

Rassegna

Alla ricerca di nuove strategie terapeutiche nel diabete di tipo 2: il ruolo dei farmaci incretino-mimetici

RIASSUNTO

I dati oggi disponibili evidenziano l'estrema difficoltà nell'ottenere un adeguato controllo metabolico in una larga parte di pazienti con diabete di tipo 2. L'inerzia clinica, intesa come mancata o rallentata intensificazione della terapia in presenza di livelli di emoglobina glicosilata al di sopra dei target, è fra i fattori maggiormente implicati nell'inadeguato controllo metabolico. Le cause di inerzia clinica discusse e identificate negli ultimi anni riguardano tutti gli ambiti, essendo legate alle attitudini del medico, all'organizzazione del sistema sanitario, alla compliance del paziente e ai trattamenti disponibili. Il rischio di ipoglicemie e l'aumento di peso associati ai trattamenti disponibili rappresentano le barriere più importanti all'intensificazione terapeutica.

L'introduzione dei farmaci incretino-mimetici apre interessanti prospettive. Infatti, in virtù del peculiare meccanismo d'azione, essi sono in grado di minimizzare il rischio di ipoglicemie e di indurre un effetto di riduzione o di non-variazione del peso corporeo. L'uso precoce di questi farmaci può inoltre determinare la preservazione della funzione beta-cellulare, rallentando la progressione della patologia e la necessità di ricorso all'insulina.

SUMMARY

Looking for new therapeutic strategies in type 2 diabetes: the role of incretin-based drugs

Many studies have documented the difficulty in reaching the desired metabolic targets in a large proportion of individuals with type 2 diabetes. Clinical inertia, representing the failure to initiate or advance therapy in a patient who is not at the evidence-based therapeutic goal, is now considered a primary reason for poor metabolic control. Causes of clinical inertia identified and discussed in recent years are multifactorial, including physicians' attitudes, organizational aspects, and patients' compliance. An increased risk of hypoglycemia and weight gain are often associated with available treatments, representing the most important barriers to therapeutic intensification. The recently introduced incretin-based therapies open new interesting perspectives. In fact, the peculiar mechanism of action of these drugs can minimize the risk of hypoglycemia and induce a reduction or

M.C. Rossi, A. Nicolucci

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia,
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Corrispondenza: dott.ssa Maria Chiara Rossi,
Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia,
Consorzio Mario Negri Sud, via Nazionale 8/A,
66030 Santa Maria Imbaro (CH)
e-mail: mrossi@negrisud.it

G It Diabetol Metab 2009;29:66-73

Pervenuto in Redazione il 19-09-2008

Accettato per la pubblicazione il 17-02-2009

Parole chiave: diabete di tipo 2, inerzia clinica, incretine

Key words: type 2 diabetes, clinical inertia, incretins

non-variation of body weight. In addition, an early use of this class of drugs may slow the decline in beta-cell function, with a positive impact on disease progression and a delay in the need of insulin injections.

Introduzione

È ormai ben noto che, parallelamente a un consistente aumento del numero dei casi di obesità¹, l'incremento dell'incidenza di diabete di tipo 2 stia assumendo le dimensioni di un'epidemia². Le stime dell'IDF (International Diabetes Federation) mostrano come la prevalenza di diabete di tipo 2 anche in Italia sia destinata ad aumentare dal 3% del 2000 al 5-8% del 2025³. Si calcola di conseguenza che il numero di malati, che nel 2000 erano circa 2 milioni, possa aumentare fino a 5 milioni nel 2025⁴. In assenza di efficaci strategie preventive e di adeguate misure rivolte all'ottimizzazione del controllo metabolico, tale epidemia avrà enormi conseguenze assistenziali e sociali, legate principalmente alle complicanze croniche della malattia⁵⁻⁷.

Sfortunatamente, i dati oggi disponibili sottolineano l'estrema difficoltà incontrata in una larga parte di pazienti nell'ottenere un adeguato controllo metabolico. Come documentato dagli Annali AMD⁸, oltre la metà dei pazienti trattati con farmaci antidiabetici non raggiunge i target desiderati di emoglobina glicosilata. I valori medi di HbA_{1c} indicano chiaramente come un buon controllo metabolico sia particolarmente difficoltoso per i soggetti in trattamento con sola insulina ($8,0 \pm 1,6\%$) o con insulina in associazione con ipoglicemizzanti orali ($8,2 \pm 1,5\%$).

È verosimile che diversi fattori entrino in gioco nel determinare il mancato raggiungimento dei target; una più profonda conoscenza delle ragioni del fallimento terapeutico e l'individuazione di nuove strategie di cura rappresentano quindi un passo fondamentale per fronteggiare l'emergenza diabete.

Inerzia clinica

L'inerzia clinica, intesa come mancata o rallentata intensificazione della terapia in presenza di livelli di emoglobina glicosilata al di sopra dei target, è tra i fattori maggiormente implicati nell'inadeguato controllo metabolico nel diabete di tipo 2⁹⁻¹².

Diversi studi hanno documentato come gli interventi rivolti a modificare la terapia siano ritardati fino a due-tre anni rispetto all'iniziale elevazione dei livelli di HbA_{1c}, esponendo di fatto i pazienti per lunghi periodi a uno stato cronico di iperglicemia^{10,13-16}. Quest'ultima, se da una parte esercita il suo effetto deleterio sulle complicanze, dall'altra, a causa della gluco-tossicità, accelera il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare¹⁷.

Le cause di inerzia clinica discusse e identificate negli ultimi anni riguardano tutti gli ambiti, essendo legate alle attitudini del medico, all'organizzazione del sistema sanitario, alla compliance del paziente e ai trattamenti disponibili¹². Una sostanziale incertezza riguardo al target più appropriato per specifici

che categorie di pazienti, l'insufficienza del personale operante nei servizi di diabetologia per la gestione di un numero di pazienti cronici in continua crescita o la mancata accettazione da parte dei pazienti dei cambiamenti nello stile di vita e dei trattamenti imposti dalla malattia rappresentano solo alcuni esempi dei fattori chiamati in causa per spiegare l'inerzia clinica. Per quanto riguarda le terapie, le principali cause che sia dal punto di vista dell'operatore sanitario sia dal punto di vista del paziente ne limitano o rallentano l'intensificazione sono la paura delle ipoglicemie¹⁸ e dell'aumento del peso corporeo¹⁹.

Ruolo delle ipoglicemie nell'inerzia clinica

In base agli algoritmi terapeutici più frequentemente utilizzati, una volta che la metformina al dosaggio massimo tollerato non sia più in grado di mantenere un adeguato controllo metabolico, si procede con l'aggiunta di una sulfonilurea, di insulina basale o di un glitazonico. Quest'ultima classe di farmaci, soprattutto in seguito al recente dibattito sul presunto aumento di rischio cardiovascolare, è di fatto poco utilizzata nel nostro Paese. Entrambe le opzioni terapeutiche restanti pongono tuttavia il problema dell'aumentato rischio di ipoglicemie.

Le ipoglicemie hanno un impatto sostanziale sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, la qualità di vita e i costi per le ospedalizzazioni¹⁸. È stato più volte descritto come la presenza o la paura delle ipoglicemie rappresenti per il medico un'importante barriera all'intensificazione terapeutica e per il paziente un fattore che limita l'aderenza alla dieta e la compliance al trattamento¹⁸.

Gli episodi di ipoglicemia severa riguardano circa un quarto dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina da almeno 5 anni e la frequenza degli episodi aumenta all'aumentare dell'età dei pazienti, della durata del diabete e con il deterioramento progressivo della funzione beta-cellulare. Sebbene in misura minore, anche le sulfoniluree aumentano il rischio di ipoglicemia, soprattutto negli anziani. Secondo uno studio inglese²⁰, con le sulfoniluree gli episodi di ipoglicemia moderata e severa riguardavano rispettivamente il 39% e il 7% della popolazione. In ogni caso, le sulfoniluree di ultima generazione (glimepiride e gliclazide) e le metiglinidi sembrano associate a un minor rischio di ipoglicemia rispetto ai farmaci meno recenti (glibenclamide e clorpropamide). Alla luce di queste evidenze, risulta chiaro che, per promuovere una più tempestiva intensificazione delle terapie, un passo indispensabile è l'identificazione di strategie terapeutiche in grado di limitare il rischio di ipoglicemie.

Il ruolo dell'aumento di peso nell'inerzia clinica

Oltre alle ipoglicemie, anche l'aumento di peso costituisce una barriera alla modificazione della terapia¹⁹.

Non esistono dati che dimostrino che l'aumento di peso legato a specifici trattamenti abbia un impatto negativo sugli esiti della cura; tuttavia, sono ben noti i benefici associati anche a modeste perdite di peso e l'associazione del sovrappeso/obesità con un più difficoltoso controllo meta-

bolico e con un più severo profilo di rischio cardiovascolare. Pertanto, appare ragionevole evitare per quanto possibile aumenti ponderali durante il trattamento²⁰.

La paura dell'aumento di peso ha inoltre un marcato impatto psicologico sul paziente, che può da un lato ridurre la sua compliance e dall'altro limitare la predisposizione del medico all'intensificazione della terapia. Lo studio DAWN²² ha mostrato che il 50-55% dei medici e degli infermieri introduce il trattamento con insulina nel diabete di tipo 2 il più tardi possibile, proprio perché l'insulina è tra i farmaci maggiormente associati all'aumento di peso. L'UKPDS ha dimostrato che l'entità di tale incremento è pari a circa 4 kg²³. Analoghi aumenti ponderali sono stati documentati in studi più recenti basati sullo schema *treat-to-target*, utilizzando diversi tipi di insulina^{24,25}. È tuttavia importante sottolineare che, al di là dei valori medi, in alcuni pazienti l'incremento ponderale raggiunge anche gli 8-10 kg. L'unica eccezione sembra essere rappresentata dall'insulina detemir che, per meccanismi ancora ignoti, risulta associata ad aumenti di peso di entità più contenuta^{25,26}.

Oltre alle insuline, anche gli ipoglicemizzanti orali, eccetto la metformina e l'acarbose, presentano questo importante effetto collaterale. Nell'UKPDS, il trattamento con sulfoniluree era associato a un incremento ponderale di 2-3 kg a 10 anni e l'aumento era più marcato nei pazienti con un peso più basso al baseline²³. Tuttavia, le sulfoniluree di terza generazione sembrano incidere in modo minore sull'aumento di peso¹⁹. Un aumento di peso è stato ampiamente documentato anche con l'uso dei glitazonici. Per esempio, nello studio PROactive²⁷ il trattamento con pioglitazone si associava a un aumento di 4 kg a 3 anni, mentre l'uso del rosiglitazone ha indotto un aumento di 5 kg in 5 anni nell'ADOPT²⁸ e di 2 kg in 3 anni nel DREAM²⁹.

I meccanismi attraverso i quali questi farmaci determinano l'aumento di peso sono diversi: l'insulina induce un aumento del grasso corporeo e della massa magra, dovuti alla riduzione della glicosuria e agli effetti anabolici sul tessuto adiposo, oltre che alla stimolazione dell'appetito. L'incremento ponderale indotto dalle sulfoniluree è riconducibile soprattutto alla iperinsulinemia e agli effetti anabolici dell'ormone, soprattutto sulla sintesi lipidica. I glitazonici, invece, favoriscono la ridistribuzione del grasso corporeo dall'area addominale ai depositi sottocutanei periferici, stimolano la sintesi dei lipidi e la massa degli adipociti e aumentano la ritenzione di fluidi^{19,21}.

Controversie sul trattamento intensivo

Le preoccupazioni legate all'intensificazione della terapia utilizzando le strategie attualmente disponibili sono ulteriormente supportate dalle evidenze emerse negli ultimi mesi. Tre studi su larga scala, l'ACCORD, l'ADVANCE e il VADT³⁰⁻³³ hanno dimostrato che trattamenti intensivi mirati a target terapeutici restrittivi ($HbA_{1c} < 6,5\%$ o $< 6,0\%$) non si associano a una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Addirittura nell'ACCORD si è registrato un tasso di mortalità maggiore del 10% rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, sia nell'ACCORD sia nel VADT è stata evidenziata una stretta relazione tra ipoglicemie severe e aumentato rischio cardiovascolare.

È interessante notare che la terapia intensiva nello studio ACCORD si associava a un aumento di peso di oltre 10 kg nel 27% dei pazienti e a ipoglicemie severe nel 16%, mentre nello studio VADT si associava a ipoglicemie severe nel 21% dei pazienti; di converso, non si evidenziavano particolari effetti negativi nello studio ADVANCE. In tutti questi studi, che includevano percentuali elevate di pazienti con pregresso evento cardiovascolare, il raggiungimento dei target ha richiesto l'impiego in ampia misura di metformina (dal 60% al 95% dei pazienti), sulfoniluree (dal 55% al 93%), insulina (dal 40% al 90%) e glitazonici (dal 17% al 92%). Se e in che misura i risultati negativi siano da ascrivere ai farmaci utilizzati o all'elevato rischio di base dei partecipanti non è chiaro. Questi dati non sminuiscono tuttavia l'importanza di un tempestivo e stretto controllo metabolico, come enfatizzato dai recentissimi risultati del monitoraggio post-trial dell'UKPDS³⁴. Lo studio ha dimostrato che, sebbene le differenze tra i due gruppi – uno trattato intensivamente e l'altro secondo terapia convenzionale al momento della diagnosi di diabete – nei livelli di emoglobina glicosilata fossero del tutto annullate a distanza di un anno dalla fine dello studio, i pazienti in trattamento intensivo presentavano a distanza di 10 anni un rischio significativamente ridotto di infarto del miocardio, di morte per tutte le cause e di complicanze microvascolari. Ciò conferma l'esistenza di una "memoria metabolica" che rinforza l'importanza di perseguire il più tempestivamente possibile il controllo metabolico ottimale per ottenere una prevenzione efficace a lungo termine del rischio micro- e macrovascolare; esso mostra inoltre che l'intensificazione della terapia antidiabetica è veramente utile solo quando il profilo di rischio del paziente non è già irrimediabilmente compromesso. In questo quadro si comprende a pieno il ruolo potenziale rivestito dalla nuova classe di farmaci denominata "incretinomimetici". Essi hanno un peculiare meccanismo d'azione, in grado di incidere positivamente su diverse delle possibili cause di inerzia clinica (assenza di ipoglicemie, effetto neutro o di riduzione del peso corporeo) e, in ultima analisi, favorire un intervento precoce per il rallentamento della progressione della patologia diabetica.

Incretine

Fisiologia delle incretine

Le incretine^{12,35,36} sono ormoni prodotti a livello gastrointestinale, sotto lo stimolo dell'assorbimento di sostanze nutritive. Tali sostanze svolgono un ruolo nella regolazione della motilità gastrica e della colecisti, nella secrezione di enzimi digestivi e nel metabolismo postprandiale dei carboidrati. Le incretine principali sono:

- il GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), prodotto dalle cellule L dell'ileo/colon e di cui esistono due forme attive, il GLP-1(7-37) e il GLP-1(7-36) che differiscono per un solo amminoacido, ma hanno un'attività biologica e un'emivita plasmatica del tutto identiche;
- il GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*), prodotto dalle cellule K del duodeno.

Le incretine sono degradate rapidamente, nell'arco di 1-2 minuti, a peptide inattivo dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV). La quota di ormoni (10-20%) che, resistendo alla degradazione, riesce a esercitare la propria azione biologica sul pancreas, agisce sia sulle cellule beta, stimolando la secrezione insulinica con una risposta glucosio-dipendente, sia sulle cellule alfa inibendo il rilascio di glucagone. Sia il GIP sia il GLP-1 svolgono le loro funzioni attraverso il legame a specifici recettori (*G-protein-coupled-receptors*). Il recettore del GIP è espresso principalmente sulle cellule beta e, in misura minore, nel tessuto adiposo e nel sistema nervoso centrale. Al contrario, il recettore del GLP-1 è espresso sia sulle cellule pancreatiche alfa e beta, sia sui tessuti periferici, inclusi il sistema nervoso centrale e periferico, il cuore, il rene, il polmone e il tratto gastrointestinale³⁵. Le principali azioni biologiche del GLP-1 a livello pancreatico ed extra-pancreatico sono riassunte in tabella 1.

Fisiopatologia delle incretine nel diabete di tipo 2

Nel diabete di tipo 2 i livelli di GIP sono normali o lievemente aumentati, mentre la loro attività incretinica è deficitaria o assente¹². Al contrario, i livelli di GLP-1 dopo somministrazione di glucosio risultano ridotti, anche se l'azione biologica resta invariata. Non è ancora chiaro se il deficit postprandiale di GLP-1 sia principalmente dovuto a una ridotta secrezione o piuttosto a un'aumentata degradazione. Infatti, se da una parte l'iperglicemia cronica determina un aumento dell'espressione e dell'attività del DPP-IV, dall'altra parte è stato descritto un deficit di GLP-1 anche in presenza di modeste elevazioni della glicemia, non sufficienti a determinare un aumento dell'attività del DPP-IV³⁷. È pertanto verosimile che entrambi i meccanismi contribuiscano alla patogenesi del diabete di tipo 2; il deficit di secrezione inciderebbe soprattutto nelle fasi ini-

ziali, mentre l'aumentata degradazione a opera del DPP-IV sopraggiungerebbe in seguito all'iperglicemia cronica.

Farmaci incretino-mimetici

Studi condotti utilizzando metodi di infusione sottocutanea o intravenosa hanno dimostrato che, nel diabete di tipo 2, GIP e GLP-1 stimolano una risposta comparabile sul rilascio precoce di insulina, ma che solo il GLP-1 garantisce anche un adeguato rilascio di insulina nella fase tardiva³⁸. Partendo da questa evidenza, solo quest'ultimo è stato preso in considerazione come potenziale target per lo sviluppo di una nuova classe di farmaci in grado di ripristinare la normale risposta incretinica nel diabete.

I farmaci incretino-mimetici finora sviluppati funzionano con due meccanismi distinti:

- analoghi del GLP-1: presentano una più lunga durata d'azione rispetto al GLP-1 endogeno in quanto più resistenti all'azione del DPP-IV;
- inibitori dell'enzima DPP-IV: riducendone la degradazione, aumentano l'azione di GLP-1 e GIP endogeni.

Meccanismo d'azione, efficacia e sicurezza

L'azione di questi farmaci mima l'azione degli ormoni incretinici endogeni, sia stimolando la secrezione insulinica con una risposta glucosio-dipendente, sia inibendo il rilascio di glucagone^{35,36}.

Come anticipato, questi farmaci sono considerati particolarmente interessanti nella pianificazione di strategie terapeutiche ottimali. Ciò è dovuto alle seguenti azioni aggiuntive.

- *Effetto sulla riduzione delle ipoglicemie.* Le incretine si differenziano dagli altri farmaci secretagoghi nell'indurre il rischio di ipoglicemie, in virtù della capacità di stimolazio-

Tabella 1 Azioni fisiologiche del GLP-1 nei diversi organi e tessuti.

Sito d'azione	Azione
<i>Pancreas</i> Cellule beta	↑ secrezione insulinica glucosio-dipendente ↑ crescita, rigenerazione e neogenesi ↓ apoptosi
Cellule alfa	↓ secrezione di glucagone
Cellule delta	↑ secrezione di somatostatina
<i>Altri organi</i> Tratto gastrointestinale	↓ svuotamento gastrico ↓ secrezione gastrica
Fegato	↓ gluconeogenesi ↑ glicogenosintesi ↑ uptake di glucosio
Muscolo	↑ uptake di glucosio
Tessuto adiposo	↑ uptake di glucosio
Sistema nervoso	↓ appetito ↑ senso di sazietà

- ne del rilascio di insulina in quantità glucosio-dipendente.
- *Effetto sulla preservazione della funzione beta-cellulare.* Il GLP-1 è in grado di preservare la massa e il trofismo della cellula beta, stimolarne la proliferazione e la differenziazione e inibirne l'apoptosi.
 - *Effetto sull'iperglicemia postprandiale.* Oggi l'iperglicemia postprandiale è riconosciuta come uno dei target della terapia antidiabetica. Le incretine possono agire su questo parametro grazie all'effetto sul glucagone, il cui ruolo nel controllo glicemico ha assunto maggiore rilevanza in seguito alle ultime acquisizioni sulla fisiopatologia del diabete. Più precisamente, il glucagone viene prodotto dalle cellule alfa del pancreas in risposta a bassi livelli di glicemia, stimolando la gluconeogenesi e la glicogenolisi. Nei soggetti con normale tolleranza al glucosio, in cui la risposta insulinica all'innalzamento glicemico è rapida, l'insulina esercita un effetto paracrino di inibizione del rilascio di glucagone, prevenendo un eccessivo aumento dei livelli di glucosio. Invece, nel diabete di tipo 2, la funzione beta-cellulare tende a deteriorarsi e l'inibizione del glucagone è rallentata o annullata, con conseguente eccesso di produzione epatica di glucosio e aumento incontrollato della glicemia. Questo effetto produce o esacerba l'iperglicemia postprandiale. Le incretine, grazie alla stimolazione del rilascio di insulina e alla loro azione diretta di inibizione del rilascio di glucagone da parte delle cellule alfa, riducono l'iperglicemia postprandiale e quindi la variabilità glicemica. A lungo termine, l'effetto di preservazione della funzione beta-cellulare rappresenta un ulteriore elemento di controllo dell'iperglicemia postprandiale¹².
 - *Effetto sul peso corporeo.* Il GLP-1 determina un senso di sazietà e quindi una riduzione del consumo di cibo. Non è ancora stato chiarito se ciò derivi da un rallentamento della motilità e dunque dello svuotamento gastrico e/o da

un effetto diretto sul sistema nervoso centrale, come documentato da alcuni studi su animali.

Gli analoghi del GLP-1 vengono somministrati per via sottocutanea e non richiedono il calcolo della dose più adeguata di farmaco in relazione alla quantità di carboidrati assunti, così come invece accade per le insuline; ciò annulla conseguentemente la necessità di eseguire l'automonitoraggio glicemico. Gli inibitori del DPP-IV, rispetto agli analoghi del GLP-1, presentano un ulteriore importante vantaggio per il paziente, legato alla via di somministrazione orale.

Per quanto riguarda l'efficacia di questi farmaci, una recente metanalisi³⁹ ha dimostrato che, rispetto al placebo, gli analoghi del GLP-1 riducono i livelli di HbA_{1c} di circa l'1% (-0,97% IC 95% da -1,13% a -0,81%) e gli inibitori del DPP-IV di -0,74% (IC 95% da -0,85% a -0,62%), risultando di efficacia analoga agli altri agenti ipoglicemizzanti. Inoltre gli analoghi del GLP-1 riducono in media il peso corporeo di 1,4 kg rispetto al placebo e di 4,8 kg rispetto all'insulina, mentre gli inibitori del DPP-IV hanno un effetto neutrale sul peso. Tuttavia, tutti gli studi considerati nella metanalisi avevano una durata inferiore a 30 settimane, rendendo necessarie ulteriori valutazioni a lungo termine sia di efficacia sia di sicurezza.

Per quanto riguarda la tollerabilità, gli analoghi del GLP-1 sono associati a disturbi gastrointestinali, che però sembrano cessare dopo alcune settimane di trattamento, mentre gli inibitori del DPP-IV non presentano effetti collaterali gastrointestinali, ma si associano a faringite, infezioni delle vie respiratorie superiori e mal di testa.

Molecole disponibili

La tabella 2 riassume le principali caratteristiche dei farmaci incretino-mimetici finora sviluppati.

Tabella 2 Principali caratteristiche dei farmaci incretino-mimetici disponibili.

Molecola	Classe	Via di somministrazione	Indicazione registrata	Emivita	Posologia	Approvazione FDA/EMA	In commercio in Italia
Exenatide	Analoghi del GLP-1	Iniezione sottocutanea	DM2 in associazione con metformina e/o sulfoniluree	2,4 ore	5 µg o 10 µg 2 volte/die	Si/Si	Si
Liraglutide	Analoghi del GLP-1	Iniezione sottocutanea	-	10-14 ore	0,6-1,8 mg 1 volta/die	In revisione/ In revisione	No
Sitagliptin	Inibitori del DPP-IV	Via orale	DM2 in associazione con metformina e/o sulfoniluree o glitazonico	12 ore	100 mg/ 1 volta die	Si/Si	Si
Vildagliptin	Inibitori del DPP-IV	Via orale	DM2 in associazione con metformina e/o sulfoniluree o glitazonico	Da 1,5 a 4,5 ore	25-200 mg/die	In revisione/Si	Si

Dal 2009 sono state ammesse alla rimborsabilità in Italia i farmaci di associazione vildagliptin + metformina e sitagliptin + metformina.

Exenatide

A oggi, l'unico analogo del GLP-1 disponibile in commercio in Italia è l'exenatide^{12,35,36}, il cui uso è stato approvato in aggiunta a metformina e/o sulfoniluree quando i pazienti non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la massima dose tollerata di queste terapie. L'exenatide deve essere somministrata 2 volte al giorno, utilizzando una penna preimpilata a un dosaggio di 5 o 10 microgrammi e può essere somministrato in qualsiasi momento nei 60 minuti precedenti il pasto della mattina e della sera.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, l'exenatide si associa a nausea da moderata a lieve nel 40% dei pazienti e a vomito e diarrea nel 15% dei casi. La nausea sembra cessare nella maggioranza dei casi dopo 4 settimane di trattamento. È stato riscontrato in oltre il 50% dei pazienti un aumento della concentrazione di anticorpi anti-exenatide, anche se questi non sembrano incidere sull'efficacia glicometabolica del farmaco né sembrano determinare alcun effetto clinico, anche se sono necessari ulteriori dati di conferma. Recentemente è stata prodotta una nota dell'FDA che ha posto l'attenzione sulla segnalazione di 6 casi di pancreatite emorragica o necrotizzante in soggetti che assumevano exenatide, suggerendo di interrompere il trattamento immediatamente in caso di sospetta pancreatite⁴⁰.

Exenatide LAR

È in fase di studio l'analogo a lento rilascio (exenatide LAR) che può essere somministrato una volta a settimana⁴¹. Alla dose di 2,0 mg a settimana, exenatide LAR ha ridotto l'HbA_{1c} di 1,7 punti percentuali partendo da valori di 8,5% al baseline e ha prodotto una riduzione di peso di 3,8 kg alla XV settimana, senza dare nessun episodio di ipoglicemia severa né eventi avversi. Questo dosaggio si è rivelato più efficace rispetto al dosaggio di 0,8 mg e rispetto al placebo. La nausea ha riguardato il 27% dei pazienti contro il 15% di quelli trattati con placebo.

Dati recenti suggeriscono inoltre che rispetto alla duplice somministrazione giornaliera di exenatide, la somministrazione settimanale della formulazione a lento rilascio si associa dopo 30 settimane a una più alta probabilità di raggiungere il target di HbA_{1c} < 7% (77% contro 61%), a un identico calo ponderale di circa 4 kg, e a una ridotta frequenza di nausea (26% contro 35%), senza riscontro di ipoglicemie⁴².

Liraglutide

Liraglutide è un analogo del GLP-1 umano la cui percentuale di omologia con l'ormone nativo è del 97%. Le sue caratteristiche molecolari sono tali da determinare un lento rilascio in circolo dal sito d'iniezione, mentre il legame con l'albumina protegge liraglutide dalla degradazione da parte del DPP-IV e ne riduce la clearance renale. Tali caratteristiche conferiscono alla molecola un profilo farmacocinetico caratterizzato da un'emivita di circa 12 ore. A differenza di exenatide, liraglutide può essere pertanto somministrata una volta al giorno. Gli

studi LEAD 1-5⁴³⁻⁴⁷ hanno mostrato che questo farmaco è in grado di ridurre significativamente l'HbA_{1c} in pazienti con diabete di tipo 2 non controllati da dieta e attività fisica o dalla precedente terapia con ipoglicemizzanti orali, e in maniera tanto più marcata quanto più elevato è il valore di HbA_{1c} al baseline. Analogamente, esso è in grado di ridurre il peso corporeo in maniera tanto più evidente (fino a 3 kg) quanto più è elevato il BMI al baseline⁴⁸. Gli studi LEAD hanno mostrato anche una tendenza del farmaco a ridurre la pressione arteriosa e a migliorare la funzione beta-cellulare^{49,50}.

Sitagliptin

Per quanto riguarda gli inibitori del DPP-IV, il sitagliptin e il vildagliptin sono gli unici farmaci a oggi disponibili in commercio nel nostro Paese. Sitagliptin è indicato in associazione a metformina e/o sulfoniluree o a un glitazonico, quando i pazienti non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la massima dose tollerata di questi farmaci. La dose raccomandata è di 100 mg una volta al giorno. Può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione dei pasti. L'uso di questo farmaco si associa a faringite, infezioni delle vie respiratorie superiori e mal di testa in meno del 3% dei pazienti¹².

Vildagliptin

Attualmente in revisione presso l'FDA, ma approvato dall'EMA e in commercio in Italia, il vildagliptin è risultato un inibitore molto selettivo per il DPP-IV. Somministrato una o due volte al giorno, il vildagliptin è stato confrontato sia al placebo sia ad altre monoterapie. In particolare, è risultato di pari efficacia rispetto a rosiglitazone e acarbose, ma di minore efficacia rispetto alla metformina⁵¹. Il vildagliptin si è dimostrato efficace anche come terapia aggiuntiva a metformina, sulfoniluree, glitazonici o insulina, con riduzioni dell'HbA_{1c} comprese fra 0,5% e 1,0%⁵¹. Il farmaco mostra buona tollerabilità gastrointestinale; gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da infezioni delle vie urinarie e mal di testa³⁹.

Conclusioni

Quando il trattamento del diabete di tipo 2 fallisce con la massima dose tollerata di metformina, l'intensificazione della terapia attraverso l'introduzione di sulfoniluree, glitazonici o di insulina pone dei problemi legati alle paure, sia del medico sia del paziente, di ipoglicemie e di aumento di peso.

L'introduzione dei farmaci incretino-mimetici apre interessanti spiragli per contrastare alcuni dei fattori che maggiormente incidono sull'inerzia terapeutica e sul conseguente mancato raggiungimento dei target desiderati. Infatti, in virtù del peculiare meccanismo d'azione, essi sono in grado di minimizzare il rischio di ipoglicemie e di indurre un effetto di riduzione o di non-variazione del peso corporeo. L'uso precoce di questi farmaci può inoltre determinare la preservazione della funzione beta-cellulare, rallentando la progressione

della patologia e la necessità di ricorso all'insulina. Inoltre, questi farmaci, con l'eccezione di exenatide, possono essere somministrati indipendentemente dai pasti e non richiedono l'automonitoraggio glicemico. Gli inibitori del DPP-IV, in aggiunta, vengono assunti per via orale, permettendo di evitare le iniezioni. Tutti questi fattori potrebbero aumentare la compliance dei pazienti alle terapie prescritte. Tale potenzialità è destinata ad aumentare ulteriormente con lo sviluppo delle molecole a lento rilascio che, richiedendo somministrazioni sempre meno frequenti, potranno semplificare la complessa gestione della malattia diabetica.

Il limite, come spesso accade, è rappresentato dall'immissione sul mercato di queste molecole senza dati robusti sugli effetti a lungo termine, per cui a oggi è necessario monitorare strettamente il loro utilizzo prima di trarre conclusioni definitive. Questa posizione è riflessa dai più recenti algoritmi terapeutici nei quali questi farmaci sono stati inseriti per il momento solo nel ruolo di terapie di seconda scelta rispetto a trattamenti più consolidati e meno costosi^{52,53}; tuttavia, si suggerisce che per alcuni pazienti il loro utilizzo potrebbe rappresentare la scelta terapeutica più appropriata dopo il fallimento della terapia con metformina⁵³.

Senza dubbio, l'immissione in commercio delle incretine allarga lo spettro dei farmaci tra cui è possibile scegliere per una gestione sempre più efficace, in termini sia di prognosi dei pazienti sia di costi assistenziali, di una patologia con un forte impatto sulla salute pubblica come è il diabete di tipo 2.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Parikh N, Pencina M, Wang T, Lanier K, Fox C, D'Agostino R et al. *Increasing trends in incidence of overweight and obesity over 5 decades*. Am J Med 2007;120:242-50.
- King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- http://www.eatlas.idf.org/webdata/docs/Map%201.2_lg.jpg
- Associazione Medici Diabetologi. *Rapporto sociale diabete 2003*. Pisa: Pacini Editore 2003, p. 1.
- Manicardi V, Giorda CB. *Modelli di assistenza diabetologica*. Il Diabete 2004;16:369-78.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. Ann Intern Med 2004;141:421-31.
- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2008*. Diabetes Care 2008;31:S12-54.
- Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F et al. *Annali AMD 2007 - Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*. Torino: Kino 2007.
- Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai SB et al. *Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management*. Diabetes Care 2007;30:807-12.
- Ziemer DC, Miller CD, Rhee MK, Doyle JP, Watkins C Jr, Cook CB et al. *Clinical inertia contributes to poor diabetes control in a primary care setting*. Diabetes Educ 2005;31:564-71.
- Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. *Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians?* Diabetes Care 2005;28:600-6.
- Triplitt C, McGill JB, Porte D Jr, Conner CS. *The changing landscape of type 2 diabetes: the role of incretin-based therapies in managed care outcomes*. J Manag Care Pharm 2007;13:S2-16.
- Brown JB, Nichols GA, Perry A. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:1535-40.
- Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, Schmidt RE, Whitaker MD, Zimmerman RS et al. *Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia?* J Hosp Med 2006;1:151-60.
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL et al. *Clinical inertia*. Ann Intern Med 2001;135:825-34.
- Nicolucci A, Rossi MC. *Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes*. Acta Biomed 2008;79:184-91.
- Poitout V, Robertson RP. *Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction*. Endocr Rev 2008;29:351-66.
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. *Hypoglycaemia in type 2 diabetes*. Diabet Med 2008;25:245-54.
- Barnett A, Allsworth J, Jameson K, Mann R. *A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies*. Curr Med Res Opin 2007;23:1493-1507.
- UK Hypoglycaemia Study Group. *Examining hypoglycaemic risk in diabetes: effect of treatment and type of diabetes*. Diabetologia 2007;50:1140-7.
- Bonora E. *Antidiabetic medications in overweight/obese patients with type 2 diabetes: drawbacks of current drugs and potential advantages of incretin-based treatment on body weight*. Int J Clin Pract 2007;61(suppl. 154):19-28.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR et al.; The International DAWN Advisory Panel. *Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study*. Diabetes Care 2005;28:2673-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. Diabetologia 2008;51:408-16.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1269-74.
- Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hãncu N. *Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2004;66:193-201.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. *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.
28. 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.
 29. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al. *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2006;368:1096-105.
 30. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 31. ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
 32. Dluhy RG, McMahon GT. *Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials*. *N Engl J Med* 2008;358:2630-3.
 33. Studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Press release rilasciata dall'ADA su <http://www.diabetes.org/for-media/pr-intense-blood-glucose-control-yields-no-significant-effect-on-cvd-reduction.jsp>
 34. 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;359:1565-76.
 35. Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. *Lancet* 2006;368:1696-705.
 36. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. *Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control?* *Eur J Endocrinol* 2008;158:773-84.
 37. Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, Sposato I et al. *Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus*. *Diabetologia* 2005;48:1168-72.
 38. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. *Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients*. *Diabetologia* 2002;45:1111-9.
 39. 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.
 40. U.S. Food and Drug Administration. *Information for healthcare professionals. Exenatide (Byetta)*. Available at the website <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008 HCP.htm>
 41. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M et al. *Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:1487-93.
 42. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall B, Trautmann M, Zhuang D et al. *Exenatide once weekly results in significantly greater improvements in glycemic control compared to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes* 2008;57(suppl. 1):A33.
 43. Marre M, Shaw J, Brandle M, Wan Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J et al. *Liraglutide added to a sulphonylurea (SU) offers significantly better glycaemic control and favourable weight change compared with rosiglitazone and SU combination therapy in T2D*. *Diabetologia* 2008;51(suppl. 1):P897.
 44. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al.; for the LEAD-2 Metformin Study Group. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met)*. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
 45. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al.; for the LEAD-3 (Mono) Study Group. *Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial*. *Lancet* 2009;373:473-81.
 46. Zinman B, Gerich J, Buse J, Lewin A, Schwartz SL, Raskin P et al. *Effect of the GLP-1 analogue liraglutide on glycaemic control and weight reduction in patients on metformin and rosiglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled trial*. *Diabetologia* 2008;51(suppl. 1):P898.
 47. Russel-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic NM, Antic S et al. *Significantly better glycaemic control/weight reduction with human GLP-1 analogue liraglutide, than with insulin glargine: all as add-on to metformin + sulphonylurea in type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2008;51(suppl. 1):OP148.
 48. Schmitz O, Russel-Jones D, Shaw J, Brandle M, Matthews D, Frid A et al. *Liraglutide, a human GLP-1 analogue, reduces body-weight in subjects with type 2 diabetes, irrespective of body mass index at baseline*. *Diabetologia* 2008;51(suppl. 1): P888.
 49. Colagiuri S, Frid A, Zdravkovic M, Le Thi TD, Vaag A, Garber A et al. *Liraglutide, a human GLP-1 analogue, reduces systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2008;51(suppl. 1): P899.
 50. Matthews DR, Marre M, Le Thi TD, Zdravkovic M, Simo R, Garber A et al. *Liraglutide, a human GLP-1 analogue, significantly improves beta-cell function in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2008;51(suppl. 1): P892.
 51. Chia CW, Egan JM. *Special features: incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3703-16.
 52. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
 53. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2008;31:173-5.