

bant, per citarne alcuni usati negli ultimi anni, sono stati ritirati dal commercio per effetti negativi sul loro profilo di rischio/beneficio sfavorevole. Per quanto riguarda i farmaci attivi non centralmente ma periferici, l'orlistat attraverso l'inibizione della lipasi pancreatica, interferisce sull'assorbimento dei grassi a livello intestinale; gli effetti indesiderati, perlopiù gastrointestinali, riducono l'aderenza alla terapia. L'ezetimibe agisce sull'assorbimento degli zuccheri ma con un effetto sulla perdita di peso non significativo. Le fibre solubili come pectine, gomme, mucillagini, galattomannani inducono un maggiore senso di sazietà attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico, riducono il picco glicemico e insulinemico post prandiale e favoriscono una più efficace eliminazione intestinale dei lipidi e glucidi ma l'effetto sulla perdita di peso è poco soddisfacente. È da considerare che tali trattamenti sono da considerare puramente coadiuvanti, vista la dimostrata scarsa efficacia e durabilità. Pertanto l'attenzione per la terapia della diabetesi si sposta sul concetto della fenotipizzazione del paziente diabetico in sovrappeso o obeso per un'appropriata scelta terapeutica; lo storico aforisma "Primum non nocere" calza perfettamente sull'effetto che ipoglicemizzanti orali, insuline e incretine hanno sul peso corporeo.

Il diabete mellito è una malattia cronica per la quale esistono possibilità terapeutiche ben più ampie rispetto alle altre malattie croniche (oltre 30 considerando i farmaci in monoterapia e le possibili associazioni tra essi).

Attuali farmaci ipoglicemizzanti

Competitori dell'assorbimento intestinale del glucosio. L'acarbiosio in monoterapia e in associazione agli altri iporali e all'insulina ha mostrato effetti neutri o lievemente favorevoli sul peso corporeo.

Insulino sensibilizzanti. Le biguanidi aumentano l'effetto dell'insulina sui tessuti periferici, inibiscono la neoglucogenesi, riducono la produzione epatica di glucosio; si associano a un decremento ponderale. I tiazolidinedioni aumentano la sensibilità delle cellule muscolari all'insulina; hanno un effetto lievemente negativo sul peso, anche se sembrano compensare l'incremento ponderale spostandolo dal grasso viscerale a quello sottocutaneo.

Secretagoghi. Le sulfaniluree e le glinidi, stimolando direttamente le beta cellule pancreatiche, inducono aumento di peso.

Inibitori dei DPP4. Le gliptine in monoterapia hanno effetto neutro sul peso corporeo; in associazione alla metformina, secondo alcuni recenti studi, sembrano ridurre l'effetto benefico.

Agonisti del GLP-1. La liraglutide, l'exenatide ad azione rapida e a rilascio prolungato e la lixisenatide hanno un significativo effetto positivo sul decremento ponderale grazie al loro peculiare meccanismo d'azione sul centro regolatore della sazietà e sul rallentamento della motilità gastrica.

Inibitori del trasportatore renale del sodio-glucosio 2 (SGLT2). Gli SGLT2 producono una lieve riduzione ponderale connessa alla loro stessa azione glicosurica. L'effetto favorevole sulla perdita di peso ha mostrato una maggiore persistenza in associazione a metformina.

Insuline. Le insuline umane pronte e ritardate, gli analoghi ad azione rapida e basale hanno una ben nota azione lieve o moderata sull'incremento ponderale. In corso studi sulla correlazione tra insulina Deglutec e peso corporeo.

Conclusioni

Le caratteristiche cliniche generali, il pattern dell'iper-glicemia, le basi fisiopatologiche (insulino-resistenza, difetto beta-cellulare), le comorbilità e l'autoimmunità influenzano la scelta della terapia ipoglicemizzante. Alcuni farmaci potrebbero, meglio degli altri, correggere le alterazioni molecolari e cellulari proprie dell'insulino-resistenza nel diabetico tipo 2 con obesità viscerale.

La scelta di un farmaco in gruppi specifici di pazienti (obesi, anziani, pluricomplicati) dovrebbe sempre presupporre una valutazione del rapporto rischio/beneficio (Tabella 1). La fenotipizzazione dei pazienti, particolarmente i diabetici obesi, è presupposto essenziale per una terapia il più possibile personalizzata.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Ceriello A, Gallo M, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gentile S, Medea G. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharmacogenomic Pers Med* 19(7):129-36, 2014.
2. Colao A, Giugliano D, Riccardi G. *Endocrinologia e Malattie del Metabolismo*. II edizione, Idelson Gnocchi, Napoli 2013.
3. Taharani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1(2):140-51, Oct 2013.
4. AMD SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. www.aemmedi.it
5. Gruppo di studio ADI-AMD-SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014, www.aemmedi.it

Tabella 1. Effetto delle diverse classi di ipoglicemizzanti sulla riduzione del peso corporeo.

	ACARBOSIO	METFORMINA	TZD	SULFANILUREE
	neutro	neutro/favorevole	sfavorevole moderato	sfavorevole moderato
GLINIDI	INIBITORI DPP	AGONISTI GLP-1	SGLT2	INSULINA
sfavorevole lieve	neutro	favorevole	neutro/favorevole	sfavorevole da lieve a marcato