



AZIENDA SANITARIA LOCALE LANCIANO – VASTO - CHIETI

**CORSO DI AGGIORNAMENTO REGIONALE PER  
MEDICI DI MEDICINA GENERALE**

**ANNO 2016**

---

**I NUOVI FARMACI PER LA TERAPIA DEL  
DIABETE MELLITO DI TIPO 2**

A cura di:

**Dott.ssa Gabriella Ianiro (Animatore di Formazione ASL Lanciano-Vasto –Chieti)**

**Dott. Renato Seller (Animatore di Formazione ASL Pescara)**

## INDICE

Obiettivi del corso	Pag. 3
Terapie farmacologiche innovative nel trattamento del DM di tipo 2	“ 4
- Gliflozine	“ 4
- Nuove Insuline	“ 6
- Exenatide LAR	“ 8
Terapia farmacologica del DM di tipo 2 (da Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 )	“ 10
- Metformina	“ 13
- Acarbosio	“ 14
- Tiazolidinedioni (glitazoni)	“ 15
- Sulfoniluree e glinidi	“ 16
- Gliptine (inibitori dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4)	“ 19
- Agonisti del recettore del GLP1	“ 21
- Gliflozine (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2)	“ 22
- Insulina	“ 24

## Obiettivi generali del corso:

Negli ultimi mesi l'armamentario terapeutico utilizzato nel diabete mellito si è arricchito di nuovi farmaci (gliptine, agonisti del recettore GLP-1, gliflozine, nuove insuline), di cui il MMG possiede una conoscenza limitata, anche in relazione alla sua attuale impossibilità prescrittiva degli stessi in prima battuta (Piani Terapeutici di competenza degli specialisti).

Scopo del corso è di trasferire ai MMG i più recenti contenuti scientifici basati sulle evidenze per l'utilizzo di tali farmaci ed il loro monitoraggio nella pratica clinica.

## Obiettivi specifici del corso:

I partecipanti al termine del corso vedranno accrescere le loro conoscenze e competenze riguardo a:

- corretto utilizzo dei nuovi farmaci nella terapia del diabete,
- attento monitoraggio degli effetti collaterali e delle eventuali reazioni avverse a tali farmaci,
- collaborazione con gli specialisti Diabetologi affinché il raggiungimento di tali obiettivi sia attuabile mediante rigorosi criteri di appropriatezza.

# **TERAPIE FARMACOLOGICHE INNOVATIVE**

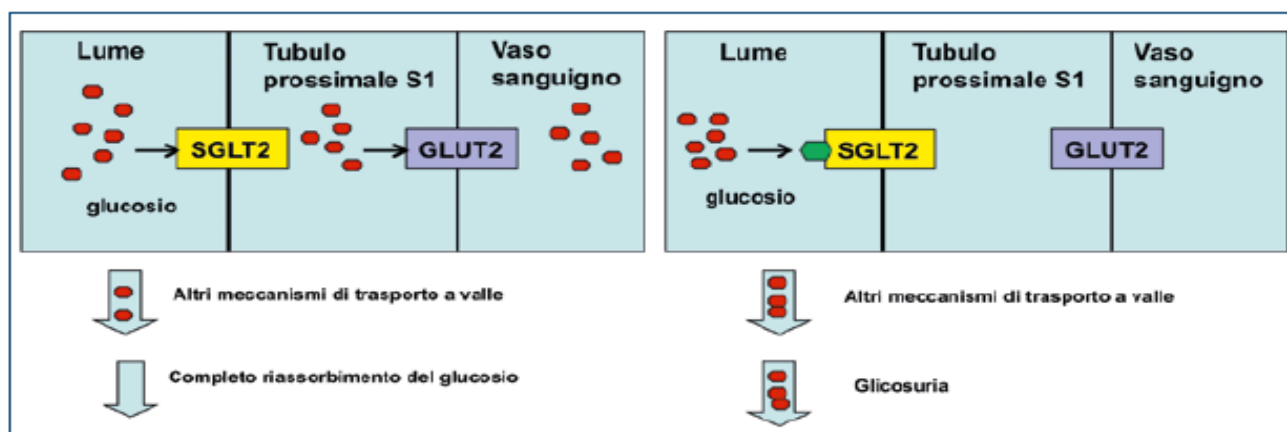
## **NEL TRATTAMENTO DEL**

### **DIABETE MELLITO DI TIPO 2**

Sebbene negli ultimi anni lo sviluppo di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti abbia arricchito il ventaglio di opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2, fino a non molto tempo fa le terapie disponibili non rispondevano all'esigenza di medici e pazienti di avere una terapia mirata, sicura e tempestiva, anche a causa di limitazioni in termini di efficacia, *durability* e sicurezza. Nuovi strumenti terapeutici, nati proprio per far fronte alla crescente necessità di personalizzare la terapia ipoglicemizzante sulla base delle caratteristiche fenotipiche di ogni paziente, hanno arricchito di recente il già complesso panorama di armi a disposizione del medico.

#### **INIBITORI DEL TRASPORTO RENALE DI GLUCOSIO (GLIFLOZINE)**

Gli inibitori del trasporto renale del glucosio (sodium-glucose transporter-2, SGLT-2 inhibitors) sono una nuova classe di farmaci a somministrazione orale, che esercitano la loro azione a livello renale. Il rene svolge, infatti, un ruolo chiave nell'omeostasi glicemica, attraverso la filtrazione glomerulare del glucosio e il suo successivo riassorbimento a livello tubulare; contribuisce, inoltre, al processo della neoglucogenesi. A livello tubulare il glucosio filtrato dal glomerulo nella pre-urina, viene recuperato dagli SGLT-2 del tratto S1 del tubulo prossimale, trasportatori di bassa affinità e alta capacità; una piccola quota di questo riassorbimento, circa il 10%, è assicurato dai trasportatori SGLT-1, situati nel segmento S3 del tubulo prossimale, oltre che nell'intestino. Tramite questi trasportatori il rene garantisce, quindi, un ottimale riassorbimento del glucosio e, infatti, in condizioni di normalità, la glicosuria è in pratica assente (Fig. 1). In presenza di iperglicemia, il rene riesce ad adeguare la sua capacità riassorbitiva attraverso una sovraespressione degli SGLT-2 e solo quando la glicemia supera la soglia di saturazione dei trasportatori, compare la glicosuria.



**Figura 1.**

(A) Quando i livelli plasmatici di glucosio rientrano nel range di normalità, il rene garantisce il riassorbimento del glucosio dalla pre-urina tramite i recettori SGLT2 del tratto S1 del tubulo prossimale. (B) Gli inibitori del trasporto renale del glucosio (SGLT-2 inhibitors) bloccano tale riassorbimento, provocando glicosuria (da Whaley et al., 2012, mod.)<sup>2</sup>.

Questi nuovi farmaci promuovono l'escrezione renale di glucosio inibendo in maniera selettiva gli SGLT-2<sup>1</sup>. Il loro principale vantaggio è di agire attraverso un meccanismo differente da tutti gli altri farmaci ad oggi disponibili, indipendente dall'insulina, che può quindi fornire un beneficio aggiuntivo e complementare a quelli offerti dalle altre molecole. Condizione essenziale per la loro efficacia terapeutica è, ovviamente, una buona funzione renale, che permette l'instaurarsi della glicosuria; pertanto si tratta di farmaci che appaiono particolarmente indicati nelle fasi precoci della malattia e comunque non in caso di insufficienza renale di entità moderata o severa.

Il primo inibitore del trasporto renale del glucosio a entrare in commercio è stato il dapagliflozin seguito dal canaflozin e dall'empagliflozin ( i primi due attualmente disponibili anche associati alla metformina). Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che questi nuovi farmaci sono efficaci nel ridurre la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata (HbA1c) in monoterapia e in associazione a metformina o pioglitazone o glimepiride, con basso rischio di ipoglicemia. Anche in associazione a insulina, riducono significativamente i livelli di HbA1c, con diminuzione degli episodi ipoglicemici e del fabbisogno insulinico giornaliero. L'efficacia ipoglicemizzante è dose-dipendente, già evidente per il dapagliflozin al dosaggio di 5 e 10 mg al dì e si mantiene per almeno due anni dall'inizio del trattamento. La terapia con questi nuovi farmaci si associa inoltre a perdita di peso, un effetto di classe legato alla glicosuria; il calo ponderale, di circa 3-4 kg, si registra già dopo 16 settimane di terapia e si stabilizza, per poi mantenersi nel tempo. Non è ancora chiaro il motivo per cui la perdita di peso si fermi a 3-4 kg, anche se è probabile che ciò sia legato al miglioramento del compenso glicemico e quindi alla riduzione della glicosuria. Il trattamento sembra infine associarsi anche a riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica e fornire una protezione cardiovascolare indipendente dalla perdita di peso.

Il miglioramento dei valori pressori potrebbe essere legato all'aumento della perdita urinaria di sodio provocata dall'inibizione dei trasportatori sodio-glucosio.

La terapia con le gliflozine è generalmente ben tollerata ma è gravata da un aumento del rischio di infezioni delle vie urinarie e dei genitali esterni un effetto collaterale che sembra essere connesso proprio al meccanismo d'azione dei farmaci ed in particolare alla glicosuria. Inoltre nei trial è stato segnalato un aumento dei casi di neoplasie della mammella e della vescica, associato alla terapia con dapaglifozin; si tratta comunque di eventi rari, che sono stati diagnosticati per lo più nel primo anno di terapia. Poiché né i dati preclinici, né il meccanismo di azione del farmaco supportano un nesso di causalità con tali eventi, è necessario un monitoraggio clinico di lunga durata per spiegarne il significato. Quindi le gliflozine, grazie al loro innovativo meccanismo di azione, appaiono come una promettente opzione terapeutica nel trattamento dei soggetti con diabete tipo 2 e funzione renale conservata, sia in monoterapia che in associazione.

## NUOVE INSULINE

Nonostante la continua evoluzione dell'approccio terapeutico del diabete mellito, l'insulina resta indubbiamente un cardine di tale trattamento. Esistono però ancora alcune problematiche legate alla terapia insulinica, che riguardano in particolare il rischio di ipoglicemia e l'incremento del peso corporeo. Nuove formulazioni sono entrate recentemente in commercio e possono offrire sensibili progressi in termini di farmacocinetica e farmacodinamica, soprattutto per quanto riguarda la via e il timing della somministrazione. L'innovazione nel campo delle biotecnologie ha condotto allo sviluppo di analoghi dell'insulina con caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica in grado di mimare la secrezione fisiologica basale. Glargine, detemir e degludec sono analoghi dell'insulina ad azione prolungata sviluppati per consentire un'esposizione continua e stabile di insulina e ridurre il rischio di ipoglicemie.

L'insulina **Glargine**, grazie alla sua struttura chimica, presenta un punto isoelettrico diverso dall'insulina nativa umana, che ne modifica l'assorbimento e a pH neutro fisiologico nella sede di iniezione. Glargine viene lentamente rilasciata nell'arco di 24 ore. La variante glargine-300 è una

nuova formulazione contenente glargine alla concentrazione di 300 U/mL, rispetto a quella usuale di 100 U/mL, che ne modifica le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche con un'emivita estesa fino a 24-36 ore.

L'insulina **Detemir**, analogo "acilato" di prima generazione, presenta caratteristiche strutturali che favoriscono il legame reversibile all'albumina nel tessuto sottocutaneo e a quella circolante determinando un assorbimento lento, costante e altamente ripetibile nel tempo con una durata d'azione da 18 a 24 ore.

L'insulina **Degludec** è un analogo dell'insulina e si differenzia dall'insulina umana per la delezione di una treonina nella posizione B30 e per l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio sulla lisina in posizione B29 (Lys29), interposte da un acido gamma-glutamico. La durata di azione superiore alle altre insuline (emivita > 25 h e attività > 40 h) si deve alla particolare modalità di ritardo dell'assorbimento dal deposito sottocutaneo che sfrutta e amplifica la naturale tendenza dell'insulina umana a formare esameri stabili in presenza di zinco. Fisiologicamente, infatti, l'insulina umana quando è a elevate concentrazioni si auto-assembla in esameri che rimangono stabili grazie all'incorporazione di due molecole di zinco; questo adattamento strutturale sembra favorire l'immagazzinamento dell'insulina nei granuli di secrezione delle beta-cellule pancreatiche. Degludec prima dell'iniezione sottocutanea, in formulazione contenente zinco e fenolo, è in forma di di-esameri stabili. Dopo la somministrazione sottocutanea, la rapida diluizione del fenolo determina un cambio di configurazione degli esameri stessi e ciò favorisce la formazione di lunghe catene multi-esameriche stabilizzate dall'interazione fra gli acidi grassi di un esamero e gli atomi di zinco dell'esamero adiacente. Con la successiva graduale e lenta diffusione dello zinco, l'insulina degludec viene rilasciata dal complesso multi-esamerico sotto forma di dimeri e monomeri che possono entrare nel circolo ematico. Degludec forma quindi dei depositi sottocutanei solubili, che rallentano e regolarizzano il rilascio e l'assorbimento in circolo dei monomeri, portando al raggiungimento di una concentrazione ematica massima e costante (steady state) in un tempo di circa 3 giorni. Inoltre, dopo l'assorbimento, grazie alla presenza della catena di acido grasso i monomeri di insulina degludec si legano all'albumina circolante; ciò contribuisce a ridurre ulteriormente la variabilità della concentrazione plasmatica del farmaco e di conseguenza della sua attività.

## **EXENATIDE LAR**

Exenatide è un analogo di sintesi del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) umano, con cui ha in comune il 53% della sequenza aminoacidica e che si lega direttamente ai recettori per il GLP-1 con funzione agonista. Esso è dotato di emivita più lunga rispetto al GLP-1 umano, a causa dell'assenza dell'aminoacido alanina nella posizione 2, sede di clivaggio da parte dell'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP4), verso cui è, pertanto, resistente. Ciò ne ha consentito, ormai da alcuni anni, l'utilizzo nella terapia del diabete mellito: è somministrato due volte al dì per iniezione s.c. e ha dimostrato di ridurre i livelli di HbA1c dello 0,5-1%, principalmente agendo sulla glicemia post-prandiale. Exenatide, inoltre, sopprime la secrezione di glucagone e rallenta la motilità gastrica; non è associato a rischio di ipoglicemia, ma causa, con frequenza relativamente alta, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) e ha un effetto favorevole sul peso corporeo. Recentemente, ne è stata approvata, da parte dell'EMA in Europa e, successivamente, da parte della FDA negli Stati Uniti, una nuova formulazione a lunga durata d'azione, exenatide LAR, da somministrare, sempre per iniezione sottocutanea, una volta a settimana. Nella nuova formulazione la molecola di exenatide è stata "intrappolata" in una matrice di microsfele polimeriche biodegradabili (D,L-lactide-co-glycolide), ottenendo una preparazione che viene assorbita a velocità controllata. Exenatide LAR potrà essere utilizzata in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfanilurea o pioglitazone in monoterapia, metformina-sulfanilurea o metformina-pioglitazone in combinazione), quando i livelli di glicemia non sono adeguatamente controllati, alla dose di 2 mg, da iniettare una volta a settimana, utilizzando un kit apposito fornito con il farmaco. Per studiarne l'efficacia e la tollerabilità, in comparazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti, è stato condotto il programma di trial Duration. Nel trial Duration-1 (52 settimane) exenatide LAR si è dimostrata più efficace di exenatide nel ridurre l'HbA1c e la glicemia a digiuno, con un effetto simile sul peso corporeo, sul profilo lipidico e sulla pressione arteriosa; gli effetti collaterali più frequenti erano la nausea (26,4%, significativamente minore rispetto ad exenatide BID, 34,5%) e il prurito nella sede di iniezione (17,6%). Nel trial Duration-3 (26 settimane) exenatide LAR è stata confrontata con l'insulina glargine, ottenendo una maggiore riduzione di HbA1c e glicemia post-prandiale, ma una minore efficacia sulla glicemia a digiuno, con un minor rischio di ipoglicemia e una maggiore riduzione del peso corporeo. Nel trial Duration-6 (26 settimane) exenatide LAR è



stata confrontata a liraglutide alla dose massima di 1,8 mg/die, dimostrando una minore efficacia sull'HbA1c (-1,3% vs. -1,5%), con un effetto simile sul peso corporeo e una minore incidenza di effetti collaterali gastrointestinali . In virtù di tutto ciò, exenatide LAR sembra avere importanti caratteristiche favorevoli, come la comodità d'uso per il paziente che la deve autosomministrare solo una volta a settimana e la minore frequenza di effetti collaterali gastrointestinali rispetto agli altri analoghi del GLP-1, di cui mantiene gli effetti pleiotropici su peso corporeo, pressione arteriosa e assetto lipidico; fa da controaltare una certa complessità nella somministrazione con l'attuale device, che richiede una serie di 6 step, dalla ricostituzione del farmaco all'iniezione, e l'utilizzo di un ago 23 g, anche se ciò non sembra compromettere l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti.

# TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE DI TIPO 2

(da Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016)

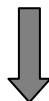
Il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 (vedi Tabella 13 e Fig.2) deve tenere conto degli obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete quali ad esempio aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbilità, presenza di complicanze cardiovascolari e/o microangiopatiche e perdita della percezione di ipoglicemia. Idealmente, il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 dovrebbe avere una prolungata efficacia, un irrilevante effetto sul peso corporeo, un basso rischio di ipoglicemie e un favorevole impatto sui fattori di rischio cardiovascolare e sugli eventi cardiovascolari e microvascolari.

**Tabella 13. Terapia farmacologica**

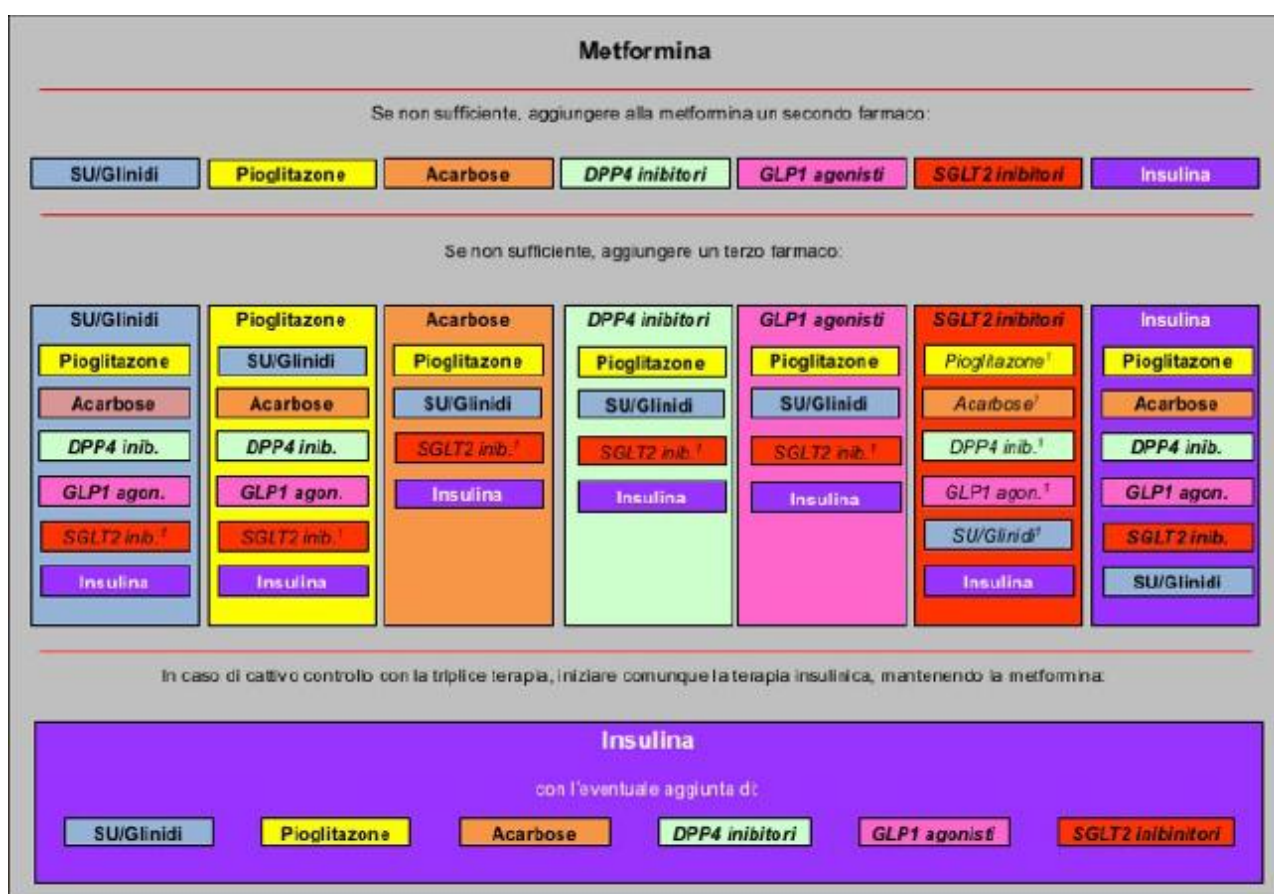
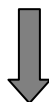
<p><b>1. Iniziare una terapia farmacologica orale</b> quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati (in genere HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol o &lt;7%). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol o &lt;7%.</p>
<p><b>2. Iniziare con la metformina (prima scelta)</b> partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Ove tollerata e non controindicata, raggiungere sempre la dose di almeno 2 g/die, indipendentemente dagli obiettivi glicemici raggiunti. Controllare periodicamente la funzione renale (eGFR con CKD-EPI). Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e sospendere per filtrato glomerulare &lt;30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo.</p>
<p><b>3. Aggiungere</b> (o, in caso di intolleranza/controindicazione alla metformina, sostituire con) un secondo farmaco (acarbiosio/sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/agonista recettore GLP1/gliflozina/insulina) quando: a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia; b) non è tollerata o è controindicata; c) si ritiene che il valore di emoglobina glicata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico. Scegliere fra le diverse opzioni terapeutiche sulla base del profilo di rischio e beneficio, anche in funzione delle eventuali comorbilità, riportate in figura. Se la terapia può indurre ipoglicemia, prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.</p>
<p><b>4. Usare la triplice terapia</b> quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicata prescelta; non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro.</p>
<p><b>5. In ogni passaggio valutare</b> la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.</p>

Figura 2. Schema generale della terapia farmacologica del diabete tipo 2

Iniziare con solo intervento sullo stile di vita (se non grave scompenso metabolico)



Aggiungere gradualmente metformina, almeno fino alla dose di 2 gr/die



In **neretto** le combinazioni rimborsate, in **neretto corsivo** le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in **corsivo** le combinazioni indicate ma non rimborsate.

<sup>1</sup> Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.

Di seguito, sono riportate le più importanti proprietà dei singoli farmaci o delle classi che possono influire nella scelta del trattamento individualizzato per la singola persona con diabete tipo 2, riassunte nella **Tabella 14** e nella **Tabella 15**. La **Tabella 14** riporta la sintesi degli effetti terapeutici delle varie classi di molecole; per i confronti di efficacia tra molecole diverse, si è fatto riferimento agli studi randomizzati di confronto diretto (testa a testa), perché la riduzione di emoglobina glicata rispetto al placebo è ampiamente condizionata dalle caratteristiche dei pazienti all'arruolamento, che differiscono notevolmente nei trial condotti con le varie molecole. Tali confronti sono riassunti nei paragrafi dedicati alle varie classi di farmaci.

**Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete tipo 2**

	Metformina	Acarbosio	GLP-1	Gliflozina	Glipatina	Pioglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Riduzione della HbA <sub>1c</sub> a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione della HbA <sub>1c</sub> a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione della HbA <sub>1c</sub> a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione del peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione della pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione della morbilità/mortalità CV**	++	-	-	+++	-	++	-	-	-

La **Tabella 15** invece riassume la tollerabilità e la sicurezza delle varie classi di farmaci, utilizzando le informazioni derivanti dai trial randomizzati e dagli studi osservazionali più importanti (ampie casistiche o metanalisi).

Quando due farmaci non sono più sufficienti, si adottano triplici combinazioni. L'insieme delle combinazioni possibili, in duplice terapia in aggiunta alla metformina e in triplice terapia, è riassunto nella **Figura 2**, che indica anche i limiti attuali della rimborsabilità da parte del SSN.

**Tabella 15. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete tipo 2**

	Metformina	Acarbosio	Agonista GLP-1	Gliflozina	Glipatina	Pioglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	+++	+++	++++
Ipoglicemie	-	-	-	-	-	-	++	+++	++++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	++++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+/-	-	-	-	-
Fratture	-	-	-	-/+ <sup>a</sup>	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	-/+ <sup>b</sup>	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	-/+	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-

### ***Metformina***

Il meccanismo d'azione della metformina coinvolge prevalentemente la riduzione della produzione epatica di glucosio. In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2 in particolare nelle persone diabetiche in sovrappeso o obese. Nello studio UKPDS, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze cardiovascolari e di mortalità totale, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento ponderale. Tale evidenza è preceduta e confermata da vaste metanalisi. L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die ed è mantenuta anche in terapia di combinazione con secretagoghi, glitazoni, inibitori dell'alfa-glucosidasi, gliptine (inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi 4) e analoghi del GLP-1. La terapia con metformina, salvo complicanze o controindicazioni, deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina, con il dosaggio ottimale di 2 g/die. Nello studio HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects), la terapia combinata metformina più insulina, confrontata con solo insulina, ha determinato, dopo un follow-up di 4,3 anni, un minore

incremento ponderale, una riduzione dei valori di HbA1c, del fabbisogno insulinico e degli eventi macrovascolari ma non di quelli micro vascolari.

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. E' stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave, che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Al di là di quanto raccomandato nella scheda tecnica, fonti autorevoli suggeriscono che la metformina possa essere usata, con cautela fino a un eGFR di 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, purchè siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. Non ci sono evidenze da studi prospettici comparativi o da studi di coorte osservazionali che il trattamento con metformina sia associato a un aumentato rischio di acidosi lattica o ad aumento dei livelli di lattato, rispetto ad altri trattamenti antiperglicemici . La fenformina, associata a un rischio di acidosi lattica più elevata, è ancora presente nell'elenco dei farmaci approvati nell'uso in Italia, ma non è più disponibile in commercio nel nostro paese dal 2013.

### ***Acarbosio***

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali.

L'acarbosio è un'alternativa efficace nella terapia orale del diabete tipo 2, in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7% . In uno studio di non inferiorità condotto in Cina su 784 soggetti con diabete tipo 2 di neodiagnosi randomizzati a ricevere acarbosio 100 mg x 3/die o metformina 1500 mg/die in monoterapia per 24 settimane, il trattamento con acarbosio ha dimostrato una efficacia non inferiore al trattamento con metformina nel migliorare il controllo metabolico . In associazione a metformina, in un trial di confronto diretto a 24 settimane, acarbosio mostra un'efficacia inferiore alla glibenclamide sull'emoglobina glicata, pur avendo un effetto più favorevole sulle escursioni glicemiche; non sono disponibili studi a medio-lungo termine (oltre le 52 settimane) che confrontino acarbosio con altri farmaci attivi in associazione a metformina. L'acarbosio, come la metformina, e al contrario di altre terapie

farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie. L'acarbosio può essere associato anche all'insulina, con effetti favorevoli sul controllo glicometabolico e sul peso corporeo ; in questo caso, però, occorre istruire il paziente che eventuali ipoglicemie non dovranno essere corrette con il saccarosio, ma con il glucosio. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato  $>25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedi **Tabella 16**). Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia. E' efficace nella prevenzione del diabete nei soggetti con IGT con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare .

### ***Tiazolidinedioni (glitazoni)***

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR-gamma (alcuni debolmente anche del PPAR-alfa), recettore nucleare presente in molti tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Attualmente, in Europa è disponibile il solo il pioglitazone, anche in associazione precostituita con metformina, glimepiride o alogliptin.

L'efficacia massima dei glitazoni sulla glicemia è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) rispetto ad altri farmaci. Negli studi di confronto diretto a breve termine (26-52 settimane), in aggiunta alla metformina, l'efficacia del pioglitazone è simile a quella delle sulfoniluree e degli inibitori della DPP4 , ma uguale o inferiore a quella dei GLP1 agonisti ; a 2 anni, però, sempre in associazione a metformina, il pioglitazone determina una riduzione dell'emoglobina glicata superiore alla gliclazide .

Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia, ma provoca un incremento ponderale. Nello studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) di outcome cardiovascolare, condotto in soggetti con diabete tipo 2 di età inferiore a 75 anni e preesistente malattia macrovascolare, il trattamento con pioglitazone era associato con una significativa riduzione dell'endpoint composito secondario, costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus in un follow-up medio di 34,5 mesi. Analisi per sottogruppo hanno dimostrato che il farmaco è in grado di ridurre significativamente (>30%) l'incidenza di nuovi infarti in pazienti con pregresso infarto del miocardio e di nuovi ictus in pazienti con pregresso ictus; l'effetto favorevole del pioglitazone nella prevenzione della recidiva dell'ictus è stata recentemente confermata anche in un trial in soggetti non diabetici . Il PROactive ha mostrato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone, senza tuttavia incremento della mortalità per

insufficienza cardiaca. Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone . Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica, ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza.

L'altro farmaco appartenente alla classe dei glitazoni, il rosiglitazone, non è più disponibile per un presunto e controverso aumento del rischio d'infarto del miocardio . Il trattamento con pioglitazone è stato recentemente associato a un possibile aumentato rischio di cancro della vescica che ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Successivi studi epidemiologici più ampi hanno fornito dati discordanti sull'aumento di rischio . I trial randomizzati nel loro complesso mostrano un trend verso la riduzione dell'incidenza complessiva di tumori, ma non hanno dimensioni sufficienti per confermare o escludere un aumento del rischio di tumori della vescica . Sono stati riportati casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico con diminuzione dell'acuità visiva in soggetti in trattamento con i glitazoni, incluso pioglitazone, in particolare in chi era in trattamento combinato con insulina . In una metanalisi di 10 trial clinici randomizzati che includevano 13.715 partecipanti, è stato osservato che il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato a un rischio di fratture ossee di 2,23 (IC 95% 1,65- 3,01) maggiore rispetto ai controlli . Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone, in particolare nel periodo postmenopausa. Il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale, senza aggiustamenti della dose sino a un eGFR di 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedi **Tabella 16**). Il pioglitazone può essere utilizzato in associazione ad insulina, inducendo un miglioramento del controllo metabolico e una riduzione delle dosi di insulina , a prezzo però di aumento di peso e di un rischio particolarmente elevato di edema e di scompenso cardiaco .



**Tabella 16. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica**

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	>60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	<15 ml/min
Metformina	≥2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	NO	NO
<b>Gliptine</b>				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2,5 mg/die	2,5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die <sup>a</sup>	6,25 mg/die	6,25 mg/die
<b>GLP-1 agonisti</b>				
Exenatide	20 µg/die	Cautela <sup>b</sup>	NO	NO
Exenatide LAR	2 mg/die	NO <sup>c</sup>	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela <sup>b</sup>	NO	NO
Sulfoniluree	Da titolare	Da titolare <sup>d</sup>	NO	NO
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NO <sup>e</sup>
<b>Gliflozine</b>				
Dapagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO

### *Sulfoniluree e glinidi*

Le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle beta cellule (SulphonylUrea Receptor 1) evocando un'immediata liberazione dell'ormone dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dai granuli di nuova sintesi. In associazione a metformina, negli studi di confronto diretto a breve termine (24-52 settimane), le sulfoniluree hanno un'efficacia superiore ad acarbosio e agli inibitori della DPP4, simile al pioglitazone e agli agonisti del GLP1, e uguale o inferiore agli inibitori SGLT2; a più lungo termine (2-4 anni), l'efficacia delle sulfoniluree è uguale o inferiore agli inibitori della DPP4; è inoltre inferiore al pioglitazone, agli inibitori SGLT2 e agli agonisti del GLP1. Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento ponderale e limitata persistenza dell'efficacia. Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (clorpropamide, glimepiride, gliclazide MR, glipizide e repaglinide) suggeriscono che il trattamento con glibenclamide è associato a un maggior rischio di ipoglicemia, e quello con gliclazide a un rischio inferiore, rispetto ad altri secretagoghi.

Le sulfoniluree possono essere utilizzate anche in associazione all'insulina, determinando una riduzione dell'emoglobina glicata e del fabbisogno di insulina ; tale combinazione è però associata a un rischio particolarmente elevato di ipoglicemia .

Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è iniziato sin dai risultati dello studio UGPD (University Group Diabetes Program), in cui la tolbutamide, non più in commercio, era associata a un aumento di mortalità cardiovascolare , attribuito a un possibile effetto miocardico diretto delle sulfoniluree. Nello UKPDS, le sulfoniluree erano associate a una morbilità e mortalità cardiovascolare non significativamente diverse dal gruppo di controllo e di quello trattato con insulina; il follow-up dello studio UKPDS mostrava una diminuzione sia della mortalità sia dell'incidenza d'infarto miocardico nel gruppo trattato con SU e/o insulina . Nello stesso UKPDS, le sulfoniluree si associavano invece a una mortalità tendenzialmente più alta rispetto alla metformina . Peraltro, lo UKPDS, essendo stato disegnato per valutare l'effetto della terapia intensificata nel suo complesso, non aveva una potenza statistica sufficiente per esplorare in modo affidabile le eventuali differenze tra i vari farmaci; inoltre, la maggior parte dei pazienti, negli anni, erano sottoposti a regimi terapeutici complessi, rendendo problematico il confronto tra farmaci. Metanalisi di studi clinici randomizzati hanno confermato l'assenza di aumento di rischio per eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti trattati con sulfoniluree (176,177), a fronte, però, di un aumento significativo (di oltre il 20%) della mortalità da tutte le cause rispetto all'insieme dei gruppi di controllo. Dobbiamo tuttavia attendere i risultati di trial clinici randomizzati appropriati, come il TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial), condotto dalla SID in collaborazione con l'AMD, per poter avere dati solidi su tale aspetto.

I dati concernenti il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultima non in commercio in Italia) sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree. La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce simulando la prima fase di secrezione insulinica. La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore rischio di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide ; ha eliminazione prevalentemente epatica e potrebbe essere pertanto impiegata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anche se non esiste tale indicazione in scheda tecnica che invece controindica l'uso nell'insufficienza renale. Anche con repaglinide si riscontra un incremento ponderale . Nonostante la scheda tecnica di repaglinide menzioni un

aumento del rischio di cardiopatia ischemica, dagli studi osservazionali non sono emerse differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina riguardo al rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco; non esistono comunque trial clinici di dimensioni e durata sufficienti per verificare la sicurezza cardiovascolare della repaglinide, che ha un'affinità miocardica analoga alla glibenclamide. Per tutti i farmaci di questa categoria (o per effettivo metabolismo renale, o per mancanza di studi, o per mancanza di indicazione in scheda tecnica) è consigliabile cautela nell'utilizzo in pazienti con insufficienza renale anche moderata (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedi **Tabella 16**).

### ***Gliptine (inibitori dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4)***

Gli inibitori di DPP4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione inibendo l'enzima DPP4, determinando così l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo. Diverse evidenze sperimentali dimostrano che GLP1 e GIP potenziano la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone. Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia, senza differenze tra le varie molecole all'interno della classe. In aggiunta a metformina, negli studi di confronto diretto, le gliptine determinano una riduzione dell'emoglobina glicata uguale o inferiore a sulfoniluree, pioglitazone, inibitori SGLT2 e agonisti del GLP1. In aggiunta all'insulina, gli inibitori della DPP4 consentono di ridurre al tempo stesso l'emoglobina glicata e fabbisogno insulinico. Il trattamento con gliptine non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina) e a incremento ponderale.

Tre recenti trial, condotti con saxagliptin, alogliptin e sitagliptin confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine. In questi studi, l'inibitore della DPP4 e il placebo erano aggiunti alla terapia corrente, che poteva essere liberamente modificata dallo sperimentatore, con l'obiettivo di mantenere comunque un buon controllo glicemico, minimizzando le differenze di emoglobina glicata tra i due gruppi. Lo studio SAVOR-TIMI 53, con saxagliptin, è stato condotto su 16.492 diabetici tipo 2 con storia clinica di precedenti malattie cardiovascolari o

con multipli fattori di rischio cardiovascolare, seguiti per un follow-up mediano di 2,1 anni ; lo studio EXAMINE, con alogliptin, ha arruolato 5380 diabetici tipo 2 con recente (15-90 giorni) sindrome coronarica acuta, seguiti per un follow-up mediano di 18 mesi ; infine, lo studio TECOS, con sitagliptin, ha incluso 14.671 pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, con un follow-up mediano di 3 anni . In nessuno dei tre studi si è osservata alcuna differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare, confermando la sicurezza cardiovascolare complessiva di questa classe di farmaci. Non si è però neppure confermata la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, che era stata osservata in precedenza in metanalisi di studi con endpoint non cardiovascolari .

Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica ; un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin , mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata e in un recente studio osservazionale su coorti multiple . In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 109 trial, con un'esposizione di 45.239 pazienti per anno, il trattamento con gliptine non era associato a un incremento dei casi di pancreatite rispetto al gruppo di controllo ; peraltro, tale metanalisi non include gli studi di outcome cardiovascolare sopra ricordati , nei quali le pancreatiti sono più frequenti nei gruppi in trattamento attivo, sebbene in modo non statisticamente significativo. Inoltre, i tre studi di outcome cardiovascolare hanno confermato l'assenza di rischio di neoplasie pancreatiche. Tutte le molecole appartenenti alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave (VFG stimato <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con adeguamento della dose; l'unica eccezione è il saxagliptin, che, a dose ridotta, può essere usato solo fino a VFG stimato uguale a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedi **Tabella 16**). In particolare linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via enterobiliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale ed è probabilmente in grado di ridurre l'albuminuria.

### ***Agonisti del recettore del GLP1***

Gli agonisti del recettore del GLP1 o analoghi del GLP1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'appetito. Gli agonisti del recettore del GLP1, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree e della metformina. In associazione a metformina, nei trial di confronto diretto, gli agonisti del GLP1 hanno un'efficacia superiore agli inibitori DPP4 e uguale o superiore a sulfoniluree e pioglitazone. In uno studio randomizzato a 4 anni, il trattamento con exenatide si è dimostrato superiore alla glimepiride nel garantire un buon controllo glicometabolico nel tempo. In aggiunta a farmaci orali, negli studi di confronto diretto, gli agonisti del GLP1 mostrano efficacia uguale o superiore all'insulina basale, con effetti più favorevoli sul peso corporeo. Studi di confronto testa a testa suggeriscono che gli analoghi a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide) inducano una maggiore riduzione di HbA1c e di glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide). D'altra parte, gli analoghi del GLP1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) mostrano un effetto più marcato sullo svuotamento gastrico, che si traduce, rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR), in una maggiore riduzione dell'incremento postprandiale della glicemia in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione.

Nausea e vomito sono eventi avversi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP1-RA. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 induce un significativo calo ponderale e una significativa riduzione della pressione arteriosa. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina).

La terapia combinata con insulina basale è stata studiata con exenatide, liraglutide e lixisenatide dimostrando che, l'associazione degli agonisti del recettore del GLP1 con l'insulina basale, permette di ridurre emoglobina glicata, peso corporeo e fabbisogno insulinico giornaliero. Per dulaglutide, la combinazione con insulina prandiale ha fornito risultati più favorevoli della tradizionale terapia insulinica basal-bolus. In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >24 settimane in cui sono stati inclusi 33 trial con un numero complessivo di 15,398 pazienti il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 era associato a una tendenza, sebbene non

significativa, riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori che raggiungeva la significatività quando l'analisi era circoscritta ai soli studi contro placebo. Nello studio ELIXA, in 6078 pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il trattamento con lixisenatide non era associato ad alcuna variazione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o di mortalità, confermando la sicurezza cardiovascolare degli agonisti del GLP1. In una metanalisi di studi clinici randomizzati o osservazionali della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 25 studi, il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 non era associato a un incremento dei casi di pancreatite o dei casi di cancro rispetto al gruppo di controllo. Questa classe di farmaci è generalmente non indicata nei pazienti con insufficienza renale cronica di grado avanzato (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedi **Tabella 16**).

### ***Gliflozine (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2)***

Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente nel rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario. Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) sono una classe di recente sviluppo di farmaci che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine. Una metanalisi di studi randomizzati di confronto della durata >12 settimane ha analizzato l'efficacia degli inibitori di SGLT2 con il placebo e con comparatori attivi. Gli inibitori di SGLT2 sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a 0,79% in monoterapia rispetto al placebo e di 0,61% quando aggiunta ad altro ipoglicemizzante orale. Nei trial di confronto diretto, in associazione a metformina, gli inibitori SGLT2 hanno un'efficacia sulla HbA1c uguale o superiore a sulfoniluree e inibitori della DPP4.

In uno studio randomizzato a 4 anni, dapagliflozin si mostra superiore per efficacia a lungo termine rispetto alla sulfonilurea. Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Il trattamento con inibitori di SGLT2 non si associa a rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano associati a sulfoniluree o insulina. In questa ultima combinazione, gli inibitori SGLT2 determinano una riduzione dell'emoglobina glicata, del peso corporeo e delle dosi di insulina. Le infezioni del tratto genitale sono risultate più comuni con gli inibitori SGLT2 rispetto ai comparatori. E' stata inoltre

segnalata la possibilità che gli inibitori SGLT2, soprattutto quando usati fuori dalle indicazioni, possano associarsi a un aumento del rischio di chetoacidosi, sebbene tale fenomeno sia risultato del tutto eccezionale nel primo grande studio di outcome cardiovascolare disponibile. Inoltre, una delle molecole della classe, il canagliflozin, è stata associata con un possibile aumento del rischio di fratture, che non si osserva invece con empagliflozin.

L'analisi combinata degli eventi cardiovascolari maggiori registrati durante gli studi clinici di fase III, effettuata dall'Agenzia Europea per i Farmaci nel processo di registrazione, non ha mostrato alcun segnale di rischio per dapagliflozin e canagliflozin, nei quali si è al contrario osservata una tendenziale riduzione degli eventi, e una riduzione significativa del rischio con empagliflozin. Il primo studio di outcome cardiovascolare con SGLT2 inibitori, lo studio EMPAREG OUTCOME con empagliflozin in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare e del 32% della mortalità totale. L'entità di tali risultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete, inducono a preferire gli SGLT2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

### ***Insulina***

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da un progressivo declino della massa e della funzione della beta-cellula. Già al momento della diagnosi di diabete tipo 2 circa il 50% della funzione della beta-cellula è perduto con una ulteriore perdita di funzione di 4-6% per anno. Pertanto, in una fase più o meno precoce della storia naturale del diabete tipo 2 la terapia insulinica è spesso necessaria. La terapia insulinica (vedi **Tabella 17**) nei soggetti con diabete tipo 2 corregge la glucotossicità e la lipotossicità e migliora l'azione periferica dell'insulina. Un precoce trattamento insulinico intensivo all'esordio della malattia con infusione continua di insulina per via sottocutanea o con multiple iniezioni quotidiane può indurre una sostenuta euglicemia o una remissione prolungata in numero significativamente maggiore di soggetti rispetto a quelli trattati con ipoglicemizzanti orali associate a un recupero funzionale delle beta-cellule pancreatiche.

Poiché la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 mantiene una residua capacità di secernere insulina anche in stadi avanzati della malattia, il trattamento insulinico del diabete tipo 2 non richiede inizialmente i complessi e intensivi schemi di trattamento tipici del diabete tipo 1. Idealmente, il trattamento insulinico dovrebbe essere in grado di ottenere un buon controllo

metabolico con il minore rischio possibile di ipoglicemia e d'incremento ponderale e con un semplice regime di titolazione.

**Tabella 17. Terapia con insulina nel diabete tipo 2**

**1. Iniziare la terapia con insulina quando** la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA<sub>1c</sub> prestabiliti, in genere <53 mmol/mol o 7%.

**2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è** comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.

**3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica** e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità/die.

**4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico**, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA<sub>1c</sub> (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera di >0,5% gli obiettivi glicemici. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbiosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi.

**5. Quando si avvia la terapia insulinica:**

**5.1.** Iniziare preferibilmente con un'insulina basale come glargine, detemir, ILPS o umana NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche

*oppure, in seconda analisi*

**5.2.** Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus

*oppure, in terza analisi*

**5.3.** Utilizzare un analogo rapido ai pasti

*oppure, in casi particolari,*

**5.4.** In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.

**6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione** (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.

**7. Continuare il supporto al paziente**, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.

**8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale** (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.



Due studi d'intervento hanno confrontato, nel diabete tipo 2, analoghi basali dell'insulina e analoghi ad azione rapida somministrati ai pasti, ambedue in associazione a farmaci orali. A breve e medio termine, l'analogo rapido è lievemente più efficace, ma si associa a un rischio più elevato di ipoglicemia e a un maggiore aumento ponderale; le differenze tendono però ad attenuarsi con la prosecuzione del trattamento. Il trattamento con insulina basale fornisce una copertura insulinica relativamente uniforme per tutto il giorno e la notte, controllando i livelli glicemici principalmente attraverso la soppressione della produzione epatica di glucosio tra i pasti e durante il sonno. Le formulazioni di insulina utilizzate per fornire una copertura insulinica basale sono l'insulina intermedia NPH (neutral protamine Hagedorn) e gli analoghi *long-acting* glargine (di cui si è reso recentemente disponibile un biosimilare), detemir, insulina lispro protamina (ILPS) e degludec. Studi clinici di confronto e metanalisi di studi clinici suggeriscono che, a parità di controllo metabolico, glargine è associata a un rischio di ipoglicemia inferiore a NPH, particolarmente nelle ore notturne. I dati clinici disponibili indicano che la versione biosimilare di glargine, LY2963016, ha effetti clinici simili al prodotto originale. Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia, associata a minor incremento ponderale. Studi clinici di confronto e metanalisi di studi clinici in soggetti con diabete tipo 2 suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina detemir, a parità di efficacia, comportano un simile rischio ipoglicemico; detemir si associa a minor incremento ponderale, ma comporta un fabbisogno di insulina lievemente superiore rispetto a glargine, e necessita più spesso di una doppia somministrazione giornaliera. Infine, studi clinici di confronto e metanalisi di studi clinici indicano che, a parità di effetti sull'emoglobina glicata, degludec si associa a una riduzione del rischio di ipoglicemie totali e notturne rispetto a glargine, senza differenze significative di peso corporeo, e con una riduzione del fabbisogno di insulina giornaliero, a parità di efficacia sull'emoglobina glicata e con una maggior riduzione della glicemia a digiuno.

Sebbene la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 che richiedono insulina possano essere trattati con la sola insulina basale, alcuni possono giovare del trattamento con soli analoghi rapidi associati a farmaci non insulinici; inoltre, tra coloro che sono già in terapia con insulina basale, può rendersi necessaria una intensificazione del trattamento insulinico con boli di insulina prandiale a causa del progressivo declino della secrezione di insulina. Questo supplemento di insulina prandiale è di solito fornito da analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) che offrono il vantaggio rispetto all'insulina regolare di potere essere assunte appena prima del pasto.

Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'uso di insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 ha evidenziato come il trattamento con gli analoghi rapidi dell'insulina sia in grado di conseguire un migliore controllo metabolico in termini sia di HbA1c sia di iperglicemia postprandiale senza significativi vantaggi sul rischio di ipoglicemie. I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati molto simili tra loro in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poichè condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina.

Gli effetti della terapia insulinica sul rischio cardiovascolare sono stati a lungo oggetto di discussione nella comunità scientifica. Il trial ORIGIN è uno studio di outcome cardiovascolare condotto su 12.537 soggetti con IFG, IGT o diabete tipo 2 di recente insorgenza (questi ultimi rappresentanti l'88% della casistica), di età superiore a 50 anni e con fattori di rischio per malattia macrovascolare. Dopo un follow-up mediano di 6,2 anni si è osservata una simile incidenza di eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali (hazard ratio, 1,02; IC 95%, 0,94-1,11; p = 0,63) .

Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di cancro tra i due gruppi di trattamento (hazard ratio, 1,00; IC 95%, 0,88-1,13; p = 0,97). Questo studio, se da un lato non evidenzia alcun effetto protettivo dell'insulina sull'apparato cardiovascolare indipendentemente dalla riduzione della glicemia, dall'altro conferma la sicurezza complessiva di questo trattamento nel diabete tipo 2. Una nuova formulazione insulinica è rappresentata dall'insulina degludec/liraglutide, una combinazione a dosi fisse di insulina lenta (degludec) e agonista recettoriale del GLP1 (liraglutide). Essa, già approvata dall'EMA nel 2014, è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato. E' già disponibile in diversi paesi dell'unione europea e, seppur non ancora commercializzata in Italia, l'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) l'ha già registrata con l'ATC delle insuline basali.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:  
“Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016”