

DIABETE

&

IPOGLICEMIZZANTI

Diabete insipido

Diabete mellito tipo 1

Diabete mellito tipo 2

Diabete insipido

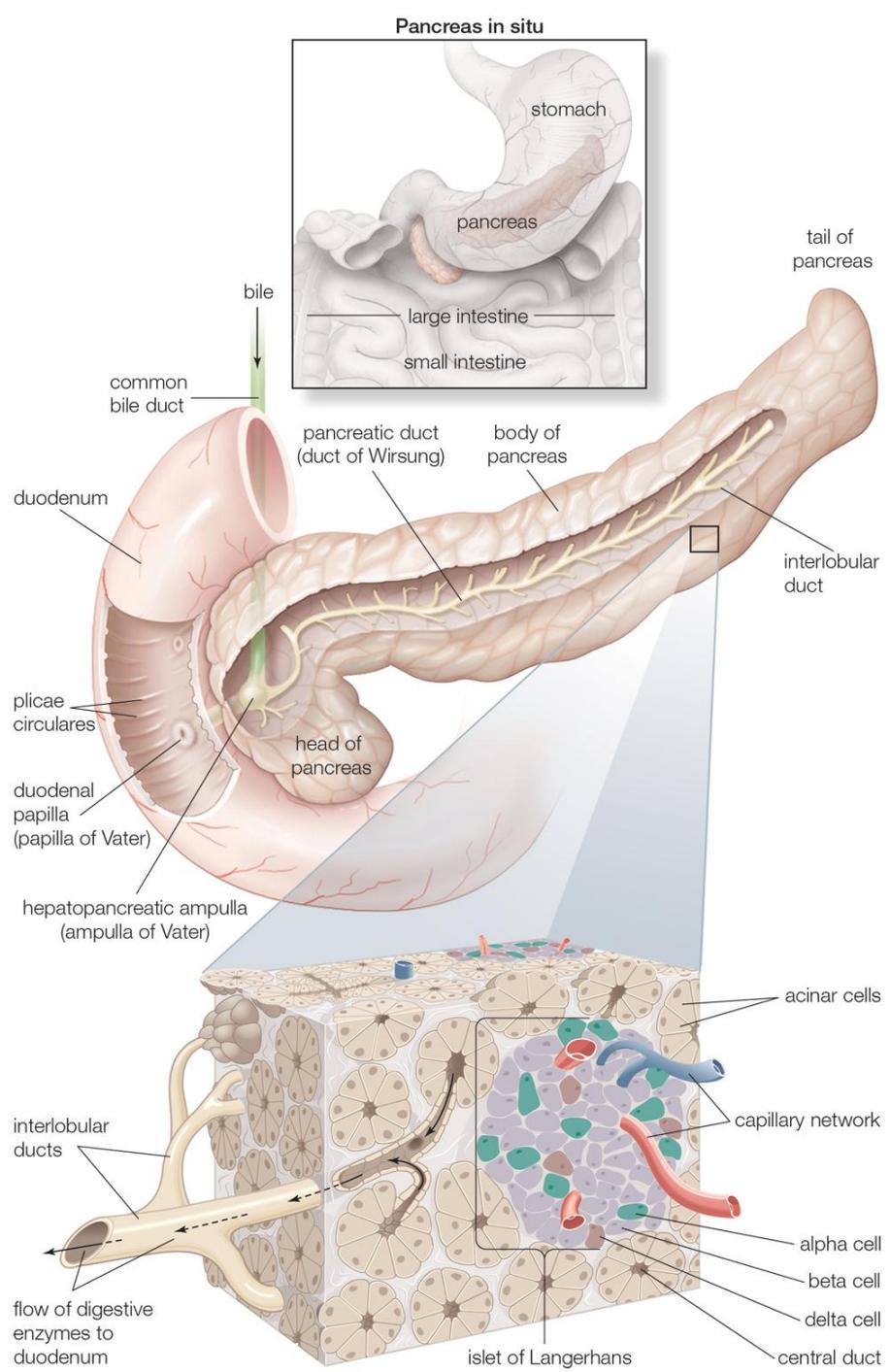
centrale

Sindrome dell'ipofisi posteriore con deficit di ADH (vasopressina): ridotto riassorbimento renale

nefrogenico

Da danni al tubulo renale con mancata risposta all'ADH circolante

Poliuria



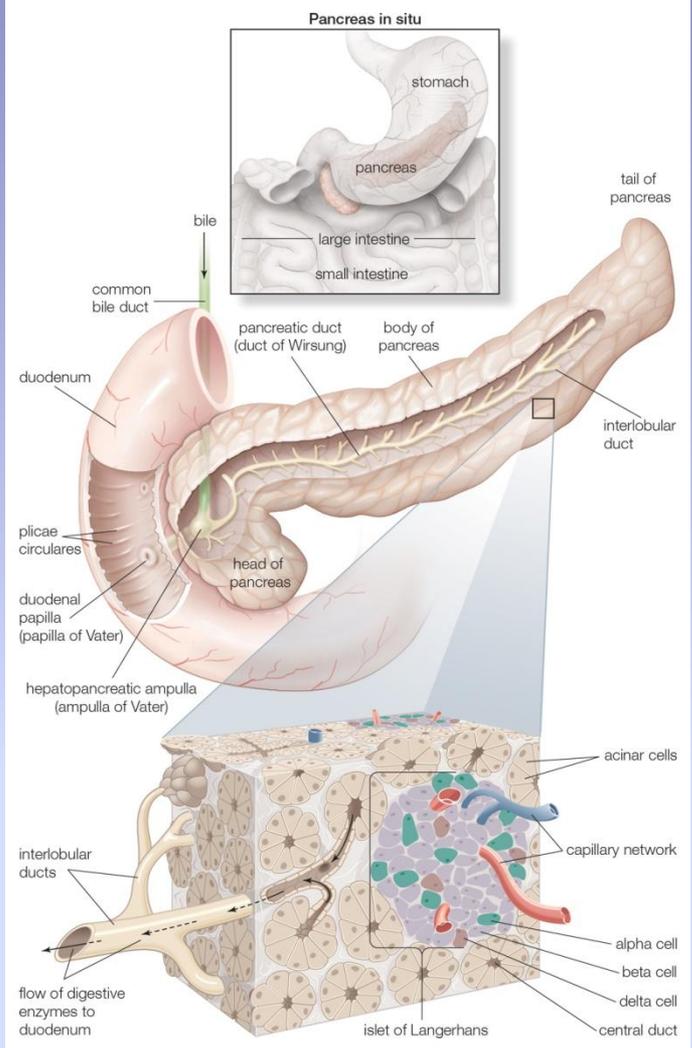
Pancreas

Cellule alfa:
glucagone

Cellule beta:
insulina

Cellule delta:
somatostatina
(inibitore)

Cellule PP:
polipetide
pancreatico

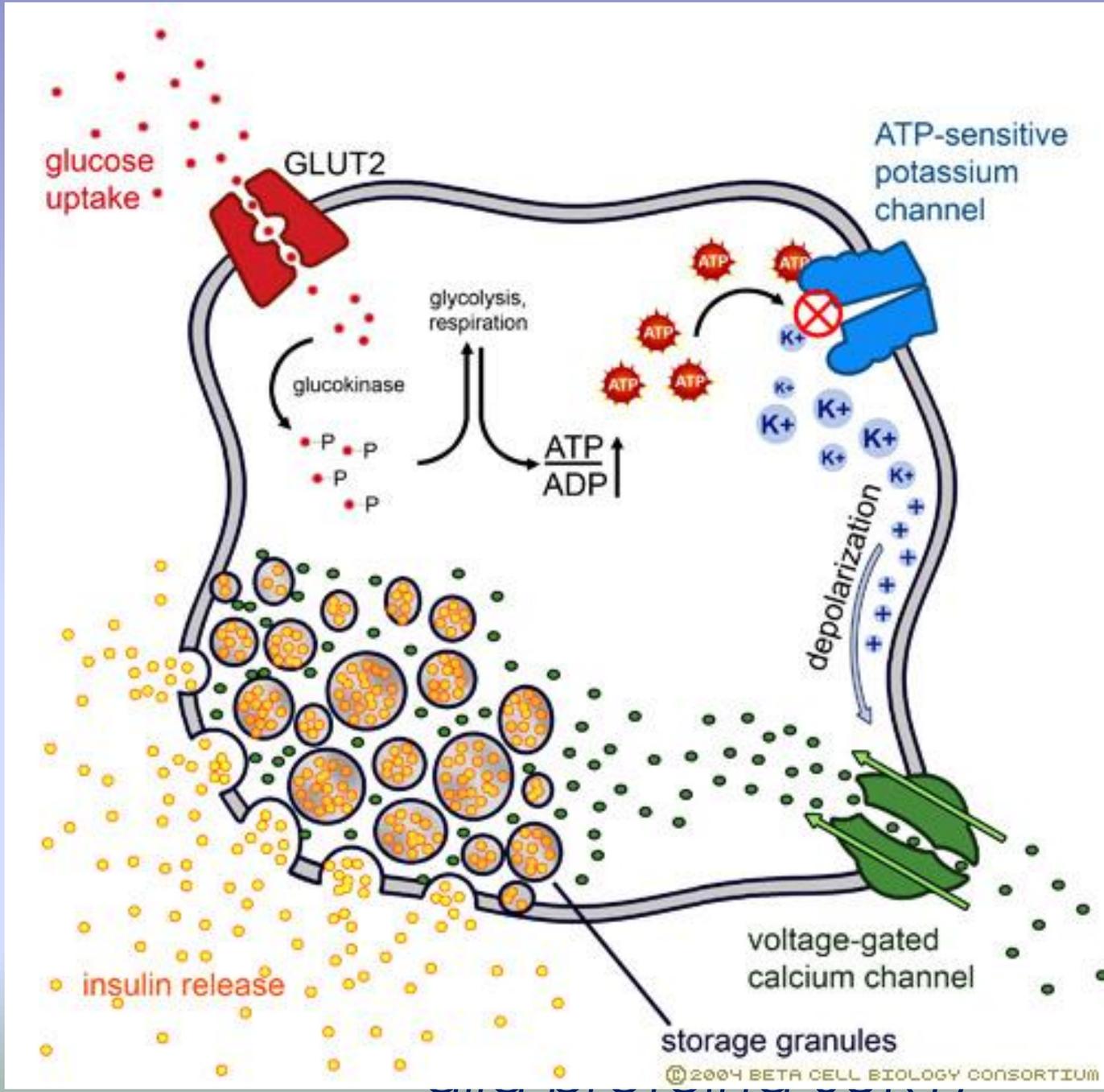


I nutrienti a livello intestinale stimolano la secrezione di incretine che stimolano il rilascio di insulina:

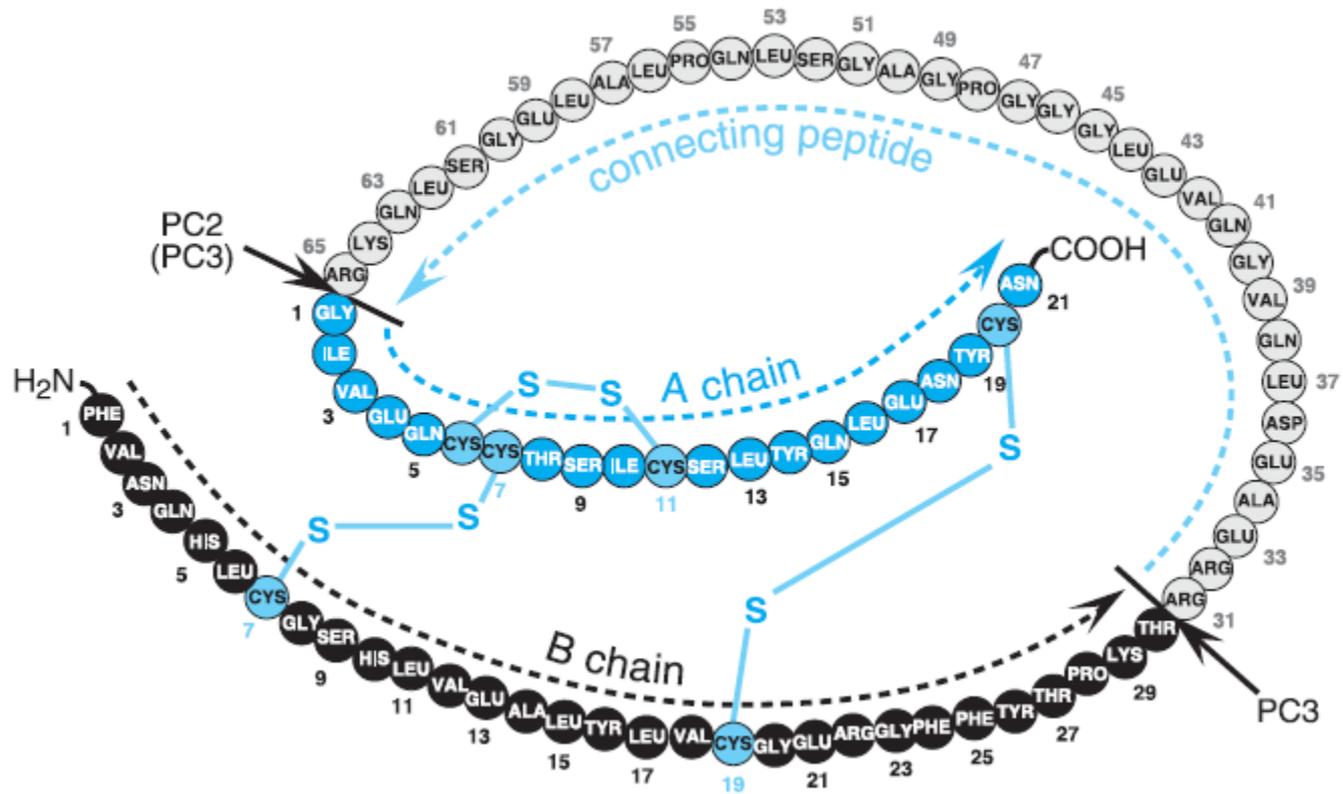
GIP glucose dependent insulinotropic peptide e **GLP-1** glucagone-like peptide

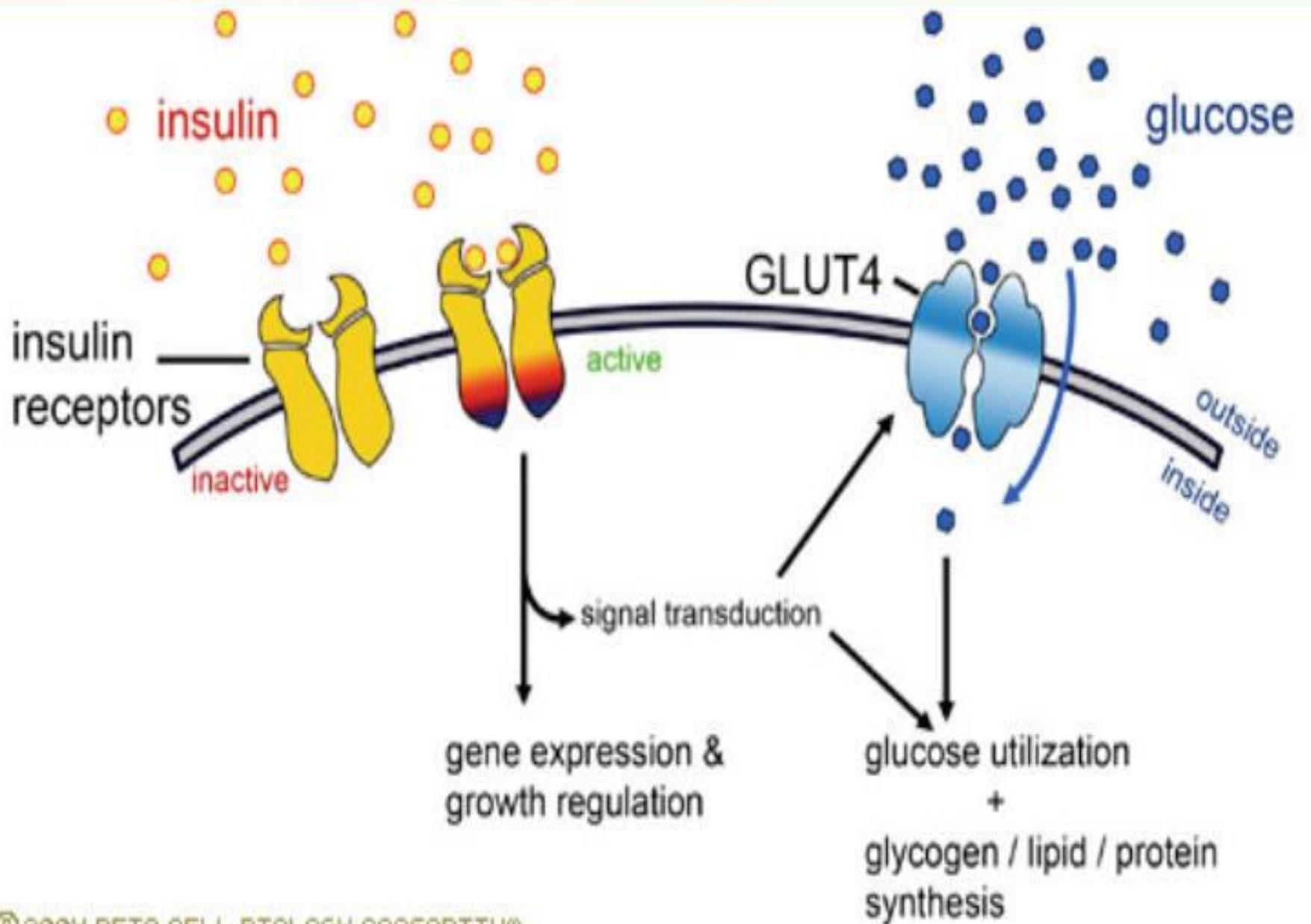
Vengono degradati da dipeptidil peptidasi -4 DPP-4

Le cellule beta possiedono un canale K_{ATP} (associato alla proteina SUR1)



nale
 di
 il
 t
)PP-4
 ono
 to





Insulina: effetti sul metabolismo glucidico

Hypoglycemic Actions of Insulin

Liver	Muscle	Adipose Tissue
Inhibits hepatic glucose production (decreases gluconeogenesis and glycogenolysis)	Stimulates glucose uptake	Stimulates glucose uptake (amount is small compared to muscle)
Stimulates hepatic glucose uptake	Inhibits flow of gluconeogenic precursors to the liver (<i>e.g.</i> , alanine, lactate, and pyruvate)	Inhibits flow of gluconeogenic precursor to liver (glycerol) and reduces energy substrate for hepatic gluconeogenesis (nonesterified fatty acids)

Insulina: effetti sul metabolismo lipidico

Riduce la concentrazione di lipidi nel siero

- stimola la lipoprotein lipasi
- stimola la sintesi di acidi grassi ma inibisce la lipolisi e aumenta l'esterificazione degli acidi a trigliceridi

Insulina: effetti sul metabolismo proteico

Aumenta la sintesi proteica

DIABETE

Diagnosi

- **Glicemia casuale > 200 mg/dL**
- **Glicemia a digiuno > 126 mg/dL**
- **Anomalo test di tolleranza orale al glucosio (> 200 mg/dL dopo un carico standard di carboidrati)**

Diabete mellito

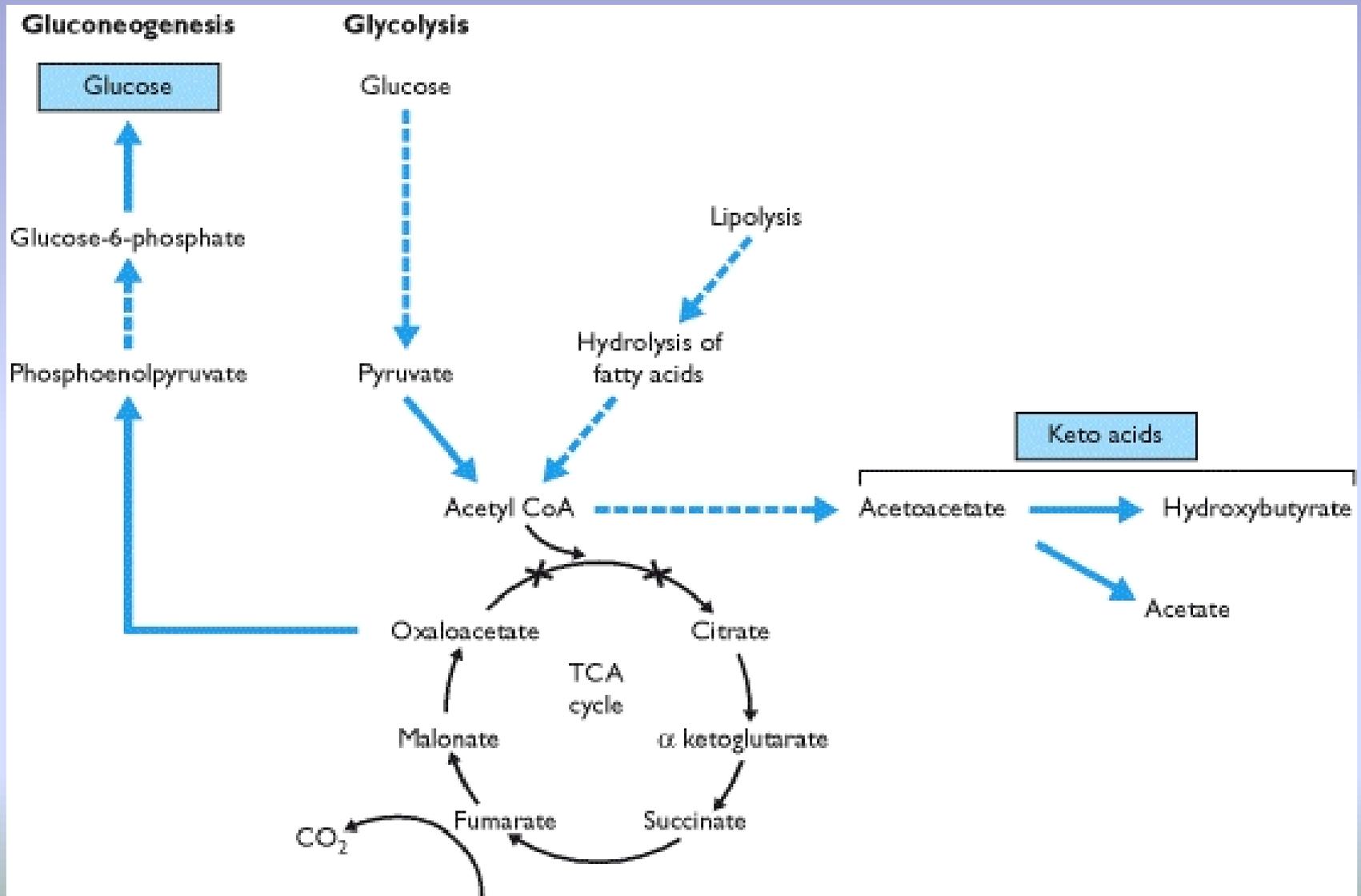
Tipo 1

(10% dei casi)

Deficit di insulina dovuto alla distruzione delle cellule beta del pancreas

Insorgenza rapida, glicosuria, poliuria, polidipsia, polifagia, astenia, riduzione di peso

Coma chetoacidosico



Coma chetoacidotico

- sintomi sono gastrointestinali, mancanza di appetito, nausea, vomito, talora dolori addominali.
- coma chetoacidotico, respiro, profondo e rapido e alito “acetone”, aspetto profondamente disidratato, con bulbi oculari infossati, labbra secche e screpolate. Questi pazienti mostrano una intensa glicosuria e la presenza di grandi quantità di corpi chetonici nelle urine e nel sangue associata a un’elevata iperglicemia **(tra i 500 e i 700 mg/dL).**

Diabete mellito

Tipo 2

(80% dei casi)

Resistenza all'azione dell'insulina e inadeguata risposta secretoria delle cellule beta

- I sintomi del diabete di tipo 2 si sviluppano gradualmente e non sono così evidenti come nel diabete di tipo 1. Sono costituiti principalmente da sensazione di stanchezza o malessere, frequente bisogno di urinare (soprattutto di notte), sete inusuale, perdita di peso, visione offuscata, infezioni frequenti e lenta guarigione delle ferite.

Coma iperosmotico: sindrome neurologica da disidratazione

- stato confusionale, cui consegue abbastanza rapidamente il coma. Possono aversi anche convulsioni o deficit motori
- complicanze:
infezioni (per lo più respiratorie), trombosi (per l'aumento della viscosità del sangue) o emorragici, pancreatite.
Gli esami di laboratorio mostrano marcata glicosuria in assenza di corpi chetonici nelle urine e glicemia estremamente elevata (di solito sopra i 1000 mg/dL)

Diabete e complicazioni a lungo termine

- Sintomi gravi e difficilmente controllabili si instaurano nei soggetti diabetici.
- In particolare:
 - Nefropatie
 - Retinopatie (portano spesso a cecità)/cataratta
 - Neuropatie
 - Malattie cardiovascolari

Queste patologie rappresentano la principale causa di morte dei soggetti diabetici.

Insulina: Cenni storici

- 1889 von Mering e Minkowski evidenziano un legame tra la funzionalità del pancreas e il diabete.
- 1909 De Mayer chiama insulina la sostanza (non ancora identificata) indispensabile per la prevenzione del diabete.
- 1921 Banting e Best preparano i primi estratti pancreatici contenenti insulina (premio Nobel per questa scoperta)

Insulina: cenni storici e struttura

- E' stata isolata in forma cristallina da Abel (1926)
- La sua struttura è stata determinata da Sanger (1950).

Insulina

- Proteina dimerica costituita di 2 catene: A (21 a.a.) e B (30 a.a.) Proviene da un precursore inattivo (proinsulina) che viene attivato ad opera di enzimi tripsinosimili.
- Cristallizza con tracce di zinco; quantità maggiori di Zn stabilizzano la molecola nei confronti di enzimi idrolitici (insulinasi). Tre dimeri si legano a formare un esamero stabilizzato dalla coordinazione con due atomi di zinco.
- Forma complessi poco solubili con proteine basiche (protamina, globine, istoni), che migliorano la stabilità.

Insulina

- Attività: stimola il catabolismo del glucosio, abbassa il tasso glicemico favorendo la sintesi di glicogeno epatico.
- Meccanismo: favorisce la permeazione del glucosio attraverso le membrane.
- Uso: cura del diabete mellito.
- Pericoli: iperdosaggio -> ipoglicemia con convulsioni.
Rare reazioni allergiche con insuline eterologhe, ormai superate con il preparato biotecnologico.

Insuline di varie specie animali

<u>Specie</u>	<u>Catena A</u>			<u>Catena B</u>
	<u>Pos. 8</u>	<u>Pos. 9</u>	<u>Pos. 10</u>	<u>Pos. 30</u>
<u>Bue</u>	<u>Ala</u>	<u>Ser</u>	<u>Val</u>	<u>Ala</u>
<u>Pecora</u>	<u>Ala</u>	<u>Gly</u>	<u>Val</u>	<u>Ala</u>
<u>Cavallo</u>	<u>Thr</u>	<u>Gly</u>	<u>Ile</u>	<u>Ala</u>
<u>Maiale</u>	<u>Thr</u>	<u>Ser</u>	<u>Ile</u>	<u>Ala</u>
<u>Coniglio</u>	<u>Thr</u>	<u>Ser</u>	<u>Ile</u>	<u>Thr</u>
<u>Uomo</u>	<u>Thr</u>	<u>Ser</u>	<u>Ile</u>	<u>Thr</u>

Relazioni struttura-attività

- La sostituzione degli NH₂ basici (mediante acetilazione, carbamilazione o metilazione) non influenza l'attività.
- La sostituzione dei gruppi acidi (acetilazione di OH fenolici o esterificazione di COOH) porta a inattivazione.
- La riduzione dei legami S-S porta a inattivazione reversibile per la possibilità di riformare il ponte disolfuro mediante ossidazione (Insuline ibride).
- Le proprietà immunologiche risiedono nella catena A.

Preparati insulinici

- Insulina ad azione rapida

Insulina regolare amorfa, bassa concentrazione di Zn.
Trattamento di emergenza: coma diabetico

- Insulina ad azione media

Insulina-Zn-Protamina, modesta concentrazione di Zn e di proteina.
Terapia antiperglicemica

- Insulina ad azione prolungata

Insulina-Zn-Protamina, alta concentrazione di Zn e di proteina.
Solubile, messa in circolo più lentamente, ha funzione ritardo.

- Limitazioni

Solo via parenterale, insulino-resistenza

Analoghi insulinici ad azione rapida

- **Insulina lispro e insulina aspart**
- Sono insuline ricombinanti.
- L'insulina **lispro** differisce da quella umana per inversione di due amminoacidi della catena B: lisina (pos.28) e prolina (pos. 29).
- L'insulina **aspart** differisce da quella umana per la sostituzione con acido aspartico della prolina in posizione 28 sulla catena B.
- Queste modifiche strutturali riducono la tendenza dell'insulina a formare aggregati polimerici di più difficile assorbimento.
- Azione molto rapida. Assorbimento immediato.
- Possono essere iniettate subito prima del pasto ed hanno una durata d'azione più breve rispetto all'insulina regolare.
- L'insulina aspart ha un inizio di azione lievemente più ritardato e una durata di azione più lunga rispetto all'insulina lispro.

Analoghi insulinici ad azione lenta

■ **INSULINA GLARGINE**

E' un insulina ricombinante.

Il nome Glargine deriva dal fatto che rispetto alla insulina nativa presenta la sostituzione della Gly 21 (catena A) con una Asn e l'addizione di due molecole di Arg nella catena B nel residuo carbossi terminale : Arg31 e Arg 32.

Queste modifiche strutturali aumentano la tendenza dell'insulina a formare aggregati polimerici ordinati di piu' difficile assorbimento.

Assorbimento relativamente rapido (2h) ed azione prolungata nel tempo (24h). La concentrazione ematica si mantiene costante per un tempo abbastanza lungo senza mai raggiungere picchi di rilievo.

Le dosi di insulina sono espresse in unità

Unità: quantità necessaria per ridurre la glicemia nel coniglio a 45 mg/dL

L'insulina umana contiene 25-30 unità/mg

Le preparazioni commerciali sono formulate in modo da fornire

100 unità/mL (3,6 mg/mL)

La somministrazione sottocutanea differisce dalla secrezione fisiologica:

- La cinetica non riproduce il rapido aumento e diminuzione della secrezione di insulina in seguito a ingestione di nutrienti
- Insulina diffonde nella circolazione periferica piuttosto che essere rilasciata nel circolo portale con perdita degli effetti diretti sui processi metabolici epatici

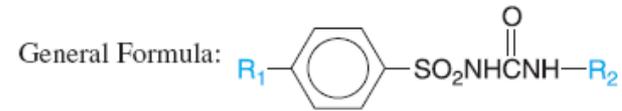
Effetti collaterali:

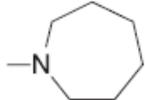
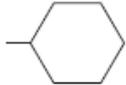
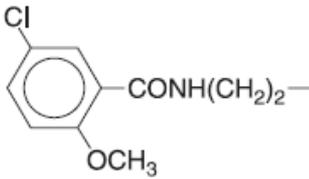
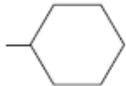
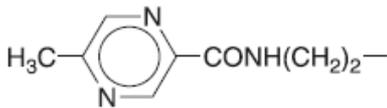
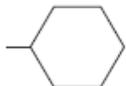
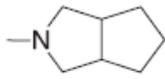
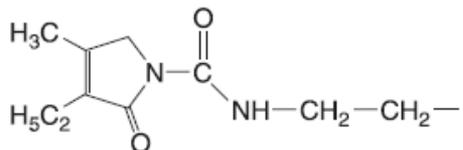
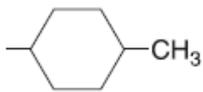
- Ipoglicemia
- Allergia e resistenza
- Lipoatrofia e lipoipertrofia
 - Edema

Ipoglicemizzanti orali

Solfoniluree

Structural Formulas of the Sulfonylureas



First-Generation Agents	R ₁	R ₂
Tolbutamide (ORINASE, others)	H ₃ C—	—C ₄ H ₉
Chlorpropamide (DIABINESE, others)	Cl—	—C ₃ H ₇
Tolazamide (TOLINASE, others)	H ₃ C—	
Acetohexamide (DYMELOR, others)	H ₃ CCO—	
Second-Generation Agents	R ₁	R ₂
Glyburide (Glibenclamide, MICRONASE, DIABETA, others)		
Glipizide (GLUCOTROL, others)		
Gliclazide (DIAMICRON, others; unavailable in the U.S.)	H ₃ C—	
Glimepiride (AMARYL)		

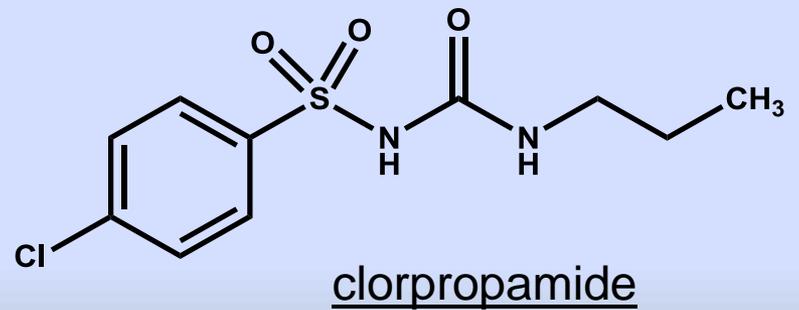
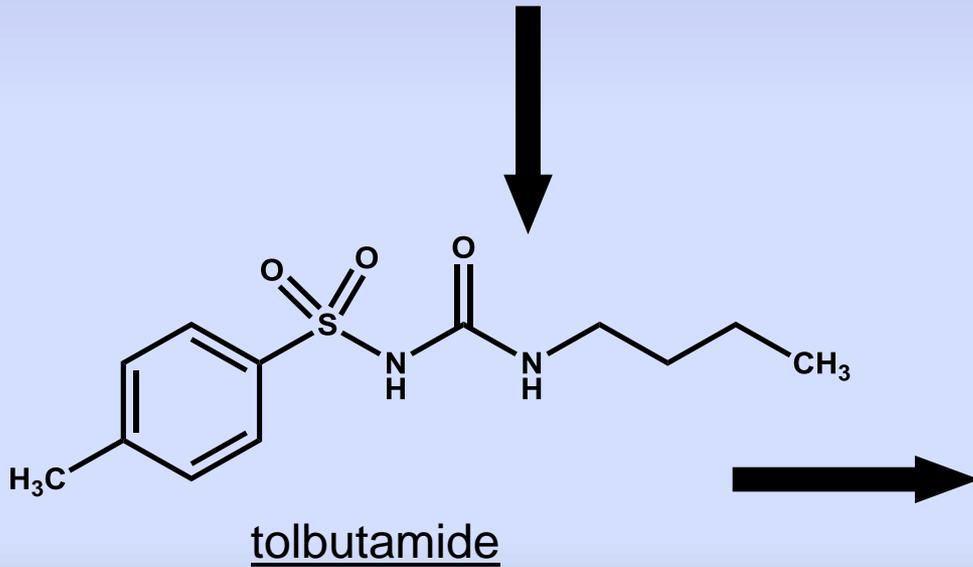
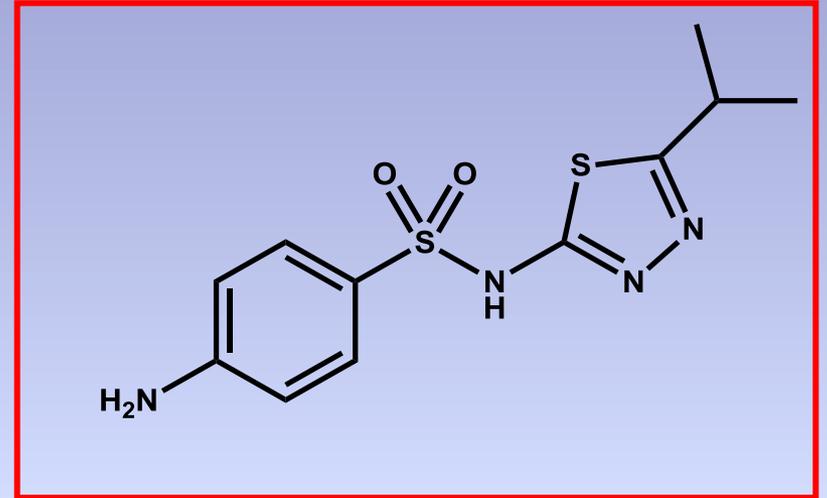
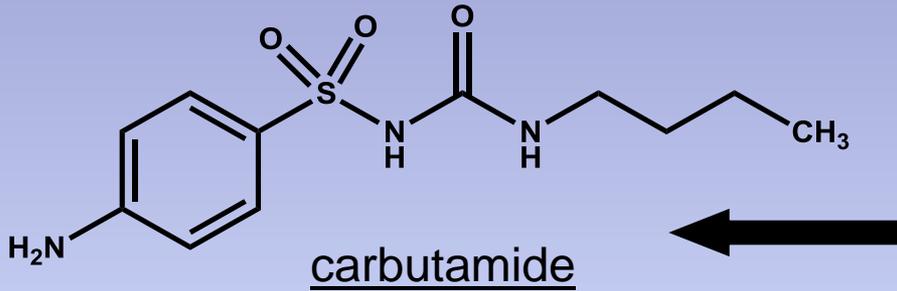
Marcel Janbon e trial con 2254 RP (1942)

- Nel trattamento della febbre tifoide tossicità letale sensibile a trattamento con glucosio i.v.
- Uno studio più approfondito suggerì l'utilizzo come antidiabetico



2254 RP

Solfoniluree: strutture



Carbutamide, tolbutamide, clorpropamide

- Carbutamide inizialmente testata come solfamidico a lunga durata
- Approvata in Europa (1954) venne respinta negli USA
- Un trial successivo (20.000 pazienti, 3000 medici) su tolbutamide (Upjohn) portò all'approvazione del composto (sintetizzato da Hoechst) anche da FDA. Il composto non ha più attività antibatterica. Viene facilmente metabolizzato.
- Poco dopo fu messa in commercio clorpropamide (Pfizer). Più stabile della precedente al metabolismo. Una sola somministrazione al giorno. Rischio di ipoglicemia negli anziani.

Solfoniluree

Meccanismo d'azione:

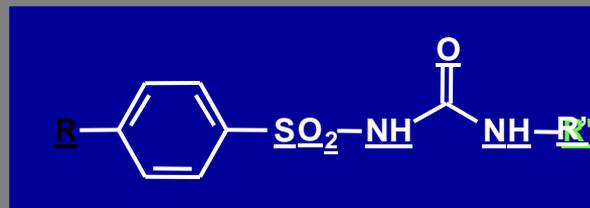
- Stimolano la secrezione di insulina.
- Proteggono l'insulina dall'azione dell'insulinasi.
- Bloccano i canali K^+ -ATP dipendenti; $> [Ca^{2+}]$

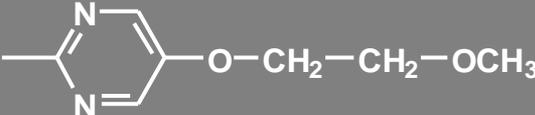
N.B. Si possono avere casi di ipoglicemia

Interazioni con altri farmaci

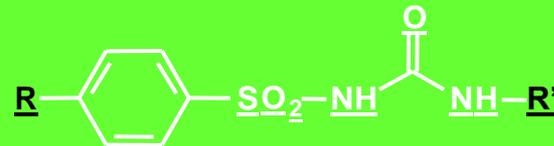
- Diuretici tiazidici
- Adrenergici
- Beta-bloccanti
- Glucocorticoidi
- ...

Solfoniluree



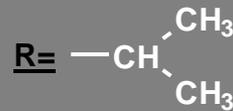
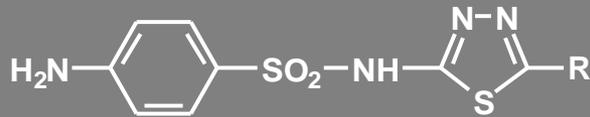
<u>R</u>	<u>R'</u>	
<u>NH₂</u> —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	<u>Carbutamide</u>
CH ₃ O—	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	<u>Anisilbutamide</u>
H—	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	<u>Fenbutamide</u>
H—		<u>Glimidina</u>
<u>CH₃</u> —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	<u>Tolbutamide</u>
<u>CH₃</u> —		<u>Tolciclamide</u>
<u>CH₃</u> —		<u>Tolazamide</u>
<u>CH₃</u> — (+ m-NH ₂)		<u>Metaesamide</u>

Solfoniluree

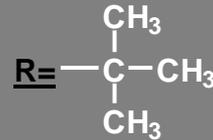


<u>R</u>	<u>R'</u>	
Cl-	$-CH_2-CH_2-CH_3$	<u>Clorpropamide</u>
CH_3-CO-		<u>Acetoesamide</u>
		<u>Glibenclamide</u>
CH_3-		<u>Glicazide</u>
CH_3-		<u>Glibornuride</u>
		<u>Gliquidone</u>
		<u>Glipizide</u>
		<u>Glimepiride</u>

Analoghi solfoniluree



Gliprotiazolo



Glibutiazolo

Sulfonylureas

- Sulfonylureas increase endogenous insulin secretion
- Efficacy
 - Decrease fasting plasma glucose 3.3-3.9 mmol/L
 - Reduce A1C by 1.0-2.0%
- Other Effects
 - Hypoglycemia
 - Weight gain
 - No specific effect on plasma lipids or blood pressure
 - Generally the least expensive class of medication
- Medications in this Class:
 - First generation : chlorpropamide , tolazamide, acetohexamide , tolbutamide
 - Second generation : glyburide , glimepiride , glipizide

Glinidi

Glinidi

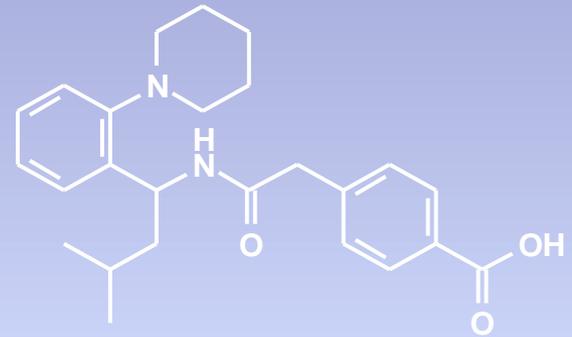
Possiedono un meccanismo d'azione simile alle solfoniluree; come queste possono produrre ipoglicemia.

Stimolano le cellule beta del pancreas a secernere più insulina, interagendo con i canali K^+ ATP sensibili.

Si possono usare in monoterapia o in associazione con metformina.

La nateglinide ha un onset più rapido e una più breve durata di azione

■ REPAGLINIDE



■ NATEGLINIDE



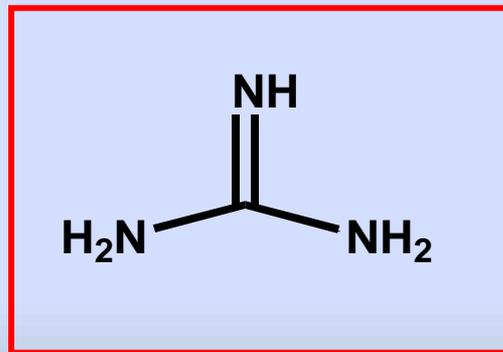
Meglitinides

- stimulate insulin secretion (rapidly and for a short duration) in the presence of glucose.
- Efficacy
 - ↓ peak postprandial glucose
 - ↓ plasma glucose 3.3-3.9 mmol/L
 - ↓ HbA1C 1.0-2.0%
- Other Effects
 - Hypoglycemia (may be less than with sulfonylureas if patient has a variable eating schedule)
 - Weight gain
 - No significant effect on plasma lipid levels
 - Safe at higher levels of serum Cr than sulfonylureas
- Medications in this Class: repaglinide , nateglinide

Biguanidi

C.K. Watanabe e guanidina

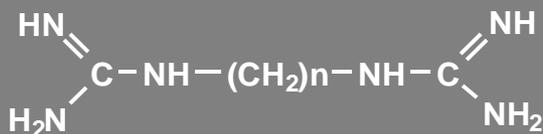
- La rimozione della ghiandola paratiroidea provoca una abnorme produzione di guanidina.
- La guanidina viene ritenuta l'agente che causa l'abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue in seguito a paratiroidectomia.
- La somministrazione di guanidina si rivela efficace ma molto tossica.



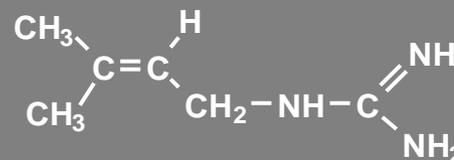
Derivati della guanidina. Biguanidi

Meccanismo d'azione principale:

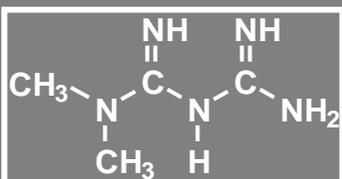
- Promuovono l'utilizzazione periferica degli zuccheri. *Possono dare acidosi lattica*



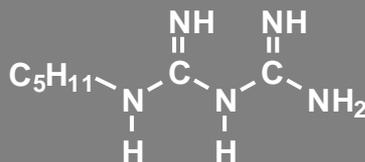
n = 10: Sintalina A; n = 12: Sintalina B



Galegina (naturale)

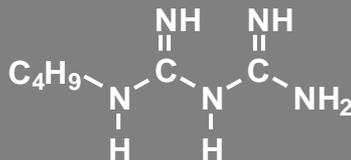


Metformina

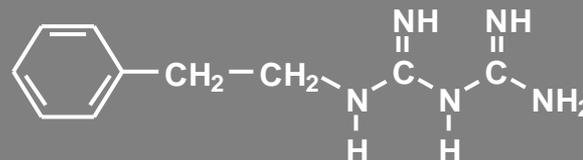


Amilbiguanide

1957



Buformina



Fenformina

Metformina: antiiperglicemizzante

Il meccanismo d'azione non coinvolge la stimolazione della secrezione di insulina

Relativamente basso il rischio di ipoglicemia

Diminuisce la glucoegenesi epatica e favorisce

l'utilizzo di glucosio periferico (incrementa azione

insulina nel tessuto adiposo e lipidico) azioni

mediate in parte da attivazione AMP kinasi

Effetti collaterali a livello gastrointestinale

Biguanides

- Biguanides ↓ hepatic glucose production and increase insulin-mediated peripheral glucose uptake.
- Efficacy
 - Decrease fasting plasma glucose 60-70 mg/dl (3.3-3.9 mmol/L)
 - Reduce A1C 1.0-2.0%
- Other Effects
 - Diarrhea and abdominal discomfort
 - Lactic acidosis if improperly prescribed
 - Cause small decrease in LDL cholesterol level and triglycerides
 - No specific effect on blood pressure
 - No weight gain, with possible modest weight loss
 - Contraindicated in patients with impaired renal function
 - Medications in this Class: metformin (Glucophage), metformin hydrochloride extended release (Glucophage XR)

Solfoniluree e biguanidi

Solfoniluree

- a) stimolano il rilascio di insulina
- b) inibiscono la insulinasasi

Biguanidi

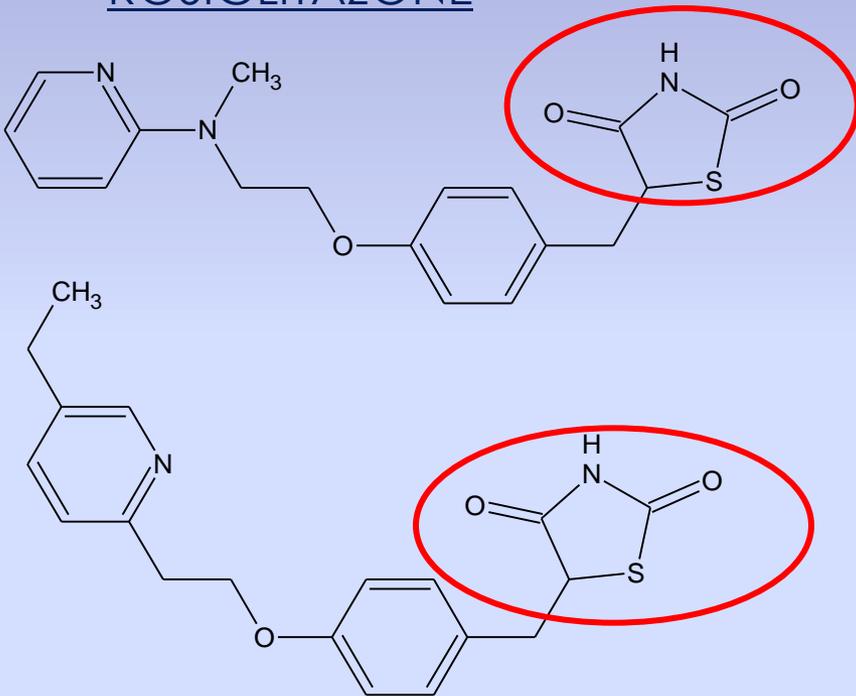
- a) inibiscono la fosforilazione ossidativa
- b) inibiscono la neoglucogenesi
- c) aumentano la sensibilità tissutale all'insulina
- d) aumentano l'utilizzazione periferica del glucosio

Tiazolidindioni

Glitazoni

- Attivano il recettore nucleare PPAR γ (Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor γ) ripristinando la sensibilità dei recettori dell'insulina. < gluconeogenesi e > captazione di glucosio. Utilizzati nel NIDDM.

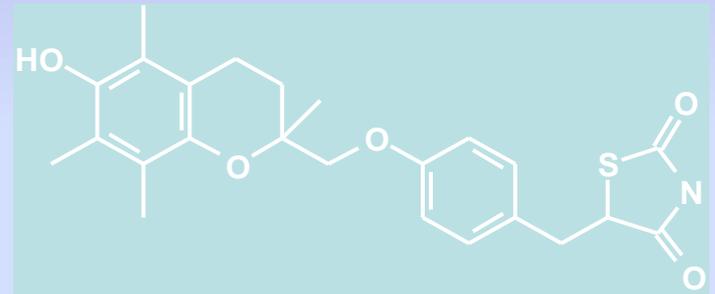
■ ROSIGLITAZONE



■ PIOGLITAZONE

- TROGLITAZONE (ritirato nel 2000)

Epatotossico (epatite fulminante)



ROSI- E PIO-GLITAZONE
hanno una epatotossicità trascurabile

N.B. Sono derivati tiazolidindionici. Sono nati dallo sviluppo del clofibrato, agente ipocolesterolemizzante.

Thiazolidinediones

- ↓ insulin resistance by making muscle and adipose cells more sensitive to insulin. They also suppress hepatic glucose production.
- Efficacy
 - ↓ fasting plasma glucose ~1.9-2.2 mmol/L
 - Reduce A1C ~0.5-1.0%
 - 6 weeks for maximum effect
- Other Effects
 - Weight gain, oedema
 - Hypoglycemia (if taken with insulin or agents that stimulate insulin release)
 - Contraindicated in patients with abnormal LFT or CHF
 - Improves HDL cholesterol and plasma triglycerides; usually LDL neutral
- Medications in this Class: pioglitazone (Actos), rosiglitazone (Avandia), [troglitazone (Rezulin) - taken off market due to liver toxicity]

Major Classes of Medications

sensitize the
body to insulin
+/- control
hepatic glucose
production



Thiazolidinediones
Biguanides

stimulate the
pancreas to
release more
insulin



Sulfonylureas
Meglitinides

slow the
absorption of
starches

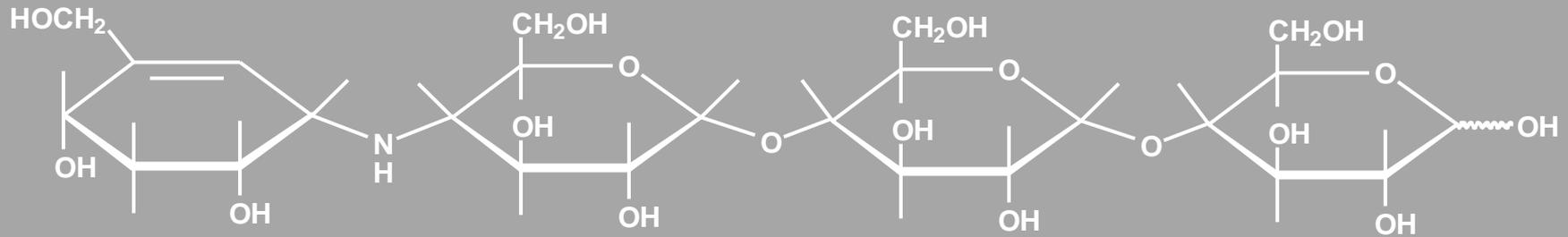


Alpha-glucosidase
inhibitors

Alpha-glucosidase Inhibitors

- Alpha-glucosidase inhibitors block the enzymes that digest starches in the small intestine
- Efficacy
 - ↓ peak postprandial glucose 2.2-2.8 mmol/L
 - ↓ fasting plasma glucose 1.4-1.7 mmol/L
 - Decrease A1C 0.5-1.0%
- Other Effects
 - Flatulence or abdominal discomfort
 - No specific effect on lipids or blood pressure
 - No weight gain
 - Contraindicated in patients with inflammatory bowel disease or cirrhosis
- Medications in this Class: acarbose , miglitol

Acarbose (Diabete di tipo 2)



Sostanza naturale di origine microbica. Isolata nel 1975. Sintetizzata nel 1988.

Somministrata per os non viene assorbita.

Inibisce l'amilasi pancreatica e la α -glucosidasi.

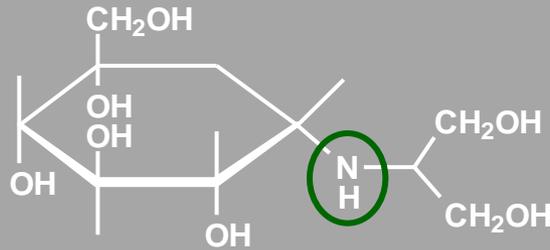
Ritarda l'idrolisi di amido e di disaccaridi, l'assorbimento del glucosio e di altri zuccheri

Presenta tossicità epatica.

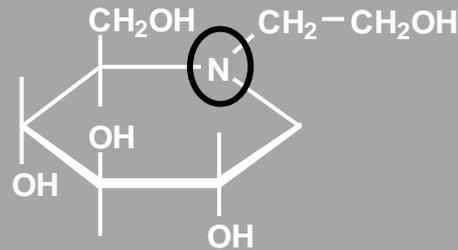
Può essere utilizzato da solo o in associazione con altri ipoglicemizzanti

Ipoglicemizzanti orali

■ VOGLIBOSE



■ MIGLITOLO



Sono derivati semisintetici di natura basica . Sono attivi per os. Presentano la stessa azione (rallentata idrolisi di zuccheri e polisaccaridi) e lo stesso meccanismo di Acarbose (inibizione della α -glucosidasi).

Vengono assorbiti parzialmente ed eliminati nelle urine inalterati.

Mostrano maggiore potenza, minori effetti collaterali e minore epatotossicità.

Altri possibili approcci

Altri possibili approcci

- Incretin hormones play an important role in normal and pathological blood glucose homeostasis.
- *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1), the most potent insulinotropic hormone known, is a gut hormone released from L-cells in the small intestine in response to meal ingestion.
- It enhances the glucose-dependent secretion of insulin from pancreatic beta-cells and inhibits glucagons secretion.
- However, it is not orally active and its action is rapidly terminated by the *N*-terminal cleavage, which results in a very short half-life (<3 min). All this severely compromises the therapeutic use of GLP-1.

Altri possibili approcci

- The role of *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV, EC 3.4.14.5) in the inactivation of glucagons-like peptide-1 is well-established.
- Therefore DPP-IV inhibitors are investigated as new therapeutic agents for the treatment of Type 2 diabetes.
- DPP-IV is a highly specific serine protease that cleaves N-terminal dipeptides from polypeptides with L-proline or L-alanine at the penultimate position.

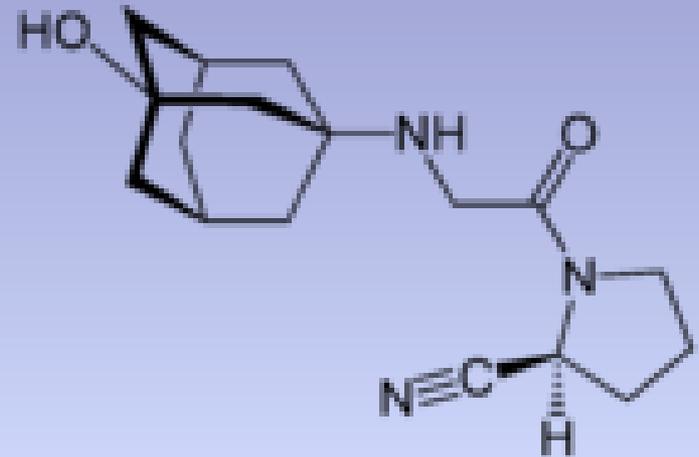
DPP-IV e GLP-1

- Though DPP-IV has been shown to modulate the activity of many circulating regulatory peptides in vitro, its in vivo role has not been clearly defined yet.
- However, numerous evidences are given that support a principal role of DPP-IV in the inactivation of GLP-1, in vivo.
- In addition, the contribution of DPP-IV catalytic activity to blood glucose control through GLP-1 inactivation has recently been confirmed.
- DPP-IV inhibition and the consequent preservation of active GLP-1 levels could slow or even prevent the progression of type 2 diabetes by stimulating insulin gene expression and biosynthesis, increasing the expression of the b-cell glucose-sensing mechanism and promoting genes involved in the differentiation of b cells.
- Although infusion of native GLP-1 is highly effective in lowering blood glucose in diabetic patients, the requirement for its constant infusion places potential constraints on the widespread use of native GLP-1 in the diabetes in clinic.
- However, an ongoing interest remains in the development of either peptidase-resistant GLP-1 analogues with longer duration of action or DPP-IV inhibitors.

Vildagliptina

- L'EMA ha approvato la vildagliptina (Galvus) di Novartis, per il trattamento del diabete di tipo 2 dopo l'aggiornamento delle avvertenze contenute nel foglietto illustrativo del prodotto, proposto dall'azienda svizzera alla luce dei possibili rischi epatici del farmaco.
- L'EMA ha approvato l'utilizzo di Galvus in associazione con alcuni dei più prescritti ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfoniluree o tiazolidinedioni).
- Galvus non è indicato nei pazienti con insufficienza epatica, e un monitoraggio della funzionalità del fegato è consigliato ogni tre mesi dall'inizio del trattamento per il primo anno di terapia, e con regolarità in seguito.
- Il farmaco appartiene alla nuova classe dei DPP-4 inibitori.

Vildagliptin



A parità di effetto sui livelli di emoglobina glicosilata i pazienti trattati con Metformina presentato un'incidenza di diarrea 4 volte maggiore (36% versus 6%) e di nausea 3 volte maggiore (10% versus 3%) rispetto ai pazienti trattati con Vildagliptin

Reazioni avverse a livello dermico e renale

Potrebbe favorire l'insorgenza di cancro dal momento che DPP4 sembra possedere capacità antineoplastiche

Vildagliptin

Il farmaco produce tuttavia un certo numero di eventi avversi, che condizionano una ridotta compliance....

- sintomi a carico delle vie aeree superiori (riniti, rinofaringiti), ma anche bronchiti, di incerta origine.'
- incidenza di ipertransaminasemia dello 0.3-0.8%, generalmente asintomatica, particolarmente per l'uso di vildagliptin alla dose di 100 mg/die in unica somministrazione, per la quale è stato raccomandato un monitoraggio trimestrale.
- Valori di transaminasi > 3 volte il limite superiore della norma impongono la sospensione immediata del trattamento

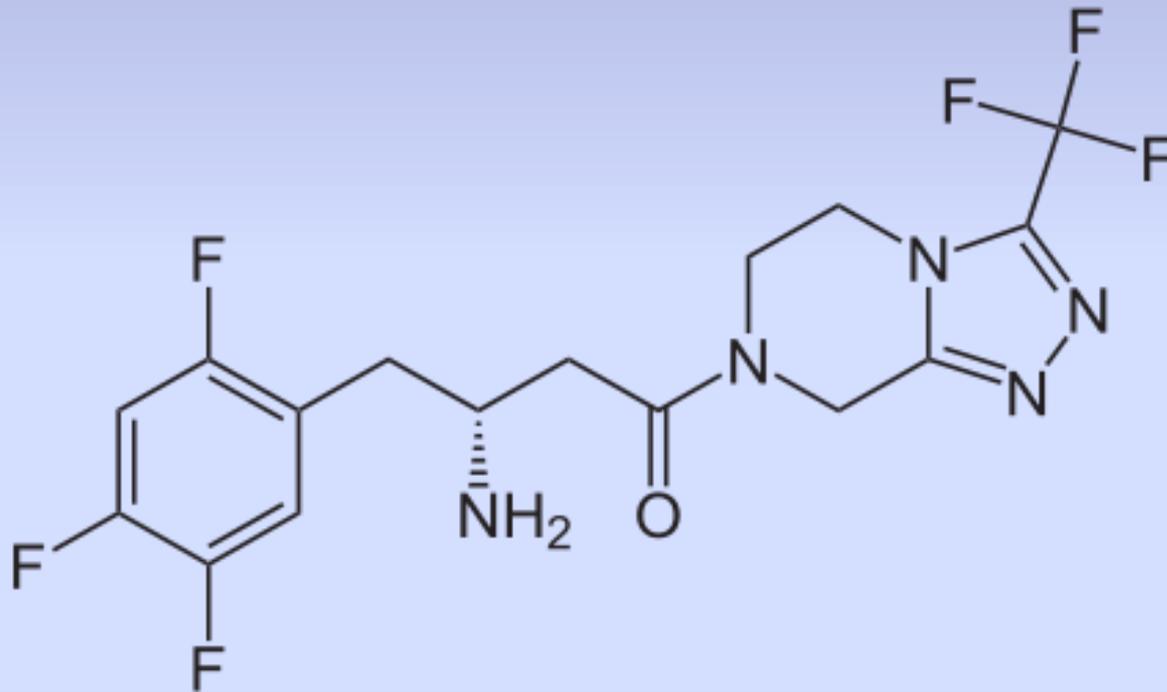
Da AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco

Vildagliptin

I dubbi sulla sicurezza di vildagliptin possono soltanto essere svelati da studi ampi post-marketing di pratica clinica. A questo devono aggiungersi considerazioni riguardanti il costo di vildagliptin , largamente superiore al costo dei farmaci alternativi. La spesa aggiuntiva trova giustificazione soltanto in un reale vantaggio clinico, non in una pura “innovazione” farmacologica.

Alla luce di quanto esposto, AIFA ha approvato l'uso di vildagliptin (Galvus®) in regime di dispensazione A/RR-PT-PHT, a condizione di realizzare un monitoraggio intensivo sull'uso del farmaco, in grado di verificarne l'appropriatezza prescrittiva, e descriverne il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica.

Sitagliptin



Insulina spray

- Sulla carta la promuovono a pieni voti, ma nella pratica clinica la prescrivono poco. L'insulina inalatoria Exubera di Pfizer non entusiasma i medici americani, frenati dal costo del farmaco, dai dubbi delle assicurazioni sanitarie nell'accordarne il rimborso e dal timore che l'impiego a lungo termine possa rivelarsi rischioso per i polmoni.
- Il farmaco è stato lanciato nel settembre del 2006, ma i dati di vendita non sono stati diffusi. E le previsioni dividono gli analisti.
- Nel mondo delle assicurazioni, il colosso WellPoint calcola che Exubera costi l'11% in più di una fra le più diffuse insuline iniettive e il 22% in più delle altre. Prima di rimborsarla, dunque, intende aspettare ulteriore documentazione sul farmaco.

Exubera è stata ritirata nel 2007

Insulina spray



Afrezza®, l'insulina spray di **Sanofi e MannKind Corporation**, è ora disponibile su prescrizione medica nelle farmacie di tutto il territorio degli Stati Uniti. Approvato dall'Fda a giugno, il farmaco inalabile è stato messo a punto per la terapia del diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Febbraio 2015

Diabete, terapia aggressiva contro le arteriopatie

- Rispetto al trattamento convenzionale, il trattamento intensivo del diabete è associato ad una riduzione del tasso di calcificazione delle arterie periferiche.
- Una precedente analisi dei risultati di uno studio sul diabete aveva rivelato che il controllo glicemico intensivo ha effetti benefici sulla calcificazione coronarica.
- L'effetto protettivo osservato nel presente studio permane anche dopo l'approssimazione per una varietà di fattori di rischio.
- Sono ora necessarie indagini più estensive, ma i risultati del presente studio supportano ulteriormente l'applicazione di un controllo glicemico intensivo per il miglioramento della salute vascolare periferica. (*Diabetes Care* 2007; 30: 2646-8)

Diabetes and cardiovascular diseases

- Diabetes has become a major cause of premature illness and death in most countries, mainly through the increased risk of cardiovascular disease.
- In 2005, an estimated 1.1 million people around the world died directly from diabetes.
- The number of people whose death was recorded as heart disease or kidney failure where diabetes was a contributory factor is, however, considerably higher.
- Each year, diabetes related causes account for 3.8 million deaths; equivalent to one death every ten seconds and claiming the lives of as many people as HIV/AIDS.

Interazioni farmacologiche

Ipoglicemia indotta da:

Etanolo

Antagonisti beta

Salicilati

L'etanolo inibisce la gluconeogenesi

Beta bloccanti riducono gluconeogenesi e glicogenolisi indotta da catecolamine

Salicilati aumentano la sensibilità delle cellule beta al glucosio e potenziano la secrezione di insulina e hanno anche una debole azione insulino-simile in periferia

Interazioni farmacologiche

Iperglicemia da:

Adrenalina

Glucocorticoidi

Clozapina, olanzapina

Inibitori delle proteasi

Fenitoina, clonidina, Ca-blockers
diuretici