

LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Il diabete mellito tipo 2 è il disordine endocrino-metabolico più comune a diffusione epidemica, esso colpisce una percentuale variabile dal 5 al 10% della popolazione mondiale. La IDF (International Diabetes Federation) aveva previsto che il numero dei diabetici sarebbe passato dai 175 milioni del 2000 ai 300 milioni del 2025. Tale previsione si sta rivelando, purtroppo, ottimistica, visto l'incremento dei casi negli ultimi anni; infatti le stime dell'OMS prevedono che entro il 2025 i diabetici nel mondo saranno 350 milioni [1]. L'aumento del numero dei pazienti affetti da tale patologia comporta e continuerà a comportare inevitabilmente una lievitazione dei costi socio-sanitari. Inoltre è stato ampiamente provato che tali costi sono tanto più elevati quanto più il compenso glicemico è inadeguato [2].

Il diabete mellito tipo 2 è una condizione clinica cronica complessa. La maggior parte dei pazienti è in sovrappeso o francamente obesa; la minoranza (il 20% circa) magra. È ben noto che due difetti sono alla base della iperglicemia nel diabete tipo 2: l'insulino-resistenza e l'insulino-deficienza.

L'insulino-resistenza, geneticamente determinata, è nella maggior parte dei casi influenzata negativamente dalla obesità viscerale ed è causa di una imperfetta utilizzazione periferica del glucosio a livello dei tessuti e degli organi insulino-dipendenti (tessuto muscolare, adiposo, fegato, isole di Langerhans). L'insulino-deficienza oltre a non compensare adeguatamente la condizione di insulino-resistenza nel periodo che precede la comparsa della franca iperglicemia è anche causa di una aumentata produzione epatica di glucosio.

Lo studio UKPDS ha dimostrato che già al momento della diagnosi di diabete la secrezione β -cellulare è ridotta del 50% rispetto alla norma e che dopo 6 anni di malattia essa si riduce al 25% esaurendosi progressivamente con il passare degli anni.

La storia naturale della malattia diabetica è caratterizzata da alterazioni metaboliche che iniziano molti anni prima della comparsa di una franca iperglicemia (≥ 126 mg/dl) e che portano allo sviluppo delle temibili complicanze. La presenza di diabete aumenta il rischio di malattie coronariche di 2-4 volte e il rischio di stroke di 2 volte. Lo studio Whitehall, in cui si è correlata la glicemia alla mortalità cardiovascolare (18.000 uomini seguiti per 33 anni), ha evidenziato che il rischio cardiovascolare aumenta già a partire da valori basali di glicemia pari a 97 mg/dl, cioè valori oggi considerati normali (≤ 100 mg/dl) [3].

L'America Heart Association considera di fatto il diabete una malattia cardiovascolare; l'American Diabetes Association ha proposto il concetto di "rischio cardiometabolico" che comprende in sé tutti i noti fattori di rischio quali l'iperglicemia (a digiuno e soprattutto post-prandiale), l'iperinsulinemia da insulino-resistenza, la familiarità, l'obesità viscerale, le dislipidemie. Numerosi studi (UKPDS, Kumamoto, DCCT/EDIC) hanno dimostrato

che il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale riduce nel diabetico in modo incontestabile l'incidenza di complicanze croniche. Pertanto l'obiettivo fondamentale sarà quello di raggiungere un controllo glico-metabolico ottimale. Nei soggetti anziani e nei soggetti fragili tale obiettivo sarà ovviamente meno rigoroso e più elastico per non incorrere in ipoglicemie severe; per tali pazienti infatti l'obiettivo è migliorare la qualità della vita piuttosto che prevenire le complicanze cardiovascolari. A tale scopo le principali associazioni scientifiche internazionali (ADA – IDF – AACE) hanno suggerito i livelli glicemici e di HbA1c da ottenere nel tentativo di evitare o procrastinare, il più possibile, la comparsa delle complicanze croniche (Tab 1-2) [4-5-6-7].

Tab 1

Obiettivo: controllo glicemico				
Raccomandazioni ADA – AACE/ACE - IDF				
		Parametri proposti come obiettivi di un buon controllo glicemico		
	Livelli di normalità	ADA	AACE/ACE	IDF
HbA1c (%)	< 6.0	< 6.0	< 6.5	≤ 6.5
Glicemia digiuno (mg/dl) Media preprandiale	< 110	90-130	< 110	< 110
Glicemia post-prandiale (mg/dl) * 1-2 ore post-prandiali ** 2 ore post-prandiali	< 140	< 180*	< 140**	-

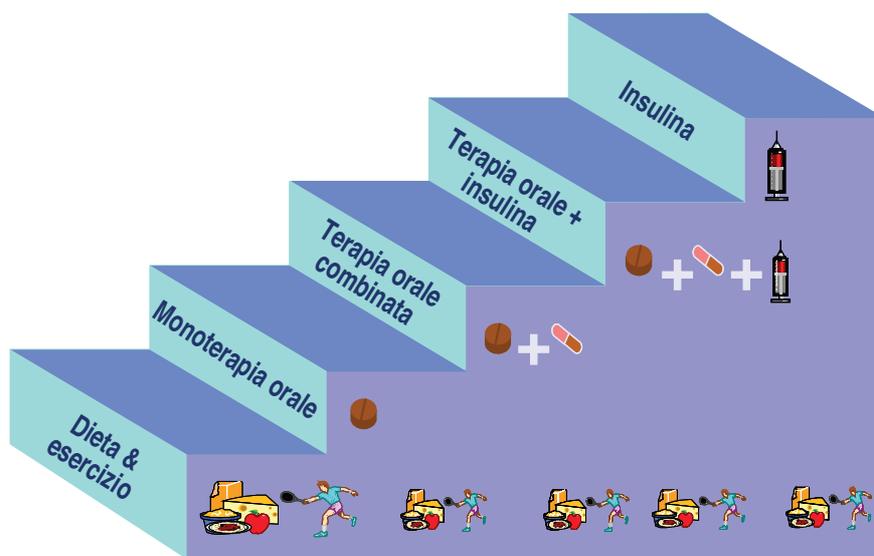
Tab 2

OBIETTIVI GLICEMIE A DIGIUNO ed HbA1c		
	glicemie	HbA1c
ANZIANI	90-130 mg/dl	6.5-7.5 %
PAZIENTI FRAGILI (non autonomi, con patologie multisistemiche)	130-160 mg/dl	7.5-8.5 %

Numerosi dati della letteratura e l'attività clinica quotidiana evidenziano una netta discrepanza fra gli obiettivi consigliati e la realtà degli obiettivi raggiunti [8]. Da ciò deriva la necessità di adeguare quanto più possibile gli interventi terapeutici al

tipo di paziente (in sovrappeso, obeso, magro, scompensato, con patologie associate acute o croniche). Storicamente la terapia del diabete mellito tipo 2 si basa su uno schema (Fig. 1) che prevede inizialmente un tentativo di ridurre la glicemia mediante **il cambiamento dello stile di vita (dieta, attività fisica, sospensione del fumo)**. Tali interventi portano il paziente, che solitamente è in sovrappeso o francamente obeso, a trarre un beneficio a breve termine che è rappresentato dalla perdita di peso e che, quasi sempre, si associa ad un miglioramento dei livelli glicemici. Purtroppo è esperienza di tutti che spesso il peso viene riacquistato nel tempo e ciò limita il ruolo dell'intervento sullo stile di vita come mezzo per controllare la glicemia a lungo termine. Per tale motivo spesso, dopo un periodo più o meno breve e secondo recentissime proposizioni (*"Consensus Statement"* dell'ADA e dell'European Association for the Study of Diabetes) [9] contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita, è indispensabile ricorrere alla terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali ed insulina.

Fig. 1 **Il trattamento nel DMT2**



Gli ipoglicemizzanti orali possono essere distinti in insulino-secretagoghi (sulfoniluree e glinidi), insulino-sensibilizzanti (metformina e tiazolidinedioni) ed inibitori dell' α -glucosidasi.

SULFONILUREE

Le sulfoniluree, farmaci utilizzati da più tempo nella terapia del diabete di tipo 2, possono essere distinte in prodotti di prima (Tolazamide, Clorpropamide, Tolbutamide, Acetosamide, Gliciclamide), seconda (Glibenclamide, Gliclazide, Glipizide, Gliquidone) e terza generazione (Glimepiride); esse stimolano la secrezione insulinica da parte

del pancreas e sono quindi indicate in diabetici tipo 2 normopeso o magri, nei quali prevale il deficit insulino-secretorio rispetto all'insulino-resistenza. Oggi devono essere esclusivamente utilizzate le Sulfoniluree di seconda e terza generazione; esse infatti ad un buon potere ipoglicemizzante associano un minor rischio di crisi ipoglicemiche, che comunque negli anziani possono essere sempre severe, ed inoltre hanno un minore effetto sui recettori dei cardiomiociti, recettori simili a quelli presenti sulle β -cellule che, se stimolati, possono ridurre il flusso coronarico, svolgendo un ruolo prognostico sfavorevole in caso di ischemia miocardica, evento peraltro non raro, nei pazienti diabetici da molto tempo. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dal basso costo. Ovviamente il loro uso ha un razionale nei soggetti che conservano una residua capacità della β -cellula di produrre insulina. L'uso di questi farmaci può portare ad un aumento di peso e ad un accelerato esaurimento β -pancreatico; è controindicato negli epatopatici e nei pazienti con insufficienza renale.

GLINIDI

Un altro gruppo di ipoglicemizzanti orali simili alle sulfoniluree, ma con alcuni vantaggi rispetto ad esse, è rappresentato dalle glinidi (Repaglinide, l'unica in commercio in Italia, e Nateglinide); esse infatti hanno una minor durata d'azione e quindi causano meno frequentemente ipoglicemie. Sono definiti "regolatori della glicemia prandiale", perché hanno un effetto breve e limitato al periodo post-prandiale. Inoltre presentano un altro vantaggio, rispetto alle sulfoniluree, che è quello di legarsi in minor misura ai recettori extrapancreatici cardiaci, che come già detto, se stimolati, possono determinare una riduzione del flusso coronarico. Pertanto, le glinidi possono essere utilizzate con maggior tranquillità nei cardiopatici diabetici.

METFORMINA

La metformina ormai è la sola biguanide utilizzata. Essa migliora i livelli glicemici con duplice meccanismo: diminuisce la produzione di glucosio da parte del fegato con riduzione della glicemia a digiuno ed aumenta la sensibilità periferica all'insulina, in particolare a livello muscolare. La terapia con metformina, in mancanza di controindicazioni specifiche (insufficienza renale, epatica, cardiorespiratoria, acidosi metabolica), può essere iniziata, contemporaneamente ai cambiamenti dello stile di vita (schema di Nathan) sin dal momento della diagnosi, nei soggetti diabetici in sovrappeso o francamente obesi nei quali prevale la condizione di insulino-resistenza. Per i suoi effetti benefici sulla glicemia, sul peso, sui lipidi (riduzione dei trigliceridi e delle LDL, lieve aumento delle HDL), per l'assenza di crisi ipoglicemiche, per il basso costo, per la tollerabilità e per i modesti effetti collaterali (per lo più gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea) può esser senza alcun dubbio considerata la terapia farmacologica di prima scelta. Ovviamente si inizierà con una posologia più bassa (500 mg per due) per giungere ai livelli massimali di 3000 mg/die. Si sta sperimentando con successo la metformina a lento rilascio che consentirebbe, a parità di efficacia e con una riduzione

degli effetti indesiderati, l'assunzione di una sola pillola al giorno; ciò comporterebbe un miglioramento della compliance di pazienti che spesso sono costretti a terapie di lunga durata con l'assunzione di più pillole al giorno [10]. È consigliabile sospendere la terapia con metformina 48 ore prima della esecuzione di esami radiologici con mezzi di contrasto iodati e.v. (urografia, angiografia e.v., etc), i quali possono favorire una riduzione della funzione renale e quindi la comparsa di acidosi lattica. Essa potrà essere riconfermata dopo 48 ore se la funzione renale risulterà nella norma.

TIAZOLIDINEDIONI

I glitazoni (pioglitazone, rosiglitazone) possono essere utilizzati da soli od in associazione con metformina o sulfoniluree. La combinazione con insulina è possibile, ma richiede cautela per un eventuale potenziamento dell'effetto sodio-ritentivo di quest'ultima. Agiscono su un recettore nucleare noto come peroxisome-proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) migliorando la risposta all'insulina a livello epatico, muscolare e soprattutto del tessuto adiposo e riducono la gluconeogenesi epatica. Essi esplicano la loro azione oltre che sulle glicemie, sull'assetto lipidico (favoriscono una riduzione degli FFA e della redistribuzione dell'adipe prevalentemente a livello sottocutaneo), sui valori pressori e sulla preservazione della funzione β -cellulare. Infatti un recente studio ha dimostrato la loro capacità di ridurre il rischio di comparsa del diabete proteggendo la residua capacità secretoria insulinica β -pancreatica. Hanno però lo svantaggio del costo elevato e diversi effetti collaterali quali: aumento di peso, comparsa di edemi solitamente periferici, peggioramento di una condizione di insufficienza cardiaca (controindicati nei cardiopatici), possibile aumento delle transaminasi (nel qual caso devono essere immediatamente sospesi). Infine lo studio ADOPT [11] ha evidenziato un aumento dell'incidenza di fratture del piede, della mano e del braccio (omero) nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con rosiglitazone maleato, rispetto alle pazienti trattate con metformina o glibenclamide. Il meccanismo relativo a tale fenomeno non risulta ancora chiarito. Pertanto il rischio di fratture va tenuto presente nella gestione di pazienti di sesso femminile in terapia con rosiglitazone. Al contrario l'incidenza di fratture osservate nei pazienti di sesso maschile è risultata simile in tutti e tre i gruppi di trattamento [11].

INIBITORI DELL' α -GLICOSIDASI

L'ultimo gruppo di ipoglicemizzanti orali è rappresentato dai farmaci inibitori dell' α -glucosidasi, che ritardano l'assorbimento del glucosio diminuendo la quota di digestione dei polisaccaridi nell'intestino tenue prossimale, e riducendo la temibile iperglicemia post-prandiale, senza causare ipoglicemia e senza fenomeni di malassorbimento poiché i carboidrati vengono assorbiti più distalmente. Gli effetti indesiderati sono dati da sintomi gastrointestinali: diarrea, coliche addominali e meteorismo che portano all'interruzione di tale terapia nel 25-45% dei casi; sono quindi controindicati in caso di patologie gastrointestinali.

INSULINA

Quando tutti i tentativi, sia con le modifiche dello stile di vita sia con gli ipoglicemizzanti orali, da soli o variamente associati anche a posologie massimali, falliscono nel raggiungere gli obiettivi glicemici e di HbA1c consigliati, è necessario iniziare la terapia insulinica.

In realtà da sempre vi sono state indicazioni cliniche, sia pur transitorie, alla terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2: valori glicemici molto elevati all'esordio; stress acuti quali: infezioni, traumi, infarto del miocardio in atto, interventi chirurgici; uso di farmaci diabetogeni come i corticosteroidi; gravidanza; patologia epatica o renale; allergia/intolleranza agli ipoglicemizzanti orali) [12].

Oggi però sono in molti a suggerire un trattamento insulinico più precoce e non solo nelle situazioni cliniche su menzionate. Ciò deriva dalla certezza che nel diabetico tipo 2 vi è un deficit di insulina secrezione, causa di iperglicemia cronica e glucotossicità, che solo l'insulina esogena può efficacemente controllare. Lo schema iniziale può essere rappresentato dall'aggiunta alla terapia orale di insulina basale serale, che migliorerebbe le glicemie notturne e quella mattutina. La scelta si farà tra la NPH (Humulin I e Protaphane), la Detemir (Levemir), la Glargine (Lantus) e Humalog NPL. Se ciò non basterà sarà necessario, per migliorare le glicemie post-prandiali, l'uso dell'insulina anche prima dei pasti ed in questo caso sono a disposizione numerosi tipi di insulina sia ad azione rapida (Actrapid HM, Humulin R), sia ad azione ultrarapida (Humalog, NovoRapid, Apidra); in altre situazioni si potrà far ricorso alle insuline pre-miscelate: Humalog MIX 25 (25% Humalog – 75% NPL), Humalog MIX 50 (50% Humalog – 50% NPL), Humulin 30-70, Actraphane 30, NovoMix 30 (30% NovoRapid – 70% NovoRapid protaminata) e le BiAspart 70-30 e 50-50 (prossimamente commercializzate). Seguendo lo schema suddetto e in relazione alla storia naturale della malattia, l'insulina quindi sarà alla fine l'unico farmaco ad esser utilizzato anche in maniera intensiva.

TERAPIE.. DIETRO L'ANGOLO

Altri farmaci, non ancora in commercio in Italia, che utilizzano, come l'insulina, la via parenterale sono la Exenatide (agonista del peptide 1-glucagone simile: GLP1) e la Pramlintide (agonista della Amilina). L'exenatide (Byetta) è attualmente in commercio negli Stati Uniti e ne viene proposto l'uso in associazione con le sulfoniluree e la metformina. L'exenatide, somministrata 2 volte al giorno sottocute, potenzia la secrezione insulinica determinata dal glucosio, riduce la secrezione di glucagone e rallenta la motilità gastrica. Gli effetti collaterali sono rappresentati da disturbi gastro-intestinali, soprattutto nausea. La Pramlintide (Symlin) è in commercio negli Stati Uniti e ne viene proposto l'uso in associazione all'insulina sia nel diabete tipo 1 sia nel diabete tipo 2. La Pramlintide somministrata per via sottocutanea in fase pre-prandiale, previene l'iperglicemia post-prandiale, inibisce la produzione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico. Gli effetti indesiderati sono nausea, vomito e diarrea. Infine, un gruppo di farmaci la cui commercializzazione è prossima è rappresentato dagli

inibitori della Dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4); il miglioramento del controllo glicemico derivante dall'uso di essi è riferibile all'aumento dei livelli di incretine attive. Infatti essi impediscono l'idrolisi delle incretine da parte del DPP-4 aumentando pertanto le concentrazioni plasmatiche delle forme attive GLP-1 e GIP; ciò determina il rilascio di insulina e riduce i livelli di glucagone in modo glucosio-dipendente. L'uso di tali inibitori in pazienti con diabete tipo 2 con cattivo compenso glico-metabolico aumentano i livelli di insulina e riducono quelli di glucagone determinando un miglioramento delle glicemie a digiuno e post-prandiali e quindi una riduzione della HbA1c.

Come già detto, ottenere un buon controllo glicemico non è facile. Spesso nonostante i diversi interventi terapeutici associati, tale obiettivo non è ottenuto [8]; a tale situazione si aggiunge il ritardo nel decidere dei cambiamenti terapeutici, anche dinanzi a lunghi periodi di scompenso [13-14]. D'altra parte è noto che già dopo pochi anni di terapia con ADO il compenso glicemico non è tale da assicurare i valori di HbA1c raccomandati.

POSSIBILI SCHEMI TERAPEUTICI

Nell'intento di superare tali difficoltà e di ottenere realmente per lunghi periodi un controllo glicemico ottimale sono stati suggeriti numerosi schemi; a parte lo schema storico a tappe, interessante pare sia quello di Bell [15] caratterizzato dal precoce utilizzo, dopo il fallimento dei cambiamenti dello stile di vita, di due ipoglicemizzanti orali insulino-sensibilizzanti in monosomministrazione. L'associazione della biguanide e del glitazone permette di beneficiare delle azioni dei due farmaci, riducendone gli effetti indesiderati; ad essi sarà successivamente aggiunto, se necessario, un secretagogo a posologia progressiva ed infine si utilizzerà insulina in caso di risposta insoddisfacente.

Nell'algoritmo suggerito dal "Consensus Statment" dell'ADA e dell'European Association for the Study of Diabetes [9] spicca l'associazione, contemporanea ai cambiamenti dello stile di vita, della metformina quale insulino-sensibilizzante di prima scelta; se a distanza di mesi o di pochi anni tale trattamento fallisce, si potrà ricorrere ad ulteriori associazioni con diverse opzioni: glitazoni, sulfoniluree ed insulina.

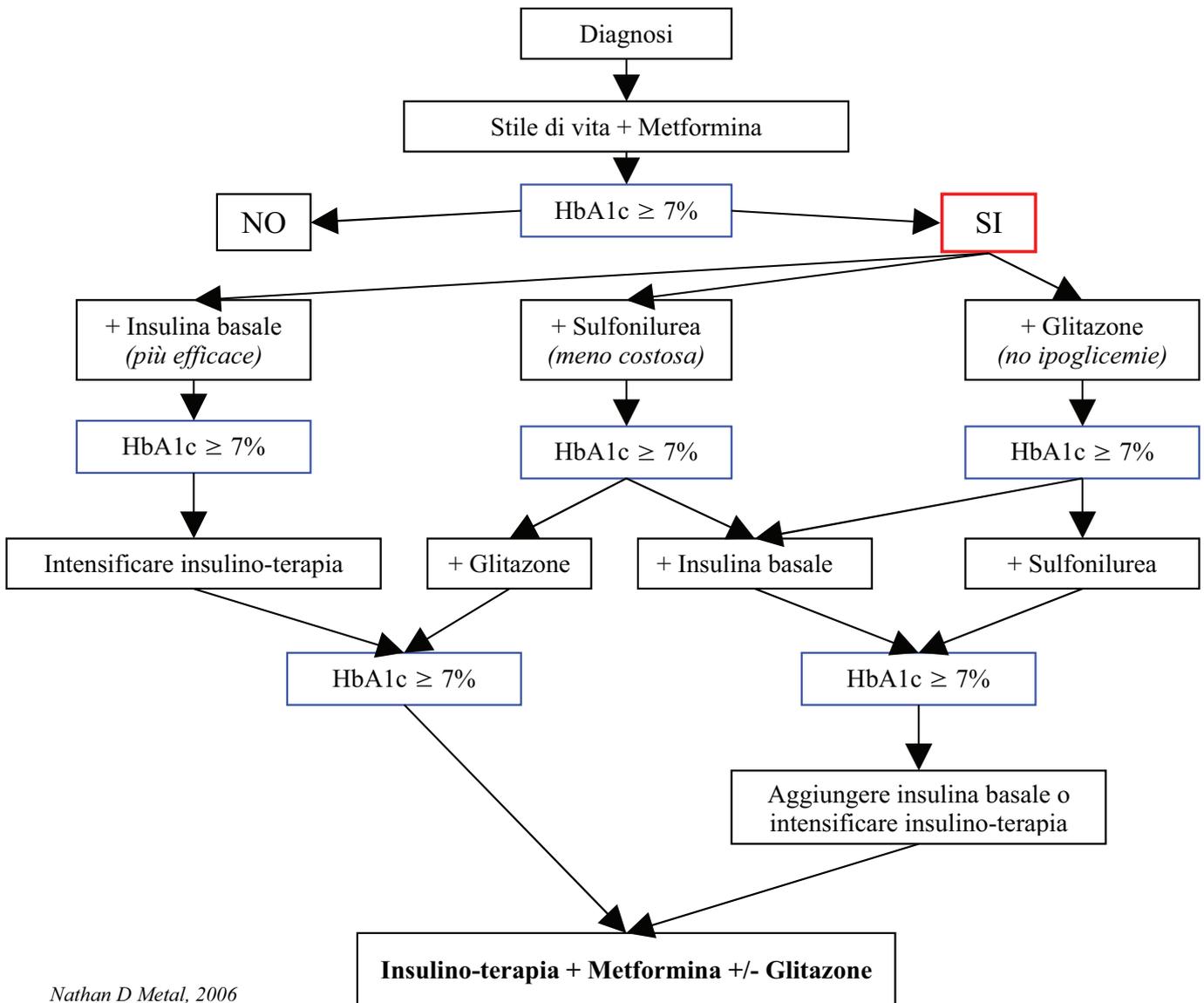
Ovviamente la scelta si baserà sul grado di compenso glico-metabolico del paziente, per valori di HbA1c particolarmente elevati sarà richiesto l'utilizzo dell'insulina; per valori più bassi sarà possibile ricorrere alle sulfoniluree e ai tioazolidinedioni. L'insulina si utilizzerà in maniera intensiva da sola o con la biguanide quando tutti gli altri tentativi terapeutici falliscono nel loro intento (Fig. 2).

Un altro schema recente è il "regime GAME" (Glimepiride alle ore 20 + Aspart e Metformina ai pasti) [16] proposto per evitare le possibili ipoglicemie derivanti dall'uso di insulina serali (NPH - Detemir - Glargine - Humalog NPL) pur migliorando nettamente il compenso glicemico espresso dall'HbA1c (dal 10 al 7.4%) non permette a distanza di un anno di raggiungere i valori di HbA1c raccomandati.

È comunque necessario ricordare che gli schemi suggeriti possono aiutare il medico

(diabetologo, endocrinologo, medico di famiglia...) ma non possono nè devono sostituirsi alla sua esperienza e capacità critica; è il paziente nel suo complesso e nella sua individualità che indurrà il medico a fare la scelta terapeutica più opportuna.

Fig. 2



In conclusione si può affermare che per poter raggiungere gli obiettivi glicemici e di HbA1c è necessario modificare alcune consuetudini che coinvolgono il medico ed il paziente (ritardo nel modificare terapie inefficaci, ritardo nell'utilizzo dell'insulina, perplessità e pregiudizi che accompagnano l'inizio della terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2). Ruolo fondamentale assume quindi l'educazione sanitaria e la convinzione che decisioni terapeutiche anche "impopolari" hanno però il vantaggio di raggiungere gli obiettivi tanto desiderati.

Bibliografia Consigliata

- 1) Diabetes Atlas 2nd ed. (Int Diab Fed, 2003)
- 2) Menzin J, Langley-Hawthorne C, Friedman M, Boulanger L, Cavanaugh R. *Potential short-term economic benefits of improved glycemic control: a managed care perspective*. Diabetes Care. 2001 Jan;24(1):51-5
- 3) Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. *Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study*. Diabetes Care. 2006 Jan;29(1):26-31.
- 4) American Diabetes Association *Standards of Medical Care in Diabetes* Diabetes Care 28: S4-S36S.
- 5) European Diabetes Policy Group. *A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus*. European Diabetes Policy Group 1999. Diabet Med. 1999 Sep;16(9):716-30.
- 6) American Diabetes Association. *Standard of medical care in diabetes - 2006*. Diabetes Care 2006;28:S8-17.
- 7) Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes *Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus*. J Am Geriatr Soc. 2003 May;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
- 8) Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjornsdottir S; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. *The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003*. Diabet Med. 2005 Oct;22(10):1420-6.
- 9) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1963-72.
- 10) Schwartz Sherwyn, Fonseca Vivian, Berner Bret, Cramer Marilou, Chiang Yu-Kun, and Lewin Andrew. *Efficacy, Tolerability, and Safety of a Novel Once-Daily Extended-Release Metformin in Patients With Type 2 Diabetes* Diabetes Care. 2006 apr; 29:759-764
- 11) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2427-43
- 12) Bloomgarden ZT. *Treatment of type 2 diabetes: the American Association of Clinical Endocrinologists Meeting, May 2002*. Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1644-9
- 13) Brown JB, Nichols GA, Perry A. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1535-40
- 14) Brown JB, Nichols GA. *Slow response to loss of glycemic control in type 2 diabetes mellitus*. Am J Manag Care. 2003 Mar;9(3):213-7
- 15) Bell DH. *Type 2 diabetes mellitus: what is the optimal treatment regimen?* Am J Med 2004; 116:S23-9
- 16) de Boer H, Keizers R, Jansen M, Verschoor L, Ruineman-Koerts J. *Glycaemic control without weight gain in insulin requiring type 2 diabetes: 1-year results of the GAME regimen*. Diabetes Obes Metab. 2006 Sep;8(5):517-23.