- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:15:52

Analoghi del *glucagon-like peptide-1*: effetti su glicemia e peso corporeo

Mariafrancesca Ruffo, Marta Letizia Hribal, Giorgio Sesti

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

Key words:
Body weight; Exenatide; Glucagon-like peptide-1 analogues; Glucose; Glycated hemoglobin; Liraglutide.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues-based therapies are a new option for type 2 diabetes treatment that hold the promise of overcoming the major limitations of traditional treatments, including the increased risk for hypoglycemia and weight gain. Herein, we review the data from clinical trials that have assessed the mechanism of action, the efficacy, and safety of exenatide and liraglutide, two analogues already available for therapy. The data of these trials showed that exenatide and liraglutide induced an improvement in glycemic control comparable with type 2 diabetes traditional treatments, as insulin, thiazolidinediones and sulfonylurea. GLP-1 analogues-based therapy was also associated with progressive weight reduction and a very low risk for hypoglycemia.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 2): 12S-17S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Giorgio Sesti

Viale Europa
88100 Catanzaro
E-mail: sesti@unicz.it

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato dalla riduzione della sensibilità insulinica, da disfunzione della beta-cellula pancreatica e dalla riduzione dell'effetto di potenziamento delle incretine sulla secrezione di insulina[1]. I trattamenti attualmente in uso per la terapia del diabete di tipo 2 presentano diversi effetti indesiderati, tra cui un aumentato rischio di episodi di ipoglicemia, in particolare con sulfaniluree ed insulina[2], ed un progressivo aumento ponderale, associato soprattutto all'uso di tiazolidinedioni, insulina e sulfaniluree[3]. Le terapie basate sulle incretine rappresentano una nuova opzione terapeutica per il diabete di tipo 2 che si prefigge di superare tali limitazioni[4]. Il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) nativo è un ormone che potenzia la secrezione insulinica glucosio-dipendente, sopprime quella del glucagone, riduce lo svuotamento gastrico e diminuisce l'appetito; la breve emivita di questa molecola, dovuta alla rapida degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-4, ne limita tuttavia l'utilità clinica. Per ovviare a tale limite sono stati sviluppati degli analoghi, che mimano l'azione del GLP-1 *in vivo.* In questa rassegna presenteremo i dati degli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di liraglutide ed exenatide, i due analoghi attualmente approvati per la terapia del diabete di tipo 2.

Exenatide

Exenatide è il derivato sintetico dell'exendina-4, originariamente isolata dalla saliva del rettile *Gila monster;* essa ha un'omologia aminoacidica del 53% con il GLP-1 umano ed è un potente agonista del suo recettore. La molecola di exenatide presenta un residuo di glicina in posizione 2, che la rende meno suscettibile alla degradazione operata da dipeptidil peptidasi-4 rispetto all'ormone endogeno[5].

Trial di fase II

In un primo studio, della durata di 28 giorni, 109 soggetti con diabete di tipo 2, trattati con dieta, sulfaniluree e/o metformina, sono stati assegnati ad uno dei seguenti tre regimi di exenatide (0.08 μg/kg): 2 volte al giorno (bid) [prima colazione (b) e cena (d)]; bid [b e prima di andare a dormire (s)], tre volte al giorno (tid) [bds] o placebo tid [bds]. I pazienti in trattamento con exenatide mostravano una riduzione dello 0.9% dell'emoglobina glicata (HbA_{1C}) rispetto al valore di partenza. Il trattamento con exenatide è risultato inoltre più efficace ($p < 0.004$) nella riduzione della glicemia post-prandiale [-72, -58, e -61 mg/dl rispettivamente per bid (bd), bid (bs) e tid] rispetto al placebo (-11 mg/dl)[6].

In un successivo studio sono stati valutati gli effetti di exenatide sia sulla glicemia postprandiale che su quella a digiuno: in 24 pazienti trattati con 0.1 μg/kg di placebo o exenatide iniettati sottocute bid prima di colazione e cena per 5 giorni si osservava una significativa riduzione dei livelli di glucosio plasmatico post-prandiale durante i 300 min successivi alla somministrazione di exenatide ($p < 0.05$ rispetto al placebo); mentre in 13 pazienti, che ricevevano il trattamento (placebo o exenatide 0.05, 0.1 o 0.2 μg/kg) dopo un digiuno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:15:52

notturno, tutte e tre le dosi di exenatide riducevano in maniera significativa le concentrazioni di glucosio plasmatico dopo le 8h di digiuno rispetto al placebo (riduzione del 35%, p <0.0001)[7].

In un altro trial, della durata di 52 settimane, condotto su 69 pazienti trattati con metformina, gli effetti di exenatide sulla funzione beta-cellulare, il controllo glicemico e l'incremento ponderale sono stati confrontati con quelli indotti dall'insulina glargine[8]. Il trattamento con exenatide consisteva in una dose iniziale di 5 μg bid per 4 settimane, aumentata a 10 μg bid per le rimanenti 48 settimane. I due trattamenti causavano una simile riduzione della HbA_{1c} (-0.8 e -0.7% rispettivamente; p = 0.55), con il raggiungimento in entrambi i gruppi di un valore medio di HbA_{1c} di 6.8% a 52 settimane. Il gruppo trattato con insulina mostrava una maggiore riduzione della glicemia a digiuno rispetto ad exenatide, mentre significative riduzioni della glicemia post-prandiale venivano osservate nei pazienti trattati con exenatide. Inoltre il trattamento con exenatide causava una riduzione di peso di -3.6 kg, mentre il trattamento con insulina era associato ad un incremento ponderale di +1.0 kg (con una differenza fra i due gruppi di -4.6 kg; p <0.0001).

Trial di fase III

Exenatide in monoterapia

In uno studio condotto per 24 settimane su 232 pazienti con diabete di tipo 2 *naive,* la monoterapia con exenatide, somministrata bid, induceva una significativa riduzione della HbA_{1c}[9]. Alla fine dello studio è stata osservata una significativa riduzione di HbA_{1c} rispetto al valore di partenza nei gruppi trattati con 5 μg (p = 0.003) e 10 μg di exenatide (p <0.001). Il miglioramento del controllo glicemico era associato ad una riduzione significativa del peso corporeo in entrambi i gruppi trattati con exenatide (rispettivamente p = 0.004 e p <0.001, Tabella 1)[9-16].

Terapia combinata con exenatide e antidiabetici orali

Tre trial clinici di fase III (studi AMIGO), ognuno della durata di 30 settimane, hanno esaminato gli effetti di exenatide sul controllo glicemico in pazienti inadeguatamente trattati con il massimo dosaggio di sulfanilurea o metformina in monoterapia o con una combinazione dei due farmaci[10-12]. Nei pazienti in monoterapia con metformina, si osservava una significativa riduzione di HbA_{1c} rispetto al valore basale (p <0.002)[10]. Durante lo studio i pazienti trattati con exenatide mostravano una progressiva perdita di peso a prescindere dall'indice di massa corporea di partenza (p <0.05 e p <0.001 per i gruppi 5 μg e 10 μg di exenatide vs placebo, rispettivamente).

Nei pazienti in monoterapia con sulfaniluree, si osservava una maggiore riduzione della HbA_{1c} rispetto al valore basale nei pazienti trattati con exenatide rispetto a quella osservata nel gruppo placebo (p <0.001)[11]. I pazienti trattati con 10 μg di exenatide mostravano inoltre una progressiva perdita di peso, con una significativa riduzione alla fine dello studio rispetto al placebo (p <0.05).

Nei pazienti provenienti da terapia combinata sulfanilurea + metformina, i livelli di HbA_{1c} erano ridotti rispetto al valore basale nei pazienti trattati con le due dosi di exe-

Tabella 1. Principali risultati degli studi di fase III con exenatide[9-16].

Studio	Trattamenti a confronto	Δ HbA_{1c} (%)	Δ glicemia a digiuno (mg/dl)	Δ peso (kg)
Moretto et al.[9] (monoterapia)	Exenatide 5 μg	-0.7	-17	-2.8
	Exenatide 10 μg	-0.9	-19	-3.1
	Placebo	-0.2	-5	-1.4
DeFronzo et al. [10] (exenatide + MET)	Exenatide 5 μg	-0.40	-7	-0.3
	Exenatide 10 μg	-0.78	-10	-1.6
	Placebo	-0.08	+14	-2.8
Buse et al.[11] (exenatide + SU)	Exenatide 5 μg	-0.46	-5	-0.9
	Exenatide 10 μg	-0.86	-11	-1.6
	Placebo	+0.12	+7	-0.6
Kendall et al.[12] (exenatide + MET + SU)	Exenatide 5 μg	-0.6	-9	-1.6
	Exenatide 10 μg	-0.8	-11	-1.6
	Placebo	+0.2	+14	-0.9
Zinman et al.[13] (exenatide + tiazolidinedioni)	Exenatide 10 μg	-0.9	-28	-1.75
	Placebo	+0.1	+1.8	-0.24
Heine et al.[14] (exenatide a confronto con insulina glargine)	Insulina glargine	-1.11	-51	+1.8
	Exenatide 10 μg	-1.11	-26	-2.3
Barnett et al.[15] (exenatide a confronto con insulina glargine)	Insulina glargine	-1.36	-74	+0.6
	Exenatide 10 μg	-1.36	-52	-1.6
Nauck et al.[16] (exenatide a confronto con insulina aspart bifasica)	Insulina aspart	-0.89	-31	+2.9
	Exenatide 10 μg	-1.04	-32	-2.5

HbA_{1c} = emoglobina glicata; MET = metformina; SU = sulfanilurea.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:15:52

natide (p <0.001 vs placebo)[12]. I soggetti trattati con exenatide mostravano una riduzione del peso corporeo durante tutte le 30 settimane di durata del trattamento (p <0.01 vs placebo, alla fine del trattamento).

L'efficacia di exenatide (10 μg bid) in aggiunta al solo rosiglitazone, al solo pioglitazone, o ad uno dei due tiazolidinedioni in combinazione con metformina è stato esaminato in uno studio della durata di 16 settimane[13]. L'aggiunta di exenatide ai tiazolidinedioni, con o senza metformina, ha determinato una riduzione della HbA_{1c} associata ad un significativo calo ponderale indipendente dalla presenza di nausea (p <0.001; Tabella 1).

Confronto fra exenatide e insulina

La terapia con exenatide, in aggiunta agli ipoglicemizzanti orali, è stata anche comparata a quella con insulina. In uno studio della durata di 26 settimane, 551 pazienti affetti da diabete di tipo 2, che non riuscivano a raggiungere un adeguato controllo glicemico con una terapia combinata con metformina e sulfaniluree a dosi massimali, sono stati suddivisi in due gruppi: ad uno veniva somministrata, in aggiunta alla terapia presistente, exenatide 10 μg bid, all'altro insulina glargine in monosomministrazione quotidiana[14]. Alla fine dello studio i due gruppi mostravano miglioramenti simili del controllo glicemico. L'automonitoraggio glicemico ha evidenziato che i pazienti trattati con insulina avevano valori inferiori a digiuno (p <0.001), prima dei pasti (prima di pranzo, p = 0.023; prima di cena, p = 0.006), e alle ore 3:00 (p <0.001), ma superiori dopo colazione (p <0.001) e cena (p <0.001) rispetto ai pazienti trattati con exenatide. I pazienti che ricevevano insulina presentavano inoltre un incremento del peso corporeo durante lo studio, al contrario dei soggetti trattati con exenatide nei quali si evidenziava una significativa riduzione del peso corporeo. Un successivo studio *cross-over,* in cui 138 pazienti diabetici di tipo 2, che non raggiungevano un adeguato controllo glicemico con metformina o sulfanil-urea in monoterapia, venivano trattatati per due successivi periodi di 16 settimane con exenatide 10 μg bid o insulina glargine, ha mostrato che i due farmaci inducevano una simile riduzione della HbA_{1c}[15]. Inoltre, anche in tale studio gli effetti sul peso corporeo erano opposti (p <0.001 fra i due trattamenti. Il trattamento insulinico era associato inoltre ad una significativa riduzione rispetto ad exenatide delle concentrazioni plasmatiche di glucosio prima della colazione (differenza media, 29 mg/dl; p <0.001), a pranzo (differenza media, 16 mg/dl; p <0.001) e a cena (differenza media, 11 mg/dl; p = 0.022), mentre il trattamento con exenatide era associato a riduzioni significative delle escursioni della glicemia post-prandiale a 2h (calcolate come la differenza fra i valori prima del pasto e 2h dopo) (p <0.016) e delle escursioni totali giornaliere (p <0.001). Exenatide è stata inoltre confrontata con l'insulina bifasica aspart (30% insulina aspart rapida) in aggiunta a metformina e sulfaniluree in un trial di 52 settimane[16]. I pazienti in trattamento con metformina e sulfaniluree sono stati randomizzati a ricevere exenatide (n = 253; 5 μg bid per 4 settimane, 10 μg per le successive) o insulina aspart bifasica (n = 248; 2 dosi/die, titolate per ottenere un controllo glicemico ottimale). I pazienti trattati con exenatide ottenevano un miglioramento del controllo glicemico simile a quello dei soggetti trattati con insulina aspart. A 52 settimane, il gruppo trattato con insulina bifasica mostrava valori significativamente inferiori di glicemia prima di colazione (p = 0.037), prima di pranzo (p = 0.004) e alle ore 3:00 (p = 0.002), mentre i pazienti trattati con exenatide mostravano livelli di glucosio plasmatico inferiori 2h dopo colazione (p <0.001) o cena (p <0.001). Inoltre i pazienti trattati con exenatide mostravano una significativa riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali del mattino (p <0.001), mezzogiorno (p <0.002) e sera (p <0.001) rispetto a quelli trattati con insulina bifasica. Alla fine dello studio, nel gruppo trattato con exenatide si osservava una riduzione del peso corporeo, mentre nel gruppo trattato con insulina esso era aumentato (Tabella 1).

Effetti collaterali dell'exenatide

I più frequenti effetti collaterali associati al trattamento con exenatide sono nausea, vomito e diarrea. Nei trial durati 16-30 settimane, la nausea si è manifestata nel 27-39% dei soggetti che avevano ricevuto il trattamento con exenatide 5 μg, e nel 28-59% dei soggetti trattati con exenatide 10 μg[17]. La nausea era transitoria, riducendosi tipicamente dopo 8 settimane, e non mostrava alcuna relazione con la riduzione del peso, che si manteneva costante per tutta la durata del trattamento. La monoterapia con exenatide non è inoltre associata ad ipoglicemia: con il 5, 4 e 1% dei casi in pazienti trattati rispettivamente con exenatide 5 μg e 10 μg e placebo (p = NS)[9]; un aumentato rischio di ipoglicemia si osserva invece quando exenatide è somministrata in combinazione con sulfaniluree, ma non con la sola metformina[10-12].

Liraglutide

Liraglutide è un analogo acilato del GLP-1, con un'omologia aminoacidica del 97% con l'ormone endogeno intestinale. La molecola di liraglutide presenta una sostituzione aminoacidica in posizione 34 ed una catena di 16 atomi di carbonio, legata tramite un residuo di glutammato alla lisina in posizione 26, che la rendono resistente alla degradazione. L'emivita di liraglutide in pazienti con diabete di tipo 2 è intorno alle 13h: ciò permette di somministrare il farmaco in monodose giornaliera[18].

Trial di fase II

Un primo studio di fase II, della durata di 1 settimana, è stato condotto in 13 pazienti con diabete di tipo 2, ed ha mostrato che liraglutide (6 μg/kg in monosomministrazione giornaliera sottocutanea) riduceva in maniera significativa la glicemia (p = 0.01)[19]. Un successivo studio, condotto su 190 pazienti trattati per 12 settimane, ha esaminato l'effetto di dosi crescenti di liraglutide (0.045, 0.225, 0.45, 0.60, o 0.75 mg), confrontate con una sulfanilurea (glimepiride, 1-4 mg) o con placebo[20]. Il trattamento con liraglutide causava una riduzione dose-dipendente dei livelli di HbA_{1c}. In particolare, il trattamento con le dosi più elevate (0.60 e 0.75 mg) riduceva i livelli di HbA1c in maniera significativa rispetto a placebo (p <0.001), mentre gli effetti della liraglutide erano paragonabili a quelli della glimepiride. Il peso corporeo risultava ridotto di 1.2 kg con liraglutide alla dose di 0.45 mg (p <0.018 vs placebo).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:15:52

In un trial randomizzato in doppio cieco di 14 settimane, dosi più elevate di liraglutide (0.65, 1.25 o 1.9 mg una volta al giorno) in monoterapia, sono stata confrontate con il placebo in 163 soggetti con diabete tipo 2[21]. Il trattamento con liraglutide mostrava una significativa riduzione del valore iniziale di HbA_{1c} (-1.45, -1.40 e -0.98% rispettivamente per liraglutide 1.90, 1.25, o 0.65 mg; p <0.0001) rispetto a placebo (+0.29%). Il peso corporeo era ridotto in tutti i gruppi con una perdita massimale nei soggetti trattati con 1.90 mg di liraglutide (-1.21 kg vs placebo; p = 0.039).

Trial di fase III

Il programma di studi di fase III *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD) è stato disegnato per la valutazione dell'efficacia di liraglutide, in monoterapia o in associazione con i diversi ipoglicemizzanti orali e per valutarne i benefici rispetto alle terapie anti-diabete ad oggi disponibili[22].

Liraglutide in monoterapia

Lo studio LEAD-3, della durata di 52 settimane, ha messo a confronto liraglutide in monoterapia con glimepiride in monoterapia in 746 pazienti controllati in maniera subottimale con dieta ed attività fisica o con ipoglicemizzanti orali in monoterapia[23]. Il trattamento con liraglutide (1.2 mg o 1.8 mg una volta al giorno) è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA_{1c}. Inoltre, è stata osservata una significativa riduzione del peso corporeo nei soggetti che assumevano liraglutide e un incremento ponderale nei pazienti trattati con glimepiride (p = 0.0001; Tabella 2)[23-29].

Liraglutide in terapia combinata con ipoglicemizzanti orali

Nello studio LEAD-2, della durata di 26 settimane, 1091 pazienti, non controllati adeguatamente da una terapia con antidiabetici orali, sono stati assegnati al trattamento con liraglutide in monosomministrazione giornaliera (0.6, 1.2 o 1.8 mg), placebo, o glimepiride (4 mg 1 volta/die)[24]. Tutti i pazienti venivano trattati con metformina (1 g bid). Liraglutide (1.2 o 1.8 mg/die) ha mostrato la stessa efficacia di glimepiride nel ridurre i livelli di HbA_{1c}. Inoltre, nei soggetti in terapia con liraglutide si osservava una riduzione di peso, al contrario in quelli trattati con glimepiride si evidenziava un incremento ponderale (p = 0.0001). È interessante notare che studi condotti in sottogruppi del LEAD-2 e del LEAD-3 con *dual-energy X-ray absorptiometry* e con tomografia computerizzata hanno dimostrato che il calo ponderale ottenuto con liraglutide era dovuto ad una riduzione della massa grassa accompagnato da una diminuzione sia del grasso sottocutaneo che di quello viscerale[30].

Nel trial LEAD-1, 1041 pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia con antidiabetici orali sono stati assegnati al trattamento con una somministrazione giornaliera di liraglutide (0.6, 1.2 o 1.8 mg), placebo o rosiglitazone (4 mg/die), per 26 settimane; tutti i trattamenti erano in associazione a glimepiride (2-4 mg/die)[25]. Tutti i do-

Tabella 2. Principali risultati degli studi di fase III con liraglutide[23-29].

Studio	Trattamenti a confronto	Δ HbA_{1c} (%)	Δ glicemia a digiuno (mg/dl)	Δ peso (kg)
LEAD 1[25]	Liraglutide 0.6 mg	-0.60	-13	+0.7
(liraglutide + SU)	Liraglutide 1.2 mg	-1.08	-28	+0.3
	Liraglutide 1.8 mg	-1.13	-29	-0.2
	Rosiglitazone 4 mg	-0.44	-16	+2.1
	Placebo	+0.23	+18	-0.1
LEAD 2[24]	Liraglutide 0.6 mg	-0.69	-20	-1.8
(liraglutide + MET)	Liraglutide 1.2 mg	-0.97	-29	-2.6
	Liraglutide 1.8 mg	-1.00	-30	-2.8
	Glimepiride 4 mg	-0.98	-23	+1.0
	Placebo	+0.09	+7	-1.5
LEAD 3[23]	Liraglutide 1.2 mg	-0.84	-15	-2.1
(monoterapia)	Liraglutide 1.8 mg	-1.14	-25	-2.5
	Glimepiride 8 mg	-0.51	-5	+1.1
LEAD 4[26]	Liraglutide 1.2 mg	-1.5	-40	-1.0
(liraglutide + MET	Liraglutide 1.8 mg	-1.5	-44	-2.0
+ tiazolidinedioni)	Placebo	-0.5	+8	+0.6
LEAD 5[27]	Liraglutide 1.8 mg	-1.33	-1.81	-1.8
(liraglutide + MET + SU)	Insulin glargine	-1.09	+1.62	+1.6
	Placebo	-0.24	-0.42	-0.4
LEAD 6[28]	Liraglutide 1.8 mg	-1.12	-29	-3.2
(liraglutide a confronto con exenatide)	Exenatide 10 μg bid	-0.79	-11	-2.8
Pratley et al.[29]	Liraglutide 1.2 mg	-1.24	-33	-2.8
confronto con	Liraglutide 1.8 mg	-1.50	-38	-3.3
sitagliptin)	Sitagliptin 100 mg	-0.90	-15	-0-9

Bid = 2 volte al giorno; HbA_{1c} = emoglobina glicata; MET = metformina; SU = sulfanilurea.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:15:52

saggi di liraglutide riducevano in maniera significativa i livelli di HbA_{1c} in confronto con il placebo, (p <0.0001), mentre solo i due dosaggi più alti di liraglutide erano più efficaci rispetto al rosiglitazone (p <0.0001). Il peso corporeo era ridotto nei soggetti trattati con liraglutide 1.8 mg (p <0.0001 vs rosiglitazone), mentre risultava aumentato con liraglutide 1.2 mg e rosiglitazone.

Nel trial LEAD-4, 533 pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia con antidiabetici orali sono stati assegnati a trattamento con liraglutide in monosomministrazione giornaliera (1.2 o 1.8 mg) o placebo, in associazione a metformina (1 g bid) e rosiglitazone (4 mg bid) per 26 settimane[26]. Il trattamento con liraglutide determinava una maggiore riduzione dei livelli di HbA_{1c} rispetto al placebo (p <0.0001) associata ad una riduzione significativa del peso corporeo (p <0.0001 vs placebo; Tabella 2).

Confronto fra liraglutide e insulina

Nello studio LEAD-5 della durata di 26 settimane, l'efficacia di liraglutide (1.8 mg 1 volta/die) è stata comparata a quella dell'insulina glargine, entrambe in associazione con metformina e glimepiride, in 581 pazienti con diabete di tipo 2 che non ottenevano un adeguato controllo glicemico dalla terapia con antidiabetici orali[27]. I soggetti trattati con liraglutide mostravano una maggiore riduzione dei livelli di HbA_{1c} rispetto a quelli trattati con insulina glargine (p = 0.001). Il trattamento con liraglutide induceva una significativa riduzione del peso corporeo, al contrario con insulina glargine si osservava un incremento ponderale (p = 0.0001; Tabella 2).

Confronto fra liraglutide ed exenatide

Nel trial LEAD-6 della durata di 26 settimane, l'efficacia di liraglutide (1.8 mg 1 volta/die) è stata confrontata con quella di exenatide (10 µg bid) in 464 soggetti con diabete di tipo 2, che non raggiungevano un adeguato controllo glicemico nonostante il trattamento a dosi massimali di metformina e/o sulfaniluree[28]. Il trattamento con metformina e/o sulfaniluree veniva mantenuto in tutti i pazienti. Liraglutide riduceva i livelli di HbA_{1c} in maniera significativamente maggiore rispetto a exenatide (p <0.0001) ed i due farmaci favorivano una riduzione di peso sovrapponibile (Tabella 2).

Confronto fra liraglutide e l'inibitore del dipeptidil peptidasi-4 sitagliptin

Un ultimo studio della durata di 26 settimane ha valutato l'efficacia di liraglutide (1.2 o 1.8 mg 1 volta/die) rispetto a sitagliptin (100 mg 1 volta/die), come trattamento aggiuntivo in 665 pazienti con diabete di tipo 2 con un inadeguato controllo glicemico con metformina[29]. La terapia con liraglutide ha mostrato una riduzione significativa dei livelli di HbA_{1c} rispetto a quella con sitagliptin (p <0.0001 per entrambe le dosi di liraglutide). La riduzione del peso corporeo era significativamente maggiore con liraglutide rispetto a sitagliptin (p <0.0001 per entrambe le dosi di liraglutide; Tabella 2).

Effetti collaterali di liraglutide

Gli eventi avversi più comuni associati all'uso di liraglutide sono i disturbi gastrointestinali, quali nausea (5-40%), vomito (4-17%) e diarrea (7-19%)[22-30]. La maggior parte degli eventi avversi era di modesta entità e tendeva a ridursi dopo le prime 4 settimane di trattamento. Nello studio LEAD-6 la nausea si è risolta più velocemente nei pazienti trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con exenatide[28]. Dopo 6 settimane la percentuale di soggetti con nausea trattati con liraglutide era dell'8.1% rispetto al 15.8% di exenatide, e a 26 settimane solo il 2.5% dei soggetti trattati con liraglutide riferiva nausea rispetto all'8.6% del gruppo trattato con exenatide. È inoltre importante notare che, poiché liraglutide stimola la secrezione insulinica e inibisce quella del glucagone in modo glucosio-dipendente cosicché il suo effetto regolatorio sul rilascio di questi due ormoni si riduce quando i livelli di glucosio diventano normali e la secrezione di insulina non è stimolata in corso di ipoglicemia. Per tale motivo rari casi di ipoglicemia sono stati riportati nel corso degli studi LEAD, con un tasso di ipoglicemie non gravi di 0.03 -1.9 episodi per paziente per anno[23-29].

Conclusioni

Nel complesso i trial clinici dimostrano che liraglutide ed exenatide inducono una significativa riduzione della HbA_{1c} sia in monoterapia che in associazione con altri ipoglicemizzanti orali. L'uso di tali farmaci è inoltre associato a perdita di peso, che appare ancor più evidente quando paragonata all'incremento ponderale che si associa ai trattamenti con farmaci tradizionali quali le sulfoniluree, i tiazolidinedioni e l'insulina e a un basso rischio di ipoglicemie.

Riassunto

Gli analoghi del *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)* rappresentano una nuova opzione terapeutica per il diabete mellito di tipo 2 che si prefigge di superare le principali limitazioni della terapia tradizionale, in particolare il rischio di ipoglicemia e l'aumento di peso. In questa rassegna sono presentati i dati degli studi clinici di fase II e III che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di liraglutide ed exenatide, i due analoghi del GLP-1 attualmente disponibili nel prontuario terapeutico italiano. I dati di tali studi dimostrano che liraglutide ed exenatide inducono una riduzione della glicemia simile a quella ottenuta con le tradizionali terapie per il diabete di tipo 2 e, a differenza di quanto avviene per farmaci di altre classi, quali insulina, tiazolidinedioni, e sulfaniluree, il loro uso è associato ad una consistente riduzione del peso corporeo e ad un ridotto rischio di ipoglicemia.

Parole chiave: Analoghi del *glucagon-like peptide 1*; Emoglobina glicata; Exenatide; Glicemia; Liraglutide; Peso corporeo.

Bibliografia

1. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29: 46-52.
2. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Diabet Med 2008; 25: 245-54.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43.
4. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696-705.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:15:52

5. Runge S, Schimmer S, Oschmann J, et al. Differential structural properties of GLP-1 and exendin-4 determine their relative affinity for the GLP-1 receptor N-terminal extracellular domain. Biochemistry 2007; 46: 5830-40.
6. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2370-7.
7. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3082-9.
8. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared to insulin glargine, in metformin treated type 2 diabetes patients: a randomized, controlled trial. Diabetes Care 2009; 32: 762-8.
9. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2008; 30: 1448-60.
10. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1092-1100.
11. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2628-35.
12. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28: 1083-1091.
13. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 477-85.
14. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, for the GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143: 559-69.
15. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. Clin Ther 2007; 29: 2333-48.
16. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia 2007; 50: 259-67.
17. Gallwitz B. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus. Drug Saf 2010; 33: 87-100.
18. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. Diabetes 2003; 52: 1786-91.
19. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and α- and β-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53: 1187-94.
20. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes Care 2004; 27: 1335-42.
21. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1608-10.
22. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2009; 31: 2472-88.
23. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009; 373: 473-81.
24. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 84-90.
25. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med 2009; 26: 268-78.
26. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+ TZD). Diabetes Care 2009; 32: 1224-30.
27. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial (LEAD-5 met + SU). Diabetologia 2009; 52: 2046-55.
28. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009; 374: 39-47.
29. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010; 375: 1447-56.
30. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 1163-72.