

Nuovi farmaci per la terapia del diabete mellito tipo 2

Il sitagliptin (inibitore dell'enzima DPP-4): efficacia clinica, sicurezza e razionale d'uso

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG Brescia

Gli inibitori dell'enzima proteolitico dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) sono una nuova classe di antidiabetici orali con un meccanismo d'azione completamente diverso rispetto a tutti gli altri farmaci oggi utilizzati per la terapia del diabete tipo 2, in quanto l'effetto ipoglicemizzante è legato all'aumento delle concentrazioni plasmatiche delle incretine.

La presenza di ulteriori positivi effetti terapeutici e la sicurezza d'uso rendono queste molecole, di prossima commercializzazione, particolarmente interessanti per il trattamento dei pazienti diabetici tipo 2.

Metabolismo ed effetti fisiologici delle incretine

L'assunzione di cibo provoca la secrezione di numerosi ormoni intestinali che hanno effetti sulla motilità intestinale, la secrezione gastrica e pancreatica, la contrazione della colecisti e l'assorbimento dei nutrienti; alcuni di essi, inoltre, sono coinvolti nel metabolismo glucidico poiché stimolano la secrezione di insulina, e per tale motivo sono detti "incretine"¹.

Il GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*), un peptide di 42 aminoacidi secreto nell'uomo dalle cellule K del digiuno, ma soprattutto del duodeno, in risposta all'ingestione di carboidrati e lipidi, è stato il primo tra questi ormoni a essere identificato e purificato dall'intestino del maiale.

Successivamente è stata identificata un'altra incretina, il GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), prodotto dalle cellule L del digiuno e del colon pochi minuti dopo l'assunzione di un pasto. Il GLP-1 è espressione del gene del glucagone. Nelle cellule L della mucosa intestinale il pro-glucagone subisce, infatti, un diverso processo di clivaggio, per cui da esso non viene prodotto glucagone, come nelle insule, ma due peptidi (il GLP-1 e il GLP-2), che mostrano una sequenza simile al glucagone per il 50%. Il GLP-2 è un fattore di crescita della mucosa intestinale, mentre il GLP-1 agisce in vari modi sul metabolismo glucidico.

Le concentrazioni plasmatiche di GLP-1 sono basse durante il digiuno, ma raggiungono valori di 3-10 volte superiori rispetto al basale entro pochi minuti dall'assunzione del cibo, anche se poi esso subisce una rapidissima degradazione (minuti) da parte dell'enzima proteolitico DPP-4. Pertanto, il GLP-1 circolante biologicamente attivo rappresenta solo il 10-20% del GLP-1 plasmatico.

Il GLP-1 biologicamente attivo si lega a recettori specifici sulle α -

e β -cellule dell'insula pancreatica causando un'aumentata sintesi e secrezione dell'insulina e una maggior resistenza all'apoptosi cellulare (e quindi un'aumentata sopravvivenza cellulare) (Tab. I). Il GLP-1 esercita anche altre azioni che influenzano il metabolismo dei carboidrati: inibisce, in modo glucosio-dipendente, la secrezione di glucagone (preservando però la risposta del glucagone in caso di ipoglicemia), rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'assunzione di cibo.

TABELLA I
Effetti sul metabolismo glucidico del GLP-1.

- Stimolazione della secrezione insulinica
- Riduzione della secrezione di glucagone
- Rallentamento dello svuotamento gastrico
- Riduzione dell'apoptosi β -cellulare (aumento della sopravvivenza delle β -cellule)
- Sensazione di sazietà

L'effetto "incretina" è stato osservato, nell'uomo, in soggetti sottoposti a curva da carico orale di glucosio (OGTT): nei soggetti normali il carico orale di glucosio induce (a parità di valori glicemici) un aumento significativamente maggiore (circa il 50%) della secrezione insulinica rispetto all'infusione endovenosa di glucosio^{2,3}.

Fisiopatologia delle incretine nel diabete tipo 2

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato, da un punto di vista fisiopatologico, da:

- un'insulino-resistenza, rilevabile già molti anni prima dell'esordio dell'iperglicemia;
- un progressivo deficit secretivo di insulina che porta questi pazienti all'insulino-dipendenza dovuto alla distruzione delle β -cellule a sua volta determinato da iperglicemia e iperlipemia (effetto gluco- e lipo-tossico) (Fig. 1).
- un aumento della secrezione del glucagone, ormone che determina un aumento della glicemia grazie alla mobilizzazione nel sangue di sostanze nutritive di riserva e che ha il fegato quale principale organo bersaglio.

Recenti osservazioni, inoltre, hanno dimostrato che nei diabetici di tipo 2 vi è una ridotta secrezione di GIP e GLP-1, forse a indicare

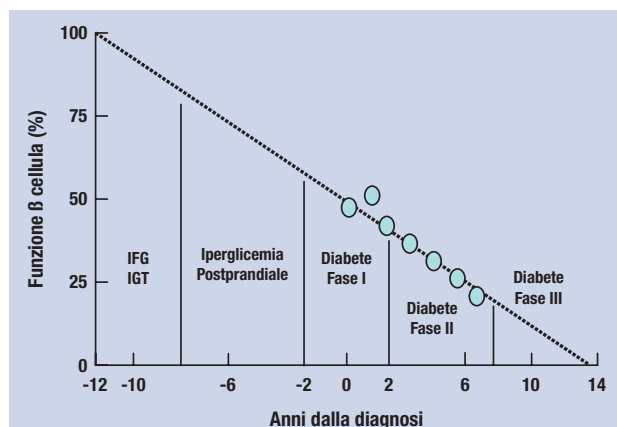


Figura 1

Stadi del diabete tipo 2 (Lebowitz H. Diabetes Review 1999;7:139).

che il deficit di queste incretine potrebbe contribuire alla patogenesi del diabete tipo 2^{4,5}.

Proprio per questi motivi appare molto razionale l'uso delle incretine nella terapia del diabete tipo 2 poiché esse sono in grado di aumentare la produzione di insulina da parte delle β-cellule pancreatiche e di agire in senso positivo sul progressivo decadimento della funzionalità pancreatica arrestando e/o ritardando l'apoptosi β-cellulare. Tuttavia, la breve emivita del GLP-1 "nativo" (< 2 minuti dopo somministrazione per via endovenosa), dovuta all'azione della proteasi DPP-4, ne ha ostacolato fino a oggi l'uso clinico.

La ricerca farmacologica ha permesso di superare questo ostacolo in due modi: con la sintesi di analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide), a emivita più lunga e somministrabili per via sottocutanea, e di farmaci in grado di inibire l'azione proteolitica del DPP-4 e di aumentare pertanto le concentrazioni plasmatiche del GLP-1 (vildagliptin e sitagliptin) somministrabili invece per os.

La famiglia delle peptidasi a cui appartiene il DPP-4 è anche coinvolta nel controllo del sistema autoimmunitario, nella crescita delle cellule neoplastiche e delle metastasi. Gli inibitori del DPP-4, però, svolgono un'azione molto selettiva sulle proteasi del GLP-1 e del GIP, senza alcun effetto sugli altri enzimi proteolitici⁶⁻⁹.

L'uso sperimentale degli inibitori dell'enzima DPP-4 ha dimostrato che essi sono in grado di influenzare il metabolismo glucidico. In particolare, la somministrazione in volontari sani ha raddoppiato le concentrazioni plasmatiche del GLP-1 rispetto ai soggetti che assumevano placebo¹⁰ e nei diabetici si è verificata una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c})¹¹.

Farmacocinetica e farmacodinamica del sitagliptin

Il sitagliptin, somministrato per os una volta al dì (100 mg), viene rapidamente assorbito e ha una biodisponibilità tra l'80 e l'85%. Non sono necessarie riduzioni del farmaco in presenza di una moderata insufficienza epatica o renale e nell'anziano. L'effetto metabolico è dose-dipendente per quanto riguarda la capacità sia di inibire l'attività plasmatica del DPP-4, sia di aumentare i livelli di GLP-1 attivo. Le caratteristiche dinamiche del farmaco sono tali da mantenere l'effetto terapeutico per 24 ore rendendo la monosomministrazione giornaliera il regime terapeutico più appropriato^{10,12}.

Efficacia clinica e sicurezza d'uso degli inibitori del DPP-4

Nei soggetti precedentemente trattati con sola dieta ed esercizio fisico è stato dimostrato che gli inibitori della DPP-4 in monoterapia sono in grado di determinare un miglioramento del controllo metabolico caratterizzato da un significativo decremento del livello di HbA_{1c}. In tali studi, inoltre, si è rilevato un significativo recupero della funzione secretiva β-cellulare rispetto ai soggetti di controllo. Tale risultato era più marcato nei soggetti con livelli di HbA_{1c} più elevati.

Non sono stati osservati effetti collaterali degni di nota (soprattutto a livello del tratto gastroenterico), né è stato osservato un incremento del numero di episodi ipoglicemici o del peso corporeo¹³⁻¹⁵.

Alcuni studi controllati randomizzati hanno dimostrato che l'aggiunta del sitagliptin 100 mg/die alla metformina (Tab. II) o al pioglitazone (Tab. III), in pazienti con inadeguato controllo metabolico con un solo farmaco antidiabetico, produce riduzioni medie vs. placebo a 24 settimane dell'HbA_{1c} di 0,65 e di 0,7% rispettivamente^{16,17}.

Risultati migliori sono stati ottenuti circa il compenso metabolico e l'HbA_{1c} in un recentissimo studio¹⁸ in doppio cieco, randomizzato, placebo controllato. Un gruppo di 190 pazienti diabetici tipo 2 non insulino-dipendenti, già in trattamento con antidiabetici orali (tranne i glitazoni e l'exenatide), dopo un periodo di *run-in* di 6 settimane di trattamento con sola metformina (da un minimo di 1500 mg/die a un massimo di 2550 mg/die) è stato randomizzato (se l'HbA_{1c} era compresa tra ≥ 8,0% e ≤ 11,0%) in due gruppi. Uno (n = 96) è stato trattato con sitagliptin 100 mg, l'altro (n = 94) con placebo per 30 settimane. Il dosaggio della metformina è stato mantenuto identico. Lo studio è stato completato da 159 pazienti. Nel gruppo

TABELLA II
Risultati per gli endpoint principali di studi placebo-controllati sul sitagliptin.

Referenze	Diminuzione media dell'HbA _{1c} (%) [*]	Percentuale di pazienti che raggiungono HbA _{1c} < 7%		Diminuzione media della glicemia a digiuno (mmol/L)
		Sitagliptin	Placebo	
16 (n = 701)	0,65 (95% CI, 0,53-0,77)	47	18	1,4 (95% CI, 1,1-1,7)
17 (n = 353)	0,70 (95% CI, 0,54-0,85)	45	23	1,0 (95% CI, 0,6-1,3)

Risultati mostrati per analisi "all patients treated". Tutte le differenze "fra-trattamenti" p < 0,001.
^{*} Endpoint primario.

TABELLA III
Cambiamento nell'HbA_{1c} e endpoint secondari in pazienti trattati con sitagliptin o placebo più metformina.

Endpoint	N.	Cambiamenti rispetto al basale (95% CI)		Differenze tra i gruppi (95% CI)	
		18 ^a settimana	30 ^a settimana	18 ^a settimana	30 ^a settimana
HbA_{1c} %					
Placebo (+ metformina)	92	0,0 (-0,2, 0,3)	0,0 (-0,2, 0,3)	-1,0 (-1,4, -0,7)*	-1,0 (-1,4, -0,6)*
Sitagliptin (+ metformina)	95	-1,0 (-1,2, -0,8)*	-1,0 (-1,3, -0,7)*		
FPG, mmol/L					
Placebo (+ metformina)	92	-0,4 (-0,8, 0,1)	-0,2 (-0,7, 0,3)	-1,4 (-2,1, -0,7)*	-1,4 (-2,1, -0,7)*
Sitagliptin (+ metformina)	96	-1,8 (-2,3, -1,3)*	-1,6 (-2,1, -1,1)*		
2-h PPG, mmol/L					
Placebo (+ metformina)	74	-0,8 (-1,6, 0,1)	n.d.	-3,0 (-4,2, -1,9)*	n.d.
Sitagliptin (+ metformina)	79	-3,8 (-1,6, -3,0)	n.d.		

* p < 0,001
 Differenze negative tra i gruppi favoriscono il sitagliptin rispetto al placebo.
 FPG = *fasting plasma glucose* (glicemia a digiuno); n.d. = non determinato; 2-h PPG = *postprandial plasma glucose* (glicemia postprandiale dopo 2 ore dall'inizio del pasto).

trattato con sitagliptin si è verificato un significativo miglioramento dell'HbA_{1c} (obiettivo principale), della glicemia a digiuno e postprandiale (obiettivi secondari) (Tab. III). In particolare, il miglioramento dell'HbA_{1c} è stato dell'1% ed è stata significativa la differenza nei due gruppi circa la percentuale di raggiungimento del goal HbA_{1c} < 7% (22,1% vs. 3,3%, p < 0,001). Anche in questo studio non si sono evidenziati particolari e/o gravi effetti avversi nel gruppo trattato con sitagliptin, e in particolare non vi è stato un incremento rispetto al gruppo metformina-placebo degli episodi di ipoglicemia e dei disturbi gastrointestinali.

Aggiunto alla terapia continua con metformina, il sitagliptin ha dimostrato di essere non inferiore al glipizide nella riduzione di HbA_{1c} a 52 settimane (Tab. IV), anche se i pazienti che al tempo zero avevano un'HbA_{1c} > 9% hanno avuto un decremento maggiore della stessa con glipizide (1,31%) rispetto al sitagliptin (0,94%)¹⁹.

Non vi sono state, in questi piccoli trial, significative modificazioni dei parametri lipidici, mentre per quanto riguarda gli effetti collaterali l'incidenza di ipoglicemia è stata simile a placebo quando il sitagliptin è stato aggiunto alla terapia di pioglitazone o di metformina. Significativamente, pochi pazienti hanno segnalato ipoglicemia con un regime di sitagliptin più metformina (4,9%) vs. glipizide più metformina (32%). Tuttavia, soltanto lo 0,2% e l'1,2% dei pazienti, rispettivamente, hanno avuto episodi tali da richiedere l'assistenza medica o mostrato sintomi severi, e globalmente non

c'erano differenze espressive tra i gruppi negli eventi avversi seri (anche di tipo gastrointestinale), né in quei pazienti che hanno richiesto la sospensione del trattamento. Cambiamenti medi del peso corporeo dal basale sono stati simili a placebo una volta usato in combinazione a metformina o pioglitazone per 24 settimane, il che suggerisce che sitagliptin ha un effetto neutro sul peso corporeo. Tuttavia, una volta aggiunto alla metformina continuativamente per 52 settimane, il peso corporeo medio è stato ridotto di 1,5 kg dal basale nei pazienti che assumevano sitagliptin vs. un aumento di 1,1 kg nei pazienti che assumevano glipizide (p < 0,001).

Ricercatori della *Tufts-New England Medical Center* a Boston, negli Stati Uniti²⁰, hanno compiuto una revisione della letteratura con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia basata sulle incretine nei pazienti adulti con diabete di tipo 2. È stata compiuta una ricerca di studi clinici controllati, randomizzati, sia con gli analoghi del GLP-1 sia con gli inibitori del DPP-4. Gli studi dovevano avere una durata di almeno 12 settimane, confrontare la terapia basata sull'incrètina con il placebo oppure con altri farmaci antidiabetici, e riportare i dati dell'HbA_{1c} negli adulti. Ventinove studi hanno incontrato i criteri di inclusione. Il risultato è stato che le incretine abbassano i livelli di HbA_{1c} rispetto al placebo (differenza media pesata: -0,97% per gli analoghi del GLP-1, e -0,74% per gli inibitori di DPP-4) e non risultano inferiori ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Il trattamento con analoghi GLP-1

TABELLA IV
Risultati per endpoint principali di uno studio sul sitagliptin, controllato con glipizide.

Differenza tra i gruppi nella variazione media dell'HbA _{1c} (%)*	Differenza tra i gruppi nella variazione media dell'HbA _{1c} (%)†	Percentuale di pazienti che raggiungono HbA _{1c} < 7%		Differenza tra i gruppi nella variazione media (LS) di glicemia a digiuno (mmol/L)†
		Sitagliptin	Glipizide	
-0,01 (95% CI, -0,09-0,08) in favore di sitagliptin	0,04 (95% CI, -0,04-0,13) in favore di glipizide	52	51	-0,01 (95% CI -0,24-0,23)‡

* L'analisi dell'endpoint primario era "per protocollo" (n = 793). L'IC al 95% per l'endpoint primario non eccedeva il margine pre-specificato dello 0,3%. L'ipotesi della non inferiorità del sitagliptin rispetto al glipizide per questo endpoint risultava pertanto soddisfatta.

† Analisi "All patients-treated" (n = 1172).

‡ Comunicazione personale, Merck Sharp & Dohme, aprile 2007.

ha prodotto perdita di peso (1,4 kg e 4,8 kg vs. placebo e insulina rispettivamente), mentre gli inibitori DPP-4 non hanno influenzato il peso corporeo. Gli analoghi GLP-1 hanno presentato più effetti collaterali gastrointestinali (*Risk Ratio* [RR] = 2,9 per la nausea e 3,2 per il vomito). Gli inibitori di DPP-4 sono risultati associati a un aumentato rischio di infezioni (RR = 1,2 per la nasofaringite, e 1,5 per l'infezione del tratto urinario) e a cefalea (RR = 1,4).

Altri interessanti effetti clinici delle incretine sono stati evidenziati in piccoli trial e necessitano di ulteriori conferme. In particolare:

1. nei soggetti trattati con metformina il trattamento aggiuntivo con inibitori della DPP-4 per 52 settimane ottiene un significativo miglioramento della funzione β -cellulare e della sensibilità insulinica postprandiale ²¹;
2. il trattamento con vildagliptin è in grado di migliorare il profilo lipidico postprandiale dopo un pasto ricco in grassi riducendo il livello dei trigliceridi totali, dei trigliceridi presenti nei chilomicroni insieme a una riduzione dell'apolipoproteina B-48 attraverso un meccanismo che non è ancora stato chiarito ²²;
3. dati recenti hanno evidenziato che il GLP-1 migliora, in soggetti con recente infarto del miocardio, la funzionalità cardiaca ²³.

Posizionamento degli inibitori del DPP-4 nella terapia antidiabetica

Per il loro particolare meccanismo d'azione (aumento della secrezione insulinica da parte delle β -cellule), è da ritenere che gli inibitori del DPP-4 potrebbero "entrare in competizione" con le sulfaniluree, che con meccanismo diverso stimolano anch'esse la residua secrezione insulinica, tenuto conto che gli inibitori del DPP-4 non hanno effetti sul peso corporeo e non provocano ipoglicemia.

In attesa dei pronunciamenti delle società internazionali di diabetologia è ipotizzabile che queste molecole possano essere utilizzate non solo come farmaci di prima scelta o in associazione con tutti gli altri antidiabetici orali nella terapia del diabete di tipo 2, ma anche in associazione con analoghi del GLP-1 (exenatide), e addirittura forse anche nei diabetici di tipo 2 trattati con insulina, al fine di preservare la residua funzione pancreatica e di rendere più stabile il controllo glicemico.

Conclusioni e sintesi sui possibili usi clinici degli inibitori della DPP-4

Le attuali evidenze indicano che gli inibitori della DPP-4, e in particolare il sitagliptin, per il loro particolare meccanismo d'azione:

- hanno un effetto trofico sulla β -cellula ritardandone l'apoptosi e stimolando la rigenerazione cellulare;
- stimolano la secrezione di insulina solo in presenza di iperglicemia riducendo il rischio di ipoglicemia;
- inibiscono la secrezione postprandiale di glucagone bloccando l'output di glucosio epatico che nel diabete di tipo 2 rappresenta uno dei meccanismi patogenetici più importanti alla base della iperglicemia postprandiale;
- migliorano il controllo metabolico nel diabete di tipo 2 senza effetti collaterali di rilievo e senza determinare un aumento del peso corporeo.

Pertanto, il potenziale utilizzo di questi farmaci si colloca:

- nella prevenzione del diabete nei soggetti con alterazioni della tolleranza glucidica e nelle fasi iniziali della malattia diabetica tipo 2;

- come farmaco di prima scelta nel diabete di tipo 2 al fine di garantire un controllo glicemico adeguato e un arresto o ritardo dell'esaurimento della funzione β -cellulare;
- in associazione con analoghi del GLP-1 (exenatide);
- in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti orali e forse anche nei diabetici di tipo 2 trattati con insulina al fine di preservare una funzione pancreatica residua in grado di rendere più stabile il controllo glicemico.

Bibliografia

- 1 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. *Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration*. J Clin Endocrinol Metab 1964;24:1076-82.
- 2 Dupré J, Ross SA, Watson D, Brown JC. *Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man*. J Clin Endocrinol Metab 1973;37:826-8.
- 3 Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. *Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable*. Diabetes 1993;42:658-61.
- 4 Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. *Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes*. Diabetologia 1986;29:46-54.
- 5 Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. *Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717-23.
- 6 Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. *Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors*. Biochim Biophys Acta 2005;1751:33-44.
- 7 Scott R, Herman G, Zhao P, Chen X, Wu M, Stein P. *Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D)*. Diabetes 2005;54(Suppl.1):10-1.
- 8 Hanefeld M, Herman G, Mickel C. *Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia 2005;48(Suppl.1):287-8.
- 9 Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, et al. *Dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidase 8 and 9*. Diabetes 2004;54:2988-94.
- 10 Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses*. Clin Pharmacol Ther 2005;78:675-88.
- 11 Åhren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. *Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year*. Diabetes Care 2005;28:1936-40.
- 12 Bergaman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers*. Clin Ther 2006;28:55-72.
- 13 Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. *Twelve week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes*. Horm Metab Res 2006;38:423-8.
- 14 Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H, et al. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetologia 2006;49:2564-71.
- 15 Ristic S, Bates PC. *Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes*. Drugs Today (Barc) 2006;42:519-31.
- 16 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2*

- diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
- 17 Rosenstock J, Brazz R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
- 18 Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537-50.
- 19 Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- 20 Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
- 21 Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005;28:1936-40.
- 22 Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2049-57.
- 23 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.

Disturbi psichiatrici e cure primarie Psichiatria per i Medici di Medicina Generale e del territorio



A cura di Fabrizio Asiola e Domenico Berardi

Il Pensiero Scientifico Editore, € 16,00

La storia dei rapporti tra Medicina Generale (MG) e Psichiatria è relativamente breve, ma non per questo poco complessa. Potremmo dire che tutto inizia con Balint, che per primo, nel 1957, prese in considerazione il pesante carico emotivo del Medico di Medicina Generale (MMG) ma anche l'enorme potenziale terapeutico insito nel rapporto medico/paziente. Una tappa fondamentale fu poi lo studio epidemiologico di Shepherd del 1966; con quello studio gli psichiatri scoprirono quello che adesso sembra "l'acqua calda", ma che allora fu una rivo-

luzione copernicana: la maggior parte dei disturbi mentali esistenti nella popolazione non arriva all'osservazione degli specialisti, ma si ferma a monte, negli ambulatori dei MMG. Da allora il confronto e la collaborazione tra Psichiatria e MG è stato fecondo di risultati e ha contribuito a mettere in crisi la nosografia psichiatrica; il mitico concetto di "disturbo sottosoglia", ad esempio, è nato nel *setting* della MG con il *Medical Outcome Study* di Wells del 1988.

In Italia, però, le rivoluzioni arrivano sempre in ritardo. Ancora adesso molti psichiatri "rimuovono" totalmente il problema dei disturbi psichici nel *setting* delle cure primarie. E se in alcune zone d'Italia si discute su quale possa essere il miglior modello di collaborazione tra Psichiatria e MG, in altre zone le due agenzie sembrano ignorarsi reciprocamente.

In questa Italia a macchia di leopardo, ci sono però alcune isole felici; e storicamente l'Emilia è sempre stata una di queste.

Il libro curato dall'amico Mimmo Berardi e da Fabrizio Asiola è appunto figlio di questa "scuola emiliana" che tanto ha prodotto: da originali modelli di collaborazione al corso di perfezionamento in tecniche del colloquio medico/paziente.

È un testo molto interessante proprio perché, dietro un'apparente semplicità, lascia trasparire tutta quella tormentata storia del rapporto MG/Psichiatria a cui accennavo prima. L'approccio è però molto pratico e concreto. Per ogni disturbo vengono sinteticamente proposti i consigli per la migliore gestione del problema; alcune tabelle sono pensate per essere fotocopyate e consegnate al paziente.

Anche la classificazione dei disturbi è originale e molto pragmatica; vengono suddivisi in:

1. disturbi psichiatrici comuni (depressione, ansia, insonnia, disturbi somatoformi);
2. disturbi più severi (schizofrenia, gravi disturbi dell'umore, disturbi di personalità);
3. disturbi che coinvolgono più agenzie sanitarie (demenza, dipendenze, disturbi del comportamento alimentare).

Inoltre, è anche presente un capitolo sulla psichiatria transculturale, argomento diventato ormai ineludibile.

Per migliorare sia il riconoscimento sia il trattamento di ogni disturbo, viene poi sottolineato come siano essenziali due aspetti:

1. stabilire una buona relazione con il paziente e saper condurre correttamente l'intervista con il paziente stesso;
2. saper costruire un modello efficace di collaborazione/consulenza con i servizi specialistici.

Vorrei concludere dicendo che la lettura di questo libro mi ha riportato alla memoria le parole del compianto Beppe Leggieri, quando ricordava l'importanza dell'*ascolto*, del "*capire prima di dover fare*" e del prendere atto che "il vissuto emozionale di un medico è una risorsa e non un limite".