

IL TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2: UN AGGIORNAMENTO

**Elaborato dal
Centro d'Informazione Indipendente
sui Medicinali**

Federica Margiotta
Rosalba Di Tommaso
Ilenia Senesi
Ilenia De Carlo
Eva Fenicia

Coordinatore: Antonio Orsini



Direzione Politiche delle Salute
Servizio Assistenza Farmaceutica

Il trattamento del diabete di tipo 2: un aggiornamento

INTRODUZIONE

Nella precedente versione del presente documento veniva individuata la metformina come farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 (DM2), in accordo con le linee guida ADA e NICE.

Per i nuovi antidiabetici, appartenenti alla famiglia delle incretine (exenatide, sitagliptin, vildagliptin), la mancanza di studi a lungo termine non aveva permesso di definirne con esattezza il profilo di efficacia e di sicurezza e quindi i possibili vantaggi rispetto alle altre opzioni terapeutiche in commercio da più tempo; nel corso del 2010 sono inoltre stati commercializzati due nuove molecole appartenenti alla classe delle incretine: saxagliptin e liraglutide.

Per quanto riguarda la classe dei glitazoni, c'erano ancora molti dubbi sul possibile rischio cardiovascolare associato al rosiglitazone. La pubblicazione dei risultati dello studio **RECORD** (1) ha portato le agenzie regolatorie FDA ed EMA ad un'attenta revisione del profilo beneficio/rischio di questo farmaco, che ha portato l'EMA a decidere la sospensiva dell'AIC dei medicinali in tutti gli stati membri e la FDA ad introdurre nuove rigide avvertenze.

Il presente documento ha l'obiettivo di integrare con i dati più recenti le informazioni fornite nella versione precedente, chiarendo anche gli aspetti più controversi.

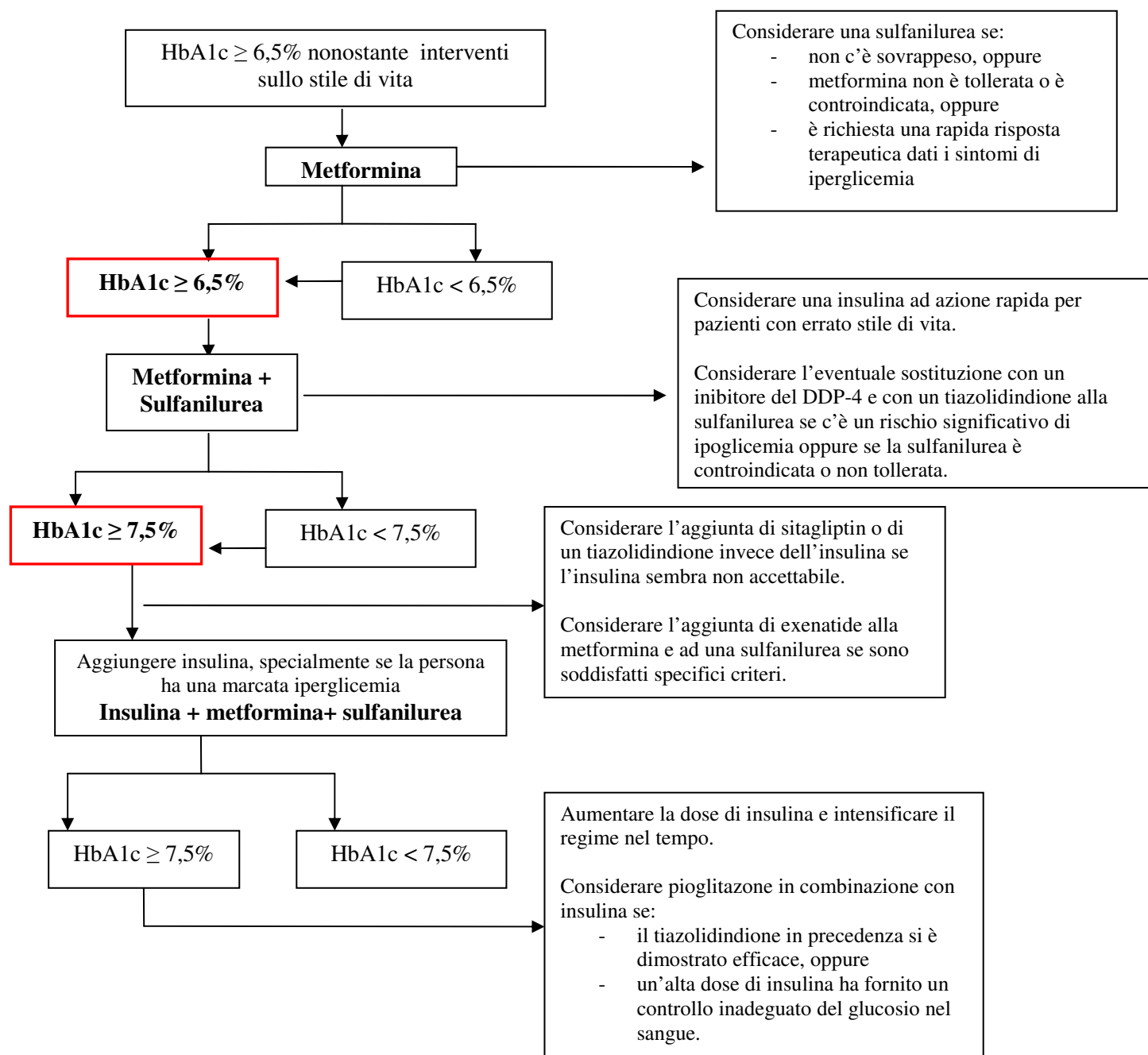
COSA DICONO LE LINEE GUIDA

Lo sviluppo di nuove classi di ipoglicemizzanti orali che vanno a integrare le vecchie terapie, come gli interventi sullo stile di vita, l'insulina, le sulfoniluree, e la metformina, ha aumentato le opzioni di trattamento per il DM2. La disponibilità di farmaci più nuovi ha fornito un numero maggiore di scelte per i medici di base e per i pazienti aumentando tuttavia l'incertezza riguardo i mezzi più appropriati per trattare questa patologia così diffusa e riguardo gli obiettivi glicemici raccomandati.

Secondo le linee guida del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) del 2009, i cui statement essenziali si riportano in Figura 1 (2), con valori di emoglobina glicosilata ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$), la terapia di prima linea del DM2 vede la somministrazione della monoterapia con metformina o con una sulfanilurea (nei soggetti non in sovrappeso); se non viene raggiunto il controllo glicemico, in seconda linea va considerata l'associazione di metformina con una sulfanilurea (o in specifici casi con un inibitore dell'enzima DDP-4 o un tiazolidindione). Se

l'HbA_{1c} è $\geq 7,5\%$, va considerata la tripla terapia mediante l'aggiunta a metformina+sulfanilurea di sitagliptin o un tiazolidindione o di insulina oppure di exenatide.

Figura 1.- Algoritmo per il management del diabete di tipo II secondo le line guida NICE (tratta da: NICE "The management of type 2 diabetes" Issue date: May 2009)

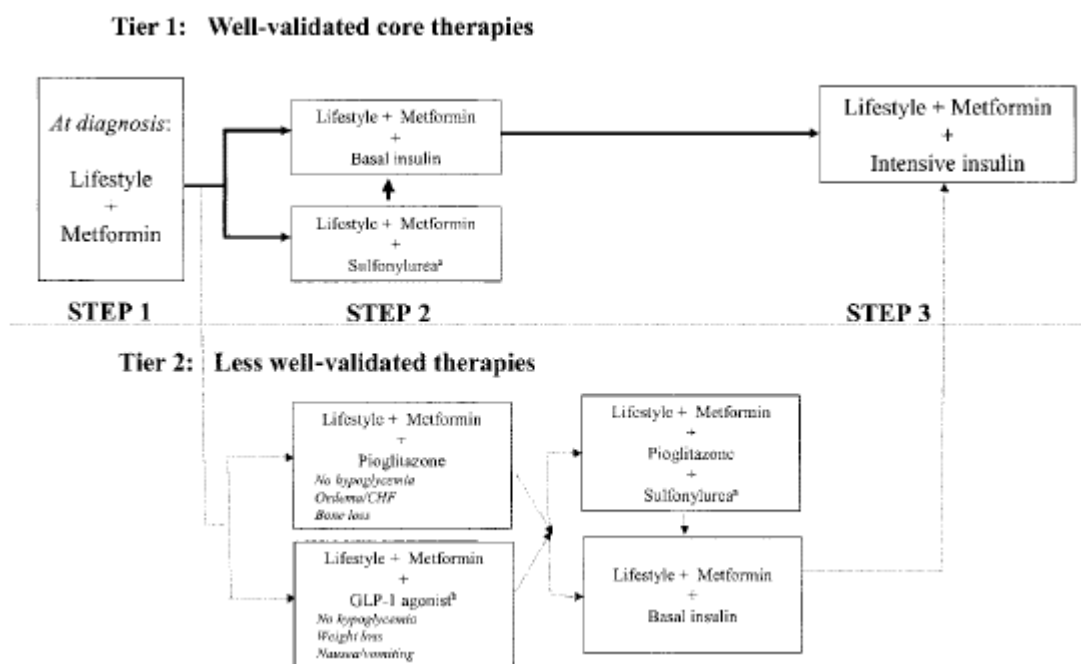


L'Associazione americana per il diabete (ADA) e l'Associazione europea per lo studio del diabete (EASD) hanno sviluppato congiuntamente un approccio di consenso per la gestione

dell'iperglicemia negli adulti in modo da aiutare i medici a scegliere gli interventi più appropriati per i loro pazienti affetti da DM2 (3).

L'algoritmo terapeutico (Figura 2) prende in considerazione le caratteristiche degli interventi individuali, le loro sinergie, e la spesa. L'obiettivo è quello di raggiungere e mantenere livelli glicemici il più vicino possibile ai valori normali dei non diabetici (e comunque valori di HbA_{1c} <7%) e di modificare gli interventi tanto rapidamente quanto la titolazione dei farmaci permette. La liraglutide, l'exenatide, gli inibitori della alfa-glucosidasi, e i glinidi non sono inclusi in questo algoritmo, tuttavia possono essere la scelta appropriata per alcuni pazienti come descritto di seguito.

Figura 2. Algoritmo per il management metabolico del diabete di tipo II secondo le linee guida ADA-EASD



Step 1: Gli interventi sullo stile di vita e la metformina

Gli interventi sullo stile di vita - calo ponderale e attività fisica - dovrebbero essere iniziati come primo passo nel trattare i neo diagnosticati di DM2 e dovrebbero rimanere un tema di base in tutta la gestione di questa patologia, anche dopo il ricorso ai farmaci. Negli individui con DM2 che non riescono a ottenere o mantenere gli obiettivi metabolici prefissati la terapia a base di metformina dovrebbe essere iniziata insieme con la modificazione dello stile di vita al momento della diagnosi.

Step 2: Le terapie aggiuntive

Se gli interventi sullo stile di vita e il dosaggio massimo di metformina non riescono a raggiungere o mantenere gli obiettivi glicemici fissati, un altro farmaco - tra l'insulina e una sulfanilurea - dovrebbe essere aggiunto, considerando l'insulina per i pazienti con $HbA_{1c} > 8.5\%$ o con sintomi secondari all'iperglicemia. L'insulina può essere iniziata con un'insulina basale (a lunga o intermedia azione).

Step 3: Ulteriori aggiustamenti

Se lo stile di vita, la metformina o l'insulina basale non portano al raggiungimento degli obiettivi glicemici prefissati, il passo successivo consiste nell'iniziare o intensificare la terapia insulinica. Quando la HbA_{1c} è vicina al valore considerato ottimale ($< 8.0\%$), l'aggiunta di un terzo ipoglicemizzante orale, sebbene possa essere presa in considerazione, non è preferita, in quanto questo approccio è relativamente più costoso e potenzialmente meno efficace rispetto all'aggiunta di insulina o all'intensificazione della terapia insulinica già in atto, nel ridurre la glicemia.

L'American College of Physicians ha eseguito una revisione delle linee guida attualmente disponibili sul DM2 e ha pubblicato un documento guida sui target ottimali di HbA_{1c} da perseguire nei pazienti che ne sono affetti (4).

La maggior parte delle linee guida raccomandano un valore target di emoglobina glicosilata del 7% circa, alcune di esse consigliano, invece, di adattare il valore da perseguire sulla base delle caratteristiche peculiari del paziente, fra cui il rischio di complicanze micro e macrovascolari e le co-morbilità.

La revisione ha messo quindi in luce la necessità di condurre ulteriori studi al fine di valutare il livello ottimale di controllo glicemico, soprattutto nei pazienti "complicati".

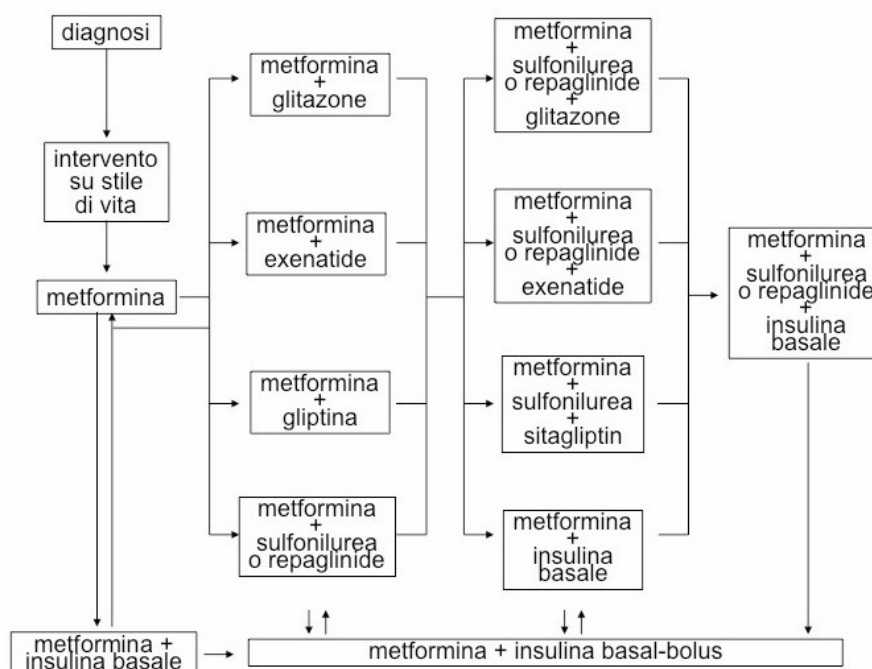
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010

Sono stati pubblicati i nuovi "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010", elaborati da Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID) (5), i quali raccomandano target terapeutici di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 7%. Obiettivi glicemici più stringenti ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) possono essere perseguiti in soggetti adulti di nuova diagnosi purché siano ottenuti senza gravi ipoglicemie o altri effetti collaterali. L'algoritmo per la terapia prevede come primo approccio una modifica nello stile di vita; in caso di fallimento si procede con l'intervento farmacologico. Il farmaco di prima scelta è rappresentato dalla

metformina, che può essere successivamente associata ad altro farmaco ipoglicemizzante (sulfonilurea/repaglinide/glitazone/incretine/exenatide/insulina). Si può in ogni caso prevedere anche l'aggiunta di terapia insulinica. Le nuove raccomandazioni sottolineano la mancanza di evidenze della superiorità di un farmaco rispetto ad un altro ad eccezione della metformina nei pazienti diabetici in sovrappeso. Infatti farmaci secretagoghi, metformina, glitazonici, inibitori DPP-4, analoghi del GLP-1, insulina si sono dimostrati ugualmente efficaci nel ridurre l'HbA1c. La scelta del farmaco dipende dalle caratteristiche individuali del paziente tenendo in considerazione i vantaggi e gli svantaggi delle singole classi farmacologiche. Le sulfoniluree e la repaglinide diminuiscono l'emoglobina glicata più velocemente con il maggior rischio tuttavia di ipoglicemia con conseguente possibile riduzione della compliance; si arriva pertanto più rapidamente al fallimento secondario. I glitazoni sono associati ad un rischio più elevato di scompenso cardiaco nei pazienti già a rischio per tale patologia, anche se consentono il mantenimento di un buon controllo della glicemia nel tempo. Le incretine e l'exenatide determinano un buon controllo metabolico, in associazione a metformina, senza incorrere nel rischio di ipoglicemie, ma la loro sicurezza ed efficacia a lungo termine è ancora sconosciuta. Inoltre, l'exenatide ha il vantaggio di ridurre il peso corporeo, ma potrebbe essere svantaggiosa in termini di disturbi gastrointestinali e di modalità di somministrazione.

Figura 3. Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2

In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che dovrà accompagnare sempre, se tollerata e non controindicata, ogni altro farmaco, alla dose di almeno 2 g die. Se fallisce la metformina, aggiungere un secondo o anche un terzo farmaco secondo lo schema indicato, valutando comunque la possibilità di inserire una terapia insulinica, anche temporaneamente. Sebbene un approccio fisiopatologico nella scelta del farmaco da associare alla metformina appaia il più razionale, non esiste alcuna evidenza che lo stesso sia maggiormente efficace o indicato. Al contrario, i possibili effetti collaterali dei farmaci sono noti e dimostrati e devono essere considerati nella scelta terapeutica.



PRINCIPALI RCT

L'importanza di prendere in considerazione i trial clinici come strumenti per definire strategie terapeutiche sta assumendo particolare rilievo anche e soprattutto alla luce di 2 recenti studi: l'ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (6) e l'ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) (7).

L'ipotesi di partenza, in entrambi gli studi, era che l'impiego di più farmaci potesse permettere un maggiore controllo della glicemia in pazienti affetti da DM2.

Tuttavia, questi studi, che hanno impiegato differenti strategie farmacologiche, hanno evidenziato come il raggiungimento di uno stretto controllo glicemico non riduca il rischio di complicanze macrovascolari.

Inoltre lo studio **ACCORD** è stato interrotto anticipatamente (18 mesi prima della fine programmata), dal National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) per un eccesso di morti (prevalentemente per causa cardiovascolare) nel gruppo di diabetici trattati con una terapia ipoglicemizzante intensiva. Nello studio i pazienti sono stati trattati o intensivamente con un obiettivo di HbA_{1c} <6% (ma è stato effettivamente ottenuto in media 6,4%), o con un obiettivo standard di HbA_{1c} tra 7 e 7,9% (effettivamente ottenuto in media 7,5%). Potevano essere usati tutti i farmaci ritenuti opportuni allo scopo (metformina, tiazolidinedioni, acarbiosio, insulina, exenatide, sulfaniluree). I pazienti in trattamento intensivo hanno ricevuto più insulina e antidiabetici orali, ma la differenza maggiore ha riguardato i tiazolidinedioni: 92% di questi pazienti li ha usati, contro il 58% dell'altro gruppo.

Dopo circa 3,5 anni la componente glicemica del RCT è stata interrotta perché l'end point primario composito (morte CV, infarto del miocardio o ictus non fatale) non differiva in modo significativo, ma la mortalità era significativamente maggiore nel gruppo con trattamento intensivo: 5% contro 4% nel gruppo con trattamento standard. Il trattamento intensivo ha dato 1 morto in più ogni 95 pazienti (NNH=95 per 3,5 anni). Sono stati più frequenti anche aumento di peso > 10 Kg (28% vs 14%) ed episodi di ipoglicemia (10,5% vs 3,5%, NNH=15), benché fossero stati esclusi dal RCT pazienti che avevano avuto un recente o frequenti episodi di seria ipoglicemia. Queste differenze tuttavia non giustificavano l'eccesso di mortalità osservato nel braccio intensivo. Nell'analisi per sottogruppi inoltre, i pazienti nel gruppo intensivo che non avevano avuto un pregresso evento cardiovascolare o i cui valori di HbA_{1c} erano inferiori a 8% avevano avuto molti meno eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti ad alto rischio. Lo studio prevedeva anche altri bracci in cui venivano studiati gli effetti del trattamento ipotensivo e ipocolesterolemizzante, bracci che invece sono stati portati a termine (8), e tutti i pazienti sono

stati trattati con obiettivi tra 7 e 7,9% di HbA_{1c}. I risultati di altri trial supportano le conclusioni dello studio ACCORD. Nello studio ADVANCE l'end point primario era di tipo composito, costituito da eventi macrovascolari maggiori (decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale) ed eventi microvascolari (insorgenza o peggioramento di nefropatia o retinopatia),.

Dopo una media di 5 anni di follow-up, l'emoglobina glicata presentava valori inferiori nel braccio sottoposto a trattamento intensivo (caratterizzato dalla somministrazione di glicazide a rilascio modificato in associazione ad altri farmaci necessari al raggiungimento di valori di emoglobina glicata = 6,5%) rispetto al braccio a terapia standard (6,5% vs 7,3%).

Il trattamento intensivo ha ridotto l'incidenza, non in maniera clinicamente significativa, di eventi micro- e macrovascolari combinati (18,1% vs 20,0% del braccio standard; HR 0,90; 0,82-0,98; p=0,01) e degli eventi microvascolari maggiori (9,4% vs 10,9%; HR 0,86; 0,77-0,97; p=0,01), soprattutto l'incidenza di nefropatia (4,1% vs 5,2%; HR 0,79; 0,66-0,93; p=0,006), senza significativi effetti sulla retinopatia (p=0,50).

Un effetto significativo non è stato riscontrato neanche per quanto riguarda gli eventi macrovascolari maggiori (HR 0,94; 0,84-1,06; p=0,32), decesso per cause cardiovascolari (HR 0,88; 0,74-1,04; p=0,12) o per tutte le cause (HR 0,93; 0,83-1,06; p=0,28). Sotto-analisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso per i soggetti di età <65 anni e senza pregressi eventi cardiovascolari. Episodi di grave ipoglicemia sono stati riscontrati più spesso nel braccio sottoposto a trattamento intensivo rispetto a quello standard (2,7% vs 1,5%; HR 1,86; 1,42-2,40; p<0,001).

Entrambi i trial hanno mostrato che il conseguimento di livelli di HbA_{1c} inferiori a quelli al momento raccomandati non hanno un effetto benefico sulla malattia cardiovascolare. Le raccomandazioni attuali suggeriscono l'adozione di obiettivi "personalizzati" per tipologie di pazienti, in base alla comorbilità, alla aspettativa di vita, alla durata del diabete e al rischio di ipoglicemia.

L'ADVANCE e l'ACCORD non intaccano quindi la validità delle linee guida attuali né sminuiscono l'importanza del controllo glicemico.

Il target più appropriato per l'emoglobina glicosilata dovrebbe rimanere pari al 7%, sebbene target più bassi potrebbero essere appropriati quando l'obiettivo è la prevenzione primaria di patologie macrovascolari. Quando si vogliono raggiungere valori inferiori al 7%, sarebbe opportuna una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Successivamente è stato pubblicato lo studio **VADT** (Veterans Affairs Diabetes Trial) (9) che dimostra, ancora una volta, come il controllo aggressivo della glicemia sia poco utile nel DM2 di vecchia data.

Nello studio VADT i pazienti (età media 60 anni) hanno ricevuto rosiglitazone + metformina o glimepiride, a dosi massime se randomizzati a trattamento intensivo, o a metà dose se assegnati a trattamento standard. In caso di riduzione della glicata a valori < 6% con trattamento intensivo o a < 9% con trattamento standard veniva aggiunta insulina.

L'end point primario era la comparsa di un primo evento cardiovascolare.

La HbA_{1c} si è stabilizzata attorno a valori di 8,4% nel gruppo "controllo standard" e 6,9% nel gruppo "controllo intensivo".

Dopo un follow-up mediano di 5,6 anni, la differenza di eventi cardiovascolari tra i due gruppi non era significativa (HR per il gruppo in terapia intensiva 0,88; 0,74-1,05; p = 0,14), così come quella relativa alla mortalità complessiva (HR 1,07; 0,81-1,42; p=0,62).

Non differivano inoltre le stime relative alle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia).

Gli eventi avversi, in primis l'ipoglicemia, si sono manifestati nel 17,6% del gruppo "controllo standard" e nel 24,1% del gruppo "controllo intensivo". Il dato più importante emerso dallo studio è che l'ipoglicemia severa è risultata un importante predittore di eventi cardiovascolari (HR=2,062; IC95% 1,132-3,756; p=0,018). In termini di forza predittiva, l'ipoglicemia grave è stata seconda solo a un precedente evento cardiovascolare.

Gli autori concludono che, in diabetici tipo 2 poco controllati, una terapia ipoglicemizzante aggressiva non riduce gli eventi cardiovascolari maggiori, i decessi o le complicanze microvascolari. Analisi post hoc hanno evidenziato che coloro che ricevevano un beneficio dal trattamento intensivo erano i soggetti con una durata di malattia <12 anni, a differenza dei pazienti a maggior durata di diabete in cui non si osservava alcun beneficio.

È bene tuttavia sottolineare le differenze di disegno sperimentale che vi sono tra i diversi studi. I soggetti reclutati nello studio ADVANCE avevano una più breve storia di malattia diabetica e livelli di HbA_{1c} inferiori all'ingresso dello studio. Negli studi ACCORD e VADT i livelli glicemici del gruppo a trattamento intensivo dello studio ACCORD sono diminuiti in modo repentino: i valori di HbA_{1c} sono diminuiti infatti dell'1,4% nei primi 4 mesi nell'ACCORD e del 2,4% nel VADT. Al contrario, nel gruppo intensivo dello studio ADVANCE i livelli glicemici sono diminuiti molto gradualmente: 0,5% nei primi 6 mesi, 0,6% a 12 mesi. Se la rapidità con cui i livelli glicemici sono diminuiti abbia avuto un impatto sul rischio cardiovascolare dovrà essere valutata in ulteriori studi. Sebbene in tutti gli studi sia stata

utilizzata una strategia terapeutica aggressiva per il raggiungimento degli obiettivi glicemici, i farmaci prescritti sono stati sostanzialmente diversi. Nello studio ACCORD, il trattamento intensivo ha fatto ricorso alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, a un maggior uso di glitazoni e di terapia insulinica multiniettiva. Tuttavia, le differenze nell'uso dei farmaci ipoglicemizzanti nello studio ACCORD non ha fornito spiegazioni plausibili sull'eccesso di mortalità riscontrato. Infine, i pazienti randomizzati al gruppo di trattamento intensivo dello studio ACCORD hanno incrementato il loro peso in modo più rilevante rispetto ai pazienti del gruppo intensivo dello studio ADVANCE (un aumento superiore di 10 Kg è stato evidenziato in circa il 27% dei pazienti). Inoltre, sia nello studio ACCORD sia nel VADT sono state registrate un maggior numero di ipoglicemie severe nel gruppo in trattamento intensivo (circa 16% nell'ACORD e 21% nel VADT) rispetto al 3% osservato nello studio ADVANCE. È possibile, pertanto, ipotizzare che la maggiore frequenza di mortalità totale nello studio ACCORD sia attribuibile a un complessivo trattamento troppo aggressivo, piuttosto che al valore di HbA_{1c} raggiunto, che ha condotto, insieme a un aumento del peso corporeo, a un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare.

Il primo RCT usato per giustificare un obiettivo di HbA_{1c} < 7% è stato l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (10). Nel corso di questo studio clinico, il più grande sul diabete finora realizzato, durato 20 anni, condotto su oltre 5.000 pazienti con DM2 in 23 centri clinici in Inghilterra, Irlanda del Nord ed in Scozia, i pazienti che avevano ricevuto terapia intensiva per il controllo della glicemia hanno mostrato un minor rischio di complicanze microvascolari, rispetto a quanti erano stati sottoposti a terapia dietetica convenzionale.

Nel 2009 sono stati pubblicati i risultati dello studio osservazionale post-trial, condotto in 3.277 pazienti dello studio UKPDS nei 10 anni successivi dalla chiusura dell'originale (11) allo scopo di determinare se il miglioramento nel controllo della glicemia fosse duraturo e se tale terapia avesse effetti a lungo termine sugli esiti macrovascolari. A tali pazienti è stato chiesto di sottoporsi a esami annuali presso cliniche partecipanti allo studio UKPDS, ma non è stato fatto alcun tentativo affinché i pazienti continuassero ad assumere le terapie assegnate in precedenza. Le differenze tra i due gruppi relative ai livelli di HbA_{1c} si sono annullate nel corso del primo anno. Nel gruppo sulfonilurea - insulina, le riduzioni relative del rischio per ciascun end point correlato al diabete (9%, P = 0,04) e alla malattia microvascolare (24%, P = 0,001) sono state mantenute fino a 10 anni; riduzioni del rischio di infarto miocardico (15%, P = 0,01) e morte per ogni tipo di causa (13%, P = 0,007) sono emerse nel corso del tempo.

Nel gruppo metformina, significative riduzioni del rischio sono state mantenute per ciascun end point correlato al diabete (21%, $P = 0.01$), per l'infarto miocardico (33%, $P = 0.005$) e per la morte per qualsiasi causa (27%, $P = 0.002$).

In conclusione, nonostante una perdita precoce delle differenze glicemiche, è stata osservata nel corso del monitoraggio di 10 anni dopo la conclusione dello studio, una riduzione continua del rischio microvascolare, e riduzioni del rischio emergente di infarto miocardico e di morte per qualsiasi causa. Nei pazienti in sovrappeso è risultato evidente il beneficio costante dopo trattamento con metformina.

Figura 4.- “Meglio vivere un po’ zuccherati che morire ipoglicemici”



© Alain Savino - La Revue Prescrire 2008; 28: 285.

In conclusione, è necessario rimarcare come gli studi ACCORD, ADVANCE e VADT siano stati condotti in soggetti con diabete di lunga durata e con patologia cardiovascolare o comunque fattori di rischio cardiovascolare multipli. Tuttavia, analisi di sottogruppi hanno permesso di stabilire che un trattamento ipoglicemizzante aggressivo risulta particolarmente efficace nelle prime fasi di malattia, subito dopo la diagnosi di DM2, in discreto controllo metabolico e senza precedenti anamnestici di malattie cardiovascolari, fino all'ottenimento di valori glicemici vicini alla normalità e di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 7%, valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari.

L'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD suggerisce che **il trattamento intensivo potrebbe essere dannoso in alcune categorie di pazienti, in particolare nei soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, storia clinica di gravi ipoglicemie e pregressi eventi cardiovascolari. Non è detto quindi che trattamenti glicemici intensivi riducano nei soggetti diabetici la mortalità e gli eventi cardiovascolari.** “Meglio vivere un po’ zuccherati

che morire ipoglicemici” è quindi il messaggio chiave che appare in una vignetta della rivista di informazione indipendente sui farmaci in lingua francese Prescrire (Figura 4)

IL CAPITOLO DELLE INCRETINE

Nella Tabella I sono riportati i nuovi ipoglicemizzanti orali. Si tratta di exenatide, sitagliptin, vildagliptin, liraglutide e saxagliptin farmaci che agiscono a livello del sistema ormonale delle incretine. Le incretine, tra cui il peptide-1 glucagone simile (GLP-1) e il peptide insulinotropo glucosio-dipendente (GIP), sono ormoni endogeni coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le concentrazioni plasmatiche di GIP e GLP-1 sono basse durante il digiuno ma aumentano entro pochi minuti dall'ingestione di cibo. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP stimolano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas e riducono la secrezione del glucagone, con conseguente diminuzione della glicemia. GIP e GLP-1 sono rapidamente degradati a livello ematico dall'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DDP-4) e quindi hanno un impiego terapeutico limitato; inoltre, nel DM2 la liberazione dell'incrèina in seguito all'ingestione di cibo è attenuata. Per questi motivi sono stati sviluppati farmaci volti ad aumentare l'attività incretinica, mimando l'azione di GIP e GLP-1 come exenatide e liraglutide (agonisti del GLP-1) resistenti alla degradazione da parte del DDP-4, oppure inibendo il DDP-4 (come le gliptine sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin). Nella Tabella I e nella Tabella II sono riportate rispettivamente le confezioni presenti in commercio e le indicazioni registrate.

Per exenatide, l'indicazione registrata ne limita l'impiego in seconda linea come alternativa all'insulina, dopo fallimento di metformina + sulfanilurea.

Nei 3 studi di non inferiorità vs insulina (glargine o aspart) (12,13,14), exenatide ha dimostrato di avere la stessa efficacia nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico prefissato che, in tutti gli studi, consisteva nel raggiungimento di una concentrazione di $HbA_{1c} \leq 7\%$, idonea a ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari.

Rispetto all'insulina, exenatide determina una riduzione del peso corporeo che però sembra indipendente dalla maggiore incidenza di nausea, che si manifesta nel 50% dei trattati. Questo calo ponderale potrebbe rappresentare un vantaggio nei pazienti diabetici in soprappeso o obesi mentre negli altri la terapia insulinica rappresenta ancora la migliore opzione terapeutica vista la non disponibilità, ad oggi, di dati certi sulla sicurezza a lungo termine del farmaco.

L'exenatide nel corso di trial clinici si è dimostrato in grado di ridurre l'emoglobina glicata fino all'1% ed il peso di circa 2 Kg. I principali svantaggi sono determinati dal fatto che richiede la somministrazione parenterale e dall'incidenza di effetti gastrointestinali, soprattutto nausea.

Tabella I.- Incretine: confezioni presenti in commercio

Specialità	Principio attivo	Ditta farmaceutica	Confezioni	AIC	Prezzo in euro*
JANUVIA	SITAGLIPTIN	Merck sharp & dohme	28 cpr 100 mg	037793142	65.62
XELEVIA	SITAGLIPTIN	Ist. Gentili	28 cpr 100 mg	037794144	65.62
TESAVEL	SITAGLIPTIN	Addenda Pharma	28 cpr 100 mg	038448142	65.62
JANUMET	SITAGLIPTIN/ METFORMINA	Merck sharp & dohme	56 cpr 50 mg + 1000 mg 56 cpr 50 mg + 850 mg	038672109 038672034	65.62 65.62
VELMETIA	SITAGLIPTIN/ METFORMINA	Ist. Gentili	56 cpr 50 mg + 1000 mg 56 cpr 50 mg + 850 mg	038678102 038678037	65.62 65.62
EFFICIB	SITAGLIPTIN/ METFORMINA	Addenda Pharma	56 cpr 50 mg + 1000 mg 56 cpr 50 mg + 850 mg	038773103 038773038	65.62 65.62
GALVUS	VILDAGLIPTIN	Novartis Farma	56 cpr 50 mg	038144059	65.62
EUCREAS	VILDAGLIPTIN/ METFORMINA	Novartis Farma	60 cpr 50 mg + 1000 mg 60 cpr 50 mg + 850 mg	038252096 038252033	70.31 70.31
BYETTA	EXENATIDE	Eli lilly	1 pen 1,2 ml 5 mcg 1 pen 2,4 ml 10 mcg	037568019 037568033	141.11 141.11
VICTOZA	LIRAGLUTIDE	Novo Nordisk	2 pen 3ml 6 mg/ml	039365010	146.06
ONGLYZA	SAXAGLIPTIN	Bristol myers Squibb Srl	14 cpr 5 mg	039453028	65.16

*Prezzi aggiornati a ottobre 2010 derivati dalla banca dati FarmaDati

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati, in particolare, casi di pancreatite acuta che hanno portato negli USA, e potrebbero portare presto anche in Europa, alla diffusione di uno specifico alert. Più precisamente, nella nota informativa diffusa dalla Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (15) e rivolta ai sanitari, si invitava a sospendere il farmaco nel caso in cui si sospettasse una pancreatite.

La liraglutide come exenatide è un agonista del GLP-1. Si tratta di una forma modificata del GPL-1 umano avente un'elevata omologia con il GLP-1 nativo. Un insieme di studi di fase III definiti con l'acronimo LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di liraglutide in monoterapia (LEAD-3) (16) e in duplice terapia con metformina (LEAD-2) (17) e sulfaniurea (LEAD-1) (18) o triplice terapia (LEAD 4 e 5) (19, 20). Inoltre si è voluto anche effettuare un confronto diretto della monosomministrazione

giornaliera con liraglutide rispetto alla doppia somministrazione di exenatide (LEAD-6) (21). Gli studi clinici registrativi hanno mostrato l'efficacia della liraglutide nel ridurre i valori di emoglobina glicata ed il decremento dei livelli di glucosio postprandiale e a digiuno ne supportano l'efficacia, tuttavia per l'indicazione in monoterapia non è stato effettuato un confronto con metformina (il CHMP ha, quindi, rigettato la richiesta di autorizzazione per l'indicazione "in monoterapia nei soggetti che non tollerano la metformina") (22).

Tabella II.- Incretine: indicazioni registrate

Principio attivo	Indicazioni terapeutiche	Dosaggio
SITAGLIPTIN	<p>Per pazienti con diabete mellito 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In associazione con metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia. - In associazione con una sulfonilurea quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. - In associazione con una sulfonilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi farmaci non forniscono un controllo adeguato della glicemia - un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (es., un tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPARγ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPARγ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia. - in monoterapia in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. - in triplice terapia orale in associazione con un agonista PPARγ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPARγ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi farmaci non forniscono un controllo adeguato della glicemia. - terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio più un dosaggio stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia. 	<p>La dose giornaliera è di 100 mg/die, indipendentemente dai pasti; il dosaggio di metformina o del tiazolidinedione deve essere mantenuto e sitagliptin deve essere somministrato in concomitanza.</p>
VILDAGLIPTIN	<p>Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in duplice terapia orale in associazione a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia; - una sulfonilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfonilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza; - un tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione. 	<p>Nei pazienti adulti, la dose giornaliera raccomandata di vildagliptin è:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se associato a metformina o un tiazolidinedione, una compressa al mattino e una alla sera; - se associato a una sulfonilurea, una compressa al mattino. <p>La dose giornaliera di vildagliptin non deve superare le due compresse (100 mg) e può essere assunta indipendentemente dai pasti.</p>

SITAGLIPTIN/ METFORMINA	<p>Per i pazienti con diabete mellito di tipo 2 è indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina. - in associazione con una sulfonilurea in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea. - in triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina e di un agonista PPARγ. - terapia aggiuntiva all'insulina (es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando un dosaggio stabile di insulina e metformina da solo non fornisce un adeguato controllo glicemico. 	<p>Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con metformina da sola, il dosaggio iniziale dell'associazione deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno più metformina a dosaggio invariato.</p> <p>Per i pazienti che passano da un regime di associazione con sitagliptin e metformina, la terapia con l'associazione deve essere iniziata mantenendo invariato il dosaggio di sitagliptin e metformina.</p> <p>Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con il dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea, la dose deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando è usato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessario un dosaggio più basso della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia.</p>
VILDAGLIPTIN/ METFORMINA	Indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la somministrazione delle dosi massime tollerate della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate.	In base alla dose di metformina correntemente assunta dal paziente, la terapia con l'associazione può iniziare sia con la compressa da 50 mg/850 mg che con la compressa da 50 mg/1000 mg da assumere due volte al giorno, una compressa al mattino e l'altra alla sera. La dose giornaliera raccomandata è di 100 mg di vildagliptin più 2000 mg di metformina cloridrato. Non c'è esperienza clinica sull'uso di vildagliptin e metformina in triplice associazione con altre sostanze antidiabetiche.
EXENATIDE	Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o sulfanilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.	La dose iniziale è di 5 mcg/2 volte/die, per almeno un mese, per via sottocutanea entro i 60 minuti precedenti la colazione e la cena; il dosaggio può essere aumentato a 10 mcg/2 volte/die.
LIRAGLUTIDE	<p>Trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico:</p> <p>In combinazione con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia. <p>In combinazione con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci. 	<p>La dose iniziale è di 0,6 mg di liraglutide al giorno. Dopo almeno una settimana, la dose deve essere aumentata a 1,2 mg, in base alla risposta clinica, dopo almeno una ulteriore settimana, la dose può essere aumentata a 1,8 mg per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 1,8 mg al giorno.</p> <p>Liraglutide può essere aggiunta alla terapia in atto a base di metformina oppure a base di metformina e tiazolidindione in combinazione. La dose di metformina e tiazolidindione può essere mantenuta senza variazioni.</p> <p>Liraglutide può essere aggiunta alla terapia in atto a base di sulfanilurea oppure a base di metformina e sulfanilurea in combinazione. Quando Victoza viene aggiunto alla terapia con sulfanilurea, è necessario considerare una riduzione della dose di sulfanilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia.</p> <p>Non è necessario automonitorare la glicemia per aggiustare la dose di liraglutide. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con liraglutide in combinazione con una sulfanilurea, l'automonitoraggio della glicemia può diventare necessario per correggere la dose della sulfanilurea.</p>

SAXAGLIPTIN	<p>Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)</p> <p>Indicato in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:</p> <p>in associazione con metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia;</p> <p>in associazione con una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina;</p> <p>in associazione con un tiazolidinedione, quando il tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione.</p>	<p>La dose raccomandata è di 5 mg una volta al giorno come terapia di associazione aggiuntiva con metformina, con un tiazolidinedione o con una sulfanilurea.</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di saxagliptin come triplice terapia orale, in combinazione con metformina e un tiazolidinedione o con metformina e una sulfanilurea, non sono state dimostrate.</p>
-------------	---	--

Il NICE ha ritenuto che gli studi sulla liraglutide fossero di buona qualità, anche se erano presenti limiti quali la breve durata, il numero relativamente piccolo di pazienti per ciascun gruppo, l'uso di endpoint surrogati e l'aver basato il calcolo del campione sull' endpoint surrogato piuttosto che sulla possibilità di evidenziare differenze negli eventi clinici. Dall'esame degli studi clinici inoltre emergono anche i possibili vantaggi della liraglutide rispetto all'insulina (la perdita di peso e la possibilità di assunzione indipendentemente dai pasti che hanno un effetto positivo sulla qualità della vita) ed alla exenatide (possibilità di un'unica somministrazione giornaliera piuttosto che due). Sarebbe stato senz'altro auspicabile alla luce del profilo di sicurezza dell'exenatide una maggiore durata degli studi allo scopo di evidenziare la sicurezza del trattamento a lungo termine (23).

Per quanto riguarda gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DDP-4), l'aggiunta di sitagliptin, vildagliptin o saxagliptin alla terapia base nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con un altro ipoglicemizzante orale, comporta solo una modesta riduzione dell' HbA_{1c} rispetto al placebo. Per il sitagliptin l'unico studio di confronto vs comparator attivo è un RCT di non inferiorità (24) che ha confermato appunto la non inferiorità di sitagliptin rispetto a una sulfanilurea (glipizide) nel migliorare il controllo glicemico in pazienti già trattati con metformina. Per il vildagliptin, invece, la non inferiorità in termini di riduzione di HbA_{1c} è stata dimostrata rispetto a pioglitazone (25). Sitagliptin e Vildagliptin determinano pertanto una riduzione di glicata sensibilmente inferiore ad exenatide (<1%); tuttavia non influenzano il peso corporeo ma non sono associati ad un eccesso di effetti gastrointestinali. Gli studi a supporto di saxagliptin sono 3 RCT di fase III (26), in doppio cieco, della durata di 24 settimane, nei quali saxagliptin in associazione a metformina (27), a glibenclamide (28) o a glitazoni (29) è stato confrontato a placebo. Un quarto RCTs, di non inferiorità, di 18 settimane, non pubblicato, ha valutato l'efficacia comparativa tra saxagliptin e sitagliptin (26). I 3 RCT (27-29) a supporto

della sua efficacia, hanno confrontato saxagliptin vs placebo in pazienti già in monoterapia con metformina (n=743), con glibenclamide (n=768) o con glitazoni (n=565). Pur essendo stata dimostrata una differenza statisticamente significativa rispetto a placebo nella riduzione di HbA1c (endpoint primario), l'effetto di saxagliptin appare modesto (30). L'unico studio vs un'altra gliptina, non pubblicato, di 18 settimane (n=710), ha mostrato la non inferiorità di saxagliptin rispetto a sitagliptin, associati a metformina (26). Meritano ulteriori studi, come raccomandato da FDA ed EMA, il profilo di rischio cardiovascolare (26,30).

Per quanto riguarda la sicurezza degli inibitori dell'enzima DDP-4 è importante sottolineare che gli studi pubblicati non hanno valutato gli effetti di questi farmaci sul sistema immunitario. Esiste, infatti, un rischio teorico di alterazione della funzione immunitaria legato alla degradazione, da parte dell'enzima DDP-4, di molti altri ormoni peptidici tra cui i neuropeptidi e le citochine nonché all'espressione dello stesso enzima nei linfociti.

Nella valutazione finale dei dati bisogna mettere in evidenza che in molti studi non è stata adottata una vera analisi ITT (intention to treat), cioè su tutti i pazienti randomizzati, e questo può aver sovrastimato l'efficacia ipoglicemizzante; infatti, il numero dei pazienti che hanno abbandonato gli studi è stata relativamente elevata, del 19% negli studi con exenatide, del 20% con sitagliptin e del 16% con vildagliptin, principalmente a causa della nausea nei gruppi trattati con exenatide e del mancato controllo della glicemia nei gruppi assegnati al placebo (31).

Uno studio (32) ha valutato l'effetto di exenatide e di sitagliptin sulla glicemia postprandiale e sull'introito calorico in pazienti affetti da DM2 in trattamento con metformina. I pazienti hanno ricevuto exenatide (5 mcg bid per una settimana, poi 10 mcg bid per una settimana) o sitagliptin (100 mg/die) per due settimane. Dopo due settimane i pazienti che ricevevano exenatide sono stati trattati con sitagliptin e viceversa. Dopo due settimane di terapia si è osservata una maggiore efficacia di exenatide rispetto a sitagliptin nella riduzione della glicemia postprandiale (133 ± 6 mg/dL vs 208 ± 6 mg/dL, $p < 0.0001$) e nella riduzione dell'apporto calorico (-134 ± 97 kcal vs $+130 \pm 97$ kcal, $p = 0.0227$).

Entrambe le classi potrebbero pertanto rappresentare una valida alternativa ai farmaci ipoglicemizzanti già noti, con minore incidenza di ipoglicemie e possibilità di migliorare anche la funzionalità della β -cellula.

Per concludere, sulla base dei dati attualmente disponibili, non si può raccomandare l'utilizzo routinario di questi farmaci che risultano tuttavia utili in alcune situazioni individuali.

L'exenatide e liraglutide possono rappresentare un'alternativa all'insulina, poiché a differenza di quest'ultima non causano un aumento di peso ed ipoglicemie. La perdita di peso nei pazienti

trattati con gli agonisti GLP-1 tende ad essere maggiore in quelli che hanno manifestato più frequentemente nausea e vomito, effetti indesiderati che rappresentano la principale causa di interruzione del trattamento; è stata tuttavia osservata una diminuzione di peso anche in soggetti in cui non si erano manifestati effetti gastrointestinali. I costi per questi farmaci sono tuttavia molto più elevati rispetto alla terapia insulinica.

Per sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin, invece, ci sono scarse evidenze a favore di questi farmaci rispetto agli altri ipoglicemizzanti. Inoltre occorre evidenziare che questi farmaci pur essendo innovativi dal punto di vista del meccanismo d'azione, non hanno ancora dimostrato una superiorità di efficacia rispetto alle alternative già disponibili e consolidate nella terapia del DM2, né sono disponibili dati sulla morbilità e mortalità cardiovascolare e mancano dati sulla sicurezza a lungo termine.

La mancanza di evidenze sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine porta a suggerire l'uso di questi farmaci in pazienti ad alto rischio di ipoglicemie o in coloro in cui un aumento di peso potrebbe essere particolarmente dannoso.

GLITAZONI E SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

Nel 2007 una metanalisi di 42 studi clinici randomizzati (33), che avevano confrontato il rosiglitazone con la terapia di controllo, condotti per almeno 24 settimane, su un totale di 27.843 pazienti, ha evidenziato un incremento della probabilità di infarto del miocardio con il rosiglitazone (86 infarti vs 72 nel gruppo di controllo, OR= 1,43 95% IC 1,03-1,98; p=0,03). Non sono stati rilevati incrementi significativi della mortalità cardiovascolare (OR=1,64 95% IC 0,98-2,74 p=0,06). Tuttavia, lo studio presentava dei limiti, tra cui l'utilizzo di dati relativi a studi condotti con popolazioni diverse e l'inclusione di studi condotti per sole 24 settimane. Anche l'approccio metanalitico utilizzato è stato criticato e i dati sono stati sottoposti ad una rianalisi. Questo ha consentito di concludere che il "rischio di infarto del miocardio e di decesso per malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici trattati con rosiglitazone è incerto"(34).

Sono stati recentemente pubblicati i risultati conclusivi dello studio **RECORD** (1). Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto, di non inferiorità, nel quale sono stati arruolati 4447 pazienti con DM2 che avevano un controllo glicemico inadeguato durante trattamento con metformina o sulfonilurea. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosiglitazone in associazione al loro regime precedente oppure una combinazione di metformina e sulfonilurea. L'end-point primario dello studio era l'incidenza di ospedalizzazione cardiovascolare o la morte cardiovascolare che non è stata statisticamente differente tra il gruppo in trattamento con rosiglitazone e il gruppo di controllo (HR=0,99, 95% CI 0,85-1,16)(20). I dati confermano l'aumento, nel gruppo trattato

con rosiglitazone, del rischio di scompenso cardiaco (HR 2,10; IC 95% 1,35–3,27) e di fratture soprattutto nelle donne. I risultati relativi al rischio di infarto del miocardio (HR 1,14; IC 95% 0,80–1,63) non possono tuttavia essere considerati conclusivi a causa dei limiti dello studio stesso. In particolare il tasso di eventi cardiovascolari è stato molto più basso di quello previsto.

Alla luce di questi dati l'EMEA (ora EMA) ha raccomandato nel 2008 l'aggiornamento delle informazioni del prodotto per i farmaci antidiabetici contenenti rosiglitazone, aggiungendo sull'RCP una nuova avvertenza sull'uso del rosiglitazone in pazienti con cardiomiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica per i quali il suo uso non è raccomandato ed una nuova in pazienti con sindrome coronarica acuta (angina o alcuni tipi di infarto miocardio), poiché il farmaco non è stato valutato in studi clinici controllati in questo gruppo di pazienti.

Un recente update della metanalisi di Nissen e coll, che già nel 2007, aveva suscitato polemiche (35), ha riaperto i riflettori sulla sicurezza cardiovascolare del rosiglitazone, portando le agenzie regolatorie internazionali a revisionare i dati di sicurezza dei medicinali a base di tale molecola. Il processo di revisione, conclusosi a settembre 2010 ha portato l'EMA a stabilire che non vi è più sufficiente evidenza a sostenere una prevalenza dei benefici sui rischi, e raccomandato che tutte le Agenzie Nazionali del Farmaco provvedano alla sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutte le specialità contenenti rosiglitazone. La sospensione rimarrà attiva fin quando il detentore dell'autorizzazione alla commercializzazione non sarà in grado di fornire dati scientifici convincenti per identificare gruppi di pazienti in cui i benefici del rosiglitazone superino i rischi connessi alla sua assunzione. Con tempestività, nella stessa data, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto il divieto di vendita in Italia di tutte le specialità medicinali contenenti rosiglitazone (Avandia®, Avandamet® e Avaglim®). La FDA americana, al contrario dell'EMA, al momento non ha deciso il ritiro del farmaco dal mercato, ma ne ha aumentato notevolmente le restrizioni per l'utilizzo (36).

Vi sono comunque dei quesiti non ancora risolti, tra cui quello se pioglitazone, farmaco approvato della stessa classe, abbia minori, uguali o maggiori rischi del rosiglitazone. Numerose evidenze farebbero supporre che non si tratta di un effetto di classe.

Una metanalisi di 19 studi randomizzati, controllati e in doppio cieco, di durata compresa tra 4 mesi e 3,5 anni, condotti su un totale di 16.390 pazienti affetti da DM2, ha evidenziato una riduzione dell'esito primario composito formato da decesso, infarto del miocardio o ictus, con pioglitazone rispetto al controllo (placebo o farmaco attivo di confronto) (4,4% vs 5,7%, HR 0,82, 95% IC 0,72-0,94; p=0,005) (37).

Un'altra metanalisi ha incluso i dati relativi a 7 studi randomizzati, controllati e in doppio cieco che hanno valutato pioglitazone (2 studi) o rosiglitazone (5 studi) che avevano come esito la

mortalità cardiovascolare e l'insufficienza cardiaca congestizia (38). Gli studi sono stati condotti su un totale di 20.191 pazienti con una condizione pre-diabetica o affetti da DM2. Paragonati ai controlli, i pazienti trattati con glitazoni hanno mostrato una maggiore probabilità di sviluppare un'insufficienza cardiaca congestizia (RR 1,72, 95% IC 1,21-2,42; p=0,002), ma senza differenze significative riguardo la mortalità cardiovascolare. Come il rosiglitazone quindi anche il pioglitazone è controindicato nei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca.

Questi risultati sarebbero in parte confermati da due studi osservazionali che hanno confrontato gli esiti cardiovascolari in due coorti di pazienti che assumevano rosiglitazone e pioglitazone rispettivamente. Il primo ha preso in esame una coorte di 28.361 pazienti statunitensi di età superiore ai 65 anni, partecipanti al sistema sanitario Medicare, ed affette da diabete mellito. (39). Dallo studio è emerso che i pazienti che hanno iniziato ad assumere il rosiglitazone presentavano un aumentato rischio di mortalità per qualsiasi causa e di insufficienza cardiaca congestizia, rispetto ai pazienti che avevano iniziato la terapia con pioglitazone.

Il secondo è uno studio retrospettivo, condotto dai ricercatori dell'“Imperial College London” in Gran Bretagna con l'obiettivo di verificare il rischio di infarto miocardico, insufficienza cardiaca e di mortalità per qualsiasi causa, associato ai farmaci antidiabetici. La popolazione analizzata è stata pari a 91.521 pazienti. Lo studio ha mostrato un profilo di rischio relativamente non-favorevole per le sulfoniluree, rispetto alla metformina, per tutti gli outcome esaminati. Il pioglitazone è risultato associato a ridotta mortalità generale, rispetto alla metformina. Tra i tiazolidinedioni il rosiglitazone è risultato associato ad un più alto rischio del 34-41% di mortalità per qualsiasi causa (p=0.14 a p=0.01), anche se gli autori non escludono la possibilità di confondenti (40).

Nella Tabella III sono riportate le ultime comunicazioni riguardanti la farmacovigilanza relative all'utilizzo dei farmaci antidiabetici.

Tabella III.- Alert di farmacovigilanza emanati dalle agenzie regolatorie

Data	Specialità medicinale	Fonte	Motivazione
18-8-2008	BYETTA	Safety Alert - FDA	<p>Exenatide e pancreatite acuta</p> <p>Questa possibile associazione era già stata sollevata a ottobre 2007, quando l'FDA aveva ricevuto 30 segnalazioni di pancreatite acuta in pazienti trattati con questo farmaco e aveva ipotizzato che in alcuni casi ci potesse essere una relazione causale. I pazienti in terapia con exenatide devono essere messi in guardia e informati sui sintomi di comparsa di una pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Il consiglio, in questo caso, è avvisare proprio medico. Nel caso di comparsa di tali sintomi la terapia va sospesa e qualora si confermi la diagnosi di pancreatite acuta la terapia non va più ripresa.</p>
24-01-2008	AVANDIA® AVANDAMET® AVAGLIM®	Dear Doctor Letter AIFA	<p>Rosiglitazone – rischio cardiovascolare</p> <p>L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha raccomandato l'aggiornamento delle informazioni del prodotto per i medicinali antidiabetici contenenti rosiglitazone. Il CHMP raccomanda l'aggiunta di una nuova avvertenza sull'uso del rosiglitazone in pazienti con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica per i quali il suo uso non è raccomandato. Raccomanda inoltre l'aggiunta di una nuova controindicazione in pazienti con sindrome coronarica acuta, quale angina o alcuni tipi di infarto miocardico, poiché il medicinale non è stato valutato in studi clinici controllati in questo specifico gruppo di pazienti.</p>
23-07-2009	LANTUS	Comunicato EMA	<p>Insulina glargine e rischio oncologico</p> <p>Nel 2009, la pubblicazione di 4 studi osservazionali europei nei quali è stata valutata la sicurezza delle varie insuline ha posto all'attenzione della comunità scientifica e delle Agenzie Regolatorie la potenziale correlazione tra insulina glargine e l'aumentata incidenza di neoplasie, in particolare quella al seno. La plausibilità di questa ipotesi, valutata in studi clinici e preclinici, deve ancora essere confermata. A questo proposito, si attendono tra altri, i risultati dello studio ORIGIN che dovrebbe fornire delle risposte entro il 2012.</p>
25-09-2009	JANUVIA® JANUMET®	Safety Alert - FDA	<p>Sitagliptin (Januvia e Janumet) – pancreatite acuta</p> <p>L'FDA (Food and Drug Administration) sta compiendo una revisione della scheda tecnica di Januvia (Sitagliptin) e Janumet (Sitagliptin e Metformina) per includere l'informazione su possibile sviluppo di pancreatite acuta nei pazienti che fanno uso di questi farmaci. Sono stati segnalati 88 casi post-marketing di pancreatite acuta, tra cui 2 casi di pancreatite emorragica o necrotizzante nei pazienti trattati con Sitagliptin nel periodo ottobre 2006 e febbraio 2009. Sulla scheda tecnica di prodotto verrà riportato il possibile presentarsi di pancreatite acuta e di alcune forme gravi come la pancreatite emorragica o necrotizzante. I medici dovranno prestare attenzione ai segni e sintomi indicativi di sviluppo di pancreatite dopo aver iniziato il trattamento con Januvia e Janumet o dopo aver aumentato il dosaggio. In caso di sospetta pancreatite è necessario interrompere il trattamento con Januvia e Janumet. Sitagliptin non è stato studiato nei pazienti con una storia di pancreatite. Pertanto, non è noto se questi pazienti sono ad aumentato rischio di sviluppare pancreatite mentre sono in trattamento con Januvia e Janumet. Sitagliptin e l'associazione Sitagliptin e Metformina dovrebbero essere impiegati con cautela nei pazienti con una storia di pancreatite.</p>

02-11-2009	BYETTA®	Safety Alert - FDA	<p>Exenatide - problemi renali</p> <p>L'FDA (Food and Drug Administration) ha notificato ai medici prescrittori le revisioni introdotte nella scheda tecnica di Byetta (Exenatide) riguardo all'inclusione, in seguito alla vigilanza post-marketing, di segnalazioni di funzione renale alterata, incluso problemi renali acuti e insufficienza renale. L'FDA da aprile 2005 a ottobre 2008 ha ricevuto la segnalazione di 78 casi di alterata funzione renale nei pazienti che hanno fatto uso del farmaco Byetta per il diabete mellito di tipo 2.</p> <p>Alcuni casi sono riferiti a pazienti con preesistenti problemi renali o in pazienti con uno o più fattori di rischio. I cambiamenti in scheda tecnica comprendono le raccomandazioni già incluse nella scheda tecnica del prodotto in commercio in Italia ovvero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/ml) non è necessario un aggiustamento della dose di Byetta. • Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/ml), l'incremento di dose da 5 mcg a 10 mcg deve essere effettuato con cautela. • Byetta non è consigliato per l'uso in pazienti con una malattia renale in stadio terminale o con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). <p>È bene sottolineare però che nella gestione del paziente l'FDA chiede a tutti i medici di porre particolare attenzione nei pazienti in trattamento con Byetta per il possibile sviluppo di problemi renali.</p>
23-02-2010	AVANDIA	Safety Alert FDA	<p>Rosiglitazone – rischio cardiovascolare</p> <p>La FDA sta compiendo una revisione dei dati dello studio RECORD e degli altri studi osservazionali riguardanti la sicurezza cardiovascolare del rosiglitazone.</p> <p>Ad oggi l'FDA non ha assunto nessuna decisione o raccomandazione riguardante il farmaco Avandia nel trattamento del diabete di tipo 2. Una volta che l'FDA avrà completato l'analisi dei dati dello studio RECORD, i risultati verranno presentati al Meeting dell'Endocrinologic and Metabolic Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee nel luglio 2010. In quella sede il Panel degli Esperti valuterà il rapporto rischio-beneficio del Rosiglitazone. La FDA raccomanda ai medici di seguire le indicazioni contenute nella scheda tecnica; i pazienti dovrebbero continuare ad assumere il rosiglitazone a meno che il loro medico non abbia intenzione di interrompere la terapia. I pazienti che temono i possibili rischi associati al farmaco dovrebbero parlarne con il proprio medico.</p>
23-10-2010	AVANDIA AVANDAMET AVAGLIM	Comunicato EMA	<p>Rosiglitazone - rischio cardiovascolare</p> <p>L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha terminato la revisione del profilo benefici-rischi del farmaco per il diabete rosiglitazone, iniziata in data 9 Luglio 2010, concludendo che non vi è più sufficiente evidenza a sostenere una prevalenza dei benefici sui rischi. Pertanto, l'EMA ha raccomandato che tutte le Agenzie Nazionali del Farmaco provvedano alla sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutte le specialità mediche contenenti rosiglitazone.</p>
29-09-2010	AVANDIA AVANDAMET AVAGLIM	Dear Doctor Letter AIFA	<p>Rosiglitazone - rischio cardiovascolare</p> <p>In adeguamento alla decisione dell'EMA e CHMP, l'AIFA ha emanato una DDL fornendo le seguenti raccomandazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si raccomanda ai medici di non effettuare nessuna nuova o ripetuta prescrizione di medicinali contenenti rosiglitazone - Si raccomanda ai medici di riesaminare i pazienti attualmente in trattamento e di passare a idonei trattamenti alternativi - Si raccomanda ai farmacisti di rinviare i pazienti al medico curante per i consigli sul loro trattamento - Si raccomanda ai pazienti di rivolgersi al medico curante per parlare del loro trattamento e di non interrompere l'assunzione di rosiglitazone senza prima aver consultato il medico curante

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In Tabella IV sono riportate le caratteristiche principali di alcuni tra i più comuni farmaci impiegati nel trattamento del DM2, con un riferimento agli effetti ipoglicemizzanti, agli effetti avversi e al costo al pubblico di una terapia di un anno.

Dalla tabella appaiono evidenti i costi molto o estremamente più elevati dei nuovi farmaci antidiabetici per la cui prescrizione viene proposto, pertanto, uno schema ragionevole di comportamento che comprende i seguenti punti:

- 1) Prescrivere il farmaco nei soggetti in cui la dose massima di metformina (associata o meno ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali) non abbia ridotto la glicemoglobina al di sotto del 7%
- 2) Monitorizzare il reale beneficio del farmaco prescritto, misurando prima, e dopo ogni 2 -3 mesi, il livello di glicemoglobina raggiunto e mantenuto, che dovrebbe essere almeno dell'1% inferiore a quello di partenza, qualora non consentisse di raggiungere il target <7.0%
- 3) Sospendere il farmaco se, dopo 4 mesi dall'inizio del farmaco, il livello di glicemoglobina non soddisfa quanto stabilito al punto 2
- 4) Sospendere il farmaco se il paziente si comporta in modo incostante nel trattamento oppure non si sottopone al dosaggio della glicemoglobina ogni 2-3 mesi.

Il capitolo della prevenzione e dello stile di vita più salutare, alla portata della maggior parte delle persone che vogliono tutelare la propria salute, non è stato argomentato ma le cinque misure da adottare - di seguito elencate - rimangono sempre valide e sono risultate associate, ciascuna in modo forte e indipendente, alla protezione del diabete:

- una dieta discretamente ricca di fibre cereali, pesce, verdura, pochi acidi grassi saturi e trans/idrogenati;
- una soglia di consumo di alcol di due drink al giorno;
- una circonferenza vita ≤ 80 cm per le donne e ≤ 94 cm per gli uomini;
- fare almeno 1/2 ora al giorno di attività fisica moderata (tipo passeggiata di passo abbastanza svelto);
- non fumare/avere smesso.

Tabella IV – Effetto ipoglicemizzante e principali effetti avversi di alcuni farmaci per il diabete di tipo 2 (tratta e modificata da: Mariani G, Donzelli A. Pillola di buona pratica clinica/BPC n. 61-62.)

Farmaci	Dose giornaliera abituale	Effetto su HbA _{1c} in monoterapia ⁸	Costo*	Effetti avversi principali finora rilevati (€/anno)
Metformina generico	1500 – 2500 mg (in più dosi, ai pasti)	– 1,5	46	nausea, diarrea e dolori addominali; il rischio di acidosi lattica va molto ridimensionato
Glimepiride generico	2-4 mg	– 1,5	28	ipoglicemia (ancor di più con gliburide) e aumento di peso. Dubbi per il fatto che una iperinsulinemia endogena è associata a molti tumori
Glibenclamide o gliburide	5-20 mg ≥1 dose	– 1,5	36	
Gliclazide generico	80 mg 2 dosi	– 1,5	74	
Glipizide	10-20 mg ≥1 dose	– 1,5	103	
Repaglinide generico	1-4 mg (in 3 dosi, ai pasti)	– 1	104	ipoglicemia e aumento di peso (come per le sulfoniluree, ma molto meno studiata)
Pioglitazone	15-45 mg	≤ 1	480	scompenso cardiaco, edema periferico e maculare con minore acuità visiva, fratture, aumento di peso, disturbi epatici e biliari.
Rosiglitazone	4-8 mg (≥1 dose)	≤ 1	504	Sono cancerogeni in diverse specie animali (BIF 2007; 6:255). Infarto (?) con rosiglitazone
Acarbosio	50-100 mg (pasti)	0,5-0,8	73	dolori addominali, diarrea, flatulenza; aumenti transaminasi
Sitagliptin	100 mg	0,5-0,9	855	modesto aumento di peso, infezioni urinarie e respiratorie acute, depressione, cefalea, aumento di creatininemia. Dubbi su sicurezza a lungo termine, perché, oltre a incretine, DPP4 scinde altri peptidi (neuropeptidi, citochine...)
Vildagliptin	50 mg 1 o 2 dosi	0,5-0,9	427	come per sitagliptin; potenziale tossicità CV?
Saxagliptin	5 mg	0,7-0,8	849	come per sitagliptin;
Exenatide	10 µg (prima di colazione e cena)	0,6	1.716	nausea, vomito e diarrea; pancreatite acuta
Liraglutide	1,2 mg	0,8	1.777	nausea, vomito e diarrea; cefalee
Insulina NPH umana (azione intermedia)	flacone 10 ml cartucce 3 ml 1 o 2 dosi	≥ 2,5	177 401	Ipoglicemia e aumento di peso; maggiori data sulla sicurezza a lungo termine rispetto a insuline più recenti
Insulina glargine (azione prolungata)	flacone 10 ml	≥ 2,5	658	Ipoglicemia e aumento peso; sicurezza a lungo termine? (retinopatia, tumori?)
Insulina glargine o detemir (az. prolungata)	cartucce 3 ml	≥ 2,5	988	Ipoglicemia e aumento peso; sicurezza a lungo termine? (retinopatia, tumori?)
Insulina lispro/insul. lispro protamina	flacone 10 ml cartucce 3 ml	≥ 2,5	418 628	Ipoglicemia e aumento peso

* Costo al pubblico di una terapia di un anno al dosaggio più basso riportato in tabella. Prezzi aggiornati a ottobre 2010 derivati dalla banca dati FarmaDati.

BIBLIOGRAFIA

1. Home PD, et al. Lancet 2009;373:2125-35
2. NICE “ The management of type 2 diabetes” Issue date: May 2009, consultabile on-line all’indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf> (consultato il 26/10/2010)
3. Nathan DM et al. Diabetes Care 2009;32:193-203
4. Ann Intern Med 2007; 147(6): 417-22
5. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010 SID – AMD
6. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59
7. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72
8. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010
9. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009; 360: 129-139
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Lancet 1998; 352: 837-53.
11. Holman RR et al, N Engl J Med 2008; 359:1577-1589
12. Heine RJ et a. Ann Int Med 2005;143:559-69
13. Nauck et al. Diabetologia 2007;50:259-67
14. Barnett AH et al. Clin Therap 2007;11:2333-48
15. MHRA. Drug Safety Update 2008; 1(10): 5
16. Garber A, et al. Lancet 2008: 373: 473-81;
17. Nauck M, et al. Diabetes Care 2009; 32: 84-90
18. Marre M, et al. Diabet Med 2009; 26: 268-78;
19. Zinman B, et al. Diabetes Care 2009: Diabetes Care 2009; 32: 1224-30;
20. Russell-Jones D,et al. Diabetes 2008;57(Suppl 1): A159-60,536-P.
21. Buse, et al. Lancet 2009; 347: 39-47;
22. EPAR - <http://www.ema.europa.eu> (ultimo accesso il 28/10/2010);
23. NICE technology appraisal guidance 203. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Issue date: October 2010;
24. Nauck MA et al. Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205
25. Bolli G et al. *Diabetes Obes Metab* 2007; 10:82-90
26. EPAR EMA. www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/H-1039-en6.pdf (ultimo accesso il 23.06.2010).
27. De-Fronzo RA et al. Diabetes Care 2009; 32: 1649-55.
28. Chacra AR et al. Int J Clin Pract 2009; 63: 1395-406.
29. Hollander P et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4810-19.
30. . www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022350s000 TOC.cfm (ultimo accesso il 23.06.2010).

31. Amori RE et al. JAMA 2007; 298: 194-206
32. DeFronzo RA et al. Curr Med Res Opin 2008;24(10):2943-52
33. Nissen SE et al. N Engl J Med 2007 14; 356:2457-71
34. Diamond GA et al. Ann Intern Med 2007; 147:578-81
35. Nissen, SE et al, Archives of Internal Medicine, 2010; 170:1191-201.
36. <http://www.theheart.org/article/1125181.do> (ultimo accesso il 28/10/2010);
37. Lincoff AM et al. JAMA 2007;298:1180-8
38. Lago RM et al. Lancet 2007;370:1129-36
39. Wolfgang C , et al.. *Arch Intern Med.* 2008;168:2368-75.
40. Tzoulaki I, et al. BMJ. 2009;339:b4731. doi: 10.1136/bmj.