

Efficacia e Sicurezza a Lungo Termine di Exenatide a Rilascio Prolungato in paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica

Giunge in ambulatorio, nel maggio 2014 per visita diabetologica di controllo, una paziente di 65 anni.

Anamnesi familiare positiva per diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e cardiopatia ischemica (padre) e obesità (padre e madre). Dall'età di 15 anni progressivo incremento ponderale e all'età di 24 anni diagnosi di obesità (seguiti numerosi schemi di dietoterapia con scarsi risultati). All'età di 42 anni diagnosi di ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e di IFG (alterata glicemia a digiuno).

All'età di 50 anni OGTT (0'-120') deponente per diabete mellito (instaurata metformina 1000 mg x 2, ben tollerata).

All'età di 60 anni, per progressivo deterioramento del compenso glico-metabolico, si associava exenatide 10 microg s.c. 2/die (prima di colazione e cena). Negli ultimi 18 mesi l'emoglobina glicata è oscillata da 7,4 a 7,8%.

Esame obiettivo

Altezza = 160 cm, peso = 99 kg, indice di massa corporea (BMI) = 38,6, circonferenza addominale = 104 cm, pressione arteriosa (PA) = 135/85, glicemia basale = 144 mg/dl, glicemia post-pandiale = 177 mg/dl, HbA_{1c} = 7,7%, colesterolo totale = 180 mg/dl, trigliceridi = 135 mg/dl, HDL = 52 mg/dl, LDL = 101 mg/dl, creatinina = 0,81 mg/dl, AST (aspartato amino transferasi) = 39, ALT (alanino amino transferasi) = 48, Gamma GT (gamma glutamil transpeptidasi) = 35.

Terapia in atto:

- metformina 1000 mg (1 cp x 2 dopo colazione e cena);
- exenatide 10 microg x 2 s.c. (prima di colazione e cena);
- ramipril 5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg (1 cp ore 8,00);
- pravastatina 40 mg (1 cp ore 21,00).

La paziente ha esibito un'ecografia addome che evidenziava steatosi epatica, un ecocolordoppler dei vasi epiaortici nella norma (IMT 1,1 mm), fundus e tono oculari nella norma, ECG ed ecocardiogramma nella norma.

I profili glicemici domiciliari denotavano valori basali da 145 a 165 mg/dl e post-prandiali da 170 a 185 mg/dl.

Si optava per la sostituzione di exenatide 10 microg x 2/die con exenatide LAR (*Long Acting Release*), agonista del GLP 1, 2 mg in monosomministrazione sottocutanea settimanale.

Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile.

Francesco Caraffa

Dirigente Medico, Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL TO4, Presidio Ospedaliero Riunito "CIRIE" - LANZO Torinese

Parole chiave

**Exenatide LAR
Durability**

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO CARAFFA
fcaraffa@asito4.piemonte.it

Veniva fissato un appuntamento dopo 2 mesi: alla visita la paziente doveva esibire dosaggio della HbA_{1c}, glicemia, indici di funzionalità epatica, renale e microalbuminuria.

Follow-up

Dopo 2 mesi (luglio 2014) la paziente presentava un calo ponderale di 1,5 kg, circonferenza addominale = 103 cm (-1 cm), assenza di reazioni nel sito di iniezione.

Esami ematochimici: glicemia basale 111 mg/dl, emoglobina glicata 7,4%, colesterolo LDL 95 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 4 UI/L, eGFR (*epidermal Growth Factor Receptor*) > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria.

Veniva, quindi, confermata la terapia in atto e si fissava appuntamento ambulatoriale dopo 6 mesi.

Questi i parametri glicemici ed extraglicemici riscontrati ai controlli semestrali:

- gennaio 2015: calo ponderale di 1,0 kg, circonferenza addominale = 102 cm (-1 cm), PA 130/80; esami ematochimici: glicemia basale 108 mg/dl, HbA_{1c} 7,2%, colesterolo LDL 94 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 40 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria;
- luglio 2015: calo ponderale di 1,2 kg, circonferenza addominale = 101 cm (-1 cm), PA 130/80; esami ematochimici: glicemia basale 104 mg/dl, HbA_{1c} 7,0%, colesterolo LDL 92 mg/dl, AST 30 UI/L, ALT 41 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria;
- gennaio 2016: calo ponderale di 1,0 kg, circonferenza addominale = 100 cm (-1 cm), PA 135/80; esami ematochimici: glicemia basale 101 mg/dl, HbA_{1c} 6,7%, colesterolo LDL 92 mg/dl, AST 31 UI/L, ALT 38 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria.

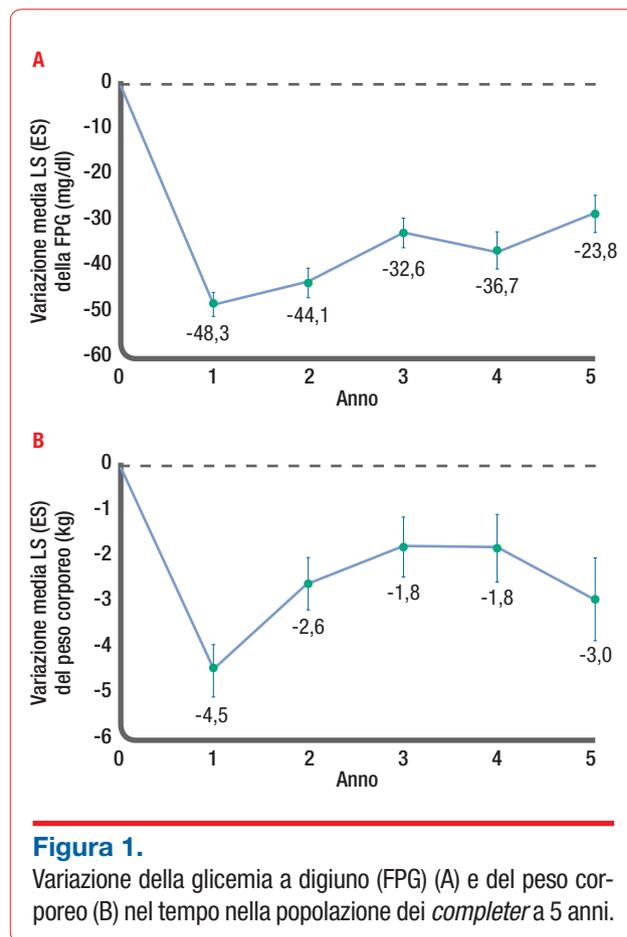
Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile con nuovo device.

Il passaggio da exenatide 10 microg 2/die a exenatide una volta alla settimana ha prodotto un calo ponderale di kg 4,7, riduzione della circonferenza addominale di 4 cm, riduzione della PA diastolica di 5 mmHg, riduzione delle LDL di 9 mg/dl, riduzione delle AST di 8 UI/L e delle ALT di 10 UI/L, riduzione della HbA_{1c} dell'1% e riduzione della glicemia a digiuno di 43 mg/dl.

Assenza di reazioni nel sito di iniezione.

Discussione

Exenatide LAR, agonista del recettore del GLP 1 con formulazione a rilascio prolungato a lunga durata d'azione, in virtù del regime posologico semplificato (monosomministrazione settimanale), ha enormemente migliorato l'aderenza alla terapia da parte del paziente e ha offerto al diabetologo l'opportunità di ottimiz-



zare il compenso glico-metabolico, di migliorare la compliance del paziente e di evitare l'utilizzo di farmaci che inducono incremento ponderale e rischio ipoglicemico.

Lo studio clinico randomizzato DURATION 1 ha incluso una fase controllata di 30 settimane (exenatide 2 mg una volta alla settimana vs exenatide 10 microg 2/die) e un'estensione non controllata, solo exenatide una volta alla settimana, in pazienti con diabete tipo 2 in terapia con agenti ipoglicemizzanti (dal 15/04/2006 al 21/02/2012).

Alla 30ª settimana, i pazienti che inizialmente avevano ricevuto exenatide 10 microg 2/die sono passati al trattamento con exenatide 2 mg una volta alla settimana. Gli endpoint dello studio erano rappresentati dalle variazioni rispetto al basale della HbA_{1c}, della glicemia a digiuno, del peso corporeo, dei lipidi e della PA. I dati di sicurezza a lungo termine hanno incluso gli eventi avversi, la funzionalità epatica e renale e la frequenza cardiaca.

Dei 258 pazienti inclusi nella fase di estensione, 153 (59,3%) hanno completato 5 anni di trattamento. I valori di HbA_{1c} sono diminuiti in maniera significativa e persistente rispetto al ba-

sale (-1,6% vs -1,9% a 30 settimane) e 65 (43,9%) di 148 pazienti hanno raggiunto valori di $HbA_{1c} < 7,0\%$. Sono stati osservati miglioramenti significativi dei livelli di glicemia a digiuno (-28,8 mg/dl), del peso corporeo (-3 kg), del quadro lipidico e della PA diastolica, con un minimo aumento della frequenza cardiaca. L'incidenza di nausea e di reazioni nel sito d'iniezione o noduli è diminuita rispetto alla fase iniziale controllata di 30 settimane. Episodi di ipoglicemia minori si sono verificati soprattutto con l'uso delle sulfoniluree e non sono stati osservati episodi ipoglicemici maggiori.

Il trattamento di 5 anni con exenatide una volta alla settimana è stato quindi ben tollerato ed è risultato associato a un miglioramento persistente del controllo glicemico, del peso corporeo

e dei marcatori di rischio cardiovascolare. Poiché i pazienti diabetici necessitano generalmente di terapia cronica, appare evidente l'importanza di avere la sicurezza che la modalità scelta sarà ben tollerata ed efficace nel lungo termine. Questi risultati rappresentano il più lungo follow-up di un GLP-1RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonist*) a tutt'oggi e aiuteranno i medici a prendere decisioni terapeutiche per i loro pazienti.

Bibliografia di riferimento

Wysham CH, MachConnell LA, Maggs DG, et al. *Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial*. Mayo Clin Proc 2015;90:356-65.