

## ■ DIABETOLOGIA

### Antidiabetici a confronto: risultati dello studio GRADE

■ Livia Tonti

**D**a un ampio studio clinico che ha confrontato direttamente quattro farmaci comunemente usati per trattare il diabete di tipo 2, in aggiunta a metformina, è emerso che insulina glargine e liraglutide, sono in grado di ottenere i migliori risultati in termini di controllo glicemico. Lo studio è stato finanziato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), parte del National Institutes of Health. Se da una parte vi è comune accordo tra gli operatori sanitari sul fatto che metformina, combinata con dieta ed esercizio fisico, sia il miglior approccio precoce nella cura del diabete, non c'è consenso unanime su quale sia la strategia più adeguata per tenere sotto controllo la glicemia alta quando questa prima linea di trattamento non sia più sufficiente.

#### ► Lo studio

Partito nel 2013, il Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE) è stato condotto in 36 centri degli Stati Uniti, con l'intento di fornire agli operatori sanitari informazioni importanti su come orientare la gestione a lungo termine del diabete di tipo 2. Lo studio ha arruolato 5.047 persone con diabete di tipo 2 di diversi gruppi razziali ed etnici che stavano già assumendo metformina. I parte-

cipanti sono stati inseriti casualmente in uno dei quattro gruppi di trattamento: 3 gruppi hanno assunto metformina più un farmaco che aumentava i livelli di insulina, sitagliptin, liraglutide o glimepiride. Il quarto gruppo ha assunto metformina e insulina glargine U-100, un'insulina ad azione prolungata.

L'incidenza cumulativa di livelli di emoglobina glicata maggiori o uguali al 7% (outcome metabolico primario) è risultata significativamente differente tra i 4 gruppi; i tassi rilevati con insulina glargine (26.5 per 100 partecipanti-anno) e liraglutide (26.1 per 100 partecipanti-anno) sono risultati simili e inferiori a quelli riscontrati nel gruppo di pazienti trattati con glimepiride (30.4) e sitagliptin (38.1). Le differenze tra i gruppi rispetto a livelli di emoglobina glicata superiori al 7.5% (outcome secondario) rispecchiano quelli dell'outcome primario.

Dopo una media di quattro anni di follow-up, i partecipanti che assumevano metformina più liraglutide o insulina glargine hanno raggiunto e mantenuto i loro livelli ematici target per un tempo più lungo rispetto a sitagliptin o glimepiride. Ciò si è tradotto in circa sei mesi in più con livelli di glucosio nel sangue nell'intervallo target rispetto a sitagliptin, risultato il meno efficace nel mantenere i livelli target. Va tuttavia precisato che nessuna del-

le combinazioni ha surclassato in modo schiacciante le altre. Sebbene i livelli di glicemia siano diminuiti durante lo studio, quasi tre quarti di tutti i partecipanti non sono stati in grado di mantenere i target glicemici per quattro anni, sottolineando la difficoltà nel mantenere gli obiettivi raccomandati in molti pazienti con diabete di tipo 2. Secondo gli autori, quindi, vanno stabilite strategie ancora più efficaci per il mantenimento a lungo termine di livelli di glucosio ottimali, come la valutazione di altri interventi e combinazioni di trattamenti. Lo studio ha anche esaminato gli effetti collaterali dei farmaci, facendo emergere che:

- l'ipoglicemia grave era generalmente rara, ma interessava più partecipanti assegnati a glimepiride (2,2%);
- i sintomi gastrointestinali erano più comuni con liraglutide rispetto agli altri tre gruppi di trattamento. Inoltre, in media, in tutti i gruppi di trattamento i partecipanti hanno perso peso. In quattro anni, le persone nei bracci liraglutide e sitagliptin hanno perso più peso (una media di 7 e 4 libbre, corrispondenti a 3.2 e 1.8 kg rispettivamente) rispetto ai bracci glargine e glimepiride (meno di 2 libbre, cioè circa 1 kg).

Gli autori concludono quindi che tutti e quattro i farmaci, quando aggiunti a metformina, riducono i livelli di emoglobina glicata, ma insulina glargine e liraglutide sono significativamente, seppur modestamente, più efficaci nell'ottenere e mantenerne i livelli target.

• The GRADE Study Research Group\*. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387:1063-74.