

Ruolo dei glitazoni nella terapia del diabete mellito di tipo 2

Domenico Cucinotta

Direttore Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina

Inquadramento del problema

Sono sempre più numerosi i dati che confermano che è in corso una vera e propria epidemia di diabete e l'Organizzazione Mondiale della Sanità da tempo getta un grido di allarme: se il trend di crescita continua immutato, passeremo dai 200 milioni di pazienti diabetici stimati oggi al mondo agli oltre 300 milioni previsti nel 2025¹. Anche il nostro paese non sfugge a questa tendenza; secondo l'indagine multiscopo ISTAT del 2007 il diabete in Italia colpisce il 4,5% della popolazione, contro il 3,7% rilevato nell'indagine del 1999. Il pro-

blema, come è ovvio, riguarda soprattutto il diabete di tipo 2, che rappresenta oltre il 90% di tutte le forme di diabete e riconosce essenzialmente 2 cause: l'invecchiamento della popolazione, che inevitabilmente fa aumentare la prevalenza delle patologie croniche ad insorgenza tardiva e la grande diffusione della obesità, che è il principale meccanismo che, attraverso la insulino-resistenza, conduce al diabete di tipo 2 nei soggetti predisposti. Va ricordato infatti che in questo tipo di diabete l'iperglicemia si sviluppa attraverso 2 meccanismi: l'insulino-resistenza, fenomeno biologico relativamente comune nella popolazione generale e strettamente associato all'obesità e

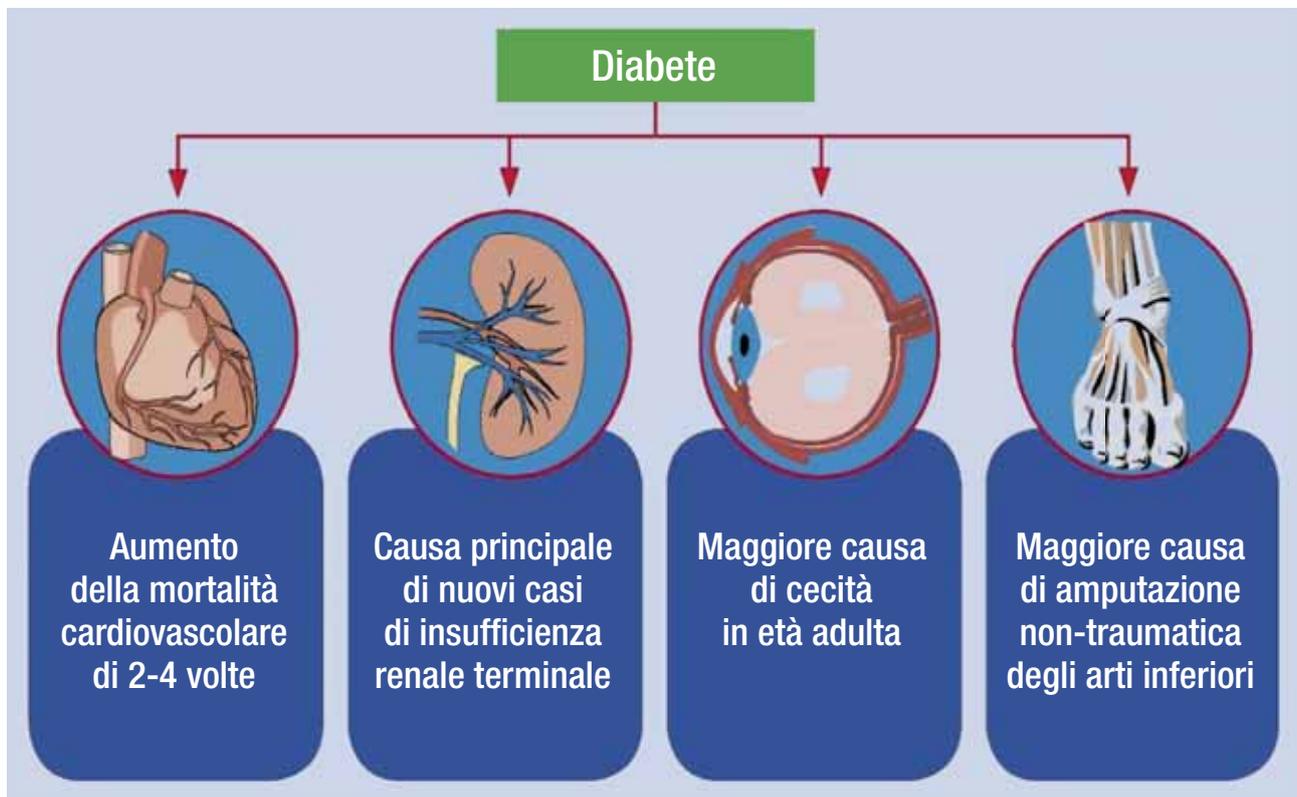


Figura 1

L'impatto clinico del diabete mellito.

il difetto di secrezione dell'insulina, fenomeno principalmente condizionato da caratteristiche genetiche; questo spiega perché non tutti i soggetti obesi ma solo coloro che hanno una predisposizione familiare diventano diabetici.

Le conseguenze di questa epidemia, in assenza di adeguati interventi, verranno pagate in termini di aumento delle complicanze croniche della malattia e dei costi personali, sociali ed economici ad esse connessi, in particolare quelli della patologia cardiovascolare che rappresenta nel diabete di tipo 2 la prima causa di mortalità e morbilità (Fig. 1).

È altresì vero che queste conseguenze sono tutt'altro che inevitabili: sono ormai numerose le evidenze, provenienti da studi clinici controllati di elevata qualità, che dimostrano come un ottimale controllo dei fattori di rischio per tali complicanze ne riduca in maniera drastica la insorgenza e le conseguenze cliniche.

Iperglicemia e complicanze croniche nel diabete di tipo 2

Il ruolo dell'iperglicemia quale fattore causale della insorgenza e della progressione delle complicanze diabetiche di tipo microangiopatico (retinopatia, nefropatia e neuropatia) anche nel diabete di tipo 2, così come nel diabete di tipo 1, è sicuramente prioritario pur se non esclusivo, dal momento che anche altri fattori, in particolare l'ipertensione arteriosa, possono intervenire. Nel determinismo delle complicanze macroangiopatiche o cardiovascolari, invece, i meccanismi patogenetici sono più complessi e vedono l'intervento, accanto all'iperglicemia, di altri fattori di rischio noti, come la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa e meno noti, come la stessa insulino-resistenza (Fig. 2). Quest'ultimo meccanismo appare oggi di grande interesse: è ormai documentato che l'insulino-resistenza, di per sé e in aggiunta al rischio connesso alle alterazioni metaboliche da essa indotte, è in grado di condizionare la sofferenza vascolare soprattutto attraverso alterazioni della funzione endoteliale, prima tappa dei processi degenerativi a carico dei piccoli e dei grandi vasi².

L'iperglicemia costituisce comunque l'alterazione metabolica specifica del diabete mellito e rimane il principale obiettivo del

trattamento, supportato da numerose evidenze e confermato del tutto recentemente sia dai nuovi studi come l'ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*), che ha dimostrato che un compenso glicemico rigido nel diabete di tipo 2 riduce il rischio di sviluppare l'endpoint composito di eventi micro- e macro-angiopatici, soprattutto per una riduzione altamente significativa della nefropatia³, sia dai risultati del follow-up a lungo termine di uno studio arcinoto, l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), che dimostrano la persistenza negli anni dell'effetto benefico sulle complicanze vascolari di un trattamento intensivo della glicemia iniziato precocemente, cioè dal momento della diagnosi di diabete⁴. È anche vero che, sempre di recente, sono stati pubblicati i risultati di un altro studio, l'ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), che invece ha dimostrato un aumento della mortalità nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati intensivamente sul piano del controllo glicemico⁵; è peraltro vero che questo studio ha fatto osservare un notevole aumento degli episodi di ipoglicemia nei soggetti in trattamento intensivo (in buona parte anche cardiopatici), che potrebbe in qualche modo spiegare questo riscontro e che comunque porta ad una considerazione di grande importanza: il raggiungimento del buon compenso glicemico dovrebbe essere ottenuto cercando di pagare quanto meno possibile il caro prezzo della ipoglicemia e delle sue conseguenze.

Obiettivi e strumenti per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2

Il parametro di riferimento per la valutazione del compenso glicemico rimane la emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), che riflette i valori medi integrati di tutte le glicemie del paziente nei 3 mesi precedenti (Tab. I). Le più autorevoli linee guida concordano nell'individuare nel valore di 7% l'obiettivo da raggiungere; considerando peraltro che i valori di normalità sono compresi tra 4 e 6%, in soggetti in cui il rischio di ipoglicemia e delle sue conseguenze non è elevato è suggerito un obiettivo più basso e cioè 6,5%⁶. L'altro parametro di riferimento nella valutazione

del compenso glicemico è, ovviamente, la glicemia stessa, che oggi viene facilmente automonitorata dal paziente in ambito domiciliare e che non dovrebbe superare a digiuno 100-120 mg/dl e 2 ore dopo i pasti 140-160 mg/dl.

Gli strumenti a disposizione oggi per raggiungere questi obiettivi sono numerosi e il primo e certamente il più importante, perché in ogni caso insostituibile, è l'intervento sul cosiddetto "stile di vita". Come già accennato, l'eccesso di peso è una caratteristica comune del diabete di tipo 2 e svolge un ruolo causale nella sua comparsa e nella sua evoluzione: ne consegue che la sua correzione è altamente benefica non solo in termini di prevenzione, ma anche in un programma di gestione a lungo termine del diabete. Per combattere l'eccesso di peso esistono 2 strumenti fondamentali: un'alimen-

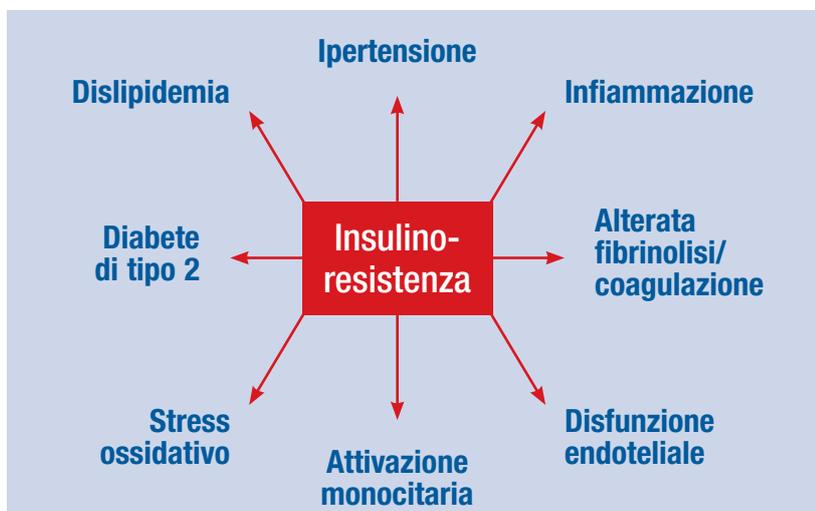


Figura 2

Relazione tra insulino-resistenza e fattori di rischio aterogeno.

tazione corretta ed un'attività fisica regolare. Pur non entrando nei dettagli di un intervento di così grande importanza come l'adozione e il mantenimento di un corretto stile di vita, va comunque ribadito con forza che questo rappresenta un cardine imprescindibile del trattamento del diabete di tipo 2, sia all'esordio che nelle fasi più avanzate della malattia.

| TABELLA I Corrispondenza tra i valori di HbA _{1c} e glicemia. | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| HbA_{1c} | Glicemia media | |
| | mg/dl | mmol/l |
| 6 | 135 | 7,5 |
| 7 | 170 | 9,5 |
| 8 | 205 | 11,5 |
| 9 | 240 | 13,5 |
| 10 | 275 | 15,5 |
| 11 | 310 | 17,5 |
| 12 | 345 | 19,5 |

Gli strumenti farmacologici da affiancare all'intervento sullo stile di vita per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 sono oggi numerosi ed altamente efficaci. Da un punto di vista patogenetico, essi possono essere classificati come farmaci che agiscono sulla insulino-resistenza e farmaci che agiscono sulla secrezione insulinica; questi ultimi comprendono le sulfoniluree, le glinidi, la stessa insulina e, da pochissimo tempo, gli incretino-mimetici, mentre al primo gruppo appartengono la metformina e, da qualche anno, i tiazolidinedioni o glitazoni (Fig. 3).

Farmaci che migliorano la produzione di insulina

- Sulfoniluree (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, ecc.)
- Glinidi (repaglinide)
- Incretino-mimetici (exenatide, sitagliptin, vildagliptin)
- Insuline

Farmaci che migliorano l'azione dell'insulina

- Metformina
- Glitazoni (pioglitazone, rosiglitazone)

Farmaci che riducono l'assorbimento intestinale dei carboidrati

- Acarbose

Figura 3

Farmaci per la terapia del diabete di tipo 2.

I glitazoni: meccanismo di azione ed efficacia terapeutica

I tiazolidinedioni o glitazoni (pioglitazone e rosiglitazone) sono

farmaci che agiscono migliorando quella resistenza all'insulina che, come già ricordato, è un difetto fondamentale nella patogenesi del diabete di tipo 2 (oltre che di altre condizioni presenti nella cosiddetta sindrome metabolica, come l'obesità viscerale, l'ipertensione arteriosa, una dislipidemia con basso HDL e alti trigliceridi, ecc.) e la cui correzione è indispensabile per ripristinare un buon controllo della glicemia. Questi farmaci agiscono attraverso il legame con specifici recettori nucleari, i PPAR γ , la cui attivazione migliora l'azione dell'insulina a livello del tessuto muscolare, adiposo ed epatico, laddove cioè è più marcata la condizione di insulino-resistenza; di conseguenza vi è una riduzione della glicemia sia a digiuno che post-prandiale e, ovviamente, della emoglobina glicosilata. In aggiunta a questa azione fondamentale, i glitazoni hanno anche effetti extraglicemici: agiscono sul metabolismo lipidico, migliorano la funzione endoteliale e la bilancia emocoagulativa, riducono la pressione arteriosa; in altri termini migliorano il profilo complessivo dei fattori di rischio cardiovascolare e, infatti, hanno dimostrato di essere efficaci anche nei confronti dell'ispessimento medio-intimale carotideo, che è considerato un marker surrogato di aterosclerosi. L'azione fondamentale di questi farmaci rimane comunque quella ipoglicemizzante anzi, per l'esattezza, anti-iperglicemizzante: per il loro meccanismo di azione infatti questi farmaci da soli non danno ipoglicemia. La riduzione della emoglobina glicosilata, nei trattamenti a medio-lungo termine, è all'incirca pari a 1-1,5 punti percentuali e cioè in linea con quella osservata con le altre classi principali di farmaci ipoglicemizzanti orali, con cui possono essere associati; l'associazione con metformina in particolare, in virtù del differente meccanismo con cui queste 2 categorie di farmaci agiscono sulla insulino-resistenza, ha una efficacia sinergica e additiva sulla HbA_{1c} ⁷.

Effetti collaterali ed eventi avversi con l'uso dei glitazoni

Un effetto comune con l'uso di questi farmaci è un modesto aumento di peso, che sembra paradossale dal momento che si accompagna ad un miglioramento della insulino-resistenza ma che è spiegato dal fatto che i glitazoni operano una profonda redistribuzione del tessuto adiposo, riducendo quello viscerale, metabolicamente dannoso ed incrementando quello sottocutaneo, metabolicamente inerte. Questa evenienza, comunque indesiderata, può in ogni caso essere evitata o limitata con gli opportuni interventi sullo stile di vita o associando i glitazoni alla metformina. Altro effetto collaterale relativamente frequente è la comparsa di edemi agli arti inferiori, legata alla ritenzione idrica associata all'uso di questi farmaci; anche in questo caso è possibile attuare gli opportuni interventi correttivi. Ben più rilevante sul piano clinico, e connesso al fenomeno precedente, è il rischio di scompenso cardiaco in pazienti con cardiopatia in una qualunque delle classi NYHA (*New York Heart Association*); in questi pazienti infatti l'uso dei glitazoni è controindicato. Anche l'insufficienza renale e quella epatica sono una controindicazione, pur se con gli attuali glitazoni non sono mai stati segnalati casi di epatotossicità importante. Di recente, infine, è stata segnalata una maggiore frequenza di

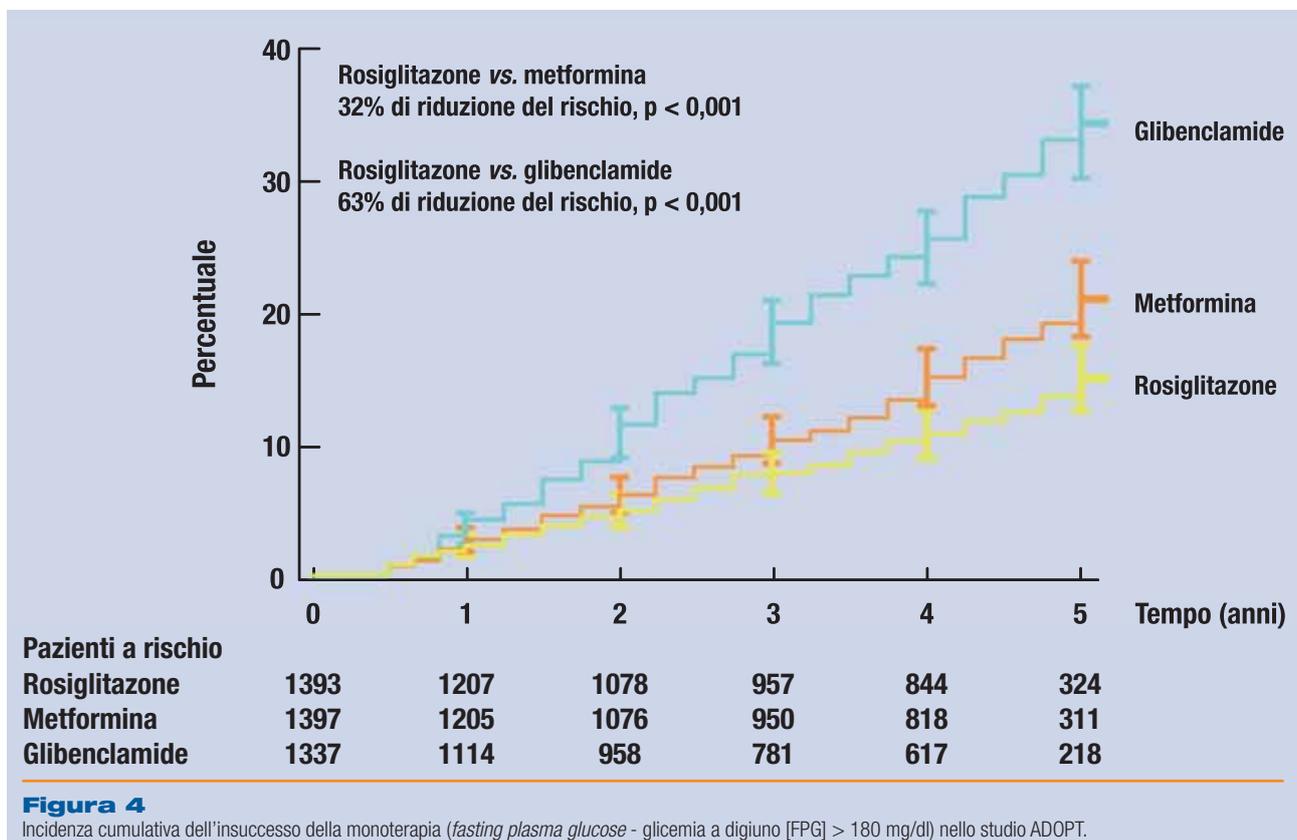
fratture ossee in donne anziane o ad alto rischio osteoporotico; anche in questi casi pertanto è opportuno evitarne l'uso.

Un aspetto ancora controverso dell'uso dei glitazoni è il loro rapporto con gli eventi cardiovascolari e la cardiopatia ischemica in particolare: se da un lato vi sono i già citati ampi presupposti, sul piano sperimentale e preclinico, di un loro effetto benefico, dall'altro vi sono i risultati modesti di studi clinici quali il PROactive o addirittura segnalazioni negative quali quelle di una meta-analisi condotta sul rosiglitazone. Lo studio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study*) è un studio clinico controllato, condotto su oltre 5000 pazienti con diabete di tipo 2 e patologia cardiovascolare, in cui l'aggiunta di pioglitazone al trattamento usuale non modificava in maniera significativa l'incidenza dell'endpoint primario, che era composto da un insieme di eventi cardiovascolari, anche se riduceva quella dell'endpoint secondario principale, rappresentato dalla mortalità per tutte le cause, infarto miocardico e stroke⁸. La meta-analisi di Nissen e Wolski è stata condotta mettendo assieme diversi studi relativi a rosiglitazone, per la verità molto eterogenei per popolazioni e per obiettivi, ed ha documentato un maggior rischio di infarto del miocardio e di mortalità per eventi cardiovascolari⁹. Questi risultati non sono però stati confermati dall'analisi ad interim di uno studio condotto invece con lo scopo di valutare l'efficacia di rosiglitazone sugli eventi cardiovascolari, lo studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*), che non ha dimostrato questo maggior rischio¹⁰ e lo stesso recentissimo studio ACCORD, in cui una elevata percentuale di pazienti assumeva rosiglitazone, non ha osservato

differenze in termini di mortalità e di eventi cardiovascolari tra chi era trattato con questo farmaco e chi era trattato con altri farmaci⁵. Anche in un altro studio clinico controllato condotto negli Stati Uniti per oltre 7 anni su una popolazione con diabete di tipo 2 e ad alto rischio di eventi, lo studio VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) i cui risultati sono stati comunicati al congresso della Società Europea di Diabetologia a Roma nel settembre scorso, nei pazienti in trattamento con rosiglitazone (oltre 2/3 di tutta la casistica) non vi era una maggiore incidenza di morte o di eventi cardiovascolari; inoltre anche in questo studio i pazienti trattati con questo farmaco avevano meno ipoglicemie, rispetto a chi assumeva insulina o sulfoniluree (C. Abaira, comunicazione personale). In ogni caso, pur non essendovi ad oggi evidenze certe di un maggior rischio con l'uso di rosiglitazone, è prudente non prescriverlo in pazienti con cardiopatia ischemica.

Aspetti peculiari del trattamento con rosiglitazone

Uno dei principali problemi con cui il medico ed il paziente si confrontano quotidianamente nella gestione del diabete di tipo 2 è rappresentato dal fatto che, nonostante un trattamento corretto anche dal punto di vista dello stile di vita, in molti pazienti si osserva nel tempo una perdita di efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti orali in uso, dimostrata da un aumento dei valori glicemici dopo un periodo più o meno prolungato di buon compenso. Questo fenomeno, noto come "fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali", si osserva sia con la



metformina che, soprattutto, con le sulfoniluree o la loro combinazione e costringe ad incrementare la dose, ad aggiungere nuovi farmaci e, infine, a passare alla terapia insulinica. Esso interessa dal 10 al 20% annuo di tutti i pazienti con diabete di tipo 2 ed è attribuito alla progressiva riduzione nel tempo della capacità di produrre insulina e quindi di rispondere alle sulfoniluree; anzi vi sono evidenze che proprio l'uso di questi farmaci, che sottopongono il pancreas ad uno stimolo secretorio continuo e prolungato, potrebbe accentuare questo fenomeno¹¹. Alcune evidenze preliminari hanno invece suggerito che i glitazoni avrebbero la capacità di preservare nel tempo la secrezione di insulina e questo li renderebbe farmaci ideali per il trattamento del diabete di tipo 2 sin dall'esordio, anche allo scopo di procrastinare nel tempo il fenomeno del fallimento secondario. Per confermare la validità di questa osservazione è stato condotto un ampio studio clinico controllato, l'ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*), che ha messo a confronto le 3 principali categorie di farmaci orali oggi disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2 e cioè una sulfonilurea (la glibenclamide), la metformina e il rosiglitazone, in oltre 4000 pazienti mai trattati prima con farmaci. Lo scopo era quello di verificarne la "durability", cioè la capacità di mantenere nel tempo la efficacia ipoglicemizzante, senza necessità di ricorrere a terapie aggiuntive. Dopo 4 anni il fallimento della monoterapia si osservava nel 34% dei pazienti trattati con glibenclamide, nel 21% di quelli che assumevano metformina e solo nel 15% di quelli che utilizzavano il rosiglitazone (Fig. 4); ciò conferma che questo farmaco possiede vantaggi in termini di durata dell'efficacia del trattamento nei confronti degli altri 2 e in particolare della sulfonilurea oggi più usata, la glibenclamide, rispetto alla quale esso riduce di oltre il 60% il rischio di fallimento secondario molto probabilmente in virtù della sua capacità di preservare la funzione secretoria betacellulare, che si aggiunge alla ben documentata azione di miglioramento della insulino-resistenza¹². Se si considera l'importanza, più volte sottolineata, di ottenere rapidamente e di mantenere il più a lungo possibile un buon compenso glicemico, che nel diabete di tipo 2 è fortemente condizionato dalla quantità di insulina endogena che si è ancora in grado di produrre, si comprende come la disponibilità di farmaci in grado anche di preservare

la funzione betacellulare e di "durare" di più nel tempo sia una grande opportunità terapeutica.

Bibliografia

- 1 Del Prato S, Horton E, Nesto R, Global Partnership for Effective Diabetes Management. *We have the evidence, we need to act to improve diabetes care*. Int J Clin Pract Suppl 2007;(157):9-15.
- 2 Cersosimo E, DeFronzo RA. *Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases*. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:423-36.
- 3 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- 4 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008 Sep 10 [Epub ahead of print].
- 5 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 6 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2008*. Diabetes Care 2008;31(Suppl 1):S12-54.
- 7 Del Prato S, Avogaro A, Bonora E, Cavallo Perin P, Comaschi M, et al. *I glitazoni*. Il Diabete 2007;19:125-39.
- 8 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- 9 Nissen SE, Wolski K. *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes*. N Engl J Med 2007;356:2457-71.
- 10 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al.; RECORD Study Group. *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis*. N Engl J Med 2007;357:28-38.
- 11 Cordera R, Cucinotta D, De Cosmo S, De Micheli A, Pontiroli A, Sesti G. *Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito di tipo 2*. Il Diabete 2008;20:57-82.
- 12 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med 2006;355:2427-43.