

## **Terapia ipoglicemizzante orale nel paziente con Diabete di Tipo 2**

*Susanna Morano*

*Dipartimento di Scienze Cliniche – “Sapienza” Università di Roma*

Il diabete di tipo 2 è una sindrome clinica la cui patogenesi comprende da una parte una predisposizione genetica e dall'altra un fattore ambientale, soprattutto legato all'obesità e alla sedentarietà, in sintesi allo stile di vita alterato. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, il cambiamento dello stile di vita, che si concretizza nell'incentivare la riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'attività fisica, rappresenta un'importante opzione terapeutica.

Gli ipoglicemizzanti orali, attualmente in commercio, possono essere raggruppati in tre classi: gli insulinosensibilizzanti, i secretagoghi, e gli inibitori dell'enzima alfa-glicosidasi. Gli insulinosensibilizzanti, biguanidi e tiazolidinedioni, agiscono aumentando la sensibilità all'azione dell'insulina, a livello dei tessuti periferici. I secretagoghi, sulfoniluree e meglitinidi, esplicano la loro azione stimolando la beta cellula pancreatica a produrre insulina. Infine gli inibitori dell'alfa-glicosidasi agiscono riducendo l'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina rappresenta l'insulino-sensibilizzante per eccellenza. Essa ha un effetto benefico sia sulla glicemia, riducendone i livelli, sia sul quadro lipidico ed inoltre è in grado di determinare calo ponderale e di non indurre ipoglicemia. La sua attività massima viene raggiunta con un dosaggio giornaliero pari a 2 grammi, mentre gli effetti collaterali sono soprattutto a carico del tratto gastroenterico e comprendono meteorismo, flatulenza, diarrea. La metformina è controindicata nei pazienti affetti da insufficienza renale o respiratoria o complicanze cardiovascolari di recente insorgenza. Importanti sono le azioni extra glicemiche della metformina, quali il miglioramento del quadro lipidico, la riduzione della pressione arteriosa e del plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), fattore protrombotico aumentato in corso di diabete di tipo 2. Grazie ai suoi effetti extraglicemici la metformina agisce sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, come è stato evidenziato nell'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), ampio studio epidemiologico effettuato in pazienti con diabete di tipo 2. In seguito ai risultati di questo studio si è giunti all'accordo che la metformina è il farmaco di prima scelta da utilizzare nei pazienti di tipo 2 in soprappeso o obesi.

I tiazolidinedioni, attualmente in commercio, sono il pioglitazone e il rosiglitazone. Essi agiscono attivando il peroxisome proliferator activator receptor gamma (PPAR-gamma), un fattore di trascrizione nucleare che controlla l'espressione di diversi geni che codificano proteine coinvolte nel metabolismo glucidico e lipidico. L'azione dei tiazolidinedioni si esplica a livello degli organi bersaglio dell'azione dell'insulina, fegato, tessuto adiposo e muscolo. L'azione di tali farmaci si esplica sia sulla riduzione della glicemia sia sul metabolismo lipidico determinando diminuzione dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL. Essi sono controindicati in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale e da scompenso cardiaco. Gli effetti collaterali più importanti dei tiazolidinedioni sono l'aumento di peso e l'edema, che possono essere responsabili dello scompenso cardiaco riportato in diversi trials clinici. In

Europa possono essere utilizzati solo in combinazione, con la metformina nei pazienti obesi, in associazione con le sulfoniluree in pazienti in cui la metformina sia controindicata e in associazione con l'insulina, solo il pioglitazone.

L'altra classe di farmaci impiegata nella terapia del diabete è rappresentata dalle sulfoniluree che risultano molto efficaci nella riduzione dell'emoglobina glicosilata, ma non hanno azioni extraglicemiche e inoltre possono presentare gravi effetti collaterali tra i quali il più temibile è l'ipoglicemia. Tali farmaci sono controindicati, ovviamente nelle malattie epatiche e nell'insufficienza renale. Le sulfoniluree di prima generazione sono attualmente poco utilizzate perché responsabili di gravissimi episodi di ipoglicemia. Attualmente esistono in commercio le sulfoniluree di seconda e terza generazione. Le sulfoniluree agiscono attraverso propri recettori, SUR-1 e SUR-2, presenti a livello del pancreas e del miocardio. Tali recettori formano un complesso con la struttura che comprende il canale al potassio. La glibenclamide, sulfonilurea molto utilizzato nella pratica clinica, presenta elevata affinità per i recettori delle sulfoniluree presenti a livello cardiaco, mentre la gliclazide dimostra affinità maggiore per i recettori presenti a livello del pancreas; gli altri secretagoghi hanno analoga affinità per i recettori situati a livello del pancreas e del miocardio. Il legame della sulfonilurea al proprio recettore induce la chiusura dei canali al potassio ATP-dipendenti la cui apertura è essenziale per preservare il fenomeno del preconditionamento ischemico, evento protettivo in caso di ipossia miocardica. Per tali motivi nel paziente con problematiche cardiologiche deve essere scoraggiato l'impiego di sulfoniluree che dimostrano elevata affinità per il recettore situato a livello cardiaco. Le sulfoniluree di terza generazione, hanno un'azione più rapida, possono essere somministrate una volta solo al giorno e inoltre l'ipoglicemia è un effetto collaterale meno frequente. Infine altri secretagoghi di recente introduzione, sono rappresentati dalle glinidi, repaglinide e nateglinide, quest'ultima non ancora in commercio in Italia. Tali farmaci sono caratterizzati da una breve emivita e dissociandosi facilmente dal legame con il recettore rendono rari gli episodi di ipoglicemia.

Meno efficace nel ridurre i livelli di glicemia, è l'acarbiosio, inibitore dell'alfa-glicosidasi, che riduce l'assorbimento intestinale dei carboidrati, ma la diminuzione dell'emoglobina glicata da esso determinata è minore rispetto a quella indotta da insulinosensibilizzanti e secretagoghi.

Le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) indicano che nella terapia del diabete di tipo 2 la terapia iniziale si basa sul cambiamento dello stile di vita, dieta adeguata e attività fisica, associato alla metformina, farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2 in sovrappeso se non ci sono evidenze cliniche di danno renale, condizione in cui possono essere impiegati i tiazolidinedioni. Le sulfoniluree si associano agli insulinosensibilizzanti quando non siano raggiunti i target glicemici. Con l'aumentare della durata della malattia più classi di farmaci devono essere impiegati, con meccanismi d'azione differenti e soprattutto in grado di ridurre il rischio cardiovascolare che è elevatissimo nei pazienti diabetici di tipo 2.