

complesso si trova spesso in un momento 'nero'. I pezzi sembrano appartenere a quattro o cinque puzzle diversi, non si trovano elementi chiave, sfuggono i rapporti fra i bradelli di figura che sono stati bene o male composti. Poi d'improvviso ci si riesce a fare una immagine mentale dell'immagine nel suo complesso, una sorta di 'schema' e a quel punto tutto diventa semplice, e in qualche decina di minuti si riesce a collocare buona parte dei pezzi che sembravano misteriosi.

Lo 'schema' che ha permesso alla diabetologia di fare grandissimi passi in avanti si chiama **Sindrome metabolica**. «Quando abbiamo iniziato a capire che il diabete, l'ipertensione, i trigliceridi o il colesterolo alto erano tutti aspetti di una stessa patologia, la Sindrome metabolica appunto, e che questa aveva una base sola, l'insulino-resistenza, e una conseguenza unica, il rischio cardiovascolare, abbiamo potuto collocare velocemente tanti 'pezzi' che prima non riuscivamo a mettere in relazione», nota Comaschi che è stato presidente dell'AMD, ed è fra gli organizzatori del Congresso Nazionale dell'AMD tenuto a Genova in maggio.

'Vecchie' e 'nuove' classi di farmaci sono state quindi rivisitate e messe a confronto con risultati quasi sempre ottimi. Ma andiamo con ordine partendo dagli ipoglicemizzanti orali.

Insulino sensibilizzanti. Come detto, alla base della Sindrome metabolica, c'è l'insulino-resistenza. Non sorprende più quindi notare come un farmaco che aumenta la sensibilità all'insulina possa avere risultati positivi su ogni aspetto della Sindrome metabolica.

«Nota da tempo e ben tollerata, la metformina si è mostrata utile in ogni fase della malattia diabetica», nota Riccardo Bonadonna, «compresa la prevenzione del diabete stesso in soggetti a rischio».

Grande interesse ha poi suscitato una classe di insulino sensibilizzanti radicalmente nuova: i glitazoni: «una famiglia di farmaci rivoluzionaria perché agisce sul processo che disegna nuove cellule», spiega Bonadonna, ricercatore e docente alla Scuola di specializzazione in Endocrinologia dell'Università di Verona.

I glitazoni attivano i fattori di trascrizione PPAR-gamma intervenendo nel processo che 'decide' quali cellule di grasso devono nascere in sostituzione di quelle che fatalmente muoiono «e fanno in modo che nel corpo aumentino le cellule di grasso 'giovani', piccole, con scarsi depositi di grasso e ben sensibili all'insulina», spiega Bonadonna. «Queste cellule del grasso sono 'sane', si collocano più facilmente sotto cute e non solo sull'addome e, invece di inquinare il sangue con fattori di infiammazione, lo puliscono producendo potenti anti-infiammatori come l'adiponectina». Secondo Bonadonna, le restrizioni poste alla prescrivibilità di questi farmaci (distribuzione solo ospedaliera e prescrizione solo a pazienti obesi o in caso di controindicazione della metformina) «non rende giustizia alla loro utilità soprattutto nel quadro della sindrome metabolica».

Secretagoghi. I diabetologi hanno oggi a disposizione una gamma di farmaci che stimolano la produzione di insulina da parte del pancreas, con diverse durate di azione, anche di poche ore «e possono disegnare schemi che riducono il rischio di ipoglicemie e permettono di contrastare in maniera specifica le iperglicemie post-prandiali», spiega Bonadonna. Tra le molecole in fase avanzatissima di studio, alcune già sul mercato negli Usa, Bonadonna segnala la famiglia degli agonisti del recettore del GLP-1. Il GLP, sigla di 'Glucagon-like peptide', è un ormone esistente in natura secreto dall'intestino e svolge due funzioni, una di breve e una di lungo termine», spiega Bonadonna il quale, laureato a Genova, ha lavorato alla Yale University e a San Antonio con il team di De Fronzo e poi a Pisa con Eleuterio Ferraninni. A breve termine il GLP-1 che è 'di sentinella' nell'intestino, 'attira l'attenzione della β -cellula' e in particolare della glucochi-



Riccardo Bonadonna, che lavora nel Servizio di Diabetologia dell'Ospedale universitario di Verona-Borgo Trento, diretto dal professor Michele Muggeo.

Marco Comaschi, a sinistra, responsabile del Centro Studi & Ricerche dell'Associazione Medici Diabetologi, responsabile dell'Unità di Medicina interna del Presidio ospedaliero La Colletta a Genova-Arenzano.

TERAPIA INSULINICA: COSA CAMBIA

Amalfi, città natale è sempre nel cuore. Come dimenticarla? Ma la sua carriera di diabetologo e di ricercatore, Salvatore Caputo l'ha svolta tutta a Roma, all'Università Cattolica e al Policlinico Gemelli. Insieme a Caputo, consigliere della Società italiana di Diabetologia, *Modus* ha fatto il punto sulle novità nella terapia insulinica.

Quali sono state le novità di questi ultimi anni per quel che riguarda le insuline?

I cosiddetti analoghi lenti come la glargine, e non solo o tanto per la loro durata di azione. L'effetto delle altre 'lente' a nostra disposizione variava da persona a persona e, ciò che è peggio, da un giorno all'altro nella stessa persona. Gli analoghi lenti invece sono privi di picco e hanno una durata di azione che nella stessa persona non cambia.

Salvatore Caputo, diabetologo al Policlinico Gemelli di Roma, è consigliere nazionale della Società italiana di Diabetologia.

nasi, il sensore del glucosio, il quale 'ascolta meglio' i segnali che provengono dalla glicemia. L'effetto è notevole: la β -cellula reagisce molto prima e molto meglio producendo puntualmente l'atteso picco di secrezione insulinica. Ma il GLP-1 sembrerebbe poter fare di più: tiene in vita la β -cellula, scongiurando quel 'suicidio di massa' delle β -cellule che è responsabile nel diabetico della riduzione graduale della massa β -cellulare e porta nella maggior parte dei casi all'aggravamento progressivo del diabete. Se a questo si aggiunge che il GLP-1 pare in grado di rallentare lo svuotamento gastrico e contribuisce a dare un senso di sazietà, si può capire l'entusiasmo dei diabetologi per questa classe di farmaci.

Purtroppo, come l'insulina, il GLP-1 deve essere iniettato, in teoria poco prima di ogni pasto. Una modalità di assunzione, come si può immaginare, poco gradita ai pazienti. «Per ridurre il problema si stanno studiando anche analoghi a lunghissima durata di azione che potrebbero essere iniettati solo una volta alla settima-

Gli analoghi lenti migliorano il controllo glicemico?

Sicuramente riducono le ipoglicemie. Con gli analoghi lenti e rapidi oggi si può impostare una terapia davvero ottimizzata che riproduce da vicino il funzionamento del pancreas. E gli effetti si vedono.

Ci sono nuove insuline all'orizzonte?

Vedremo presto l'approvazione di un altro analogo lento, il Detemir che utilizza un meccanismo profondamente innovativo per ottenere il 'rilascio graduale' dell'ormone nell'organismo, ma che dal punto di vista della terapia, pare sovrapponibile a quello esistente.

E per quel che riguarda i sistemi di somministrazione? In pratica si potrà assumere insulina senza fare iniezioni?

Il microinfusore non è certo una novità, ma bisogna dire che l'utilizzo di analoghi rapidi ha dato maggiore flessibilità e maggiore incisività alla terapia per microinfusione, che rimane a mio parere leggermente più efficace di quella multi-iniettiva ma che non può essere prescritta a tutti i pazienti.

Lei forse si riferiva alla possibilità di assumere insulina per via nasale o intrapolmonare. La via nasale pare al momento bloccata: le mucose nasali 'si ribellano' dopo pochi mesi.

na, forse anche ogni mese», nota Bonadonna, «così come forme di assunzione alternativa alla iniezione che agiscono sull'enzima che distrugge il GLP-1 che si chiama dil-peptidasi-4, inibendone il funzionamento in modo da far 'durare più a lungo' il GLP-1 naturalmente prodotto ed eventualmente quello iniettato». Un'ulteriore direzione di ricerca è agire sul sensore stesso della β -cellula, la glucochinasi. Esistono rarissime forme genetiche nelle quali la glucochinasi è sovraespressa, il pancreas ha insomma troppi sensori. «Noi sappiamo che i portatori di questa forma hanno una sorta di 'diabete all'incontrario': producono troppa insulina e si trovano spesso in ipoglicemia. È quindi pensabile agire in modo da aumentare l'efficacia o l'espressione di questi sensori nel paziente insulino-resistente e diabetico», conclude Riccardo Bonadonna.

Anti-ipertensivi. La forma più frequente della Sindrome metabolica non è l'iperglicemia ma l'ipertensione arteriosa.

«Oggi sappiamo che si può e si deve trattare l'ipertensione anche moderata. Abbiamo a disposizione due classi di farmaci: i sartani e gli ACE-inibitori i quali non solo sono molto efficaci nel riportare la pressione entro certi valori, ma hanno anche effetti protettivi ad



E i polmoni si ribellano?

Al momento pare di no. Bisogna dire però che per ottenere l'effetto di una unità iniettata bisogna 'respirare' 10 unità di insulina, e noi non sappiamo a lungo termine che effetto di accumulo possono avere. Di fatto la somministrazione di insulina per via intrapolmonare ha superato alcuni problemi iniziali e potrebbe divenire una realtà. Devo dire però che l'FDA, l'ente americano che autorizza i nuovi farmaci e presidi ha dato un colpo di freno alle attese in questo senso. In ogni caso, anche se tutto andasse bene, per questa via potremo assumere solo insulina rapida e non lenta. Insomma, all'ago o alla cannula non si potrà dire facilmente addio.

Quali altri novità vede e intravede nella terapia insulinica?

Nessuna quanto al diabete di tipo 1. C'è invece una svolta per quel che riguarda la terapia insulinica nel diabete di tipo 2. Un dato è già acclarato. Il paziente di tipo 2 o di tipo 1 in sovrappeso, anche se passa all'insulina deve mantenere una terapia per ridurre l'insulino-resistenza: essenzialmente metformina, dal momento che in Europa non si può usare l'associazione insulina-tiazolidindioni.

Insomma la terapia ideale è insulina + metformina?

Oppure secretagoghi più metformina. La metformina non va abbandonata per tre ragioni. Prima di tutto l'insulino-resistenza non 'causa' solo il diabete ma anche altri aspetti della Sindrome metabolica e quindi va perseguita indipendentemente. In secondo luogo se riduco l'insulino-resistenza posso tenere sotto controllo la glicemia con meno unità di insulina, il che è sempre consigliabile. In terzo luogo con la metformina tengo sotto controllo il peso. Quanto alla domanda sulla terapia ideale è in corso uno studio nordamericano chiamato Accord che si pone l'obiettivo di portare 10 mila pazienti con diabete di tipo 2 a un livello ottimale di equilibrio glicemico: meno di 6,5% di emoglobina glicata.

Lo studio terminerà fra alcuni anni ma già qualcosa è emerso. Per esempio che se si vuole utilizzare l'insulina nei casi di diabete di tipo 2 bisogna farlo seriamente, passando subito a 4 iniezioni al giorno. Ci sono eccezioni e situazioni pratiche nelle quali non è possibile fare diversamente ma in astratto le soluzioni intermedie non funzionano.

ampio raggio», afferma Marco Comaschi. Gli ACE-inibitori e in minor misura i sartanici hanno un potere anti-ossidante che migliora le condizioni dei reni, del muscolo cardiaco e nelle pareti interne, dei vasi.

Ipertrigliceridemia. Per ridurre l'eccesso di trigliceridi nel sangue, è stata dimostrata oltre ogni dubbio l'efficacia degli agonisti del recettore PPAR-alfa, i cosiddetti fibrati (Gemfi-brozil e Fenilfibrato). Anche una classe di olii esistenti in natura, soprattutto nella carne di pesce, i cosiddetti Omega3, ha importanti effetti, «ma la dose minima efficace, 2-4 grammi di olii al giorno, è piuttosto impegnativa da assumere», continua Comaschi, che insegna Economia e Gestione sanitaria nel Corso di laurea in Ingegneria biomedica alla Facoltà di Ingegneria dell'Università di Genova. Il futuro nella lotta alla ipertrigliceridemia proviene dallo studio di farmaci che attivino insieme i recettori PPAR-alfa (come i fibrati) e PPAR-gamma (come i glitazoni) costituendo così un farmaco in grado di agire a tutti i livelli sul sistema che regola i grassi nel sangue.

Ipercolesterolemia. «Ampi studi confermano la necessità di trattare valori di colesterolo LDL superiori a 100», nota Comaschi, «so-

prattutto nella Sindrome metabolica dove le lipoproteine LDL sono particolarmente pericolose per l'aterosclerosi. Gli studi di questi anni confermano l'efficacia di una classe di farmaci, le statine (Simvastatina, Pravastatina, Corvastatina, Rosvastatina). «E ancora una volta abbiamo scoperto che questi farmaci, oltre a ridurre il colesterolo LDL, hanno un effetto protettivo diretto sulle pareti delle arterie», nota Comaschi, «tanto è vero che riducono il rischio di eventi cardiovascolari anche nelle persone che non hanno problemi di colesterolo».

Il problema delle statine è che la forza della loro azione è proporzionale al rischio di fastidi ai muscoli, che in alcuni rarissimi casi possono portare a serie conseguenze. Come ottenere un apprezzabile effetto di riduzione del colesterolo con dosi minime di statine? La risposta potrebbe essere data da un farmaco di tipo diverso, l'Ezetimide, che riduce l'assorbimento del colesterolo nell'intestino.

«Gli effetti dell'Ezetimide potrebbero sommersi a quelli delle statine», auspica Comaschi, «permettendoci di curare il colesterolo alto anche nel paziente che sviluppa qualche disequilibrio con le statine, o associando questo nuovo principio a statine leggere».

