

Utilizzo combinato di analoghi insulinici e liraglutide: esperienza clinica



R.G. Guarnieri, L. Pagano, F. Travaglio

francotravaglio@alice.it

SSD Diabetologia ASL Biella

Parole chiave: Liraglutide, Terapia insulinica, Terapia combinata

Key words: Liraglutide, Insulin therapy, Combination therapy

Riassunto

Più del 20% dei Pazienti affetti da DM tipo 2 sono attualmente trattati con terapia insulinica, con risultati insoddisfacenti su compenso e peso. La terapia combinata insulina e analoghi recettoriali del GLP-1 può essere un approccio alternativo interessante.

Scopo del lavoro. Valutare in un contesto di "real life" gli effetti del trattamento con Liraglutide alla dose di 1.2 mg per 16-20 settimane, aggiunto in sostituzione o in alternativa al trattamento con analogo insulinico prandiale, in Paz. con DM 2 in scarso compenso.

Metodi. Casistica: 26 Pazienti (42% M), età 62.5 anni (± 9.3), durata diabete 13.2 anni (± 6.3), HbA1c 8.6% (± 1.7), BMI 37 kg/m² (± 6.8), trattati con insulina basale (detemir o glargine) dose media 0.3 UI/Kg/die, analogo rapido (76%) a dose di 0.37 UI/Kg/die +/- ipoglicemizzanti orali. Intervento: inserimento in terapia di Liraglutide a 1.2 mg e sospensione dell'analogo insulinico rapido. Analisi: retrospettiva dei record della cartella ambulatoriale.

Risultati. L'HbA1c e la glicemia a digiuno non sono variati in modo significativo, sono diminuiti significativamente il peso (-4.6 Kg ± 4.2) il BMI (-1.7 kg/m² ± 1.5) la circonferenza vita (-3 cm ± 3), il colesterolo totale (-45mg/dl ± 58) LDL (-45mg/dl ± 50), variazioni non significative di trigliceridi e pressione arteriosa. In 5 Pazienti (non responder) si sono avuti un aumento della glicata > 0.5% o un incremento di peso con diminuzione della glicata inferiore a 0.5%. Non si sono verificati episodi ipoglicemici gravi.

Conclusioni. L'utilizzo di Liraglutide a 1.2 mg/die, in sostituzione dell'insulinizzazione prandiale, in Pazienti con DM 2 obesi in scarso compenso, è possibile e comporta miglioramento del peso, del giro vita, della colesterolemia, con una percentuale di non responders inferiore al 20% a 16 settimane.

Summary

More than 20% of patients suffering from type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) are currently treated with insulin therapy, but with unsatisfactory results on glycaemic control and weight. Combination therapy with insulin and GLP-1 receptor agonists may be an intriguing option.

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

Aim. The aim of this study was to evaluate, in a "real life" context, the effects of Liraglutide 1.2 mg in a treatment for 16-20 weeks of T2DM poorly compensated patients, added in place of, or as an alternative of, prandial insulin analogue.

Methods. 26 consecutive patients were enrolled (42% M), age 62.5 years (± 9.3), diabetes duration 13.2 years (± 6.3), HbA1c 8.6% (± 1.7), BMI 37 kg/m² (± 6.8), treated with basal insulin (glargine or detemir) mean dose 0.3 IU / kg / day, almost all with insulin rapid analogue (76%) at dose 0.37 IU / kg / day, with or without OHA. Intervention: add-on therapy of Liraglutide 1.2 mg while insulin rapid analogue was held. Analysis: retrospective of medical records.

Results. HbA1c and fasting blood glucose did not change significantly during the observational period, but weight (-4.6 ± 4.2 kg), BMI (-1.7 ± 1.5 kg/m²) and waist circumference (cm -3 ± 3) decreased significantly as well as total cholesterol (-45mg/dl ± 58) and LDL (-45mg/dl ± 50). We observed non-significant changes in triglyceride and blood pressure levels. 5 patients (we can define them "non-responders") have shown an increase in HbA1c > 0.5%, or a weight increase with decrease in HbA1c less than 0.5%. There were no severe hypoglycaemic events.

Conclusions. Use of Liraglutide 1.2 mg / day, replacing prandial insulin administration in T2DM obese patients with poorly glycaemic control, is possible and safe, and leads to improvement of weight, waist circumference and cholesterol, with a percentage of non-responders less than 20% at 16 weeks.

Introduzione

La percentuale di Soggetti affetti da Diabete tipo 2 trattati con insulina (da sola od associata con ipoglicemizzanti orali) è del 27.7%, nei dati degli Annali AMD 2012 (+10% rispetto alla percentuale rilevata nel 2004), ma nello stesso gruppo, ben il 25.6% hanno una HbA1c > 9.0%. In un sottogruppo di Pazienti, spesso obesi, insulino resistenti e con scarsissima compliance dietetica è evidente un razionale fisiopatologico all'associazione di insulina basale (più eventuali dosi prandiali) con gli analoghi recettoriali del GLP-1. Tali presupposti, sono stati recentemente rivisti, insieme alle evidenze della letteratura⁽¹⁾. I lavori sperimentali non sono ancora abbondanti e si riferiscono a schemi e casistiche disomogenee e riguardano sia Exenatide⁽⁵⁻⁸⁾ che Liraglutide^(2-4,9,10).

L'analogo del GLP-1 Liraglutide è stato approvato nel Settembre del 2010 con l'indicazione "terapia del DMT2 dopo il fallimento con metformina e/o SU". La possibilità di monosomministrazione giornaliera e la modulabilità del dosaggio rendono questa molecola particolarmente interessante anche nel gruppo di Pazienti già insulino trattati con risultati insoddisfacenti.

Di fatto, in molti centri questo utilizzo è già iniziato, come è evidente da una recente valutazione dell'impiego di Liraglutide in una struttura diabetologica della Liguria⁽¹¹⁾, in cui l'associazione insulina e Liraglutide riguardava il 20% (su 205 totali) dei trattati con questo analogo del GLP-1.

Scopo del lavoro

Lo scopo del nostro lavoro è stata la valutazione in un contesto di "real life" degli effetti della terapia con Liraglutide nei pazienti con Diabete Tipo 2, elevato BMI e in marcato scompenso glicometabolico nonostante adeguate dosi insuliniche, nei quali questo analogo del GLP-1 umano veniva aggiunto in sostituzione o in alternativa al trattamento con analogo insulinico prandiale

Materiali e metodi

- Sono stati valutati 26 pazienti consecutivi di razza caucasica (uomini nel 42% dei casi, età media 62,5 anni $\pm 9,3$) tutti in terapia insulinica con analogo basale (dose media 29,9 U pari a 0,3 U/kg/die, mediana sovrapponibile alla media, moda 40 U) \pm analogo rapido (dose media 0,37 U/kg/die) \pm OHA. Il 76% dei soggetti utilizzava ai pasti un analogo rapido dell'insulina; in due casi era presente una combinazione di analogo rapido semplice e analogo premiscelato. La durata media del Diabete tipo 2 di questi Pazienti era di 13,2 anni ($\pm 6,3$)
20 Pazienti utilizzavano al basale la Metformina (dose media 1970 mg), in 5 casi era presente una SU o Repaglinide, 2 Pazienti utilizzavano il Pioglitazone, in 4 casi era presente anche l'Acarbosio.
- L'analogo del GLP-1 umano Liraglutide è stato inserito nel piano terapeutico di questi pazienti in sostituzione dell'insulinizzazione prandiale o in alternativa alla stessa, secondo indicazione da scheda tecnica (dose iniziale 0,6 mg e successivo passaggio al dosaggio di 1,2 mg).
- Alla successiva visita di controllo (4-5 mesi dopo) è stata osservata la variazione dei parametri ematochimici e morfologici.

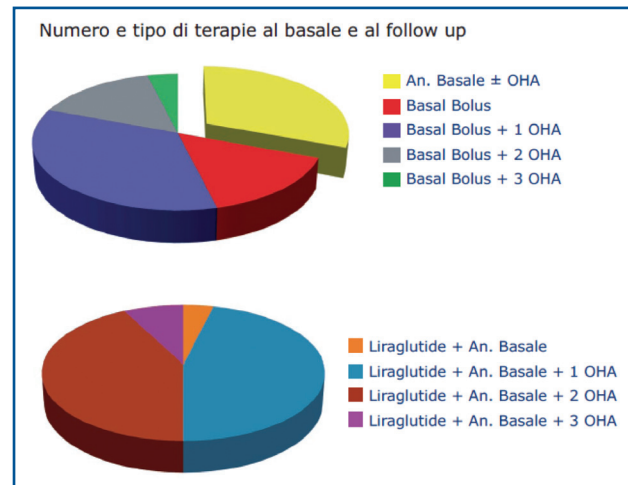


Figura 1. Variazioni terapeutiche pre e post trattamento con Liraglutide.

Risultati

L'inserimento di Liraglutide nel piano terapeutico dei pazienti con DMT2 comporta inevitabilmente un riassetto anche delle terapie concomitanti (Figura 1). Al follow up, un numero maggiore di pazienti ha utilizzato la Metformina (23/26) e il dosaggio è stato ottimizzato (+247 mg) e, mentre la dose di analogo basale dell'insulina veniva generalmente confermata (+0,4 U), l'analogo rapido dell'insulina era sospeso (-36,5 U). In qualche caso veniva inserito un ulteriore secretagogo (al follow up 14 pazienti su 26 osservati).

La variazione complessiva dei parametri clinici è riassunta nella tabella 1: in particolare, come prevedibile, la variazione dei parametri glicometabolici è stata modesta (Δ HbA_{1c} -0,37% \pm 1,9 p = 0,36 ; Δ FPG -11,7 mg/dl \pm 71,3 p = 0,42). I pazienti hanno però benefi-

Tabella 1. Parametri glicemici e extra pancreatici dei pazienti al basale e al follow up.

	Basale (\pm DS)	Follow-up 4 mesi (\pm DS)	Delta (\pm DS)	p-value
HbA1c (%)	8,6 (1,7)	8,3 (1,4)	- 0,37 (1,9)	0,36
FPG (mg/dL)	166,9 (47,5)	156,5 (54,6)	-11,7 (71,3)	0,42
Peso corporeo (Kg)	100 (18,6)	95,4 (18,2)	- 4,6 (4,2)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	37 (6,8)	35,3 (6,7)	-1,7 (1,5)	< 0,001
Circonferenza vita (cm)	120,3 (9)	115,6 (8,9)	- 3 (3)	< 0,001
Colesterolo Totale (mg/dL)	183,9 (48)	153,4 (24)	- 45,3 (57,9)	0,03
Colesterolo HDL (mg/dL)	50,4 (10,6)	45,9 (8)	- 2,5 (6,1)	0,21
Colesterolo LDL (mg/dL)	103 (48,6)	66,4 (22,2)	- 44,7 (50,4)	0,01
Trigliceridi (mg/dL)	161,2 (125,4)	205,2 (140)	10,2 (58,6)	0,58
Pressione sistolica (mmHg)	148,8 (17,4)	147 (18,6)	- 2,45 (18,2)	0,53
Pressione diastolica (mmHg)	81,9 (10)	84,5 (10,2)	1,95 (12,1)	0,46

ciato di un significativo calo ponderale (Δ peso - 4,6 kg \pm 4,2 p < 0,001), avvalorato dalla diminuzione di BMI (-1,7 kg/m² \pm 1,5 p < 0,001) e CV (- 3 cm \pm 3 p < 0,001).

Parte del quadro lipidico dei pazienti è migliorato significativamente dopo l'inserimento di Liraglutide (Colesterolo Totale - 45,3 mg/dl \pm 57,9 p = 0,03 e Colesterolo LDL mg/dl - 44,7 \pm 50,4 p < 0,01), mentre variazioni non significative sono state osservate su HDL e Trigliceridi e su PAS e PAD.

In 5 Pazienti (non responder) si sono avuti un aumento della glicata > 0.5% o un incremento di peso con diminuzione della glicata inferiore a 0.5%. Non si sono verificati episodi ipoglicemici gravi.

Discussione

Data la scarsità, per ora, di dati di letteratura, in contrasto con un uso che sembra già, di fatto, entrato nelle attitudini prescrittive della diabetologia pratica, abbiamo ritenuto utile presentare questi dati. Il loro evidente limite, oltre alla numerosità, sta nella natura osservazionale dei dati, e nel breve periodo di follow up, che andrà sicuramente ampliato.

I risultati ottenuti, peraltro, concordano con gli studi di intervento i citati in bibliografia^(3,4) in cui la caratteristica rilevante dei Pazienti era l'obesità addominale (3) e l'elevata richiesta insulinica (4); nei nostri Pazienti responder (piu' dell'80%) si è ottenuta una riduzione del dosaggio insulinico in media di 36.5 UI, nei lavori citati la riduzione è stata di 27.2 UI (3) e di 43 UI (4), con analogo riduzione del peso (-4.6 Kg nella nostra casistica e -5.7 e -5.1 Kg nei lavori alle voci 3 e 4), mentre la media della HbA1c non migliorava nei nostri dati, contro una variazione di -1.4% nel (4) e nessuna variazione tra i due gruppi (liraglutide vs. intensificazione della terapia insulinica) nel lavoro al n.3.

Il miglioramento del quadro lipidico, che conferma dati presenti in altre casistiche, del peso e della circonferenza vita, se sostenuto nel tempo, potrebbe comportare una riduzione del teorico rischio cardiovascolare.

Nella nostra osservazione non è stata rilevata la qualità di vita dei pazienti mediante uno specifico questionario, tuttavia il decremento di peso corporeo e il dimezzarsi del numero di iniezioni quotidiane sono stati generalmente apprezzati dai nostri assistiti. Unico effetto collaterale frequente la nausea che non ha peraltro portato alla sospensione del trattamento sino al controllo a 4 mesi.

Infine, poiché questi risultati sono stati ottenuti, per tutti i pazienti, con il dosaggio di 1,2 mg di Liraglutide, è ipotizzabile che un ulteriore incremento della dose di questo farmaco fino a 1,8 mg possa determinare un ulteriore miglioramento dei parametri clinici osservati.

Conclusioni

L'utilizzo di liraglutide a 1.2 mg/die associata all'insulina basale (ed altri eventuali ipoglicemizzanti orali), in sostituzione od in alternativa all'insulinizzazione prandiale, in Pazienti con Diabete Tipo 2 obesi in scarso compenso, è possibile e comporta miglioramento del peso, del giro vita, della colesterolemia, con una percentuale di non responders inferiore al 20% a 16 settimane, senza ipoglicemie gravi o eventi avversi significativi.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Holst JJ, Vilsbøll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15:3-14, 2013.
2. Morrow L, Hompesch M, Chatterjee D. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 75-80, 2011.
3. Li C, Li J, Zhang Q, Li L, Chen R. Efficacy and safety comparison between Liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovascular Diabetology*, 11:142, 2012.
4. Lane W, Weinrib S, Rappaport J. The Effect of Liraglutide Added to U-500 Insulin in Patients with Type 2 Diabetes and High Insulin Requirements. *Diab Technol & Therap* 13(5):592-595, 2011.
5. Thong K, Jose B, Sukumar N. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 703-710, 2011.
6. Riddle M, Ahmann A, Basu A. Metformin+exenatide+basal insulin vs metformin+placebo+basal insulin: reaching A1c <6.5% without weight-gain or serious hypoglycaemia. *Diabetes (Abstract 18-LB)*, 2010.
7. Blevins TC, Arakaki RF, Liljenquist DR. Once-daily basal insulin added to oral antihyperglycemic medications (OAMs) and exenatide (Ex) improves glycemic control in patients (Pts) with type 2 diabetes (T2D). *Diabetes (Abstract 19-LB)*, 2012.
8. Arakaki RF, Blevins TC, Liljenquist DR. Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia. (Abstract 979)*, 2010.
9. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diab Care* 35(7): 1446-1454, 2012.
10. Bain SC, DeVries JH, Seufert J. Adding insulin detemir (IDet) to liraglutide and metformin improves glycaemic controls with sustained weight reduction and low hypoglycaemia rate: 52 week results. *Diabetologia (Abstract 73)*, 2011.
11. Ponziani P. Long term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinologica* 38(1):103-112, 2013.