

Italian Health Policy Brief

Due nuove classi di farmaci per il trattamento del diabete tipo 2: differenze farmacologiche e cliniche

Sintesi con commento

Il diabete mellito tipo 2 è una condizione patologica ad elevata prevalenza e con importanti costi sociali. Obiettivo principale della terapia del diabete è il controllo, fin dalle prime fasi della malattia, dei valori glicemici, ma è ormai riconosciuto che un corretto trattamento non può prescindere dal perseguimento di obiettivi terapeutici legati ai fattori di rischio cardiovascolare, quali il peso corporeo e la pressione arteriosa. Nonostante l'ampia scelta terapeutica per il trattamento dell'iperglicemia e dei fattori di rischio cardiovascolare nel diabete, la maggior parte dei pazienti, ad oggi, non raggiunge gli obiettivi terapeutici raccomandati. Nel corso degli ultimi anni si sono rese disponibili due nuove classi di farmaci, gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4, enzima di degradazione del GLP-1. Ambedue queste classi di farmaci sono efficaci nel determinare un buon controllo glicemico. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 hanno anche effetti favorevoli su altri parametri quali il peso corporeo e la pressione arteriosa, riducendo potenzialmente il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici e consentendo un approccio multifattoriale alla patologia, uno degli obiettivi principali della terapia attuale del diabete.

Contesto ed importanza del problema

- **Il diabete e le sue complicanze**

Il diabete tipo 2 è una condizione patologica la cui **prevalenza** è destinata ad aumentare notevolmente soprattutto in relazione alla diffusione dell'obesità e all'invecchiamento della popolazione. Si stima che entro il 2030 il diabete possa diventare la quarta causa di morte nei Paesi industrializzati; tra le persone con diabete, infatti, le patologie cardiovascolari sono da due a quattro volte più frequenti rispetto ai soggetti non diabetici di pari sesso ed età. Il diabete è responsabile di **complicanze serie e invalidanti e riduce anche l'aspettativa di vita**. Oltre alle malattie cardiovascolari più severe quali infarto del miocardio, ictus e scompenso cardiaco, il diabete è causa di complicanze oculari (la retinopatia diabetica è la prima causa di cecità in età lavorativa), renali (la nefropatia diabetica rappresenta la prima causa di dialisi), neuropatiche e vascolari (macro e micro).

Il diabete e le sue complicanze hanno inoltre un importante impatto **sull'assistenza sanitaria e sui costi**. Da un'analisi recente condotta in Italia è ad esempio emerso che il costo medio per paziente con diabete è circa doppio rispetto a persone di pari sesso ed età non diabetiche. Tale spesa è attribuibile per quasi il 50% ai ricoveri ospedalieri, il

cui rischio è da due ad otto volte maggiore in presenza di questa patologia.

Dal punto di vista clinico il diabete tipo 2 è caratterizzato da elevati livelli di glucosio nel sangue (**iperglicemia**) secondari, da un lato, ad alterazioni della produzione di insulina, ormone prodotto dalle cellule beta del pancreas, e dall'altro, alla comparsa di resistenza agli effetti di questo ormone. Gli elevati livelli di glucosio nel sangue provocano, nel lungo periodo, danni a carico di vari organi e apparati aggravati da un progressivo peggioramento dovuto al declino della funzione e della massa delle beta cellule che producono insulina.

Esiste una stretta correlazione tra migliore controllo glicemico, ottenuto sin dalle prime fasi della malattia, e riduzione delle complicanze croniche del diabete. Obiettivo primario della terapia è pertanto quello di garantire il raggiungimento di un buon **controllo glicemico** (valori di emoglobina glicata, HbA1c, <6,5-7%), duraturo nel tempo e con minimo rischio di effetti collaterali quali l'ipoglicemia. D'altra parte i dati di numerosi studi evidenziano la necessità di istituire un trattamento che abbia l'obiettivo di raggiungere un compenso glicemico ottimale, ma anche la **riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare** e quindi di controllo della pressione arteriosa, dei livelli dei lipidi plasmatici e del peso corporeo.

Per quel che riguarda il peso corporeo i dati epidemiologici indicano che negli Stati Uniti più di due terzi della popolazione è in sovrappeso (BMI fra 25 e 29,9) o obesa (BMI uguale o superiore a 30) e che in Europa questa percentuale è inferiore, ma con un trend in crescita. Il rischio di sviluppare diabete cresce in proporzione all'aumento del peso corporeo, con un aumento di circa tre volte in presenza di sovrappeso e di circa 20 volte in presenza di una obesità severa (BMI uguale o superiore a 35).

Il controllo della glicemia, della pressione arteriosa, dei livelli dei lipidi plasmatici e del peso corporeo rappresenta la corretta gestione multifattoriale della malattia dia-

betica, volta anche alla prevenzione e/o al rallentamento della progressione delle complicanze.

Gli approcci terapeutici tradizionali per il trattamento del diabete tipo 2 non hanno dimostrato di essere in grado di garantire sia un controllo ottimale e durevole nel tempo della glicemia che la prevenzione del declino della funzione beta-cellulare e la comparsa dei fattori di rischio concomitanti. Infatti sulfaniluree, tiazolidinedioni e insulina comportano aumento del peso corporeo; sulfaniluree, insulina e glinidi inducono ipoglicemia; metformina e inibitori dell'alfa-glucosidasi inducono effetti gastrointestinali. Questi effetti collaterali rendono spesso difficile il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, poichè limitano utilizzo (aderenza) ed efficacia delle terapie.

Glucagon like peptide 1 (GLP-1)

In condizioni fisiologiche l'organismo umano ha la capacità di regolare finemente la glicemia e ciò avviene essenzialmente attraverso l'azione di due ormoni prodotti dal pancreas, l'**insulina** e il **glucagone**. Il primo agisce quando i livelli glicemici sono elevati (in particolare questo accade dopo l'assunzione di un pasto), innescando una serie di meccanismi che conducono alla riduzione e quindi alla normalizzazione di tali valori. Il secondo agisce in maniera opposta, elevando i valori di glicemia quando sono troppo bassi. La regolazione della glicemia è di fondamentale importanza in quanto una condizione di ipoglicemia può tradursi in poco tempo in danni gravi e potenzialmente irreversibili al sistema nervoso centrale.

Il **GLP-1** è un ormone peptidico prodotto dalle cellule L intestinali in risposta all'assunzione di cibo, che:

1. è in grado di **potenziare la secrezione di insulina** in risposta all'elevazione dei valori glicemici.
2. **inibisce la secrezione di glucagone** agendo sulle cellule alfa del pancreas.

Entrambe queste azioni sono glucosio-dipendenti, il che garantisce **protezione dagli**

eventi ipoglicemici.

3. sembra avere **effetti favorevoli sulla massa beta cellulare**, massa che si riduce progressivamente nel corso della malattia.

In aggiunta ai suddetti effetti sul pancreas endocrino, il GLP-1 svolge diverse altre funzioni:

1. **riduce l'assunzione di cibo** per azione agonistica su recettori del GLP-1, presenti in differenti aree cerebrali, coinvolti nel controllo del **senso di sazietà**.
2. **inibisce la motilità intestinale**.

Entrambe queste azioni, riducendo l'introito alimentare, possono avere effetti positivi sul controllo del **peso corporeo**.

Infine il GLP-1 ha **effetti potenzialmente protettivi sul sistema cardiovascolare**, sia attraverso azioni dirette sulle cellule del cuore e dei vasi, sia mediante azioni indirette su importanti fattori di rischio cardiovascolari.

GLP-1: gli effetti nel diabete tipo 2

Diversi studi hanno esplorato gli effetti del GLP-1 nel diabete tipo 2 dimostrando che il **GLP-1 nativo è efficace nel ripristinare la secrezione insulinica**, con un **effetto favorevole sulla funzione beta cellulare** e con contemporanea **riduzione della secrezione di glucagone**.

Anche nel paziente diabetico, sia l'effetto sulla secrezione di insulina che quello sulla secrezione di glucagone sono **glucosio-dipendenti**, con conseguente riduzione dei livelli di glucosio plasmatici e di HbA1c, e con **rischio minimo di ipoglicemia**. Inoltre, il GLP-1 **tramite l'effetto di riduzione del peso corporeo**, risulta **efficace sul controllo della pressione arteriosa e protettivo nei riguardi dell'apparato cardiovascolare**.

• Il Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e le terapie con incretino-mimetici

Il GLP-1 nativo, nonostante le favorevoli azioni biologiche e le potenzialità nel trattamento del diabete tipo 2, non può essere utilizzato come farmaco a causa delle sue caratteristiche cinetiche. L'ormone è infatti

rapidamente degradato dall'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), in seguito alla rimozione di due aminoacidi nella sua porzione N-terminale. A causa della rapida degradazione la sua **emivita è di pochi minuti** e, di conseguenza, il GLP-1 dovrebbe essere somministrato in maniera continua per ottenere un controllo glicemico ottimale e continuo nel tempo.

Per superare i limiti cinetici del GLP-1 nativo, sono stati utilizzati dall'industria farmaceutica **due diversi approcci**.

Da un lato sono stati sviluppati gli **inibitori dell'enzima DPP-4** al fine di prolungare l'emivita del GLP-1 endogeno. Dall'altro sono stati identificati o sviluppati **agonisti recettoriali del GLP-1**, i quali agiscono direttamente sul recettore endogeno del GLP-1 (GLP-1R) e hanno caratteristiche tali da consentire un'emivita più lunga.

Inibitori del DPP-4

Questa classe comprende sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin (attualmente commercializzati in Italia) e le molecole più nuove linagliptin e alogliptin. Gli inibitori del DPP-4 prevenendo la degradazione del GLP-1, consentono un innalzamento, nell'ambito dei valori fisiologici, dei livelli plasmatici dell'ormone endogeno. Possiedono inoltre l'indiscusso vantaggio di essere **somministrati per via orale**. La loro cinetica consente la somministrazione una o due volte al giorno, in base alla specifica gliptina utilizzata e alcuni di essi non richiedono modifiche della posologia nel paziente con alterata funzionalità renale.

Negli studi effettuati con questi farmaci è stata ottenuta una significativa **riduzione delle concentrazioni di HbA1c** (0,7-1,2% con sitagliptin) ed un **effetto complessivamente neutro sul peso corporeo**. Quando aggiunti ad una terapia con metformina, sulfaniluree o tiazolidinedioni, migliorano il controllo glicemico e un maggior numero di pazienti raggiunge l'obiettivo di HbA1c <7%. Sono ben tollerati con **basso rischio di ipoglicemia e non inducono disturbi dell'apparato gastrointestinale**.

Agonisti recettoriali del GLP-1

Agendo sul suo recettore e quindi mimando gli effetti del GLP-1 endogeno, questi agonisti permettono di ottenere un **ottimo compenso glicemico, con basso rischio di ipoglicemia** ed anche effetti favorevoli sul **controllo del peso corporeo e della pressione arteriosa**.

Nell'ambito di questa classe sono presenti in commercio due molecole, **exenatide e liraglutide**. Entrambe sono somministrate mediante iniezione sottocutanea.

Exenatide ha una **omologia di sequenza con il GLP-1 nativo umano del 53%** ed **un'emivita di 3,5-4,0 ore**. Deve essere pertanto somministrato **due volte al giorno**, almeno 60 minuti prima dei pasti.

Nel programma di sviluppo clinico è stato dimostrato che l'exenatide è efficace nel determinare una **riduzione della HbA1c di 0,8-1,2%** con **ridotto rischio di ipoglicemia** e un effetto favorevole sulla **riduzione del peso corporeo**. Gli effetti collaterali sono prevalentemente gastrointestinali.

Liraglutide ha una omologia di sequenza con il GLP-1 nativo umano del **97%** (differenziandosene solo per due modifiche strutturali) ed **un'emivita plasmatica di circa 13 ore**. E' pertanto **indicata la monosomministrazione in qualsiasi momento della giornata ed indipendentemente dai pasti**.

Nel programma di sviluppo clinico è stato dimostrato che la liraglutide svolge un controllo multifattoriale della malattia diabetica, con **miglioramento del controllo glicemico** (HbA1c -1,6%) **durevole** (fino a 3 anni di trattamento), **riduzione del peso corporeo** (da -2,5 fino a -7,7 kg) e **della pressione arteriosa** (da -2,1 a -6,6 mmHg), **miglioramento della funzionalità beta cellulare e ridotto rischio di ipoglicemie**. Con liraglutide sono stati osservati buoni risultati anche sugli end-points combinati: maggiore percentuale che ha raggiunto valori di HbA1c < 7,0% (senza eventi ipoglicemici) oppure contemporaneamente valori di HbA1c < 7,0% e di pressione arteriosa sistolica inferiore a 130 mmHg, senza incremento ponderale.

In uno studio di 26 settimane, in confronto con sitagliptin, liraglutide ha mostrato una **significativa e consistente riduzione dell'HbA1c accompagnata da riduzione del peso corporeo**. Tali risultati sono stati confermati dall'estensione dello studio a 52 settimane rilevando anche assenza di eventi ipoglicemici. Anche la soddisfazione del paziente al trattamento con liraglutide, valutata mediante un questionario specifico (DSTQ), è risultata superiore.

Gli eventi avversi più frequentemente riscontrati con liraglutide sono stati a carico dell'apparato gastrointestinale e caratterizzati principalmente da nausea, risultata transitoria e tendente a scomparire entro le prime 4 settimane di terapia.

Raccomandazioni

I farmaci che agiscono sul sistema delle incretine rappresentano un'ulteriore opzione nella terapia del diabete tipo 2, con un approccio farmacologico unico nel controllo multifattoriale della malattia.

Le due classi di farmaci in grado di intervenire su questo sistema, gli inibitori del DPP-4 (somministrati per via orale) e gli agonisti recettoriali del GLP-1 (somministrati per via sottocutanea), rappresentano due entità farmacologiche ben distinte. Tutti questi farmaci determinano buon controllo glicemico e significativa riduzione dei livelli di HbA1c con assenza di eventi ipoglicemici.

Gli inibitori di DPP-4 mirano al potenziamento dell'azione fisiologica del GLP-1, mentre gli agonisti recettoriali basano il loro intervento sul raggiungimento di livelli farmacologici in grado di determinare anche azioni aggiuntive. L'effetto a livello del sistema nervoso centrale di questi ultimi sembra essere responsabile del positivo effetto sulla riduzione del peso corporeo. Inoltre, con gli agonisti recettoriali si osserva anche un effetto favorevole sulla pressione arteriosa, con potenziale riduzione del rischio cardiovascolare. Gli studi di confronto diretto, attualmente disponibili sia verso i farmaci tradizionali (controllo glicemico)

che verso altri incretino-mimetici (controllo glicemico e controllo del peso corporeo) hanno dimostrato la superiorità della liraglutide.

Autori:

Prof. Maria Angela Sortino
Professore Ordinario di Farmacologia
Università degli Studi di Catania

Prof. Achille Caputi
Professore Ordinario di Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Fonti consultate o consigliate

1. De Berardis G et al. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
2. Lovshin JA et al. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 262–269 (2009)
3. Madsbad S et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 11:491–499 (2008)
4. Neumiller JJ et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 30:463–484 (2010)
5. Croom KF et al. Liraglutide. A Review of its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 69:1985-2004 (2009).

Italian Health Policy Brief

Anno II - Numero Speciale Marzo 2012

Direttore Responsabile

Eleonora Benfatto

Direttore Editoriale

Walter Gatti

Comitato degli esperti

Pierluigi Canonico

Claudio Cricelli

Renato Lauro

Andrea Mandelli

Lorenzo Mantovani

Nello Martini

Andrea Messori

Antonio Nicolucci

Walter Ricciardi

Federico Spandonaro

Ketty Vaccaro

Stefano Vella

Registrazione

In attesa di registrazione presso il Tribunale
di Milano