



## TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2

Alberto Coppelli\*, Stefano Del Prato\*

*Il diabete mellito Tipo 2 è un disordine cronico caratterizzato da anomalie a carico del metabolismo dei carboidrati, delle proteine, dei grassi. L'incidenza del diabete Tipo 2 è in continua crescita, assumendo ovunque, nel mondo, proporzioni "epidemiche". È stato infatti stimato dall'OMS che, con questa velocità di crescita, a partire dal 2025 saranno più di 300 milioni gli individui affetti da diabete Tipo 2. I motivi alla base di questo incremento sono da ricercarsi nei profondi cambiamenti dello stile di vita delle persone avvenuti negli ultimi decenni: in particolare, stile di vita sedentario, dieta ricca di grassi e povera di fibre, obesità costituiscono le cause principali. Il diabete Tipo 2 rappresenta il risultato di uno stato di insulino-resistenza a livello di tessuto muscolare e adiposo e della concomitante alterata secrezione di insulina. Queste concause portano all'aumento della glicemia che, nel lungo periodo, porta allo sviluppo di complicanze croniche, sia microvascolari (retinopatia, neuropatia, nefropatia) che macrovascolari (cardiopatía ischemica, stroke, vasculopatia periferica). Il controllo della glicemia rimane pertanto il cardine del trattamento teso a prevenire le complicanze micro e macrovascolari. La terapia del paziente diabetico è, in primo luogo, volta a correggere lo stile di vita del paziente, esaltando l'importanza di una corretta alimentazione, in associazione con l'esecuzione di regolare esercizio fisico. Quando tali presidi non siano sufficienti per ottenere un controllo glico-metabolico ottimale, si rende necessario intraprendere appropriata terapia farmacologica. L'acquisizione, negli ultimi anni, di farmaci sempre più maneggevoli, flessibili, con minori effetti correlati e, soprattutto, sempre più "mirati" a correggere una ben determinata alterazione fisiopatologica, ha rappresentato un passo in avanti fondamentale nella cura del diabete Tipo 2. A disposizione esistono farmaci in grado di stimolare la produzione endogena di insulina (sulfoniluree e glinidi) e prossimamente sarà possibile impiegare farmaci (exenatide ed inibitori della dipeptidil-peptidasi IV) che oltre a migliorare la funzione beta-cellulare sembrano poterne anche preservare la massa. L'insulino-resistenza può essere affrontata con metformina e tiazolidinedioni, mentre gli inibitori dell'alpha glucosidasi possono risultare utili nel controllo delle escursioni glicemiche. Infine, la terapia insulinica rimane una valida ed indispensabile opzione nel trattamento del diabete Tipo 2. Scopo di questa trattazione è fare il punto sulle recenti acquisizioni in termini di terapia del diabete Tipo 2, senza comunque dimenticare le ultime acquisizioni riguardanti la fisiopatologia del diabete e sempre ricordando che, al di là degli avanzamenti della terapia farmacologica, cardini della terapia in questi pazienti rimangono dieta, attività fisica, educazione sanitaria e l'indispensabile rapporto medico-paziente.*

---

**Parole chiave:** Diabete mellito Tipo 2; Dieta; Attività fisica; Fisiopatologia; Insulino-resistenza; Secrezione insulinica; Farmaci secretagoghi; Incretine; Farmaci insulino-sensibilizzanti; Terapia combinata; Terapia insulinica; Terapia comportamentale

---

\* Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

## Introduzione

Il diabete mellito Tipo 2 rappresenta il disordine endocrino-metabolico più diffuso nel mondo: colpisce il 5-10% della popolazione dei Paesi industrializzati e rappresenta quasi il 90% di tutti i casi di diabete mellito (1). Costituisce inoltre un problema di sanità pubblica enorme ed in continua crescita: secondo valutazioni dell'OMS (2) la crescita annuale del diabete è stimabile intorno al 5-6%. Con questa velocità di incremento i soggetti affetti da diabete mellito Tipo 2 saranno oltre 220 milioni nel giro dei prossimi 10 anni (3). Saranno soprattutto i Paesi in via di sviluppo a vedere aumentare i casi di diabete ma anche i Paesi industrializzati, e tra questi l'Italia, assisteranno ad un aumento della patologia diabetica, sia perché l'età media della popolazione è sempre più in aumento, sia perché l'incidenza di obesità nelle fasce di età medio-basse è un

dato di fatto molto preoccupante.

E' noto che l'iperglicemia cronica rappresenta la causa dell'insorgenza e della progressione delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) che, in associazione con una aumentata incidenza di complicanze macrovascolari (che sono 2-4 volte più frequenti nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici), rappresentano una importante causa di morbilità e mortalità in questa tipologia di pazienti (4). I costi umani ed economici delle complicanze correlate al diabete tipo 2 sono enormi: l'onere totale a carico del sistema sanitario negli USA nel 2002 è stato stimato pari a 132 miliardi di dollari, la maggior parte dei quali destinati proprio al trattamento delle complicanze diabetiche (5).

La prevenzione della complicanza cronica del diabete passa attraverso il controllo metabolico ed il raggiungimento degli obiettivi glicemici illustrati nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Obiettivi terapeutici raccomandati dalle principali organizzazioni scientifiche per prevenire lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete.

<b>Parametri</b>	<b>Controllo ottimale</b>	<b>Controllo accettabile</b>
<b>Glicemia a digiuno (mg/dl)</b>	80-120	<140
<b>Glicemia 2 ore dopo i pasti</b>	100-140	<180
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<7%	<8%

Questi obiettivi sono stati definiti sulla scorta di dati sia epidemiologici che di intervento. La relazione tra livelli e durata della glicemia è nota da tempo mentre recenti sono i risultati dello United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS; 6) eseguito in una ampia coorte di pazienti con nuova diagnosi di diabete di Tipo 2 randomizzati a vari tipi di trattamento. L'esame dei risultati ottenuti nel corso dei 10 anni di osservazione ha chiaramente indicato che valori medi di HbA<sub>1c</sub> pari a 7% si associavano ad una significativa riduzione di tutti gli eventi correlati al diabete, delle com-

plicanze microangiopatiche e, seppur in modo meno eclatante, delle complicanze cardiovascolari. Alla riduzione di ogni punto percentuale di HbA<sub>1c</sub> corrispondeva una riduzione del 21% del rischio di mortalità per diabete, del 14% di malattia cardiaca, del 37% di microangiopatia e del 43% di vasculopatia periferica. Risultati analoghi sono stati confermati nel Kumamoto Study, laddove una terapia insulinica convenzionale veniva confrontata con uno schema di terapia intensiva (7). Nonostante queste evidenze e la chiarezza degli obiettivi glicemici identificati da tutte le

principali organizzazioni scientifiche e professionali, i risultati sono ancora ben lungi dall'essere soddisfacenti. Recenti analisi hanno infatti dimostrato che non più del 30% dei pazienti con diabete Tipo 2 raggiunge l'obiettivo glicemico. Numerose sono le motivazioni che possono rendere conto di questo solo parziale successo, ma queste osservazioni non fanno altro che confermare quanto già lo UKPDS aveva dimostrato: il diabete Tipo 2 è malattia cronica complessa che richiede una fine conoscenza della fisiologia, della fisiopatologia e della farmacologia delle terapie disponibili.

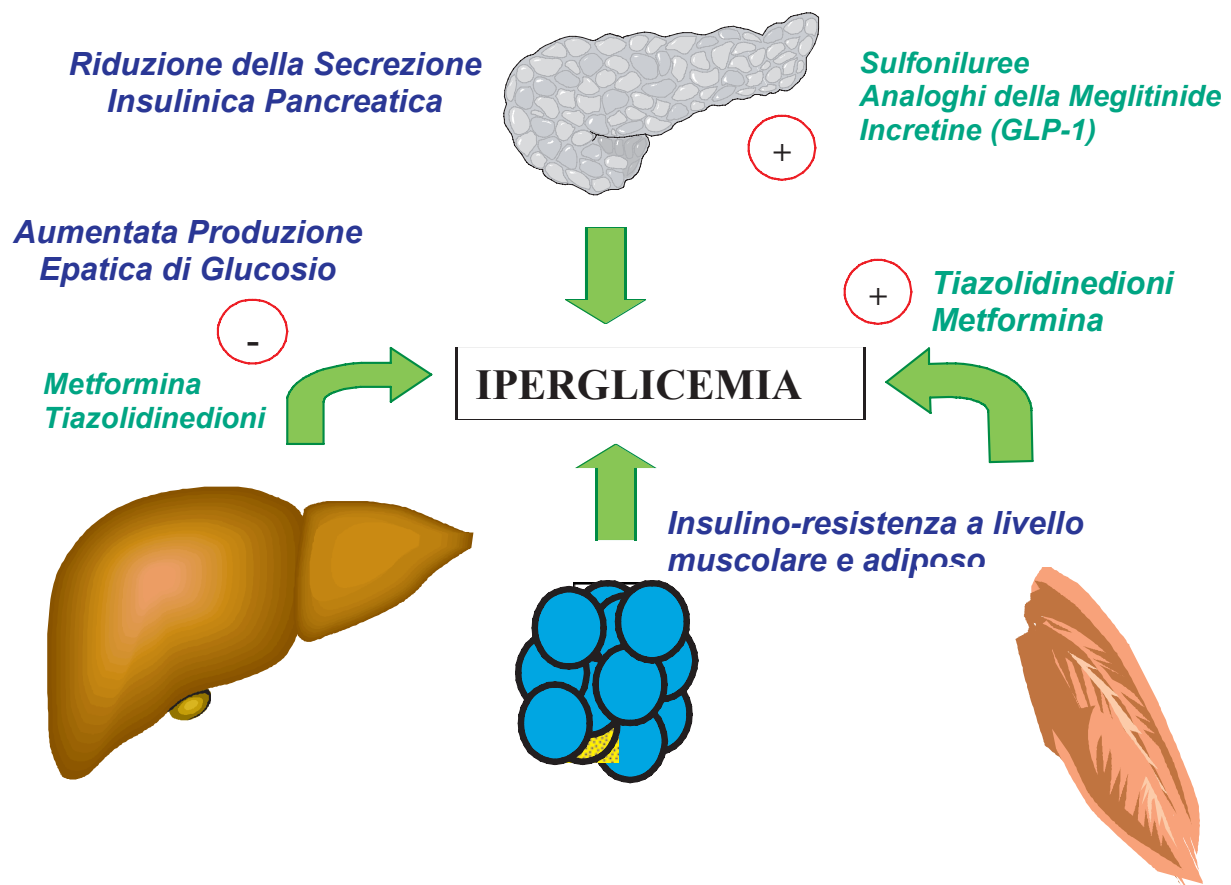
### *Cenni di fisiopatologia del diabete tipo 2*

Nella patogenesi del diabete tipo 2 si riconoscono 3 alterazioni fisiopatologiche fondamentali: a) un difetto relativo di secrezione insulinica; b) uno stato di insulino-resistenza a livello del tessuto muscolare e adiposo; c) uno stato di insulino-resistenza a livello epatico (con conseguente aumentata gluconeogenesi e alterata glicogeno sintesi) (8). L'insulino-resistenza è condizione pressoché universale nel paziente con diabete Tipo 2 e rappresenta la risultante dell'interazione di fattori genetici ancora largamente poco noti e fattori ambientali (attività fisica, alimentazione, età...). L'obesità è un potentissimo moltiplicatore dell'insulino-resistenza e come tale è uno dei principali fattori predisponenti per il diabete Tipo 2. La condizione di insulino-resistenza è spesso associata ad alterazioni metaboliche (alterata tolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo-HDL), obesità centrale (in particolare viscerale), ipertensione, microalbuminuria, disfunzione endoteliale, alterazioni del sistema coagulativo e fibrinolitico, iperuricemia, infiammazione (9) che confluiscono a configurare la Sindrome Metabolica (10). Il difetto dell'azione dell'insulina si esplica principalmente a livello dei tessuti periferici: muscolo e tessuto adiposo. A livello del primo la capacità dell'insulina di promuovere l'utilizzazione di glucosio ed il suo immagazzinamento sotto forma di glicogeno è ridotta contribuendo all'iperglicemia della fase post-prandiale. A livello del tessuto adiposo la resistenza all'in-

sulina si traduce in una ridotta utilizzazione di glucosio ed in un aumento della lipolisi con elevazione degli acidi grassi liberi (FFA) circolanti. L'aumentato afflusso di acidi grassi contribuisce all'insulino resistenza a livello del tessuto muscolare (11). Elevate concentrazioni di FFA, insulino-resistenza epatica ed un eccesso relativo di glucagone comportano un'aumentata attività gluconeogenetica epatica che sostiene un eccesso di produzione di glucosio da parte del fegato in condizione basale ed una mancata soppressione nelle fasi post-prandiali. Una franca iperglicemia (diabete) non si manifesta però nella misura in cui non vi sia un concomitante difetto della secrezione insulinica. Nelle fasi iniziali della malattia diabetica, in risposta allo stato di insulino-resistenza, un compensatorio aumento della secrezione insulinica da parte delle beta-cellule pancreatiche è in grado di mantenere nella norma i livelli circolanti di glicemia. Con il progredire della patologia, la secrezione pancreatica di insulina si riduce progressivamente, causando iperglicemia. Un aumento dei livelli del glucosio ematico si evidenzia, nelle fasi iniziali della malattia, soprattutto nel periodo post-prandiale, dal momento che il muscolo scheletrico rappresenta una tappa fondamentale nell'utilizzazione dei carboidrati ingeriti con il pasto, e, nelle fasi più avanzate, anche a digiuno, allorché la produzione epatica di glucosio non risulta più sufficientemente soppressa. Il progressivo aumento della glicemia gioca un ruolo importante nel favorire la progressione dell'insulino-resistenza e del difetto di secrezione (glucotossicità) (12), venendosi così ad instaurare un circolo vizioso.

In ultima analisi possiamo affermare che il diabete mellito Tipo 2 rappresenta il risultato di alterazioni fisiopatologiche riscontrabili a livello di vari organi: insulino-resistenza a livello del tessuto muscolare e adiposo, ridotta secrezione insulinica a livello delle beta-cellule pancreatiche, produzione epatica di glucosio non più inibita dall'azione insulinica. Tutte queste alterazioni fisiopatologiche si embricano tra loro e sono alla base dello sviluppo e della progressione dell'iperglicemia e come tali rappresentano i principali "obiettivi" della terapia del diabete Tipo 2 (Figura 1).

**Figura 1.** Rappresentazione schematica dei meccanismi fisiopatologici alla base del diabete Tipo 2 e dei principali punti di attacco dei farmaci antidiabetici



### Terapia non farmacologica

Non vi è dubbio alcuno che il sovrappeso e l'obesità rappresentano fattori determinanti per il rischio di diabete Tipo 2. L'accumulo di tessuto adiposo, soprattutto se a livello addominale, si associa ad un significativo grado di insulino-resistenza e la riduzione del peso corporeo si è dimostrata un potente mezzo per migliorare la sensibilità all'ormone (13). Analogamente, l'attività fisica regolare è in grado di migliorare la sensibilità all'insulina. Dato il ruolo centrale che l'insulino-resistenza gioca nella patogenesi del diabete Tipo 2, appare ovvio la funzione che dieta ed attività fisica devono svolgere nel piano terapeutico del paziente con diabete Tipo 2. Non solo la terapia dietetica deve calcolare il fabbisogno calorico del paziente ma deve anche essere rigorosa della sua composizione. Il 55% degli alimenti introdotti con l'alimentazione dovrebbe essere rappresentato da carboidrati,

garantendo inoltre un opportuno apporto di fibre. Il contenuto in grassi della dieta non dovrebbe superare il 30% (con la quantità di grassi saturi <10%) e quello delle proteine dovrebbe essere compreso tra il 10-15%. L'apporto di carboidrati semplici non dovrebbe superare i 50 gr/die. In questo approccio dietetico poco spazio esiste per i cosiddetti "alimenti per diabetici" poiché l'uso di fruttosio, sorbitolo, maltosio rientra pur sempre nel calcolo calorico ne è scevro di potenziali effetti metabolici indesiderati.

L'esercizio fisico promuove la riduzione del peso corporeo, aumenta la sensibilità all'insulina e migliora le performances cardiovascolari giocando quindi un ruolo importante nel trattamento del diabete Tipo 2. L'esercizio "acuto" risulta in un aumentato trasporto del glucosio ed una aumentata glicogeno-sintesi; tale effetto si mantiene per circa 16 ore. Inoltre, l'esercizio fisico eseguito regolarmente porta ad un aumento della massa e dell'afflusso di sangue a livello muscolare, traducen-

dosi in una attivazione dei sistemi di trasporto del glucosio e della capacità ossidativa mitocondriale (14). Studi hanno mostrato come l'esercizio fisico eseguito per 4 ore la settimana per 6 settimane aumenti del 30% circa la utilizzazione insulino-mediata del glucosio (15). Pertanto, una attività fisica moderata ma regolare deve essere sempre incoraggiata e favorita. Tipicamente, 30-40 minuti di camminata a passo spedito al giorno per non meno di 5 giorni alla settimana rappresentano un valido ed efficace intervento terapeutico. Dieta ed attività fisica non debbono porsi obiettivi eroici, quali il raggiungimento a tappe forzate del peso "normale"; i dati disponibili suggeriscono, infatti, che una riduzione del peso corporeo del 5-10% può essere sufficiente ad impattare favorevolmente sul metabolismo glucidico e lipidico, nonché sulla pressione arteriosa di questi pazienti. Cruciali però nella prescrizione terapeutica (farmacologica e non) rimangono il processo educativo del paziente, la ricerca della motivazione, la condivisione degli obiettivi e del percorso terapeutico; in altre parole, l'individualizzazione terapeutica unitamente all'instaurarsi di un rapporto efficace medico-paziente.

### *Terapia farmacologia*

Per quanto la terapia dietetica e comportamentale debbano rimanere alla base di ogni approccio terapeutico del paziente con diabete Tipo 2, la stragrande maggioranza di questi pazienti richiede, prima o poi, un intervento farmacologico. La scelta del farmaco dovrebbe essere guidata dall'individuazione delle alterazioni patogenetiche responsabili dell'iperglicemia. Fino agli anni ottanta la terapia orale del diabete mellito è stata fondamentalmente una "terapia empirica". La limitata conoscenza delle alterazioni fisiopatologiche alla base dello sviluppo dell'iperglicemia non forniva infatti elementi sufficienti ad approntare una terapia razionale. La prima innovazione è avvenuta con l'introduzione, a partire dagli anni '80, degli inibitori dell'alfa-glucosidasi. Da allora ricerca farmacologia, comprensione della fisiopatologia e patogenesi del

diabete Tipo 2 sono cresciuti di pari passo permettendo la comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci per il controllo dell'iperglicemia nonché lo sviluppo di nuove molecole. Di seguito verranno pertanto presentate le classi di farmaci attualmente disponibili senza tralasciare ciò che l'immediato futuro sta per aggiungere all'armamentario terapeutico del diabetologo italiano. Sinteticamente, questi farmaci sono illustrati nella Tabella 2 dove compaiono in base al loro principale meccanismo d'azione: "farmaci secretagoghi" (Sulfoniluree, Analoghi della Meglitinide, Incretine), farmaci che ritardano l'assorbimento dei carboidrati (Inibitori dell'alfa-glucosidasi) e farmaci "insulino-sensibilizzanti" (Metformina, Tiazolidinedioni).

### *Farmaci Secretagoghi*

Le sulfoniluree sono state per tanti anni il caposaldo della terapia orale del diabete Tipo 2 (16). Questi farmaci sono strutturalmente correlati alle sulfonamidi. La loro proprietà ipoglicemizzante è stata scoperta nel 1942, quando furono riportati casi di ipoglicemia in soggetti trattati per febbre tifoide con un derivato della sulfonamide. Questi composti interagiscono con specifici recettori (SUR) localizzati sulla superficie della beta-cellula pancreatica determinando la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti con conseguente accumulo intracellulare di potassio, depolarizzazione della membrana cellulare ed apertura dei canali del calcio. L'afflusso di calcio all'interno della beta-cellula determina l'attivazione dei costituenti il citoscheletro e la migrazione dei granuli contenenti insulina verso la superficie cellulare con successiva liberazione dell'ormone nello spazio extracellulare (17). Le sulfoniluree vengono abitualmente suddivise in molecole di "prima" e di "seconda generazione". Le sulfoniluree di prima generazione (ormai poco usate) presentano una minore affinità di legame per la subunità SUR del recettore e, pertanto, devono essere assunte in dosi maggiori rispetto alle sulfoniluree di seconda generazione. Di quest'ultima generazione fanno parte le

**Tabella 2.** Caratteristiche dei principali ipoglicemizzanti orali.

	<b>Sulfoniluree</b>	<b>Biguanidi</b>	<b>Tiazolidinedioni</b>	<b>Inibitore a-glucosidasi</b>	<b>Meglitinidi</b>
<b>Meccanismo d'azione</b>	↑Secrezione insulinica	↑Utilizzazione periferica di glucosio  ↓↓produzione epatica di glucosio	↑↑Utilizzazione periferica del glucosio  ↓ produzione epatica di glucosio	↓Assorbimento intestinale di glucosio	↑Secrezione insulinica
<b>Sito d'azione</b>	Pancreas	Fegato e Muscolo	Fegato, Tessuto adiposo/Muscolo	Intestino	Pancreas
<b>Riduzione di HbA1c</b>	1.5-2.0%	1.5-2.0%	1.0-1.2%	0.7-1.0%	1.5-2.0%
<b>Insulinemia</b>	↑	↓	↓	↔	↑Breve
<b>Principale effetto collaterale</b>	Ipoglicemia	Disturbi gastrointestinali	Edema, Anemia	Flatulenza, Diarrea	Ipoglicemia
<b>Effetto sul peso corporeo</b>	↑	↓	↑	↔	↑

sulfoniluree ancor oggi largamente impiegate: glibenclamide e gliclazide. La prima è considerata tra le sulfoniluree più potenti ma meno selettive, la seconda fornire evidenze di maggior rispetto della bifasicità della secrezione insulinica (18) e di potenziali effetti di protezione vasale (19). Più recente è l'introduzione di una sulfonilurea di terza generazione: la glimepiride. Rispetto alle sulfoniluree di seconda generazione, quest'ultima è caratterizzata da una maggiore durata d'azione a da una secrezione glucosio-dipendente dell'insu-

lina (20), consentendone l'impiego in monosomministrazione. L'effetto ipoglicemizzante è paragonabile a quello delle altre sulfoniluree con una riduzione media di HbA1c compresa tra l'1 ed il 2% (21) ma, rispetto alla glibenclamide, una secrezione di insulina meno drammatica ridurrebbe la frequenza di ipoglicemie (22). La doppia eliminazione epatica e renale del farmaco ne consente l'impiego in pazienti con epatopatia e nefropatia compensata (23) e nel paziente anziano, anche se un atteggiamento conservativo appare sempre opportu-

no. La mono-somministrazione sembrerebbe garantire una migliore compliance (24). In tale logica si inserisce la formulazione a rilascio modificato di gliclazide (25). Grazie all'impiego di una matrice idrofila, il rilascio del principio attivo avviene in modo costante e progressivo nell'arco delle 24 ore, anche dopo la somministrazione di un'unica dose giornaliera di 30 mg di gliclazide a rilascio modificato (26). L'efficacia clinica della gliclazide a rilascio modificato è stata valutata in studi controllati a medio e lungo-termine (27,28). L'effetto era particolarmente evidente in pazienti con fallimento della terapia dietetica, con una riduzione della HbA1c di 1,4% a 6 mesi e di 0,9% a 10 mesi. Infrequenti sono risultati gli episodi di ipoglicemia sintomatica

e praticamente nessun episodio ipoglicemico è stato lamentato durante il periodo notturno (28). Il rischio principale, in corso di terapia con sulfoniluree, rimane quello dell'ipoglicemia che può risultare particolarmente grave in corso d'uso di sulfoniluree a lunga durata d'azione. Recentemente è stato dimostrato che sulfoniluree poco selettive, come ad esempio la glibenclamide, possono interferire con la funzione cardiaca in caso di ischemia. Per questo motivo dovrebbero essere utilizzate con cautela in soggetti con interessamento cardiovascolare preferendo sulfoniluree più selettive (gliclazide, glimepiride).

Nella Tabella 3 vengono riportate le principali sulfoniluree presenti in commercio, precisandone dosaggio e durata d'azione.

**Tabella 3.** Dosaggio e durata d'azione delle principali Sulfoniluree in commercio

<b>Farmaco</b>	<b>Dose (mg/die)</b>	<b>Schema terapeutico (dosi/die)</b>	<b>Durata d'azione (ore)</b>
Gliquidone	15-120	1-3	5-7
Glibenclamide	2,5-20	1-3	12-24
Gliclazide	40-320	1-3	12-24
Glimepiride	1-6	1	16-24
Glipizide	2,5-30	1-2	12-24
Glisolamide	2,5-15	1-2	10-12

### *Analoghi della Meglitinide*

Il controllo della fase post-prandiale è di primaria importanza nel soggetto diabetico, anche alla luce del fatto che larga parte dei diabetici Tipo 2 presentano esagerate escursioni glicemiche post-prandiali (29). A queste escursioni è stato attribuito negli ultimi anni un crescente significato prognostico negativo sulla comparsa ed evoluzione delle complicanze diabetiche (30). La necessità di avere mezzi che possano ripristinare una fisiologica dinamica della secrezione insulare ha portato all'identificazione di una nuova generazione di secretagoghi dell'insulina, gli analoghi della meglitinide (31).

La Repaglinide è un derivato dell'acido ben-

zoico (32, 33), mentre la Nateglinide è un derivato dell'aminoacido D-fenilalanina (34). Entrambi i farmaci legano siti specifici del SUR. Attraverso il legame con questi recettori inibiscono i canali del potassio ATP-dipendenti delle beta-cellule pancreatiche così stimolando il rilascio di insulina. Si differenziano dalle sulfoniluree per la breve durata d'azione (emivita plasmatica <1 ora). Due importanti conseguenze derivano da questa differenza: a) le escursioni glicemiche post-prandiali vengono attenuate come conseguenza della massiva stimolazione della secrezione insulinica immediatamente prima dei pasti; b) lontano dai pasti la secrezione insulinica non viene stimolata e tale fatto comporta un minor rischio di episodi ipoglicemici durante la fase post-prandiale tardiva. Questi farmaci vanno ovviamen-

te assunti in corrispondenza del pasto e posseggono una potenziale flessibilità che può rivelarsi utile nel paziente con prevalente iperglicemia post-prandiale (come può avvenire nelle fasi iniziali della malattia) o nel paziente anziano laddove la somministrazione del farmaco può essere modulata in funzione dell'assunzione calorica.

Questi farmaci possono essere utilizzati sia in mono-somministrazione che in associazione a farmaci insulino-sensibilizzanti. La coesistenza di insulino-resistenza e perdita della prima fase di secrezione insulinica nelle fasi precoci del diabete Tipo 2 forniscono la base razionale per un trattamento combinato che preveda l'utilizzo di farmaci insulino-sensibilizzanti e glinidi.

#### *Incretine: glucagon-like peptide (GLP1)*

L'ingestione di cibo porta al rilascio di ormoni peptidici da parte del piccolo intestino; tali molecole vengono dette "incretine" e, nell'individuo sano, hanno la funzione di aumentare la secrezione insulinica post-prandiale (attivazione dell'asse entero-insulare). La principale incretina secreta dopo pasto è il GLP1 (glucagon-like peptide -1). Una volta secreta si lega a specifici recettori sulla membrana della beta-cellula con conseguente potenziamento della secrezione insulinica. Nel soggetto con diabete Tipo 2 sono presenti ridotti livelli circolanti di GLP-1 dopo pasto (35). Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha rivolto la propria attenzione al potenziale uso terapeutico del GLP-1. La somministrazione di questa incretina comporta il ripristino della prima fase di secrezione insulinica, la riduzione della glicemia in assenza di ipoglicemia e la riduzione dei livelli circolanti di glucagone (36). Di contro a questi effetti positivi sta un'emivita molto breve, inferiore ai 2 minuti, per effetto della rapida degradazione da parte della dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV). Per ovviare a questo inconveniente sono stati percorsi due approcci. Da una parte la ricerca di analoghi non degradabili e dall'altra l'inibizione di DPP-IV. Alla prima strategia risponde l'identificazione, nel veleno di un rettile del

Nord America (Gila monster), di Exendina-4 da cui è stato derivato l'analogo di sintesi Exenatide. Iniettato sottocute in pazienti affetti da diabete Tipo 2 determina un significativo miglioramento del controllo glicometabolico, con particolare riguardo all'iperglicemia postprandiale (37). Questo farmaco è stato recentemente approvato dall'agenzia del farmaco americana (FDA). Il secondo approccio ha portato allo sviluppo di sostanze che antagonizzano l'azione dell'enzima DPP-IV. Di queste, la molecola in fase più avanzata è la "vildagliptina". Il farmaco, somministrato per os a pazienti con diabete Tipo 2, si associa ad un significativo miglioramento del controllo glicemico (38). Studi sinora limitati ad esperienze in vitro o nell'animale da esperimento suggeriscono che questi trattamenti potrebbero garantire una importante protezione della massa beta-cellulare potenzialmente prevenendo la perdita di tessuto secernente. Gli effetti collaterali sono soprattutto di tipo gastrointestinale associati al rallentamento dello svuotamento gastrico.

#### *Inibitori dell'alfa-glucosidasi*

Nel soggetto normale i carboidrati vengono rapidamente assorbiti nella prima metà del piccolo intestino ad opera di un enzima (glucosidasi) localizzato sull'orletto a spazzola dell'epitelio e che ha il compito di idrolizzare carboidrati complessi fino a monosaccaridi. Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi bloccano in maniera competitiva gli enzimi deputati all'idrolisi degli oligo- e polisaccaridi in monosaccaridi. Questo risulta in un più lento assorbimento dei carboidrati ingeriti con l'alimentazione con conseguente riduzione dell'escursione glicemica post-prandiale. Sono stati sviluppati 3 farmaci inibitori dell'alfa-glucosidasi: acarbosio, miglitolo e vogliboso di cui solo il primo è disponibile in Italia. L'efficacia in termini di riduzione della HbA1c appare inferiore agli altri antidiabetici orali e per questo motivo sono raramente utilizzati in monoterapia. In mono-terapia risultano efficaci in pazienti con diabete Tipo 2 di recente insorgenza con moderata iperglicemia a digiuno e



in cui il lieve rialzo dell'HbA1c è da imputarsi fondamentalmente all'iperglicemia postprandiale. Proprio per queste sue caratteristiche, acarbose è stato recentemente impiegato in uno studio di prevenzione del diabete Tipo 2 (STOP-NIDDM; 39) dimostrandosi capace di ridurre del 36% il rischio di comparsa di diabete manifesto quando somministrato a soggetti con ridotta tolleranza glucidica. La terapia in combinazione è stata approvata con le sulfoniluree.

Il farmaco non viene assorbito dall'intestino e non si associa a rischio significativo di ipoglicemia. I principali effetti collaterali di tali farmaci (conseguenza del loro stesso meccanismo d'azione) sono fondamentalmente rappresentati da flatulenza e dolori addominali (nel 30-50% dei pazienti trattati). E' buona norma, quindi, iniziare con il più basso dosaggio possibile e aumentare, se necessario, molto gradualmente il dosaggio.

#### *Farmaci insulino-sensibilizzanti*

La metformina (40), derivato della guanidina, è in uso in Europa sin dal 1959 e solo da 10 anni è stata introdotta nella farmacopea americana. Per quanto il meccanismo d'azione continui a rimanere ambiguo, la metformina aumenta la sensibilità all'insulina a livello dei tessuti periferici e del fegato. Recentemente è stato suggerito che la metformina possa agire aumentando la fosforilazione e l'attivazione dell'AMPK (proteina-chinasi AMP-dipendente) (41). L'attivazione dell'AMPK si associa alla traslocazione del GLUT4, il trasportatore insulino-sensibile del glucosio, sulla membrana plasmatica, con una stimolazione della captazione del glucosio da parte del tessuto muscolare, un'aumentata ossidazione degli acidi grassi nel muscolo e nel fegato, e con la soppressione della produzione epatica di glucosio (42). Di tutti questi effetti, proprio quest'ultimo renderebbe conto della maggior parte dell'effetto anti-iperglicemizzante della metformina, anche se una azione di miglioramento della utilizzazione insulino-mediata del glucosio è stata dimostrata in pazienti affetti da diabete Tipo 2 (43). A livello del

fegato, il trattamento con metformina causa una riduzione sia della gluconeogenesi che della glicogenolisi. Il rischio di ipoglicemia in corso di terapia con metformina è pressoché inesistente tanto da essere stato impiegato nello studio americano Diabetes Prevention Program in soggetti con ridotta tolleranza glucidica, rivelandosi capace di ridurre del 31% la conversione a diabete manifesto (44). Il farmaco sembra esercitare altri effetti, incluso un certo miglioramento del profilo lipidico, una riduzione del PAI-1, oltre al contenimento del peso corporeo. Proprio alla somma di questi effetti è stato ascritto il risultato ottenuto nella coorte di pazienti con diabete Tipo 2 in soprappeso trattati nello UKPDS con metformina: in quello studio, oltre alla riduzione delle complicanze microangiopatiche, attesa sulla scorta del miglioramento del compenso glicemico, si evidenziava una riduzione pari al 30% del rischio per infarto acuto del miocardio (45). Alla luce di questi risultati è stato suggerito l'uso della metformina in prima battuta nel paziente diabetico Tipo 2. Il farmaco può essere inoltre impiegato in associazione ai secretagoghi permettendo così un trattamento rivolto al simultaneo miglioramento della sensibilità insulinica e della secrezione dell'ormone. Nel paziente obeso insulino-resistente la metformina può essere utilizzata anche in associazione con i glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone). Circa il 10-15% dei pazienti trattati con il farmaco lamentano disturbi gastrointestinali, ma l'effetto avverso più grave è sicuramente l'acidosi lattica. Questa temibile complicanza è però facilmente scongiurabile se l'uso della metformina viene evitato nelle condizioni a rischio di ipossiemia e di acidosi (insufficienza cardiaca, polmonare, renale ed epatopatia) e, comunque, preventivamente e temporaneamente sospesa in occasioni di indagini con mezzo di contrasto.

#### *Tiazolidinedioni o Glitazoni*

Risalgono agli anni '80 i primi studi sul ciglitazone, prima sostanza di questa classe ad essere studiata per il suo effetto ipolipidemizzante

prima ed antidiabetico dopo. Al ciglitazone, che non è mai stato comunque sviluppato come farmaco per i gravi effetti collaterali, si sono poi aggiunti il troglitazone, il rosiglitazone ed il pioglitazone. Il troglitazone è stato successivamente ritirato a causa di una grave epato-tossicità di cui sono invece esenti gli altri due farmaci. Il meccanismo d'azione di queste molecole passa attraverso l'attivazione dei "peroxisome proliferator activator receptor-gamma" (PPAR-gamma) (PPAR-gamma). Questo recettore nucleare fa parte di una famiglia (alpha, gamma e delta) ed è ampiamente espresso negli adipociti (per circa il 90%) dove modula la differenziazione da pre- ad adipocita e l'attività lipolitica con riduzione del rilascio di FFA. Il PPAR-gamma è inoltre espresso sulle cellule vascolari e sui monociti circolanti ed, in misura inferiore, nel fegato e nel tessuto muscolare. L'attivazione del recettore modula l'espressione di geni che codificano per proteine sensibili all'azione dell'insulina e di proteine coinvolte nella differenziazione adipocitaria, nell'omeostasi lipidica e nell'azione dell'insulina (46). L'effetto preponderante di questi farmaci è rappresentato dal potenziamento dell'utilizzazione insulino-mediata del glucosio da parte del tessuto muscolare (47). Tale effetto è secondario all'attivazione del PPAR-gamma ed alla concomitante riduzione dei livelli circolanti di FFA con conseguente riduzione della lipotossicità. Per gli stessi motivi, a livello epatico si determina una certa riduzione della gluconeogenesi e della produzione epatica di glucosio. L'azione a livello adipocitario dei glitazoni non si traduce nella sola riduzione della lipolisi, ma anche nella modulazione della secrezione di fattori proteici in grado di modulare la sensibilità insulinica. Infatti, a seguito del trattamento con glitazoni, viene ridotto il rilascio di sostanze che interferiscono con la sensibilità all'insulina (resistina, TNF-alfa, interleuchine) ed aumentato quello di peptidi ad azione insulino-sensibilizzante, come l'adiponectina (48, 49). Infine, questi farmaci possiedono una interessante azione anti-infiammatoria dimostrata dalla riduzione, in corso di trattamento, della proteina C-reattiva, dei globuli bianchi, delle metallo proteinasi.

Questi farmaci esercitano, infine, un effetto sul metabolismo delle lipoproteine con un più spiccato aumento del colesterolo-HDL e riduzione dei trigliceridi (soprattutto in corso di terapia con pioglitazone) ed una certa riduzione della pressione arteriosa. Come tali, questi farmaci si prospettano come potenziali farmaci per la prevenzione della complicanza macroangiopatica. A tal fine sono in fase di presentazione i risultati di studi di intervento, nonché la prosecuzione di trials di intervento con il coinvolgimento di ampi numeri di pazienti con diabete Tipo 2.

In Italia, rosiglitazone e pioglitazone sono ammessi in terapia combinata in pazienti con diabete Tipo 2 con insufficiente controllo glicemico, nonostante la massima dose tollerata di monoterapia orale di metformina o sulfonilurea. In particolare, l'associazione con metformina è indicata nei soggetti obesi, mentre la combinazione con sulfonilurea in pazienti che mostrano intolleranza a metformina o per i quali la metformina è controindicata. A differenza delle indicazioni americane, invece, non è ammessa la terapia combinata con insulina in quanto considerata una potenziale causa di insufficienza cardiaca scatenabile dalla ritenzione idrica che questi farmaci possono indurre. Alla ritenzione idrica è anche ascrivibile parte dell'aumento di peso osservato nei pazienti trattati e l'anemia.

#### *Terapia combinata*

La più recente classificazione del diabete mellito descrive il diabete Tipo 2 come una condizione caratterizzata da prevalente insulino-resistenza associata ad alterata secrezione insulinica, sino ad una condizione caratterizzata da prevalente alterazione della secrezione insulinica con associata insulino-resistenza. Nell'intero spettro di questa eterogeneità spicca comunque la coesistenza dei due principali difetti patogenetici. Alla luce di questa composta patogenesi appare giustificato pensare a trattamenti che intervengano su entrambi questi fattori. Alcuni studi recenti avrebbero quindi indicato il possibile uso combinato di metformina e secretagoghi suggerendo un effetto

maggiore relativamente all'uso di dosi massimali di un singolo farmaco. Classicamente, la terapia combinata è stata impiegata in pazienti in cui la monoterapia alla massima dose non riesce a raggiungere gli obiettivi glicemici prefissati di buon controllo. In Italia questo approccio terapeutico è semplificato dalla disponibilità di associazioni precostituite, una soluzione che recentemente è stata introdotta anche in altri Paesi. Queste associazioni prevedono il simultaneo impiego di glibenclamide e metformina, ma anche altre associazioni possono risultare interessanti. La metformina, in caso di intolleranza gastrica, può essere sostituita da un glitazone, mentre l'associazione metformina e glitazone sembra particolarmente efficace nel soggetto obeso diabetico. Analogamente, in queste associazioni la sulfonilurea può essere sostituita da una glinide, soprattutto in presenza di oscillazioni glicemiche nella fase post-prandiale. Infine, studi recenti hanno sottolineato l'efficacia della associazione di metformina con exenatide o vildagliptina. Ancora una volta quindi la scelta della eventuale associazione di farmaci anti-diabetici può essere guidata dal fenotipo (sovrappeso, prevalente iperglicemia basale o post-prandiale) o dal riconoscimento del difetto patogenetico prevalente (insulino-resistenza vs difetto di secrezione).

### *Terapia insulinica*

Per quanto raramente il paziente con diabete di Tipo 2 presenti un deficit totale di secrezione insulinica, la terapia con insulina esogena rimane un'importante arma terapeutica. Sia le preparazioni ad azione pronta che quelle ad azione ritardata trovano un loro razionale impiego sia in mono-terapia che associate all'uso di antidiabetici orali. Da tempo è stato fornito il razionale dell'impiego di una insulina ad azione ritardata somministrata al momento di coricarsi con l'impiego di secretagoghi ai pasti (50). Ricostruire, infatti, una opportuna insulinizzazione basale, permette una migliore regolazione della produzione epatica di glucosio nel corso delle ore notturne ed un più efficace raggiungimento della

normoglicemia a digiuno; spetta invece al secretagogo il compito di fornire una sufficiente secrezione di insulina nell'occasione dell'assunzione del pasto, capace di stimolare l'utilizzazione periferica di glucosio ed inibire la produzione endogena. Questo schema è stato reso più accessibile dalla recente introduzione di analoghi lenti dell'insulina, come l'insulina glargine (51). Questa insulina differisce dall'insulina umana per l'aggiunta al termine della catena B dell'insulina di due arginine. Tale alterazione determina una variazione del punto isoelettrico della molecola cioè del valore di pH cui la molecola rimane in soluzione. Questo valore è acido, cosicché l'iniezione nel tessuto sottocutaneo (ambiente sostanzialmente a pH neutro) ne determina la precipitazione ed il rallentamento dell'assorbimento in circolo. Rispetto alle insuline protamina-zinco tradizionali, tale analogo garantisce profili di insulinizzazione nelle 24 ore piuttosto costanti e riproducibili in assenza di chiari effetti picco. Una simile farmacodinamica si traduce in un minore rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna (52).

La ricostruzione di un più fisiologico profilo insulinico post-prandiale è oggi più facilmente ottenibile con gli analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart). In questo caso la molecola dell'insulina viene modificata a livello degli ultimi aminoacidi della catena B che rivestono un ruolo importante nel determinare la forza del legame che induce la formazione di cristalli esamerici. In questo modo il processo di dissociazione degli esameri in dimeri e monomeri a livello del sito di iniezione sottocutaneo viene accelerato così da garantire un rapido innalzamento dei livelli di insulina già nei primi minuti dopo la somministrazione ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina pronta permettendo l'iniezione della dose insulinica immediatamente prima del pasto (quindi con maggiore flessibilità d'uso). La somministrazione dell'analogo rapido dell'insulina pochi minuti prima dell'assunzione del pasto determina una più efficace soppressione della produzione endogena di glucosio, un minore innalzamento della glicemia ed un minore rischio di ipoglicemia tardiva (53).

Anche queste insuline si prestano all'impiego in associazione soprattutto con farmaci che possano interferire con la produzione epatica di glucosio basale, come ad esempio la metformina.

Nonostante i notevoli progressi nello sviluppo delle formulazioni insuliniche, controversa rimane la scelta del momento più opportuno per iniziare la terapia insulinica nel paziente con diabete Tipo 2. Emblematica fu la posizione assunta dal gruppo di esperti IDF che, nella compilazione delle loro complesse ma dettagliate indicazioni per il trattamento del diabetico Tipo 2, consigliavano di iniziare il trattamento insulinico non troppo presto ma non troppo tardi. Questa incertezza è sostenuta dal fatto che, spesso, la secrezione insulinica nel diabetico Tipo 2 non è deficitaria e la somministrazione esogena di insulina potrebbe risultare in un aumento di peso con conseguente peggioramento della insulino-resistenza, ed in un incremento dei livelli circolanti di insulina. L'inappropriato aumento dei livelli circolanti di insulina è guardato con sospetto perché potrebbe associarsi ad un maggior rischio di ipoglicemia. Ancor più grave sarebbe l'effetto pro-aterogeno. In effetti, più di uno studio epidemiologico ha sottolineato la relazione tra elevati livelli di insulina basale o dopo carico orale di glucosio e l'outcome cardiovascolare. Inoltre, evidenze sperimentali indicano che la cronica iperinsulinemia può causare stress ossidativo, disfunzione endoteliale, stimolare la produzione di PAI-1 e, in presenza di insulino-resistenza, condizionare la produzione di molecole d'adesione e la prenilazione proteica: tutte tappe precoci del processo aterosclerotico.

A fronte di queste preoccupazioni è però opportuno fare alcune considerazioni. Segnalazioni esistono, per quanto sporadiche, a suggerire che il trattamento insulinico all'esordio può risultare in una migliore persistenza della funzione beta-cellulare ed in un più persistente controllo glicemico (54, 55) e, rispetto all'uso di sulfoniluree, una migliore persistenza della funzione beta-cellulare (56). Nello studio UKPDS una signifi-

cativa riduzione di tutti gli eventi veniva registrata pur in presenza di un incremento ponderale medio di 4-5 kg. Sempre in questo studio, la frequenza di ipoglicemie era maggiore con il trattamento insulinico rispetto alla terapia con antidiabetici orali, ma pur sempre minore rispetto a quella riscontrata nei pazienti con diabete Tipo 1. L'impiego di formulazioni più moderne di insulina come gli analoghi, sembra permettere un miglior controllo glicemico con minore insulinizzazione. Molti degli effetti negativi osservati sperimentalmente si sviluppano in presenza di insulino-resistenza, condizione aggravata e sostenuta dal cattivo controllo glicemico. Infine, nell'ampio spettro del fenotipo diabetico Tipo 2 esiste un certo numero di pazienti caratterizzato da un prevalente difetto di secrezione insulinica e pressoché comune è la perdita della prima fase di secrezione di insulina. Quindi, il trattamento insulinico può avere connotazioni negative, ma queste tendono ad esprimersi nella misura in cui il controllo glicemico non viene raggiunto. A questo proposito è utile ricordare come dati in vitro hanno dimostrato come un eccesso di accumulo di esteri del colesterolo aumenti a dismisura nei macrofagi incubati in presenza di alti livelli di insulina e glucosio ma non con alta insulina e normali concentrazioni di destrosio.

Forse la soluzione al dilemma insulinizzazione precoce e tardiva sta nel passare da un trattamento conservativo ad uno "pro-attivo" che tenda sostanzialmente al raggiungimento, già alla diagnosi, del goal terapeutico ed al suo mantenimento nel tempo, operando tutte quegli interventi terapeutici che si rendano necessari per ogni deviazione dall'obiettivo. Un cambiamento di questo tipo nella nostra strategia immancabilmente porterà ad una terapia insulinica, mista o in monoterapia, più precoce, ma di fatto associata ad un più rigoroso controllo glicemico. A questo dovrà essere affiancata ogni manovra terapeutica tesa al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

## *Conclusioni*

L'acquisizione, negli ultimi anni, di farmaci sempre più maneggevoli, flessibili, con minori effetti correlati e, soprattutto, sempre più "mirati" a correggere una ben determinata alterazione fisiopatologica, rappresenta un passo in avanti fondamentale nella cura del diabete Tipo 2. Le acquisizioni, poi, nel campo della fisiopatologia del diabete permettono al diabetologo di "individualizzare" la terapia ipoglicemizzante per ogni singolo paziente. Se finora la principale distinzione fenotipica si basava sul peso del soggetto, adesso altri parametri possono essere presi in considerazione. Una prevalente iperglicemia post-prandiale può fornire infatti indicazione al trattamento con glinidi, mentre un prevalente aumento della glicemia a digiuno può fornire indicazione all'utilizzo di sulfoniluree a lunga durata d'azione. Una marcata insulino-resistenza può favorire una aggressiva terapia combinata con farmaci insulino-sensibilizzanti, mentre un prevalente difetto di secrezione insulinica può rappresentare una rapida introduzione di secretagoghi dell'insulina, se non della stessa insulina esogena.

Le varie forme di terapia disponibile devono però essere considerate come il mezzo per il raggiungimento dell'obiettivo glicemico, offrendo quindi la massima opportunità per il paziente diabetico di affrontare in modo sicuro una lunga malattia cronica. Tale obiettivo richiede un atteggiamento terapeutico intensivo, con un costante rinforzo delle nozioni dietetiche e delle raccomandazioni per una regolare attività fisica, nonché la comprensione da parte del paziente dei meccanismi d'azione e dei possibili effetti collaterali dei farmaci che assume. Il diabetologo deve essere pronto a rivedere la strategia terapeutica per modesti scostamenti dall'obiettivo terapeutico così da evitare il progressivo deterioramento del controllo metabolico. In altre parole il trattamento deve diventare preventivo piuttosto che correttivo. Infine, non si deve mai dimenticare che il diabete Tipo 2 è diagnosticato in base alle alterazioni del metabolismo del glucosio ma che, per sua intrinseca caratteristica, accomuna numerosi fattori di rischio cardiovascolare che devono altresì essere presi nella dovuta considerazione, prontamente identificati e vigorosamente trattati.

## Bibliografia

1. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997; 14 Suppl 5: S1-85.
2. Kopelman PG, Hitman GA: Diabetes. Exploding Type II. *Lancet.* 1998 Dec 19-26; 352 Suppl 4: SIV 5.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001 Dec 13; 414 (6865): 782-7.
4. Zimmet P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes -an epidemiological overview. *Diabetologia;* 22: 399-411, 1982.
5. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care.* 2003 Mar; 26 (3): 917-32.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 May; 28 (2): 103-17.
8. Turner NC, Clapham JC. Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res.* 1998; 51: 33-94
9. Stern M. Natural history of macrovascular disease in type 2 diabetes. Role of insulin resistance. *Diabetes Care.* 1999 Apr; 22 Suppl 3: C2-5.
10. Meigs JB. Metabolic syndrome: in search of a clinical role. *Diabetes Care.* 2004 Nov; 27 (11): 2761-3.
11. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Nov; 11 (9): 351-6.
12. Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: implications for the development of new therapies. *Diabet Med.* 1997 Aug; 14 Suppl 3: S32-7.
13. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 1999 Apr; 48 (4): 839-47.
14. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev.* 1986; 1 (4): 445-81.
15. Koivisto VA, Soman VR, DeFronzo R, Felig P. Effects of acute exercise and training on insulin binding to monocytes and insulin sensitivity in vivo. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1980; 283: 70-8.
16. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-754.
17. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes.* 2002 Dec; 51 Suppl 3: S368-76.

18. Matthews DR, Hosker JP, Stratton I. The physiological action of gliclazide: beta-cell function and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;14 Suppl 2: S53-9.
19. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metabolism.* 2000 Oct;49 (10 Suppl 2): 17-20.
20. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 1998 Apr; 55 (4): 563-84.
21. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol.* 1998 Jul; 38 (7): 636-41.
22. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001 Nov-Dec; 17 (6): 467-73.
23. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia.* 1996 Dec; 39 (12):1617-24.
24. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 150:1881-1884, 1990
25. Harrower A. Gliclazide modified release: from once-daily administration to 24-hour glucose control. *Metabolism* 49 (Suppl. 2): 7-11, 2000
26. Mcgavin J, Perry CM, Goa KL. Gliclazide modified release. *Drugs* 69:1-7, 2002
27. Guillausseau PJ, Greb W. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily. *Diabetes Metab* 27 (2) Pt;133.137, 2000
28. Diamicon MR Study Group, Druin P. Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomised, multinational study. *J Diabetes Complications* 14:181-195, 2000
29. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care.* 2001 Dec; 24 (12): 2023-9.
30. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia.* 2001 Dec; 44 (12): 2107-14.
31. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet.* 2001 Nov 17;358(9294):1709-16.
32. Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 1455-1467.
33. Graul A, Castaner J. Repaglinide. *Drugs of the Future* 1996; 21: 694-699.
34. Whitelaw DC, Clark PM, Smith JM, Natrass M. Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 225-229.
35. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2001 Mar; 50 (3): 609-13.

36. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 1998 Feb; 47(2): 159-69.
37. Bloomgarden ZT. Gut-derived incretin hormones and new therapeutic approaches. *Diabetes Care*. 2004 Oct; 27 (10): 2554-9.
38. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, Sandqvist M, Bavenholm P, Efendic S, Eriksson JW, Dickinson S, Holmes D. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 May; 25 (5): 869-75.
39. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Apr; 5 (2): 184-9.
40. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
41. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, 108, 1167-1174.
42. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol*, 1999, 277(1 Pt 1), E1-10.
43. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, Shulman GI. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000 Dec; 49 (12): 2063-9.
44. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 346: 393-403, 2002.
45. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12; 352 (9131): 854-65.
46. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000 May 25; 405 (6785): 421-4.
47. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996 Dec; 45 (12): 1661-9.
48. Willson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR, Beck KD, Moore LB, Kliewer SA, Lehmann JM. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem*. 1996 Feb 2; 39 (3): 665-8.
49. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002 Feb; 25 (2): 376-80.
50. Del Prato S. Rationale for the association of sulfonylurea and insulin. *Am J Med*. 1991 Jun 24; 90 (6A): 77S-82S.
51. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26 (11): 3080-6.



52. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Apr; 28 (4): 950-5.
53. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, Tiengo A, Del Prato S. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999 Jan; 48 (1): 99-105.
54. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1997 Sep; 20 (9): 1353-6.
55. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May; 27 (5): 1028-32.
56. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Steen L, Westermark G, Westermark P, Orn T, Grill V. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Aug; 26 (8): 2231-7.