

### TERAPIA NEL DIABETE

**Diabete di tipo I:** Ha bisogno di insulina quindi dobbiamo valutare quanto e come darla.

Fisiologicamente noi abbiamo una secrezione di insulina "on demand" ossia quando ne abbiamo bisogno.

Al diabetico di tipo I diamo insulina per via parentale perché attualmente non esiste una forma per via orale.

Le prime insuline furono estratte dagli animali e si davano ai diabetici tipo I per permettergli di vivere.

Nel 1987 l'insulina è stata la prima molecola sintetizzata attraverso la tecnica di RICOMBINAZIONE GENICA.

Il primo organo che l'insulina becca quando viene secreta dal pancreas è il fegato mentre quella beccata dall'insulina esterna iniettata è il cuore! Quindi l'insulina si inietta 20-30 min prima del pasto. Per ovviare a questo problema sono state inventate delle sostanze insulino-simili ad esempio la Lys-Pro insulina in cui c'è l'inversione tra i due amminoacidi che le consente di essere assorbita più velocemente e quindi si può somministrare giusto prima di iniziare a mangiare.

ALTRO PROBLEMA era quello della notte perché l'insulina dura 2 o 3 ore ma nella notte il digiuno dura 10 ore. È stata inventata l'insulina ritardata (esempio l'insulina NPY) la quale può coprire tutta la notte ma non tutte le 24 ore.

Oggi (dal 2000 in poi) un analogo dell'insulina con due molecole di arginina (cariche positive) si assorbe più lentamente perché abbassa il pH.

Il MICROINFUSORE è un piccolo aggeggio che somministra, attraverso un ago cannula, insulina rapida in modo continuo in quantità che decidiamo noi. Quando si mangia aumentiamo la velocità d'infusione per quell'ora e poi torniamo alla nostra insulina basale. Ovviamente questo meccanismo non può esistere senza il controllo della glicemia! Fino a poco fa il paziente doveva bucarsi per controllarla. Ora abbiamo il PANCREAS ARTIFICIALE: con il microinfusore collabora un apparecchietto che controlla la glicemia così che l'immissione di insulina sia regolata dalla glicemia e si prevede che in un anno possa essere regolato anche dal verso del picco d'insulina quindi verso l'alto o il basso.

Commento [CT1]:

Curiosità: il primo pancreas artificiale era grande quanto un vecchio televisore!

Poi ci sono i BIOSIMILARI.

**Diabete tipo II:** bisogna considerare 2 aspetti (insulino-resistenza e deficitaria secrezione insulinica)

Iniziamo coi farmaci e alla fine quando questi hanno fallito si dà insulina.

5 sono le classi principali di farmaci utilizzati per il diabete II:

- 1) METFORMINA: il più usato al mondo per tre motivi: costa poco, non fa ingrassare e ... (non sono riuscita a scrivere il terzo ☹).  
Potrebbero esserci effetti tipo nausea quindi vado a diminuire le dosi del farmaco
- 2) SOLFONILUREE: agiscono sulla secrezione di insulina perché porta alla chiusura dei canali del K<sup>+</sup> come il glucosio così consente il rilascio di insulina dalla beta cellula.  
È usato da 60 anni come mai è ancora così attuale? Per 2 motivi: il diabete è in continua espansione e costa poco.

- 3) GLITAZONE: Nel 2000 esistevano solo questi 3 (insulina, sulfoniluree e metformina) ora invece le case farmaceutiche hanno ideato il glitazone ( TROGLIDAZONE, ROSIGLOTAZONE e PIOGLITAZONE). Il primo non arrivò mai in Italia perché venne ritirato dal commercio perché portava insufficienza epatica. Il secondo arrivò in Italia ma nel 2007 venne ritirato dal commercio perché portava problematiche vascolari.  
Solo il terzo (PIOGLITAZIONE) è rimasto in commercio e sono dei fattori che intervengono nei meccanismi di trasduzione che intervengono nella sintesi dei lipidi. Infatti gli acidi grassi liberi aumentano l'insulino-resistenza quindi la diminuzione degli a.g. liberi migliora la situazione.
- 4) Farmaci ad attività incretino-mimetica: GLP1 è una sostanza rilasciata normalmente dal nostro organismo che aumenta la secrezione di insulina perché questa segnala alla beta cellula che stiamo mangiando quindi ne potenzia la risposta al glucosio. Dunque PRODUCE INSULINA SOLO IN CASO DI IPERGLICEMIA. Quindi è una sostanza intelligente che riesce a svincolare la secrezione di insulina da normoglicemia.  
DDP4 è l'enzima che regola GLP1 quindi potremmo agire su questo enzima per avere più GLP1 in circolo. Dal 2007 abbiamo farmaci in giro che si basano su questo meccanismo, in particolare abbiamo 2 trattamenti: compressa di inibitori di DDP4 o somministrazioni sottocutanee di GLP1 (quest' ultimo trattamento fa dimagrire e ha un effetto migliore sulla glicemia)
- 5) GLIFOZINE: Sono inibitori del co-trasporto Sodio Glucosio (inibitori di SGLUT2) che si verifica a livello renale quindi avremo glucosuria.  
Sono 3 di questa classe: DAPAGLIFOZINE, CANAGLIFOZINE, EMPAGLIFOZINE  
NB: 2 effetti collaterali della glucosuria: possibilità di sviluppo di colonie, funghi, miceti; vulvovaginite nella donna.  
Ma perché lo usiamo? Perché se lo perdiamo con le urine non va nel sangue quindi si alza la glicemia! Così si allontanano 80/100 mg/giorno di glucosio!  
NB: si ha perdita di volume plasmatico per via del sodio.  
Nel 2015 uno studio dimostra che nei diabetici il questo farmaco abbassa il rischio di scompenso cardiaco, morte e eventi cardiaci QUINDI i cardiologi stanno vedendo l'effetto di questo farmaco in soggetti con scompenso ma senza diabete!

Sbobinatura a cura di Concetta Tuccillo.

NB: QUESTI APPUNTI SONO TRATTI DALLA LEZIONE E SERVONO COME PUNTO DI BASE PER IMPOSTARE UN DISCORSO DURANTE L'ESAME MA È CHIARO CHE I SINGOLI FARMACI VANNO POI APPROFONDITI DAL LIBRO.