

Effetti di un anno di trattamento con liraglutide sui principali fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2



A.M. Labate¹, G.T. Russo¹, P. Villari¹, A. Giandalia¹, E.L. Romeo¹, M. Marotta¹, R. Zingale¹, A. Alibrandi², D. Cucinotta¹
e-mail: giuseppina.russo@unime.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico Universitario di Messina;

² Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Messina

Parole chiave: Liraglutide, Diabete mellito tipo 2, Rischio cardiovascolare, GLP-1RA.

Key words: Liraglutide, type 2 diabetes, cardiovascular risk, GLP-1RA.

Il Giornale di AMD, 2013; 16:298-304

Riassunto

Introduzione. L'attuale gestione del diabete di tipo 2 non mira soltanto a correggere l'iperglicemia, ma deve tenere conto di tutti gli altri principali fattori di rischio cardiovascolare (CVD). In aggiunta ai noti effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo, gli agonisti del GLP-1 sembrano influenzare anche il profilo lipidico e la pressione arteriosa.

Scopo. In questo studio sono stati valutati gli effetti sui principali fattori di rischio CVD del trattamento per 12 mesi con liraglutide in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in 85 soggetti diabetici di tipo 2, in terapia antiipertensiva e/opolipemizzante stabile.

Metodi: In tutti i pazienti partecipanti sono stati raccolti i dati clinici e antropometrici e dosati i parametri lipidici e metabolici, sia al baseline che alla fine del periodo di follow up. È stato inoltre calcolato il Visceral Adiposity Index (VAI), un indice correlato all'obesità che è stato associato ad un aumentato rischio CVD.

Risultati. La terapia con liraglutide ha determinato, oltre ad un miglior compenso glicemico, anche una significativa riduzione del peso corporeo e dell'adipe viscerale, dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, un miglioramento del profilo lipidico e dei valori del VAI ($P < 0.05$ tutti). Tutte queste differenze erano indipendenti dalla variazione del BMI e paragonabili negli uomini e nelle donne.

Conclusioni. Il trattamento per un anno con liraglutide in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale è in grado di migliorare il compenso glicemico ed il peso corporeo e si associa ad un miglior profilo pressorio e lipidico, oltre ad una significativa riduzione del VAI, in maniera indipendente dalla riduzione del peso corporeo.

Summary

Introduction. The current management of type 2 diabetes is not only aimed to correct hyperglycemia, but it must

take into account all major cardiovascular disease (CVD) risk factors. In addition to the well known effects on glycemic control and body weight, GLP-1 receptor agonists seem to ameliorate lipid profile and blood pressure.

Aim of the study. In this study, we evaluated the effects on major CVD risk factors of 12 months- treatment with liraglutide in add on to ongoing oral hypoglycaemic therapy in 85 subjects with type 2 diabetes, on stable treatment with antihypertensive and/or lipid-lowering agents.

Methods. Clinical and antropometric data were collected and metabolic and lipid profile were measured at baseline and at the end of follow-up in all participants. In addition, we calculated the Visceral Adiposity Index (VAI), an obesity-related index which has been associated to an increased CVD risk.

Results. After 12 months, treatment with liraglutide improved glycemic control and significantly reduced body weight, visceral fat, and lipid profile; furthermore, liraglutide significantly reduced systolic and diastolic blood pressure and the values of VAI ($P < 0.05$ all). All these differences were independent from changes in BMI, and comparable in men and women.

Conclusions. One-year of treatment with liraglutide improved glycemic control and body weight, and it was associated to better blood pressure and lipid profile, as well as to a significant reduction of VAI, irrespective from BMI variations.

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 si associa ad un elevato rischio cardiovascolare (CVD)⁽¹⁾, cui contribuiscono, in diversa misura, non solo l'iperglicemia, ma diversi fattori di rischio noti, quali l'obesità, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Pertanto, il trattamento del diabete mellito di tipo 2, oltre a correggere l'iperglicemia, deve tener conto di tutti questi fattori. Il trattamento

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

con i comuni farmaci ipoglicemizzanti, seppur efficace nel ridurre la glicemia, è spesso accompagnato da importanti effetti collaterali, quali l'ipoglicemia e l'aumento di peso, che peggiorano il rischio CVD, la qualità di vita dei pazienti e limitano il raggiungimento dei targets terapeutici. Negli ultimi anni, grande attenzione è stata rivolta ad una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti, gli agonisti del recettore del GLP-1, che oltre a garantire un'ottima efficacia sul controllo glicemico, sembrano essere caratterizzati da un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità⁽²⁾. Questi farmaci hanno infatti dimostrato di migliorare il controllo glicemico stimolando la secrezione insulinica e riducendo la secrezione di glucagone, in maniera glucosio-dipendente, riducendo pertanto al minimo il rischio di ipoglicemia⁽³⁾. Inoltre, a differenza dei farmaci ipoglicemizzanti comunemente usati, la terapia con gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1Ras) si associa ad una riduzione del peso corporeo⁽⁴⁾. In aggiunta ai noti effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo, diverse evidenze sperimentali sembrano indicare un potenziale effetto benefico di questa classe di farmaci sull'apparato cardiovascolare, benché non siano stati ancora del tutto chiariti i meccanismi che ne stanno alla base. Liraglutide, in particolare, è un analogo del GLP-1 ad azione prolungata che negli studi di registrazione LEAD ha determinato un miglioramento significativo del compenso glicemico, del peso corporeo, del profilo lipidico e della pressione arteriosa^(4,5), effetti che si potrebbero tradurre in una riduzione del rischio CVD. Come è ben noto, il grasso viscerale è un determinante importante del rischio cardio-metabolico; recentemente è stato individuato un nuovo algoritmo per la valutazione di questo rischio che tiene conto del grado di obesità viscerale: il Visceral Adiposity Index (VAI), un indice sesso-specifico che tiene conto dei tre principali elementi della sindrome metabolica (circonferenza vita, trigliceridi e colesterolo HDL) e del BMI. È stato infatti dimostrato come il VAI sia un predittore indipendente del rischio CVD e cerebrovascolare in pazienti con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2, cardiopatia ischemica e ipertensione^(7,8).

Lo scopo del nostro studio è stato pertanto quello di valutare l'effetto del trattamento per 12 mesi con liraglutide, in *add on* alla terapia ipoglicemizzante in atto, sui principali fattori di rischio cardiovascolare e sul Visceral Adiposity Index in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 ambulatoriali.

Pazienti e metodi

Sono stati reclutati nello studio 85 soggetti diabetici di tipo 2 ambulatoriali consecutivi (47 uomini e 38 donne), in terapia antiipertensiva e/o ipolipemizzante stabile. Tutti i partecipanti sono stati trattati con liraglutide (1.2 mg; 1.8 mg/die) in *add-on* alla terapia in corso per dodici mesi, secondo le attuali indicazioni te-

rapeutiche. Il disegno dello studio prevedeva che durante i sei mesi precedenti e nei 12 mesi di durata dello studio, non fosse modificata la terapia ipoglicemizzante, antiipertensiva e ipolipemizzante in corso. Sono stati esclusi i soggetti con neoplasie e patologie concomitanti maggiori, insufficienza epatica e/o renale di grado moderato-severo ($GFR \leq 59$ ml/min).

Di tutti i partecipanti sono stati raccolti i dati anamnestici e clinici (BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa). I parametri di laboratorio sono stati dosati al basale e dopo 12 mesi di trattamento con liraglutide. I livelli a digiuno di glucosio, creatinina, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi sono stati dosati con metodiche standardizzate (Roche Diagnostics, Milan, Italy). Il colesterolo LDL è stato calcolato con la formula di Friedewald⁽⁹⁾. L'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è stata dosata con la tecnica HPLC (Diamat; Bio-Rad Laboratories, Milano, Italia); i valori considerati normali nel nostro laboratorio sono 4-6%. Il VAI è stato calcolato secondo i criteri descritti da Amato et al.⁽⁷⁾ usando la seguente equazione sesso-specifica: Uomini (circonferenza vita/39.68 + (1.88 x BMI)) x (Trigliceridi/1.03) x (1.31/colesterolo HDL); Donne (circonferenza vita/36.58 + (1.89 x BMI)) x (Trigliceridi /0.81) x (1.52/colesterolo HDL). Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato.

Analisi statistica

I dati sono stati valutati con il programma statistico SPSS vers. 11.1 per Windows. I risultati sono espressi come medie, deviazione standard (DS) e numero di casi (%). Per valutare la distribuzione gaussiana delle variabili oggetto del nostro studio è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov, che ha dimostrato per la maggior parte delle variabili una distribuzione normale. È stato quindi utilizzato un approccio parametrico per l'analisi dei dati attraverso il test di Student per dati appaiati. Per le variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi quadrato (χ^2). È stato considerato significativo un valore di $P < 0.05$.

Risultati

Caratteristiche cliniche dei soggetti diabetici partecipanti allo studio

Le caratteristiche cliniche al basale dei soggetti diabetici di tipo 2 partecipanti allo studio sono mostrate nella tabella 1. I pazienti avevano un'età media di 53 anni, paragonabile nei due generi, con una durata del diabete maggiore nelle donne rispetto agli uomini ($P=0.03$). I partecipanti in esame erano in media obesi, con valori di peso e circonferenza vita paragonabili nei due sessi, mentre il BMI era significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini ($P=0.0001$). Al momento del reclutamento, il compenso glicemico era

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione in studio.

	Popolazione totale	Uomini	Donne	P
n (%)	85	47 (55.3)	38 (44.7)	
Età (anni)	53.24 ± 9.86	53.47 ± 10.22	52.95 ± 9.51	-
Durata diabete (anni)	6.75 ± 5.43	5.32 ± 3.30	7.91 ± 6.48	0.03
BMI (kg/m ²)	37.55 ± 6.66	35.12 ± 5.44	40.56 ± 6.48	0.0001
Peso (Kg)	103.82 ± 16.78	105.31 ± 17.22	101.99 ± 16.25	-
Circonferenza vita (cm)	119.51 ± 12.69	120.02 ± 13.45	118.57 ± 11.83	-
PAS (mmHg)	139.47 ± 13.21	140.53 ± 12.82	138.11 ± 13.91	-
PAD(mmHg)	84.94 ± 7.89	85.32 ± 8.69	84.32 ± 6.89	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	175.36 ± 42.64	176.06 ± 39.62	174.62 ± 47.66	-
HbA1c (%)	8.28 ± 1.24	8.25 ± 1.25	8.31 ± 1.26	-
Colesterolo totale (mg/dl)	182.84 ± 42.58	183.49 ± 40.96	182.03 ± 45.06	-
Colesterolo HDL (mg/dl)	41.82 ± 10.69	38.66 ± 10.34	45.74 ± 9.89	0.001
Colesterolo LDL (mg/dl)	103.91 ± 37.51	102.31 ± 34.18	105.89 ± 41.56	-
Colesterolo non HDL (mg/dl)	141.01 ± 42.65	144.83 ± 41.04	136.29 ± 44.7	-
Trigliceridi (mg/dl)	185.52 ± 87.25	212.62 ± 100.42	152.00 ± 51.57	0.001
Visceral Adiposity Index	3.39 ± 2.23	3.84 ± 2.63	2.84 ± 1.44	0.03
Creatinina (mg/dl)	0.92 ± 0.21	1.03 ± 0.17	0.78 ± 0.16	<0.0001
GFR (ml/min)	80.51 ± 21.22	78.96 ± 18.26	82.43 ± 24.51	-
Microalbuminuria n (%)	13 (15.3)	9 (19.1)	4 (10.5)	-
Neuropatia n (%)	-	-	-	-
Retinopatia n (%)	5 (5.9)	4 (8.5)	1 (1.2)	-
CHD n (%)	4 (4.7)	4 (8.5)	0 (0)	-
Ateromasia TSA n (%)	18 (21.2)	11 (23.4)	7 (18.4)	-
Ateromasia AI n (%)	10 (11.8)	8 (17.0)	2 (5.3)	-
Farmaci antipertensivi n (%)	62 (72.9)	35 (74.5)	27 (71.1)	-
Statine/fibrati/Ω 3 n (%)	56 (65.9)	31 (65.9)	25 (65.8)	-
Sulfaniluree n (%)	13 (15.3)	8 (17.02)	5 (13.2)	-
Metformina n (%)	73 (85.9)	40 (85.1)	33 (86.8)	-
Glinidi n (%)	14 (16.5)	9 (19.1)	5 (13.2)	-
Pioglitazone n (%)	7 (8.2)	4 (8.5)	3 (7.9)	-

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; GFR: glomerular filtration rate; CHD: cardiopatia ischemica. I dati sono n, %, medie ± SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi.

mediocre (HbA1c 8.28 ± 1.24), sia negli uomini che nelle donne, rappresentando l'indicazione per l'add on di liraglutide. Il profilo lipidico mostrava le tipiche caratteristiche della dislipidemia associata al diabete; in particolare, gli uomini presentavano un profilo lipidico peggiore rispetto alle donne, con valori più bassi di colesterolo HDL e maggiori di trigliceridi (P=0.001, entrambi), sebbene la percentuale di individui in trattamento con farmaci ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega-3) fosse paragonabile nei due generi. Il 73% della popolazione in studio era affetto da ipertensione

arteriosa, in trattamento medico specifico, ed i valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica erano poco al di sopra dei limiti raccomandati e paragonabili nei due sessi (Tabella 1).

Circa il trattamento con farmaci ipoglicemizzanti, l'uso delle diverse classi di farmaci era simile nei due generi, con l'86% dei soggetti in trattamento con metformina, il 15% con sulfaniluree, il 16% con glinidi e l'8% con pioglitazone.

Il Visceral Adiposity Index (VAI) era maggiore negli uomini rispetto alle donne (P=0.03), così come i li-

Tabella 2. Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare.

	Tempo 0	Tempo 12	Variazione rispetto al tempo 0	P
n (%)	85	85	-	
circonferenza vita (cm)	119.51±12.69	111,12±13,71	-8.39±14.62	<0.0001
BMI (kg/m ²)	37.55±6.66	34.2±6.47	-3.34±6.70	<0.0001
HbA1c (%)	8.28±1.24	6.70±0.70	-1.57±1.31	<0.0001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	175.36±42.64	127.66±26.14	-47.71±46.64	<0.0001
Colesterolo totale (mg/dl)	182.84±42.58	153.46±30.93	-29.38±44.64	<0.0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	103.91±37.51	60.04 ± 38.36	-43.87±10.00	<0.0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	41.82±10.69	52.07 ±11.84	+10.25±10.97	<0.0001
Trigliceridi (mg/dl)	185.52±87.25	122.75±48.13	-62.76±70.23	<0.0001
Col non HDL (mg/dl)	141.01±42.65	101.38±27.59	-39.62± 43.93	<0.0001
PAS (mmHg)	139.47±13.21	124.06±10.59	-15.41±13.21	<0.0001
PAD (mmHg)	84.94 ± 7.89	76.06±7.52	-8.88±8.77	<0.0001
Visceral Adiposity Index	3.39±2.23	1.66±0.76	-1.73±1.79	<0.0001

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica. I dati sono n, %, medie ± SD.

velli di creatinina (P<0.0001), mentre i livelli di GFR (glomerular filtration rate) erano paragonabili nei due sessi. Anche la prevalenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche era paragonabile negli uomini e nelle donne con diabete.

La microalbuminuria era presente in 13 soggetti (15%), la retinopatia in 5 (6%), la cardiopatia ischemica in 4 soggetti (5%) e l'ateromasia dei TSA e dei vasi degli arti inferiori in 18 (21%) e 10 (12%) soggetti, rispettivamente.

Tabella 3. Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare dopo stratificazione per variazione di BMI.

	Soggetti senza riduzione di BMI	Soggetti con riduzione del BMI di 0-4 kg/m ²	Soggetti con riduzione del BMI > 4 kg/m ²	P	P1
n (%)	12 (14.1)	37 (43.5)	36 (42.4)		
Maschi n (%)	7 (58.33)	25 (62.50)	15 (45.45)	-	-
Circonferenza vita (cm)	+ 4.50±12.53	-4.23 ± 12.63	-18.12 ± 11.03	<0.0001	<0.0001
BMI (kg/m ²)	+ 6.93±5.69	-1.49 ± 0.95	-9.31 ± 5.00	<0.0001	<0.0001
HbA1c (%)	-1.42±1.65	-1.60 ± 1.08	-1.60 ± 1.48	-	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	-51.83±74.76	-43.88 ± 33.81	-50.85 ± 48.59	-	-
Colesterolo totale (mg/dl)	-52.08±53.49	-21.28 ± 37.37	-30.94 ± 47.64	-	-
Colesterolo LDL(mg/dl)	-45.10±50.83	-20.03±31.59	-29.05 ± 44.78	-	-
Colesterolo HDL (mg/dl)	+5.42±13.49	+10.30± 9.38	+11.94 ± 11.62	-	-
Trigliceridi (mg/dl)	-62.00±91.22	-57.73±67.38	-69.15 ± 66.94	-	-
Colesterolo nonHDL (mg/dl)	-57.50±49.49	-31.58 ± 37.05	-42.88 ± 48.37	-	-
PAS (mmHg)	-28.33±15.57	-14.25 ± 8.88	-12.12 ± 14.25	0.002	-
PAD (mmHg)	-12.50 ± 11.58	-9.13 ± 7.06	-7.27 ± 9.36	-	-
Visceral Adiposity Index	-1.62 ± 1.85	-1.75 ± 2.08	-1.76 ± 1.39	-	-

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica.

Sono mostrati i valori di P significativi: P = P value di confronto tra il primo ed il terzo gruppo, P1 = P value di confronto tra il secondo ed il terzo gruppo.

Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare

Come mostrato nella tabella 2, il trattamento con liraglutide per 12 mesi ha determinato, rispetto al basale un significativo miglioramento del compenso glicemico e dei parametri antropometrici ($P < 0.0001$ sia per BMI che per circonferenza vita). I pazienti trattati con liraglutide mostravano inoltre un significativo miglioramento del profilo lipidico, con riduzione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo non HDL e trigliceridi ($P < 0.0001$ tutti), ed un incremento dei livelli di colesterolo HDL ($P < 0.0001$). Il trattamento con liraglutide, inoltre, ha determinato un cambiamento favorevole del profilo pressorio e del Visceral Adiposity Index ($P < 0.0001$).

Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardio-vascolare dopo stratificazione per variazione di BMI.

Per escludere che gli effetti benefici del trattamento con liraglutide sui parametri in studio fossero ascrivibili al suo documentato effetto sul peso corporeo, la popolazione in studio è stata stratificata in tre gruppi, in base all'entità della variazione del BMI (Tabella 3). Nel primo gruppo sono stati inclusi i 12 (14.1%) soggetti nei quali i livelli di BMI non si sono ridotti dopo 12 mesi di trattamento; nel secondo

gruppo, i 37 (43.5%) soggetti diabetici in cui la riduzione del BMI è risultata inferiore o uguale a 4 kg/m^2 (mediana di riduzione del BMI); nel terzo gruppo, i 36 (42.4%) soggetti in cui il trattamento con liraglutide ha determinato una riduzione del BMI $> 4 \text{ kg/m}^2$. Gli uomini e le donne erano ugualmente distribuiti nei gruppi (dati non mostrati). Dopo 12 mesi di trattamento, in tutti e tre i gruppi di pazienti si è osservata una riduzione dei valori di glicemia a digiuno, HbA1c, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo non HDL, trigliceridi e Visceral Adiposity Index ed un aumento dei livelli di colesterolo HDL, senza differenze significative tra i gruppi. Anche i livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica si sono ridotti dopo i dodici mesi di trattamento con liraglutide, senza differenze tra i tre gruppi. Inoltre, anche nel primo gruppo, in cui il BMI e la circonferenza vita risultavano, in media, aumentati di 7 kg/m^2 e 4.5 cm , rispetto al basale, è stato riscontrato un significativo miglioramento di tutti i parametri in studio, paragonabile a quello osservato nei gruppi in cui vi era un decremento ponderale.

Effetto del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare negli uomini e nelle donne partecipanti allo studio

Quando abbiamo considerato l'effetto del trattamento con liraglutide negli uomini e nelle donne separatamente (Tabella 4), è stato osservato come la riduzione dei livelli di trigliceridi fosse maggiore negli

Tabella 4. Effetto sui parametri in studio del trattamento con liraglutide per 12 mesi negli uomini e nelle donne partecipanti allo studio.

	Uomini	Donne	P
n (%)	47 (55.3)	38 (44.7)	
BMI (kg/m^2)	-2.67 ± 5.24	-4.16 ± 8.16	-
Peso (Kg)	-7.93 ± 14.90	-10.80 ± 20.31	-
circonferenza vita (cm)	-7.36 ± 14.99	-9.66 ± 14.25	-
PAS (mmHg)	-17.13 ± 13.82	-13.29 ± 12.26	-
PAD (mmHg)	-9.47 ± 8.98	-8.16 ± 8.58	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	-42.00 ± 47.07	-54.76 ± 45.73	-
HbA1c (%)	-1.46 ± 1.29	-1.72 ± 1.36	-
Colesterolo totale (mg/dl)	-33.83 ± 42.69	-23.87 ± 46.94	-
Colesterolo HDL(mg/dl)	$+10.31 \pm 9.61$	$+10.39 \pm 12.60$	-
Colesterolo LDL(mg/dl)	-40.69 ± 9.32	-47.82 ± 9.51	0.0008
Colesterolo non HDL (mg/dl)	-43.96 ± 41.24	-34.26 ± 47.05	-
Trigliceridi (mg/dl)	-77.64 ± 83.23	-44.37 ± 44.25	0.03
Visceral Adiposity Index	-2.04 ± 2.06	-1.34 ± 1.31	-
Creatinina (mg/dl)	$+0.02 \pm 0.21$	$+0.01 \pm 0.15$	-

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica. Sono mostrati i valori di P significativi.

uomini rispetto alle donne ($P=0.03$), mentre quella del colesterolo LDL era di maggiore entità nelle donne rispetto all'altro sesso ($P=0.0008$). Gli altri parametri in studio mostravano un andamento simile nei due generi (Tabella 4).

Conclusioni

Nel diabete mellito di tipo 2 l'iperglicemia, l'obesità e l'ipertensione arteriosa svolgono un ruolo fondamentale nella progressione della malattia e soprattutto nello sviluppo delle complicanze che possono compromettere la qualità e la durata della vita dei pazienti, quali le malattie cardiovascolari. Infatti, come riportato da linee guida italiane⁽¹⁰⁾ ed internazionali^(11,12), nella gestione del paziente diabetico non è sufficiente raggiungere valori ottimali di HbA1c, ma è fondamentale trattare tutti i fattori di rischio CVD ed in particolare il peso corporeo, la pressione arteriosa e il profilo lipidico. Alla luce di queste considerazioni, lo sviluppo di nuove terapie ipoglicemicizzanti è stato rivolto anche alla capacità di migliorare i parametri metabolici e cardiovascolari legati alla malattia diabetica. Liraglutide ha dimostrato di ridurre in maniera efficace l'HbA1c, al pari di altri farmaci ipoglicemicizzanti e nel contempo ha dimostrato di ridurre il peso corporeo di circa 3 kg, senza aumentare il rischio di ipoglicemia⁽¹³⁻¹⁷⁾. Questo farmaco, così come altri della stessa famiglia, ha inoltre suscitato interesse per la possibilità di ridurre il rischio CVD. Al di là delle evidenze *in vitro* e quelle provenienti da studi animali^(18,19), tale azione potrebbe essere imputata alla riduzione di alcuni fattori di rischio extraglicemici.

Nel nostro studio, il trattamento con liraglutide, al dosaggio di 1.2 mg/die e 1.8 mg/die, in associazione al trattamento ipoglicemicizzante in corso, si è rivelato in grado, dopo dodici mesi, di ridurre in maniera significativa l'HbA1c, la pressione arteriosa sisto-diastolica, i livelli di colesterolo totale, colesterolo non HDL, trigliceridi e colesterolo LDL, e aumentare i livelli di colesterolo HDL. Il trattamento con liraglutide determinava quindi un miglior compenso glicometabolico, accompagnato da una significativa riduzione di altri fattori di rischio, che non era imputabile alla variazione del peso corporeo. È da rilevare, inoltre, l'importante riduzione della pressione arteriosa sistolica che sembra anch'essa non dipendere strettamente dalla perdita di peso corporeo. Infatti, dopo aver suddiviso in terzili di variazione ponderale la nostra popolazione, non vi erano differenze significative tra chi aveva una perdita di peso modesta o nulla e chi, invece, mostrava una cospicua riduzione del BMI, anche se l'effetto sulla pressione arteriosa risultava molto più evidente nei pazienti con una riduzione maggiore del BMI. Questo dato suggerisce che la riduzione della pressione

arteriosa non sia legata alla perdita di peso, se non per variazioni molto grandi di BMI.

I nostri risultati sono concordanti con quanto emerso recentemente in letteratura, confermando gli effetti che entrambi i GLP-1 Ras esplicano sui principali markers di rischio CVD⁽²⁰⁾. È importante notare come questi effetti siano stati osservati nella nostra corte di pazienti ambulatoriali e quindi non "selezionati" per la partecipazione ad un trial clinico e come l'effetto fosse di *add on* alla terapia ipolipemizzante e anti ipertensiva in atto. Infatti, per evitare l'effetto confondente di variazioni terapeutiche in pazienti politrattati come i pazienti diabetici ambulatoriali, un requisito per l'ingresso nello studio era la stabilità della terapia ipolipemizzante e antiipertensiva nei 6 mesi precedenti e durante tutto il follow-up dello studio.

Inoltre, i nostri dati indicano come un trattamento prolungato ad un anno sia ancora efficace su tutti i parametri esplorati e come tali effetti benefici siano paragonabili negli uomini e nelle donne con diabete.

Tali effetti sono indipendenti dalla variazione ponderale e aggiuntivi rispetto a qualsiasi terapia ipoglicemicizzante, ipolipemizzante o antiipertensiva in corso, dal momento che questa non è stata modificata nei dodici mesi di follow-up.

Infine, nel nostro studio, la terapia con liraglutide ha anche determinato il miglioramento del Visceral Adiposity Index, un possibile predittore indipendente di rischio cardiometabolico⁽²¹⁾, senza evidenza di una differenza di genere.

In conclusione, i nostri risultati confermano l'efficacia clinica del trattamento con liraglutide nel compenso glicometabolico, e indicano un effetto positivo sui principali fattori di rischio CVD in maniera indipendente dalla riduzione del peso corporeo. Resta pertanto da valutare se tali effetti si traducano in una riduzione degli eventi cardiovascolari in questa popolazione.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 11: 368(9548): 1696-705, 2006.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132(6): 2131-57, 2007.
4. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 10: 344: d7771, 2012.
5. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Inve-

- stigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 36(6): 843-54, 2012.
6. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide) (ELIXA) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01147250>.
 7. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSyStudyGroup. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 33(4): 920-2, 2010.
 8. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *19; 10: 183, 2011.*
 9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 499-502, 1972.
 10. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica 71-80, 2009-2010 www.aemmedi.it.
 11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl. 1): S28-32, 2013.
 12. International Diabetes Federation 2012, Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. 72-80, 2012.
 13. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373(9662): 473-81, 2009.
 14. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32(1): 84-90, 2009.
 15. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32(7): 1224-30, 2009.
 16. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52(10): 2046-55, 2009.
 17. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374(9683): 39-47, 2009.
 18. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract* 73(1): 107-10, 2006.
 19. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 47(5): 806-15, 2004.
 20. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24(1): 275-86, 2008.
 21. Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidoun Prof AF. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol* 7: 11-20, 2012.

