

Nuove frontiere nella terapia del diabete mellito tipo 2

Analoghi dell'Insulina e Analoghi del GLP-1 in Terapia Combinata o nella Stessa Iniezione: razionale, meccanismo d'azione e recenti dati di letteratura

Andrea Magistro¹
Alessandra Gandolfi¹
Manuela Currao¹
Lucilla D. Monti^{2,3}
PierMarco Piatti¹

¹ IRCCS Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica e Diabetes Research Institute, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Unità Cardio-Metabolismo e Trial Clinici,

² Cardio-Diabetes and Core Lab Unit,

³ Ambulatorio di Diabetologia, Milano

Riassunto

Molti pazienti con diabete mellito non riescono a ottenere un controllo glicemico ottimale a causa di una terapia insulinica non appropriata. Inoltre sia i pazienti sia gli operatori sanitari devono superare molte potenziali barriere a iniziare la terapia insulinica, a ottimizzarla e a intensificarla. La terapia insulinica basale è fondamentale nel trattamento del diabete mellito. La sua utilizzazione consente di riprodurre fedelmente il livello basale di insulina che il pancreas fisiologicamente produce nei periodi lontani dai pasti nell'uomo, ma per lungo tempo ha posto notevoli problemi tecnici e fisiopatologici. L'evoluzione tecnologica, che ha permesso di sostituire l'impiego di insuline ad attività intermedia con quelle ad attività più prolungata con possibilità di effetti biologici per almeno 20-24 ore (insuline basali), ha portato a una riduzione delle ipoglicemie e a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da diabete mellito. Occorre comunque, come avviene per la terapia insulinica pre-prandiale, titolare la posologia insulinica basale in modo da poter personalizzare e ottimizzare questo trattamento. Attualmente, l'inerzia terapeutica e alcuni problemi tecnici possono infatti limitare la procedura di titolazione, impedendo così il raggiungimento degli obiettivi glicemici auspicabili. Recentemente, la disponibilità di più recenti analoghi di insuline basali ad azione più prolungata delle precedenti (fino a 36-48 ore, ad es. insulina degludec) ha consentito di superare, almeno in parte, alcuni dei limiti precedenti evidenziati delle insuline basali. Questi recenti analoghi insulinici, infatti, ci permettono di ridurre il rischio di episodi ipoglicemici rispetto ad analoghi insulinici già in commercio. I medici possono utilizzare diverse opzioni per intensificare la terapia insulinica basale, se anche una corretta titolazione non è in grado di mantenere un adeguato controllo glicemico. La prima opzione è quella di associare un trattamento insulinico pre-prandiale e la maggior parte dei medici ritiene che questo schema terapeutico sia da considerarsi il "gold standard" nel raggiungimento del controllo glicemico in questi pazienti. La seconda possibilità si basa nell'aggiungere al trattamento con insulina basale il trattamento con un agonista recettoriale del GLP-1, continuando a titolare la posologia insulinica. Più recentemente si è resa disponibile la possibilità di somministrare nella stessa

Indirizzo per la corrispondenza

PIERMARCO PIATTI
piatti.piermarco@hsr.it

iniezione sia l'insulina basale sia un agonista recettoriale del GLP-1, miscelati insieme nella stessa soluzione in proporzioni fisse. Queste nuove formulazioni permettono quindi di intensificare la terapia insulinica senza un aumento del numero di iniezioni giornaliere. IDegLira (Xultophy®), approvata in Europa ma non ancora disponibile in Italia, rappresenta la prima formulazione combinata di degludec alla concentrazione di 100 U/mL e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/mL. Gli studi registrativi denominati DUAL hanno dimostrato un'evidente efficacia metabolica associata a una riduzione degli episodi ipoglicemici di IDegLira, rispetto ai farmaci comparativi. Inoltre, la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide e degludec non altera la farmacocinetica di entrambi i composti.

In conclusione, quando si manifesta la necessità di intensificare la terapia insulinica, occorre personalizzare questa scelta, tenendo conto della fisiologia della secrezione insulinica, del rischio di indurre ipoglicemie e nel provocare incremento di peso nei nostri pazienti. La combinazione di un trattamento con insulina basale e l'agonista recettoriale del GLP-1 in modo indipendente o mediante la stessa somministrazione permette di ottimizzare la terapia insulinica con un approccio più fisiologico e più semplice da accettare per il paziente affetto da diabete tipo 2. Gli studi DUAL in cui si è utilizzato IDegLira ne sono una conferma di efficacia e di sicurezza.

Introduzione

Il diabete tipo 2 è una patologia eterogenea, associata frequentemente a sovrappeso o obesità, la cui complessa fisiopatologia è caratterizzata da anomalie della secrezione insulinica, incremento dei livelli ematici di glucagone, eccessiva produzione epatica di glucosio e insulino-resistenza a livello del fegato e dei tessuti periferici, cui consegue in ultima analisi la condizione di iperglicemia ¹.

La natura progressiva del diabete tipo 2 porta alla necessità di una graduale intensificazione terapeutica, al fine di mantenere un adeguato controllo glicemico; ciò per molti pazienti si traduce, nel tempo, nella necessità di passaggio alla terapia insulinica. Sebbene l'insulina possieda un'efficacia terapeutica potenzialmente illimitata, l'avvio della stessa è sovente tardivo e i miglioramenti ottenuti sul versante del controllo glicemico sono tipicamente accompagnati da effetti negativi, quali l'incremento del peso e, nel tentativo di raggiungere valori di HbA_{1c} prossimi ai valori target, a un rischio incrementato di ipoglicemie.

La combinazione della terapia insulinica con terapie ipoglicemizzanti che possiedano un basso rischio di ipoglicemie e che abbiano un effetto neutro sul peso o che, addirittura, inducano un decremento ponderale, rappresenta una strategia terapeutica con un indubbio potenziale nella gestione del diabete tipo 2 ².

Analoghi dell'insulina: innovazione e problemi irrisolti

L'innovazione nel campo delle biotecnologie ha condotto allo sviluppo di analoghi dell'insulina con caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica in grado di mimare la secrezione fisiologica basale. Glargine, detemir e degludec sono analoghi dell'insulina ad azione prolungata sviluppati per consentire un'esposizione continua e stabile di insulina e ridurre il rischio di ipoglicemie.

L'insulina glargine, grazie alla sua struttura chimica, presenta un punto isoelettrico diverso dall'insulina nativa umana, che ne modifica l'assorbimento e a pH neutro fisiologico nella sede di iniezione, Glargine viene lentamente rilasciata nell'arco di 24 ore. La variante glargine-300 è una nuova formulazione contenente glargine alla concentrazione di 300 U/mL, rispetto a quella usuale di 100 U/mL, che ne modifica le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche con un'emivita estesa fino a 24-36 ore.

L'insulina detemir, analogo "acilato" di prima generazione, presenta caratteristiche strutturali (delezione della treonina in posizione 30 e legame di acido miristico alla lisina in posizione 29 della catena B) che favoriscono il legame reversibile all'albumina nel tessuto sottocutaneo e a quella circolante determinando un assorbimento lento, costante e altamente ripetibile nel tempo con una durata d'azione da 18 a 24 ore.

L'insulina degludec è un analogo dell'insulina e si differenzia dall'insulina umana per la delezione di una treonina nella posizione B30 e per l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio sulla lisina in posizione B29 (Lys29), interposte da un acido gamma-glutamico. La durata di azione superiore alle altre insuline (emivita > 25 h e attività > 40 h) si deve alla particolare modalità di ritardo dell'assorbimento dal deposito sottocutaneo che sfrutta e amplifica la naturale tendenza dell'insulina umana a formare esameri stabili in presenza di zinco. Fisiologicamente, infatti, l'insulina umana quando è a elevate concentrazioni si auto-assembla in esameri che rimangono stabili grazie all'incorporazione di due molecole di zinco; questo adattamento strutturale sembra favorire l'immagazzinamento dell'insulina nei granuli di secrezione delle beta-cellule pancreatiche. Degludec prima dell'iniezione sottocutanea, in formulazione contenente zinco e fenolo, è in forma di di-esameri stabili. Dopo la somministrazione sottocutanea, la rapida diluizione del fenolo determina un cambio di configurazione degli esameri stessi e ciò favorisce la formazione di lunghe catene multi-esameriche stabilizzate dall'interazione fra gli acidi grassi di un esamero e gli atomi di zinco dell'esamero adiacente. Con la successiva graduale e lenta diffusione dello zinco, l'insulina degludec viene rilasciata dal complesso multi-esamerico sotto forma di dimeri e monomeri che possono entrare nel circolo ematico. Degludec forma quindi dei depositi sottocutanei solubili, che rallentano e regolarizzano il rilascio e l'assorbimento in

circolo dei monomeri, portando al raggiungimento di una concentrazione ematica massima e costante (steady state) in un tempo di circa 3 giorni. Inoltre, dopo l'assorbimento, grazie alla presenza della catena di acido grasso i monomeri di insulina degludec si legano all'albumina circolante; ciò contribuisce a ridurre ulteriormente la variabilità della concentrazione plasmatica del farmaco e di conseguenza della sua attività.

Nonostante questi progressi della ricerca farmacologica nella sintesi di formulazioni insuliniche in grado di rispondere alla fisiopatologia del diabete, non sempre il trattamento con insulina basale e il regime basal-bolus si rivelano efficaci nel raggiungere il target glicemico auspicato. Nel trial *Treat to Target*, uno studio multicentrico della durata di 24 settimane, che ha coinvolto 756 pazienti randomizzati a glargine o NPH, titolate per raggiungere un valore di glicemia a digiuno < 100 mg/dL, la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di HbA_{1c} < 7% risultava soltanto del 58%².

Altri fattori impattanti negativamente sull'utilizzo della terapia insulinica sono rappresentati dall'inadeguata titolazione, per paura della comparsa di eventi ipoglicemici e dell'impatto sul peso corporeo, nonché dalla riluttanza nei confronti di una terapia multi-iniettiva, talora percepita dai pazienti come un fallimento personale³.

Questi fattori, uniti al decorso clinico progressivo del diabete tipo 2, caratterizzato dal deterioramento della funzione beta-cellulare con conseguente peggioramento del compenso glicemico e comparsa delle complicanze della malattia, rendono necessaria l'intensificazione della terapia antidiabetica.

Analoghi del GLP-1 e terapia combinata: razionale, meccanismo d'azione e dati di letteratura

Il GLP-1 (*glucagone-like peptide 1*) è un ormone secreto dalle cellule L dell'intestino che stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e inibisce il rilascio di glucagone. Questo ormone induce inoltre un senso di sazietà sia rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo in tal modo l'assunzione di cibo, sia mediante effetti diretti sul sistema ipotalamico. In studi su animali e in vitro GLP-1 ha anche mostrato la capacità di preservare la funzione beta-cellulare attraverso un'inibizione dell'apoptosi.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1, più recenti opzioni terapeutiche nel management del diabete tipo 2, hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico, garantendo al contempo riduzione o mantenimento del peso corporeo, con un trascurabile rischio di ipoglicemie anche quando utilizzati in associazione a terapia insulinica basale (Tab. I).

Tali agenti terapeutici vengono iniettati per via sottocutanea una o due volte al giorno [exenatide BID (2 volte al giorno), liraglutide e lixisenatide QD (1 volta al giorno)] o 1 volta alla settimana

(exenatide LAR). In aggiunta, altri agenti a posologia settimanale sono in fase di sviluppo (albiglutide, semaglutide, dulaglutide). La terapia incretinica può certamente offrire vantaggi quando usata in associazione alla terapia insulinica basale. La complementarità d'azione dei due approcci terapeutici si correla infatti a una significativa riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale, nonché a un basso rischio di ipoglicemie e a una prevenzione dell'incremento ponderale tipico del diabete tipo 2. Com'è noto il principale effetto dell'insulina basale è la riduzione della glicemia a digiuno, ottenuta tramite un maggiore utilizzo del glucosio nei tessuti periferici (principalmente fegato e muscolo) e inibizione dell'output epatico di glucosio. Gli agonisti del GLP-1, modulando la glicemia postprandiale con meccanismo glucosio-dipendente, presentano un profilo potenzialmente più favorevole rispetto all'aggiunta dell'insulina prandiale in associazione alla terapia insulinica basale.

Negli ultimi anni l'efficacia della combinazione tra agonisti del GLP-1 e insulina è stata ampiamente dimostrata.

Uno studio multicentrico della durata di 30 settimane su 627 pazienti trattati con metformina più glargine, in cui l'aggiunta di exenatide (10 o 20 mcg/die) è stata confrontata con l'introduzione di lispro (*treat to target*) 3 volte al giorno, ha dimostrato la non inferiorità di exenatide rispetto a lispro in termini di riduzione di HbA_{1c}, con una superiorità di exenatide in termini di glicemia a digiuno⁴.

In pazienti trattati con degludec e metformina l'aggiunta di liraglutide è risultata superiore nell'ottimizzazione del compenso glicometabolico rispetto ad aspart in singola somministrazione (HbA_{1c} -0,74% e -0,39% rispettivamente), con una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto il target di HbA_{1c} < 7,0% (49,4% vs 7,2%) e con una significativa perdita di peso rispetto al gruppo controllo⁵ (Tab. I).

Nello studio Harmony⁶ un totale di 586 pazienti in terapia con insulina basale con o senza metformina, dopo un periodo di standardizzazione a slargine, sono stati randomizzati ad albiglutide a somministrazione settimanale o a terapia con lispro ai tre pasti⁶. La riduzione dell'HbA_{1c} è risultata simile nei due gruppi con un effetto neutro sul peso nel braccio trattato con albiglutide.

Una meta-analisi di 15 studi sperimentali condotta per valutare l'effetto della combinazione di insulina basale e agonisti del GLP-1 nel trattamento del diabete, ha dimostrato l'efficacia di questa strategia terapeutica in termini di controllo glicemico, ipoglicemie e perdita di peso⁷.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che un agonista recettoriale del GLP-1 o l'insulina prandiale possono essere indifferentemente aggiunti in pazienti in cui l'introduzione della terapia insulinica basale a una terapia ipoglicemizzante orale non sia stata sufficiente a garantire un adeguato controllo glicemico, la prima opzione rappresentando tuttavia un'ipotesi terapeutica più interessante, soprattutto in pazienti obesi o in individui non in grado di gestire la complessità di una terapia multi-iniettiva⁸.

Tabella I.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA _{1c} < 7%)
		HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Buse et al. ¹⁶ (30 settimane)	IGla + exenatide ± Met ± Pio	-1,74	-1,6	-1,8	60
	IGla + placebo ± Met ± Pio	-1,04	-1,5	+1,0	35
Riddle et al. ¹⁷ (24 settimane)	IGla + lixisenatide ± Met ± TZD	-0,5	-0,5	-1,4	56
	IGla + placebo ± Met ± TZD	-0,2	-0,3	-0,4	39
DeVries et al. ¹⁸ (26 settimane)	Met + Lira + detemir	-0,51	-2,1	-0,16	43
	Met + Lira	+0,02	-0,4	-0,95	17
Diamant et al. ⁴ (30 settimane)	IGla + exenatide + Met	-1,13	-0,46	-2,5	49,6
	IGla + Lispro + Met	-1,10	+0,18	+2,1	49,0
Mathieu et al. ⁵ (26 settimane)	IDeg + Lira + Met	-0,74	-0,14	-2,8	49,4
	IDeg + IAsp + Met	-0,39	-0,04	+0,9	7,2
Rosenstock et al. ⁶ (26 settimane)	IGla + albiglutide	-0,82	-0,99	-0,73	30
	IGla + Lispro	-0,66	-0,71	+0,81	25

HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del GLP-1; IGla: insulina glargine; Lispro: insulina lispro; TZD: tiazolidindioni; IAsp: insulina aspart.

Il razionale della terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione con insulina basale, supportato dai risultati di studi clinici, ha portato allo sviluppo di formulazioni farmaceutiche in cui insulina basale e agonisti del GLP-1 risultano presenti in rapporto fisso nella stessa soluzione.

IDegLira (Xultophy[®]), approvata in Europa ma non ancora disponibile in Italia, rappresenta la prima formulazione combinata di degludec alla concentrazione di 100 U/mL e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/mL.

Gli studi registrativi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide non altera la farmacocinetica dell'insulina degludec. La somministrazione del farmaco avviene per "dose steps", dove ogni "step" è costituito da 1 U di degludec e 0,036 mg di liraglutide, fino a un massimo di 50 unità di degludec e 1,8 mg di liraglutide.

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono stati testati nei trial clinici denominati DUAL, i cui risultati sono mostrati nel dettaglio nella Tabella II. Nel primo degli studi (DUAL I) ⁹ la terapia con IDegLira in pazienti naïve all'insulina già in trattamento con metformina ± pioglitazone dopo un periodo di trattamento di 26 settimane ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla terapia con degludec e con liraglutide da soli (riduzione di HbA_{1c} 1,9, 1,4, e 1,3 punti percentuali rispettivamente con IDegLira, degludec e liraglutide), con una riduzione del tasso di ipoglicemie rispetto alla terapia con insulina degludec, ma prevedibilmente superiore rispetto alla terapia con liraglutide, dove il tasso di ipoglicemie risultava pressoché nullo. Tale risultato, confermato anche nell'estensione dello studio (DUAL I Est) ¹⁰, veniva ottenuto con una perdita di peso di circa 0,5 kg, rispetto a un

incremento di circa 1,9 kg osservato nel gruppo in trattamento con degludec e un decremento di 3 kg nel gruppo liraglutide. La proporzione di pazienti che raggiungeva una HbA_{1c} inferiore al 7% era dell'80% nei soggetti trattati con IDegLira, risultando significativamente superiore al 65% che raggiungeva il target nel braccio degludec e al 60% che raggiungeva il target nel braccio liraglutide.

Nello studio DUAL II ¹¹ IDegLira è stata studiata in soggetti con diabete mellito tipo 2 non adeguatamente compensato (HbA_{1c} tra 7,5 e 10%) già in terapia con metformina e insulina basale ± sulfaniluree o glinidi. I soggetti arruolati, in cui la terapia anti-diabetica di base veniva sospesa con eccezione della metformina, venivano randomizzati a ricevere degludec (titolata fino a un massimo di 50 U al giorno) o IDegLira. La riduzione dei valori della HbA_{1c} dopo 26 settimane risultava doppia nei soggetti trattati con IDegLira (-1,9% vs 0,9% con degludec) e il numero di soggetti che raggiungeva il target di HbA_{1c} < 7% era quasi triplo con un numero di ipoglicemie inferiore. Inoltre, mentre nei soggetti randomizzati a degludec non si osservava alcun cambiamento di peso, i soggetti randomizzati a IDegLira perdevano in media 2,7 kg.

Nello studio DUAL III ¹² pazienti con inadeguato controllo glicemico in trattamento con analoghi del GLP-1 al dosaggio massimo (liraglutide QD o exenatide BID) sono stati randomizzati in aperto a ricevere IDegLira o proseguire l'analogo del GLP-1 già praticato in aggiunta alla terapia di background con metformina ± sulfaniluree ± pioglitazone. Nel braccio trattato con IDegLira si registrava una maggiore e significativa riduzione dei valori di glicata con il 75% dei pazienti che raggiungevano un target inferiore al 7%, rispetto ai soggetti che rimanevano in terapia con

Tabella II.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA _{1c} < 7%)
		HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Pazienti naive all'insulina					
DUAL-I ⁹ (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,9 [8,3] ^{*** α}	-65,2 [165,8] ^α	-0,5 [87,2] ^{***}	81 ^{*** α}
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-65 [169,4]	1,6 [87,4]	65
	Lira + Met ± Pio	-1,3 [8,3]	-31,5 [162,2]	-3,0 [87,4] ^β	60
DUAL-I extension ¹⁰ (52 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,8 [8,3] ^{*** α}	-62,2 [165,8] ^α	-0,4 [87,2] ^{***}	78 ^{*** α}
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-61,1 [169,4]	2,3 [87,4]	63
	Lira + Met ± Pio	-1,2 [8,3]	-30,1 [162,2]	-3,0 [87,4] ^β	57
DUAL-III ¹² (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio ± Sulf	-1,3 [7,8] [#]	-53,7 [162,2] [#]	2,0 [95,6]	75 [#]
	GLP-1 A + Met ± Pio ± Sulf	-0,3 [7,7]	-10,8 [169,4]	-0,8 [95,5] ^{**}	36
DUAL-IV ¹³ (26 settimane)	IDegLira + Sulf ± Met	-1,5 [7,9] ^δ	-46,9 [164] ^δ	0,5 [87,2]	79 ^δ
	PL + Sulf ± Met	-0,5 [7,9]	-5,6 [164]	-1,0 [89,3] ^{**}	29
LixiLan ¹⁵ (24 settimane)	LixiLan + Met	-1,82 [8,06] ^ζ	N.A.	-1,2 [90,3] ^ε	84
	IGla + Met	-1,64 [8,01]		0,4 [91,7]	78
Pazienti già in terapia insulinica					
DUAL-II ¹¹ (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,9 [8,7] ^{***}	-62,3 [174,8] [*]	-2,7 [95,4] ^{***}	60 ^{***}
	IDeg + Met	-0,9 [8,8]	-46,5 [173]	-0 [93,5]	23
DUAL-V ¹⁴ (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,8 [8,4] ^φ	-51 [160,4]	-1,4 [88,3] ^φ	72 ^φ
	IGla + Met	-1,1 [8,2]	-50 [160,4]	1,8 [87,3]	47

HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del recettore del GLP-1; PL: placebo; IGla: insulina glargine; LixiLan: combinazione fissa di lixisenatide e insulina glargine; N.A.: dato non disponibile.

* p < 0,01; ** p < 0,001; *** p < 0,0001 vs IDeg; α p < 0,0001 vs Lira; β p < 0,0001 vs IDegLira; # p < 0,001 vs GLP-1 A; δ p < 0,001 vs PL; φ p < 0,001 vs IGla; ζ p < 0,1 vs IGla; ε p < 0,0001 vs IGla.

agonista recettoriale del GLP-1. Rispetto a questi ultimi, come atteso, si evidenziava un incremento ponderale e un incremento di ipoglicemie, seppur modesto.

Nello studio in doppio cieco DUAL IV¹³ pazienti con inadeguato controllo metabolico in terapia ipoglicemizzante con sulfanilurea ± metformina sono stati randomizzati a ricevere IDegLira o placebo. A 26 settimane l'aggiunta di IDegLira ha determinato rispetto al placebo una significativa efficacia in termini di riduzione dell'emoglobina glicata, del FPG (glicemia plasmatica a digiuno) e nella proporzione di pazienti che raggiungevano una HbA_{1c} target < 7% e ≤ 6,5%. Alla fine dello studio la dose media di IDegLira era di 28 (degludec 28 U/liraglutide 1 mg).

Infine nello studio DUAL V¹⁴ pazienti con inadeguato controllo glicemico in trattamento insulinico con glargine sono stati randomizzati in aperto a ricevere IDegLira o proseguire glargine in aggiunta alla terapia di background con metformina. Nei soggetti trattati con IDegLira dopo 26 settimane veniva osservata una maggiore riduzione dei valori della HbA_{1c} e del peso corporeo in presenza di un'inferiore dose insulinica totale. Risultava inoltre maggiore la proporzione di pazienti che raggiungeva un target inferiore al 7% in assenza di ipoglicemie.

Un altro esempio di terapia fissa di combinazione tra un'insulina basale e un analogo del GLP-1 tutt'ora in fase di studio è rappresentato da LixiLan, dove glargine (2 U) e lixisenatide (1 ug) sono presenti in un'unica forma farmaceutica¹⁵.

Conclusioni

Un'ottimale gestione del diabete tipo 2 deve mirare al raggiungimento dei target glicemici, minimizzando gli effetti indesiderati propri della maggior parte delle terapie antidiabetiche attualmente disponibili. Alcune di queste come la terapia insulinica e le sulfaniluree comportano inevitabilmente un rischio incrementato di ipoglicemie, con ripercussione sul rischio cardiovascolare dei pazienti. La terapia insulinica, così come la terapia con tiazolidinedioni, d'altro canto, sono associate a un progressivo incremento ponderale, la cui comparsa si contrappone inevitabilmente agli obiettivi di una terapia antidiabetica che miri a migliorare la condizione metabolica dei pazienti affetti da tale patologia.

La terapia di associazione tra agonisti recettoriali del GLP-1 e terapia insulinica basale, oltre a possedere un razionale fisiolo-

patologico indubbio, ha mostrato dei dati convincenti negli studi finora effettuati ed è entrata già a oggi a far parte delle possibilità terapeutiche del diabete tipo 2. La possibilità di associare in un'unica formulazione tali terapie può fornire un valido ausilio, minimizzando l'impatto della difficoltà di una terapia iniettiva. Benché ulteriori studi siano necessari per stabilire se l'associazione di tali terapie possa fornire una soluzione a lungo termine nella strategia di trattamento del diabete tipo 2, nonché per stabilire la tempistica di inserimento di tali soluzioni terapeutiche, le evidenze finora disponibili supportano l'utilizzo dei GLP-1 agonisti in associazione alla terapia insulinica basale. Gli studi DUAL in cui si è utilizzato IDegLira ne sono una conferma di efficacia e di sicurezza.

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication srl e un supporto non condizionato di Novo Nordisk.

Bibliografia

- Wisham CH. *New perspectives in type 2 diabetes, cardiovascular risk, and treatment goals*. Postgrad Med 2010;122:52-60.
- Riddle MC1, Rosenstock J, Gerich J. *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes*.; DAWN2 Study Group. Diabet Med 2013;30:767-77.
- Diamanti M, Nauck MA, Shaginian R, et al. *Glucagon like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in diabetes*. Diabetes Care 2014, published online July 10 DOI: 10.2337/dcl4-0876
- Mathieu C1, Rodbard HW, Cariou B, et al.; BEGIN: VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) studygroup. *A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2014;16:636-44.
- 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;37:2317-25.
- Conrad Eng, Caroline K Kramer, Bernard Zinman, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis*. Lancet 2014;384:2228-34.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2015;38:140-9.
- Gough SC, Bode B, Woo V, et al. *Efficacy and safety of a fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:885-93.
- Gough SC, Bode B, Woo VC, et al. *One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial*. Diabetes Obes Metab 2015;17:965-73.
- Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. *Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira)*. Diabetes Care 2014;37:2926-33.
- Linjawi S, Bode B, Chaykin LB, et al. *Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec? liraglutide), in insulin-naïve patients with T2D uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy [abstract no. 1002-P plus poster]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- Rodbard HW, Bode B, Harris SB, et al. *IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulfonylureas (SU) alone or in combination with metformin: the DUAL IV study [abstract no. 1003-P plus poster]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- Buse J, Pérez Manghi FC, García-Hernández PA, et al. *Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) is superior to insulin glargine (IG) in A1c reduction, risk of hypoglycemia, and weight change: DUAL V study [abstract no. 166-OR]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- Rosenstock J, Silvestre L, Souhami E, et al. *Benefits of a fixed-ratio formulation of once-daily insulin glargine/lixisenatide (LixiLan) vs glargine in type 2 diabetes (T2DM) inadequately controlled on metformin*. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1):A87-8.
- 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 2011;154:103-12.
- 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 2013;36:2497-503.
- DeVries JH *Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets*. Diabetes Care 2012;35:1446-54.