

# TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2: NUOVI FARMACI ORALI

G. PERRIELLO

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche,  
Università degli Studi di Perugia, Perugia

**riassunto** La terapia farmacologica del diabete di tipo 2 sta subendo un radicale mutamento a causa delle migliori conoscenze fisiopatologiche di questa condizione e della consapevolezza della ridotta efficacia a lungo termine dei farmaci orali tradizionali. L'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha dimostrato che il miglioramento del controllo glicemico, ottenuto con i farmaci orali tradizionali, riduce l'incidenza di complicanze microvascolari di circa il 25%. Tuttavia, lo stesso studio ha indicato che i farmaci orali tradizionali mantengono un controllo glicemico accettabile, nell'arco di nove anni, solo nel 20-25% dei pazienti, mentre nella maggior parte di loro è necessario il passaggio alla terapia insulinica o di associazione. Pertanto, nuovi farmaci con meccanismi d'azione mirati alle specifiche alterazioni fisiopatologiche del diabete di tipo 2 sono apparsi sulla scena terapeutica, allo scopo di sfruttare a pieno le possibilità di trattamento di questa condizione. Questa rassegna propone al lettore una breve ma efficace revisione dei nuovi farmaci secretagoghi (repaglinide e nateglinide) e insulino-sensibilizzanti (rosiglitazone e pioglitazone), che può essere utile per prendere confidenza con i futuri mezzi terapeutici del diabete di tipo 2.

Parole chiave. Secretagoghi, insulino-sensibilizzanti, repaglinide, nateglinide, tiazolidinedioni.

**summary** *New oral hypoglycemic agents for type 2 diabete. Pharmacological therapy of type 2 diabetes is changing because of improved knowledge of pathophysiology and of long-term efficacy of traditional oral agents. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrated that the improvement of glycemic control, achieved with traditional oral agents, reduced the incidence of microvascular complications by 25%. However, the same study indicated that traditional oral agents maintained an acceptable glycemic control, over nine years, only in 20-25% of patients, whereas in most of them insulin or combination therapy were needed. Therefore, new drugs with mechanisms of action focussed on specific pathophysiological alterations have appeared on therapeutic scenario, in order to utilize all the possibilities of treating this condition. This review offers to the reader a short but efficacious revision of new secretagogues (repaglinide and nateglinide) and insulin-sensitizers (thiazolidinediones), which can be useful to appreciate the future therapeutic means of type 2 diabetes.*

Key words. Secretagogues, insulin-sensitizers, repaglinide, nateglinide, thiazolidinediones.

## Basi fisiopatologiche

La terapia razionale del diabete di tipo 2 non può prescindere dalla conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che determinano lo sviluppo dell'iperglicemia. La storia naturale di questa condizione è caratterizzata da un iniziale periodo d'iperglicemia post-prandiale con glicemia a digiuno nei limiti della normalità (1, 2). È noto che nella fase post-prandiale la perdita dei meccanismi omeostatici dipende dall'alterazione degli eventi che si verificano in modo coordinato

dopo l'ingestione di glucosio, cioè la stimolazione della secrezione insulinica, la soppressione della produzione endogena di glucosio da parte della conseguente iperinsulinemia e la stimolazione dell'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici, quale il muscolo scheletrico (3). La compromissione di uno o più di questi fattori determina un deterioramento progressivo della tolleranza glucidica, che può innalzare l'emoglobina glicata al di sopra dei livelli di guardia per lo sviluppo di complicanze e quindi richiedere uno specifico intervento terapeutico con farmaci

secretagoghi per regolare le escursioni glicemiche post-prandiali. La terapia farmacologica deve essere iniziata quando la dieta, pur associata ad attività fisica, non sia in grado di controllare l'iperglicemia e prevenire le complicanze microvascolari e la morbilità e mortalità macrovascolare (4).

Nell'evoluzione naturale del diabete di tipo 2 l'iperglicemia a digiuno diventa clinicamente evidente quando la produzione epatica di glucosio aumenta esageratamente a dispetto di un incremento concomitante delle concentrazioni plasmatiche d'insulina, proprio a indicare una resistenza epatica all'azione dell'insulina (5). L'aumento della produzione epatica di glucosio si correla con i livelli d'iperglicemia a digiuno (6). In questa situazione l'aumento della glicemia dopo ognuno dei tre pasti principali si sovrappone al livello glicemico di base e il contributo delle escursioni glicemiche post-prandiali alla glicemia media giornaliera è modesto e stimabile intorno al 20% (7). Quindi l'iperglicemia a digiuno diventa il fattore determinante del controllo glicemico e richiede l'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti che riducano l'esagerata produzione di glucosio, mediante un miglioramento dell'azione epatica dell'insulina. Nella pratica clinica l'approccio farmacologico deve avere come obiettivi la correzione dell'iperglicemia a digiuno e la riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali e quindi deve essere mirato al miglioramento sia della secrezione sia dell'azione dell'insulina (8). Purtroppo, non è ancora disponibile un farmaco che possa correggere entrambe le alterazioni fisiopatologiche del diabete di tipo 2 e quindi l'impiego della monoterapia è limitato alle condizioni più rare, in cui prevale l'uno rispetto all'altro difetto. Nella maggior parte delle situazioni i due difetti coesistono in misura più o meno eguale ed è necessario utilizzare una combinazione di farmaci. Lo studio UKPDS (9), così come l'UGDP (10), hanno mostrato con estrema chiarezza che il diabete di tipo 2 è una malattia evolutiva, per cui dopo un iniziale miglioramento del controllo glicemico, ottenuto con monoterapia, si assiste a un progressivo deterioramento della glicemia dipendente dal declino della funzione secretoria beta-cellulare (11). Pertanto, è necessario un continuo aggiustamento del regime terapeutico, usando una combinazione di uno o più farmaci, allo scopo di mantenere il livello di controllo glicemico desiderato. In quest'ottica la ricerca farmacologica ha cercato di sviluppare nuovi farmaci, con effetti mirati sulla secrezione e/o azione insulinica, che avessero una maggiore specificità e sicurezza di quelli impiegati finora nella terapia del diabete di tipo 2. Pertanto, la farmacoterapia orale del diabete di tipo 2 si è indirizzata

verso l'impiego di agenti insulino-secretagoghi, che stimolano la secrezione pancreatica d'insulina in modo fisiologico e degli agenti insulino-sensibilizzanti, che riducono la resistenza insulinica a livello degli organi bersaglio, agendo su specifici effettori dell'azione insulinica (tab. I).

## Nuovi farmaci secretagoghi

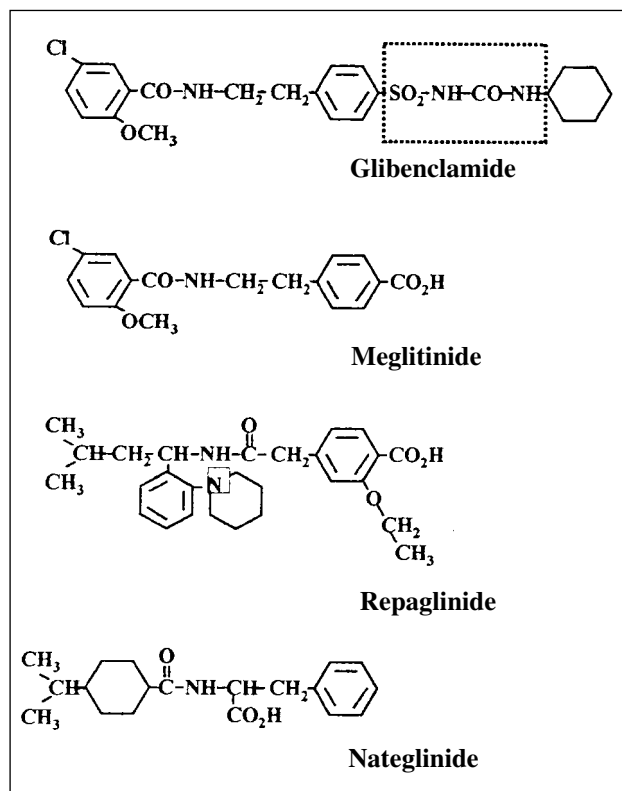
Il difetto di secrezione insulinica diventa critico nel diabete di tipo 2 durante la fase post-prandiale, quando la risposta insulinica al pasto dovrebbe essere rapida, intensa e limitata alla fase assorbitiva, come avviene nel soggetto normale non diabetico. Viceversa nel paziente con diabete di tipo 2 l'aumento della secrezione insulinica nella fase prandiale è di scarsa entità, si manifesta con estrema lentezza e si protrae dopo il termine del pasto a causa della persistente iperglicemia (12). Pertanto, i nuovi farmaci secretagoghi sono stati tarati sulla situazione post-prandiale allo scopo di ripristinare nel paziente con diabete di tipo 2 la risposta rapida e intensa del soggetto normale, senza stimolare la secrezione insulinica nella condizione di digiuno notturno e interprandiale. Ciò ha costituito il razionale per lo sviluppo dei regolatori della glicemia prandiale, cioè di farmaci dotati di un'azione secretagoga rapida e di breve durata.

La prima classe di regolatori della glicemia prandiale è stata quella dei derivati della meglitinide, cioè della porzione non sulfonilureica delle sulfoniluree (fig. 1). Il capostipite è stata la repaglinide, che è già disponibile per uso clinico, mentre la nateglinide è ancora in fase di registrazione.

La repaglinide stimola la secrezione insulinica con meccanismo analogo alle sulfoniluree, cioè favorendo l'ingresso di calcio nella cellula beta-pancreatica. L'azione secretagoga dei derivati della meglitinide è

**TAB. I. Nuovi farmaci orali per il diabete di tipo 2**

Secretagoghi	Insulino-sensibilizzanti
<i>Derivati della meglitinide</i>	<i>Tiazolidinedioni</i>
- Repaglinide - Nateglinide	- Pioglitazone - Rosiglitazone - Troglitazone



**Fig. 1.** Struttura chimica dei derivati della meglitinide. I nuovi segretagoghi (repaglinide e nateglinide) derivano dalla meglitinide, che costituisce la porzione non sulfonilureica della glibenclamide. La diversa struttura chimica conferisce ai nuovi segretagoghi caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più idonee per controllare la glicemia post-prandiale. Per tale motivo i nuovi segretagoghi vengono indicati come "regolatori della glicemia prandiale".

mediata dalla chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti, che determina una depolarizzazione della membrana della cellula beta-pancreatica con conseguente ingresso di ioni calcio e stimolazione della secrezione insulinica (13). Pur essendo il meccanismo d'azione simile a quello delle sulfoniluree, questa nuova classe di farmaci si lega a un recettore di membrana diverso da quello delle sulfoniluree, richiede la presenza di glucosio per esplicare la sua azione e non stimola direttamente l'esocitosi, cioè indipendentemente dai meccanismi fisiologici di attivazione dei canali del potassio ATP-dipendente (14). Inoltre, la presenza di 5 o 10 millimoli di glucosio determina una risposta d'insulina delle isole pancreatiche murine fino a 5 volte maggiore rispetto alla glibenclamide (15). Studi di confronto con le sulfoniluree

glibenclamide e glimepiride in ratti normali hanno dimostrato che la repaglinide determina un rapido e maggiore incremento della secrezione insulinica. Studi tossicologici condotti su animali di piccola e grossa taglia, con dosi fino a 100 volte maggiori di quelle impiegate nella pratica clinica, hanno dimostrato l'assenza di carcinogenicità e teratogenicità di questi nuovi farmaci (16).

Dopo somministrazione orale, sia in soggetti normali sia in pazienti con diabete di tipo 2, la repaglinide è rapidamente assorbita dal tratto gastro-intestinale, raggiunge il picco plasmatico entro un'ora dalla somministrazione ( $t_{max}=0,6$  h,  $t_{1/2}=1-4$  h), e viene eliminata entro 3-4 ore (17). L'assorbimento risulta ancora più rapido se la repaglinide viene somministrata al momento di iniziare il pasto rispetto all'anticipazione di 15-30 minuti. Ciò rende particolarmente favorevole il profilo d'azione di questo farmaco, che induce una rapida e breve stimolazione della cellula beta-pancreatica, determinando un fisiologico incremento della secrezione insulinica nella fase post-prandiale (18). A distanza di circa 4 ore dall'assunzione del farmaco, non sono più evidenziabili tracce del composto nel circolo sistemico. Il metabolismo della repaglinide avviene a livello epatico e l'eliminazione è biliare (90%). Pertanto, non sono necessarie particolari precauzioni in pazienti con insufficienza renale. Non sono note interazioni farmacologiche con dicumarolici e digossina.

Studi di tolleranza e dose-risposta effettuati in pazienti con diabete di tipo 2 hanno mostrato che la posologia consigliabile di repaglinide all'inizio del trattamento è di 0,5 mg tre volte al dì prima dei pasti principali (19). La dose può essere aumentata dopo almeno una settimana di trattamento, tenendo conto che 3 mg al dì sono in grado di determinare il 90% dell'effetto ipoglicemizzante massimale.

L'efficacia della repaglinide è stata dimostrata in studi clinici randomizzati che hanno coinvolto circa 2000 pazienti con diabete di tipo 2. In complesso questi studi hanno dimostrato che la repaglinide, impiegata in monoterapia, riduce la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata in maniera simile a quanto osservato per le sulfoniluree. In particolare, in pazienti con diabete di tipo 2, trattati precedentemente con dieta, la somministrazione di 1 mg di repaglinide prima d'ogni pasto principale ha diminuito l'emoglobina glicata di 1,7-1,8% rispetto al valore basale (20, 21). In studi controllati di confronto con sulfoniluree la repaglinide è risultata egualmente efficace in pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla glibenclamide e gliclazide dopo 12 mesi di trattamento (22). In associazione alla metformina l'effetto ipoglicemizzante della repa-

glinide è completamente additivo a quello della metformina, con ulteriore riduzione dell'emoglobina glicata di 1,4% (23). La repaglinide non ha effetti significativi sulla lipemia. In pazienti con diabete di tipo 2 il trattamento con repaglinide determina un incremento ponderale di circa 3% in quelli trattati precedentemente con dieta e nessun aumento in quelli già trattati con sulfoniluree.

La tollerabilità della repaglinide è stata valutata in circa 1200 pazienti nell'ambito degli studi clinici e farmacologici finora effettuati (24). Rispetto alle sulfoniluree dopo 1 anno di trattamento la repaglinide ha determinato un numero minore ma non significativo di episodi ipoglicemici (16% rispetto a 20%,  $p=NS$ ).

La repaglinide è il capostipite di una nuova classe di farmaci che s'inseriscono a pieno diritto tra i farmaci orali da impiegare nella terapia del diabete di tipo 2. Rispetto ai secretagoghi tradizionali le nuove molecole consentono una maggiore flessibilità della posologia, riducono ai limiti della significatività il rischio d'ipoglicemia e probabilmente tendono a migliorare la qualità di vita dei pazienti, grazie alla possibilità d'impiego limitata alla fase assorbitiva. In definitiva, i regolatori della glicemia prandiale offrono l'opportunità di intensificare il controllo glicemico e consentire una maggiore duttilità d'uso migliorando la compliance del paziente, che è sempre indispensabile per raggiungere un risultato favorevole a lungo termine.

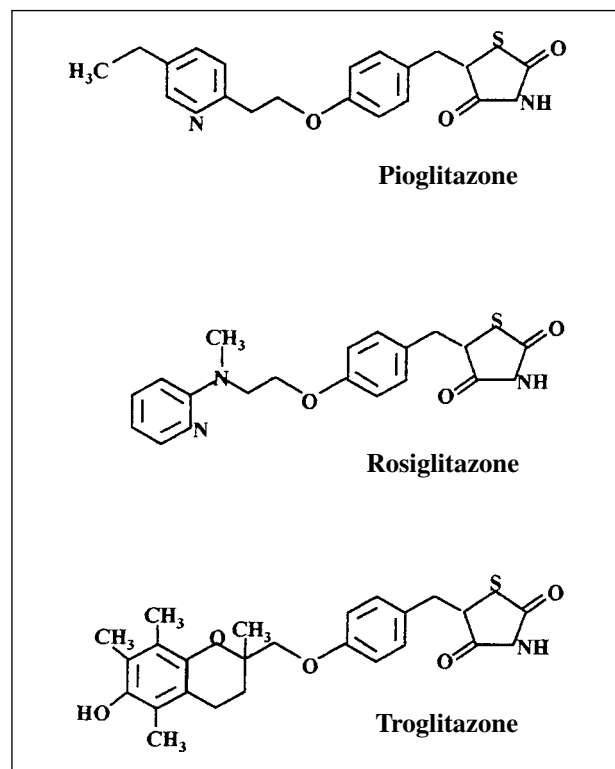
## Nuovi farmaci insulino-sensibilizzanti

Nel diabete di tipo 2 la resistenza insulina epatica e muscolare contribuisce allo sviluppo sia dell'iperglicemia post-prandiale sia di quella a digiuno (25). L'iperglicemia determina e sostiene l'iperinsulinemia, almeno nelle prime fasi della malattia, e insieme alla dislipidemia, ipertensione e ipercoagulabilità, che spesso si associano all'insulino-resistenza, accelerano la mortalità e morbilità cardiovascolare nel diabete di tipo 2 (26). La resistenza insulinica solitamente precede il deterioramento della tolleranza glucidica ed è presente nel corso dell'evoluzione della storia naturale del diabete di tipo 2, rappresentandone una caratteristica persistente di questa condizione. Pertanto, la cura della resistenza insulinica può considerarsi, oggi, una terapia di base del diabete di tipo 2, che può essere utilizzata in tutte le fasi evolutive della malattia. In considerazione del potenziale terapeutico rappresentato dal miglioramento e/o reversibilità della resistenza insulinica, sono stati recentemente sintetizzati nuovi agenti, cosiddetti insulino-sensibilizzanti, che

agiscono attraverso una riduzione diretta della resistenza dei tessuti bersaglio all'azione dell'insulina (27-29). Questa nuova classe di farmaci, meglio noti come glitazoni, sono derivati del tiazolidinedione e comprendono attualmente tre composti: il pioglitazone, il rosiglitazone e il troglitazone (fig. 2).

Studi *in vitro* e nell'animale da esperimento hanno dimostrato che l'effetto ipoglicemizzante dei glitazoni è interamente dovuto alla capacità di questa nuova classe di farmaci di aumentare la sensibilità insulinica. Esperienze *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che i glitazoni stimolano l'utilizzazione periferica insulino-mediata di glucosio e ne riducono la produzione endogena (30). Tuttavia, in studi volti a chiarire il meccanismo d'azione nei pazienti con diabete di tipo 2, è stato osservato un discreto miglioramento della sensibilità insulinica periferica (muscolo e tessuto adiposo), mentre l'effetto epatico è risultato di minore entità (31).

I glitazoni esplicano la loro azione insulino-sensibilizzante legandosi a recettori nucleari, denominati



**Fig. 2.** Struttura chimica dei glitazoni. I nuovi insulino-sensibilizzanti (pioglitazone, rosiglitazone e troglitazone) hanno la struttura tiazolidine-2-4-dione in comune e si differenziano per la catena laterale, che conferisce a ciascuna molecola un profilo d'azione peculiare e diversa tollerabilità.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR $\gamma$ ), che regolano l'espressione genica di specifiche proteine coinvolte negli eventi insulinici post-recettoriali (32). A livello del tessuto adiposo, i glitazoni determinano un aumento del numero degli adipociti e una diminuzione della lipolisi (33). Di conseguenza, i livelli circolanti di acidi grassi liberi si riducono e attraverso una diminuzione della loro utilizzazione ossidativa si riduce la produzione epatica di glucosio e ne aumenta l'utilizzazione periferica (34).

L'assorbimento intestinale dei glitazoni dopo somministrazione orale è rapido ( $t_{\max}=1$  h) e l'emivita di 6-8 ore. Pertanto, è possibile una singola somministrazione giornaliera indipendentemente dall'assunzione dei pasti (35). Il metabolismo dei glitazoni avviene a livello epatico, l'escrezione è biliare e l'eliminazione con le feci.

L'efficacia dei glitazoni è stata valutata in studi effettuati in pazienti con diabete di tipo 2, trattati precedentemente con dieta e/o ipoglicemizzanti orali. I glitazoni sono stati impiegati in monoterapia o in combinazione con glibenclamide, metformina e insulina. In uno studio europeo multicentrico, randomizzato a gruppi paralleli e controllato con placebo, 329 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati trattati con 200 fino a 800 mg/die di troglitazone. Dopo 12 settimane di trattamento, l'emoglobina glicosilata è risultata significativamente più bassa nei gruppi in terapia con troglitazone (7-7,4%) rispetto al placebo (8%), con una differenza netta di 0,8% (36). Nello studio multicentrico nord-americano, gli effetti metabolici del troglitazone a lungo termine (1 anno) sono risultati paragonabili a quelli della sulfonilurea in 541 pazienti con diabete di tipo 2. I pazienti diabetici in terapia con 400 e 600 mg/die di troglitazone hanno mostrato una diminuzione della glicemia a digiuno di 2,2 mmol/L e dell'emoglobina glicosilata dello 0,5%. L'emoglobina glicosilata non risultava diversa nei gruppi trattati con troglitazone (400 e 600 mg) rispetto a quello trattato con sulfonilurea (37).

Il rosiglitazone e il pioglitazone hanno mostrato un'efficacia in monoterapia paragonabile a quella del troglitazone. In circa 500 pazienti con diabete di tipo 2, trattati con 8 mg/die di rosiglitazone per 6 mesi, il valore dell'emoglobina glicata è diminuito di circa 1,5% (38). Analogamente, la somministrazione di 8 mg/die di rosiglitazone per 12 mesi a circa 600 pazienti con diabete di tipo 2 (39) ha determinato una significativa riduzione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata (-0,53%). In un altro studio, condotto in 200 pazienti con diabete di tipo 2, la riduzione dell'emoglobina glicata era identica (-0,9%) rispetto a quella ottenuta con glibenclamide (40).

L'efficacia del troglitazone in combinazione con sulfonilurea è stata valutata in uno studio multicentrico, che comprendeva 245 pazienti con diabete di tipo 2. Dopo 12 settimane di trattamento, l'emoglobina glicosilata diminuiva di circa 1% rispetto alla precedente monoterapia con sola sulfonilurea (41). Analogamente l'aggiunta di 2 o 4 mg di rosiglitazone al trattamento sulfonilureico ha determinato una diminuzione dell'emoglobina glicata di circa l'1% dopo 26 settimane di trattamento combinato in circa 600 pazienti diabetici (42).

La combinazione troglitazone-metformina ha determinato una significativa riduzione della glicemia a digiuno di 5,6 mmol/L e dell'emoglobina glicosilata di 1,4% (43), così come l'aggiunta di rosiglitazone alla terapia massimale con metformina (2,5 g/die) ha determinato una diminuzione dell'emoglobina glicata di circa 1% (44).

L'associazione troglitazone-insulina è stata valutata in 351 pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente trattati con insulina. Dopo 26 settimane di trattamento con 600 mg di troglitazone, la glicemia a digiuno si riduceva di 43 mg/dL e l'emoglobina glicosilata diminuiva di circa il 2%. Il miglioramento del controllo glicemico era accompagnato da una diminuzione della dose d'insulina di 22 unità/die (45). In 320 pazienti con diabete di tipo 2, in cattivo controllo con due dosi giornaliere d'insulina, l'aggiunta per 26 settimane di 2 o 4 mg di rosiglitazone ha ridotto l'emoglobina glicata di 0,64 e 1,31% con una riduzione concomitante delle dosi (46).

I glitazoni, in particolare troglitazone e pioglitazone, riducono i livelli circolanti di trigliceridi di circa il 15%. La riduzione della trigliceridemia deriva da una diminuzione della disponibilità di acidi grassi non esterificati per la sintesi epatica di trigliceridi (47). Tuttavia, il colesterolo LDL aumenta dopo terapia con troglitazone del 10-15%. Aumenti analoghi del colesterolo LDL si verificano anche dopo terapia con rosiglitazone e pioglitazone, ma il contemporaneo e progressivo aumento del colesterolo HDL tende a smorzare l'iniziale aumento del rapporto colesterolo totale/HDL e successivamente a ridurlo a valori più bassi di quello basale (44).

La dose iniziale di troglitazone è di 400 mg al dì in un'unica somministrazione. Le dosi giornaliere di pioglitazone e rosiglitazone sono più basse e rispettivamente 15 e 2 mg, poiché la potenza ipoglicemizzante di questi glitazoni è maggiore rispetto a quella del troglitazone. L'effetto ipoglicemizzante comincia a manifestarsi dopo circa 1 settimana di trattamento, ma raggiunge il massimo solo dopo 3-4 settimane. Pertanto, la posologia deve essere aumentata ogni 2

mesi fino a un dosaggio giornaliero di 600 mg di troglitazone, 45 mg di pioglitazone e 8 mg di rosiglitazone. Un ulteriore aumento della dose non migliora la risposta terapeutica e può determinare l'insorgenza di effetti collaterali.

Il troglitazone è stato il primo glitazone a essere introdotto negli Stati Uniti, mentre in Europa ha fatto solo una breve apparizione in Inghilterra. L'impiego del troglitazone ha suscitato notevole preoccupazione tra i diabetologi, poiché sono stati riportati diversi casi di tossicità epatica severa, comprendenti più di 40 casi di insufficienza epatica acuta e 28 decessi per atrofia giallo-acuta in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con questo farmaco (48). Pertanto, il troglitazone è stato recentemente ritirato dal commercio negli Stati Uniti, e quasi sicuramente non verrà mai utilizzato in Italia.

Per quanto riguarda il pioglitazone e il rosiglitazone, solo da qualche mese sono disponibili negli Stati Uniti. Il rosiglitazone è stato recentemente approvato per l'uso in Europa e quindi sarà presto disponibile anche in Italia, mentre è in corso l'approvazione per l'uso del pioglitazone in Europa. Per il pioglitazone e rosiglitazone l'incidenza di elevazione degli enzimi epatici è stata 0,25 e 0,2% rispettivamente, cioè simile a quella riscontrata in pazienti che avevano assunto il placebo o altri ipoglicemizzanti orali nel corso dei trial di registrazione (49). Non è stato riportato nessun caso di insufficienza epatica acuta o disfunzione epatica severa. La riduzione dell'emoglobina del 3-4% secondaria a un aumento della volemia e la comparsa di edemi nel 5% dei casi sono stati osservati nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con glitazoni (50).

L'impiego dei glitazoni nella terapia del diabete di tipo 2 consente di migliorare il controllo glicemico e ridurre l'iperinsulinemia, attraverso un'azione diretta sulla resistenza insulinica. Il miglioramento dell'azione insulinica influenza favorevolmente le alterazioni metaboliche associate alla resistenza insulinica, quali dislipidemia e ipertensione, e pertanto può modificare lo sviluppo e l'evoluzione della malattia cardiovascolare nel diabete di tipo 2.

## Conclusioni

La terapia orale del diabete di tipo 2 è stata finora limitata all'uso di due o tre classi di farmaci, di cui le sulfoniluree e le biguanidi vengono utilizzati da quasi mezzo secolo. Lo studio UKPDS ha dimostrato che l'impiego dei farmaci orali tradizionali consente di contenere lo sviluppo delle complicanze micro-

macrovascolari nel diabete di tipo 2, ma non di prevenire il progressivo deterioramento del controllo glicemico, che è correlato alla perdita della funzione secretoria beta-cellulare. Pertanto, si rendono necessari continue valutazioni del paziente diabetico e periodici aggiustamenti del regime terapeutico allo scopo di mantenere il livello di controllo glicemico desiderato. I nuovi farmaci nascono con l'ambizioso obiettivo di ostacolare la progressione del diabete di tipo 2 e con la presunzione che l'esaurimento della funzione secretoria non sia inevitabile, ma possa giovare di mezzi terapeutici più consoni alla correzione delle alterazioni fisiopatologiche di questa condizione. I nuovi secretagoghi (repaglinide) determinano una diminuzione della glicemia a digiuno (fig. 3) e dell'emoglobina glicata (fig. 4) simile a quella ottenuta con i farmaci tradizionali. La repaglinide non ha nessun effetto diretto sui lipidi plasmatici e determina un aumento di peso paragonabile alle sulfoniluree (tab. II). L'effetto dei glitazoni sulla glicemia a digiuno (fig. 3) e sull'emoglobina glicata (fig. 4) è

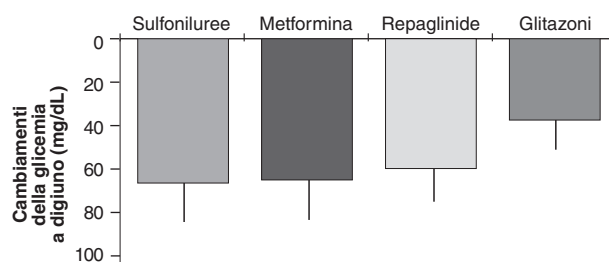


Fig. 3. Modificazioni della glicemia a digiuno (mg/dL) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con i nuovi farmaci, repaglinide e glitazoni, rispetto a quelle ottenute con i farmaci tradizionali, sulfoniluree e metformina.

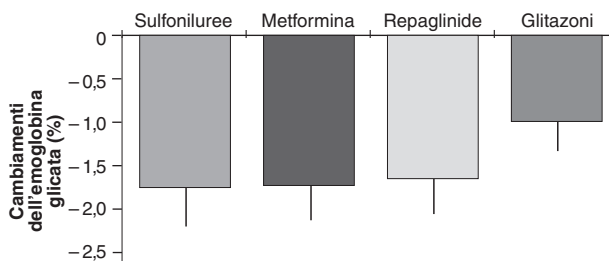


Fig. 4. Modificazioni della emoglobina glicata (%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con i nuovi farmaci, repaglinide e glitazoni, rispetto a quelle ottenute con i farmaci tradizionali, sulfoniluree e metformina.

addirittura inferiore rispetto ai farmaci tradizionali e l'azione sugli altri parametri metabolici è analoga a quella della metformina (tab. II). Tuttavia, anche a fronte di un maggior costo, l'impiego dei nuovi farmaci costituisce una sfida terapeutica per il diabete di tipo 2. Infatti, i nuovi farmaci tendono a correggere in modo mirato le alterazioni dei meccanismi omeostatici che regolano il metabolismo glucidico, attenuando in tal modo il rischio di effetti collaterali, in particolare dell'ipoglicemia, e prevenendo o molto più verosimilmente rallentando l'esaurimento della funzione secretoria beta-cellulare.

**TAB. II. Altri effetti dei vecchi e nuovi farmaci**

Effetto	Sulfoniluree	Metformina	Repaglinide	Glitazoni
Peso corporeo	↑4-5 kg	↓1-2 kg	↑4-5 kg	↑3-6 kg
Trigliceridemia	=	↓10-15%	=	↓10-20%
Colesterolo HDL	=	↑/=	=	↑5-10%
Colesterolo LDL	=	↓10-15%	=	↓10-15%
Insulinemia	↑	↓	↑	↓

### Bibliografia

- Dinnen S, Gerich J, Rizza R: Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **327**, 707, 1992
- DeFronzo RA: Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* **5**, 17, 1997
- Perriello G, Pampanelli S, Del Sindaco P, Lalli C, Ciofetta M, Volpi E, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB: Evidence of increased systemic glucose production and gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes* **46**, 1010, 1997
- Brunetti P, Perriello G: Terapia del diabete mellito non insulino-dipendente. *Rec Prog Diabetol* **7**, 49, 1995
- Gerich JE: Role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Baillieres Clinical Endocrinological and Metabolism* **2**, 307, 1988
- Magnusson I, Rothman DL, Kats LD, Shulman RG, Shulman GI: Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* **90**, 1323-1327, 1992
- Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM: Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* **17**, 1093-1099, 1994
- Santeusano F, Perriello G: Treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Management* **1**, 17, 1995
- United Kingdom Prospective Diabetes Study 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* **352**, 837-853, 1998
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout T, Klint CR: A study of the effects of hypoglycemic agents in vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* **19** (suppl), 789-830, 1970
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes followed for three years. *BMJ* **310**, 83, 1995
- Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jensen T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J: Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* **39**, 1381-1390, 1990
- Gromada J, Dissing S, Kofod H, Frokjaer-Jensen J: Effects of the hypoglycaemic drugs repaglinide and glibenclamide on ATP-sensitive potassium channels and cytosolic calcium levels in  $\beta$  TC3 cells and rat pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetologia* **38**, 1025-1032, 1995
- Fuhendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P, Shymko R, Carr RD: Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* **47**, 345-351, 1998
- Ladrière L, Malaisse-Lagae F, Fuhendorff J, Malaisse WJ: Repaglinide, glibenclamide and glibenclamide administration to normal and hereditarily diabetic rats. *Eur J Pharmacol* **335**, 227-234, 1997
- Mark M, Grell W: Hypoglycemic effects of the novel antidiabetic agent repaglinide in rats and dog. *Brit J Pharmacol* **121**, 1597-1604, 1997
- Oliver S, Ahmad S, Hatorp V: Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new OHA for patients with NIDDM. *Diabetologia* **40** (suppl 1), A320, 1997
- Bakkali-Nadi A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ: Insulinotropic action of meglitinide analogs; concentration-response relationship and nutrient dependency. *Diabetes Res* **27**, 81-87, 1994
- Robling MR, Dolmen J, Luzio SD, Godfredsen S, Owens DR: Single dose-response study of a new hypoglycaemic agent in diet-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Brit J Clin Pharmacol* **34**, 173P, 1992
- Schwartz SL, Glodberg RB, Strage P: Repaglinide in type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled dose-response study. *Diabetes* **47** (suppl 1), A98, 1998
- Berger S, Strange P: Repaglinide, a novel and hypoglycemic agent in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study.

- Repaglinide Study Group. *Diabetes* **47** (suppl 1), A18, 1998
22. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H: Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* **43**, 155-166, 1999
  23. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J et al: Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22**, 119-124, 1999
  24. Landgraf R, Bilo HJG: Repaglinide vs glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. *Diabetologia* **40** (suppl 1), A321, 1997
  25. DeFronzo RA: The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* **367**, 667-687, 1988
  26. Reaven GM, Laws A: Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* **37**, 948-952, 1994
  27. Saltiel AR, Olefsky JM: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* **45**, 1661-1669, 1996
  28. Petrie J, Small M, Connell J: "Glitazones", a prospect for non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* **349**, 70, 1997
  29. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* **331**, 1183, 1994
  30. Day C: Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Med* **16**, 179, 1999
  31. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM: Metabolic effects of new oral hypohglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* **15**, 193-203, 1992
  32. Spiegelman BM: PPAR- $\gamma$ : adipogenic regular and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* **47**, 507-514, 1998
  33. Hallakou S, Doare L, Foufelle F, Kergoat M, Guerre-Millo M, Berthault MF et al: Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* **46**, 1393-1399, 1997
  34. Maggs DG, Buchanan Tam Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA et al: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **128**, 176-185, 1998
  35. Freed MI, Allen A, Jorkaski DK, DiCicco RA: Systemic exposure to rosiglitazone is unaltered by food. *Eur J Clin Pharmacol* **55**, 53-56, 1999
  36. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, Spinass GA, Donoghue S, Lettis S, Stewart-Long P, for the Troglitazone study group: Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* **39**, 701-709, 1996
  37. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, The Troglitazone Study Group, and Whitcomb RW: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* **46**, 433-439, 1997
  38. Grunberger G, Weston WM, Patwardhan R, Rappaport EB: Rosiglitazone once or twice daily improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2D). *Diabetes* **48** (suppl 1), A102, 1999
  39. Charbonnel B, Lonnqvist F, Jones NP et al: Rosiglitazone is superior to glyburide in reducing fasting plasma glucose after 1 year of treatment in type 2 diabetic patients. *Diabetes* **48** (suppl 1), A114, 1999
  40. Sutton M, Dole J, Rappaport EB: Rosiglitazone does not adversely affect cardiac structure or function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **48** (suppl 1), A102, 1999
  41. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T: Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. *Diabetic Medicine* **13**, 365-370, 1996
  42. Gomis R, Jones NP, Vallance SE, Patwardhan R: Low-dose rosiglitazone provides additional glycemic control when combined with sulfonylureas in type 2 diabetic patients (T2D). *Diabetes* **48** (suppl 1), A63, 1999
  43. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Shulman GI: Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **338**, 867-872, 1998
  44. Fonseca V, Biswas N, Salzman A: Once-daily rosiglitazone in combination with metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **48** (suppl 1), A100, 1999
  45. Raskin P, Graveline JF: Efficacy of troglitazone in combination with insulin in NIDDM. *Diabetes* **46**, 44A, 1997
  46. Raskin P, Dole JF, Rappaport EB: Rosiglitazone improves glycemic control in poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes* **48** (suppl 1), A94, 1999
  47. Ghazzi M, Radke-Mitchell L, Venable T, the Troglitazone Study Group, Whitcomb R: Troglitazone improves glycemic control in patients with type II diabetes who are not optimally controlled on sulfonylurea. *Diabetes* **46**, 44A, 1997
  48. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juare HM: Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* **129**, 36-38, 1998
  49. Salzman A., Patel J: Rosiglitazone therapy is not associated with hepatotoxicity. *Diabetes* **48** (suppl 1), A94, 1999
  50. Kreider M, Miller E, Patel J: Rosiglitazone is safe and well-tolerated as monotherapy or combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes* **48** (suppl 1), A117, 1999

---

Corrispondenza a: DiMISEM, Via E Dal Pozzo, 06126 Perugia  
e-mail: gabriele@dimisem.med.unipg.it

Pervenuto in Redazione il 26/1/2000 - Accettato per la pubblicazione il 5/7/2000