

Editoriale

Approccio terapeutico iniziale al diabete di tipo 2

F. Giorgino

Corrispondenza: prof. Francesco Giorgino, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari, piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
e-mail: f.giorgino@endo.uniba.it.

G It Diabetol Metab 2009;29:51-53

Si discute da tempo su quale possa essere l'approccio terapeutico più corretto nei confronti del paziente con diabete di tipo 2 di recente insorgenza. Certamente, l'approccio globale prevede che venga posta attenzione a vari obiettivi terapeutici, che includono non solo la riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), attraverso la correzione della glicemia a digiuno e postprandiale, ma anche il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, lipidi, fumo, microalbuminuria) al fine di ridurre gli eventi e la mortalità per cause cardiovascolari, la prevenzione delle complicanze microvascolari, nonché obiettivi più "moderni" e ambiziosi, quali per esempio la preservazione della funzione e della massa beta-cellulare con la finalità di impedire o rallentare la progressione della malattia. Il controllo del sovrappeso e l'attenzione alla *compliance* del paziente rappresentano ulteriori e importanti obiettivi della terapia.

Se ci riferiamo al controllo dell'iperglicemia in modo specifico, possiamo rilevare che le più importanti società scientifiche internazionali, a partire dal 2006¹⁻³, hanno iniziato a codificare alcune raccomandazioni con la esplicitazione di concetti nuovi nel trattamento dell'iperglicemia. In sintesi, questi concetti fanno riferimento alla necessità di ottenere e mantenere la glicemia il più vicino possibile ai valori dei soggetti non diabetici e nel modo più sicuro possibile, alla opportunità di iniziare il trattamento con metformina insieme all'intervento sullo stile di vita sin dal momento della diagnosi, alla necessità di aggiungere rapidamente farmaci e di modificare i regimi terapeutici al fine di mantenere i livelli di HbA_{1c} al di sotto del *target* fatidico del 7%, e alla considerazione precoce dell'uso della terapia insulinica nei pazienti che non raggiungono i *target* desiderati. Viene infine ribadita la difficoltà a controllare nel tempo l'iperglicemia con i farmaci a nostra disposizione, e questo rende necessario il rafforzamento della terapia farmacologica con dosaggi maggiori e nuove molecole. Quindi, queste raccomandazioni sembrano rispondere con apparente facilità ai quesiti sulla terapia iniziale del

paziente con diabete di tipo 2 (intervento sullo stile di vita e metformina), fissando anche il livello di controllo glicemico da raggiungere. Non vi sono infatti dubbi sul fatto che, laddove attuati, la restrizione calorica e l'aumento dell'esercizio fisico siano molto efficaci nel produrre effetti benefici sul controllo dell'iperglicemia, né sul fatto che la metformina, laddove non controindicata, rappresenti un farmaco particolarmente utile, sia nei soggetti in sovrappeso od obesi sia nei soggetti normopeso. Recentemente, è stato suggerito che alcune varianti geniche di trasportatori di membrana presenti nell'epatocita, quali OCT1 e MATE1, implicati rispettivamente nell'*uptake* cellulare e nell'escrezione della metformina a livello epatico, potrebbero condizionare la risposta terapeutica a questo farmaco, rappresentando un esempio interessante di farmacogenetica nel diabete di tipo 2^{4,5}. Tuttavia, questi risultati sono ancora oggetto di controversia e, in ogni caso, l'entità di variazione della risposta terapeutica non appare particolarmente eclatante. Di nuovo, quindi, non sembra che vi siano incertezze sulla metformina quale primo farmaco da utilizzare nella maggior parte dei pazienti. Eppure, le recenti raccomandazioni non risolvono alcuni interrogativi antichi e ne pongono di nuovi.

Il primo interrogativo riguarda la possibilità di approcciare il paziente alla diagnosi non con un solo farmaco, la metformina appunto, ma con una combinazione di più farmaci. Questa possibilità non è stata ancora codificata in raccomandazioni cliniche di società scientifiche, ma diversi studi ne hanno suggerito l'utilità. L'associazione di più farmaci, utilizzati a dosaggi anche non massimali, produce livelli di HbA_{1c} inferiori rispetto a quelli che si ottengono utilizzando un solo farmaco alla dose massima, e può quindi comportare anche una minor incidenza di eventi avversi. È, per esempio, il caso dell'associazione metformina/glitazone, ma risultati analoghi li aveva anche prodotti la più tradizionale associazione metformina/sulfonilurea. Con l'introduzione dei nuovi farmaci incretino-mimetici e inibitori della DPP-4, che producono riduzioni apprezzabili nei livelli di HbA_{1c} in aggiunta a quanto si ottiene con praticamente qualsiasi altro farmaco ipoglicemizzante nei regimi terapeutici di associazione, si possono esplorare ulteriori combinazioni e immaginare terapie di approccio alla diagnosi costituite anche da tre farmaci diversi. Ciascun farmaco è in grado di agire su una componente patogenetica differente (es. metformina più glitazone più inibitore della DPP-4), e quindi l'approccio combinato può esprimere potenzialmente una maggiore efficacia sin da subito. D'altra parte, il trattamento dell'ipertensione arteriosa è da tempo basato sulla polifarmacoterapia: molecole antiipertensive che possiedono differenti meccanismi di azione vengono precocemente utilizzate in associazione tra loro. Probabilmente, un approccio di questo tipo richiede maggiori evidenze sulla sicurezza a lungo termine e sul rapporto costo/beneficio.

Il secondo interrogativo è relativo all'entità di riduzione della HbA_{1c} da perseguire. Questo aspetto è stato recentemente affrontato dagli studi ACCORD, ADVANCE e VADT⁶⁻⁸. Nei tre studi, è stato valutato l'effetto di un trattamento intensivo dell'iperglicemia, finalizzato a ridurre i livelli di HbA_{1c} sotto il 7%, con valori di 6,4-6,9%, sull'incidenza di complicanze

macrovascolari (tutti e tre gli studi) e microvascolari (studio ADVANCE). I gruppi di controllo erano rappresentati da pazienti trattati in maniera convenzionale che ottenevano valori di HbA_{1c} pari a 7,0-8,4%. Se sulla microangiopatia il trattamento intensivo si è dimostrato senz'altro vantaggioso, sulla macroangiopatia ha dimostrato di non produrre risultati favorevoli o di essere addirittura dannoso, in particolare nei soggetti con iperglicemia di maggiore entità, più anziani o con malattia cardiovascolare già presente; in questi, si assisteva a un aumento apparentemente paradossale della mortalità cardiovascolare. Tuttavia, da una sottoanalisi dei dati del VADT emergerebbe che il beneficio del trattamento intensivo si realizza solo nei soggetti con breve durata di malattia. Quindi, se ci riferiamo all'intervento in prossimità della diagnosi, può essere giustificato essere aggressivi. Peraltro, utilizzare una terapia intensiva dell'iperglicemia alla diagnosi di diabete potrebbe assicurare un miglior controllo della stessa iperglicemia nel tempo. È quanto viene suggerito da uno studio cinese in cui diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, trattati con terapia insulinica multiniettiva o mediante microinfusore per due settimane finalizzata al raggiungimento della normoglicemia, presentavano un miglior controllo glicemico e una migliore funzione beta-cellulare a distanza di un anno, quando confrontati con pazienti trattati con gli ipoglicemizzanti orali⁹. Lo studio cinese resta ancora isolato e richiede ulteriori conferme. Tuttavia, fa riflettere sull'utilità di effettuare un rapido controllo dell'iperglicemia alla diagnosi di diabete, anche attraverso l'uso precoce e transitorio della terapia insulinica intensiva, al fine di preservare la funzionalità (e probabilmente anche il numero) delle beta-cellule pancreatiche, che rappresenta il fattore più importante per l'evoluzione dell'iperglicemia.

Il terzo interrogativo, in un approccio terapeutico in cui è necessario procedere con l'aggiunta di nuovi farmaci se il controllo della glicemia con metformina non è soddisfacente, riguarda la scelta del secondo farmaco. Questo momento potrebbe verificarsi in tempi relativamente rapidi, anche pochi mesi dopo la diagnosi, e quindi rappresentare una problematica dell'approccio terapeutico "iniziale" al paziente. E qui si entra in un ampio dibattito, in cui si possono considerare farmaci più tradizionali (insulina e sulfoniluree) e farmaci più innovativi (glitazoni, incretino-mimetici, inibitori della DPP-4), senza dimenticare la repaglinide e l'acarbosio. Al momento attuale, è certamente difficile individuare caratteristiche cliniche, fisiopatologiche, biochimiche o genetiche in grado di orientare la scelta terapeutica tra tutte queste classi di farmaci. È noto che i soggetti che presentano livelli elevati di HbA_{1c} e sintomi legati all'iperglicemia vanno trattati con la terapia insulinica, ma questa opzione potrebbe essere preferita anche in caso di livelli di HbA_{1c} superiori a 8,5% o se vi siano segni di autoimmunità pancreatica. Per tutti gli altri casi e per gli altri farmaci, si dovrebbe probabilmente fare riferimento al profilo di efficacia dello specifico farmaco tenendo presente il suo meccanismo di azione e la possibilità di sfruttare effetti "ancillari" utili nel paziente con diabete di tipo 2, come per esempio la capacità degli incretino-mimetici di ridurre il peso corporeo o dei farmaci basati sulle incretine e dei glitazoni di ridurre la glicemia senza provocare ipoglicemie. Non va poi

trascurato, nella definizione del profilo dello specifico farmaco e nel giudizio di utilità per il singolo paziente, l'aspetto sicurezza, che comprende la valutazione dei possibili eventi avversi e delle situazioni in cui non è indicato o raccomandato utilizzare quel farmaco.

La terapia iniziale, e non solo iniziale, del diabete di tipo 2 rappresenta tuttora una sfida per il medico e per il ricercatore: non mancherà di produrre importanti novità e anche di suscitare nuovi interrogativi nel prossimo futuro.

Bibliografia

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2008;31:173-5.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
4. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, Donnan PT, Doney AS, Leese G et al. *Reduced function SLC22A1 polymorphisms encoding Organic Cation Transporter 1 (OCT1) and glycaemic response to metformin: a Go-DARTS study*. *Diabetes* 2009 Mar 31. [Epub ahead of print]
5. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. *Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study*. *Diabetes* 2009;58:745-9.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
9. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D et al. *Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial*. *Lancet* 2008;371:1753-60.