

# Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

## Terapia combinata alla diagnosi del diabete mellito tipo 2

### Partecipanti

**Edoardo Mannucci**

Servizio di Diabetologia, Cardiologia e Medicina Geriatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

**Giovanni Annuzzi**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

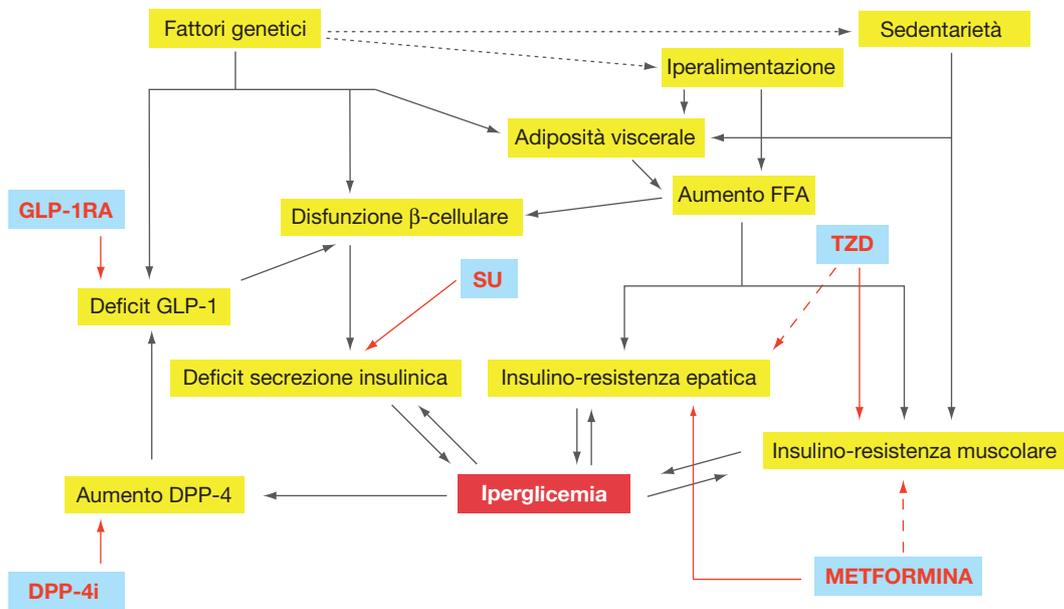
### 1) È conveniente la terapia *ab initio* con metformina e sulfoniluree?

■) **Edoardo Mannucci:** l'impiego combinato di basse dosi di due farmaci che possiedono meccanismi d'azione complementari dovrebbe consentire, in linea teorica, di ottenere un'efficacia simile alla terapia con un solo farmaco a dose piena, con una ridotta incidenza di effetti collaterali. A questo riguardo, i meccanismi d'azione della metformina (insulino-sensibilizzante) e delle sulfoniluree (stimolatori della secrezione insulinica) sono certamente distinti e complementari (Figura 1), tanto che gli effetti terapeutici risultano essere additivi. Trial clinici controllati (peraltro non numerosi) hanno mostrato che basse dosi di metformina e glibenclamide in combinazione hanno un'efficacia sull'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) pari alla dose piena dell'uno o dell'altro farmaco (1). Riguardo agli effetti collaterali, la terapia combinata a basse dosi si associa a una minor incidenza di disturbi gastrointestinali rispetto alla dose piena di metformina. Il rischio di ipoglicemie è analogo a una dose piena di glibenclamide, mentre l'incremento ponderale è meno marcato che con la sola sulfonilurea. La combinazione a basse dosi, quindi, comporta gli stessi effetti collaterali della glibenclamide, seppur con minor aumento di peso, cui si aggiungono i disturbi gastrointestinali da metformina, sebbene meno marcati che con questo farmaco a piena dose (Tabella 1).

Inoltre, occorre ricordare che nello *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) la monoterapia con metformina è stata associata a una riduzione della mortalità, mentre la terapia combinata con metformina e sulfoniluree ha comportato un aumento della mortalità cardiovascolare (2). Successivi studi epidemiologici hanno confermato tale possibile rischio (3, 4). L'insieme delle evidenze attualmente disponibili, quindi, sconsiglia l'impiego della combinazione di metformina e sulfoniluree a basse dosi come terapia di prima istanza nel diabete tipo 2 (DMT2).

■) **Giovanni Annuzzi:** il trattamento del DMT2 è fondato sulla modifica dello stile di vita comprendente un adeguato livello di attività fisica regolare e una alimentazione corretta. Se gli obiettivi glicemici non sono raggiunti è necessario aggiungere la terapia farmacologica. In presenza di sovrappeso/obesità il farmaco di prima scelta è la

Figura 1 **Patogenesi del diabete tipo 2 e meccanismo d'azione dei farmaci ipoglicemizzanti**



TZD: tiazolidinedioni; DPP-4i: inibitori della DPP-4; GLP-1RA: agonisti recettoriali del GLP-1; SU: sulfoniluree

Tabella 1 **Vantaggi e svantaggi del trattamento alla diagnosi del diabete tipo 2 di varie associazioni di farmaci ipoglicemizzanti rispetto alla monoterapia con metformina**

Associazione	Vantaggi	Svantaggi
Met + sulfonilurea	Minori disturbi gastrointestinali* Maggiore efficacia**	Ipoglicemie Aumento di peso Rischio cardiovascolare (?)
Met + glitazonici	Minori disturbi gastrointestinali* Maggiore efficacia** Preservazione funzione $\beta$	Aumento di peso Rischio di scompenso cardiaco Rischio cardiovascolare (?) Rischio di fratture Costo
Met + DPP-4i	Minori disturbi gastrointestinali* Maggiore efficacia** Preservazione funzione $\beta$ (?)	Limitata esperienza clinica Costo
Met + GLP-1RA	Riduzione di peso Maggiore efficacia** Preservazione funzione $\beta$	Limitata esperienza clinica Maggiore incidenza di nausea Somministrazione sottocutanea Costo
Met + insulina	Maggiore efficacia Minori disturbi gastrointestinali*	Ipoglicemie Aumento di peso Somministrazione sottocutanea Necessità monitoraggio glicemico Costo

Met: metformina; DPP-4i: inibitori della DPP-4; GLP-1RA: agonisti recettoriali del GLP-1

\* Solo utilizzando dosi ridotte di metformina

\*\*Solo utilizzando dose piena di metformina

metformina. Il razionale per questa indicazione è che nell'UKPDS la metformina è stata efficace nel ridurre le complicanze sia micro sia macrovascolari a pari livello di controllo glicemico rispetto agli altri farmaci, ma inducendo un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di incremento ponderale. Le recenti raccomandazioni della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dell'*American Diabetes Association* ADA (5) suggeriscono di associare il trattamento con metformina alle modifiche comportamentali riguardanti dieta e attività fisica sin dal momento della diagnosi di diabete, in considerazione del fatto che l'intervento sullo stile di vita, in genere, non ha successo. Su questo aspetto vanno fatte alcune considerazioni. In una larga casistica tedesca il 38,1% dei pazienti era trattato con dieta ed esercizio fisico e senza farmaci, una percentuale doppia di quella riscontrata in un precedente studio effettuato prima dell'istituzione di programmi speciali nazionali sulla gestione della malattia, tesi a una diagnosi più precoce di DMT2 e a una maggiore implementazione di dieta ed esercizio fisico (6). Questo indica che, con un maggiore impegno di risorse, una significativa proporzione di pazienti potrebbe essere trattata con misure non farmacologiche, la cui efficacia è stata ampiamente dimostrata in termini di correzione delle alterazioni metaboliche ma anche della mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti con DMT2.

In contrapposizione al tradizionale approccio graduale al trattamento del DMT2, alcune organizzazioni internazionali, tra cui la *Canadian Diabetes Association* (7) e un gruppo multidisciplinare, il *Global Partnership for Effective Diabetes Management* (8), hanno suggerito l'impiego precoce di una terapia combinata allo scopo di un più rapido raggiungimento degli obiettivi glicemici con un regime terapeutico basato sui meccanismi fisiopatologici.

Il motivo principale dell'associazione fin dal momento della diagnosi di una sulfonilurea sarebbe legato al suo marcato effetto sui livelli di glicemia (riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> di 1-1,5%). Tuttavia, le sulfoniluree hanno un rilevante effetto ipoglicemizzante all'inizio del trattamento, ma anche una elevata incidenza di fallimento secondario. Nello studio *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) (9) la percentuale di fallimento (glicemia a digiuno confermata superiore a 180 mg/dL) della glibenclamide in monoterapia a 5 anni è stata del 34% rispetto al 15% del rosiglitazone e al 21% della metformina. Similmente, nell'UKPDS il fallimento secondario si è verificato più rapidamente nei pazienti randomizzati a glibenclamide rispetto a quelli randomizzati a metformina (10). Sebbene alcuni studi abbiano mostrato differenze tra diverse sulfoniluree per quanto riguarda i tempi di insorgenza del fallimento secondario, questo fenomeno sembra riguardare tutti i farmaci appartenenti a questa classe.

Un altro razionale per l'associazione metformina/sulfonilurea è che essa permetterebbe di ridurre le dosi dei due farmaci e quindi l'incidenza degli effetti collaterali. Tuttavia, lo scopo della terapia combinata è quello di intensificare gli effetti e, pertanto, devono essere utilizzate dosi non ridotte dei due farmaci. In questo caso, l'associazione metformina + sulfonilurea è effettivamente più efficace nel ridurre la glicemia e l'HbA<sub>1c</sub> nei pazienti con DMT2, ma con un significativo aumento degli episodi di ipoglicemia rispetto alla sulfonilurea in monoterapia (11). La potenziale rilevanza clinica delle ipoglicemie sul rischio cardiovascolare è stata messa in risalto recentemente dai risultati degli studi *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VA-DT) che non hanno evidenziato riduzioni degli eventi cardiovascolari con un trattamento intensivo che, rispetto a uno convenzionale, ha prodotto una significativa riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>. In questi studi, come atteso, si è osservata una maggiore incidenza di episodi di ipoglicemia che, in pazienti ad alto rischio, possono avere effetti cardiovascolari deleteri.

Un altro importante effetto indesiderato delle sulfoniluree è senz'altro l'aumento di peso che non è completamente annullato dall'associazione con la metformina. Con l'impiego delle sulfoniluree alla diagnosi di diabete, l'incremento ponderale sarà ancor più clinicamente rilevante in quanto più precoce e quindi di maggiore durata, oltretutto coinvolgendo un maggior numero di pazienti.

In ogni caso, le uniche evidenze disponibili da studi di intervento sul rischio di complicanze con l'utilizzo della combinazione sono quelle dello studio UKPDS, nel quale la metformina è stata aggiunta precocemente in un sottogruppo di pazienti non compensati (glicemia >106 mg/dL) con la sola sulfonilurea. L'associazione non ha mostrato alcun vantaggio sulle complicanze micro e macroangiopatiche rispetto alla sulfonilurea da sola; si è osservata, invece, una maggiore mortalità legata sia al diabete sia a tutte le cause (2).

Pertanto, sulla base dei dati esistenti, non sembrano esserci indicazioni all'utilizzo della terapia combinata metformina-sulfonilurea precocemente alla diagnosi del DMT2.

## 2) È conveniente la terapia *ab initio* con metformina e tiazolidinedioni?

▣) **Edoardo Mannucci:** sia la metformina sia i tiazolidinedioni hanno un effetto insulino-sensibilizzante; la loro azione avviene però secondo meccanismi molecolari distinti, per cui gli effetti terapeutici sono additivi. Pertanto, la combinazione è possibile e viene ampiamente impiegata nella pratica clinica per il trattamento del fallimento alla monoterapia con metformina.

Contrariamente a quanto accade con le sulfoniluree, l'aggiunta dei tiazolidinedioni alla metformina non comporta alcun rischio ipoglicemico. Essa è invece in grado di migliorare il livello di compenso glicometabolico. I tiazolidinedioni si sono dimostrati capaci di prevenire il declino della funzione  $\beta$ -cellulare caratteristico della storia naturale del DMT2 (9) grazie, probabilmente, a un effetto anti-apoptotico diretto a livello insulare. Pertanto, l'impiego precoce di tali farmaci, sin dalla diagnosi, in aggiunta alla metformina, appare razionale ai fini del controllo metabolico a lungo termine. Infatti, aggiungendo un tiazolidinedione (magari a basse dosi) alla metformina, sin dalla diagnosi, ci dovremmo attendere una maggior preservazione della capacità di secrezione insulinica e quindi un miglior controllo metabolico anche a distanza di molti anni. I trial disponibili hanno mostrato che la combinazione di metformina e tiazolidinedioni *ab initio* è efficace e ben tollerata in confronto alla monoterapia con ciascuno dei due farmaci (12); peraltro, ad oggi, non sono disponibili studi a lungo termine.

La relativa scarsità di dati rende difficile valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia combinata con metformina e tiazolidinedioni, rispetto alla monoterapia con metformina, nei pazienti che iniziano una terapia farmacologica per il DMT2. Ancor più difficile è la valutazione del rapporto costo/beneficio che richiederebbe la disponibilità di dati di farmaco-economia, oltre che delle valutazioni cliniche su efficacia e sicurezza a lungo termine. A proposito dei costi, occorre comunque tenere conto che i brevetti relativi ai tiazolidinedioni hanno una durata limitata e che i pazienti che iniziano oggi una terapia combinata potrebbero comportare costi assai inferiori a quelli attuali entro pochissimi anni.

▣) **Giovanni Annuzzi:** il razionale per la terapia combinata metformina-glitazonico fin dall'inizio è che questi farmaci agiscono con meccanismi diversi e complementari sull'insulino-resistenza. Inoltre, l'aggiunta del glitazonico può migliorare la funzione  $\beta$ -cellulare e accrescere l'effetto ipoglicemizzante senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Recentemente è stata sostenuta la necessità di intervenire con una terapia combinata (metformina, glitazonico, exenatide) non solo alla diagnosi del diabete, ma anche nelle fasi più precoci di alterata glicemia a digiuno (IFG) e ridotta tolleranza al glucosio (IGT), con lo scopo di agire su tutti i principali fattori patogenetici (De Fronzo, Congresso SID 2008, ADA 2008). Il razionale proposto per questo approccio patogenetico è che in questa fase della malattia la secrezione insulinica non è completamente compromessa e, quindi, potenzialmente preservabile mentre, d'altro canto, vi sono già evidenze dell'avvenuta comparsa delle complicanze croniche.

L'utilizzo dei tiazolidinedioni al momento della diagnosi del diabete impone alcune considerazioni.

Innanzitutto, gli effetti a lungo termine della correzione farmacologica dell'insulino-resistenza potrebbero essere clinicamente meno rilevanti che nelle fasi precedenti della malattia in quanto, al momento della diagnosi di diabete, il livello di insulino-resistenza è generalmente già massimale. Una considerazione importante riguarda il notevole incremento di peso indotto dai glitazonici che non è completamente annullato dalla associazione con la metformina. Tenendo conto che oltre l'80% dei pazienti con DMT2 è in sovrappeso, l'uso precoce e quindi più prolungato del glitazonico rende ancora più problematica la gestione clinica dell'aumento di peso.

Un altro aspetto importante riguarda il rischio cardiovascolare. Il DMT2 è una condizione che necessita di trattamento per il suo elevato rischio di gravi complicanze micro e macrovascolari e la malattia cardiovascolare è la principale causa di morte nei pazienti diabetici. In molti casi la diagnosi di diabete viene effettuata molti anni dopo il suo esordio (13) quando sono talvolta già presenti i segni delle complicanze croniche non solo microangiopatiche, ma anche macroangiopatiche, come osservato nel *Nurses' Health Study* nel quale il rischio cardiovascolare era molto elevato già prima della diagnosi clinica di DMT2 (14).

Pertanto, dobbiamo tener conto che con l'aggiunta di un glitazonico si cerca di trattare in modo più aggressivo il diabete con l'obiettivo primario di contrastare le complicanze croniche e lo si fa con dei farmaci i cui effetti cardiovascolari non sono ancora ben definiti e che sono specificamente controindicati nei pazienti con scompenso car-

diaco. Infatti, l'aumentato rischio di infarto del miocardio e di mortalità cardiovascolare associato al trattamento con rosiglitazone, evidenziato nella metanalisi pubblicata nel 2007 (15), non è stato confutato in modo conclusivo dall'analisi *ad interim* dello studio *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD) (16). D'altro canto, nello studio *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive) il trattamento con pioglitazone ha prodotto una riduzione degli eventi cardiovascolari (che costituivano gli obiettivi secondari dello studio) senza effetti significativi sugli obiettivi primari in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare (17). Lo studio TOSCA.it, in via di realizzazione con il concorso delle principali strutture diabetologiche italiane, dovrebbe fornirci informazioni solide sul rischio cardiovascolare associato alla combinazione metformina-pioglitazone.

È indubbio che l'impiego diffuso di un farmaco comporta anche un aumento in termini assoluti dell'incidenza degli effetti collaterali e, pertanto, un altro elemento di cautela nell'uso su larga scala e a lungo termine dei glitazonici è il consistente riscontro di un maggiore rischio di fratture nelle donne trattate, di cui non è stata chiarita la causa (18). In conclusione, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, l'aggiunta di un glitazonico alla metformina già alla diagnosi del diabete sembra comportare un rapporto rischio/beneficio che non ne suggerisce l'implementazione.

### 3) È conveniente la terapia *ab initio* con metformina e farmaci attivi sulle incretine?

🔊) **Edoardo Mannucci:** i farmaci attivi sulle incretine (agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide* (GLP)-1 e inibitori della dipeptil-peptidasi (DPP)-4) stimolano la secrezione di insulina (e inibiscono quella di glucagone) attraverso un meccanismo diverso dalle sulfoniluree e, comunque, complementare all'azione della metformina (Figura 1). Essendo l'effetto delle incretine glucosio-dipendente, agonisti del GLP-1 e inibitori della DPP-4 possono essere impiegati anche con molto anticipo, in combinazione alla metformina, senza alcun rischio ipoglicemico.

Un uso precoce (in prima istanza) di una combinazione tra metformina e inibitori della DPP-4 consente di raggiungere più rapidamente ed efficacemente il controllo glicemico desiderato senza alcun incremento degli effetti collaterali, rispetto alla monoterapia con metformina (19). Infatti, lo straordinario profilo di tollerabilità degli inibitori della DPP-4 fa sì che l'aggiunta di sitagliptin o vildagliptin alla metformina non comporti alcun evento avverso oltre a quelli propri della metformina. Si deve tenere presente che gli inibitori della DPP-4 riducono la glicemia principalmente attraverso la stimolazione della secrezione insulinica. Considerando che il numero e la funzione delle cellule  $\beta$  (insulino-secerenti) si riducono progressivamente con il procedere della storia naturale del DM2, è logico ritenere che gli inibitori della DPP-4 siano tanto più efficaci quanto più precocemente vengono utilizzati, possibilmente sin dalla diagnosi. Inoltre, l'azione degli inibitori DPP-4 sulla massa e funzione  $\beta$ -cellulare, dimostrata in modelli animali, induce a ritenere che questa combinazione sia capace di preservare la capacità secretoria insulare, prevenendo lo spontaneo deterioramento del controllo metabolico nei pazienti diabetici tipo 2. Quest'ultimo punto, naturalmente, deve essere ancora confermato da studi più a lungo termine.

Per gli agonisti recettoriali del GLP-1 non disponiamo al momento attuale di trial di combinazione con la metformina come terapia di prima istanza. Peraltro, la protezione  $\beta$ -cellulare conferita dagli inibitori DPP-4 è stata osservata, sempre in modelli animali, anche per gli agonisti recettoriali del GLP-1. Inoltre, exenatide e liraglutide sono capaci di indurre un significativo calo ponderale anche in terapia protratta, particolarmente evidente negli studi di combinazione con metformina (20). Proprio per questo motivo, l'impiego degli agonisti recettoriali del GLP-1 è stato prefigurato anche nel trattamento dell'obesità in soggetti non diabetici. Sembrerebbe allora assai razionale (sebbene non ancora verificato con appositi trial clinici) impiegare in maniera combinata metformina e agonisti del GLP-1 nei pazienti obesi sin dalla diagnosi di diabete, in maniera da ottenere un duplice risultato terapeutico sulla glicemia e sul peso corporeo.

Anche in questo caso, soltanto studi clinici di maggior durata e valutazioni farmaco-economiche consentiranno di valutare in maniera più appropriata il rapporto costo/beneficio della terapia combinata *ab initio*.

🔊) **Giovanni Annuzzi:** i farmaci che aumentano l'azione del GLP-1, sia gli agonisti recettoriali (exenatide) sia gli inibitori orali della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin), presentano numerosi effetti potenzialmente vantaggiosi dal

punto di vista patogenetico: aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente e riducono la produzione epatica di glucosio anche mediante la diminuzione della secrezione di glucagone. Inoltre, l'exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'introito alimentare. Ne conseguono alcuni effetti interessanti nella prospettiva di una terapia a lungo termine da iniziare precocemente. Innanzitutto, gli incretino-mimetici non inducono aumento di peso ma, anzi, un decremento significativo che sembra non attenuarsi precocemente. Inoltre, l'exenatide ha dimostrato di preservare la massa e la funzione  $\beta$ -cellulare in uno studio della durata di 12 mesi (21).

Tuttavia, le evidenze esistenti sono a breve termine e riguardano indicatori surrogati, la cui efficacia non può essere sempre traslata in benefici clinici. Infatti, non vi sono studi sugli effetti a lungo termine delle incretine, da sole o associate alla metformina, sullo sviluppo delle complicanze croniche.

Va anche considerato che l'ottima tollerabilità finora presentata dalle incretine va rivalutata su un uso più diffuso e, soprattutto, prolungato. Con l'exenatide oltre il 20% dei pazienti presenta nausea e sintomi gastrointestinali che ne impediscono l'impiego. Una nota di cautela proviene dal riscontro di rari casi di pancreatite associati all'uso del farmaco, di cui peraltro il nesso di causalità non è stato accertato (22). Per gli inibitori della DPP-4, a fronte della aumentata incidenza di infezioni delle vie aeree superiori e nasofaringite evidenziata nei trial clinici, i motivi di cautela riguardano più in generale i possibili problemi legati alla inibizione non selettiva della DPP-4 e, per il potenziale ruolo di questo sistema enzimatico nell'attivazione T-cellulare, la conseguente alterazione della funzione immunologica.

Un ostacolo importante al raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel DMT2 è la scarsa aderenza alla terapia farmacologica. Lo studio *The Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland* (DARTS) ha dimostrato come solo un terzo dei pazienti aveva una adeguata aderenza agli ipoglicemizzanti orali e questo fenomeno era più marcato nei pazienti a cui era stata prescritta la terapia combinata con più farmaci orali. La somministrazione di una compressa al giorno era associata a una maggiore aderenza rispetto a quella di compresse multiple (23). Naturalmente, il problema della scarsa aderenza alla terapia multipla può essere ridotto dall'uso di associazioni precostituite che, in ogni caso, possono rendere difficile l'ottimizzazione del dosaggio e dei tempi di somministrazione dei singoli farmaci. Per quanto riguarda l'exenatide, si tratta di un farmaco iniettabile che va somministrato due volte al giorno e questo può rappresentare un ostacolo preconcettuale all'inizio precoce del trattamento, sia per il paziente sia per il medico. A tale proposito sarà presto disponibile un altro agonista del GLP-1, la liraglutide, che richiede una sola somministrazione giornaliera e potrebbe divenire prossimamente disponibile una preparazione di exenatide per iniezione settimanale.

Uno svantaggio della terapia combinata già al momento della diagnosi è che essa rende impossibile valutare l'efficacia dei singoli farmaci. Quindi, per una terapia cronica si può eventualmente utilizzare un farmaco inefficace con l'evidente risultato di esporre il paziente ai potenziali effetti collaterali del farmaco in assenza di alcun vantaggio producendo, per di più, un aumento dei costi per la cura della malattia. Inoltre, considerato che l'obiettivo dell'aggiunta delle incretine alla metformina è preservare la residua secrezione insulinica, è difficile valutare se continuare o meno la terapia nel caso di scarsa efficacia ipoglicemizzante di questa associazione, in assenza di indicatori validi che l'incertina stia avendo effetti positivi sulla funzione  $\beta$ -cellulare.

In conclusione, le incretine presentano effetti potenzialmente vantaggiosi dal punto di vista patogenetico nel trattamento del DMT2 in parte complementari a quelli della metformina. Tuttavia, la limitata esperienza clinica con questi farmaci, la non completa definizione del profilo di sicurezza a lungo termine e l'assenza di studi sul loro effetto sulle complicanze croniche del diabete non suggeriscono attualmente il loro impiego diffuso in associazione alla metformina alla diagnosi del diabete.

---

#### 4) È conveniente la terapia combinata con metformina e insulina *ab initio*?

►) **Edoardo Mannucci:** la metformina, essendo un farmaco insulino-sensibilizzante, ha un effetto additivo a quello dell'insulina. Nei pazienti insulino-trattati l'aggiunta di metformina consente di migliorare il controllo metabolico riducendo anche il fabbisogno giornaliero di insulina; inoltre, impiegando la metformina si riduce l'incremento ponderale normalmente associato alla terapia insulinica. D'altro canto, mancano trial che confrontino la terapia

combinata insulina + metformina con la monoterapia con metformina. A questo riguardo, ci possiamo attendere che l'aggiunta dell'insulina permetta di raggiungere più rapidamente e con maggior efficacia un adeguato controllo metabolico. D'altro canto, l'aggiunta dell'insulina alla metformina, rispetto alla monoterapia con sola metformina, comporta effetti negativi sul peso corporeo e aumenta il rischio di ipoglicemia, peggiorando anche la qualità della vita percepita dal paziente (Tabella 1).

L'aggiunta dell'insulina alla metformina *ab initio* è fortemente raccomandabile nei casi di grave scompenso glicometabolico o qualora esistano segni clinici evidenti di insulinopenia. Nei pazienti che mostrano valori particolarmente elevati di HbA<sub>1c</sub> (oltre 10%) o chetonuria anche modesta è assai improbabile che la sola metformina riconduca la glicemia entro limiti accettabili in un tempo ragionevole. Quindi, l'aggiunta precoce dell'insulina può consentire di riportare più rapidamente la glicemia sotto controllo, migliorando anche la capacità di risposta ad altri farmaci orali. Eliminato l'effetto negativo della glucotossicità sulla funzione  $\beta$ -cellulare, è lecito attendersi che la risposta del pancreas endocrino a farmaci stimolanti la secrezione riprenda vigore, permettendo in molti casi anche la sospensione dell'insulina.

Qualora non esista una condizione di grave scompenso glicometabolico, invece, l'aggiunta precoce di insulina presenta più svantaggi che vantaggi e la monoterapia con metformina dovrebbe essere preferita (Tabella 1).

►) **Giovanni Annuzzi:** non vi sono studi sugli effetti dell'impiego precoce dell'associazione metformina + insulina sul rischio di complicanze micro e macrovascolari nel DMT2. Se è indubbia l'azione benefica che l'insulina esercita anche nelle fasi precoci della malattia (in termini di effetti) principalmente su fegato, tessuto adiposo e muscolo, è tuttavia verosimile che l'inizio della terapia insulinica al momento della diagnosi ridurrà nel paziente la percezione della rilevanza degli altri aspetti del trattamento, principalmente della terapia nutrizionale, dell'attività fisica e dell'autogestione (24), che rimangono i cardini del trattamento a lungo termine di questi pazienti.

Un ostacolo al mantenimento nel tempo della normoglicemia nei pazienti diabetici è costituito dal rischio di ipoglicemia che, inizialmente, è più raro nei pazienti con DMT2 rispetto a quelli con diabete tipo 1 (DMT1), ma aumenta progressivamente con la durata della terapia insulinica fino a eguagliare l'incidenza nel DMT1 (25, 26). La correlazione del rischio di ipoglicemia con la durata della terapia insulinica è, naturalmente, un elemento a sfavore dell'inizio precoce, con mantenimento della terapia insulinica anche quando non sia presente scompenso glicometabolico. Bisogna ricordare, inoltre, che la terapia insulinica rende necessario l'autocontrollo, con le conseguenti implicazioni sulla qualità di vita e sui costi.

Va considerato diversamente, invece, l'impiego dell'insulina al momento della diagnosi di diabete per un periodo molto limitato. In un recente studio multicentrico randomizzato, effettuato in Cina, un trattamento insulinico intensivo (infusione sottocutanea di insulina, CSII o terapia insulinica multi-iniettiva, MDI) in pazienti con DMT2 alla diagnosi, interrotto dopo due settimane di normoglicemia, ha prodotto un miglioramento della risposta insulinica e una maggiore remissione dell'iperglicemia dopo un anno, rispetto al trattamento con ipoglicemizzanti orali (51% con CSII e 44% con MDI vs. 26% con gliclazide e/o metformina;  $p=0,0012$ ) (27). Alla base di questi risultati impressionanti, naturalmente, può essere il fatto che la terapia insulinica intensiva ha indotto maggiore sensibilizzazione e consapevolezza della malattia rispetto al trattamento con ipoglicemizzanti orali in persone peraltro asintomatiche e questo si è convertito in una maggiore aderenza alle misure non farmacologiche (dieta ed esercizio fisico) e all'autogestione. Anche se vi sono altre possibili spiegazioni di questi risultati (elevata prevalenza di *latent autoimmune diabetes of the adult* (LADA) nella popolazione studiata?), questa evidenza scientifica supporta la comune esperienza clinica di istituire la terapia insulinica alla diagnosi del diabete, molto verosimilmente tipo 2, in caso di notevole scompenso glicemico, da sola o in combinazione, per contrastare la glucotossicità e ottenere un pronto e sicuro controllo della glicemia. È di comune osservazione clinica che, una volta raggiunta la normoglicemia, la terapia insulinica può essere sospesa e il trattamento può proseguire con le misure non farmacologiche o eventualmente con gli ipoglicemizzanti orali.

Pertanto, per la mancanza di studi sui risultati dell'utilizzo precoce dell'associazione metformina + insulina sul rischio di complicanze croniche nel DMT2 e in considerazione degli effetti della terapia insulinica protratta su rischio di ipoglicemia e qualità della vita, questa associazione non è attualmente consigliabile su larga scala alla diagnosi di diabete, se non per un utilizzo temporaneo fino al raggiungimento della normoglicemia.

## 5) Va ridotta la dose di metformina se si fa una terapia combinata *ab initio*?

►) **Edoardo Mannucci:** l'aggiunta alla metformina di altre molecole (sulfoniluree, tiazolidinedioni, agonisti del GLP-1 o inibitori della DPP-4), rispetto alla monoterapia con metformina, consente di ridurre in misura maggiore la glicemia a parità di dosi di metformina oppure di ottenere un risultato analogo sulla glicemia con dosi ridotte di metformina. Quando si impiegano combinazioni di sulfoniluree e metformina, anziché la sola metformina, è inevitabile usare dosi sotto-massimali di metformina per evitare l'ipoglicemia. Nel caso degli altri farmaci che abbiamo preso in considerazione, invece, non essendo presente alcun rischio ipoglicemico rilevante, è possibile utilizzare la combinazione con metformina a dosi piene.

Gli effetti collaterali gastrointestinali della metformina sono sicuramente dose-dipendenti: diminuendo la dose, si riduce anche la proporzione di pazienti che lamentano diarrea. D'altro canto, gli effetti sulla glicemia sono anch'essi dose-dipendenti, con una efficacia massima per dosi di 2-2,5 g/die. Per gli effetti extra-glicemici della metformina (ad esempio sul quadro lipidico, sulla fibrinolisi, ecc.), l'efficacia massima si osserva per dosi anche superiori (2,5-3 g/die). L'unica evidenza disponibile su una possibile riduzione del rischio cardiovascolare indipendente dal controllo glicemico è stata ottenuta con dosi (mediane) di metformina di 2550 mg/die (2).

Sulla base del complesso di queste considerazioni, appare prudente utilizzare la metformina a dosi piene (2-3 g/die) o comunque alla dose più alta tollerata, anche quando si decida per una combinazione *ab initio* con tiazolidinedioni, agonisti recettoriali del GLP-1 o inibitori della DPP-4.

►) **Giovanni Annuzzi:** il motivo principale per l'impiego dell'associazione della sulfonilurea alla metformina alla diagnosi del diabete è quello di intensificare gli effetti ipoglicemizzanti. Pertanto, la riduzione della dose di metformina renderebbe più difficile raggiungere questo obiettivo. Come ricordato precedentemente, a dosi non ridotte dei due farmaci l'associazione metformina + sulfonilurea si dimostra effettivamente più efficace nel ridurre la glicemia e l'HbA<sub>1c</sub> nei pazienti con DMT2, anche se con un significativo aumento degli episodi di ipoglicemia rispetto alla sulfonilurea in monoterapia (11).

Anche nell'associazione con un inibitore della DPP-4, il sitagliptin, una dose doppia di metformina (2000 mg) ha prodotto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (-1,9%) non significativamente diversa da quella ottenuta con 1000 mg (-1,4%) (20), con un miglioramento dell'insulino-resistenza (*homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) -2,4 vs. -0,8) e una incidenza di effetti collaterali lievemente maggiore a dosi più alte, sia in monoterapia sia in associazione con il sitagliptin.

Se si escludono gli effetti collaterali gastrointestinali (principalmente la diarrea) che ne limitano l'uso in circa il 10% dei pazienti, la metformina ha un ottimo profilo di sicurezza, per cui è conveniente utilizzarla alla dose massima tollerata, anche quando somministrata in associazione, per ottenere i numerosi effetti positivi di questo farmaco.

## Bibliografia

1. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 4: 201-208, 2002.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-862, 1998.
3. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 31: 1672-1678, 2008.
4. Mannucci E, Monami M, Masotti G, Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combinations of sulfonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 44-47, 2004.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia 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. *Diabetologia* 49: 1711-1721, 2006.
6. Yurgin N, Secnik K, Lage MJ. Antidiabetic prescriptions and glycemic control in German patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective database study. *Clin Ther* 29: 316-325, 2007.
7. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association

- 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 27 (Suppl. 2): S1-152, 2003.
8. Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al. Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 59: 1345-1355, 2005.
  9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443, 2006.
  10. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 15: 297-303, 1998.
  11. Lewin A, Lipetz R, Wu J, Schwartz S. Comparison of extended-release metformin in combination with a sulfonylurea (glyburide) to sulfonylurea monotherapy in adult patients with type 2 diabetes: A multicenter, double-blind, randomized, controlled, phase III study. *Clin Ther* 29: 844-855, 2007.
  12. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et al. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 8: 650-660, 2006.
  13. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudsen MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819, 2006.
  14. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1129-34, 2002.
  15. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356: 2457-2471, 2007.
  16. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis. *N Engl J Med* 357: 28-38, 2007.
  17. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: Results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 49: 1772-1780, 2007.
  18. Short R. Fracture risk, a class effect of glitazones. *BMJ* 334: 551, 2007.
  19. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1979-1987, 2007.
  20. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009; in press.
  21. 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* 32: 762-768, 2009.
  22. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: A case report. *Diabetes Care* 29: 471, 2006.
  23. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD for the DARTS/MEMO Collaboration. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabet Med* 19: 279-284, 2002.
  24. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy: The basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 20: 292-298, 1997.
  25. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 26: 1176-1180, 2003.
  26. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP, the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: A population-based study. *Diabet Med* 22: 749-755, 2005.
  27. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1573-1560, 2008.

