

Liraglutide: un analogo del GLP-1 per il trattamento del diabete mellito tipo 2

Vanessa Fiorentino, Giorgio Sesti

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Græcia" di Catanzaro

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a complicanze micro e macrovascolari, il cui trattamento costituisce un grave problema di salute pubblica. La compromissione della funzione β -cellulare rappresenta un difetto primario nella patogenesi della malattia (1). Lo studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha dimostrato che la funzione β -cellulare al momento della diagnosi è già notevolmente ridotta (fino al 50%) (2), mentre dati più recenti suggeriscono una maggiore compromissione (80%) della funzione β -cellulare (3). È stato anche osservato come l'alterata funzione della β -cellula possa essere migliorata attraverso il trattamento precoce della malattia (4, 5). Pertanto, farmaci in grado di prevenire, ritardare o ridurre il declino della β -cellula rappresentano un importante approccio terapeutico del DMT2 (6).

È ben noto che il controllo glicemico nei soggetti diabetici va progressivamente deteriorandosi nel tempo qualora l'intervento terapeutico non sia intensificato per contrastare il declino della funzione β -cellulare (7, 8). D'altra parte, è importante raggiungere e mantenere un buon controllo metabolico al fine di limitare il rischio di sviluppo delle complicanze micro e macrovascolari associate al diabete (9). Sebbene i benefici del controllo glicemico intensivo ai fini della prevenzione delle complicanze cardiovascolari siano stati recentemente messi in discussione (10-13), una recente meta-analisi, che ha incluso gli studi UKPDS, *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive), *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) e *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), ha evidenziato come una diminuzione di

0,9% dei livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) nei soggetti in trattamento intensivo sia associata a una riduzione del 17% dell'infarto del miocardio non fatale (OR=0,83, IC95% 0,75-0,93) (14).

È bene sottolineare che non tutti i pazienti diabetici raggiungono gli obiettivi glicemici ($HbA_{1c} < 7\%$) con gli attuali trattamenti farmacologici. In Italia i dati degli Annali AMD 2008 hanno mostrato che solo il 48,2% dei diabetici tipo 2 ha valori di $HbA_{1c} < 7\%$.

Un altro problema nel trattamento del diabete è quello costituito dal rischio di crisi ipoglicemiche. Alcuni degli ipoglicemizzanti impiegati nella cura del diabete, in particolare le sulfoniluree e l'insulina, aumentano il rischio di ipoglicemia (8, 11, 13, 15). Quest'ultima incrementa la morbilità e mortalità cardiovascolare, con un aumento dei livelli di adrenalina circolante, un'attivazione patologica delle piastrine, una maggiore viscosità sanguigna e, in ultimo, con un maggiore lavoro cardiaco. Quest'ultimo può precipitare un danno ischemico in pazienti con ridotta riserva coronarica.

Inoltre, i pazienti con DMT2 sono frequentemente in sovrappeso od obesi e diversi farmaci antidiabetici comunemente impiegati, quali le sulfoniluree, i tiazolidinedioni e l'insulina (7, 8, 10, 11, 15), inducono un incremento ponderale che rappresenta un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici sia per gli effetti negativi sulla *compliance* del paziente alla terapia sia per i potenziali effetti avversi sul rischio cardiovascolare. Pertanto, farmaci che minimizzano il rischio di ipoglicemie e di incremento ponderale possono implementare l'adesione dei pazienti al trattamento (16, 17).

Infine, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari è un obiettivo fondamentale nel trattamento del DMT2. Fattori di rischio cardiovascolare, quali

l'ipertensione e la dislipidemia, sono spesso associati al diabete e all'obesità. È ben noto che la pressione sistolica aumenta con la durata del diabete (18) e l'ipertensione è un importante fattore di rischio per la coronaropatia correlata al diabete e per la mortalità cardiovascolare (19, 20). Nello studio ADVANCE si è osservato che una riduzione della pressione sistolica di soli 5,6 mmHg è associata a una diminuzione del 18% del rischio di morte per malattie cardiovascolari (21). Pertanto, in una strategia globale del trattamento della malattia diabetica, le terapie con antidiabetici in grado di agire positivamente sui fattori di rischio cardiovascolare sono altamente desiderate.

Le incretine

Il *glucagon-like peptide* (GLP)-1 e il *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) sono i due ormoni intestinali responsabili dell'effetto incretinico, ovvero di quel fenomeno per il quale l'assunzione orale di glucosio induce una secrezione insulinica maggiore rispetto alla somministrazione endovenosa (22). Diversi studi suggeriscono come l'effetto incretinico sia diminuito nei pazienti con DMT2, in parte a causa dei ridotti livelli di GLP-1, ma non di GIP (23, 24).

Studi *in vitro* e in modelli animali hanno dimostrato che il GLP-1 esercita svariati effetti positivi sulle β -cellule pancreatiche, tra cui un aumento della sintesi di insulina, della proliferazione e del differenziamento della β -cellula e una riduzione dell'apoptosi (25–28).

Studi sull'uomo hanno messo in evidenza come la somministrazione di GLP-1 in pazienti diabetici ha effetti positivi sulla funzionalità delle β -cellule, stimolando la sintesi e il rilascio di insulina in modo glucosio-dipendente e promuovendo sia la fase precoce della secrezione insulinica sia quella tardiva (29, 30). Inoltre, il GLP-1 sopprime il rilascio di glucagone, la produzione epatica di glucosio, inibisce lo svuotamento gastrico, la secrezione acida e riduce l'appetito (29–32).

Tali caratteristiche biologiche rendono il GLP-1 un promettente candidato per il trattamento del DMT2. Tuttavia, il GLP-1 è rapidamente inattivato e degradato dall'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV (33). A questo sono dovute la sua breve emivita di circa 1–2 minuti e la necessità di un'infusione continua per ottenere un beneficio clinico nei pazienti con DMT2 (34). Per ovviare a questa limitazione, sono state sviluppate

diverse molecole in grado di mimare gli effetti del GLP-1 nativo. Exenatide e liraglutide sono due agonisti del recettore del GLP-1 capaci di esercitare gli effetti farmacologici di GLP-1. Exenatide è un analogo della exendina-4, proteina avente un'omologia del 53% con il GLP-1 umano, che necessita di essere somministrato due volte al giorno. Liraglutide è un analogo acilato del GLP-1 umano con un'omologia pari al 97% con l'ormone nativo e richiede una singola iniezione giornaliera (35–37). L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore e ciò consente la mono-somministrazione giornaliera. In seguito a somministrazione sottocutanea la catena di acidi grassi presente nella molecola promuove la formazione di eptameri nel sito di iniezione, rallentando l'assorbimento della molecola. Una volta in circolo, la stessa catena di acidi grassi facilita il legame reversibile di liraglutide con l'albumina, conferendo stabilità e parziale resistenza alla degradazione mediata da DPP-IV e prolungandone l'azione. Studi pre-clinici hanno dimostrato che liraglutide è in grado di aumentare la funzionalità e la massa β -cellulare, di ridurre l'appetito e il peso corporeo. L'efficacia e la sicurezza di liraglutide sono state estesamente testate in studi pre-clinici e clinici. L'agenzia regolatoria europea *European Medicines Agency* (EMA) ha recentemente approvato la registrazione di liraglutide per il trattamento del DMT2.

Nei paragrafi successivi saranno illustrati i dati di efficacia e di sicurezza attualmente disponibili per liraglutide, esaminando in particolare le evidenze ottenute dal programma LEAD (*Liraglutide Effect and Action Diabetes*).

Studi di fase 2

Studi di fase 2 hanno dimostrato che liraglutide esercita effetti simili al GLP-1 nativo sui livelli glicemici, essendo in grado di ripristinare la risposta β -cellulare all'aumento della glicemia (38), di migliorare la capacità secretoria delle β -cellule (stimolando sia la prima sia la seconda fase della secrezione di insulina (39)) e di ridurre il rilascio post-prandiale di glucagone (36). In aggiunta agli effetti metabolici, liraglutide è in grado di diminuire la motilità del tratto gastrointestinale e di rallentare lo svuotamento gastrico, effetti che possono contribuire alla perdita di peso e al miglioramento del controllo glicemico post-prandiale (40, 41).

Studi di fase 3

Il programma di trial di fase 3, denominato LEAD, ha analizzato l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione giornaliera di liraglutide in monoterapia e in combinazione con gli antidiabetici orali comunemente usati. Il programma LEAD ha compreso sei studi controllati randomizzati (Tabella 1), includendo più di 4.000 pazienti con DMT2. Negli studi LEAD-1 (liraglutide + sulfonilurea vs. tiazolidinedione + sulfonilurea)

(42) e LEAD-2 (liraglutide + metformina vs. sulfonilurea + metformina) (43) è stata confrontata l'efficacia dell'associazione di liraglutide con un farmaco ipoglicemizzante orale (sulfonilurea e metformina, rispettivamente) rispetto al trattamento con due ipoglicemizzanti orali. Nel trial LEAD-3 è stata analizzata l'efficacia di liraglutide in monoterapia rispetto a quella della sulfonilurea (44). Nello studio LEAD-4 è valutata l'efficacia della combinazione di liraglutide con due ipoglicemizzanti orali (liraglutide + metformina + tiazolidinedione vs. metformina + tiazolidinedione)

Tabella 1 **Dati di efficacia sul controllo metabolico e la secrezione insulinica nei trial LEAD**

| Studio | Descrizione/pazienti randomizzati/combinazione terapeutica | Comparatori | HbA _{1c} (%) | HbA _{1c} <7% (%) | Glicemia a digiuno (mg/dL) | Glicemia post-prandiale (mg/dL) | HOMA-β (incremento sopra il basale) |
|--------|---|---------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| LEAD-1 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 1041 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Glimepiride (2-4 mg/day) | Liraglutide 0,6 mg | -0,60 | 24 | -13 | -32 | 19 |
| | | Liraglutide 1,2 mg | -1,08 | 35 | -28 | -45 | 28 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -1,13 | 42 | -29 | -48 | 35 |
| | | Rosiglitazone 4 mg | -0,44 | 22 | -16 | -32 | 0 |
| | | Placebo | +0,23 | 8 | +18 | -7 | 13 |
| LEAD-2 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 1091 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) | Liraglutide 0,6 mg | -0,69 | 28 | -20 | -31 | 23 |
| | | Liraglutide 1,2 mg | -0,97 | 35 | -29 | -41 | 23 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -1,00 | 42 | -31 | -46 | 28 |
| | | Glimepiride 4 mg | -0,98 | 36 | -23 | -45 | 25 |
| | | Placebo | +0,09 | 10 | +7 | -10 | 0 |
| LEAD-3 | Doppio cieco, randomizzato 52 settimane follow-up 746 pazienti in terapia dietetica o con un ipoglicemizzante orale in monoterapia | Liraglutide 1,2 mg | -0,84 | 43 | -15 | -31 | Non riportati |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -1,14 | 51 | -26 | -37 | |
| | | Glimepiride 8 mg | -0,51 | 28 | -5 | -24 | |
| LEAD-4 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 533 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) e rosiglitazone (4 mg BID) | Liraglutide 1,2 mg | -1,5 | 57 | -40 | -47 | 27 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -1,5 | 54 | -44 | -49 | 27 |
| | | Placebo | -0,5 | 28 | -8 | -14 | 6 |
| LEAD-5 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 581 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) e glimepiride (4 mg/day) | Liraglutide 1,8 mg | -1,33 | 53 | -28 | -32 | Non riportati |
| | | Insulina glargina | -1,09 | 45 | -32 | -29 | |
| | | Placebo | -0,24 | 15 | +9 | +0,5 | |
| LEAD-6 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 464 pazienti in terapia con metformina e/o SU Trattamento precedente mantenuto | Liraglutide 1,8 mg | -1,12 | 54 | -29 | -46 | 32 |
| | | Exenatide 10 µg BID | -0,79 | 43 | -11 | -70 | 2,7 |

BID: due volte al giorno; SU: sulfonilurea

(45), mentre nello studio LEAD-5 è analizzata l'efficacia della combinazione di liraglutide con due ipoglicemizzanti orali rispetto a quella di insulina glargina con due ipoglicemizzanti orali (liraglutide + metformina + sulfonilurea vs. glargina + metformina + sulfonilurea) (46). Infine, nel trial LEAD-6 (liraglutide ± metformina ± sulfonilurea vs. exenatide ± metformina ± sulfonilurea) è stata messa a confronto l'efficacia di liraglutide in combinazione con uno o due ipoglicemizzanti rispetto a quella di exenatide in combinazione con uno o due ipoglicemizzanti (47).

Effetti di liraglutide sui livelli di HbA_{1c}

I trial di fase 3 del programma LEAD hanno dimostrato che liraglutide, in monoterapia o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, è in grado di indurre una significativa riduzione dei livelli di HbA_{1c} (Tabella 1) (42-47). Nel LEAD-3 il trattamento per 52 settimane con liraglutide, in monoterapia alla dose giornaliera di 1,2 mg o 1,8 mg, ha portato a una diminuzione dei livelli di HbA_{1c} di 0,84 e 1,14% rispettivamente, che è risultata significativamente maggiore rispetto a quella osservata con glimepiride in monoterapia (-0,51%) (44). Negli studi LEAD in cui è stata valutata l'efficacia di liraglutide in aggiunta a uno o due ipoglicemizzanti orali il trattamento con liraglutide è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA_{1c} rispetto agli altri trattamenti combinati, con la sola eccezione dello studio LEAD-2 in cui è stata osservata una diminuzione della HbA_{1c} di 1,0% sia con la combinazione liraglutide + metformina sia con la combinazione glimepiride + metformina (43). Liraglutide in monoterapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali consente a un maggiore numero di pazienti di raggiungere livelli target di HbA_{1c} <7,0% (Tabella 1).

Effetti di liraglutide sui livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale

Il trattamento con liraglutide determina una consistente e relativamente rapida (entro due settimane) diminuzione dei livelli di glicemia a digiuno, fino a 43 mg/dL rispetto ai valori iniziali, in tutti gli studi LEAD 1-6 (Tabella 1) (42-47). Nel LEAD-3 il trattamento con liraglutide, in monoterapia alla dose giornaliera di 1,2 mg o 1,8 mg, induceva una riduzione dei valori di glicemia

a digiuno di 15 mg/dL e 26 mg/dL, rispettivamente, che è risultata significativamente maggiore rispetto a quella osservata con glimepiride in monoterapia (-5 mg/dL) (44). Inoltre, si è visto che il trattamento con liraglutide era in grado di diminuire significativamente i livelli di glicemia post-prandiale nei pazienti diabetici in tutti gli studi LEAD. In monoterapia (trial LEAD-3) liraglutide induceva una riduzione dei valori di glicemia post-prandiale pari a 31 mg/dL alla dose di 1,2 mg e 37 mg/dL alla dose di 1,8 mg (44). L'efficacia di liraglutide nel controllo della glicemia post-prandiale era anche evidente nei trial di combinazione (Tabella 1). Ad esempio, nello studio LEAD-4 l'aggiunta di liraglutide al trattamento con metformina + rosiglitazone induceva una riduzione dei livelli di glicemia post-prandiale, pari a 47 mg/dL alla dose di 1,2 mg e 49 mg/dL alla dose di 1,8 mg, che risultava significativamente maggiore rispetto al gruppo in trattamento con metformina + rosiglitazone (-14 mg/dL) (45).

Effetti di liraglutide sulla funzione della β-cellula

Studi clinici di fase 2 hanno dimostrato che liraglutide può avere un'influenza positiva sulla funzione della β-cellula (39), a conferma dei dati degli studi pre-clinici che indicano come il GLP-1 o i suoi analoghi esercitino effetti protettivi sulla β-cellula pancreatica, riducendo l'apoptosi e promuovendo la proliferazione e il differenziamento (25-28, 48). I dati degli studi di fase 3 del programma LEAD avvalorano l'ipotesi che liraglutide possa migliorare la funzione β-cellulare. In tutti gli studi LEAD 1-6 è stato osservato un aumento della funzione della β-cellula, misurata mediante l'indice HOMA-β (*homeostasis model assessment for beta-cell function analysis*), nei soggetti in trattamento con liraglutide (Tabella 2) (42-47). Inoltre, è stata riscontrata una riduzione di un altro indice dell'attività β-cellulare, il rapporto pro-insulina/insulina, che è risultato tra -0,11 e -0,01 inferiore rispetto al valore osservato all'ingresso del trial.

Liraglutide e ipoglicemia

La terapia con ipoglicemizzanti quali le sulfoniluree e l'insulina è spesso associata a un aumentato rischio di ipoglicemia (7, 8, 10, 11, 15). Liraglutide stimola la secrezione insulinica e sopprime il rilascio di glucago-

Tabella 2 **Dati di efficacia sul peso corporeo e sulla pressione sistolica nei trial LEAD**

| Studio | Descrizione/pazienti randomizzati/combinazione terapeutica | Comparatori | Peso (kg) | SBP (mmHg) |
|---------------|---|---------------------|-----------|------------|
| LEAD-1 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 1041 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Glimepiride (2–4 mg/day) | Liraglutide 0,6 mg | +0,7 | -0,9 |
| | | Liraglutide 1,2 mg | +0,3 | -2,6 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -0,2 | -2,8 |
| | | Rosiglitazone 4 mg | +2,1 | -0,9 |
| | | Placebo | -0,1 | -2,3 |
| LEAD-2 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 1091 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) | Liraglutide 0,6 mg | -1,8 | -0,6 |
| | | Liraglutide 1,2 mg | -2,6 | -2,8 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -2,8 | -2,3 |
| | | Glimepiride 4 mg | 1,0 | +0,4 |
| | | Placebo | -1,5 | -1,8 |
| LEAD-3 | Doppio cieco, randomizzato, 52 settimane follow-up 746 pazienti in terapia dietetica o con un ipoglicemizzante orale in monoterapia | Liraglutide 1,2 mg | -2,05 | -2,12 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -2,45 | -3,64 |
| | | Glimepiride 8 mg | +1,12 | -0,69 |
| LEAD-4 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 533 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) e rosiglitazone (4 mg BID) | Liraglutide 1,2 mg | -1,0 | -6,7 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -2,0 | -5,6 |
| | | Placebo | +0,6 | -1,1 |
| LEAD-5 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 581 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) e glimepiride (4 mg/day) | Liraglutide 1,8 mg | -1,81 | -3,97 |
| | | Insulina glargina | +1,62 | +0,54 |
| | | Placebo | -0,42 | -1,44 |
| LEAD-6 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 464 pazienti in terapia con metformina e/o SU Trattamento precedente mantenuto | Liraglutide 1,8 mg | -3,24 | -2,51 |
| | | Exenatide 10 µg BID | -2,87 | -2,0 |

SBP: pressione sistolica

ne in maniera glucosio-dipendente limitando, pertanto, il rischio di ipoglicemia. Negli studi di fase 3 del programma LEAD 1-6 è stato osservato che il trattamento con liraglutide è associato a un basso rischio di ipoglicemia (0,03–1,2 eventi/paziente/anno) sovrapponibile a quello del gruppo placebo (42–47). L'associazione di liraglutide a metformina o a tiazolidinedioni non comporta un incremento del rischio di ipoglicemia rispetto alla monoterapia con metformina o tiazolidinedioni, mentre un lieve aumento del rischio di eventi ipoglicemici minori è presente quando liraglutide è adoperata in combinazione con sulfoniluree (0,51 eventi/paziente/anno) (42). Nessun evento di ipoglicemia maggiore si è verificato negli studi LEAD, ad eccezione dello studio LEAD-1 in cui è stato registrato un evento maggiore di ipoglicemia in un soggetto trattato con liraglutide 1,8 mg + glimepiride (42) e nel LEAD-5 in cui si sono riscontrati cinque eventi ipoglicemici mag-

giori nel gruppo sottoposto a trattamento con liraglutide + metformina + glimepiride (46).

Effetti di liraglutide sul peso corporeo e sulla pressione sistolica

I trattamenti antidiabetici comunemente impiegati, ad eccezione di quello con metformina, sono associati a un incremento ponderale (7, 8, 10–13). Il trattamento con liraglutide sia in monoterapia sia in associazione con ipoglicemizzanti orali è associato a un consistente e duraturo calo ponderale che non è ascrivibile agli effetti collaterali gastrointestinali, in quanto riscontrato anche nei pazienti privi di sintomatologia gastrointestinale (Tabella 2) (42–47).

In monoterapia (trial LEAD-3) liraglutide induceva una riduzione del peso corporeo pari a 2,05 kg alla

dose di 1,2 mg e 2,45 kg alla dose di 1,8 mg, contrariamente alla terapia con glimepiride che provocava un aumento di 1,12 kg ($p < 0,0001$) (44). Questo calo ponderale si verificava principalmente nelle prime 16 settimane e veniva mantenuto durante le 52 settimane di trattamento. Liraglutide (1,8 mg) in monoterapia riduceva la circonferenza addome in modo significativamente maggiore rispetto a quanto osservato con glimepiride, 3,0 vs. 0,4 cm, rispettivamente ($p < 0,0001$) (44). L'efficacia di liraglutide nel controllo del peso corporeo era anche evidente nei trial di combinazione. Ad esempio, nello studio LEAD-5 l'aggiunta di liraglutide al trattamento con metformina + glimepiride induceva una riduzione del peso corporeo pari a 1,8 kg rispetto all'incremento di 1,6 kg osservato con il trattamento con glargina combinata a metformina + glimepiride ($p < 0,0001$) (46). Inoltre, in tutti gli studi LEAD 1-5 è stata riscontrata una maggiore perdita di peso nei pazienti con un indice di massa corporea (BMI) più elevato (fino 4,4 kg nei pazienti con un iniziale BMI ≥ 35 kg/m²), suggerendo che liraglutide facilita un maggiore calo ponderale proprio nei pazienti che ne hanno più bisogno.

In un sottostudio del trial LEAD-2 (43) 160 pazienti sono stati sottoposti ad esame DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) per la misurazione della massa magra, della massa grassa e della percentuale di grasso corporeo e a tomografia computerizzata per valutare il contenuto di grasso viscerale e sottocutaneo. È stato osservato che la perdita di peso riscontrata con il trattamento con liraglutide è dovuta per due terzi a una riduzione del tessuto adiposo, rappresentato in massima parte dal grasso viscerale.

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da DMT2 (9, 20, 21). È stato osservato che il trattamento con liraglutide si associa a una riduzione della pressione sistolica in tutti i trial LEAD 1-6 (Tabella 2). Decrementi significativi della pressione sistolica sono riscontrati precocemente dopo appena due settimane di trattamento e si manifestano prima che si verifichi un significativo calo ponderale.

Liraglutide e tollerabilità

Gran parte degli eventi avversi riscontrati nei trial LEAD sono stati di lieve o moderata gravità e di breve durata (42-47). I più frequenti effetti collaterali asso-

ciati al trattamento con liraglutide sono i disturbi gastrointestinali, in particolare la nausea, che si osservano nel 5-40% dei pazienti (Tabella 3); tali effetti sono in gran parte di lieve entità e transitori. Ad esempio, meno del 10% dei pazienti trattati con liraglutide 1,8 mg in monoterapia continua ad accusare nausea dopo quattro settimane di trattamento (44). Complessivamente, nei trial di fase 3 del programma LEAD pochi pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento con liraglutide a causa della nausea (fino a un massimo del 6% dei pazienti trattati).

Un limitato numero di casi di pancreatite acuta è stato riscontrato in seguito all'assunzione di exenatide in vari trial clinici controllati. Secondo studi osservazionali di adeguate dimensioni, i pazienti con DMT2 hanno un rischio 3 volte maggiore di sviluppare pancreatiti acute rispetto alla popolazione non diabetica (49). Negli studi di fase 3 del programma LEAD l'incidenza di pancreatite acuta nei pazienti trattati con liraglutide è risultata sovrapponibile a quella della popolazione diabetica generale (42-47).

Grazie alla notevole omologia di sequenza aminoacidica con il GLP-1 nativo (97%), il trattamento con liraglutide è associato a un basso rischio di formazione di anticorpi, compreso tra 0 e 13% (Tabella 3) (42-46). La presenza di anticorpi anti-liraglutide non sembra influenzare l'efficacia del farmaco sul controllo metabolico.

Confronto tra liraglutide e altri GLP-1 mimetici

Lo studio LEAD-6 ha messo a confronto l'efficacia di liraglutide con quella di exenatide in combinazione con metformina ± sulfonilurea (47). I dati ottenuti dimostrano che liraglutide induce una maggiore riduzione di HbA_{1c} rispetto a exenatide (HbA_{1c} -1,12 vs. -0,79%, rispettivamente, $p < 0,0001$), con un minor rischio di ipoglicemia (1,9 vs 2,6 eventi/paziente/anno; $p=0,0131$). Queste differenze, sebbene modeste, erano tuttavia in grado di consentire a un maggiore numero di pazienti in trattamento con liraglutide di raggiungere livelli target di HbA_{1c} $< 7,0\%$ (54% con liraglutide vs. 43% con exenatide $p=0,0015$). Inoltre, il trattamento con liraglutide era associato a una maggiore riduzione della glicemia a digiuno (-28,98 vs. -10,80 mg/dL, $p < 0,0001$). Tuttavia, la terapia con exenatide induceva una maggiore diminuzione dei livelli di glicemia post-pran-

Tabella 3 Eventi gastrointestinali (nausea) e formazione di anticorpi anti-liraglutide nei trial LEAD

| Studio | Descrizione/pazienti randomizzati/combinazione terapeutica | Comparatori | Nausea (% dei pazienti) | % pazienti trattati con liraglutide |
|---------------|---|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| LEAD-1 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 1041 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Glimepiride (2-4 mg/day) | Liraglutide 0,6 mg Liraglutide 1,2 mg Liraglutide 1,8 mg Rosiglitazone 4 mg Placebo | 5,1 10,5 6,8 2,6 1,8 | 9-13 |
| LEAD-2 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 1091 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) | Liraglutide 0,6 mg Liraglutide 1,2 mg Liraglutide 1,8 mg Glimepiride 4 mg Placebo | 11 16 19 3,3 4,1 | 0-4 |
| LEAD-3 | Doppio cieco, randomizzato, 52 settimane follow-up 746 pazienti in terapia dietetica o con un ipoglicemizzante orale in monoterapia | Liraglutide 1,2 mg Liraglutide 1,8 mg Glimepiride 8 mg | 27,5 29,3 8,5 | 0,8-1,2 |
| LEAD-4 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 533 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) e rosiglitazone (4 mg BID) | Liraglutide 1,2 mg Liraglutide 1,8 mg Placebo | 29 40 8,6 | 4,1-6,7 |
| LEAD-5 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 581 pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali Metformina (1 g BID) e glimepiride (4 mg/day) | Liraglutide 1,8 mg Insulina glargine Placebo | 13,9 1,3 3,5 | 9,8 |
| LEAD-6 | Doppio cieco, randomizzato, 26 settimane follow-up 464 pazienti in terapia con metformina e/o SU Trattamento precedente mantenuto | Liraglutide 1,8 mg Exenatide 10 µg BID | 25,5 28 | ND |

ND: non determinato

diale dopo la prima colazione (differenza: 23,94 mg/dL; $p < 0,0001$) e dopo cena (differenza: 18,18 mg/dL; $p = 0,0005$). Il trattamento con liraglutide era associato a un miglioramento della funzione β -cellulare, valutata tramite l'indice HOMA- β , significativamente maggiore rispetto al trattamento con exenatide (32,1 vs. 2,7%, rispettivamente; $p < 0,0001$). Non sono state osservate differenze significative tra i due trattamenti relativamente agli effetti sul peso corporeo che risultava ridotto sia con il trattamento con liraglutide (-3,24 kg) sia con quello con exenatide (-2,87 kg) (47).

Conclusioni

Il trattamento con liraglutide sembra capace di affrontare molti dei problemi comunemente incontrati nella gestione terapeutica del DMT2. Il farmaco induce una

riduzione significativa e sostenuta nel tempo di tutti i parametri glicemici: HbA_{1c}, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale. Per di più, il miglioramento del controllo metabolico è accompagnato da un effetto positivo sulla funzione della β -cellula e da un basso rischio di ipoglicemia, paragonabile a quello osservato con placebo, tranne che nell'associazione con sulfoniluree. Inoltre, liraglutide induce una riduzione del peso corporeo - contrariamente alla maggior parte degli antidiabetici attualmente in uso - e una significativa diminuzione della pressione sistolica. Il trattamento con liraglutide è associato in alcuni pazienti a eventi avversi gastrointestinali, come nausea e vomito, che tuttavia sono lievi e transitori.

Ulteriori studi clinici a lungo termine con liraglutide sono tuttavia necessari per valutare la durata degli effetti positivi del farmaco sul controllo glicemico, sul peso corporeo, sulla pressione sistolica e sulle complicanze micro e macrovascolari associate al DMT2.

Bibliografia

1. Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 28: 187–218, 2007.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease. *Diabetes* 44: 1249–1258, 1995.
3. DeFronzo R, Banerji M, Bray G, et al. Reduced insulin secretion/insulin resistance (disposition) index is the primary determinant of glucose intolerance in the pre-diabetic state: Results from ACT NOW. *Diabetes Care* 57 (Suppl 1): A45, 2008.
4. Glaser B, Leibovich G, Neshler R, et al. Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol* 118: 365–373, 1988.
5. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 27: 2597–2602, 2004.
6. Standl E. The importance of beta-cell management in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 153: 10–19, 2007.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865, 1998.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2424–2443, 2006.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective, observational study. *BMJ* 321: 405–412, 2000.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279–1289, 2005.
11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572, 2008.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
14. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1765–1772, 2009.
15. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial: Randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3080–3086, 2003.
16. Álvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, et al. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: Findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab* 10 (Suppl 1): 25–32, 2008.
17. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, et al. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 26: 416–424, 2009.
18. Davis TME, Cull CA, Holman RR. Relationship between ethnicity and glycaemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes (UKPDS 55). *Diabetes Care* 24: 1167–1174, 2001.
19. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22: 79–84, 1982.
20. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 316: 823–828, 1998.
21. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007.
22. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 492–498, 1986.
23. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46–52, 1986.
24. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 50: 609–613, 2001.
25. Wang Y, Egan JM, Raygada M, et al. Glucagon-like peptide-1 affects gene transcription and messenger ribonucleic acid stability of components of the insulin secretory system in RIN 1046-38 cells. *Endocrinology* 136: 4910–4917, 1995.
26. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetes rats. *Endocrinology* 143: 4397–4408, 2002.

27. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 144: 5149–5158, 2003.
28. Bulotta A, Hui H, Anastasi E, et al. Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1. *J Mol Endocrinol* 29: 347–360, 2002.
29. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: A parallel-group study. *Lancet* 359: 824–830, 2002.
30. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 45: 1111–1119, 2002.
31. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741–744, 1993.
32. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 40: 205–211, 1997.
33. Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 220–224, 2003.
34. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 24: 1416–1421, 2001.
35. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 43: 1664–1669, 2000.
36. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide-1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and α - and β -cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 1187–1194, 2004.
37. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 45: 195–202, 2002.
38. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores β -cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 52: 1786–1791, 2003.
39. Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, et al. Liraglutide, a once daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic β -cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 25: 152–156, 2008.
40. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 424–429, 2001.
41. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, et al. Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211). *Diabetes Care* 27: 1335–1342, 2004.
42. Marre M, Shaw J, Brandle 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: 268–278, 2009.
43. 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. *Diabetes Care* 32: 84–90, 2009.
44. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): A randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473–481, 2008.
45. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32: 1224–1230, 2009.
46. 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: 2046–2055, 2009.
47. Blonde L, Rosenstock J, Sesti G, et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374: 39–47, 2009.
48. Shimoda M, Kanda Y, Tawaramoto K, et al. The once-daily human GLP-1 analog liraglutide preserves pancreatic beta cells in diabetic db/db mice through both acute and chronic action mechanisms. *Diabetologia* 51 (Suppl 1): S210, 2008.
49. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren G. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 32: 834–838, 2009.

