

2. Scionti L, Norgiolini R, Ciabattini P et al. Lower extremity amputations in diabetic and non diabetic patients in Umbria, Italy. *Diab Nutr Metab* 11:188-93, 1998.
3. Procedura per l'individuazione delle amputazioni agli arti inferiori fra i diabetici attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera. Anichini R, Aiello A, Maggini M et al. [http://www.gruppopede.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=106:indagini-epidemiologiche-sulle-amputazioni-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60](http://www.gruppopede.it/index.php?option=com_content&view=article&id=106:indagini-epidemiologiche-sulle-amputazioni-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60). Accesso del 20 giugno 2013.
4. Most RS., Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 6:87-91, 1983.
5. Deerochanawong C, Home PD, Alberti KGMM. A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabetic Med.* 9:942-46, 1992.
6. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 152:610-16, 1992.
7. Reiber G.E, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus: a case control study. *Ann Intern Med* 117:97-105, 1992.
8. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients: a population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 16:16-20, 1993.
9. Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P et al. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:331-36, 2002.
10. WHO and IDF Europe. Diabetes care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *G Ital Diabetol* 10 (Suppl):143-44, 1990.
11. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 60:763-71, 1986.
12. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB et al. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 43:844-47, 2000.
13. van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D et al. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 27:1042-46, 2004.
14. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF et al. Diabetes and non-diabetes related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 31:459-63, 2008.
15. Krishnan S, Nash F, Baker N et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 31:99-101, 2008.
16. Wang J, Imai K, Engalgau MM et al. Secular trends in diabetes-related preventable hospitalizations in the United States, 1998-2006. *Diabetes Care* 32:1213-17, 2009.
17. Li Y, Burrows NR, Gregg EW et al. Declining rates of hospitalization for nontraumatic lower extremity amputations in the diabetic population aged 40 years or older: U.S., 1988-2008. *Diabetes Care* 35:273-77, 2012.
18. Trautner C, Haastert B, Spraul M et al. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990-1998. *Diabetes Care* 24:855-59, 2001.
19. Vamos EP, Bottle A, Majeed A et al. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005. *Diabetes Res Clin Pract* 87:275-82, 2010.
20. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME et al. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care* 33:2592-97, 2010.
21. Svensson H, Apelqvist J, Larsson J et al. Minor amputation in patients with diabetes mellitus and severe foot ulcers achieves good outcomes. *J Wound Care* 20:261-74, 2011.
22. Faglia E, Clerici G, Caminiti M et al. Mortality after major amputation in diabetic patients with critical limb ischemia who did and did not undergo previous peripheral revascularization. Data of a cohort study of 564 consecutive diabetic patients. *J Diabetes Complications* 24:265-69, 2010.
23. Sandnes DK, Sobel M, Flum DR. Survival after lower-extremity amputations. *J Am Coll Surg* 199:394-402, 2004.
24. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D et al. Perioperative and long-term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and non-diabetics. *Anesth Analg* 100:1241-47, 2005.
25. Stone PA, Flaherty SK, Abu Rahma AF et al. Factors affecting perioperative mortality and wound-related complications following major lower extremity amputations. *Ann Vasc Surg* 20:209-16, 2006.
26. Papazafropoulou A, Tentolouris N, Soldatos R-P et al. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1996 to 2005 in a tertiary hospital population: a 3-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 23:7-11, 2009.
27. Izumi Y, Satterfield K, Lee S et al. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation. *Diabetes Res Clin Pract* 83:126-31, 2009.
28. Icks A, Scheer M, Morbach S et al. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation. Survival in a population-based 5-year cohort in Germany. *Diabetes Care* 34:1350-54, 2011.

## La corretta fenotipizzazione del paziente diabetico migliora l'efficacia del trattamento con liraglutide. Analisi retrospettiva della pratica clinica dell'Ambulatorio diabetologico del Dipartimento Cure Primarie (DCP) del distretto di Parma

M.C. Cimicchi

mcimicchi@ausl.pr.it



Unità Operativa Semplice Ambulatorio di Diabetologia, Dipartimento Cure Primarie Distretto di Parma, AUSL Parma

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Terapia del diabete tipo 2, Liraglutide

**Key words:** Diabetes mellitus, Diabetes mellitus therapy, Liraglutide

### Riassunto

*Per verificare l'efficacia della pratica clinica quotidiana abbiamo valutato retrospettivamente gli outcomes del trattamento con Liraglutide in pazienti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico, afferenti alla nostra struttura ambulatoriale e non preventivamente selezionati.*

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

Sono stati esaminati 34 soggetti (16 M, 18 F, età  $56 \pm 9$  aa) nei quali è stata utilizzata Liraglutide 1.2 e 1.8 mg in associazione a metformina e/o a sulfanilurea, glinide e/o pioglitazone.

Utilizzando i dati del follow up AIFA abbiamo valutato peso corporeo, BMI, circonferenza addominale, HbA1c, glicemia a digiuno, assetto lipidico e PA a 4,8 (15 pz) e 12 mesi (12 pz).

A 12 mesi abbiamo osservato in tutti i soggetti riduzione di HbA1c, del peso, del BMI e della circonferenza addominale; il miglior decremento ponderale a 8 mesi si è ottenuto nel gruppo con BMI basale  $< 34$  kg/m<sup>2</sup>, il miglior  $\Delta$  di riduzione di HbA1c nei soggetti con durata di malattia non  $> 10$  anni e con BMI  $\leq 34$  kg/m<sup>2</sup>.

I nostri dati confermando l'efficacia del trattamento con Liraglutide ne suggeriscono una sua scelta precoce associata a corretta fenotipizzazione del paziente escludendo BMI troppo elevati ed eccessiva durata di malattia.

## Summary

To verify the effectiveness of daily clinical practice we retrospectively evaluated the outcomes of treatment with liraglutide in patients with type 2 diabetes in poor metabolic control related to our outpatient facility and not previously selected

We evaluated 34 subjects (16 M, 18 F, age  $56 + 9$  aa) treated with liraglutide 1.2 and 1.8 mg add-on to metformin and/or sulfonilurea, glinide and/or pioglitazone.

We registered body weight, BMI, waist circumference, HbA1c, fasting blood glucose, lipid profile and arterial pressure at baseline and after 4, 8 (15 pt) and 12 months (12 pt) of treatment.

After 12 months we observed in all subjects reduction of HbA1c, weight loss, and reduction of BMI and waist circumference.

The best weight reduction at 8 months was achieved in the group with baseline BMI  $< 34$  kg/m<sup>2</sup>, the best  $\Delta$  reduction in HbA1c in patients with duration of disease  $> 10$  aa and with BMI  $< 34$  kg/m<sup>2</sup>.

Our data confirm the effectiveness of treatment with liraglutide and suggest its early use associated with proper phenotyping of the patient excluding BMI too high and excessive duration of the disease.

## Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica caratterizzata dal progressivo declino della funzione  $\beta$ -cellulare determinata da un deficit relativo di secrezione insulinica, che in genere evolve nel tempo<sup>(1)</sup> portando al deterioramento del quadro metabolico oltre che all'insorgenza di complicanze micro e macro vascolari.

Lo stretto controllo glicemico e la riduzione dei valori dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) riducono la progressione della malattia, il rischio di insorgenza di retinopatia e di nefropatia oltre che il loro aggravamento; il trattamento intensivo del diabete è però gravato da un elevato rischio di ipoglicemia<sup>(2)</sup>.

La principale sfida della terapia del paziente con diabete tipo 2 è quindi rappresentata dalla necessità di mantenere un buon controllo metabolico per minimiz-

zare il rischio cardiovascolare e le complicanze microangiopatiche.

È necessario preservare nel tempo la funzionalità della beta cellula senza incorrere in episodi ipoglicemici e senza determinare l'incremento ponderale che come già evidenziato nell'UKPDS<sup>(3)</sup> si verifica nei soggetti trattati intensivamente con secretagoghi o, più marcatamente, con terapia insulinica.

Il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito di tipo 2 è la metformina da associare sempre ad un corretto stile di vita; successivamente qualora non si raggiungano gli obiettivi individuali di adeguato controllo metabolico vi è indicazione alla terapia combinata con differenti classi di ipoglicemizzanti orali<sup>(4,5)</sup>.

Il trattamento ipoglicemizzante infatti deve essere adattato in ogni paziente così come gli obiettivi di compenso; più intensi e con valori di HbA1c inferiori a 7% nei giovani adulti con breve durata di malattia; meno stringenti e con valori di HbA1c 7-8% nei soggetti con diabete di durata superiore a 10 anni soprattutto se in presenza di comorbidità o di precedenti eventi cardiovascolari<sup>(5)</sup>.

L'associazione della metformina a sulfanilurea, glinidi o glitazone così come ad insulina è efficace in termini di riduzione della emoglobina glicosilata, ma può determinare il già sottolineato incremento ponderale<sup>(3)</sup> e/o aumentare il rischio di ipoglicemia<sup>(6)</sup>.

La Liraglutide unico analogo del glucagon like peptide 1 (GLP-1) attualmente disponibile<sup>(7-9)</sup> è un farmaco ad azione incretinomimetica con una omologia del 97% rispetto al GLP-1 nativo che può rappresentare in associazione ad altro farmaco ipoglicemizzante una soluzione terapeutica adeguata nel paziente non più compensato con la sola metformina riducendo, come dimostrato dagli studi LEAD<sup>(10-16)</sup>, l'emoglobina glicosilata e la glicemia a digiuno (FPG) senza rischio ipoglicemico e con decremento del peso corporeo e del BMI.

La liraglutide disponibile dal Dicembre 2010 è un farmaco sottoposto a monitoraggio AIFA ed è indicata nei pazienti con diabete tipo 2 in compenso non ottimale in mono somministrazione giornaliera in associazione a dieta, attività fisica e terapia antidiabetica orale classica.

## Scopo del lavoro

Valutare, in una popolazione ambulatoriale non selezionata affetta da diabete tipo 2 scompensato, i risultati della terapia con Liraglutide in associazione utilizzando, in uno studio osservazionale retrospettivo, i parametri antropometrici e metabolici previsti nel follow up del monitoraggio AIFA.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati relativi alle caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete tipo 2 trattati con Liraglutide presso l'Ambulatorio dia-

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione e follow up a 4, 8 e 12 mesi.

	BASALE	4 mesi	8 mesi	12 mesi	Δ 4 mesi	Δ 8 mesi
N	34	28	21	12	28	21
Sex M/F %	47-53% (n 16/18)					
Age (years)	56,09 (±9.6)					
DD (years)	9 (±5.5)					
HbA1c %	8,8 (±0.9)	7,7±1,15	7,6±1,11	7,8±1,58	-1,05(±1,31) p<0,001	-1(±61,42) p<0,001
FPG (mg/dl)	176,6 (±41.1)	148,3±33,68	129,2± 35,24	149,8± 52,90	-23,9(±38,22) p<0,03	-49,7(±44) p<0,001
Weight (Kg)	102,9 (±22)	97,2±16,99	96,6±17,66	94±22,32	-2,7(±2,99) p<0,001	-3,4(±3,32) p<0,001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,8 (±4.7)	33,9 ±4,95	34,8± 5,73	34,2±6,44	-1,2(±1,14) p<0,001	-1,4(±1) p<0,001
Waist (cm)	119,6 (±18.2)	114,6±11,87	108,7± 24,06	107,5±12,43	-2,5 (±10,63) p<0,01	-9,4(±19,1) p<0,02
Tot chol (mg/dl)	191(±37.7)	182,9±43,42	191,67±36,11	167±17,33	-14,4(±30,66) p=0,1	-5(±24,25) p=0,4
HDL (mg/dl)	45 (±12.2)	39,2±8,18	50,92±12,76	41±13,55	-0,9(±6,18) p=0,9	1,4(±9,16) p=0,6
LDL (mg/dl)	107,8 (±34.2)	101,9±35,44	102,5±28,67	80,6±19,94	-14,9(±28,99) p=0,09	-5,3(±18,08) p=0,4
TG (mg/dl)	190,5 (±92.4)	215,2±126,94	172,9±101	191,8±62,13	5,79(± 87,71) p=0,8	-9,1(±57,47) p=0,5
SBP (mmHg)	132 (±13.4)	126,9±13,46	126,4± 9,89	134,5±14,05	-2,5(±11,87) p=0,2	-7,3(± 20,98) p=0,2
DBP (mmHg)	80,6 (±8.1)	76,4±6,55	75±8,55	78,6±6,36	-2,5(±5,26) p=0,05	-6,5(±10,49) p=0,05

betologico del Dipartimento Cure Primarie (DCP) del Distretto di Parma; oltre al trattamento ipoglicemizzante utilizzato sono stati valutati gli outcomes glicemici (HbA1c e FPG), il peso corporeo, il BMI e la circonferenza vita oltre che i valori pressori e l'assetto lipidico.

Sono stati presi in esame 34 pazienti (16 M, 18 F) con età media 56 ± 9,6 anni, e durata media di malattia 9 ± 5,5 anni (range 2 - 26 anni); il monitoraggio di tutti i parametri è stato effettuato al basale e dopo 4 (28 pz), 8 (21 pz) e 12 mesi (12 paz) dall'inizio del trattamento con liraglutide.

Non tutti i soggetti avevano concluso il periodo di osservazione a 8 e 12 mesi al momento della valutazione dei dati (Tabella 1).

Analisi statistica: le variabili descrittive continue sono espresse con media ± SD e quelle ordinali come percentuale. I dati pre e post trattamento sono stati analizzati con il Wilcoxon test mentre quelli di confronto tra più gruppi sono stati analizzati con il test di Kruskal-Wallis.

Sono stati considerati i livelli di significatività per p < 0.05. Tutte le analisi sono state condotte con SPSS.

## Risultati

Tutti i soggetti esaminati erano in cattivo controllo metabolico con HbA1c 8.8 % ± 0.9, glicemia a digiuno (FPG) 176.6 ± 41.1 mg/dl, peso corporeo 102.9 ± 22 kg, BMI 35.8 ± 4.7 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza addominale (C.V) 119.6 ± 18.2 cm, colesterolo totale (TOT-col) 191 ± 37.7 mg/dl, colesterolo HDL (HDL) 45 ± 12.2 mg/dl, colesterolo LDL (LDL) 107.8 ± 34.2 mg/dl, trigliceridi (TG) 190.5 ± 92.4 mg/dl, pressione arteriosa sistolica (SBP)

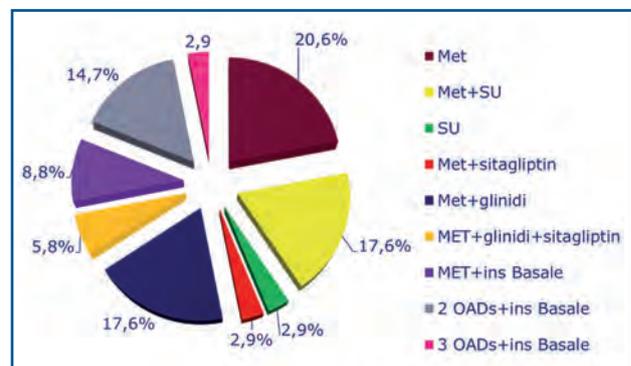
132 ± 13.4 mmHg e pressione arteriosa diastolica (DBP) 80.6 ± 8.1 mmHg (Tabella 1).

I pazienti provenivano da differenti terapie a conferma di una scarsa selezione degli stessi (Figura 1).

Il 50 % dei pazienti ha assunto Liraglutide 1.2 mg die in duplice terapia e nel 44.1% in triplice terapia. Liraglutide al dosaggio di 1.8 mg è stata utilizzata nel 5.8 % dei soggetti associata sia a duplice che a triplice terapia ipoglicemizzante.

In 29 soggetti la Liraglutide è stata associata a metformina, in 13 casi in mono somministrazione ed in 16 casi in duplice associazione con sulfanilurea o glinide o insulina, 1 paziente ha assunto Liraglutide 1.2 mg in associazione a pioglitazone e 2 pazienti in associazione con glinide.

Nel 94.1 % dei pazienti è stato mantenuto il dosaggio di Liraglutide pari a 1.2 mg giornalieri; solo 2 soggetti (5.8 %) hanno assunto Liraglutide 1.8 mg.



**Figura 1.** Terapie precedenti all'associazione con liraglutide.

Al termine dell'osservazione abbiamo registrato una riduzione significativa della HbA1c ( $p < 0,001$ ), della glicemia a digiuno ( $p < 0,001$ ), del peso corporeo ( $p < 0,001$ ), del BMI ( $p < 0,001$ ) e della circonferenza vita ( $p < 0,02$ ).

I migliori risultati in termini di significatività statistica sono stati evidenziati nel follow up a 4 e a 8 mesi (Figura 2).

A 4 mesi dall'inizio del trattamento infatti il 32 % dei pazienti ha raggiunto il target di HbA1c  $< 7\%$ ; lo stesso risultato è stato mantenuto dal 24% dei 21 pazienti valutati a 8 mesi e dal 15% dei 12 pazienti che hanno effettuato il follow up a 12 mesi.

A 4 mesi la terapia con Liraglutide 1.2 mg ha determinato una riduzione media di HbA1c di  $-1,05\% \pm 1,31$  ( $p < 0,001$ ), della glicemia a digiuno (FPG)  $-23,9 \pm 38,2$  mg/dl ( $p < 0,03$ ) del BMI  $-1,21 \text{ kg/m}^2 \pm 1,14$  ( $p < 0,001$ ), del peso corporeo  $-2,7 \text{ kg} \pm 2,9$  ( $p < 0,001$ ), e della circonferenza vita  $-2,5 \text{ cm} \pm 10,6$  ( $p < 0,01$ ). (Tabella 1)

A 8 mesi si confermano i risultati sull'HbA1c raggiunti nel primo follow up (glicata media 7,6 %); la glicemia a digiuno media è pari a 129,2 mg/dl con una ulteriore riduzione rispetto al basale di  $49,7 \text{ mg/dl} \pm 44$ , ( $p < 0,001$ ).

In tale periodo inoltre persiste il decremento del peso corporeo  $-3,4 \text{ Kg} \pm 3,3$  ( $p < 0,001$ ), del BMI  $-1,4 \text{ kg/m}^2 \pm 1,8$  ( $p < 0,001$ ), e della circonferenza vita  $-9,4 \pm 19,1 \text{ cm}$  ( $p < 0,02$ ) rispetto al basale. (Tabella 1)

Il follow up a 12 mesi è stato effettuato in soli 12 pazienti; al momento della registrazione dei dati infatti non tutto il campione esaminato aveva terminato l'anno di trattamento e 4 soggetti erano usciti dal follow up per modifica della terapia o per non compliance.

In questo periodo si è evidenziata una perdita di efficacia sulla riduzione dei valori dell'HbA1c e della glicemia a digiuno; mentre continua l'effetto positivo del trattamento con liraglutide sul peso corporeo ( $94 \pm 22,3 \text{ kg}$ ), sul BMI ( $34,2 \pm 6,44$ ) e sulla circonferenza addominale ( $107,5 \pm 12,4 \text{ cm}$ ) che, anche se solo lievemente, continuano a diminuire. (Tabella 1- Figura 2)

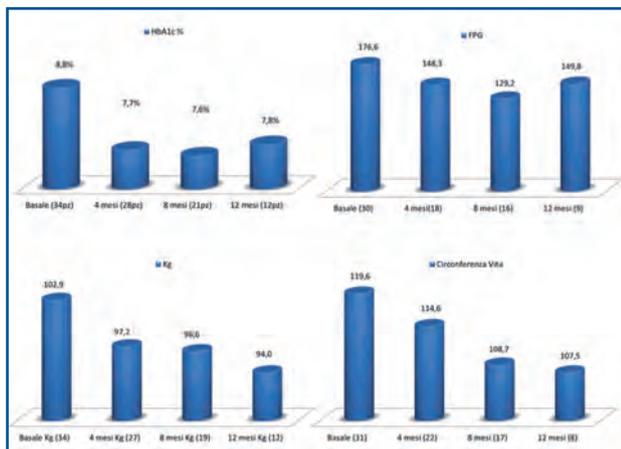


Figura 2. Riduzione dei valori di emoglobina glicosilata (HbA1c %), glicemia a digiuno (FPG mg/dl), peso corporeo (kg) e circonferenza vita (cm) dopo 4, 8 e 12 mesi di trattamento con liraglutide.

Dividendo la popolazione in terzi, a seconda del valore di HbA1c al basale  $< 8,3\%$ ,  $8,4-9,1\%$ ,  $> 9,2\%$ , abbiamo osservato una riduzione della emoglobina glicosilata tanto maggiore quanto più elevato era il valore al basale; questo risultato in linea con i dati della letteratura e a conferma del meccanismo d'azione glucosio dipendente della Liraglutide<sup>(17)</sup> (Figura 3).

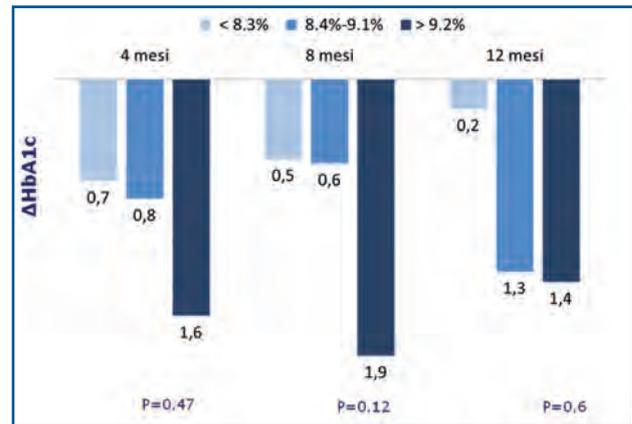


Figura 3. Variazione ( $\Delta$ ) dell'emoglobina glicosilata a 4, 8 e 12 mesi nelle diverse categorie di HbA1c basale.

Oltre agli indicatori richiesti dal monitoraggio AIFA abbiamo valutato nei diversi momenti del follow up anche l'assetto lipidico e la PA; entrambi i parametri hanno mostrato una tendenza alla riduzione anche se non statisticamente significativa. (Tabella 1).

Non abbiamo registrato eventi avversi nè ipoglicemie.

Dall'inizio del trattamento si sono verificati 5 drop out.

In 3 soggetti la sospensione della terapia è stata effettuata per scarsa compliance (rifiuto a proseguire la terapia iniettiva) al 4° e all' 8° mese, in 2 la terapia con Liraglutide è stata sospesa in assenza di un miglioramento del quadro metabolico, in 1 soggetto il trattamento è comunque proseguito per 12 mesi.

## Discussione

Lo scopo della nostra analisi è stato quello di valutare l'efficacia della terapia combinata Liraglutide-ipoglicemizzante orale in una popolazione ambulatoriale non selezionata con l'obiettivo principale di identificare gli eventuali sottogruppi di pazienti che potrebbero ricevere un maggior beneficio dal trattamento medesimo.

Abbiamo quindi stratificato la popolazione esaminata per durata di diabete; valore di HbA1c e BMI al basale oltre che per tipologia di terapia.

Il 44,1 % dei soggetti valutati aveva durata di diabete  $\leq 6$  anni; il 23,5 % fra 6 e 10 anni ed il 32,4 % era affetto da diabete da oltre 10 anni.

Il 35,3 % dei soggetti aveva BMI  $> 37 \text{ kg/m}^2$ ; il 20,6 % fra 34 e  $37 \text{ kg/m}^2$  e nel 44,1 % il BMI era  $\leq 34 \text{ kg/m}^2$  (Figura 4).

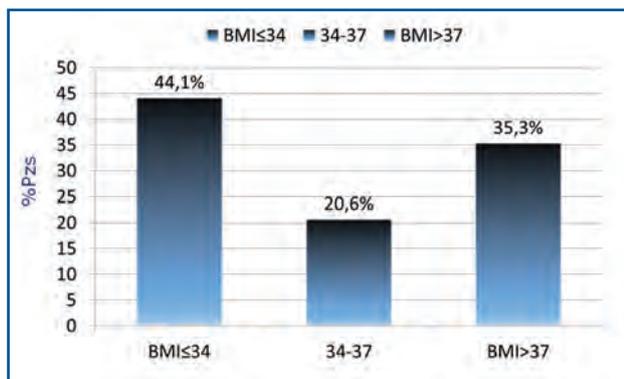


Figura 4. Distribuzione dei pazienti in terzili di BMI al basale.

Per quanto riguarda la riduzione del peso corporeo abbiamo osservato che a 4, 8 e 12 mesi i migliori risultati si sono ottenuti nel gruppo di soggetti con BMI basale < 34 kg/m<sup>2</sup>, nessun decremento ponderale si è mantenuto al controllo a 12 mesi nei soggetti che avevano al basale un BMI > 37 kg/m<sup>2</sup>.

Tale risultato, non del tutto chiaro dal punto di vista fisiopatologico, potrebbe essere ascrivibile non solo all'elevato BMI al basale ma anche allo scarso numero di soggetti valutati al follow up dei 12 mesi oltre che alla tipologia della terapia effettuata (Liraglutide in triplice associazione con metformina e secretagogo).

La durata della malattia è ugualmente un importante parametro da considerare all'inizio del trattamento; il miglior Δ di riduzione della emoglobina glicosilata (HbA1c) e della FPG infatti è stato osservato nei soggetti con durata di malattia inferiore a 10 anni oltre che con BMI < 34 kg/m<sup>2</sup>.

I pazienti in duplice terapia con metformina, (Liraglutide add on a metformina) hanno ottenuto riduzioni di emoglobina glicosilata e peso superiori rispetto ai gruppi in duplice terapia con glinide o a quelli in triplice terapia (Figura 5) a conferma che un trattamento precoce con Liraglutide permette di raggiungere obiettivi più soddisfacenti.

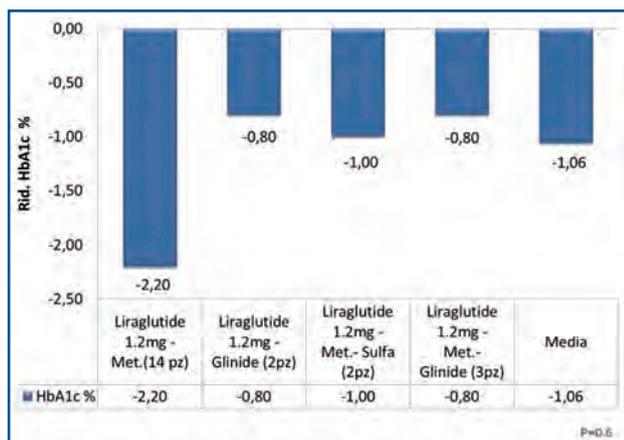


Figura 5. Variazione dell'emoglobina glicosilata a 8 mesi nelle diverse associazioni terapeutiche.

Il diabete tipo 2 è infatti una malattia progressiva che richiede l'intensificazione del trattamento nel tempo per evitare il declino della funzione beta cellulare; è quindi verosimile ipotizzare che i pazienti cui la Liraglutide è stata aggiunta in duplice o in triplice terapia e quindi più tardivamente potessero avere una peggiore funzionalità beta cellulare in quanto da più tempo in non adeguato compenso metabolico.

Al follow up dei 12 mesi il controllo metabolico sembra non migliorare ulteriormente; come già evidenziato il numero dei pazienti valutati è piuttosto esiguo e probabilmente tale da non essere utile per valide inferenze statistiche.

In tale periodo, infatti, la bassa percentuale (15%) di soggetti con HbA1c < 7 %, non è congruente con il differenziale di riduzione della stessa glicata che a 12 mesi presenta valori simili a quelli ottenuti a 4 e 8 mesi nei pazienti con HbA1c basale 8,4 - 9,1 % e soprattutto nel terzile con HbA1c > 9.2 % (rispettivamente - 1.6 % a 4 mesi, - 1,9 % a 8 mesi e - 1,4 % a 12 mesi).

Nello stesso periodo di osservazione la terapia con Liraglutide sembra perdere di efficacia sulla glicemia media a digiuno (FPG media 149.8 ± 52.9 mg) questo malgrado sia ugualmente mantenuto nel tempo il differenziale di riduzione della FPG. (- 23.8 mg/dl dopo 4 mesi (p = 0.03), - 49.7 mg/dl dopo 8 mesi (p = 0.001), -21.3 mg/dl dopo 12 mesi (p= 0.19)).

Non abbiamo osservato eventi avversi, né registrato episodi ipoglicemici nemmeno nei soggetti in cui la Liraglutide è stata somministrata in associazione a secretagoghi.

5 i drop out registrati: 3 soggetti hanno rifiutato di proseguire il trattamento iniettivo; in 2 pazienti la terapia con Liraglutide è stata interrotta per mancato miglioramento del quadro metabolico; in entrambi i casi si è iniziata terapia insulinica, a 8 mesi in un caso e a 12 mesi nell'altro.

## Conclusioni

L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con gli analoghi del GLP-1 sono note ed anche nei nostri pazienti abbiamo documentato come la terapia con Liraglutide porti ad un miglioramento del compenso metabolico con la riduzione di HbA1c, peso, BMI, circonferenza addominale e glicemia a digiuno senza registrare importanti effetti collaterali.

Nella nostra osservazione Liraglutide è stata usata in differenti categorie di pazienti e con differenti tipologie di terapie senza effettuare una "pre" selezione riguardo la durata del diabete, il grado di compenso metabolico, il valore del BMI e/o la tipologia di terapia utilizzata in precedenza.

I risultati clinici sono sostanzialmente adeguati; nella nostra pratica clinica "quotidiana" sono però migliori quelli ottenuti in quei pazienti che all'arruolamento presentavano una durata di malattia diabetica inferiore

a 10 anni, un BMI < 34 kg/m<sup>2</sup> ed erano in terapia con la sola metformina.

La constatazione che l'efficacia e la durata nel tempo della terapia con Liraglutide siano influenzate da una migliore riserva beta cellulare dovrebbero indurre quindi, anche e soprattutto nella pratica clinica abituale, ad abbandonare l'inerzia terapeutica e ad effettuare una precisa fenotipizzazione del paziente candidato ad un determinato trattamento terapeutico per ottenere un miglior risultato anche in termini di costo efficacia.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:493-500, 2005.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
3. Hermansen K, Mortensen LS. Body weight changes associated with anti hyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 30: 1127- 42, 2007.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1963-72, 2006.
5. Inzucchi SE, Bergenstal R M, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35: 1364-1379, 2012.
6. Cryer PE Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-948, 2002.
7. Nauck MA Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 124:S3-S18, 2011.
8. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 297:137- 40, 2009.
9. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 6 : 1608-1610, 2007.
10. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. 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*, 26:268-78, 2009.
11. Nauck MA, Frid A, Hermansen K, et al. 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* 3:84-90, 2009.
12. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP- 1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 32:1224- 30, 2009.
13. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. 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 controller trial. *Diabetologia* 52:2046-55, 2009.
14. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39-47, 2009.
15. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, et al. NN2211499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 9:417- 423, 2006.
16. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and body weight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 8:1016-1023, 2005.
17. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, et al. 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* 373:473-81, 2009.

## La struttura circadiana della pressione arteriosa diastolica nel diabete mellito e nell'ipertensione arteriosa essenziale



E. Matteucci, L. Della Bartola, C. Giampietro, C. Consani, O. Giampietro

elena.matteucci@med.unipi.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Parole chiave:** Diabete tipo 1, Diabete tipo 2, Ipertensione essenziale, Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, Ritmo circadiano

**Key words:** Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Essential hypertension, Ambulatory blood pressure monitoring, Circadian rhythm

## Riassunto

*Anomalie del profilo circadiano della pressione arteriosa sono state associate alla patologia cardiovascolare nel diabete mellito. Abbiamo precedentemente osservato che l'acrofase della pressione diastolica (DBP) di pazienti diabetici tipo 1 (T1D) era anticipata rispetto alla norma e tale ecfasia era più pronunciata nei pazienti con minore variabilità della frequenza cardiaca durante deep breathing test. Scopo del lavoro era*

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