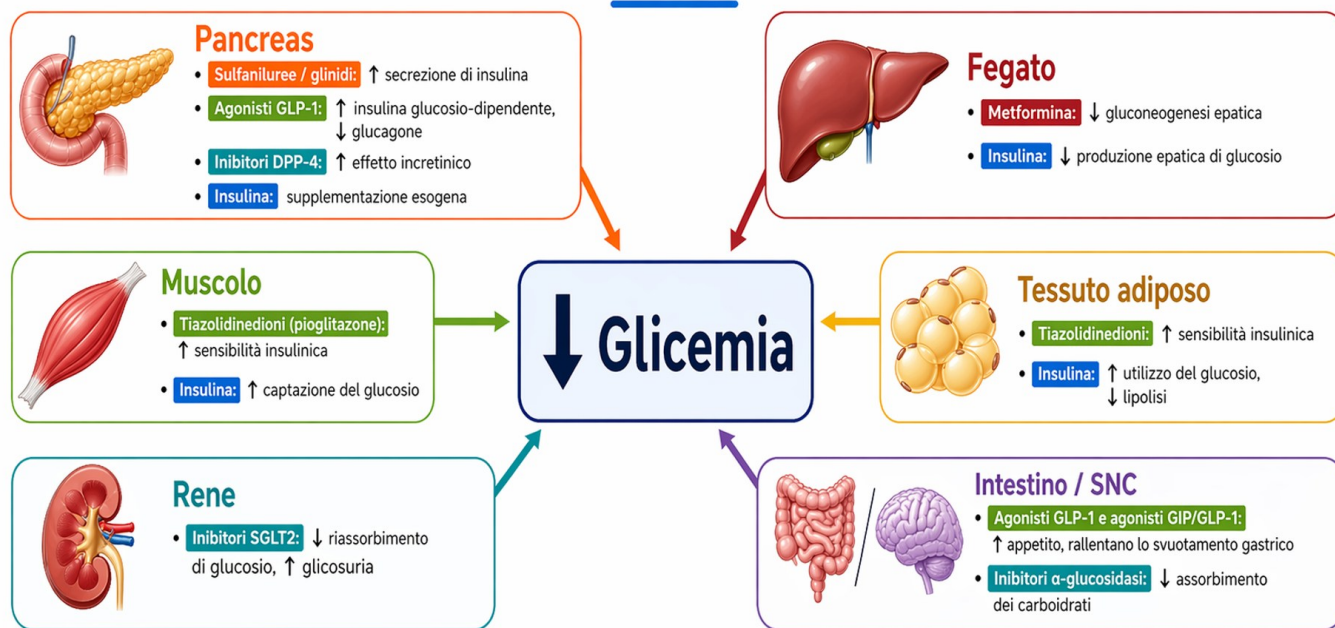


Farmaci antidiabetici

Meccanismi d'azione dei farmaci antidiabetici

Principali classi farmacologiche e sedi d'azione



Il diabete di tipo 2 è diventato uno dei principali problemi di salute pubblica del nostro tempo. Rappresenta circa il 90% di tutti i casi di diabete e ha ormai assunto dimensioni pandemiche: si stima che nel mondo ne siano affette oltre cinquecento milioni di persone, con numeri in crescita costante, legati all'invecchiamento della popolazione, alla diffusione dell'obesità e ai cambiamenti dello stile di vita. Si tratta di una malattia spesso silenziosa per anni, che tuttavia danneggia progressivamente i vasi sanguigni e diversi organi, aumentando in modo rilevante il rischio di infarto, ictus, insufficienza renale, perdita della vista e amputazioni.

Anche nel diabete, come nelle dislipidemie, il trattamento si fonda su un approccio integrato. L'alimentazione equilibrata, l'attività fisica regolare, il controllo del peso corporeo e l'abolizione del fumo rappresentano il primo intervento e restano fondamentali nel tempo, perché agiscono sulle cause della malattia e non soltanto sui suoi indicatori. In molti pazienti, però, queste misure non sono sufficienti a mantenere la glicemia entro valori sicuri, soprattutto quando la malattia è avanzata o coesistono altri fattori di rischio. In questi casi, la terapia farmacologica non sostituisce lo stile di vita, ma lo integra, ed è spesso determinante per prevenire le complicanze.

Negli ultimi anni, la terapia del diabete di tipo 2 ha attraversato una trasformazione profonda. Per decenni l'obiettivo principale è stato semplicemente abbassare la glicemia, con farmaci che stimolavano il pancreas a produrre più insulina o che miglioravano la sensibilità dei tessuti all'insulina stessa. Alcuni di questi, come la metformina, restano tuttora un riferimento importante per efficacia, sicurezza e costo contenuto. Altri, come le sulfaniluree, pur efficaci nel ridurre i valori glicemici, comportano un rischio non trascurabile di ipoglicemia e di aumento di peso. La vera novità degli ultimi anni è che oggi non ci si limita più a chiedere a un farmaco antidiabetico di correggere la glicemia: gli si chiede di dimostrare che protegge il cuore e il rene e che migliora la prognosi complessiva del paziente.

Una delle innovazioni più significative nasce dallo studio degli ormoni prodotti dall'intestino durante i pasti, le cosiddette incretine. La più nota è il GLP-1, un ormone che viene liberato quando mangiamo e che svolge contemporaneamente più funzioni: stimola la secrezione di insulina soltanto quando la glicemia è elevata, riduce la produzione di glucosio da parte del fegato, rallenta lo svuotamento dello stomaco e agisce sui centri cerebrali che regolano la fame, aumentando il senso di sazietà. Nel diabete di tipo 2 questo segnale è indebolito. I

farmaci che ne riproducono l'azione, gli agonisti del recettore del GLP-1, restituiscono all'organismo un meccanismo fisiologico di controllo, con un rischio molto basso di ipoglicemia proprio perché il loro effetto si attiva solo in presenza di zuccheri elevati. Al miglioramento del controllo glicemico si accompagnano una riduzione consistente del peso corporeo e, negli studi clinici di grandi dimensioni, una diminuzione degli eventi cardiovascolari.

Lo sviluppo di queste molecole ha seguito una direzione precisa: renderle più maneggevoli per chi le deve assumere ogni giorno o ogni settimana per anni. Alcuni di questi farmaci, come la semaglutide, hanno caratteristiche tali da permettere una sola somministrazione settimanale, con un effetto stabile e prevedibile nel tempo. Sono state inoltre sviluppate formulazioni per bocca, rese possibili da particolari eccipienti che consentono l'assorbimento di una molecola che lo stomaco distruggerebbe: si tratta di una soluzione ingegnosa, che però richiede un'assunzione molto attenta, a digiuno e con poca acqua, perché l'assorbimento resta basso e variabile. Su questa stessa linea si stanno affermando molecole di concezione diversa, piccole molecole non peptidiche assumibili in compressa una volta al giorno senza vincoli così rigidi, attualmente nelle ultime fasi di sperimentazione. La ricerca ha anche imparato a combinare più segnali ormonali: alcuni farmaci più recenti attivano insieme il recettore del GLP-1 e quello di un secondo ormone intestinale, il GIP, ottenendo un effetto più marcato sia sulla glicemia sia sul peso corporeo.

Un percorso altrettanto interessante è quello delle gliflozine, gli inibitori del SGLT2. Questi farmaci agiscono sul rene, riducendo il riassorbimento del glucosio filtrato e favorendone l'eliminazione con le urine. Il meccanismo, del tutto indipendente dall'insulina, si è rivelato molto più importante di quanto ci si aspettasse: gli studi condotti su decine di migliaia di pazienti hanno mostrato in modo coerente una riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco e un rallentamento della progressione della malattia renale. Il beneficio si è dimostrato così solido da portare all'impiego di questi farmaci anche in persone senza diabete, nello scompenso cardiaco e nella malattia renale cronica. È un cambiamento concettuale rilevante: un farmaco nato per abbassare la glicemia è diventato uno strumento di protezione cardiorenale.

Anche il diabete di tipo 1, malattia autoimmune che colpisce spesso in età giovanile, ha visto un'innovazione di rilievo. Per la prima volta è disponibile una terapia che non si limita a sostituire l'insulina mancante, ma interviene sul processo immunitario che distrugge le cellule del pancreas. Un anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti responsabili di questo attacco si è dimostrato capace di ritardare in modo significativo la comparsa della malattia conclamata in soggetti già identificati come ad alto rischio. Non è una

guarigione, ma è la prima dimostrazione concreta che il decorso della malattia può essere modificato, a condizione che i soggetti a rischio vengano riconosciuti precocemente.

Come ogni terapia efficace, anche questi farmaci hanno effetti indesiderati che vanno conosciuti e gestiti. Gli agonisti del GLP-1 causano frequentemente disturbi gastrointestinali, soprattutto nausea, vomito, diarrea o stitichezza e riduzione dell'appetito: sono generalmente transitori, dipendono dalla dose e si attenuano aumentando gradualmente il dosaggio, ma in alcuni casi impongono di sospendere il trattamento. Le gliflozine, agendo sul rene, possono provocare una perdita di liquidi con abbassamento della pressione, capogiri, in casi rari svenimenti o peggioramento della funzione renale, e favoriscono le infezioni genitali e urinarie. Sono aspetti che richiedono particolare attenzione nelle persone anziane o fragili e in chi assume diuretici o farmaci per la pressione, nei quali può rendersi necessario rimodulare la terapia complessiva.

C'è poi un fenomeno nuovo che merita una riflessione. La marcata riduzione del peso corporeo ottenuta con i farmaci incretinici ne ha fatto un oggetto di enorme interesse mediatico, ben oltre l'ambito del diabete. Questo ha generato un utilizzo spesso improprio, al di fuori delle indicazioni autorizzate e senza controllo medico, alimentato dai social network e dalla ricerca di una soluzione rapida al problema del peso. Le conseguenze sono concrete: periodi di carenza che hanno penalizzato i pazienti diabetici che ne avevano effettiva necessità, e soprattutto la diffusione di prodotti acquistati su canali non ufficiali, comprese penne contraffatte contenenti sostanze diverse da quelle dichiarate o dosaggi errati, con episodi documentati di intossicazione. Va inoltre ricordato che questi farmaci non sono privi di rischi, che il calo di peso è in buona parte reversibile alla sospensione se non si modificano stabilmente le abitudini, e che la loro prescrizione richiede una valutazione clinica individuale. La percezione di innocuità non coincide con la sicurezza, e nessun prodotto sostituisce una terapia appropriata e monitorata.

In questo scenario la farmacovigilanza svolge un ruolo centrale. Molte di queste molecole sono in commercio da relativamente poco tempo e vengono oggi impiegate in popolazioni ampie e diverse da quelle studiate negli studi registrativi, spesso in pazienti anziani, con più patologie e in politerapia. Solo la sorveglianza sull'uso reale dei farmaci permette di riconoscere effetti indesiderati rari o tardivi, di individuare interazioni e di verificare che i benefici osservati negli studi si confermino nella pratica quotidiana. Segnalare una sospetta reazione avversa, anche quando il nesso non è certo, è un gesto semplice e di grande valore, che contribuisce direttamente alla sicurezza di tutti. L'uso appropriato dei farmaci per il diabete, unito alla consapevolezza dei loro benefici e dei loro limiti, resta uno degli strumenti più efficaci di prevenzione a nostra disposizione.

Marco Pistis

PROFILO DI SICUREZZA DI: METFORMINA, INIBITORI DI DDP-4 (GLIPTINE), INIBITORI DI SGLT2 (GLIFLOZINE)

Metformina, gliptine e gliflozine sono farmaci ampiamente utilizzati nel diabete mellito di tipo 2, ma presentano profili di sicurezza molto diversi. Anche l'origine dei segnali varia: alcuni emergono dagli studi clinici, altri diventano evidenti soprattutto dopo l'immissione in commercio, attraverso la farmacovigilanza e gli studi real-world. È proprio l'integrazione di queste diverse fonti a consentire una valutazione più completa della sicurezza dei farmaci.

La **metformina** è un farmaco ben conosciuto e rappresenta ancora oggi un cardine della terapia del diabete tipo 2. Proprio la lunga esperienza d'uso, tuttavia, non deve far sottovalutare alcuni rischi. Tra questi vi è l'**acidosi lattica associata a metformina (MALA)**, evento raro ma potenzialmente grave, favorito soprattutto da compromissione renale, ipossia, sepsi, disidratazione e altre condizioni di fragilità clinica. Dati di farmacovigilanza confermano inoltre che può comparire sia precocemente sia dopo trattamenti prolungati. Un rischio più silenzioso è il **deficit di vitamina B12**, più frequente con dosi elevate e terapie di lunga durata e particolarmente rilevante perché può provocare o aggravare una neuropatia periferica, talvolta confondibile con quella diabetica.

Le **gliptine** hanno invece un profilo di sicurezza apparentemente "tranquillo", ma caratterizzato da segnali rari, talvolta controversi o specifici di singole molecole. Un esempio è lo **scompenso cardiaco**: nello studio SAVOR-TIMI 53 saxagliptin ha aumentato del 27% il rischio relativo di ricovero per insufficienza cardiaca, mentre con alogliptin il segnale nello studio EXAMINE è risultato meno netto e non è stato osservato. Invece, per altre molecole della classe.

Più controverso è il possibile rischio di **pancreatite e tumore pancreatico**, emerso inizialmente nel post-marketing. Le successive revisioni e una metanalisi del 2020 su circa 162 trial randomizzati non hanno tuttavia mostrato un aumento significativo di questi eventi. Appare invece consistente il segnale relativo al **pemfigoide bolloso**. Studi di farmacovigilanza hanno documentato una forte associazione, soprattutto con vildagliptin, mentre dati traslazionali suggeriscono una plausibilità biologica: l'inibizione della DPP-4 potrebbe alterare la degradazione del BP180 e favorire una risposta immunitaria anomala. Il pemfigoide associato a gliptine sembra inoltre presentare una firma immunologica distinta rispetto alla forma classica.

Per le **gliflozine**, alcuni effetti avversi sono più facilmente riconducibili al meccanismo d'azione. L'aumento della glicosuria spiega, ad esempio, il maggior rischio di **infezioni micotiche genitali**, mentre per le infezioni delle vie urinarie i dati complessivi non mostrano un incremento significativo. Anche la **chetoacidosi diabetica, talvolta euglicemica**, rappresenta un evento raro ma insidioso: la glicemia può essere solo moderatamente elevata, con il rischio di ritardarne il riconoscimento. Gli studi indicano un aumento relativo del rischio di circa 2-4 volte, a fronte di un rischio assoluto basso.

Diversa è la storia del **rischio di amputazioni con canagliflozin**, emerso nei trial CANVAS e CANVAS-R. Nel successivo studio CREDENCE il segnale è apparso meno marcato e nel

2020 la FDA ha rimosso l'amputazione dal boxed warning, mantenendola tra le avvertenze generali.

Infine, la **gangrena di Fournier** è un segnale nato dalle segnalazioni spontanee. Studi real-world e metanalisi di trial non lo hanno confermato in modo robusto, ma l'estrema rarità dell'evento rende difficile escludere definitivamente il rischio e impone comunque attenzione clinica.

Enrica Maria Puddu

PROFILO DI SICUREZZA DEGLI AGONISTI DEL GLP1 GIP

Il 2005 rappresenta una tappa miliare nella storia del trattamento del diabete mellito di tipo 2. Viene commercializzata una nuova molecola: l'exenatide, farmaco incretino mimetico che permette la riduzione della glicemia attraverso un'augmentata produzione di insulina.

I principi attivi che seguiranno hanno tutti delle caratteristiche comuni: agiscono favorendo la secrezione di insulina (incretino mimetici), agiscono solo in associazione all'introito di glucosio per via orale (non funzionano se il glucosio viene somministrato per via endovenosa), agiscono attraverso la stimolazione (sono degli agonisti) dei recettori GLP-1 (glucagon like peptide 1), dei recettori GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide); si stanno rilevando attivi anche in altri ambiti (obesità, dipendenza, infiammazione, controllo pressorio,...).

Ad oggi, in Italia, sono 5 i principi attivi autorizzati, che si differenziano prevalentemente per le loro caratteristiche farmacocinetiche; la via di somministrazione (sottocutanea o nella più recente formulazione orale per la semaglutide); il legame con il solo recettore GLP-1 (exenatide, dulaglutide, liraglutide, semaglutide) o anche con il recettore GIP (tirzepatide).

Gli **eventi avversi** più comuni interessano prevalentemente il distretto gastro intestinale, con sintomi quali nausea e vomito. Questo è conseguente al rallentamento svuotamento gastrico; attualmente si consiglia una titolazione graduale del principio attivo. Venivano associati ad un'augmentata incidenza di coleditiasi e colelitiasi; questo può essere conseguente ad un cambiamento della motilità della coelcisti, un ritardato svuotamento biliare, un cambiamento della composizione della bile, una rapida riduzione del peso, fattori che predispongono alla formazione dei calcoli. Gli studi clinici, però ci dimostrano, che non vi sia una differenza statisticamente significativa, tra chi assume il farmaco e chi non lo assume.

La perdita muscolare, è uno degli eventi avversi che potrebbe essere correlato alla perdita di peso; dalla letteratura si evince che solo il 25% della perdita di peso è attribuibile alla massa magra con una differenza non statisticamente significativa rispetto a chi non li assume.

Patologie psichiatriche, quali depressione e rischio suicidario per cui ad oggi le agenzie per i medicinali (EMA, FDA) non hanno riscontrato una correlazione, ma hanno spiegato l'evento come potenzialmente legato alla patologia di base.

Neoplasie della tiroide; tale allarme è conseguente agli studi clinici pre-registrativi fatti sui roditori in cui i recettori GLP-1 sono presenti nelle cellule C della tiroide; nell'uomo, fisiologicamente

possono essere presenti in piccole frazioni di cellule C sane. L'attenzione deve essere posta nei soggetti con carcinomi midollari della tiroide, o con una storia familiare positiva.

Retinopatia diabetica: attualmente non vi sono dati definitivi sulla possibile correlazione con questi farmaci, tale condizione sembrerebbe associata all'evoluzione della patologia di base o alla riduzione troppo rapida della glicemia; anzi, negli studi condotti, si evidenzia, a lungo termine, un miglioramento della patologia.

Aspirazione e infezione polmonare sono conseguenti a casi riscontrati in sala operatoria in pazienti sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda in cui effettivamente si può riscontrare un'aumentata incidenza di polmonite ab ingestis conseguente al rallentato svuotamento gastrico ed al possibile reflusso gastro esofageo per cui sarà compito del clinico valutare quale la scelta migliore per il paziente.

Da quanto detto si evince come questi farmaci siano efficaci e sicuri; il loro utilizzo deve essere strettamente associato ad una attenta anamnesi e ad una buona conoscenza delle abitudini del paziente. Al paziente non dovrebbe essere negata una valutazione multidisciplinare da parte, almeno, dell'endocrinologo (internista) e del nutrizionista.

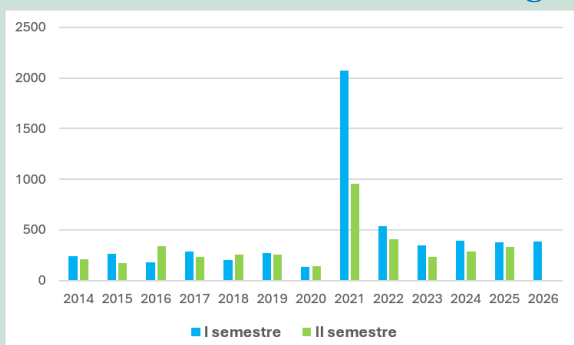
Giovanni Ambu

4^a Giornata Regionale della Farmacovigilanza 2026

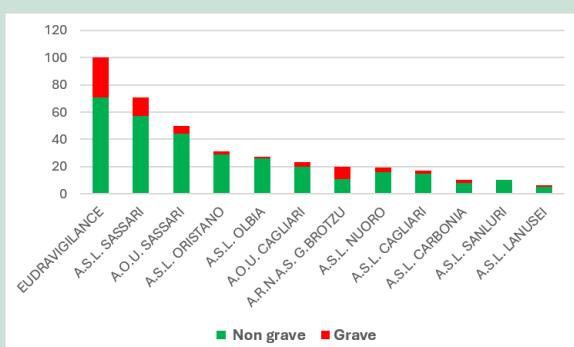
Anche quest'anno il CRFV ha organizzato la Giornata regionale della Farmacovigilanza dedicata al cittadino. Si è svolta a Cagliari il 18 aprile presso l'ospedale San Giovanni di Dio in occasione dell'evento cittadino Monumenti Aperti, con 123 partecipanti.



Andamento delle segnalazioni in Sardegna



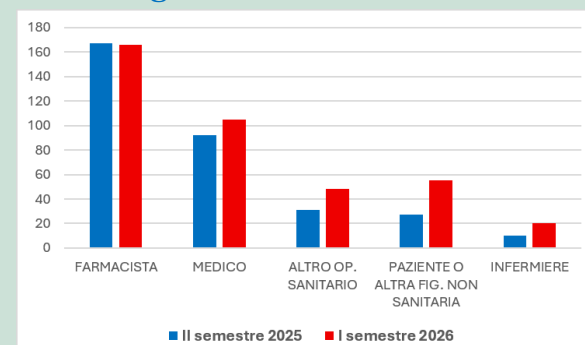
Distribuzione ADR per semestre anni 2014-2026



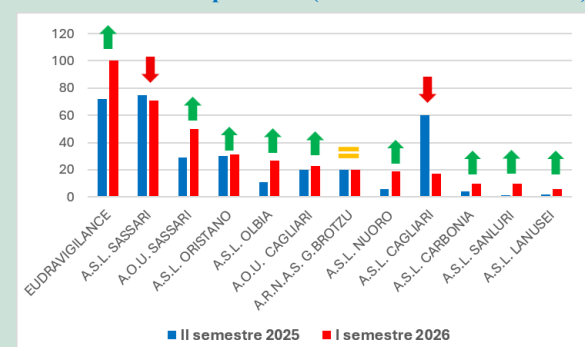
Distribuzione ADR per struttura e gravità (I sem 2026)

Nel primo semestre 2026 si osserva un lieve aumento delle segnalazioni rispetto al semestre precedente, confermando il trend degli anni precedenti. Si rileva un aumento delle segnalazioni di Eudravigilance e un importante calo delle segnalazioni della A.S.L. Cagliari, le altre strutture sono in crescita eccetto l'A.S.L. Sassari in lieve calo e l'A.R.N.A.S. Brotzu stabile. Per quanto concerne la fonte, è stabile la segnalazione da farmacista, in crescita quella da medico, infermiere, altro operatore sanitario e da paziente.

Dati estratti dalla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza**. A cura di Giovanni Ambu, Enrica Maria Puddu, Arianna Deidda



Distribuzione ADR per fonte (II sem 2025 vs I sem 2026)



Distribuzione ADR struttura (II sem 2025 vs I sem 2026)

Contattaci: Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna
U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Presidio San Giovanni di Dio, Via Ospedale 46, 09124 Cagliari
Tel. 070 51092638 email: farmacovigilanza@aoucagliari.it

Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna
CRFV_sardegna
www.farmacovigilanzasardegna.it