



**Innovativi gli approcci terapeutici e numerose le opzioni disponibili che garantiscono la personalizzazione della terapia, con un netto miglioramento della compliance e della qualità di vita del paziente diabetico**

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**  
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

**ROBERTO FANTOZZI**  
PROFESSORE ORDINARIO  
DI FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;  
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

**U**n farmaco ottimale per il trattamento del diabete, patologia a carattere cronico-degenerativo, dovrebbe correggere i difetti fisiopatologici alla base della progressione della malattia. Riconoscendo al controllo glicemico un ruolo chiave nella riduzione del rischio cardiovascolare e neurologico, la glicemia come tale e come emoglobina glicata

# **Le nuove frontiere degli antidiabetici**

(HbA1c) diventa un parametro fondamentale per la valutazione del compenso metabolico e dell'efficacia dei farmaci antidiabetici. In particolare, le linee guida 2007 per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze, a cura delle società diabetologiche italiane Amd (Associazione medici diabetologi) e Sid (Società italiana diabetologia) indicano come obiettivi terapeutici la glicemia a digiuno pari a 90-130 mg/dl, la glicemia postprandiale inferiore a 180 mg/dl e l'HbA1c inferiore al 7 per cento.

L'introduzione di nuovi farmaci antidiabetici ha modificato la tradizionale concezione per cui il diabete di tipo 1 aveva come unico rimedio la somministrazione di insulina e gli antidiabetici orali erano esclusivi del diabete di tipo 2. Nel marzo 2005 l'FDA ha approvato la pramlintide (vedi tabella 1) per il trattamento del diabete di tipo 1 in associazione all'insulina: è il primo farmaco non insulina per il trattamento del diabete di tipo 1. La stessa pramlintide e l'exenatide, il primo analogo strutturale dell'incrina, estratto dalla lucertola velenosa *Heloderma Suspecium*, resistente alla degradazione enzimatica (approvazione Emea novembre 2006; vedi tabella 1), sono indicate per il diabete di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfanilurea e sono somministrate per via sottocutanea. Altri due farmaci di nuova commercializzazione rientrano tra gli antidiabetici orali: il sitagliptin e il vildagliptin, inibitori della dipeptidilpeptidasi 4, Dpp4 (approvazione Emea marzo 2007 e settembre 2007 rispettivamente; vedi tabella 1). Nell'insieme, questi farmaci rappresentano un nuovo approccio terapeutico incentrato sul ruolo delle incretine (*Glucagon like peptide 1*, Glp1 e *Glucose dependent insulinotropic peptide*, Gip), ormoni di origine intestinale, e su quello dell'amilina, ormone prodotto dalle cellule beta pancreatiche in quantità equimolare all'insulina.

Le incretine e l'amilina sono regolatori fisiologici della secrezione di insulina. I principali effetti del Glp1 sull'o-

CONFRONTO TRA ANTIDIABETICI NON-INSULINE		
Classe - farmaco	Effetti e meccanismi d'azione	Effetti collaterali
<b>Biguanidi</b> Metformina	↓ produzione epatica di glucosio ↑ sensibilità all'insulina	diarrea, nausea
<b>Sulfaniluree</b> <i>I generazione</i> es. Clorpropamide <i>II generazione</i> es. Glipizide	↑ secrezione di insulina	ipoglicemia, aumento di peso
<b>Meglitinidi</b> Repaglinide	↑ secrezione di insulina	ipoglicemia
<b>Tiazolidindioni (Glitazoni)</b> Pioglitazone Rosiglitazone	↑ sensibilità epatica all'insulina ↑ sensibilità muscolare all'insulina ridistribuzione del grasso ↓ secrezione degli acidi grassi non esterificati dal tessuto adiposo modulazione del rilascio di adipochine	ritenzione di liquidi, aumento di peso, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
<b>Inibitori dell'alfaglucosidasi</b> Acarbosio	↓ assorbimento intestinale di glucosio ↑ secrezione di Glp1	diarrea, dolore addominale, flatulenza, ↑ transaminasi
<b>Inibitori della Dpp4+</b> Sitagliptin Vildagliptin	↓ assorbimento intestinale di nutrienti ↓ secrezione postprandiale di glucagone ↑ secrezione e biosintesi dell'insulina effetto glucosio dipendente	infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di testa
<b>Incretino mimetici (analoghi del Glp1+)</b> Exenatide*	↓ tempo di svuotamento gastrico ↓ secrezione postprandiale di glucagone ↑ secrezione e biosintesi dell'insulina effetto glucosio dipendente ↑ senso di sazietà e perdita di peso	nausea, diarrea, ipoglicemia, vomito, pancreatite
<b>Analoghi dell'amilina</b> Pramlintide*	↓ tempo di svuotamento gastrico ↓ secrezione di glucagone ↑ senso di sazietà e perdita di peso	nausea, ipoglicemia

↑ = aumento; ↓ = riduzione  
+Dpp4 = Dipeptidilpeptidasi 4; Glp1 = *Glucagon like peptide 1*  
\* per via sottocutanea  
• approvata solo dall'FDA

TABELLA 1

meostasi del glucosio sono descritti in figura 1 a pagina 46. Di per sé il Glp1 non può essere usato come farmaco per la rapida degradazione, dopo la somministrazione, da parte dell'enzima dipeptidilpeptidasi 4 e quindi la breve emivita. L'assunzione di cibo stimola in pochi minuti la secrezione dalle cellule enteroendocrine (cellule L) dell'ileo distale e del colon di Glp1, che esercita vari effetti sugli

organi bersaglio mediante l'interazione con recettori specifici. La stimolazione delle cellule beta pancreatiche induce la biosintesi e il rilascio di insulina glucosio-dipendenti, quella delle cellule alfa riduce il rilascio postprandiale di glucagone. A livello cerebrale aumenta il senso di sazietà e riduce l'appetito, inoltre Glp1 riduce la motilità gastrica e la secrezione acida. Questi effetti contribuiscono a

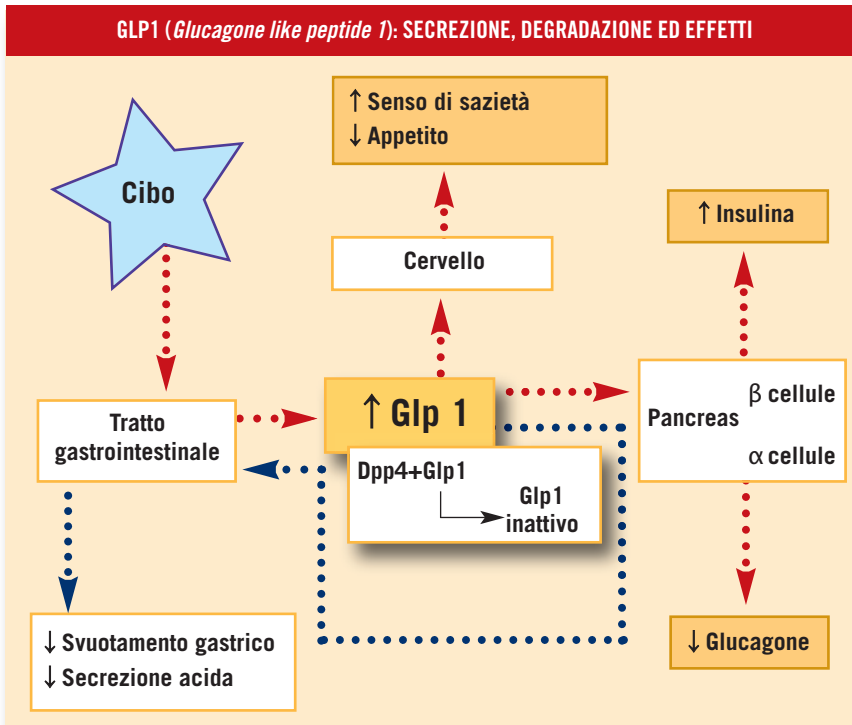
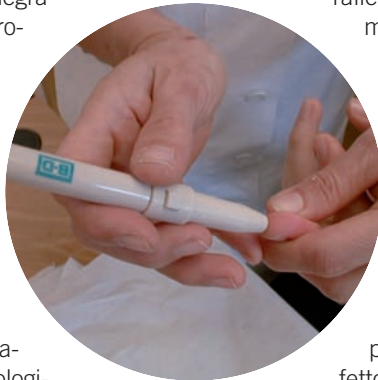


FIGURA 1

un miglior controllo metabolico.

GLP1 è rapidamente degradato (1-2 minuti) in prodotti inattivi a opera dell'enzima dipeptidilpeptidasi 4, presente ubiquitariamente, in particolare nel plasma e sulla superficie delle cellule endoteliali (vedi figura 1).

L'amilina è il target della pramlintide, suo analogo. Il profilo farmacologico di quest'ultima è riportato, comparativamente ai tradizionali antidiabetici orali, in tabella 1. La struttura polipeptidica di pramlintide ed exenatide ne impone una somministrazione sottocutanea una o due volte al giorno a



dosi sovralfisiologiche, che causano rallentamento dello svuotamento gastrico con possibile nausea e vomito. La riduzione del peso corporeo, per gli effetti centrali, può costituire criterio di scelta nei pazienti obesi. Gli inibitori della DPP4 riducono sia la glicemia a digiuno sia, più marcatamente, quella postprandiale con un effetto glucosio-dipendente, che rende il rischio di ipoglicemia molto basso, se paragonato a quello della metformina. Il profilo di tollerabilità è buono nonostante l'aumento riscontrato di infezioni del tratto respiratorio superiore, forse dovuto a un'alterazione

della risposta immunitaria per inibizione non selettiva della dipeptidilpeptidasi 4 sui linfociti T (Miller, St. Onge, 2006). Un aspetto innovativo attribuito ai farmaci che hanno come target l'aumento dei livelli circolanti di GLP1, non condiviso dalla pramlintide, è l'effetto protettivo sulle cellule beta pancreatiche, documentato nell'animale e in attesa di conferma nell'uomo (Idris, Donnelly, 2007). I nuovi principi attivi hanno come posizionamento terapeutico la seconda linea e la terapia di associazione e l'EMA ha già approvato due nuove associazioni fisse: sitagliptin + metformina e vildagliptin + metformina. In una valutazione comparativa di efficacia tra nuovi e vecchi approcci terapeutici, è noto che gli inibitori dell'alfaglicosidasi, la pramlintide e gli inibitori delle DPP4 sono i meno efficaci nel ridurre i livelli di HbA1c (Stolar et al., 2008). Tuttavia, il limitato numero di studi testa a testa non consente di operare una scelta sufficientemente motivata. Infatti, l'AIFA definisce exenatide, sitagliptin e vildagliptin "innovazioni terapeutiche potenziali" e ne prevede un programma di monitoraggio intensivo limitandone l'uso, previo piano terapeutico, alle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o con esso convenzionate, registrate sul sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it> (BIF XV n. 4, 2008).

La scelta dovrebbe tenere conto di diversi fattori, quali le caratteristiche del farmaco, le condizioni cliniche del paziente, le terapie precedenti. Quando la glicemia è alta sono preferibili farmaci a maggiore efficacia e rapidità d'azione; mentre nel caso di diabete di recente insorgenza si possono utilizzare farmaci di minore potenza e più lenta comparsa dell'effetto. Poiché gli effetti dei tiazolidindioni (o glitazoni) e degli inibitori della dipeptidilpeptidasi 4 sono insulino-dipendenti, richiedono la presenza di cellule beta sufficientemente funzionanti ed è quindi preferibile la loro somministrazione nelle fasi iniziali della malattia (Nathan et al., 2009).

**Nell'insieme, i nuovi antidiabetici permettono di riprodurre meglio la fisiologica secrezione di insulina basale e postprandiale con una riduzione del rischio di ipoglicemia, consentendo di individualizzare la terapia**

## CARATTERISTICHE DELLE INSULINE PIÙ RECENTI

Tipo	Anno di prima commercializzazione in Italia	Modificazioni strutturali vs insulina umana	Contenuto in zinco (mg/100U)	Inizio dell'effetto (h)	Massimo effetto (h)	Durata d'azione (h)
<i>Lispro</i>	2000	Pro28B↔Lis Lis29B↔Pro	0.02	0.25	0.5-1.5	2-5
<i>Aspart</i>	2000	Pro28B↔Asp	0.0196	0.25	0.5-1.5	3-5
<i>Glulisina</i>	2006	Lis3B↔Asn Lis29B↔Gln	<0.02	0.25	0.5-1.5	1-2.5
<i>Glargine</i>	2003	Asn21A↔Gly +2 Arg al C-terminale della catena B	0.03	2-5	5-24	22-24
<i>Detemir</i>	2006	ThrB30↔acido miristico	non determinato	1-2	6-8	6-23

TABELLA 2

## LE NUOVE INSULINE

La novità dei nuovi antidiabetici non risiede soltanto nel meccanismo d'azione, ma comprende anche progressi biotecnologici e di sintesi chimica che hanno portato all'introduzione di insuline strutturalmente modificate (*vedi tabella 2*): insuline ad azione ultra-rapida o pronte (lispro, aspart e glulisina) e ultra-lenta o basali (glargine e detemir).

Gli analoghi pronti hanno in comune la sostituzione della prolina B28, aminoacido chiave nella formazione dei dimeri di insulina. Questi analoghi hanno in gran parte rimpiazzato l'insulina regolare, perché il più rapido assorbimento e la più breve durata d'azione riflettono meglio la normale secrezione insulinica postprandiale e ne permettono la somministrazione al momento del pasto.

Questo vantaggio si mantiene nel caso di un loro uso in formulazioni premiscelate che forniscono in un'unica iniezione due volte al giorno, prima di colazione e prima di cena, la copertura sia basale sia postprandiale. Però, non offrendo flessibilità nell'aggiustamento posologico in base al pasto consumato, sono indicate per soggetti con diabete di tipo 2 che consumano pasti non abbondanti e/o per quel-

li che non aderiscono a un regime bolo-basale multiniettivo. Rispetto a quelle pronte, le insuline basali assicurano il fabbisogno insulinico negli intervalli tra i pasti. Tradizionalmente però la variabilità dell'assorbimento e il picco tardivo di assorbimento causano ipoglicemia notturna. Le variazioni strutturali di glargine e detemir (*vedi tabella 2*) hanno permesso di ottenere livelli insulinici più costanti e un profilo d'azione prevedibile, minimizzando la variabilità di assorbimento e di azione.

La glargine ha una bassa solubilità al pH neutro del tessuto sottocutaneo e forma quindi microprecipitati nel punto di iniezione dai quali l'insulina viene rilasciata gradualmente, non può essere miscelata con altre insuline e può causare dolore nella sede di iniezione. La lunga durata d'azione della detemir si spiega sulla base del legame reversibile con l'albumina dovuto all'acilazione della lisina B29 con acido miristico e all'autoassociazione in esameri al sito di iniezione.

Entrambe le insuline glargine e detemir sono disponibili in soluzione: non devono quindi essere risospese prima dell'iniezione, riducendo così la variabilità nell'assorbimento legata a un'errata miscelazione.

In termini di efficacia, la mancanza di studi comparativi diretti non consente di riconoscere la superiorità di uno dei due analoghi insulinici; tuttavia, per ottenere un analogo controllo glicemico, è sufficiente un'unica somministrazione giornaliera di glargine contro due di detemir (Mooradian et al., 2006).

Nell'insieme, i nuovi antidiabetici permettono di riprodurre meglio la fisiologica secrezione di insulina basale e postprandiale con una concomitante riduzione del rischio di ipoglicemia. Il moltiplicarsi delle opzioni terapeutiche consente di migliorare l'individuazione della terapia e introduce una maggiore flessibilità che può garantire al paziente un'efficacia maggiore e una migliore qualità della vita.

## Bibliografia

1. Mille, St.Onge. *Ann Pharmacother*, 2006, 40 1336-43
2. Idris, Donnelly. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9 153-65
3. Mooradian et al. *Ann Int Med*, 2006, 145 125-34
4. Nathan et al. *Diabetes Care*, 2009, 32 1-11
5. Stolar et al. *JMCP*, 2008, 14 S1-19