

## LINEE GUIDA WHO SU INTENSIFICAZIONE TERAPIA ANTI-DIABETICA NEI PAESI POVERI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti, oggi di largo impiego nella terapia del diabete mellito (DM), che, oltre all'efficacia sul compenso glicemico, hanno un profilo di sicurezza migliore rispetto alle sulfaniluree per il minore rischio ipoglicemico. Studi clinici con inibitori di SGLT-2 e liraglutide hanno evidenziato un effetto di protezione cardio-vascolare (CV) e renale. Le più recenti linee guida (LG) sono concordi nel raccomandare in seconda linea (dopo fallimento con la metformina) per il DM tipo 2 (DMT2) l'utilizzo di farmaci che non inducono ipoglicemie e nel collocare le sulfaniluree agli ultimi posti nella *flow-chart* terapeutica (1-2).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha recentemente pubblicato un aggiornamento delle sue LG sul DM del 2013 (3). L'obiettivo delle linee guida WHO è fornire un'indicazione nella scelta per l'intensificazione della terapia dopo metformina e per l'utilizzo della terapia insulinica nel DM nei paesi con scarse risorse economiche e sanitarie e/o per le popolazioni svantaggiate nei paesi a reddito più elevato. In queste LG sono stati presi in considerazione i farmaci "innovativi", tranne gli agonisti del GLP-1 raramente disponibili nei paesi in via di sviluppo. Le LG WHO tengono conto non solo di efficacia e sicurezza dei farmaci, ma soprattutto del loro costo, perché la spesa farmaceutica per i farmaci "innovativi" rappresenta una sfida economica, non sostenibile da tutti i paesi in via di sviluppo. Vale la pena ricordare che la spesa per i farmaci in molti paesi poveri (e anche in alcuni paesi ricchi come gli Stati Uniti) è in gran parte a carico del cittadino, che non sempre ha le risorse economiche per sostenere le cure per le malattie croniche. Gli autori delle LG, dipendenti del WHO, hanno coordinato un gruppo di 12 esperti, che hanno effettuato una revisione della letteratura scientifica dal 2007 al 2017. Le raccomandazioni principali sono 5.

### Terapia di seconda linea nel DMT2

**Raccomandazione 1.** Dare una sulfanilurea ai pazienti con DMT2 non adeguatamente controllati con la sola metformina o per i quali la metformina è controindicata (grado di raccomandazione forte, livello di evidenza di qualità intermedia).

*Gli autori ritengono che sia ancora prematuro raccomandare l'uso su larga scala dei nuovi farmaci, quali inibitori di DPP-4 o di SGLT-2. Il costo di questi farmaci nei paesi in via di sviluppo è di gran lunga superiore a quello delle sulfaniluree, ma l'efficacia ipoglicemizzante è sovrapponibile. È vero che il rischio ipoglicemico è inferiore per i farmaci innovativi, ma gli autori affermano che mancano dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti a basso rischio CV.*

### Terapia di terza linea nel DMT2

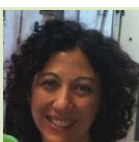
**Raccomandazione 2.** Utilizzare insulina umana nei pazienti con DMT2 non adeguatamente controllati con metformina e sulfanilurea (grado di raccomandazione forte, livello di evidenza di bassa qualità).

**Raccomandazione 3.** Se la terapia insulinica non è appropriata (ad esempio pazienti che vivono soli e non sono in grado di somministrarsi l'insulina), si può aggiungere un inibitore di DPP-4, un inibitore di SGLT-2 o un tiazolidinedione (grado di raccomandazione debole, livello di evidenza di bassa qualità).

*Nell'intensificazione della terapia del DMT2, gli autori raccomandano di usare l'insulina subito dopo il fallimento dell'associazione metformina + sulfanilurea. Nella scelta della terapia insulinica, si suggerisce di preferire l'insulina umana agli analoghi dell'insulina, perché l'efficacia sul compenso glicemico è sovrapponibile. È vero che gli analoghi dell'insulina hanno un profilo di sicurezza maggiore in termini di rischio ipoglicemico, tuttavia gli autori ritengono che non ci siano dati sufficienti su esiti clinici importanti tali da farli preferire all'insulina umana.*

### Terapia insulinica nel DMT1 e DMT2

**Raccomandazione 4.** Utilizzare insulina umana (sia a rapida durata di azione – regolare – che intermedia – NPH) nei pazienti adulti con DMT1 e in quelli con DMT2 nei quali sia indicata la terapia insulinica (grado di raccomandazione forte, livello di evidenza di bassa qualità).



**Alessandra Fusco** ([alefusco@yahoo.it](mailto:alefusco@yahoo.it))  
Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Centro Acismom, Napoli

**Raccomandazione 5.** Prendere in considerazione gli analoghi *long-acting* dell'insulina negli adulti con DMT1 o con DMT2 che abbiano frequenti episodi di ipoglicemia grave quando utilizzano l'insulina umana (grado di raccomandazione debole, livello di evidenza di qualità intermedia).

*Gli autori sostengono che anche se nel DMT1 l'efficacia ipoglicemizzante degli analoghi dell'insulina è di poco superiore a quella dell'insulina umana regolare e il rischio ipoglicemico è inferiore, questi effetti clinici non sono sufficienti a raccomandarne l'utilizzo in tutti i pazienti con DMT1 e DMT2 nei paesi poveri.*

### Commento

**Punti di forza** delle linee guida WHO: in accordo con le principali raccomandazioni delle società scientifiche internazionali, si sottolinea l'importanza dell'intervento sullo **stile di vita** e si considera la **metformina** come farmaco di prima scelta nel DMT2.

Molte sono però le **criticità**. L'evidenza scientifica a sostegno delle raccomandazioni delle linee guida WHO è di dubbia qualità. Il **costo dei farmaci** è l'elemento preponderante nell'orientare la scelta terapeutica. In un editoriale (4) i colleghi dell'*American College of Physicians* esprimono preoccupazione per la forte raccomandazione all'uso delle sulfaniluree quale terapia di seconda linea nei pazienti con DMT2, che non tiene conto del loro elevato rischio ipoglicemico soprattutto in alcune categorie di pazienti (anziani, fragili, nefropatici, ecc). Nel raccomandare l'utilizzo delle sulfaniluree, sarebbe stato utile indicare le molecole a rischio ipoglicemico minore (es. gliclazide). Non si tengono per niente in considerazione i benefici CV di farmaci quali gli inibitori di SGLT-2 nei pazienti con pregresso evento CV. Questo effetto protettivo potrebbe portare a un risparmio di risorse economiche, derivante dalla riduzione delle complicanze associate al DM.

L'approccio terapeutico ispirato al contenimento della spesa sanitaria avrebbe l'obiettivo di ampliare la platea di pazienti che può accedere alle cure farmacologiche per il DM nei paesi poveri e in via di sviluppo. Gli autori affermano che "lo scopo principale del WHO è rispondere ai bisogni di salute delle popolazioni e non di specifiche categorie di pazienti". Nei paesi poveri, l'impiego su larga scala dei farmaci innovativi ai costi attuali rischierebbe di depauperare le risorse sanitarie e non consentire a tutti i pazienti un accesso alle cure. Accanto al problema della **sostenibilità della spesa sanitaria**, nei paesi poveri è necessario affrontare il problema di un **maggiore livello di equità nell'accesso alle cure**, sia all'interno di ogni singolo paese che rispetto ai paesi più ricchi.

Relativamente alla terapia insulinica, un'opportunità utile per la sostenibilità della spesa sanitaria nei paesi poveri potrebbe derivare dall'**uso dei biosimilari dell'insulina**. I farmaci biotecnologici come l'insulina hanno costi elevati a causa della complessità dei programmi di sviluppo. La produzione dei biosimilari permette una riduzione dei costi e potrebbe contribuire alla sostenibilità nei paesi poveri.

**In conclusione**, la necessità di rendere sostenibile ed equo l'accesso alle cure farmacologiche per il DM nei paesi poveri ha spinto la WHO a relegare i farmaci innovativi a più alto costo in ultima posizione rispetto alle sulfaniluree e all'insulina umana, non considerando i benefici extra-glicemici di alcuni di essi. È auspicabile per il futuro che riduzione dei costi dei farmaci innovativi, maggior utilizzo dei biosimilari dell'insulina, riduzione delle complicanze del DM e dei loro costi di gestione, possa aumentare l'accesso ai farmaci innovativi da parte delle popolazioni provenienti da paesi con scarse risorse economico-sanitarie.

### Bibliografia

1. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary. *Endocr Pract* [2018, 24: 91-120](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
3. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and 2 diabetes in low – resource settings: synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third- line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* [2018, 169: 394-7](#).
4. Humphrey L, Kansagara D, Qaseem A, for the high value Care Committee of the American College of Physicians. World Health Organization guidelines on medicines for diabetes treatment intensification: commentary from the American College of Physicians High Value Care Committee. *Ann Intern Med* [2018, 169: 398-400](#).