

I nuovi farmaci per il DIABETE: *Cos'è cambiato??*

L'iperglicemia caratteristica del **diabete mellito** dipende da numerosi meccanismi. In un recente passato veniva attribuita ad una mancanza di insulina, ed alla resistenza all'azione di questo ormone ("insulino-resistenza"). Si è successivamente chiarito che la situazione è estremamente più complessa e che alla comparsa di iperglicemia concorrono molti più meccanismi.

I nuovi farmaci per la cura del **diabete tipo 2**, ovvero la forma di diabete che compare più di frequente negli adulti obesi e che generalmente si può curare senza usare insulina, agiscono sfruttando due di questi meccanismi. Il primo è rappresentato da un **ormone di origine gastrointestinale** che viene secreto in occasione dei pasti, ed è noto con l'acronimo di GLP-1. Questo ormone ha potente effetto nell'abbassare il livello di glicemia ed è scarso nel soggetto diabetico. Normalmente viene secreto ai pasti ma scompare nell'arco di pochi minuti. Quindi per usarlo in terapia ed ottenere un effetto duraturo si dovrebbe somministrare in infusione continua

L'industria farmaceutica è riuscita a superare questa difficoltà preparando delle **sostanze molto simili all'ormone naturale** ("analoghi") con delle minime modifiche che ne protraggono l'azione ma ne riproducono l'effetto sulla glicemia. Questi analoghi hanno mostrato inaspettatamente anche la capacità di ridurre l'appetito e consentire una riduzione del peso, tanto è vero che la Food and Drug Administration (FDA, l'analogo del nostro Ministero della Sanità negli Stati Uniti) ha recentemente autorizzato l'immissione in commercio di uno di questi analoghi - la Liraglutide - per il controllo del peso.

Ma la FDA da alcuni anni, per tutti i nuovi farmaci introdotti in commercio, non chiede solo una valutazione dell'effetto sul controllo della glicemia, ma anche uno studio degli eventuali effetti sul sistema cardiovascolare. Questo risponde senza dubbio ad una logica stringente. Il vero obiettivo della cura nel soggetto diabetico non è abbassare la glicemia, **ma evitare le complicanze, soprattutto quelle cardiovascolari**, che sono la principale causa di morte. Le altre complicanze (definite "microvascolari") a carico di reni, occhi, nervi, arti, minano la qualità di vita ma non hanno lo stesso impatto sulla sopravvivenza.

Accettando il concetto che le complicanze del diabete dipendono esclusivamente dalla glicemia elevata, si potrebbe pensare che un farmaco che riduce la glicemia automaticamente deve ridurre il rischio di complicanze. Ma il punto è che nessuno ha mai conclusivamente dimostrato questo postulato, ovvero che la riduzione della glicemia riduce le complicanze. Detto in altri termini, nessuno al momento può dire che le complicanze del diabete dipendono unicamente dalla iperglicemia, ed anzi è molto probabile che vi concorrono altri meccanismi. Per questo la cura del diabete è complessa.

La FDA ha voluto studi sul "rischio cardiovascolare" perché, in passato, i farmaci per il diabete, pur mostrandosi efficienti per controllare la glicemia, non si sono dimostrati efficaci per ridurre la complicanza più pericolosa per il soggetto diabetico, ovvero il danno cardiaco e la relativa mortalità. Ed anche perché alcuni di questi farmaci potrebbero addirittura aumentare il rischio cardiovascolare, anche se il fatto non è stato mai definitivamente dimostrato e resta un sospetto.

Quindi se in passato i farmaci venivano introdotti sul mercato quando dimostravano di controllare la glicemia, e si valutava l'effetto cardiovascolare solo successivamente, ora i produttori dei nuovi farmaci devono dimostrare con studi rigorosi che la loro molecola è quanto meno **non dannosa sul cuore e sui vasi**, e devono continuare a produrre studi su questo aspetto anche dopo l'immissione sul mercato.

Uno di questi farmaci analoghi del GLP1, la liraglutide già menzionata che aveva dimostrato una buona capacità di ridurre la glicemia e l'appetito, e di non provocare danni cardiovascolari, in un successivo studio **si è dimostrata capace di ridurli**. Questo è un importante valore aggiunto in quanto fino adesso i farmaci disponibili erano risultati neutrali sul sistema cardiovascolare. Il fatto che emerga un farmaco capace di dare di più va salutato con estremo interesse. Sul piano pratico la liraglutide ha ridotto del 13% il rischio di morte cardiovascolare, infarto non mortale e di ictus non mortale.

Anche un altro farmaco che appartiene ad una categoria differente, con differente meccanismo di azione, ha dato risultati analoghi. **Il farmaco in questione agisce aumentando l'eliminazione dello zucchero attraverso le urine**. È noto che in fisiologia il rene ha un'azio-

ne importante perché impedisce, con un complesso meccanismo, che lo zucchero venga eliminato con le urine. In questo modo evita la perdita di una fonte importante di risorse che l'organismo usa e trasforma in energia. Quando però lo zucchero nel sangue supera un certo livello critico (circa 180 mg/dl) questo sistema di recupero cede e lo zucchero passa nelle urine. Nel soggetto diabetico questo meccanismo è paradossalmente troppo efficace e trattiene troppo zucchero, concorrendo quindi a provocare iperglicemia.

Il farmaco di cui parliamo, che appartiene alla classe delle "glifozine", blocca questo meccanismo di salvataggio e consente una diminuzione della glicemia permettendo una "fuga di zucchero" attraverso le urine. A prima vista questo meccanismo può sembrare antifisiologico. L'eccesso di zucchero dovrebbe andare nelle cellule e produrre energia, non nelle urine. Peraltro abbiamo detto già che il meccanismo in questione nel diabetico è esagerato e quindi normalizzarlo è logico. Inoltre questo passaggio di zucchero nelle urine **ha un effetto diuretico** ed aiuta a proteggere il cuore e ridurre la pressione arteriosa. Sembra anche che le complesse reazioni chimiche connesse con l'azione del farmaco aumentino la disponibilità di chetoacidi protettivi per il cuore. Qualunque sia il motivo negli studi clinici, il farmaco ha dimostrato un importante **effetto di protezione dai danni cardiovascolari**. Dopo 48 settimane, i soggetti che lo utilizzavano hanno avuto una riduzione del 38% di patologie cardiovascolari gravi (morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale).

Ovviamente quanto abbiamo riportato è una semplificazione perché entrambi gli studi sono stati e sono ancora soggetti a discussioni e rivalutazioni, che ne esaltano e ne ridimensionano la portata; quello che è importante per la persona affetta da diabete è che la comunità scientifica e le autorità regolatrici hanno fatto un importante passo in avanti e non si accontentano più di valutare un farmaco in relazione all'effetto sulla glicemia ma esigono che ne venga anche dimostrata quanto meno la neutralità o, meglio, un effetto positivo sul vero obiettivo della terapia della iperglicemia, ovvero **la prevenzione delle complicanze**, in particolare quelle cardiovascolari.

Le considerazioni non debbono finire qui. Purtroppo accade che i risultati brillanti ottenuti con gli studi clinici non si replicano nella realtà di ogni giorno. E a questo punto si apre un capitolo differente: noi stiamo cambiando le idee, i concetti, i meccanismi di azione dei farmaci, ma non abbiamo fatto molto per "cambiare il soggetto con il diabete".

È ormai noto che **solo il 45-50% di coloro che ricevono una prescrizione medica prende realmente le medicine o le prende regolarmente**. Evidentemente non si è ancora riusciti a penetrare nel loro mondo e dar loro fiducia. Molti soggetti diabetici hanno letto le notizie positive sui giornali o le hanno apprese dalla televisione, ma probabilmente hanno ancora scetticismo verso i farmaci, le aziende produttrici e verso i medici che persiste, forse perché la medicina è ancora chiusa in un linguaggio e in un mondo che a loro resta estraneo.

Sembra che mancanza di motivazione, di fiducia e complessità delle terapie siano il principale motivo di questo rifiuto o abbandono della terapia. A poco serviranno le nuove medicine se non verrà preso in esame anche questo aspetto.

