

**COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2019**

Coordinatore Scientifico:
Amodio Botta

Ruolo della combinazione IGlarLixi: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica

Riccardo Candido - Katherine Esposito - Giovanni Sartore



**COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2019**

Coordinatore Scientifico:
Amodio Botta

Ruolo della combinazione IGlarLixi: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica

Riccardo Candido - Katherine Esposito - Giovanni Sartore



Indice

Introduzione <i>Amodio Botta</i>	3
Capitolo 1. Nuovi approcci per il trattamento del diabete tipo 2 <i>Katherine Esposito</i>	4
Capitolo 2. Terapia di combinazione (insulina-GLP) e focus su insulina glargine U 100/lixisenatide <i>Giovanni Sartore</i>	8
Capitolo 3. Caso clinico: la storia della sig.ra Renata <i>Riccardo Candido</i>	14

© Copyright 2019 by Pacini Editore Srl – Pisa

ISBN 978-88-6995-650-8

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini, Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato, Junior Sales Manager
Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori, Advertising
and New Media Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Edizione

Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa
www.pacinieditore.it
info@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

INTRODUZIONE

Amodio Botta

Direttore U.O. di Diabetologia e Nutrizione Clinica

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specialità "S. Giuseppe Moscati", Avellino

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una malattia cronica e progressiva il cui controllo rimane difficile a dispetto della crescente disponibilità di trattamenti farmacologici.

Negli ultimi anni si è assistito a una vera e propria esplosione di nuove classi di farmaci antidiabetici, che hanno meccanismi d'azione molto diversi tra loro e potenzialmente sinergici.

Sia l'insulina basale che i GLP (agonisti del recettore del GLP, *glucagon-like peptide*) sono opzioni terapeutiche raccomandate in diversi stadi della malattia.

L'insulina basale rappresenta in genere la prima modalità di avvio dell'insulino-terapia nel DMT2 già in terapia con ipoglicemizzanti orali.

I GLP sono parimenti indicati sia come terapia precoce al fallimento della metformina sia come terapia di associazione all'insulina basale per mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

La terapia di combinazione insulina basale e GLP poggia su un solido razionale fisiopatologico, basato sulla sinergia e complementarità dei meccanismi di azione delle due classi di agenti ipoglicemizzanti.

L'associazione di insulina basale e di GLP determina una maggiore riduzione del glucosio ematico, oltre quanto osservato con insulina basale o terapia con GLP utilizzati in singola somministrazione.

Due terapie combinate a rapporto fisso, IGLarLixi e IDegLira, che associano insulina basale e GLP in un'iniezione sottocutanea una volta al giorno, sono attualmente disponibili per il trattamento di pazienti con DMT2.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nell'autorizzare IGLarLixi nel 2017 ne ha posto l'indicazione per l'uso in pazienti affetti da DMT2 al fine di migliorare il controllo glicemico quando questo non sia ottenuto con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali o come step di intensificazione della terapia in pazienti già in trattamento con insulina basale e altri ipoglicemizzanti orali.

L'associazione insulina basale/GLP sembra essere particolarmente vantaggiosa rispetto a uno schema insulinico multiniettivo nei pazienti in sovrappeso o obesi, nei pazienti a elevato rischio di ipoglicemie e nei pazienti che mostrano difficoltà di gestione del trattamento multiniettivo con il relativo automonitoraggio glicemico intensivo.

La semplificazione di un trattamento combinato in un'unica somministrazione, cioè un'associazione insulina basale/GLP, rispetto a uno schema insulinico multiniettivo, potrebbe avere un potenziale impatto favorevole sulla compliance.

Lo scopo di questo volume è di fare il punto sul razionale dell'associazione preconstituita IGLarLixi, sull'efficacia e sicurezza, sui benefici potenziali, a cominciare dagli effetti complementari, sul profilo glicemico e sui probabili effetti favorevoli sulla *durability* alla terapia.

Mi auguro che questo volume possa essere un utile strumento di aggiornamento su un argomento non solo di estremo interesse ma dal rilevante impatto clinico pratico.

1. NUOVI APPROCCI PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 2

Katherine Esposito

*Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate,
Unità di Programma di Diabetologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

Introduzione

Il diabete di tipo 2 (DT2) è una patologia metabolica cronica progressiva caratterizzata da una resistenza all'azione di insulina sui tessuti bersaglio periferici (fegato, adiposo e muscolo), associata a un deficit di secrezione di tale ormone da parte delle β -cellule pancreatiche. Il mantenimento di un buon controllo glicemico e il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari associati al diabete rappresentano i cardini terapeutici per prevenire l'incidenza e la progressione di complicanze micro- e macrovascolari del diabete. Secondo gli Standard di cura per il diabete dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID) 2018, l'obiettivo di emoglobina glicosilata (HbA1c) raccomandato per adulti diabetici dovrebbe essere collocato sotto 6,5%, se raggiungibile con farmaci a basso rischio di ipoglicemia, o tra 6,5 e 7,5%, in caso di utilizzo di farmaci capaci di dare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree, glinidi) ¹. Benché l'armamentario terapeutico per il trattamento del DT2 si sia enormemente arricchito negli ultimi anni, raggiungere un controllo metabolico ottimale nei pazienti affetti da questa patologia resta un compito difficile per il diabetologo clinico. Infatti, la spinta degli obiettivi glicemici verso valori più possibilmente simili a quelli osservati in soggetti non diabetici deve avvenire in sicurezza e in accordo con regimi terapeutici in grado di interferire minimamente con la qualità di vita dei pazienti. Ancora oggi, tuttavia, l'insulina resta il farmaco ipoglicemizante più potente ² e l'unico in grado di esprime-

re un potenziale "patogenetico" nei confronti del deficit secretivo della β -cellula, tanto da essere indicata, generalmente come terapia insulinica basale, sia come *add-on* al trattamento con metformina (in caso di iperglicemia più importante) sia come *add-on* a qualunque altro farmaco anti-diabete in duplice, triplice o anche quadruplice terapia ¹.

Trial clinici e studi *real-world* hanno dimostrato che circa il 30% di pazienti in sperimentazione clinica e il 40% di pazienti negli studi di coorte non riesce a raggiungere o mantenere un controllo glicemico soddisfacente con la sola insulina basale, rendendo necessaria l'intensificazione della terapia ³. L'effetto plateau sulla glicemia a digiuno, il difficoltoso controllo delle glicemie post-prandiali e l'inerzia terapeutica sembrano essere i principali motivi di questa alta percentuale di pazienti non a target ⁴.

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano una intensificazione della terapia in pazienti con DT2 in trattamento con insulina basale quando la dose quotidiana superi le 0,5 U/kg/die o qualora la HbA1c non raggiunga obiettivi soddisfacenti nonostante valori ottimali di glicemia a digiuno ^{1,5}. In queste condizioni, l'*American Diabetes Association* raccomanda di intensificare il trattamento insulinico mediante l'aggiunta di un analogo ad azione rapida dell'insulina ai pasti o di un agonista recettoriale del *glucagon-like peptide* (GLP) ⁴. Nonostante la provata efficacia nella riduzione dell'HbA1c, i regimi di terapia insulinica (*basal-plus* o *basal-bolus*) sono gravati dal rischio di ipoglicemie,

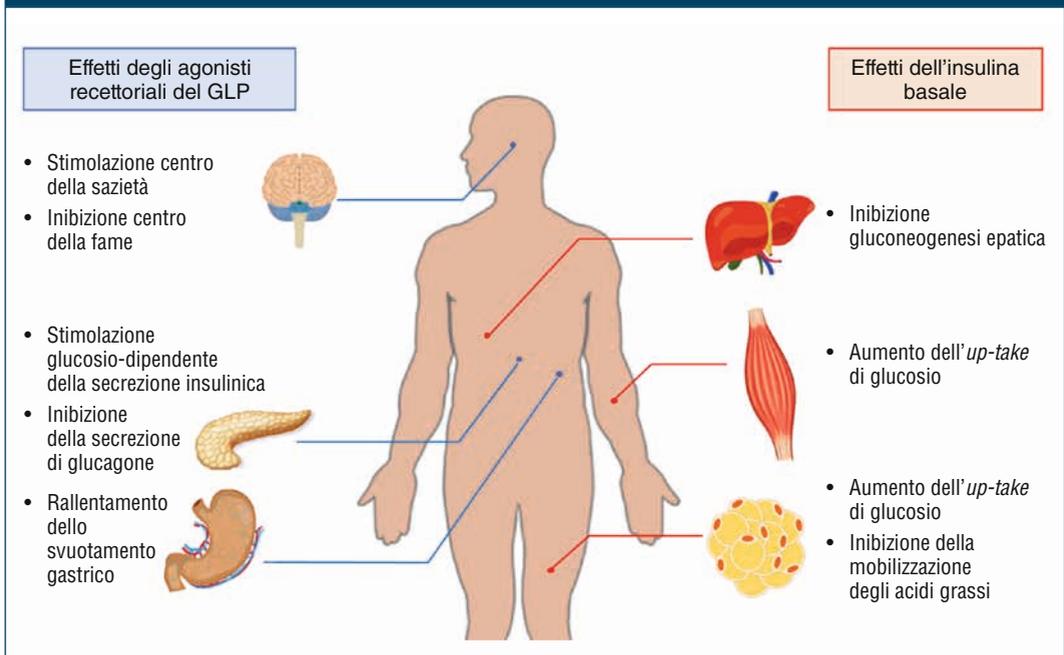
dall'incremento ponderale, dalla maggiore complessità di gestione legata alle iniezioni multiple e alle procedure di monitoraggio quotidiane.

Associazione di insulina basale e GLP: razionale e meccanismi d'azione

La terapia di combinazione insulina basale e GLP poggia su un solido razionale fisiopatologico, basato sulla sinergia e complementarietà dei meccanismi di azione delle due classi di agenti ipoglicemizzanti⁶. L'insulina basale permette di mimare il pattern di secrezione insulinica endogena nelle condizioni di riposo, riducendo la neo-gluconeogenesi epatica, inibendo la mobilizzazione di acidi grassi dal tessuto adiposo e aumentando il trasporto e la metabolizzazione di glucosio nei tessuti periferici insulino-dipendenti (Fig. 1). Sulla base di questi effetti, l'insulina basale risulta particolarmente efficace nel mantenere sotto controllo i livelli di glicemia a digiuno, con un impatto minore sulle escursioni glicemiche post-prandiali che richiederebbero un surplus insulinico. D'altro canto,

i GLP sono particolarmente efficaci nel ridurre la glicemia post-prandiale mediante un meccanismo glucosio-dipendente che limita il rischio di ipoglicemie. In seguito all'assunzione di cibo, essi potenziano la secrezione di insulina da parte delle β -cellule, e inibiscono, al contempo, il rilascio di glucagone dalle β -cellule pancreatiche, migliorando, pertanto, la risposta insulinica e il controllo glicemico post-prandiale⁷, di cui si rende partecipe anche il rallentamento dello svuotamento gastrico associato al loro profilo di azione. Tutti i GLP, inoltre, si associano alla riduzione del peso corporeo, attraverso un meccanismo di azione centrale che interviene riducendo il senso di appetito e stimolando il centro della sazietà a livello ipotalamico. Il complesso di questi effetti farmacologici costituisce il complemento ideale all'azione dell'insulina basale, risultando in un migliore controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale, minimizzando il rischio di aumento ponderale e di ipoglicemie che potrebbe essere associato a regimi insulinici maggiormente complessi. D'altra parte oc-

FIGURA 1. Effetti degli agonisti recettoriali dell'insulina basale e del GLP.



corre considerare che la combinazione insulina basale-GLP può comportare alcuni effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale, come nausea e, in casi molto rari, vomito; tuttavia, la frequenza di questi eventi avversi sembra essere inferiore rispetto a quella osservata con l'uso dei soli GLP e raramente questi eventi sono di entità tale da rendere necessaria la sospensione del trattamento.

Combinazioni a dosi fisse

Tra le barriere che ostacolano l'inizio o l'intensificazione della terapia insulinica vi è la reticenza, spesso condivisa dal medico e dal paziente, alla terapia iniettiva.

Anche quando la terapia iniettiva venga accettata, la sua intensificazione in termini di numero di iniezioni può condizionare una minore aderenza terapeutica da parte del paziente^{4,8}.

Da queste premesse è nata la necessità di creare formulazioni di GLP e insulina basale in proporzioni fisse che tramite una singola iniezione con un unico device consentano l'assunzione di entrambi i principi attivi.

Attualmente sono due le formulazioni approvate dalla *US Food and Drug Administration* (FDA) e dall'*European Medicines Agency* (EMA) e correntemente in commercio: IDegLira e IGlarLixi. IDegLira è una combinazione a dosi fisse contenente 100 unità/ml di insulina degludec (IDeg) e 3,6 mg/ml di liraglutide (Lira) in una penna pre-riempita di 3 ml. IGlarLixi è disponibile in 2 formulazioni: una penna pre-riempita con 100 unità/ml di insulina glargine (IGlar) e 50 µg/ml di lixisenatide (Lixi) e l'altra contenente 100 unità/ml di insulina glargine e 30 µg/ml di lixisenatide. Ciascuna di queste due combinazioni deve essere titolata in maniera simile all'insulina basale. La titolazione permette un graduale aumento nella dose di GLP, riducendo, in tal modo, il rischio di nausea, l'effetto avverso più comune legato all'uso di GLP.

L'efficacia e la sicurezza di queste associazioni a dosi fisse di insulina e GLP sono state provate nei rispettivi studi registrativi, la serie "DUAL" per IDegLira e "LixiLan" per IGlarLixi. Questi studi hanno incluso popolazioni molto eterogenee di pazienti con DT2, da quelli naïve al trattamento insulinico a quelli in terapia con insulina o con ipoglicemizzanti orali.

Effetti della terapia di combinazione insulina basale e GLP sul controllo glico-metabolico

L'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione insulina basale e GLP sono supportate da diverse meta-analisi di trial randomizzati e controllati condotti su pazienti con DT2^{9,10}. Quando comparata alla sola *up-titration* di insulina basale, la terapia insulina basale-GLP, sia in combinazione libera che nelle formulazioni a rapporto fisso, si associa a una significativa riduzione dello 0,53% dei livelli di HbA1c senza aumentare il rischio di ipoglicemia, ma con una maggiore proporzione di pazienti a target (HbA1c < 7%), e un effetto favorevole sul peso corporeo (-1,9 kg) in favore della combo⁹.

Una meta-analisi di 26 RTCs della durata di 12-52 settimane per un totale di 11.425 pazienti, ha dimostrato una riduzione dell'HbA1c di 0,47% in favore dell'associazione insulina-GLP, con una maggiore percentuale di pazienti a target, un sovrapponibile rischio di ipoglicemie, e una maggiore riduzione del peso corporeo (-2,5 kg) rispetto alle terapie iniettive di confronto¹⁰.

Nell'analisi di sottogruppo, la terapia di combinazione insulina basale-GLP mostra un'efficacia sovrapponibile a quella dei regimi insulinici basal-plus (un'iniezione di insulina basale associata a un analogo ad azione rapida dell'insulina al pasto principale) o basal-bolus (una iniezione di insulina basale associata a tre iniezioni di analogo ad azione rapida ai pasti) nel ridurre l'HbA1c, con una simile percentuale di pazienti a target, associate però a una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie (RR = 0,66, 95% IC 0,46, 0,93) e del peso corporeo (-4,7 kg, 95% IC -6,9, -2,4).

Comparando le formulazioni in combinazioni fisse all'*up-titration* delle singole componenti della combo, si ottiene una maggiore discesa di HbA1c con le prime, a fronte di nessuna significativa differenza in termini di perdita di peso e di eventi ipoglicemici. Sulla base delle evidenze scientifiche, dunque, la terapia di combinazione insulina basale/GLP rappresenta una valida scelta quando si pone la necessità di intensificare la terapia insulinica basale nel DT2, quando si desidera minimizzare il rischio di ipoglicemia e di incremento ponderale.

Conclusioni

Oltre ad avere un razionale fisiopatologico in dubbio, la terapia di combinazione insulina basale/GLP, sia in associazione libera che in combinazione fissa, rappresenta un'opzione terapeutica scientificamente valida, efficace e sicura, indicata dalle correnti linee guida per il trattamento del DT2 in caso di fallimento della terapia con insulina basale. Inoltre, l'associazione insulina basale/GLP sembra essere particolarmente vantaggiosa rispetto a uno schema insulinico multiiniettivo: 1) nei pazienti in sovrappeso o obesi, nei quali regimi di terapia insulinica intensiva potrebbero condizionare l'incremento ponderale; 2) nei pazienti a elevato rischio di ipoglicemie; 3) nei pazienti che mostrano difficoltà di gestione del trattamento multiiniettivo con il relativo automonitoraggio glicemico intensivo. Infine, la disponibilità di formulazioni pre-costituite può fornire un ulteriore piccolo aiuto allo sforzo quotidiano del diabetologo clinico di raggiungere il miglior risultato possibile sul controllo glicemico, con un impatto favorevole sulla qualità di vita dei pazienti con DT2.

Bibliografia

- 1 Società Italiana di Diabetologia – Associazione Medici Diabetologi. *Standard di Cura italiani per la cura del diabete mellito - 2018*.
- 2 Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, et al. *Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:228-33.
- 3 Brunton SA, Blonde L, Chava P, et al. *Characteristics of patients with T2DM on basal insulin (INS) who do not achieve glycemic goals*. *Diabetologia* 2014;57:S54.
- 4 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. *Clinical inertia, reverse clinical inertia, and medication non-adherence in type 2 diabetes*. *J Endocrinol Invest* 2019;42:495-503.
- 5 American Diabetes Association. *Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2019*. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S90-102.
- 6 Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. *Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(Suppl 2):77-83.
- 7 Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.
- 8 Abu Hassan H, Tohid H, Mohd Amin R, et al. *Factors influencing insulin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration*. *BMC Fam Pract* 2013;14:164.
- 9 Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. *Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2309-13.
- 10 Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. *Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetes Care* 2017;40:614-24.

2. TERAPIA DI COMBINAZIONE (INSULINA-GLP) E FOCUS SU INSULINA GLARGINE U 100/LIXISENATIDE

Giovanni Sartore

Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

La terapia insulinica basale migliora il controllo glicemico riducendo principalmente i livelli della glicemia notturna e a digiuno (FPG). Molti pazienti con diabete tipo 2 (DT2), in terapia con insulina basale, presentano elevate escursioni glicemiche postprandiali (PPG): per controllarle, il 50% di essi richiederebbe un trattamento aggiuntivo con insulina prandiale o un agonista del recettore del *glucagon-like peptide* (GLP) ¹. La semplificazione di un trattamento combinato in un'unica somministrazione, cioè un'associazione insulina basale/GLP, rispetto a uno schema insulinico multiniettivo, ha un potenziale impatto favorevole sulla compliance e potrebbe essere più indicato in molti casi.

Due terapie combinate a rapporto fisso, IGlarLixi e IDegLira, che associano insulina basale e GLP in un'iniezione sottocutanea una volta al giorno, sono attualmente disponibili per il trattamento di pazienti con DT2. Sia i GLP a lunga durata d'azione che i GLP a breve durata d'azione come lixisenatide (uno dei due componenti di IGlarLixi) hanno proprietà inibitrici del glucagone e stimolanti l'insulina. Tuttavia i GLP a breve durata d'azione hanno un effetto prevalente sullo svuotamento gastrico determinandone un rallentamento persistente, che contribuisce a un più forte effetto post-prandiale ². E questo li rende efficaci indipendentemente dalla durata di malattia e anche partendo da valori elevati di HbA1c.

L'associazione preconstituita IGlarLixi rappresenta dunque una nuova opportunità terapeutica,

la cui efficacia e sicurezza consentono il raggiungimento degli obiettivi di cura, con basso rischio di ipoglicemia/eventi avversi gastrointestinali (GI) ed effetto favorevole sul peso. In particolare, il rationale clinico della combinazione insulina basale e GLP si fonda sugli effetti complementari e addittivi di queste due terapie individuali: l'insulina basale migliora l'FPG, mentre il GLP riduce il PPG, in modo glucosio-dipendente, ottimizzando la secrezione insulinica postprandiale, sopprimendo il rilascio di glucagone e ritardando lo svuotamento gastrico ³.

L'associazione lixisenatide e insulina glargine

Lixisenatide e insulina glargine (Gla-100) hanno caratteristiche fisico-chimiche simili di buona solubilità a pH basso, che consente a entrambi i componenti di essere miscelati con una determinata formulazione a rapporto fisso e erogati tramite un'unica iniezione giornaliera (IGlarLixi). Il rapporto fisso è stato concepito sulla base delle esigenze stimate di un paziente prototipo con DT2 utilizzando dosi di lixisenatide e Gla-100 adatte a soddisfare la quasi totalità dei bisogni dei pazienti che necessitano di insulina basale. Le regolazioni del dosaggio sono basate sull'insulina, non sulla componente GLP, con la "finestra di dosaggio" della penna che mostra solo la dose di insulina che viene somministrata. Può essere utile spiegare ai pazienti che, quando si tratta di titolare un prodotto combinato a rapporto fisso quale è IGlarLixi, dovrebbero concentrarsi principalmente sulla componente

insulinica e possono pensare al GLP come a un componente che si adegua automaticamente. Poiché la dose di insulina viene titolata verso l'alto o verso il basso, la dose di GLP aumenta o diminuisce proporzionalmente in base al rapporto fisso. La titolazione della dose viene eseguita in intervalli di 2-4 unità settimanali, in base al livello di glicemia a digiuno del paziente. La dose deve essere aumentata di 2-4 unità se il livello di glicemia a digiuno del paziente è superiore al target o la dose viene ridotta di 2-4 unità se il livello di glicemia a digiuno è inferiore all'obiettivo. È importante che i pazienti comprendano che il prodotto contiene due diversi farmaci, con meccanismi d'azione diversi, e che le terapie combinate a rapporto fisso mitigano gli effetti avversi osservati con i singoli componenti, come l'aumento di peso (tipicamente associato a terapia insulinica) o i sintomi GI (spesso associati alla terapia con GLP), con un rischio simile o ridotto di ipoglicemia rispetto all'insulina basale utilizzata da sola. IGlarLixi è disponibile in due formulazioni in penna: un dispositivo nel quale 1 dose corrisponde a 1 UI di Gla-100 e 0,5 mcg di lixisenatide, e un dispositivo nel quale 1 dose corrisponde a 1 UI di Gla-100 e 0,33 mcg di lixisenatide. Il primo dispositivo eroga al massimo 40 dosi pari a 40 U/20 mcg, mentre il secondo eroga al massimo 60 dosi pari a 60 UI/20 mcg. Gli studi clinici con IGlarLixi hanno dimostrato che dosi di lixisenatide a partire da 5 mcg (corrispondenti a 10 UI del primo dispositivo) hanno determinato un miglioramento clinicamente significativo, in termini di PPG e HbA1c. Questi miglioramenti hanno raggiunto l'effetto quasi massimale con 10 mcg per la PPG, mentre sono stati osservati progressivi miglioramenti della HbA1c fino alla dose di 20 mcg. Questi risultati suggeriscono che un effetto quasi massimale di lixisenatide sulla HbA1c è già raggiunto con dosi relativamente basse, mentre c'è un chiaro effetto dose-dipendente associato alla componente insulina glargine ⁴.

Gli studi clinici

Il *Proof-of-Concept* ⁵ è stato il primo studio, di fase 2, con l'obiettivo principale di confrontare gli effetti di IGlarLixi rispetto alla sola terapia insulinica basale con Gla-100 (entrambi i trat-

tamenti in aggiunta a metformina) sul controllo glicemico, valutando la riduzione della HbA1c e osservando i cambiamenti nel peso corporeo, il rischio ipoglicemico e il profilo di sicurezza gastrointestinale. Lo studio di non inferiorità, randomizzato, controllato, in aperto, a due bracci paralleli, della durata di 24 settimane, è stato condotto in 13 Paesi e 67 centri.

I risultati hanno supportato il concetto di combinazione di lixisenatide prandiale con insulina Gla-100 basale, in una combinazione titolabile, a singola iniezione, come opzione di trattamento valida e altamente efficace per i pazienti con DT2 in fase iniziale e in monoterapia con metformina, con livelli di HbA1c tra 7 e 10% (53 e 86 mmol/mol). Al termine dello studio HbA1c media si era ridotta dall'8% (64 mmol/mol) rispettivamente al 6,3% (45 mmol/mol) nel gruppo trattato con IGlarLixi e al 6,5% (48 mmol/mol) nel gruppo trattato con Gla-100.

Per confermare e ampliare ulteriormente i risultati presentati nello studio "*Proof-of-Concept*" sono stati effettuati successivamente due studi di fase 3, di 30 settimane, su larga scala e in diverse popolazioni, randomizzati, in aperto, multicentrici e multinazionali, completati entrambi nel 2015: il LixiLan-O ha confrontato IGlarLixi con Gla-100 o lixisenatide (con metformina come terapia di base obbligatoria in tutti e tre i gruppi di trattamento) ⁶, il LixiLan-L ha confrontato IGlarLixi con Gla-100 (con o senza metformina in entrambi i gruppi di trattamento) ⁷.

Nel primo studio, con 1.170 partecipanti, IGlarLixi ha determinato una riduzione di HbA1c maggiore rispetto all'insulina glargine o al solo lixisenatide (Fig. 1), senza un aumento del peso e del rischio di ipoglicemia e con una minore frequenza di eventi avversi gastrointestinali rispetto a lixisenatide.

Il secondo studio ha visto 736 pazienti valutati, 6,9% (52 mmol/mol) il livello medio di HbA1c raggiunto con IGlarLixi alla fine dello studio, rispetto al 7,5% (58 mmol/mol) per iGlar, 55% la percentuale dei pazienti trattati con IGlarLixi che ha ottenuto valori di HbA1c < 7%, rispetto al 30% dei pazienti trattati con l'associazione metformina e insulina basale, -1,1% la diminuzione media dell'HbA1c. Il peso corporeo si è ridotto mediamente di 0,7 kg con IGlarLixi ed è aumentato di 0,7 kg con iGlar, con una differenza significativa (p < 0,0001) di 1,4 kg (Fig. 2).

FIGURA 1. Riduzioni medie di HbA1c al termine dell'osservazione nello studio Lixilan-O in base ai diversi tipi di trattamento.

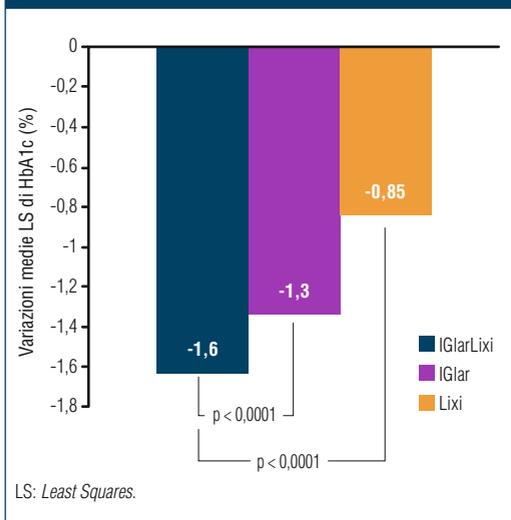
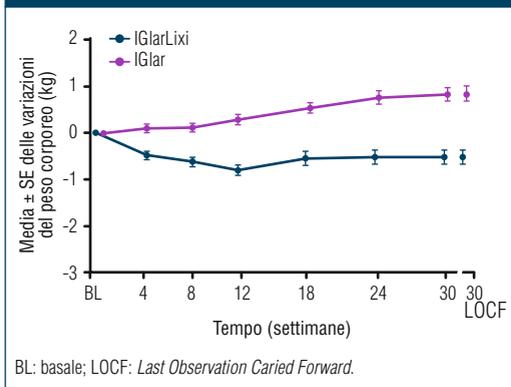


FIGURA 2. Media \pm SE delle variazioni del peso corporeo osservate nello studio Lixilan-L dal basale al termine dell'osservazione nei diversi tipi di trattamento.



Valutazioni post-hoc degli studi Lixilan-L e Lixilan-O

Due interessanti analisi post-hoc^{8,9}, una relativa allo studio Lixilan-L e l'altra comprendente entrambi gli studi Lixilan-L e Lixilan-O, hanno poi

dato una risposta a due specifici quesiti derivanti dalla pratica clinica con l'utilizzo di IGlarLixi.

Si possono ottenere risultati significativi di efficacia indipendentemente dal livello iniziale di HbA1c dei pazienti?

E ancora, pur non specificamente progettati per valutare una popolazione di adulti più anziani, gli studi Lixilan-L e Lixilan-O ci dicono se IGlarLixi possa offrire l'opportunità di miglioramenti significativi sul controllo glicemico in pazienti di età ≥ 65 anni, senza aumentare il rischio di ipoglicemia?

Per rispondere al primo quesito Niemoeller et al.⁸ hanno suddiviso i pazienti in tre sottogruppi in base al livello di HbA1c allo screening: HbA1c $\leq 8\%$, $8\% < \text{HbA1c} \leq 9\%$ e HbA1c $> 9\%$ e hanno analizzato le modifiche dei livelli di HbA1c dopo 30 settimane di trattamento. La riduzione di HbA1c dallo screening alla trentesima settimana è risultata maggiore per tutti i sottogruppi nei pazienti che ricevevano IGlarLixi rispetto a quelli che ricevevano iGlar ($p < 0,0001$) (Fig. 3). La variazione maggiore di HbA1c è stata osservata con IGlarLixi nel sottogruppo con HbA1c $> 9\%$ allo screening (media -2,4%). Gli autori concludono che, indipendentemente dai livelli iniziali di screening di HbA1c, IGlarLixi può essere considerato un'opzione di trattamento efficace per il controllo dell'HbA1c senza un aumentato rischio di ipoglicemia. Sottogruppi con valori iniziali di HbA1c più alti hanno avuto la maggiore riduzione di HbA1c per entrambe le strategie di trattamento.

Al secondo quesito Handelsman et al.⁹ rispondono che IGlarLixi, per il suo meccanismo di azione complementare, sia sulla glicemia a digiuno che post-prandiale, non soltanto porta a un miglioramento del controllo glicemico in termini di HbA1c nei pazienti di età ≥ 65 anni (Fig. 4), con il 78% che ha raggiunto una HbA1c $< 7,0\%$, senza un aumento del rischio di ipoglicemia, ma che la singola iniezione, una volta al giorno, fornisce un approccio di trattamento semplificato, che può contribuire a migliorare l'aderenza in questa popolazione di pazienti. Poiché gli studi presi in esame infatti non avevano un limite di età superiore per l'arruolamento del paziente, una percentuale significativa di pazienti anziani con età ≥ 65 anni è stata inclusa, rispettivamente il 31,3% nello studio Lixilan-L e il 26,1% nel

FIGURA 3. Riduzione di HbA1c dallo screening alla trentesima settimana nei diversi sottogruppi di pazienti in terapia con iGlarLixi e con iGlar ($p < 0,0001$).

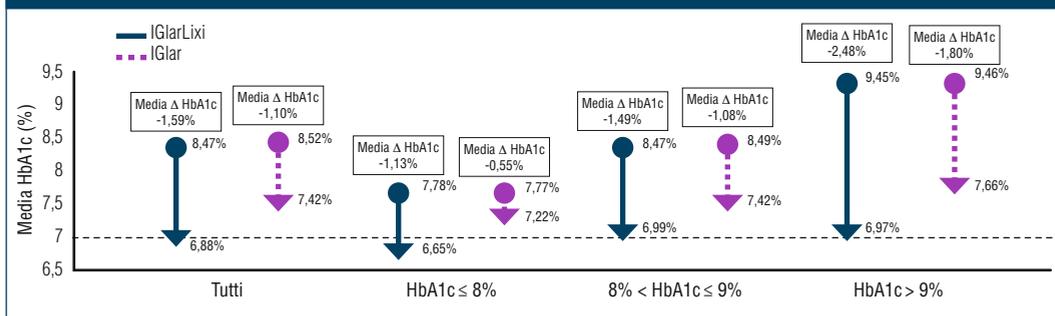
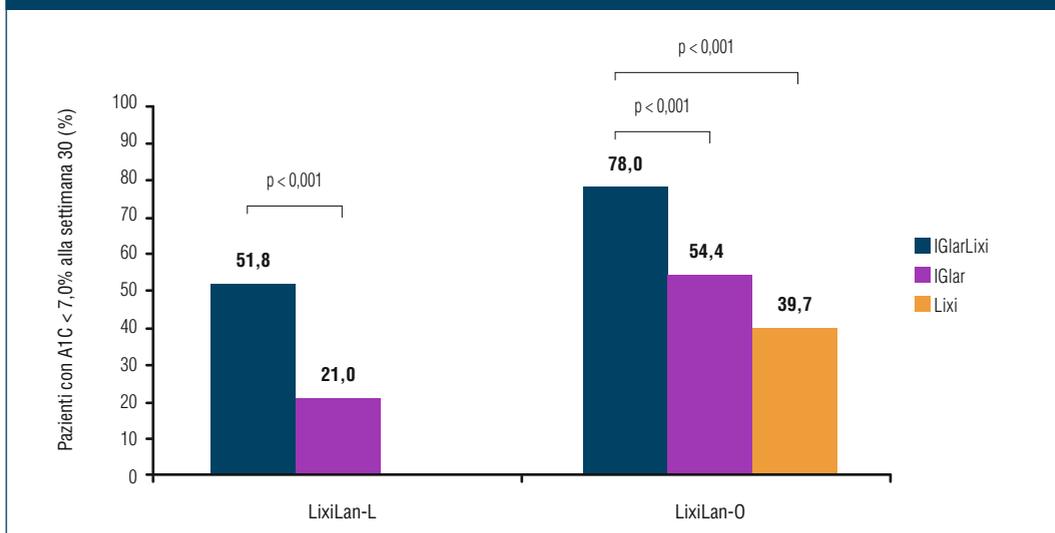


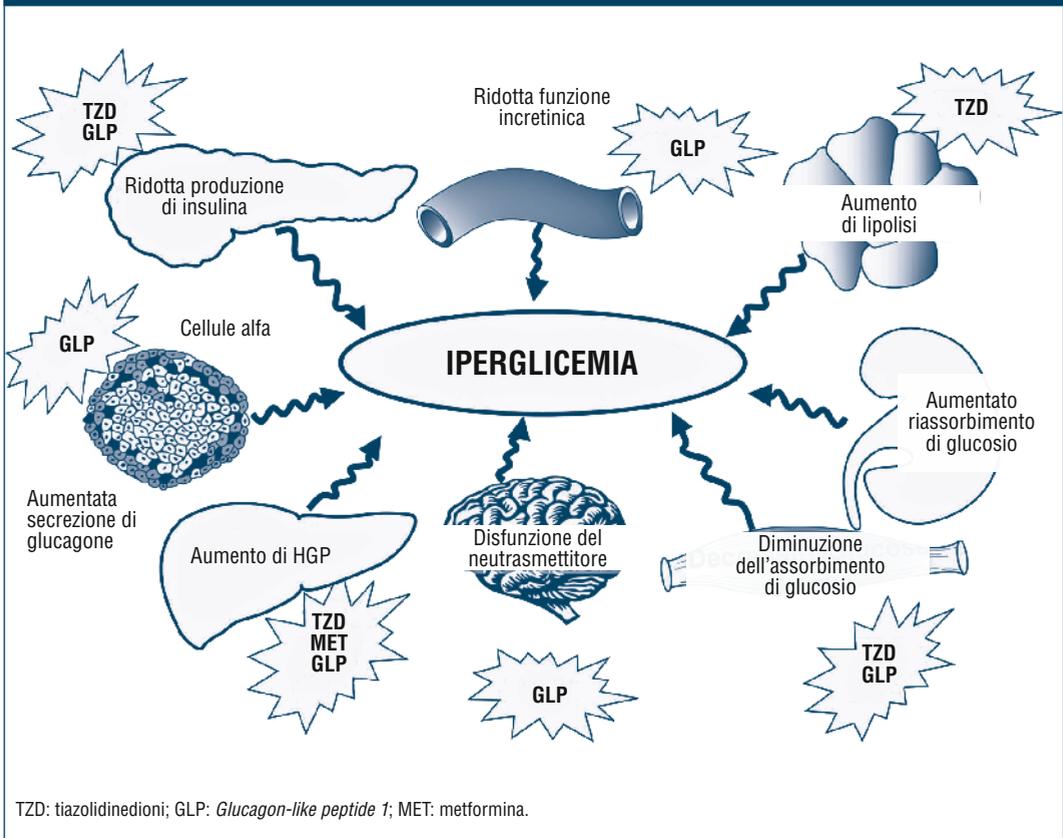
FIGURA 4. Percentuale di pazienti di età ≥ 65 anni che hanno raggiunto una HbA1c < 7,0% (53 mmol/mol) dopo 30 settimane di trattamento negli studi LixiLan-L e LixiLan-O.



LixiLan-O. È stato possibile ottenere, secondo gli autori, importanti informazioni sulla possibilità di utilizzare l'associazione iGlarLixi quale strategia di intensificazione del trattamento particolarmente favorevole nei pazienti più anziani con DT2. I pazienti anziani trattati con iGlarLixi, infatti, nello studio LixiLan-O presentavano un'incidenza più bassa di eventi gastrointestinali, quali nausea e vomito, rispetto a quelli trattati con

lixisenatide, evidenza probabilmente dovuta alla titolazione graduale della dose e alla dose media inferiore più bassa di lixisenatide, se assunto come parte dell'associazione titolabile iGlarLixi. Il trattamento con iGlarLixi determinava in questa tipologia di pazienti una modesta perdita di peso in entrambi gli studi rispetto a iGlar (LixiLan-L: -1,2 kg contro +0,6 kg, $p = 0,001$; LixiLan-O: -0,9 kg contro +1,2 kg, $p = 0,017$).

FIGURA 5. L'otto minaccioso, raffigurante il meccanismo e il sito di azione dei farmaci antidiabetici basati sui disturbi fisiopatologici presenti nel DT2¹⁰.



Conclusioni

Questi risultati a quali considerazioni conclusive inducono? Il trattamento con l'associazione preconstituita IGLarLixi va a correggere sette degli otto difetti fisiopatologici (Fig. 5)¹⁰, che portano a iperglicemia nel DT2 e permette il raggiungimento di un adeguato compenso metabolico, con calo ponderale, basso rischio ipoglicemico, buona tollerabilità gastrointestinale, dovuta anche alla gradualità della titolazione, offrendo un sistema di trattamento più semplice, con meno iniezioni grazie alla singola somministrazione giornaliera, anche in pazienti anziani e pazienti con valori di HbA1c elevati o molto elevati e un possibile impatto favorevole sull'aderenza terapeutica¹¹.

Bibliografia

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetologia 2015;58:429-42.
- Blumer I, Pettus JH, Santos Cavaiola T. *Fixed-ratio combination therapy for type 2 diabetes: the top ten things you should know about insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist combinations*. Postgrad Med 2018;130:375-80.
- Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, et al. *Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. J Diabetes Complications 2014;28:880-6.
- Pablo Frias J, Lorenz M, Roberts M, et al. *Impact of*

- lixisenatide dose range on clinical outcomes with fixed-ratio combination IGLarLixi in patients with type 2 diabetes.* Curr Med Res Opin 2019;35:689-95.
- 5 Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, et al. *Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: the LixiLan proof-of-concept randomized trial.* Diabetes Care 2016;39:1579-86.
 - 6 Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. *Benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O Randomized Trial.* Diabetes Care 2016;39:2026-35.
 - 7 Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.; on behalf of the LixiLan-L Trial Investigators. *Efficacy and safety of lixilan a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial.* Diabetes Care 2016;39:1972-80.
 - 8 Niemoeller E, Souhami E, Wu Y, et al. *IGlarLixi reduces glycosylated hemoglobin to a greater extent than basal insulin regardless of levels at screening: post hoc analysis of LixiLan-L.* Diabetes Ther 2018;9:373-82.
 - 9 Handelsman Y, Chovanes C, Dex T, et al. *Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (IGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes.* J Diabetes Complications 2019;33:236-42.
 - 10 DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. *Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.* Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S127-38.
 - 11 Frias JP, Dex T, Roberts M, et al. *A review of the safety and adverse event profile of the fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide.* Diabetes Ther 2019;10:21-33.

3. CASO CLINICO: LA STORIA DELLA SIG.RA RENATA

Riccardo Candido

S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

L'inizio della storia di Renata...

La signora Renata, pensionata (in passato ha svolto l'attività di segretaria presso uno studio legale), ha 64 anni. Per anni ha seguito i suoi anziani genitori entrambi affetti da diabete tipo 2 (DT2). Nonostante un sovrappeso da circa 20 anni (indice di massa corporea, BMI, nel tempo intorno a 28-29) e una diagnosi di ipertensione arteriosa, comunicata 15 anni addietro, non ha mai avuto la consapevolezza di essere a rischio di sviluppare un diabete, presa negli anni dall'attività lavorativa e dagli impegni familiari. La sua vita ha subito un cambiamento radicale da 12 anni a questa parte quando ha scoperto del tutto casualmente di essere affetta da DM2. Da allora, ha necessariamente dovuto intraprendere un'alimentazione più equilibrata con astensione dai dolci, e ha iniziato a essere, a suo dire, "tormentata" dalla terapia ipoglicemizzante (metformina 2 g/die inizialmente, poi associata a repaglinide 1 mg x 3/die, sostituita quest'ultima dopo qualche anno con gliclazide 30 mg/die e sitagliptin 100 mg/die).

Da diverso tempo, visto il buon controllo glicemico, effettua solo visite annuali presso il Centro Diabetologico di riferimento, per il rinnovo del piano terapeutico. Nell'ultimo anno i valori della glicemia, nel passato controllata sia a digiuno che dopo i pasti, sono più alti del solito, secondo Renata a causa di un periodo di dieta meno attenta e più disordinata per la malattia del marito a lungo ricoverato per una neoplasia intestinale. La paziente si reca dal proprio medico di medicina generale (MMG), con gli ultimi esami effettuati che evidenziano valori di emoglobina glicata pari a 8,5% (il valore di 4 mesi prima era 7,7%). Renata non si capacita del perché di questo ulteriore peggioramento dal momento che, da quando aveva visto la glicata peggio-

rare, aveva ripreso una dieta più equilibrata e aveva iniziato a camminare per cui si aspettava un miglioramento delle glicemie.

Altri dati dalla cartella clinica della paziente:

- BMI: 28,9 (peso: 74 kg e altezza 160 cm);
- ECG: ritmo sinusale. 68 bpm. Onde P normali. Conduzione intra-ventricolare e ripolarizzazione normali. Tracciato normale;
- pressione arteriosa: 140/70 mmHg;
- ACR: 16 mg/g e creatinemia: 1,03 mg/dl pari a un filtrato di 57 ml/min/1,73 m²;
- ecocolordoppler TSA: "a livello della biforcazione bilateralmente ispessimento medio-intimale a margini e superficie regolari non emodinamico";
- visita oculistica: "Fundus: isolate microemorragie al polo posteriore OO. Non segni di edema maculare all'OCT";

Dati del monitoraggio domiciliare della glicemia dimostrano:

- valori a digiuno per oltre il 60% tra 170 e 210 mg/dl
- valori post prandiali per meno del 60% > 180 mg/dl.

L'obiettivo di emoglobina glicata per Renata è < 7,0%: la durata della malattia che supera i 10 anni e la terapia con farmaci che possono causare ipoglicemia avrebbero anche potuto indurre a pensare a un target meno aggressivo, tuttavia l'età della paziente ancora giovane e la presenza di retinopatia diabetica hanno portato a individuare un target più stringente.

Il MMG, avendo valutato il fallimento secondario della triplice terapia con ipoglicemizzanti orali, invia la paziente al Centro di riferimento, in anticipo rispetto all'appuntamento programmato, per iniziare eventuale trattamento con insulina. Il diabetologo che vede la signora, decide di

TABELLA I. Algoritmo di titolazione della basale consegnato alla paziente¹.

Media della glicemia a digiuno degli ultimi 3 giorni	Modifica delle unità della basale
80-99 mg/dl	- 2 U
100-119 mg/dl	Mantenere la dose in atto
120-139 mg/dl	+ 2 U
140-179 mg/dl	+ 2 U
≥ 180 mg/dl	+ 2 U

mantenere la terapia con sitagliptin 100 mg/die e metformina 2 g/die, di sospendere la gliclazide e aggiungere insulina glargine 100 U/ml: 10 U alla sera, fornendo alla paziente uno schema di titolazione come riportato in Tabella I.

La storia prosegue ...

Il diabetologo comunica alla signora Renata che ha bisogno di una terapia insulinica. Renata esprime qualche perplessità poiché teme un radicale e negativo cambiamento della propria vita e perché ha sentito dire che l'insulina "è l'ultima spiaggia".

Le viene, quindi, spiegato che questa terapia può rappresentare invece una fase "naturale" dell'evoluzione della malattia. Anzi, Renata si può considerare anche fortunata, perché, a fronte di una media di 5-10 anni dalla diagnosi per l'instaurarsi di un fallimento secondario, per lei il fallimento si è presentato dopo 12 anni. Renata si convince, quindi, a iniziare la terapia insulinica basale. I valori glicemici iniziano rapidamente a migliorare dopo le prime settimane con la titolazione dell'insulina.

A 3 mesi dall'inizio della terapia insulinica, la paziente ha raggiunto un adeguato compenso metabolico e presenta i seguenti valori (con 26 unità di insulina glargine):

- glicemia a digiuno media: 118 mg/dl;
- glicemia post-prandiale media: 162 mg/dl;
- HbA1c: 6,9% (ricordiamo che il target per la nostra paziente era < 7%).

Fine della storia ...

Dopo circa 2 anni dall'inizio della basale Renata

presenta un nuovo e progressivo rialzo dell'HbA1c che si mantiene su valori medi di 7,9%, nonostante un aumento della terapia insulinica fino a 36 U/die, e glicemie post-prandiali sistematicamente > 180 mg/dl, prevalentemente dopo il pranzo come dimostrato dal diario che porta in visione al MMG.

Renata ammette che anche la sua dieta negli ultimi periodi non è stata regolare a causa di un aggravamento delle condizioni di salute del marito che è stato più volte ricoverato.

I dati del monitoraggio domiciliare della glicemia dimostrano (Fig. 1):

- valori dopo i pasti soprattutto al pranzo per oltre il 60% tra 170 e 210 mg/dl;
- valori della glicemia a digiuno per meno del 60% > 140 mg/dl.

Il MMG decide allora di inserire repaglinide 1 mg a colazione + 1 mg a pranzo + 1 mg a cena per ridurre le glicemie post-prandiali.

Dopo due settimane Renata ritorna dal proprio MMG piuttosto agitata e arrabbiata riferendo due episodi di ipoglicemia uno nella tarda mattina e uno durante la notte per i quali si è molto spaventata. Il MMG decide allora di rimandare la Signora al Centro Diabetologico di riferimento.

Il diabetologo, dopo aver rivisto la paziente, decide di:

- sospendere la repaglinide e il sitagliptin;
- mantenere la metformina al dosaggio di 1000 mg x 2/die;
- sostituire la glargine serale con una associazione pre-costituita di glargine 100 U/ml + lixisenatide 33 mcg/ml a pranzo considerate le iperglicemie più marcate dopo il pranzo all'autocontrollo glicemico recato dalla paziente.

L'obiettivo della scelta è quello di migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemie, evitare l'aumento del peso e ridurre al minimo il numero di iniezioni considerato che Renata non ha mai completamente accettato l'idea di "bucarsi".

Il diabetologo decide di iniziare con 30 dosi unitarie di glargine 100 U/ml + lixisenatide 33 mcg/ml che vengono telefonicamente titolate, sulla base della glicemia a digiuno, nelle settimane successive, secondo lo schema riportato in Tabella II.

TABELLA II. Algoritmo di titolazione dell'associazione glargine 100 U/ml + lixisenatide 33 mcg/ml adottato per la paziente.

Media della glicemia a digiuno dell'ultima settimana	Modifica delle dosi unitarie
80-100 mg/dl (senza ipoglicemie)	Stessa dose
101-140 mg/dl	+ 2 dosi unitarie
> 140 mg/dl	+ 4 dosi unitarie

La scelta è caduta sulla penna di IGlarLixi da 100 U/ml + 33 mcg/ml in considerazione del dosaggio di basale in atto che era arrivato a 36 U, quindi compreso tra 30 e 60 U come previsto dalla scheda tecnica.

A 6 mesi dall'inizio della terapia, la paziente ha raggiunto un adeguato compenso metabolico e presenta i seguenti valori (con 32 dosi unitarie di insulina glargine 100 U/ml + lixisenatide 33 mcg/ml):

- glicemia a digiuno media: 104 mg/dl (Fig. 1);
- glicemia post-prandiale media: 141 mg/dl (Fig. 2);
- HbA1c: 6,6% (ricordiamo che il target per la nostra paziente era < 7%);
- calo di peso di 3 kg;
- calo di 4 unità di insulina basale;
- nessuna ipoglicemia.

Renata è molto contenta, ha avuto solo una lieve nausea nei primi giorni del trattamento e le sue glicemie si mantengono ben controllate anche nei 12 mesi successivi.

Razionale dell'associazione insulina basale/ analogo del GLP *short acting* nella nostra paziente

Quando l'insulina basale offre un controllo glicemico insufficiente, una linea d'azione comunemente suggerita è l'intensificazione della terapia insulinica con l'aggiunta di insulina prandiale, che può essere efficace, ma richiede schemi di trattamento più complessi con un autocontrollo più intensivo e che si associano a un aumento degli effetti collaterali quali soprattutto aumento di peso e aumento degli episodi ipoglicemici.

A questi svantaggi va aggiunta la scarsa accettazione da parte del paziente e in parte anche

l'inerzia terapeutica correlata a questi aspetti. Pertanto, è importante considerare le caratteristiche del singolo paziente al momento di decidere come intensificare la terapia² e considerare opzioni diverse dall'insulina prandiale, in grado di minimizzare gli effetti negativi di tale terapia, semplificando lo schema di trattamento, aumentando così l'accettazione e l'aderenza del paziente e offrendo maggiori possibilità di raggiungere gli obiettivi desiderati. Tra queste opzioni, un ruolo fondamentale ha acquisito, recentemente, l'associazione tra l'insulina basale e gli agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide* (GLP). La complementarietà del meccanismo d'azione (Fig. 2), l'efficacia, l'opportunità di semplificare gli schemi terapeutici, il minor impatto sul peso e il minor rischio ipoglicemico, oltre ai potenziali benefici sui parametri extraglicemici, sono tutte motivazioni valide che rendono interessante e vantaggiosa questa associazione rispetto alla tradizionale intensificazione della terapia con l'aggiunta, al basale, di insulina rapida ai pasti.

Le evidenze della letteratura a sostegno dei vantaggi di questa associazione sono ormai solide, a tal punto che questo regime terapeutico è entrato di diritto in tutte le nuove linee guida³⁻⁶.

Poiché sia il livello di glicemia a digiuno che le escursioni post-prandiali hanno contribuito al profilo glicemico della paziente, è razionale utilizzare un approccio terapeutico mirato a mantenere il controllo globale del glucosio, come la combinazione di insulina basale e un GLP.

Il grado con il quale la glicemia a digiuno e quella post-prandiale contribuiscono ciascuna a determinare il valore di HbA1c complessivo varia in base allo stile di vita, alla durata della malattia, alle caratteristiche eziologiche e fisiopatologiche specifiche e al trattamento instaurato nel passato^{7,8}. Mentre alcuni pazienti continueranno a richiedere un ulteriore controllo della glicemia a digiuno dopo l'inizio dell'insulina basale, è stato dimostrato che le escursioni post-prandiali forniscono un importante contributo all'iperglicemia persistente in alcuni pazienti⁸, come la nostra signora Renata, rendendo il GLP a breve durata d'azione una valida opzione per l'intensificazione del trattamento in pazienti già in insulina basale⁴.

FIGURA 1. Andamento glicemico della paziente in corso di trattamento con basale (linea blu) e dopo inserimento della combinazione IGlarLixi (linea rossa).

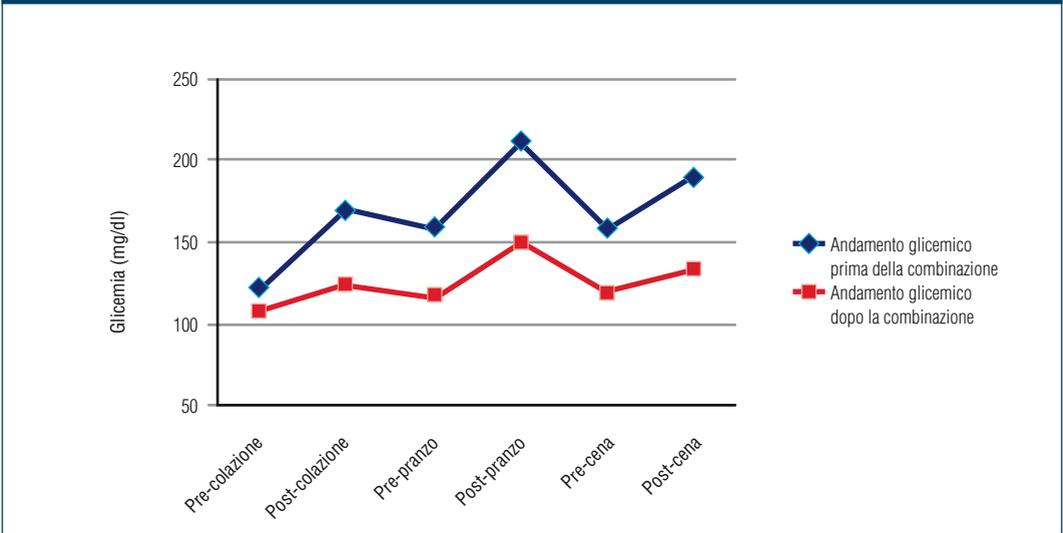
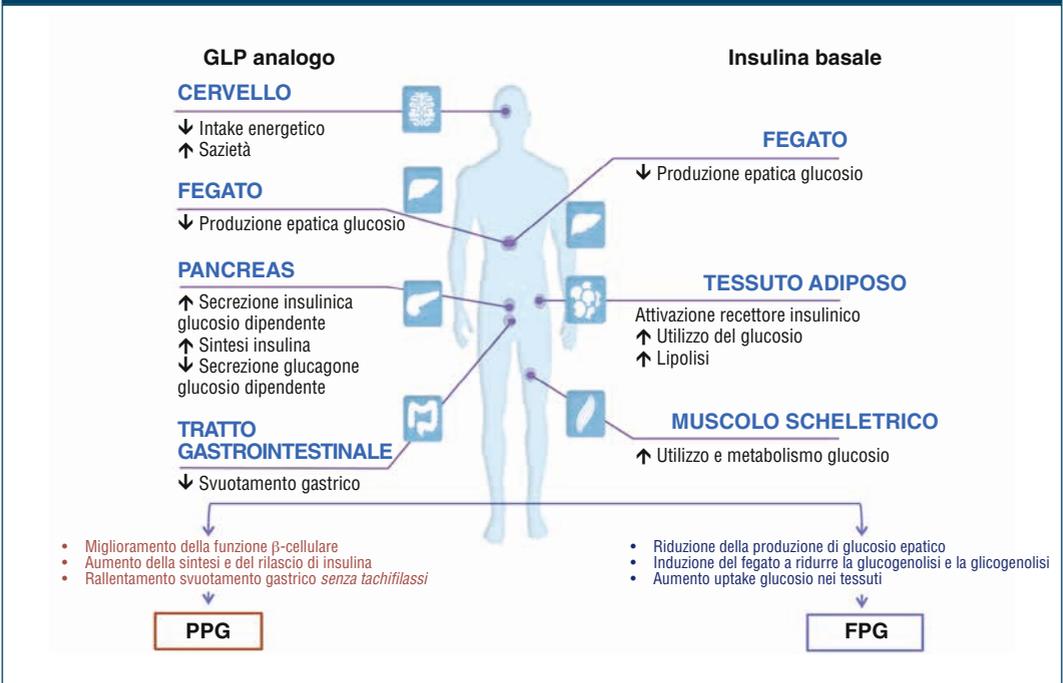


FIGURA 2. Azione complementare dell'insulina basale e del GLP (adattato da Baggio e Drucker, 2007) %.



Nella nostra paziente la combinazione di insulina basale/GLP *short-acting* ha offerto numerosi benefici.

In primo luogo la terapia di associazione ha avuto effetti complementari sul profilo glicemico. L'insulina basale ha agito principalmente sulla glicemia a digiuno attraverso una riduzione della produzione epatica di glucosio, mentre il GLP *short-acting* aumentando la secrezione insulinica, riducendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e aumentando il senso di sazietà ha agito soprattutto sulla glicemia postprandiale.

La terapia di combinazione ha inoltre minimizzato i rischi di eventi avversi (la paziente ha manifestato solo transitoria e lieve nausea e non ha avuto ipoglicemie) e ha attenuato gli effetti dell'insulina basale sul peso determinando anche una riduzione del fabbisogno insulinico. Infine, l'associazione IGlarLixi oltre ai vantaggi già citati (meccanismo complementare sulla glicemia; minor incremento ponderale e minor rischio ipoglicemico) potrebbe esercitare, in Renata, un'azione protettiva verso la β -cellula evitando o riducendo la probabilità che arrivi negli anni a un trattamento insulinico intensivo. Studi preclinici hanno dimostrato che la lixisenatide quando somministrata in monoterapia riduce il numero di β -cellule apoptotiche del 50-60%, mentre è stata osservata una riduzione del 80% quando lixisenatide viene associata a insulina glargine suggerendo un effetto sinergico⁴. L'impostazione di uno schema insulinico *basal-plus* o multiniettivo rispetto all'associazione insulina basale/GLP avrebbe comportato:

- un ulteriore incremento ponderale in una paziente già in sovrappeso;
- un elevato rischio ipoglicemico in una paziente che già aveva affrontato con un importante impatto emotivo negativo un evento ipoglicemico;
- una difficoltà di accettazione di un trattamento multiniettivo e di un automonitoraggio glicemico intensivo in una paziente che già aveva vissuto come "ultima spiaggia" l'inizio della basale.

Conclusioni

L'utilizzo dell'associazione fissa insulina basale glargine/GLP *short-acting* lixisenatide rappre-

senta una valida opportunità terapeutica sia per la sinergia di azione dei suoi due componenti sui diversi meccanismi patogenetici alla base del diabete sia per la maggiore semplicità e fruibilità rispetto alla tradizionale intensificazione con un analogo rapido prandiale (schema *basal-plus*) o con una terapia multi-iniettiva.

L'azione sulla glicemia a digiuno e su quella post-prandiale con meccanismi complementari, il minor impatto sul peso corporeo, il minor rischio ipoglicemico e i potenziali effetti extraglicemici rendono l'approccio terapeutico con IGlarLixi efficace e sicuro. In aggiunta la maggior semplicità di gestione, rispetto alla classica intensificazione della terapia insulinica, è in grado di soddisfare tutta una serie di "bisogni clinici e gestionali" ancora irrisolti, non richiedendo né l'aumento del numero di iniezioni né l'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico domiciliare, con una più semplice titolazione della dose e un'attività educativa meno complessa e sicuramente con una maggiore accettabilità da parte della persona con diabete e verosimilmente una maggiore aderenza terapeutica nel lungo periodo.

Bibliografia

- 1 Davies M, Storms F, Shuter S, et al. *Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine*. Diabetes Care 2005;28:1282-8.
- 2 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.
- 3 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard Italiani per la cura del diabete mellito - 2018*.
- 4 Giorgino F, Bonadonna RC, Gentile S, et al. *Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists*. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:497-511.
- 5 American Diabetes Association. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standard of Medical Care in Diabetes 2019*. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S90-102.
- 6 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Man-*

agement of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.

⁷ Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with

increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-5.

⁸ Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2508-14.

⁹ Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. *Gastroenterol* 2007;132:2131-57.

Finito di stampare nel mese di Luglio 2019
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it

