

# Liraglutide nel diabete di tipo 2

di Silvia D'Amario, farmacista

**Il diabete mellito di tipo 2 è in continuo aumento e si prevede che nel 2030 interesserà circa 380 milioni di persone nel mondo e nel 60-90% dei casi sarà accompagnato da obesità. Questa forma di diabete rappresenta almeno il 90% di tutti i casi di diabete mellito.**

**Per poter raggiungere un buon controllo metabolico, tali pazienti hanno spesso bisogno di terapia multi-farmacologica, con il rischio di gravi effetti collaterali quali ipoglicemia e aumento di peso, e di effetti negativi sull'aderenza al trattamento.**

**D'altra parte, il progetto sull'organizzazione e gestione dell'assistenza diabetologia DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) ha documentato in 13 paesi l'importanza degli aspetti psico-sociali per un'efficace gestione del diabete mellito, evidenziando una sostanziale carenza del percorso assistenziale percepito come importante dal paziente.**

**Si tratta di una malattia eterogenea causata da una combinazione di fattori genetici, legati alla ridotta secrezione di insulina e/o resistenza all'insulina, e fattori ambientali quali l'obesità, la mancanza di esercizio fisico, lo stress e l'invecchiamento.**

**Questa patologia è quindi tipicamente multifattoriale.**

**N**el corso del tempo, il controllo glicemico peggiora e aggrava il rischio dei pazienti che iniziano a manifestare complicanze micro e macrovascolari. Anche se vi è una grande varietà di opzioni di trattamento e linee guida disponibili per la gestione del diabete di tipo 2, non sono in grado di evitare la progressione naturale della malattia e sostenere il controllo glicemico a lungo termine. Inoltre, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono spesso associate ad ipoglicemia e aumento di peso, tali effetti possono avere implicazioni negative per la salute del paziente. Ad esempio, l'ipoglicemia può essere un effetto collaterale sgradevole della terapia ipoglicemizante che può com-

**La sfida più grande  
nel trattamento di pazienti  
con diabete di tipo 2  
è l'ottimizzazione della  
terapia per affrontare  
gli attuali bisogni  
insoddisfatti**

promettere l'aderenza del paziente al trattamento e gravi eventi ipoglicemici non trattati possono portare ad una perdita di coscienza, danni cerebrali o addirittura alla morte. Inoltre, l'obesità è una comune comorbidità nei soggetti con diabete di tipo 2 (che colpisce il 60-90% dei pazienti con diagnosi). L'obesità è anche un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (CV), che può compromettere ulteriormente i risultati dei pazienti. La sfida più grande nel trattamento di pazienti con diabete di tipo 2 è l'ottimizzazione della terapia per affrontare gli attuali bisogni insoddisfatti, tra cui:

- migliorare il controllo glicemico senza compromettere la sicurezza del paziente, ad esempio evitando condizioni di ipoglicemia;
- preservare la funzione delle  $\beta$ -cellule;
- portare ad perdita di peso clinicamente significativo;
- affrontare i fattori di rischio cardiovascolare che accompagnano il diabete;
- offrire un regime semplice e flessibile.

La più recente categoria di farmaci introdotti per diabete di tipo 2 è basata sull'attività di due incretine: peptide 1 glucagone-simile (GLP-1) e peptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Questi due ormoni potenziano la secrezione di insulina glucosio-dipendente dalle cellule beta delle isole, attivando specifiche proteine G accoppiate a recettori. L'azione di GLP-1 sui recettori delle  $\beta$ -cellule aumenta la secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente, e ciò riduce al minimo il rischio di ipoglicemia. Inoltre, studi su animali hanno indicato che GLP-1 è in grado di preservare la funzione delle  $\beta$ -cellule sopprimendo l'apoptosi e stimolando la neogenesi e la proliferazione cellulari.

## NUOVI OBIETTIVI TERAPEUTICI

Liraglutide nel diabete di tipo 2



Altri vantaggi clinici associati a GLP-1 possono essere spiegati con la sua attività ormonali sul sistema gastrointestinale, sistema nervoso centrale e sistema cardiovascolare. GLP-1 ha dimostrato la capacità di rallentare lo svuotamento gastrico e sopprimere l'appetito, con conseguente sazietà e perdita di peso. Sembra che eserciti anche un effetto protettivo sul miocardio, particolarmente in condizioni ischemiche. È stato anche riportato un miglioramento della funzione endoteliale: un aumento significativo del diametro dell'arteria brachiale è stato osservato nei pazienti con diabete di tipo 2. Inoltre, il GLP-1 riduce la pressione sanguigna sistolica (SBP). Questo potrebbe essere, in parte, dovuto alla sua capacità di aumentare la diuresi e la natriuresi, riducendo così il volume del sangue e la pressione venosa centrale. Si tratta di un'osservazione importante dal momento che la malattia cardio vascolare è una comune comorbidità del diabete di tipo 2 e una riduzione della pressione media sistolica di 5,6 mmHg ha mostrato di ridurre la mortalità da malattia cardio vascolare del 18%. Liraglutide ha dimostrato di essere una valida opzione terapeutica, qualora non si raggiungano risultati soddisfacenti con la sola Metformina (2 gr./die), per la sua efficacia sul compenso glicemico, per l'azione favorevole sul peso corporeo e la sicurezza sul rischio ipoglicemico.

Un trattamento che induca una perdita di peso o cambiamenti dimostrabili nella preoccupazione dei pazienti circa il loro peso o un minor rischio di ipoglicemia, può avere un impatto positivo sia sulla qualità di vita sia sull'adattamento psicologico alla malattia, facilitando l'aderenza al trattamento. Liraglutide (Victoza) è il primo analogo del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) umano, la molecola è sintetizzata come soluzione isotonica per iniezione sottocutanea attraverso un dispositivo a penna, in maniera del tutto simile alla somministrazione dell'insulina, disponibile in mono-somministrazione giornaliera per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Il trattamento con Liraglutide sembra capace di affrontare molti problemi comunemente incontrati nella gestione terapeutica del DM2. In particolare, lo studio su Liraglutide svolto presso l'U.O.S.D (Unità Operativa





Semplice Dipartimentale) di Diabetologia e Malattie Metaboliche del Presidio Ospedaliero “ S. Liberatore” di Atri (TE), porta le firme delle Dottoresse Valeria Montani, Emanuela Cannarsa , Paola Colleluori e Silvia D’Amario.

L’obiettivo dello studio è stato quello di fornire informazioni utili per migliorare l’assistenza dei pazienti affetti da DM2 ed il benessere psicologico con una terapia diversa e non convenzionale.

L’indagine è stata svolta nell’arco di 24 mesi, dal 2013 al 2015, ed ha coinvolto 41 pazienti in sovrappeso o obesi (BMI > 25) affetti da DM2, in terapia con ipoglicemizzanti orali non adeguatamente compensati.

A ciascun paziente è stata somministrata Liraglutide con dosaggio di 0,6 mg nella prima settimana di trattamento e, successivamente, aumentata fino a 1,2 mg, secondo lo schema posologico approvato. L’utilizzo di strumenti o questionari di valutazione è una risorsa importante per i programmi educativi nel campo della salute, in quanto consentono la misurazione degli effetti del processo di insegnamento e di apprendimento di eventuali cambiamenti dell’atteggiamento alla malattia come il diabete mellito di tipo 2. La popolazione interessata è stata monitorata per mezzo di questionari autosomministrati validati GISED (Gruppo Italiano di Studio per l’Educazione sul Diabete). Mentre per la valutazione dell’adattamento psicologico alla malattia del DM2 è stato somministrato il questionario (modello ATT-19 ) che sottolinea l’importanza della valutazione

dei processi educativi per garantire ai pazienti affetti da DM2 la conoscenza ed una sufficiente comprensione della loro malattia. L’ATT-19 consente inoltre di indicare i problemi psicologici o emotivi degli individui di fronte alle strategie di apprendimento e comportamentali per un’idonea autogestione della cura, come la dieta e l’attività fisica.

Liraglutide ha determinato, già a distanza di 8 mesi dall’inizio di terapia, una riduzione media statisticamente significativa di HbA1c di 1%, di glicemia basale di 26 mg/dL e BMI di 1,6, pari a -3,8 kg, della CV di 5 cm, della PAS di 6,7 mmHg, Al follow-up 8 mesi, la percentuale dei pazienti con adattamento psicologico inadeguato si è ridotta del 26,8% con un aumento dal 53,6 % all’ 80,4%. Il miglioramento degli score trovava riscontro in un miglioramento del controllo glicemico ed una riduzione del peso corporeo. Liraglutide ha determinato, a distanza di 24 mesi dall’inizio di terapia, una riduzione media statisticamente significativa di HbA1c di 1,84%, di glicemia basale di 62,6 mg/dL e BMI di 2,4, pari a -6,5 kg, della CV di 7,1 cm, della PAS di 9,2 mmHg, Liraglutide è risultata inoltre ben tollerata, la nausea è stata passeggera.

Il grado di soddisfazione complessivo dei soggetti in trattamento è risultato significativamente superiore nonostante la terapia fosse in formulazione iniettiva. In conclusione Liraglutide offre importanti benefici per i pazienti che hanno un inadeguato controllo del diabete mellito di tipo 2. Ciò, come sopra indicato, ha positive ripercussioni sia sul compenso glicometabolico che sui parametri antropometrici, posticipando l’introduzione della terapia insulinica e la comparsa di complicanze, contestualmente al miglioramento della qualità di vita che ha evidenziato una tendenza alla significatività statistica già al follow-up 8 mesi, e un incremento considerevole dello score, dopo 24 mesi di trattamento, anche riguardo l’adattamento psicologico del paziente. Pertanto, la terapia con Liraglutide dimostra diversi effetti positivi per il paziente affetto da diabete mellito di tipo 2, ovvero un benessere sia clinico che psicologico.