

La combinazione pioglitazone più exenatide può rappresentare un'alternativa all'insulina molto sicura ed efficace e in pazienti con diabete di tipo 2 di lunga durata scarsamente controllato con la metformina più una sulfonilurea. A suggerirlo è lo studio randomizzato Qatar, pubblicato di recente su *Diabetes Care* e coordinato da Muhammad Abdul-Ghani, dell'Hamad General Hospital di Doha

Dal momento che esistono innumerevoli possibili combinazioni di farmaci antidiabetici, può essere difficile trovare quella giusta per il singolo paziente, visto che ognuno è diverso da un altro.

Nello studio Qatar, pazienti con diabete di tipo 2 scarsamente controllato trattati con una combinazione di exenatide e pioglitazone hanno mostrato un'incidenza tre volte più bassa di ipoglicemia, una riduzione della HbA1c maggiore di un punto percentuale e un minor aumento di peso rispetto a quelli trattati con insulina basale in bolo. La differenza tra i due gruppi in termini di HbA1c è aumentata nel tempo, passando dallo 0,7% a 6 mesi allo 0,9% a 12 mesi, fino ad arrivare all'1% a 18 mesi.

Obiettivo di questo studio era, appunto, valutare l'efficacia della terapia di combinazione con exenatide più pioglitazone rispetto all'insulina basale in bolo nei pazienti con diabete di tipo 2 di lunga data, mal controllato con la metformina più una sulfonilurea.

Il trial ha coinvolto 231 pazienti con diabete di tipo 2 mal controllato (cioè con un livello di HbA1c > 7,5%) con una sulfonilurea più metformina, assegnati casualmente al trattamento con pioglitazone più exenatide una volta alla settimana oppure insulina basale più insulina prandiale (terapia insulinica), con l'obiettivo di mantenere l'HbA1c inferiore al 7% (53 mmol/mol).

In particolare, il primo gruppo (129 pazienti) è stato trattato con exenatide a rilascio prolungato 2 mg/settimana più pioglitazone 15 mg/die titolato fino a 30 mg/die, mentre il secondo (122 pazienti) con insulina glargine somministrata a colazione più da 4 a 6 unità di insulina aspart prima di ogni pasto.

L'endpoint primario era la differenza nei valori di HbA1c a 6 mesi, che è risultata dello 0,7% e statisticamente significativa. Infatti, dopo 6 mesi di terapia, il valore di HbA1c è sceso al 6,7% nel gruppo trattato con la combinazione e al 7,4% in quello trattato con l'insulina ($P < 0,0001$).

Dopo 12 mesi di follow up, la combinazione dei due farmaci ha portato a un robusto calo dell'HbA1c, passata da un valore basale medio del 10% a un 6,1%, mentre nel gruppo trattato con l'insulina l'HbA1c è scesa al 7,1%.

Inoltre, i pazienti che hanno raggiunto il target di HbA1c < 7,0% raccomandato dall'ADA sono risultati più numerosi nel gruppo trattato con la combinazione rispetto a quello sottoposto alla terapia insulinica (83% contro 53%; $P = 0,003$), così come quelli che hanno raggiunto un target di HbA1c < 6,5% (50% contro 13%; $P < 0,0001$).

La combinazione pioglitazone più exenatide è risultata efficace nel ridurre l'HbA1c

indipendentemente da età, sesso, indice di massa corporea, durata del diabete e livelli basali di HbA1c.

Il peso corporeo medio è aumentato in entrambi i gruppi, ma nel gruppo trattato con la combinazione l'aumento è risultato significativamente inferiore e pari a circa la metà di quello registrato nel gruppo sottoposto alla terapia insulinica (2,1 kg contro 4,2; $P < 0,0001$).

L'evento avverso più comune correlato al trattamento è stato l'ipoglicemia, che ha avuto un'incidenza del 91% nel gruppo sottoposto alla terapia con insulina contro 66% in quello trattato con la combinazione dei due farmaci. Nel complesso, l'ipoglicemia è risultata tre volte più frequente con l'insulina che non con pioglitazone più exenatide (6,6 eventi per paziente-anno contro 2,3; $P < 0,0001$). Durante lo studio si è verificato solo un episodio ipoglicemico grave, nel gruppo trattato con l'insulina.

L'edema periferico ha avuto un'incidenza del 3,4% nel gruppo trattato con l'insulina contro 9,3% in quello trattato con la combinazione e si è dimostrato "lieve e facilmente controllabile con l'aggiunta di un diuretico ad azione distale", spiegano gli autori, anche se due pazienti trattati con la combinazione hanno interrotto la terapia per questo motivo.

Exenatide migliora il funzionamento delle cellule beta, mentre pioglitazone, un tiazolidinedione (TZD), migliora sia il funzionamento delle cellule beta sia la sensibilità all'insulina. Insieme, i due farmaci correggono i principali difetti metabolici responsabili dello sviluppo della progressiva iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2.

Tra i limiti dello studio, riconoscono gli autori, vi sono la natura monocentrica e l'essere stato condotto principalmente su una popolazione etnicamente omogenea e anche priva di comorbidità significative.

In ogni caso, dicono i ricercatori, lo studio dimostra che anche in individui con diabete di tipo 2 scarsamente controllato e di lunga data, con la combinazione pioglitazone più exenatide è possibile raggiungere livelli di HbA1c quasi normali.

Inoltre, sottolineano Abdul-Ghani e i colleghi, **i risultati evidenziano che la terapia insulinica non è l'unica opzione per i pazienti con diabete di tipo 2 di lunga durata in cui si ha uno scarso controllo glicemico con diversi agenti orali.**

M. Abdul-Ghani, et al. Combination Therapy With Exenatide Plus Pioglitazone Versus Basal/Bolus Insulin in Poorly Controlled Patients With Type 2 Diabetes on Sulfonylurea Plus Metformin: The Qatar Study. *Diabetes Care* 2017. <https://doi.org/10.2337/dc16-1738>

da [PHARMASTAR](#)