

UNA NUOVA "FILOSOFIA" PER IL DIABETE

di **Patrizio Tatti**

Direttore della unità operativa di
Endocrinologia e Diabetologia
della AUSL RMH Roma
www.patriziotatti.it

COME È CAMBIATA LA TERAPIA DEL DIABETE TIPO 2

Si parla spesso, per ovvie ragioni economiche, dei nuovi farmaci per il diabete, e si organizzano congressi per valutarne l'utilità in confronto ai farmaci largamente usati in precedenza. In questo "tiro alla fune" i soggetti malati sono spesso disorientati e presi da dubbi.

Questa situazione si è creata per **un cambiamento della filosofia della terapia**. In altri termini i nuovi farmaci vengono introdotti seguendo un obiettivo della terapia che è variato nel tempo.

Pare quindi opportuno fare chiarezza, per quanto possibile, iniziando dalla storia delle terapie.

Negli anni 50-70 la diagnosi di diabete era molto difficile, si considerava diagnostico un valore della glicemia a digiuno superiore a 140 mg al giorno. Non esistevano i glucometri per cui era estremamente difficile valutare cosa accadeva durante gli intervalli tra i controlli, mensili o bimestrali, che si facevano in laboratorio. Al massimo i fortunati potevano farsi un'idea, molto approssimativa, di quanto accadeva loro, usando la glicosuria (valutazione della quantità di glucosio nelle urine) con degli stix che comunque erano imprecisi. Inoltre la valutazione quantitativa si faceva sulla base del cambiamento di colore (viraggio) della parte reattiva, dato estremamente soggettivo, dipendente anche dalle condizioni di luce ambiente. In più molti soggetti diabetici sono daltonici e questo complicava ulteriormente la situazione. Non era assolutamente disponibile il dosaggio della HbA1c (Emoglobina glicata, ovvero il valore medio delle glicemie nel corso di tre mesi).

All'epoca si usavano largamente per il diabete tipo 2 tre farmaci: **Sulfaniluree, Fenformina, e Insulina**. Peraltro non era molto chiara la distinzione tra diabete tipo 1, che all'epoca si definiva "Insulino Dipendente", ed il tipo 2, che si definiva "Non Insulino Dipendente". Le Sulfaniluree aumentavano la secrezione di insulina dal pancreas, la Fenformina agiva con un meccanismo a quel tempo non chiaro, e l'insulina, estratta dal pancreas animale, veniva usata sostanzialmente senza possibilità di controllo della sua efficacia. Visto con gli occhi di adesso era una situazione desolante! E contestualmente si vedevano spesso complicanze gravi e pericolosissime ipoglicemie che era molto difficile prevenire e riconoscere e che ora, fortunatamente, sono divenute rare.

Successivamente si osservò che la fenformina poteva provocare gravi crisi di "acidosi lattica" e venne sostituita dalla Metformina, farmaco estremamente utile ed usato ampiamente, e con buoni risultati, anche adesso. La Metformina faceva perdere peso e si è dimostrata utile per molte patologie connesse, forse anche per i tumori e per le forme avanzate di steatosi epatica.

Negli anni successivi vennero introdotti i glucometri (strumenti per il monitoraggio domiciliare della glicemia) e la HbA1c, portando a nuovi concetti in diabetologia:

- 1.** *La glicemia è spesso molto elevata tra i controlli di laboratorio fatti la mattina a digiuno*
- 2.** *La glicemia può salire a livelli molto elevati dopo i pasti*
- 3.** *La variabilità della glicemia (ovvero l'instabilità dei valori) può essere molto pericolosa*
- 4.** *Le ipoglicemie sono molto più frequenti di quanto si poteva pensare*

Gli studi di fisiologia più sofisticati iniziarono ad enfatizzare un ruolo della insulino resistenza (il fenomeno per cui l'insulina ha minore effetto del normale, legato ad una disfunzione generalizzata delle cellule su cui l'insulina dovrebbe agire).

Nel frattempo alcuni studi iniziarono a gettare una luce sinistra su alcuni effetti delle sulfaniluree. In realtà già negli anni '60 uno studio molto criticato, UGDP, aveva dato un allarme. In sintesi le sulfaniluree causano un inopportuno aumento di peso, potrebbero provocare infarto o peggiorarne la prognosi (ma su questo aspetto non c'è tutt'ora un accordo), provocano gravi ipoglicemie.

Poi vennero introdotti i **glitazoni**, farmaci che combattevano la insulino-resistenza, non provocavano ipoglicemia, ma facevano aumentare il peso. Vennero accolti inizialmente con interesse e favore ma per uno di questi, il Rosiglitazone, venne sollevato il sospetto che potesse provocare infarti. Anche oggi non si è raggiunta la certezza su questo punto ma il Rosiglitazone è stato tolto dal commercio in Europa

e rimane disponibile, con molte limitazioni, negli USA. L'altro farmaco, il Pioglitazone, è ancora in commercio, ma si sospetta che possa provocare tumori della vescica.

Altri concetti hanno spostato l'interesse della comunità scientifica e dell'Autorità Regolatoria:

1. *I farmaci per il diabete possono provocare danni cardiovascolari (es. i sospetti citati su sulfaniluree e pioglitazone);*

2. *Non è più chiaro se sia vero il dogma che i danni cardiovascolari del diabete dipendono dalla glicemia troppo alta; in realtà altre alterazioni potrebbero essere più importanti;*

3. *È quasi certo che i danni microvascolari (retinopatia, neuropatia, nefropatia) del diabete sono legati alla iperglicemia, ma quelli macrovascolari (infarto, ictus) forse no. E mentre i danni microvascolari compaiono lentamente, e si possono prevenire e curare con relativa facilità, i danni macrovascolari no.*

Questi punti, insieme a quelli elencati prima, hanno portato ad **un ulteriore cambiamento ideologico e pratico nella cura del diabete.**

Attualmente, per introdurre nuovi farmaci, l'Autorità Regolatoria esige che un farmaco dimostri di **non provocare danni cardiovascolari** prima di essere messo in commercio. Per quanto concerne il controllo della glicemia non è necessario che sia più efficiente degli altri, basta che non sia inferiore. Sul piano clinico le nuove raccomandazioni ai medici si cen-

trano sull'importanza di usare **farmaci che non provocano ipoglicemia**. Le ditte produttrici si stanno impegnando a trovare farmaci il cui obiettivo è non solo la sicurezza, ma anche la prevenzione cardiovascolare.

Il diabetologo è attualmente meno interessato ad avere una glicemia normalizzata ma si preoccupa soprattutto di **evitare le ipoglicemie** e di curare altri aspetti (dislipidemia, ipertensione, disturbi del sonno) che forse hanno un ruolo più importante nel causare danni cardiovascolari. In più il diabetologo ora sa che il controllo della glicemia va rapportato all'età anagrafica. Con il progredire degli anni anagrafici diviene meno importante avere una glicemia normale, almeno entro certi limiti, ma è più importante evitare le ipoglicemie.

Ma allora dobbiamo ancora usare le sulfaniluree (Glibenclamide, gliclazide, ecc.)? La scienza è ancora in dubbio. Le sulfaniluree costano poco, sono efficienti ed efficaci, ed hanno pochi effetti collaterali, ma sono gravate dai dubbi esposti in precedenza. I nuovi farmaci sono talvolta meno efficaci sulla glicemia e costano cari, ma senza dubbio hanno dei vantaggi. Il giudizio in fondo resta sempre al medico, che ha la sua esperienza e sa che magari un soggetto a basso rischio di ipoglicemia si può trattare agevolmente con una sulfanilurea, ottenendo un buon risultato sulla glicemia. Peraltro il pendolo si sta spostando su questi farmaci di nuova generazione (acarbosio, inibitori del DPPIV, agonisti del GLP1, glifozine) e le sulfaniluree stanno scomparendo, **soprattutto per i soggetti anziani a rischio** di ipoglicemia.

