

DIABETE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: PROSPETTIVE E REALTÀ DI NUOVI FARMACI

Sabrina Licata, Luciano Caprino
Dip.to di Fisiologia Umana e Farmacologia – Università La Sapienza, Roma

Il diabete mellito è una patologia cronica ad ampia diffusione in tutto il mondo e conosciuta da molto tempo dal punto di vista dei sintomi, del decorso della malattia, delle sue complicanze e del suo impatto sociale. La sua prevalenza è sicuramente destinata ad aumentare nel prossimo futuro.

I comuni trattamenti farmacologici spesso non riescono a controllare l'evoluzione della patologia, specie se di lunga data. Il mondo scientifico e l'industria farmaceutica da tempo sono sempre più orientati verso la ricerca di nuovi farmaci, che possano essere efficaci su tutti gli aspetti dismetabolici e sulle conseguenze cardiovascolari del diabete.

Rivestono oggi particolare rilievo i tiazolinedioni e i farmaci incretino-mimetici.

I **tiazolinedioni** sono farmaci insulino-sensibilizzanti, cioè farmaci in grado di controllare l'insulino-resistenza, ossia la non-risposta all'insulina da parte dei tessuti periferici (soprattutto fegato, muscolo e tessuto adiposo). Attualmente di impiego, da alcuni anni, sono il **pioglitazone** e il **rosiglitazone**, utilizzati sia in monoterapia che in combinazione con sulfoniluree, metformina, o insulina.

Il **pioglitazone** e il **rosiglitazone** sono agonisti del cosiddetto Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) γ , un recettore nucleare che, quando stimolato, attiva la trascrizione di specifici geni, stimolando la differenziazione adipocitaria e facilitando il segnale intracellulare tipico dell'insulina. Questi farmaci sembrano proteggere l'apparato cardiovascolare, migliorando la funzione endoteliale.

L'effetto avverso più comune è la ritenzione idrica con possibile comparsa di edema e manifestazione di scompenso cardiocircolatorio. È stato riscontrato, per il rosiglitazone, un aumento di rischio, nelle donne, di fratture a livello dell'omero, della mano o del piede, sedi di frattura diverse da quelle associate ad osteoporosi post-menopausale (femore, colonna vertebrale).

Nel 2007, il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato una meta-analisi in cui è stato evidenziato che i soggetti che assumono rosiglitazone presentano un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio e un aumento, al limite della significatività, del rischio di decesso per evento cardiovascolare.

In conseguenza di questa meta-analisi si è aperto un dibattito nella comunità scientifica. La casa farmaceutica produttrice del rosiglitazone ha effettuato analisi al riguardo (e altre sono ancora in corso), le quali hanno confermato un aumento del rischio di scompenso cardiaco in pazienti che

ricevono rosiglitazone in associazione ad insulina o sulfanilurea; al contrario per quanto riguarda il rischio di infarto del miocardio, i risultati appaiono contrastanti.

L'agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha pubblicato in data 23/5/2007 un comunicato stampa riportante i dati relativi alla metanalisi del New England e una raccomandazione di maggiore attenzione nell'uso di questo farmaco.

Per quel che riguarda il pioglitazone, invece, alcuni studi sembrano confermare che questo principio attivo abbia un effetto antidislipidemico più favorevole rispetto al rosiglitazone, soprattutto per quanto concerne i trigliceridi, da cui deriverebbe un potenziale effetto cardiovascolare protettivo.

Molto recentemente sono stati registrati farmaci classificati come incretino-mimetici, l'**exenatide** e gli inibitori della Dipeptidil peptidasi IV (DPP-4), come il **sitagliptin**.

Questi farmaci sono stati classificati incretino-mimetici in quanto interferiscono con l'azione degli ormoni *incretinici* responsabili del picco insulinico post-prandiale. Questi ormoni, stimolano la secrezione insulinica glucosio-dipendente, rallentano lo svuotamento gastrico e stimolano il senso di sazietà. Gli ormoni incretinici, inattivati nel giro di pochissimi minuti dall'enzima dipeptidil peptidasi di tipo IV (DPP-4), si distinguono in:

- GIP: *Gastric Inhibitory Polipeptide* o *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*,
- GLP-1: *Glucagon Like Peptide 1*.

I farmaci incretino-mimetici sono costituiti da analoghi sintetici del GLP-1 (exenatide) e da inibitori della DPP-4 (sitagliptin). Sia l'exenatide che il sitagliptin sono risultati in grado di normalizzare la glicemia con riduzione dell'emoglobina glicosilata, attraverso la stimolazione delle cellule beta-pancreatiche e conseguente produzione di insulina. In particolare, questa produzione di insulina si verifica solo durante le fasi di iperglicemia, permettendo di ridurre così i picchi glicemici post prandiali. Questa mirata produzione di insulina è una caratteristica non posseduta dai tradizionali ipoglicemizzanti orali, i quali stimolano in continuo la produzione di insulina. L'exenatide induce inoltre una riduzione di peso, effetto desiderato in quanto capace di per sé di ridurre l'insulino-resistenza.

L'effetto avverso più comunemente registrato a carico dell'exenatide è la nausea (da lieve a moderata) che colpisce circa la metà dei pazienti e solitamente diminuisce nel tempo.

CONCLUSIONE: I trattamenti farmacologici per la cura del diabete sono in continuo aggiornamento; lo dimostrano i farmaci di recente introduzione dotati di un nuovo meccanismo di azione. E' opportuno segnalare che questi nuovi farmaci sono da considerare attualmente opzioni terapeutiche aggiuntive e non terapie sostitutive