

TERAPIA DIABETE MELLITO TIPO 2

Sinossi

(Patologia presente nel 7% della popolazione)

La fisiologica secrezione insulinica, dopo uno stimolo glucidico, si compone di due fasi:

- *fase rapida* e intensa, la cui durata è di pochi minuti
- *fase tardiva*, meno intensa ma decisamente più prolungata nel tempo.

Il diabete mellito di tipo 2, in particolar modo nei primi anni di malattia, si caratterizza per la perdita della fase precoce. Tale perdita associandosi al concomitante meccanismo dell'insulino-resistenza, viene considerata la principale responsabile dell'iperglicemia postprandiale di questi soggetti. Con il perdurare della malattia compare e viene accentuandosi anche il difetto a carico della fase tardiva della secrezione insulinica, il quale condurrà progressivamente all'insulino-dipendenza.

Insuline:

A lunga durata d'azione

Si dà la sera e "mima" la secrezione basale di insulina. Grande passo in avanti perché la sua emivita consente una reale somministrazione quotidiana senza andare incontro a fenomeni di accumulo (e conseguente rischio di ipoglicemia notturna) nel tempo.

schema BASAL: ipoglicemizanti orali + lantus serale (si inizia quando la sola terapia ipoglicemizante non basta più).

- Glargine U100 (Lantus), Glargine U300 (Toujeo), Detemir (Levemir) e Degludec (Tresiba)

Sono insuline basali a lunga durata che "mimano" la secrezione insulinica continua. Degludec e Glargine U300 presentano minori oscillazioni e rischio ipoglicemico ridotto.

A breve durata d'azione (prandiali)

Gli analoghi rapidi dell'insulina (*lispro e aspart*) **Humalog** sono già da tempo disponibili ed hanno in gran parte rimpiazzato l'insulina regolare, in quanto il loro più rapido assorbimento e la più breve durata di azione meglio riflettono la normale secrezione insulinica indotta dai pasti.

Insulina glulisina L'insulina glulisina (**Apidra**-Sanofi Aventis) Le sue caratteristiche farmacocinetiche la rendono molto simile all'insulina lispro. Analoghi ultrarapidi: Fiasp e Lyumjev.

Si somministrano ai pasti (**schema BASAL-BOLUS, 3 rapide + lantus serale** in modo da riprodurre in modo il più fedele possibile ciò che avviene fisiologicamente)

Ipoglicemizanti orali:

STORICI

Biguanidi: meccanismo complesso, periferico, favoriscono migliore utilizzazione glucosio riducendone la produzione epatica e, in misura minore, aumentandone la captazione periferica.

Metformina: di prima scelta (quasi) SEMPRE quando dieta ed esercizio fisico non sono più sufficienti, specie nei pz in sovrappeso. Scarsi effetti collaterali (diarrea; molto remoto il rischio di latticoacidosi, più frequente con fenformina) **SI SOMMINISTRA DOPO I PASTI**

Oggi non è più obbligatoria come prima terapia se il paziente ha cardiopatia, nefropatia o scompenso: in questi casi la terapia si inizia con SGLT2 o GLP-1 agonisti.

Sulfaniluree: Oggi hanno un uso marginale. Stimolano sia la fase precoce che quella tardiva della secrezione insulinica, stimolando direttamente la cellula beta pancreatica (>**rischio ipoglicemia**)

→ Sulfanilurea “spreme” le beta cellule: **durability 2-3 aa**

SECONDA GENERAZIONE: glibenclamide (Euglucon), **gliclazide (Diamicron)**, glipizide , glimepiride

SI SOMMINISTRANO 30 MINUTI PRIMA DEL PASTO

- monoterapia (nei soggetti normopeso o lieve sovrappeso con iperglicemia post-prandiale): **USO NON raccomandato**

- associate a Metformina quando questa non abbia stabilizzato il diabete: **USO CONTROVERSO**

- associate ai nuovi antidiabetici orali (vedi poi): **USO POSSIBILE**

-ASSOCIAZIONE CON INSULINA: NON CONSIGLIATA

GLINIDI

Sono dei secretagoghi non sulfanilureici, tuttavia si legano agli stessi recettori SUR1 [canali K + ATP-dipendente (KATP), che vengono bloccati, consentendo l'ingresso di ioni calcio e la liberazione di insulina] delle sulfaniluree, presenti oltre che sulle beta-cellule anche in numerosi tessuti extra-pancreatici come quello cardiaco (aumentato rischio ischemico).

L'unico vantaggio deriva dalla più breve emivita rispetto alle sulfaniluree. Capostipite è la repaglinide (NOVONORM); oggi quasi scomparsi dalla pratica clinica.

MODERNI

FARMACI CHE AGISCONO SULLE INCRETINE (Modulatori incretinici)

Ve ne sono 2 classi:

- A. Inibitori delle DPP-4
- B. Analoghi GLP-1

Agiscono incidendo sulla dinamica delle INCRETINE (GLP-1 e GIP), ormoni che sono secreti dall'apparato gastroenterico all'arrivo del cibo: **INIBISCONO SECREZIONE GLUCAGONE e AUMENTANO SECREZIONE INSULINA.**

LE DUE CLASSI NON VANNO ASSOCIATE TRA LORO.

° **Inibitori DPP-4 (dipeptil-peptidasi 4) [GLIPTINE, INCRETINO-MODULATORI]**

VIA ORALE

Attraverso l'inibizione della DPP-4 (enzima che degrada le incretine) aumentano i livelli circolanti delle **incretine** GLP-1 e GIP.

Effetto incretinico

GLP-1 prodotto da intestino tenue induce secrezione di insulina. pancreatiche e una protezione del cuore.

Il diabetico ha un effetto incretinico ridotto

Il GLP-1 è rapidamente inattivato dalla DPP-4, per cui, per potere avere un effetto terapeutico si sono sviluppate due strategie:

1. Inibizione delle DPP-4, rallentando la degradazione delle incretine naturali
 2. Somministrazione per via iniettiva (sono peptidi) di analoghi più “resistenti”
- Sitagliptin (Januvia) dai 25 ai 100 mg al di' (azione nefroprotettiva)
 - Vildagliptin (Galvus) da 50 a 100 mg al di'
 - Saxagliptin (Onglyza) da 2.5 a 5 mg al di' (azione nefroprotettiva)
 - Linagliptin (Trajenta) 5 mg al di' (NON necessita di aggiustamenti nell' IRC [insuff. renale cronica])

Particolarmente indicati nel DM senza complicanze e negli anziani. Associabili alla Metformina (anche in formulazioni pronte).

Effetto neutrale sul peso.

°Analoghi GLP-1 (glucagon like peptide) [INCRETINE, INCRETINO-MIMETICI]

VIA INIETTIVA

Stimolano i recettori fisiologici delle incretine e determinano un rischio di ipoglicemie basso; solo se concomita la somministrazione di sulfaniluree è opportuno ridurre il dosaggio.

- Liraglutide (Victoza, siringhe preriempite, posologia da 0.6 a 1.8 mg\die) si può associare anche a insulina basale.
- Exenatide (Byetta (5 microgr. x 2 per un mese, poi 10 microgr x 2), Bydureon [2mg, una volta/sett.])
- Semaglutide (Ozempic penna 0.25, 0.5, 1 mg, Rybelsus 3, 7 , 14 mg cpr)
- Dulaglutide (Trulicity)
- Tirzepatide (Mounjaro) – agonista duale GIP/GLP-1

Influiscono positivamente sul peso e perciò è particolarmente indicato in persone sovrappeso/ obese.

Particolarmente indicati nel DM con complicanze (ATS, IRC, Scompenso card.)

Di solito prescritte in associazione con metformina o sulfaniluree.

Possono essere usati in monoterapia se la metformina è controindicata.

Il GLP-1 (glucagon-like peptide 1) è un ormone prodotto dall'intestino che stimola la secrezione di insulina e inibisce la secrezione di glucagone da parte del pancreas. Il suo rilascio avviene dopo il pasto, entrando quindi in azione solamente quando la glicemia sale per effetto dei carboidrati introdotti col cibo. Per questo motivo non causano ipoglicemia.

Il GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico, aumentando il senso di sazietà in risposta all'assunzione di cibo, e riduce l'appetito, agendo direttamente sui centri di regolazione della fame del sistema nervoso centrale. Sembrano anche avere altre azioni potenzialmente favorevoli fra i quali una protezione delle beta-cellule pancreatiche e una protezione del cuore.

Dopo il suo rilascio il GLP-1 viene rapidamente degradato da uno specifico enzima, la DPP-4 (dipeptil-peptidasi 4), pertanto il suo impiego a scopo terapeutico non è praticabile se non con una infusione continua. Per ovviare al problema della rapida degradazione del GLP-1 sono stati sviluppati degli analoghi, definiti più correttamente “agonisti del recettore del GLP-1”, con struttura più o meno simile al GLP-1, che resistono all'azione di degradazione esercitata dalla DPP-4 e che a volte sono legati a molecole che ne rallentano l'assorbimento sottocutanea. E' interessante che il primo fra questi, exenatide, è stato sviluppando partendo da conoscenze su una molecola isolata da un rettile che vive nel deserto dell'Arizona (USA), il Gila Monster.

Si somministrano con iniezione sottocutanea (come l'insulina) una volta al giorno (liraglutide, lixisenatide) o due volte al giorno (exenatide) oppure una volta alla settimana (exenatide a lunga durata d'azione, dulaglutide).

Liraglutide e Lixisenatide sono disponibili anche in associazione precostituita con insulina (degludec e glargine rispettivamente) in proporzioni fisse

INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 (SGLT-2) (Gliflozine)

Inibiscono il riassorbimento tubulare renale di glucosio (e sodio) e pertanto aumentano la escrezione renale di glucosio.

Particolarmente indicati nel diabetico sovrappeso e/o con complicanze.

- Empagliflozin (Jardiance 10, 25 mg cpr)
- Canagliflozin (Invokana 100, 300 mg cpr)
- Dapagliflozin (Forxiga 10 mg cpr)

Si assumono **una volta al giorno** indipendentemente dai pasti

Esistono anche le associazioni precostituite con metformina

Effetti collaterali: disidratazione, infezioni micotiche genitali e/o urinarie

6. Algoritmo terapeutico moderno (ADA/EASD 2024-25)

Prima scelta in presenza di:

- Cardiopatia aterosclerotica: GLP-1 o SGLT2
- Scompenso cardiaco: SGLT2
- Nefropatia diabetica: SGLT2
- Obesità: GLP-1 o Tirzepatide

In assenza di comorbidità: Metformina → GLP-1 o SGLT2 secondo necessità.

7. Ruolo terapeutico della perdita di peso

La riduzione ponderale è terapeutica:

- 5–10% riduce HbA1c
- >15% (con semaglutide o tirzepatide) può portare a remissione del DM2.

8. Conclusioni

La gestione del DM2 oggi segue i principi di personalizzazione su profili clinici (cardiorenale-metabolici), con grande rilevanza delle classi GLP-1 e SGLT2.