

L'aggiunta della liraglutide alla terapia insulinica migliora il controllo glicemico, riduce il peso corporeo ed il fabbisogno insulinico nei diabetici tipo 2 obesi



A. Maioli Castriota Scanderbech
antonio.maioli@ospedalesancarulo.it

U.O.D. di Diabetologia, A.O.R. San Carlo, Potenza

Parole chiave: Liraglutide, Obesità addominale, Terapia insulinica, Riduzione di peso

Key words: Liraglutide, Abdominal obesity, Insulin therapy, Body weight reduction

Il Giornale di AMD, 2013; 16:352-354

Riassunto

Abbiamo voluto verificare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta della Liraglutide alla terapia insulinica in corso in un gruppo di pazienti affetti da DM T2 con obesità addominale in cattivo controllo glico-metabolico. A tale scopo sono stati selezionati 84 pazienti di cui un gruppo in trattamento con insulina a cui veniva aggiunta la Liraglutide ed un secondo gruppo che invece continuava la sola terapia insulinica, titolando la dose necessaria al raggiungimento del controllo glicemico. L'osservazione è durata 12 settimane. All'inizio ed al termine dello studio sono stati controllati i valori di emoglobina glicata (HbA1c), i valori di glicemia a digiuno e post-prandiali, la dose totale di insulina utilizzata, il peso corporeo, la circonferenza vita, gli episodi di ipoglicemia e gli eventi avversi. L'aggiunta della Liraglutide ai pazienti diabetici tipo 2 obesi insulinotrattati ha migliorato il controllo glicemico richiedendo minore fabbisogno insulinico con riduzione degli eventi ipoglicemici e riduzione significativa del peso corporeo e della circonferenza vita rivelandosi una buona opzione terapeutica in questi pazienti.

Summary

We wanted to assess the efficacy and safety of the addition of Liraglutide to insulin therapy being performed in a group of patients with T2 DM with abdominal obesity and in poor glyco-metabolic control. For this purpose were selected 84 patients referred to a group to which was added the Liraglutide to insulin therapy and a second group that instead continued therapy alone insulin, titrating the dose required to achieve glycaemic control. Observation lasted 12 weeks.

At the beginning and at the end of the study were controlled glycated haemoglobin values, the value of fasting and post prandial blood glucose, the total dose of insulin, body weight, waist circumference, episodes of hypoglycaemia and adverse events. The addition of Liraglutide patients with obese type 2 diabetes treated with insulin has improved glycaemic control by requiring less insulin needs with a reduc-

tion in hypoglycaemic events and significant reduction in body weight and waist circumference revealing a good therapeutic option in these patients.

Introduzione

La prevalenza sia dell'obesità che del diabete mellito è in rapido aumento nel mondo⁽¹⁾. L'obesità, specie quella di tipo viscerale, incrementa il rischio di sviluppare il Diabete tipo 2, l'ipertensione e l'aterosclerosi suggerendo che i pazienti obesi con DM T2 sono ad alto rischio cardiovascolare⁽²⁾.

I pazienti obesi con DM T2 possono richiedere la terapia insulinica per migliorare il proprio controllo glicemico. Il trattamento con insulina si accompagna comunemente ad ipoglicemia ed aumento di peso, determinato da incremento della massa grassa con ulteriore peggioramento dell'insulino-resistenza.

La circonferenza vita rappresenta un importante predittore di rischio cardiovascolare; l'aumento di 1 cm della circonferenza vita è associato ad un incremento del rischio del 2% di sviluppare eventi cardiovascolari⁽³⁾.

La **liraglutide** è un agonista recettoriale del GLP-1, una nuova classe di farmaci usati nella terapia del DM T2; essi migliorano l'iperglicemia potenziando la secrezione pancreatica di insulina e riducendo la secrezione del glucagone^(4,5) ec inoltre rallentano lo svuotamento gastrico, inducono un aumento della sazietà facilitando il calo ponderale⁽⁶⁾.

In **Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD)** 1-6 trials è stato dimostrato un calo significativo della HbA1c determinato dal miglioramento sia della glicemia a digiuno che di quella post-prandiale⁽⁷⁻⁸⁾.

Il trattamento con Liraglutide ha determinato inoltre un calo del peso corporeo ed una riduzione della massa grassa viscerale⁽⁹⁻¹¹⁾.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati.

| | Gruppo A (Liraglutide + insulina) n = 42 | Gruppo B (Solo insulina) n = 42 | P |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|----|
| Età (anni) | 51.2 +/- 10.5 | 52.7 +/- 10.8 | ns |
| Sesso (M / F) | 26/16 | 24/18 | ns |
| Durata del diabete (anni) | 9.1 +/- 3.6 | 8.9 +/- 3.6 | ns |
| Peso corporeo (kg) | 88.6 +/- 11.8 | 86.3 +/- 10.3 | ns |
| BMI (kg/mq) | 30.4 +/- 3.2 | 30.3 +/- 3.0 | ns |
| Circonferenza vita (cm) | 105.6 +/- 12.6 | 104.6 +/- 10.5 | ns |
| HbA1c (%) | 8.79 +/- 0.86 | 8.69 +/- 0.91 | ns |
| Sulfoniluree | 7 (16.7%) | 9 (21.4%) | ns |
| Glitazoni | 17 (40.5%) | 14 (33.3%) | ns |
| Inibitori dell'alfa-glucosidasi | 15 (35.7%) | 13 (31.0%) | ns |
| Glinidi | 16 (38.1%) | 13 (31.0%) | ns |
| Metformina | 25 (59.5%) | 27 (64.3%) | ns |
| Dose totale di insulina /di (UI) | 41.2 +/- 17.4 | 41.6 +/- 16.5 | ns |
| Glargine | 11 (26.2%) | 13 (31.0%) | ns |
| Levemir | 18 (42.9%) | 14 (33.3%) | ns |
| Insulina premiscelata (30/70) | 13 (31.0%) | 15 (35.7%) | ns |

Scopo

Abbiamo voluto verificare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta della **liraglutide** alla terapia insulinica in un gruppo di pazienti affetti da DM T2 con Obesità addominale in cattivo controllo glico-metabolico.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati 84 pazienti (50 maschi e 34 femmine) affetti da DM T2 da piu' di 10 anni in trattamento insulinico associato a terapia con ipoglicemizanti orali, di eta' media 52,7 +/- 10,8 anni, con BMI di 30,4 +/- 3,2 kg/mq, WHR di 10,5 +/- 12,6 cm, HbA1c di 8,79 +/- 0,86% (Tabella 1). I pazienti sono

stati suddivisi in due gruppi: un primo **gruppo A** in cui al trattamento con Insulina veniva aggiunta la **liraglutide** alla dose di 0,6 mg /di sc x 7 giorni poi 1,2 mg /di sc; un secondo **gruppo B** che continuava la sola terapia insulinica titolando la dose necessaria al raggiungimento del controllo glicemico. L'osservazione è durata 12 settimane. All'inizio ed al termine dello studio sono stati controllati i valori medi di emoglobina glicata, di glicemia a digiuno e post-prandiale, la dose totale di insulina utilizzata, il peso corporeo, la circonferenza vita, gli episodi di ipoglicemia.

Risultati

Al termine dello studio la riduzione media della HbA1c tra il gruppo A ed il gruppo B non è stata diversa in modo significativo (1,9% vs 1,7% p < 0,05). Tuttavia la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il goal di HbA1c < 7% senza aumento di peso ed episodi di ipoglicemia è stato significativamente maggiore nel gruppo A (67%) rispetto al gruppo B (19%) (Figura 1).

Nel gruppo A si è registrata una riduzione significativa del peso corporeo (5,62 kg p < 0,01) della circonferenza vita (5,70 cm p < 0,01) del BMI (1,39 kg/mq p < 0,01) (Figure 2, 3, 4) ed una riduzione della dose totale di insulina somministrata del 66% rispetto al basale, passando da 41,2 +/- 17,4 U/di a 14,0 +/- 12,5 U/di (p < 0,001) mentre nel gruppo B la dose to-

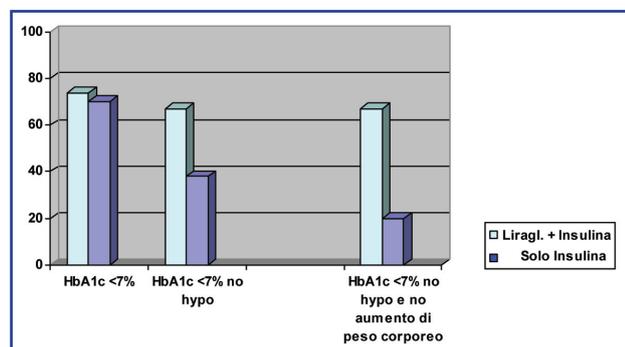


Figura 1. Percentuale di pazienti che raggiungono il goal di HbA1c < 7% senza episodi di ipoglicemia e senza aumento del peso corporeo.

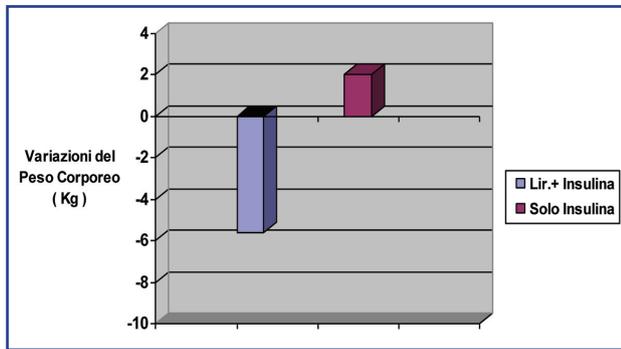


Figura 2.

tale di insulina si è incrementata del 28% passando da 41,6% +/- 16,5% U/di a 53,5% +/- 16,8% U/di (p < 0,001). L'incidenza degli eventi ipoglicemici è stata piu' bassa nel gruppo A (12%) rispetto al gruppo B (31%) anche se nel primo gruppo sono stati piu' comuni i disturbi gastro-intestinali (57%) quali nausea, vomito, diarrea peraltro transitori.

Conclusioni

L'aggiunta della **Liraglutide** nei pazienti diabetici di Tipo 2 obesi insulino-trattati migliora il controllo glicemico richiedendo minore fabbisogno insulinico, con e riduzione degli eventi ipoglicemici e riduzione significativa del peso corporeo e della circonferenza vita, rivelandosi un'opzione terapeutica di elevato interesse.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the developing world growing challenge. *N Engl J Med* 356: 213-215, 2007.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Atheroscl Thromb Vasc Biol* 24 (1): 29-33, 2004.
- de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist - to - hip ratio as predictors of cardiovascular even: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 28: 850-856, 2007.
- Flint A, Kapitza C, Hindsberger C, Zdravkovic M. The once - daily human glucagon - like peptide - 1 (GLP-1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients. *Adv Ther* 28: 213-226, 2011.
- Holst JJ, Vilsboll TT, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 15 (1-2): 127-136, 2009.
- Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin - based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15 (1-2): 127-136, 2009.

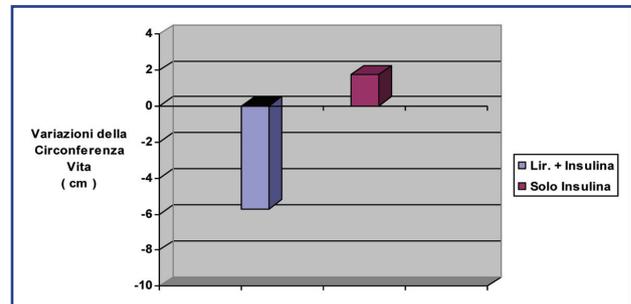


Figura 3.

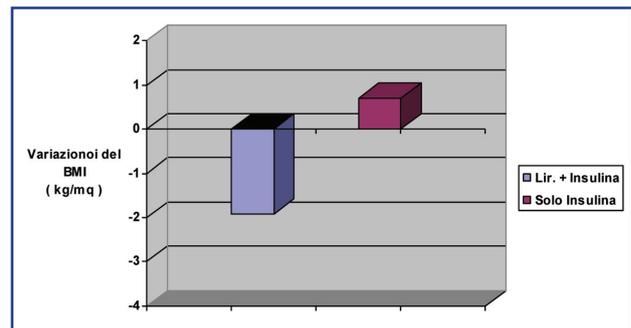


Figura 4.

- Marre M, Shaw J, Branle M, Bekkar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravovic M, Le Thi TD, Colagiuri S. LEAD - 1 SU study group: Liraglutide, a once - daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD - 1 SU). *Diabet Med* 26: 268-278, 2009.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Bolonde 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: 39 47, 2009.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Daring 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 (LEA -2 study). *Diabetes Care* 32: 84-90, 2009.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia - Hernandez PA, Rodriguez - Pattzi H, Plvera - Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B. LEAD - 3 Study Group: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes: a randomised, 52 - weeks, phase III, double - blind, parallel-treatment trial (LEAD-3 study). *Lancet* 373: 473-481, 2009.
- Inoue K, Maeda N, Kashine S, Fujishima J, Kozawa J, Hiuge - Shimizu A, Okita K, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite and food preference: a pilot study of obese patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetol* 10: 109-118, 2011.