

## Il trattamento del diabete oggi: una eccitante confusione

### Diabetes treatment today: an exciting confusion

A. Ceriello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: [antonio.ceriello@hotmail.it](mailto:antonio.ceriello@hotmail.it)

Il diabete sta crescendo in tutto il mondo, così come le sue complicanze, in particolare le complicanze cardiovascolari<sup>(1)</sup>.

A causa dei requisiti della Food and Drug Administration, con l'obiettivo di confermare la sicurezza di qualsiasi nuovo farmaco per la gestione dell'iperglicemia, numerosi studi hanno dimostrato l'utilità di due classi di farmaci, gli agonisti dei recettori del GLP-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del trasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2i), nel ridurre il MACE a tre punti (una combinazione di infarto miocardico non fatale, ictus e morte cardiovascolare), ricovero per insufficienza cardiaca e nefropatia nel diabete di tipo 2 (T2DM)<sup>(2)</sup>. Questa evidenza è stata ripresa dalle recenti linee guida per la gestione di T2DM, apparentemente offrendo una facile raccomandazione su come prevenire queste tre condizioni<sup>(3,4)</sup>.

La realtà è che questo nuovo entusiasmante scenario, dove per la prima volta è possibile controllare contemporaneamente l'iperglicemia e il rischio di diverse gravi complicanze nel TD2, risulta abbastanza confuso.

Il recente consenso ADA-EASD sulla "Gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2" (in seguito denominato Consensus) contiene importanti aggiornamenti sull'uso di GLP-1RA e SGLT-2i in base al rischio cardiovascolare di una persona con T2DM<sup>(4)</sup>.

In qualche modo, la Consensus concorda con le recenti Linee Guida ESC sviluppate in collaborazione con l'EASD che suggeriscono che non solo le persone con diabete e malattie cardiovascolari accertate (CVD) ma anche quelle ad alto rischio di CVD dovrebbero essere trattate con un GLP-1RA o un SGL-2i, indipendentemente dal livello di HbA1c<sup>(3)</sup>.

Tuttavia, mentre l'approccio terapeutico nelle persone con T2DM già trattate per l'iperglicemia è ben definito, l'approccio terapeutico in quelli che iniziano una terapia ipoglicemizzante rimane incerto.

In base al rischio di CVD / CVD accertato, ci sono tre diverse condizioni per scegliere e iniziare la terapia in una persona con T2DM: (a) quando il cambiamento di stile di vita non è sufficiente, la persona è libera da CVD e non ad alto rischio per CVD, (b) quando il cambiamento di stile di vita non è sufficiente e la persona è ad alto rischio per CVD o (c) quando T2DM viene scoperto dopo un evento cardiovascolare acuto o già accertato.

Nella Consensus si suggerisce la possibilità di iniziare con una terapia combinata nella situazione di una persona T2DM ancora non trattata, ma questa raccomandazione rimane indefinita<sup>(4)</sup>. Le linee guida ESC sono abbastanza chiare: iniziare con uno di questi farmaci cardiopro-



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** A. Ceriello (AMD) (2020). Il trattamento del diabete oggi: una eccitante confusione. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.08

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** February, 2020

**Accepted** March, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Ceriello. This is an open access article edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

tettivi e aggiungere metformina in presenza di scarso controllo glicemico<sup>(3)</sup>.

Mentre si può concordare sul fatto che nella situazione sopra menzionata (a) la metformina può essere la prima scelta e, probabilmente, una terapia di combinazione con qualsiasi altro farmaco anti-iperlipidico, potrebbe essere l'opzione giusta, le situazioni (b) e (c) rimangono indefinite nella Consensus e, probabilmente, necessitano di maggiori dettagli nelle linee guida ESC. Nella Consensus la terapia iniziale dovrebbe essere la metformina e quindi l'aggiunta di un GLP-1RA o di un SGLT-2i dovrebbe essere successivamente presa in considerazione. Le prove a sostegno dell'uso della metformina come prima e unica terapia nel caso di una CVD accertata o di una situazione ad alto rischio per la CVD sono evidentemente troppo deboli. Si basano sull'analisi di un sottogruppo di pazienti trattati con metformina nell'UKPDS<sup>(5)</sup> e non sono supportate da alcune meta-analisi<sup>(6,7)</sup>. Pertanto, nel caso di mantenere solo un farmaco come terapia iniziale, il suggerimento di utilizzare un GLP-1RA o un SGLT-2i, come prima scelta, anziché metformina, sembra più supportato dalle evidenze, come suggerito dalle linee guida ESC<sup>(3)</sup>. Tuttavia, l'opzione alternativa suggerita dalla Consensus, di partire con una combinazione che include metformina e GLP-1RA o SGLT-2i, sembra più convincente, ma dovrebbe essere meglio chiarita<sup>(4)</sup>.

La malattia cardiovascolare è la principale causa di mortalità nel diabete<sup>(1)</sup>, tuttavia non possiamo dimenticare quanto sia importante anche evitare le complicanze microvascolari di questa malattia e come un controllo glicemico ottimale precoce e continuo rimanga la strategia migliore per questo risultato<sup>(9)</sup>. Inoltre, le evidenze suggeriscono che un controllo glicemico precoce ottimale può avere un impatto non solo sulle complicanze microvascolari a lungo termine, ma anche sulle malattie cardiovascolari<sup>(8)</sup>. Questo fenomeno è stato definito "Memoria Metabolica" o "Effetto Legacy"<sup>(9)</sup>. Pertanto, sembra che sia tempo di armonizzare sia l'approccio glucosico quello cardio-centrico, quale migliore strategia per ridurre la comparsa di tutti i tipi di complicanze del diabete<sup>(10)</sup>. Tuttavia, sebbene sembri ormai opportuno che iniziare direttamente con una terapia di combinazione nel T2DM non ancora trattato possa costituire una valida opzione<sup>(10)</sup>, ancora una volta quale tipo di combinazione scegliere non è facile.

Le analisi dei sottogruppi in pazienti trattati con o senza metformina come terapia di base sono disponibili solo per alcuni degli studi, in particolare per EMPA-REG OUTCOME, per CANVAS e per Harmony Outcomes<sup>(11-13)</sup>. Nessuno di questi dati suggerisce che

il beneficio del rispettivo farmaco dipenda dall'uso della metformina in background, al contrario, sia nell'EMPA-REG OUTCOME<sup>(11)</sup> che nel CANVAS<sup>(12)</sup> si è evidenziato la possibilità che la metformina possa addirittura ridurre il beneficio fornito da l'altro farmaco sulle complicanze.

In aggiunta c'è una situazione ancora indefinita su quando usare correttamente l'SGLT-2i in presenza di nefropatia diabetica<sup>(14)</sup>. Studi e linee guida suggeriscono di utilizzare questa classe di farmaci per proteggere il rene, in particolare quando la funzione renale è già diminuita<sup>(2,3)</sup>. Il problema è che quando usato in quest'ultima condizione, l'SGLT-2i in parte perde la sua azione anti-iperlipidica<sup>(14)</sup>.

In conclusione, oggi viviamo un'era molto eccitante, in cui offriamo alle persone con diabete diverse opzioni innovative per prevenire le drammatiche complicanze della malattia e quindi garantire loro una migliore qualità della vita, probabilmente il risultato più importante del trattamento di qualsiasi malattia. Tuttavia, l'intera situazione richiede un migliore chiarimento e, si spera, un'armonizzazione delle Linee Guida per il trattamento del diabete<sup>(15)</sup>.

## Bibliografia

1. Saeed P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R, on behalf of the IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2035 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 9th edition. *Diab Res Clin Pract* 157: 107843, 2019.
2. Praticchizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, Ceriello A. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol* 26:73-80, 2019.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 202041:255-323, 2019.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487-493, 2020.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
6. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 60:1620-1629, 2017.

7. Zhang K, Yang W, Daia H, Denga Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 160:108001, 2020.
8. Valensi P, Prévost G, Schnell O, Standl E, Ceriello A. Targets for blood glucose: What have the trials told us. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2\_suppl):64-72.
9. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 94:410-415, 2009.
10. Prattichizzo F, La Sala L, Ceriello A. Two drugs are better than one to start T2DM therapy. *Nat Rev Endocrinol* 16:15-16, 2020.
11. Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy? *Diabetes Obes Metab.* Dec 2. doi: 10.1111/dom.13938, 2019.
12. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Barrett TD, Shaw W, Desai M, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 138:458-468, 2018.
13. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392:1519-1529, 2018.
14. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P, Leoncini G, Mirijello A, Bonino B, Pontremoli R. Impact of CVOTs in primary and secondary prevention of kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* 157:107907, 2019.
15. Marx N, Rydén L, Brosius F, et al Proceedings of the Guideline Workshop 2019 – Strategies for the Optimization of Guideline Processes in Diabetes, Cardiovascular Diseases and Kidney Diseases. *Diab Res Clin Pract* doi.org/j.diabres.2020.108092.