

ANTIDIABETICI

Diabete tipo I:

distruzione delle cellule beta pancreatiche (meccanismo autoimmune) è Ig anti insulina circolanti
insulino deficienza assoluta

Diabete tipo II:

prevalente insulino resistenza
deficienza parziale o difetto secretorio dell'insulina

Gestazionale: riconosciuto per la prima volta in gravidanza

CLINICA

- Iperglicemia plasmatica a digiuno
- Glicosuria (diabete mellito)

FARMACI IPOGLICEMIZZANTI

- Insulina
- Sulfaniluree
- Biguanidi
- Gliazidi
- Inibitori della alfa-glucosidasi intestinale
- Tiazolidindionici (TDZ)

INSULINA

Ormone polipeptidico sintetizzato da cellule beta del pancreas

Viene ottenuta da animali (suini o bovini) e mediante metodiche ricombinanti.

Disponibile solo per iniezione sottocute.

Tutte le preparazioni non contengono il peptide C di connessione è permette di valutare se i livelli circolanti di insulina siano derivati da somministrazione esogena o da fisiologico rilascio.

Emivita bassa (5-6 min)

Degradata nel fegato

CLASSIFICAZIONE IN BASE A DURATA D'AZIONE

La durata d'azione dipende dalla cinetica di solubilizzazione della proteina dai complessi nei quali viene inclusa (solubilizzazione + lenta) è effetto più duraturo)

- Insulina a breve o rapida durata d'azione(5-8 h):insulina complessata con Zn; somministrare 45-30 min prima del pasto
- Insuline ad azione intermedia (24h): insulina complessata con Zn e protamina (insulina Hagedorn)
- Insulina ad azione lenta (36 h): miscugli di insulina cristallina e amorfa in buffer acetato(poco solubile)

Range terapeutico: 0,2-0,5 U/Kg di peso corporeo/giorno

FARMACODINAMICA

L'insulina agisce su un recettore di membrana ad attività tirosin-chinasica intrinseca (TKR) posto su epatociti, cellula muscolare liscia e adipocita è le catene alfa e beta che formano il recettore dimerizzano dando inizio ad una cascata fosforilativa è la fosforilazione di proteine intracellulari SRI-1(insulin receptor-substrate)e varie chinasi portano a sintesi e traslocazione del GLUT4 sulla

membrana e attivazione della proteina Ras che induce sintesi proteica e di DNA è trasporto facilitato tramite GLUT4 del glucosio.

Inoltre nell'epatocita l'insulina diminuisce glicogenolisi e gluconeogenesi (conversione degli aminoacidi a glucosio)

Nell'adipocita l'insulina diminuisce la lipolisi adipocitaria favorendo l'accumulo di trigliceridi.

INDICAZIONI

Diabete tipo 1: terapia sostitutiva

Diabete tipo 2: da solo o in associazione con altri ipoglicemizzanti per ridurre iperglicemia

INTERAZIONI

Diminuiscono la secrezione di insulina dalle beta cellule:

- Ciclosporina alfa
- Diazossido (vasodilatatore liberatore di NO) e alcuni diuretici tiazinici è aprono i canali del K^+ è la membrana non si depolarizza è effetto antisecretorio
- Calcioantagonisti e beta2 agonisti è evitano ingresso di Ca^{2+} intracellulare è la membrana non si depolarizza è effetto antisecretorio

I beta 2 antagonisti potenziano il rilascio di insulina

I salicilati aumentano la sensibilità delle cellule beta al glucosio è potenziano secrezione di insulina

Contraccettivi orali e GC: diminuzione captazione del glucosio e aumento della gluconeogenesi è effetti iperglicemizzanti periferici che si oppongono a quelli dell'insulina.

SULFANILUREE (SU)

1. generazione: lunga emivita: **tolbutamide**(3 ore) e **cloropramide**(fino a 48h)

2. generazione: breve emivita, ma potenza maggiore

Glimepiride: effetti aggiuntivi:

- non provoca aumento di peso corporeo
- riduce attivazione piastrinica da ATP
- sensibilizza la cellula verso l'insulina esogena.

Glipizide: effetti aggiuntivi:

- attività diuretica
- riduce le concentrazioni plasmatiche di PAI-1 (inibitore endogeno del plasminogeno che raggiunge concentrazioni elevate nel sangue dei diabetici) è migliore fibrinolisi, con minor rischio trombotosi

Glicazide: effetti aggiuntivi:

- potere antiossidante: riduce lo stress ossidativo che caratterizza i tessuti diabetici
- diminuisce reattività piastrinica
- riduce le concentrazioni plasmatiche di PAI-1 (inibitore endogeno del plasminogeno che raggiunge concentrazioni elevate nel sangue dei diabetici) è migliore fibrinolisi, con minor rischio trombotosi
- effetti vasodilatatori per liberazione di NO è riduzione pressione sistolica
- riduzione della progressione della retinopatia diabetica

Potenti ipoglicemizzanti orali che stimolano il rilascio di insulina in cellule beta pancreatiche con funzionalità residua.

Passano lo strato lipidico della membrana delle cellule beta mediante diffusione libera e interagiscono con lo specifico recettore intracellulare per le sulfanilurea SUR1(13TM) e blocco selettivo del canale al K⁺ ATP-dipendente(2TM) e la chiusura del canale induce ingresso di Ca²⁺ intracellulare con conseguente depolarizzazione della membrana e esocitosi delle vescicole contenenti insulina

Somministrare 30 min prima del pasto

Assorbimento GI 100%

Alto legame a proteine plasmatiche (90-100%) e rischio interazioni

Metabolizzazione epatica ed escrezione renale

Le SU danno un primo effetto acuto, poi con il progredire della terapia la glicemia cala e si riduce la richiesta di insulina e diminuisce l'insulinemia e miglior controllo della glicemia

Associate spesso con insulina o altri ipoglicemizzanti(tiazolidindionici, metformina) e possibili dosaggi inferiori

REAZIONI AVVERSE DELLE SU

- Ipoglicemia(RA più grave e ricorrente) che si manifesta con tachicardia, letargia, confusione, vertigini, parestesie, convulsioni, depressione del SNC, diaforesi, coma.

L'ipoglicemia è più severa in pz con restrizione dietetica ai carboidrati, insuff. renale o epatica..

- Aumento di peso per aumento del senso di fame (non se utilizzata glimepiride)
- Ipersensibilità (febbre, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplastica, agranulocitosi, effetti GI, reazioni allergiche cutanee)
- Clorpropamide + alcool e flush
- Aumento incidenti cardiovascolari (azione delle SU su SUR2 cardiaci) e sviluppo di farmaci SUR1 selettivi
- Diminuzione flusso arti inferiori e risposta vasodilatatoria

L'ingestione acuta di alcool deprime il metabolismo delle SU

L'ingestione cronica esalta il metabolismo delle SUV (per induzione degli enzimi microsomiali)

TOLLERANZA

La progressiva diminuzione della funzionalità delle cellule beta può portare a perdita dell'effetto delle SU (tale effetto si manifesta più lentamente quando si utilizzano SU di 2° generazione)

CONTROINDICAZIONI

Gravidanza e neonati ipoglicemici

INTERAZIONI

Farmaci che riducono il metabolismo delle SU su P450 e aumento effetto ipoglicemizzante

- FANS
- Cimetidina (antiulcera)
- Ketoconazolo, fluconazolo, sulfametossazolo

Farmaci che spiazzano le SU dalle proteine plasmatiche è aumento effetto ipoglicemizzante

- salicilati
- warfarin
- antiepilettici
- antibiotici sulfamidici

Farmaci che aprono i canali del K⁺ ATP-dipendenti è riduzione effetto ipoglicemizzante

- diazossido
- alcuni diuretici tiazidici

Farmaci che interferiscono con l'assorbimento intestinale delle SU:

- colestiramina è riduce assorbimento
- antiacidi è aumentano assorbimento

Farmaci che potenziano l'azione delle SU agendo su recettori che controllano il rilascio di insulina:

- beta agonisti è riducono il rilascio di insulina e quindi l'effetto delle SU (ricorda che il beta recettore pancreatico controlla negativamente il rilascio di insulina)
- beta bloccanti è potenziano l'effetto delle SU
- alfa agonisti: come beta block
- iMAO è aumentano catecolamine circolanti è azione su alfa come agonista

Farmaci che potenziano l'effetto delle SU per sinergismo farmacologico:

- acarbiosio, insulina e altri antidiabetici orali

GLIAZIDI

REPAGLINIDE

Ipoipoglicemizzante orale attivo come insulina secretore.

Chiude il canale K⁺atp legandosi non solo al sito per le SU, ma anche ad un sito proprio.

Effetto rapido ma breve è controllo della glicemia post prandiale in pz diabetici tipo II

Alto legame farmacoproteico

Metabolismo epatico da P450

INTERAZIONI

E' spiazzato dalle proteine plasmatiche da warfarin, antiepilettici, SU e furosemide è aumento effetto ipoglicemizzante

Farmaci che inibiscono il cit P450 è aumento effetto ipoglicemizzante

Ketoconazolo e ciclosporina

Farmaci che inducono il cit P450 è riduzione effetto ipoglicemizzante

barbiturici

INIBITORI DELLA ALFA-GLUCOSIDASI INTESTINALE

ACARBOSIO

Riduce l'assorbimento di glucosio intestinale **è** riduzione glicemia post prandiale
Riduce inoltre i trigliceridi, la concentrazione di emoglobina glicata plasmatica e la resistenza periferica all'insulina **è** riduzione della progressione dei danni vascolari associati al diabete tipo II

Non assorbito (niente reazioni avverse)

INDICAZIONI

In alternativa o in aggiunta ai cambiamenti di stile di vita per ritardare lo sviluppo di diabete tipo II in pz con tolleranza glucidica compromessa.
Spesso usato in associazione con metformina o glibenclamide

BIGUANIDI

METFORMINA

Potente insulino sensibilizzante con marcate proprietà antidiabetiche
Unico tra i farmaci in uso che non induce aumento di peso **è** indicato in pz obesi
Effetti sulla glicemia:

- altera i substrati del complesso 1 della catena respiratoria mitocondriale epatica (es. glutammato) inibendo la respirazione aerobia **è** riduzione della produzione epatica di glucosio (ridotta gluconeogenesi e glicogenolisi) **è** induzione dell'espressione dei trasportatori del glucosio e utilizzo diretto del glucosio plasmatico.
- aumentata effetti periferici dell'insulina in pz insulino resistenti (va somministrata insieme ad insulina)
- riduzione diretta dell'assorbimento intestinale del glucosio
- soppressione della fame

Biodisponibilità 50-60% (assorbimento ritardato e ridotto dal cibo)

VdD molto ampio (63-279 l)

Emivita 2-6 ore

Escrezione renale

No metabolizzazione epatica e legame farmaco proteico (minori interazioni **è** solo GI)

INDICATA

In riduzione della glicemia a digiuno

CONTROINDICAZIONI

Insufficienza epatica, alcolismo e infezioni acute **è** sviluppo di acidosi lattica per aumentata produzione e diminuito metabolismo dell'ac lattico

TIAZOLIDINEDIONI (TZD) O GLITAZONICI

Ipoglicemizzanti orali ,insulino sensibilizzanti in diabetici tipo II

- **Troglitazone** (capostipite;ritirato dal commercio perché epatotossico)
- **Pioglitazone** (più usato:non dà ipoglicemia)
- **Rosiglitazone**

Legano e attivano il recettore PPARgamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptor),recettore nucleare che si comporta da fattore di trascrizione.

E' molto espresso in adipociti,cellule intestinali e macrofagi.

Ligandi endogeni: ac.grassi insaturi a lunga catena e prostanoidi.

Effetti di PPARgamma:

- aumento della trascrizione di numerosi geni adipogenetici (lipoprotein-lipasi, GLUT4, acilCoA sintetasi) **è** riduzione insulino resistenza **è** effetto ipoglicemizzante
- stimolazione di attività lipogeniche negli adipociti (con effetto collaterale:aumento di peso,ma redistribuzione sottocutanea del grasso a discapito della distribuzione viscerale più dannosa) **è** riduzione della disponibilità di ac.grassi circolanti (FFA)
- riduzione delle citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo (TNFalfa) **è** effetto anti-aterogeno

Altri effetti indiretti:

- miglioramento della dislipidemia (riduzione colesterolo LDL e aumento HDL)
- miglioramento fibrinolisi
- riduzione spessore parete carotidea
- riduzione del rischio cardiovascolare

FARMACOCINETICA

Per os biodisponibilità 99%

Forte legame farmacoproteico (99%)

Ampio VdD 17,6 l

Metabolismo epatico

Escrezione prevalentemente renale (ma non necessari aggiustamenti posologia in insuff.renale)

Può essere associato a metformina,SU o con interventi dietetici

REAZIONI AVVERSE

Ben tollerati

- significativo aumento di peso (ma a distribuzione sottocutanea)
- ritenzione di liquidi
- riduzione reversibile emoglobina,ematocrito e conta leucocitaria