

## CONFRONTO DI EFFICACIA E SICUREZZA TRA GLI IPOGLICEMIZZANTI NEL DMT2

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Il diabetologo di oggi ha a disposizione un armamentario terapeutico notevolmente differenziato rispetto al passato: questo rende possibile la scelta del farmaco più appropriato per ogni paziente dopo averlo "fenotipizzato".

Sono di grande aiuto gli algoritmi presenti nelle linee guida (LG) nazionali e internazionali, come i più recenti pubblicati dall'ACE nel 2015 (1) e da AMD-SID nel 2016 (2). Secondo queste LG, l'utilizzo della metformina (MET) rimane la terapia di prima scelta, cui aggiungere altri farmaci in duplice o triplice terapia se il controllo glicemico non viene raggiunto.

Recenti lavori condotti sui nuovi anti-diabetici, come gli inibitori dell'SGLT-2 (SGLT2-I) (3) e gli analoghi del GLP-1 (GLP-1 AN) (4), mostrano effetti interessanti sotto il profilo degli esiti cardio-vascolari (CV), come infarto del miocardio (IMA) e *ictus* fatale e non fatale. Il limite di questi studi, però, è non considerare l'impatto delle terapie in termini di potere predittivo sulla prevenzione CV, sia in monoterapia che in terapia combinata.

Recentemente su JAMA (5) è stata pubblicata una **metanalisi**, con l'obiettivo di valutare **efficacia e sicurezza dell'associazione tra i farmaci anti-diabetici orali e iniettivi**. Gli autori hanno condotto la ricerca utilizzando la *Cochrane Library*, *Embase* e *Medline*, selezionando **301 studi clinici randomizzati** (177 sulla monoterapia, 109 sulla duplice terapia – MET + altro farmaco –, 29 sulla triplice terapia – MET + sulfanilurea (SU) + altro farmaco) della durata di **almeno 24 settimane** comprendenti **118.094 pazienti**, con questi *outcome*:

- primario: mortalità CV;
- secondari: mortalità per tutte le cause, IMA, *ictus*, livelli di emoglobina glicata (HbA1c), fallimento terapeutico (inteso come mancanza di efficacia terapeutica o aggiunta di terapia di emergenza), ipoglicemie e variazioni del peso corporeo.

Tutti i dati erano espressi come differenza standardizzata media (SMD) o *odds ratio* (OR).

Dall'analisi dei dati **non è emersa alcuna differenza significativa tra l'associazione tra qualsiasi classe di farmaci, usati in monoterapia, in duplice o triplice terapia, e l'end-point primario**.

Per quanto riguarda gli **outcome secondari**, i dati possono essere così riassunti.

### Monoterapia (rispetto a MET)

- Peggiori risultati di HbA1c (espressi come SMD): SU + 0.18, tiazolidinedioni (TZD) + 0.16, inibitori della DPP-IV (DPP-IV-I) + 0.35, inibitori dell'alfa-glucosidasi (AGI) + 0.35.
- Maggior numero di ipoglicemie (risultati espressi come OR): insulina basale 17.9, SU 3.13.
- Effetto sul peso (risultati espressi come SMD): significativo calo ponderale con GLP-1 AN (- 0.28), effetto opposto con SU (+ 0.19) e TZD (+ 0.24).
- Mortalità per tutte le cause, IMA e *ictus*: risultati incerti.

### Duplice terapia

- Riduzione di HbA1c: tutti i farmaci si sono mostrati efficaci ma, rispetto all'associazione MET + SU, quella MET + SGLT2-I presentava minore percentuale di fallimento terapeutico (OR 0.68) e minor numero di episodi ipoglicemici (OR 0.6).
- Peso corporeo: la peggiore associazione è risultata quella MET + SU (SMD = + 1, cioè aumento ponderale), mentre la migliore è stata quella MET + GLP-1 AN (SMD = - 1.05).
- Mortalità per tutte le cause, IMA e *ictus*: non sono state riscontrate differenze significative, fatta eccezione per l'associazione MET + DPP-IV-I sull'*ictus* (OR = 0.47).



### Triplice terapia (rispetto a MET + SU)

- Livelli di HbA1c: l'associazione con AGI si è mostrata la peggiore (SMD = + 1.42), rispetto a quella con TZD, o GLP-1 AN o insulina basale.
- Rischio di fallimento terapeutico: è stato minore nell'associazione con insulina basale (OR = 0.44), maggiore in quella con DPP-IV-I (OR = 2.20).
- Ipoglicemie: GLP-1 AN ha mostrato il profilo di sicurezza più elevato (OR = 0.6).
- Calo ponderale: la migliore terapia di associazione è stata quella con SGLT2-I (SMD = - 0.33).
- Mortalità per tutte le cause, IMA e *ictus*: osservazioni insufficienti per produrre evidenze concrete.

### CONCLUSIONI E COMMENTO

Dai dati emersi in questo lavoro, si può concludere, in accordo con le attuali LG, che:

1. **MET** resta il **farmaco di prima scelta** per la cura del diabete mellito di tipo 2, perché:
  - a. riduce significativamente il livello di HbA1c;
  - b. induce minor numero di ipoglicemie;
  - c. riduce il peso corporeo.
2. In caso di **duplice terapia**:
  - a. quando lo scopo terapeutico è anche quello di indurre **calo ponderale**, è opportuno optare per il **GLP-1 AN**;
  - b. quando l'intento è preservare **sicurezza, efficacia terapeutica** e induzione e mantenimento del **calo ponderale**, optare per il **SGLT2-I**.
3. In **triplice terapia**, l'**insulina basale** è la scelta più opportuna quando si desidera evitare un possibile fallimento terapeutico.
4. Se l'intento è quello di evitare gli episodi di ipoglicemia o di ottenere un calo ponderale, si dovrà optare rispettivamente per il GLP-1 AN e il SGLT2-I.

La **forza di questi dati** nasce soprattutto dalla particolarità di questo lavoro, ossia l'analisi statistica utilizzata definita come **network meta-analysis**, che affonda le proprie radici nella sociologia matematica, focalizzandosi sulle relazioni tra gli elementi costitutivi di una data popolazione e studiando sottogruppi specifici. Lo scopo di questa analisi sociale è individuare e analizzare i legami (*Ties*) tra gli individui (*Nodes*) che plasmano e modificano il comportamento degli altri in base al tipo di relazione presente tra essi. Questo tipo di analisi è stata "adottata" in diversi ambiti, come la statistica applicata alla medicina, e sembra essere perfetta per uno studio di comparazione tra diverse classi di farmaci, volto ad analizzare l'influenza dell'uno sull'altro. Sembra essere il mezzo statistico più affidabile nel paragonare ogni singolo farmaco verso gli altri e le associazioni tra loro, permettendo, inoltre, di evidenziare la sicurezza e l'efficacia di ciascuno.

Anche questo tipo di analisi statistica, tuttavia, è gravato da **limiti** intrinseci presenti in questo lavoro:

- solo una minoranza dei lavori esaminati aveva considerato la mortalità CV come *outcome* primario;
- non sono presenti dati circa la mortalità CV e l'impiego di insulina basale e GLP-1 AN in monoterapia, AGI e insulina basale in duplice terapia e AGI in triplice terapia;
- pochi regimi terapeutici sono stati considerati in triplice terapia e i dati sulla mortalità CV risultavano imprecisi;
- in nessuno studio veniva considerata la funzionalità renale;
- alcuni lavori sono stati condotti per un tempo insufficiente a valutare la sicurezza terapeutica.

Alla luce di pregi e difetti di questo tipo di analisi, si renderanno necessari ulteriori studi randomizzati di durata sufficiente per produrre dati circa la mortalità CV e la sicurezza. Inoltre, andrebbero pianificati studi di confronto, volti ad analizzare efficacia e sicurezza di tutte le terapie di associazione utilizzate in diabetologia, magari partendo da analisi che tengano conto della reale prevalenza d'impiego nella *real life* delle varie classi di farmaci anti-diabetici usati, sia in monoterapia che in associazione.

### Bibliografia

1. Garber AG, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm. *Endocr Pract* [2015, 21: 438-47](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito. [2016](#).
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2015, 373: 2117-28](#).
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2016, 375: 311-22](#).
5. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events association with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA* [2016, 316: 313-24](#).