



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 21

NOVEMBRE 2010

TRATTAMENTO DEL DIABETE TERAPIA DEL DIABETE MELLITO NON INSULINODIPENDENTE (DMT 2)

All'interno:

pag.1
Terapia del dia-
bete mellito non
insulinodipen-
dente (DMT2)

pag.2
Ipoglicemizzanti
orali-biguanidi

pag.3
Inibitori dell'alfa
glicosidasi
Glitazoni

pag.4
Sulfaniluree

pag.5
Meglitinidi

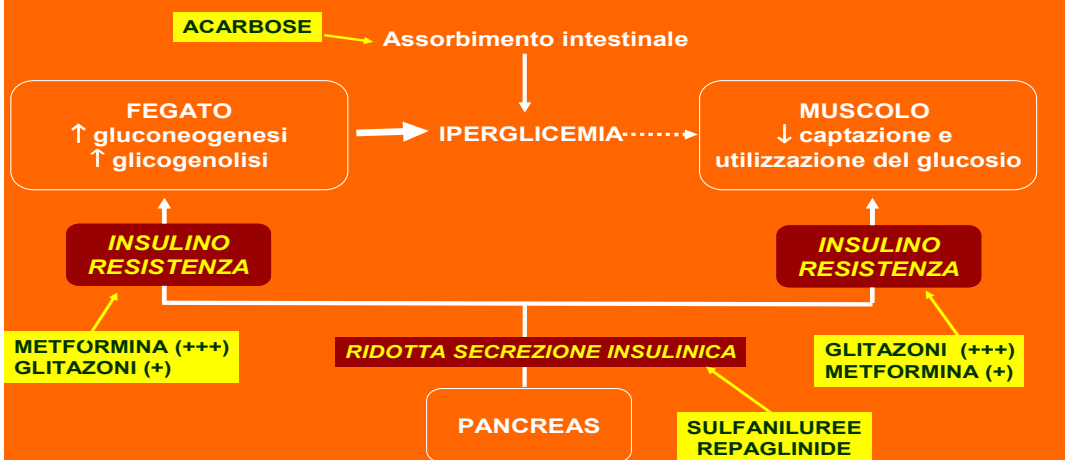
Le basi fisiopatologiche del diabete di tipo 2 e le connessioni che rendono ragione del meccanismo di azione dei farmaci ipoglicemizzanti orali sono riportate nella tabella seguente.

utilizzazione del glucosio a livello muscolare. Ne deriva che per questa condizione i farmaci di elezione sono quelli che possono antagonizzare questa resistenza e/o aumenta-

tologica essenziale nel DMT 2. In questo caso, il farmaco agisce sulla secrezione insulare.

Un altro punto di attacco poco utilizzato, forse anche perché po-

I FARMACI ORALI NEL DIABETE DI TIPO 2



Sostanzialmente si distinguono due situazioni:

1. l'iperglicemia da incremento della gluconeogenesi epatica (insulinoreistenza epatica) e da ridotta captazione /

re l'utilizzazione/captazione periferica del glucosio invece degli acidi grassi.

2. l'iperglicemia da ridotta secrezione insulinica (deficit relativo o assoluto), che rappresenta la base fisiopa-

co noto, ma di grande efficacia è la riduzione dell'assorbimento intestinale dei carboidrati ad opera dell'acarbose, che inibisce l'enzima intestinale che digerisce l'amido.

Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano- Isontina Diabete:

Chairman-Prof. Luigi Cattin, dr. Anna Arbo, dr. Marco Bertoli, dr. Pietro Broussard, dr. Barbara Brunato, dr. Gianpaolo Canciani, dr. Riccardo Candido, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Paolo Da Col, dr. Francesco Dapas, dr. Federico Farneti, dr. Adele Maggiore, dr. Stefano Palcic, dr. Rossella Papparazzo, dr. Aba Pettinelli, dr. Paolo Schincariol, dr. Giorgio Tonini, dr. Carla Tortul, dr. Stefano Visintin.

Gli ipoglicemizzanti orali

Quando l'acarbosio viene prescritto in aggiunta ad un trattamento con preparati a base di insulina, sulfaniluree o metformina è opportuno ridurre adeguatamente il dosaggio di quest'ultimi al verificarsi di un'eccessiva diminuzione dei valori glicemici.

I secretagoghi dell'insulina che agiscono sulla beta cellula hanno il pregio di aumentare la secrezione e quindi la disponibilità di insulina, ma il difetto di esercitare questo stimolo in modo prolungato nel tempo, tanto quanto dura l'emivita (rischio di ipoglicemia).

I farmaci sensibilizzanti l'insulina costituiscono la prima scelta terapeutica nel DM2, in quanto agiscono sulla resistenza, che è sempre presente in questo tipo di diabete. Hanno anche il vantaggio di NON provocare ipoglicemia.

Gli inibitori dell'alfaglicosidasi (acarbosio) consentono di potenziare l'effetto ipoglicemizzante post prandiale senza dare ipoglicemia. Questo evento è favorevole nel paziente diabetico "grande anziano". (In caso di somministrazione combinata con insulina e/o sulfaniluree aumenta invece il rischio di ipoglicemia; la somministrazione orale del saccarosio è inadeguata come rimedio degli episodi ipoglicemici).

SECRETAGOGHI INSULINICI (stimolano il rilancio di insulina dalle cellule β del pancreas)

- SULFANILUREE
- MEGLITINIDI

SENSIBILIZZATORI ALL'INSULINA (riducono la produzione epatica di glucosio ed aumentano la sensibilità all'insulina nel fegato e nei tessuti periferici)

- BIGUANIDI
- TIAZOLIDINEDIONI

INIBITORI DELL'ALFA GLUCOSIDASI (inibiscono l'enzima omonimo presente negli enterociti del tenue, che digerisce l'amido in unità di alfa-glucosio)

- ACARBOSE

La **metformina**, rappresenta il farmaco di prima scelta nella terapia del DM tipo 2 nei diabetici in sovrappeso ed in normopeso.

BIGUANIDI

Azione principale: diminuiscono la produzione epatica di glucosio interferendo con la captazione e l'ossidazione di lattato.

Azioni secondarie: migliorano la sensibilità insulinica a livello muscolare.

Potenziati effetti indesiderati: acidosi lattica, anoressia, nausea, diarrea.

Controindicazioni assolute: insufficienza renale (VFG < 30 ml/min), cirrosi epatica.

Non causano ipoglicemia (salvo eccezioni) né aumento ponderale. Questi farmaci hanno un effetto maggiore nella fase di digiuno che in quella postprandiale. Iniziare gradualmente (v. tab.succ.). La somministrazione serale contribuisce a controllare l'iperglicemia del mattino.

Farmaco di 1° scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 in sovrappeso (II A) ed in normopeso (IV B)

	Dose media giornaliera	Durata d'azione	Somministrazioni giornaliere	Costo* (30 gg, 2 gr/die)
Metformina	2 g	7-12 h	2	Euro 4,83

*: Prontuario Aziendale, 2010

La metformina è da considerare irrinunciabile e prioritaria, salvo la comparsa di eventuali effetti collaterali, che possono essere evitati/superati titolando il farmaco.

Raggiunta la dose massima, va somministrata due volte al giorno, (NB : NON prima dei pasti !!), al mattino ed alla sera.

CONTRONDICAZIONI:
L'unica vera controindicazione alla metformina è rappresentata dalla insufficienza renale, ovvero quando la clearance creatinina è inferiore a 30 ml/min.

In questa evenienza è raccomandabile **NON** somministrare il farmaco

TITOLAZIONE DELLA METFORMINA

- Inizia con dosi basse (500 mg/die), assunte 1 volta al dì a colazione o a cena
- Dopo 5-7 gg, se non si sono verificati effetti collaterali gastrointestinali (g.i.), aumenta la dose a 2 cp/die da 850 oppure da 500 mg, in 2 sommi.
- Se compaiono effetti gastrointestinali, ritorna alla dose precedente e riprova ad aumentare la dose più avanti
- La dose max. efficace è di 2,5 gr al dì, divisa in 2 somministrazioni (colazione, cena). Con dosi > 2,5 gr/die si osserva un modesto aumento dell'efficacia; gli effetti collaterali g.i. possono limitare la dose.
- La metformina è disponibile anche come farmaco □generico□

Fonte: AMD, 2010 - modificato

Inibitori dell'alfa glucosidasi

INIBITORI DELL'ENZIMA α -GLUCOSIDASI *

Meccanismo di azione: agiscono localmente nell'intestino tenue, inibendo l'enzima α -glucosidasi rallentano la digestione dei carboidrati e l'assorbimento del glucosio.

Potenziati effetti indesiderati: meteorismo. In caso di somministrazione combinata con insulina e/o sulfaniluree aumenta il rischio di ipoglicemia.

Controindicazioni assolute: malassorbimento, malattie infiammatorie intestinali croniche.

Contribuiscono a controllare l'iperglicemia postprandiale. Non hanno effetto sulla glicemia a digiuno. Titolare gradualmente (da 25-50 mg).

Acarbose	Dose giornaliera	Durata d'azione	Somministrazioni giornaliere	Costo* (30 gg, massimo dosaggio)
	75-300 mg	4 h	3 (con l'inizio di ogni pasto)	Euro 48.00

* ora in classe A □ inserito in Prontuario Aziendale 2010

L'Acarbose, da alcuni mesi prescrivibile come farmaco di fascia A, rappresenta l'altro cardine degli ipoglicemizzanti orali. Infatti, può essere associato a qualsiasi altro farmaco antidiabetico orale con l'obiettivo specifico di ridurre la glicemia post prandiale, senza indurre effetti collaterali rilevanti (a parte il meteorismo per fermentazione dell'amido). Rilevante il fatto che non causa ipoglicemie in monoterapia. Anche in questo caso è consigliabile iniziare con dosi basse

(ad es. 1/2 c da 50 mg prima dei pasti principali contenenti carboidrati), salendo poi fino a 50 mg x 3 /die, aumentabili ulteriormente a 100 mg x 3. In genere dosi più alte non migliorano ulteriormente la glicemia post prandiale.

Glitazoni

Questi nuovi farmaci hanno un punto di attacco fisiopatologico diverso dai precedenti e sfruttano la stimolazione dei PPAR cellulari, che diminuiscono la produzione epatica di glucosio e ne aumentano la captazione muscolare al posto degli acidi grassi.

Importante è il loro effetto sull'assetto lipidico, in cui si osserva una riduzione della trigliceridemia ed aumento moderato dell'HDL colesterolo.

Attualmente occupano un ruolo importante nella terapia, anche se non al primo livello.

Si raccomanda infatti di utilizzarli nella seconda fase, dopo la metformina, se quest'ultima non è riuscita a ridurre la Hb glicata al di sotto di 7-7,5%. Il loro inserimento produce un guadagno di ca. 1-1,5 punti percentuali di riduzione di Hb glicata.

L'unico problema che controindica il loro impiego è la ritenzione idrico-salina, che può peggiorare lo scompenso cardiaco (NB: non lo causano, ma lo slatentizzano o peggiorano). Dal punto di vista clinico, il parametro, facile da misurare, è il peso corporeo.

Attualmente in commercio esiste solamente il pioglitazone, essendo stato ritirato il rosiglitazone, imputato di produrre effetti avversi cardiaci.

L'associazione metformina + pioglitazone (15 + 850 mg) NON produce ipoglicemia ed è quindi un'associazione favorevole.

TIAZOLIDINEDIONI

Azione principale: migliorano la sensibilità insulinica a livello muscolare e riducono i livelli insulinemici.

Azioni secondarie: diminuiscono la produzione epatica di glucosio e i livelli di trigliceridi ed FFA, lieve aumento del colesterolo HDL.

Potenziali effetti indesiderati: ritenzione idrosalina, aumento ponderale, osteoporosi

Controindicazioni: scompenso cardiaco.

L'effetto ipoglicemizzante inizia dopo alcune settimane e raggiunge i massimi livelli dopo alcuni mesi. Non causano ipoglicemia.

	Dose giornaliera	Durata d'azione	Somministrazioni giornaliere	Costo* (28 gg, massimo dosaggio)
Pioglitazone ^^	15-30 mg	24-30 h	1	Euro 59,20

*: Prontuario Aziendale, 2010 -

nota : L'AIFA ha imposto il ritiro del rosiglitazone dal commercio in settembre 2010

Sulfaniluree

Questi farmaci, pur essendo molto usati, NON rappresentano MAI la prima scelta terapeutica. Infatti, presentano svariati inconvenienti :

1. producono gravi ipoglicemie, temibili soprattutto nell'anziano, in cui purtroppo sono largamente usate (da soli o in associazione)
2. producono incremento ponderale
3. è possibile che la glibenclamide possa determinare effetti avversi cardiaci (aritmie), per l'azione depolarizzante sulla fibrocellula cardiaca
4. rappresentano una delle principali cause di "fallimento secondario", ovvero di esaurimento della beta cellula, che "spremuta" nella produzione esaurisce la sua capacità sintetica e va incontro ad apoptosi (morte programmata cellulare).

Il gruppo di lavoro ha assegnato preferenza, ove si decida di impiegare questi farmaci, a due principi attivi: **la gliclazide**, che è disponibile anche nella forma a rilascio prolungato (con conseguente vantaggio di maneggevolezza), e la **glimepiride**, che ha lunga durata di azione.

Per entrambe esistono studi clinici significativi a supporto della scelta.

La glibenclamide, pur ancora di largo uso, in realtà è stata posta di terza scelta per il rischio di ipoglicemie gravi. La tabella mostra anche come la loro somministrazione sia mono giornaliera, al mattino o con il pasto più ricco in carboidrati.

Le sulfaniluree non rappresentano la prima scelta terapeutica.

SULFONILUREE

Azione principale: stimolano la secrezione insulinica bloccando i canali del K⁺ legandosi ad un recettore specifico (SUR) presente sulle beta cellule, ma anche sulla muscolatura liscia delle arterie e del muscolo cardiaco (glibenclamide)

Potenziali effetti indesiderati: ipoglicemia, aumento ponderale.

Controindicazioni assolute: diabete di tipo 1, gravidanza.

Controindicazioni relative: infezioni, traumi, insufficienza renale ed epatopatie.

I vari farmaci di questa classe differiscono in potenza, farmacocinetica e costo.

	Dose giornaliera	Durata d'azione	Somministrazioni giornaliere	Costo* (30 gg, dosaggio massimo)
3. Glibenclamide ^^	2.5-10 mg	fino a 24 h	1-2 pre pasto	Euro 5,88
1. Gliclazide RM ^^	30-120 mg	fino a 24 h	1 pre pasto	Euro 8,12
2. Glimepiride	1-4 mg	oltre 24 h	1 pre pasto	Euro 4,68

*: Prontuario Aziendale, 2010 ^^ non raccomandato - ^^ a rilascio prolungato

Sono farmaci di più recente introduzione rispetto alle sulfoniluree. In Italia è in commercio solamente la repaglinide, in vari dosaggi. Pur agendo come le sulfoniluree (secrezione insulinica) appartengono ad un'altra classe farmacologica (sono derivati dell'acido benzoico) ed agiscono su recettori specifici della beta cellula, differenti da quelli su cui agiscono le sulfoniluree (SUR).

Dal punto di vista clinico, hanno breve emivita e quindi *possono trovare indicazione specifica nella correzione dell'iperglicemia postprandiale e avendo un metabolismo prevalentemente epatico anche nel paziente con insufficienza renale*. Si sottolinea che possono dare gravi IPOGLICEMIE qualora ci si sia squilibrato dose/carboidrati alimentari.

Aumentano l'emivita plasmatica di altri farmaci, con cui possono essere associati, causando effetti collaterali da sovradosaggio di questi ultimi (l'uso concomitante di repaglinide e gemfibrozil è controindicato).

In genere conviene iniziare con la dose più bassa (es. 0,5 mg prima del pasto), regolandosi poi sulla glicemia a 2 ore dal pasto, fino a raggiungere la dose di 4 mg x 3 /die (tot./die 12 mg), oltre la quale non si registrano ulteriori significativi benefici.

Non va dimenticato che questo frazionamento riduce la compliance, specialmente se coesistente (quasi sempre) politerapia.

MEGLITINIDI

Meccanismo di azione: stimolano la secrezione insulinica chiudendo i canali del K⁺ ATP-dipendenti e inducendo un flusso di Ca⁺⁺ nella beta cellula. I recettori di membrana per le meglitinidi sono distinti da quelli per le sulfoniluree.

Potenziati effetti indesiderati: ipoglicemia, aumento ponderale. *NB: effetto potenziato da statine e gemfibrozil (via citocromo P450)*

Controindicazioni assolute: diabete di tipo 1, gravidanza.

Stimolando la secrezione insulinica mediata dal glucosio, questi farmaci hanno un effetto ipoglicemizzante maggiore nella fase postprandiale (attenzione nell'anziano che non mangia: ☐no pasto, no compressa ☐) che a digiuno.

	Dose giornaliera	Durata d'azione	Somministrazioni giornaliere	Costo* (30 gg, massimo dosaggio)
Repaglinide	2-12 g	3 h	2-4 (15 min prima dei pasti)	Euro 27,46

*: Prontuario Aziendale, 2010

Confronto tra i farmaci che aumentano la secrezione di insulina

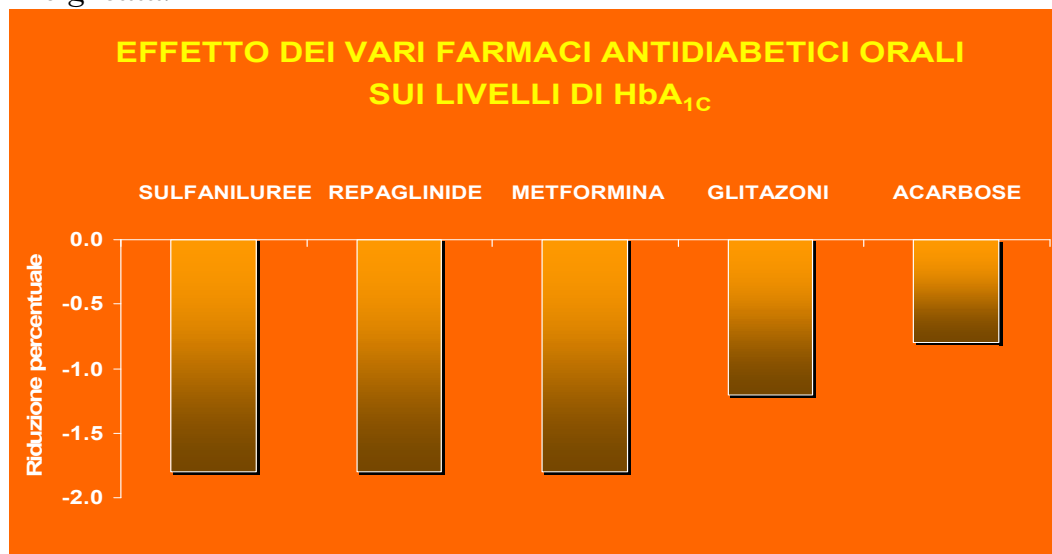
	Efficacia	Rischio ipoglicemie	SUR AFFINITA' CUORE	Gravidanza	Aderenza	Costo
GLIBENCLAMIDE	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GLICLAZIDE	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GLIMEPIRIDE	✓	✓	✓	✓	✓	✓
REPAGLINIDE	✓	✓	✓	✓	✓	✓

La tabella riassume le principali caratteristiche dei singoli principi attivi.

Si nota come **la migliore scelta per questa classe di farmaci è rappresentata dalla gliclazide e glimepiride, tenuto conto dei vari parametri considerati, ed in alternativa della repaglinide in caso di iperglicemia postprandiale.**

Effetto dei vari antidiabetici orali sui livelli di HbA_{1c}

Al fine di quantificare approssimativamente l'efficacia attesa dei vari ipoglicemizzanti orali, nella figura viene riassunto il loro impatto sulla Hb glicata.



Si nota che il contributo dei farmaci nella sua riduzione varia tra 1 e 2 punti percentuali, il che induce a sottolineare il valore dei provvedimenti dietetici e dello stile di vita, così come quello delle associazioni farmacologiche.

Inoltre, va sottolineato che l'effetto aggiuntivo delle associazioni può sicuramente raggiungere pieno successo in molti casi, ma che questo non è quasi permanente, ovvero il fallimento secondario deve essere sempre previsto alla fine del percorso della terapia orale.

Quindi, nella lunga vita della persona con DM tipo 2, meglio associare farmaci che agiscono sulla resistenza e tenere presente che, ad un certo punto del percorso, l'introduzione dell'insulina diventa spesso ineluttabile e obbligatoria per compensare la sua ridotta produzione.

Forse queste affermazioni potranno cambiare in futuro, quando si saranno acquisite sufficienti e prolungate esperienze con le nuove incretine.

Associazioni

La terapia di associazione metformina-sulfonilurea, oggi fortunatamente sempre meno prescritta, ha rappresentato per molto tempo la prima scelta terapeutica nel DMT 2. Si è visto come in realtà ciò comporti più svantaggi che vantaggi. Inoltre, modernamente la metformina deve essere usata a dosi più elevate di quelle contenute nelle più comuni associazioni precostituite.

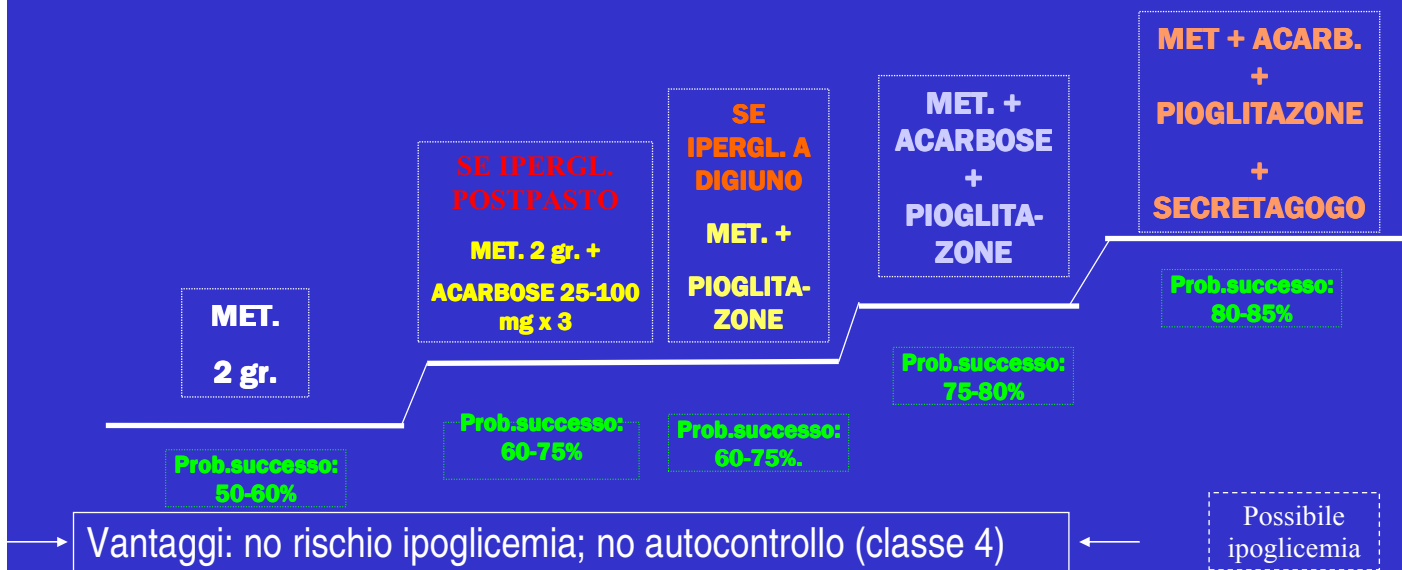
Il gruppo pertanto raccomanda di non usarle, ma - se del caso - somministrare i singoli farmaci separatamente alle dosi più efficaci e ai tempi più adeguati (una volta/die la sulfonilurea, due volte/die la metformina).

Nel paragrafo dedicato ai glitazoni si è ricordata l'associazione pioglitazone + metformina, senz'altro efficace e da raccomandare in caso di insuccesso con la sola metformina.

Rappresenta in ogni caso una scelta di seconda fase, dato anche il costo elevato.

Le associazioni precostituite (metformina sulfonilurea) sono sconsigliate in quanto le dosi di metformina sono insufficienti.

POSSIBILE PROPOSTA DI TERAPIA A GRADINI



Mantenere stili di vita adeguati : alimentazione/dieta, attività fisica, no fumo

Lo schema, elaborato all'interno del gruppo, tenta di sintetizzare una possibile proposta di terapia a gradini, in base ai risultati terapeutici conseguiti ed al goal terapeutico (Hb glicata $\leq 7,5\%$).

1. **Si ribadisce con forza che il farmaco di prima scelta è sempre la metformina.**
2. **In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, dopo 3-6 mesi e adozione di stili di vita e alimentazione corretti (controllo del peso! attività fisica regolare!), si può introdurre in associazione l'acarbose, oggi usato limitatamente, anche perché fino a poco fa in fascia C. Il gruppo raccomanda che sia sempre tentato questo step, perché – lo ripetiamo – privo di effetti avversi significativi ed in particolare di ipoglicemia.**
3. **Ove fosse richiesta ulteriore potenza ipoglicemizzante, il farmaco orale da utilizzare in associazione è il pioglitazone, anche in presenza di triplice terapia.**
4. **Infine, e solamente dopo questo percorso, modernamente può essere ragionevole introdurre il secretagogo, limitato alle molecole raccomandate dal gruppo (glimepiride, gliclazide e in alternativa repaglinide).**

Infine, si deve sempre ricordare che la storia naturale del diabete di tipo 2 prevede il declino graduale della funzione beta cellulare, per cui il destino finale – in genere dopo circa 10 anni dall'inizio della terapia – è la dipendenza dalla terapia insulinica.

Questa non va presentata al paziente come una "sconfitta", bensì come il prezioso ausilio per il controllo della glicemia, unico rimedio che può assicurare buona qualità di vita e prevenzione delle complicanze o ritardo della loro progressione.

In questo caso, il gruppo raccomanda di iniziare con una dose di insulina serale/notturna a lunga durata di azione (c.d. insulina bed time), come illustrato nel numero 20 del *Così è se vi pare*, dedicato alla terapia insulinica. Le incretine saranno trattate nel numero 22.

Si propone l'introduzione in PTAV di metformina (prima scelta), acarbose, pioglitazone, glimepiride, gliclazide e repaglinide.

Ipoglicemizzanti orali

Quadro riassuntivo



FARMACO	Indicazioni all'utilizzo da parte gruppo di lavoro PTAV	COSTO
Metformina	●	●
Acarbose	●	●
Pioglitazone	●	●
Glimepiride	●	●
Gliclazide RM	●	●
Repaglinide	●	●
Glibenclamide	●	●
Associazioni	●	●

PRESCRIZIONI CONVENZIONALI	Ipoglicemizzanti	I semestre 2010	ASS1 e ASS2	
PRINCIPIO ATTIVO	DDD	N. PEZZI	N. ASSISTITI	COSTO SSN
- Metformina	1.417.687	85.343	11.683	253.557
- Glimepiride	520.710	12.894	2.041	38.085
- Repaglinide	478.238	15.746	2.955	254.761
- Metformina e sulfonamidi	353.862	17.232	2.254	72.889
- Gliclazide	219.827	13.598	2.494	80.416
- Pioglitazone	85.372	3.822	689	181.271
- Glibenclamide	78.290	3.655	486	10.269
- Metformina e pioglitazone	68.432	2.444	530	128.643
- Metformina e rosiglitazone* ritirato	28.672	930	187	41.029
- Rosiglitazone* ritirato	6.868	288	50	12.096
- Glipizide	6.480	432	53	1.798
- Gliquadone	6.280	314	45	1.489
- Sitagliptin	5.516	197	61	13.232
- Acarbosio	2.652	261	82	2.037
- Fenformina e sulfonamidi	2.370	195	20	429
- Metformina e vildagliptin	2.100	70	17	5.609
- Glimepiride e pioglitazone	1.890	98	20	5.141
- Metformina e sitagliptin	1.232	44	14	2.970
- Glimepiride e rosiglitazone	1.204	43	16	1.537
- Vildagliptin	560	20	7	1.380
- Exenatide	65	114	36	15.472
TOTALE	3.288.307	157.740		1.124.110

La metformina è di gran lunga il farmaco più utilizzato, seguita dalla glimepiride. Dal 2004 le DDD sono aumentate del 65% ed i costi raddoppiati.

Il presente numero è stato redatto dal gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di area vasta giuliano-isontina (PTAV).

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.



Referente per il "Così è se vi pare":
 dr. Stefano Palcic
 S.C. Assistenza Farmaceutica- S.S. Servizio Farmaceutico
 Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:
 Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

-Bibliografia disponibile a richiesta-