

**Maria Rosa Fittipaldi****Antonio Zinno****Donato Mattia**U.O. Medicina Interna,  
Ospedale San Francesco d'Assisi,  
Oliveto Citra, Salerno**CORRISPONDENZA**MARIA ROSA FITTIPALDI  
mrfittipaldi@yahoo.it

## Efficacia dell'exenatide LAR in un caso di diabete mellito tipo 2 scompensato, complicato da microangiopatie, obeso, insulino-trattato

### Introduzione

L'incidenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è in incremento; circa l'80% dei diabetici sono in sovrappeso e oltre il 5% sono obesi con notevole impatto negativo sullo stato di salute. È ben noto che l'obesità nel diabetico peggiora il controllo glicemico e, inoltre, l'obesità viscerale è associata a insulino-resistenza, incremento della neoglucogenesi, ipertensione arteriosa, alterazione dell'assetto lipidico, incremento dei fattori di infiammazione, rischio di trombosi e incremento di molti altri fattori di rischio per eventi cardiovascolari. Inoltre, i pazienti diabetici e obesi presentano una progressiva insufficienza secretoria della beta-cellula pancreatica fino alla completa apoptosi. Numerosi studi hanno documentato che nel 50-90% dei soggetti obesi è presente epatopatia steatosica non alcolica, la quale nella grande maggioranza dei casi si associa a un peggioramento dello stato dell'insulino-resistenza e a un aumentato rischio di sviluppare DMT2. Gli effetti metabolici dell'insulino-resistenza si esplicano a livello di quattro organi principali: tessuto adiposo, muscolo, fegato e pancreas endocrino. Questi organi hanno ruoli ben precisi e interdipendenti nello sviluppo e nel mantenimento dello stato di insulino-resistenza e nella progressione a DMT2. Le nuove opzioni terapeutiche nel trattamento del DMT2 hanno un ruolo chiave nell'interrompere il circolo vizioso dell'insulino-resistenza e nel migliorare l'assetto metabolico complessivo. Il paziente con diabete mellito tipo 2, che presenta obesità medio-grave, con importante insulino-resistenza, e che necessita di terapia

insulinica, presenta un ulteriore incremento ponderale dovuto in parte alla correzione dello stato catabolico e per la maggior parte alla lipogenesi insulino-mediata. Il risultato dell'incremento di peso è il noto circolo vizioso dell'aumento di resistenza insulinica che richiede, a sua volta, un'intensificazione della posologia dell'insulina per un miglior controllo delle glicemie soprattutto nella fase postprandiale. È ben noto che molte terapie per la gestione del DMT2 comportano numerosi effetti collaterali e la complessità dei regimi terapeutici può influire negativamente sull'aderenza alla terapia medica. Ad esempio, la terapia insulinica oltre a essere gravata da molteplici iniezioni giornaliere, presenta il rischio di ipoglicemie e dell'aumento del peso corporeo con peggioramento della condizione psicologica del paziente che conduce spesso alla sospensione volontaria della terapia<sup>1</sup>. Attualmente sono disponibili trattamenti farmacologici innovativi per la gestione del diabete mellito tipo 2 con scarso impatto sul peso corporeo o che, addirittura riescono a promuovere un significativo calo ponderale. Gli analoghi del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) rappresentano questa nuova classe di farmaci antidiabetici che mimano gli effetti di due ormoni gastrointestinali (GLP-1 e il GIP). Grazie al loro specifico meccanismo di azione, gli analoghi del GLP-1 non sono associati a ritenzione idrica, tipica della terapia insulinica, né determinano incremento ponderale, ma rallentano lo svuotamento gastrico e hanno anche un effetto anoressizzante centrale a livello dei centri ipotalamici della fame, per cui sono responsabili di una significativa riduzione del peso corporeo.

Danno buoni risultati sull'ottenimento di un adeguato compenso glicemico, valutabile con riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, fino a 1,5%, a una perdita di peso fino a circa 3,5 kg e a un basso rischio di ipoglicemia grazie a un meccanismo d'azione totalmente glucosio dipendente. L'exenatide è uno degli agonisti del recettore per il GLP-1 che insieme ad altre molecole è stato approvato per il trattamento del DMT2. Essa riduce l'insulino-resistenza con miglioramento della risposta insulinica in tutti i tessuti bersaglio se tale terapia è mantenuta nel lungo termine. In maniera glucosio dipendente, inoltre, aumenta la secrezione insulinica delle beta-cellule pancreatiche, riduce la secrezione di glucagone, incrementata nei soggetti affetti da DMT2. Gli effetti collaterali sono minimi e a volte ricercati a scopo terapeutico. Essi sono, in parte, rappresentati dal senso di nausea, raramente vomito e diarrea. La nausea si può manifestare nel 35-40% dei pazienti che ricevono il trattamento con exenatide ed è transitoria, riducendosi tipicamente dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento. Il rischio di ipoglicemia è raro e si può presentare quando l'exenatide si associa alla terapia con sulfanilure e/o con insulina. L'exenatide LAR prevede una somministrazione settimanale e tale aspetto rappresenta un ulteriore vantaggio in termini di accettazione e quindi di aderenza alla terapia da parte del paziente. La formulazione lon-acting è costituita dallo stesso principio attivo dell'exenatide a doppia somministrazione giornaliera, ma incapsulato in microsferule a lento rilascio. In molteplici trial clinici randomizzati la somministrazione settimanale di exenatide ha evidenziato un significativo miglioramento

delle glicemie e moderato calo ponderale. Va sottolineato che gli analoghi del GLP-1 hanno effetti complementari all'insulina nel promuovere il senso di sazietà e ridurre l'appetito, la neogluconeogenesi epatica e nell'incrementare la secrezione insulinica glucosio dipendente, rallentano lo svuotamento gastrico e stimolano l'uptake del glucosio. L'associazione dell'exenatide LAR alla terapia insulinica è a tutt'oggi non indispensabile in regime di convenzionamento dal SSN pur essendo oramai chiari gli effetti positivi che tale combinazione può apportare al paziente obeso, affetto da DMT2. Essi sono rappresentati prevalentemente dal notevole calo del fabbisogno insulinico giornaliero e importante riduzione della lipogenesi insulino-mediata. Dati presenti in letteratura hanno evidenziato come l'associazione dell'exenatide all'insulina basale ha migliorato la glicemia sia a digiuno sia nel postprandiale, con riduzione del peso corporeo, minori eventi ipoglicemici a discapito di maggiori eventi avversi gastroenterici. Le nuove linee guida per il trattamento del DMT2 prendono in considerazione le caratteristiche specifiche dei pazienti, le loro capacità e preferenze, nonché le loro condizioni e abitudini di vita che incidono nel processo decisionale terapeutico<sup>2,3</sup>. Purtroppo la exenatide LAR da scheda tecnica può essere combinata solo con ipoglicemizzanti orali, ma non ancora con l'insulina, anche se questa potrebbe essere un'opzione terapeutica molto interessante al fine di migliorare il benessere emotivo e psicologico e la percezione di salute del paziente, riducendo l'ansia e la preoccupazione che è spesso associata a un possibile aumento di peso iatrogeno.

## Caso clinico

Paziente di 55 anni con storia di diabete mellito tipo 2 (DMT2) dall'età di 37 anni. Familiarità per DMT2 nel gentilizio materno. Fino a cinque anni orsono il paziente era in trattamento con ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree e metformina) e durante questo periodo iniziava a sviluppare complicanze microangiopatiche. Di poi intraprendeva trattamento insulinico intensivo, basal-bolus, in seguito a diagnosi di arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori con successiva amputazione del V dito del piede destro.

Il paziente giungeva alla nostra osservazione nell'ottobre 2014. L'anamnesi patologica remota evidenziava retinopatia diabetica proliferante già più volte sottoposta a laserterapia, cardiopatia ipertensiva con instabilità della pressione arteriosa sistolica, obesità media e steatosi epatica. Il paziente riferiva iperglicemia a digiuno e postprandiale nonostante praticasse una dose totale giornaliera di insulina (DTG) di 76 U. Le dosi di insulina erano suddivise in analogo rapido 12 U a colazione, 20 U a pranzo, 18 U a cena, analogo basale 26 U alle ore 22.00 e a esse era associata terapia orale con metformina al dosaggio di 2,5 mg/die. Il paziente presentava BMI 36,4 (peso 102 kg, altezza 170 cm), circonferenza addome 130 cm, pressione arteriosa 155/80 mmHg. Le indagini ematochimiche evidenziavano HbA<sub>1c</sub> 8,9%, peptide C 4,68 ng/ml, colesterolo totale 250 mg/dl, colesterolo HDL 37 mg/dl, trigliceridi 291 mg/dl, colesterolo LDL 154,8 mg/dl, creatinina 1,13 mg/dl, VGF 106,5 ml/minuto, glicemia media a digiuno 180 mg/dl e glicemia media postprandiale 220 mg/dl. Il paziente era molto demoralizzato per lo scarso risultato della terapia nonostante il numero di somministrazioni sottocutanee di insulina che praticava durante la giornata con scarsa aderenza alla dieta per un eccessivo senso di fame e, inoltre, disattendeva i suggerimenti che gli erano stati forniti sulla necessità di praticare attività fisica quotidianamente. Il paziente riduceva la posologia insulinica consigliata per timore delle ipoglicemie e per lo stato depressivo che si era instaurato. Per cui si decideva di aggiungere la nuova formulazione di exenatide "LAR" al dosaggio di 2 mg sottocute con somministrazione settimanale in associazione alle quattro somministrazioni di insulina al dosaggio già in corso e alla metformina con una posologia di 2,5 mg/die. L'exenatide LAR può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata con iniezione sottocutanea negli stessi siti di somministrazione dell'insulina. Questa nuova formulazione terapeutica non è, tutt'ora, ancora indispensabile in regime di convenzionamento dal SSN nell'associazione con la terapia insulinica. Il paziente veniva attentamente addestrato a ridurre gradualmente le dosi di insulina, alla luce di uno stretto monitoraggio glicemico do-

miciliare e a fornirci informazioni circa i profili glicemici e le condizioni cliniche con cadenza settimanale.

## Risultati

Dopo un mese dall'inizio del trattamento con exenatide LAR in associazione con insulina e metformina, si riscontrava una riduzione del 10% della dose totale giornaliera di insulina, 68,4 U die, con riduzione delle unità ai pasti principali a causa delle iniziali ipoglicemie postprandiali. Le dosi di insulina ai pasti venivano così suddivise: 8 U a colazione, 18 U a pranzo, 16 U a cena di analogo rapido e 26 U di analogo lento alle ore 22.00. Il paziente presentava, inoltre, una riduzione della ritenzione idrica, del senso di fame, miglioramento delle glicemie postprandiali e soprattutto una maggiore motivazione a perseguire il regime alimentare consigliato e a modulare arbitrariamente le dosi di insulina ai pasti in seguito all'addestramento al conteggio dei carboidrati.

A tre mesi di trattamento si otteneva una riduzione del 30% della DTG di insulina (53,2 U) e la sospensione del bolo a colazione per il sostanziale miglioramento delle glicemie a digiuno e nel postprandiale e per il persistere di alcune ipoglicemie. Le dosi insuliniche a tre mesi erano così suddivise 14 U a pranzo, 14 U a cena di analogo rapido e 26 U di analogo lento alle ore 22.00. Si evidenziava, anche, calo ponderale del 2%, riduzione della circonferenza addominale del 3% (126,1 cm), miglioramento dei parametri ematici (HbA<sub>1c</sub> 7,4%, colesterolo totale 169 mg/dl, colesterolo HDL 39 mg/dl, trigliceridi 250 mg/dl, colesterolo LDL 80 mg/dl, creatinina 1,0 mg/dl e VGF 118 ml/minuto). Il controllo della pressione arteriosa presentava una migliore stabilità. Un risultato interessante era rappresentato dalla ripresa di attività fisica se pur leggera, ma soprattutto si evidenziava una miglior autostima e il paziente riferiva di non essere più preoccupato per il suo stato di salute e di aver migliorato la sua qualità di vita.

A sei mesi il paziente raggiungeva una riduzione della DTG di insulina del 58% (32 U/die, suddivise in 12 U a pranzo, 10 U a cena di analogo rapido e 10 U di analogo lento alle ore 22.00). Il diario glicemico evidenziava glicemie a digiuno non superiori a

120 mg/dl e nel postprandiale non superiori a 130 mg/dl. Si evidenziava, inoltre calo ponderale del 10% (92 kg, BMI 32), circonferenza addome del 5% (123,5 cm) HbA<sub>1c</sub> 6,4%, peptide C 5,1 ng/ml, colesterolo totale 170 mg/dl, colesterolo HDL 42 mg/dl, trigliceridi 195 mg/dl e colesterolo LDL 89 mg/dl. Stabilità della pressione arteriosa con valori di 120/80 mmHg. Il paziente praticava attività fisica leggera costante, riusciva a seguire il piano alimentare consigliato, non aveva più rilevato ipoglicemie e iperglicemie postprandiali. Il paziente, inoltre, era gratificato della perdita di peso e aveva intrapreso una serena attività sociale, con migliore soddisfazione e motivazione finanche in ambito lavorativo. Erano cadute per lui alcune barriere che limitavano il suo vissuto.

## Conclusioni

Gli ultimi dati epidemiologici suggeriscono un forte legame tra obesità e DMT2, che hanno assunto entrambi dimensioni pandemiche in tutti i paesi del mondo. I pazienti affetti da DMT2 e obesità necessitano frequentemente di trattamento intensivo e plurifarmacologico alla luce di una scarsa aderenza alla dietoterapia e all'attività fisica a causa di uno stato depressivo o anche per invalidità fisiche. Il rischio è di gravi effetti collaterali quali l'ipoglicemia e l'incremento ponderale con ripercussione negativa sull'aderenza al trattamento. Tutte queste concause, oltre a fattori psicosociali, possono influenzare in modo significativo il decorso della malattia e determinare

un peggioramento della qualità di vita del paziente, incluso la sua soddisfazione al trattamento della malattia stessa. Dall'altra parte i pazienti con DMT2 e obesità, con scarso compenso metabolico presentano un significativo rischio di morbilità e mortalità per cui è necessario attuare strategie terapeutiche per favorire una migliore compliance al trattamento consigliato.

La terapia nel DMT2 è personalizzabile con approccio sartoriale grazie all'opportunità terapeutica fornite dagli analoghi del GLP-1, i quali hanno un fondamentale impatto sul controllo glicemico e sulla riduzione del peso corporeo. Prima dell'avvento degli analoghi del GLP-1, solamente la chirurgia bariatrica ha fornito ottimi risultati sul controllo metabolico, sulla riduzione della posologia della terapia insulinica e/o sospensione della stessa, procedure chiaramente riservate ai pazienti con grave obesità. L'associazione del GLP-1 alla terapia insulinica e viceversa può risultare una nuova strategia terapeutica. È il primo passo per una migliore individualizzazione della terapia medica nel paziente diabetico, obeso. Infatti, l'associazione della terapia con exenatide LAR e metformina al trattamento insulinico, in paziente con scompenso glicemico, complicato da microangiopatie, obeso, determina una significativa riduzione della DTG di insulina e del numero di somministrazioni di insulina, un significativo calo ponderale e riduzione dell'emoglobina glicosilata, ottimizzazione della pressione arteriosa e dell'assetto lipidico, ma soprattutto una migliore aderenza alla terapia medica e della qua-

lità di vita. Una terapia medica che induca un calo ponderale senza estremi sacrifici alimentari e la minor preoccupazione da parte dei pazienti circa il loro peso o un minor rischio di ipoglicemia, può avere un impatto positivo sullo stile di vita e può presentare un valido passo avanti nella gestione del diabete, facilitando l'aderenza al trattamento consigliato dal diabetologo di fiducia. Gli analoghi del GLP-1, come riportato in letteratura, presentano una serie di caratteristiche positive, espresse in assenza di episodi di ipoglicemia, elevata efficacia e buona tollerabilità, riduzione del peso corporeo, tali da essere ben accettate dai pazienti in trattamento e in grado di determinare un miglioramento dello stato emotivo e del loro benessere e quindi della loro qualità di vita.

## Bibliografia

- 1 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the Study of Diabetes*. Diabetologia 2015;58:429-42.
- 2 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. *Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years*. Curr Med Res Opin 2008;24:275-86.
- 3 Scholz GH, Fleischmann H. *Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like protein 1 receptor agonist as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making*. Ther Adv Endocrinol Metab 2014;5:95-123.