

**S**econdo l'*International Diabetes Federation* 246 milioni di persone nel mondo, il 6 per cento della popolazione totale, soffre di diabete. Nel nostro paese la patologia colpisce circa 2 milioni di persone e il 30 per cento dei casi di diabete di tipo 2 non viene diagnosticato. Se poi si valuta la mortalità legata alla patologia, i dati risultano ancora più inquietanti: 8.700 morti ogni giorno ([www.diabetesvoices.it](http://www.diabetesvoices.it)), circa un decesso ogni 20. Il diabete riduce la speranza di vita mediamente di 5-10 anni ed è una delle principali cause di morte prematura. Il diabete, inoltre, ha un forte impatto economico legato alla sua gestione. Secondo l'Oms ogni anno si spende dal 2,5 al 15 per cento della spesa sanitaria totale per la cura e la gestione delle patologie derivanti dal diabete mentre - sempre secondo l'*International Diabetes Federation* - ogni anno nel mondo i costi sanitari legati al diabete nella fascia di età compresa tra i 20 e i 79 anni è di circa 153 miliardi di dollari.

#### ALLE ORIGINI DEL MALE

Il diabete è una patologia cronica legata al malfunzionamento delle cellule insulari del pancreas, deputate alla produzione dell'ormone insulina. Nel diabete di tipo 1, detto anche insulino-dipendente (Iddm), non viene prodotta insulina, mentre nel diabete di tipo 2, detto anche non insulino-dipendente (Niddm), o l'insulina viene prodotta ma non in quantità sufficiente o l'organismo non è in grado di utilizzarla adeguatamente. In entrambi i casi, l'aumento di concentrazione di glucosio provoca gravi danni ai tessuti e si accompagna a complicanze gravemente invalidanti come cecità, insufficienza renale,



# Un'epidemia da non sottovalutare

## Secondo le statistiche più recenti una persona su sei, nel mondo, è affetta da diabete, patologia costosissima anche in termini di spesa sanitaria. Nella cura del tipo 2 il sitagliptin rivela nuovi meccanismi di azione

DI EMANUELA AMBRECK

del nostro organismo, in particolare fegato, tessuto grasso e muscolo, di assimilare gli zuccheri e metabolizzarli in maniera adeguata. Sebbene nel diabete di tipo 2 sia presente una ridotta capacità di tali distretti di utilizzare l'insulina, si ritiene che il difetto principale di questa malattia risieda nelle beta cellule del pancreas che sono presenti in numero ridotto e funzionano in maniera non adeguata».

I farmaci più utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2 cercano di ridurre l'insulino-resistenza o di aumentare la produzione di insulina da parte delle cellule beta ma non sempre permettono al paziente di avere un controllo opportuno della malattia.

«Gli ipoglicemizzanti tradizionali», ha spiegato Francesco Giorgino, docente di Endocrinologia e malattie del metabolismo presso l'Università di Bari, «in particolare i secretagoghi insulinici quali le sulfoniluree (glibenclamide, gliclazide) e le glinidi (repaglinide), sono certamente capaci di stimolare la liberazione di insulina da parte del pancreas, ma lo fanno in maniera non naturale. Infatti i farmaci tradizionali possono produrre un eccesso di insulina in circolo causando ipoglicemia e favorendo l'aumento del peso corporeo. Inoltre, dopo un certo periodo di tempo, in genere pochi anni, l'efficacia di questi farmaci si riduce».

Per questi motivi la ricerca ha studiato una nuova molecola, sitagliptin, che dovrebbe permettere una terapia più efficace e duratura nel tempo.

Sitagliptin agisce in maniera innovativa in quanto non svolge un'azione secretogoga insulinica diretta bensì agisce come inibitore dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (D4) responsabile della degradazione delle incretine, ormoni prodotti da alcune cellule intestinali e capaci di stimolare la liberazione di insulina da parte

delle cellule beta del pancreas. «Le principali incretine sono il GIp-1 (*glucagon like peptide-1*) e il Gip (*glucose-dependent insulinotropic peptide*)», ha continuato Giorgino, «l'industria farmaceutica ha prodotto molecole simili al GIp-1, ma con durata d'azione più lunga, per esempio analoghi del GIp-1 come exenatide e liraglutide. Il sitagliptin, però, rappresenta il primo farmaco approvato per l'uso nel paziente diabetico di tipo 2 che agisce inibendo la Dpp-4».

### LE INCRETINE

Ma come agiscono esattamente le incretine? GIp-1 viene secreto dalle cellule L di ileo e colon e stimola la secrezione glucosio dipendente di insulina da parte delle cellule beta del pancreas; questo significa che agisce quando aumenta la concentrazione di glucosio del sangue. L'insulina prodotta sotto stimolazione delle incretine incrementa il *re-uptake* di glucosio dei tessuti periferici, in particolare



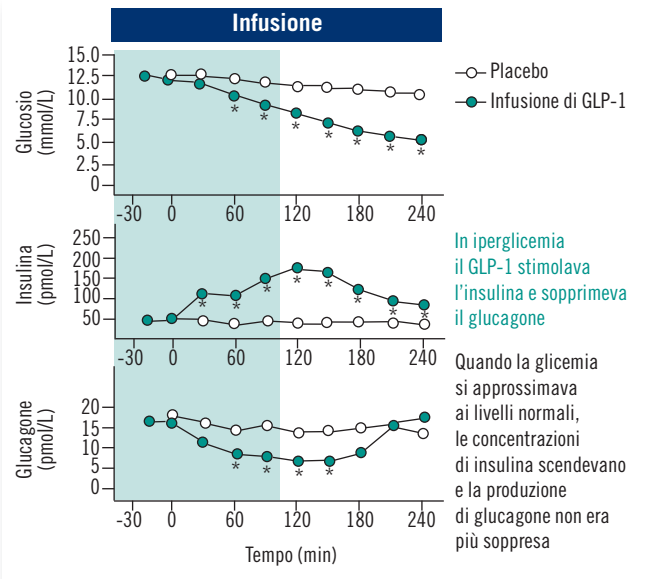
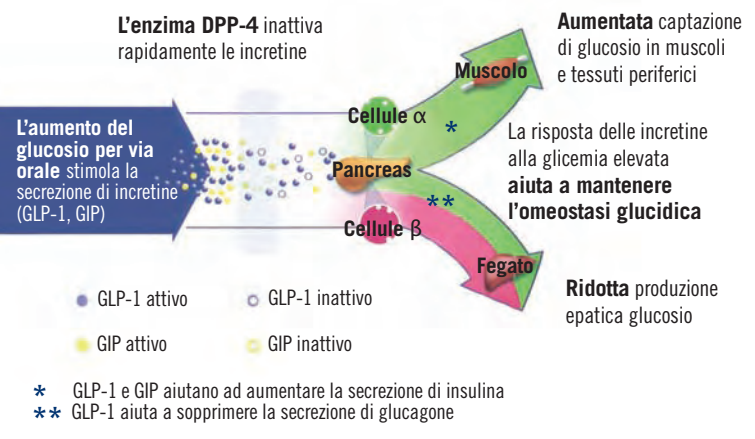
coronaropatia, ictus e piede diabetico. «La maggioranza dei pazienti diabetici (circa il 90 per cento) presenta la forma di tipo 2», ha spiegato Piero Marchetti, professore di Endocrinologia e metabolismo all'Università di Pisa, «caratterizzata da ridotta produzione di insulina e diminuita capacità dell'insulina stessa di svolgere le proprie azioni sul metabolismo. Normalmente, infatti, raggiunto il sangue l'insulina permette a numerosi distretti

## In commercio in cinquanta Paesi

Januvia (Merck Sharp & Dohme) è stato approvato in Messico nell'agosto 2006 come primo inibitore dell'enzima Dpp-4; ha poi ricevuto l'approvazione in più di altri cinquanta Paesi del mondo, dove è attualmente commercializzato. In Italia sarà in commercio da metà febbraio, in seguito ad approvazione Aifa, ed è inserito tra i farmaci di classe A, a totale carico del Servizio sanitario nazionale. La prescrizione, però, deve avvenire da parte di strutture diabetologiche del Ssn o convenzionate con esso, in seguito ad arruolamento del paziente e compilazione di un dettagliato piano terapeutico che deve essere rinnovato ogni anno.

DIMOSTRAZIONE DELLA NATURA GLUCOSIO-DIPENDENTE DEGLI EFFETTI DEL GLP-1 SU INSULINA E GLUCAGONE NEL DIABETE DI TIPO 2

AZIONE GLUCOSIO-DIPENDENTE DI GLP-1 E GIP SULLA FUNZIONALITÀ DI CELLULE ALFA E BETA



muscolare e adiposo. Glp-1, inoltre, sopprime la sintesi epatica di glucosio inibendo la risposta glucosio dipendente di glucagone da parte delle cellule alfa del pancreas. Il glucagone normalmente, infatti, stimola il rilascio di glucosio da parte del fegato.

Gip, invece, viene secreto dalle cellule K di duodeno e digiuno prossimale; come Glp-1, stimola la secrezione glucosio dipendente di insulina da parte delle cellule beta. Entrambe le incretine contribuiscono alla risposta insulinica postprandiale. Il ruolo delle incretine, quindi, risulta fondamentale per mantenere l'omeostasi glucidica attraverso la contemporanea stimolazione della produzione di insulina e l'inibizione del rilascio epatico di glucosio. «Gli incretino mimetici», ha descritto Agostino Consoli, ordinario di Endocrinologia presso l'Università di Chieti, «sono sostanze che presentano una struttura molecolare simile al Glp-1 e svolgono azioni biologiche molto simili a esso; presentano però modifiche strutturali che le rendono resistenti all'azione della Dpp-4, assicurandone una vita biologica più lunga rispetto alle incretine endogene. Essendo sostanze proteiche, devono essere somministrate per via parenterale, ossia attraverso un'iniezione sottocutanea, in alcuni casi anche più di una volta al giorno». Gli inibitori della Dpp-4 come sitagliptin, invece, impediscono all'enzima di degradare le incretine prolungandone l'emivita e favorendone, quindi, lo svolgimento dell'attività regolatoria sulla glicemia. Il loro vantaggio, rispetto agli incretino mimetici,

risiede nel fatto che vengono somministrati per via orale anche una sola volta al giorno. «Al contrario degli incretino mimetici», spiega ancora Consoli, «gli inibitori della Dpp-4 non sembrano essere associati a un calo ponderale e non danno effetti collaterali a carico del sistema gastrointestinale come nausea e vomito. Il sitagliptin, inoltre, appare efficace, sia in monoterapia sia in associazione a metformina o a tiazolidinedioni (pioglitazone, rosiglitazone), nell'assicurare un miglioramento del compenso glicemico in pazienti con diabete di tipo 2. Il miglioramento del compenso si riflette sia sulla glicemia a digiuno sia sulla glicemia post-prandiale e si traduce in una diminuzione della concentrazione di emoglobina glicosilata (HbA1c) di circa l'1 per cento». Secondo Consoli, inoltre, il farmaco presenta un buon profilo di sicurezza e non causa né ipoglicemia né aumento ponderale come invece possono fare gli ipoglicemizzanti orali sino a ora in commercio.

Gli effetti collaterali riscontrati durante gli studi, generalmente in misura moderata, possono essere diarrea, disturbi gastrici, infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di testa, naso chiuso. Sitagliptin, però, non può essere somministrato a pazienti affetti da diabete di tipo 1 o con chetoacidosi diabetica. «Per quello che riguarda l'ambito di applicazione», dice ancora Consoli, «l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin, unite alla sua maneggevolezza in termini di via di somministrazione (orale e non parenterale), e di posologia,

(monosomministrazione giornaliera), lo rendono un farmaco potenzialmente utile per tutti i soggetti con diabete di tipo 2. Tuttavia, proprio perché non causa ipoglicemia, sarà utile soprattutto come *add on therapy* per portare a controllo ottimale (HbA1c < 6,5%) quei pazienti che, con i farmaci attualmente disponibili, non riescono a raggiungere valori di HbA1c inferiori a 7,5-8,0 per cento». Il farmaco, quindi, verrà utilizzato principalmente in quei pazienti che non hanno risposto in maniera adeguata agli ipoglicemizzanti tradizionali. In un recente studio clinico (M.s. Nauck; G. Meininger; D. Sheng; L. Terranella; P.P Stein *For the Sitagliptin 024 group*, Diabetes, Obesity and Metabolism 2007) della durata di 52 settimane è stata valutata l'azione di sitagliptin più metformina rispetto a una terapia con metformina più una sulfonilurea. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, ha dimostrato che sia i pazienti trattati con sitagliptin 100 mg una volta al giorno in associazione con metformina sia quelli trattati con glipzide titolata fino al massimo dosaggio di 20 mg/die sempre in associazione con metformina presentavano una riduzione media dell'HbA1c di 0,67 per cento rispetto alla concentrazione basale, in pazienti con livelli di HbA1c da lievemente a moderatamente elevati alla visita di screening (mediamente intorno a 7,5 per cento). Inoltre, i pazienti trattati con l'associazione glipzide e metformina hanno presentato un'incidenza significativamente maggiore di ipoglicemia.