

Conclusioni

In base alla considerazioni sopra esposte, riteniamo che sia opportuno in futuro prestare maggiore attenzione alle problematiche dell'acidosi lattica da metformina, specie nelle strutture di emergenza-urgenza, ma che soprattutto in ambito specialistico ed ambulatoriale si utilizzi con cautela la metformina nei pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 50 mL/min o comunque con creatinina superiore a 1,2 mg/dL, soprattutto nei soggetti anziani: La metformina va sospesa per valori di clearance creatinica inferiori a 30 ml/min anche nei soggetti più giovani, specie in presenza di condizioni patologiche associate (insufficienza respiratoria, cardiaca, renale, ecc) che maggiormente possono esporre il paziente ad insufficienza renale acuta. Sembra sensato ritenere che proprio per la sottostima dell'acidosi lattica da metformina, questa abbia in realtà prodotto maggiori danni di quanto la letteratura abbia riportato negli ultimi anni⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Dalla personale esperienza fatta in questi anni deriva il consiglio pratico di utilizzare l'emodialisi come metodo rapido per detossicare l'organismo dalla metformina, ripristinare il pH e la normale idratazione.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 12; R149, 2008.
2. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 25; CD002967, 2006.
3. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, et al. Severe acidosis in patients taking metformin-rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diab Med* 23: 432-435, 2006.
4. Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB. Metformin and serious adverse effect. *The Medical Journal of Australia* 19: 180(2):53-4, jan 2004.
5. Hloch O, Charrat J, Masopust J, Havlin J. Lactic acidosis in the medical ICU-the role of diabetes mellitus and metformin. *NeuroEndocrinol* 33(8):792-5, 2012.
6. Frid A, Sterner GN, Londaal M, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care* 6, 2010.
7. Runge S, Mayerle J, Warnke C, Robinson D, Roser M, Felix SB, Friesecke S. Metformin associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab* 10; 91-93, 2008.
8. Hood VL. Lactic acidosis. In: Gennari FG, Adrogué HJ, Galla JH, Madias NE eds. *Acid-Base Disorders and their Treatment*, 1st edn. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 351-375, 2005.
9. Arieff AI, Park R, Leach WJ, et al. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 239: f 135-f 142, 1980.
10. Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ. When a friend can become an enemy. Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney International*, 72: 1157/60, 2007.
11. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J AM Soc Nephrol* 20(4):692-5, 2009.

12. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve haemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1:112(7):492-8, 1990.
13. Baro Serra A, Guasch-Aragay B, Martin Alemany N, Sirvent JM, Valles-Prats M. The importance of early hemodialysis filtration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia* 32(5):664-9, 2012.
14. Korvenius Jorgensen H, Nielsen JS, Gilsaa T. Metformin-associated lactic acidosis can be treated with continuous renal replacement therapy. *Ugeskr Laeger* 4;174(23): 1602-3, Jun 2012.
15. Chalopin JM, Tanter Y, Besancenot JF, Cabanne JF, Rife G. Treatment of metformin-associated lactic acidosis with closed recirculation bicarbonate-buffered hemodialysis. *Arch Intern Med* 144(1):203-5, 1984.
16. Nye NJ, Herrington W. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 118(4): c 380-3, 2011.
17. Metformin sulphonilureas or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes care* 31:2086-2091, 2008.
18. Kopec KT, Kowaiski MJ. Metformin-associated lactic acidosis(mala): case file of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *J Med Toxicol* 9(1):61-6, 2013.

Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri antropometrici e pressori



E. Spreafico¹, E. Cimino¹, S. Frara¹, S. Bonfadini¹, S. Perra¹, P. Gamba¹, F. Paleari²

emanuele.spreafico@teletu.it

¹ UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza. Università degli Studi di Milano-Bicocca; ² Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituti Clinici Zucchi di Monza

Parole chiave: Liraglutide, Durability, BMI, Pressione arteriosa, Circonferenza vita

Key words: Liraglutide, Durability, BMI, Blood pressure, Waist circumference

Riassunto

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia a lungo termine della Liraglutide tramite esperienze cliniche in "real-life".

Materiali e metodi. Studio osservazionale su 106 pazienti diabetici in terapia con Liraglutide (55% maschi, età media 58.5 anni) monitorando i parametri metabolici, pressori e antropometrici quadrimestralmente per 24 mesi.

Risultati. Riduzione statisticamente significativa per l'intero follow-up di: peso corporeo ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$) e circonferenza vita ($p < 0.01$). Riduzione già al quarto mese della percentuale di obesità grave. Riduzione della pressione arteriosa

sistolica statisticamente significativa fino al 20° mese ($p=0.01$) soprattutto nei pazienti ipertesi. Nessuna variazione statisticamente significativa di pressione arteriosa diastolica, né del profilo lipidico né della microralbuminuria.

Conclusioni. Si confermano gli effetti benefici della Liraglutide su alcuni fattori di rischio cardiovascolare fino a 24 mesi, confermando la durability di questa molecola.

Summary

Objective. To evaluate the long-term efficacy of liraglutide with clinical experience in "real-life".

Design and methods. Observational study of 106 diabetic patients treated with liraglutide (55% male, mean age 58.5 years) monitoring the metabolic and anthropometric parameters and blood pressure every four months for 24 months.

Results. Significant reduction for the entire follow-up of: body weight ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$) and waist circumference ($p < 0.01$). Reduction by the fourth month of the percentage of severe obesity. Significant reduction in systolic blood pressure until the 20th month ($p = 0.01$), especially in those patients with hypertension. No significant change in diastolic blood pressure or lipid profile nor the microralbuminuria.

Conclusions. We confirm the beneficial effects of liraglutide on cardiovascular risk factors until 24 months, confirming the durability of this molecule.

Introduzione

Liraglutide è un analogo di GLP-1, farmaco di recente introduzione clinica, approvato dall'EMA nel luglio 2009, dalla FDA nel gennaio 2010 e in commercio in Italia dal settembre 2010.

I più grandi studi che hanno dimostrato anche a lungo termine (fino a 52 settimane) l'efficacia e la sicurezza di Liraglutide sono gli studi di registrazione (programma Liraglutide Effect and Action in Diabetes - LEAD). Si tratta di studi clinici di fase IIIa multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (ad eccezione di LEAD 6, in aperto), a gruppi paralleli con controllo attivo e/o placebo che hanno valutato gli effetti della somministrazione di liraglutide in monoterapia (LEAD 3), in duplice (LEAD 1 e 2) o in triplice (LEAD 3 e 4) terapia e in confronto con la somministrazione di exenatide bid (LEAD 6)⁽¹⁻⁶⁾.

Il mantenimento dell'efficacia nel tempo della terapia ipoglicemizzante (durability) rappresenta una delle limitazioni del trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) come già dimostrato in passato da importanti trias clinici come UKPDS: nel corso del tempo il trattamento farmacologico deve essere potenziato incrementando la posologia e/o associando differenti categorie di ipoglicemizzanti orali⁽⁷⁾.

Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione e la modalità di conduzione dello studio, si possono determinare delle differenze tra il soggetto in studio e il paziente che tipicamente afferisce ad un ambulatorio di diabetologia.

Ancora pochi sono pertanto gli studi clinici che abbiamo valutato l'efficacia di liraglutide a più lungo termine basati su dati di real-life.

Scopo del lavoro

Questo studio si propone quindi di analizzare l'efficacia a lungo termine (24 mesi) del trattamento con liraglutide sui parametri glicemici partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DM2 afferenti alla U.O.S. di Diabetologia dell'Ospedale S. Gerardo di Monza e all'ambulatorio di Diabetologia ed Endocrinologia degli Istituti Clinici Zucchi di Monza.

Metodologia e descrizione della casistica

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo di 24 mesi effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 sovrappeso o obesi, afferenti ai nostri centri che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con analogo GLP-1 (liraglutide) secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito⁽⁸⁾.

I soggetti arruolati sono stati posti in terapia con liraglutide in associazione alla preesistente terapia con ipoglicemizzanti orali, nel periodo compreso tra settembre 2010-gennaio 2013.

I criteri di inclusione erano: DM2; età inferiore a 75 anni; controllo glico-metabolico insufficiente ($HbA1c > 7\%$) con la dose massima di metformina e/o di una sulfanilurea oppure di metformina e tiazolidinedione; intolleranza alla terapia orale con metformina, sulfaniluree e pioglitazone indipendentemente dal controllo metabolico, riserva pancreatica conservata (Peptide C post-prandiale > 1 ng/mL). Criteri di esclusione invece: diabete mellito di tipo 1; anamnesi positiva per pancreatite acuta o cronica; colecistopatia nota: calcolosi della colecisti, colecistite acuta o cronica; nefropatia conclamata ($GFR < 60$ mL/min/1.7mq).

Tabella 1. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio di interesse della popolazione studiata al baseline.

Parametri	N° pazienti	Media \pm SD
Sesso (M) (%)	106	55
Età (anni)	106	58.48 \pm 9.03
Anni di malattia	106	9.66 \pm 7.08
Peptide C basale	75	3.32 \pm 1.43
Peptide C Post-prandiale	73	6.20 \pm 2.60
Peso (kg)	106	99.75 \pm 19.40
BMI (Kg/m ²)	106	35.77 \pm 5.80
Circonferenza vita (cm)	99	114.59 \pm 13.47
HbA1c (%)	104	8.45 \pm 1.31
PAS (mmHg)	96	141.98 \pm 15.98
PAD (mmHg)	96	82.97 \pm 9.11
Colesterolo tot (mg/dl)	75	117.17 \pm 34.31
Colesterolo HDL (mg/dl)	68	45.59 \pm 12.88
Colesterolo LDL (mg/dl)	68	100.53 \pm 34.98
Trigliceridi (mg/dl)	73	164.68 \pm 99.40

PAS pressione arteriosa sistolica; PAD pressione arteriosa diastolica

Tabella 2. Andamento dei principali parametri in studio nei diversi intervalli.

	N° pazienti	PESO (Kg)	BMI (kg/m ²)	CV* (cm)	PAS* (mmHg)	PAD* (mmHg)
Baseline	106	99.75 ± 19.40	35.77 ± 5.80	114.59 ± 13.47	141.98 ± 15.98	82.97 ± 9.11
4° mese	104	96.55 ± 19.40	34.59 ± 5.76	111.41 ± 13.80	136.69 ± 16.46	80.12 ± 7.82
8° mese	93	95.39 ± 19.92	34.24 ± 5.92	110.80 ± 13.81	134.55 ± 15.02	79.77 ± 7.19
12° mese	69	94.96 ± 19.92	33.82 ± 5.95	109.94 ± 14.03	135.63 ± 13.35	78.83 ± 5.69
16° mese	54	94.28 ± 20.71	31.82 ± 9.57	108.00 ± 13.78	135.59 ± 14.44	79.80 ± 8.94
20° mese	46	93.23 ± 20.56	33.48 ± 6.22	108.11 ± 15.22	134.40 ± 14.36	78.10 ± 6.98
24° mese	26	89.90 ± 20.00	32.57 ± 6.18	106.72 ± 13.90	131.43 ± 16.74	75.95 ± 6.82

*CV=Circonferenza Vita; PAS=Pressione Arteriosa Sistolica; PAD=Pressione Arteriosa Diastolica

I parametri analizzati ad ogni controllo sono stati: età, sesso, altezza, anni di malattia, peptide C basale e post-prandiale (valutati solo al baseline), peso, BMI (kg/m²), circonferenza vita, pressione arteriosa sistolica e diastolica, profilo lipidico, microalbuminuria, HbA1c. Le visite di follow-up sono state eseguite ogni 4 mesi fino a 24 mesi.

La popolazione individuata è costituita da 106 soggetti, 35 F e 71 M, con età anagrafica media di 58.48 ± 9.03 anni, (range 34-75 anni) ed un'età media di malattia di 9.66 ± 7.08 anni, (range 1-32 anni). Le caratteristiche generali della popolazione al basale sono indicate in tabella 1.

La terapia con liraglutide è stata impostata seguendo indicazioni AIFA sull'uso del farmaco: dose iniziale di 0.6 mg/die per la prima settimana con incremento a 1.2 mg/die dalla seconda settimana; in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici e in base alla tollerabilità si è raggiunta la dose massimale di 1.8 mg/die. Al controllo del 24° mese il 73.08% dei pazienti assumeva Liraglutide alla posologia massimale.

Liraglutide è stata utilizzata in combinazione con la precedente terapia ipoglicemizzante, considerando la possibilità di ridurre la posologia in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'osservazione è in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato le diverse fasi di osservazione a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Di questi, 103 sono arrivati al controllo di 4 mesi, 95 hanno effettuato il controllo a 8 mesi, 69 a 12 mesi, 54 a 16 mesi, 46 a 20 mesi ed infine 26 a 24 mesi.

Sono state eseguite analisi statistiche con un livello di significatività p<0.05. Su tutte le variabili è stato applicato il test di Kolmogorov e Smirnov per la normalità della distribuzione dei dati e nei casi in cui quest'ultima si è dimostrata non normale, la significatività delle differenze rilevate ai controlli è stata testata con metodi non parametrici (Wilcoxon test per dati appaiati), mentre per le distribuzioni gaussiane è stato utilizzato il test T di Student.

Risultati

Il trattamento con liraglutide ha comportato una riduzione significativa (p< 0.01) e continuativa del valore

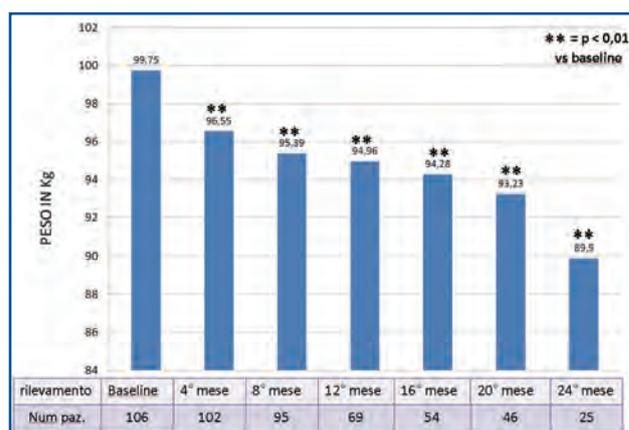


Figura 1. Distribuzione del valore medio del peso dal baseline al controllo dei 24 mesi.

medio del peso corporeo che è stato osservato in tutti gli intervalli di studio (Tabella 2, Figura 1). Parallelamente al calo ponderale si è osservato anche la riduzione significativa del BMI e della circonferenza vita (p<0.01 per entrambi i parametri) (Tabella 2, Figura 2).

Si è assistito ad una riduzione già al quarto mese della percentuale di soggetti affetti da obesità di III grado (24.53% al baseline, 13.59% al controllo del 4° mese)

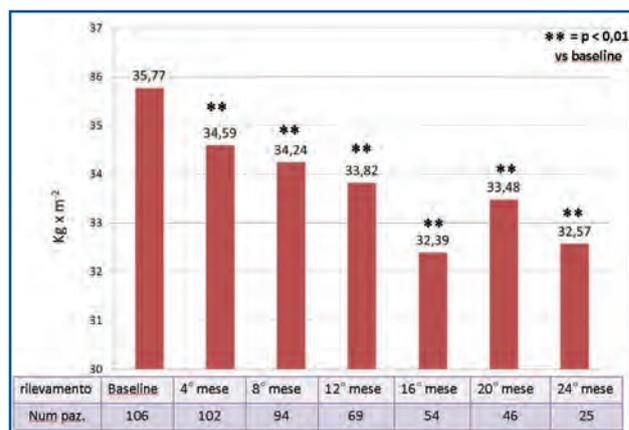


Figura 2. Distribuzione del valore medio del BMI dal baseline al controllo dei 24 mesi.

a vantaggio delle categorie di BMI più basse con il raggiungimento in 1.94% dei paziente di una condizione di normopeso.

La riduzione della numerosità del campione ai tempi successivi a T = 4 non permette valutazione statistica di significatività sulle differenze (Tabella 2).

Abbiamo osservato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) statisticamente significativa fino al 20° mese di follow-up ($p=0.01$), perdendo di significatività nei mesi successivi. Dividendo il campione per quintili di PAS, il calo al quarto mese di tale parametro è risultato maggiore nei soggetti che al basale presentavano valori di PAS più alti, mentre l'effetto è risultato nullo nei normotesi (Figura 3).

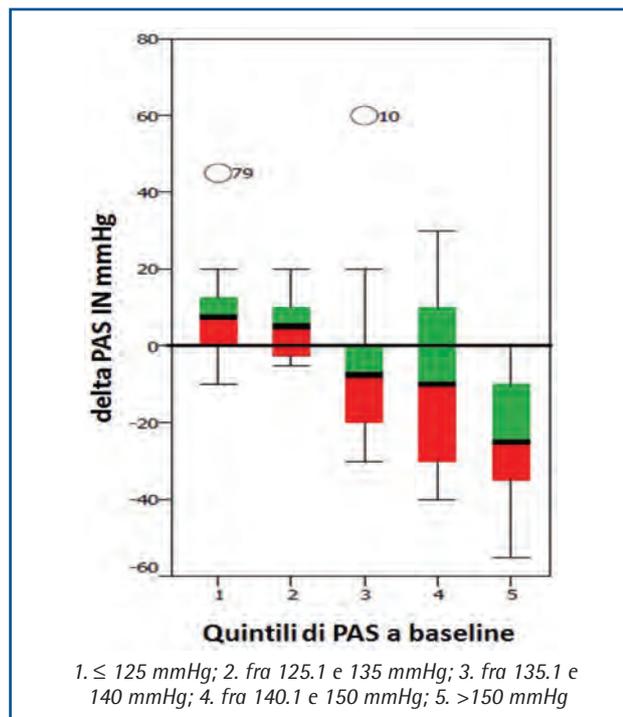


Figura 3. Confronto fra quintili di pressione arteriosa al controllo del 4° mese verso il baseline.

Non si è invece osservata una variazione statisticamente significativa per i valori di PAD, né per il profilo lipidico né per la microralbuminuria.

Durante l'osservazione 25 soggetti non hanno completato il follow-up: solo 4 per fallimento farmacologico della liraglutide (mancata riduzione dell'emoglobina glicata) e solo 1 per intolleranza (importante nausea anche al dosaggio di 0.6 mg/die); degli altri pazienti, 9 hanno interrotto il trattamento per inefficacia (paziente già candidato a terapia insulinica), 3 per riscontro di coleditiasi (per cui sospesa liraglutide a scopo precauzionale), 4 per scarsa compliance, 1 per trasferimento ad altro centro e 3 per altre cause (sviluppo di IRC, necessità di intervento chirurgico, panico da iniezione).

Conclusioni

La terapia con liraglutide ha un deciso effetto sul peso corporeo e sul BMI portando ad un calo lento e graduale per tutta la durata dell'osservazione e determinando già al quarto mese una riduzione della percentuale di obesità grave a vantaggio di un aumento delle categorie di BMI più basse.

La riduzione della circonferenza vita confermerebbe ulteriormente l'efficacia di questa molecola nel migliorare il rischio cardiovascolare legato ai parametri antropometrici.

Il differente effetto sulla pressione sistolica in relazione ai quintili di PAS al *baseline* suggerisce che liraglutide tenda a normalizzare i valori pressori con un effetto ipotensivante tanto più evidente tanto maggiore è la gravità dell'ipertensione.

Nella nostra esperienza clinica quindi i dati raccolti confermano i potenziali effetti benefici della liraglutide su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, benefici che si sono mantenuti anche nel follow-up a 24 mesi, confermando la durability di questa molecola. A questo si aggiunge la buona tollerabilità e sicurezza del farmaco (solo 1 paziente ha sospeso il trattamento per intolleranza, nessun effetto collaterale).

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. 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.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. 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.
3. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. 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.
4. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32:1224-30, 2009.
5. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52:2046-55, 2009.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 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.
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 48(5):643-648, 1999.
8. Standard Italiani per la Cura del diabete mellito 2009-2010.