

ASSOCIAZIONE DIABETICI "TORINO 2000"

Via San Domenico, 18 Torino

Tel. 011.436.2269

Presidente Sig.ra M. Bono

e-mail [assdiato2000@email.it](mailto:assdiato2000@email.it)

Alberto BRUNO

U.O.A. DIABETOLOGIA

ASO San Giovanni Battista Torino

## PARLIAMO DI DIABETE

### 4



#### La terapia ipoglicemizzante orale - parte 1

L'iperglicemia nel diabete tipo 2 deriva da difetti sia della secrezione sia della azione insulinica, in particolare l'iperglicemia a digiuno è legata fundamentalmente all'aumento della produzione epatica di glucosio mentre l'iperglicemia post-prandiale è sostenuta da una ridotta utilizzazione del glucosio da parte del muscolo.

I pazienti nei quali dieta e esercizio fisico non abbiano consentito di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati devono essere avviati al trattamento farmacologico, farmaci capaci di migliorare la secrezione o l'azione insulinica saranno efficaci nel trattamento di questo disordine metabolico

I farmaci orali approvati per il trattamento del diabete tipo 2 comprendono farmaci definiti come secretagoghi (ossia che favoriscono la secrezione dell'insulina): sulfoniluree e analoghi della Meglitinide, e farmaci non secretagoghi: metformina, tiazolidinedioni e acarbose.

#### IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Secretagoghi

Sulfoniluree

Glinidi

Non secretagoghi

Biguanidi

Inibitori dell' alfa-glucosidasi

Tiazolidinedioni

#### BIGUANIDI

La metformina è una biguanide, la sua azione ipoglicemizzante è legata alla riduzione della produzione epatica di glucosio ed alla stimolazione della utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici; inoltre, la metformina riduce l'assorbimento intestinale del glucosio e migliora la risposta secretoria del pancreas. Oltre all'azione sulla

glicemia, la metformina ha importanti effetti sul metabolismo lipidico (riduzione delle concentrazioni di FFA, trigliceridi, colesterolo totale e LDL; aumento dei livelli di colesterolo HDL) e riduce l'aggregazione e l'adesione piastrinica.

La metformina presenta un profilo protettivo sul sistema cardiovascolare.

### Efficacia

la metformina si è dimostrata efficace in monoterapia, quanto le SU o l'insulina. In particolare, essa determina, in associazione con dieta e attività fisica, una riduzione della glicemia pari a 50-70 mg/dl e della HbA1c pari a 1,3-2,0%.

L'uso della metformina è particolarmente vantaggioso nei pazienti sovrappeso e determina una moderata riduzione del peso corporeo legata a riduzione dell'introito calorico. La metformina può essere utilizzata anche in associazione con le Sulfoniluree, i tiazolidinedioni e l'insulina. Viene escreta dal rene e un'alterata funzionalità renale ritarda l'eliminazione del farmaco causandone l'accumulo.

### Dosi

La terapia con metformina dovrebbe essere iniziata con una singola somministrazione (generalmente 500 mg) in occasione del pasto giornaliero più abbondante, allo scopo di ridurre il rischio di insorgenza di effetti collaterali gastroenterici i quali, comunque, generalmente scompaiono entro 2 settimane di trattamento. La posologia può essere quindi aumentata di 500 mg/die ogni 1-2 settimane per ottenere un compenso metabolico ottimale fino al raggiungimento del dosaggio massimo di 2,5-3,0 g/die.

### Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli gastroenterici (crampi addominali, meteorismo, flatulenza, diarrea), che possono essere evitati aumentando gradualmente la posologia e, in alcuni casi, riducendo la dose giornaliera (raramente sono tali da rendere necessaria la sospensione della terapia). Inoltre, nel 10-30% dei pazienti trattati è presente malassorbimento della vitamina B12 (eccezionalmente è di rilevanza clinica). L'ipoglicemia è estremamente rara.

### Controindicazioni

Una grave complicanza della terapia è l'acidosi lattica, che tuttavia compare solo eccezionalmente (0,03 casi/1000 pazienti/anno). La comparsa di acidosi lattica durante il trattamento con metformina è quasi sempre legata alla coesistenza di condizioni di ipossia (scarsa ossigenazione dei tessuti), quali scompenso cardiaco, insufficienza renale, broncopneumopatie, etilismo, età superiore a 80 anni, tutte condizioni che controindicano l'uso della metformina.

Evitare di somministrare metformina se la creatinina sierica è superiore a 1,4 mg/dl nella donna e 1,5 mg/dl nell'uomo.

## INIBITORI DELL'ALFA-GLUCOSIDASI

L'acarbose è un inibitore dell'alfa-glucosidasi, un enzima presente nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale che, nell'intestino tenue è deputati alla scissione degli carboidrati complessi in monosaccaridi (unità elementari). Ritardando la digestione dei carboidrati ritarda il passaggio del glucosio in circolo così da consentire alla  $\beta$ -cellula pancreatica di aumentare la secrezione insulinica con una riduzione del picco glicemico post-prandiale.

## Efficacia

L'acarbose riduce la glicemia a digiuno di circa 25-30 mg/dl, la glicemia postprandiale di circa 40-50 mg/dl e l'HbA1c di circa 0,7-1,0% . L'acarbosio è indicato in pazienti affetti da diabete tipo 2 di nuova diagnosi, da solo o in associazione con sulfoniluree o metformina e in particolare in pazienti la cui caratteristica clinica predominante sia l'iperglicemia postprandiale. L'acarbosio non ha effetti sul peso corporeo.

## Dosi

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 25 mg una o due volte al giorno, allo scopo di minimizzare gli effetti indesiderati; successivamente, la posologia può essere gradualmente aumentata (di 25 mg/die ogni 2-4 settimane) fino a un dosaggio massimo di 75-100 mg due o tre volte al dì.

## Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequenti (fino al 30% dei pazienti trattati con questo farmaco) sono quelli gastroenterici: meteorismo, flatulenza, dolore addominale, diarrea; che tendono a attenuarsi con l'uso.

## Controindicazioni

L'acarbose è controindicato in presenza di malattie infiammatorie intestinali, cirrosi o creatininemia >2 mg/dl, non causa ipoglicemia.

## TIAZOLIDINEDIONI.

I tiazolidinedioni sono agonisti di uno specifico recettore nucleare denominato Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR). Questi farmaci aumentano la sensibilità insulinica a livello del muscolo, del tessuto adiposo e del fegato migliorando l'utilizzazione del glucosio

## Efficacia

L'efficacia clinica dei tiazolidinedioni è inferiore rispetto a quella di sulfoniluree e metformina (riduzione media dell'HbA1c: 1,1-1,5%) e determinano variazioni varie sui lipidi (aumento del colesterolo HDL e del colesterolo LDL) inoltre provocano un moderato aumento di peso corporeo

## Dosi

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 15 mg/die per il pioglitazone e 2 mg/die per il rosiglitazone in unica somministrazione; la posologia può essere aumentata gradualmente (ogni 3-4 settimane) fino a un massimo di 45 mg/die (in unica somministrazione giornaliera) per il pioglitazone e 8 mg /die (in una o due somministrazioni) per il rosiglitazone. In Italia, l'uso di pioglitazone e rosiglitazone è consentito solo in pazienti già in trattamento con metformina e/o sulfoniluree.

## Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da edema e lieve anemia; molto rara è l'elevazione delle transaminasi, tuttavia, nei pazienti trattati con pioglitazone o rosiglitazone è consigliabile il controllo dell'ALT ogni due mesi per il primo anno di terapia.



## La terapia ipoglicemizzante orale – parte 2

L'iperglicemia nel diabete tipo 2 deriva da difetti sia della secrezione sia della azione insulinica, in particolare l'iperglicemia a digiuno è legata fundamentalmente all'aumento della produzione epatica di glucosio mentre l'iperglicemia post-prandiale è sostenuta da una ridotta utilizzazione del glucosio da parte del muscolo.

I pazienti nei quali dieta e esercizio fisico non abbiano consentito di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati devono essere avviati al trattamento farmacologico, farmaci capaci di migliorare la secrezione o l'azione insulinica saranno efficaci nel trattamento di questo disordine metabolico

I farmaci orali approvati per il trattamento del diabete tipo 2 comprendono farmaci definiti come secretagoghi (ossia che favoriscono la secrezione dell'insulina): sulfoniluree e analoghi della Meglitinide, e farmaci non secretagoghi: metformina, tiazolidinedioni e acarbose.

### IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Secretagoghi

Sulfoniluree

Glinidi

Non secretagoghi

Biguanidi

Inibitori dell' alfa–glucosidasi

Tiazolidinedioni

### SULFONILUREE

Le sulfoniluree sono secretagoghi, cioè farmaci che stimolano la secrezione insulinica. Il loro meccanismo di azione è basato sul legame con uno specifico recettore della membrana della  $\beta$ -cellula del pancreas.

La potenza dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree dipende dai livelli glicemici di partenza, essendo tanto maggiore quanto più elevata è la glicemia a digiuno.

#### Efficacia

In media, la riduzione della glicemia a digiuno indotta dalle sulfoniluree è pari a 60-70 mg/dl; quella della HbA1c è di 1,5-2,0%. La risposta a questi farmaci è influenzata anche dalla diagnosi recente di diabete tipo 2, da una iperglicemia a digiuno di grado moderato (fino a 220-240 mg/dl), dalla possibile buona funzione  $\beta$ -cellulare, dall'assenza di anticorpi anti-insulina (ICA) o anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD).

Per quanto concerne l'efficacia non sono state rilevate differenze significative tra i diversi tipo di sulfoniluree (clorpropamide, tolbutamide, glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride) se somministrate al massimo dosaggio efficace. L'azione pancreatica della glipizide è più rapida di quella della glibenclamide e la capacità di soppressione della produzione epatica di glucosio è maggiore per la glibenclamide rispetto alla glipizide, le maggiori differenze consistono essenzialmente sulla durata di azione.

#### Dosi

La maggior parte dell'efficacia clinica delle sulfoniluree si manifesta con una posologia giornaliera pari alla metà del massimo dosaggio consentito, cioè 10 mg/die per la glibenclamide e 4 mg/die per la glimepiride; ulteriori incrementi di dose difficilmente provocano effetti significativi sui livelli glicemici. La maggior parte dei pazienti trattati con

sulfoniluree non raggiunge gli obiettivi terapeutici raccomandati e necessita dell'aggiunta di un secondo farmaco. Il fallimento della terapia con sulfoniluree viene definito come primario quando mancano i presupposti per l'impiego di questi farmaci (ridotta secrezione pancreatica: soggetti con bassi livelli di peptide C), o secondario quando la risposta alla terapia diviene col tempo insoddisfacente in rapporto a fattori correlati al paziente (uso concomitante di altri farmaci che interferiscono con la secrezione o l'azione insulinica, desensibilizzazione della  $\beta$ -cellula alla stimolazione prolungata da parte delle SU, dosaggio inadeguato) oppure a fattori correlati alla malattia (progressione del deficit secretorio  $\beta$ -cellulare, accentuazione dell'insulino-resistenza).

#### Effetti collaterali

Gli effetti collaterali delle sulfoniluree sono rari (2-5% dei pazienti trattati) e scompaiono con la sospensione della somministrazione; il principale tra questi è rappresentato dall'ipoglicemia, più comune con le sulfoniluree a lunga durata d'azione (clorpropamide, glibenclamide). Sono presenti in letteratura segnalazioni di un possibile peggioramento della coronaropatia in pazienti trattati con sulfoniluree, i dati al momento non sono conclusivi.

#### SECRETAGOGHI ANALOGHI DELLA MEGLITINIDE.

A questa categoria appartengono due farmaci attualmente in uso: repaglinide e nateglinide.

#### REPAGLINIDE

La repaglinide è un derivato dell'acido benzoico che stimola la secrezione insulinica, contrariamente alle sulfoniluree, la repaglinide stimola la liberazione di insulina solo in presenza di glucosio. La repaglinide determina una rapida liberazione di insulina da parte del pancreas, e consente di coprire il picco glicemico post-prandiale, riducendo i rischi di ipoglicemia a distanza e le conseguenze negative di una iperinsulinizzazione cronica.

#### Efficacia

Per quanto concerne l'efficacia clinica, la repaglinide determina una riduzione media della HbA1c del 2%; in particolare è in grado di ridurre efficacemente la glicemia post-prandiali. L'azione del farmaco si esaurisce rapidamente con ritorno dell'insulinemia ai valori a digiuno entro 6 ore. Le proprietà farmacocinetiche non sono influenzate dall'insufficienza renale lieve o moderata che, pertanto, non costituisce controindicazione.

#### Dosi

Il dosaggio iniziale consigliato è di 0,5 mg tre volte al dì 15 minuti prima dei pasti, con eventuali incrementi settimanali, finalizzati al conseguimento di un compenso ottimale, fino ad un massimo di 16 mg/die. Basso rischio ipoglicemico.

#### NATEGLINIDE

La nateglinide è un derivato della fenilalanina che stimola la secrezione insulinica attraverso l'interazione con un sito di legame differente da livello del recettore per le sulfoniluree. La sua efficacia è aumentata in presenza di concentrazioni crescenti di glucosio. La sua azione è rapida e breve, con picco plasmatico raggiunto in un'ora e una emivita di 1,8 ore; il metabolismo è fondamentalmente epatico. In definitiva, la nateglinide determina una rapidissima liberazione di insulina in risposta all'aumento post-prandiale dei livelli glicemici.

#### Dosi

Effetti collaterali

Controindicazioni

## COME SCEGLIERE I FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI

I pazienti affetti da diabete tipo 2 nei quali dieta e esercizio fisico non abbiano consentito di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati, è opportuno che vengano avviati al trattamento farmacologico, inizialmente come monoterapia, quindi se il risultato non è sufficiente in associazione tra loro o con l'insulina, senza mai tralasciare gli effetti benefici della dieta e dell'esercizio fisico.

L'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti non deve essere occasione per abbandonare la dieta.

È stato dimostrato che sia i secretagoghi sia la metformina sono egualmente efficaci in monoterapia nel ridurre i livelli glicemici. Poiché la metformina è in grado di promuovere la perdita di peso e il miglioramento del profilo lipidico, essa è preferita in pazienti sovrappeso e dislipidemici; vice versa, in pazienti normopeso, la terapia farmacologica può essere iniziata indifferentemente con uno dei due farmaci. La posologia di metformina o secretagogo può essere aumentata ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del massimo dosaggio consentito, allo scopo di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati.

La maggior parte dei pazienti diabetici, dopo un periodo di tempo variabile, necessita di una terapia di associazione: secretagogo + metformina, secretagogo + acarbose, secretagogo + tiazolidinedioni o metformina + tiazolidinedioni. Qualora anche la terapia di associazione con due farmaci ipoglicemizzanti orali fallisca nel conseguire un compenso glicemico ottimale, si può fare ricorso a varie opzioni: aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante; aggiunta di una somministrazione di insulina intermedia "bedtime"; oppure istituzione di un regime terapeutico basato su multiple somministrazioni di insulina ai pasti.