

DIABETE DI TIPO 2: NUOVE TERAPIE PER IL CONTROLLO GLICEMICO NEL PAZIENTE

A colloquio con **Agostino Consoli**

Professore Ordinario di Endocrinologia, Università di Chieti

Come viene trattata l'ipoglicemia nel paziente diabetico?

Se il paziente è cosciente, l'ipoglicemia va trattata con la somministrazione di zucchero o bevande molto zuccherine.

Nel caso di una ipoglicemia grave, che comporti quindi un'alterazione della coscienza, il trattamento non è semplicissimo. Si può somministrare glucagone per iniezione intramuscolare oppure ottenere un accesso venoso e somministrare soluzione glucosata in vena. Spesso le ipoglicemie severe richiedono il trasporto del paziente presso un Pronto Soccorso. La migliore terapia resta comunque la prevenzione degli episodi di ipoglicemia.

“
La migliore
terapia
è la prevenzione
degli episodi
di ipoglicemia
”

Quali sono le possibilità dal punto di vista farmacologico e quali i consigli pratici per il paziente?

Il paziente diabetico cerca di abbassare il livello di glicemia per portarlo a livelli fisiologici. Per ottenere questi risultati abbiamo a disposizione:

1. farmaci ipoglicemizzanti, come l'insulina e le sulfaniluree, che possono abbassare la glicemia fino eventualmente a determinare uno stato di ipoglicemia;
2. farmaci che, pur continuando ad essere definiti 'ipoglicemizzanti', non determinano un abbassamento dei livelli glicemici. Tra questi abbiamo la metformina, il pioglitazone, gli agonisti del GLP-1 (che sono però farmaci iniettivi) e gli inibitori dell'enzima DPP-4, farmaci orali che a tutti gli effetti vanno considerati come normoglicemizzanti perché abbassano la glicemia ma non al di sotto dei valori fisiologici e quindi non sono associati al rischio di ipoglicemia.

Quale ruolo hanno le nuove terapie per il diabete di tipo 2 nella prevenzione dell'ipoglicemia rispetto ai farmaci tradizionali?

I farmaci tipicamente ipoglicemizzanti come l'insulina e le sulfaniluree, ma anche alcuni dei farmaci non ipoglicemizzanti come il pioglitazone, sono associati ad un aumento ponderale.

Nel caso del pioglitazone questo effetto è insito nel meccanismo di azione del farmaco. Viene stimolata infatti la crescita del tessuto adiposo, un fattore positivo dal punto di vista metabolico, che tuttavia si traduce in un aumento di peso.

Nel caso degli ipoglicemizzanti tradizionali, invece, si induce un aumento della quantità di insulina circolante (esogena nel caso della terapia insulinica o endogena nel caso dell'utilizzo di sulfaniluree) e questo incremento tende ovviamente ad aumentare il consumo di glucosio nelle cellule. Questo meccanismo determina una crescita dell'apporto energetico che la cellula riceve, che si traduce in aumento di peso del soggetto.

Al contrario le terapie innovative che appartengono alla classe delle incretine, come gli agonisti del GLP-1 (da somministrare per via iniettiva) o i farmaci orali come gli inibitori del DPP-4, agiscono determinando un aumento del livello di insulina solo in caso di iperglicemia. Di conseguenza, questi farmaci non sono legati ad un rischio di ipoglicemia e non determinano un aumento ponderale. Anzi, i DPP-4 inibitori hanno la tendenza – anche se modesta – a diminuire il peso corporeo. Inoltre gli analoghi del GLP-1 hanno l'effetto di ridurre l'appetito, per cui il loro uso sarebbe associato ad una diminuzione di peso.

Come agiscono queste nuove terapie e secondo quale principio consentono di ridurre il rischio di ipoglicemia nel paziente?

In entrambi i casi, sia con la somministrazione degli analoghi del GLP-1 sia con gli inibitori del DPP-4, vengono aumentate le concentrazioni circolanti del GLP-1 (o del suo analogo sintetico).

Il GLP-1 è un ormone secreto dalle cellule intestinali soprattutto al momento dell'ingestione di cibo. Il GLP-1 ha la capacità di stimolare la se-

crezione di insulina solo quando il paziente ha una glicemia elevata. Quando la glicemia è normale o bassa, il GLP-1 non è in grado di stimolare la liberazione di insulina. I DPP-4 inibitori sono capaci di prolungare la vita in circolo del GLP-1 endogeno.

In altre parole: al momento del pasto le cellule intestinali secernono GLP-1; tuttavia questa molecola subisce una rapida degradazione ad opera di un enzima che si chiama dipeptilpeptidasi-4. Le molecole alla base delle terapie innovative (per esempio, sitagliptin) sono in grado di bloccare l'azione di questo enzima.

Quindi, quando si mangia, il GLP-1 prodotto dall'organismo rimane in circolo più a lungo e agisce di più nello stimolare una fisiologica reazione delle cellule beta del pancreas. Tale reazione determina una maggiore produzione di insulina nel caso di un aumento del livello di glucosio. Una volta raggiunti i livelli fisiologici, il GLP-1 cessa la sua azione stimolante, difendendo così il paziente dall'ipoglicemia.

Parallelamente le cellule delle isole pancreatiche producono glucagone, ormone anti-insulina, che alza la glicemia e che nei diabetici è secreto in quantità eccessive.

Quando il GLP-1 agisce, non solo si stimola la produzione di insulina, ma viene limitata la secrezione di glucagone:

quindi, attraverso questo duplice effetto, una aumentata azione del GLP-1 porta verso la normoglicemia. Tramite un farmaco come sitagliptin si ha la possibilità di inibire la degradazione del GLP-1 e conseguentemente di procedere verso la normoglicemia.

Esistono studi che dimostrano una riduzione del rischio di ipoglicemia associato alla somministrazione di tali terapie di nuova generazione?

Certamente. Esistono diversi studi di confronto testa a testa, randomizzati in doppio cieco, tra pazienti trattati con sitagliptin e pazienti trattati

con sulfaniluree in cui si evidenzia che il tasso di ipoglicemie è ridotto da 5 a 10 volte tra i pazienti che fanno uso di sitagliptin e i pazienti che invece sono trattati con sulfaniluree. Non solo, gli stessi studi testa a testa mostrano che mentre i soggetti trattati con DPP-4 inibitore hanno una tendenza a scendere di peso, i soggetti trattati con sulfaniluree hanno una tendenza ad aumentare di peso. Per cui alla fine del trattamento, dopo 1 o 2 anni, la differenza di peso tra i trattati con sulfaniluree e i trattati con DPP-4 inibitore è di circa 2-3 chilogrammi in più. In pratica, gli inibitori della DPP4 come sitagliptin hanno un'efficacia nel ridurre la glicemia simile a quella delle sulfoniluree, ma senza gli effetti collaterali come l'ipoglicemia (che negli studi clinici è risultata simile al placebo) e l'aumento del peso corporeo. In più, i dati iniziali di alcuni recenti studi, che hanno valutato il mantenimento dell'efficacia nel tempo di questi nuovi farmaci, sembrerebbero evidenziare una maggior 'durability' di sitagliptin rispetto alle sulfaniluree.

Cosa dimostrano gli studi più recenti in merito all'efficacia, alla durabilità e alla tollerabilità delle nuove terapie?

Quando si analizzano gli effetti avversi riportati negli studi registrati, la differenza fra le terapie innovative e il placebo è minima. Un farmaco con effetti avversi simili al placebo è chiaramente un farmaco di ampissima tollerabilità.

Per quanto riguarda la durabilità, i dati degli studi si spingono a 2-3 anni. Nell'arco dei 3 anni non sembra osservarsi un trend verso una perdita di controllo.

Da uno studio testa a testa tra sulfanilurea e sitagliptin, della durata di due anni, si osserva che i pazienti trattati con le sulfaniluree tendono a perdere controllo nel tempo più di quanto non accada per i pazienti trattati con sitagliptin. Questo significa, in altri termini, che le sulfaniluree potrebbero perdere precocemente, rispetto a sitagliptin, la loro efficacia nel mantenimento di un buon controllo glicemico: questo comporterebbe la necessità di dover aggiungere prima un farmaco in più per poter compensare il diabete. ■ ML



“
Le terapie innovative che appartengono alla classe delle incretine agiscono determinando un aumento del livello di insulina solo in caso di iperglicemia
 ”