

## Nuove strategie e nuove opportunità terapeutiche nel diabete tipo 2: gli incretinomimetici o analoghi del GLP-1

### Trattare subito, trattare bene i pazienti diabetici: una sfida e un dovere anche per il medico di medicina generale

**Gerardo Medea**

Responsabile Area Metabolica SIMG

La prevalenza del diabete nei paesi occidentali sta rapidamente aumentando: secondo l'ultimo rapporto Health Search (anni 2009-2010), la prevalenza di diabete mellito di tipo 2 dal 2003 al 2009 è aumentata dal 4,8 al 6,6% (7,2% nei maschi e 6,0% nelle femmine, con medie nettamente più elevate al meridione e nelle isole).

Il medico di medicina generale (MMG) riveste un ruolo fondamentale nella gestione del follow-up dei pazienti con diabete mellito di tipo 2, volta a migliorare o mantenere un buon livello di aderenza agli stili di vita salutari, al rispetto delle scadenze dei controlli periodici e soprattutto alla regolare assunzione delle terapie farmacologiche ("aderenza"). In effetti, nelle patologie croniche l'aderenza del paziente alla prescrizione rappresenta al tempo stesso una forte criticità e un elemento determinante per raggiungere gli obiettivi del trattamento.

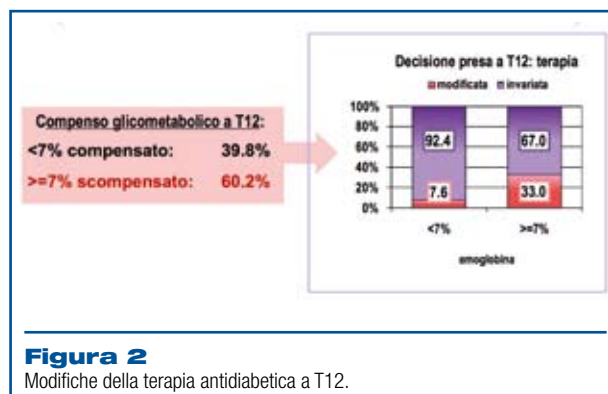
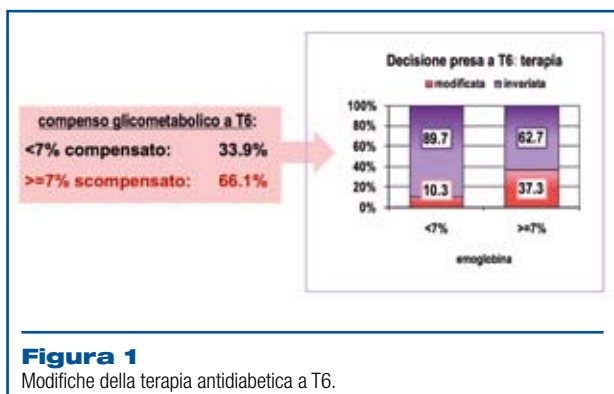
Per quanto riguarda la terapia farmacologica del diabete mellito di tipo 2, il rapporto OSMED (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) 2009 di Health Search ([http://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Rapporto\\_Osmed/Rapporto\\_Osmed%202009.pdf](http://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Rapporto_Osmed/Rapporto_Osmed%202009.pdf)) evidenzia, nel corso degli ultimi anni, una lieve riduzione nell'uso delle sulfaniluree (dal 19,3 al 17,2% dal 2003 al 2009) e un netto aumento nella prescrizione di metformina (dal 15,2 al 36,5%) e repaglinide (dal 2,3 al 6,7%).

Un altro dei compiti del MMG è quello di favorire un trattamento farmacologico tempestivo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, iperaggregabilità piastrinica e in particolare dell'iperglicemia) per ridurre al minimo i rischi

di complicanze. A tal proposito, due studi realizzati nell'ambito delle cure primarie mostrano interessanti risultati.

Lo studio ORACLE (*Observational Research About Antidiabetic Drugs in General Practice*), che è stato condotto nel 2009 e ha coinvolto 422 MMG e 3836 pazienti diabetici di tipo 2 scompensati (emoglobina glicata [HbA<sub>1c</sub>] ≥ 7%), ha evidenziato il comportamento dei MMG (e anche dei diabetologi, probabilmente coinvolti nel processo di cura) riguardo alle modificazioni della terapia antidiabetica nel corso di un anno di follow-up. I pazienti venivano sottoposti a controllo 6 e 12 mesi dopo l'arruolamento. In sintesi, al momento del reclutamento in circa il 35% dei pazienti è stata modificata la terapia. Al momento del controllo a 6 mesi, il 33,6% dei pazienti ha raggiunto un livello di HbA<sub>1c</sub> < 7%, e ancora una volta in circa 1/3 (37%) dei pazienti scompensati si è provveduto a una modificazione del trattamento (Fig. 1). Al controllo a 12 mesi, circa il 40% dei pazienti ha raggiunto il compenso metabolico e ancora una volta la terapia è stata modificata in circa 1/3 (33%) degli scompensati (Fig. 2). Tuttavia, complessivamente (compensati + scompensati), in quasi l'80% dei casi è stata effettuata almeno una volta una modifica del trattamento antidiabetico nel corso dei 12 mesi di follow-up; anzi, il 28,5% dei pazienti ha subito anche due modifiche di trattamento, il 13,8% tre modifiche e il 7,5% addirittura quattro o cinque. Per quanto riguarda il momento in cui è stata attuata la prima modifica alla terapia, il maggior numero di casi si è verificato all'atto del reclutamento e nei 6 mesi successivi, come se il coinvolgimento dei MMG nello studio (realizzato con l'invito a partecipare a un meeting durante il quale erano state fornite informazioni circa la necessità di un intervento terapeutico precoce e intensivo) sia stato un forte stimolo ad intervenire mediante cambi di terapia (Fig. 3).

Nello studio DECOR (*Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research*), realizzato negli anni 2006-2009, si evidenzia una quota piuttosto cospicua di pazienti diabetici tipo 2 non in trattamento farmacologico (20,4%), che si riduce di circa il 2% nel corso dei tre anni di follow-up. È molto probabile che nel gruppo dei pazienti non trattati siano compresi soggetti in terapia dietetica e in buon compenso metabolico, oppure più semplice-



mente la terapia farmacologia con antidiabetici, sia pur in atto, non sia stata registrata in cartella per vari motivi. Tuttavia, non si deve verificare la situazione per cui il paziente rimane a lungo in una situazione di scompenso metabolico senza essere trattato farmacologicamente.

Infatti, nei soggetti in cui si instaura un trattamento precoce, l'incidenza di complicanze è comunque più bassa rispetto a coloro nei quali tale intervento è stato dilazionato. Alcuni studi forniscono chiara dimostrazione di tale concetto, che viene denominato "memoria metabolica", che così si può riassumere: il danno causato dall'iperglicemia, una volta instaurato, è solo parzialmente reversibile, vale a dire che gli effetti negativi dei periodi in cui si è verificato uno scompenso metabolico non sono mai dimenticati dall'organismo.

Nello studio UKPDS 80 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), per esempio, sono stati analizzati i risultati di un follow-up di 10 anni sui pazienti che avevano partecipato allo studio UKPDS in cui la terapia antidiabetica intensiva ha dimostrato significativi vantaggi rispetto alla terapia convenzionale. Ma allorquando, alla fine dello studio, tutti i pazienti sono stati logicamente portati a un trattamento "intensivo", l'incidenza di complicanze si è comunque

mantenuta più bassa nel gruppo di soggetti che in origine erano stati sottoposti a un regime terapeutico "intensivo".

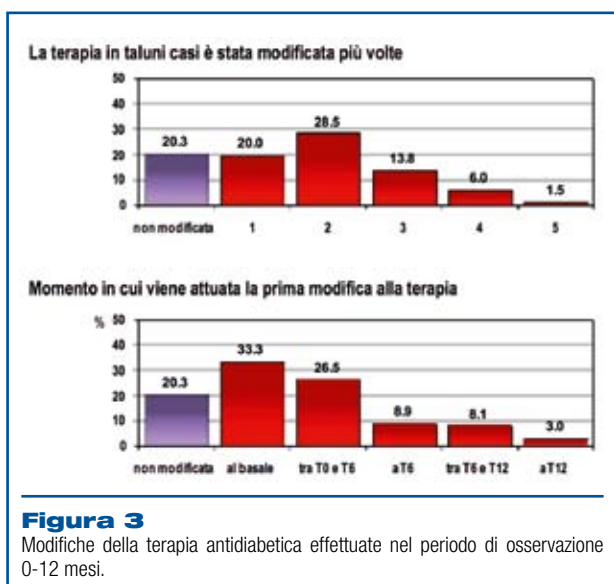
A questo punto è necessario porsi la domanda: perché è così difficile raggiungere un adeguato controllo glicemico? Il motivo principale sembra risiedere proprio nell'inerzia terapeutica, oltre che nella scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente. Per ovviare a questi problemi, oltre a contare sulla propria cultura scientifica, il MMG deve disporre di un'efficace organizzazione nello studio (segretarie e infermiere) e nell'assistenza a questi pazienti per individuare coloro che presentano criticità nella gestione e nel trattamento. A tal proposito la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale) sta mettendo in campo una serie di strumenti molto articolati e complessi, in grado di supportare i MMG nella gestione dei pazienti cronici.

Il primo di questi strumenti è costituito dalla cartella clinica (Millewin®): infatti, senza una cartella clinica elettronica è impossibile gestire un malato cronico. Al momento attuale la cartella Millewin® è "orientata per problemi", ma in un prossimo futuro sarà organizzata per "contesti di cura". In questo modo, entrando in una specifica patologia del paziente, verrà attivata una serie di collegamenti logici e funzionali, utile alla gestione del paziente stesso (informazioni per il malato, stratificazione del rischio, complicanze, stato del follow-up ecc.). In questo modo sarà possibile tenere sotto controllo e programmare il percorso di cura specifico (personalizzato) per ogni paziente.

Un altro strumento è costituito dal MilleGPC®, un indispensabile applicativo informatico basato su un database relazionale di nuova generazione sviluppato da Millennium, in collaborazione con un team di lavoro della società scientifica coordinato da Genomedics. Il software, che costituisce un "add-on" della cartella clinica Millewin®, mette a disposizione del MMG una serie di "cruscotti" con indicatori di processo ed esito destinati a supportarlo nella verifica della sua attività rispetto alle linee guida e agli standard più diffusi, anche in accordo con le nuove necessità derivanti dal contratto nazionale e/o dagli accordi con le regioni e le ASL, e quindi con interessanti prospettive di integrazioni economiche rispetto al salario di base.

In particolare, il MilleGPC® permette di:

- monitorare e valutare (*clinical audit*) l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi riguardo ai principali problemi clinico-



assistenziali, mettendo a disposizione un set di indicatori di processo e di esito e fornendo la possibilità di confrontarli con i dati disponibili a livello nazionale (in Health Search);

- estrarre e inviare automaticamente alla ASL un rapporto dati (il cosiddetto "debito informativo");
- registrare ed estrarre i dati in base a precisi obiettivi di cura (es. i percorsi diagnostici terapeutici [PDT]);
- partecipare a progetti di ricerca clinica (inclusa la farmacovigilanza) sia nazionali sia locali, senza interferenze nell'attività clinica quotidiana;
- identificare le situazioni che generano rischi, suggerendo possibili soluzioni praticabili, al fine di aumentare la sicurezza dei pazienti (*risk management*);
- monitorare i costi (per patologia e per isocomplessità di cura);
- interagire con la cartella clinica Millewin®, al fine di intervenire sull'appropriatezza e sicurezza del singolo paziente o di gruppi di pazienti;
- aggiornarsi in base a specifici bisogni formativi emersi durante l'attività di audit;
- simulare risultati clinici e/o farmacoeconomici in funzione di possibili modifiche (migliorative o peggiorative) comportamentali/organizzative;
- calcolare i carichi di lavoro derivanti dall'assistenza ai malati cronici (stratificati per isocomplessità clinica), un dato utile a fini programmatori (impegno del personale di studio, ore dedicate, strumentazione ecc.).

Per quanto riguarda il diabete, il MilleGPG® permette di monitorare anche i risultati dello screening nei soggetti a rischio per diabete mellito di tipo 2: in effetti, è necessario diagnosticare il più precocemente possibile la malattia per evitare che il paziente, al momento della diagnosi, abbia già in atto molte delle complicanze tipiche del diabete e che quindi siano molto ridotte le possibilità di intervento.

È fondamentale, dunque, per un adeguato trattamento del paziente diabetico conoscere e applicare le raccomandazioni derivanti dalle linee guida nazionali e internazionali (ricordiamo che è stata recentemente pubblicata l'edizione 2010 degli standard di cura italiani, a cura di AMD [Associazione Medici Diabetologi] e SID [Società Italiana di Diabetologia]: [http://www.siditalia.it/documenti/2010\\_linee\\_guida.pdf](http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf)); tenendo conto che il trattamento dei pazienti diabetici è costituito da una serie di step successivi per cui, data la storia naturale della malattia, è inevitabile passare da una monoterapia a una politerapia.

Un altro concetto di cui bisogna tenere conto è che la cura deve sempre essere personalizzata. La scelta di un farmaco va effettuata sulla base delle caratteristiche cliniche (età, peso corporeo,

aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di complicanze, comorbidità, effetti collaterali, rischi specifici) e fenotipiche (ambiente socio-economico, accettabilità da parte del paziente, impatto delle ipoglicemie) del paziente. Andando ad analizzare alcuni di questi fattori, per quanto riguarda l'età, nei soggetti anziani andrebbero evitati i secretagoghi a lunga emivita (come la glibenclamide), a causa del rischio di ipoglicemie gravi e prolungate. Nei pazienti sovrappeso, che verosimilmente presentano una condizione di insulino-resistenza, il trattamento più indicato comprende la metformina e il pioglitazone, mentre nei pazienti normopeso, in cui è probabile una disfunzione endocrino-pancreatica, è indicato l'uso delle sulfaniluree e della repaglinide, con l'importante notazione che in queste due categorie fenotipiche tutti gli altri farmaci possono o devono essere tranquillamente utilizzati e che gli analoghi del GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*, ovvero peptide simile al glucagone) – exenatide, liraglutide – inducono un significativo calo di peso. Per quanto riguarda il compenso metabolico (e solo come orientamento generale), oltre alla metformina di base, se prevale l'iperglicemia a digiuno sono da preferire i glitazoni, le sulfaniluree, gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) o gli analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide); se prevale l'iperglicemia postprandiale sarebbero da preferire invece gli inibitori del DPP-IV o gli analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide), la repaglinide e l'acarbose. Resta inteso che l'insulina può essere utilizzata in qualsiasi fase della malattia, quando necessaria.

Per quanto riguarda le possibili controindicazioni o gli effetti collaterali, va considerato che tutti gli antidiabetici orali (in particolare metformina e acarbose), tranne le incretine, sono controindicati in caso di insufficienza renale cronica grave (a determinati valori del filtrato glomerulare), così come nella grave insufficienza epatica, mentre il pioglitazone non va utilizzato nei pazienti con scompenso cardiaco; le sulfaniluree, specie quelle a lunga emivita, e le glinidi possono determinare ipoglicemie, per cui nei pazienti a rischio andrebbero preferiti farmaci che da questo punto di vista sono a bassissimo rischio (metformina, incretine e pioglitazone).

In conclusione, è ampiamente dimostrato che una diagnosi precoce e un trattamento intensivo del diabete fin dalle prime fasi di malattia può prevenire e ritardare l'insorgenza di complicanze. In questo senso, una gestione integrata tra MMG e diabetologo è una condizione imprescindibile per garantire un percorso di salute fondato su interventi omogenei, condivisi e appropriati, da attuare anche con modalità di medicina d'iniziativa. Il ruolo del MMG è fondamentale e richiede, per poter essere esplicato al meglio, l'implementazione di strumenti informatici in grado di consentirgli un'efficace organizzazione dello studio e dell'assistenza ai pazienti diabetici.

## Liraglutide, un nuovo farmaco per il trattamento moderno del diabete di tipo 2

**Carlo B. Giorda**

Direttore S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

### Il trattamento del diabete di tipo 2 ha subito importanti mutamenti ed è in continuo divenire

Negli anni '90, di fronte a un paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) insorto da circa sei mesi, con HbA<sub>1c</sub> pari al 7,5%, pressione arteriosa sistolica (PAS) uguale a 140 mmHg e colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) pari a 130 mg/dl, ci si sarebbe limitati a raccomandare la riduzione del peso corporeo e un'intensificazione dell'attività fisica. Attualmente, in un soggetto diabetico con le medesime caratteristiche, oltre alle ancora valide modificazioni dello stile di vita, si ricorre al trattamento farmacologico e si considera fondamentale l'intensificazione della terapia. Uno degli elementi che ha contribuito a determinare tali profondi cambiamenti nel trattamento del diabete è rappresentato dalla consapevolezza che il DMT2 è una patologia caratterizzata nel suo decorso da una fase, che precede l'iperglicemia, in cui sono già attivi importanti fattori di rischio (obesità, sedentarietà, insulino-resistenza, riduzione dei livelli di colesterolo HDL [lipoproteine ad alta densità], ipertrigliceridemia, ipertensione) e alterazioni di tipo endoteliale; di conseguenza, se si interviene precocemente, l'entità dell'effetto preventivo può essere notevolmente aumentata. Inoltre, è ormai pienamente condiviso il concetto secondo cui il DMT2 è una sorta di "contenitore" di fenomeni patologici che non si limitano alle già citate iperglicemia, insulino-resistenza e dislipidemia, ma includono anche la trombofilia, l'infiammazione cronica e il rischio neoplastico.

Allo stato attuale, in ambito diabetologico continua a essere valido il messaggio "certo" dell'importanza del controllo glicemico, ovvero riduzioni anche modeste dell'HbA<sub>1c</sub> permettono di ottenere una diminuzione significativa della morbilità e della mortalità.

A ciò va aggiunto un nuovo e altrettanto importante messaggio: l'intervento deve essere il più precoce possibile. Numerose evidenze, infatti, indicano come il trattamento intensivo, già dalle fasi precoci del diabete, permetta di ottenere numerosi vantaggi in termini di riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità; vantaggi non più conseguibili se l'intervento avviene tardivamente. Come è noto, tale fenomeno è stato definito memoria metabolica o "legacy effect".

### Liraglutide, un nuovo farmaco per una visione attuale del trattamento del diabete di tipo 2

Negli ultimi 15 anni si è chiarito il ruolo che un enterormone, il GLP-1, svolge nel promuovere la secrezione insulinica al momen-

to del pasto. Il limite dell'utilizzo farmacologico del GLP-1 è la sua brevissima emivita, che non supera i due minuti. La molecola è infatti velocemente degradata dal sistema enzimatico DPP-IV, così che per poterla utilizzare come farmaco occorrerebbe somministrarla per via infusoriale in modo continuo.

La ricerca farmaceutica ha superato questo limite offrendo tre approcci possibili:

1. impiegare un agonista del recettore di GLP-1 (capostipite exenatide) resistente all'azione del DPP-IV;
2. utilizzare analoghi del GLP-1 umano resistenti all'azione del DPP-IV, a lento assorbimento dal sottocute e capaci di legarsi all'albumina plasmatica (capostipite liraglutide);
3. inibire l'attività della DPP-IV, prolungando l'emivita di GLP-1 endogeno (capostipiti sitagliptin e vildagliptin).

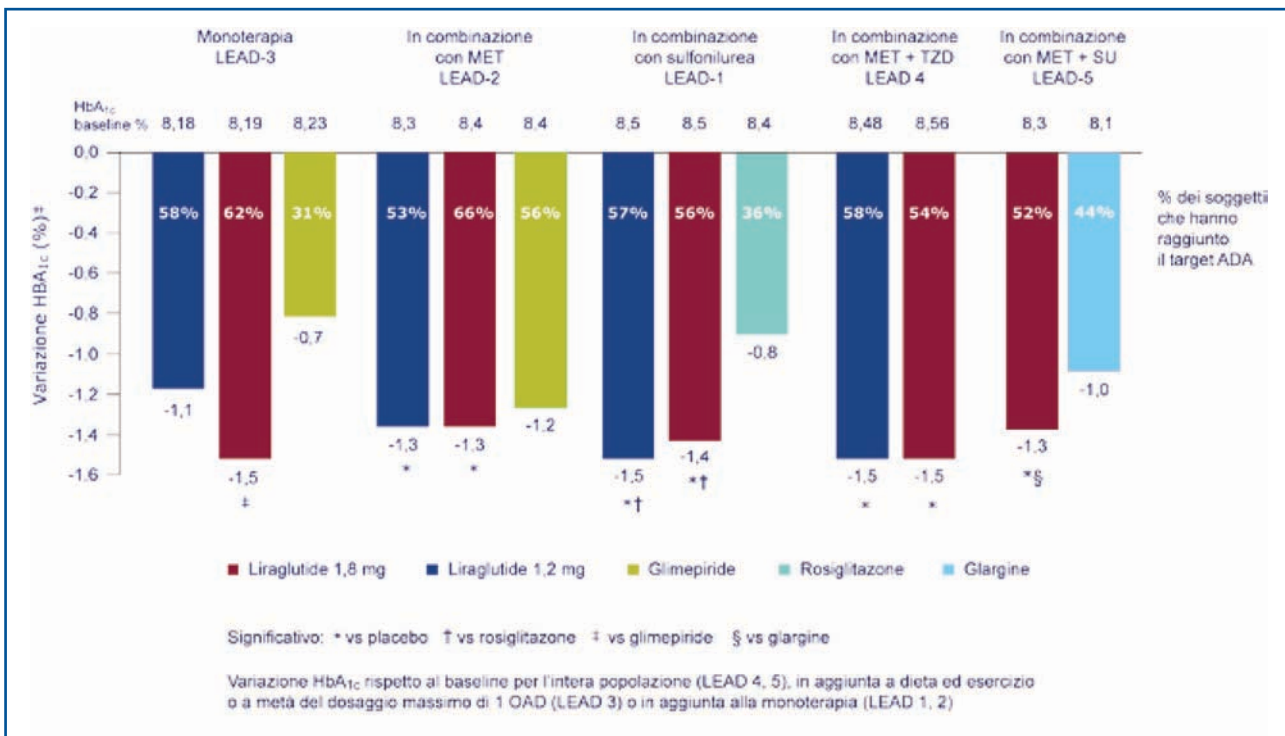
Le soluzioni 1 e 2 rientrano nella classe degli incretinomimetici e prevedono la somministrazione per via sottocutanea. La soluzione 3 definisce la classe degli inibitori del DPP-IV che contempla molecole che possono essere assunte per os.

Liraglutide è un analogo del GLP-1 umano con un'identità di sequenza aminoacidica del 97%; per confronto, exenatide ha un'omologia pari al 53%. Le modifiche rispetto alla sequenza del GLP-1 umano consistono nella sostituzione di un aminoacido (Arg34Lys) e nell'attacco, mediante un acido glutammico, di un acido grasso a 16 atomi di carbonio. La catena laterale della molecola permette che liraglutide si autoassoci in eptameri determinando così un rallentamento del suo assorbimento dal sottocute. Una volta passata in circolo, la catena laterale permette inoltre il legame all'albumina sierica e fornisce una resistenza parziale al DPP-IV, che riduce la clearance renale. Il risultato di tutto questo è un'emivita di 12-13 ore con alti livelli farmacologici di liraglutide rilevabili in circolo per più di 24 ore. L'insieme delle caratteristiche farmacocinetiche di liraglutide ne permette la monosomministrazione giornaliera per via sottocutanea.

### Effetti di liraglutide sul compenso glicemico

In monoterapia, liraglutide ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> dello 0,84% al dosaggio di 1,2 mg e dell'1,14% al dosaggio di 1,8 mg contro lo 0,51% di glicemipiride. Nel sottogruppo di pazienti solo in dieta si è avuta una riduzione dell'1,6% con dosaggio di 1,8 mg. La riduzione complessiva dell'HbA<sub>1c</sub> e la percentuale di soggetti a target dopo l'aggiunta di liraglutide a differenti combinazioni di ipoglicemizzanti orali sono riportate nella Figura 1.

Il trend complessivo che si desume da tutti gli studi LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) è che liraglutide riduce l'HbA<sub>1c</sub> significativamente e che, in generale, maggiore è il valore di partenza maggiore è la riduzione al termine dello studio. Rispetto ai trattamenti attualmente in uso, l'insieme dei dati del programma LEAD dimostra che liraglutide permette di avere una percentuale significativamente maggiore di pazienti che raggiunge il target di HbA<sub>1c</sub> minore del 7%. Lo stesso dicasi se si considera il target più restrittivo di HbA<sub>1c</sub> minore del 6,5%.



**Figura 1**

Programma LEAD: riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dopo l'aggiunta di liraglutide.

MET: metformina; OAD: *Oral Antidiabetic*; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedione

Marre et al., *Diabetic Medicine* 2009;26:268-78 (LEAD 1). Nauck et al., *Diabetes Care* 2009;32:84-90 (LEAD 2). Garber et al., *Lancet* 2009;373:473-81 (LEAD 3).

Zinman et al., *Diabetes Care* 2009;32:1224-30 (LEAD 4). Russell-Jones et al., *Diabetes* 2008;57(Suppl.1):A159 (LEAD 5).

## Effetti di liraglutide sul peso corporeo

Il controllo glicemico rimane l'obiettivo centrale del trattamento del diabete, tuttavia l'intervento sull'obesità riveste anch'esso un'estrema importanza. L'obesità è la comorbilità più comune della malattia ed è di per sé un rilevante fattore di rischio per un vasto *range* di complicanze. Al contrario di molte terapie attuali per il diabete che si associano spesso ad aumento di peso, liraglutide evidenzia la singolare, e quanto mai apprezzabile caratteristica, di indurre calo ponderale. Più studi di registrazione hanno evidenziato che liraglutide riduce la velocità di svuotamento gastrico con conseguente aumento del senso della sazietà e diminuzione del senso dell'appetito.

## Effetti di liraglutide sulla pressione arteriosa

Nella gestione dei pazienti con DMT2, l'ipertensione rappresenta un grave problema. Insieme, l'ipertensione e il diabete concludono raddoppiano il rischio di patologia cardiovascolare. Liraglutide ha dimostrato di ridurre consistentemente la PAS in tutti gli studi LEAD. In effetti, è possibile riscontrare un miglioramento della PAS già a due settimane dall'inizio del trattamento con liraglutide, e questo miglioramento si verifica prima di qualsiasi significativa perdita di peso.

## Sicurezza d'uso ed effetti indesiderati

La nausea è il più comune effetto avverso osservato con le terapie agoniste di GLP-1R. Si tratta in massima parte di manifestazioni di breve durata e di intensità leggera o moderata. Nei pazienti randomizzati a liraglutide, gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza sono stati proprio quelli di natura gastrointestinale, sostanzialmente leggeri e transitori, e ridotti con il tempo. Non è mai risultata una chiara relazione dose-risposta tra nausea e vomito e le dosi di 1,2 e 1,8 mg di liraglutide.

Negli studi del programma LEAD, il tasso di ipoglicemie nei pazienti che ricevevano liraglutide in associazione con metformina o glitazoni è stato molto basso, a riprova che non vi è un aumento del rischio quando il farmaco è usato in queste combinazioni. Per contro, si è verificato un lieve aumento del rischio di ipoglicemie in associazione con sulfoniluree (1,0 eventi per soggetto ogni due anni), rischio attribuibile alla sulfonilurea.

## Liraglutide nella pratica giornaliera

Nell'attività giornaliera, i clinici sperimentano sul campo come il DMT2 sia caratterizzato da una molteplicità di difetti metabolici: l'insulino-resistenza, la compromissione della secrezione beta-cellulare e del picco post-prandiale di insulina, l'iperglicemia e iperglicagonemia post-prandiale, la tendenza all'acquisizione di

**Tabella I**  
**Oltre la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>: vantaggi e criticità del nuovo incretinomimetico liraglutide.**

Vantaggi e novità	Criticità
Azione a 360° sui difetti metabolici del DMT2	Farmaco iniettabile (ma in monosomministrazione)
Riduzione del peso	Costo maggiore tipico dei nuovi farmaci
Riduzione della glicemia post prandiale	Effetti gastrointestinali iniziali transitori possibili
Rischio di ipoglicemie basso	
Minore spesa per non necessità di automonitoraggio pre-dose	
Riduzione della pressione sistolica	
Effetti inotropi positivi sul miocardio	
Sicurezza d'uso nell'insufficienza renale ed epatica	

peso, e come non esistano al momento terapie ipoglicemizzanti in grado di correggere simultaneamente tutti questi difetti. Questa nuova molecola, la liraglutide, si presenta quindi particolarmente attraente per un uso clinico in larga scala, molto precoce nell'iter di trattamento. Molti sono i punti di forza della liraglutide (Tab. I), ma il principale è l'azione contemporanea sulle diverse alterazioni metaboliche che caratterizzano il diabete mellito.

In un'analisi più dettagliata e specifica, vantaggi notevoli nell'uso clinico giornaliero riveste la scarsa tendenza a generare ipoglicemie, alla luce soprattutto del fatto che terapie intensive per l'iperglicemia, sia cronica sia in acuto, proprio a causa dell'alto tasso di ipoglicemie hanno sortito risultati inaspettatamente negativi. Una ricaduta pratica, non trascurabile, di questo valore aggiunto è il non dover intensificare i controlli glicemici, azione inevitabile nel trattamento con insulina. Un ulteriore vantaggio è l'effetto di riduzione del peso, mentre il problema dell'acquisizione ponderale è uno dei limiti più sentiti dai clinici in quanto penalizza tutte le terapie ipoglicemizzanti, a eccezione della metformina.

Pertanto, liraglutide è indicata nel trattamento del DMT2 come terapia aggiuntiva, per migliorare il compenso in quei pazienti che sono già in trattamento con uno (metformina o sulfonilurea) oppure con due ipoglicemizzanti orali (metformina e sulfonilurea o metformina e glitazone), ma che non raggiungono i goal tera-

peutici. Le caratteristiche di farmaco capace di agire a 360° sui difetti patogenetici dell'alterata omeostasi glicemica in generale, porterebbero a proporlo per fasi molto iniziali della malattia, forse anche nell'ipotolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance* [IGT]). Ma è assai poco probabile che l'autorità regolatoria sottoscriva, per ora, un'indicazione simile. L'identikit del candidato ideale alla terapia con liraglutide rimane quindi quello di un paziente affetto da DMT2, con HbA<sub>1c</sub> non a target, ma non eccessivamente deteriorata (HbA<sub>1c</sub>: ~7,5%), con un'adeguata riserva beta-pancreatica (esordio di diabete relativamente recente), in sovrappeso e che quindi necessita di una riduzione ponderale. L'effetto sull'appetito può essere una carta da giocare in soggetti polifagici a elevata introduzione calorica. Quel che è importante è collocare tale opzione terapeutica non troppo tardi, perché si rischierebbe di sottoutilizzare o "sprecare" le sue potenzialità.

Come già detto, non è necessario ricorrere all'automonitoraggio glicemico se liraglutide è associata a un trattamento con metformina, perché non è previsto alcun aumento del rischio di ipoglicemia rispetto a un trattamento con sola metformina. Se invece viene utilizzata congiuntamente a una sulfonilurea, è consigliabile monitorare le glicemie capillari, al fine di aggiustare la posologia della sulfonilurea.

## Confronto dibattito tra pubblico ed esperti: le incretine solo “farmaci nuovi” o “nuove opportunità” per il benessere dei pazienti?

**Carlo B. Giorda, Gerardo Medea**

*Principis obsta! Sero medicina paratur, cum mala per longas moras convaluere!* [Opponiti fin dal principio, tardi si prepara il rimedio, quando i mali per lunghi indugi han preso piede], Ovidio, *Remedia Amoris* (91-92). Questo il messaggio di fondo simpaticamente riassunto dal prof. Agostino Consoli (Università degli Studi “G. D’Annunzio”, Chieti), moderatore, assieme al dott. Ovidio Brignoli (vice-presidente SIMG), del simposio intitolato “Le incretine solo ‘farmaci nuovi’ o ‘nuove opportunità’ per il benessere dei pazienti?” tenutosi a Firenze il 26 novembre 2010 nell’ambito del 27° Congresso Nazionale della SIMG.

L’ampia partecipazione al simposio da parte di MMG di tutta Italia è di per sé il primo dato rilevante. La sala gremita e le numerose domande dalla platea sono un chiaro indice dell’interesse e dell’attesa sul tema dell’introduzione delle incretine, e della liraglutide in particolare, nella terapia del diabete di tipo 2.

Le relazioni del dott. Gerardo Medea, responsabile nazionale dell’area metabolica della SIMG, e del dott. Carlo Giorda, vice-presidente dell’AMD, hanno chiarito in maniera molto efficace gli obiettivi focus della tavola rotonda, ovvero:

- come garantire una diagnosi sempre più precoce di diabete di tipo 2;
- come, citando l’acronimo dell’iniziativa di AMD, trattare “SUBITO!” i pazienti di nuova diagnosi, ovvero come intervenire intensivamente e precocemente per evitare i danni derivanti da una persistenza prolungata di valori elevati di HbA<sub>1c</sub> (inerzia terapeutica);
- come personalizzare i target metabolici in base alle caratteristiche dei pazienti;
- come identificare i pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente del trattamento con i nuovi farmaci incretinomimetici;
- come ristrutturare la gestione condivisa del paziente tra MMG e servizio di diabetologia per ridurre l’inerzia terapeutica.

Le domande di chiarimento o confronto emerse dal pubblico hanno riguardato vari aspetti dell’utilizzo dei farmaci incretinomimetici, legati alla somministrazione, alla prescrizione, alle dosi, agli effetti collaterali, ai modelli organizzativi sanitari sottesi all’accesso a questi nuovi trattamenti.

In particolare, oggi il trattamento con i farmaci incretinomimetici è stato approvato in aggiunta a metformina, a sulfonilurea, a metformina + sulfonilurea, o a metformina + glitazonico quando i pazienti non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con

la massima dose tollerata di queste terapie. Tuttavia, visti i dati sugli effetti benefici sulla preservazione della funzionalità beta-cellulare, è stato chiesto se in futuro il posizionamento di questi farmaci nelle linee guida del trattamento del diabete sia destinato a modificarsi per anticiparne la prescrizione e se questi farmaci addirittura potranno arrivare a soppiantare le insuline.

Il dott. Giorda ha spiegato che oggi l’utilizzo di liraglutide e di altri farmaci incretinomimetici è autorizzato solo in sinergia con altri ipoglicemizzanti orali; tuttavia, con l’aumento delle evidenze sulla protezione della beta-cellula, questi farmaci potrebbero avere in futuro un ruolo sempre più determinante. Attualmente, l’avvio precoce del trattamento incretinomimetico dipende essenzialmente da due fattori: la selezione del target metabolico “personalizzato” che definisce il fallimento delle terapie di prima scelta, che potrebbe oscillare tra 6,5 e 7,5% in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente (durata del diabete, età, peso corporeo, comorbidità...), e la modifica della prescrizione ai primi segni di valori inadeguati di HbA<sub>1c</sub>. Di sicuro gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP-IV non andranno a sostituire le insuline, in quanto il decadimento fisiologico della beta-cellula è parte integrante della storia naturale della malattia diabetica; tuttavia, è auspicabile che questi nuovi farmaci possano rallentare il processo e ritardare in tal modo il ricorso all’insulina da parte del paziente.

Un’altra domanda ha riguardato la gestione della terapia ipoglicemizzante nelle persone anziane, i cosiddetti “pazienti fragili”, che, oltre al diabete, spesso presentano altre comorbidità e trattamenti cronici. In modo particolare, in tempi recenti si sta assistendo a un aumento di casi di demenza senile ed esistono dati per cui le ipoglicemie rappresentano non solo un fattore di rischio cardiovascolare, ma anche un fattore di rischio per lo sviluppo di deficit cognitivi. Quindi c’è grande attenzione verso l’identificazione di strategie di cura efficaci ma non eccessivamente aggressive per questi soggetti. Il suggerimento più importante emerso dal dibattito è stato, ancora una volta, la necessità di identificare un target metabolico personalizzato. Negli anziani, secondo le recenti acquisizioni scientifiche, sembra più opportuno perseguire target meno restrittivi rispetto a quelli raccomandati nei pazienti più giovani e senza altre patologie, per bilanciare i benefici del trattamento con il rischio di ipoglicemie. Quindi, per il trattamento di ciascun soggetto anziano andrà selezionata la combinazione di farmaci più appropriata per il raggiungimento dell’obiettivo terapeutico fissato tenendo conto del profilo clinico complessivo del paziente.

Il principale effetto indesiderato degli analoghi del GLP-1 è rappresentato da nausea transitoria nelle prime settimane di trattamento. La terza domanda dalla platea ha riguardato le dosi migliori per avviare la terapia con liraglutide per minimizzare questi effetti. È stata quindi ribadita l’importanza di iniziare con la dose di 0,6 mg/die e di aumentare progressivamente fino a raggiungere la massima dose tollerata (1,2 o 1,8 mg/die). Il prof. Consoli ha sottolineato il ruolo cruciale di questa fase di titolazione per la futura aderenza del paziente alla terapia. Infatti, oggi esiste il paradosso di avere a disposizione molti farmaci efficaci ma di registrare parallelamente una larga quota di soggetti al di fuori dei target raccomandati. Alla

scarsa *compliance* del paziente e/o all'inerzia clinica del medico è spesso da imputare buona parte della responsabilità dei fallimenti. Guidare il paziente verso l'aderenza alle cure rimane quindi un aspetto fondamentale dell'assistenza.

A proposito degli effetti gastrointestinali della liraglutide, è stato chiesto se i meccanismi fisiopatologici di base fossero comuni a quelli della metformina, e se quindi le due forme di intolleranza potessero essere associate. È stato quindi messo in evidenza che i due meccanismi sono completamente indipendenti, e che la liraglutide può essere associata alle sulfaniluree in caso di intolleranza alla metformina.

In due successivi interventi è stato sottolineato che una criticità nella riduzione dell'inerzia terapeutica potrebbe derivare dall'impossibilità del MMG di prescrivere direttamente questi nuovi farmaci. Nel primo intervento si sottolineava come le attuali modalità di gestione dei dati di farmacovigilanza (*submission* via web anziché utilizzo diretto delle informazioni delle cartelle cliniche elettroniche) fosse destinata a rallentare i tempi per la possibilità di prescrizione diretta da parte del MMG.

Nel secondo intervento, la criticità maggiore era identificata nelle lunghe liste di attesa che spesso ostacolano l'accesso alla visita specialistica.

È emersa sinergia tra specialisti e Medicina Generale nel sottolineare la necessità di strumenti informatici nuovi e condivisi per il monitoraggio dell'appropriatezza, della *safety* e dei costi dei nuovi farmaci, oltre che sulla necessità di ripensare a un modello organizzativo per la gestione integrata del paziente che sia realmente in grado di favorire lo scambio di informazioni e superare

le barriere organizzative che spesso oggi rendono l'assistenza sub-ottimale.

È stato infine chiesto agli specialisti come gestire i soggetti cosiddetti in "alterata tolleranza glicidica", ovvero con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o con alterata glicemia a digiuno (IFG), considerando che l'IGT si associa a un aumentato rischio cardiovascolare, mentre i soggetti con IFG presentano un rischio aumentato di sviluppare diabete entro pochi anni. Ad oggi, le linee guida non prevedono trattamenti farmacologici per questa tipologia di pazienti, ma solo interventi sulla dieta e sullo stile di vita, anche se esistono movimenti di opinione secondo i quali la metformina potrebbe essere indicata nell'IGT. Di certo, è stata ribadita l'importanza di monitorare strettamente questi pazienti per svelare il più tempestivamente possibile l'eventuale progressione a diabete.

In conclusione, i farmaci incretinomimetici rappresentano una nuova strategia di cura per il diabete di tipo 2. La liraglutide, accanto all'azione ipoglicemizzante, presenta vantaggi aggiuntivi quali la riduzione del rischio di ipoglicemie e dell'aumento di peso corporeo, la protezione della funzione beta-cellulare e il miglioramento di alcuni fattori di rischio cardiovascolare, quali pressione arteriosa e peso corporeo.

Per garantire l'accesso dei pazienti a queste nuove opportunità terapeutiche, sarà necessaria una grande integrazione tra Medicina Generale e servizi di diabetologia. D'altra parte, la definizione di nuovi percorsi e strumenti coordinati e condivisi tra MMG e servizio di diabetologia sono indispensabili per sfruttare al meglio tutte le recenti acquisizioni scientifiche e per ridurre la quota di complicanze in parte imputabili a inefficienze assistenziali.