

Incretine e potenzialità terapeutiche nel diabete di tipo 2

Agostino Consoli

Professore Ordinario di Endocrinologia, Università di Chieti

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia la cui prevalenza sta raggiungendo proporzioni "epidemiche". È anche una malattia che, seppure veda purtroppo un aumento della prevalenza tra individui relativamente giovani e cominci addirittura a fare la sua comparsa anche in età adolescenziale, affligge in maniera più importante la fascia della terza età. In Italia, la prevalenza di diabete mellito tra gli individui maggiori di 60 anni raggiunge prevalenze superiori al 15%. E sempre più sentito è quindi il bisogno di farmaci che consentano sì di trattare la malattia, riportando il profilo glicemico vicino alla normalità, ma "in sicurezza", evitando cioè i rischi della ipoglicemia (evenienza molto temibile, specie in età anziana) e presentando pochi o nulli effetti collaterali capaci di incidere negativamente sulla qualità di vita del paziente. Del resto, proprio recentemente lo studio ACCORD ed il follow-up dello studio UKPDS hanno dimostrato quanto da un lato sia utile raggiungere un controllo glicemico ottimale e, dall'altro, quanto sia rischioso raggiungerlo con modi e mezzi potenzialmente pericolosi.

È in questo panorama che bisogna valutare l'impatto che sta avendo ed avrà la terapia basata sull'asse delle incretine (e, in particolare, la terapia con analoghi del GLP-1) sulla salute e la qualità di vita dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, in particolare se non più giovanissimi. Cosa sono dunque le Incretine e come possono aiutare la terapia del diabete di tipo 2? In realtà, la esistenza di un effetto "incretinico" (l'esistenza, cioè, di sostanze prodotte dall'intestino capaci di potenziare la risposta insulinica al glucosio) era stata intuata già negli anni '30 ed aveva trovato una sua "sistemizzazione" culturale negli anni '60 e '70. Solo più recentemente, tuttavia,

venivano identificati dei veri e propri ormoni intestinali con una serie di azioni biologiche estremamente interessanti per la regolazione del metabolismo dei carboidrati. In particolare veniva identificato il *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1), sostanza prodotta dalle cellule L dell'intestino tenue in risposta alla ingestione di cibo. Uno degli effetti più importanti del GLP-1 è la stimolazione della secrezione insulinica. Questa stimolazione, tuttavia, è "glucosio dipendente" e non si realizza in presenza di concentrazioni di glucosio al di sotto di quelle fisiologiche. Il GLP-1 inoltre sopprime la secrezione di glucagone. Il GLP-1 ha anche effetti "extra-pancreatici", quali l'induzione di un aumento del senso di sazietà ed il rallentamento dello svuotamento gastrico e della motilità intestinale (con conseguente ritardo nell'assorbimento dei carboidrati). Infine, in studi su modelli animali è stato dimostrato che il GLP-1 aumenta la massa β -cellulare attraverso la stimolazione della crescita e della proliferazione delle β -cellule, e studi su isole pancreatiche umane isolate hanno dimostrato che l'ormone è in grado di ridurre significativamente l'apoptosi cellulare nei preparati.

Riassumendo, il GLP-1 è una molecola che:

- 1) stimola la secrezione di insulina in maniera glucosio dipendente, ossia in maniera "intelligente" solo quando la glicemia non è al di sotto dei valori normali;
- 2) inibisce la secrezione di glucagone, e anche in questo caso l'effetto non si manifesta in condizioni di ipoglicemia;
- 3) ritarda lo svuotamento gastrico;
- 4) ha un effetto anoressizzante;
- 5) esercita una azione di protezione sulla massa β -cellulare.

L'ANGOLO DELL'ESPERTO

Considerando che i soggetti con diabete mellito di tipo 2:

- 1) presentano un deficit di secrezione insulinica e, in particolare, un deficit di secrezione insulinica in risposta al glucosio;
- 2) hanno concentrazioni di glucagone inappropriatamente elevate;
- 3) sono nella larghissima maggioranza sovrappeso o obesi ed hanno quindi bisogno di perdere peso;
- 4) presentano una patologica riduzione della secrezione di GLP-1 in risposta ad un pasto;
- 5) vanno incontro ad una irreversibile ed inesorabile perdita di funzione e massa beta-cellulare, il GLP-1 appare una molecole con le caratteristiche ideali per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

L'utilità clinica del GLP-1 è tuttavia modesta, in quanto l'ormone viene metabolizzato nell'arco di pochi minuti grazie alla azione della dipeptidil-peptidasi-IV (DPP-IV) e, di conseguenza, l'emivita plasmatica è così modesta (2-5 min) da permetterne l'eventuale impiego clinico solo in infusione continua. Per sfruttare le incretine in terapia occorre quindi o 1) sviluppare analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione enzimatica da parte della DPP-IV, oppure 2) ricorrere all'uso di inibitori selettivi della DPP-IV in grado di prevenire la degradazione della incretina e di aumentare i livelli circolanti di GLP-1 intatto e biologicamente attivo.

Entrambe queste strade sono state percorse con successo e sono adesso a disposizione del clinico, o sono in avanzata fase di registrazione, sia analoghi sintetici del GLP-1 ad emivita media (exenatide, 7 ore) o lunga (liraglutide, 12 ore) sia molecole che bloccano l'azione della DPP-IV (sitagliptin, vildagliptin). Gli analoghi del GLP-1 sembrano avere una efficacia ipoglicemizzante maggiore rispetto alle gliptine e, al contrario di quest'ultime, sono in grado di indurre calo ponderale. Ovviamente, essendo molecole proteiche, devono, al contrario delle gliptine, essere assunti per via parenterale (iniezione sottocutanea).

Diversi trial clinici hanno indagato la efficacia e la sicurezza degli analoghi sintetici del GLP-1 (liraglutide ed exenatide) nel trattamento del diabete di tipo 2, sia in monoterapia che come "add on therapy" in pazienti già trattati con metformina e/o sulfoniluree o tiazolidinedioni. Dal complesso dei dati disponibili,

emerge che la terapia con analoghi del GLP-1 è in grado di ridurre la emoglobina glicosilata di oltre 1 punto percentuale e, cosa ancor più importante, di portare ad un target di HbA1c < 7% circa la metà dei pazienti trattati. Inoltre, il miglioramento del controllo metabolico indotto dal trattamento con analoghi del GLP-1 non solo non appare associato ad un aumento di peso, ma è in realtà accompagnato da un calo ponderale che può superare i 3 kg. Anche altri fattori di rischio cardiovascolare, quali la pressione arteriosa, sembrerebbero essere influenzati favorevolmente dalla terapia con gli analoghi del GLP-1. A fronte di questi importanti dati di efficacia, gli analoghi del GLP-1 si sono mostrati fino a questo momento ragionevolmente sicuri: il rischio di ipoglicemia sembrerebbe presente solo quando questi farmaci sono usati in combinazione con sulfoniluree (e, comunque, solo di poco superiore a quello riscontrato durante trattamento con placebo). Altri effetti collaterali sono modesti e limitati all'apparato gastrointestinale (il 15-20% dei pazienti può manifestare nausea, che in genere regredisce con il proseguire del trattamento stesso). Sono stati segnalati dei casi di pancreatite acuta in corso di trattamento con exenatide, ma la loro prevalenza, rispetto al numero di pazienti trattati, non è maggiore rispetto alla prevalenza di pancreatite nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 non trattati con exenatide.

In definitiva quindi, gli analoghi del GLP-1 sono molecole che stanno dimostrando in maniera convincente, in pazienti con diabete di tipo 2, di essere efficaci nel migliorare il compenso metabolico e nell'indurre, al contempo, un significativo calo ponderale. Questi farmaci non sono associati ad un significativo aumento del rischio di ipoglicemia ed hanno effetti collaterali relativamente modesti e limitati all'apparato gastro-intestinale.

Queste caratteristiche ne fanno molecole di grande potenzialità nel trattamento del diabete di tipo 2 e strumenti di grande ausilio nel raggiungimento, in sicurezza, dei target di controllo metabolico. Potrebbero, inoltre, esercitare una funzione di protezione β -cellulare. Se questo fosse dimostrato in trial clinici controllati, gli analoghi del GLP-1 potrebbero veramente diventare, nel diabete di tipo 3, una terapia per i meccanismi della malattia e non solo per la iperglicemia.