

# Esperienza Clinica: Passaggio da Terapia Insulinica a Exenatide LAR Once Weekly in diabetici obesi ad alto rischio cardiovascolare

Lorenzo Cocco<sup>1</sup>  
Antimo Aiello<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dirigente Medico; <sup>2</sup> Direttore UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASREM Ospedale "Cardarelli", Campobasso

## Parole chiave

Obesità  
Diabete  
Insulino-Resistenza

La disponibilità di nuovi farmaci DPP4-i (inibitori della di-peptidil-peptidasi 4) e GLP1-RA (agonisti del recettore del *glucagon like peptide-1*) per la cura del diabete mellito tipo 2 permette attualmente di gestire in modo diverso il paziente obeso insulino-resistente, sfruttando le loro proprietà di attacco fisiopatologico sull'ottetto di de Fronzo.

La nostra esperienza è riferita all'uso clinico di exenatide LAR (Bydureon®), relativamente a una piccola casistica personale di cinque pazienti, certamente un numero non adeguato per uno studio di rilievo EBM, ma sufficiente per offrire un ulteriore orientamento al diabetologo nella gestione del paziente con diabesità. Anche in tale fenotipo in caso di *secondary failure* è sempre stato aggiunto un trattamento insulinico, spesso intensivo, per raggiungere il target terapeutico, esponendo il paziente al rischio delle temibili ipoglicemie, all'ulteriore aumento di peso e della resistenza all'insulina, nonché alle conseguenze da essa indotte, nell'uso cronico, sul sistema cardiovascolare.

Nel contesto dei farmaci GLP1, agonisti e analoghi, è da segnalare il passaggio dalla forma bi-iniettiva giornaliera di exenatide alla forma iniettiva monosettimanale (once weekly) di exenatide LAR (2 mg/settimana s.c.); peraltro associabile a metformina-sulfanilurea-pioglitazone, limitatamente alle indicazioni AIFA in tema di prescrivibilità e rimborsabilità.

Come noto exenatide è un agonista recettoriale del GLP1 umano con l'effetto di ridurre la secrezione di glucagone, rallentare la motilità gastrica, ridurre i livelli glicemici con meccanismo glucosio-dipendente, proteggere e probabilmente rigenerare la beta cellula pancreatica.

I risultati ottenuti sul compenso glicometabolico in generale (riduzione di HbA<sub>1c</sub>) sono mantenuti nel tempo, come dimostrato da studi sperimentali (Duration 1); risulta conservato anche il calo ponderale, la riduzione notevole del rischio di ipoglicemie, il miglioramento del profilo lipidico.

Di particolare interesse è la migliorata compliance del paziente per la monosomministrazione settimanale.

## La nostra esperienza con Exenatide LAR once weekly

Abbiamo seguito in modo particolare un gruppo di cinque pazienti diabetici di tipo 2 con obesità patologica ad altissimo rischio cardiovascolare (BMI  $\geq 40$ ), già da anni in terapia insulinica intensiva (4 somministrazioni/die) o convenzionale (1 o 2 somministrazioni/die), in combinazione con metformina a dosaggio pieno tollerato e/o altri ipoglicemizzanti orali.

Nessun paziente era a target terapeutico.

## Indirizzo per la corrispondenza

LORENZO COCCO  
lorenzo.cocco2@virgilio.it

Le terapie individuali risultavano così distribuite allo start up:

- Pazienze n. 1:
  - Novomix 50<sup>®</sup> (3 somministrazioni/die) con metformina 1000 x 3 + acarbiosio 50 x 3/die;
  - anni 70, maschio con 7 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl – HbA<sub>1c</sub> 9%;
  - kg 123 con BMI 42,9 (paziente con comorbilità).
- Paziente n. 2:
- Humalog<sup>®</sup> (3 somministrazioni/die + Lantus<sup>®</sup>) con metformina 1000 x 3;
  - anni 44, femmina con 4 anni di diabete mellito e glicemia 170 mg/dl – HbA<sub>1c</sub> 7,5%;
  - kg 114 con BMI 41,9.
- Paziente n. 3:
  - Apidra<sup>®</sup> (3 somministrazioni/die) + Lantus con metformina 1000 x 3;
  - anni 67, maschio con 10 anni di diabete mellito e glicemia 219 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 9%;
  - kg 169 con BMI 56,5 (comorbilità).
- Paziente n. 4:
- Humalog<sup>®</sup> (3 somministrazioni/die) con metformina 1000 x 3;
  - anni 66, maschio con 13 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 7,5%;
  - kg 133 con BMI 46,2.
- Paziente n. 5:
  - Lantus<sup>®</sup> bed time con metformina 1000 x 2 + repaglinide cp 2 mg x 2;
  - anni 57 (femmina) con 4 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA<sub>1c</sub> 8,5%;
  - kg 85 con BMI 40.

In considerazione di un così elevato BMI, nonché del mediocre o scarso compenso metabolico raggiunto con il regime terapeutico in corso, nonché della insoddisfacente qualità di vita (QoL) di ciascun paziente, si è convenuto di eseguire uno shift terapeutico strutturale secondo le seguenti linee generali:

- riconsiderazione dello stile di vita della persona: regime alimentare-attività fisica aerobica sostenibile;
- sostituzione del regime insulinico in corso con somministrazione di exenatide LAR once weekly sc;
- intensificazione della concomitante terapia con ipoglicemizzanti orali, secondo il fenotipo e le eventuali limitazioni indotte dalla comorbilità presente;
- miglioramento della QoL, soprattutto sfruttando la monosomministrazione settimanale di exenatide LAR;
- riduzione presumibile degli eventi ipoglicemici temuti e limitanti la stessa terapia insulinica in corso.

In particolare i regimi adottati per ciascun paziente allo start-up sono i seguenti:

- Paziente n. 1:

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 1000 x 3 + glicazide cp 60 mg.

- Paziente n. 2:
 

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 1000 x 2 + glimepiride 4/ pioglitazone 30 mg.
- Paziente n. 3:
 

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina cp 1000 x 3 + glimepiride 3 mg.
- Paziente n. 4:
 

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 850/pioglitazone 15 mg x 2 e glicazide cp 30 mg.
- Paziente n. 5:
 

Bydureon<sup>®</sup> 1 f sc/settimana con aggiunte di metformina cp 1000 x 2 e repaglinide cp 2 mg x 2.

Tutti hanno eseguito un controllo mensile dei profili glicemici da automonitoraggio domiciliare giornaliero a scacchiera.

Tutti sono stati istruiti sui possibili e più frequenti effetti collaterali del farmaco, sia da intolleranza nel sito di iniezione, sia dal punto di vista generale e specificatamente gastro-intestinale, soprattutto all'inizio del trattamento.

Dopo 1 anno circa dall'inizio della terapia con exenatide LAR, sono stati rilevati i seguenti parametri di laboratorio e di peso:

|               | Glicemia | HbA <sub>1c</sub> | Kg  | BMI  | Effetti collaterali |
|---------------|----------|-------------------|-----|------|---------------------|
| Paziente n. 1 | 102      | 8,8               | 114 | 41,3 | moderati GI         |
| Paziente n. 2 | 101      | 5,8               | 112 | 41,3 | lievi GI            |
| Paziente n. 3 | 219      | 9                 | 171 | 55,2 | nessuno             |
| Paziente n. 4 | 185      | 7,1               | 132 | 45,7 | nessuno             |
| Paziente n. 5 | 185      | 8,5               | 85  | 40   | nessuno             |

- età media dei pazienti trattati è di 60,8 anni, con distribuzione di genere 3 M-2 F;
- età diabetica media 7,6 anni;
- peso medio dei pazienti trattati è di kg 124,8 (basale);
- BMI medio 45,5 (al basale);
- glicemia media a digiuno 188 mg/dl con HbA<sub>1c</sub> media 8,6% (al basale).

I dati riassuntivi dei controlli eseguiti a 1 anno circa confermano quanto atteso dall'efficacia e sicurezza del farmaco. In particolare si evince, rispetto al basale:

- calo ponderale in tutti i pazienti con media di circa 2 kg (124,8-122,8);
- calo HbA<sub>1c</sub> media 0,8% (8,6-7,8%);
- calo BMI medio 0,80 (45,5-44,7).

Solo un paziente ha riferito disturbi gastrointestinali moderati all'inizio del trattamento, poi sensibilmente migliorati. Nessun paziente ha manifestato reazioni locali nel punto di inoculo del farmaco.

Nessun paziente ha riferito disturbi da ipoglicemia.

Alla luce della nostra breve e limitata esperienza clinica con Exenatide monosettimanale, riteniamo il passaggio da terapia insulinica, anche intensiva, nel paziente diabetico tipo 2 grande obeso, senz'altro da considerare, visto il miglior controllo metabolico, il calo ponderale, l'assenza di ipoglicemie, la miglior qualità di vita indotta dalla drastica riduzione del numero di iniezioni giornaliere.

Ovviamente va ben selezionato il fenotipo, va eseguito un adeguato monitoraggio glicemico domiciliare per apportare gli opportuni adeguamenti di terapia in caso di paziente non responder.

### Bibliografia

- Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. *Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:464-73.
- Grimm M, Li Y, Brunell SC, Blase E. *Exenatide once weekly versus daily basal insulin as add-on treatment to metformin with or without a sulfonylurea: a retrospective pooled analysis in patients with poor glycemic control. Postgrad Med* 2013;125:101-8.
- Meloni AR, DeYoung MB. *Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: achievement of glycemic and cardiovascular goals. Han Cardiovasc Diabetol* 2013;12:48.
- Sun F, Wu S, Wang J, et al. *Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Clin Ther* 2015;37:225-41.e8.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. *Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. Endocrine* 2015;48:794-803.