



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatría

## SIMPOSIO

L'ASSISTENZA ALL'ANZIANO DIABETICO

# Quale terapia ipoglicemizzante?

## Which hypoglycaemic treatment?

E. MANNUCCI

Unità di Geriatria, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze

**Non-pharmacological treatments represent the first-line approach to the treatment of type 2 diabetes. When those measures are not sufficient, hypoglycaemic drugs should be added. Presently available agents include sulphonylureas (glimepiride, gliclazide, glibenclamide), glinides (repaglinide), biguanides (metformin), thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone), alpha-glucosidase inhibitors (acarbose), and insulin. All hypoglycaemic drugs show a similar long-term efficacy in the reduction of glycaemia and HbA1c. Available data on the efficacy of different agents in the reduction of micro- and macrovascular complications of diabetes are scarce. The prevention of microvascular complications (nephropathy, retinopathy) can be obtained through the reduction of blood glucose; at present, there is no evidence of superiority of any individual hypoglycaemic agents in this respect. On the other hand, only metformin has shown a significant efficacy in the prevention of cardiovascular diseases, while insulin and sulphonylureas, with a similar effect on glycaemia, did not induce any relevant reduction of incidence of macrovascular complications. The claims of a possible specific reduction of cardiovascular risk with acarbose or with thiazolidinediones is presently based only on preliminary or controversial data. At present, metformin should then be considered the drug of choice for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. When metformin monotherapy is insufficient, a second drug should be added; it should be considered that some doubts have been raised on the safety of the most widely used combination, that of metformin with sulphonylureas.**

**Key words:** Diabetes mellitus • Cardiovascular risk • Hypoglycaemic treatment

## Gli obiettivi della terapia ipoglicemizzante

La terapia a lungo termine del diabete mellito di tipo 2, oltre che a contenere i sintomi soggettivi dell'iperglicemia e limitare il rischio di complicanze acute legate a concentrazioni elevate di glucosio nel sangue (iperosmolarità, chetoacidosi), è volta a prevenire le complicanze croniche della malattia, e cioè le affezioni microvascolari (retinopatia, nefropatia), la neuropatia periferica e le malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus, arteriopatia obliterante periferica). In particolare, queste ultime (specie infarto ed ictus) hanno un impatto notevole sulla aspettativa e la durata della vita dei pazienti diabetici di tipo 2 e la loro prevenzione deve quindi essere considerata obiettivo primario del trattamento.

La prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari nel diabete di tipo 2 richiede il controllo di numerosi fattori di rischio (colesterolemia, pressione arteriosa, fumo di sigaretta, ecc.). Per quanto concerne in particolare la glicemia, numerosi studi epidemiologici hanno mostrato, nel corso degli anni, che nei pazien-



PACIN Editore

■ Corrispondenza: dott. Edoardo Mannucci, Unità di Geriatria, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze, via delle Oblate 4, 50139 Firenze, Italy - Tel. +39 055 4279430 - E-mail: edmannu@tin.it

ti diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2, l'incidenza di malattie cardiovascolari e di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia) è correlata all'entità dell'iperglicemia e risulta dunque correlata ai valori medi di emoglobina glicata (HbA1c). I trials di trattamento disponibili, sia per il diabete di tipo 1<sup>12</sup> che di tipo 2<sup>3</sup>, mostrano che il controllo stretto della glicemia è effettivamente capace di ridurre in maniera significativa l'incidenza delle complicanze microvascolari. La maggior parte degli studi di intervento disponibili, però, non è di dimensioni adeguate per verificare l'efficacia del controllo accurato dell'iperglicemia sulle malattie cardiovascolari. Nell'unico trial di ampie dimensioni e con un follow-up sufficientemente protratto - lo UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) - il controllo intensivo della glicemia, ottenuto con sulfaniluree e/o insulina, determina una riduzione soltanto marginale dell'incidenza di infarto e non sembra avere alcun effetto sull'incidenza di ictus e sulla mortalità complessiva<sup>3</sup>.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, quindi, si può raccomandare un accurato controllo glicemico (mantenendo la HbA1c sotto la soglia di 7%, se possibile) per la prevenzione delle complicanze microvascolari, ma non ci si deve attendere da tale intervento un effetto rilevante sul rischio cardiovascolare, che appare determinato in maniera assai maggiore dai fattori di rischio spesso concomitanti al diabete ed in particolare dall'ipertensione<sup>4</sup>.

Un caso particolare è rappresentato dall'iperglicemia in corso di eventi cardiovascolari acuti. È noto che l'entità dell'iperglicemia nella fase acuta dell'infarto del miocardio e dell'ictus è assai rilevante ai fini prognostici. Trials clinici randomizzati hanno dimostrato che il controllo accurato della glicemia (con terapia insulinica intensiva), nella fase acuta dell'infarto<sup>5</sup> ed in altre condizioni iperacute<sup>6</sup>, riduce in maniera significativa la mortalità a breve e medio termine. Assai meno definita è l'opportunità di un controllo glicemico altrettanto stretto nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, una volta superata la fase acuta; tale intervento terapeutico, suggerito da alcuni studi<sup>5</sup> non sembra aver confermato la sua efficacia in lavori più recenti attualmente in corso di pubblicazione.

## La scelta del farmaco ipoglicemizzante

La terapia ipoglicemizzante nel diabete di tipo 2 si fonda innanzitutto su misure non farmacologiche, quali la correzione delle abitudini alimentari e l'incremento dell'attività fisica. Un controllo stretto

della glicemia, quale quello indicato in precedenza (HbA1c < 7%), richiede però nella maggior parte dei casi l'aggiunta di una terapia ipoglicemizzante - e spesso di più di un farmaco.

Le molecole attualmente disponibili comprendono:

1. farmaci insulino-sensibilizzanti, quali le biguanidi (metformina) e i tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone);
2. stimolatori della secrezione insulinica, quali le sulfaniluree (glibenclamide, gliclazide, glimepiride) e le glinidi (repaglinide);
3. inibitori dell'assorbimento dei carboidrati (acarbose);
4. insulina.

Le varie classi di farmaci hanno un'efficacia simile sulla glicemia (rispetto a placebo, in monoterapia, tutte riducono la HbA1c di circa 1,5-2,0% in media), sebbene con effetti differenziali sulle glicemie a digiuno o post-prandiali: alcuni farmaci infatti sono maggiormente efficaci sulla glicemia a digiuno (insulino-sensibilizzanti in genere, sulfaniluree), altri sulla glicemia post-prandiale (glinidi, acarbose). I farmaci differiscono tra loro, poi, per azione su altri parametri di rischio cardiovascolare diversi dalla glicemia, quali il peso (aumentato dalla maggior parte dei farmaci, ma ridotto dalla metformina), i trigliceridi (ridotti con gli insulino-sensibilizzanti), la pressione arteriosa (ridotta dai tiazolidinedioni, aumentata con alcune sulfaniluree), ecc. L'impiego delle singole molecole potrebbe quindi avere effetti differenziati sul rischio cardiovascolare.

L'unico studio randomizzato di confronto tra farmaci ipoglicemizzanti sufficientemente ampio per rilevare eventuali differenze negli effetti sulle complicanze del diabete, ed in particolare sulle malattie cardiovascolari, è il già citato UKPDS<sup>37</sup>. In questo trial si sono confrontati insulina e sulfaniluree e, nei soli pazienti sovrappeso, metformina. Come già ricordato in precedenza, insulina e sulfaniluree non hanno mostrato effetti rilevanti sul rischio cardiovascolare, tranne una tendenziale riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, peraltro non statisticamente significativa<sup>3</sup>. Nel gruppo di pazienti trattati con metformina, invece, si è osservata una riduzione significativa (di circa il 30%) di incidenza di malattie cardiovascolari e di mortalità totale, sia rispetto ai pazienti in terapia non intensiva (con sola dieta), sia rispetto a quelli trattati con sulfaniluree ed insulina<sup>7</sup>. Tale differenza rispetto a sulfaniluree ed insulina si è verificata nonostante un simile controllo della glicemia, ed è quindi attribuibile agli effetti extra-glicemici sopra ricordati della metformina.

Più recentemente, una metanalisi di trial clinici contro placebo ha suggerito una possibile riduzione dell'incidenza di malattie cardiovascolari con acarbose<sup>8</sup>; tale fenomeno non è però confermato da altri studi, non compresi nella metanalisi<sup>9</sup>. Studi preliminari mostrano inoltre un possibile effetto favorevole sul rischio cardiovascolare dei tiazolidinedioni, almeno in prevenzione secondaria, non spiegabile solo sulla base della riduzione della glicemia<sup>10</sup>; su tale punto sono però necessarie ulteriori conferme.

Allo stato delle conoscenze, quindi, la metformina dovrebbe essere considerata il farmaco di prima scelta, almeno nei pazienti diabetici di tipo 2 in so-

vrappeso - e probabilmente anche in quelli normopeso. Qualora la sola metformina non sia sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, può essere necessario associare un secondo farmaco. A questo riguardo, la combinazione più ampiamente utilizzata è quella di metformina e sulfaniluree, sulla quale però sussistono alcuni dubbi di sicurezza<sup>7-11</sup>. Alternative valide possono essere rappresentate da combinazioni della metformina con i tiazolidinedioni (in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno), glinidi o acarbose (per l'iperglicemia prevalentemente postprandiale), fatte salve le specifiche controindicazioni di ciascuna classe di farmaci.

**Il primo approccio terapeutico nel diabete di tipo 2 è rappresentato dalle misure non farmacologiche, ovvero l'aumento dell'attività fisica aerobica e la riduzione dell'apporto calorico. Quando ciò non è sufficiente è necessario aggiungere un trattamento farmacologico. Gli ipoglicemizzanti attualmente disponibili comprendono le sulfaniluree (glimepiride, gliclazide, ecc.), le glinidi (repaglinide), le biguanidi (metformina), i tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone), gli inibitori delle alfa glucosidasi (acarbose) e l'insulina. Questi farmaci hanno simile efficacia sulla glicemia e sull'emoglobina glicata quando utilizzati a lungo termine. I dati disponibili riguardo alla capacità dei vari farmaci di prevenire le complicanze microvascolari e macrovascolari del diabete di tipo 2 sono ancora scarsi. La prevenzione delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia) sembra essere legata alla riduzione della glicemia; al momento attuale non esistono evidenze di**

**superiorità dell'uno o dell'altro farmaco a questo riguardo. Al contrario, per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, soltanto la metformina ha mostrato un'azione significativa, mentre sulfaniluree e insulina, a parità di controllo glicemico con la metformina, hanno effetti soltanto marginali; su acarbose e tiazolidinedioni si hanno, per il momento, soltanto dati preliminari o controversi. Al momento attuale, quindi, la metformina sembra essere il farmaco di prima scelta per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2. Quando la monoterapia non è sufficiente, si aggiunge un secondo farmaco; occorre comunque ricordare che esistono dubbi sulla tollerabilità della terapia associata più utilizzata, quella combinata di metformina e sulfaniluree.**

**Parole chiave:** Diabete mellito • Rischio cardiovascolare • Farmaci ipoglicemizzanti

## BIBLIOGRAFIA

- 1 DCCT Research Group. *The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 2 Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. *The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:304-9.
- 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- 4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Tight blood pressure control and risk of microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38)*. BMJ 1998;317:703-13.
- 5 Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study*. Circulation 1999;99:2626-32.
- 6 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. *Intensive insulin therapy in critically ill patients*. N Engl J Med 2001;345:675-82.
- 7 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 8 Hanefeld M, Cagatay M, Petrovitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. *Acarbose reduces the risk of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of seven long-term studies*. Eur Heart J 2004;25:10-6.
- 9 Holman RR, Cull CA, Turner RC. *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years*. Diabetes Care 1999;22:960-4.
- 10 Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M,

Mizoguchi S. *Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study*. Am Heart J 2003;146:E5.

<sup>11</sup> Mannucci E, Monami M, Masotti G, Marchionni M. *All cause mortality in patients treated with combinations of sulphonylureas and biguanides*. Diabetes-Metabolism Res Rev 2004;20:44-7.