

CONSENSUS ADA/EASD SUL DMT2: UN APPROCCIO PER COMORBILITÀ

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La *Consensus* ADA/EASD 2018 sulla gestione dell'iperglicemia nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2) contiene numerose novità rispetto ai più recenti documenti di consenso, imponendo all'endocrinologo clinico di valutare la comorbilità principale al fine di effettuare la scelta più appropriata nel singolo paziente. I principali elementi chiave su cui si articola il documento sono i seguenti.

1. Erogazione di una **cura centrata sul paziente**, che tenga conto di comorbilità e preferenze del paziente, così da generare decisioni terapeutiche condivise e realizzare il *"Diabetes Self-Management Education and Support"*, elemento chiave per stabilire e implementare i principi di cura, processo in continuo divenire, che inizia al momento della diagnosi e prosegue per tutta la durata di malattia, atto a **rendere il paziente in grado di auto-gestirsi**.
2. **Scelta della terapia farmacologica anti-iperglicemizzante fondata** non solo sull'efficacia nella riduzione della glicemia ma soprattutto sulla sicurezza, **sulla prevenzione delle complicanze** (anzitutto quelle correlate alla malattia aterosclerotica cardio-vascolare, ASCVD), sulla tolleranza e quindi sul **mantenimento dello stato di benessere e della qualità di vita**.

ADA ed EASD raccomandano un approccio iniziale che comprenda l'intervento sullo stile di vita (dieta, attività fisica) e il trattamento con metformina se non controindicata e ben tollerata.

ADA ed EASD sottolineano che SGLT-2-I (*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*) e GLP-1 RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonists*) hanno un effetto positivo, in prevenzione secondaria, su MACE (l'acronimo sta per *major adverse cardiovascular events*, entità creata *ad hoc* per gli studi clinici di sicurezza CV, che comprende mortalità CV, eventi coronarici non fatali, ictus non fatale), scompenso cardiaco (*heart failure*, HF) e insufficienza renale cronica (IRC), sebbene con effetti differenti tra le due classi e, all'interno di ciascuna classe, con differenti rapporti costo/beneficio tra diverse molecole. La *Consensus* evidenzia come le evidenze scientifiche siano state ottenute, in massima parte, in soggetti che assumevano SGLT-2-I o GLP-1 RA in aggiunta alla metformina in pazienti non a *target* (HbA1c > 7.0%). ADA ed EASD raccomandano pertanto che nei pazienti in cui la sola metformina non sia in grado di ottenere il *target* di HbA1c, **la scelta della terapia farmacologica, in aggiunta alla metformina, debba basarsi sull'anamnesi per ASCVD, HF o IRC** (presenti insieme nel 15-25% dei soggetti con DMT2):

- nei pazienti con ASCVD: raccomandati gli SGLT-2-I o gli GLP-1 RA per cui sia stato dimostrato un beneficio CV;
- nei pazienti con ASCVD in cui l'HF è un problema peculiare: raccomandati gli SGLT-2-I;
- nei pazienti con DMT2 e IRC, con o senza ASCVD: considerare l'uso di un SGLT-2-I che abbia mostrato di ridurre la progressione della IRC o, se controindicato o non preferito, di un GLP-1 RA che abbia mostrato di ridurre la progressione della IRC.

Nei casi indicati in cui l'obiettivo di HbA1c non venga raggiunto con l'associazione metformina + SGLT-2-I o metformina + GLP-1 RA, la *consensus* ADA/EASD raccomanda la tripla associazione metformina + SGLT-2-I + GLP-1 RA e, soltanto come scelte successive, l'aggiunta di un inibitore di DDP-4 e/o insulina basale e/o sulfoniluree e/o pioglitazone (quest'ultimo se non è presente HF).

Ai fini pratici è rilevante sottolineare che **nel paziente con ASCVD a target** con metformina più altro farmaco diverso da SGLT-2-I o GLP-1 RA, la *consensus* indica:

- il passaggio all'associazione di metformina + SGLT-2-I o metformina + GLP-1 RA o
- la riduzione dell'obiettivo terapeutico al fine di introdurre un SGLT-2-I o un GLP-1 RA o
- il monitoraggio stringente dell'HbA1c con la rapida introduzione di SGLT-2-I o un GLP-1 RA non appena l'HbA1c aumenti oltre il *target*.



Se l'anamnesi per ASCVD è negativa e l'HbA1c non è a *target*, la seconda scelta dopo la metformina varia in funzione del problema principale da affrontare:

- per minimizzare l'incremento del peso corporeo o massimizzare il calo del peso corporeo: GLP-1 RA efficaci nel ridurre il peso corporeo o SGLT-2-I;
- per minimizzare il rischio di ipoglicemia: SGLT-2-I e/o GLP-1 RA e/o inibitori del DPP-4 e/o pioglitazone;
- per limitare i costi diretti della terapia (nei sistemi sanitari in cui i farmaci sono a carico del paziente): sulfoniluree e/o pioglitazone.

Si sottolinea che la *Consensus* suggerisce l'uso immediato di una terapia di associazione se l'HbA1c basale è > 1.5% del *target*.

3. L'intensificazione della terapia con farmaci iniettabili deve, in accordo con la *Consensus* ADA/EASD, tenere conto delle seguenti raccomandazioni:

- i GLP-1 RA sono di prima scelta rispetto all'insulina, per le evidenze scientifiche di pari efficacia su HbA1c, con minor rischio ipoglicemico e efficacia sulla riduzione del peso corporeo;
- la terapia insulinica è di prima scelta per pazienti con iperglicemia severa, HbA1c molto elevata, manifestazioni da ipercatabolismo, marcato deficit secretorio insulinico (e che potrebbero essere affetti da DMT1, anche a lento esordio);
- nel caso in cui un soggetto in trattamento con insulina basale non ottenga l'obiettivo di HbA1c è anzitutto opportuno prendere in considerazione l'aggiunta di un GLP-1 RA (anche in associazione preconstituita) o di un SGLT-2-I, per la loro dimostrata efficacia su HbA1c, basso rischio ipoglicemico, ridotto aumento di peso corporeo in associazione a insulina;
- l'aggiunta di insulina prandiale va considerata come opzione successiva.

In sintesi, l'approccio proposto dalla *Consensus* ADA/EASD è incentrato sulla consapevolezza che SGLT-2-I e GLP-1 RA possono finalmente realizzare un miglioramento del risultato nei pazienti con complicanze CV e renali, ben superiore al "semplice" effetto sulla glicemia e con una rilevanza dell'effetto impensabile fino a pochi anni fa. Queste classi di farmaci hanno determinato una vera e propria rivoluzione nell'approccio farmacologico all'iperglicemia nel DMT2.

Molte raccomandazioni contenute nel documento impongono scelte terapeutiche non sempre rimborsabili in Italia, sollevando problemi etici e medico-legali di non agevole soluzione. Basti pensare alla non rimborsabilità di:

- associazioni comprendenti GLP-1 RA + SGLT-2-I;
- associazioni comprendenti inibitori DPP-IV + SGLT-2-I;
- terapie di associazione, già all'esordio del DMT2, con metformina + GLP-1 RA o metformina + SGLT-2-I in soggetti con HbA1c basale > 1.5% del *target*;
- il passaggio a GLP-1 RA o SGLT-2-I in soggetti con compenso glicometabolico considerato accettabile.

Le raccomandazioni contenute nel documento impongono la necessità di valutare non solo l'assetto glicemico, ma soprattutto il rischio CV, la presenza di ASCVD, il compenso cardiaco, il rischio renale e, più in generale, le comorbilità e le preferenze del paziente diabetico e il contesto sanitario in cui si opera (costi, rimborsabilità, accessibilità).

In conclusione, la corretta gestione delle persone con DMT2 impone all'endocrinologo la necessità di esaltare le sue competenze specialistiche, consentendogli, più che mai, di ottenere una cura veramente efficace del diabete mellito.

Bibliografia

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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* [2018, 41: 2669-701](#).