

Liraglutide: esperienze nella real life

L'uso dei GLP-1 in soggetti resistenti a terapia insulinica intensiva trova un suo razionale poiché la resistenza sembrerebbe la spia di un'attività pancreatica residua e di un "imbrigliamento" che solo le GLP-1 potrebbero risolvere

Marco Ricchi

Medico di assistenza primaria
Specialista in Endocrinologia
ASL VT-3, Viterbo

Esiste un piccolo gruppo di persone diabetiche che nonostante siano sottoposte a terapia insulinica intensiva (3 somministrazioni di insulina analogica rapida/die + 1 somministrazione di insulina ad azione lenta serale), presentano valori glicemici in permanente scompenso e addirittura in rialzo all'aumentare delle unità di insulina loro somministrate. Questo fenomeno potrebbe rappresentare un paradosso di cui stupirsi, che ci indurrebbe a fermarci e cambiare strategia se non fosse per quelle categorie e schemi ereditate dalla formazione universitaria che pensiamo immutabili e chiuse a ogni novità terapeutica.

▶ GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)

Nel frattempo è arrivata in nostro soccorso liraglutide, una molecola GLP-1, agonista recettoriale di peptidi simili al glucagone, con una azione di stimolo sulle beta cellule pancreatiche per la secrezione di insulina.

Lo stimolo è però intelligente, non come quello delle sulfaniluree, che si può considerare uno stimolo "rozzo", bensì raffinato e legato ai livelli glicemici plasmatici: tutto ciò perché le GLP-1 promuovono anche la sintesi di pompe del glucosio (GLUT-2) con cui le beta cellule, le cellule epatiche e muscolari, le cellule dell'ippocampo e dell'intestino affinano la loro capacità glucosio-omeostatica.

Ne consegue una ridotta inciden-

za di effetti ipoglicemici temibilissimi ancor più delle iperglicemie relative.

▶ Effetti dei GLP-1

Le molteplici azioni dei GLP-1 proseguono a più livelli (*figura 1*) con:

- il blocco della produzione di glucagone da parte delle alfa cellule pancreatiche (nei diabetici il glucagone contribuisce a imbrigliare il metabolismo peggiorando lo scompenso glicemico);
- il rallentamento dello svuotamento gastrico (con la riduzione dei picchi iperglicemici);
- la riduzione dell'insulino-resistenza;
- senso di sazietà (azione centrale diretta sui nuclei dell'ipotalamo);
- nel fegato la steatosi epatica è per la prima volta reversibile con la sintesi di nuovo glucogeno.

In questi pazienti esiste uno stato di "imbrigliamento metabolico", si potrebbe dire analogo a quanto succede nei pazienti con sindrome metabolica nei quali, a dispetto di lievi iperglicemie, l'iperinsulinemia circolante è molto più aterogena e steatoepatogena della glicemia stessa.

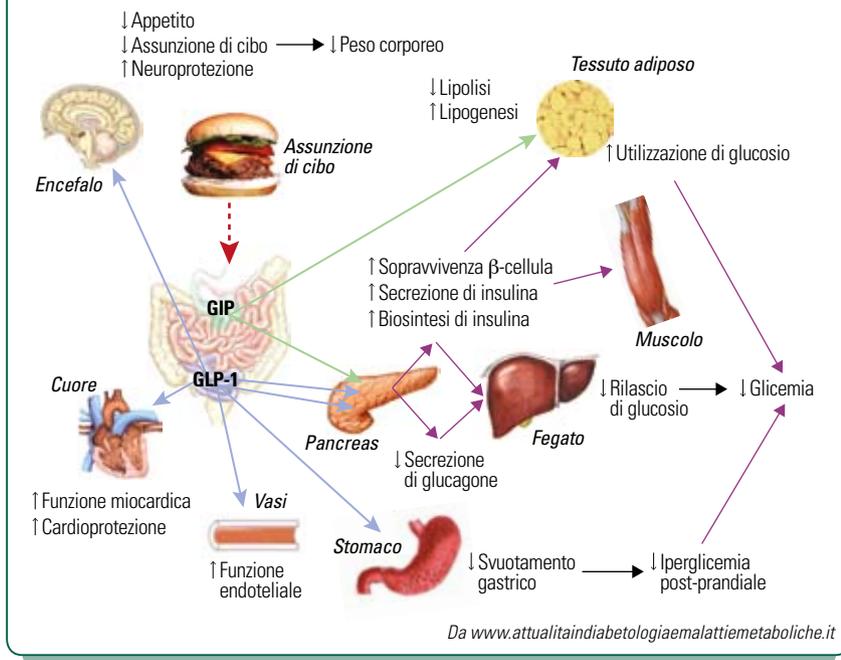
In questi soggetti si potrebbe arrivare anche a somministrare 100 e più unità al giorno di insulina senza ottenere nulla su glicemie basali che continuano a mantenersi oltre i 200-250 mg/dL.

▶ Real life: il caso clinico

A differenza di quanto le linee guida raccomandano, cioè che i GLP-1 siano da riservarsi a sog-

Figura 1

Le molteplici azioni del GIP e del GLP-1



getti giovani e con diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM, relativamente di recente diagnosi, ho voluto valutare l'effetto di liraglutide su una signora di circa 67 anni che era arrivata a somministrarsi anche 120 unità/die di insulina, senza esiti.

Con una somministrazione al giorno di 1.2 mg di liraglutide dopo un mese le glicemie cominciarono ad attestarsi in un range tra 180 e 240 mg/dL, in media 40-80 punti più in basso della terapia insulinica intensiva.

Nella seconda visita, poiché la signora non tollerava gli effetti avversi della metformina né quelli del pioglitazone decisi di introdurre in prossimità dei pasti principali 1 mg di repaglinide; la paziente mi obiettò che recentemente l'aveva già assunta senza esiti e in concomitanza con alte dosi di insulina.

Dopo una settimana le glicemie basali si attestavano mediamente su valori di 150-190 mg/dL mentre superavano 200 mg/dL in brevi momenti della giornata.

Compresi che la stessa liraglutide favoriva la risposta della repaglinide altrimenti inefficace e che comunque era un vecchio pancreas diabetico e che una piccola dose di insulina lenta serale gli avrebbe potuto giovare, così ne aggiunsi 20 unità alle ore 21.

► Decorso clinico

Dopo tre mesi mi lesse per telefono i valori dell'emoglobina glicata raggruppati, 7.4. da un valore iniziale di 11. Mi venne a trovare per altri consigli e mi accorsi che per telefono mi aveva letto il valore dell'emoglobina glicata totale, mentre quello della Hb1Ac era molto più basso, 6.5!

Attualmente la liraglutide è totalmente a carico della mia cliente poiché la normativa vieta il rimborso contemporaneo di insulina e liraglutide nonostante i benefici siano palesi.

► Altre esperienze

Ho "provato" la liraglutide in altri quattro soggetti che presentavano un'analoga storia di resistenza alla terapia insulinica intensiva con buoni risultati:

- uno di loro dopo cinque anni effettua la sola liraglutide,
- un altro al secondo anno ha aggiunto la repaglinide ai pasti dietro mio consiglio e il colloquio andò così: "Dottore lei è molto buono perché mi ha tolto quattro somministrazioni di insulina al giorno e mi ha consigliato questo farmaco che mi ha fatto perdere di peso e io mi sentivo molto meglio. Poi dopo due anni le glicemie sono riprese a salire fino a 220; allora mi ha aggiunto la repaglinide e sono tornate a 130, lei è un mago". "No caro signore, lasciate stare la magia, se proprio vogliamo elogiare qualcuno rivolgiamoci al nostro affetto alla ricerca che ci ha regalato le GLP-1!".

► Conclusioni

In conclusione si dovrebbe sempre tentare l'uso di GLP-1 in soggetti resistenti a terapia insulinica intensiva, poiché quella resistenza sembrerebbe la spia di una attività pancreatica residua e di un "imbrogliamento" che solo le GLP-1 potrebbero risolvere.

Inoltre ci auguriamo che l'AIFA superi il problema della rimborsabilità della GLP-1 somministrata in contemporanea con insuline ritardo.