

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno III - N. 1, 2014
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Nuovi Farmaci antidiabetici: sostenibilità economica "di sistema"

Marco Comaschi

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 Il diabete mellito ostacola la perdita di grasso viscerale in seguito ad esercizio fisico?

Angelo Cignarelli

Effect of exercise on abdominal fat loss in men and women with and without type 2 diabetes
Dobrosielski DA et al. *BMJ Open* 2013;3:e003897

7 Faticare di più aiuta maggiormente la glicemia!

Patrizia Di Fulvio

Effects of Exercise Intensity on Postprandial Improvement in Glucose Disposal and Insulin Sensitivity in Prediabetic Adults
Rynders CA et al. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2014, 99(1):220-228

9 Quali sono le potenziali cause dell'aumento del rischio di neoplasia osservato nei pazienti diabetici?

Ilaria Dicembrini

Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor
Garg SK et al. *DOM*. 2014; 16: 97-110

11 Caratterizzazione degli effetti metabolici dei nuovi farmaci SGLT2

Marta Letizia Hribal

Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients
Ferrannini E et al. *J Clin Invest*. 3;124(2):499-508

13 Efficacia di Saroglitazar nel trattamento dell'ipertrigliceridemia non controllata con Atorvastatina in pazienti diabetici di tipo 2

Mauro Rigato

A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Saroglitazar 2 and 4mg Compared with Placebo in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Having Hypertriglyceridemia Not Controlled with Atorvastatin Therapy (PRESS VI)
Jani RH et al. *Diabetes Technology & Therapeutics* Volume 16, Number 2, 2014

Beyond Glycemia

Anno III - N. 1, 2014
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Marco Comaschi
Agostino Consoli
Paola Fioretto
Davide Lauro
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Roberto Pontremoli
Paolo Verdecchia

Redazione Scientifica Riccardo Candido
Angelo Cignarelli
Patrizia Di Fulvio
Ilaria Dicembrini
Marta Letizia Hribal
Mauro Rigato

Redazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Impaginazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2014 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALE

Il primo numero del nuovo anno della nostra Rivista si apre con un "Leading Article" che è assolutamente consono al nome della rivista stessa: al di là della glicemia, delle problematiche cliniche e metaboliche del diabete, è infatti necessario che i professionisti della salute si confrontino con i problemi economici che la tutela della salute delle persone pone in essere. Ottenere salute, benessere, prevenire malattie e complicanze ha un costo, che appare sempre più elevato, come è d'altronde ovvio. Se un sistema salute funziona, e quindi fa vivere di più le persone, aumenta la platea degli assistibili e la durata del tempo in cui le persone consumano risorse sanitarie, motivo per cui i costi in Sanità non potranno mai diminuire. Il problema però non è quello dell'aumento dei costi, ma la sostenibilità degli stessi da parte degli Stati, delle società che hanno attivato comunque un sistema di Welfare. In tempi in cui la ricerca farmacologica è fortemente in espansione, e porta sul mercato nuovi prodotti di elevata efficacia, il tema della sostenibilità si pone in modo stringente, unitamente a quello dell'equità di accesso da parte di tutti i cittadini che possono ottenere dai nuovi farmaci un concreto beneficio. L'articolo centrale dell'attuale numero di Beyond Glycemia cerca di dare una visione ampia alle problematiche complessive della sostenibilità, sia attraverso gli strumenti classici della Farmaco Economia, sia individuando possibili soluzioni più radicali di modifica dei sistemi stessi.

A far da cornice al Leading Article trovate anche in questo numero

cinque stimolanti articoli selezionati dalla recente letteratura scientifica internazionale. Nel primo contributo, si evidenzia come i pazienti diabetici abbiano maggiore difficoltà a perdere peso in risposta a programmi di esercizio fisico rispetto a soggetti non diabetici; i dati dello studio commentato da Angelo Cignarelli rappresentano uno stimolo a studiare gli effetti di diverse strategie di allenamento sul grasso addominale e ad esplorare come ridurre più efficacemente il tessuto adiposo nei soggetti diabetici. Anche l'articolo commentato da Patrizia Di Fulvio analizza gli effetti dell'esercizio fisico evidenziando come, nei pazienti con pre-diabete, gli effetti immediati dell'attività fisica sulla glicemia postprandiale e sulla sensibilità insulinica dipendano dalla intensità dell'esercizio stesso. Nel terzo contributo Ilaria Dicembrini riassume le maggiori evidenze disponibili sull'associazione tra diabete e malattie neoplastiche, analizzando anche l'influenza di farmaci antidiabetici sull'insorgenza di patologie neoplastiche. Marta Letizia Hribal commenta invece un articolo nel quale vengono fornite delle importanti evidenze sperimentali sugli effetti metabolici di una nuova classe di farmaci, gli inibitori dei trasportatori di glucosio della classe SGLT. Infine il contributo di Mauro Rigato, che chiude la rassegna, riporta i risultati di un trial clinico nel quale è stata valutata l'efficacia di Saroglitazar, farmaco dotato di duplice attività di agonista sui recettori PPAR alfa e PPAR gamma nel trattamento dell'ipertrigliceridemia in pazienti diabetici di tipo 2.

Il Board Scientifico

La scheda del Board

MARTA LETIZIA HRIBAL



Marta Letizia Hribal si laurea laurea in Scienze Biologiche con voto 110/110 con lode presso l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza nel Luglio 1995, discutendo una tesi sperimentale in neurobiologia. Nel febbraio del 1996, risultata vincitrice di un posto di dottorato in Fisiopatologia Sperimentale, la dr.ssa Hribal prosegue la propria attività di ricerca presso il laboratorio della Cattedra di Medicina Interna (denominato Laboratorio di Medicina Molecolare) dell'Università di Tor Vergata. Da quel momento la sua attività ricerca si incentra sullo studio dei meccanismi molecolari dell'azione insulinica e del loro ruolo patogenetico negli stati di insulino-resistenza quale il diabete mellito tipo 2. Fin dai primi anni 2000 inoltre l'attività di ricerca di Marta Letizia Hribal è indirizzata all'approfondimento del ruolo del segnale insulinico nella beta-cellula pancreatica. Tali studi vengono approfonditi nel periodo che la dr.ssa Hribal trascorre come "post-doc fellow" presso la Diabets Branch della Columbia University (Ottobre 2000 Ottobre 2003). Al rientro in Italia la dr.ssa Hribal lavora altri due anni, come assegnista di ricerca, presso il Laboratorio di Medicina Molecolare dell'Università di Tor Vergata, per poi trasferirsi, nell'Ottobre del 2005, all'Università Magna Graecia di Catanzaro dove tutt'ora svolge la propria attività sperimentale e didattica.

Nel Marzo del 2006, Marta Letizia Hribal ha ricevuto un grant di ricerca biennale della fondazione Europea per lo Studio del Diabete (EFSD/Novo Nordisk Programme 2005/6) per studiare il ruolo della fosfatasi specifica per Akt, PHLPP nella patogenesi dell'insulino-resistenza; come Responsabile del Progetto di Ricerca.

Nell'ambito del progetto EUGENE2, un consorzio per la ricerca sul diabete di tipo 2 finanziato dalla Comunità Europea e comprendente gruppi di ricerca in Italia, Spagna, Francia, Germania, Finlandia, Svezia e Danimarca, la dr.ssa Hribal è responsabile della piattaforma per la produzione di reagenti specifici richiesti dai membri del consorzio.

Marta Letizia Hribal è socia della European Association for the Study of Diabetes (EASD) e della Società Italiana di Diabetologia. Nell'ambito di quest'ultima società è stata per due mandati (2006-2008; 2010-2012) membro del Comitato Scientifico.

La dr.ssa Hribal svolge il ruolo di revisore per le seguenti riviste scientifiche : Acta Diabetologica, Archives of Dermatological Research, Atherosclerosis, Biochemical Journal, Cell Death and Differentiation, Diabetes-Metabolism Research and Reviews, Diabetologia, European Journal of Pharmacology, Indian Journal of Medical Research, Journal of Endocrinological Investigation, , Journal of Diabetes and its Complications, Journal of Vascular Research, Nutrition, Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease PLoS ONE. Dal Luglio 2013, è inoltre membro dell'Editorial Board di PlosOne.

Marta Letizia Hribal è autrice di 72 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali con Peer Review con un impact factor totale pari a 461,42 ed un H-index di 32.

Il diabete mellito ostacola la perdita di grasso viscerale in seguito ad esercizio fisico?

Effect of exercise on abdominal fat loss in men and women with and without type 2 diabetes

Dobrosielski DA, Gibbs BB, Chaudhari S, Ouyang P, Silber HA, Stewart KJ
BMJ Open 2013;3:e003897

Angelo Cignarelli

È noto che l'accumulo di grasso, particolarmente in sede viscerale, è associato ad un peggiore profilo metabolico e ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Sebbene l'esercizio fisico si accompagni a calo ponderale, non è ancora chiaro se sia in grado di provocare una riduzione del grasso viscerale in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2).

In questo studio post hoc, gli Autori hanno quindi analizzato l'effetto dell'esercizio fisico sul grasso addominale totale (TAT) e di differenti distretti corporei-sottocutaneo (SAT) e viscerale (VAT)- in uomini e donne con e senza DM2, con l'obiettivo di identificare i predittori della variazione del grasso addominale in seguito ad esercizio fisico. Per questo studio è stata effettuata un'analisi post hoc di due trial clinici controllati randomizzati condotti precedentemente, lo SHAPE1 (1999-2004) e lo SHAPE2 (2005-2010). Il campione dello studio era composto da 97 soggetti (età media 61 ± 6 anni, 45% donne) con preipertensione/ipertensione, di cui il 49% era rappresentato da soggetti con DM2 (Tab. 1).

Tutti i partecipanti hanno completato un programma di esercizio fisico aerobico e di resistenza per 26 settimane (6,5 mesi), secondo le linee guida dell'American College of Sports Medicine (ACSM), con una frequenza di tre sedute di esercizio fisico a settimana. Tutti i parametri registrati durante gli studi sono stati misurati in condizioni basali e dopo un intervallo di 6 mesi di esercizio fisico.

Il gruppo non-DM2 ha speso più calorie per sessione di esercizio fisico (428 ± 184 kcal) rispetto al gruppo DM2 (298 ± 99 kcal, p < 0.001). Non sono emerse differenze significative tra i 2 gruppi per l'apporto energetico giornaliero totale al basale o al termine dello studio.

Nell'intero gruppo di studio il peso corporeo passava da 89,5

La perdita di peso conseguente ad un periodo di 6 mesi di esercizio fisico aerobico e di resistenza si associa in maniera indipendente alla perdita di grasso addominale sottocutaneo e viscerale.

± 17,4 a 87,2 ± 17,4 kg a seguito del programma di allenamento (p<0,001). Tuttavia, mentre le donne DM2 mostravano una maggiore riduzione ponderale rispetto alle donne non-DM2, gli uomini non-DM2 mostravano un calo ponderale maggiore rispetto ai soggetti DM2; per i quali la riduzione del peso al termine dello studio non risultava significativa.

È stato osservato inoltre che le riduzioni del tessuto adiposo addominale di differenti compartimenti erano fortemente correlate tra loro (r range 0,45-0,93) e alla perdita di peso (r range 0,37-0,80). Al termine del programma di allenamento non è stata registrata nessuna variazione significativa per il SAT, mentre la riduzione del VAT in seguito ad esercizio era attenuata nei soggetti DM2 (-3 %) rispetto ai non-DM2 (-18 %, p<0,001). Sia gli uomini che le donne DM2 mostra-

	DM2 (N=48)		non-DM2 (N=49)		p
Età	58	± 3	63	± 5	<0,001
Sesso (M)	30	37%	23	47%	0,124
BMI	32,5	± 5,4	29,3	± 3,8	0,001
Circ. vita, cm	102,3	± 11,6	93,4	± 11,7	0,001
% di grasso	37,1	± 7,9	38,2	± 8,8	0,539
Massa magra, kg	56,9	± 11,1	47,4	± 10,7	<0,001
Massa grassa, kg	36,2	± 11,3	31,2	± 5,2	0,017

Caratteristiche fisiche basali della popolazione studiata

Tabella 1

	coefficiente β	95% IC	p
SAT (cm²)			
Stato diabetico (non-DM2)	-10	-24 to 3	0,126
sesso (uomo)	-8	-29 to 12	0,412
Variazione ponderale	28	23 to 34	<0.001
R ²	59%		
VAT (cm²)			
Stato diabetico (non-DM2)	-18	-6 to -30	0,005
sesso (uomo)	-17	-29 to -5	0,007
Variazione ponderale	18	12 to 23	<0.001
R ²	51%		
TAT (cm²)			
Stato diabetico (non-DM2)	-43	-22 to -64	<0.001
sesso (uomo)	-49	-76 to -23	<0.001
Variazione ponderale	46	37 to 55	<0.001
R ²	65%		

Variazione dei parametri relativi al grasso addominale (cm²) per stato diabetico e sesso, corretti per peso basale e per variazione di peso corporeo

Tabella 2

vano una variazione di VAT significativamente inferiore rispetto ai soggetti non-DM2. Inoltre, come atteso, i soggetti non-DM2 mostravano la maggiore variazione di TAT ($p < 0,032$).

Successivamente, sono stati utilizzati modelli di regressione lineare per esaminare gli effetti indipendenti del sesso e della presenza di DM2 sulle variazioni del tessuto adiposo addominale (Tab. 2). La variazione di peso era indipendentemente e direttamente associata con la variazione di SAT, VAT e TAT ($p < 0,001$); il DM2 ed il sesso risultavano predittori indipendenti per la variazione di VAT e TAT.

È noto che la lipolisi nelle cellule adipose umane è regolata dalle catecolamine che interagiscono con i recettori β -adrenergici stimolatori e recettori α -adrenergici inibitori, così come è noto che l'allenamento aerobico migliora la lipolisi diminuendo l'attività antilipolitica dei recettori α -adrenergici nel SAT. Secondo gli Autori, la compromissione

della capacità delle persone con DM2 di perdere VAT potrebbe essere in parte spiegata da una ridotta sensibilità degli adipociti viscerali alle catecolamine o da una maggiore risposta α -adrenergica in queste cellule. Pertanto, sessioni di esercizio fisico più intense e frequenti e/o sessioni di durata maggiore potrebbero rendersi necessarie nei pazienti con DM2 per portare le catecolamine a livelli tali da evocare una maggiore lipolisi negli adipociti viscerali. Inoltre, in un precedente lavoro, è stato osservato un aumento dell'ormone della crescita (GH) in risposta all'esercizio fisico in soggetti magri, ma non in soggetti obesi. Poiché il GH è un importante regolatore della lipolisi, gli Autori suggeriscono che l'incapacità di perdere VAT nei soggetti DM2 potrebbe essere legata alla ridotta risposta del GH in seguito ad esercizi di resistenza. È interessante notare che nella coorte DM2 si è osservato un ridotto aumento di massa magra rispetto alla coorte non-DM2, che potrebbe anche essere indicativo di ridotto rilascio di GH.

Recenti linee guida raccomandano la perdita di peso per tutte le persone in sovrappeso o obese che hanno, o sono a rischio di sviluppare, DM2 e suggeriscono che la combinazione di dieta ed esercizio fisico possa svolgere un ruolo sinergico nel promuovere un considerevole beneficio cardiovascolare. Per gli Autori, i risultati di questo studio non sono in contrasto con le raccomandazione di cui sopra, visto che è emerso come la perdita di peso possa predire in modo indipendente l'entità della perdita del VAT. Inoltre, nonostante il risultato negativo della mancanza di perdita di VAT tra i pazienti DM2, viene sottolineato come la perdita di grasso addominale tra gli uomini non-DM2, che peraltro erano di età più avanzata, è risultata significativa. Considerando che l'obesità aggrava il declino fisico età-correlato nei soggetti più anziani, i dati di questo studio supportano la continua promozione dell'attività fisica tra gli anziani come mezzo per prevenire e contrastare il peggioramento della performance fisica legato all'invecchiamento.

I risultati di questo studio dovrebbero stimolare i ricercatori ad analizzare gli effetti di diverse strategie di allenamento sul grasso addominale e ad esplorare come ridurre più efficacemente il VAT nei soggetti con DM2, al fine di determinare un maggiore impatto sugli esiti della malattia cardiovascolare.

Tuttavia, i soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 presentano una mancata riduzione del grasso viscerale a seguito dell'esercizio fisico.

Faticare di più aiuta maggiormente la glicemia!

Effects of Exercise Intensity on Postprandial Improvement in Glucose Disposal and Insulin Sensitivity in Prediabetic Adults

Rynders CA, Weltman JY, Jiang B, Breton M, Patrie J, Barrett EJ, Weltman A
J Clin Endocrinol Metab, January 2014, 99(1):220-228

Patrizia Di Fulvio

È noto che l'esercizio fisico aerobico esercita effetti benefici sul metabolismo postprandiale e sulla sensibilità insulinica del muscolo scheletrico; per tale ragione è inserito in tutte le raccomandazioni delle Società Scientifiche rivolte alla prevenzione o al rallentamento della progressione verso il diabete mellito tipo 2 (DM2) conclamato nei pazienti con alterata glicemia a digiuno (IFG) e/o ridotta tolleranza al glucosio (IGT), condizioni comunemente indicate come 'pre-diabete'. L'American Diabetes Association (ADA), per esempio, suggerisce una pratica regolare di almeno 150 minuti di attività fisica moderata (MIE) o 90 minuti di attività intensa (HIE), ogni settimana con periodi di riposo inferiori a 48 ore. Alcuni studi hanno dimostrato che, a parità di dispendio calorico, l'HIE individualizzata è più efficace della MIE a livello cardiometabolico, benché gli effetti positivi su glicemia e insulino-sensibilità postprandiali siano rilevabili a 12-24 ore di distanza da entrambi i tipi di attività. Non sono univoci invece i dati di letteratura relativi agli effetti acuti dell'attività fisica. Pertanto, partendo dall'ipotesi che l'esercizio fisico sia in grado di determinare degli effetti a breve termine sulla risposta all'OGTT e che, a parità di dispendio energetico, l'HIE sia superiore alla MIE nel migliorare l'insulino-sensibilità, gli Autori di questo studio hanno valutato glicemia, insulinemica e insulino-sensibilità a 1 ora da una seduta di esercizio isocalorico moderato o intenso in 18 soggetti con una condizione di prediabete accertata mediante OGTT (età media di 49±14 anni, glicemia media a digiuno 105±11 mg/dL, glicemia a 2 ore dell'OGTT 170±32 mg/dL, in sovrappeso o francamente obesi, con un basso livello di allenamento cardiorespiratorio). Per ogni paziente in stu-

dio, è stato inizialmente valutato il massimo consumo di ossigeno (VO₂)/ soglia del lattato (LT) per poter individualizzare l'esercizio fisico (MIE e HIE) in modo che il consumo fosse paragonabile per tutti i soggetti arruolati. I soggetti sono stati quindi sottoposti a OGTT 75 gr della durata di 3 ore, 60 minuti dopo tre differenti situazioni: controllo (riposo in posizione seduta), MIE (esercizio al cicloergometro pari a 200 kcal, a potenza e VO₂ associati a LT individuale) e HIE (esercizio al cicloergometro di 200 kcal, a potenza e VO₂ associato al 75% della differenza tra LT e il picco di potenza). Durante le tre prove (eseguite entro tre mesi dall'arruolamento) ai soggetti in studio sono stati eseguiti prelievi seriati ogni 5 o 10 minuti per il dosaggio di glicemia, insulinemica e C-peptide; successivamente sono stati calcolati l'area sotto la curva di tali parametri e l'indice di insulino-sensibilità (SI) derivato dall'OGTT. La glicemia a digiuno è risultata paragonabile nelle tre differenti situazioni, ma circa 30 minuti dopo HIE (durante il periodo di riposo precedente l'OGTT) ha subito un rialzo significativo rispetto a controllo e MIE, seguito anche da un innalzamento dei valori di insulinemica. La glicemia a 2 ore dell'OGTT è migliorata rispetto al controllo dopo entrambi i tipi di esercizio; considerati globalmente i dati a 2 e 3 ore dell'OGTT, la glicemia media era significativamente inferiore rispetto al controllo dopo HIE e tendenzialmente inferiore dopo MIE, l'insulinemica diminuiva significativamente dopo entrambi i tipi di esercizio (Fig. 1); ugualmente in entrambi i casi si osservava un miglioramento dell'insulino-sensibilità (SI) (Fig. 2). Sebbene l'utilità dell'esercizio a livello cardiometabolico sia un concetto ormai acquisito, questo studio presenta un confronto tra

L'attività fisica migliora l'insulino-sensibilità.

Nei pazienti con pre-diabete, gli effetti immediati dell'esercizio fisico sulla glicemia postprandiale e sulla sensibilità insulinica dipendono dalla intensità dell'esercizio stesso.

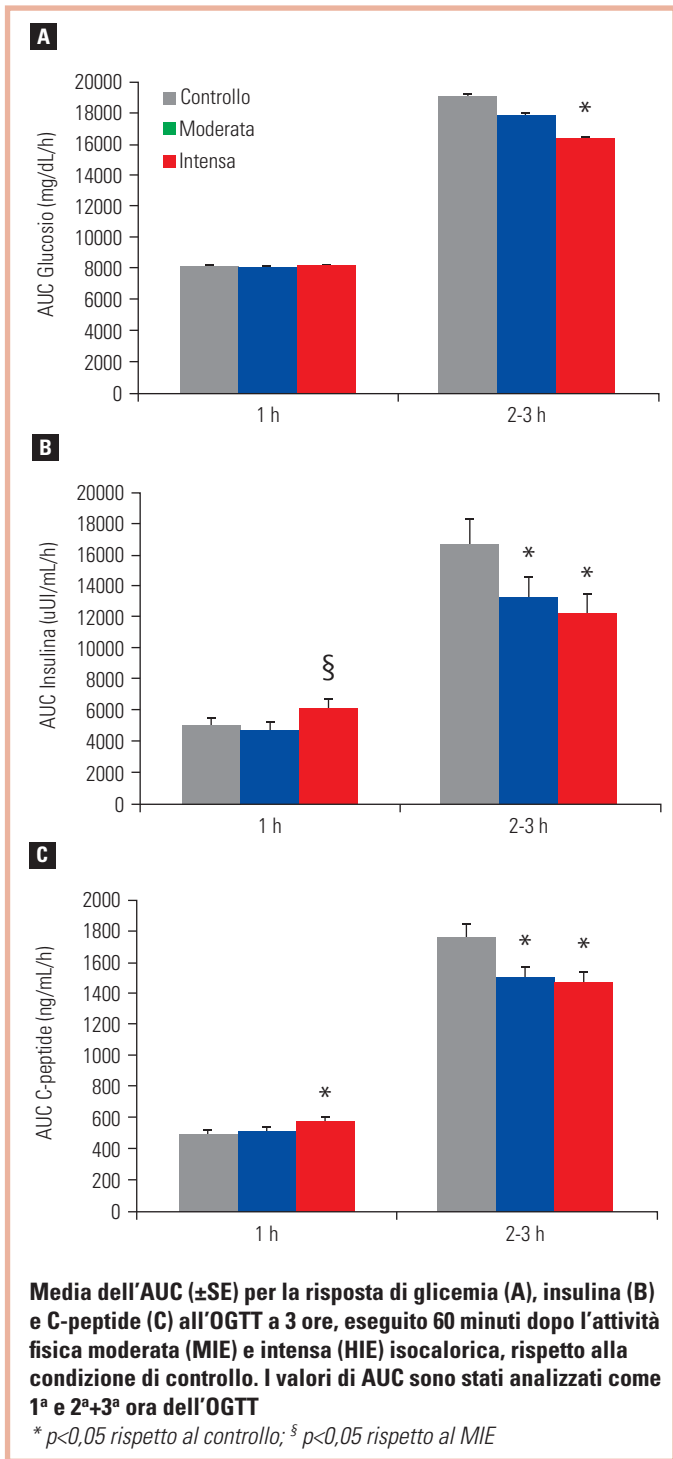


Figura 1

gli effetti precoci dell'attività fisica moderata e di quella intensa, a digiuno nella fase di riposo immediatamente successiva e dopo carico orale di glucosio, su soggetti con pre-diabete non allenati. L'aumento di glicemia e insulinemia a metà della fase di recupero

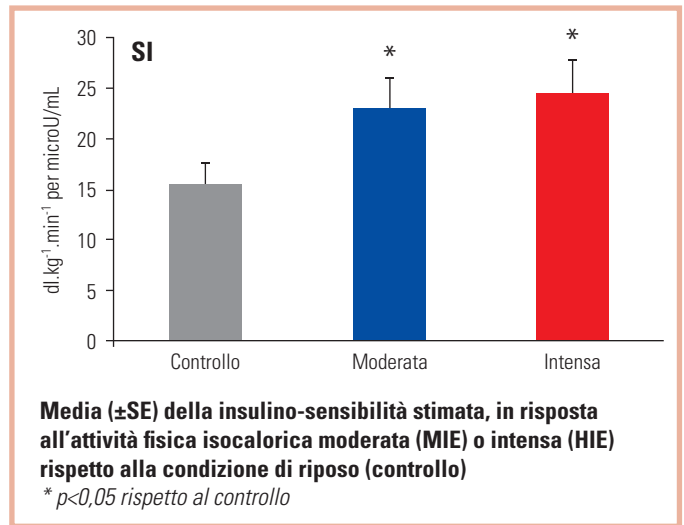


Figura 2

dopo HIE è probabilmente dovuto all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di catecolamine; questa risposta 'iperglicemia/iperinsulinemia' creerebbe l'ambiente favorevole per un efficace ripristino delle riserve di glicogeno dopo HIE, tuttavia i dosaggi delle catecolamine plasmatiche non sono stati eseguiti. Dai dati proposti, inoltre, emerge che gli effetti ipoglicemizzanti dell'esercizio fisico in soggetti con pre-diabete non allenati sono già presenti entro un'ora dallo stesso. E se le informazioni finora disponibili circa l'effetto dell'ingestione di carboidrati (CHO) subito dopo l'attività fisica erano discordanti, questo studio chiarisce che gli esiti dell'intensità dell'esercizio sulla risposta insulinica al carico orale di glucosio non sono equivalenti, invocando un effetto aggiuntivo specifico dell'HIE, probabilmente dovuto alle differenze nell'utilizzo dei CHO e delle fibre muscolari coinvolte nell'attività, con conseguente riduzione della richiesta insulinica. Per la prima volta sono stati confrontati gli effetti di MIE e HIE a parità di calorie, "mimando" quanto suggeriscono le linee guida per la prevenzione del DM2 e utilizzando l'OGTT per valutare la sensibilità insulinica, in soggetti a dieta standardizzata nei 3 gg precedenti agli esami. Questo tipo di valutazione andrebbe però ulteriormente approfondita su altre popolazioni, magari più omogenee, di soggetti con prediabete (il campione considerato in questo studio era infatti costituito da 14 soggetti con IFG+IGT, 1 con IGT e 3 con IFG, quindi non è stato possibile confrontare il profilo insulinico nelle tre diverse categorie di pazienti con pre-diabete), prendendo in considerazione anche il dosaggio degli ormoni controregolatori e valutando il ruolo dell'indice di massa corporea, in modo da poter individualizzare al meglio i consigli da proporre ai pazienti circa l'attività fisica più efficace.

Nuovi Farmaci antidiabetici: sostenibilità economica "di sistema"

Marco Comaschi

ICLAS - GVM Care & Research - Rapallo (GE)

È molto frequente che si parli di sostenibilità economica di metodologie diagnostiche e/o terapeutiche innovative nell'ambito della malattia diabetica; in particolare la ricerca farmacologica nel campo del diabete in questi ultimi venti anni ha portato al mercato una notevole serie di molecole con particolari caratteristiche di innovazione ad alto grado, capaci potenzialmente di invertire la storia naturale della malattia. A partire dagli agonisti del PPAR γ , capaci di ridurre l'insulino resistenza e di modificare la differenziazione e l'attività endocrina degli adipociti, fino ai farmaci attivi sull'asse incretinico (DPP4 inibitori ed incretinomimetici), in grado forse di aumentare la massa betacellulare e preservarne la funzione secretoria, ed infine agli inibitori del recettore SGLT2, nuova frontiera farmacologica per ottenere contemporaneamente normoglicemia senza rischio di ipoglicemie e calo di peso, la ricerca sugli ipoglicemizzanti orali sembra vivere una stagione di grande sviluppo. Lo stesso è accaduto, e tuttora accade, nel campo delle terapie insuliniche, che si sono arricchite di una serie di analoghi con attività variabile, che consentono di personalizzare al massimo gli schemi terapeutici di ogni persona affetta da diabete ed in trattamento so-

stitutivo con insulina. Infine, il notevole sviluppo tecnologico ha portato alla realizzazione di sistemi di infusione continua ormai estremamente affidabili nella terapia del diabete di tipo 1, e a sistemi di controllo e monitoraggio della glicemia sempre più sofisticati e spesso associati ad algoritmi automatici vicini alla "chiusura dell'ansa". L'indubbio ed oggettivo miglioramento apportato da questi risultati si accompagna, come è ovvio, ad un incremento dei costi da sostenere per l'applicazione su scala vasta nella cura delle persone affette da diabete, che ammontano ormai, nella nostra società occidentale, a più del 6 - 7% della popolazione generale, e che rappresentano, quindi, una gran massa di persone cui la società stessa riconosce il diritto di accesso alle migliori cure disponibili. I costi della ricerca, della sperimentazione, della sicurezza e della produzione, sostenuti dalle Industrie, si scaricano inevitabilmente sul prezzo di mercato del singolo farmaco o presidio, che deve essere in grado di garantirne la copertura e realizzare il profitto che consente di mantenere attiva la filiera stessa della produzione e della ricerca. In un sistema di "libero mercato", il costo di tutto ciò è a carico del singolo utente, ed ovviamente si realizza una

profonda condizione di iniquità, tra chi è in grado di sostenere il costo e chi non lo è. In un sistema di “welfare” sociale, in cui lo Stato si fa carico del diritto alla salute dei cittadini, garantendo l’equità di accesso alle cure, si pone il problema della sostenibilità globale di questi costi aggiuntivi.

Questo problema è affrontato di solito in modo abbastanza “settoriale”, con i più comuni strumenti della farmacoconomia. Le Aziende produttrici in genere presentano studi, in genere rigorosi e ben condotti, che evidenziano un buon rapporto di “cost-effectiveness” (1) o “cost-utility” (2) della loro tecnologia. Come è noto, il rapporto di Cost-Effectiveness è comunque rappresentato da un costo incrementale per ogni anno di

vita guadagnato (LYGs), o, nel caso della Cost-Utility, anche valutato per la qualità della vita (QALYs). La società deve esprimere quindi una “disponibilità” a spendere di più a fronte di un risultato futuro (willingness to pay): questo va benissimo in tempi di sviluppo economico elevato, è decisamente meno abbordabile in tempi di stagnazione o, come adesso, di recessione economica. I produttori spesso si affidano allora a studi di Cost-Minimization (3), che valutano l’insieme dei costi di una terapia in un tempo predeterminato, in genere breve (1 o 2 anni) a fronte di una terapia preesistente e consolidata con teorico identico risultato a breve termine (per esempio uguale attività di riduzione di un parametro biologico riconosciuto come target; nel caso del diabete, l’HbA1c), calcolando non solo i costi esclusivi del farmaco, ma tutti i costi diretti ed indiretti indotti da entrambi i farmaci in valutazione (Figure 1 e 2).

In campo diabetologico, gli esempi più classici di analisi di Cost-Minimization sono quelli che confrontano farmaci di nuova concezione (per esempio DPP4 inibitori) con le Sulfoniluree anche di ultima generazione. Il costo puro dei nuovi farmaci è decisamente più elevato, ma la fortissima riduzione degli episodi ipoglicemici, che provocano costi diretti pesanti (accessi ai sistemi dell’emergenza, ricoveri ospedalieri, necessità di intenso monitoraggio domiciliare della glicemia) ed indiretti notevoli (perdita di ore lavorative, inabilità alla guida di autoveicoli, infortunistica), comporta, in un tempo relativamente breve, un pareggio dei costi. Se poi, come nel caso del Linagliptin, esiste l’indicazione alla terapia anche nel paziente diabetico con IRC, e quindi la concreta possibilità di evitare il trattamento insulinico obbligato, i vantaggi complessivi dal punto

Gli strumenti “classici”

- **Cost Efficacy:** rapporto di costo/efficacia (espressa come Y LGS) in un setting sperimentale
- **Cost Effectiveness:** rapporto di costo efficacia (Y LGS) in un setting di daily practice (modellistica)
- **Cost Utility:** rapporto di costo efficacia aggiustato per qualità di vita (espressa come QALY s o DALY s)
- **Cost Minimization:** confronto dei costi tra interventi con identica efficacia in un tempo determinato

Gli strumenti classici della Farmacoconomia

Figura 1

Cost-minimization analysis

Cost-minimization analysis is a method of calculating drug costs to project the least costly drug or therapeutic modality. Cost minimization also reflects the cost of preparing and administering a dose. This method of cost evaluation is the one used most often in evaluating the cost of a specific drug. Cost minimization can only be used to compare two products that have been shown to be equivalent in dose and therapeutic effect. In many cases, there is no reliable equivalence between two products and if therapeutic equivalence cannot be demonstrated, then cost-minimization analysis is inappropriate.

Pregi e difetti dell’analisi di Cost-minimization

Figura 2

Italy

~ 3.000.000 individuals with diabetes

~ 16.000 hospital admissions due to hypoglycemia

Total annual costs ~ 48.000.000 €

Proiezione dei costi diretti per ipoglicemie in Italia nel 2010*(Nicolucci A. Comunicazione personale)*

Figura 3

di vista economico sono decisamente vistosi. In un recente studio, condotto da Antonio Nicolucci del Mario Negri Sud nella Regione Puglia, ed in via di pubblicazione, i costi dell'ipoglicemia in Italia nell'anno 2010 sono stati stimati in quasi 48 milioni di € (Figura 3).

Tali studi hanno però il grave difetto di valutare tutto in termini monetari, e la scelta del parametro di controllo non garantisce affatto i risultati attesi di salute, senza contare che la parità di effetto, assunta come sicura, è in realtà estremamente aleatoria e priva di certezze. È quindi molto frequente che i Produttori che chiedono l'immissione sul mercato del loro presidio innovativo si trovino di fronte ad Agenzie regolatorie estremamente rigide, tese a ridurre il più possibile la diffusione della tecnologia stessa, restringendone il campo a condizioni di assoluta appropriatezza accertata, ottenute attraverso l'introduzione di meccanismi di filtro e monitoraggio ad alto impatto burocratico che coinvolgono in prima persona il livello delle alte specialità cliniche, creando, di fatto, una disparità di competenze all'interno della classe medica e, in buona sostanza, un ostacolo anche all'integrazione ed alla continuità delle cure per una o più patologie di alto impatto epidemiologico e sociale, come, appunto, nel caso del diabete. Questo tipo di approccio, nel panorama europeo, è molto più marcato in alcuni Paesi, tra

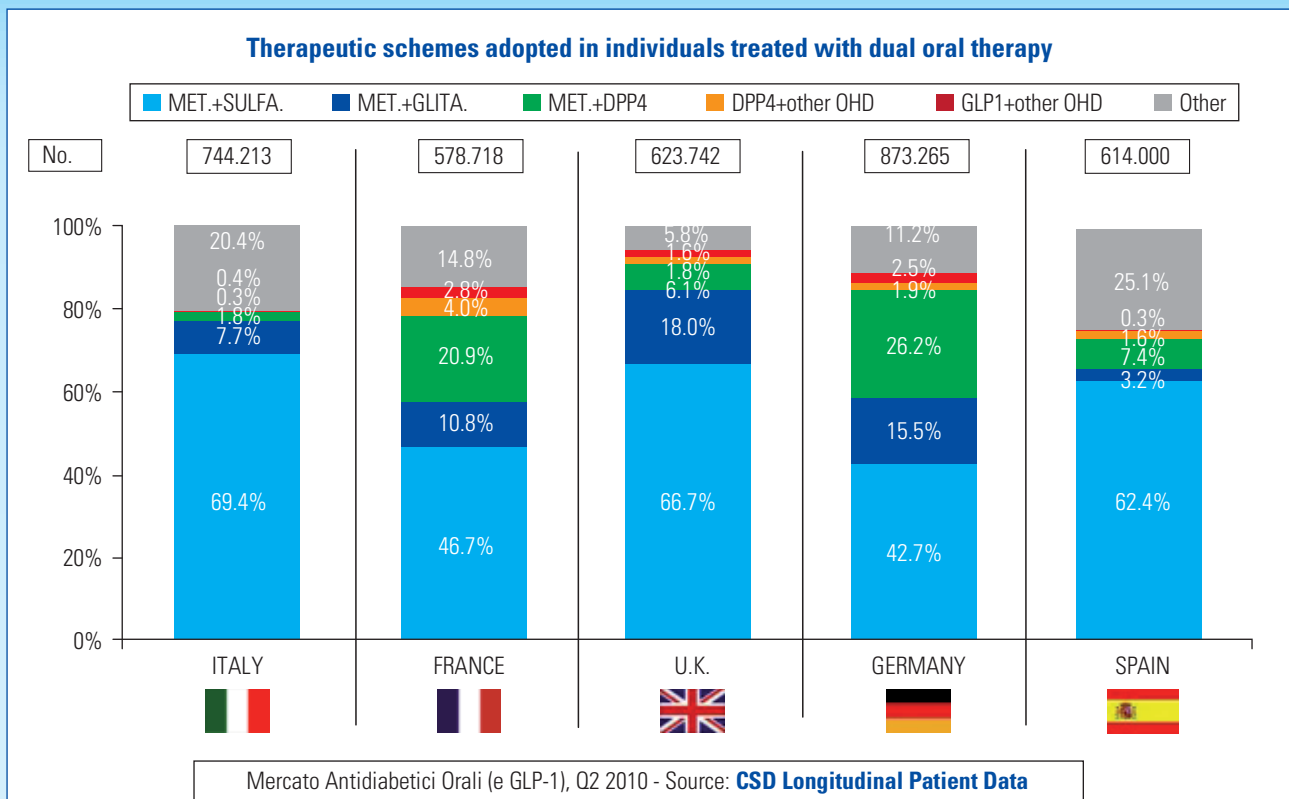
cui l'Italia. Le figure 4 e 5, tratte da una ricerca della London School of Economics condotta sempre da Antonio Nicolucci, mostrano con chiarezza le differenze nei mercati dei principali Paesi dell'Europa Occidentale.

Questo approccio, che abbiamo prima definito "settoriale", non è quindi destinato a dare risultati concreti, ma solo infinite conflittualità. Il problema va affrontato nella sua globalità, e deve rispondere ad un'altra domanda: quale sostenibilità esiste oggi per un sistema sanitario così come attualmente lo conosciamo? È percorribile qualche strada alternativa che consenta di recuperare efficienza allocativa e produttiva, di identificare risorse nuove e superare le cicliche congiunture economiche?

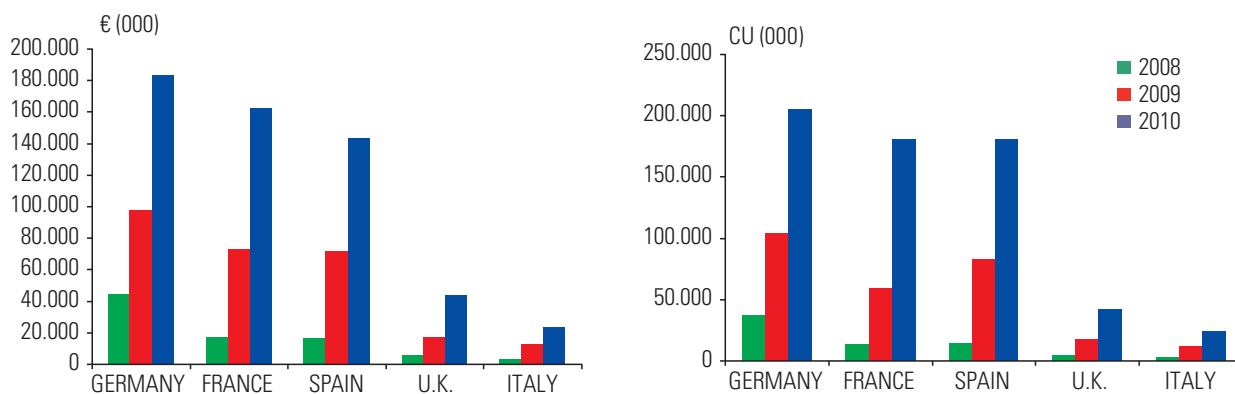
In premessa, prima di provare a rispondere a queste domande, vanno chiariti alcuni assiomi fondamentali dei sistemi di welfare.

1. Ogni Sistema Sanitario strutturato, sia esso universalistico, solidaristico, o anche "privato", se adempie alla sua funzione di migliorare la salute dei cittadini e prolungarne la speranza di vita, è destinato a costare sempre di più. La platea degli assistibili aumenta, il consumo di risorse "sanitarie" è incrementale, i costi aumentano. Solo una sanità che non funziona e non cura i suoi assistiti può risparmiare in assoluto denaro. Ogni "esperto" di sanità pubblica sa che il "disegno" di un sistema è in grado di reggere senza riforme per non più di tre decadi, e poi ha necessità di revisioni profonde. La storia del SSN ne è una conferma: dopo la L. 833 del 1978 (4) sono state necessarie le Leggi di riforma nel 1992 (5) e del 1999 (6), ed ora siamo al limite di una nuova revisione.

2. Questi costi incrementali, che ovviamente non sono



DPP-4 inhibitors: annual sales and marker share (OHA only)



	Value			CU		
	Market Share 2008	Market Share 2009	Market Share 2010	Market Share 2008	Market Share 2009	Market Share 2010
GERMANY	13,8%	25,9%	41,4%	1,6%	4,4%	8,6%
FRANCE	4,7%	17,8%	32,0%	0,6%	2,4%	6,9%
SPAIN	9,7%	32,7%	50,6%	0,9%	4,7%	10,1%
U.K.	2,6%	7,6%	14,2%	0,2%	0,8%	1,8%
ITALY	2,1%	6,3%	10,5%	0,1%	0,6%	1,1%

Source: IMS Retail

Diverse situazioni di mercato degli ipoglicemizzanti orali nei Paesi Europei Occidentali
(London School of Economics - Antonio Nicolucci - Comunicazione Personale)

Figura 4-5

solo inerenti la sanità, ma anche la previdenza, gli ammortizzatori sociali, l'istruzione, non rappresentano un problema se l'economia della società è in continuo e progressivo sviluppo. Se il PIL di un Paese ogni anno aumenta, e lo Stato mantiene anche solo costante la percentuale del PIL che destina al Welfare, la quantità di risorse è costantemente crescente. I problemi sorgono quando l'economia è in stagnazione o in recessione: il PIL si riduce di una quota

percentuale ogni anno, e la quota percentuale del Welfare non può più rimanere la stessa. Questo è uno dei capisaldi delle teorie Keynesiane dell'economia: in periodi di sofferenza economica per crisi dei mercati, gli Stati debbono mantenere ad ogni costo i sistemi di welfare, sia per la protezione sociale, sia per consentire occupazione, e riattivare così il volano economico. Le figure qui riportate (Fig. 6 e 7) evidenziano graficamente quanto esposto.

Detto questo, appare evidente che la questione delle sostenibilità, relativamente alle innovazioni tecnologiche di qualsivoglia natura, farmacologica o non, va inserita nel più ampio disegno di sostenibilità di sistema, che sia in grado di porre la tecnologia in oggetto di esplicitare al meglio la sua funzione di "recupero di salute" nei termini di riduzione di consumo di risorse inappropriate. Infatti, nell'ottica delle patologie croniche, di cui il

VARIAZIONE DELLA SPESA SANITARIA, 2000-2008

	Spesa totale 2000*	Spesa totale 2008*	Variazione %	Spesa pro capite 2000	Spesa pro capite 2008	Variazione %
	145,182	216,063	49%	2,458	3,468	41%
	212,435	258,620	22%	2,586	3,149	22%
	96,040	142,167	48%	1,679	2,396	43%
	45,446	95,130	109%	1,120	2,086	86%
	112,793	163,593	45%	1,915	2,657	39%

* Milioni di €

Variazioni incrementali della spesa sanitaria di 5 Paesi della EU

Figura 6

diabete rappresenta da sempre un modello paradigmatico, l'interesse convergente economico e di salute del cittadino è quello di ridurre l'accesso al livello ospedaliero, in parte provocato dal sorgere delle complicanze, in parte anche legato ad inefficienze di sistema. Un farmaco proposto oggi sul mercato delle rimborsabilità senza modificazioni di sistema vedrebbe comunque abbondantemente ridotta la sua percentuale di

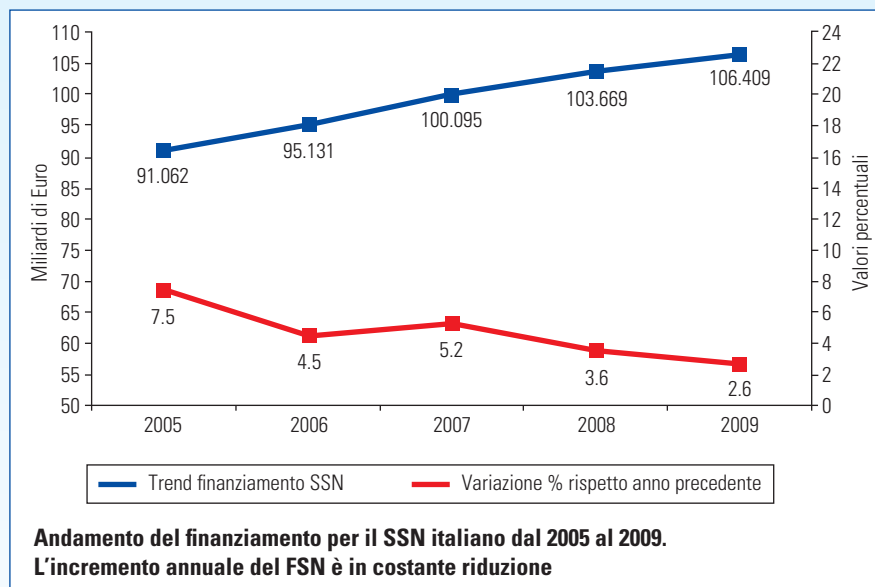


Figura 7

La gente e i farmaci

- il 41,5% degli intervistati segue precisamente le indicazioni del medico riguardo al farmaco da utilizzare
- il 46% prende il farmaco che gli viene prescritto solo se ritiene che sia veramente necessario
- il 4,1% prende farmaci autoprescritti o consigliati da amici
- Il 4,4% non prende farmaci perché teme gli effetti collaterali

Percentuali di aderenza alle cure nella popolazione italiana (CENSIS 2012) (9)

Figura 8

efficacia, perché andrebbe sicuramente incontro a vaste fasce di inappropriata prescrizione e a scarsa aderenza d'uso: infatti la scarsissima capacità di integrazione dei diversi settori della sanità pubblica, e la sostanziale estraneità al sistema del rapporto privato

portano in sé la totale mancanza di coinvolgimento della persona affetta da diabete (il cosiddetto "empowerment"). Una bellissima ricerca del CENSIS del 2012 (9) ha definito con estrema precisione qual è il rapporto delle persone affette da cronicità con i farmaci loro prescritti: le risposte degli intervistati dal CENSIS sono riportate nella figura 8.

La carenza di empowerment rende assolutamente non "cost-effective" anche il farmaco più innovativo. È quindi interesse dei produttori che il decisore politico si muova verso un forte processo di riforma del sistema, che instauri modelli organizzativi orientati alla "patient-centred care" (7), anche con sforzi formativi rivolti agli operatori ai vari livelli. Aziende lungimiranti dovrebbero progettare più programmi formativi in tal

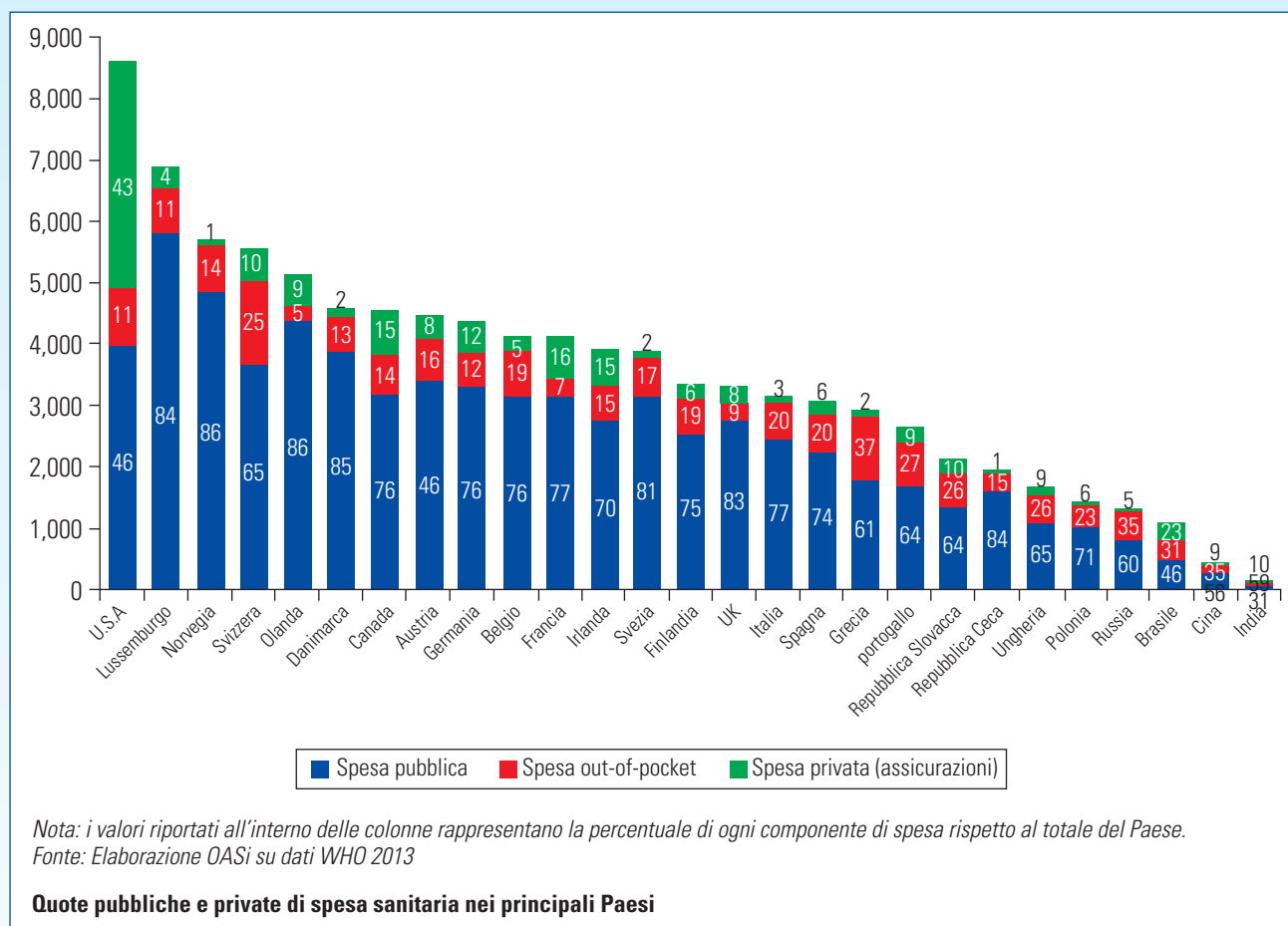


Figura 9

senso piuttosto che sulla promozione del loro prodotto, e concordarne la realizzazione con i decisori politici in un'ottica di collaborazione virtuosa per la sostenibilità di sistema. Finora, purtroppo, la lungimiranza non è parsa essere una virtù, né delle Aziende, né, tantomeno, dei regolatori politici dei Servizi Sanitari delle Regioni. Il recente Piano Nazionale sul Diabete (8), pubblicato dal Ministero della Salute nel febbraio scorso, è il primo documento ufficiale che va in questa direzione, e può fare da apripista a tutta una vasta serie di modifiche degli assetti del SSN che possono condurre ad una migliore efficienza allocativa e produttiva. Curare meglio le cronicità in un sistema integrato significa ridurre fortemente le spese nel settore dell'emergenza, ottenere più aderenza dai pazienti e più appropriatezza dai professionisti. In questo scena-

rio il farmaco o il presidio innovativo diventa davvero uno strumento attivo di migliore salute, e non rappresenta più un costo a scarsa sostenibilità.

Infine, una notazione sulla possibilità di reperire, in periodi di congiuntura economica sfavorevole come quello attuale, risorse aggiuntive da dedicare al settore sanitario del welfare. Nella realtà italiana di questi ultimi anni si è osservato, come peraltro poteva essere prevedibile, un incremento della spesa privata da parte dei cittadini che ha raggiunto quote assolutamente considerevoli, pari a circa un terzo della quota pubblica (Figura 9 e Tabella 1) (10).

In gran parte si tratta di denaro "out of pocket" da parte di un'utenza che si è rivolta al rapporto privatistico per superare carenze o lentezze del SSN; in parte invece si tratta di fondi integrativi sanitari, caratteriz-

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Spesa sanitaria totale										
Miliardi di euro	106.1	116.1	121.8	125.4	130.0	134.4	136.9	138.3	138.9	137.9
In % del PIL	7.9	8.2	8.4	8.5	8.2	8.6	9.0	9.0	8.8	8.9
Spesa sanitaria pubblica corrente (*)										
Miliardi di euro	82.3	91.2	96.8	99.6	103.8	107.1	110.2	111.3	111.3	111.0
In % della spesa sanitaria totale	77.5	78.5	79.5	79.4	79.8	79.7	80.5	80.5	80.1	80.5
In % del PIL	6.1	6.5	6.7	6.7	6.7	6.8	7.2	7.2	7.0	7.1
Spesa sanitaria delle famiglie										
Miliardi di euro	23.8	24.9	25.0	25.8	26.2	27.2	26.7	27.0	27.6	26.9
In % della spesa sanitaria totale	22.5	21.5	20.5	20.6	20.2	20.3	19.5	19.5	19.9	19.5
In % del PIL	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7
Spesa generale delle famiglie										
Miliardi di euro	801.9	830.3	857.0	891.9	920.9	940.7	923.3	950.5	979.9	965.8
In % del PIL	59.8	59.4	59.7	59.7	59.3	59.7	60.8	61.2	62.1	61.7

Nota: (*) Le stime della spesa sanitaria pubblica corrente sono rilevate dalla RGSEP ed escludono gli ammortamenti.
Fonte: Elaborazione OCPS su dati ISTAT (Contabilità Nazionale) e RGSEP 2012

Spesa sanitaria pubblica, privata e PIL (2003-2012)

Tabella 1

zati dal modello di tipo “mutualistico”, che garantiscono coperture a prestazioni sanitarie sostitutive o integrative di quelle pubbliche. La totale deducibilità fiscale di contributi sanitari destinati a fondi integrativi da parte dei datori di lavoro ha già fatto sì che nella maggioranza dei Contratti Collettivi Nazionali delle industrie e del commercio sia presente, in misura di “benefit” per il lavoratore dipendente, una copertura sanitaria, talvolta ignota al dipendente stesso, a costi molto contenuti. Si tratta di cifre decisamente considerevoli, valutabili in qualche decina di miliardi di Euro all’anno, che potrebbero rappresentare vere e proprie “boccate di ossigeno” per le Strutture del SSN, proprie o accreditate. Il passaggio da un Sistema universalistico a risorse esclusivamente pubbliche (Beveridge), ad uno misto (Beveridge/Bismarck) a risorse pubbliche e solidaristiche convergenti può “salvare” il modello di welfare delle nostre Società.

Bibliografia e sitografia

1. Cost Effectiveness Analysis - <http://www.cdc.gov/owcd/eet/costeffect2/fixed/1.html>
2. Robinson R : Cost-utility analysis - BMJ 1993; 307:859
3. Cost Minimization Analysis – <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/5.2.html>
4. LEGGE 23 dicembre 1978, 833 - Portale Trova Norme Salute www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=21035.
5. DECRETO LEGISLATIVO 30 dicembre 1992, 502 www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto?id=13209.
6. Dlgs 229/99 - Parlamento Italiano www.parlamento.it/parlam/leggi/deleghe/99229dl.htm
7. Moira Stewart : Towards a global definition of patient centred care - BMJ 2001;322:444.
8. Piano sulla malattia diabetica - Ministero della Salute www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
9. CENSIS. Il ruolo della sanità integrativa nel Servizio Sanitario Nazionale Sintesi dei principali risultati. Roma, 5 giugno 2012.
10. Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema Sanitario Italiano - Rapporto OASI 2013 A cura di Elena Cantù e Francesco Longo CERGIS Bocconi Milano 2013.

Quali sono le potenziali cause dell'aumento del rischio di neoplasia osservato nei pazienti diabetici?

Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor

Garg SK, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R
DOM. 2014; 16: 97-110

Ilaria Dicembrini

A livello mondiale le neoplasie ed il diabete rappresentano rispettivamente la seconda e la dodicesima causa di morte. Le attuali evidenze scientifiche, rappresentate da numerosi studi clinici, suggeriscono che esista una correlazione tra diabete di tipo 2 ed alcune tipologie di cancro quali quello mammario, colon-rettale, endometriale e pancreatico. Numerose metanalisi di studi caso-controllo e di studi prospettici di coorte hanno confermato queste associazioni, mostrando anche un aumento del rischio di tumore epatico e linfoma non-Hodgkin nei soggetti affetti da diabete di tipo 2. Un'associazione negativa con la presenza di diabete è stata riscontrata unicamente per il tumore prostatico; tale associazione è verosimilmente imputabile alla riduzione del rapporto testosterone/sex hormone-binding globulin e quindi alla riduzione dei livelli di testosterone biodisponibile nei soggetti diabetici. Il diabete si associa inoltre ad un aumento della mortalità generale per cancro (Hazard ratio negli uomini 1.44[1.21-1.70]; nelle donne 1.35 [1.08-1.68]), ed in particolare per tumore epatico e vescicale negli uomini, per tumore mammario nelle donne e per neoplasia del colon e pancreas in entrambi i sessi. I fattori coinvolti nel determinare queste associazioni sono numerosi; tra questi svolgono certamente un ruolo importante la presenza di iperinsulinemia, iperglicemia e flogosi. I meccanismi di

azione ipotizzati sono riportati nella Figura 1. Come suggerito da questa Figura, uno dei principali fattori confondenti nello studio delle relazioni tra neoplasie e diabete è rappresentato dalla co-presenza di obesità. Il rischio di sviluppare diabete tipo 2, come il rischio di sviluppare una neoplasia, aumenta infatti all'aumentare dell'indice di massa corporea ed anche la risposta al trattamento chemio- e radioterapico è influenzata negativamente dalla pre-

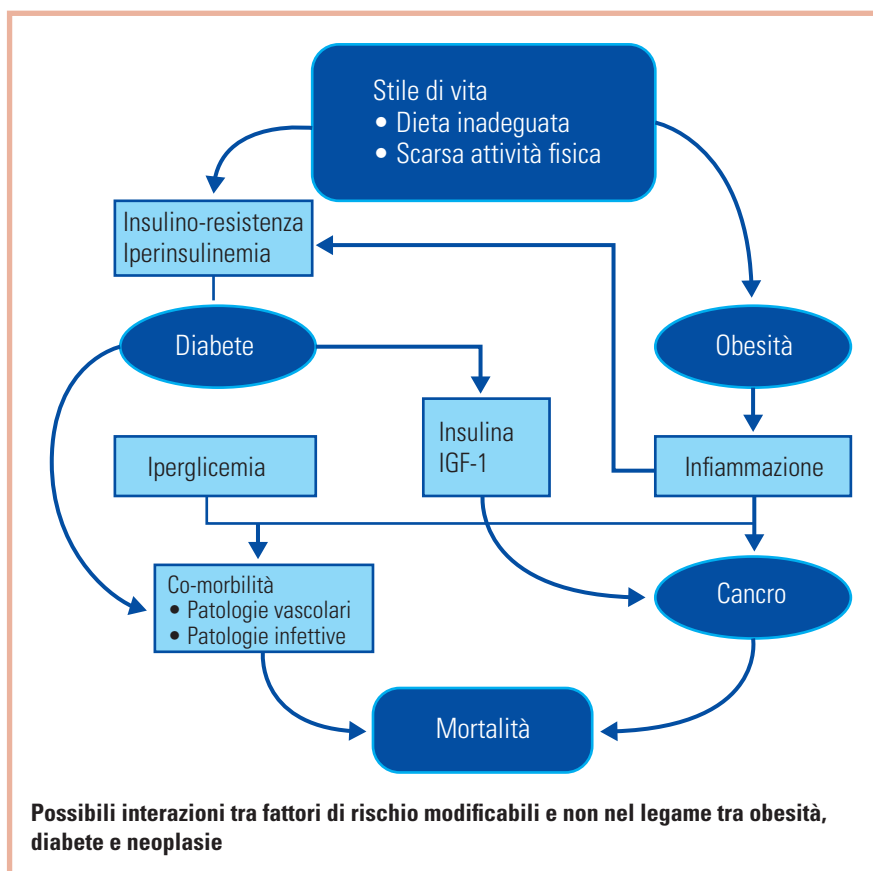


Figura 1

La metformina è in studio come terapia adiuvante per alcune neoplasie.

senza di obesità. Gli effetti negativi dell'obesità sono probabilmente mediati principalmente dall'eccesso di tessuto adiposo a livello addominale che causa un aumento della produzione di TNF- α , IL-6, IL-1, proteina C reattiva, PAI-1 e fibrinogeno, a cui si sommano le alterazioni nella secrezione di adipochine come la leptina. Anche i trattamenti antidiabetici sembrano avere effetti sul profilo di rischio neoplastico. Ad esempio gli effetti protettivi della metformina documentati in numerosi studi osservazionali, hanno portato alla realizzazione di tre studi prospettici, attualmente ancora in corso, sull'utilizzo di questo farmaco quale terapia adiuvante nel trattamento della neoplasia mammaria, prostatica e pancreatico. I meccanismi attraverso i quali si ipotizza che la metformina possa esercitare i suoi effetti protettivi sono almeno sette: la riduzione dei livelli circolanti di insulina, l'eradicazione di cellule staminali neoplastiche, l'attivazione del sistema immunitario, l'inibizione della sintesi proteica, l'induzione dell'arresto del ciclo cellulare e/o l'apoptosi, la inibizione della cascata LKB1- AMP chinasi a livello epatico con conseguente stabilizzazione di oncosoppressori ed infine l'inibizione della risposta alle proteine non ripiegate o UPR. Dall'altra parte numerose evidenze hanno suggerito un possibile legame tra analoghi insulinici e tumori. Quattro studi osservazionali, pubblicati su *Diabetologia*, hanno in particolare esaminato la possibile correlazione tra insulina glargine e neoplasie, o complessivamente o con specifico riferimento ai tumori mammari, riportando risultati contrastanti. Lo studio ORIGIN, che aveva tra i suoi obiettivi secondari la valutazione dell'incidenza di

Le sulfaniluree si associano ad una aumentata incidenza di tumore colon-rettale e pancreatico mentre pioglitazone ad un lieve aumento di incidenza di neoplasia vescicale.

Le attuali evidenze scientifiche non sostengono chiaramente alcuna associazione tra terapie incretiniche e rischio neoplastico.

neoplasie durante trattamento con insulina glargine versus terapia standard, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. Per le sulfaniluree uno studio retrospettivo ha mostrato un significativo aumento del rischio di tumori solidi, in particolare colon-rettale (HR 1.80;1.29-2.53;p=0.001) e pancreatico (HR 4.95;2.74-8.96;p<0.001). Per i tiazolidinedioni, il trattamento con Pioglitazone in uno studio longitudinale è risultato debolmente associato ad un'aumentata incidenza di neoplasia vescicale in seguito a due anni di terapia. Per quanto riguarda i farmaci incretinici, le evidenze sperimentali, ottenute sia in vitro sia in vivo, sembrano indicare un potenziale effetto della terapia incretinica sul pancreas; tuttavia queste evidenze, appaiono a tutt'oggi contrastanti, limitate e ottenute prevalentemente su modelli animali e con concentrazioni di farmaco ben al di sopra di quelle utilizzate nell'uomo nella pratica clinica. In conclusione, la malattia diabetica, i fattori di rischio per lo sviluppo di diabete ed alcuni trattamenti antidiabetici sembrano associati allo sviluppo di tumori, con determinate neoplasie più frequenti nei pazienti diabetici. Un approccio multidisciplinare finalizzato a prevenire queste condizioni nel loro insieme (obesità, diabete e neoplasie) sembra essere la strategia più efficace per migliorare i risultati clinici.

Caratterizzazione degli effetti metabolici dei nuovi farmaci SGLT2

Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients

Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ
J Clin Invest. 3;124(2):499-508

Marta Letizia Hribal

In condizioni normali la quantità di glucosio escreta con l'urina è minima in quanto, anche dopo l'assunzione di un pasto molto ricco di calorie, è difficile che la glicemia plasmatica superi la soglia renale per la concentrazione di tale zucchero. Il riassorbimento del glucosio a livello dei tubuli renali è controllato principalmente da SGLT2, un membro della famiglia SGLT (sodium glucose transporters); è noto da diversi decenni che bloccando l'attività di SGLT2 in modelli animali diabetici si ottiene un ripristino dell'euglicemia. Esiste inoltre una rara patologia genetica, dovuta ad una mutazione che inattiva il gene che codifica per SGLT2 che causa glicosuria cronica, senza alterare né la tolleranza glucidica né il peso corporeo degli individui affetti. Partendo da queste evidenze recentemente si è ipotizzato che molecole in grado di bloccare selettivamente SGLT2 in vivo nell'uomo potrebbero avere un'applicazione terapeutica nel trattamento del diabete di tipo 2. In questo studio Ferrannini e colleghi hanno valutato gli effetti di un inibitore, molto potente ed altamente selettivo, di SGLT2, l'empagliflozin in una popolazione di 66 soggetti diabetici obesi o sovrappeso (indice di massa corporea medio $31,6 \pm 4,6$); il disegno dello studio includeva tre stadi: in un primo momento i soggetti venivano analizzati in condizioni basali; le medesime misurazioni venivano poi ripetute in una successiva visita durante la quale i soggetti assumevano una singola dose (25 mg) di empagliflozin; infine i medesimi test clinici venivano eseguiti una terza volta dopo che i soggetti avevano assunto per 4 settimane una dose giornaliera di 25 mg di empagliflozin. Grazie all'utilizzo di due diversi traccianti è stato possibile valutare la percentuale di glucosio derivata dall'assunzione orale, la produzione endogena (EGP) e l'escrezione di glucosio ed il metabolismo glucidico globale. In condizioni basali, dopo una notte di digiuno, la glicemia plasmatica si riduceva di $1,3 \pm 0,8$ mmol/L nelle 3 ore precedenti al pasto; dopo l'assunzione di un pasto misto si osservava un

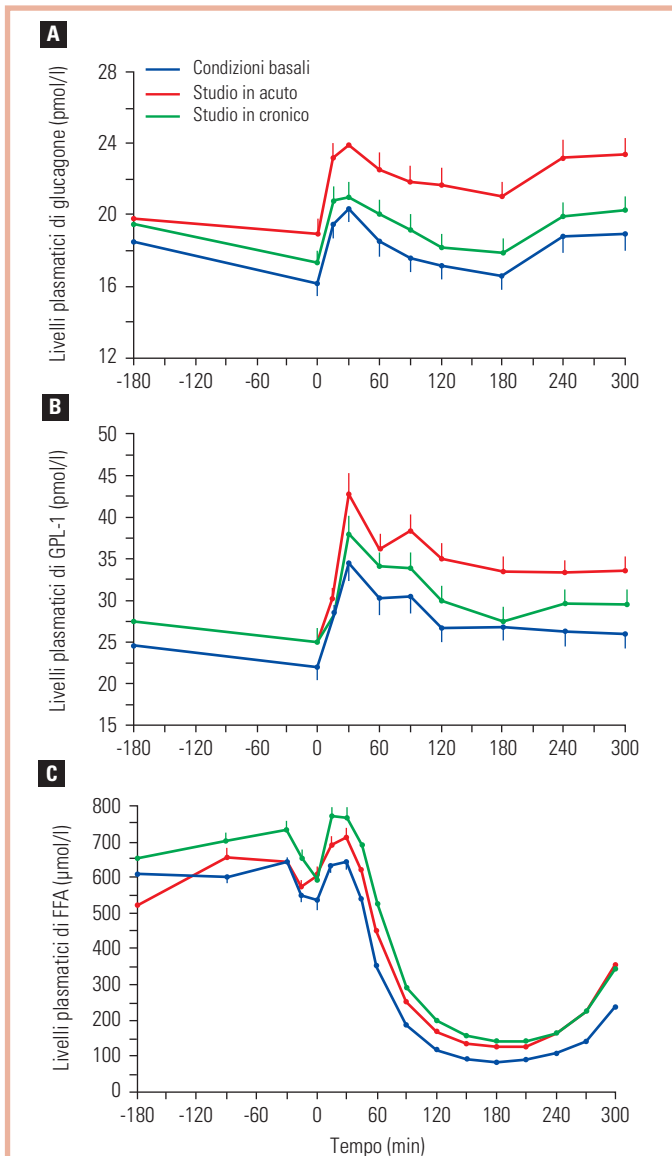
picco glicemico dopo 30 minuti ed i valori di glicemia rimanevano elevati per le 5 ore seguenti. Dopo il pasto, si osservava inoltre un'evidente e prolungata secrezione di GLP-1 ed una significativa riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi (Fig. 1). Nel corso delle 5 ore successive all'assunzione di cibo 61 g di glucosio di provenienza orale entravano in circolo, mentre l'EGP era pari a 34 g; il glucosio circolante veniva metabolizzato principalmente per via non ossidativa con un rapporto di 1:2,5 tra metabolismo ossidativo e metabolismo non ossidativo. Quando le analisi venivano ripetute facendo assumere ai soggetti 25 mg di empagliflozin, le concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno non erano differenti da quelle osservate nello studio basale, nonostante una media di 8g di glucosio venissero escreti nelle urine. Dopo assunzione del pasto si osservava una glicosuria pari a 29 g di glucosio, bilanciata da un significativo aumento della EGP. Si osservava inoltre un significativo aumento della secrezione di glucagone ed una riduzione del 20% dell'utilizzazione di glucosio, dovuta essenzialmente ad una ridotta attivazione del metabolismo non ossidativo. Il rilascio di GLP-1 risultava inoltre aumentato e si riscontrava un miglioramento della capacità delle beta-cellule pancreatiche di rispondere al glucosio (Fig. 1).

I risultati delle analisi condotte dopo che i soggetti avevano assunto empagliflozin per 4 settimane mostravano che alcune delle risposte osservate dopo l'assunzione di una singola dose erano attenuate; infatti sia la secrezione di GLP-1 e glucagone (Fig. 1) che la EGP risultavano aumentate rispetto al basale, ma in modo meno evidente di quanto osservato dopo il trattamento acuto (Fig. 2). La ridotta attivazione del metabolismo del glucosio che nello studio acuto riguardava principalmente la via non os-

Empagliflozin, farmaco della classe degli inibitori di SGLT2, aumenta il rilascio di glucosio nelle urine.

La capacità di empagliflozin di inibire SGLT2 veniva mantenuta per le 4 settimane di trattamento.

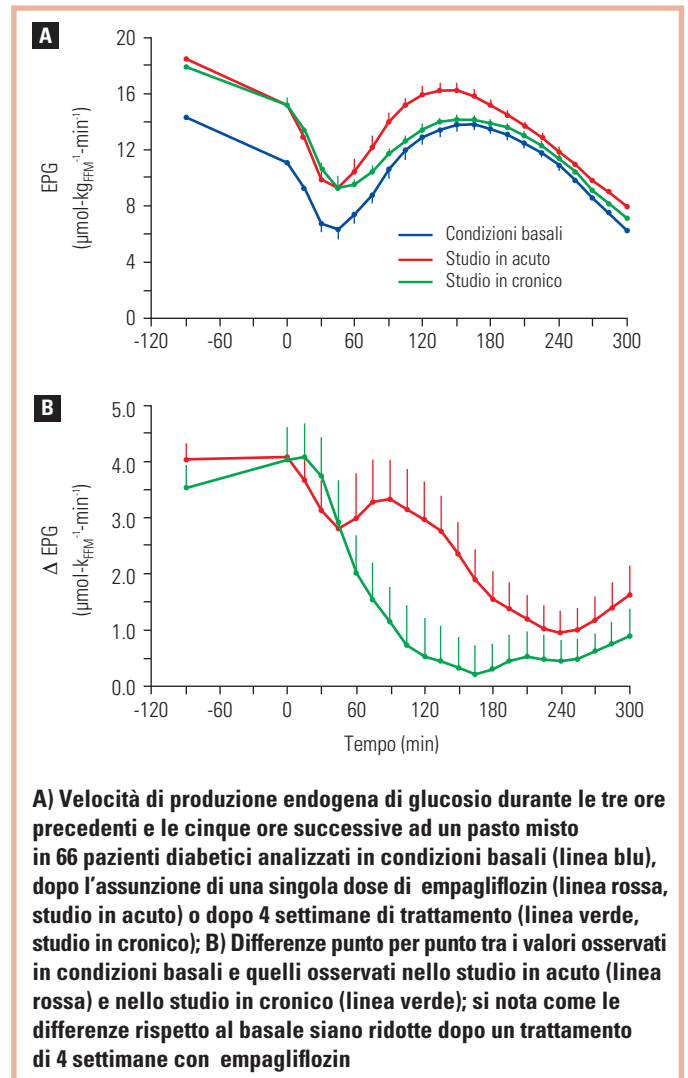
L'assunzione di empagliflozin è associata ad un miglioramento della funzionalità beta-cellulare.



Andamento dei livelli plasmatici di glucagone (A), GLP-1 (B) e acidi grassi liberi (FFA,C) durante le tre ore precedenti e le cinque ore successive ad un pasto misto in 66 pazienti diabetici analizzati in condizioni basali (linea blu), dopo l'assunzione di una singola dose di empagliflozin (linea rossa, studio in acuto) o dopo 4 settimane di trattamento (linea verde, studio in cronico)

Figura 1

sidativa veniva ora riscontrata anche per la via ossidativa; tale riduzione era però compensata da un'aumentata attivazione dell'ossidazione dei lipidi, mentre non erano alterate l'ossidazione proteica e il dispendio energetico globale. Era confermato inoltre il miglioramento della sensibilità delle beta-cellule al glucosio, accompagnata in questo caso da un miglioramento, sia pure non significativo da un punto di vista statistico, della sensibilità insulinica; si osservava inoltre una riduzione della glicemia pla-



A) Velocità di produzione endogena di glucosio durante le tre ore precedenti e le cinque ore successive ad un pasto misto in 66 pazienti diabetici analizzati in condizioni basali (linea blu), dopo l'assunzione di una singola dose di empagliflozin (linea rossa, studio in acuto) o dopo 4 settimane di trattamento (linea verde, studio in cronico); B) Differenze punto per punto tra i valori osservati in condizioni basali e quelli osservati nello studio in acuto (linea rossa) e nello studio in cronico (linea verde); si nota come le differenze rispetto al basale siano ridotte dopo un trattamento di 4 settimane con empagliflozin

Figura 2

smatica e dei livelli medi di emoglobina glicata. La quantità di glucosio escreta nelle urine era paragonabile a quella osservata dopo l'assunzione della singola dose di empagliflozin a dimostrazione del fatto che la capacità di empagliflozin di inibire SGLT2 veniva mantenuta per le 4 settimane di trattamento. L'osservazione che l'assunzione di empagliflozin, sia in acuto che, in modo più evidente, per 4 settimane era associata ad un miglioramento della funzionalità beta-cellulare rappresenta un'importante dimostrazione del fatto che il ripristino di condizioni di euglicemia può avere effetti benefici sull'omeostasi beta-cellulare, anche in assenza di un'azione diretta a livello pancreatico dei farmaci utilizzati. In conclusione i dati ottenuti suggeriscono che l'inibizione di SGLT2 possa rappresentare uno strumento utile e sicuro per il trattamento dell'iperglicemia in soggetti diabetici, soprattutto se obesi, come quelli analizzati in questo studio, eventualmente in combinazione con farmaci insulino-sensibilizzanti.

Efficacia di Saroglitazar nel trattamento dell'ipertrigliceridemia non controllata con Atorvastatina in pazienti diabetici di tipo 2

A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Saroglitazar 2 and 4mg Compared with Placebo in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Having Hypertriglyceridemia Not Controlled with Atorvastatin Therapy (PRESS VI)

Jani RH, Pai V, Jha P, Jariwala J, Mukhopadhyay S, Bhansali A, Joshi S
Diabetes Technology & Therapeutics Volume 16, Number 2, 2014

Mauro Rigato

La dislipidemia associata al diabete di tipo 2 è caratterizzata dal riscontro di elevati valori di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, e valori elevati o normali di lipoproteine LDL piccole e dense. Tale profilo lipidico risulta particolarmente aterogeno e si associa ad un incremento significativo del rischio di eventi cardiovascolari (CV), anche a fronte di valori normali di colesterolo LDL (rischio CV residuo). La terapia farmacologica della dislipidemia diabetica comprende due principali classi di farmaci: le statine e i fibrati. Le statine riducono principalmente i livelli di colesterolo LDL, inibendo a livello epatico l'enzima HMG-CoA reduttasi. I fibrati si comportano invece da agonisti del recettore PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- α , riducendo principalmente i livelli di trigliceridi e aumentando quelli di colesterolo HDL. Gli agonisti del recettore PPAR- γ (glitazoni) sono utilizzati quali farmaci ipoglicemizzanti orali nel trattamento del diabete di tipo 2. Saroglitazar è un farmaco dotato di duplice attività di agonista sui recettori PPAR- α e PPAR- γ , che negli studi di fase I e II si è dimostrato in grado di migliorare in modo combinato il profilo lipidico e glicemico.

Il presente studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, di fase III è stato disegnato per valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del trattamento con saroglitazar in pazienti diabetici di tipo 2, con ipertrigliceridemia non controllata dalla sola terapia con atorvastatina. Sono stati arruolati 302 soggetti con diabete di tipo 2 (in terapia con un massimo di due farmaci ipoglicemizzanti orali), di età compresa tra 18-60 anni, valori di colesterolo LDL >100 mg/dl e trigliceridi compresi tra 200-500 mg/dl, in terapia con atorva-

statina 10 mg da almeno 4 settimane prima dell'arruolamento. Sono stati esclusi tutti i soggetti con comorbidità di natura cardio-vascolare, oncologica, nefrologica, e i pazienti già in trattamento con glitazoni, insulina, saroglitazar, fibrati o altri agenti ipolipemizzanti diversi da atorvastatina 10 mg.

Dopo un iniziale periodo di run-in di 4 settimane (atorvastatina 10 mg + modifiche dello stile di vita), i soggetti sono stati randomizzati ai seguenti tre gruppi di trattamento: saroglitazar 2 mg (n=86), saroglitazar 4 mg (n = 86) o placebo (n = 94). Al termine delle 12 settimane di follow-up, sono state valutate le variazioni dei seguenti parametri lipidici e glicemici rispetto al basale: trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, VLDL, apo-lipoproteina B (Apo-B) e glicemia a digiuno.

Il trattamento con saroglitazar alla dose di 2 e 4 mg, ha determinato una significativa riduzione dei livelli medi di trigliceridi rispetto al placebo e al basale ($-45.5 \pm 3.03\%$ e $-46.7 \pm 3.02\%$ vs $24.9 \pm 2.89\%$, $p < 0.01$) (Fig. 1). Saroglitazar migliorava inoltre tutti i parametri lipidici (colesterolo totale, LDL, VLDL e Apo-B) rispetto al placebo, incrementando significativamente anche i livelli di colesterolo HDL (Tab. 1). Al termine delle 12 settimane di follow-up si è registrata una riduzione significativa della glicemia a di-

La dislipidemia diabetica è caratterizzata da elevati valori di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL.

Saroglitazar si comporta da duplice agonista dei recettori PPAR- α e PPAR- γ .

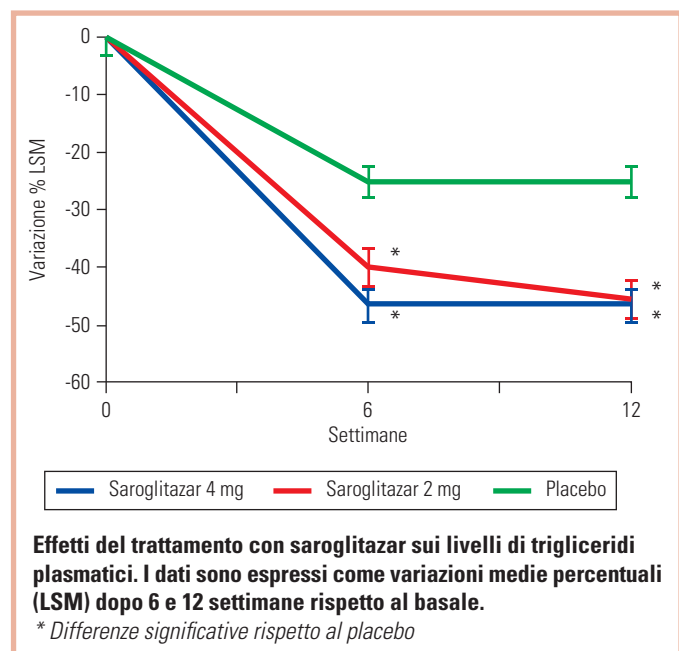


Figura 1

giuno rispetto al placebo, con una riduzione non significativa dei valori di emoglobina glicata ($-0.3 \pm 0.08\%$ e $-0.2 \pm 0.07\%$ con 2 e 4 mg rispettivamente). La terapia con saroglitazar è stata ben tollerata, e non sono stati

Saroglitazar è efficace e ben tollerato nel trattamento dell'ipertrigliceridemia non controllata da statine nel diabete di tipo 2.

riportati eventi avversi direttamente correlabili all'assunzione del farmaco. Al termine del follow-up non si sono registrate alterazioni significative degli indici di funzione epatica e renale, dell'emocromo e del CPK. Nel presente studio, la terapia con saroglitazar si è dimostrata in grado di ridurre significativamente i livelli di trigliceridi, incrementando contestualmente i valori di colesterolo HDL. Tali effetti hanno permesso di correggere le principali alterazioni lipidiche che caratterizzano la dislipidemia diabetica, riducendo in tal modo l'entità del rischio cardio-vascolare residuo associato a tale condizione. Grazie alla capacità di agire quale antagonista di PPAR- γ , saroglitazar ha inoltre determinato una riduzione dei valori di glicemia a digiuno, a fronte tuttavia di una riduzione dell'emoglobina glicata non significativa, probabilmente a causa della breve durata dello studio. Pur combinando in sé il meccanismo d'azione dei fibrati (PPAR- α agonisti) e dei glitazoni (PPAR- γ agonisti), saroglitazar è risultato privo degli effetti collaterali propri delle singole classi di questi farmaci. In conclusione, nel paziente diabetico di tipo 2, saroglitazar si è dimostrato efficace e ben tollerato nel trattamento dell'ipertrigliceridemia non controllata dalla sola terapia con statine.

Variabili (mg/dl)	Saroglitazar 2 mg (n=86)	Saroglitazar 4 mg (n=86)	Placebo (n=94)
Colesterolo non HDL	-29.2 \pm 2.25 ^a -51.4 \pm 3.59 ^{ab}	-32.5 \pm 2.25 ^a -57.7 \pm 3.58 ^{ab}	-20.1 \pm 2.15 -38.6 \pm 3.43 ^b
Colesterolo LDL	-27.5 \pm 2.31 -40.1 \pm 3.01 ^b	-31.3 \pm 2.31 ^a -45.5 \pm 3.00 ^b	-22.9 \pm 2.22 -35.6 \pm 2.88 ^b
Colesterolo VLDL	-39.6 \pm 3.71 ^a -23.3 \pm 2.03 ^{ab}	-46.0 \pm 3.70 ^a -27.2 \pm 2.02 ^{ab}	-24.5 \pm 3.54 -15.0 \pm 1.94 ^b
Colesterolo Totale	-22.6 \pm 1.75 ^a -48.7 \pm 3.54 ^b	-26.1 \pm 1.74 ^a -56.4 \pm 3.53 ^{ab}	-17.7 \pm 1.66 -40.3 \pm 3.38 ^b
Apo-lipoproteina B	-27.4 \pm 2.17 -29.9 \pm 2.11 ^b	-32.0 \pm 2.15 ^a -34.3 \pm 2.09 ^{ab}	-22.9 \pm 2.06 -25.6 \pm 2.00 ^b
Colesterolo HDL	9.5 \pm 2.36 ^a 2.5 \pm 0.89 ^{ab}	7.6 \pm 2.36 ^a 1.3 \pm 0.89 ^a	-0.7 \pm 2.26 -1.6 \pm 0.85
Glicemia a digiuno	-9.5 \pm 4.85 ^a -23.6 \pm 7.92 ^{ab}	-4.7 \pm 4.85 -25.4 \pm 7.92 ^{ab}	4.7 \pm 4.64 -2.0 \pm 7.58

La prima riga di ogni variabile rappresenta la variazione media in percentuale rispetto al basale. La seconda riga la differenza media rispetto al basale. Dati espressi come medie \pm SE (errore standard). ^a Differenza significativa rispetto al placebo; ^{ab} Differenza significativa rispetto al basale. LDL: Low Density Lipoprotein; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein

Variazioni lipidiche e glicemiche rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento

Tabella 1

