

## Nuove acquisizioni nella terapia del diabete mellito di tipo 2

*Susanna Morano, Anna Carnovale*

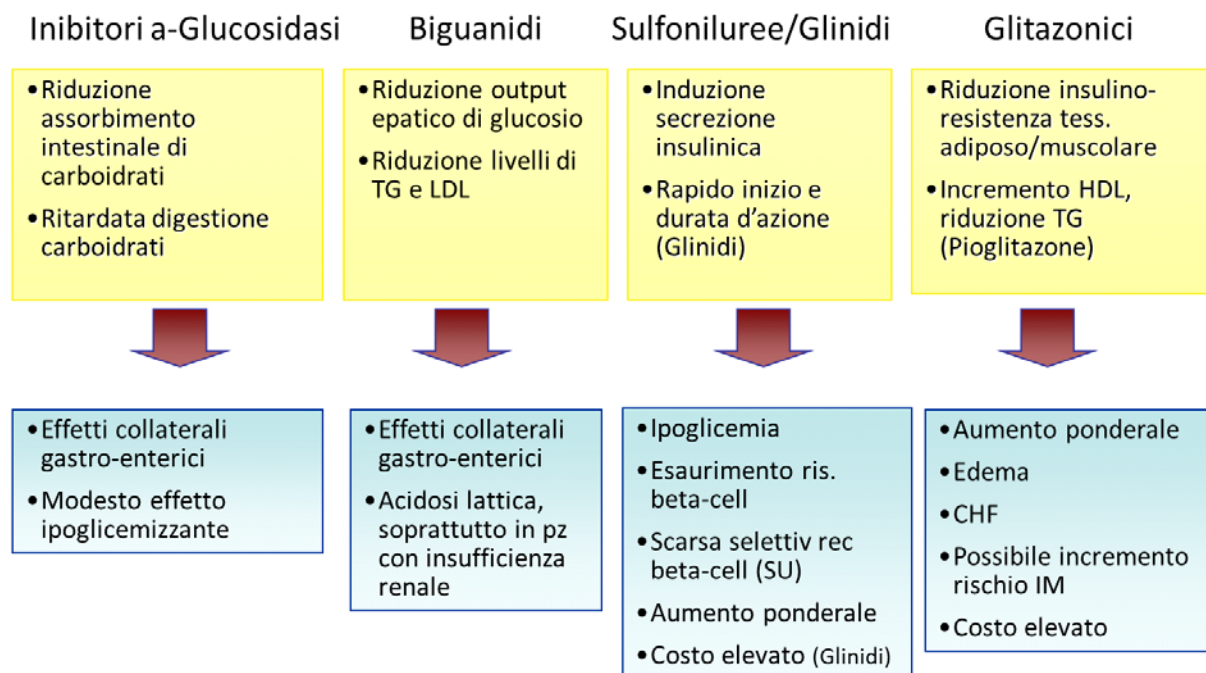
*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Endocrinologia, "Sapienza" Università di Roma*

Il diabete mellito di tipo 2 è una patologia che negli ultimi anni è andata incontro ad un progressivo incremento sia della prevalenza che dell'incidenza. I dati riportati dalla Società Italiana di Diabetologia nel 2010 stimano che in Italia la prevalenza di diabete mellito di tipo 2 sia di circa il 5% , mentre secondo i dati riportati dall'International Diabetes Federation (IDF), la prevalenza in Europa oscilla tra il 4 e l'8 %. Secondo le stime dell'IDF, inoltre, è previsto un aumento pari al 55% della prevalenza di malattia nei prossimi 20 anni. L'epidemia diabete, le complicanze micro e macrovascolari associate alla malattia e le conseguenti invalidità hanno reso necessario uno sforzo da parte di tutti gli esperti per mettere a punto nuove terapie che permettano di migliorare non solo il controllo glicemico, ma anche di agire su tutti i fattori che determinano l'incremento del rischio cardiovascolare, associato al diabete. Diversi studi hanno messo in evidenza che il trattamento precoce del diabete riduce drasticamente l'insorgenza di complicanze a lungo termine, e questo ha portato i ricercatori a sviluppare nuove molecole che possano preservare la massa e la funzione  $\beta$  cellulare. D'altro canto, una delle maggiori acquisizioni è stata l'introduzione nella pratica clinica di farmaci che riducono gli eventi ipoglicemici, associati anch'essi ad un aumentato rischio di mortalità. Pertanto, sono attualmente disponibili molteplici opzioni terapeutiche che permettono la "personalizzazione della terapia" in base all'età, alle comorbidità del paziente, alla durata della malattia, al rischio di ipoglicemia. In questo contesto, gli algoritmi proposti dalle Società Scientifiche internazionali indirizzano il Medico nella scelta sequenziale della migliore terapia .

Tutti gli algoritmi fino ad ora proposti indicano come primo *step* della terapia del paziente con diabete mellito di tipo 2 una dieta qualitativamente e quantitativamente corretta (costituita per il 55-60% da carboidrati complessi, per il 25-30% da lipidi e per il 10-15% da proteine), associata ad attività fisica regolare (20 -30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana).

I passaggi successivi prevedono l'introduzione della terapia farmacologica. I farmaci "tradizionali" includono le biguanidi, i glitazonici, gli inibitori dell'alfa glucosidasi, le sulfoniluree/glinidi e le insuline. Tali molecole hanno, nella maggior parte dei casi, un basso costo. Nella Figura 1 vengono rappresentati i meccanismi d'azione ed i più frequenti effetti collaterali di questi farmaci.

Fig. 1



I farmaci maggiormente utilizzati nella pratica clinica sono:

**Metformina:** dosaggio efficace 2000-2500 mg die in 2-3 somministrazioni; è necessaria la titolazione (iniziare con 500 mg 2 volte al giorno dopo i pasti per 7 giorni, poi aumentare gradualmente); la riduzione stimata di emoglobina glicosilata è pari all'1,0-2,0%.

**Glimepiride:** la dose iniziale è 1 mg prima dei pasti, la dose terapeutica è 4 mg in unica somministrazione, la dose massima giornaliera è 6 mg; la riduzione stimata di emoglobina glicosilata è pari all'1,0-2,0%.

**Gliclazide:** la dose iniziale è 80 mg, 1 compressa die (30 mg a rilascio modificato, 1 compressa die), la dose terapeutica è 80 mg 3 volte al giorno, la dose massima giornaliera è 80 mg per 3 volte al giorno o 120 mg die se a rilascio modificato, in unica somministrazione; la riduzione stimata di emoglobina glicosilata è pari all'1,0-2,0%.

**Repaglinide:** la dose iniziale è di 0,5-1 mg, 1 compressa 3 volte die prima dei pasti fino a 4 mg per somministrazione, la dose massima è 16 mg al giorno divisa in 3 somministrazioni; la riduzione stimata di emoglobina glicosilata è pari all' 1,5%.

**Insuline:**

**analoghi ultrarapidi:** inizio dell'effetto dopo circa 10-15 minuti dalla somministrazione sottocute e picco d'azione dopo circa 1 ora, con durata di circa 2-4 ore; tra i vantaggi vi sono la riduzione degli

eventi ipoglicemici, il miglioramento della glicemia post prandiale e la possibilità di somministrazione anche durante o subito dopo il pasto.

Insulina rapida: inizio dell'effetto dopo circa 20-30 minuti dalla somministrazione sottocute e picco d'azione dopo circa 2-5 ore, con durata di circa 6-8 ore.

Insulina NPL: inizio dell'effetto dopo circa 20-30 minuti dalla somministrazione sottocute e picco d'azione dopo circa 2-5 ore, con durata > 15 ore.

Insulina Glargine: durata d'azione di circa 24 ore, è prevista 1 somministrazione die.

Insulina Detemir: durata d'azione di circa 14-16 ore, sono previste 1-2 somministrazioni die.

Insuline premiscelate: contengono diverse percentuali d'insulina rapida e d'insulina lenta (25-75%, 30-70% etc).

Lo schema di terapia più utilizzato è il "basal bolus" che prevede la somministrazione di insulina basale la sera e di insulina rapida o ultrarapida prima dei pasti principali.

I **farmaci di nuova generazione** comprendono le molecole che agiscono come analoghi del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) e come inibitori del Dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4). Il GLP-1 è una molecola di circa 4.200 kDa, prodotta dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon. Una volta rilasciato in risposta al pasto, soprattutto se ricco in carboidrati, il GLP-1 esercita diverse azioni: 1) stimola la secrezione di insulina; 2) inibisce la secrezione di glucagone; 3) rallenta lo svuotamento gastrico; 4) esercita varie azioni extra-pancreatiche e 5) partecipa alla regolazione dell'appetito. Nel diabete mellito tipo 2, la secrezione di GLP-1 dopo l'assunzione di un pasto è ridotta (così come la secrezione di insulina). Con la progressione della malattia diabetica, la produzione post-prandiale di GLP-1 tende a ridursi ulteriormente. Alla luce di queste osservazioni è stato ipotizzato un ruolo terapeutico del ripristino dei livelli di GLP-1, con l'obiettivo di migliorare la funzione insulinare (aumento della secrezione di insulina e riduzione di quella di glucagone) e favorire il ripristino dell'omeostasi glucidica. Il GLP-1, una volta secreto, viene rapidamente degradato ad opera del DPP-4. Di conseguenza l'emivita del peptide è molto breve (1-2 minuti) . Gli analoghi del GLP-1 attualmente in commercio in Italia sono Exenatide ed Exenatide LAR, Lixisenatide, Liraglutide. Gli inibitori del DPP-4 attualmente in commercio in Italia sono Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin e Linagliptin. Nella figura di seguito riportata le principali differenze tra le due classi di farmaci (Fig.2).

**Fig. 2**

<b>Agonisti del GLP-1</b>	<b>DPP-4 inibitori</b>
Riduzione HbA <sub>1c</sub> (1%)	Riduzione HbA <sub>1c</sub> (0.7%)
Riduzione del peso	Non effetti sul peso
Iniezione s.c.	Somministrazione per os
Ipoglicemie se associazione con sulfoniluree	Ipoglicemie=placebo
Prescrivibile per valori di Clcr <sub>≥</sub> 30 ml/min	Prescrivibili per valori di Clcr>50 ml/min
Associazioni:	Associazioni:
Metformina/Sulfoniluree/TZD/insulina basale	Sitagliptin e Saxagliptin: Metformina/Sulfoniluree/TZD/insulina
Frequenti effetti G.I. (>nausea)	Vildagliptin:Metformina/Sulfoniluree/TZD
	Linagliptin: Metformina/Sulfoniluree
	Frequenti nasofaringiti, rari effetti G.I.

Gli analoghi del GLP-1 vengono a loro volta suddivisi in due differenti classi: quelli a breve durata d'azione con emivita di 2-5 ore (Exenatide, Lixisenatide) e quelli a lunga durata d'azione con emivita di 12 ore o diversi giorni (Liraglutide, Exenatide LAR).

Gli analoghi a breve durata d'azione agiscono mediante l'inibizione della motilità gastrica con conseguente ritardo dell'assorbimento del glucosio intestinale e, indirettamente, della riduzione della secrezione di insulina post-prandiale; mostrano inoltre effetti diretti sul sistema nervoso centrale (inibizione dell'appetito) e sulla secrezione di glucagone. Gli analoghi a lunga durata d'azione agiscono direttamente sul pancreas stimolando la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone mediante rilascio di somatostatina; mostrano inoltre effetti diretti sul sistema nervoso centrale (inibizione dell'appetito).

Le molecole appartenenti alla classe degli inibitori del DPP-4 hanno la medesima efficacia e i medesimi possibili effetti collaterali; tuttavia Linagliptin, ultima gliptina ad essere arrivata in commercio in Italia, ha il vantaggio di poter essere utilizzata anche in pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti in terapia dialitica .

Tutte queste molecole hanno, tuttavia, lo svantaggio di essere molto costose. Per tale motivo il Sistema Sanitario Nazionale Italiano ha imposto delle regole di prescrivibilità e rimborsabilità al fine di limitare la spesa pubblica (Fig.3). La prescrizione prevede la compilazione di un Piano Terapeutico rinnovabile ogni 6 mesi .

**Fig. 3**

<p><i>A. In prima prescrizione:</i></p> <p><b>1.HbA1c fra 7,5% e 8,5%, il limite massimo è esteso a 9% in caso di sussistenza di uno o più elementi di fragilità (età &lt;75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo (VFG &lt;30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l' attesa di vita).</b></p> <p><b>2.Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane.</b></p> <p>In tale prospettiva i farmaci attivi sul sistema delle incretine <b>non sono rimborsati in associazione a sulfoniluree se non in presenza di intolleranza alla metformina.</b></p> <p><i>B.Prosecuzione della terapia (rinnovo del piano terapeutico):</i></p> <p>in presenza di valori di HbA1c &gt;8,5% o 9% (sulla base dei target individuali) il farmaco non potrà essere prescritto.</p> <p><b>Prescrizione in monoterapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La prescrizione in <b>monoterapia non è rimborsata</b></li><li>• <b>Unica eccezione:</b> sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin sono rimborsati in monoterapia solo in caso di <b>insufficienza renale cronica moderata severa</b> (VFG stimato secondo Cockcroft-Gault &lt;50 ml/min).</li></ul> <p><b>Non è rimborsata per nessun farmaco attivo sul sistema delle incretine l'associazione con insulina</b></p>
--

Sono state da poco approvate dall'EMA, ma non sono ancora disponibili in Italia, le Glifozine che agiscono inibendo il co-transportore sottotipo 2 della proteina di trasporto selettivo del sodio glucosio (SGLT2) a livello del tubulo prossimale renale. Ciò determina l'inibizione del riassorbimento del glucosio con conseguente aumento della sua escrezione nelle urine .

Sarà a breve disponibile in Italia una nuova insulina basale (Degludec) con durata d'azione di circa 42 ore. La durata d'azione più lunga rispetto alle insuline fino ad ora utilizzate è dovuta alla lenta degradazione degli esameri in monomeri dopo la somministrazione sottocute.

In fase di sperimentazione inoltre l'insulina legata alla molecola di polietilenglicole. Tale associazione determinerebbe un lento assorbimento dopo iniezione sottocute e una ridotta clearance con conseguente durata d'azione maggiore rispetto alle insuline tradizionali .

## **Bibliografia**

1. Annali SID-AMD 2010. [http://www.infodiabetes.it/pages/annali\\_amd/](http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/)
2. New England Journal of Medicine 2010 Oct 7; 363(15):1410-8
3. SID: Standard Italiani per la cura del diabete 2010
4. ADA: Standard of Medical Care in Diabetes 2014. Diabete Care. January 2014
5. Diabetes Care 2013; 36:237–244
6. FORXIGA Summary of Product Characteristics
7. Diabetologia 2010; 53(Suppl.1): S 388 972
8. Diabetes 2010; 59 (Suppl. 1): A11

