Nuovi trattamenti per il diabete mellito: luci ed ombre

Data 26 ottobre 2005
Categoria metabolismo

L'insulina inalatoria e exenatide sono due trattamenti del diabete mellito che hanno dimostrato alcuni vantaggi, ma anche effetti collaterali aggiuntivi rispetto ai trattamenti standard.

Nuovi trattamenti per il diabete tipo 2

Nel primo studio sono stati reclutati 309 pazienti diabetici, senza patologia respiratoria significativa, con valori di glicoemoglobina compresi tra 8% e 11%, già in trattamento con due farmaci antidiabetici orali. I partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi: insulina inalatoria da sola, insulina + antidiabetici orali, antidiabetici orali senza insulina. L'end-point primario era il cambiamento dei valori di glicoemoglobina rispetto al baseline a 12 settimane.
Rispetto al gruppo di controllo (quello che aveva continuato ad assumere solo i farmaci antidiabetici orali) la glicoemoglobina si ridusse in media di 1,67 punti nel gruppo insulina inalatoria + antidiabetici per os e di 1,18 punti nel gruppo insulina da sola. Valori di glicoemoglobina inferiori al 7% si ottennero nel 32% del gruppo insulina + agenti orali e solo nell'1% del gruppo antidiabetici orali. Ipoglicemia, aumento lieve del peso corporeo e anticorpi anti-insulina si ebbero più frequentemente nei gruppi trattati con insulina inalatoria, mentre la funzione polmonare non differiva tra i tre gruppi.
Nel secondo studio , durato 26 settimane, sono stati arruolati 551 pazienti con diabete tipo 2 poco controllato (glicoemoglobina compresa tra 7% e 10%) nonostante terapia con metformina associata a sulfonilurea. I partecipanti sono stati randomizzati ad exenatide (10 μg due volte al giorno) o insulina glargine dosata in modo tale da mantenere la glicemia a digiuno al di sotto di 100 mg/dL. Al tempo basale la glicoemoglobina media era di 8,2% nel gruppo exenatide e di 8,3 nel gruppo insulina glargina. Alla 26 settimana essa era ridotta di 1,11% in entrambi i gruppi.
Paragonata alla insulina glargine l'exenatide era associata ad una maggior riduzione delle escursioni della glicemia post-prandiale mentre l'insulina riduceva maggiormente la glicemia a digiuno. Il peso corporeo era ridotto di 2,3 kg in media nel gruppo exenatide ed aumentato di 1,8 kg nel gruppo insulina. L'ipoglicemia notturna era meno frequente con l'exenatide mentre gli episodi di ipoglicemia sintomatica erano simili nei due gruppi.
Gli effetti collaterali maggiori dell'exenatide furono di tipo gastrointestinale: nausea (57,1% vs 8,6%), vomito (17,4% vs 3,7%) e diarrea (8,5% vs 3,0%).

Fonti:
1) Ann Intern Med 2005; 143. 549-558
2) Ann Intern Med 2005; 143: 559-569

Commento di Renato Rossi

Il primo studio dimostra che l'insulina inalatoria migliora il controllo glicemico quando viene aggiunta oppure sostituisce gli antidiabetici orali. Come la terapia con insulina tradizionale può comportare episodi ipoglicemici e aumento di peso ma ha il vantaggio di una maggior accettabilità da parte del paziente. Tuttavia lo studio presenta alcune limitazioni: oltre a non essere in cieco (cosa che però non ha probabilmente comportato errori nel determinare i vari end-point) era di durata troppo breve, non ha confrontato l'insulina inalatoria con una terapia orale più aggressiva e con insulina tradizionale.
Il secondo studio, pur esso in aperto, ha valutato l'exenatide, un peptide sintetico iniettabile che stimola il rilascio di insulina dalle cellule pancreatiche. Lo studio però è stato caratterizzato da un tasso di drop-out elevato per l'exenatide (19,4% vs 9,7% dell'insulina). La percentuale di effetti collaterali di tipo gastroenterico è stata considerevolmente alta nel gruppo exenatide: un paziente su 2 lamentava nausea e quasi uno su 5 vomito. Già studi precedenti avevano mostrato che l'exenatide, aggiunta alla terapia orale, può migliorare il controllo glicemico, ma anche che gli effetti collaterali a livello gastroenterico sono molto frequenti. Inoltre gli studi hanno avuto una durata troppo breve (in media 30 settimane) per cui non sono noti efficacia e sicurezza a lungo termine. La necessità di dover ricorrere alla somministrazione sottocutanea potrebbe costituire un altro limite del farmaco.
In conclusione l'insulina per via inalatoria e l'exenatide potrebbero costituire un passo in avanti nella terapia del diabete tipo 2, la prima perchè migliora la compliance, la seconda perchè non comporta un aumento del peso, effetto collaterale tipico dell'insulina. Tuttavia saranno necessari altri studi, di più lunga durata e di maggior casistica, per stabilire l'efficacia di queste nuove armi sia nei confronti di nuovi farmaci antidiabetici come i glitazoni sia sulle complicanze a lungo termine della malattia diabetica.