



Per affrontare questo argomento è innanzi tutto necessario fare una distinzione: mentre l'insulina è l'unico farmaco che può essere impiegato nel trattamento delle persone con diabete di tipo 1 (quello "giovanile"), per le persone con diabete di tipo 2 (a molti noto come "diabete alimentare") le possibilità sono più ampie, andando dai farmaci orali ("per bocca") a farmaci che possono essere iniettati, compresa l'insulina. Questo perché il diabete di tipo 1 e di tipo 2, pur avendo in comune l'eccessivo aumento della glicemia come manifestazione principale, hanno cause diverse.

Le persone con **diabete di tipo 1** non sono più in grado di produrre l'insulina, un ormone normalmente prodotto dal pancreas e necessario a far entrare il glucosio nelle cellule. Per questo motivo la terapia del diabete di tipo 1 consiste nel somministrare dall'esterno l'insulina che il corpo non è più in grado di produrre. Nel **diabete di tipo 2** le cellule sono poco sensibili all'insulina (insulino-resistenza). Il pancreas all'inizio ne produce di più per compensare la ridotta "efficacia" dell'insulina, ma a lungo andare si "esaurisce" e non è più in grado di produrne a sufficienza.

Perciò la terapia del diabete di tipo 2 consiste principalmente nel cercare di aumentare la sensibilità delle cellule all'insulina e nello "spronare" il pancreas a produrne di più. Quando

queste strategie non sono più sufficienti è necessario somministrare l'insulina dall'esterno, come nel diabete di tipo 1. Cercheremo di dare una panoramica dei diversi farmaci usati nella terapia del diabete, ma l'argomento è vasto e questo articolo non può certo coprire tutti gli aspetti della terapia. Inoltre i farmaci qui descritti devono essere assunti solo se prescritti da un medico, e in conformità con quanto illustrato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (il "bugiardino") di ciascun medicinale.

## I farmaci per il diabete di tipo 2

La **metformina** è uno dei farmaci orali per il diabete di tipo 2 in uso da più tempo, ed è generalmente il primo farmaco che si prescrive per le persone con diabete di tipo 2 in cui la dieta e l'attività fisica non sono sufficienti a tenere sotto controllo la glicemia. La metformina agisce prevalentemente riducendo la produzione di glucosio da parte del fegato. Normalmente, il fegato funziona da "magazzino" per il glucosio: quando siamo a digiuno il fegato rilascia il glucosio necessario a far fronte alle richieste energetiche dell'organismo. La quantità di glucosio che il fegato mette in circolo corrisponde esattamente a quella che viene consumata, niente di più, niente di meno. Nel momento in cui mangiamo, il pancreas "sente" che il glucosio arriva in circolo, rilascia insulina per farlo entrare nelle cellule e per segnalare al fegato di "chiudere il rubinetto" del glucosio.

Nelle persone con diabete di tipo 2 questi meccanismi non funzionano come dovrebbero, e durante il digiuno il fegato rilascia più glucosio del necessario. Inoltre il fegato è meno sensibile al segnale dell'insulina e, invece di "chiudere il rubinetto", continua a mettere in circolo un po' di glucosio anche quando mangiamo. Così succede che la glicemia (principalmente quella a digiuno) è più alta di quanto dovrebbe. La metformina agisce principalmente riducendo il rilascio di glucosio da parte del fegato, facendo così diminuire la glicemia. La metformina generalmente ha una buona efficacia, e ha il vantaggio di avere un effetto neutro sul peso (a differenza di altri farmaci per il diabete di tipo 2 non fa ingrassare; a volte può anche aiutare a dimagrire) e di non causare ipoglicemia.

Va assunta durante o subito dopo il pasto, ma solo per ridurre gli effetti collaterali, perché non ha alcuna funzione di stimolo dell'insulina. Gli effetti collaterali più comuni della metformina sono quelli a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali), che nella maggior parte dei casi si possono evitare iniziando con dosi basse che poi saranno gradualmente aumentate. E' l'unico farmaco che ha dimostrato effetti benefici superiori alla semplice riduzione della glicemia. Per questo tutte le persone con diabete di tipo 2 dovrebbero

assumerlo, anche se da solo non è sufficiente.



### Le Sulfoniluree e le glinidi

Sulfoniluree e glinidi, insieme alla metformina, rappresentano una classe di farmaci per il diabete di tipo 2 in uso da molti anni. Glibenclamide, gliclazide, glimepiride e repaglinide sono solo alcuni esempi di farmaci che appartengono a queste due “famiglie”, la cui azione principale è stimolare la produzione di insulina da parte del pancreas. Vengono assunte subito prima del pasto. Aumentando i livelli di insulina si riduce la glicemia. Tuttavia, a volte questi farmaci possono causare ipoglicemia (ad esempio se si prende la pasticca ma si mangia meno del solito o si consuma un pasto privo di carboidrati). Sulfoniluree e glinidi sono farmaci efficaci, ma possono talora causare aumento di peso.

### I Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni come il *pioglitazone* sono farmaci che aumentano la sensibilità all'insulina. In questo modo le cellule “rispondono” meglio all'ormone, fanno entrare il glucosio e la glicemia si riduce. I tiazolidinedioni vanno assunti una volta al giorno, indipendentemente dai pasti; non causano ipoglicemia, e possono avere un effetto positivo su colesterolo e trigliceridi. Tuttavia, possono far aumentare di peso e causare ritenzione di liquidi.

### Acarbosio

L'acarbosio, un'altra "vecchia gloria" della terapia del diabete di tipo 2, è un farmaco che rallenta l'assorbimento intestinale dei carboidrati. Può avere effetti collaterali gastrointestinali (per evitare imbarazzo scrivo il termine tecnico: flatulenza), ma è generalmente ben tollerato e non provoca ipoglicemia.

### Le Gliptine

Le gliptine (*sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin*) e gli agonisti del recettore del GLP-1 (*iraglutide, exenatide, lixisenatide*) sono farmaci piuttosto recenti che, con diverso meccanismo d'azione, aumentano i livelli o mimano l'effetto delle cosiddette "incretine", ormoni prodotti a livello gastrointestinale che stimolano la produzione di insulina in risposta all'aumento della glicemia dopo un pasto, rallentano lo svuotamento dello stomaco e riducono la produzione di glucagone (un ormone prodotto dal pancreas che ha effetto contrario all'insulina e provoca quindi l'aumento della glicemia).

La stimolazione della produzione di insulina da parte di questi farmaci è in un certo senso più "fisiologica" rispetto a quanto avviene con altri medicinali, perché in questo caso viene potenziata la secrezione di insulina solo in risposta all'aumento della glicemia (le sulfoniluree stimolano la produzione di insulina indipendentemente dai livelli di glucosio nel sangue). Per questo motivo le gliptine e i GLP-1 agonisti non causano ipoglicemia. Le gliptine sono farmaci che si assumono per bocca, mentre gli agonisti del GLP-1 sono farmaci per via iniettiva (come l'insulina).



### L'insulina

I diversi tipi di insulina disponibili in commercio e usati per la terapia del diabete di tipo 1 e 2 vengono classificati in base alla rapidità dell'insorgenza d'azione (il tempo necessario perché l'insulina iniettata inizi ad avere effetto e provochi un abbassamento della glicemia), il picco d'azione (quando l'insulina iniettata raggiunge il massimo effetto di riduzione della glicemia) e alla durata d'azione (per quanto tempo l'insulina è "attiva" dopo essere stata iniettata).

I diversi tipi di insulina, le differenze tra questi e le relative indicazioni terapeutiche saranno trattate più in dettaglio in un articolo specifico che sarà pubblicato prossimamente. In generale, nelle persone con diabete di tipo 2 l'insulina viene introdotta nella terapia quando gli altri farmaci non sono più sufficienti a controllare la glicemia. Di solito si inizia con l'insulina "basale", a lento assorbimento e lunga durata d'azione. Questa si somministra una sola volta al giorno, sempre alla stessa ora, di solito la sera. Grazie alla durata d'azione prolungata, questo tipo di insulina offre una "copertura" che dura (a seconda del tipo) da 12 a 24 ore. Non produce "picchi", perché una volta iniettata è rilasciata in modo lento e costante.

In questo modo si riduce il rischio di ipoglicemia. L'insulina a lunga durata d'azione viene usata anche dalle persone con diabete di tipo 1, che però hanno bisogno anche dell'insulina a "breve durata d'azione" per avere una quantità di insulina sufficiente a "coprire" i pasti. Infatti l'insulina basale garantisce che, durante il digiuno, il glucosio rilasciato dal fegato entri nelle cellule in modo che queste possano usarlo come energia. Quando si mangia, però, l'insulina basale non è sufficiente a "coprire" tutto il glucosio contenuto in un pasto. Questo fa aumentare rapidamente la glicemia, perciò è necessario usare un'insulina "aggiuntiva", che altrettanto

rapidamente faccia entrare il glucosio nelle cellule in modo che non si abbia iperglicemia. Per questo motivo le persone con diabete di tipo 1 generalmente utilizzano sia l'insulina a lunga durata d'azione (una o due volte al giorno) sia quella a breve durata d'azione (immediatamente prima dei pasti), il cui effetto è rapido e dura solamente il tempo necessario a "smaltire" il glucosio contenuto nel cibo ingerito. A volte anche le persone con diabete di tipo 2 possono necessitare di un simile schema di terapia, con iniezioni multiple di insulina.

La metformina è solitamente il primo farmaco che si sceglie quando si deve iniziare una terapia per il diabete di tipo 2. Gli altri farmaci sono usati come terapia iniziale solo quando la metformina è controindicata o non è tollerata. Se la metformina da sola non basta, si aggiunge uno degli altri farmaci.

La scelta del secondo farmaco dipende dalle caratteristiche di ciascun individuo. Ad esempio, persone in sovrappeso potrebbero giovare di farmaci che non causano aumenti di peso. Sarà il diabetologo a fare la scelta più appropriata da caso a caso, in base a caratteristiche come l'età, eventuali altre malattie, il peso e le preferenze della persona. Alcuni farmaci sono disponibili in "associazione precostituita" (un'unica compressa che contiene due diversi principi attivi). In generale si procede per gradi, se due farmaci non sono sufficienti se ne può aggiungere un terzo, e così via, compresa l'insulina. Quest'ultima rappresenta invece la terapia principale per le persone con diabete di tipo 1, che hanno bisogno di iniettarla dall'esterno perché il loro pancreas non è più in grado di produrla.