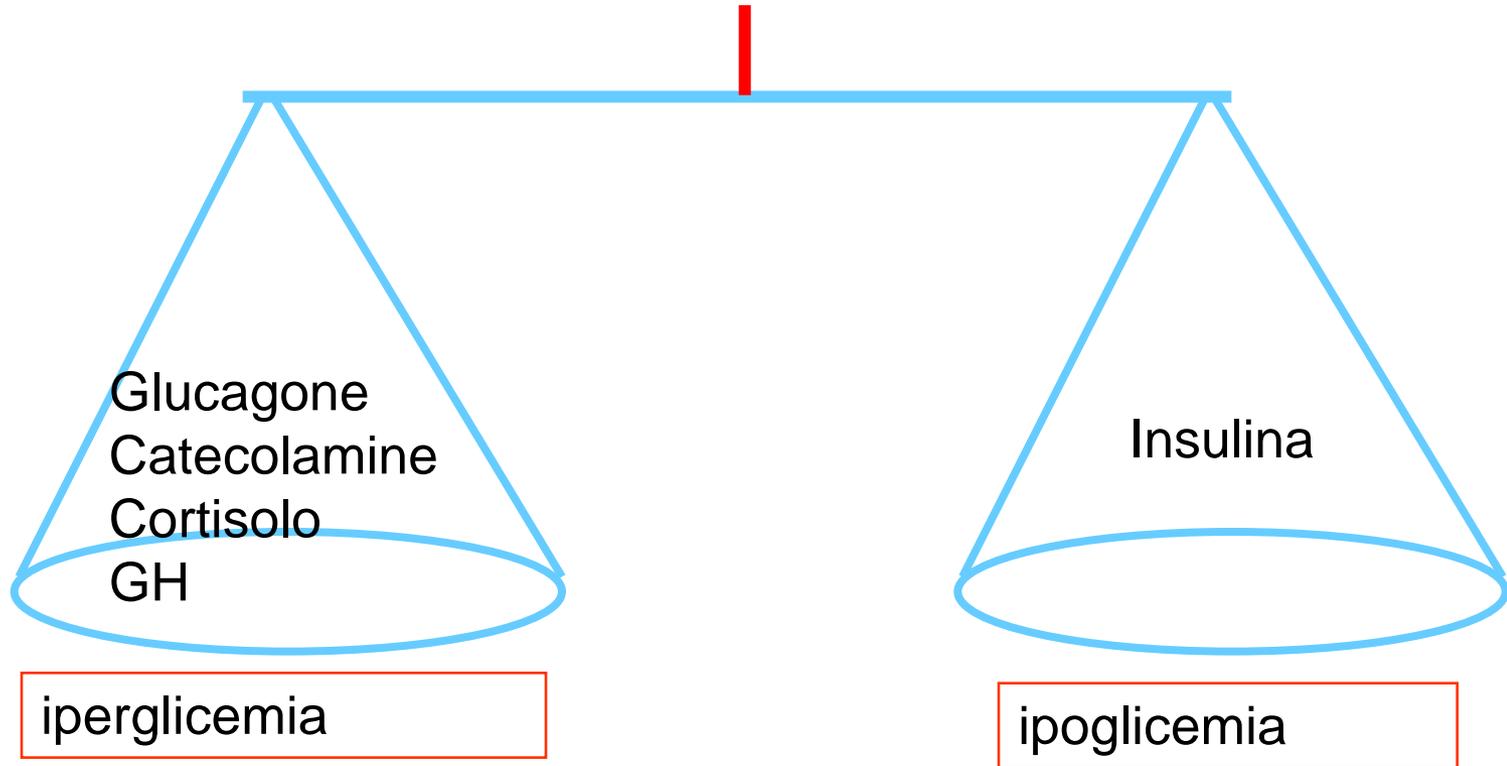


DIABETE MELLITO

&

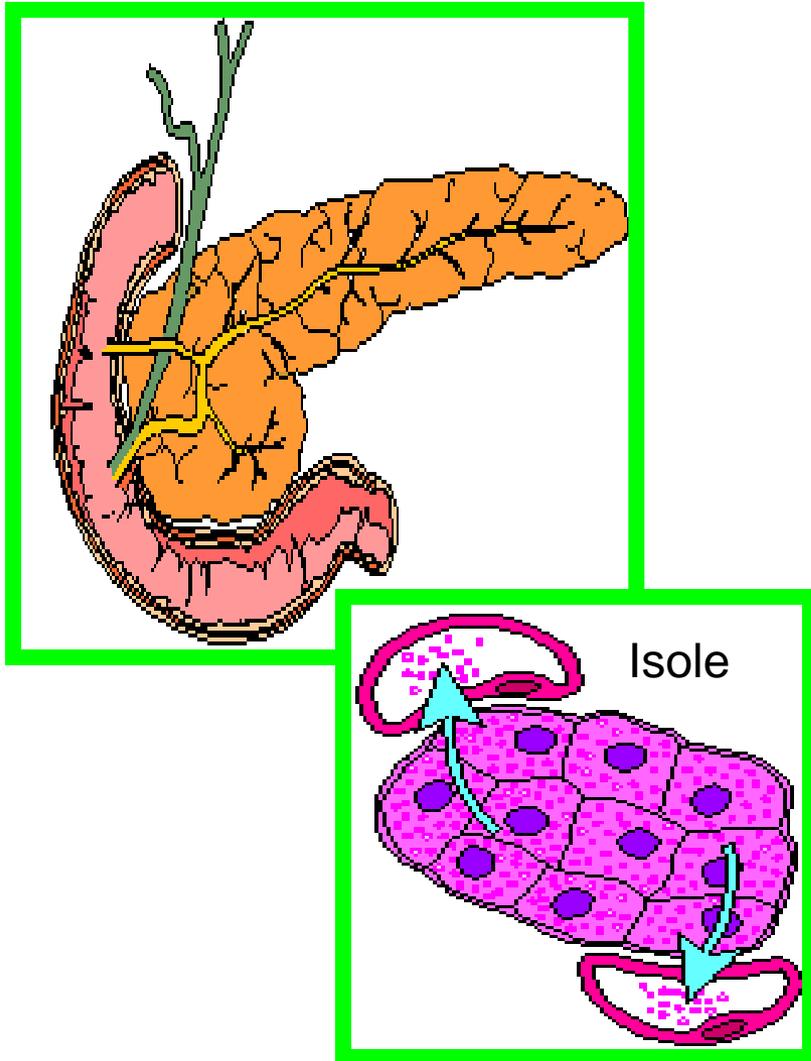
IPOGLICEMIZZANTI
ORALI

Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



Il pancreas, un organo con funzioni importanti:

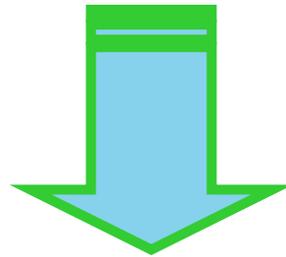
Effetti fisiologici insulina



- **Fegato** Aumento sintesi glicogeno, diminuzione catabolismo proteico, aumento sintesi proteica
- **Muscoli** Aumento “uptake” glucosio e aminoacidi, aumento sintesi proteica e sintesi glicogeno
- **Tessuto adiposo** Diminuzione lipolisi, aumento sintesi e immagazzinamento trigliceridi

Disfunzioni del pancreas endocrino

Modificazione della produzione di insulina
(riduzione della produzione o totale assenza)



**IPERGLICEMIA SOSTENUTA A
DIGIUNO**

Glucosio ematico > 140 mg/dl

DIABETE

Sindrome caratterizzata dalla presenza di valori di glicemia superiori a quelli fisiologici, dovuta ad un difetto assoluto o relativo della secrezione e/o dell'azione insulinica

Quali tipi di diabete esistono?

Diabete di tipo 1 (insulino-dipendente): distruzione autoimmune di cellule del pancreas che secernono insulina □ DEFICIT DI INSULINA: scarse possibilità di prevenzione

Diabete di tipo 2 (non-insulino-dipendente): condizione di RESISTENZA da parte delle cellule all'azione dell'insulina (inizialmente l'insulina non è ridotta): buone possibilità di prevenzione



DIABETE
MELLITO

Diabete mellito Gestazionale (gdm): diagnosticato per la prima volta in gravidanza

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL DIABETE

Causa	Meccanismo	Conseguenze cliniche
Iperglicemia	perdita di glucosio e acqua con le urine	poliuria, polidipsia, disidratazione, alterazioni del sensorio
	abbondanza di glucosio extracellulare	Infezioni (genitali!), disturbi transitori della vista
Difetto di insulina	mancato utilizzo del glucosio/neosintesi di glucosio dalle proteine/lipolisi	dimagrimento, iperfagia, astenia
	eccesso di chetoni con acidosi	polipnea, alterazioni del sensorio

ELEMENTI ESSENZIALI DEL TRATTAMENTO DEL DIABETE

Controllo del peso corporeo

Incremento attività fisica

Corretta alimentazione

Interruzione del fumo

Controllo ipertensione

Controllo Iperlipidemia

Controllo complicanze macroangiopatiche

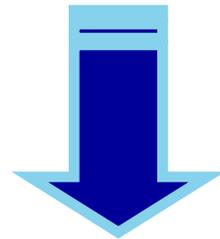
Controllo complicanze microangiopatiche

TERAPIA

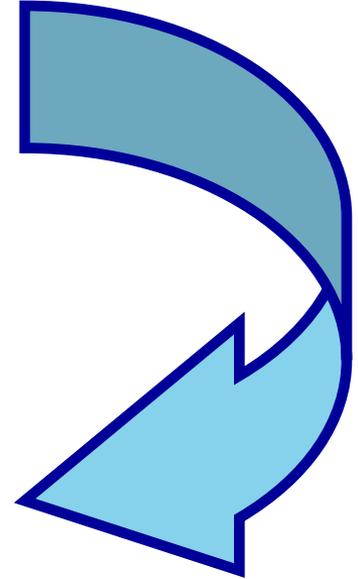
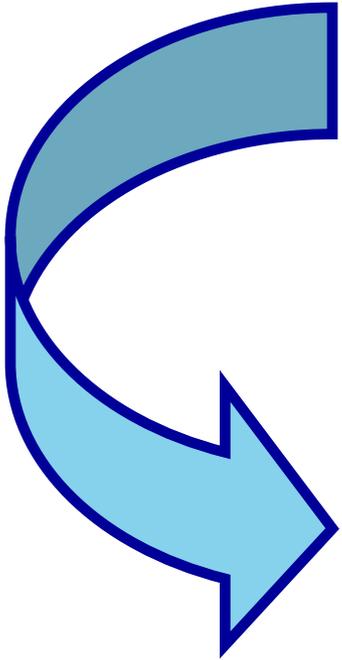
DIETA

ESERCIZIO
FISICO

IPOGLICEMIZZANTI
ORALI
(da soli o in associazione)



Insulinoterapia



Inibitori dell' α -Glucosidasi intestinale (acarbose)

MODIFICATORI
DELL'ASSORBIMENTO
INTESTINALE

Sulfaniluree

SECRETAGOGHI

Farmaci
ipoglicemizzanti
orali

INSULINO -
SENSIBILIZZANTI

Biguanidi

Glinidi

Glitazoni

INCRETINO-
MIMETICI

Sitagliptin

Vildagliptin

Exenatide

SECRETAGOGHI DELL'INSULINA

SULFANILUREE

I generazione

Tolbutamide, Clorpropamide

II generazione

Glibenclamide, Glipizide, Gliclazide

III generazione

Glimepiride

GLINIDI

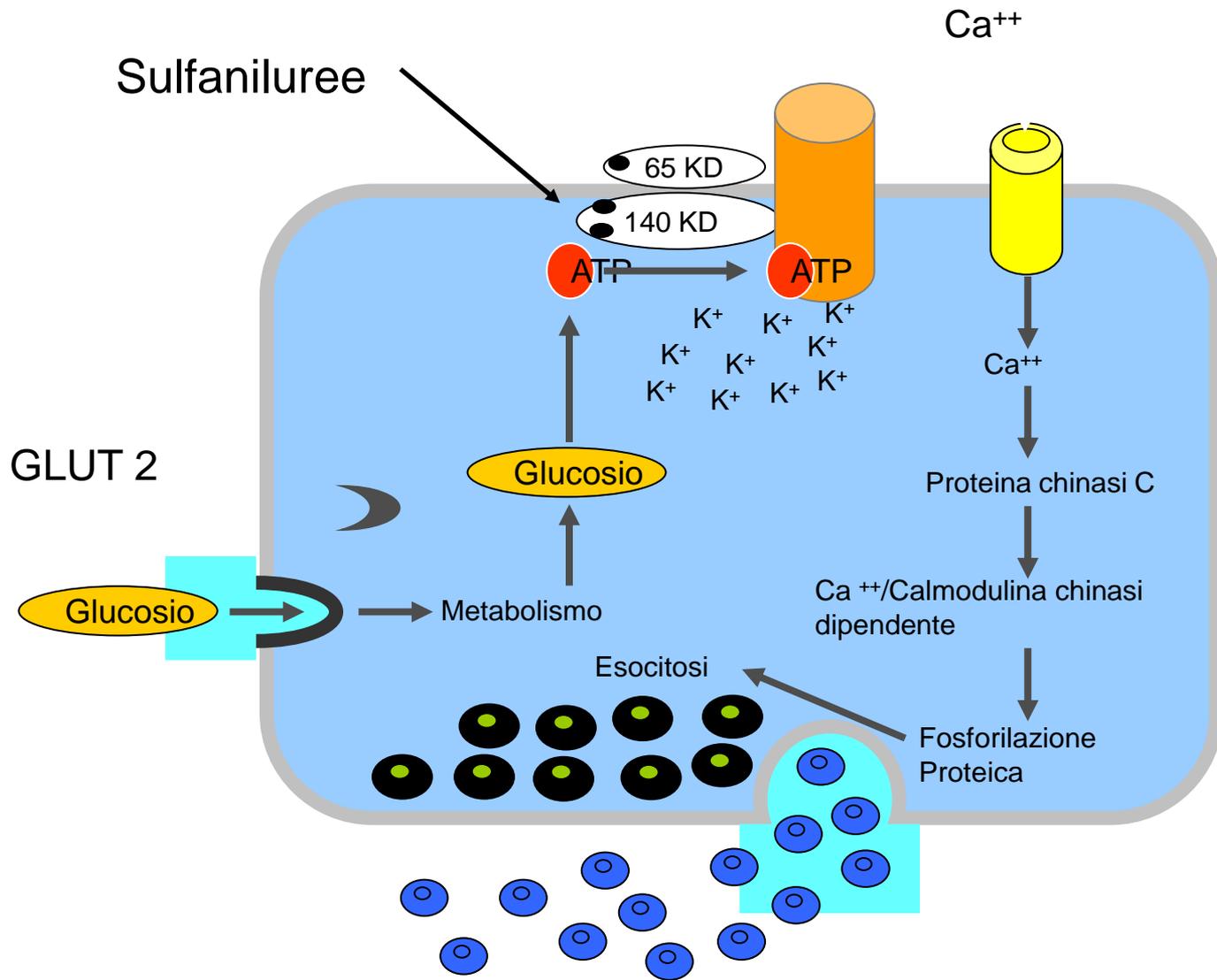
Repaglinide, Metiglinide

SECRETAGOGHI DELL'INSULINA

caratteristiche generali

Meccanismo d'azione	Aumento basale e post-prandiale della secrezione di insulina
Dipendente da:	Funzione residua della β-cellula
Potenza	Riduzione della HbA1c dell'1-2%
Posologia	Sulfoniluree: una o due volte al giorno Glinidi: tre volte al giorno, prima dei pasti principali
Effetti collaterali	Aumento di peso, allergia (rara)
Rischio maggiore	Ipoglicemia

MECCANISMO D'AZIONE DELLE SULFANILUREE



Il glucosio entra nella cellula pancreatica per opera di GLUT 2, la sua fosforilazione determina variazioni del rapporto ATP/ADP con blocco dei canali Kir6.2/SUR1A, ingresso compensatorio di calcio e rilascio di insulina.

Caratteristiche farmacocinetiche delle sulfaniluree

Composto	Legame con le proteine plasmatiche* (%)	Emivita (h)	Metabolismo	Escrezione
Tolbutamide	95-97	3-5	epatico	renale/epatica
Clorpropamide	88-96	Fino a 48	epatico	renale/epatica
Glipizide	92-99	<24	epatico	renale
Glicazide	93-95	6-12	epatico	renale/epatica
Gliburide	92-97	10-16	epatico	renale

*Rischio di interazioni

UTILIZZAZIONE DELLE SULFANILUREE

INDICAZIONI

Nei soggetti con diabete tipo 2 in cui non sia stato possibile ottenere un adeguato controllo glicemico con le modificazioni dello stile di vita (dieta ed esercizio) e/o negli individui tipo 2 obesi qualora l'aggiunta della metformina non abbia prodotto gli effetti desiderati o non sia più in grado di mantenere un buon controllo.

CONTROINDICAZIONI

- DM tipo 1
- insufficienza epatica o renale
- donne gravide
- stress acuti (interventi chirurgici maggiori, infezioni gravi)
- precedenti reazioni avverse ad altre solfaniluree

ADR

Sulfaniluree

- ipoglicemia
- iponatremia
- modesto aumento ponderale
- ↑ insulinemia
- effetti cardiaci (interazione con sub SUR2)

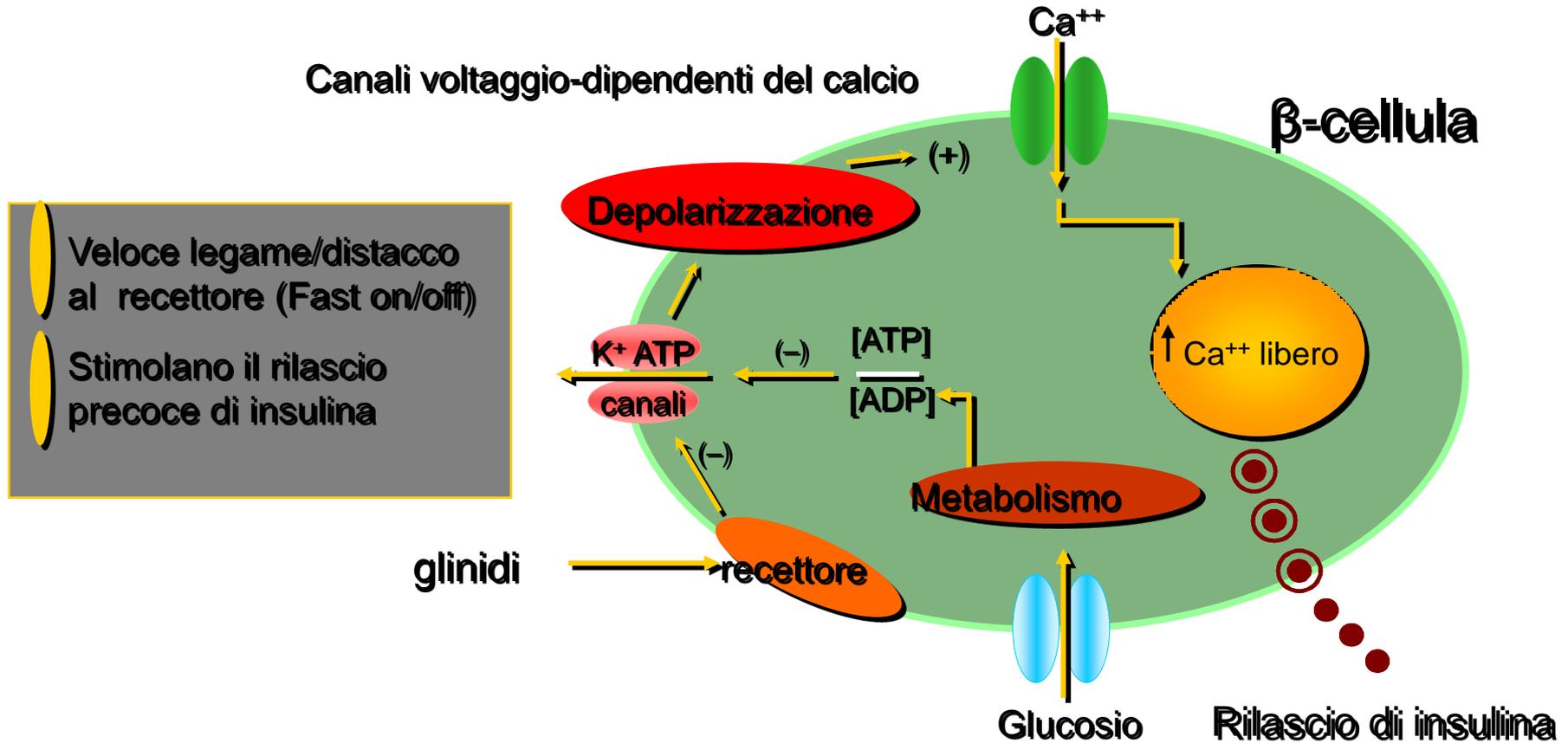
SECRETAGOGHI DELL'INSULINA

GLINIDI

Hanno lo stesso meccanismo d'azione delle sulfaniluree però, contrariamente a quest'ultime, stimolano la liberazione di insulina solo in presenza di glucosio.

MECCANISMO D'AZIONE DELLE GLINIDI

Le glinidi si legano in modo rapido ai recettori della β -cellula: attivazione rapida



GLINIDI

farmacocinetica

Sono assorbite rapidamente nel tratto gastrointestinale.

Legame molto alto con le proteine plasmatiche.

Emivita di 1-1,5h.

Repaglinide: legame rapido e di breve durata ad un recettore della membrana betacellulare

Nateglinide: maggiore intensità e minore durata dell'azione secretagoga

UTILIZZAZIONE DELLE GLINIDI

INDICAZIONI

Stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata, il che li rende particolarmente indicati per il controllo della glicemia post-prandiale.

CONTRO INDICAZIONI

- Insufficienza renale o epatica

Nelle insufficienza renale lieve-moderata la repaglinide, escreta anche per via biliare, può essere utilizzata.

ADR

GLINIDI

- Ipoglicemia
- Modesto aumento ponderale
- Cefalea
- Disturbi gastroenterici lievi

INSULINO -SENSIBILIZZANTI

BIGUANIDI

(*metformina* , *fenformina*)

Migliorano l'utilizzazione periferica di glucosio. Inibiscono la neoglucogenesi.

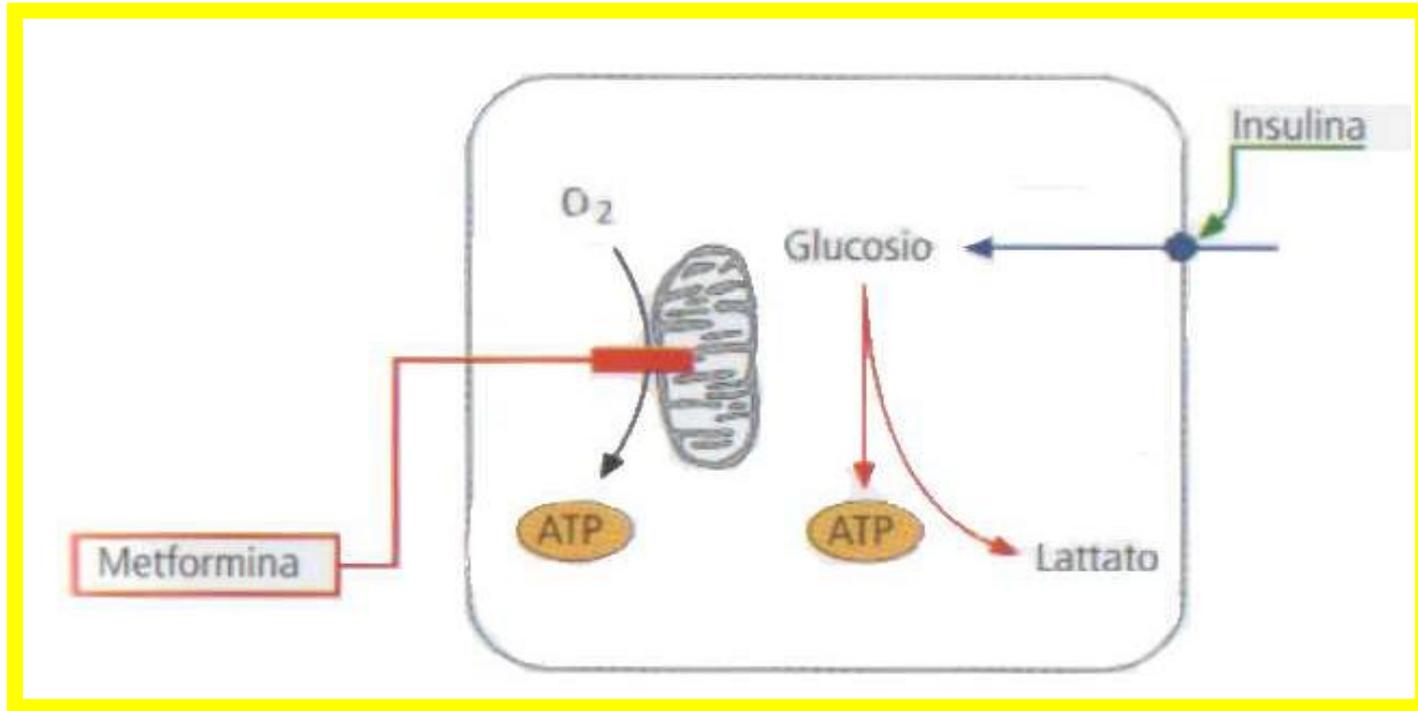
Riducono anche le concentrazioni di trigliceridi, colesterolo totale e LDL.



Metformina

- ✓ Maggiore reattività periferica all'azione dell'insulina (incremento legame recettoriale con l'insulina, amplificazione dell'effetto post-recettoriale)
- ✓ Controllo dell'assorbimento intestinale del glucosio
- ✓ Inibizione gluconeogenesi
- ✓ Ribilanciamento del metabolismo lipidico
- ✓ Azione anticoagulante e fibrinolitica

POSSIBILE MECCANISMO D'AZIONE DELLA METFORMINA



La metformina impedisce, nel ciclo dell'acido citrico, la sintesi dell'ATP. Pertanto, in condizioni di anaerobiosi, il glucosio viene maggiormente metabolizzato ad acido lattico. Si ha una aumentata utilizzazione del glucosio e quindi un diminuito fabbisogno di insulina

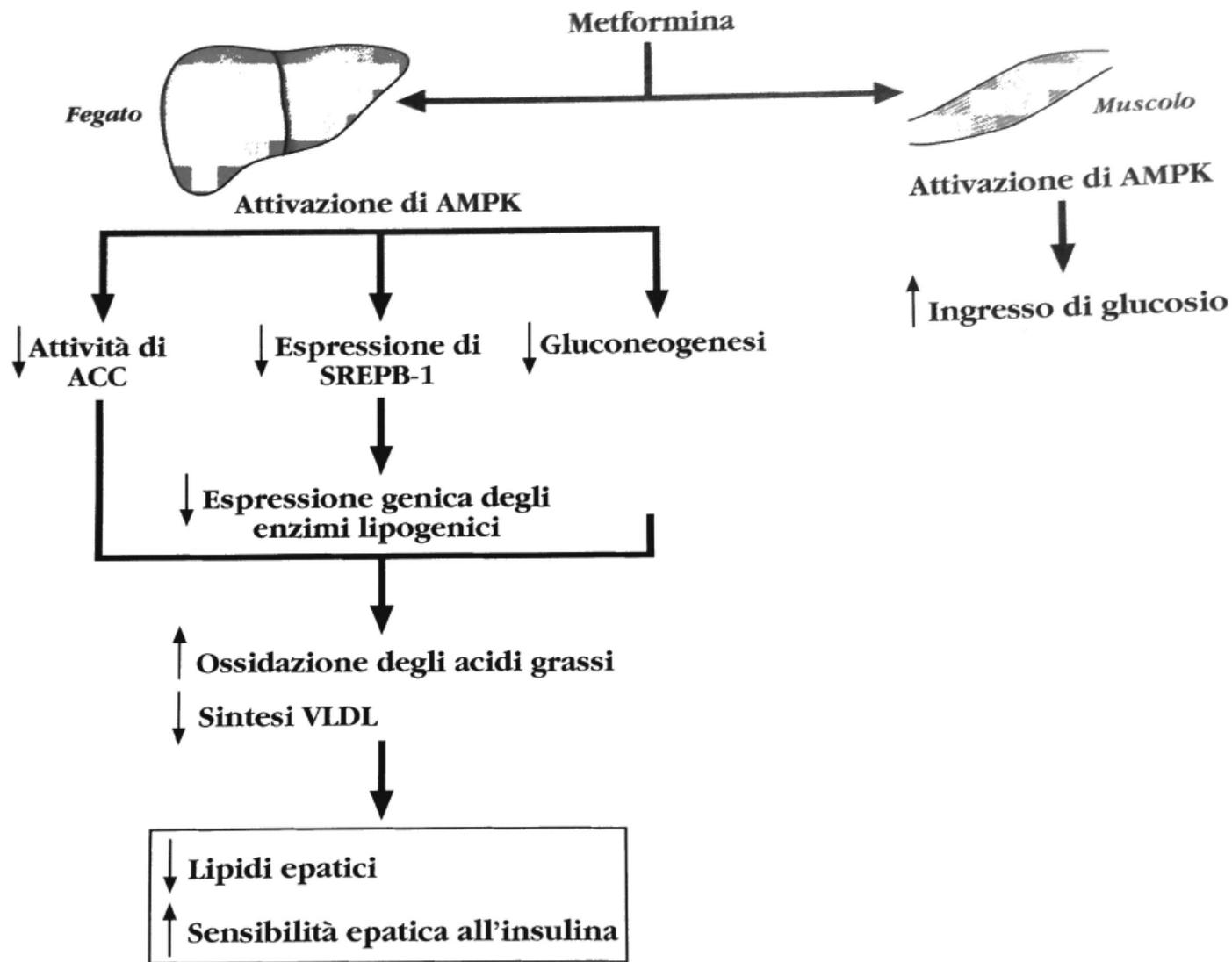


Figura 42.10. Metformina attiva AMPK a livello epatico e muscolare per migliorare il metabolismo del glucosio e dei lipidi nel diabete di tipo II. AMPK=protein-chinasi attivata dall'adenosina monofosfato ACC=acetyl-CoA carbossilasi SREBP-1=proteina 1 legante gli elementi regolatori degli steroli. Modificata da Cheng A. Y.Y. et al., CMAJ 172(2):213, 2005.

Metformina

farmacocinetica

- ✓ Emivita plasmatica di circa 2 ore
- ✓ Scarsissimo legame alle proteine plasmatiche
- ✓ Assenza di metaboliti intermedi
- ✓ Eliminazione per via renale
- ✓ Nelle feci si ritrova circa il 30% della dose somministrata per via orale (quota non assorbita)

UTILIZZAZIONE DELLA METFORMINA

INDICAZIONI

In monoterapia in soggetti con DM tipo 2, obesi, con iperglicemia a digiuno moderata, che non riescono a raggiungere il compenso glicemico con la dieta e l'esercizio.

In combinazione con sulfaniluree, qualora queste ultime non siano più in grado di ottenere un buon controllo glicemico.

In combinazione con insulina per ridurre la richiesta di insulina esogena.

CONTRO INDICAZIONI

- epatopatia medio-grave
- cardiopatia severa
- soggetti in età avanzata

ADR

Metformina

- ✓ ipoglicemia
- ✓ nausea e vomito
- ✓ dolori addominali
- ✓ perdita di peso
- ✓ latteacidosi
- ✓ danno pancreatico

INSULINO -SENSIBILIZZANTI

TIAZOLIDINEDIONI O GLITAZONI

(caratteristiche generali)

Meccanismo d'azione	Aumento della risposta all'insulina del tessuto adiposo e muscolare
Dipendente da:	Presenza di insulina (potenziamento dell'azione)
Potenza	Riduzione della HbA1c dello 0.5-1.3%
Posologia	Una volta al giorno
Effetti collaterali	Aumento di peso, edema, anemia
Rischio maggiore	Edema a rapida insorgenza in alcuni soggetti

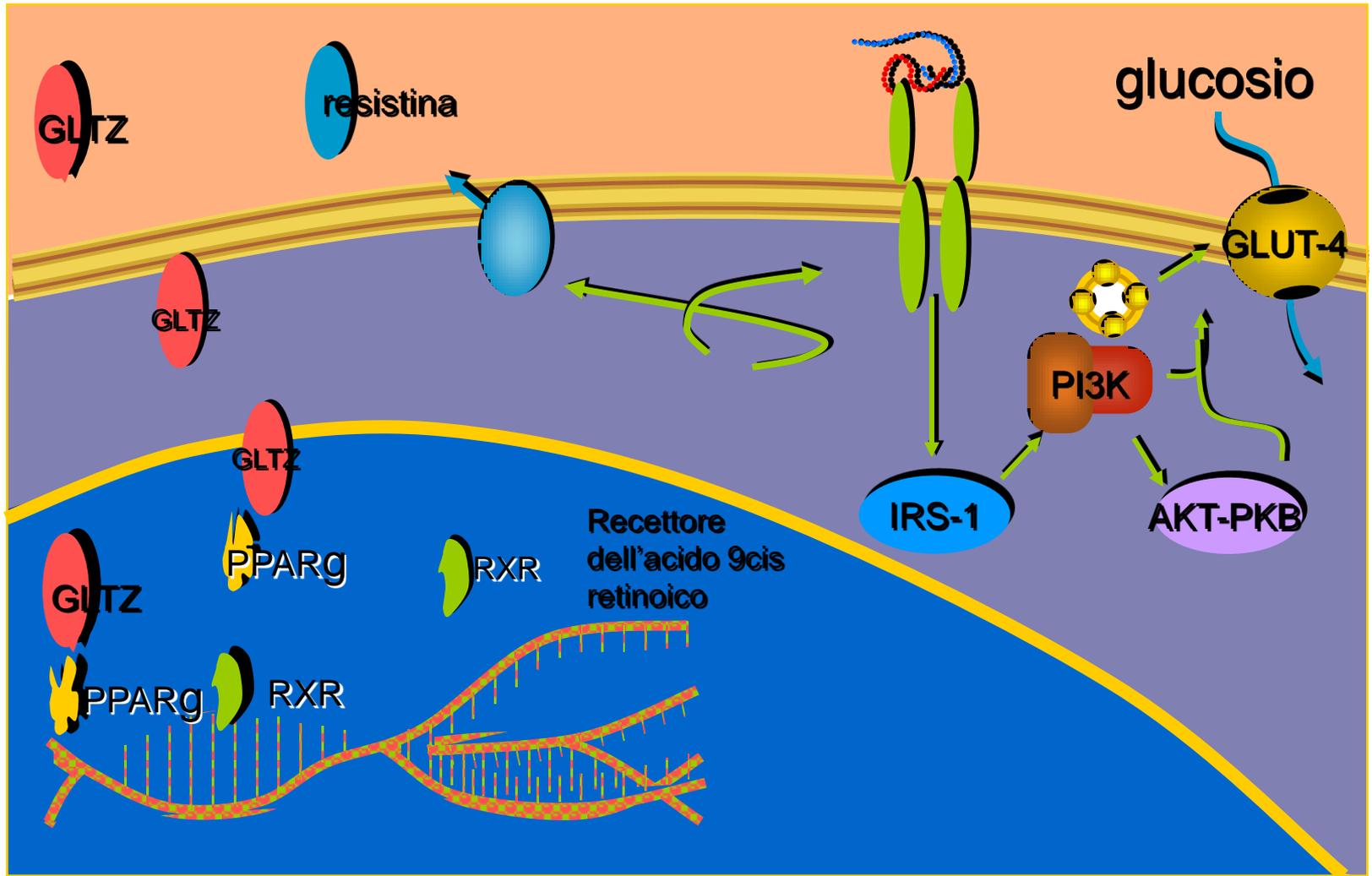
Tiazolidinedioni o glitazoni

Abbassano l'insulino-resistenza nei tessuti periferici, ma è stato descritto un effetto di riduzione sulla produzione epatica di glucosio.

Aumentano il trasporto di glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo aumentando la sintesi e la traslocazione di specifiche forme delle proteine di trasporto del glucosio.

Attivano geni regolatori del metabolismo degli acidi grassi liberi nei tessuti periferici.

MECCANISMO D'AZIONE DEI GLITAZONI



Agonisti selettivi del recettore nucleare PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*).

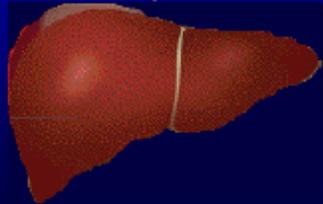
Effects of PPAR γ Agonists on Insulin Sensitivity

↓ FFA
↓ TNF α
↓ IL-6
↑ Adiponectin

↓ Insulin Resistance
↓ Hyperinsulinemia

PPAR γ Agonists

↑ Glucose uptake
↑ Lipid uptake & storage
↑ Energy expenditure
Changes in adipokine secretion



↑ FFA uptake & oxidation
↓ FFA synthesis
↓ Gluconeogenesis



↑ Glucose oxidation

Tiazolidinedioni o glitazoni

farmacocinetica

Biodisponibilità del 99%.

Emivita 3-4h.

Alto legame con le proteine plasmatiche (99.8%).

Metabolizzazione epatica.

Escrezione renale (64%), fecale (23%).

GLITAZONI

INDICAZIONI

- In monoterapia nelle fasi iniziali della malattia
- In combinazione con l'insulina per ridurre il fabbisogno
- In combinazione con metformina o sulfaniluree qualora queste non fossero in grado di mantenere il controllo metabolico o non fossero tollerate.

GLITAZONI

CONTRO INDICAZIONI

Pioglitazone e rosiglitazone non dovrebbero essere usati in pazienti a rischio di scompenso cardiaco o con scompenso cardiaco.

Inoltre, i glitazoni non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con insufficienza epatica.

ADR

Glitazoni

edema (Edema periferico nel 5-6% dei pazienti trattati)

epatotossicità

cefalea

parestesia

vomito

aumento ponderale (~3-5 Kg nei primi mesi di trattamento)

dolori addominali

emodiluizione (~ 1 g nei primi mesi di trattamento)

MODIFICATORI DELL'ASSORBIMENTO INTESTINALE

Gli inibitori della α -Glucosidasi: caratteristiche generali

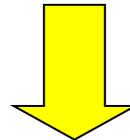
Meccanismo d'azione	Ritarda l'assorbimento intestinale di carboidrati
Dipendente da:	Iperglicemia post-prandiale
Potenza	Riduzione dell'HbA1c dello 0.5-1.0%
Posologia	Tre volte al giorno, prima di ciascun pasto
Effetti collaterali	Flatulenza, tensione addominale
Rischio maggiore	Aumento delle transaminasi (raro)

Inibitori dell' α -glucosidasi

Acarbosio Miglitolo Voglibosio

Alfa-glucosidasi, enzima presente nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale deputato alla scissione dei carboidrati complessi in monosaccaridi (unità elementari).

Ritardando la digestione dei carboidrati ritarda il passaggio del glucosio in circolo così da consentire alla β -cellula pancreatica di aumentare la secrezione insulinica con una riduzione del picco glicemico post-prandiale.



Riducono la richiesta di insulina modificandone la secrezione.

Questo effetto consente di ridurre le dosi di SU in caso di associazione

Farmacocinetica

L'assorbimento sistemico è molto basso (1%)

La proporzione della sostanza escreta nelle urine risulta di 1,7 % della dose somministrata. Il 51 % è eliminato nelle feci entro 96 ore.

La biodisponibilità è dell'1 - 2 %. Questa percentuale estremamente bassa nel sangue viene apprezzata e non influenza l'effetto terapeutico.

ACARBOSIO

INDICAZIONI

Riduzione della glicemia a digiuno di circa 25-30 mg/dl, la glicemia postprandiale di circa 40-50 mg/dl e l'HbA1c di circa 0,7-1,0% .

L'acarbosio è indicato in pazienti affetti da diabete tipo 2 di nuova diagnosi, da solo o in associazione con sulfoniluree o metformina e in particolare in pazienti la cui caratteristica clinica predominante sia l'iperglicemia postprandiale.

L'acarbosio non ha effetti sul peso corporeo.

CONTRO INDICAZIONI

L'acarbosio è controindicato in presenza di malattie infiammatorie intestinali, cirrosi o creatininemia >2 mg/dl.

ADR

ACARBOSIO

Più frequenti gastroenterici che tendono a attenuarsi con l'uso:

Meteorismo

Flatulenza

Dolore addominale

Diarrea

Acarbosio è stato associato a rari casi di epatotossicità

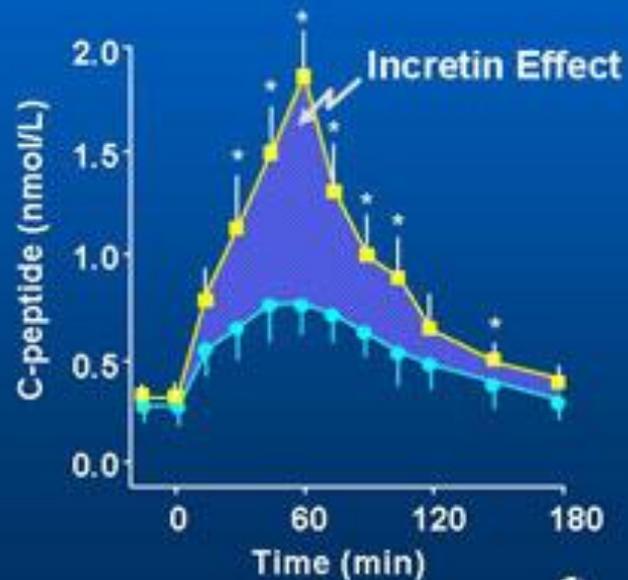
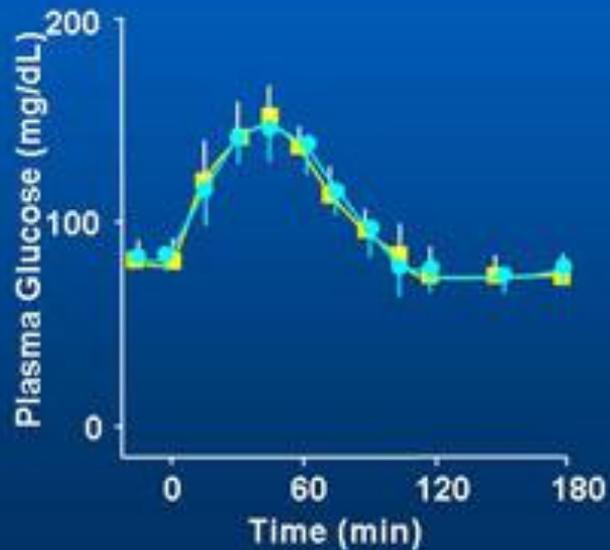
LIMITI DELLA TERAPIA CON IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Il limite maggiore degli ipoglicemizzanti orali consiste nella loro tendenza a perdere nel tempo il loro effetto dopo un periodo di trattamento più o meno lungo, fenomeno legato essenzialmente alla progressiva perdita della funzione beta-cellulare.

Nessuna delle classi farmacologiche disponibili, inoltre, produce un beneficio clinicamente rilevante in termini di protezione cardiovascolare, fatta eccezione per un moderato effetto della metformina, mentre permangono dubbi riguardo il ruolo di altri farmaci

The Incretin Effect in Healthy Subjects

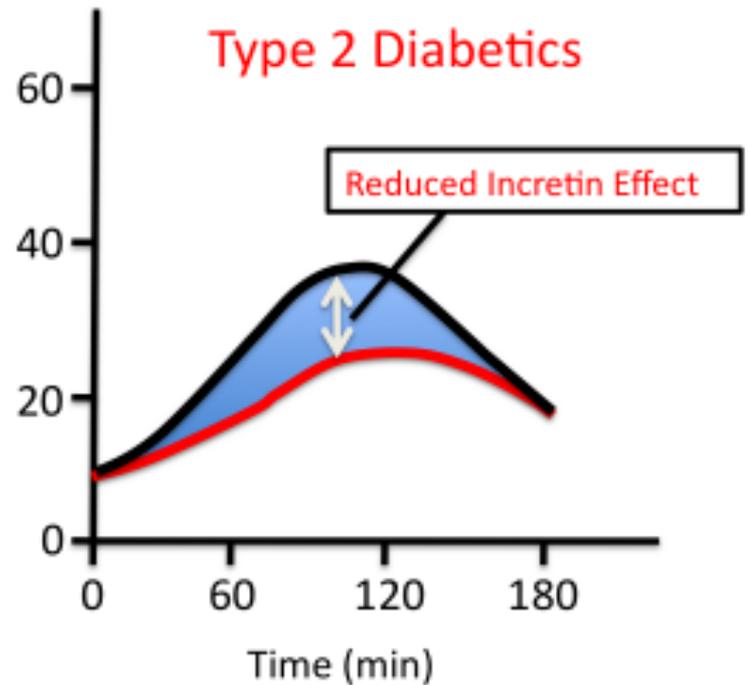
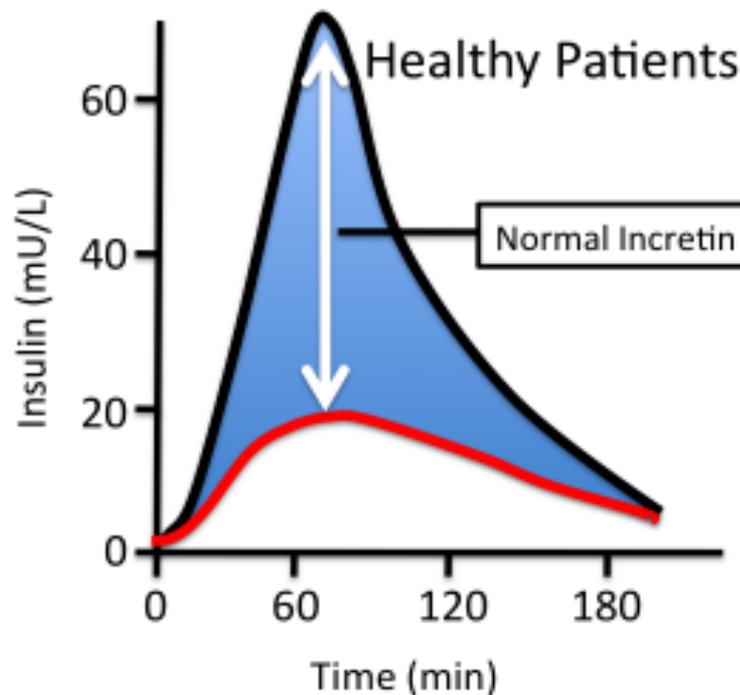
- Oral Glucose
- Intravenous (IV) Glucose



N = 6; Mean (SE); *P < 0.05

Data from Nauck MA et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-8.

Diabetes & The “Incretin Effect”



- Oral Glucose (50 g/400 ml)
- Isoglycemic IV Glucose Infusion

Nauck M et al.
Diabetologia (1986) 29:46-52

INCRETINE

Sono peptidi di origine intestinale secreti in risposta all'ingestione di un pasto che, a concentrazioni fisiologiche, stimolano la liberazione di insulina

-Glucagon-like peptide1 (GLP-1), prodotto dalle cellule L dell'ileo/colon

-Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), prodotto dalle cellule K del duodeno

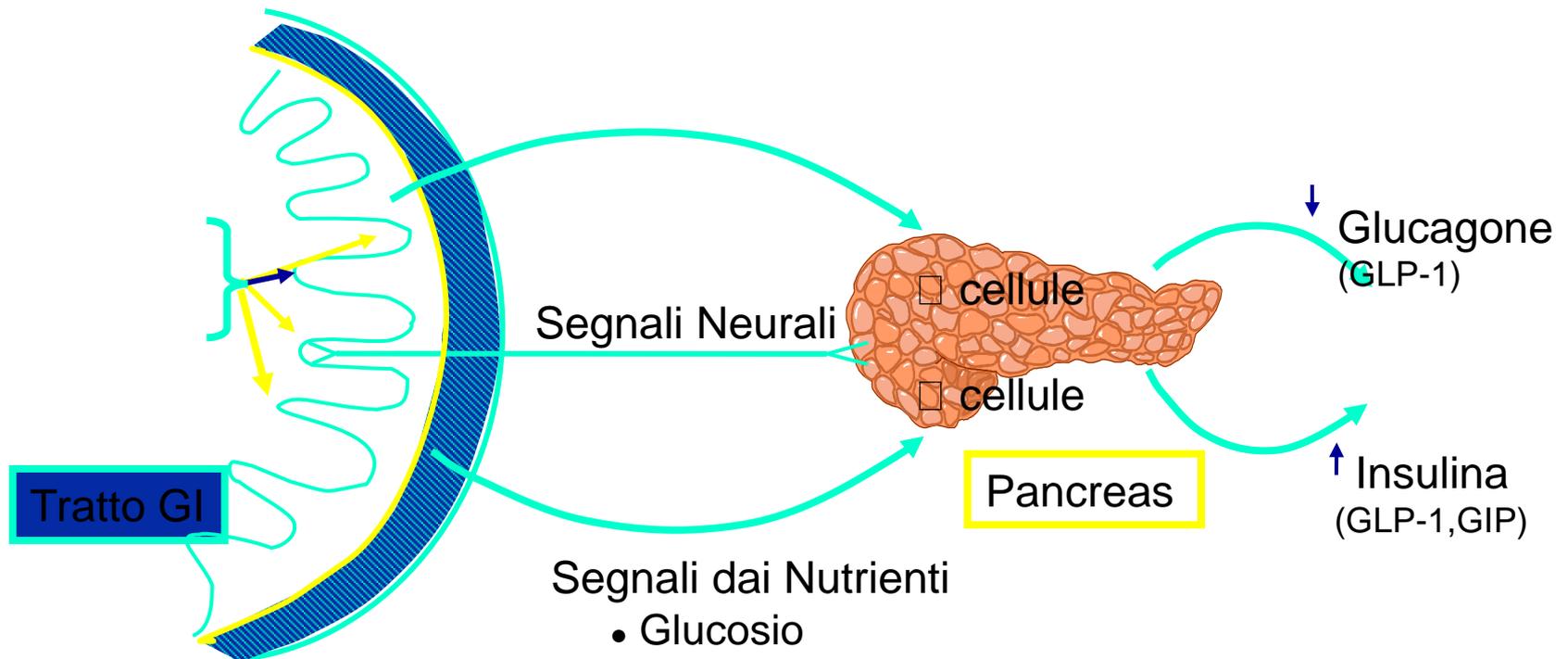
Ritardano il ricorso alla terapia insulinica ed esercitano un'azione protettiva diretta sulla β -cellula

Sono secreti dopo i pasti e agiscono:

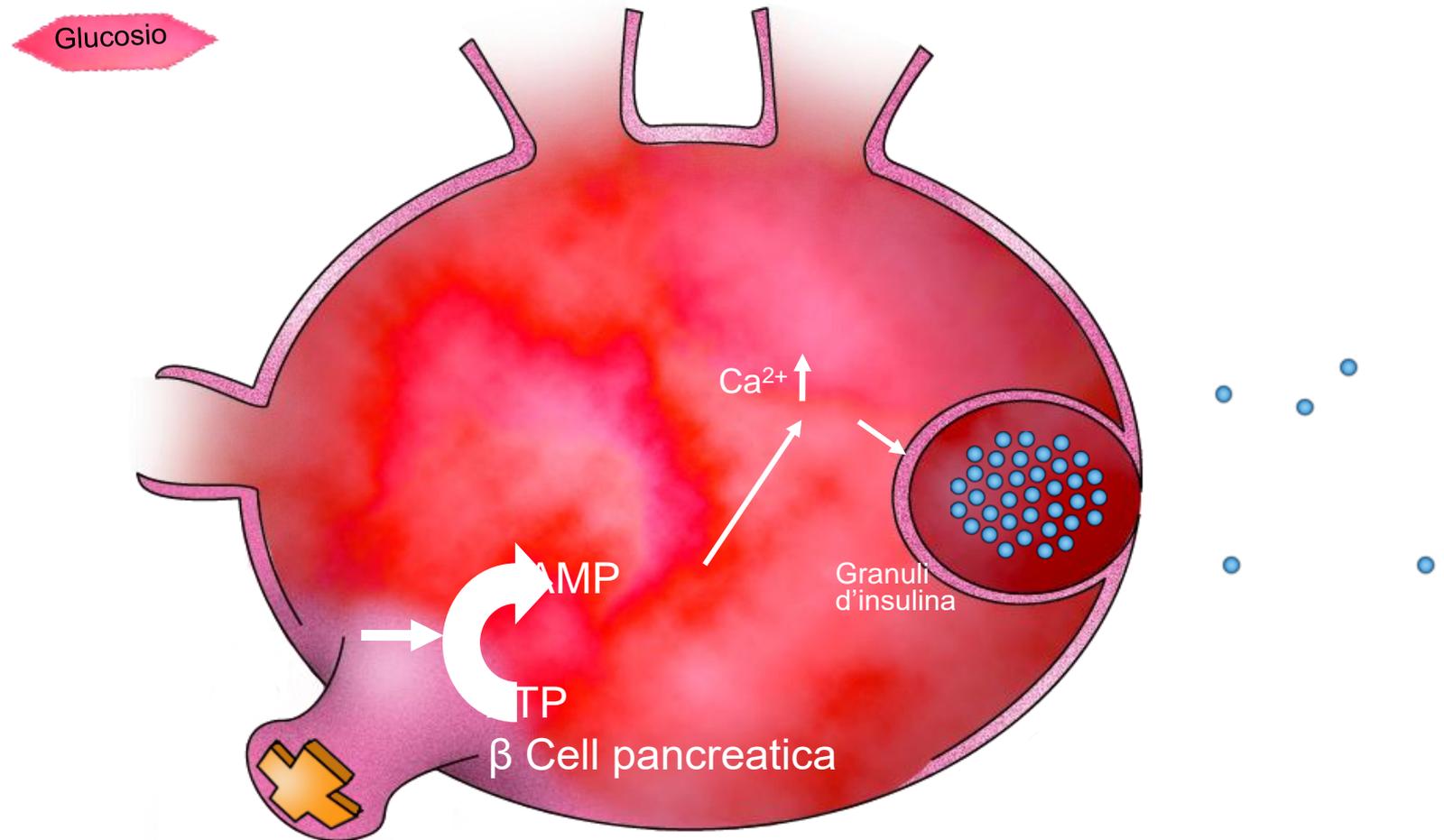
-aumentando la secrezione di insulina

-diminuendo la secrezione di glucagone

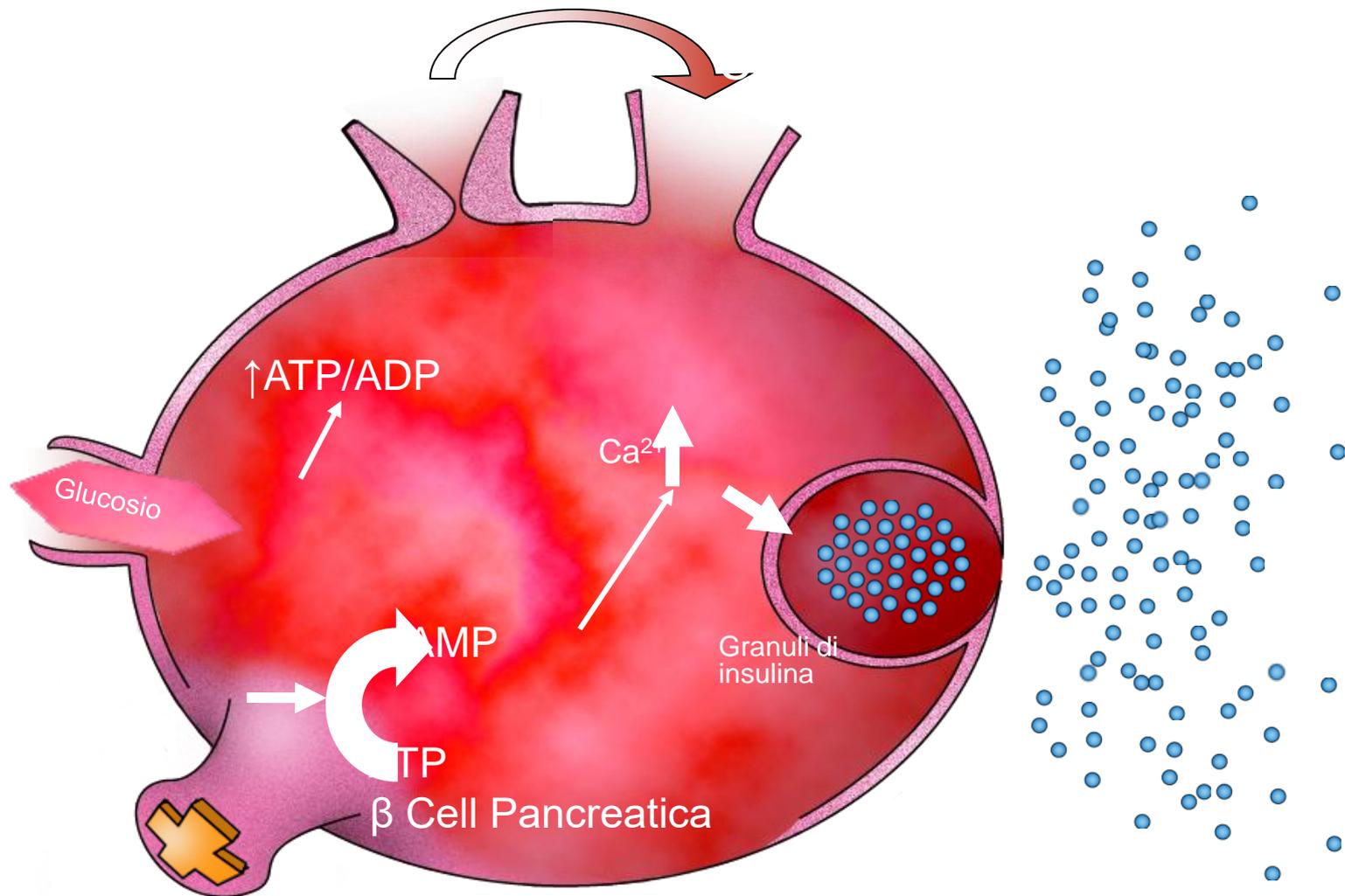
-rallentando la motilità e dunque lo svuotamento gastrico e diminuendo l'appetito.



Una quantità limitata d'insulina è rilasciata in risposta alla stimolazione del recettore del GLP-1 in assenza di glucosio



L'azione insulinotropica del GLP-1
è glucosio-dipendente



Le incretine: metabolismo

Il GIP e il GLP-1 vengono quasi immediatamente degradati (quest'ultimo ha una emivita di 1-2 min, il primo di 7 min) dalle DiPeptidyl-Peptidasi IV (DPP-4)

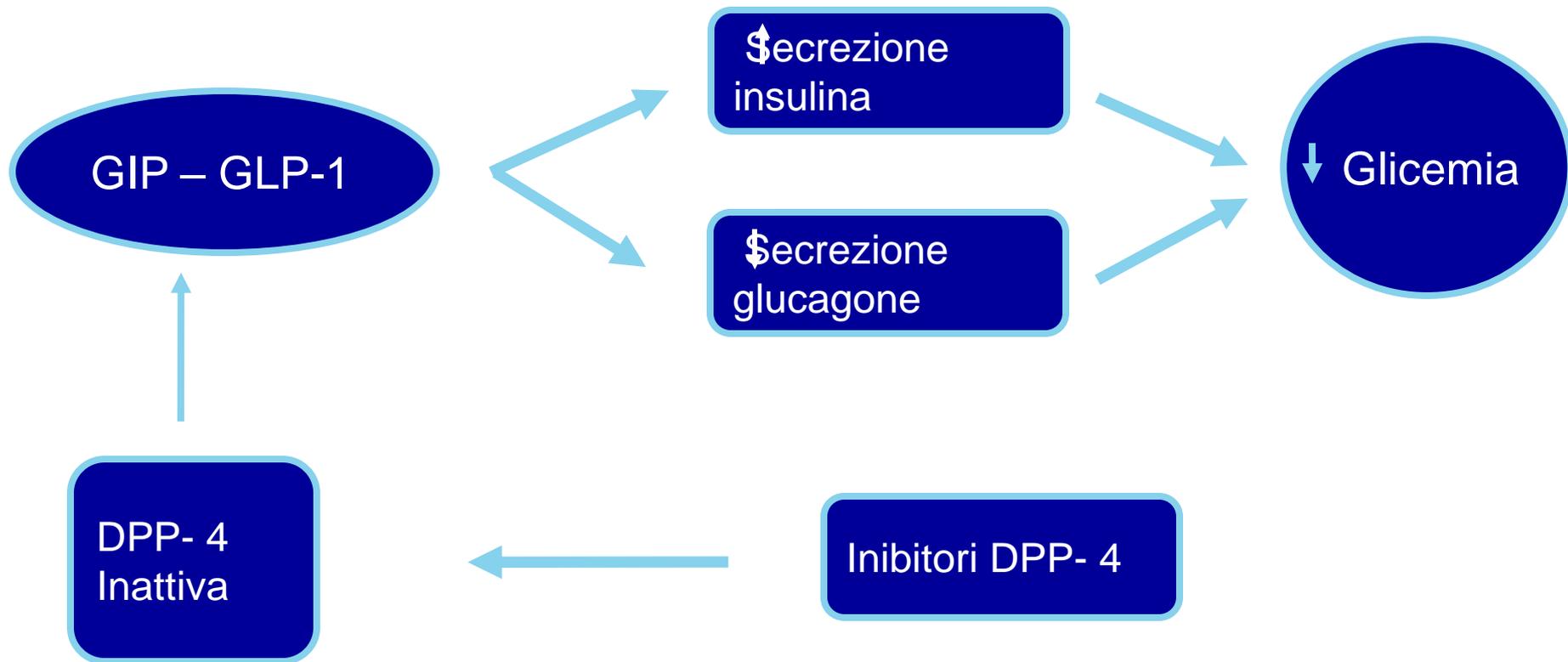
GLP-1 nel diabetico tipo 2

- Con la progressione della malattia diabetica la produzione post-prandiale di GLP-1 tende a ridursi ulteriormente
- E' quindi stato ipotizzato un ruolo terapeutico del ripristino dei livelli di GLP-1, con l'obiettivo di favorire il ripristino dell'omeostasi glucidica

I "NUOVI" IPOGLICEMIZZANTI ORALI

INIBITORI di DPP IV ("incretin enhancers")

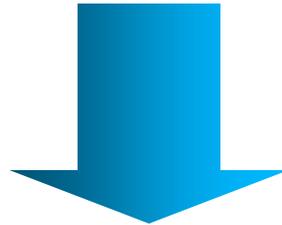
Il meccanismo d'azione è dovuto all'inibizione competitiva e reversibile del 90% dell'attività enzimatica della DPP IV per un periodo di 24 h



INIBITORI di DPP IV

Sono farmaci a basso peso molecolare, con elevata biodisponibilità per via orale

Sitagliptin

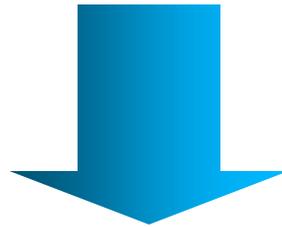


In associazione con metformina migliora il controllo glicemico quando dieta ed esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico.

La monosomministrazione giornaliera determina una potente riduzione del glucosio.

INIBITORI di DPP IV

Vildagliptin



È meglio tollerato rispetto alla Metformina, con riduzioni simili dell'emoglobina glicosilata HbA1c. Non è associato ad aumento dal basale del peso corporeo, non presenta gli effetti indesiderati gastrointestinali della Metformina, ed è in grado di ridurre la richiesta di Insulina di quasi il 50%

Farmacocinetica

Assorbimento rapido e quasi completamente dopo somministrazione orale

Eliminazione dall'emuntorio renale senza subire sostanziali modificazioni. Emivita di circa 12 ore.

Basso legame alle proteine plasmatiche (30%), limitando in tal modo le interazioni farmacologiche.

ADR

Ipoglicemia (in associazione con altri ipoglicemizzanti e agonista PPAR γ)

Cefalea

Infezione del tratto respiratorio superiore

Nasofaringite

Osteoartrite e dolore alle estremità

Nausea (in associazione con metformina)

Flatulenza ed edema periferico (in associazione con agonista PPAR γ)

Inibitori DPP-IV

PRO

Somministrazione orale

Non ↑ peso

No ipoglicemia

Scarsi effetti collaterali

CONTRO

Costo

Scarsa efficacia in casi
"gravi"

Effetto nel tempo

Sicurezza nel tempo

I “NUOVI” IPOGLICEMIZZANTI ORALI

*ANALOGHI “LONG-ACTING” DEL GLP-1
(attivatori stabili del recettore del GLP-1)*

Nuova classe di farmaci che, grazie al loro peculiare meccanismo di azione, sembrano essere in grado di soddisfare molti dei bisogni inevasi dalla terapia antidiabetica

ANALOGHI DEL GLP-1

EXENATIDE

- Exenatide (Exendin-4) è un peptide incretino mimetico di 39 aminoacidi;
 - Agonista del recettore GLP-1;
- L'effetto ipoglicemizzante è dovuto all'aumento della secrezione di insulina,
Alla soppressione dei livelli post-prandiali di glucagone e alla riduzione della velocità di svuotamento gastrico;
- Determina un significativo miglioramento del controllo glicemico ed in particolare dell'iperglicemia post-prandiale

Uso sottocutaneo;

2 volte al giorno;

Può essere combinato con sulfaniluree e/o metformina

**APPROVATO DALLA FDA NEL 2005 E DALL'EMA
NEL 2006**

Reazioni avverse

Gli effetti collaterali più comuni sono a carico dell'apparato gastrointestinale;

La pancreatite è un effetto collaterale grave ma raro

ANALOGHI DEL GLP-1

LIRAGLUTIDE

Analogo del GLP-1 umano;

Ha una durata d'azione più lunga rispetto al GLP-1 (emivita 10-14 ore);

Uso sottocutaneo-1 volta al giorno

Stimola la produzione di insulina e contemporaneamente riduce la secrezione elevata di glucagone



E' un farmaco normoglicemizzante attivo sia sulla glicemia a digiuno che su quella dopo i pasti;

Induce un ritardo nello svuotamento gastrico, con riduzione dell'appetito, del peso corporeo e della massa grassa

In una serie di trials randomizzati, l'efficacia della liraglutide è stata testata sia in monoterapia che in associazione alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, glitazonici, insulina).

**APPROVATO DALL'EMA NEL LUGLIO 2009 E DALL'FDA
NEL GENNAIO 2010**

Liraglutide

Clinical Studies of Liraglutide, a Novel, Once-Daily Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog for Improved Management of Type 2 Diabetes Mellitus

Scott R. Drab, Pharm.D.

(Pharmacotherapy 2009;29(12 Pt 2):43S-54S)

Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial

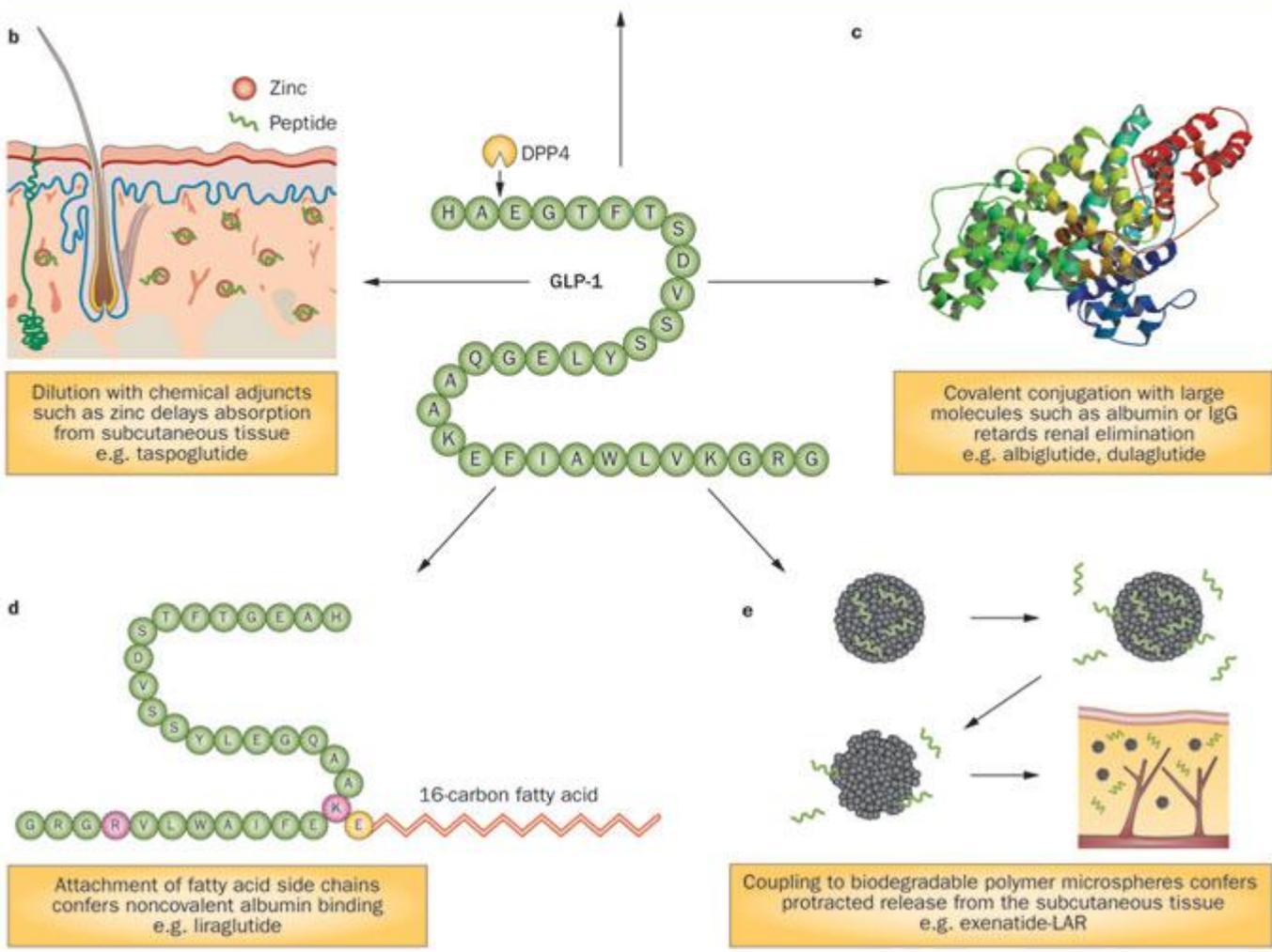
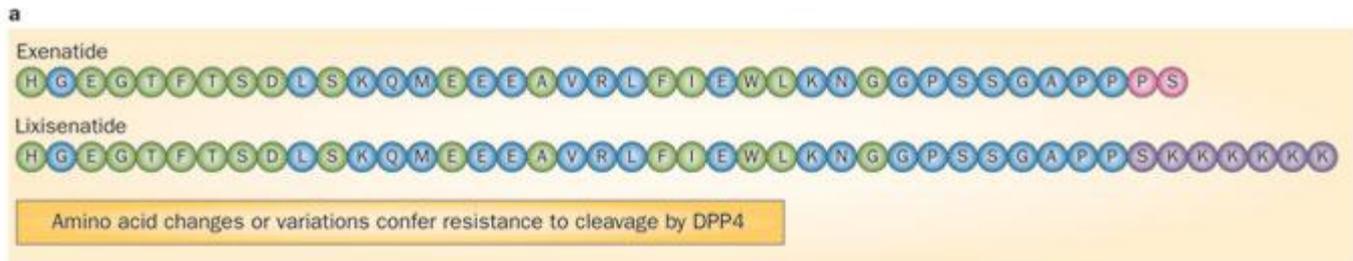


*Alan Garber, Robert Henry, Robert Ratner, Pedro A Garcia-Hernandez, Hiromi Rodriguez-Pattzi, Israel Olvera-Alvarez, Paula M Hale, Milan Zdravkovic, Bruce Bode, for the LEAD-3 (Mono) Study Group**

Lancet 2009; 373: 473-81

Liraglutide

In attesa di risultati più a lungo termine, le informazioni disponibili suggeriscono che l'effetto della liraglutide si mantenga nel tempo, contrariamente alle altre classi di farmaci, probabilmente come conseguenza di un effetto protettivo sulla beta-cellula, come suggerito da diversi studi sull'uomo.



ANALOGHI DEL GLP-1

LIXISENATIDE

Nuovo, potente e selettivo incretino mimetico che per la sua alta affinità al recettore GLP-1 può somministrarsi una volta al giorno

Migliora il valore di HbA1c;

Porta ad una miglior riduzione della glicemia post-prandiale e delle escursioni glicemiche, così come della glicemia a digiuno;

Determina una riduzione del peso in tutti i pazienti

Il farmaco è sicuro e ben tollerato;

I disturbi gastrointestinali rappresentano le reazioni avverse più comuni

IL “FUTURO” DEGLI ANALOGHI DEL GLP-1

Gli analoghi del GPL-1 sembrano presentare un profilo molto promettente che, se confermato da studi a lungo termine, pone questa classe di farmaci tra le scelte terapeutiche più importanti non solo come terapia aggiuntiva dopo fallimento secondario, ma anche nelle fasi iniziali della malattia diabetica.

