Terapia ipoglicemizzante nel diabete tipo 2 - Prima parte

Data 23 settembre 2017
Categoria metabolismo

In questa prima parte saranno illustrati alcuni schemi di terapia ipoglicemizzante nel diabete tipo 2.

La terapia ipoglicemizzante del diabete tipo 2 è divenuta via via più complicata con l'entrata in commercio di vari farmaci antidiabetici orali che si sono affiancati alle terapie classiche a base di metformina, sulfoniluree e inibitori dell'alfa glucosidasi. Inoltre si sono resi disponibili nuove formulazione di insulina e altri farmaci iniettivi (GLP 1 inibitori).

E' venuto quindi il momento di fare una sintesi pratica sullo stato dell'arte. Ci siamo basati, per la stesura di questa pillola, generalmente sulle linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) .

Per prima cosa è opportuno, però, ricordare quali sono attualmente i farmaci antidiabetici disponibili.

[b]Farmaci secretagoghi[/b]
Farmaci che aumentano la secrezione di insulina. Sono rappresentati dalle classiche sulfoniluree e dai più recenti meglitinidi (repaglinide e nateglinide)

[b]Biguanidi[/b]
Aumentano l' utilizzazione periferica del glucosio e ne riducono la produzione epatica (metformina, fenformina)

[b]Glitazoni[/b]
Agiscono riducendo la resistenza insulinica dei tessuti periferici (pioglitazone, rosiglitazone)

[b]Inibitori dell'alfaglucosidasi[/b]
Rallentano l'assorbimento intestinale di glucosio (acarbosio, miglitolo)

[b]Incretine[/b]
Sono rappresentate dagli agonisti recettoriali del GLP 1, ormone prodotto dall'intestino che stimola la produzione di insulina (exenatide, liraglutide) e dagli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 con conseguente aumento dei livelli di GLP 1 (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin)

[b]Inibitori del trasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT-2)[/b]
A livello renale inibiscono il riassorbimento del glucosio filtrato con conseguente aumentata eiminazione urinaria di glucosio e riduzione della glicemia (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin)

[b]Insulina[/b]
Esistono formulazioni ad azione rapida, intermedia e ritardata e formulazioni premiscelate.

Per quanto riguarda il **target di emoglobina glicata** desiderabile si può far riferimento ad una revisione Cochrane già commentata da questa testata e che si invita a consultare.

In generale si dovrebbe consigliare un approccio personalizzato stratificando i pazienti in due categorie.

Ad una prima categoria appartengono i diabetici giovani di nuova diagnosi, con lunga aspettativa di vita. In questi casi si consiglia di mantenere l'emoglobina glicata a livelli inferiori al 7%. Taluni consigliano valori attorno a 6,5%.

Ad una seconda categoria appartengono i diabetici di vecchia data, gli anziani con poca aspettativa di vita, i soggetti con complicanze cardiovascolari già in atto o con grave insufficienza renale oppure i pazienti che hanno avuto gravi e numerosi episodi ipoglicemici. In questi casi è preferibile mantenere valori di emoglobina glicata attorno a 7,5% - 8%; valori anche più elevati possono essese consentiti in caso di soggetti con deficit cognitivo, disabilità, fragilità o età avanzata.

Vi è da notare che nella pratica clinica si incontrano molto più frequentemente pazienti che appartengono alla seconda categoria.

Nella maggior parte dei casi si inizia il trattamento farmacologico con un solo farmaco. Le linee guida consigliano la metformina come farmaco di prima scelta a meno che non sia controindicato o non tollerato.
Se la metformina a rilascio standard non è tollerata si consiglia di provare con metformina a rilascio modificato.

Se non si ottengono i risultati desiderati (in genere si consigliano tempi di attesa di 3-4 mesi) si passa alla duplice terapia che prevede di aggiungere alla metformina un secondo farmaco orale (solitamente un DDP4 inibitore oppure pioglitazone oppure una sulfonilurea oppure un SGLT-2 inibitore o un inibitore dell'alfa glucosidasi).

Se non si raggiungono i risultati desiderati si consiglia di passare alla triplice terapia.
Le linee guida NICE consigliano:
1. metformina, DDP-4 e sulfonilurea
2. metformina, pioglitazone e sulfonilurea
3. metformina, pioglitazone o sulfonilurea e SGLT-2 inibitore

In alternativa alla triplice terapia si può passare all'insulina.

Nei casi in cui la triplice terapia non sia tollerata oppure sia inefficace oppure controindicata si consiglia una associazione fra metformina, sulfonilurea e un GLP-1 mimetico nei casi con BMI >= 35 kg/m2 o con BMI inferiore a 35 kg/m2 in cui la terapia insulinica sia non praticabile per motivi lavorativi oppure se si ritiene che la perdita di peso sia utile per ridurre alcune comorbilità dell'obesità.

Un caso a parte è rappresentato dai pazienti in cui la metformina è inizialmente controindicata o non tollerata. In questa evenienza come trattamento di prima scelta le linee guida NICE consigliano un DDP-4 inibitore oppure pioglitazione oppure una sulfonilurea. E' previsto anche l'uso di un SGLT-2 inibitore al posto di un DDP-4 inibitore qualora pioglitazone o sulfonilurea non siano appropriati.
Se non si ottengono risultati si deve passare alla duplice terapia: DPP-4 inibitore con pioglitazone o con sulfonilurea oppure pioglitazione con sulfonilurea.
Se entro 3-4 mesi non si raggiungono i risultati desiderati si consiglia di passare all'insulina.

Va detto che queste raccomandazioni riflettono le opinioni del NICE. Altre linee guida forniscono raccomandazioni simili per alcuni aspetti (per esempio generalmente vi è accordo nell'usare la metformina come farmaco di prima scelta) e differenti per altri (per esempio le varie combinazioni di farmaci da usare nella duplice e triplice terapia).

Così le linee guida dell'American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology consigliano, già all'inizio del trattamento, se il paziente presenta valori basali di emoglobina glicata superiori a 7,5% - 8%, di iniziare subito con una duplice terapia. Qualora i livelli basali iniziali di emoglobina glicata siano molto elevati (superiori a 9,5%-10%) di iniziare subito con duplice o triple terapia se il paziente è asintomatico mentre se sono presenti sintomi la raccomandazione è di iniziare con insulina associata eventualmente ad altri agenti ipoglicemizzanti.

A parte queste differenze vale il solito principio generale: nella scelta dei farmaci si devono considerare vari aspetti, in primo luogo la presenza di controindicazioni che ovviamente sono diverse da soggetto a soggetto e l'intolleranza che un paziente può manifestare verso un farmaco piuttosto che un altro.
Per questo è importante sia conoscere le controindicazioni previste dalla scheda tecnica per ogni farmaco usato sia gli effetti collaterali segnalati.
Considerazione che ovviamante vale per ogni situazione clinica ma tanto più in una patologia come il diabete per la quale sono attualmente disponibili numerose alternative farmacologiche.

Nella seconda parte sarà trattata la terapia insulinica.

RenatoRossi

Bibliografia

1. NICE Guideline. Type 2 diabetes in adults: management. Pubblicato il 2 dicembre 2015. Ultimo aggiornamento maggio2017.

2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5966

3. Endocrine Practice Vol. n. 22. 1 Gennaio 2016.