

## Utilizzo di liraglutide in paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 sottoposto ad intervento di bendaggio gastrico

### Use of liraglutide in type 2 diabetes patient submitted to intervention of gastric banding



M.E. Malighetti<sup>1</sup>

#### RIASSUNTO

La chirurgia bariatrica è il metodo più efficace per il trattamento dell'obesità severa con effetti positivi anche sul controllo metabolico del paziente diabetico obeso. La maggior perdita di peso (tra 20-40% del peso iniziale) si ottiene tra i 18 ed i 24 mesi dall'intervento chirurgico, ma poi è considerato pressoché normale un recupero del 10-15% del peso minimo raggiunto dopo l'intervento stesso<sup>(1)</sup>.

Liraglutide è un analogo umano del GLP-1; è un farmaco ipoglicemizzante, a somministrazione sottocutanea giornaliera, che associa al miglioramento del controllo metabolico anche, in una certa percentuale di pazienti, calo ponderale, riduzione dei valori di pressione arteriosa e miglioramento della funzionalità beta-cellulare<sup>(2)</sup>.

Lo scopo di questo caso clinico è stato quello di valutare gli effetti della liraglutide in un paziente sottoposto ad intervento di chirurgia bariatrica che aveva ottenuto un'iniziale marcata perdita di peso, che assumeva terapia insulinica e presentava un controllo metabolico non ottimale.

Dopo circa 6 mesi dall'inizio della terapia con liraglutide e sospensione della somministrazione di insulina glargine, il paziente aveva ottenuto calo ponderale, riduzione della circonferenza vita, normalizzazione dell'emoglobina glicata ed un benessere soggettivo.

Un trattamento farmacologico mirato al controllo della sazietà può essere un'alternativa nel paziente con ridotta perdita di peso o ripresa del peso dopo intervento di chirurgia bariatrica, in assenza di incremento di effetti collaterali gastroenterici.

**Parole chiave** Incretine, Bendaggio gastrico.

#### SUMMARY

Bariatric surgery is the most effective method for treating severe obesity with positive effects on the metabolic control of obese diabetic patients. Most weight loss (between 20-40% of the initial weight) is obtained between 18 and 24 months after surgery, but a recovery of 10-15% of the minimum weight achieved after the surgery is considered almost normal.

Liraglutide is a human analogue of the native glucagon-like peptide-1; it is a once daily s.c. hypoglycaemic agent which associates the improvement of metabolic control with weight loss and blood pressure reduction together with an improvement of beta-cell functionality in a certain percentage of patients.

The aim of this case report was to evaluate the effects of liraglutide in a patient treated with insulin with a sub-optimal metabolic control who underwent bariatric surgery obtaining an initial marked weight loss.

After 6 months of treatment with liraglutide and suspension of insulin glargine, the patient showed weight loss, reduction of waist circumference, normalization of glycated haemoglobin and a subjective well-being.

A pharmacological treatment focused on controlling the satiety may be an alternative in patients with reduced weight loss or with weight regain after bariatric surgery but without an increase of gastrointestinal side effects.

**Key words** Incretins, Gastric banding.

#### STORIA CLINICA

Nel mese di maggio 2014, si è presentato alla mia osservazione per la prima volta il Sig. E.M. di 69 anni, affetto da diabete mellito di tipo 2 da circa 17 anni,

<sup>1</sup> Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone (MI).

obeso, recentemente sottoposto ad intervento di erniectomia discale, iperteso in triplice terapia antiipertensiva (amlodipina, telmisartan ed idroclortiazide), affetto da sindrome ansiosodepressiva talora trattato con ansiolitici.

Nel 2011 era stato sottoposto ad intervento di chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico) per obesità grave non responsiva a terapia dietetica. Nei successivi due anni aveva continuato la terapia insulinica secondo schema basal bolus (lispro ai 3 pasti principali e glargine bedtime) in atto già prima dell'intervento. Nel 2013, grazie al miglioramento del compenso glicemico ed al calo ponderale ottenuto, era stata sospesa l'insulina lispro, mantenendo glargine bedtime associata a metformina. Visto il recente intervento di erniectomia discale, il paziente riferiva di essere motivato a perdere peso per cercare di migliorare la deambulazione e la capacità di svolgere le normali attività quotidiane. Andavo pertanto a proporre, previa ricerca bibliografica di casi trattati con chirurgia bariatrica e successivamente con GLP-1 agonisti<sup>(3)</sup> ed in considerazione dei dati riportati in letteratura per cui si confermava una riduzione media fino a 3,2 kg di peso dopo 26 settimane di trattamento con liraglutide, di avviare terapia con liraglutide sospendendo progressivamente la terapia insulinica basale, mantenendo metformina 850 tid<sup>(4)</sup>. Il paziente iniziava con un dosaggio di 0,6 mg di liraglutide al giorno per circa 10 giorni, per passare poi a 1,2 mg al dì.

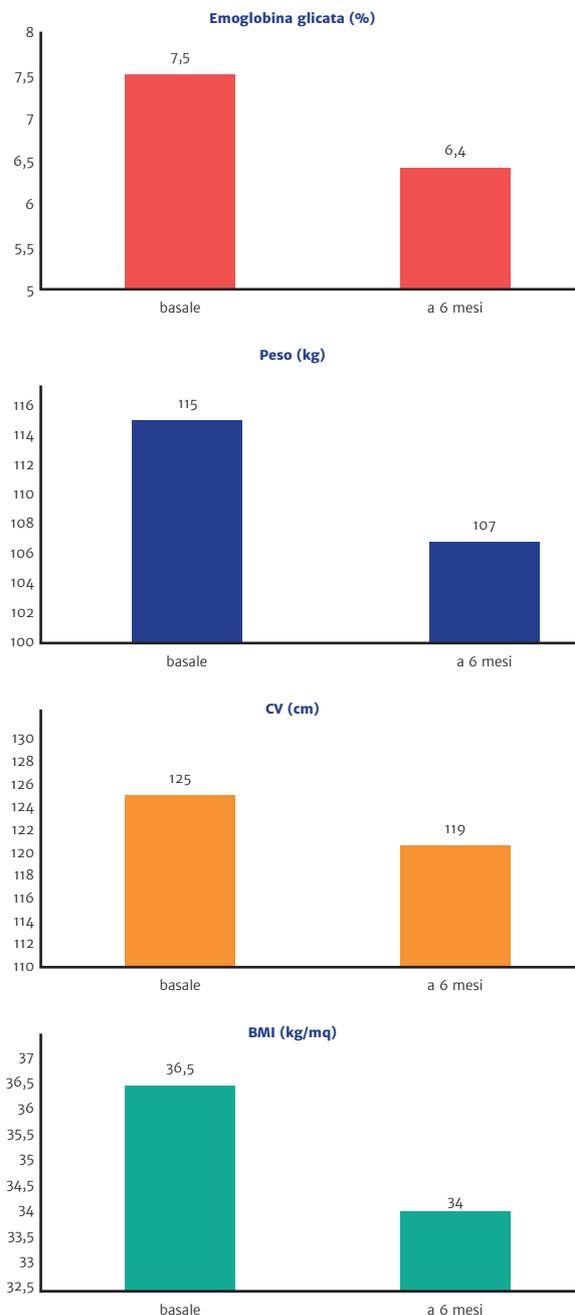
## ESAME OBIETTIVO

Il paziente, alto cm 177, pesava 115 kg (BMI 36,5 kg/mq) e presentava valori pressori non a target nonostante la terapia in atto. I valori di emoglobina glicata non erano a target (7,5%), mentre la funzionalità epatorenale risultava nei limiti di norma come anche l'assetto lipidico.

## RISULTATI

A distanza di circa 6 mesi, il paziente si presentava in ambulatorio riferendo un benessere soggettivo e negando la comparsa dei temuti effetti collaterali gastroenterici.

All'esame obiettivo si osservava una riduzione del peso di circa 8 kg (da 115 a 107 kg), con conseguente riduzione del BMI da 36,5 a 34 kg/mq, riduzione della circonferenza vita di 6 cm (da 125 a 119 cm) (Figura 1). Gli esami ematici confermavano un assetto lipidico accettabile, una buona funzionalità epatorenale e la normalizzazione dei valori di emoglobina glicata che da 7,5% passava a 6,4%.



**Figura 1** Riduzione dei valori di emoglobina glicata, peso, BMI e circonferenza vita (CV) dopo sei mesi di trattamento con liraglutide a 1,2 mg.

## CONCLUSIONI

Come noto, i pazienti trattati con chirurgia bariatrica ottengono la maggior parte del calo ponderale nei primi 18-24 mesi dall'intervento. Nel paziente da me osservato, si confermava tale trend che ha portato alla sospensione dell'insulina prandiale proprio entro i due anni dalla data dell'intervento di bendaggio gastrico.

Al fine di ottenere un ulteriore calo ponderale e soprattutto un'ottimizzazione del compenso glicemico, ho ritenuto potesse essere utile associare un analogo del GLP-1<sup>(5)</sup> temendo però che si presentassero effetti collaterali in particolare a livello gastrico, proprio per la tipologia dell'intervento chirurgico subito dal paziente nel 2011.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2014 considerano, come peraltro ADA ed EASD, che il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 deve tenere conto degli obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete, quali aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbidità, complicanze micro e macrovascolari e perdita di percezione dell'ipoglicemia.

Nel caso da me analizzato ho seguito in realtà una via contraria a quanto solitamente viene effettuato in ambulatorio, cioè ho fatto un passaggio da terapia mista con metformina e insulina basale a metformina e GLP-1 receptor agonist. Tale scelta è stata dettata dal desiderio sia espresso dal paziente che voluto dalla sottoscritta di assistere ad un adeguato calo ponderale oltre che di ottimizzare il compenso glicemico del paziente.

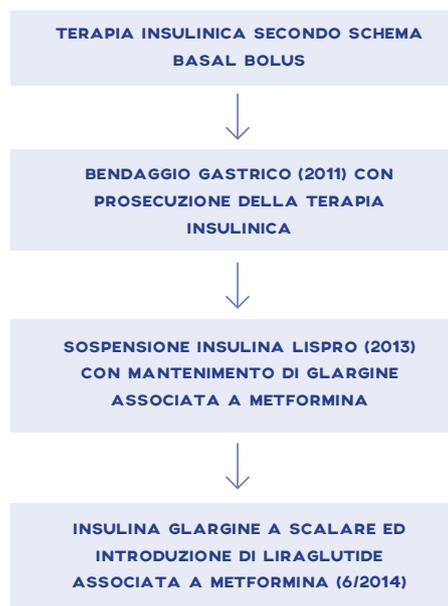
Avrei potuto ottenere un risultato simile sul compenso glicemico utilizzando probabilmente un qualunque altro agente ipoglicemizzante orale, sulfanilurea, pioglitazone, inibitore del DPP-IV, come viene sottolineato negli Standard Italiani per la Cura del Diabete dove vengono messi come seconda scelta tutti gli agenti ipoglicemizzanti orali, i GLP-1 RA e l'insulina basale, ma, proprio per cercare di ottenere anche calo ponderale, ho scelto la liraglutide.

Il timore che tale farmaco potesse provocare effetti gastrici indesiderati nel paziente sottoposto precedentemente a bendaggio gastrico mi ha inizialmente frenato. Ho svolto una ricerca bibliografica ed ho trovato in letteratura un solo lavoro pubblicato da un gruppo di ricercatori brasiliani che segnalava tale approccio terapeutico in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica. Ho pertanto ricontattato il paziente che avevo già allertato riguardo la possibilità di una terapia che lo avrebbe aiutato nel raggiungimento del duplice obiettivo e l'ho seguito telefonicamente nelle prime settimane di terapia per il timore che insorgessero effetti collaterali a livello gastroenterico.

Il paziente non ha mai segnalato comparsa di tali effetti collaterali in particolare a livello gastrico, ma anzi ha apprezzato la sensazione di sazietà che gli ha permesso di ridurre l'apporto di cibo e di sospendere

la terapia insulinica basale, ottenendo un buon compenso glicometabolico.

Si può quindi concludere che un trattamento farmacologico mirato al controllo della sazietà possa essere una valida alternativa nel paziente con ridotta perdita di peso o ripresa del peso dopo intervento di chirurgia bariatrica, senza andare ad incrementare gli effetti a carico del tratto gastroenterico. Liraglutide è quindi potenzialmente un farmaco capace di aiutare le persone obese a raggiungere e mantenere una significativa riduzione di peso oltre che a migliorare il compenso glicemico, diminuendo così le comorbidità collegate all'obesità<sup>(6)</sup>.



**Figura 2** Flowchart diagnostico - terapeutica riassuntiva.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zarembo DL, Altattan M, Balasubramaniam M, Gibbs DS, Krause KR, Chengelis DL, Franklin BA, McCullough PA. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg* 20(3):349-56, 2010.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Ring M, Matthews DR; 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(1):84-90, 2009.

3. Pajacki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, De Cleve R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras* 40(3): 191-5, 2013.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1):193-203, 2009.
5. Astrup A, Carraro R, Finan N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Ssner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 36(6):843-54, 2012.
6. Bailey CJ. New therapies for diabetes. *Curr Diab Rep* 9(5):360-7, 2009.