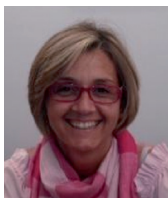


- and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 61:225-232, 2009.
17. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 22: 79-82, 2006.
 18. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
 19. Carleo R, Fuccio F, Petrella F, Aliperta D, Bonavita M, Gobbo M, Carleo D, Gatti A. Valutazione della risposta dell'acido urico allo stress glico-ossidativo nella polineuropatia periferica in soggetti NIDDM. *Quad Med Chir* 15 (2), 1999.
 20. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin angiotensin system. *J Hypertens.* 26:269-275, 2008.
 21. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 293:C584-C596, 2007.
 22. Cheung KJ, Tzamei I, Pissios P, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR-gamma activity. *Cell Metab.* 5:115-128, 2007.
 23. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 65:1312-24, 2006.
 24. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 29:635-639, 1998.
 25. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 61:225-232, 2009.
 26. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 22:79-82, 2006.

Efficacia e fenotipo elettivo di liraglutide: esperienza campana a medio termine



E. Martedì¹, M.R. Improta², F. Nappo¹, G. D'Alessandro³, L. Improta⁴

emimarte@fastwebnet.it

¹ AID Portici ASL NA3Sud; ² AID Torre Annunziata ASL NA3Sud; ³ DS 53 ASL NA3Sud; ⁴ DS 59 ASL NA3Sud

Parole chiave: Diabete mellito, Liraglutide, Agonista del GLP 1
Key words: Diabetes mellitus, Liraglutide, GLP 1 agonist

Riassunto

Liraglutide ha dimostrato una significativa azione sul controllo glicemico, effetti positivi sulla massa e funzionalità delle cellule beta, capacità di indurre calo ponderale e sicurezza sul rischio ipoglicemico.

Scopo: effettuare un'analisi dei dati di efficacia in una coorte di 85 pazienti diabetici. Metodi: sono stati valutati i principali parametri metaboliche antropometrici al baseline e dopo 8 mesi di trattamento. Liraglutide è stata aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in atto o usata in sostituzione di un altro farmaco. Risultati: a 8 mesi si riducono significativamente: HbA1c -1.3%, IMC -1,5 Kg/m² e CV -4 cm (p<0.001). L'efficacia è stata indipendente dalla durata di malattia: HbA1c 7% e 6.7% con storia di diabete ≤ 5 e >5 anni, rispettivamente. Abbiamo valutato la percentuale di pazienti a target ADA per l'HbA1c (<7%) al follow-up in relazione alla terapia al baseline: 29.4% in terapia con metformina, 27% con metformina + altro IO diverso da sulfoniluree, 17.6% con metformina+SU+altro IO, 16.4% con metformina + SU, 9.4% con altro IO. Conclusioni: nonostante risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti con breve durata di malattia trattati con metformina, risultati altrettanto soddisfacenti sono stati raggiunti anche in pazienti con durata di malattia superiore ai 5 anni, trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali e/o con insulina.

Summary

Liraglutide has shown a significant effect on glycemic control, positive effects on mass and beta cell function, ability to induce weight loss and safety on hypoglycaemic risk. Aim: to carry out an analysis of the efficacy data in a cohort of 85 patients. Methods: we evaluated the main metabolic and anthropometric parameters at the baseline and after 8 months of treatment. Liraglutide has been added to the hypoglycemic therapy or used in place of another drug. After 8 months it reduced significantly: HbA1c-1.3%, IMC-1.5 Kg/m² and CV-4 cm (p < 0.001 for everyone). The effect was independent of the duration of illness: HbA1c 7% and 6.7% with a history of diabetes ≤5 and > 5 years respectively. We assessed the proportion of patients at ADA target for HbA1c (<7%) at the follow up vs therapy at baseline: 29.4% of patients in therapy with metformin, 27% with metformin + another OAD different from sulphonylureas (SU), 17.6%, with metformin + SU + other OAD, 16.4% with metformin + SU, 9.4%, another OAD. Results: Although better results were obtained in patients with short duration of illness, preferably treated with metformin, equally satisfactory results were achieved in patients with disease duration longer than 5 years, treated with oral hypoglycemic agents associations and/or with insulin.

Introduzione

Gli algoritmi terapeutici nel diabete mellito tipo 2 raccomandano una personalizzazione della terapia ipoglicemizzante successivamente al fallimento da metformina⁽¹⁾, impegnando il diabetologo a scegliere il farmaco che possa correggere simultaneamente più difetti metabolici tipici della patologia. Il diabete, infatti, va considerato non più come una malattia causata solo dal deficit di secrezione insulinica combinata con l'insulino-resistenza periferica ma come un disordine complesso che include il difetto della secrezione insulinica delle beta-cellule, l'aumentata gluconeogenesi epatica, il ridotto uptake del glucosio a livello muscolare, l'alterata secrezione del glucagone dal-

le alfa-cellule e dei ormoni incretinici glucagon-like peptide (GLP-1) e glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), presenti nella mucosa intestinale. Nel corso degli ultimi anni, la migliore comprensione della fisiopatologia del diabete mellito tipo 2 ha condotto allo sviluppo di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti⁽²⁾, che agiscono sull'asse incretinico, tra cui Liraglutide, analogo del GLP-1, che ha ricevuto una crescente attenzione sia perché in grado di ridurre l'iperglicemia, sia perché sembra promuovere in vitro la crescita, la differenziazione e la sopravvivenza delle beta cellule pancreatiche⁽³⁾. In aggiunta agli effetti pancreatici, il GLP 1 svolge altre funzioni. È stato anche dimostrato che è in grado di promuovere il senso di sazietà⁽⁴⁾ che unitamente all'inibizione indotta dal GLP 1 della motilità gastrointestinale, riduce l'introito alimentare e di conseguenza il peso corporeo⁽⁵⁾. Ha inoltre evidenziato effetti particolarmente interessanti su fattori di rischio cardiovascolare⁽⁶⁾, agendo sulla pressione arteriosa⁽⁷⁻¹⁰⁾, sui vasi arteriosi, sui lipidi^(10,11), nei pazienti con DMT2, che in combinazione con una ridottissima incidenza di ipoglicemia⁽¹²⁾, potrebbero essere importanti nel momento della scelta di una terapia antidiabetica, visti la complessità terapeutica del DMT2 ed il potenziale di effetti avversi o di interazioni sfavorevoli dei farmaci tradizionali. Gli effetti del GLP 1 sul peso corporeo sebbene non rappresentino gli obiettivi primari, rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico su alterazioni metaboliche e cardiovascolari associate al diabete. In questo lavoro, retrospettivo, multicentrico, è stata valutata l'efficacia del trattamento con Liraglutide in pazienti con diabete mellito tipo 2 in controllo metabolico non ottimale.

Materiali e metodi

Sono stati raccolti, in una analisi retrospettiva, i dati di 85 pazienti ambulatoriali affetti da Diabete Mellito tipo 2, scompensati (HbA1c>7%) in trattamento con in trattamento con ipoglicemizzanti orali, senza malattie concomitanti epatiche, renali o neoplastiche, tali da interferire con lo studio. Sono stati analizzati i principali caratteri antropometrici quali peso, indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita (CV) e metabolici quali l'emoglobina glicosilata (HbA1c), glicemia a digiuno (FPG) rilevati all'inizio della terapia con liraglutide e dopo un controllo a medio termine (8 mesi di trattamento con analogo del GLP-1).

Le caratteristiche generali dei pazienti al baseline sono mostrate in tabella 1. Il 42,4% era di sesso maschile, l'età media della popolazione era di 59.7±9.1 anni, l'indice di massa corporea indicava una obesità di II grado. Il compenso glicemico era insoddisfacente con valori di emoglobina glicosilata media pari a 8.1±2.5 La durata media di malattia era di 14±9.7 anni: il 22% aveva una durata ≤ 5 anni, il 78% una durata >5 anni.

Dalla stessa tabella 1 è descritto il trattamento con IO seguito dai pazienti, da cui si evince che la maggior parte era in trattamento con metformina da sola o associata

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione.

Soggetti N.ro		85
Sesso (% M)		42.4
Età (anni)		59.7±9.1
Durata diabete (anni)		14±9.7
IMC (kg/m ²)		37.2±6.6
CV (cm)		128.2±21
HbA1c (%)		8.1±2.5
Terapie	Metformina	48%
	Metformina+SU	28.9%
	Metformina+altro IO	14.1%
	Altro IO	9%

SU:Sulfonilurea; IO=Ipoglicemizzante Orale.

ad altri IO. I secretagoghi utilizzati dai pazienti in oggetto erano: glibenclamide, gliclazide, glimepiride, repaglinide, e solo una minoranza utilizzava acarbiosio o pioglitazone.

Lo studio è stato condotto in condizioni di real life, seguendo le indicazioni prescrittive di liraglutide come da scheda tecnica, secondo i principi etici della dichiarazione di Helsinki, dando comunicazione del protocollo al Comitato Etico locale.

Il dosaggio di Liraglutide impiegato è stato di 1,2 o 1,8 mg/die nel 70% e 30% dei pazienti rispettivamente.

I dati sono riportati come media ± deviazione standard o percentuale. Le variazioni degli endpoints pre e post terapia sono state valutate mediante t-test per dati appaiati o con Wilcoxon t-test, per variabili continue con distribuzione normale o non-normale, rispettivamente. Un valore di p inferiore a 0,05 (due code) è stato considerato significativo. Tutte le analisi statistiche sono state condotte con SPSS per Windows versione 21.

Risultati

Liraglutide era stata prescritta in associazione alla sola metformina nel 48% dei casi, nel 28.9% ametformina più sulfoniluree, nel 14.1% ametformina più pioglitazone, nel 9% ad altro ipoglicemizzante. Dopo 8 mesi di terapia con Liraglutide è stato registrato un miglioramento del compenso glicometabolico con una riduzione significativa dei livelli medi di emoglobina glicosilata (-1.3%), indice di massa corporea (-1.5 Kg/m²) e circonferenza vita (-4 cm) (Figura 1). I risultati

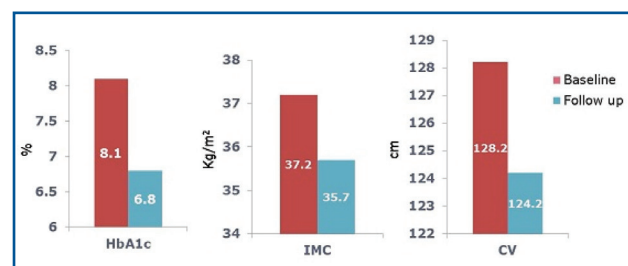


Figura 1. Variazione di HbA1c, Indice di massa Corporea e circonferenza vita dopo 8 mesi di terapia con Liraglutide ad-on a ipoglicemizzanti orali.

Tabella 2. Variazioni dell'emoglobina glicosilata (%) secondo durata di malattia.

Anni di malattia	≤5	>5	p
HbA1c baseline	7.9±1.2	8.4±1.3	ns
HbA1c follow up	7±0.9	6.7±1.9	ns

sul compenso glicemico sono risultati indipendenti dalla durata di malattia, in quanto anche nei pazienti con più lunga storia di diabete, superiore ai 5 anni, è stata dimostrata una risposta significativa in termini di riduzione di HbA1c (7.0e 6.7% per <5 e ≥ 5 anni rispettivamente) (Tabella 2). Liraglutide è stata prescritta come terapia add-on nel 71.8% ed in luogo di altra terapia ipoglicemizzante in 28.2%, mostrando una riduzione media dei valori di emoglobina glicosilata simile nei due gruppi (-1.3%). Abbiamo valutato la percentuale di pazienti che raggiungeva il target ADA per l'HbA1c (<7%) dopo 8 mesi di trattamento con Liraglutide in relazione alla terapia al baseline: 29.4% dei pz in terapia con metformina, 27% con metformina + un altro IO diverso da SU, 17.6% con metformina + SU + altro IO, 16.4% con metformina + SU, 9.4% con altro I.O. (Figura 2).

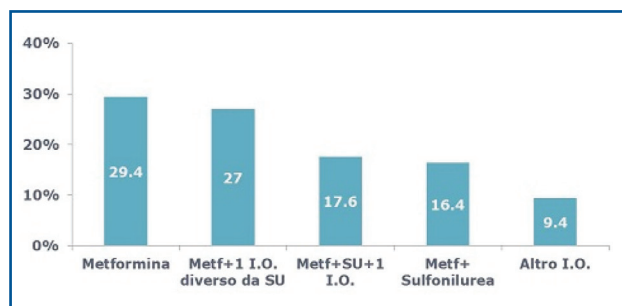


Figura 2. Percentuale di pazienti a target AD (HbA1c<7) al follow-up rispetto al baseline.

Nessun paziente ha sospeso il trattamento con Liraglutide a causa di eventi avversi o effetti collaterali.

Conclusioni

In conclusione, i farmaci incretinomimetici rappresentano una nuova strategia di cura per il diabete tipo 2. La liraglutide, accanto all'azione ipoglicemizzante, presenta vantaggi aggiuntivi quali la riduzione del rischio di ipoglicemie e dell'incremento ponderale, la protezione della funzione beta cellulare ed il miglioramento di alcuni fattori di rischio cardiovascolare. La comprovata efficacia di Liraglutide negli studi del programma LEAD^(7-10,13,14) trova riscontro in una più recente letteratura che origina dalla real life⁽¹⁵⁾, che documenta i vantaggi e la sicurezza dell'analogo del GLP 1 nella pratica clinica. In accordo con i dati ad oggi pubblicati, nella nostra esperienza clinica Liraglutide ha migliorato il compenso glicometabolico, riducendo in modo significativo l'HbA1c,

la glicemia plasmatica a digiuno ed il peso corporeo. La stratificazione per durata di malattia e terapia ipoglicemizzante preesistente all'inizio del trattamento con liraglutide ha contribuito a delineare il fenotipo che può massimizzare i benefici della terapia. Nonostante risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti con breve durata di malattia, preferibilmente trattati con metformina, risultati altrettanto soddisfacenti sono stati raggiunti anche in pazienti con durata di malattia superiore ai 5 anni, trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali e/o con insulina. Il decremento ponderale si è confermato anche nella nostra osservazione un valore aggiunto, che, unitamente all'assenza di ipoglicemie, ha una ricaduta pratica non trascurabile. Traducendosi in una maggiore soddisfazione ed una conseguente aumentata compliance. L'avvio al trattamento incretinico deve essere precoce, dopo fallimento delle terapie di prima scelta, per non rischiare di perdere le sue potenzialità sul rallentamento della storia naturale del diabete. Non si è evidenziato alcun effetto failure, cioè di inefficace azione del farmaco con il perdurare della terapia. È evidentemente necessario, però, prolungare nella nostra esperienza l'osservazione per avere conferma della durability.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 SID-AMD http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linea_guida.pdf.
- Nicolucci A. Incretin based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 79: 184-91, 2008.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1049-1439, 2007.
- Goke R. Distribution of GLP 1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP 1 binding sites. *Eur J Neurosci* 7:2294-2300, 1995.
- Flint A. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 101:515-520, 1998.
- Avogaro A. La terapia del diabete di tipo 2 basata su glucagon-like peptide-1 e farmaci correlate: effetti pleiotropici sul sistema cardiovascolare. *G ItalCardiol* 9: 753-8, 2008.
- Marre M. 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.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al, for the 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: 84-90, 2009.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al, for the 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.
- 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.

11. Hermansen K. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes ObesMetab*, 2013.
12. Nauck MA. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter-regulatory hormone responses, cognitive functions and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:1239-46, 2002.
13. Russell-Jones D. 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.
14. Buse JB, 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 randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 374(9683):39-47, 2009.
15. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol*. 38:103-12, 2013.

