

Liraglutide nel trattamento del diabete mellito tipo 2 con cardiopatia ischemica rivascularizzata: un caso clinico



M. Amodio, L. Cammarota, L. Cota, L. Zarrella, A. Della Monica, F. Santaniello
medici.malc@alice.it

Centro Diagnosi e Cura del Diabete A.M.I.L.D. - Salerno

Parole chiave: Liraglutide, Rischio cardiovascolare, Ipoglicemia
Key words: Liraglutide, Cardiovascular risk, Hypoglycaemia

Il Giornale di AMD, 2013;16:449-451

Riassunto

Sebbene l'importanza di un buon controllo glicemico sia centrale e ribadita da tutte le Linee Guida, l'emoglobina glicosilata (A1c) "a target" non è più considerata da tempo il solo obiettivo terapeutico da perseguire⁽¹⁾. La terapia "ideale" per la cura del diabete dovrebbe agire simultaneamente sulla glicemia a digiuno e sulla glicemia post-prandiale, ridurre (o almeno non peggiorare) il rischio cardiovascolare del paziente, evitarne l'aumento di peso, preservarne la funzione beta cellulare residua e favorirne la compliance al trattamento⁽²⁾.

Esiste un ampio consenso sul ruolo di "primo farmaco" attribuito alla metformina nella terapia del diabete mellito tipo 2⁽³⁾. Tuttavia, dopo il fallimento della metformina alle massime dosi tollerate, le opzioni terapeutiche oggi a disposizione del Diabetologo sono molteplici e gli algoritmi di intervento vengono periodicamente aggiornati dalle diverse Società Scientifiche^(4,5).

I farmaci antidiabetici "tradizionali" (sulfoniluree, glinidi, acarbose, pioglitazone, insulina), seppur efficaci nella capacità di portare a target l'emoglobina glicosilata (A1c), sono gravati da effetti sfavorevoli quali aumento di peso, rischio di ipoglicemie, intolleranza gastrointestinale, necessità di aggiustamenti posologici, ridotta durabilità dell'effetto terapeutico. In particolare, le ipoglicemie hanno gravi ripercussioni sul piano clinico, sociale ed economico e dovrebbero essere sempre evitate dal Diabetologo, poiché peggiorano la qualità di vita, deteriorano l'aderenza al trattamento e compromettono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici⁽⁶⁻⁹⁾.

La liraglutide, analogo sintetico dell'ormone GLP-1 umano, testato nel programma di studi clinici LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), ha dimostrato efficacia nella riduzione di A1c, attraverso un buon controllo della glicemia a digiuno e della glicemia post-prandiale^(10,11). Valori "aggiunti" sono la durabilità dell'effetto metabolico, il discreto calo ponderale indotto^(12,13) e la non incidenza di ipoglicemia⁽¹⁴⁾, stante il meccanismo glucosio-dipendente con cui agisce l'analogo. Particolarmente interessanti, tuttavia, sembrano essere gli effetti cardiovascolari di liraglutide^(15,16), che attraverso il

pleiotropismo dei recettori del GLP-1, ha dimostrato in diverse evidenze di contribuire ad una riduzione della pressione arteriosa e di migliorare la performance contrattile del miocardio⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Questo renderebbe liraglutide particolarmente eleggibile nello schema terapeutico dei pazienti diabetici con profilo cardiovascolare più sfavorevole, già interessati da precedenti eventi^(20,21).

Summary

Although the importance of good glycemic control is central and reiterated by all the guidelines, glycosylated hemoglobin (HbA1c) "on target" is no longer considered for some time the only therapeutic goal to pursue⁽¹⁾. Therapy "ideal" for the treatment of diabetes should act simultaneously on the fasting blood glucose and postprandial blood glucose, reduce (or at least not worsen) the cardiovascular risk of the patient, prevent weight gain, preserve residual beta-cell function and to encourage treatment compliance⁽²⁾.

There is a broad consensus on the role of "first drug" attributed to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus⁽³⁾. However, after the failure of metformin at maximum tolerated doses, the treatment options available today are many and Diabetologist algorithm intervention is periodically updated by the various scientific societies^(4,5).

The antidiabetic drugs "traditional" (sulfonylureas, glinides, acarbose, pioglitazone, insulin), although effective in its ability to bring the target HbA1c, are burdened with adverse effects such as weight gain, hypoglycemia, gastrointestinal intolerance, dosing should be adjusted, reduced durability of the therapeutic effect. In particular, hypoglycemia have serious repercussions on the clinical, social and economic development and should always be avoided by Diabetologist as it erodes the quality of life deteriorate adherence to treatment and jeopardize the achievement of therapeutic goals⁽⁶⁻⁹⁾.

The liraglutide, synthetic analog of human GLP-1, tested in the clinical trial program LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) has shown efficacy in reducing HbA1c, through good control of blood glucose and blood glucose post-

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

prandial glucose^(10,11). Values “added” are the durability of the metabolic effect, the discrete weight loss induced^(12,13) and non-incidence of hypoglycaemia⁽¹⁴⁾, given the glucose-dependent mechanism by which it acts the same.

Of particular interest, however, seem to be the cardiovascular effects of liraglutide^(15,16), which pleiotropism through the GLP-1 receptor, has been shown in several evidences to contribute to a reduction in blood pressure and to improve the contractile performance of the myocardium⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. This would make it particularly eligible in the liraglutide regimen of diabetic patients with more unfavorable cardiovascular profile, already affected by previous events^(20,21).

Caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di sesso maschile di 58 anni, agente di commercio, affetto da diabete mellito tipo 2 (DMT2) da circa 10 anni, Nel 2005, dopo essere stato colpito da infarto miocardico acuto (IMA) anteriore, viene sottoposto a coronarografia che documenta malattia coronarica trivasale e stenosi critica della discendente anteriore (IVA), affrontata con successo mediante bypass aorto-coronarico (CABG) ed impianto dell'arteria mammaria interna sinistra (AMIS) sulla discendente (IVA). Il paziente non segue particolari restrizioni dietetiche, per esigenze di lavoro consuma pasti irregolari e sovente fuori casa, ha stile di vita sedentario, riferisce pregressa abitudine al fumo. Frequentemente nel tardo pomeriggio e prima di cena riscontra glicemie capillari <100 mg/dl con iniziali sintomi di ipoglicemia (tremore, “fame compulsiva”). Lamenta dispnea e facile stancabilità per sforzi fisici lievi – moderati (classe NHYA II).

All'ingresso (baseline) in Centro Antidiabete (CAD) il paziente è in terapia con: glimepiride 2 mg (pranzo) + metformina 850 mg (colazione e cena), ASA 300 mg (1/2 cp), ramipril 10 mg, bisoprololo 1.25 mg, simvastatina + ezetimibe 10/20 mg, omega-3 1000 mg x 2, esameprazolo 20 mg.

L'obiettività clinica è negativa. Si rilevano: PA 140/90 mmHg, peso kg 96,00, altezza (h) 176 cm, BMI 32 kg/mq, circonferenza vita 118 cm, glicemia a digiuno (FPG) 168 mg/dl, glicemia post-prandiale (PPG) 196 mg/dl, emoglobina glicosilata (HbA1c) 7.6% - 60 mmol/mol, escrezione urinaria di albumina (AER) <30 mg/24 ore, LDL-colesterolo 72 mg/dl, filtrato glomerulare (eGFR) 80 ml/min.

Il paziente si sottopone presso il Centro Anti-Diabete (CAD) a valutazioni specialistiche per l'inquadramento delle complicanze, il cui esito è riassunto nella tabella 1.

Si decide di aggiungere alla terapia in atto liraglutide sc a cena (0.6 mg sc nella 1a settimana, da aumentare a 1.2 mg sc successivamente), allo scopo di migliorare il compenso glicemico, indurre il decremento ponderale, sfruttare le favorevoli e documentate ripercussioni di liraglutide in ambito cardiovascolare e sul profilo pressorio e lipidico.

Tabella 1. Inquadramento specialistico delle complicanze in Centro Anti-Diabete (CAD).

Esami effettuati in C.A.D.	Esito
Fondo oculare	Assenza di retinopatia diabetica
Biotesiometria e test di disautonomia	Nei limiti della norma
ECG basale	Ritmo sinusale 60 bpm, pregressa necrosi antero-settale
Ecocardiografia con doppler cardiaco	Frazione di eiezione ventricolo sinistro (LVEF) 52% - acinesia della parete anteriore
Ecocolor doppler Tronchi Sovraortici (TSA)	Ateromasia non emodinamica

Follow up

Il paziente si sottopone a successive visite diabetologiche di follow-up a 4, 12 e 24 settimane, il cui esito è riassunto nella tabella 2. Alla 12° settimana si sospende glimepiride a pranzo (sostituita con metformina 850 mg), per la tendenza del paziente ad incorrere in episo-

Tabella 2. Indicatori al baseline e nel follow up.

Indicatori	Baseline	4 w	12 w	24 w
Sintomi	Dispnea per sforzi moderati (NHYA II)	Nausea prime 2 settimane	Assenti	Assenti
FPG (mg/dl)	168		85	96
PPG (mg/dl)	196	136	116	148
HbA1c % (mmol/mol)	7.6 (60)		5.1 (32)	5.7 (39)
SBMG	Non esibito	Equilibrato	Glicemie <100 mg/dl in tardo pomeriggio	Equilibrato
Peso (kg)	96.00	94.00	89.00	87.00
Circonferenza addominale (cm)	118.00	115.00	112.00	108.00
BP (mmHg)	140/90		130/70	130/70
LVEF	52%			54%
Terapia	Glimepiride 2 mg + metfmina 850 x 2 Aggiunge liraglutide 1.2 mg sc	Continua terapia	Sospende glimepiride Metformina 850 x3/die + liraglutide 1.2	Continua terapia

FPG: Fasting Plasmatic Glucose; PPG: Postprandial Plasmatic Glucose; HbA1c: Glycated Haemoglobin; SBMG: Self Blood Monitoring Glycaemia; BP: Blood Pression; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction.

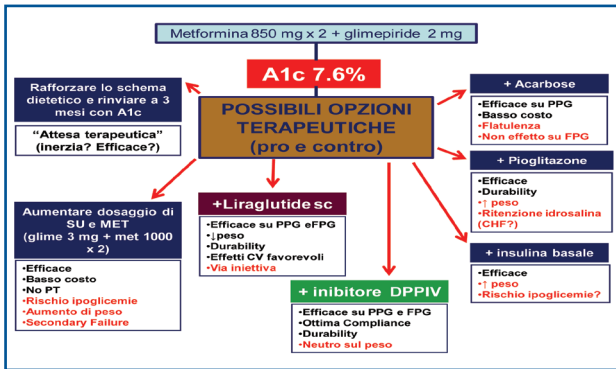


Figura 1. Algoritmo delle opzioni terapeutiche.

di di ipoglicemia nel tardo pomeriggio. Alla 24° settimana, riferendo il paziente la scomparsa della dispnea da sforzo, ripete in CAD un’ecocardiografia, che conferma la pregressa necrosi miocardica anteriore ed evidenzia un lieve miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF 54% vs 52% al baseline).

Conclusioni

Liraglutide ha determinato un evidente miglioramento del profilo glicometabolico e del peso corporeo, ad oggi mantenuti ai periodici controlli, a dimostrazione dell’ottima durabilità della terapia con Analogo GLP-1. Non si sono verificati episodi di ipoglicemia, soprattutto dopo la sospensione della sulfonilurea a pranzo. Inoltre è stato ottenuto anche un decremento dei valori pressori, senza necessità di potenziare la specifica terapia antiipertensiva. Il dato più suggestivo tuttavia sembra essere il lieve miglioramento della frazione di eiezione (LVEF), in linea con le numerose evidenze che hanno documentato il miglioramento della performance contrattile del miocardico in pazienti colpiti da IMA e con grave disfunzione ventricolare dopo ri-perfusione (classe Killip III-IV), sottoposti ad infusione continua di GLP-1^(22,23). Queste prerogative, se confermate da ulteriori evidenze scientifiche, renderebbero liraglutide particolarmente eleggibile nello schema terapeutico dei pazienti diabetici con profilo cardiovascolare più sfavorevole, soprattutto se già interessati da precedenti eventi.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes, *NEJM* 358:580-591, 2008
- SID-AMD, Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010, ed. 2010.
- Stratton IM et al. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, *BMJ* 321: 405-412, 2000.
- Position Statement SID-AMD sulla Terapia Incretinica, *Il Giornale Italiano di AMD*, 14:198-201, 2011.

- Algoritmi SID-AMD per il Trattamento del Diabete Mellito tipo 2, 2012.
- Wright RJ et al. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diab Metab Res Rev* 24; 353-63, 2008.
- Malimi S et al. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diab Metab*, 36 (suppl 3); 575-83, 2010.
- Brod M et al. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management – value health; 14: 665-71, 2011.
- Bond DE et al. The association between symptomatic severe hypoglycaemia and mortality I type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, jan 8; 340-b490, 2010.
- Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*; 32: 84-90, 2009.
- Buse JB et al. 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.
- Astrup A et al. safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 36:843-54, 2012.
- Monami M et al. Effects of Glucagon-like peptide-1 receptor agonist on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012: 672658, 2012.
- Nauck M et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide and glimepiride and placebo all in combination with metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 32: 84-90, 2008.
- Ban K et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide-1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide-1 receptor-dependent and –independent pathways. *Circulation*; 117: 2340-2350, 2008.
- Ban K et al. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertens*; 3: 245-259, 2009.
- Nystro et al. Effect of Glucagon-Like Peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetic patients with stable coronary artery disease. *AM J Physiol Endocrinol Metab*; 387: 209-215, 2004.
- Noyan-Ashraf MH et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*; 58; 975-983, 2009.
- Timmers L et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*; 53:501-510, 2009.
- Monami M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and Cardiovascular Events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011: 215764, 2011.
- Marso SP et al. Cardiovascular safety of Liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 8:237-40, 2011.
- Nikolaidis LA et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*; 109: 962-965, 2004.
- Sokos GG et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card*; 12: 694-699, 2006.