

Nuove terapie per il diabete mellito tipo 2 (analoghi del GLP-1): la soddisfazione del paziente e il miglioramento della qualità di vita

Gerardo Medea

SIMG Brescia

Introduzione

È noto che il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ha un impatto molto negativo sullo stato di salute¹. Molti fattori contribuiscono a determinare questo risultato, ma in particolare possiamo affermare che esso può dipendere da uno o più di questi fattori:

1. lo scarso controllo glicemico, associato a un peggioramento dello stato di salute generale spesso collegato alla presenza di dolore e/o al decadimento delle funzioni cognitive²;
2. la presenza di sovrappeso/obesità, che possono causare, dolore, disagio psichico e hanno un effetto negativo sulla mobilità^{3,4};
3. la comparsa di gravi effetti collaterali del trattamento farmacologico (ipoglicemia, aumento di peso)⁵;
4. la presenza delle complicanze del diabete, che si associano a depressione, stanchezza, calo del vigore fisico, ridotta mobilità⁶;
5. una terapia intensiva, multifarmacologica, peraltro molto spesso inevitabile per raggiungere i target clinici fissati dalle linee guida^{7,8}.

Tutte queste concause, oltre a fattori psicosociali, possono influenzare in modo significativo il decorso della malattia e determinare un peggioramento della qualità della vita del paziente (*health-related quality of life*, HRQoL), incluso la sua soddisfazione al trattamento della malattia stessa.

Per contro, è dimostrato che la rimozione di una o più di quelle criticità, in genere ottiene un parallelo miglioramento dello stato di salute del paziente⁹, dell'aderenza/compliance alla terapia e dell'autogestione della malattia stessa¹⁰.

Per tutte queste ragioni è particolarmente interessante valutare, nei pazienti DMT2, l'impatto sulla qualità della vita di diversi regimi terapeutici, per capire quali di essi è più gradito al paziente migliorando alcuni degli indicatori relativi alla HRQoL con tutte le sue conseguenze positive sulla gestione della malattia. Questo obiettivo assume, inoltre, particolare rilievo se riferito e applicato

ai nuovi trattamenti farmacologici del DMT2 che mostrano interessanti profili in termini di efficacia e riduzione di alcuni sgradevoli (se non addirittura pericolosi) effetti collaterali.

Gli strumenti per la valutazione della qualità della vita nel paziente diabetico

In campo diabetologico, sono oggi disponibili in lingua italiana (e validati) numerosi questionari, sia generici sia specifici, per la valutazione della qualità della vita e della soddisfazione al trattamento seguito.

Essi esplorano solitamente tre dimensioni principali: fisica, psicologica e sociale. L'area fisica si riferisce ai sintomi della malattia e al loro impatto sullo svolgimento delle normali attività quotidiane, quella psicologica comprende dimensioni quali l'ansia, la depressione e le funzioni cognitive, mentre quella sociale riguarda le relazioni interpersonali, familiari e sociali¹¹. Uno dei questionari più usati per confrontare il grado di soddisfazione in soggetti trattati con modalità diverse (es. due farmaci) è il *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ)¹² (Fig. 1).

Questo strumento – che ha un totale di 8 domande – è stato, per esempio, molto utilizzato per misurare il grado di soddisfazione durante il trattamento con insulina¹³.

Le domande n. 2 e n. 3 sono utilizzate singolarmente ed esplorano la frequenza percepita di episodi di ipo- e iperglicemia (senza fornire al paziente indicazioni circa i valori di laboratorio della glicemia stessa). Le restanti 6 domande, il cui punteggio (utilizzato complessivamente) varia fra 0 (per niente insoddisfatto) a 6 (molto soddisfatto) esplorano i seguenti aspetti del trattamento farmacologico:

- la soddisfazione generale (n. 1);
- la flessibilità (n. 4);
- la comodità (n. 5);
- la comprensione della malattia (n. 6);
- la raccomandazione ad altri pazienti della stessa cura (n. 7);

Le seguenti domande riguardano il trattamento del suo diabete (incluse insulina, compresse e/o dieta) e la sua esperienza delle ultime 2 settimane. Risponda a ogni domanda tracciando un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala

1. Quanto è soddisfatto/a del suo attuale trattamento?

Molto soddisfatto/a	6	5	4	3	2	1	0	Molto insoddisfatto/a
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	-----------------------

2. Recentemente, quando spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo alta?

Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	0	Mai
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	-----

3. Recentemente, quanto spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo bassa?

Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	0	Mai
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	-----

4. Quanto ha trovato agevole/comodo il suo trattamento, nell'ultimo periodo?

Molto agevole/comodo	6	5	4	3	2	1	0	Molto disagiata/scomoda
----------------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------

5. Quanto le è sembrato flessibile il suo trattamento nell'ultimo periodo?

Molto flessibile	6	5	4	3	2	1	0	Molto rigido
------------------	---	---	---	---	---	---	---	--------------

6. Quanto è soddisfatto/a della conoscenza che ha del suo diabete?

Molto soddisfatto/a	6	5	4	3	2	1	0	Molto insoddisfatto/a
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	-----------------------

7. Raccomanderebbe la sua forma di trattamento a qualcun altro?

Sì, sicuramente la raccomanderei	6	5	4	3	2	1	0	No, sicuramente non la raccomanderei
----------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	--------------------------------------

8. Quanto sarebbe soddisfatto/a di continuare con l'attuale forma di trattamento?

Molto soddisfatto/a	6	5	4	3	2	1	0	Molto insoddisfatto/a
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	-----------------------

Per cortesia, si assicuri di aver tracciato un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.

Figura 1

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) ¹².

- la continuità a proseguire la cura dopo il completamento dello studio (n. 8).

Nella sua versione italiana lo strumento si è dimostrato in grado di discriminare adeguatamente il livello di soddisfazione in base al tipo di terapia per il diabete ¹⁴.

Un altro questionario molto utilizzato è il IWQOL (*Impact Of Weight On Quality Of Life-Lite*) composto da 31 item e 5 scale: Salute, Autostima, Vita Sessuale, Difficoltà Sociali e Lavoro ¹⁵. Per ogni item, il paziente è chiamato a indicare su una scala a cinque gradi (da 1 = "mai" a 5 = "sempre") la frequenza con cui si presentano alcune situazioni quali: "Sono preoccupato per la mia salute"; "La stima in me non è come dovrebbe essere"; "Sono insoddisfatto della mia vita sessuale"; "Ho paura di essere rifiutato"; "Non ricevo soddisfazioni appropriate, promozioni o riconoscimenti nel lavoro". Maggiore è il punteggio ottenuto, minore risulta essere la qualità della vita del paziente nell'area indagata. Il questionario è molto utilizzato per valutare sia la relazione tra perdita di peso e benessere ¹⁶, sia la qualità di vita di specifici sottogruppi di paziente obesi.

Nuovi trattamenti farmacologici del DMT2 e la soddisfazione del paziente: gli analoghi del GLP-1

È noto che molti dei farmaci per la terapia del DMT2 sono gravati da effetti collaterali e/o da regimi terapeutici complessi, che possono influire negativamente sulla compliance/adherence.

La terapia insulinica, per esempio, farmaco indispensabile e "salvavita" anche in molti pazienti DMT2, è il sistema più efficace in termini di controllo dell'iperglicemia. Ma il suo utilizzo è ancora ostacolato dalla presenza di molteplici "barriere", quali ad esempio la necessità di multiple iniezioni giornaliere (nello schema basal-bolus), il rischio di ipoglicemia e il quasi garantito aumento del peso corporeo ^{17,18}.

D'altra parte anche le sulfaniluree, le meglitinidi e i tiazolidinedioni annoverano tra i loro effetti collaterali l'ipoglicemia e l'aumento di peso, mentre sono noti i fastidiosi effetti collaterali (per fortuna in genere limitati alle fasi iniziali del trattamento) della metformina e dell'acarbose ^{19,20}.

A proposito dell'aumento di peso, bisogna ricordare che oltre l'80% dei pazienti con DMT2 è già sovrappeso o obeso²¹, e quindi un suo aggravamento può peggiorare la situazione psicologica del paziente tale da influire sull'aderenza/compliance al trattamento se non addirittura portare alla sua sospensione²². Gli analoghi del GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) rappresentano una nuova classe di farmaci anti-diabetici che mimano gli effetti di due ormoni [GLP-1 e il *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP)] secreti da alcune cellule presenti nella parete di stomaco/duodeno/intestino. Essi stimolano la secrezione di insulina, sopprimono la produzione epatica di glucosio, rallentano lo svuotamento gastrico e, in ultima analisi, riducono la glicemia soprattutto post-prandiale (Fig. 2).

Grazie al loro particolare meccanismo d'azione, gli analoghi del GLP-1 non sono associati a edema e hanno una bassa incidenza di ipoglicemia. Non fanno aumentare di peso, ma anzi (probabilmente grazie al rallentato svuotamento gastrico e a un effetto anoressizzante centrale a livello dei centri ipotalamici della fame, dovuto all'individuazione di recettori dell'ormone nativo in questa sede) sono responsabili di un calo ponderale.

Due agonisti del recettore per il GLP-1 sono stati approvati, al momento, per il trattamento del DMT2: l'exenatide, che richiede due somministrazioni giornaliere, nei 60 minuti precedenti i due pasti principali della giornata per via sottocutanea, e la liraglutide, che è efficace in monosomministrazione giornaliera, e può essere iniettata indipendentemente dai pasti. Entrambe queste

molecole sono associate a una buona efficacia per quello che riguarda l'ottenimento di un compenso glicemico adeguato (riduzione dell'HbA_{1c} media fino a -1,5%), a una perdita di peso (fino a circa 3,5 kg), e a un basso rischio di ipoglicemia (il loro meccanismo d'azione è totalmente glucosio-dipendente)²³⁻²⁵.

Di seguito sono riassunti i risultati di alcuni interessanti studi circa la soddisfazione al trattamento e la qualità di vita dei pazienti trattati con analoghi del GLP-1 in confronto con altre terapie antidiabetiche.

Le evidenze circa la soddisfazione dei pazienti in trattamento con analoghi del GLP-1

In uno studio multicentrico, open-label, durato 26 settimane²⁶, 658 pazienti DMT2, già in trattamento con metformina 1.500 mg/die, sono stati randomizzati in tre gruppi: liraglutide 1,2 e 1,8 mg/die per via parenterale (SC) (con penna) e sitagliptin 100 mg una volta al dì per os. La riduzione media dell'HbA_{1c} è stata rispettivamente nei tre gruppi di 1,5, 1,2% e 0,9%, ($p < 0,0001$ per entrambi i dosaggi di liraglutide vs. sitagliptin).

Inoltre, i pazienti di entrambi i gruppi liraglutide hanno ottenuto una perdita significativa di peso rispetto al sitagliptin (3 kg vs. 1 kg, $p < 0,0001$).

In un sottogruppo di pazienti partecipanti a questo studio (lira-

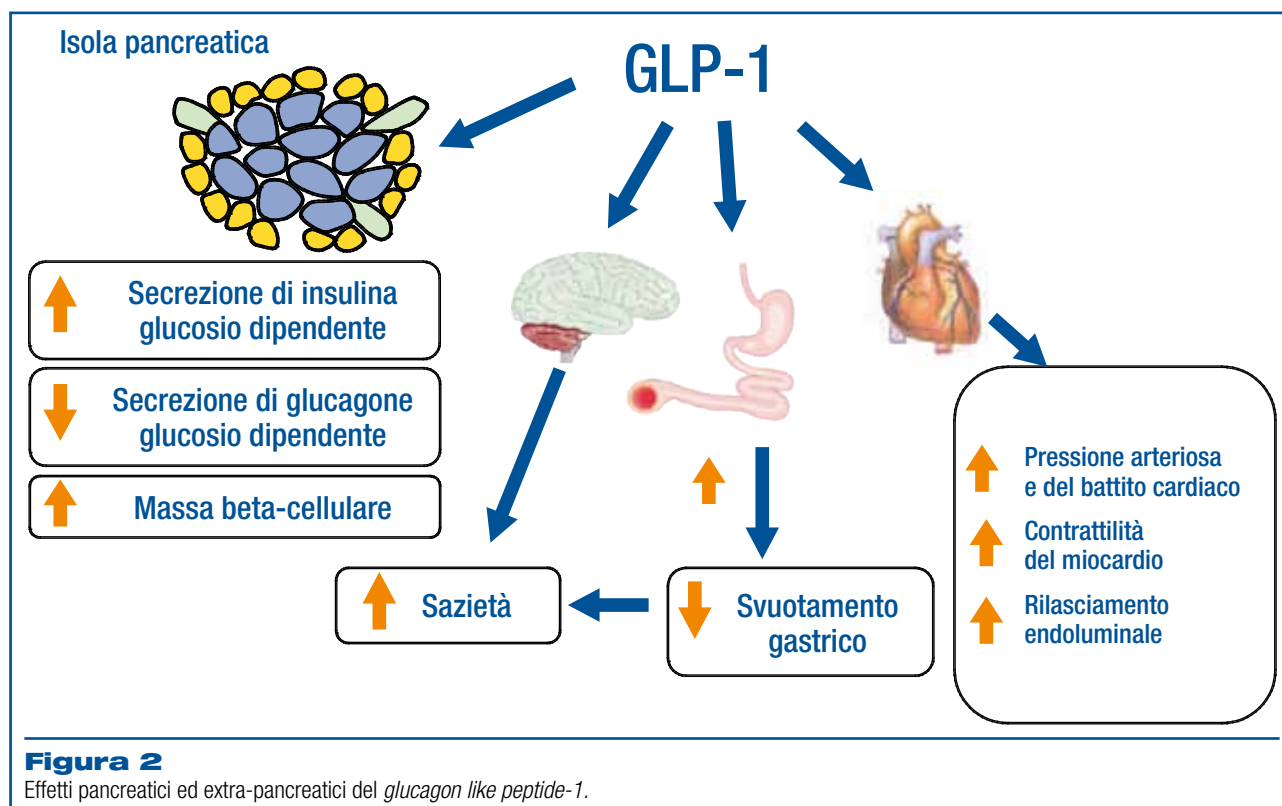


Tabella I

Sintesi dei risultati riferiti dai pazienti.

	Liraglutide 1,2 mg + metformina	Liraglutide 1,8 mg + metformina	Sitagliptin + metformina	Differenza tra liraglutide 1,2 mg e sitagliptin*	Differenza tra liraglutide 1,8 mg e sitagliptin*
Soddisfazione complessiva del trattamento	3,51	4,35	2,96	0,55 (-0,72; 1,81) p = 0,40	1,39 (0,13; 2,64) p = 0,03**
Trattamento attuale	0,62	0,84	0,50	0,12 (-0,15; 0,39) p = 0,38	0,35 (0,08; 0,62) p = 0,01**
Convenienza	0,39	0,54	0,51	-0,12 (-0,38; 0,14) p = 0,36	0,03 (-0,23; 0,28) p = 0,83
Flessibilità	0,57	0,66	0,40	0,17 (-0,13; 0,46) p = 0,27	0,26 (-0,03; 0,55) p = 0,08
Comprensione	0,66	0,63	0,50	0,16 (-0,06; 0,37) p = 0,16	0,13 (-0,08; 0,34) p = 0,23
Raccomandazione	0,54	0,78	0,37	0,17 (-0,09; 0,44) p = 0,21	0,41 (0,14; 0,67) p = 0,003**
Continuazione	0,64	0,87	0,43	0,21 (-0,11; 0,52) p = 0,19	0,44 (0,13; 0,74) p = 0,01**
Frequenza percepita di iperglicemia	-1,82	-2,21	-1,33	-0,49 (-0,86; -0,12) p = 0,01**	-0,88 (-1,25; -0,51) p < 0,0001**
Frequenza percepita di ipoglicemia	0,08	-0,12	-0,03	0,11 (-0,18; 0,41) p = 0,46	-0,08 (-0,38; 0,21) p = 0,58

I dati rappresentano le differenze nei punteggi minimi quadri del *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (settimane 0-26).
*Le colonne sulla destra mostrano le differenze con 95% CI; ** i valori di p indicano la significatività statistica al livello del 5%.

glutide 1,8 mg, n = 171; liraglutide 1,2 mg, n = 164; sitagliptin n = 170) è stato somministrato il DTSQ.

La soddisfazione globale al trattamento (item 1-4-5-6-7-8) è migliorata in tutti e tre i gruppi, ma comunque in misura maggiore nei gruppi liraglutide (punteggio medio 4,35 e 3,51 vs. 2,96, p = 0,03 per liraglutide 1,8 mg vs. sitagliptin) (Tab. I).

Questo risultato è molto probabilmente dovuto alla maggiore riduzione dell'HbA_{1c} e alla perdita di peso corporeo ottenuta con liraglutide. I pazienti hanno percepito una minore iperglicemia con liraglutide rispetto al sitagliptin (p < 0,0001 e p = 0,01 per i due gruppi 1,8 mg e 1,2 mg rispetto al sitagliptin).

Per quanto riguarda l'ipoglicemia, invece, non ci sono state differenze significative tra i tre gruppi. Pertanto, gli autori concludono che liraglutide iniettabile può determinare una maggiore soddisfazione al trattamento rispetto al sitagliptin orale, facilitando il miglioramento del controllo glicemico, una maggiore perdita di peso e la sensazione che il trattamento sia più efficace.

In uno studio multicentrico²⁷ 464 pazienti DMT2 (18-80 anni) già in terapia con metformina e/o sulfaniluree e con un'HbA_{1c} tra 7 e 11%, sono stati randomizzati in due gruppi: liraglutide 1,8 mg una volta al giorno (n = 233) ed exenatide 10 µg due volte al giorno (n = 231) per 26 settimane di trattamento.

Alla fine di questa prima fase tutti i pazienti sono stati trattati con liraglutide 1,8 mg una volta al giorno, per ulteriori 14 settimane. Ai pazienti di entrambi i gruppi è stato somministrato il DTSQ al tempo zero e alla 26^a, 34^a e 40^a settimana.

Alla 26^a settimana il punteggio complessivo è migliorato di +4,71 punti nel gruppo liraglutide vs. +1,66 punti del gruppo exenatide [differenza tra i gruppi di 3,04 (95%CI 1,73-4,35), p < 0,0001]. In ben cinque dei sei item del questionario DTSQ il punteggio è migliorato in modo significativo nel gruppo liraglutide rispetto a exenatide (in particolare: la "soddisfazione con il trattamento attuale" 0,37, p = 0,0093; la "convenienza" 0,68, p < 0,0001; la "flessibilità" 0,57, p = 0,0002; la "disponibilità a consigliare lo stesso trattamento" 0,49, p = 0,0003; la "disponibilità a continuare la cura" 0,66, p = 0,0001).

I pazienti hanno percepito una maggiore riduzione sia dell'ipoglicemia sia dell'iperglicemia con liraglutide rispetto a exenatide (rispettivamente p = 0,0193 e p = 0,0007).

Nella fase di estensione dello studio, durata 14 settimane, quando tutti i pazienti erano trattati con liraglutide, i punteggi del DTSQ sono rimasti stabili nei pazienti già in trattamento con liraglutide e sono significativamente migliorati nel gruppo precedentemente trattato con exenatide (p = 0,0026).

Gli autori hanno perciò concluso che tali risultati possono essere dovuti a numerosi fattori tra cui la monosomministrazione quotidiana della liraglutide e soprattutto al fatto che essa può essere assunta in modo flessibile rispetto ai pasti, rispettando comunque l'intervallo delle 24 ore.

In uno studio multicentrico²⁸ 1.091 pazienti DMT2 sono stati randomizzati in 5 gruppi: liraglutide 0,6 mg (n = 242), 1,2 mg (n = 241) o 1,8 mg (n = 242)/die in monosomministrazione giornaliera + metformina; solo metformina (n = 122); glimepiride + metformina (n = 244) e seguiti per 26 settimane. A un sottogruppo di questi pazienti (n = 812, 74%) sono stati somministrati in vari momenti 2 questionari: il DTSQ (sia nella sua versione originale – DTSQs –, sia in quella modificata – DTSQc) e l'IWQOL-Lite. In particolare, per il DTSQs e l'IWQOL-Lite: al basale e alla 26^a, 52^a, 78^a e 104^a settimana, mentre per il DTSQc alla 26^a e 78^a settimana.

I punteggi col DTSQs al basale sono risultati elevati in tutti i 5 gruppi di trattamento (tra 27,50 e 29,30 punti su un massimo di 36). Dopo 26 e 104 settimane, complessivamente il livello di soddisfazione nei gruppi trattati con liraglutide è risultato paragonabile a quello degli altri due gruppi (p = NS).

Anche i punteggi delle singole domande non hanno mostrato differenze significative.

Da notare che il punteggio totale di maggiore soddisfazione al trattamento si è verificato nel gruppo liraglutide 1,2 mg rispetto ai gruppi 0,6 e 1,8 mg.

Dopo 26 e 104 settimane i pazienti hanno percepito una frequenza significativamente più bassa di ipoglicemia in tutti i gruppi liraglutide rispetto al gruppo glimepiride + metformina (p < 0,05), mentre la percezione è stata comparabile con quella del gruppo metformina.

I punteggi con il DTSQc dopo 26 settimane migliorano in tutti i gruppi trattati con liraglutide rispetto al basale e appaiono significativamente migliori rispetto al gruppo metformina (p < 0,05).

Dopo 78 settimane i punteggi di tutti i gruppi liraglutide, tranne quello a 1,2 mg, erano comparabili con quelli dei gruppi glimepiride + metformina e metformina in monoterapia. Tuttavia il livello di soddisfazione generale è stato maggiore nel gruppo liraglutide 1,2 mg rispetto al gruppo metformina (p < 0,05).

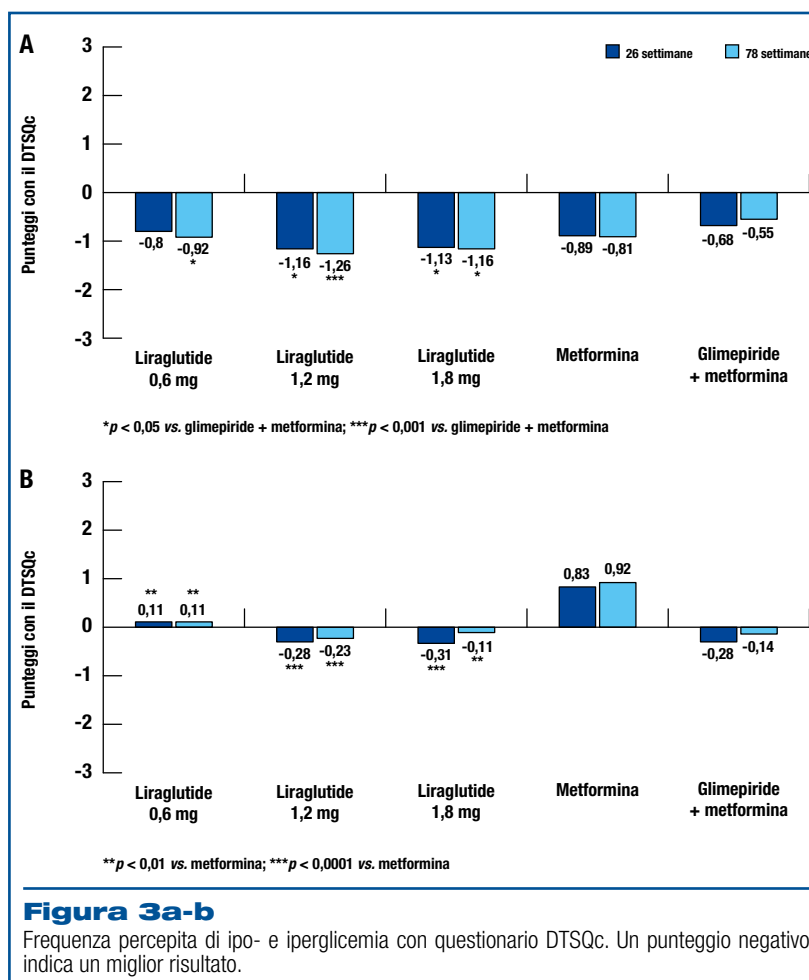
Per quanto riguarda le singole domande, dopo 26 e 78 settimane, tutti i gruppi liraglutide erano più soddisfatti del loro "attuale trattamento" e dimostravano una più alta probabilità di "continuità" della cura rispetto al gruppo metformina (p < 0,05).

Dopo 26 settimane, infine, i gruppi liraglutide 1,2 e 1,8 mg erano più propensi a "consigliare ad altri" il trattamento rispetto al gruppo metformina (p < 0,05).

I pazienti hanno percepito una frequenza più bassa di ipoglicemia con tutti i gruppi liraglutide rispetto a glimepiride + metformina (p < 0,05) (Fig. 3a). L'iperglicemia è stata percepita inferiore con tutti i gruppi liraglutide rispetto a metformina (p < 0,01) (Fig. 3b). Con il questionario IWQOL-Lite tutti i gruppi hanno ottenuto un incremento dei punteggi alla 26^a e 104^a settimana rispetto al basale. Nessuna differenza significativa è stata riportata tra i diversi gruppi. I pazienti hanno percepito una frequenza più bassa di ipoglicemia in tutti i gruppi liraglutide rispetto a glimepiride + metformina (p < 0,05). L'iperglicemia è stata percepita più bassa in tutti i gruppi liraglutide rispetto a metformina (p < 0,01).

In sintesi, questi dati evidenziano che liraglutide, per quanto somministrata per via SC, non provoca una minore soddisfazione/accettazione al trattamento rispetto ai farmaci antidiabetici somministrati per os.

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, durata 52 settimane, in cui è stata confrontata liraglutide 1,2 mg (n = 245) o 1,8 mg (n = 242) rispetto a glimepiride 8 mg



(n = 245)²⁹, 732 pazienti con DMT2 hanno risposto a un questionario di 77 domande per valutare la loro HRQoL.

La riduzione media dei livelli di HbA_{1c} è risultata maggiore con liraglutide 1,2 mg [-0,84 (0,08)%] e 1,8 mg [-1,14 (0,08)%] rispetto a glimepiride [-0,51 (0,08)%, p = 0,0014 e p < 0,0001, rispettivamente]. I pazienti trattati con glimepiride sono aumentati in media di 1,12 kg, mentre in entrambi i gruppi liraglutide si è registrata una perdita di peso (gruppo 1,2 mg: -2,05 kg; gruppo 1,8 mg: -2,45 kg) con una differenza altamente significativa (per entrambi p < 0,0001).

La valutazione del proprio peso corporeo era più favorevole nel gruppo liraglutide 1,8 mg rispetto a glimepiride (p = 0,002).

La media dei punteggi relativi alla salute mentale, emotiva e generale percepita dai pazienti è risultata migliore nel gruppo liraglutide 1,8 mg che nel gruppo glimepiride (p = 0,012).

Sulla base di questi risultati gli autori concludono che il migliore controllo glicemico e la perdita di peso ottenuta con liraglutide 1,8 mg vs. glimepiride può 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.

Conclusioni

Oltre l'80% dei pazienti con DMT2 è sovrappeso, obeso e/o iperteso. Tali pazienti hanno spesso bisogno di trattamenti plurifarmacologici, con il rischio di gravi effetti collaterali quali l'ipoglicemia e l'aumento del peso. Ciò può avere una forte influenza negativa sull'aderenza al trattamento³⁰.

Per questo motivo, un trattamento che induca una perdita di peso o cambiamenti dimostrabili nella preoccupazione dei pazienti circa il loro peso o un minor rischio di ipoglicemia, può avere un impatto positivo sulla loro qualità di vita e può rappresentare un importante passo avanti nella gestione della malattia, facilitando l'aderenza al trattamento³¹. Le nuove molecole, ovvero gli analoghi del GLP-1 e in particolare liraglutide, così come riportato negli studi analizzati, sembrano avere tutta una serie di caratteristiche più che positive (assenza di episodi ipoglicemici, elevata efficacia e buona tollerabilità, riduzione di peso) tali da essere ben percepite dai pazienti in trattamento e in grado di determinare un miglioramento del loro stato emotivo e del loro benessere, e quindi della loro qualità di vita.

Bibliografia

- Watkins K, Connell CM. *Measurement of health-related QOL in diabetes mellitus*. Pharmacoeconomics 2004;22:1109-26.
- Testa MA, Simonson DC. *Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial*. J Am Med Assoc 1998;280:1490-6.
- Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, et al. *Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:458-63.
- Coffey JT, Brandle M, Zhou H, et al. *Valuing health-related quality of life in diabetes*. Diabetes Care 2002;25:2238-43.
- Davis RE, Morrissey M, Peters JR, et al. *Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes*. Curr Med Res Opin 2005;21:1477-83.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37)*. Diabetes Care 1999;22:1125-36.
- Snoek FJ. *Barriers to good glycaemic control: the patient's perspective*. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(Suppl 3):S12-20.
- Lau CY, Qureshi AK, Scott SG. *Association between glycaemic control and quality of life in diabetes mellitus*. J Postgrad Med 2004;50:189-193.
- Best JH, Boye KS, Rubin RR, et al. *Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily*. Diabet Med 2009;26:722-8.
- Peyrot M, Rubin RR. *How does treatment satisfaction work? Modeling determinants of treatment satisfaction and preference*. Diabetes Care 2009;32:1411-7.
- Nicolucci A. *L'uso dei questionari sulla qualità della vita*. GIDM 2006;26:154-9.
- Bradley C. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)*. In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes*. Amsterdam: Harwood Academy Publisher 1994, pp. 111-32.
- Witthaus E, Stewart J, Bradley C. *Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes*. Diabet Med 2001;18:619-25.
- Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, et al. *Validation of the Italian version of the WHOWell-Being Questionnaire (WHO-WBQ) and the WHO-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ)*. Diabetes Nutr Metab 2004;17:235-43.
- Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR, et al. *The relationship between health-related quality of life and weight loss*. Obes Res 2001;9:564-71.
- Samsa GP, Kolotkin RL, Williams GR, et al. *Effect of moderate weight loss on health-related quality of life: an analysis of combined data from 4 randomized trials of sibutramine vs placebo*. Am J Manag Care 2001;7:875-83.
- Cryer PE. *Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes*. Diabetologia 2002;45:937-48.
- Korytkowski M. *When oral agents fail: practical barriers to starting insulin*. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26: S18-24.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy*. Diabetes Care 2008;31:1-11.
- Rubin RR. *Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Am J Med 2005;118(Suppl 5A):27S-S.
- International Diabetes Federation. *Diabetes facts and figures*. 2008. <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=12>. Accessed 30 November 2009
- Pi-Sunyer FX. *The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus*. Postgrad Med 2009;121:94-107.
- Gallwitz B. *Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Treat Endocrinol 2005;4:361-70.
- Arulmozhi DK, Portha B. *GLP-1 based therapy for type 2 diabetes*. Eur J Pharm Sci 2006;28:96-108.
- 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: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study.* Diabetes Care 2009;32:84-90.
- ²⁶ Davies M, Pratley R, Hammer M, et al. *Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin.* Diabet Med 2011;28:333-7.
- ²⁷ Schmidt WE., Christiansen JS, Hammer M, et al. *Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study.* Diabet Med 2011;28:715-23.
- ²⁸ Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, et al. *Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin.* Prim Care Diabetes 2010;4:113-7.
- ²⁹ Bode BW, Testa MA, Magwire M, et al.; LEAD-3 Study Group. *Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2010;12:604-12.
- ³⁰ Odegard PS, Capoccia K. *Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature.* Diabetes Educ 2007;33:1014-29.
- ³¹ Pi-Sunyer FX. *The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus.* Postgrad Med 2009;121:94-107.