

È tempo per una terapia combinata da subito nel diabete tipo 2?



F. Tuccinardi¹, A. Ceriello²
francot@tiscali.it

¹UOC Diabetologia ed Endocrinologia P.O. Gaeta; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona

Parole chiave: Terapia combinata, Diabete mellito tipo 2, Trattamento precoce, Approprietezza
Keywords: Combination therapy, Diabetes mellitus type 2, Early treatment, Appropriateness

Il Giornale di AMD, 2015;18:5-7

Riassunto

Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano l'uso della metformina come primo farmaco in monoterapia per la cura del diabete tipo 2 con l'indicazione ad aggiungere un secondo farmaco solo al fallimento della metformina. Questo tipo di approccio non riesce ad intervenire sui diversi difetti patogenetici del diabete tipo 2 e può non garantire un raggiungimento del target ideale di HbA1c per lungo tempo. Inoltre per un problema di inerzia terapeutica spesso l'aggiunta di un secondo farmaco è ritardata nel tempo consentendo lunghi periodi di iperglicemia che condizionano la comparsa delle complicanze croniche. Una terapia di combinazione dall'inizio del trattamento del DMT2 permetterebbe di effettuare un trattamento di tipo patogenetico tale da produrre un risultato di maggiore efficacia sul controllo glicemico e più duraturo nel tempo.

Summary

National and international guidelines recommend the use of metformin as the first drug in monotherapy for the treatment of type 2 diabetes with an indication to add a second drug only to the failure of metformin. This approach fails to take action on different pathogenetic defects of type 2 diabetes and can not ensure the achievement of the ideal target of HbA1c for a long time. In addition to a problem of therapeutic inertia often the addition of a second drug is delayed in time by allowing long periods of hyperglycemia that affect the appearance of chronic complications. A combination therapy since from the start of the treatment of DMT2 allow to perform a treatment of type pathogenetic such as to produce a result of greater efficacy on glycemic control and longer lasting in time.

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia complessa ad eziopatogenesi multifattoriale ed eterogenea, cui contribuiscono sia una insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici sia alterazioni della secrezione insulinica. È noto che al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 c'è una funzionalità beta cellulare ridotta del 50% ma ci sono evidenze che dimostrano che la ridotta funzione beta cellulare è presente in modo importante già nella fase di IGT⁽¹⁾. La progressiva perdita di funzionalità può essere influenzata da diversi fattori tra cui sicuramente l'iperglicemia cronica gioca un ruolo importante. Altri meccanismi intervengono nella patogenesi del diabete tipo 2 come l'aumento della lipolisi,

l'iperglucagonemia, la ridotta risposta incretinica, l'aumentato riassorbimento renale del glucosio e l'insulino-resistenza a livello cerebrale⁽²⁾. La conoscenza di questi meccanismi patogenetici multifattoriali "imporrebbe" un approccio terapeutico mirato a correggere a far rientrare i vari fattori patogenetici al di là dell'obiettivo riduzione della HbA1c. L'uso da subito di farmaci in combinazione potrebbe essere utile a correggere i difetti fisiopatologici multipli.

L'approccio terapeutico attuale è un approccio a "stepwise" cioè si inizia con la modifica dello stile di vita poi con farmaco titolato sino alla massima dose tollerata e se questo "fallisce" si aggiunge volta per volta un altro farmaco. La grande maggioranza (se non la totalità) delle linee guida raccomanda l'uso della metformina come primo farmaco per la terapia del diabete tipo 2 e solo al fallimento di questa indicano la possibilità di aggiungere un secondo farmaco. Dallo studio UKPDS emerge con chiarezza che la monoterapia, indipendentemente dal tipo di intervento, è destinata a fallire in tempi brevi. Infatti dopo 3 anni solo il 23% dei pazienti è in terapia solo dietetica, il 44% con solo metformina ed il 45% con sulfoniluree, percentuali che diventano rispettivamente dell'11%, 13% e 21% dopo 9 anni⁽³⁾.

L'ADOPT è uno studio internazionale multicentrico, condotto in doppio cieco su 4360 diabetici mai trattati precedentemente con farmaci e con diagnosi recente (meno di 3 mesi) di diabete di tipo 2 che ha dimostrato un'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia a 5 anni del 15% con il rosiglitazone, del 21% con la metformina e del 34% con la glibenclamide⁽⁴⁾.

Altro problema importante legato all'approccio stepwise è rappresentato dalla *inerzia terapeutica*, cioè da lunghi intervalli di tempo che ciascun medico impiega per aggiungere il secondo o il terzo farmaco davanti al sopraggiunto scompenso. Numerosi studi osservazionali, sia trasversali che prospettici, confermano che il problema dell'inerzia terapeutica assume particolare rilievo nei soggetti con DMT2, anche se in cura presso strutture specialistiche. Dai dati della letteratura infatti si evidenzia che il tempo che intercorre tra il riscontro di valori di HbA1c >8% e la modifica della terapia è di 14 mesi per la metformina, di 20 mesi per la sulfoniluree e di ben 23 mesi per i diabetici in trattamento con associazione sulfoniluree e metformina⁽⁵⁾. Su 600 pa-

zienti seguiti presso il Massachusetts General Hospital con valori di HbA1c non al target, solo nel 50% dei casi veniva intensificata entro un anno la terapia⁽⁶⁾.

È oggi scientificamente condivisa la teoria che la diagnosi clinica di diabete sia preceduta da una fase asintomatica di malattia della durata variabile di diversi anni, e caratterizzata da alterazioni lievi della glicemia, da insulino-resistenza e da precoce decremento della capacità secretoria insulinare. Durante questi anni, l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia⁽⁶⁾. Nathan, in un editoriale riporta che, dal momento che la diagnosi del DMT2 è piuttosto tardiva, le modifiche dello stile di vita vengono di fatto consigliate almeno dopo 4 anni dalla reale comparsa del diabete. In questo modo la prescrizione del farmaco in monoterapia avverrebbe dopo circa 7 anni dall'esordio, dell'associazione dopo 10 anni e dell'insulina dopo ben 16 anni. Questo lungo periodo di ritardo sull'intervento terapeutico che determina una cronica iperglicemia è la causa della comparsa delle complicanze croniche⁽⁷⁾.

Razionale per un trattamento combinato precoce e evidenze

A fronte di questo approccio terapeutico "stepwise" ci sono sempre più evidenze del vantaggio di un trattamento di tipo fisiopatologico con la combinazione di più farmaci da subito. Una metanalisi di 15 studi randomizzati controllati ha confrontato gli effetti su riduzione di HbA1c, glicemia a digiuno, percentuale di soggetti che raggiungono il target di emoglobina glicata < 7% ed ipoglicemia, in pazienti che iniziano una terapia di combinazione rispetto a chi prende solo metformina. I risultati dimostrano che la terapia di combinazione riduce con significatività statistica il valore della glicata, la glicemia a digiuno e aumenta la percentuale di soggetti che raggiungono il target di emoglobina glicata < 7%. Inoltre l'aumento della percentuale di ipoglicemia nel gruppo a trattamento combinato non è significativa quando dall'associazione si escludevano SU e glinidi⁽⁸⁾. In uno studio randomizzato controllato 147 pazienti diabetici tipo 2 neo diagnosticati venivano trattati con una terapia di combinazione iniziale con metformina (1000-2000 mg/d) + pioglitazone (15-45 mg/d) + exenatide (5-10 µg BID) (Tripla Terapia, n = 71) o con dosi crescenti di metformina (1000-2000 mg/d) seguita da sequenziale aggiunta di glipizide (5-20 mg/d) e quindi di insulina basale per mantenere una HbA1c < 6.5% (Terapia convenzionale, n = 76).

Questo studio ha dimostrato che in soggetti in triplice terapia iniziale l'emoglobina glicata si era ridotta da 8.6 a 6.1% dopo sei mesi e era rimasta stabile a 6.1% a 24 mesi. Nel gruppo in Terapia Convenzionale HbA1c era scesa a 6.1% a 6 mesi ma era salita a 6.6% a 24 mesi (p < 0.01). Inoltre i pazienti nel gruppo a Terapia Convenzionale non erano riusciti a raggiungere il target di emoglobina glicata < 6.5% (46 vs 22%, p < 0.0001)⁽⁹⁾. Uno studio RC della durata di 24 settimane ha confron-

tato l'effetto sulla riduzione della HbA1c in soggetti con diabete tipo 2 *drug-naive* in trattamento combinato con vildagliptin 50 mg più metformina 100 BID o vildagliptin 50 mg più metformina 500 BID o in trattamento con vildagliptin 50 BID in monoterapia o con metformina 1000 BID in monoterapia. La riduzione della HbA1c è stata rispettivamente di -1.8%, -1.6%, -1.1%, -1.4% a parità di effetti collaterali e ipoglicemia nei diversi gruppi⁽¹⁰⁾. Un ulteriore studio RC è stato condotto per 26 settimane in pazienti diabetici tipo 2 *drug-naive* per valutare l'effetto di una terapia combinata iniziale con alogliptin più pioglitazone verso gli stessi farmaci non in combinazione. Il gruppo che otteneva una migliore riduzione della HbA1c era il gruppo in terapia combinata alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e il 63% dei pazienti di questo gruppo riuscivano ad ottenere il target di HbA1c < 7%⁽¹¹⁾.

Un approccio con terapia combinata da subito per il trattamento del diabete tipo 2 è suffragata da numerose evidenze scientifiche che dimostrano un miglior controllo metabolico nel tempo e una migliore aderenza al trattamento.

Utilità di farmaci in combinazione fissa

Una delle osservazioni più frequenti che vengono poste quando si parla di terapia combinata con più farmaci da subito per il trattamento del DM2 è il problema delle troppe pillole e dalla scarsa compliance del paziente che già è costretto ad assumere molti farmaci per le comorbidità. Un aiuto alla soluzione di questo problema viene dalla possibilità di utilizzare farmaci in combinazione fissa (FDCs) che sicuramente migliorano l'aderenza del paziente al trattamento e riducono il peso dei troppi farmaci.

Sempre più evidenze dimostrano che la biodisponibilità dei farmaci in FDCs e quella dei farmaci in combinazione con singoli farmaci è equivalente. Anche l'efficacia e la tollerabilità sembrano essere uguali sia con FDCs che con duplice terapia. Analisi retrospettive hanno suggerito però che FDCs può migliorare l'aderenza alla terapia, presumibilmente come risultato della riduzione del numero di compresse, e una migliorata aderenza può sicuramente migliorare il controllo glicemico^(12,13). In uno studio in cui i pazienti assumevano gliburide e metformina in combinazione fissa vs combinazione con singoli farmaci, la combinazione fissa era associata ad una maggiore aderenza (84% vs 76%) e con la dose fissa si utilizzavano dosi inferiori di farmaco e si otteneva una migliore riduzione di HbA1c (-2,02 vs -1,49) dopo sei mesi di terapia⁽¹⁴⁾.

In uno studio retrospettivo di coorte che ha utilizzato la banca dati del Texas Medicaid i soggetti che assumevano combinazione in dose fissa avevano maggiore aderenza rispetto a chi faceva terapia combinata ma con farmaci separati (79% vs 72%) e quelli che passavano dai farmaci in combinazione singola a farmaci in combinazione fissa aveva un aumento della aderenza del 12,4%⁽¹⁵⁾.

Inoltre, poiché attualmente sono disponibili FDCs in diverse formulazioni con due o più dosaggi del farmaco

e dei farmaci in combinazione, la combinazione fissa offre oggi anche un certo grado di flessibilità di dosaggio.

In conclusione, sempre più evidenze dimostrano che una combinazione iniziale di più farmaci può rappresentare la scelta più efficace per il controllo metabolico nel T2DM. Questa scelta, peraltro non ancora contemplata nelle linee guida in attesa di più solide evidenze, è fondata su un approccio terapeutico di tipo fisiopatologico in cui differenti farmaci con differenti meccanismi d'azione riescono a correggere sia l'insulino-resistenza sia il deficit funzionale beta cellulare. Questa azione combinata si traduce, come si evince dalle evidenze, in un migliore e più duraturo controllo della HbA1c. Inoltre la terapia combinata consente la possibilità di ridurre del dosaggio dei singoli farmaci riducendo così gli effetti collaterale indesiderati.

Conflitto di interessi: nessuno.

Tabella 1. Razionale per una terapia combinata iniziale nel diabete tipo 2. Da Bernard Zinman, modificata⁽¹⁶⁾.

Ottenere una significativa caduta in tempi rapidi della glicemia.
Evitare il problema della inerzia terapeutica associata all'approccio terapeutico a "stepwise".
Potenzialità della terapia di combinazione dall'inizio di migliorare la funzione beta cellulare.
Intervento complementare con più meccanismi d'azione.
Possibilità di ridurre il dosaggio dei farmaci di combinazione con riduzione degli eventi avversi.

BIBLIOGRAFIA

- Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 47:31-39, 2004.
- De Fronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58(4):773-795, 2009.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 281: 2005-12, 1999.
- 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* 355: 2427-2443, 2006.
- Bown GB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1535-40, 2004.
- Grant RW, Cagliero E, Dubey AK. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabet Med* 21:50-55, 2004.
- Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 347:1342-9, 2002.
- Phung O J, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak S N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16:410-417, 2014.
- Abdul-Ghani MA, Puckett C, Adams J, Cersosimo E, Triplitt C, De Fronzo RA. Initial Triple Combination Therapy is Superior to Stepwise Add-On Conventional Therapy in Newly Diagnosed T2DM. *Diabetes* 62 (suppl1): ADA President's Oral Session I, 2013.
- Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes-Metab* 11:506-515, 2009.
- Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(11):2406-8, 2010.
- Blonde L, San Juan ZT. Fixed-Dose Combinations for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther* 29(1): 1-13, 2012.
- Blonde L, Juan ZT, Bolton P. Fixed-Dose Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 4: 1-32, Nov 2014.
- Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 5:424-431, 2003.
- Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for anti-diabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *30(10): 1893-907, 2008.*
- Zinman B. Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: Is it ready for prime time? *Am J Med.* 124(1 Suppl):S19-34, 2011.

