

# LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO: COSA C'È DI NUOVO?

Fabio Piergiovanni



La grande diffusione a livello mondiale del diabete di tipo 1 (insulinodipendente e prevalente nei giovani) e soprattutto del diabete di tipo 2 (non insulinodipendente e prevalente negli adulti e negli anziani) ha spinto notevolmente l'industria farmaceutica alla ricerca di nuove terapie per il trattamento di questa patologia in continua e inarrestabile crescita.

Le campagne informative volte a prevenire il diabete non hanno sortito l'effetto di ridurre i fattori che provocano la malattia, che seppur su base ereditaria è prevalentemente scatenata dalla vita sedentaria e da una eccessiva alimentazione. Gli esperti hanno indicato con il termine “**Diabesità**” la stretta relazione esistente fra “diabete” e “obesità” al punto da indicare queste patologie metaboliche con un unico nome.

Occorre tuttavia distinguere attentamente fra diabete tipo 1 e diabete tipo 2.

## ■ Diabete Tipo 1

Sebbene la sua manifestazione clinica sia totalmente metabolica, si tratta di una malattia autoimmune; infatti la causa è la produzione da

parte del sistema immunitario di autoanticorpi che distruggono le betacellule del pancreas.

La malattia si manifesta quando la distruzione delle betacellule raggiunge l'80-90 % della loro massa totale e di conseguenza la produzione di insulina diviene criticamente bassa e insufficiente a mantenere una omeostasi glicidica. L'esordio della malattia, che nella maggior parte dei casi colpisce soggetti giovani, è drammatica: la glicemia è spesso superiore a 300-400 mg/dl, il paziente dimagrisce rapidamente pur mangiando normalmente, è tormentato da una sete inestinguibile ed ha una urinazione quasi continua che impedisce persino il riposo notturno.

Al medico si presenta un paziente prostrato, gravemente disidratato e spesso soporoso (la grave iperglicemia, la chetoacidosi e il grave squilibrio idro-elettrolitico determinano una sofferenza cerebrale che, se non prontamente corretta, può condurre ad un coma diabetico).

L'unica terapia possibile per questa forma di diabete è l'insulina. Tuttavia dalla scoperta dell'insulina nei primi anni venti del '900 vi sono stati progressi enormi nella modalità di som-

ministrazione sottocutanea di questo ormone e modificazioni profonde della molecola stessa con la sintesi di “analoghi” dell’insulina con svariate possibilità di sinergie terapeutiche che saranno esaminate più avanti.

La percentuale di incidenza di questa forma in Italia è di circa il 9% di tutti i casi di diabete.

## ■ Diabete Tipo 2

Definita dall’OMS “l’epidemia del terzo millennio” è questa la forma di diabete che sta aumentando in maniera preoccupante e inarrestabile. Si calcola che in Italia il 5% della popolazione sia colpito da questa patologia che è caratterizzata nelle fasi iniziali da una “**insulinoresistenza**” poiché l’insulina è prodotta e secreta normalmente dal pancreas ma non viene correttamente utilizzata dalle cellule periferiche dell’organismo (in particolare fegato e muscoli che sono normalmente grandi consumatori di glucosio). La conseguenza è che la glicemia comincia a salire progressivamente e subdolamente creando danni potenziali alle pareti interne delle arterie. Le possibilità attuali di trattamento di questo tipo di diabete prevedono l’utilizzo di un ampio ventaglio di classi di farmaci unitamente ad una dieta idonea e una moderata ma regolare attività fisica.

### Nuove terapie del diabete

Nuove terapie e nuove modalità iniettive per l’insulina si sono affacciate nel panorama terapeutico negli ultimi dieci anni e altre stanno per essere registrate anche in Italia.

### Incretine

Questa è una nuova classe di farmaci per somministrazione orale o parenterale che agiscono potenziando il ben noto in fisiologia “*effetto incretinico*” con il quale si intende il fenomeno per cui la somministrazione di glucosio per via orale, a parità di glicemia ottenuta, determina una secrezione di insulina maggiore rispetto a quella indotta con l’iniezione endovenosa della stessa quantità di glucosio (e questo è anche il motivo per cui la curva da carico orale di gluco-

sio deve necessariamente essere fatta per bocca) (1). Questo effetto è dovuto alla secrezione da parte dell’intestino di alcuni ormoni peptidici secreti dal duodeno indicati complessivamente con il nome di “**incretine**”(IN-CRET-IN: **IN**-testine se**CRET**ion **INS**ulin), che aumentano la secrezione di insulina rendendo le cellule beta pancreatiche maggiormente sensibili allo stimolo fisiologico del glucosio. Le incretine prodotte nel duodeno sono due: **GIP** (*Gastric Inhibitory Polypeptide*) e **GLP-1** (*Glucagon Like Polypeptide-1*) ma in realtà l’azione favorevole sulla secrezione insulinica e sulla glicemia è dovuta quasi al solo GLP-1. Tuttavia l’effetto del GLP-1 nativo dura solo pochi minuti poiché in circolo è presente l’**enzima DPP-4** (Dipeptil Peptidasi 4) che determina l’idrolisi delle incretine e quindi la loro inattivazione.

Pertanto gli studi hanno seguito due direzioni: sintetizzare **incretino-mimetici** o **analoghi del GLP-1** (molecole simili al GLP-1, con gli stessi effetti fisiologici ma con una emivita molto più lunga) o **inibitori dei DPP-4**, farmaci che bloccino l’attività enzimatica del DPP-4 in modo da prolungare l’azione del GLP-1.

Gli **incretino-mimetici** o **analoghi del GLP-1** si somministrano per via sottocutanea due volte al giorno (**Exenatide**) o una sola volta al giorno (**Liraglutide**) con penne del tutto simili a quelle per la iniezione di insulina. È in procinto di essere immessa sul mercato farmacologico una forma ritardo di **Exenatide** con una monosomministrazione settimanale.

Gli **inibitori dei DPP-4** si somministrano per bocca una volta al giorno (**Sitagliptin**, **Saxagliptin**) o due volte al giorno (**Vildagliptin**).

Le principali differenze tra incretino-mimetici ed inibitori della DPP-4 appaiono dalle evidenze cliniche che suggeriscono come gli inibitori della DPP-4 abbiano un profilo di tollerabilità più favorevole rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1, tuttavia è stato anche dimostrato che il trattamento con i secondi ha dato come esito un migliore controllo glicemico (2).

I primi, come detto, vengono iniettati a livello sottocutaneo, mentre i secondi sono assunti

per via orale. Con i primi si possono verificare episodi di ipoglicemia solo quando vengono associati alle sulfoniluree, mentre i secondi presentano una bassa incidenza di episodi di ipoglicemia. Inoltre gli incretino-mimetici producono un significativo calo ponderale che invece con gli inibitori del DPP-4 non avviene. Gli incretino-mimetici danno generalmente nausea dose-correlata che invece con gli inibitori del DPP-4 non si verifica.

Gli inibitori del DPP-4 riducono l'emoglobina glicata HbA1c di una percentuale che varia dal -0,5% al -0,8% mentre gli incretino-mimetici dal -0,6% al -1,9%.

In generale, nella scelta terapeutica, vengono preferiti gli analoghi del GLP-1 se il paziente è in una situazione di maggior scompenso e si vuole ottenere un calo ponderale. Si scelgono gli inibitori del DPP-4 se il paziente è meno scompensato o se vi è un rifiuto della terapia iniettiva.

### **Gliflozine**

È una classe di farmaci innovativi che agiscono a livello del rene inibendo un trasportatore di glucosio (**SGLT2 Sodium Glucose Co-transporter 2**) con la conseguenza di bloccare il riassorbimento attivo del glucosio dalla preurina al circolo ematico. La conseguenza è un abbassamento della soglia renale del glucosio (che normalmente è a 170 mg/dl) con glicosuria conseguente prevalentemente agli innalzamenti glicemici post-prandiali. Gli effetti collaterali oltre alla perdita di glucosio con le urine sono un aumento della diuresi, una riduzione della pressione arteriosa e un potenziale aumento delle infezioni urinarie, prevalentemente cistiti, per la maggior presenza di glucosio nella vescica.

Le molecole sono **Canaglifozin, Dapaglifozin ed Empaglifozin**.

Le prime due sono state approvate dalla FDA Statunitense ed il **Dapaglifozin** anche dall'EMA europea, pertanto si prevede nei prossimi mesi la commercializzazione anche in Italia (3,4).

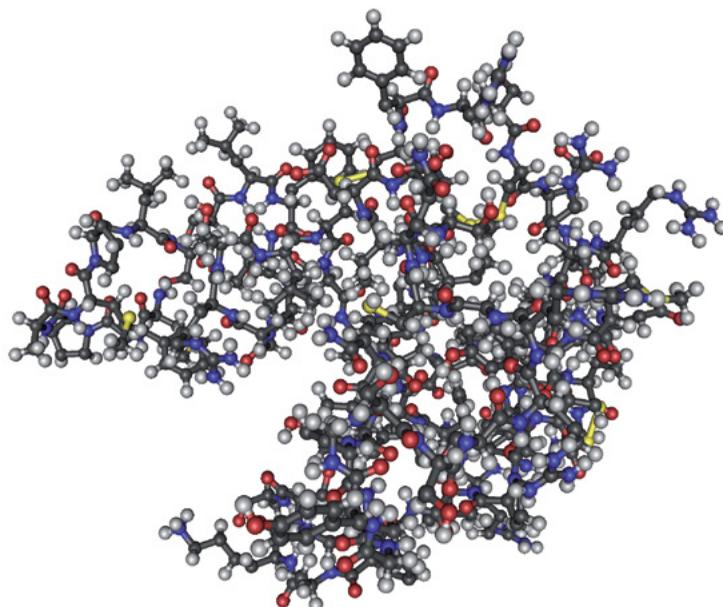
Numerosi studi presentati all'Agenzia del Farmaco Italiana AIFA hanno documentato nei

pazienti diabetici trattati con questi farmaci un effetto favorevole sulla emoglobina glicata e sulla pressione arteriosa nonché una facilitazione nella perdita di peso.

### **Analoghi dell'insulina ad azione lenta**

Occorre rammentare che nel tempo la terapia insulinica è passata dall'uso di insuline animali, estratte da pancreas di suini, con conseguenti importanti problemi allergici ed immunologici dovuti alla difficoltà di estrazione e purificazione dell'ormone animale, alla immissione in commercio di insuline animali MC monocomponenti, altamente purificate ma pur sempre chimicamente di poco diverse dalla insulina umana, con conseguenza alla lunga di una ridotta efficacia terapeutica per la fisiologica produzione di anticorpi anti-insulina suina da parte dell'organismo.

Negli anni '80 questo inconveniente fu risolto con la sintesi di insulina umana mediante la metodica del DNA ricombinante. Tuttavia la ricerca non si fermò e negli anni '90 fu commercializzata la prima di una serie di insuline sintetiche molto simili all'insulina umana ma con caratteristiche particolarmente utili alla terapia medica: gli **analoghi dell'insulina umana**.



Oggi disponiamo di tre analoghi “rapidi” (**Lispro, Aspart, Glulisine**) la cui caratteristica è quella di essere, appunto, più rapidi nel loro assorbimento sottocutaneo e quindi più adatti alla somministrazione ai pasti rispetto all’insulina umana. Questo comporta un miglioramento del profilo glicemico postprandiale e per il paziente il non dover più praticare l’iniezione di insulina mezz’ora prima del pasto, bensì al momento esatto in cui si mette a tavola.

Disponiamo poi di due analoghi ad azione lenta (**Glargine e Detemir**) che vengono somministrati una sola volta al giorno per soddisfare il fabbisogno basale di insulina da parte dell’organismo. La caratteristica di questi analoghi “lenti” è quella di essere rilasciati dalla cute in piccole quantità continue spontaneamente e quindi senza essere associati ad agenti ritardanti come nelle vecchie insuline lente (**Insulina-Protamina**) usate in passato.

È in fase di studio registrativo una nuova insulina lenta (**Degludec**) che promette di essere attiva per 48 ore e che quindi comporterà per il paziente una sola iniezione di basale ogni due giorni.

#### **Microinfusori per insulina indossabili**

Il microinfusore per insulina è stato prodotto inizialmente negli anni '60 per le esigenze degli atleti diabetici che affrontavano gare di particolare impegno temporale, come la maratona o il

canottaggio, gare in cui vi è non solo una forte attività muscolare, ma questa deve anche essere protratta nel tempo. In queste condizioni le iniezioni di insulina non potevano garantire un rilascio continuato e perfettamente uniforme come si richiede ad un atleta sotto stress prolungato.

I primi apparecchi utilizzati di “micro” avevano solo il nome, perché erano grandi come una radiolina portatile e si indossavano con una cinghia sotto l’ascella.

Nei decenni successivi la tecnologia, la miniaturizzazione e l’informatica hanno consentito la costruzione di strumenti realmente piccoli, affidabili e clinicamente capaci di simulare la fisiologica produzione di insulina da parte del pancreas.



Le caratteristiche principali dei microinfusori attuali sono quelle di avere un rilascio continuo di insulina basale nelle 24 ore secondo uno schema programmabile e personalizzabile su ogni paziente, cui si associa al momento dei pasti un bolo di insulina erogato istantaneamente su comando del paziente, anche questo con un profilo variabile a seconda del tipo di pasto: dallo snack breve a colazione fino al pranzo di notte prolungato (5,6). Ulteriori passi in avanti della tecnologia consentono attualmente di poter collegare ad alcuni microinfusori un lettore costante del glucosio interstiziale sottocutaneo (che è correlato al glucosio ematico), in modalità wireless e con la possibilità di poter leggere in tempo reale il valore del glucosio, nonché la tendenza della glicemia (in crescita o in calo) direttamente sul display del microinfusore. Inoltre è possibile attivare una funzione che blocca la erogazione di insulina in caso di ipoglicemia.



In attesa della promessa “chiusura dell’ansa”, cioè di un microinfusore che “legga” la glicemia ed eroghi di conseguenza la giusta quantità di insulina automaticamente, è in arrivo anche in Italia un microinfusore che si applica automaticamente, senza quindi l’intervento del paziente o dell’operatore sanitario, avendo miniaturizzato anche un dispositivo di inserzione dell’ago, della liberazione della cannula e di ritiro dell’ago stesso, tutto all’interno di un microcontenitore applicato alla cute, nel cui interno sta anche il serbatoio dell’insulina.

Pertanto il paziente non deve “bucarsi” e non vede nemmeno l’ago e la cannula di infusione che si autoinseriscono: tutte le operazioni di auto applicazione e di gestione dell’infusione di insulina vengono effettuate tramite un telecomando.

Per contro fra le novità (che non ci sono) spesso proposte con “effetto annuncio” sul-

la stampa non specialistica vi sono il trapianto di cellule staminali, il trapianto di pancreas, il vaccino contro il diabete di tipo 1 e l’utilizzo di anticorpi monoclonali, sempre nel diabete tipo 1. Nessuna di queste ipotesi ha raggiunto la fase di validità clinica documentata e pertanto non è possibile un utilizzo nella pratica medica quotidiana, così come l’insulina “spray” e l’insulina “per bocca” non hanno mai superato la fase sperimentale.

Tutte le reali novità terapeutiche introdotte di recente e quelle di prossima uscita vanno a sommarsi alle numerose classi di farmaci orali, alle insuline umane sintetiche e agli analoghi dell’insulina già presenti nella farmacopea, consentendo una grande possibilità di modulare e personalizzare la terapia del diabete secondo il profilo e le necessità di ogni singolo paziente, con la certezza di poter risolvere qualunque problema terapeutico. ■

## Bibliografia

- 1) La Barre J, Still EU: Studies on the physiology of secretin Am J Physiol 91, 649-653, 1930
- 2) Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. J Am Pharm Assoc; 49(Suppl. 1): S16-S29, 2009.
- 3) Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin, ClinicalTrials.gov, April 2000.
- 4) “FDA panel advises against approval of dapagliflozin”. 19 July 2011.
- 5) Boland EA, Grey M, Oesterle A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22:1779-1784.
- 6) Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003; 26:1079-1087.

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Chelini 39 il dott. Fabio Piergiovanni è responsabile del Servizio di Diabetologia

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**