

Relazione finale convegno: Farmaci innovativi per il diabete mellito tipo 2

INTRODUZIONE

Mercoledì 2 febbraio 2022 si è tenuto presso la Sala Riunioni OMCeO Bergamo (via G. Manzù 25, Bergamo) un incontro scientifico organizzato da Humanitas Gavazzeni e OMCeO dal titolo: **Farmaci innovativi per il diabete mellito tipo 2.**

La data della riunione è concisa con l'approvazione, alcuni giorni prima, della "Nota 100" che estende la prescrivibilità di tali farmaci innovativi anche ai Colleghi Medici di Medicina Generale e ad altri Specialisti ambulatoriali (es.: cardiologi, nefrologi, geriatri, ecc.) per un più corretto approccio terapeutico al diabete mellito tipo 2.

Infatti, la terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) si è recentemente arricchita di nuove classi farmacologiche (DPP4-inibitori, agonisti recettoriali del GLP1, SGLT2-inibitori) che hanno dimostrato non solo efficacia nel controllo della malattia metabolica, ma anche di possedere effetti di prevenzione nefro-cerebro- e cardio-vascolare, senza particolari rischi aggiuntivi di ipoglicemia. I risultati degli studi clinici randomizzati e controllati effettuati utilizzando tali nuovi farmaci hanno rivoluzionato le indicazioni delle linee guida internazionali e nazionali, ponendo sempre più al centro dell'attenzione dei medici (specialisti e non) la salute globale del paziente affetto da DMT2 con l'opportunità di agire precocemente ed efficacemente al fine di:

- ridurre i livelli della glicemia e dell'emoglobina glicata (HbA1c) senza causare pericolose ipoglicemie (particolarmente rischiose per pazienti anziani e fragili);
- diminuire i rischi di complicanze croniche correlate alla malattia diabetica (patologie micro- e macrovascolari);
- mantenere una efficacia terapeutica perdurante nel tempo, senza "esaurire" la funzione di riserva delle beta-cellule pancreatiche;
- minimizzare alcuni rischi correlati a terapie di precedente generazione (quali l'aumento del peso corporeo, l'insorgenza di complicanze ipoglicemiche, l'incremento dello scompenso cardiaco, i potenziali effetti negativi a livello renale, ecc.)

La Nota 100 supera uno dei limiti di prescrivibilità di tali farmaci (precedentemente ad opera del solo Specialista Diabetologo mediante piano terapeutico AIFA), ma rimangono da considerare il loro costo più elevato rispetto a farmaci tradizionali ed una relativa

scarsa conoscenza delle loro azioni e delle loro potenzialità da parte dei Colleghi di Assistenza Primaria e di altri Specialisti.

L'incontro di aggiornamento proposto desiderava proprio permettere un confronto collegiale al fine di ricordare quali sono i limiti e le possibilità terapeutiche dei vecchi farmaci (liberamente prescrivibili) confrontandoli con le innovazioni farmacologiche di più recente utilizzo, auspicando congiuntamente che, cessati i loro vincoli di prescrizione, sia sempre condiviso il rispetto della spesa sanitaria nella consapevolezza di una azione di necessaria prevenzione e di sicura efficacia terapeutica.

SESSIONE SCIENTIFICA

Dopo il saluto a partecipanti da parte del Presidente dell'Ordine (dr. Guido Marinoni), del Direttore Scientifico di Humanitas Gavazzeni (dr. Emilio Bombardieri) il dr. Antonio C. Bossi (Responsabile Scientifico della serata) ha illustrato il rationale dell'incontro di aggiornamento lasciando la moderazione al prof. Andrea Lania (Direttore Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo recentemente nominato Professore Ordinario di Humanitas University, Milano).

Presentazione Medico di famiglia - dr.ssa Silvia Crotti

Proprio una Collega MMG, la dr.ssa Silvia Crotti, ha esposto la propria esperienza di gestione dei pazienti con diabete da lei seguiti nel periodo 2018-2019 (pre-pandemia) e nel biennio 2020-2021 (periodo pandemico), considerando le riscontrate difficoltà di accesso alle cure specialistiche, l'allungamento degli intervalli tra le visite di controllo del paziente cronico, le attese per l'accesso alle "Prime Visite" specialistiche (nonostante le indicazioni di priorità), sottolineando la mancanza di un centro di riferimento territoriale per la presa in carico del paziente con "piede diabetico".

Introduzione: quali spazi terapeutici per i "vecchi farmaci" per il DMT2? - dr. Antonio Bossi

Ha ripreso poi la parola il dr. Bossi (responsabile della diabetologia di Humanitas Gavazzeni) che ha ricordato ai Colleghi i criteri diagnostici per il diabete e le condizioni "pre-diabetiche" (IFG: iperglicemia a digiuno e IGT: intolleranza ai glucidi), l'aumento della prevalenza della malattia nel genere maschile e nelle fasce di età più avanzate, passando in rassegna quali spazi terapeutici siano ancora disponibili per i "vecchi farmaci" utilizzati nella terapia del diabete mellito tipo 2: metformina, sulfaniluree e

glinidi (farmaci secretagoghi ad elevato rischio di induzione di ipoglicemia), pioglitazone e acarbose.

Fisiopatologia DMT2 e potenzialità farmaci innovativi – prof. Marco Mirani

Il prof. Marco Mirani (Professore Associato Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Humanitas University, Milano) ha affrontato il tema della fisiopatologia del DMT2 (una vera e propria pandemia a livello mondiale, con una previsione di 600 milioni di pazienti nel 2035), passando in rassegna la “vecchia” concezione (ipotizzata dal prof. DeFronzo nel 1988) di malattia causata dal triumvirato: alterata secrezione pancreatica dell’insulina + aumentata gluconeogenesi epatica + ridotto uptake periferico del glucosio. Da qui gli studi scientifici hanno permesso al prof. DeFronzo stesso di riconsiderare gli aspetti patogenetici (2009: Ominous Octet) introducendo altri 5 determinanti: il ridotto effetto incretinico, l’aumentata lipolisi, l’aumentato riassorbimento renale del glucosio, la disfunzione centrale dei neurotrasmettitori, l’aumentata produzione pancreatica di glucagone. Fortunatamente la ricerca farmacologica consente di far fronte ad ognuno di questi aspetti nell’ottica di ridurre la progressiva evoluzione della malattia diabetica per ridurre la comparsa o l’evoluzione delle complicanze micro- e macrovascolari del diabete. Il professore ha ricordato le 4 “ere” della cura del diabete (dal “Treat to survive” degli anni 20 del secolo scorso, grazie alla scoperta dell’insulina; al “Treat to stay better” dal 1955, dopo la scoperta dei primi farmaci orali; al “Treat to target” in cui si riteneva che la terapia ipoglicemizzante spinta alla normalizzazione dell’HbA1c fosse sufficiente a prevenire le complicanze; al “Treat to benefit” in cui si dà risalto alla prevenzione cardio-cerebro e nefrovascolare che le nuove categorie di farmaci hanno dimostrato di ottenere, anche “oltre” i benefici glicemici). Proprio nell’era del “Treat to benefit” la terapia del diabete deve tener conto delle potenzialità dei farmaci oggi disponibili (GLP-1 RA analoghi, SGLT2-i) così come recepito dalle attuali linee guida, pur senza dimenticare l’importanza del controllo glicemico (con target personalizzati).

GLP1-RA: meccanismi d’azione, risultati degli studi clinici, effetti glicemici ed extra-glicemici – dott. Alberto Tresoldi

Meccanismi d’azione, risultati degli studi clinici, effetti glicemici ed extra-glicemici dei GLP1-RA: questo il complesso argomento trattato dal dr. Alberto S. Tresoldi, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo di Humanitas Gavazzeni, Bergamo. L’ormone nativo GLP1 (prodotto a partire dal proglucagone dalle cellule L di ileo terminale e colon) svolge importanti funzioni di glucoregolazione, ma viene rapidamente degradato dal sistema enzimatico delle di-peptidil-peptidasi 4 (DPP4). Gli

studi farmacologici hanno quindi reso disponibili per la terapia del diabete sia gli inibitori delle DPP4 (DPP4-i), sia agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA). La differenza di efficacia sta proprio nelle concentrazioni medie plasmatiche ottenibili con queste due categorie di farmaci: livelli fisiologici (per le gliptine o DPP4-i) o nettamente suprafisiologici (GLP1-RA).

Da ciò derivano anche le diversità di attività: prevalentemente azioni pancreatiche per i DPP4-i, pancreatiche ed extrapancreatiche per i GLP1-RA. Tali differenze rendono conto anche dei risultati raggiunti negli studi di outcome cardiovascolari (CVOT) prodotti in questo ultimo decennio per comprendere sia la potenza (in termini di riduzione dell'HbA1c), sia gli effetti sul cuore, vasi e rene. Le gliptine (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin e alogliptin quelle disponibili in commercio in Italia) hanno dimostrato una soddisfacente potenza in termine di diminuzione dell'HbA1c (mediamente 0.6-0.8%), comportandosi in modo "neutro" relativamente alle malattie cardio-cerebro e nefrovascolari (unica eccezione l'aumento di rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiocircolatorio per saxagliptin e, forse, per alogliptin che, peraltro, è stato studiato in pazienti con recente sindrome coronarica acuta). Più entusiasmante l'effetto dei GLP1-RA a lunga durata d'azione. Infatti, questa classe di farmaci comprende: exenatide e lixisenatide (a breve emivita e in mono- o duplice somministrazione giornaliera) i cui effetti extraglicemici sono risultati non inferiori alla terapia tradizionale; liraglutide, exenatide LAR settimanale, semaglutide (iniettiva settimanale e orale quotidiana), dulaglutide settimanale sono GLP1-RA che hanno azione prolungata sul recettore cellulare ed hanno dimostrato notevoli benefici (sulle diverse popolazioni di persone con DMT2 studiate nei vari CVOT). Oltre ad una maggior efficacia in termini di riduzione dell'HbA1c (ben oltre 1,0%), possono diminuire il rischio di malattie e morte per cause cardiovascolari (3 MACE: morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale), di mortalità per tutte le cause, di evoluzione della malattia renale cronica (con e senza albuminuria) agendo sul substrato dell'aterosclerosi. Come tali sono da considerare farmaci di prima scelta (dopo la metformina) in pazienti diabetici in prevenzione secondaria. Interessante, poi, la loro notevole efficacia nella riduzione di peso corporeo per l'azione a livello gastrico (rallentamento dello svuotamento del cibo) e neurologico centrale (con riduzione del senso di fame e raggiungimento precoce del senso di sazietà). Proprio tali azioni gastroenteriche e centrali sono alla base dei potenziali effetti indesiderati (nausea, vomito, diarrea) solitamente transitori.

SGLT2-I: meccanismi d'azione, risultati degli studi clinici, effetti glicemici ed ed extra-glicemici - dr.ssa Nazarena Betella

La dr.ssa Nazarena Betella, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo di Humanitas Gavazzeni, Bergamo ha presentato i meccanismi d'azione, i risultati degli studi clinici, gli effetti glicemici ed extra-glicemici degli SGLT2-inibitori (gliflozine: empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin in commercio in Italia). Le gliflozine agiscono (per quanto concerne la glicemia) inibendo il riassorbimento di glucosio (e di sodio, inducendo una maggior diuresi osmotica) da parte del recettore SGLT2 presente nel tubulo prossimale renale, ottenendo una glicosuria netta (rilevabile all'esame urine dei pazienti in terapia con questa classe di farmaci). Il meccanismo della loro azione, in realtà, è ben più complesso e prevede (attraverso l'eliminazione equimolare di sodio) una modulazione del feed-back tubulo-glomerulare (con riduzione della pressione intraglomerulare), un recupero della produzione renale di eritropoietina, una interazione con le pompe sodio-idrogeno (anche a livello cardiaco) e una minor attivazione della risposta neuro-umorale aberrante che si osserva nei casi di deplezione idrica intravascolare (come quella in corso di terapia diuretica). Questi (ed altri meccanismi più complessi) hanno permesso di ottenere risultati estremamente soddisfacenti negli studi CVOT: riduzione dei 3 MACE con netta diminuzione delle ospedalizzazioni e della mortalità per scompenso cardiaco, tanto che queste molecole sono entrate nelle linee guida cardiologiche per la terapia dello scompenso anche in pazienti non diabetici quali farmaci di scelta per l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta e, più recentemente, a frazione di eiezione conservata. Hanno evidenziato, inoltre, notevole efficacia di protezione renale, sia riducendo l'evoluzione dell'insufficienza renale, sia diminuendo la progressione dell'albuminuria (venendo indicati come farmaci d'elezione per le persone con DMT2 e malattia renale cronica dalle società nefrologiche internazionali). Tra gli effetti indesiderati vanno sempre ricordate le infezioni del tratto genito-urinario (limitabili con una attenta igiene intima preventiva), il rischio di acidosi metabolica e di chetoacidosi diabetica "euglicemica" che ne controindica l'utilizzo in pazienti con diabete tipo 1.

Adeguate selezione del paziente per un "early treatment": confronto con le linee guida - dr. Antonio Bossi

Il dr. Bossi, nella relazione conclusiva, ha condiviso con i presenti la necessità di una collaborazione per una accurata selezione dei pazienti con DMT2 a cui offrire l'efficacia e la protezione dei farmaci innovativi, effettuando anche una "deprescrizione" di molecole secretagoghe (sulfaniluree e glinidi) che risultano ancora molto prescritte specie in pazienti che per età e copatologie sono particolarmente esposti al rischio di ipoglicemia (e sue conseguenze). Poiché le complicanze renali e cardio-cerebrovascolari



presentano un “continuum” evolutivo, è necessario agire precocemente ed efficacemente al fine di ridurre condizioni che riducono la qualità e le aspettative di vita (insufficienza renale cronica richiedente dialisi, scompenso cardiaco recidivante determinante ripetuti ricoveri ospedalieri, ischemie cerebrali o cardiache che modificano le performance dei pazienti). L’armamentario terapeutico a disposizione per il trattamento del DMT2 si è decisamente arricchito negli ultimi anni, permettendo una “personalizzazione” molto accurata della terapia per il raggiungimento di target (sia glicemici, sia extraglicemici) che devono essere definiti e condivisi per ogni paziente. In tal senso vanno accolte le nuove indicazioni SID-AMD pubblicate sul sistema nazionale delle linee guida il 26 luglio 2021 dopo approvazione dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), rammentando a tutti i Colleghi che la loro applicazione consente il riconoscimento della buona pratica clinica in caso di contenziosi legali. Pertanto, in pazienti con DMT2 senza pregressi eventi cardiovascolari, la metformina rimane farmaco di prima scelta, con GLP1-RA e SGLT2-i in seconda battuta. Viene qui ricordato come i farmaci insulino-secretagoghi (sulfaniluree e glinidi) non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del DMT2 suggerendo una progressiva “de-prescrizione” degli stessi a favore delle classi di farmaci innovativi (che non inducono ipoglicemie gravi). In diabetici con pregressi eventi cardiovascolari vengono considerati farmaci di prima scelta la metformina, i GLP1-RA e gli SGLT2-i, mentre in pazienti con scompenso cardiaco la classe delle gliflozine è considerata la prima scelta, con GLP1-RA e metformina (con i limiti di prescrivibilità e dosaggio legati al filtrato glomerulare) che risultano farmaci di seconda opzione. La recente pubblicazione della Nota 100 da parte di AIFA conferma la metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2, salvo controindicazioni o intolleranza. La prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i (in associazione o in sostituzione di altri farmaci) è prevista qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell’obiettivo individuale stabilito di HbA1c. La Nota 100 fornisce indicazioni preferenziali di utilizzo tra SGLT2i, GLP1-RA e DPP4i nel paziente con malattia CV o malattia renale cronica o ad alto rischio di malattia CV. La prescrizione di tutti i farmaci inseriti in Nota 100 è associata alla compilazione di una scheda di valutazione e prescrizione (allegati alla Nota), disponibile in una prima fase in modalità cartacea (pdf editabile) sia da parte dello specialista che da parte del Medico di Medicina Generale. La Nota 100 consente al MMG di prescrivere le opportune terapie necessarie a gestire il trattamento del diabete, anche in una fase di controllo non ottimale, e di considerare la necessità di una eventuale valutazione da parte dello specialista. Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono una prescrizione specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa di competenza dei Centri dedicati al trattamento del diabete.

Discussione finale

La discussione finale è stata animata dal prof. Lania, con interventi di tutti i relatori per rispondere alle domande dei Colleghi al fine di approfondire aspetti terapeutici (es: importanza dell'adeguata educazione del paziente nell'introduzione delle nuove classi farmacologiche; potenziali effetti indesiderati; efficacia delle associazioni tra GLP1-RA e SGLT2-i, per ora di sola prescrizione specialistica; applicabilità della Nota 100) con l'auspicio della programmazione di un ulteriore futuro evento, a distanza di tempo, per meglio comprendere quali ricadute territoriali si possano avere per il benessere delle persone con DMT2 (e delle loro famiglie). Per offrire la fruibilità dell'aggiornamento a tutti i Colleghi che non hanno potuto presenziare all'incontro (a causa delle regole vigenti in periodo pandemico) si è condiviso di mettere a disposizione un volumetto contenente le presentazioni stesse, con brevi note di commento.

Acronimi

AIFA: Agenzia Italiana per il Farmaco

AMD: Associazione Medici Diabetologi

CV: cardiovascolare

CVOT: cardio-vascular outcome trial (studio di efficacia CV)

DMT2: diabete mellito tipo 2

DPP4-i: inibitori delle Di-Peptidil-Peptidasi 4

GLP1-RA: agonisti recettoriali del GLP1 (Glucagon Like Peptide 1)

IFG: Impaired Fasting Glucose (iperglicemia a digiuno dopo curva da carico di 75 gr. Glucosio)

IGT: Impaired Glucose Tolerance (intolleranza ai glucidi dopo curva da carico di 75 gr. Glucosio)

HbA1c: emoglobina glicata

ISS: Istituto Superiore di Sanità

LAR: long-acting release (rilascio prolungato)

MACE: major adverse cardiovascular events (eventi CV avversi maggiori)

SID: Società Italiana di Diabetologia

SGLT2-i: inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 renale