

La terapia del diabete mellito di tipo 2 oggi: perché le incretine

Massimo Braccaccia, Chiara Di Loreto

U.O. di Diabetologia ed Endocrinologia, ASL 4 Terni, Ospedale di Orvieto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha lanciato già da qualche anno l'allarme sulla "pandemia diabete". Si stima che entro il 2026 gli affetti da diabete mellito (DM) tipo 2 nel mondo saranno oltre 300 milioni. Di fronte a queste previsioni confermate, peraltro, dalla documentata crescente incidenza della patologia, si rende sempre più necessario adottare strategie di prevenzione primaria rivolte alla popolazione a rischio di sviluppare il diabete (familiarità, obesità, sedentarietà, ecc.) e di prevenzione secondaria delle complicanze della malattia attraverso la diagnosi precoce e il controllo ottimale della glicemia. È documentato, infatti, che il buon controllo glicemico riduce il rischio di complicanze croniche micro- e macrovascolari (*UK Prospective Diabetes Study, UKPDS; Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*)^{1,2}.

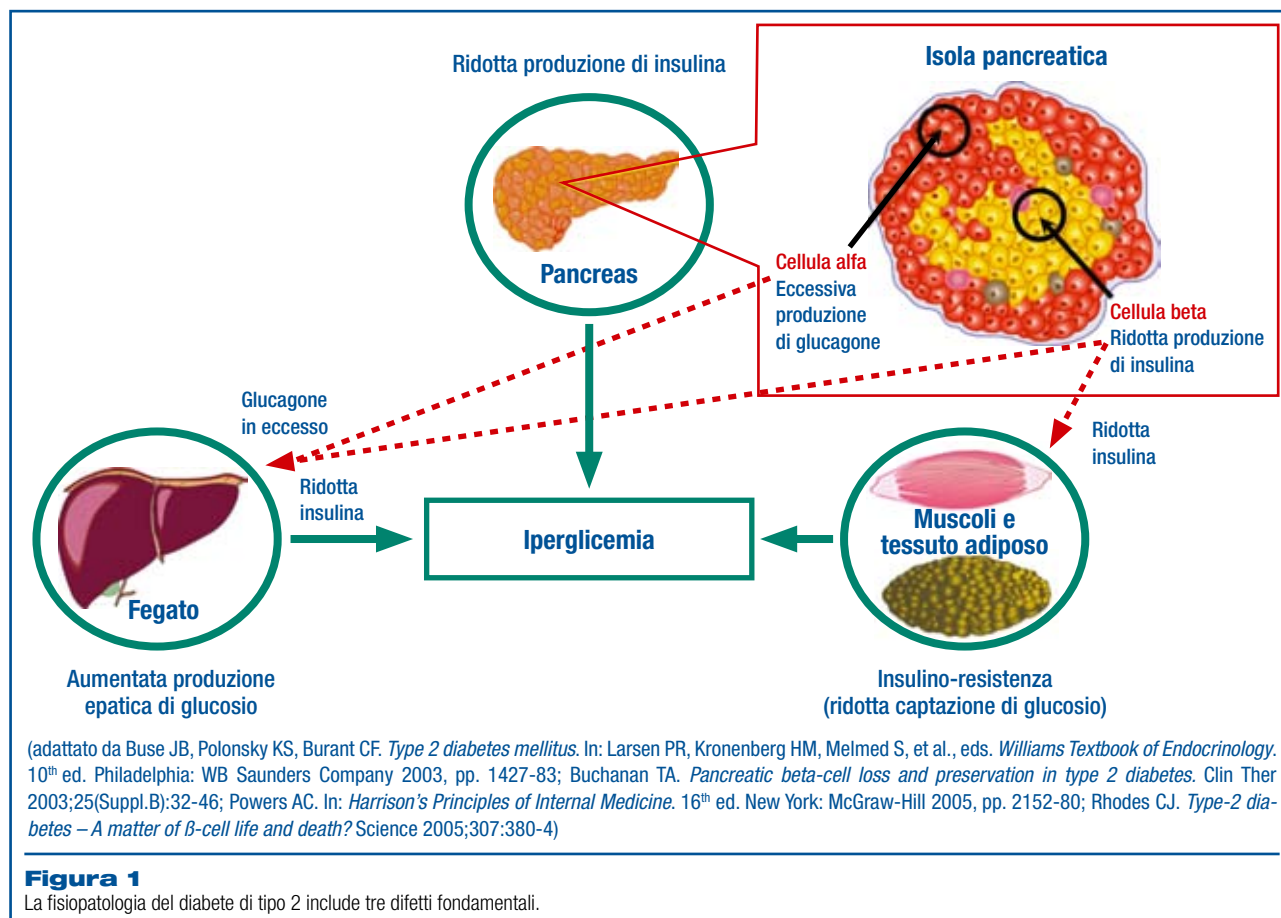
Studi recenti (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD; Action in diabetes and Vascular disease, ADVANCE; Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT*)³⁻⁵, tuttavia, dimostrano che il raggiungimento a tutti i costi e in breve tempo di valori di HbA1c prossimi alla normalità nel diabete tipo 2 diagnosticato da alcuni anni (8-10 anni) non si traduce in una riduzione degli eventi cardiovascolari. È ragionevole ipotizzare, anzi, che nei gruppi in trattamento intensivo il beneficio vascolare apportato da valori glicemici mediamente più bassi, possa essere vanificato da una strategia ipoglicemizzante troppo aggressiva (negli studi in questione mediamente i pazienti assumevano fino a tre ipoglicemizzanti orali – metformina, sulfonilurea, tiazolidinedioni – e anche insulina) in soggetti vulnerabili come i diabetici di lunga durata con cronica tossicità glicemica, una pre-esistente malattia cardiovascolare e, in molti casi, neuropatia autonoma che li rende insensibili ai sintomi adrenergici dell'ipoglicemia. Da rimarcare, a tal proposito, è che nel VADT l'ipoglicemia rappresentava il maggior predittore di eventi cardiovascolari fatali.

Dunque al diabetologo viene richiesto un approccio terapeutico che sia personalizzato sulla base di età, durata di malattia, comorbidità e che abbia come fine l'efficacia da un lato e la sicurezza dall'altro. E lo stesso target glicemico da perseguire può variare in base alle caratteristiche del soggetto.

Altro requisito indispensabile della terapia ipoglicemizzante ideale è che tenga conto dei meccanismi di fisiopatologia che sono alla base dell'insorgenza del diabete (Fig. 1). Negli ultimi anni, accanto al deficit beta-secretorio e all'insulino-resistenza si è scoperta una nuova entità che contribuisce alla perdita dell'omeostasi glicidica nel paziente diabetico: il deficit di GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Si tratta di un ormone gastro-intestinale prodotto dalle cellule L dell'intestino tenue e del colon in risposta al pasto misto la cui emivita è molto breve (1-2 minuti). Il GLP-1 presenta un'attività incretinica, ossia stimolante la secrezione insulinica in seguito all'ingestione di nutrienti, dovuta sia all'effetto diretto sulle beta cellule che all'azione di soppressione della produzione di glucagone sulla alfa-cellule. È stato scoperto che il 50-60% della risposta insulinica a un pasto fisiologico è dovuto a un effetto incretinico. Viene definito "effetto incretinico" l'aumento dell'insulinemia causato da glucosio per os, quando paragonato all'incremento di insulinemia provocato da glucosio in vena (Fig. 2). Dunque ai fini terapeutici è molto importante poter agire su uno stimolo glucosio-dipendente in grado di attivarsi in risposta al pasto⁶.

La scoperta di questa classe di ormoni avente come capostipite il GLP-1, ma soprattutto l'osservazione che nel soggetto con DM tipo 2 si verifica una riduzione progressiva dell'effetto incretinico, ha dato il via a una fervida sperimentazione da parte dei ricercatori del settore e dell'industria farmaceutica che aveva due scopi: 1) individuare molecole di GLP-1 modificate al fine di prolungarne l'emivita o di renderle inattivabili dal DPP-4 (dipeptidil peptidasi-4), l'enzima responsabile della degradazione del GLP-1 pochi minuti dopo la sua sintesi; 2) inibire il DPP-4, mediante molecole attive per via orale. L'obiettivo comune della ricerca è stato quello di trovare un sistema che aumentasse l'emivita dell' incretina raggiungendo concentrazioni fisiologiche (inibitori del DPP-4) o addirittura farmacologiche (agonisti del GLP-1).

Dopo anni di sperimentazione sono stati immessi in commercio i farmaci incretino-mimetici, sia agonisti polipeptidici (exenatide, liraglutide; somministrazione s.c.) che inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin; somministrazione per os).



Le caratteristiche principali delle incretine sono:

- efficacia (documentata riduzione della HbA_{1c} in numerosi studi vs. placebo e di confronto da sola o in add-on) ^{7 8};
- rischio ipoglicemico quasi nullo (quando usate da sole in associazione alla metformina; tale rischio, quando incrementato, è dovuto all'associazione con sulfoniluree) ^{7 8};
- non incremento ponderale (studi di confronto con le sulfoniluree evidenziano un'efficacia sovrapponibile in termini di riduzione della glicata, ma senza incremento ponderale) ^{7 8};

Il sitagliptin, il primo a essere stato utilizzato in Italia fra gli inibitori del DPP-4, ha ottenuto da circa 6 mesi l'indicazione al trattamento anche in monoterapia in soggetti intolleranti alla metformina e in associazione all'insulina. I vantaggi dell'impiego della sitagliptina sono:

- unico dosaggio;
- nessuna interferenza dei pasti;
- azione fisiologica sulla secrezione insulinica;
- controllo della glicemia post-prandiale;
- rischio minimo di ipoglicemie;
- nessun aumento di peso;
- effetti collaterali simili al placebo.

Nella pratica clinica l'esperienza di chi scrive è che quando posizionati precocemente, subito dopo fallimento della metformina o addirittura in sostituzione a essa in pazienti che non la tollerano, gli inibitori del DPP-4, detti anche "gliptine", risultano estremamente efficaci in assenza di effetti collaterali, di ipoglicemie e di incremento ponderale. Quando posizionati tardivamente, a funzione beta-cellulare residua minima o addirittura persa, c'è da attendersi un beneficio relativo anche se non del tutto nullo, verosimilmente per l'effetto sulla alfa-cellula di soppressione della produzione di glucagone. Se aggiunti a metformina e sulfonilurea, consentono in una larga maggioranza dei casi, la riduzione del fabbisogno di quest'ultima, con progressiva riduzione del dosaggio.

Per le caratteristiche sinteticamente ricordate, tale classe di farmaci andrebbe posizionata il più precocemente possibile, magari anche alla diagnosi, al fine di sfruttarne le potenzialità di preservazione della massa beta e alfa-cellulare, come evidenziato da studi sul ratto in immunofluorescenza che documentano una riduzione dell'apoptosi beta-cellulare e una ristabilizzazione dei giusti rapporti fra le alfa- e le beta-cellule (Fig. 3) che nel DM2 vengono persi nell'insula pancreatica. L'auspicio della comunità diabetologica è, pertanto, che la prescrivibilità di tale classe, a

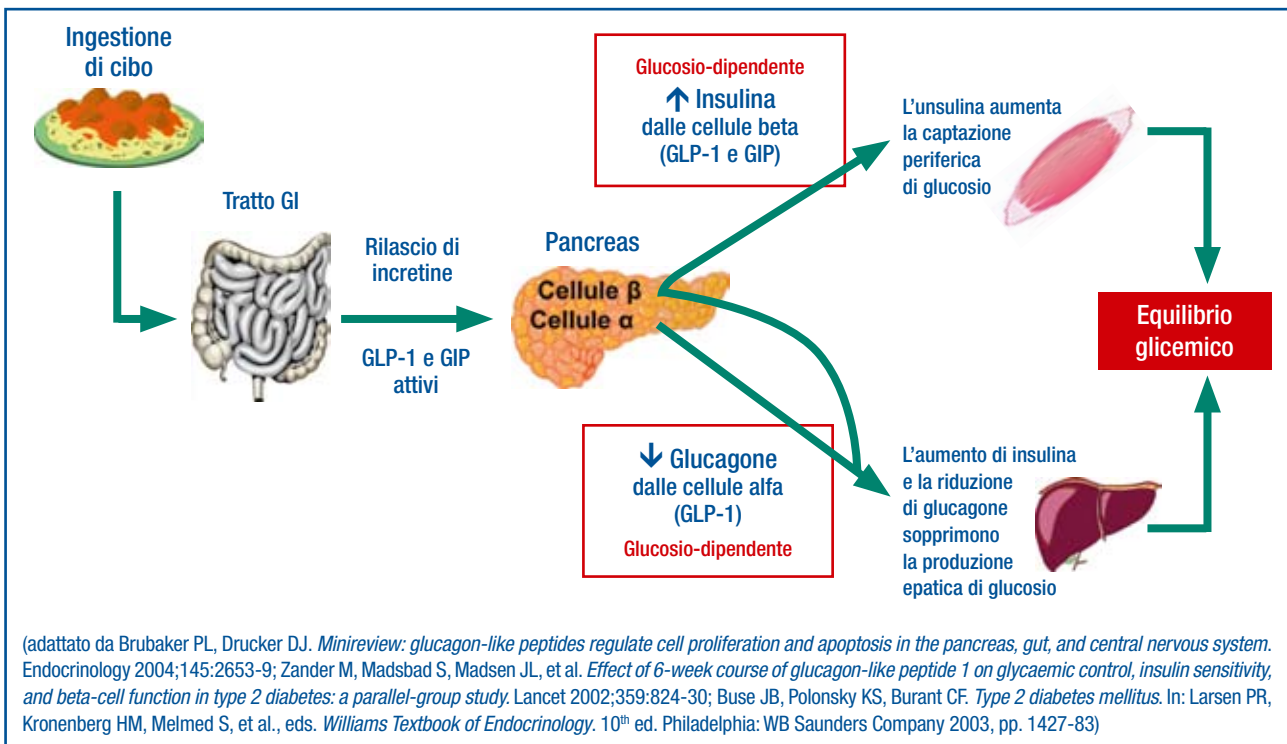


Figura 2

Le incretine regolano l'omeostasi glucidica attraverso effetti diretti sulla funzione delle isole pancreatiche.

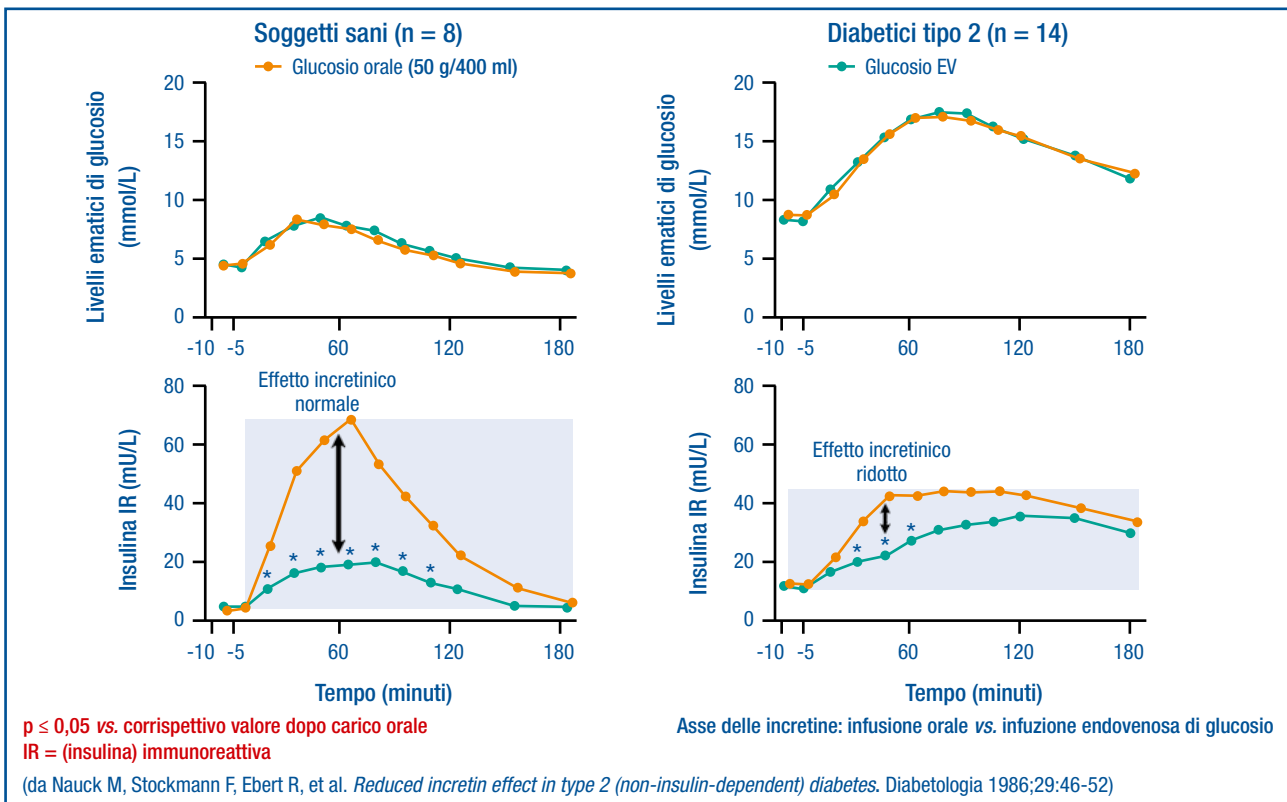
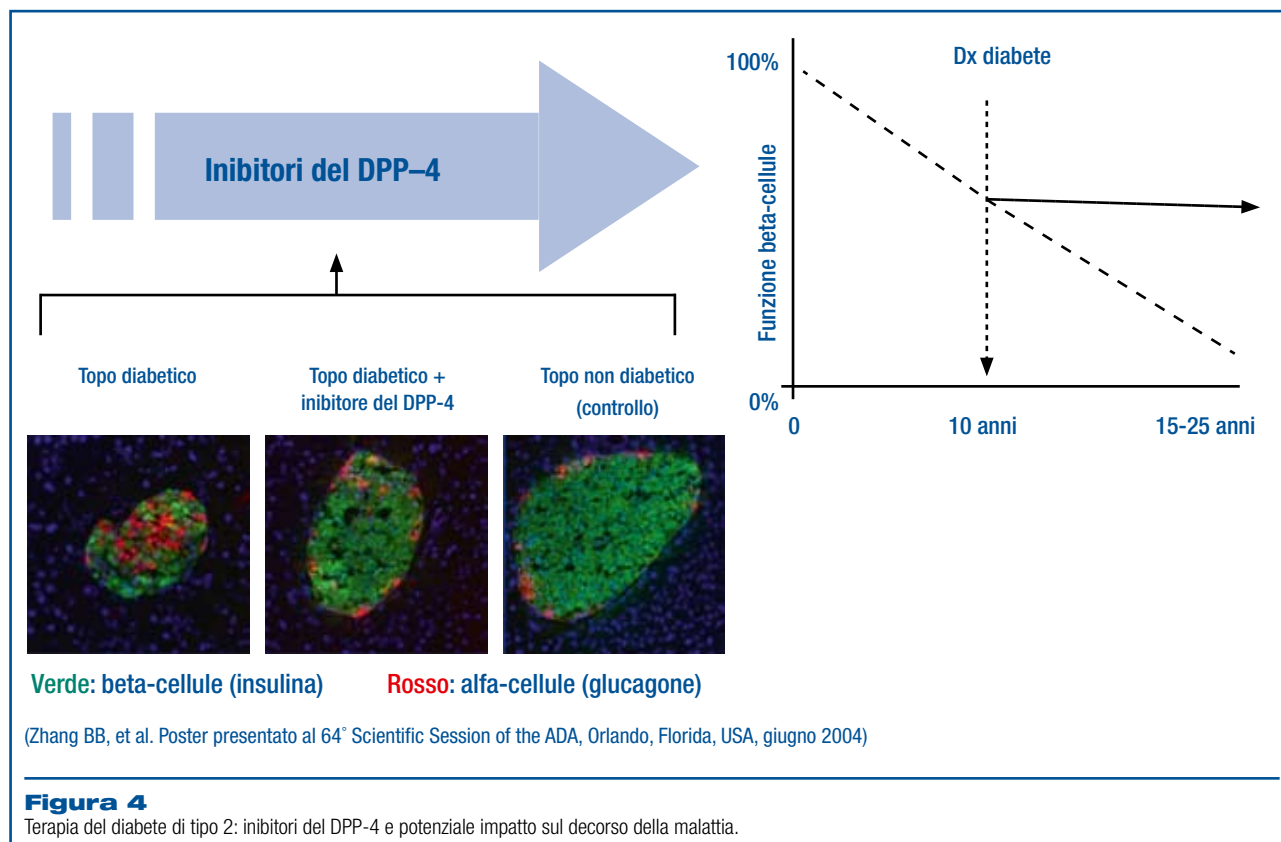


Figura 3

Nel diabete di tipo 2 l'effetto incretinico dopo carico orale di glucosio è ridotto.



oggi riservata agli specialisti con rilascio di relativo piano terapeutico, venga estesa anche ai medici di base che annoverano fra i loro pazienti proprio quelli che potrebbero maggiormente giovare degli effetti positivi delle incretine in quanto neo-diagnosticati in terapia con sola metformina che difficilmente vengono inviati allo specialista in quanto giustamente ben gestiti dal curante.

Una terapia, come quella con gli inibitori del DPP-4, in grado di aggredire uno dei principali fattori di fisiopatologia della malattia diabetica, a fronte di un costo apparentemente più elevato rispetto ad altri ipoglicemizzanti in uso, comporta in realtà una riduzione dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in quanto permette:

- riduzione delle ipoglicemie e soprattutto delle ipoglicemie severe che richiedono ricovero ospedaliero;
- riduzione dei ricoveri per le complicanze croniche del diabete, legato al miglioramento del controllo glicemico;
- riduzione della spesa per presidi in quanto trattasi di farmaci "normo"-glicemizzanti e non ipoglicemizzanti con conseguente minor richiesta di controlli domiciliari.

L'augurio è che, forti dell'esperienza clinica maturata in campo specialistico già da più di due anni⁹, le incretine e tra queste soprattutto gli inibitori del DPP-4, più semplici da prescrivere perché somministrati per via orale e privi di effetti collaterali, vengano utilizzati soprattutto dagli operatori sanitari che si

trovano a gestire il diabete fin dall'esordio e che il tempo confermi il vantaggio del loro impiego innanzitutto per la salute del paziente, ma anche per la spesa pubblica.

Bibliografia

- 1 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional and risk of complications in patients with DMT2 (UKPDS 3)*. Lancet 1998;352:837-53.
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with DMT2 (UKPDS 3)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 3 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- 4 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 5 The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- 6 Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Int J Clin Pract 2006;60:1454-70.
- 7 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; for the Sitagliptin Study 020 Group. *Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin in patients with type*

2 diabetes inadequately controlled with metformine alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.

⁸ Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terrenella L, Stein PP. *Efficacy and safety of the dipeptyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared*

with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformine alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

⁹ AIFA. *Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori*, 2011.

Key messages

- L'incidenza del DM tipo 2 è in crescita esponenziale. Occorrono strategie di prevenzione primaria e secondaria per ridurre il gravoso impatto in termini di salute ed economici della malattia diabetica e delle sue complicanze
- È necessario intraprendere fin dall'inizio una terapia che miri alla preservazione della massa beta-cellulare che si presenta già alla diagnosi pressoché dimezzata
- La terapia migliore per la cura del DM tipo 2 deve presentare: 1) efficacia in termini di riduzione di HbA_{1c}; 2) sicurezza (minimo rischio ipoglicemico); 3) praticità di assunzione (il sitagliptin risulta efficace rispetto a placebo anche in singola somministrazione per os); 4) nessun incremento ponderale; 5) effetti collaterali simili al placebo
- La terapia normoglicemizzante con sitagliptin andrebbe intrapresa il più precocemente possibile per sfruttarne i vantaggi nella loro completezza. L'ideale è che il medico di base possa prescriberla liberamente al paziente candidato