



Gli agonisti del recettore del GLP-1 nella terapia del diabete di tipo 2

Focus sulla terapia di combinazione con insulina basale

Francesco Giorgino¹, Marco Giorgio Baroni², Massimo Boemi³, Riccardo Bonadonna⁴,
Fabio Broglio⁵, Agostino Consoli⁶, Graziano Di Cianni⁷, Katherine Esposito⁸, Carmine
Fanelli⁹, Sandro Gentile¹⁰, Carla Giordano¹¹, Giulio Marchesini¹², Paolo Pozzilli¹³,
Giorgio Sesti¹⁴, Sebastiano Squatrito¹⁵, Roberto Trevisan¹⁶, Roberto Vettor¹⁷

¹Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"; ²Università degli Studi di Roma "La Sapienza"; ³I.N.R.C.A. Ancona; ⁴Università degli Studi di Parma; ⁵Università degli Studi di Torino; ⁶Università degli Studi di Chieti "Gabriele D'Annunzio"; ⁷USL Livorno; ⁸Seconda Università di Napoli; ⁹Università degli Studi di Perugia; ¹⁰Seconda Università di Napoli; ¹¹Università degli Studi di Palermo; ¹²Università degli Studi di Bologna; ¹³Università Campus Bio-Medico Roma; ¹⁴Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia"; ¹⁵Università degli Studi di Catania; ¹⁶Ospedali Riuniti di Bergamo; ¹⁷Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) esercitano un'importante azione sul controllo glicemico, mostrano effetti favorevoli sul peso corporeo, un ridotto rischio di ipoglicemia e presentano un meccanismo di azione complementare e potenzialmente sinergico rispetto ad altre opzioni terapeutiche. In considerazione del continuo arricchimento dell'armamentario terapeutico per la gestione del diabete di tipo 2 (DMT2) e, nello specifico, della recente introduzione sul mercato di GLP-1 RA con diverse caratteristiche farmacologiche, si presentano per il clinico sfide intellettuali importanti, compresa quella del corretto posizionamento nell'algoritmo terapeutico. In questo nuovo scenario restano aperte una serie di domande cui questo documento ha tentato di rispondere, nell'ottica di fornire possibili riscontri e suggerimenti utili al clinico.

Il metodo di lavoro che ha portato alla redazione di questo documento prevedeva una serie di "incontri virtuali" su *web* (*virtual advisory board*), alternati ad incontri *de visu* tra gli esperti diabetologi, secondo una struttura articolata in tre moduli. Per ogni modulo erano previsti: (i) una *web*

conference di apertura che indicava gli obiettivi, (ii) una *survey* con domande su temi specifici introdotti da un sintetico *background* tratto dalla letteratura scientifica, (iii) un forum di discussione sui risultati della *survey* e (iv) una nuova *web-conference* con dibattito conclusivo sui risultati

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

ottenuti. I tradizionali incontri *de visu* sono stati realizzati all'inizio e al termine del progetto, rispettivamente. Le evidenze della letteratura scientifica hanno fatto riferimento a studi pubblicati come *abstract* o *full text* dal 18 aprile 2012 al 20 dicembre 2013, che sono state rispettivamente le date di inizio e fine del progetto. Le attività del *virtual advisory board* sono state supportate da un contributo non condizionante di Sanofi.

Il 1° modulo era dedicato ad un GLP-1 RA a somministrazione monogiornaliera di nuova introduzione, lixisenatide, e affrontava argomenti inerenti la farmacologia clinica, gli aspetti cardiovascolari e di sicurezza, il tipo di dispositivo, lo sviluppo clinico futuro, e gli aspetti di differenziamento di questo farmaco rispetto ad altri GLP-1 RA. Il 2° modulo affrontava la tematica più ampia della terapia basata sui GLP-1 RA, con focus principale sugli agonisti già disponibili sul mercato italiano (exenatide regolare o b.i.d., exenatide a lunga durata d'azione o LAR, liraglutide) e sul differenziamento rispetto ai DPP-IV inibitori. Il 3° modulo era dedicato all'analisi e alla discussione del documento finale che integrava i risultati dei due moduli precedenti. In questo documento si riportano alcune considerazioni in merito alla terapia di combinazione con insulina basale e GLP-1 RA.

I GLP-1 RA SONO TUTTI UGUALI? ASPETTI PRINCIPALI DI DIFFERENZIAMENTO

Classificazione dei GLP-1 RA in "long-acting" e "short-acting" e implementazione della terapia incretinica nella pratica clinica nel paziente con DMT2

Secondo alcuni Autori, i GLP-1 RA possono essere classificati in due sottoclassi: "short-acting" (exenatide b.i.d., lixisenatide), con prevalente azione sull'iperglicemia post-prandiale, e "long-acting" (liraglutide, exenatide LAR) con prevalente azione sull'iperglicemia a digiuno (1-2). Tale classificazione implica l'esistenza di meccanismi potenzialmente diversi alla base degli effetti sul controllo glicemico rispettivamente nella fase di digiuno e post-prandiale. Vi è anche la possibilità che i vari GLP-1 RA abbiano effetti specifici sulla tollerabilità gastro-intestinale (vedi ad es. lixisenatide o liraglutide vs exenatide b.i.d.) e sulla frequenza cardiaca. Infine, i GLP-1 RA "short-acting" potrebbero risultare particolarmente utili per la terapia di combinazione con insulina basale (1-2).

Sono disponibili dati derivanti da studi di farmacocinetica/farmacodinamica e da studi clinici randomizzati e controllati a supporto della classificazione dei GLP-1 RA

in "short-acting" (exenatide b.i.d, lixisenatide) e "long-acting" (liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, dulaglutide), ovvero in base alla durata di azione e agli effetti clinici in parte diversificati sulle diverse componenti dell'iperglicemia (Tab. 1) (1-2). Tra le varie opzioni d'uso, la possibilità di indirizzare la terapia verso la correzione della iperglicemia post-prandiale suggerisce il possibile impiego del GLP-1 RA "short-acting" in associazione con insulina basale, permettendo quindi di mirare alla correzione globale dell'iperglicemia, ovvero controllando sia la glicemia a digiuno che la glicemia post-prandiale.

Tuttavia, se i dati sperimentali a supporto di questa classificazione appaiono relativamente solidi, permettendo di ipotizzare raccomandazioni terapeutiche basate sugli effetti sulla glicemia a digiuno e post-prandiale, rispettivamente, mancano ad oggi sufficienti dati affinché questa classificazione possa essere pienamente recepita sul piano della decisione clinica. Questo anche alla luce della problematica ancora aperta se la prevalente iperglicemia a digiuno o post-prandiale, a parità di livelli di HbA_{1c}, eserciti un peso diverso nello sviluppo delle complicanze della malattia diabetica. Inoltre, se il concetto di "fenotipo glicemico" appare attraente dal punto di vista fisiopatologico e clinico, occorre considerare la fattibilità, nella pratica clinica, di valutare le alterazioni glicemiche nel soggetto con DMT2 mediante auto-monitoraggio della glicemia, considerando anche le difficoltà relative alla implementazione dell'auto-monitoraggio nelle fasi iniziali di malattia, in particolare durante il trattamento con farmaci orali; e questo potrebbe rendere difficile la realizzazione di un approccio basato sulla valutazione del fenotipo glicemico.

In base all'ipotesi di Monnier, secondo cui la condizione di iperglicemia post-prandiale influenza maggiormente l'HbA_{1c} quando questa è di poco superiore al valore del 7,0%, e quella di Riddle, che evidenzia come dopo instaurazione della terapia con insulina basale l'iperglicemia post-prandiale contribuisca per la maggior parte all'iperglicemia totale, l'impiego del GLP-1 RA "short-acting" da solo nel primo caso o in associazione con insulina basale nel secondo caso, potrebbe rappresentare una terapia efficace per il controllo dell'iperglicemia, particolarmente in soggetti con aumento ponderale e prevalente iperglicemia post-prandiale (3-4).

Per quanto riguarda lixisenatide, gli studi clinici (Studio GetGoal DUO-1, Studio GetGoal-L, Studio GetGoal-L-Asia)

Tabella 1 ♦ **Confronto tra GLP-1 RA “short-acting” e “long-acting”**

Abbreviazioni: GLP-1 = Glucagone-like-peptide-1; LAR = long-acting release. Tratta da Meier JJ. Nat Rev Endocrinol, 2012

PARAMETRO	AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 CON BREVE DURATA DI AZIONE (SHORT-ACTING)	AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 CON LUNGA DURATA DI AZIONE (LONG-ACTING)
Molecola	Lixisenatide Exenatide	Liraglutide Exenatide LAR Albiglutide Dulaglutide
Emivita	2-5 ore	12 ore-diversi giorni
EFFETTI		
FPG	Modesta riduzione	Marcata riduzione
PPG	Marcata riduzione	Modesta riduzione
Secrezione insulina a digiuno	Modesta stimolazione	Marcata stimolazione
Secrezione insulina post-prandiale	Riduzione	Modesta stimolazione
Secrezione di glucagone	Riduzione	Riduzione
Velocità di svuotamento gastrico	Rallentamento	Nessun effetto
Pressione arteriosa	Riduzione	Riduzione
Ritmo cardiaco	Nessun effetto o lieve aumento (0-2 bpm)	Moderato aumento (2-5 bpm)
Riduzione del peso corporeo	1-5 kg	2-5 kg
Induzione di nausea	20-50%, si attenua lentamente (da settimane a mesi)	20-40%, si attenua rapidamente (circa 4-8 settimane)

dimostrano e confermano come l'associazione con insulina basale offra vantaggi in termini di effetti favorevoli sul controllo glicemico, con riduzione del peso corporeo e del fabbisogno insulinico e sul rischio di ipoglicemia (5-7).

Infine, i vari GLP-1 RA potrebbero differenziarsi anche per la tollerabilità gastro-intestinale (maggiore per liraglutide o lixisenatide vs exenatide b.i.d.) e per gli effetti sulla frequenza cardiaca (si osserva un aumento di 1-4 bpm con gli analoghi “long-acting” e un effetto neutro con gli analoghi “short-acting”).

Meccanismo alla base degli effetti dei GLP-1 RA con azione prevalente su glicemia post-prandiale vs GLP-1 RA con azione prevalente su glicemia a digiuno

I GLP-1 RA mostrano un'attività insulino-tropica e glucagono-statica glucosio-dipendente; tuttavia gli effetti di questi farmaci si differenziano a seconda che si considerino i GLP-1 RA “short-acting” e i GLP-1 RA “long-acting”, rispettivamente.

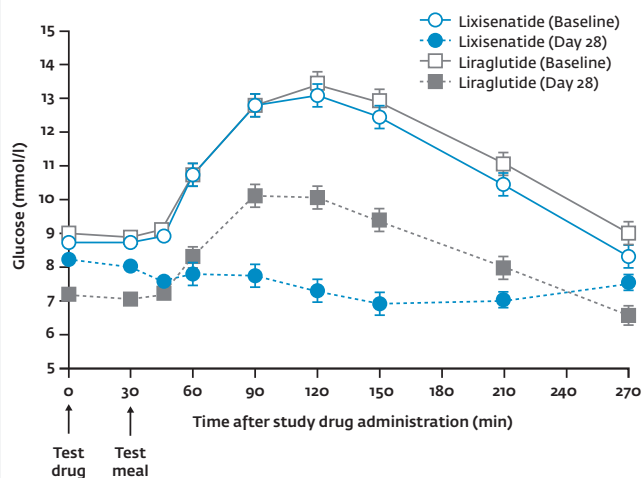
Lixisenatide è un nuovo agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1, in grado di resistere alla degradazione fisiologica dell'enzima DPP-4, la cui struttura è basata su quella di exendina-4 (exenatide), modificata all'estremità C-terminale con sei residui di lisina. Questo nuovo GLP-1 RA ha un'emivita media di circa 3 ore, per cui è classificato come agonista “short-acting” ovvero a prevalente azione prandiale (1-2). Tuttavia, forse a seguito della sua alta affinità di legame per il recettore del GLP-1 (4 volte maggiore rispetto a quella del GLP-1 nativo), lixisenatide è somministrato una sola volta al giorno, come

anche dimostrato dallo studio di *dose-finding* (8-9). Questo studio ha evidenziato, infatti, come la dose 20 µg una volta al giorno offra la migliore combinazione del rapporto beneficio/effetti avversi rispetto alla doppia dose giornaliera, mostrando cioè una efficacia simile ma con minor incidenza di effetti collaterali (8-9).

Lixisenatide appare particolarmente efficace nella riduzione della glicemia post-prandiale (10). In uno studio di confronto “testa a testa” della durata di 28 giorni, che ha valutato gli effetti farmacodinamici di lixisenatide 20 µg una volta al giorno rispetto a liraglutide 1,8 mg una volta al giorno in pazienti con DMT2, è stata osservata una maggiore riduzione della glicemia post-prandiale con lixisenatide rispetto al trattamento con liraglutide, associata a riduzione dei livelli post-prandiali di glucagone, insulina e C-peptide (Fig. 1). I livelli più bassi di insulina e C-peptide a seguito del trattamento con lixisenatide rispetto a liraglutide potrebbero essere legati al maggior controllo della glicemia post-prandiale con concomitante riduzione dello stimolo secretagogico esercitato dall'iperglicemia (11).

Figura 1 ♦ Effetti di liraglutide e lixisenatide sulla glicemia post-prandiale

Media ± s.e.m dei dati grezzi per i profili glicemici post-prandiali al baseline e al giorno 28, per i primi 270 min dopo la somministrazione del farmaco. La variazione dal baseline nella AUC_{0-5h} della glicemia corretta era -227.25 (lixisenatide) vs -72.83 (liraglutide) mg²h/dL, con una differenza stimata di -154.42 mg²h/dL (p<0.0001). Tratto da Kapitza C et al. Diabetes Obes Metab 2013



I fattori che possono rendere ragione di una diversa farmacodinamica di lixisenatide vs liraglutide possono quindi essere:

- la più breve emivita di lixisenatide con esposizione fasica, anziché continua nelle 24 ore, dei recettori del GLP-1 all'agonista farmacologico;
- in conseguenza di (a), l'assenza di tachifilassi dell'inibizione dello svuotamento gastrico per lixisenatide, che si verificherebbe invece per liraglutide;
- probabilmente in conseguenza di (a), la maggiore efficacia di lixisenatide vs liraglutide sulla cellula alfa-pancreatiche e sulla inibizione della secrezione di glucagone in fase post-prandiale (l'occupazione cronica del recettore da parte di liraglutide potrebbe condurre a una *down-regulation* recettoriale critica per gli effetti biologici, tenuto conto che il corredo recettoriale di recettori del GLP-1 nella cellula alfa-pancreatica è molto basso; la fasicità dell'esposizione a lixisenatide potrebbe preservare invece l'espressione recettoriale e l'effetto biologico);
- la somma del ritardato svuotamento gastrico e della maggiore inibizione del glucagone in fase post-prandiale può giustificare la superiorità nel controllo della glicemia post-prandiale.

Tali meccanismi, seppur fondati su alcune considerazioni di farmacocinetica e farmacodinamica, sono tuttavia ampiamente ipotetici e non ancora del tutto suffragati dalla indispensabile evidenza clinica (10).

A tale riguardo vanno anche ricordati i risultati di un recente lavoro che ha valutato, nel volontario sano, gli effetti comparativi della stimolazione con GLP-1 sul rallentamento gastrico e sulla glicemia dopo un pasto standard. Questo studio ha mostrato come la somministrazione “acuta” e “intermittente” del GLP-1 rallentino in modo significativo lo svuotamento gastrico, mentre l'ampiezza di questo effetto si attenua a seguito dell'infusione “prolungata” dell'ormone (12).

Tuttavia, se da un lato vi sono molti aspetti favorevoli collegati al rallentamento dello svuotamento gastrico (riduzione della glicemia post-prandiale, maggiore senso di sazietà, possibile riduzione delle ipoglicemie tardive se il farmaco è somministrato con altri farmaci ipoglicemizzanti, ecc.), dall'altro vanno anche considerati alcuni aspetti potenzialmente sfavorevoli, quali la possibile maggiore incidenza di nausea e di altri disturbi gastro-

intestinali e la possibile interferenza negativa con l'azione di altri farmaci usati nel paziente diabetico. Va tuttavia richiamato che il ritardato svuotamento gastrico, osservato con lixisenatide, non sembra essere associato ad una maggiore incidenza e/o persistenza della nausea, né ad alcuna interazione farmacologica rilevante con i farmaci concomitanti più frequentemente utilizzati nei pazienti con DMT2 (11, 13-14).

SVILUPPO CLINICO DEI GLP-1 RA CON FOCUS SULLA TERAPIA DI COMBINAZIONE INSULINA BASALE E GLP-1 RA "SHORT-ACTING"

Considerazioni generali sul programma di sviluppo clinico dei GLP-1 RA in combinazione con insulina basale

I GLP-1 RA sono stati sviluppati in rigorosi programmi di fase III.

Liraglutide è stata sviluppata nel programma LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) contenente 6 studi clinici, più altri due studi aggiuntivi di fase III, la maggior parte dei quali focalizzati sulla associazione a farmaci orali, che hanno mostrato riduzioni dei livelli di HbA_{1c} tra 0,6 e 1,6% e riduzioni del peso dose-dipendenti che variano tra 1,0 e 3,2 kg (15). A supporto dell'indicazione in combinazione con

insulina basale, non ancora registrata per liraglutide al dicembre 2013, sono in corso di pubblicazione alcuni trial sulla combinazione con insulina degludec.

Exenatide b.i.d. è stata estesamente studiata nel programma di studi AMIGO (Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) e in tre studi clinici successivi, la maggior parte focalizzati sulla terapia di combinazione con farmaci orali ad eccezione dello studio di Buse sulla combinazione insulina glargine + exenatide b.i.d. (15-16). Ancora più recentemente sono stati presentati i risultati dello studio 4B sulla combinazione insulina glargine + exenatide b.i.d. vs il regime basal-plus/basal-bolus (17).

Exenatide LAR è stata studiata nel programma di studi DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching changes in A_{1c}, weight and other factors through intervention with exenatide once weekly), che si è focalizzato prevalentemente nella valutazione di questo agonista "long-acting" in associazione a farmaci orali, con 6 studi clinici principali (15).

Lixisenatide è stata studiata nel programma di sviluppo clinico GetGoal (The GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes mellitus for Glycemic cOntrol and sAFety evaLUation (GetGoal) phase 3 clinical trial program), contenente 12 studi clinici, di cui sette in associazione a farmaci orali, tre in combinazione con insulina basale (due

Figura 2 ♦ Effetti sul profilo glicemico a 7 punti (A) e sul peso corporeo (B) dell'associazione di exenatide b.i.d. a insulina basale rispetto alla sola insulina basale

* P < 0,001 per la differenza tra gruppi. † P < 0,010 per la differenza tra gruppi. Tratto da Buse JB et al. Ann Intern Med 2011

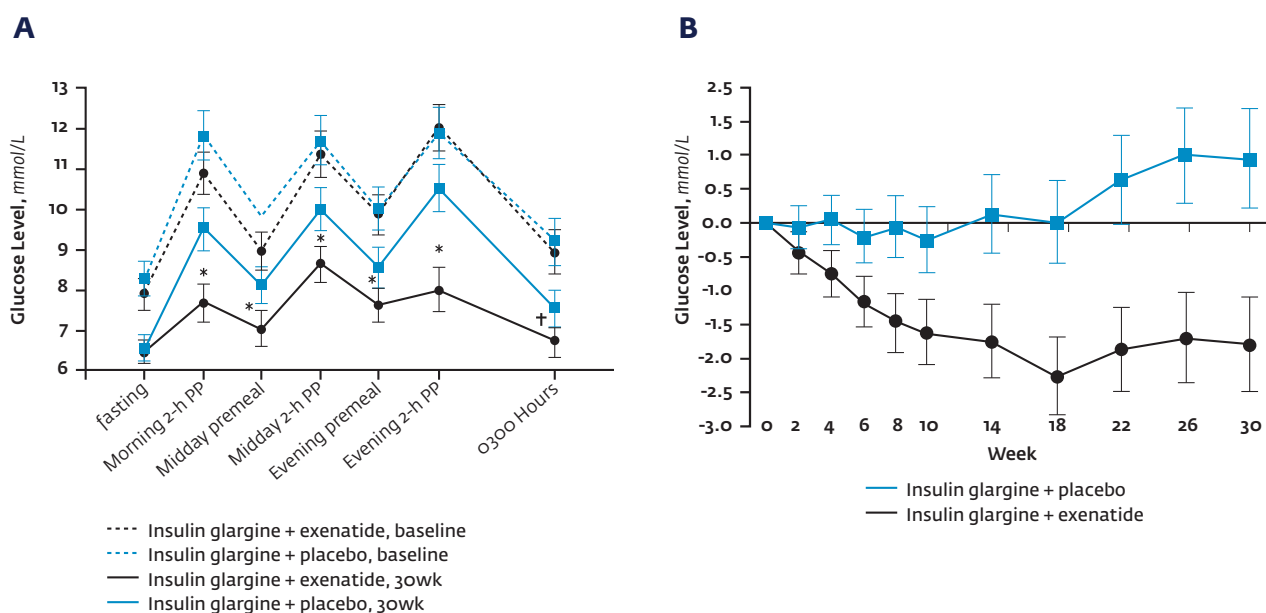
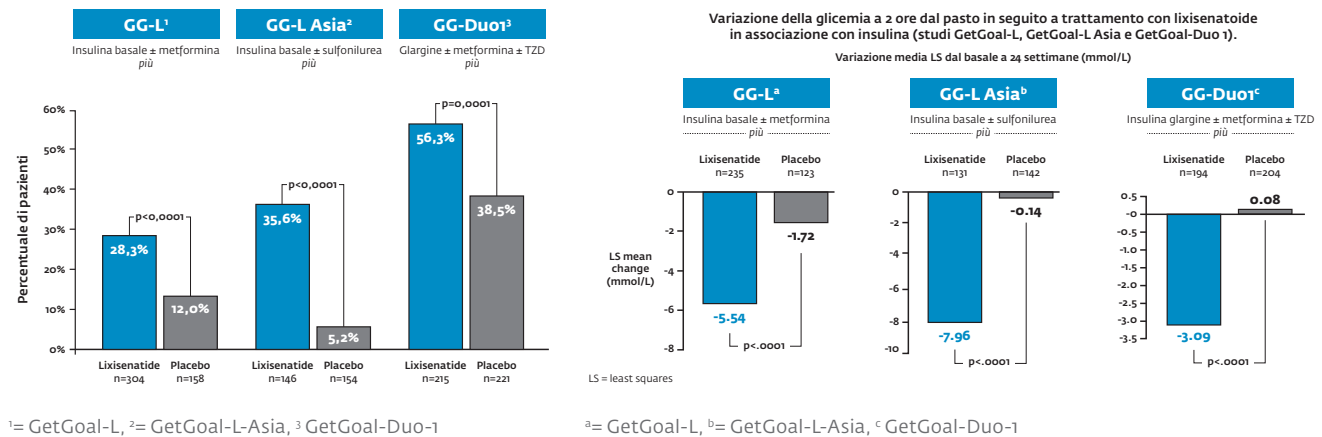


Figura 3 ♦ Raggiungimento del target del 7,0% di HbA1c nel confronto tra insulina basale con lixisenatide vs insulina basale (A). Variazione della glicemia a 2 ore dal pasto in seguito a trattamento con lixisenatide aggiunta a insulina basale (B) (tratta da 5-7)



in pazienti non sufficientemente controllati con insulina basale e uno in pazienti non adeguatamente controllati con OAD e naïve rispetto al trattamento insulinico) e due in monoterapia (18).

I vari programmi di trial clinici con GLP-1 RA hanno valutato il continuum della terapia del DMT2, dalla monoterapia, nelle fasi precoci di malattia, fino alla combinazione con insulina basale nelle fasi più tardive. Per tutti e tre i GLP-1 RA esistono analisi di sottogruppo e/o dati nel paziente anziano (>65 anni) che mostrano profili di efficacia e sicurezza simili alla popolazione diabetica <65 anni.

Sono disponibili alcuni studi di confronto diretto tra i vari GLP-1 RA (15). Lo studio LEAD-6, che ha confrontato liraglutide 1,8 mg q.d. con exenatide 10 mcg b.i.d. in pazienti con DMT2 non adeguatamente controllati con OAD, ha evidenziato come liraglutide fosse associata a riduzioni di HbA1c e di FPG lievemente ma significativamente maggiori rispetto ad exenatide b.i.d. Quest'ultima, tuttavia, comportava una riduzione della glicemia post-prandiale maggiore rispetto a liraglutide (19). Uno studio di confronto diretto tra exenatide 10 µg b.i.d. ed exenatide LAR (DURATION 1) ha evidenziato come la formulazione di exenatide a lento rilascio produca una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c rispetto a exenatide b.i.d.; tuttavia, se si considera il controllo post-prandiale, anche in questo caso exenatide b.i.d. permette di raggiungere riduzioni post-prandiali maggiori dopo colazione e dopo cena rispetto al GLP-1 RA "long-acting" (20). Nello studio di confronto diretto (DURATION 6), liraglutide,

alla dose di 1,8 mg, ha prodotto una riduzione lievemente maggiore dei livelli di HbA1c rispetto ad exenatide LAR, che in questo studio non ha raggiunto i criteri pre-specificati di non-inferiorità rispetto a liraglutide. Sia con liraglutide che con exenatide LAR la glicemia a digiuno ha seguito un trend di miglioramento simile a quello osservato nella riduzione di HbA1c, ed entrambi i farmaci sono stati in grado di ottenere maggiori riduzioni su questo parametro rispetto ad exenatide b.i.d. (21). Infine, è disponibile lo studio GETGOAL-X di Rosenstock e coll. che ha confrontato lixisenatide 20 µg q.d. con exenatide 10 µg b.i.d. in associazione a metformina, evidenziando un simile profilo di efficacia di lixisenatide rispetto a exenatide b.i.d. in termini di riduzione media della HbA1c e come numero di pazienti a target, con un profilo di tollerabilità lievemente più favorevole per lixisenatide per quanto riguarda gli effetti gastro-intestinali e il rischio di ipoglicemia (13).

Tra le terapie di associazione, vi può essere un razionale per la terapia di combinazione con insulina basale (riduzione della glicemia a digiuno) e GLP-1 RA, in particolare quelli "short-acting" che comportano maggiore riduzione della glicemia post-prandiale. I dati degli studi clinici randomizzati e controllati con exenatide b.i.d. e lixisenatide dimostrano che l'aggiunta del GLP-1 RA all'insulina basale determina infatti effetti positivi su controllo glicemico, peso corporeo, riduzione della dose insulinica e delle ipoglicemie (22) con una maggior percentuale di pazienti a target. Lo studio di Buse (Fig. 2) ha consentito

di ottenere per exenatide b.i.d. un'indicazione aggiuntiva di questo farmaco in associazione all'insulina basale in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e/o pioglitazone (16).

I tre studi del programma GetGoal (5-7), nei quali lixisenatide e insulina basale sono stati usati in combinazione, in aggiunta agli ipoglicemizzanti orali, rafforzano le prove di efficacia per questo schema terapeutico (Fig. 3). L'insulinizzazione basale garantita da insulina glargine, analogo più frequentemente utilizzato in questi studi, permette il controllo della glicemia a digiuno e interprandiale, mentre la somministrazione di lixisenatide, specialmente al pasto principale, consente un efficace controllo della glicemia post-prandiale ed ha un effetto di freno sull'aumento ponderale favorito dalla terapia insulinica (Tab. 2). Negli studi GetGoal l'aggiunta di lixisenatide ha comportato una significativa riduzione dei livelli di HbA_{1c} (a fronte di una riduzione della dose di insulina somministrata), un maggior numero di pazienti a target, una riduzione delle ipoglicemie ed un minor aumento di peso (18). In studi futuri, potrebbe essere interessante valutare se l'efficacia clinica di lixisenatide si modifica quando somministrata al pasto con l'escursione glicemica maggiore rispetto alla somministrazione standard prima di colazione; a tale proposito, va segnalato uno studio recente in cui si dimostra che la somministrazione del farmaco prima di colazione o del pasto con il maggior contenuto calorico produce risultati simili sul control-

lo metabolico (23). La riduzione del fabbisogno insulinico potrebbe essere attribuibile al calo ponderale indotto dall'uso del GLP-1 RA, alla diminuzione della glucotossicità (con conseguente miglioramento della sensibilità insulinica) o ad una azione diretta dell'analogo del GLP-1 nel migliorare la sensibilità insulinica (quest'ultima ipotesi necessita tuttavia di ulteriori conferme sperimentali). Anche lixisenatide ha ottenuto l'indicazione da EMA per la terapia di combinazione con insulina basale (24). Tuttavia, i criteri di rimborsabilità recentemente adottati da AIFA non prevedono la rimborsabilità dell'associazione di farmaci ad azione incretinica con insulina basale in Italia (25).

Insulina basale + GLP1-RA "short acting" vs insulina basale + inibitori di DPP-4: diverse strategie terapeutiche per diverse tipologie di pazienti?

I principali inibitori della DPP-4 disponibili sul mercato, sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina e recentemente anche linagliptina, hanno registrato l'indicazione in associazione all'insulina basale ($\pm$ metformina) quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia. I risultati dei vari studi clinici riportano miglioramenti significativi dei parametri glicemici (rispetto al gruppo "placebo"), anche se di modesta entità, senza variazioni significative del peso corporeo, generalmente senza aumento degli episodi ipoglicemici (26). Questo tipo di opzione terapeutica è anche inserita nel documento di consenso (position statement) ADA/EASD del 2012 (27).

Tabella 2 ♦ **Differenti effetti metabolici di insulina basale e GLP-1 RA**

FPG, glicemia a digiuno; GLP-1 RA, agonista del recettore del GLP-1; PPG, glicemia post-prandiale

INSULINA BASALE	GLP-1 RA
Effetto principale su FPG attraverso la inibizione della produzione epatica di glucosio	Effetto sulla PPG (in particolare con i GLP-1 RA "short-acting")
Può indurre "riposo" della funzione beta-cellulare pancreatica	Effetto sulla FPG (in particolare con i GLP-1 RA "long-acting")
	Protezione beta-cellulare (evidenze da studi pre-clinici)
Incremento del peso corporeo	Stimolo della secrezione di insulina e inibizione della secrezione di glucagone (glucosio-dipendente)
	Rallentamento dello svuotamento gastrico (in particolare con i GLP-1 RA "short-acting")
Rischio aumentato di ipoglicemia	Riduzione del peso
	Rischio limitato di ipoglicemia

Come avviene per i GLP-1 RA, anche la terapia di associazione degli inibitori di DPP-4 con insulina basale, in aggiunta o meno con metformina, è contemplata nel *position statement* ADA/EASD 2012 (27) (Fig. 4), quando il regime insulina basale e metformina non fornisce un adeguato controllo della glicemia. Rispetto alla terapia di associazione dell'insulina basale con i GLP-1 RA, la terapia di associazione con inibitori di DPP-4 permette di ottenere alcuni potenziali vantaggi, quali la somministrazione per via orale, la minore incidenza di effetti collaterali di tipo gastro-intestinale e la possibilità di poterne usufruire a dosaggi ridotti in presenza di insufficienza renale di III e IV stadio. Questo tipo di regime si potrebbe rivelare maggiormente appropriato in pazienti non obesi nei quali i target glicemici non debbano essere stringenti e che presentino difficoltà legate alla somministrazione del farmaco per via iniettiva. Inoltre, il buon profilo di tol-

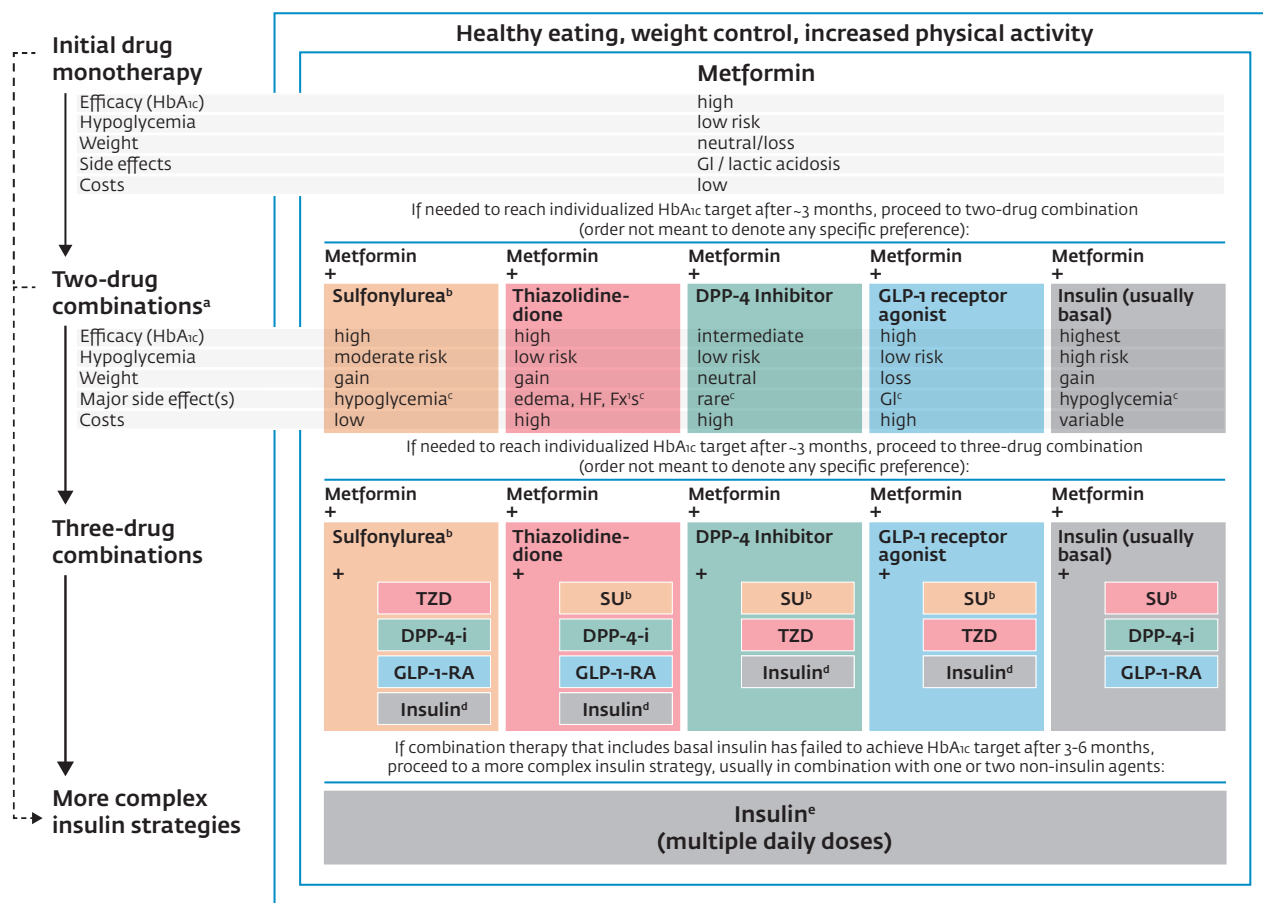
lerabilità renale e il basso rischio di ipoglicemie rendono tale terapia potenzialmente sicura ed efficace anche nel paziente anziano.

Insulina basale + GLP-1 RA “short-acting” vs terapia insulinica multi-iniettiva

Nel *position statement* ADA/EASD, se la terapia di combinazione GLP-1 RA e insulina basale non permette di raggiungere il target dopo 3-6 mesi, come ulteriore step di intensificazione viene indicato di adottare la strategia terapeutica multi-iniettiva (basal-plus o basal-bolus).

Gli studi disponibili di confronto tra terapia di combinazione con insulina basale e GLP-1 RA “short-acting” rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva sono lo studio 4B, che ha confrontato l'efficacia di un regime con insulina glargine e exenatide b.i.d. vs un regime basal-bolus, e una analisi di confronto indiretta, in cui è sta-

Figura 4 ♦ **Position statement ADA/EASD 2012. Tratta da 27**



ta confrontata l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide in combinazione con insulina basale rispetto alla terapia "basal-plus" in pazienti con DMT2. Nello studio 4B la combinazione insulina glargine + GLP-1 RA "short-acting" (exenatide b.i.d), rispetto al regime basal-bolus, ha dimostrato di assicurare un simile controllo glicemico, ma con riduzione del peso e minori eventi ipoglicemici (17). Inoltre, un'analisi comparativa indiretta sull'efficacia e sicurezza di lixisenatide rispetto a insulina rapida somministrata una volta al giorno (regime basal-plus) in pazienti non adeguatamente controllati con insulina basale, derivata da cinque studi randomizzati e controllati, ha mostrato che l'aggiunta di lixisenatide offre un'opzione terapeutica efficace nell'intensificazione della terapia insulinica basale, migliorando il controllo glicemico senza incremento di peso e rischio di ipoglicemie (28). È attualmente in corso uno studio prospettico di confronto diretto sull'efficacia e la sicurezza di insulina glargine e lixisenatide rispetto a insulina glargine e insulina glulisina somministrata una volta al giorno ovvero tre volte al giorno (Studio GetGoal-Duo-2).

Potenziati ulteriori vantaggi della terapia insulinica basale associata a GLP-1 RA rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva, oltre a controllo ponderale e riduzione delle ipoglicemie, potrebbero essere rappresentati da una ridotta necessità di automonitoraggio della glicemia, dalla riduzione del numero di iniezioni, da un ridotto fabbisogno insulinico, dalla maggiore semplicità di gestione e conseguente riduzione dei costi (riduzione ricoveri per ipoglicemia, minor frequenza dell'automonitoraggio glicemico). Un evidente svantaggio della terapia di associazione con GLP-1 RA è invece costituito dagli effetti avversi gastrointestinali, sebbene essi siano a volte transitori.

Futuri GLP-1 RA: quale collocamento per queste nuove molecole?

Oltre exenatide LAR, arriveranno verosimilmente sul mercato altre nuove molecole (albiglutide, dulaglutide) con somministrazione una volta alla settimana. Questi farmaci mantengono concentrazioni plasmatiche persistentemente elevate negli intervalli tra le dosi e permettono riduzioni importanti dei livelli di HbA_{1c}. Il loro meccanismo di azione è simile ad altri GLP-1 RA "long-acting", quali liraglutide. Per i minori effetti sulla velocità di svuotamento gastrico, essi non riducono le escursioni glicemiche post-prandiali quanto i GLP-1 RA "short-acting", sebbene producano riduzioni maggiori della glicemia

a digiuno e interprandiale. La riduzione del peso, nel caso di albiglutide, appare inferiore rispetto a quella osservata con liraglutide, ma si mantiene nel tempo; l'induzione della nausea si attenua generalmente dopo 4-8 settimane. Per alcuni di questi GLP-1 RA è stato osservato un lieve incremento della frequenza cardiaca (2).

Anche i nuovi GLP-1 RA "long-acting" a somministrazione mono-settimanale appaiono posizionarsi dopo il fallimento della terapia con metformina e l'intervento sullo stile di vita. Ad oggi, tuttavia, non sono ancora disponibili studi clinici sulla non-inferiorità di questi nuovi farmaci a somministrazione settimanale rispetto ai GLP-1 RA "long-acting" a somministrazione quotidiana in termini di controllo glicemico, effetti sul peso ed eventi avversi gastro-intestinali. La mono-somministrazione settimanale rappresenta un indubbio vantaggio, oltre al fatto che il timing dell'iniezione non interferirebbe con gli orari del pasto (Tab. 3). La tipologia di paziente che maggiormente trarrebbe beneficio dall'utilizzo di questi agenti farmacologici potrebbe pertanto identificarsi nel paziente sovrappeso/obeso, con prevalente iperglicemia a digiuno e scarsa compliance alla terapia iniettiva dopo il fallimento della terapia con farmaci orali. In studi clinici attualmente in corso si stanno valutando gli effetti di queste molecole su *durability* del controllo glicemico, riduzione del peso, *outcome* cardiovascolari e aspetti di sicurezza.

L'associazione dei GLP-1 RA "long-acting" mono-settimanali con insulina basale potrebbe offrire un'ulteriore possibilità terapeutica nei pazienti per i quali si desidera ottenere un migliore controllo glicemico contestualmente a una gestione più flessibile della terapia iniettiva. La non inferiorità di questi regimi terapeutici rispetto a quelli basati sulla terapia insulinica multi-iniettiva è

Tabella 3 ♦ **Caratteristiche differenziali di GLP-1 RA con somministrazione mono-settimanale rispetto a exenatide b.i.d. Mod. da 29**

- Maggior riduzione della HbA_{1c}
- Maggior riduzione della FPG
- Minor riduzione della PPG
- Maggior incremento della insulinemia a digiuno
- Maggior riduzione della glucagonemia a digiuno
- Equivalente riduzione del peso
- Effetto ridotto sullo svuotamento gastrico
- Minor nausea
- Minori ipoglicemie
- Lieve incremento della frequenza cardiaca

stata dimostrata nello studio Harmony-6 (30), dove l'associazione tra albiglutide e insulina basale è stata confrontata alla terapia insulinica basal-bolus, rivelandosi non inferiore in termini di controllo glicemico, ma vantaggiosa per la riduzione delle ipoglicemie e del numero di iniezioni, sebbene associata a un'incidenza di effetti collaterali gastro-intestinali più elevata.

ASPETTI DI TOLLERABILITÀ E SAFETY DEI GLP-1 RA

È possibile differenziare i diversi GLP-1 RA per il profilo di tollerabilità?

Nausea e vomito sono eventi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con tutti i GLP-1 RA, sebbene con qualche differenza. L'analisi generale dei dati disponibili sulla sicurezza di lixisenatide conferma un profilo rischio-beneficio sostanzialmente favorevole, in linea o migliore del profilo riferito agli altri GLP-1 RA. Il profilo gastro-intestinale è risultato particolarmente favorevole per lixisenatide con una minor incidenza di nausea e vomito rispetto ad exenatide b.i.d. nello studio GetGoal-X (13). Anche nel confronto diretto nello studio LEAD-6 tra liraglutide ed exenatide b.i.d. l'incidenza di nausea, pur essendo inizialmente simile tra i due farmaci, è risultata poi diminuire più velocemente con liraglutide; infine nello studio di confronto liraglutide vs exenatide LAR (DURATION-6), entrambi agonisti "long-acting", si osserva un profilo gastro-intestinale

lievemente migliore con la somministrazione dell'agonista una volta alla settimana rispetto a quella giornaliera (19, 21).

Gli effetti avversi gastro-intestinali rappresentano un'altra caratteristica che può permettere di differenziare in qualche misura i vari GLP-1 RA. Numero di somministrazioni, dose somministrata, effetti sul sistema nervoso centrale e possibilmente anche sullo svuotamento gastrico sono considerate le variabili più importanti nel determinare un maggiore o minore impatto gastrointestinale dei GLP-1 RA (2).

Tipicamente il 5-10% dei pazienti in terapia con GLP-1 RA interrompe il trattamento a causa di nausea e vomito, e quindi il miglioramento del profilo gastro-intestinale è importante ai fini della compliance e dell'aderenza al trattamento e, in definitiva, dell'efficacia terapeutica (2, 19-21). Nello studio "testa a testa" GetGoal-X vs exenatide b.i.d., lixisenatide somministrata una volta al giorno in pazienti con DM2 in fallimento da metformina ha mostrato un simile controllo glicemico rispetto al farmaco di confronto, associato ad un profilo di tollerabilità più favorevole per quanto riguarda gli effetti gastro-intestinali e a un minor rischio di ipoglicemie (13). A questo proposito è interessante rimarcare che esiste un certo grado di dissociazione tra il rallentamento dello svuotamento gastrico indotto da GLP-1 RA "short-acting" in monosomministrazione giornaliera e i loro effetti gastro-intestinali,

Tabella 4 ♦ **Profilo di sicurezza nello studio di confronto lixisenatide vs exenatide**

b.i.d., due volte al giorno; q.d., una volta al giorno; AE, evento avverso. Lo studio ha avuto una durata di 24 settimane. Tratta da 13

AE N (%)	LIXISENATIDE 20 µg Q.D. (N=318)	EXENATIDE 10 µg B.I.D. (N=316)
Qualsiasi AE	221 (69,5)	228 (72,2)
Qualsiasi AE grave	9 (2,8)	7 (2,2)
Decesso	1 (0,3)	1 (0,3)
AE che porta a interrompere il trattamento	33 (10,4)	41 (13,0)
Disturbi gastrointestinali	137 (43,1)	160 (50,6)
Nausea	78 (24,5)	111 (35,1)
Vomito	32 (10,1)	42 (13,3)
Diarrea	33 (10,4)	42 (13,3)
Ipoglicemia sintomatica	8 (2,5), 8 eventi	25 (7,9), 48 eventi
Ipoglicemia grave	0	0

poiché questi sono spesso transitori e dopo 3 settimane si riducono notevolmente mentre l'effetto sul rallentamento gastrico permane nel tempo (13, 19) (Tab. 4).

Il trattamento con GLP-1 RA provoca diarrea nel 10-20% dei pazienti, anche se i meccanismi sottostanti non sono ancora del tutto chiariti (2, 19-21). In particolare i GLP-1 RA "long-acting" mostrano più frequentemente il fenomeno della diarrea, rispetto agli "short-acting" (1, 11, 19-21). Per quanto riguarda la persistenza della nausea, se liraglutide ha mostrato rispetto ad exenatide b.i.d. un declino della sintomatologia in un tempo più rapido, nello studio liraglutide vs exenatide LAR, entrambi agonisti "long-acting", si osserva un profilo gastro-intestinale ulteriormente migliorato con la somministrazione una volta alla settimana rispetto a quella giornaliera (21).

In generale, l'esperienza clinica sembra dimostrare che il minore impatto gastrointestinale possa favorire l'accettabilità della terapia da parte del paziente e, di conseguenza, una maggiore aderenza alla durata del trattamento (13, 19, 31).

Considerazioni sul profilo di sicurezza tra i diversi GLP-1 RA ai fini del loro impiego nella pratica clinica nel lungo termine

Per quanto riguarda la sicurezza d'uso e gli eventi di particolare interesse, come la pancreatite, durante il trattamento con exenatide b.i.d. ed altri GLP-1 RA sono stati riportati pochi casi di pancreatite acuta e l'incidenza di questo evento non è risultata aumentata in modo significativo durante gli studi di fase II e III (2, 32).

La pancreatite è stata identificata come potenziale aspetto critico del profilo di sicurezza delle terapie basate sulle incretine, tuttavia i dati ad oggi disponibili non sono conclusivi. Anche per quanto riguarda il carcinoma a cellule C della tiroide le importanti distanze tra il modello animale e l'uomo hanno notevolmente ridotto l'impatto di tale problematica (2).

In generale, occorre rilevare che i pazienti con DMT2 sembrano mostrare un rischio aumentato di circa 2-3 volte di pancreatite acuta rispetto ai pazienti non diabetici e non è stato ancora proposto un meccanismo fisiopatologico plausibile per spiegare la possibile associazione tra pancreatite acuta e trattamento con GLP-1 RA. L'associazione con il carcinoma pancreatico appare ancora meno giustificabile sulla base delle attuali evidenze scientifiche (2, 32).

A questo proposito, recentemente l'EMA ha emanato un *press release* sull'argomento in cui si conclude che non vi

sono evidenze in merito ai suddetti rischi per modificare l'atteggiamento terapeutico nell'uso dei GLP-1 RA (33). A simili conclusioni è anche giunta l'FDA. Va tuttavia ricordato che è opportuno monitorare clinicamente il paziente in presenza di fattori di rischio noti per pancreatite acuta, e interrompere la terapia con GLP-1 RA nel caso in cui un paziente in trattamento sviluppi questo evento. Per quanto riguarda l'iperplasia delle cellule C e del carcinoma midollare della tiroide il monitoraggio su ampia scala dei livelli di calcitonina durante i trial clinici con liraglutide non ha rivelato alcuna alterazione dei livelli di calcitonina né un aumento dell'incidenza di carcinoma midollare della tiroide (2). Per quanto attiene a lixisenatide, l'analisi dei dati sugli effetti tiroidei considerati nel loro insieme non ha evidenziato alcuno specifico segnale indicativo di incremento di eventi tiroidei correlati alle cellule C (34). Vi è quindi un generale consenso nel ritenere che attualmente non vi siano evidenti problemi di sicurezza relativi al verificarsi di eventi avversi quali la pancreatite acuta, il carcinoma pancreatico o il carcinoma midollare della tiroide associati all'impiego dei GLP-1 RA (2, 32).

Sicurezza cardiovascolare: quale potenziale per gli effetti cardio-protettivi dei GLP-1 RA?

Gli effetti cardiovascolari dei GLP-1 RA includono riduzione del peso, della pressione arteriosa, e dei lipidi, vaso-dilatazione endotelio-mediata, riduzione di alcune fasi della aterogenesi e cardio-protezione in generale. Una riduzione dei livelli di pressione arteriosa è stata dimostrata sia nel caso dei GLP-1 RA "short-acting" che di quelli "long-acting". Effetti dei GLP-1 RA sui lipidi plasmatici sono stati anche descritti, probabilmente legati ad un'azione diretta sull'intestino e sul metabolismo dei chilomicroni (35).

Il ruolo del sistema incretinico sul sistema cardiovascolare, tramite azioni sia dirette che indirette, è tra gli argomenti di maggiore interesse clinico e sperimentale. Infatti, è noto che il GLP-1 riduce il peso corporeo, fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari, modulando i centri ipotalamici responsabili del senso di fame. Tuttavia, il GLP-1 esercita anche effetti diretti a livello dell'apparato cardiovascolare, nonché effetti anti-infiammatori e anti-aterogenetici, migliora il profilo lipidico, induce vasodilatazione endotelio-mediata, riduce la pressione arteriosa, potenzia i meccanismi sottesi al pre-condizionamento ischemico, ha effetti antiapopto-

tici su cellule progenitrici cardiache umane e, nel post-infarto, migliora la performance cardiaca (36-40).

Vi è oggi una emergente evidenza a favore del fatto che i GLP-1 RA condividano con il GLP-1 questi effetti a livello cardiovascolare (41-42).

Tra gli effetti clinicamente rilevabili va sottolineato che la riduzione della pressione arteriosa è di particolare importanza nel controllo del rischio cardiovascolare in quanto rappresenta uno dei principali determinanti dell'ipertrofia ventricolare sinistra, a sua volta fattore di rischio di fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca sisto-diastolica e, potenzialmente, di morte improvvisa. In tale contesto, in aggiunta all'azione natriuretica e di riduzione ponderale, l'effetto, sia pur modesto, di riduzione della pressione arteriosa potrebbe essere un meccanismo indipendente tramite il quale i GLP-1 RA potrebbero indurre regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e delle sue potenziali conseguenze.

È possibile che vi siano tuttavia lievi differenze tra i vari GLP-1 RA, per esempio in merito agli effetti sulla frequenza cardiaca (2, 43). I meccanismi fisiopatologici responsabili di tali effetti non sono ad oggi noti, e non è possibile escludere a priori la compresenza di effetti sia diretti cardiovascolari che indiretti a livello del sistema nervoso centrale (41-42).

Infine, non va dimenticato che, accanto agli effetti cardiovascolari propri, un ruolo importante sulla riduzione del rischio cardiovascolare in corso di terapia incretinica può essere esercitato dal basso rischio di eventi ipoglicemici che, come noto, sono stati implicati quali fattori causali di mortalità in alcuni studi di intervento a lungo termine (44).

A fronte di molte evidenze per cui i GLP-1 RA proteggono il miocardio nel modello sperimentale dell'ischemia-riperfusion in animali sperimentali, vi sono pochissimi dati *in vivo* sull'uomo (43, 45). La questione importante ancora insoluita è se i GLP-1 RA ridurranno la morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e questo verrà affrontato in studi di *outcome* cardiovascolare a lungo termine, che includono, tra gli altri, l'*Exenatide study of cardiovascular event lowering trial (EXSCEL)*, il *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*, e lo studio *ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome)* (41). Come per molti dei nuovi farmaci anti-diabete, tali studi sono stati richiesti da FDA. Se dovesse emergere che l'impiego di un GLP-1 RA

in pazienti con DMT2 ad elevato rischio cardiovascolare sarà in grado di migliorare gli endpoint cardiovascolari rispetto ad un regime terapeutico non basato sulle incretine, ne deriverebbe un diverso approccio clinico con una precoce e preferenziale considerazione della terapia con GLP-1 RA.

CONSIDERAZIONI SUL PROFILO DEL PAZIENTE E LA TERAPIA CON GLP-1 RA

Si può ipotizzare un profilo specifico di paziente per ciascun GLP-1 RA?

I GLP-1 RA presentano caratteristiche peculiari poiché oltre ad avere un'azione insulino-tropica e glucagono-statica glucosio-dipendente, sono in grado di preservare la funzione β -cellulare, inibire la secrezione di glucagone, intervenire sulla motilità gastrica e sulla sazietà; tuttavia mostrano caratteristiche specifiche e differenti effetti sulle varie componenti della iperglicemia a seconda che si considerino i GLP-1 RA "long-acting" o "short-acting".

La fenotipizzazione del paziente con diabete di tipo 2, sia essa clinica, fisiopatologica o di laboratorio, dovrebbe basarsi su parametri molto semplici (peso corporeo, durata della malattia, livello di HbA_{1c}, ecc.) tali da essere facilmente applicati nella pratica clinica per guidare la scelta dei farmaci da utilizzare. Tuttavia, la fenotipizzazione basata sui dati clinici non sempre fornisce informazioni precise sulle caratteristiche metaboliche dei singoli soggetti. Ad esempio, se è vero che si possono individuare pazienti con prevalente aumento della glicemia a digiuno o in fase post-prandiale, non è facile stabilire quali alterazioni metaboliche sottendano tali alterazioni. Nella pratica clinica si fa tuttavia sempre più strada un approccio che mira alla correzione del valore non adeguato di HbA_{1c} attraverso la correzione dell'iperglicemia a digiuno e/o post-prandiale, attraverso l'impiego di farmaci con efficacia prevalente sull'una o l'altra alterazione glicemica. Va infine ricordato che i dati ad oggi disponibili sul ruolo dell'iperglicemia a digiuno o di quella post-prandiale nello sviluppo delle complicanze croniche non sono conclusivi (46).

All'interno della classe dei GLP-1 RA, le molecole cosiddette "short-acting", come lixisenatide, potrebbero essere considerate preferenzialmente nei pazienti con prevalente iperglicemia post-prandiale, per la più evidente azione sull'iperglicemia post-prandiale. Inoltre, la mono-somministrazione giornaliera (per esempio, considerando

lixisenatide vs exenatide b.i.d.) potrebbe andare incontro alle abitudini di vita del paziente. L'effetto positivo sul peso corporeo è un altro elemento essenziale per l'impiego in pazienti sovrappeso o obesi. Per l'indicazione alla terapia aggiuntiva agli ipoglicemizzanti orali, se i target di HbA_{1c} non sono raggiunti, in pazienti con prevalente iperglicemia post-prandiale, sovrappeso/obesi e durata della malattia relativamente breve, l'impiego di lixisenatide può essere una valida opzione terapeutica. Nel programma di sviluppo clinico GetGoal lixisenatide ha mostrato consistenti riduzioni di HbA_{1c} in associazione a metformina, sulfonilurea o pioglitazone ($\pm$ metformina) in pazienti non adeguatamente controllati con questi farmaci, con durata media di malattia <10 anni, con valori basali medi di HbA_{1c} tra 8 e 8,3% e iperglicemia post-prandiale (18). In linea di massima questi elementi valgono anche per l'associazione con insulina basale (sia nei pazienti in fallimento agli ipoglicemizzanti orali, che in quelli nei quali la terapia insulinica, anche transitoria, venga iniziata fin dall'esordio della malattia perché caratterizzati da maggiore scompenso glico-metabolico). In sintesi l'impiego di un GLP-1 "short-acting" in aggiunta a insulina basale potrebbe essere fortemente considerato in pazienti con DMT2 e con:

- HbA_{1c} non a target (valori che oscillano tra 7,5 e 9,0%)
- prevalente iperglicemia post-prandiale
- sovrappeso/obesità (BMI >27)
- durata relativamente breve della malattia (< 10 anni)

I GLP-1 RA "long-acting" andrebbero necessariamente presi in considerazione quando l'incremento della glicemia a digiuno rappresenta il principale problema nel determinare il valore di HbA_{1c} e quando la riduzione del peso corporeo può rappresentare un beneficio aggiuntivo.

Quale potrebbe essere il fenotipo di paziente per la terapia di combinazione di un GLP-1 RA "short-acting" con insulina basale e quando preferire tale terapia alla terapia multi-iniettiva basal-plus o basal-bolus?

I risultati dei tre studi del programma GetGoal (GetGoal-L; GetGoal-L-Asia e GetGoal-Duo-1) (5-7), tutti basati sull'impiego di lixisenatide in combinazione con insulina basale ($\pm$ OAD), hanno dimostrato come la somministrazione di lixisenatide consenta un efficace controllo della glicemia post-prandiale, esercitando un freno sull'aumento ponderale favorito dalla terapia insulinica.

Nel position statement ADA/EASD (27), se la terapia di combinazione con GLP-1 RA e insulina basale non permette di raggiungere il target

dopo 3-6 mesi o come ulteriore step viene indicato di adottare la strategia terapeutica multi-iniettiva basal-plus/basal-bolus.

L'utilizzo precoce di una terapia combinata con un GLP-1 RA "short-acting" in pazienti di nuova diagnosi o con storia di malattia relativamente recente, che rispondono in maniera non soddisfacente a metformina, può avere un forte razionale. In particolare, nello studio GetGoal-Duo-1, che ha valutato l'efficacia e sicurezza dell'aggiunta di lixisenatide a glargine in aggiunta a farmaci orali, in pazienti con diabete di tipo 2 di durata media di circa 9 anni, ha evidenziato un miglioramento significativo del controllo glicemico, con un maggior numero di pazienti a target rispetto a glargine da sola (5).

La possibilità di implementare questo approccio terapeutico nella pratica clinica quotidiana presenta comunque alcuni aspetti degni di riflessione. Se è vero che lo Studio ORIGIN (47) non ha documentato particolari vantaggi della terapia insulinica precoce nello sviluppo delle complicanze cardiovascolari, esso ha tuttavia risposto ad alcuni possibili dubbi su una insulinizzazione precoce, dimostrando per glargine un buon controllo glicemico, l'assenza di un effetto aterogeno, una bassa incidenza di ipoglicemie, e un incremento di peso molto limitato. Occorre anche considerare che si trattava di soggetti giovani, con pochi anni di malattia e seguiti per un periodo non sufficientemente lungo per aspettarsi lo sviluppo di complicanze cardiovascolari.

Probabilmente, il "best responder" per una terapia di combinazione precoce con insulina basale e GLP-1 RA "short-acting" potrebbe essere rappresentato da un paziente relativamente giovane (con adeguata compliance), e/o con breve durata di malattia (<10 anni), HbA_{1c} relativamente elevata, lunga aspettativa di vita, e senza pregressi eventi cardiovascolari, nel quale si vogliano raggiungere obiettivi di HbA_{1c} più ambiziosi (riducendo il rischio delle ipoglicemie e dell'aumento di peso), che probabilmente potrebbe essere difficile ottenere con gli ipoglicemizzanti orali.

Definire con esattezza il momento più opportuno nel percorso terapeutico del paziente per iniziare una terapia con insulina basale e GLP-1 RA o una terapia multi-iniettiva basal-plus o basal-bolus non è oggettivamente semplice. Molto dipende dalle caratteristiche cliniche del paziente (es. capacità di gestire autocontrollo e posologia insulinica, ovvero dalla presenza di controindicazioni o effetti collaterali associati ai GLP-1 RA), oltre che dalle

convinzioni e dall'esperienza clinica dello specialista. In linea di massima si potrebbe asserire che l'associazione del GLP-1 RA con insulina basale possa essere avviata in un paziente trattato con insulina basale che pur avendo raggiunto il target terapeutico con la glicemia a digiuno mantiene documentati picchi post-prandiali frequenti e significativi. In questo contesto potrebbe essere più opportuno preferire un GLP-1 RA "short-acting". Allo stesso modo, nel paziente già trattato con GLP-1 RA, a fronte di escursioni glicemiche contenute al momento dei pasti, la persistenza di iperglicemia a digiuno giustifica l'associazione con insulina basale. Al contrario, la terapia multi-iniettiva con insulina andrebbe riservata ai pazienti con malattia più grave e di più lunga durata, in cui potrebbe essere più difficile ottenere il controllo glicemico. Potrebbe anche essere rilevante valutare la riserva secretoria beta-cellulare residua (Tab. 5). Infine, andrebbero anche esaminati i fattori relativi alle caratteristiche del paziente (es. capacità di gestione dell'autocontrollo della glicemia e della posologia insulinica; presenza di controindicazioni o effetti collaterali associati al GLP-1 RA).

BIBLIOGRAFIA

1. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, et al. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 14: 675-688, 2012.
2. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8: 728-742, 2012.
3. Monnier L, Lapinski L, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 881-885, 2003.
4. Riddle M, Umpierrez G, Digenio A, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34: 2508-2514, 2011.
5. Riddle MC, Forst T, Aronson R et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 36: 2497-2503, 2013.
6. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 36: 2489-2496, 2013.
7. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 14: 910-7, 2012.
8. Werner U. Effects of the GLP-1 receptor agonist lixisenatide on postprandial glucose and gastric emptying - pre-clinical evidence. *J Diabetes Complications* 28: 110-114, 2014.
9. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G, et al. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately con-

Tabella 5 ♦ Ipotesi di fenotipizzazione del paziente diabetico per l'avvio alla terapia con insulina basale e GLP-1 RA o alla terapia insulinica multi-iniettiva

	INSULINA BASALE + GLP-1 RA	TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA (BASAL-BOLUS O BASAL-PLUS)
Peso corporeo	Sovrappeso/Obeso (BMI ≥ 28 kg/m ²)	Normopeso/Sovrappeso (BMI < 28 kg/m ²)
Durata malattia	Relativamente breve (< 10 anni)	Relativamente lunga (> 10 anni)
Controllo metabolico	Più vicino a target (HbA _{1c} $< 8\%/8,5\%$)	Più lontano dal target (HbA _{1c} $\geq 8\%/8,5\%$)
Funzione residua beta-cellulare	Presente (C-peptide $\geq 0,6-0,8$ ng/ml)	Marcatamente ridotta (C-peptide $< 0,6-0,8$ ng/ml)

- trolled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 27: 1024-1032, 2010.
10. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 30: 81-101, 2013.
 11. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 15: 642-649, 2013.
 12. Umaphathsivam MM, Lee MY, Jones KL, et al. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of the glucagon-like-peptide-1 receptor on gastric emptying and glycaemia. *Diabetes* 63: 785-790, 2014.
 13. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 36: 2945-2951, 2013.
 14. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinsträßer A, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes - relationship to postprandial glycemia. *Reg Peptides* 185: 1-8, 2013.
 15. Montanya E. A comparison of currently available GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 13: 1451-1467, 2012.
 16. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 154: 103-112, 2011.
 17. Diamant M, Nauck M, Shaginian R et al. Exenatide BID vs insulin lispro TID added to titrated insulin glargine QD in metformin-treated T2DM patients resulted in similar glycemic control but weight loss and less hypoglycemia: the 4B study. *Diabetes* 62 (Suppl 1): A17-A18.
 18. Raccach D. Efficacy and safety of lixisenatide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of phase III clinical data. *Expert Rev Endocrinol Metab* 8: 105-121, 2013.
 19. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 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: 39-47, 2009.
 20. Drucker DJ, Buse JB, Taylor, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372: 1240-1250, 2008.
 21. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 381: 117-124, 2013.
 22. Balena R, Hensley IE, Miller S, et al. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 15: 485-502, 2013.
 23. Ahrén B, Vorokhobina N, Souhami E, et al. Equal improvement in glycaemia with lixisenatide given before breakfast or the main meal of the day. *J Diabetes Complications*, *in press*.
 24. Riassunto Caratteristiche Prodotto Lyxumia®.
 25. Gazzetta Ufficiale. Determina 20 novembre 2013. N. 1064/2013.
 26. Nauck M. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 124: S3-S18, 2011.
 27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364-1379, 2012.
 28. Raccach D, Lin J, Wang E, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 28: 40-44, 2014.
 29. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists-available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 13: 394-407, 2011.
 30. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care*. 2014 Jun 4.
 31. Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared

- with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45: 850-860, 2011.
32. Nauck M. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 36: 2126-2132, 2013.
33. EMA Press Release, July 25, 2013.
34. Scott LJ. Lixisenatide: a review of its use in patients with type diabetes mellitus. *BioDrugs* 27: 509-523, 2013.
35. Ansar S, Koska J, Reaven PD, et al. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: Focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol* 10: 61, 2011.
36. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, 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.
37. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: e1289-e1295, 2007.
38. Nystrom T, Gutniak M.K, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E1209-E1215, 2004.
39. Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, et al. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology* 153: 5770-5781, 2012.
40. Ussher JR, Sutendra G, Jaswal JS. The impact of current and novel anti-diabetic therapies on cardiovascular risk. *Future Cardiol* 8: 895-912, 2012.
41. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 33: 187-215, 2012.
42. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther* 30: e146-e55, 2012.
43. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2: 101-121, 2011.
44. Hemmingsen B, Lund S.S, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 343: d6898, 2011.
45. Wohlfart P, Linz W, Hübschle T, et al. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. *J Transl Med* 11: 84, 2013.
46. Mannucci M, Monami M, Lamanna C, et al. Post-prandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies. *Acta Diabetol* 49: 307-314, 2012.
47. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-328, 2012.