DIABETE: LA PANDEMIA DEL VENTUNESIMO SECOLO

Il diabete è oramai, a tutti gli effetti, la peggiore pandemia del ventunesimo secolo e una delle più importanti minacce per lo stato di salute a causa della sua sintomatologia, spesso assente, e della sua stretta correlazione con lo stile di vita.
L'attuale crescita della prevalenza di questa patologia permette di stimare che buona parte della popolazione diabetica mondiale nel 2025 sarà rappresentata da soggetti in età lavorativa, ponendo un problema reale di economia sia in termini di aumento di spesa e di perdita di produttività sia di perdita di giorni di lavoro.
L'Italia rispecchia l'andamento mondiale: già oggi sono oltre 3 milioni gli italiani con diabete, di cui il 90% affetto, in particolare, da diabete di tipo 2.
Di fronte a un quadro di questo tipo diventa essenziale individuare strategie di intervento appropriate per ridurre il numero di soggetti che svilupperanno questa patologia e per migliorare la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti, anche attraverso l'accesso alle terapie più innovative oggi disponibili.
Strategie di prevenzione, diagnosi, cura e difficile ma possibile trade-off tra accesso all'innovazione e sostenibilità sono i temi del presente dossier in cui si confrontano esperti sia in ambito clinico (Giuseppe Derosa della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Edoardo Mannucci dell'Ospedale Careggi di Firenze, e Antonio Nicolucci del Consorzio Mario Negri Sud) sia di economia sanitaria (Luca Degli Esposti, Stefania Saragoni, Ezio Degli Esposti e Stefano Buda di Clicon, Health Economics and Outcomes Research di Ravenna).

Epidemiologia del diabete e attuali strategie terapeutiche

A colloquio con **Giuseppe Derosa**[1,2]
[1]*Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;*
[2]*Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia*

Qual è il quadro epidemiologico odierno e quali gli scenari futuri della patologia diabetica?

Il diabete è diventato oramai, a tutti gli effetti, la peggiore pandemia del ventunesimo secolo e una delle più importanti minacce per lo stato di salute a causa della sua sintomatologia, spesso assente, e della sua stretta correlazione con lo stile di vita. Obesità e diabete, infatti, vanno di pari passo: la società moderna ha abbandonato lo stile di vita tradizionale e oramai si vive prevalentemente in città, con ritmi di lavoro sempre più stringenti e che spesso costringono a mangiare fuori casa, ricorrendo a cibi ipercalorici e poco sani. Si mangia di corsa e il ricorso sempre più frequente alla tecnologia ha comportato un'importante riduzione dell'attività fisica. A pagare lo scotto maggiore sembrano proprio le nuove generazioni: l'attuale futuro riserva loro, per la prima volta nel corso degli ultimi 100 anni, il rischio di vedere una riduzione della vita media proprio a causa delle patologie metaboliche. Sempre più soggetti sono obesi sin dall'infanzia, a causa dell'alimentazione sbagliata e dell'attività fisica praticamente nulla: spesso i bambini passano ore davanti alla televisione o al computer, consumando merendine o snack ipercalorici. Questo fa sì che negli ultimi anni si sia assistito ad una progressiva riduzione dell'età in cui vengono diagnosticate le patologie metaboliche: fino a 15 anni fa il diabete mellito di tipo 2 veniva diagnosticato in età avanzata, intorno ai 60/70 anni; ora, invece, si vedono sempre più spesso pazienti diabetici di 40 anni. L'attuale crescita della prevalenza del diabete permette di stimare che buona parte della popolazione diabetica mondiale nel 2025 sarà rappresentata da soggetti in età lavorativa, ponendo un problema reale di economia sia in termini di aumento di spesa sia di riduzione di produttività sia di perdita di giorni di lavoro. L'Italia rispecchia l'andamento mondiale: già oggi sono oltre 3 milioni gli italiani con diabete e un altro milione e mezzo di soggetti presenta una condizione di disglicemia. Di fronte ad un quadro di questo tipo è necessario che vengano poste in atto misure sufficienti a ridurre il numero di soggetti che svilupperanno diabete e a migliorare l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti, che già ne sono affetti. Per fare questo bisogna razionalizzare la spesa per il diabete in modo da garantire risorse alla prevenzione, senza intaccare il diritto alle cure più moderne ed efficaci per i soggetti che già ne sono affetti.

Quali sono le terapie oggi disponibili?

Le terapie oggi disponibili sono le seguenti.

- Biguanidi (metformina): agiscono riducendo la produzione epatica di glucosio e abbassando i livelli di glicemia. Tipicamente metformina in monoterapia riduce i livelli di emoglobina glicata dell'1,5%. Di solito è ben tollerata; l'evento avverso maggiormente riportato è rappresentato dai disturbi gastrointestinali.
- Sulfoniluree (glipizide, glibenclamide, glimepiride, gliclazide): abbassano i livelli glicemici, aumentando la secrezione insuli-

nica da parte della β-cellula. In termini di efficacia sono simili a metformina, riducendo i livelli di emoglobina glicata di 1,5%. Il maggior evento avverso, tuttavia, è l'ipoglicemia, anche grave, che può richiedere l'assistenza di un parente per essere risolta e che, nei casi più gravi, può portare al coma.

- Glinidi (repaglinide): come le sulfoniluree potenziano la secrezione insulinica legandosi, però, ad un sito differente da quello delle sulfoniluree. Hanno un'emivita più breve rispetto alle sulfoniluree e per questo vanno somministrate più volte al giorno. Repaglinide ha un'efficacia simile a metformina e sulfoniluree in termini di riduzione di emoglobina glicata; come per le sulfoniluree l'evento avverso più temibile è l'ipoglicemia.
- Inibitori dell'alfa glucosidasi (acarbose): riducono i livelli di glicemia post-prandiale ritardando l'assorbimento intestinale di carboidrati attraverso l'inibizione dell'enzima α-glucosidasi. Sono meno efficaci nel ridurre il valore di emoglobina glicata rispetto alle sulfoniluree e alla metformina; portano, infatti, ad una riduzione di emoglobina glicata di 0,5-0,8%, ma sono tra gli ipoglicemizzanti più efficaci nel ridurre la glicemia post-prandiale senza aumentare i livelli circolanti di insulina, annullando, quindi, il rischio di ipoglicemia. L'evento avverso più frequente, in questo caso, è il meteorismo a causa del rallentato assorbimento dei carboidrati; tale effetto può essere minimizzato da una corretta dieta.
- Tiazolidinedioni (pioglitazone): agiscono a livello del recettore nucleare PPAR-γ, aumentando la captazione di glucosio a livello muscolare, del tessuto adiposo e del fegato. I tiazolidinedioni in monoterapia riducono il valore di emoglobina glicata di 0,5-1,4% e sembrano avere un effetto duraturo sul controllo glicemico rispetto alle sulfoniluree. I più comuni eventi avversi sono l'incremento ponderale e la ritenzione idrica che ne controindicano l'uso nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.
- Inibitori dell'enzima DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin): agiscono inibendo l'enzima DPP-4, prolungando l'emivita del GLP-1 endogeno, aumentando la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente e sopprimendo la produzione di glucagone. Gli inibitori della DPP-4 riducono i livelli di emoglobina glicata di 0,6-0,9%, non danno un incremento ponderale e sono in genere ben tollerati. Non causano ipoglicemia se usati in monoterapia o in associazione con metformina e tiazolidinedioni. Agendo in maniera glucosio-dipendente, questa categoria di farmaci preserva la funzionalità β-cellulare.
- Agonisti del peptide-1 glucagone simile (exenatide e liraglutide): agiscono come incretinomimetici, hanno una struttura simile al peptide-1 glucagone simile (GLP-1) e si legano al suo recettore. GLP-1 appartiene alle famiglie delle incretine, ormoni che stimolano la secrezione insulinica in risposta ai pasti. Exenatide e liraglutide hanno un'emivita maggiore rispetto al GLP-1 endogeno, per una modifica strutturale che li rende meno aggredibili dall'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4) adibito alla loro disattivazione. Abbassano i valori di emoglobina glicata di 0,5-1,0%, principalmente riducendo i livelli di glicemia post-prandiale e portando ad un discreto calo ponderale. Exenatide riduce anche i livelli di glucagone e la motilità gastrica, diminuendo il senso di fame. Questi farmaci non danno ipoglicemia, ma sono gravati da eventi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea e dalla modalità di somministrazione, tramite iniezione sottocutanea.
- Insulina: la terapia insulinica viene utilizzata in pazienti che, per grave insufficienza renale o epatica, non possono ricorrere agli ipoglicemizzanti orali oppure in soggetti che, nonostante la dieta e la terapia ipoglicemizzante, non siano riusciti ad ottenere un adeguato controllo glicemico. La terapia insulinica è sicuramente efficace nel ridurre il valore di emoglobina glicata e relativamente sicura nei pazienti con insufficienza renale ed epatica; tuttavia è gravata da un alto rischio di ipoglicemie oltre al fatto di dover essere somministrata per via sottocutanea.

Quali sono le caratteristiche e gli eventuali vantaggi derivanti dall'impiego delle terapie incretiniche?

Come ho già spiegato, gli inibitori dell'enzima DPP-4 agiscono attraverso l'inibizione dell'enzima DPP-4, adibito alla disattivazione del GLP-1 endogeno. In questo modo gli inibitori della DPP-4 aumentano i livelli circolanti di GLP-1, inibendo la secrezione del glucagone, con conseguente abbassamento della glicemia, incrementando la secrezione di insulina e diminuendo lo svuotamento gastrico. Tale classe farmacologica comprende sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin. Sitagliptin è stato il primo inibitore della DPP-4 ad essere commercializzato, è utilizzato al dosaggio di 100 mg una volta al giorno in monoterapia in pazienti intolleranti o con controindicazioni a metformina, oppure in aggiunta a metformina, sulfoniluree o pioglitazone in pazienti non adeguatamente controllati. Sitagliptin può anche essere utilizzato in associazione con insulina o in triplice terapia con metformina + sulfonilurea e metformina + pioglitazone quando il compenso glicemico non sia adeguato. Vildagliptin, invece, viene utilizzato al dosaggio di 50 mg due volte al giorno in combinazione con metformina e pioglitazone, o al dosaggio di 50 mg una volta al giorno in associazione a sulfonilurea. Saxagliptin, invece, è somministrato al dosaggio di 5 mg una volta al giorno in combinazione con metformina, sulfonilurea o pioglitazone. Recentemente è stato commercializzato anche linagliptin, in associazione fissa con metformina alle dosi di 2,5/850 mg e 2,5/1000 mg. Linagliptin va somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno. Per il loro meccanismo d'azione gli inibitori dell'enzima DPP-4 agiscono in maniera glucosio-dipendente, riducendo i livelli glicemici solo quando necessario. Per questo motivo, possono essere uti-

lizzati con relativa sicurezza anche nei pazienti fragili, come gli anziani in cui un'ipoglicemia può essere causa di cadute con conseguenti fratture che ne possono provocare l'allettamento. Sempre in virtù del loro meccanismo d'azione, questi farmaci possono essere utilizzati anche nei soggetti giovani, in quanto diversi studi hanno dimostrato un loro effetto protettivo sulla funzionalità β-cellulare, anche sul lungo termine. Questi farmaci, con un dosaggio ridotto, possono, inoltre, essere utilizzati anche nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Dal punto di vista di un'allocazione efficiente delle risorse disponibili per la salute, l'impiego delle incretine può favorire scenari di maggiore risparmio?

L'ipoglicemia è un effetto collaterale comune e pericoloso di alcuni ipoglicemizzanti, può provocare sintomi neurologici come palpitazioni, tremore, fame, sudorazione, fino ad alterazioni dello stato di coscienza, che va dalla confusione fino alla perdita di coscienza e al coma nei casi più gravi. L'ipoglicemia può anche dare alterazioni del ritmo cardiaco ed è stata associata ad un aumento della mortalità cardiovascolare. Gli episodi ipoglicemici sono particolarmente gravi nei pazienti fragili, quali il paziente cardiopatico e il paziente anziano. Nel paziente cardiopatico un'ipoglicemia può provocare un nuovo evento anginoso, mentre nell'anziano l'ipoglicemia potrebbe provocare cadute con fratture del femore o fratture costali con possibile danno degli organi interni. Le fratture rappresentano il 61% dei costi legati alle cadute, con le fratture di bacino tra le più frequenti; queste ultime sono le più gravi in quanto vanno ad influenzare la capacità di movimento del paziente. Per queste ragioni i medici dovrebbero intraprendere ogni terapia possibile per evitare l'ipoglicemia. A questo proposito, sicuramente se facciamo un'analisi dei costi nel breve periodo, i farmaci inibitori della DPP-4 risultano perdenti rispetto alle sulfoniluree, in quanto sono più costosi. Tuttavia, se facciamo un'analisi a lungo termine e consideriamo i costi che potrebbero derivare dai numerosi ricoveri per ipoglicemia e per le conseguenze dell'ipoglicemia, gli inibitori della DPP-4 risultano sicuramente vincenti. Un paziente prima autonomo, che diventa un paziente allettato in seguito ad una caduta con frattura di femore per un'ipoglicemia, rappresenta un costo notevole per il Sistema Sanitario Nazionale, in termini di giorni di ricovero e di perdita di capacità funzionale, senza contare il notevole peggioramento della qualità di vita del paziente. Se nel computo dei costi includiamo, poi, anche i familiari costretti a perdere giorni lavorativi per assistere il parente allettato che prima, invece, era autosufficiente, le spese aumentano notevolmente. Oltre al problema dei pazienti anziani, bisogna considerare anche che iniziare una sulfonilurea in un paziente di 40/50 anni determinerà un rapido declino della sua funzionalità β-cellulare. Questo ci porterà, tra 20 anni, ad avere un sessantenne che non produce più insulina e nel quale il trattamento insulinico sarà necessario. I costi di una terapia insulinica sono sicuramente maggiori di quelli legati all'uso degli inibitori della DPP-4. Per tutti questi motivi, quindi, proprio perché viviamo in un periodo in cui le risorse economiche sono sempre più limitate, bisognerebbe avere una visione proiettata nel futuro e non solo nel presente. Quindi, utilizzare gli inibitori dell'enzima DPP-4 a discapito delle sulfoniluree potrebbe essere una strategia vincente per risparmiare notevolmente sui ricoveri ospedalieri e sui costi legati ad una terapia insulinica, oltre a migliorare la qualità di vita del paziente. ■ *ML*