

Andrea Giaccari, Stefano Del Prato

La terapia "sartoriale" nel diabete di tipo 2



 Primula

Conformità a Linee Guida per la
certificazione delle attività di
informazione scientifica
Verificata da



Italia

GUIDOTTI



© Copyright 2013 by Primula Multimedia S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da EDISER, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, sito web www.ediser.it

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.l.
 Via G. Ravizza, 22/b - 56121 Pisa - Loc. Ospedaletto
www.primulaedizioni.it

ISBN 978-88-7884-072-0

Le illustrazioni, le tabelle ed i grafici sono stati gentilmente forniti dagli Autori.

Finito di stampare nel mese di gennaio 2013
presso la Tipografia Bandecchi & Vivaldi - Pontedera (PI)

Nota importante

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica allargano continuamente le nostre conoscenze, in particolare quelle che riguardano trattamenti più specifici e terapie farmacologiche. Quando in questo libro si fa riferimento al dosaggio o all'impiego di qualche farmaco, il lettore deve essere certo che gli Autori e l'Editore hanno fatto il possibile per assicurarsi che tale riferimento sia in accordo con le conoscenze correnti al momento della pubblicazione del volume. È evidente, d'altra parte, che gli schemi di dosaggio cambiano in continuazione per la grande esperienza clinica che si accumula di caso in caso. Pertanto, il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate nel libro deve verificarne l'attualità e l'esattezza ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sui foglietti illustrativi allegati ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella preparazione o nella pubblicazione del volume non possono essere tenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possono essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato ad evitarli.

Le raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche contenute nel presente volume riflettono le opinioni degli Autori.

L'opera è stata resa possibile grazie al contributo incondizionato di

GUIDOTTI



Edizione fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici.

La terapia "sartoriale" nel diabete di tipo 2

a cura di

Andrea Giaccari

Dipartimento di Endocrinologia
e Malattie del Metabolismo,
Policlinico "A. Gemelli", Roma

Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Ortopedia e Traumatologia,
Medicina del Lavoro, Università di Pisa

Le Linee Guida internazionali sul diabete

Molte sono le Linee Guida promulgate a livello nazionale e internazionale. Ai fini, però, della nostra discussione può essere interessante verificare l'evoluzione del *consensus statment* congiunto

dell'European Society for the Study of Diabetes (EASD) e dell'American Diabetes Association (ADA) e, di conserva, quello degli Standard di Cura Italiani. Il primo algoritmo EASD/ADA per la terapia del DMt2 risale al 2006 [21-22] (Figura 1). La prima novità introdotta dal *consensus* è stato l'inserimento della terapia con metformina su tutti i

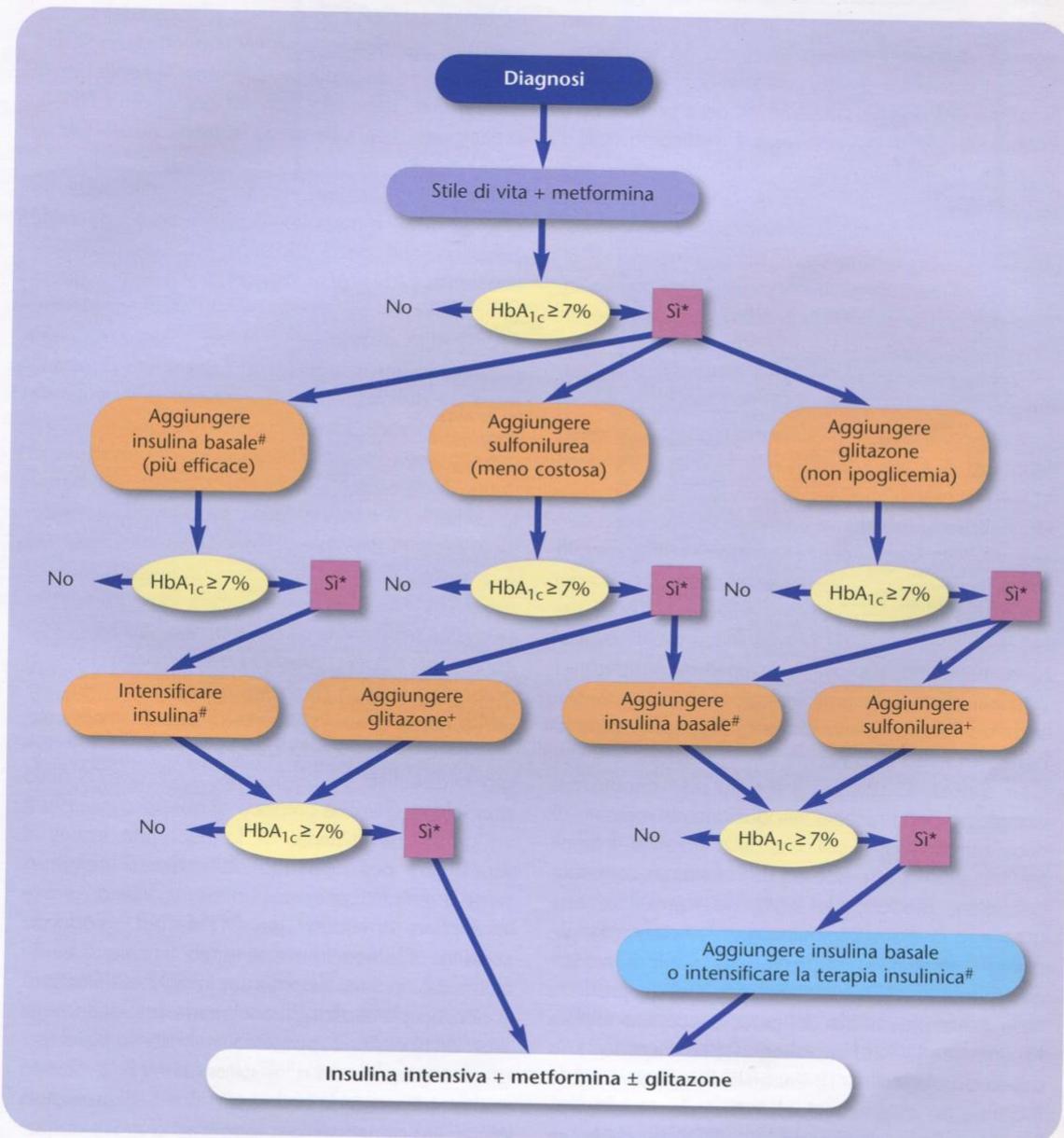


Figura 1 Algoritmo per la gestione metabolica del diabete di tipo 2. Intensificare gli interventi sullo stile di vita ad ogni visita. * Verificare i livelli di HbA_{1c} ogni tre mesi fino a valori <7% ed ogni sei mesi successivamente; + Sebbene si possano utilizzare tre antidiabetici orali, l'inizio e l'intensificazione della terapia insulinica è da preferirsi per efficacia e minor costo; # Vedi Figura 1 di [21-22] per inizio e aggiustamento della terapia insulinica. HbA_{1c}, emoglobina glicata. Figura 2 di [21-22] con modifiche grafiche.

pazienti, fin dal giorno della diagnosi unitamente e non a seguire la terapia dietetica. In caso d'intolleranza al farmaco o di successivo fallimento terapeutico i pazienti potevano essere indirizzati verso tre diversi percorsi: insulina, glitazoni o sulfoniluree. Decisamente critica era la scelta fra le tre diverse opzioni. La terapia con insulina veniva indicata come "più efficace", la terapia con sulfoniluree come "meno costosa", la terapia con glitazoni come "senza ipoglicemia". Le tre definizioni sono corrette, tuttavia il criterio di scelta fra le diverse opzioni dovrebbe essere unico, e non variabile in funzione del singolo paziente. In altre parole, se il criterio di scelta dovesse essere l'efficacia, tutti i pazienti dovrebbero essere indirizzati verso una terapia insulinica, indipendentemente dal costo o dal rischio d'ipoglicemia, e viceversa. Il *consensus*, inoltre, non permetteva "salti" da un percorso all'altro; una volta iniziata la terapia insulinica, ad esempio, non era possibile sospenderla per iniziare un altro farmaco non iniettivo.

Pressoché contemporaneamente AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia) pubblicarono la prima versione degli Standard di Cura (2007) [23]. In quegli standard non era presente una vera e propria rappresentazione grafica dell'algoritmo anche se lo stesso era ben descritto nel testo. Apparentemente simili, in realtà l'algoritmo italiano risolveva le principali criticità del *consensus* EASD/ADA dato che indicava la possibilità di utilizzare una terapia insulinica anche temporaneamente ma, soprattutto, invitava a considerare i possibili effetti collaterali: ipoglicemia nel caso dei secretagoghi, aumento di peso e possibile rischio per scompenso e/o fratture per i glitazoni.

Com'è noto, la situazione è stata resa ancora più complessa dalla recente introduzione nel mercato di nuovi farmaci basati sull'asse delle incretine. Il termine "incretina" si riferisce ad una sostanza ormonale peptidica, prodotta dal tratto gastroenterico, che attraverso diversi meccanismi regola l'omeostasi glicidica in risposta a un pasto [24]. Il GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) è prodotto nella parte prossimale del piccolo intestino (cellule K), mentre il GLP-1 (Glukagon Like Peptide-1) in quella distale (cellule L); entrambi hanno un proprio recettore e vengono rapidamente degradate dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DDP-4). Evidenze sperimentali mostrano che le incretine stimolano in modo glucosio-dipendente la biosintesi e la secrezione di insulina riducendo il rischio d'ipoglicemia, inibiscono la secrezione di glucagone e rallentano

lo svuotamento gastrico. A dosi farmacologiche, il GLP-1 riduce l'introito alimentare favorendo il calo ponderale. Non ancora dimostrato nell'uomo, invece, è l'effetto protettivo sulla massa funzionale beta-cellulare, ben evidente *in vitro* e nell'animale da esperimento [25-26].

Il GLP-1 nativo è però rapidamente degradato, per cui due sono state le soluzioni introdotte nella farmacopea: i mimetici dell'incetina o agonisti del recettore del GLP-1 (exenatide e liraglutide) somministrabili solo sottocute, e gli inibitori della DDP-4 (sitagliptin, vildagliptin e, più recentemente, saxagliptin) che, inibendo l'attività dell'enzima DPP-4, prolungano l'emivita degli ormoni nativi GIP e GLP-1 [27].

L'introduzione di nuovi farmaci ha comportato la verifica degli algoritmi terapeutici sfociando nella pubblicazione della seconda edizione [28] del *consensus* EASD/ADA (Figura 2).

Le differenze fra primo e secondo *consensus* EASD/ADA erano evidenti e sostanziali. Nel nuovo *consensus*, dopo aver confermato la metformina sin dalla diagnosi, il paziente poteva essere indirizzato verso due percorsi terapeutici. Il primo, definito "ben validato" consisteva nell'aggiunta di una sulfonilurea e/o di insulina. Il secondo, definito come "non ben validato", suggeriva l'inserimento di pioglitazone (escludendo già il rosiglitazone) o di exenatide, finalmente con un unico criterio di scelta, ovvero i riconosciuti effetti extrapancreatici e/o gli effetti collaterali del farmaco. Anche questo *consensus*, tuttavia, presenta delle criticità. Nessun particolare criterio di scelta, ad esempio, era suggerito per avviare il paziente all'uno o all'altro dei due percorsi lasciando questo importante passaggio terapeutico all'arbitrio del medico e/o dello specialista. Ciò che colpisce di questo *consensus* è un gruppo consistente di farmaci non inseriti o sconsigliati per i più svariati e diversi motivi. A parte il rosiglitazone, dal *consensus* erano escluse le gliptine, o inibitori del DPP-4, per un'addotta scarsità di efficacia, esperienza limitata e costo eccessivo. Inoltre, il *consensus* EASD/ADA invitava a non ricorrere alla glibenclamide (gliburide negli Stati Uniti) per un supposto aumentato rischio d'ipoglicemia rispetto ad altre sulfoniluree [29]. Questa scelta si basava su uno studio prospettico relativo al numero di ricoveri per ipoglicemia grave eseguita in Germania. Peraltro va notato che se, in effetti, i soggetti trattati con glimepiride erano più numerosi, gli episodi di ipoglicemia grave con precedente terapia con glibenclamide erano sei volte

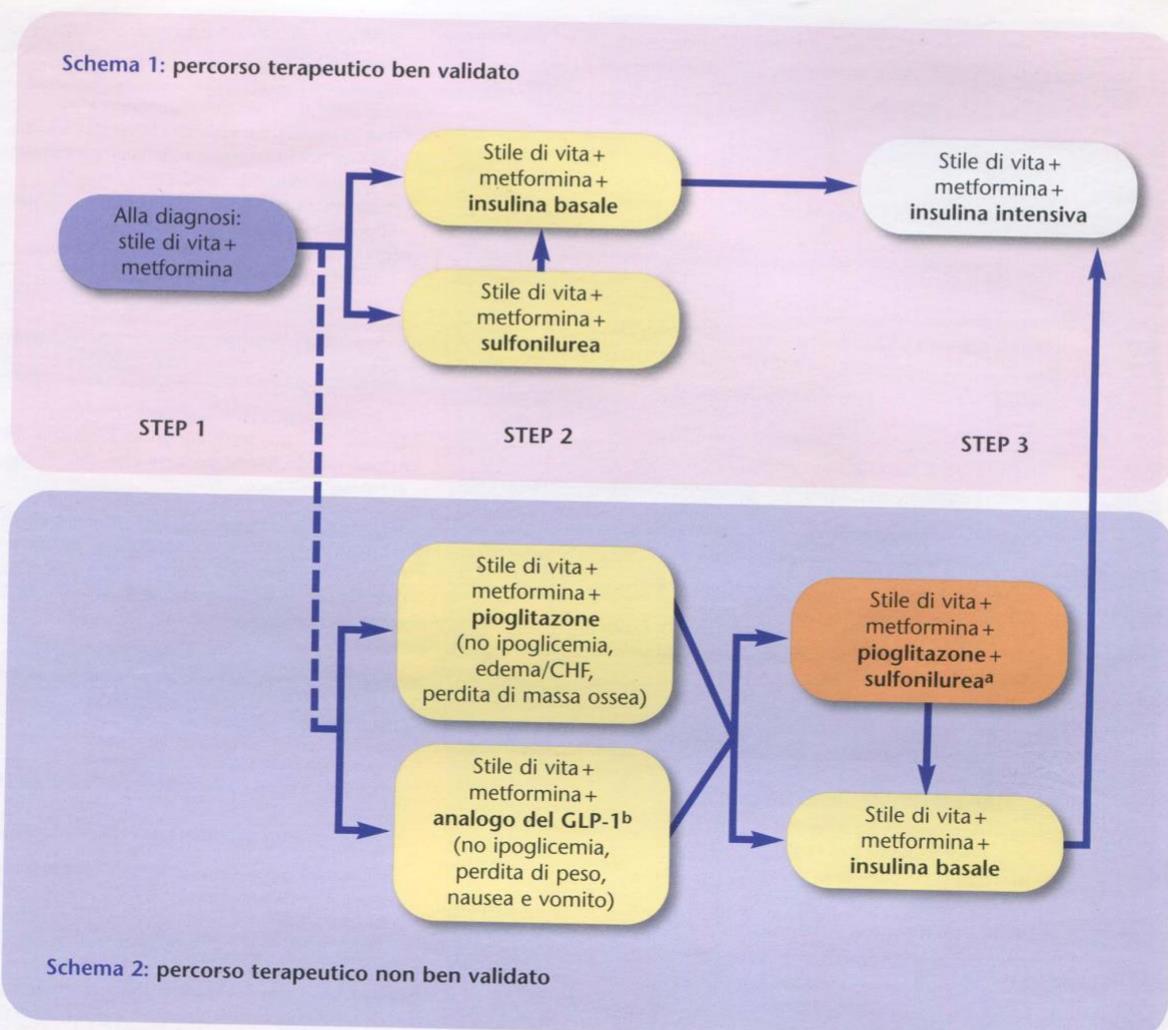


Figura 2 Algoritmo per la gestione metabolica del diabete di tipo 2. Intensificare gli interventi sullo stile di vita ad ogni visita. Dosare i valori di HbA_{1c} ogni tre mesi fino a valori $<7\%$ e successivamente ogni sei mesi. Gli interventi dovrebbero essere modificati se i valori di HbA_{1c} fossero $\geq 7\%$. ^a Sulfoniluree diverse da glibenclamide (gliburide) o clorpropamide; ^b Utilizzo clinico insufficiente per essere certi della sicurezza. Far riferimento al textbox di [28]: titolazione della metformina. Vedi Figura 1 di [28] per l'inizio e l'aggiustamento della terapia insulinica. CHF, scompenso cardiaco congestizio. Figura 2 di [28].

maggiori. Tuttavia tutti i pazienti con ipoglicemia grave da sulfonilurea presentavano un valore basso di HbA_{1c} (5,4% di media), un'elevata prevalenza di riduzione del filtrato glomerulare (62% con filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min), un'età media di 79 anni e diverse comorbidità. In altre parole le stesse caratteristiche che, come abbiamo già visto, comportano un aumento del rischio d'ipoglicemia. Ben diversa era la *flow-chart* (Figura 3) proposta dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [30]. Tutte le categorie di farmaci erano presenti, unitamente a una serie di motivazioni che avrebbero dovuto aiutare il medico generalista nella scelta farmacologica. Alla base del

processo rimaneva il "percorso" principale classico (metformina alla diagnosi, aggiunta di sulfonilurea al fallimento con metformina, aggiunta di insulina al fallimento della combinazione metformina più sulfonilurea). Solo in situazioni particolari offriva la possibilità di utilizzare classi di farmaci più nuovi, inclusi i glitazoni, le gliptine e gli analoghi o agonisti del recettore del GLP-1 oltre alle glinidi. Sono probabilmente soggettive le motivazioni per le quali questi farmaci dovrebbero essere considerati. Ad esempio, le glinidi hanno il possibile vantaggio di un'emivita breve che ne consente l'assunzione al pasto e, come tali, vengono suggerite per pazienti con stile di vita imprevedibile (il termine originario

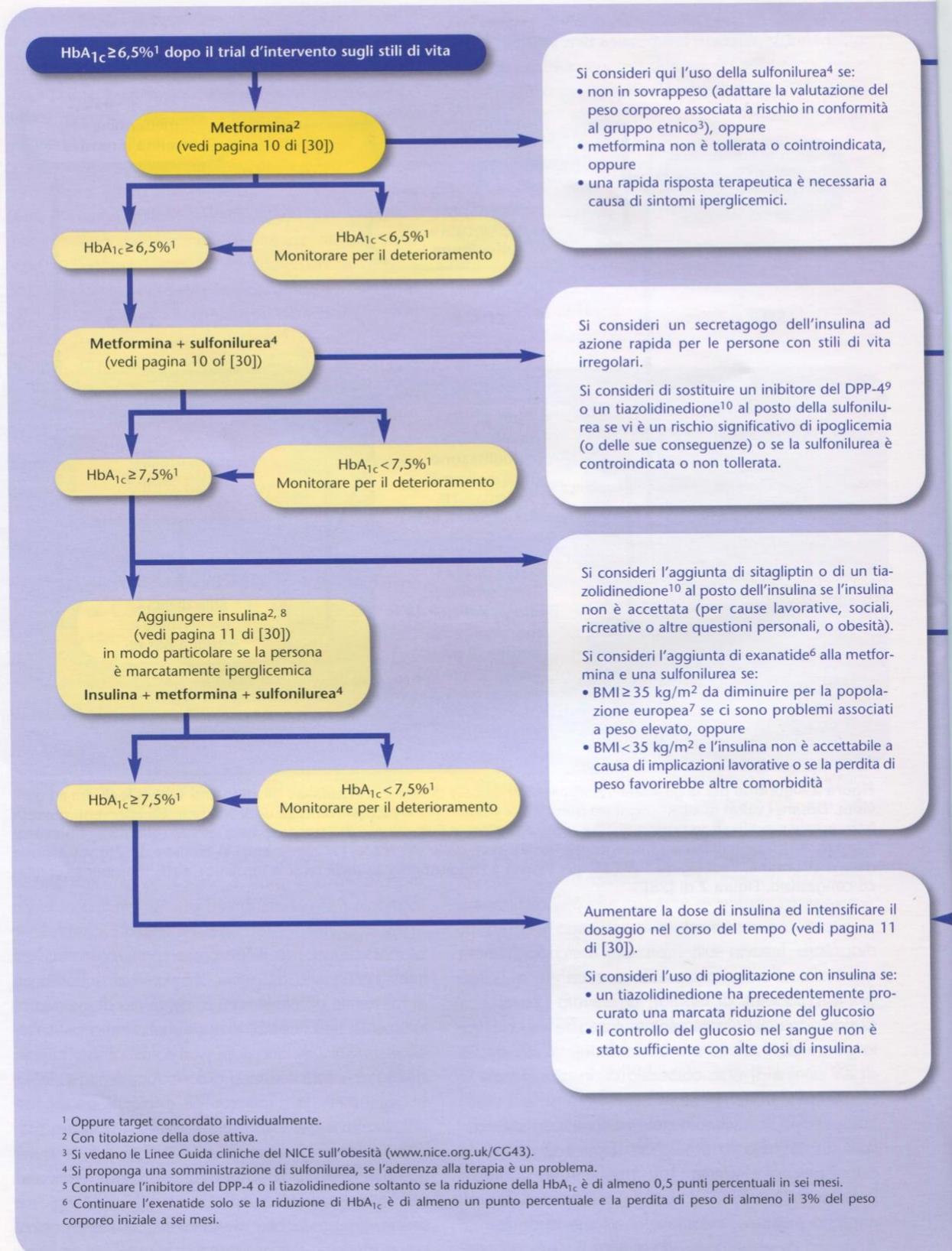
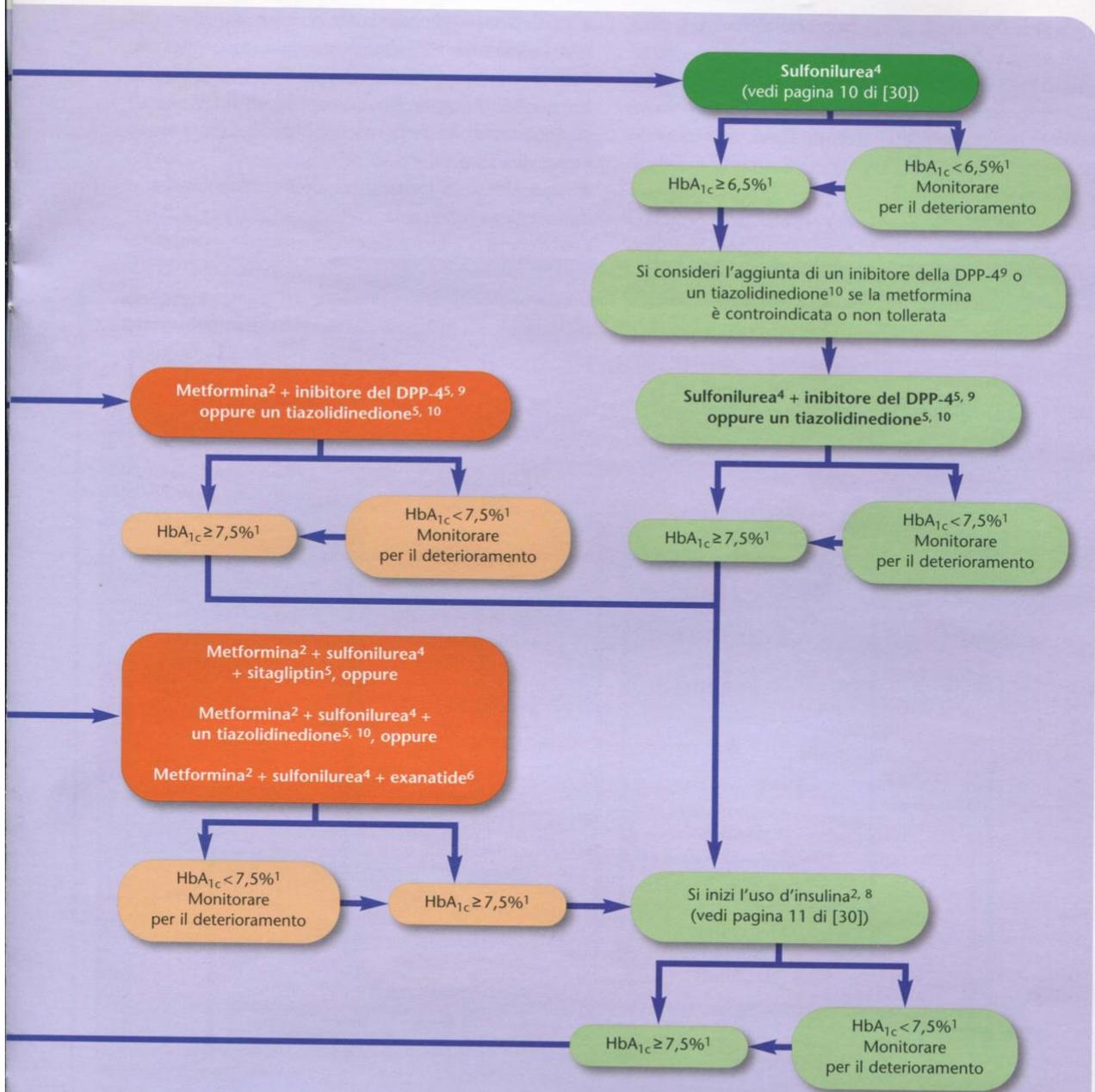


Figura 3 Terapia ipoglicemizzante. Figura alle pagine 8-9 di [30].



⁷ Con aggiustamenti per altri gruppi etnici.

⁸ Continuare con metformina e sulfonilurea (e acarbose, se utilizzato), ma proseguire solo con altri farmaci che possiedono la licenza per essere utilizzati con l'insulina. Rivedere l'uso di sulfonilurea in caso d'ipoglicemia.

⁹ L'inibitore DPP-4 si riferisce a sitagliptin o a vildagliptin.

¹⁰ Il tiazolidinedione si riferisce al pioglitazone.

nausea) e per la modalità di somministrazione. Le gliptine hanno il vantaggio di una somministrazione orale e, in associazione con metformina, dell'assenza di rischio per ipoglicemie. Il pioglitazone, in attesa di dati certi sul cancro della vescica, è probabilmente in grado di ottenere un persistente effetto metabolico, ma aumenta il rischio di

scompenso cardiaco e, in misura notevolmente ridotta, di fratture.

L'ultima evoluzione dell'algoritmo terapeutico è rappresentata dal *consensus* EASD/ADA [32] di recente pubblicazione (Figura 5) [33]. L'approccio è radicalmente cambiato rispetto ai precedenti. In particolare per questi due aspetti:

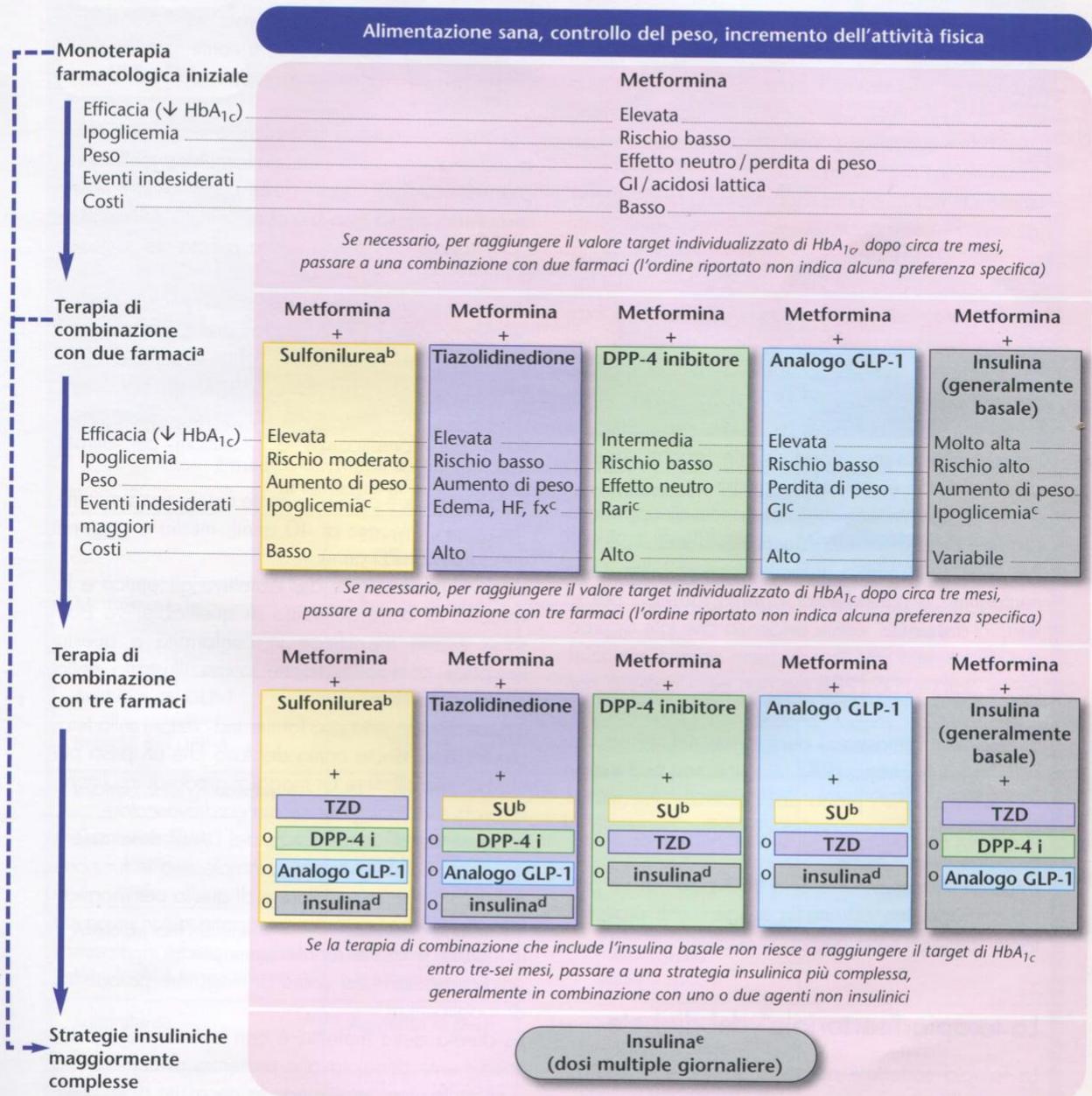


Figura 5 Gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2: un approccio centrato sul paziente. Dichiarazione della posizione dell'American Diabetes Association e dell'European Association for the Study of Diabetes. © 2012, Springer Science and Business Media. HF, scompenso cardiaco; fx, fratture; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinedione; DPP-4, dipeptidil peptidasi 4; GLP-1, peptide glucagone simile 1; GI, peptide insulinotropico glucosio dipendente; NPH, protamina neutra di Hegeidon. Riprodotto per gentile autorizzazione da [32]. Figura 1 di [33].

- la metformina non deve essere sempre necessariamente prescritta alla diagnosi anche se resta comunque il farmaco cardine, prescrivibile sempre per primo se non controindicato e tollerato. Più spazio viene lasciato ad un possibile ricorso all'iniziale educazione terapeutica, soprattutto in pazienti con HbA_{1c} non particolarmente elevata;
- il secondo farmaco (e terzo step, dopo l'educazione terapeutica e la terapia con metformina) vede, come già avveniva per gli Standard di Cura AMD/SID, un sostanziale allineamento, in termini di efficacia, dei diversi farmaci indicando il criterio di scelta sulla base delle possibili controindicazioni, degli effetti collaterali e delle proprietà diverse dalla riduzione della glicemia.

La grande novità è però rappresentata dalla dichiarazione di volere costruire un algoritmo centrato sul paziente, indicando la volontà a scegliere le ipotesi terapeutiche non tanto in base all'efficacia del farmaco quanto invece in funzione di un obiettivo terapeutico personalizzato. In particolare, alcuni elementi vengono indicati come utili a ottenere il giusto cocktail di efficacia, rischio di ipoglicemia, effetti sul peso, effetti collaterali e costo. Per quanto in linea di massima condivisibile anche questo approccio non è scevro da criticità.

Molto di quanto considerato manca di opportuno *grading* delle evidenze scientifiche a suo supporto. Per citare un esempio di facile riconoscibilità, se la metformina è considerata il primo farmaco per la terapia del DMt2, esiste evidenza che tale approccio sia corretto solo per pazienti obesi (sostanzialmente dall'UKPDS [20]) ma non per i pazienti non in sovrappeso. Così, l'evidenza della possibile (ma ancora non dimostrata) persistenza nel tempo dell'effetto insulinotropo delle incretine non può essere messa sullo stesso piano dell'evidenza dell'aumento di rischio di scompenso cardiaco associato al pioglitazone.

Ancora più manchevole è la traduzione di un principio terapeutico astratto in suggerimenti pratici di facile impiego nella pratica clinica quotidiana.

La terapia "sartoriale" del diabete

La terapia sartoriale non può prendere le basi se non dall'individuazione dell'obiettivo glicemico. Come ripreso anche dal più recente algoritmo terapeutico EASD/ADA, un obiettivo meno impegnativo potrebbe essere indicato in soggetti con lunga durata di malattia, tanto più se già affetti da complicanze

diabetiche in stato avanzato, con una ridotta speranza di vita e con un noto rischio di ipoglicemia. Al contrario, nei soggetti di nuova diagnosi, con lunga speranza di vita e in assenza di complicanze micro- e macroangiopatiche, l'obiettivo terapeutico dovrebbe essere rigoroso e senza compromessi. In questi soggetti ridurre la comparsa di complicanze mediante uno stretto controllo glicemico ben potrebbe tradursi anche in una riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari. A sostegno di quest'ipotesi basti ricordare come la retinopatia diabetica sia un predittore indipendente di evento cardiovascolare.

La personalizzazione dell'obiettivo terapeutico deve quindi tradursi nella personalizzazione della terapia. La maggior parte delle Linee Guida finora disponibili aveva teso più all'uniformità dell'approccio piuttosto che a una scelta pesata del farmaco da utilizzare.

Un tentativo di fornire un mezzo semplice e pratico per il processo di personalizzazione è quello proposto come "HbA_{1c} e l'ABCD del trattamento del diabete di tipo 2" [34] dove "A(ge)" sta per "età", "B(ody weight)" per "peso corporeo", "C(omplications)" per "complicanze" e "D(uration)" per "durata della malattia".

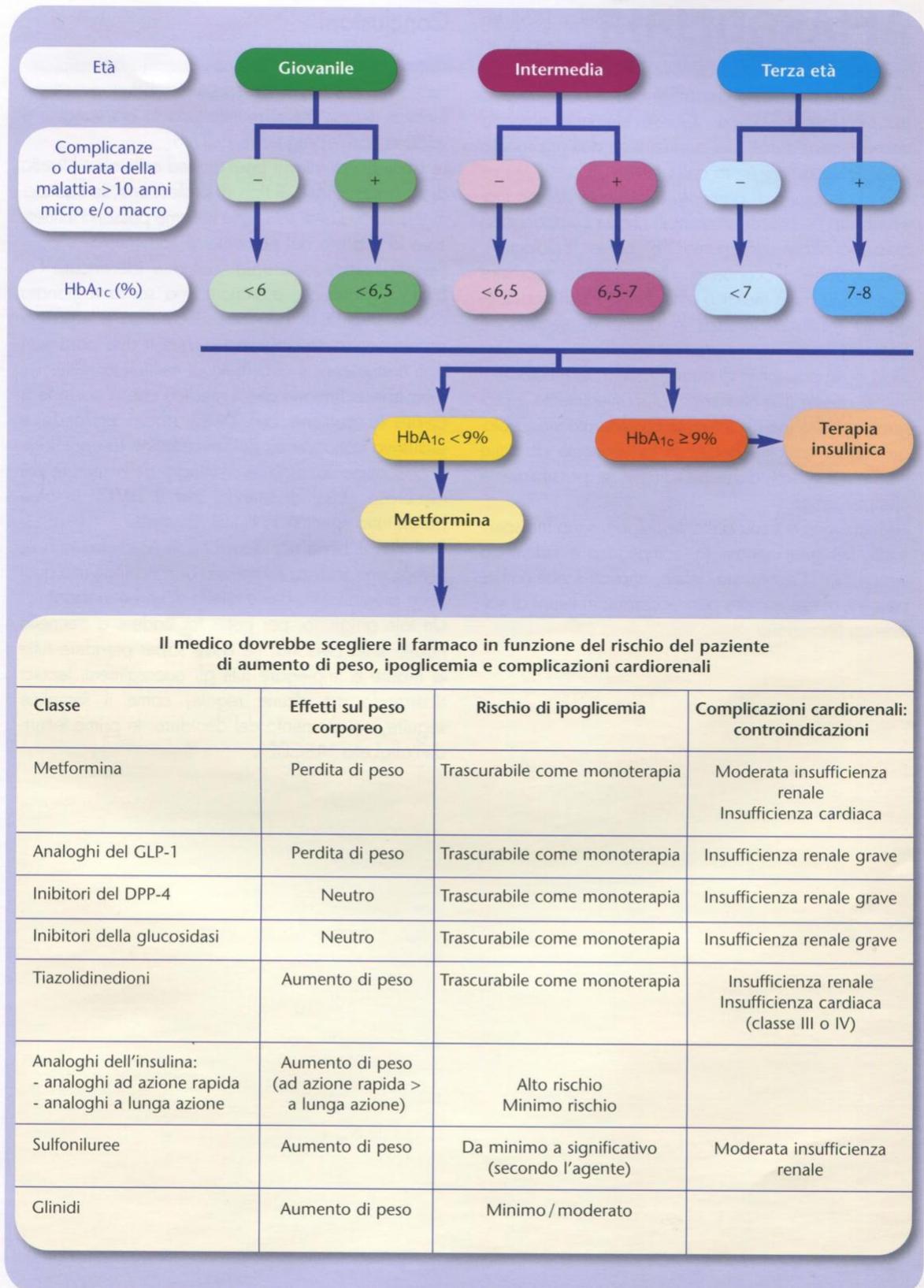
L'età può essere arbitrariamente categorizzata come "giovane" (inferiore ai 40 anni), media e anziana (maggiore di 70 anni).

L'individualizzazione dell'obiettivo glicemico e la velocità di conseguimento di quell'obiettivo possono essere identificati in conformità a questa semplice categorizzazione come illustrato nella *Figura 6* [34].

Il peso del soggetto può fornire indicazioni sulla terapia iniziale, tenuto conto del fatto che un peso più elevato può riflettere un maggior grado di insulinorresistenza e di maggiore rischio cardiovascolare.

La presenza di complicanze del DMt2 deve essere inglobata nella valutazione complessiva in funzione del rischio cardiovascolare e di quello per ipoglicemia. Ad esempio, sia la neuropatia autonoma sia la ridotta funzione renale sono predittori di eventi cardiovascolari così come di maggiore probabilità di ipoglicemia.

La durata della malattia è con buona probabilità, linearmente correlata alla presenza di comorbidità e complicanze, implicando la necessità di un'attenta scelta terapeutica al fine di ridurre il rischio di severa ipoglicemia. In altre parole la scelta del farmaco e dell'obiettivo glicemico deve rispettare lo stato clinico del soggetto.



Il medico dovrebbe scegliere il farmaco in funzione del rischio del paziente di aumento di peso, ipoglicemia e complicazioni cardiorenali

Classe	Effetti sul peso corporeo	Rischio di ipoglicemia	Complicazioni cardiorenali: controindicazioni
Metformina	Perdita di peso	Trascurabile come monoterapia	Moderata insufficienza renale Insufficienza cardiaca
Analoghi del GLP-1	Perdita di peso	Trascurabile come monoterapia	Insufficienza renale grave
Inibitori del DPP-4	Neutro	Trascurabile come monoterapia	Insufficienza renale grave
Inibitori della glucosidasi	Neutro	Trascurabile come monoterapia	Insufficienza renale grave
Tiazolidinedioni	Aumento di peso	Trascurabile come monoterapia	Insufficienza renale Insufficienza cardiaca (classe III o IV)
Analoghi dell'insulina: - analoghi ad azione rapida - analoghi a lunga azione	Aumento di peso (ad azione rapida > a lunga azione)	Alto rischio Minimo rischio	
Sulfoniluree	Aumento di peso	Da minimo a significativo (secondo l'agente)	Moderata insufficienza renale
Glinidi	Aumento di peso	Minimo / moderato	

Figura 6 Proposta di strategia terapeutica per pazienti con recente diagnosi di diabete di tipo 2. Figura 1 di [34].

Più recentemente, Faramarz Ismail-Beigi [35] ha proposto un inquadramento ancor più dettagliato comprendente anche l'attitudine del paziente e lo sforzo a lui richiesto per affrontare e continuare la terapia farmacologica. Questi elementi possono essere considerati un'evoluzione dell'approccio "ABCD" con l'aggiunta della lettera "E".

Questa lettera è di particolare interesse perché ciascuno dei tre bracci orizzontali che la compongono possono offrire uno spunto: "E" come "Eziologia", "Educazione", "Economia". È opportuno ricordare l'eziologia della malattia e soprattutto dell'interazione tra insulino-resistenza e difetto di secrezione beta-cellulare.

Di là dalla possibilità di quantificare il contributo relativo di queste due alterazioni al mantenimento e progressione dell'iperglicemia, la considerazione eziologica della malattia enfatizza la necessità di agire con meccanismi d'azione diversi e possibilmente complementari.

L'educazione e il suo costante rinforzo sono indispensabili nel guadagnare in *compliance* e aderenza terapeutica. L'economia, infine, implica scelte consapevoli e mirate sempre più necessarie in tempi di sofferenza finanziaria.

Conclusioni

Il DMt2 è malattia complessa e eterogenea. La persona con DMt2 riconosce specifici substrati genetici e fenotipi diversi che si manifestano in età variabili e variano con il progredire dell'età.

Le abitudini di vita, il *background* culturale, il livello di scolarizzazione, il tipo di professione, le tradizioni e le abitudini di vita, tutte insieme possono influenzare la risposta del paziente al trattamento.

Personalizzare la terapia vuol dire identificare l'obiettivo glicemico, esercitare una scelta ragionata con la finalità di bilanciare sicurezza e efficacia considerando che ognuno di questi due parametri può riconoscere il contributo di multipli tasselli.

Tutto questo impone che il medico che si accinge a curare la persona con DMt2 abbia profonda e esaustiva conoscenza dei meccanismi fisiopatologici così come vantaggi e svantaggi delle sempre più numerose classi di farmaci per il DMt2: in altre parole uno specialista a tutti gli effetti.

Dall'altra è bene ricordare che la Medicina non è, ahinoi, una scienza esatta, ma anzi richiede una qual certa artigianalità, come quella di un buon sarto.

Un tale artigiano, per poter far cadere a pennello l'abito sulla persona, ne deve saper prendere tutte le misure e impiegare tutti gli accorgimenti tecnici ricorrendo ad alcune regole, come il semplice seguire, nel momento del decidere, le prime lettere dell'alfabeto "ABCDE".