 pazienti su 15 (modificazione media comples-

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti: gruppo con controllo migliorato e gruppo con controllo peggiorato

	Controllo migliorato HbA1c $-0.5 \pm 0.6\%$	Controllo peggiorato HbA1c $+1.6 \pm 1.2\%$
Numero pazienti	10	5
Età (anni)	$52 \pm 8$	$54 \pm 10$
Sesso (% donne)	50	40
Peso corporeo (Kg)	$92 \pm 17$	$99 \pm 14$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$*38 \pm 6$	$31 \pm 4$
Glicemia sierica a digiuno (mmol/l)	$8.4 \pm 2.2$	$8.4 \pm 2.5$
HbA1C (%)	$8.0 \pm 1.1$	$8.1 \pm 0.9$
Durata del diabete (anni)	$*7.4 \pm 5.7$	$11.3 \pm 5.8$
Durata del trattamento insulinico (anni)	$*2.0 \pm 2.6$	$3.9 \pm 2.4$
Dose di insulina (unità/giorno)	$*34 \pm 20$	$50 \pm 22$
C-peptide (ng/ml)	$*3.2 \pm 0.7$	$1.2 \pm 0.7$

siva dell'HbA1C di  $-0.5 \pm 0.6\%$ ,  $P=0.003$ ) completavano lo studio di 32 settimane ottenendo un miglioramento del controllo glicemico con una riduzione dell'HbA1c rispetto al basale. 5 pazienti su 15 interrompevano lo studio prima della 32° settimana per il peggioramento del controllo glicemico (modificazione media dell'HbA1C  $+1.6 \pm 1.2\%$ ,  $P=0.001$ ).

I 5 pazienti, non in grado di mantenere il controllo glicemico, registravano un aumento significativo della glicemia alla 2° settimana ( $+3.6 \pm 2.9$  mmol/l,  $P=0.005$ ), con ulteriore aumento fino alla 8° settimana ( $+5.5 \pm 3.5$  mmol/l,  $P=0.008$ ) allorché il farmaco

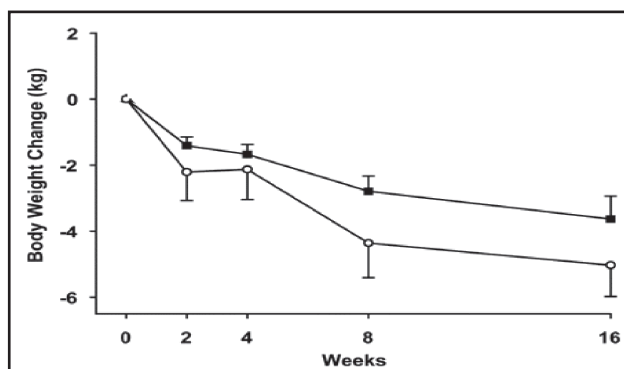


Figura 1.

■ gruppo exenatide che manteneva il controllo della glicemia;  
○ gruppo exenatide che non manteneva il controllo della glicemia.

Tabella 4. Trattamento precedente la sostituzione di exenatide: gruppo con controllo migliorato e gruppo con controllo peggiorato

	Controllo migliorato	Controllo peggiorato
Metformina	0	2
Metformina + Sulfonilurea	10	3
Glargine	1	1
NPH	1	0
Mix	2	0
<b>INSULINA IN TRATTAMENTO MULTI-INIETTIVO (2-4 somministrazioni/die)</b>	2	8

veniva sospeso con ritorno alla terapia insulinica. Il C-peptide pre-trattamento (stima di massima probabilità 2.96,  $P=0.024$ ) e il peso corporeo basale (stima di massima probabilità  $-0.07$ ,  $P=0.088$ ) venivano identificati come migliori predittori di controllo glicemico adeguato.

La maggior parte dei pazienti (13 su 15) perdeva peso nel corso dello studio con una riduzione costante del peso corporeo medio ( $-4.5 \pm 3.0$  Kg). Le modificazioni medie del peso corporeo, osservate nei due gruppi exenatide (quelli che mantenevano vs quelli che non mantenevano il controllo della glicemia) erano simili (figura 1). I pazienti evidenziavano un migliore controllo della glicemia dopo la colazione ( $P<0.05$ ) alle settimane 2, 8, 16 e 32, con miglioramento meno consistente del controllo dopo i pasti serali (tabella 5).

Gli eventi avversi che potevano essere collegati al trattamento con exenatide erano prevalentemente di natura gastrointestinale (nausea, vomito, dolore addominale, reflusso gastroesofageo) e la nausea era la più frequente (incidenza del 53.5%). L'incidenza di ipoglicemia era del 13.3% (2 casi su 15). Gran parte dell'ipoglicemia si verificava di giorno. I pazienti che riportavano ipoglicemia, assumevano anche una sulfonilurea. I tassi complessivi di ipoglicemia erano di 1.25 eventi/paziente-anno. I tassi erano lievemente maggiori nel gruppo che manteneva il controllo della glicemia (1.85 eventi/paziente-anno). Non si verificava nessun episodio d'ipoglicemia grave.

## Conclusioni

In questo studio la sostituzione dell'insulina con exenatide non ha provocato deterioramento del controllo della glicemia in circa il 66% dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Il restante 34% dei pazienti aveva un deterioramento del controllo glicemico

Tabella 5. Profili dell'automonitoraggio della glicemia

	Prima di colazione (mmol/l)	Escursione dopo colazione (mmol/l)	Prima di cena (mmol/l)	Escursione dopo cena (mmol/l)
Settimana 2	7.83 ± 0.566 9.92 ± 0.498*	-0.86 ± 0.602 1.83 ± 0.661*	8.29 ± 0.601 10.33 ± 0.623*	-0.36 ± 0.644 1.78 ± 0.724*
Settimana 4	7.12 ± 0.435 9.33 ± 0.498*	-0.66 ± 0.687 2.95 ± 0.715*	8.23 ± 0.569 10.21 ± 0.566*	-0.40 ± 0.578 2.45 ± 0.638*
Settimana 8	7.45 ± 0.551 9.54 ± 0.575*	-0.88 ± 0.643 3.42 ± 0.698*	8.20 ± 0.691 10.54 ± 0.72*	-0.61 ± 0.591 2.75 ± 0.652*
Settimana 16	7.47 ± 0.493	-0.78 ± 0.534	8.32 ± 0.789	-0.56 ± 0.622
Settimana 32	7.56 ± 0.521	-0.82 ± 0.613	8.45 ± 0.641	-0.51 ± 0.599

\* Pazienti con controllo perduto

con un innalzamento dell'HbA1c, osservato alla fine dello studio (dopo 32 settimane). In altri il peggioramento si realizzava da 4 a 8 settimane dopo l'interruzione dell'insulina. Nei pazienti che non sperimentavano deterioramento del controllo della glicemia, il potenziale effetto positivo era la perdita di peso. Sebbene l'HbA1c non subisse incrementi nella maggior parte dei pazienti, rimaneva tuttavia superiore al valore target (>7.0%). Gli eventi avversi consistevano soprattutto in effetti collaterali gastrointestinali. L'ipoglicemia si verificava soprattutto quando l'exenatide era assunta con una sulfonilurea.

I risultati del controllo glicemico potevano essere migliori se avessimo aggiunto exenatide all'insulina e ridotto gradualmente le dosi di insulina. Inoltre a causa del numero ridotto di pazienti è anche problematico trarre conclusioni e rispondere in maniera adeguata a tutte le domande correlate a questo tipo di sostituzione terapeutica.

È importante notare che mentre vi era un controllo stabile della glicemia nella maggior parte dei pazienti, si osservava un suo deterioramento in alcuni di essi e molti rimanevano al di sopra del target (HbA1c >7%). L'exenatide esercita in parte il suo effetto ipoglicemizzante attraverso la stimolazione del rilascio di insulina, glucosio-dipendente, da parte delle cellule β del pancreas. Non è chiaro se la stimolazione dell'insulina glucosio-dipendente sia il meccanismo ipoglicemizzante dominante rispetto alla soppressione del glucagone o al rallentamento dello svuotamento gastrico. Poiché il diabete mellito tipo 2 è una patologia progressiva che comporta la graduale perdita della funzionalità delle β cellule nel tempo, è possibile che l'exenatide abbia una scarsa capacità di esercitare l'effetto ipoglicemizzante nei pazienti con patologia più avanzata e funzionalità minima delle β

cellule. Inoltre i pazienti che hanno avuto minore esito positivo dal trattamento, avevano anche una maggiore durata della malattia, valori più bassi di C-peptide a digiuno, praticavano più insulina e lo facevano da più tempo.

Anche l'effetto sul peso è interessante. Trial clinici precedenti hanno dimostrato che il trattamento con exenatide produce riduzione del peso in monoterapia e aggiunto a numerosi trattamenti orali. Si osservava la maggiore riduzione del peso nei pazienti trattati con exenatide che assumevano già metformina. In questo studio si osservava una precoce riduzione del peso nei pazienti che mantenevano il controllo della glicemia, dopo l'interruzione dell'insulina e ciò sta ad indicare che l'effetto sul peso può essere associato sia al trattamento con exenatide sia all'interruzione dell'insulina.

Per concludere, questo studio fornisce alcune informazioni relative agli esiti della sostituzione di un trattamento con insulina con l'exenatide nei pazienti con diabete mellito tipo 2. La maggior parte dei pazienti manteneva il controllo glicemico sebbene una buona parte di loro non lo ottimizzasse appieno. Alcuni pazienti avevano un deterioramento del controllo glicemico e ciò indicava che la sostituzione non è adatta a tutti i pazienti insulino-trattati. I risultati suggeriscono che i pazienti affetti dalla patologia da più tempo, che praticano dosaggi elevati di insulina e che hanno minori riserve di β cellule endogene hanno minori probabilità di esiti favorevoli con il trattamento con exenatide.

#### BIBLIOGRAFIA

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44: 1249-1258, 1995
2. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel r; Rizza RA, But-

- ler PC:  $\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110, 2003
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-856, 1998
  4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S4-S42, 2006
  5. Garber AJ: Premixed insulin analogues for treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 66: 31-49, 2006
  6. Keating GM: Exenatide. *Drugs* 65: 1681-1692, 2005.
  7. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG: Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 117: 77-88, 2004
  8. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nnayakkara N, Nielsen LL, Fineman MS, Kim DD, Nauck MA: Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5991-5997, 2005
  9. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, the Exenatide-113 Clinical Study Group: Effects of exenatide (exedin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092-1100, 2005
  10. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exedin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083-1091, 2005.
  11. Zinman B, Hoogwerf B, Duran Garcia S, Milton D, Giaconia J, Kim DD, Trautmann M, Brodows R: Safety and efficacy of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus using thiazolidenediones with or without metformin (Abstract). *Diabetes* 55 (Suppl. 1): A28, 2006

