

Considerazioni su "Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT2 inibitori

Comments on "Early combination therapy": SGLT2i news opportunities



G.T. Russo¹, D. Cucinotta²

giuseppina.russo@unime.it

L'articolo di Tuccinardi e Ceriello che appare in questo numero di JAMD⁽¹⁾ affronta uno degli argomenti più "caldi" degli ultimi tempi. Gli Autori, infatti, ci stimolano a riflettere sull'opportunità di iniziare *early*, precocemente, una terapia ipoglicemizzante combinata invece del classico criterio *step by step*, nuovo approccio giustificato dal fatto che i difetti fisiopatologici che stanno alla base del diabete di tipo 2 siano più di uno e non appaiono di certo uno per volta⁽²⁾.

Senz'altro questo atteggiamento più aggressivo contribuirebbe a vincere l'inerzia terapeutica che rappresenta ancora oggi un importante ostacolo al raggiungimento dei target desiderati. Vi sono infatti numerose evidenze che indicano come l'intensificazione della terapia ipoglicemizzante arrivi in ritardo e spesso si avvalga di approcci terapeutici poco moderni e/o appropriati, soprattutto nella fase iniziale della malattia diabetica. Brown et al, ad esempio⁽³⁾, hanno dimostrato che passano circa 6 mesi prima di intensificare la terapia con metformina quando si raggiunga un livello di glicata del 7%, e circa un anno con livelli di glicata decisamente fuori target; se il paziente è in trattamento con sulfaniluree o già assume una terapia di associazione, i tempi prima dell'intensificazione aumentano ulteriormente. I nostri dati, riportati sugli Annali AMD, non sono più confortanti, dacché mostrano che a distanza di due anni dal passaggio a terapia insulinica, che rappresenta il massimo dell'intensificazione terapeutica, la percentuale di pazienti a target resta invariata rispetto ai due anni precedenti⁽⁴⁾. Questo indica, probabilmente, che anche quando aggiungiamo un altro farmaco ipoglicemizzante non verifichiamo l'efficacia nel tempo di questo nuovo schema terapeutico.

Quando poi finalmente intensifichiamo la terapia, questo avviene nella maggioranza dei casi, ricorrendo alle sulfaniluree⁽⁵⁾, un atteggiamento prescrittivo confermato recentemente anche in altri Paesi⁽⁶⁾.

È però opinione comune che le sulfaniluree non possano essere il farmaco di prima scelta nell'intensificazione della terapia, soprattutto se parliamo di trattamento precoce del diabete. E questo, soprattutto, per due ragioni sostanziali. La prima risiede nel fatto che le sulfaniluree sono gravate, chi più chi meno, da un rischio di ipoglicemia ormai inaccettabile⁽⁷⁾, soprattutto quando dobbiamo forzare la terapia per raggiungere il target più basso possibile. Studi milari nel diabete di tipo 2^(8,9) hanno infatti dimostrato che essere aggressivi *early*, garantisce ai nostri pazienti dei vantaggi a lungo termine sull'insorgenza della microangiopatia ma anche della macroangiopatia diabetica. Sulla scorta di questi studi, le attuali linee guida nazionali SID-AMD⁽¹⁰⁾ ed internazionali⁽¹¹⁾, così come le opinioni di molti esperti⁽¹²⁾ ribadiscono la necessità di trattare il diabete in modo aggressivo sin dall'inizio. Le stesse linee guida e *consensus* però sottolineano l'altro aspetto di rilievo da tenere in considerazione quando si tratti un diabete di recente insorgenza, cioè la necessità di preservare la funzione beta cellulare residua il più a lungo possibile.

Com'è noto, infatti, il diabete di tipo 2 è gravato da un certo grado di disfunzione beta-cellulare sin dalla diagnosi, quando studi autoptici hanno dimostrato la riduzione della massa beta-cellulare di circa il 50% rispetto ai soggetti non diabetici e come questa massa di cellule sia ulteriormente ridotta nei soggetti in trattamento con sulfaniluree⁽¹³⁾. Anche studi clinici come l'ADOPT study⁽¹⁴⁾ hanno dimostrato la scarsa "durability" delle sulfaniluree, risultati confermati dallo studio Betadecline, che ha mostrato come al basale la funzione beta cellulare, determinata tramite il rapporto proinsulina-insulina, fosse ridotta di 4 volte nei

¹ Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, Università degli studi di Messina.

pazienti in trattamento con questi farmaci⁽⁴⁵⁾ e come l'associazione sulfaniluree-metformina fosse uno dei predittori maggiori del passaggio a terapia insulinica nei 4 anni successivi di follow-up dello studio⁽⁴⁶⁾. Pertanto è importante essere consapevoli che i farmaci ipoglicemizzanti che prescriviamo possono avere un impatto sulla funzione beta-cellulare e di conseguenza sulla storia naturale della malattia diabetica⁽⁴⁷⁾.

Per tale motivo, le sulfaniluree non dovrebbero rappresentare il farmaco di prima scelta nell'intensificazione precoce della terapia del diabete; al contrario, il *positioning* di farmaci "multifunzione" che sono in grado di ridurre la glicemia, il peso corporeo, la pressione arteriosa e presentano dei vantaggi in termini di rischio cardiovascolare e/o sulla preservazione della funzione renale sono senz'altro da tenere in considerazione nell'*early treatment*.

Gli SGLT2 inibitori rispondono a tutte queste caratteristiche; inoltre, questa classe di farmaci garantisce il raggiungimento dei target glicemici senza rischio di ipoglicemia e in modo rapido, il che potrebbe senz'altro contribuire a ridurre la glucotossicità che ha una grande influenza sulla funzione beta-cellulare. A tale riguardo, sono da sottolineare i potenziali vantaggi dell'associazione degli SGLT2 con la terapia insulinica, riportati in una recente meta-analisi⁽⁴⁸⁾.

È sempre però importante ricordare che, come molti dei farmaci a nostra disposizione, anche gli SGLT2 inibitori presentano dei potenziali svantaggi, dalle infezioni genitali alla più temibile seppur rara chetoacidosi euglicemica, che vanno minimizzati con il loro corretto uso.

Idealmente, l'intensificazione della terapia del diabete si dovrebbe basare sull'identificazione nel singolo soggetto del contributo dei molteplici difetti fisiopatologici che sottendono la patologia, per assegnare il farmaco giusto al paziente giusto. Nella pratica clinica, tuttavia, per intensificare precocemente e senza inerzia la terapia del diabete di tipo 2 è necessario fenotipizzare correttamente il paziente e perseguire l'obiettivo di raggiungere il target glicemico più basso possibile, nel minor tempo possibile, preservando la funzione beta-cellulare il più a lungo possibile e nel massimo della sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuccinardi F, Ceriello A. "Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT 2 inibitori. *JAMD* 19:228-235, 2016.
2. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58:773-95, 2009.

3. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1535-40, 2004.
4. Monografie Annali AMD-Annali monoterapia insulinica 2005-2011.
5. Monografie Annali AMD-Focus on cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2.
6. Schwab P, Saundankar V, Bouchard J, Wintfeld N, Suehs B, Moretz C, Allen E, DeLuzio A. Early treatment revisions by addition or switch for type 2 diabetes: impact on glycemic control, diabetic complications, and healthcare costs. *BMJ Open Diabetes Res Care* 18;4(1):e000099, 2016. doi:10.1136/bmjdr-2015-000099. eCollection 2016.
7. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 14:810-20, 2012.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 12;352:837-53, 1998.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-89, 2008.
10. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. www.standardsitaliani.it.
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 36(suppl 1), 2016.
12. Felton AM, LaSalle J, McGill M; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Treatment urgency: The importance of getting people with type 2 diabetes to target promptly. *Diabetes Res Clin Pract* 117:100-103, 2016.
13. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 52:102-110, 2003.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-43, 2006.
15. Russo GT, Giorda CB, Cercone S, Nicolucci A, Cucinotta D; BetaDecline Study Group. Factors associated with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the BETADECLINE study. *PLoS One* 27;9(10):e109702. doi, 2014. 10.1371/journal.pone.0109702.
16. Giorda CB, Russo GT, Cercone S, De Cosmo S, Nicolucci A, Cucinotta D. Incidence and correlated factors of beta cell failure in a 4-year follow-up of patients with type 2 diabetes: a longitudinal analysis of the BETADECLINE study. *Acta Diabetol* 53:761-7, 2016.
17. Bonora E. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:74-83, 2008.
18. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 6, 2016. doi: 10.1111/dom.12785. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27598833.