

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta un problema medico estremamente rilevante per l'ampia diffusione della patologia e per la morbilità a essa associata. Mentre si è affermata la necessità di trattare le condizioni associate quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, ipercoagulabilità, obesità e resistenza all'insulina per ridurre le complicanze macro e microvascolari, il controllo glicemico resta il caposaldo della terapia^[1,2]. Già da alcuni anni, l'analisi dei dati raccolti nell'ambito dello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha evidenziato che una riduzione dell'1% del livello di emoglobina glicosilata (Hb_{A1c}) è correlata con la riduzione significativa dell'incidenza di tutte le complicanze del diabete, della mortalità sia legata al diabete sia per tutte le cause, delle complicanze cardiovascolari e di quelle microvascolari ($p < 0,05$ per tutte le variabili)^[1]. Tuttavia, nonostante la condivisione dell'efficacia dell'intervento sulla glicemia, la diffusione di linee guida che raccomandano specifici target terapeutici e la possibilità di utilizzare diversi tipi di trattamento farmacologico sia in Italia sia negli altri Paesi industrializzati, un'ampia percentuale di persone con diabete di tipo 2 ha livelli glicemici non controllati^[3,4].

Il controllo glicemico in Italia

Un rapporto elaborato nel 2008 dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD)^[5] sull'assistenza diabetologica in Italia nell'anno precedente, pur non avendo valenza epidemiologica, ha permesso di tracciare il profilo della qualità dell'assistenza fornita da un importante numero di centri diabetologici in Italia nonché le caratteristiche cliniche dei pazienti seguiti. È stato osservato che l'82,7% delle persone controllate nei centri di diabetologia aderenti ha più di 55 anni, ma è affetto da diabete di tipo 2 anche un numero rilevante di persone giovani e con ampia aspettativa di vita (l'8% ha meno di 35 anni).

Circa la comorbilità, i dati raccolti dall'AMD mostrano che oltre il 40% dei soggetti seguiti con diabete di tipo 2 è obeso [*body mass index*, BMI ≥ 30 (kg/m²)] e soltanto meno del 20% risulta avere un peso corporeo nei limiti della norma.

Nonostante i dati riguardino esclusivamente soggetti seguiti da centri specialistici, soltanto il 17% delle persone con diabete di tipo 1 e il 32% di quelle con diabete di tipo 2 presentano livelli di $Hb_{A1c} \leq 6,5\%$. Solamente 3 persone con diabete di tipo 1 su 10 e 5 con diabete di tipo 2 su 10 presentano valori di $Hb_{A1c} < 7\%$ (li-

mite considerato utile per la prevenzione delle complicanze microvascolari, quali retinopatia, nefropatia e neuropatia periferica)^[1,6,7]. Dati interessanti sono presenti anche riguardo agli altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari. La pressione arteriosa risulta > 140/90 mmHg nel 60,9% delle persone con diabete di tipo 2 e il 60,3% ha un livello di colesterolo LDL \geq 100 mg/dl, considerato target ideale in presenza di diabete^[5]. Il BMI medio è 29,5 nelle persone con diabete di tipo 2, con una percentuale di obesi (BMI > 30) pari al 40%. Complessivamente, il rapporto mette in evidenza che molti diabetici, sebbene seguiti da un centro specialistico di diabetologia, non mostrano un controllo adeguato della glicemia e dei fattori di rischio metabolico. Numerosi fattori possono contribuire a determinare il diffuso cattivo controllo glicemico.

Da un lato la storia naturale della malattia induce la perdita del controllo per la progressiva compromissione della funzione beta-cellulare, troppo spesso non tempestivamente compensata da un adeguamento della terapia. Dall'altro lato i farmaci antidiabetici impiegati fino ad alcuni anni fa hanno una limitata efficacia, principalmente per la difficoltà nel raggiungere il giusto equilibrio fra la necessità di ottenere il compenso glicemico e il rischio di perdere la *compliance* dei soggetti trattati a causa degli eventi avversi. D'altro canto, deve essere riconosciuto e talvolta preso in considerazione anche il fenomeno dell'inerzia terapeutica, ovvero una scarsa propensione a modificare l'approccio terapeutico alla persona con diabete sulla base delle nuove evidenze scientifiche e delle novità terapeutiche impiegate nella pratica clinica. Tale atteggiamento trova ragione in carenze culturali, difficoltà a vincere la resistenza da parte dei pazienti nell'utilizzo dei nuovi farmaci e in problemi di tipo organizzativo e logistico^[8].

Incretine, una nuova strategia terapeutica per il diabete di tipo 2

Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove opzioni terapeutiche per il diabete mellito di tipo 2. Un approccio recentemente introdotto è basato sul potenziamento dell'azione del *glucagon-like peptide* (GLP)-1, un ormone incretinico.

Le incretine sono sostanze prodotte a livello intestinale che aumentano la risposta della secrezione insulinica al glucosio; sono responsabili del 60% circa del rilascio postprandiale di insulina^[9]. Il GLP-1 svolge contemporaneamente più azioni che contribuiscono a ridurre la glicemia quali, oltre alla stimolazione glucosio-dipendente

della secrezione di insulina, la soppressione della secrezione di glucagone, il rallentamento dello svuotamento gastrico, la riduzione dell'assunzione di cibo, l'aumento della massa delle beta-cellule (solo in modelli cellulari *in vitro* e animali) e il mantenimento della loro funzione, il potenziale miglioramento della sensibilità all'insulina^[10]. È stato segnalato che i livelli postprandiali di GLP-1 circolante sono ridotti nelle persone con diabete di tipo 2 o con ridotta tolleranza al glucosio. In questi soggetti l'azione ipoglicemizzante del GLP-1 è conservata e questo apre la possibilità a una strategia terapeutica basata su questo meccanismo^[10]. In studi condotti su soggetti umani, è stato dimostrato che il GLP-1 sia endogeno sia esogeno viene inattivato velocemente, in massima parte a opera dell'enzima dipeptidil peptidasi (DPP)-4. Due sono le strategie farmacologiche basate sul *pathway* del GLP-1: l'utilizzo di farmaci che mimano l'attività delle incretine o di quelli che inibiscono l'eliminazione dell'ormone.

Tra le molecole capaci di mimare l'azione del GLP-1, exenatide è un peptide naturale che ha il 50% di omologia con l'ormone umano ed è altamente resistente all'inattivazione da parte della DPP4 e capace di azione prolungata *in vivo*^[11]. Studi clinici controllati hanno dimostrato che exenatide riduce i livelli di Hb_{A1c} dello 0,8-0,9%, consente di ottenere un miglioramento del controllo glicemico simile a quello del trattamento insulinico e induce una riduzione del peso corporeo^[11].

L'efficacia di exenatide nel ridurre l'Hb_{A1c} è stata dimostrata in una notevole serie di studi clinici randomizzati e controllati. In particolare, in uno studio della durata di 30 settimane, soggetti con diabete di tipo 2 che non avevano ottenuto il controllo glicemico con dose massimale di metformina hanno ricevuto in aggiunta exenatide 5 µg, exenatide 10 µg o placebo bid per 26 settimane^[12]. Alla fine della 30^a settimana, il livello di Hb_{A1c} si è ridotto dello 0,78% nei soggetti trattati con exenatide 10 µg e dello 0,4% in quelli che hanno ricevuto 5 µg, mentre sono aumentati dello 0,08% nel gruppo placebo (**Figura 1**). Alla 30^a settimana, il peso corporeo medio è risultato ridotto nei due gruppi trattati con exenatide ($-2,8 \pm 0,5$ kg per 10 µg, $-1,6 \pm 0,4$ kg per 5 µg, $p < 0,001$ vs placebo) (**Figura 2**).

Uno studio di durata analoga e protocollo simile al precedente ha dimostrato che exenatide ha migliorato i livelli di Hb_{A1c} anche se aggiunta in pazienti già in trattamento con metformina e sulfonilurea^[13]. In ambedue gli studi il trattamento con exenatide è stato ben tollerato, con una bassa incidenza di *drop-out* del tratta-

mento per eventi avversi. Analoghi studi sono stati condotti anche in pazienti già in terapia con sola sulfonilurea^[14]. In conclusione, l'aggiunta di una terapia con exenatide è in grado di ridurre l'Hb_{A1c} (raggiungendo il target di Hb_{A1c} < 7% in una

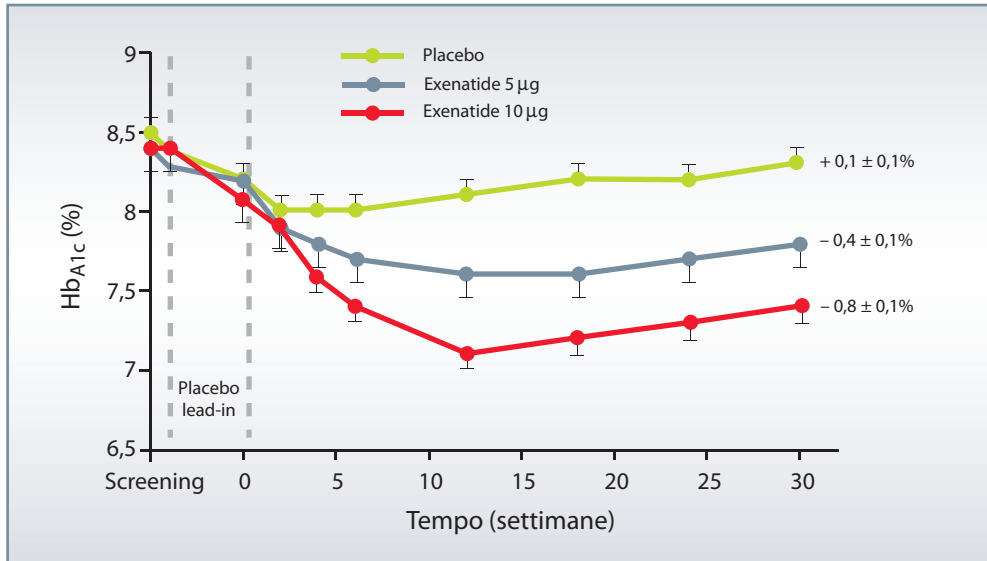


Figura 1. Valori di emoglobina glicosilata (Hb_{A1c}) nel corso dello studio, in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con metformina ed exenatide o metformina e placebo (modificata graficamente da^[12]).

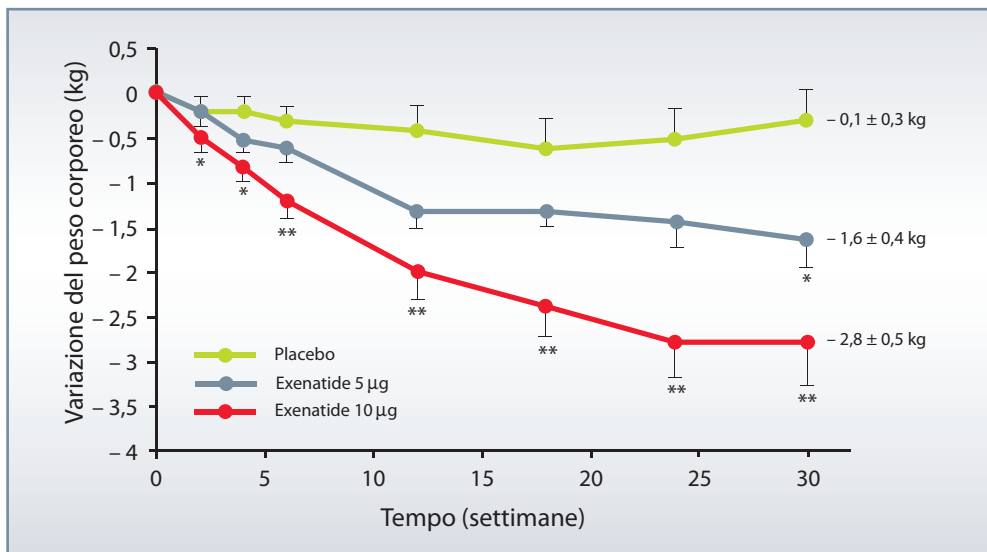


Figura 2. Variazione media del peso corporeo nel corso dello studio rispetto al basale. Il peso medio era 101 ± 2 kg nel gruppo exenatide $10 \mu\text{g}$ e 100 ± 2 kg nei gruppi exenatide $5 \mu\text{g}$ e placebo. Le barre verticali indicano l'errore standard. * $p \leq 0,05$ vs placebo; ** $p \leq 0,001$ vs placebo (modificata graficamente da^[12]).

elevata percentuale di pazienti) di circa l'1% in tutti i pazienti diabetici in terapia orale, con una sostanziale riduzione del peso corporeo. I dati fin qui riportati, tuttavia, non forniscono informazioni sul controllo a lungo termine con exenatide.

Recentemente, l'estensione in aperto dei 3 studi clinici controllati appena descritti ha dimostrato che il trattamento aggiuntivo a metformina e/o sulfonilurea con exenatide 10 µg bid a lungo termine, per un periodo fino a 3 anni, ha consentito di ottenere un controllo glicemico mantenuto nel tempo, oltre al miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare [*Homeostasis Model Assessment B* (HOMA), pressione arteriosa, livello di trigliceridi, colesterolo totale e LDL (tutti $p < 0,001$ vs basale)]. Il peso corporeo medio è risultato ridotto nei pazienti trattati con exenatide, alla fine del periodo di estensione ($- 5,3$ kg, $p < 0,0001$ vs basale)^[15].

La terapia con exenatide sembra, quindi, essere in grado, sia direttamente sia indirettamente attraverso una significativa riduzione del peso, di migliorare importanti fattori di rischio cardiovascolari. D'altro canto, un'altra caratteristica estremamente interessante potrebbe essere la capacità di conservare nel tempo la funzione beta-cellulare.

Uno studio *in vitro* ha dimostrato che l'esposizione a exenatide migliora la sensibilità al glucosio delle isole pancreatiche di soggetto con diabete di tipo 2 in coltura e induce l'espressione di geni coinvolti nella sintesi di insulina, nel trasporto del glucosio, nella differenziazione e nella proliferazione cellulare^[16]. L'incubazione con exenatide ha aumentato il rilascio di insulina, espresso come *stimulation index*, in risposta ad alta concentrazione di glucosio, sia nelle isole di soggetto sano sia in quelle di soggetto con diabete di tipo 2 e in queste ultime il rilascio di insulina ha raggiunto i livelli delle isole di soggetto sano non trattate con exenatide (**Figura 3**). Inoltre, le cellule beta dei soggetti con diabete di tipo 2 dopo incubazione con exenatide hanno conservato i recettori e le vie trascrizionali utili a rispondere alle incretine^[16].

I principali eventi avversi segnalati nel corso dei diversi studi sono prevalentemente legati al tratto gastrointestinale, in particolare con nausea, diarrea e vomito (**Tabella 1**). La sostanziale assenza di ipoglicemie nei *trials* in cui erano assenti le sulfoniluree dimostrano che è il contemporaneo utilizzo di questi farmaci a determinare il rischio di ipoglicemia, non exenatide. L'ente americano di sorveglianza dei farmaci, la *Food and Drug Administration*, ha segnalato alcuni casi di pancrea-

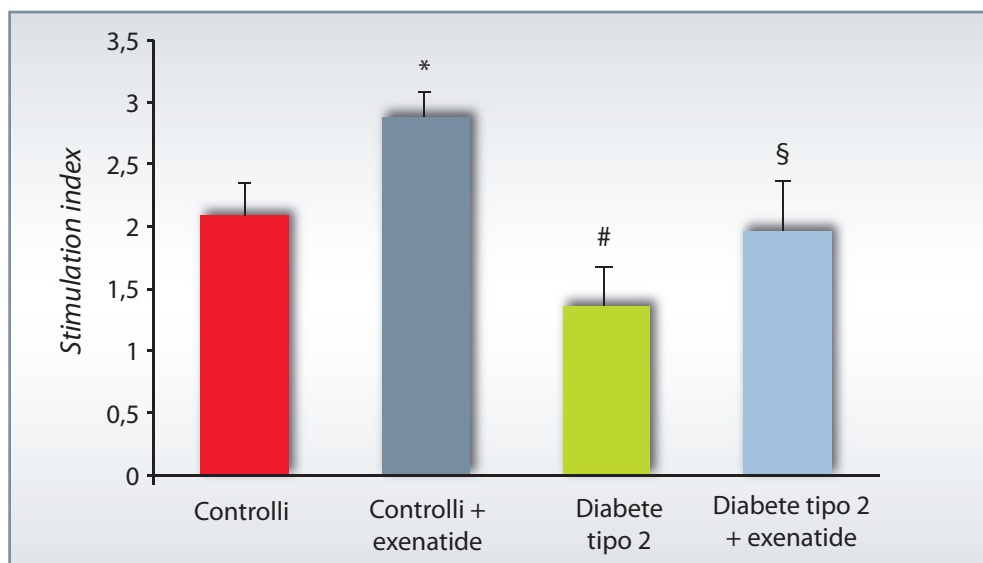


Figura 3. Aumento del rilascio di insulina (*stimulation index*) in risposta ad alte concentrazioni di glucosio, in isole pancreatiche di soggetti sani e di soggetti con diabete di tipo 2 prima e dopo esposizione *in vitro* a exenatide per 48 ore. * $p < 0,05$ vs gli altri gruppi; # $p < 0,05$ vs gli altri gruppi e § $p < 0,05$ vs controlli + exenatide e diabete. Le barre verticali indicano l'errore standard (modificata graficamente da^[16]).

Eventi avversi, n (%)	Placebo	Exenatide 5 µg	Exenatide 10 µg
n	113	110	113
Nausea	26 (23)	40 (36)	51 (45)
Diarrea	9 (8)	13 (12)	18 (16)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	12 (11)	15 (14)	11 (10)
Vomito	4 (4)	12 (11)	13 (12)
Vertigini	7 (6)	10 (9)	5 (4)
Sinusite	6 (5)	5 (5)	7 (6)
Ipoglicemia	6 (5)	5 (5)	6 (5)
Mal di schiena	3 (3)	3 (3)	7 (6)

Tabella 1. Eventi avversi emergenti in corso di trattamento nel corso dello studio. Gli eventi avversi hanno avuto un'incidenza globale $\geq 5\%$ in ogni braccio di trattamento e un'incidenza superiore in uno dei 2 bracci exenatide (modificata graficamente da^[12]).

tite in pazienti in terapia con exenatide. È noto che il diabete di tipo 2 è di per sé un importante fattore di rischio per pancreatite^[17]. I dati fin qui disponibili non sembrano suggerire che l'uso di questo farmaco determini un aumento di rischio (di partenza già alto) per questa malattia^[18]. L'incidenza di nausea si è progressivamente ridotta nel corso dello studio (**Figura 4**). Sulla base dei risultati ottenuti

dagli studi clinici controllati sopra riportati, è possibile dunque affermare che exenatide rappresenta un importante nuovo strumento terapeutico per il diabete di tipo 2, capace di ottenere un buon controllo metabolico, con in più il valore aggiunto di una significativa riduzione del peso corporeo e di importanti fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Sebbene sia importante ottenere risultati a lungo termine, il profilo di sicurezza di exenatide, fatti salvi i ben noti eventi avversi sul sistema gastrointestinale, e il possibile vantaggio di una conservazione della funzione beta-cellulare fanno riflettere sull'opportunità di un impiego clinico in pazienti non in buon controllo con altri farmaci, in particolare se obesi e nelle prime fasi della storia naturale del diabete, per esempio in terapia con sola metformina.

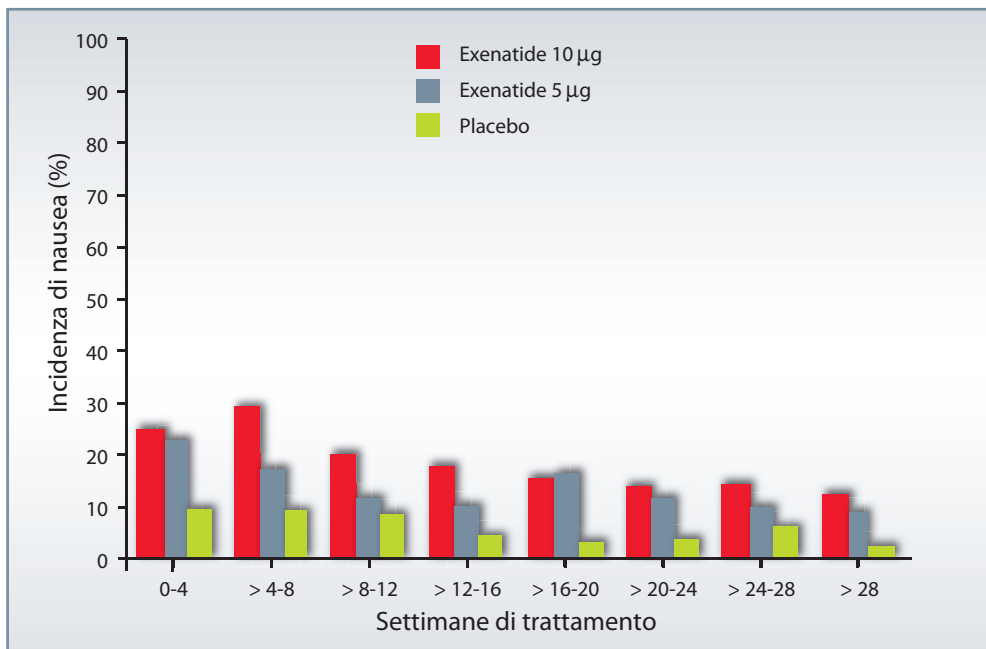


Figura 4. Incidenza di nausea in tempi successivi nel corso dello studio (modificata graficamente da^[12]).

Obiettivi del progetto

La terapia basata sugli analoghi del GLP-1, come exenatide, rappresenta un'importante innovazione nella strategia terapeutica per il diabete di tipo 2, non soltanto per la dimostrata efficacia sul controllo glicemico, ma soprattutto per la possibilità di ottenere un effetto favorevole sul peso corporeo. Per la prima volta il diabetologo ha l'opportunità di intervenire contemporaneamente sui molteplici meccanismi patogenetici dell'iperglicemia, inclusa l'obesità, e in sostanziale assenza di rischio per ipoglicemie. Nonostante la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche e la dimostrazione della correlazione del controllo glicemico con la riduzione del rischio di complicanze, in Italia una percentuale elevata di persone con diabete di tipo 2 presenta ancora livelli di Hb_{A1c} superiore agli obiettivi terapeutici e non viene trattata adeguatamente per la riduzione dei fattori di rischio metabolico. In questo quadro, è sembrato importante favorire la condivisione delle esperienze cliniche sulle nuove terapie antidiabetiche, che verosimilmente offrono la possibilità di migliorare la gestione del diabete mellito di tipo 2.

A questo scopo, si è costituito un gruppo di lavoro, cui hanno partecipato 275 diabetologi italiani provenienti da tutte le regioni, che hanno intrapreso un percorso di confronto e di analisi del comportamento clinico e delle scelte terapeutiche. Gli obiettivi perseguiti sono stati:

- ✓ verificare la presenza di inerzia terapeutica tra i diabetologi italiani;
- ✓ identificare le eventuali motivazioni di tale inerzia;
- ✓ condividere le conoscenze sulle nuove terapie basate sulle incretine tratte dalla letteratura, confrontandole con l'esperienza clinica in Italia;
- ✓ definire il profilo del paziente candidato all'uso di tali terapie.

Metodo di lavoro

Il progetto si è svolto tra gennaio e ottobre 2009. Un *board* composto da 25 diabetologi appartenenti a centri specializzati nella diagnosi e cura del diabete si è incontrato per discutere lo stato dell'arte in Italia sull'impiego di nuove terapie per il diabete di tipo 2, focalizzandosi sulle terapie basate sulle incretine. Il gruppo di lavoro ha elaborato un questionario, che è stato successivamente compilato da tutti i 275 partecipanti al progetto. Il questionario ha indagato i criteri utilizzati per identificare il paziente candidato all'uso delle terapie basate sulle incretine, la ge-