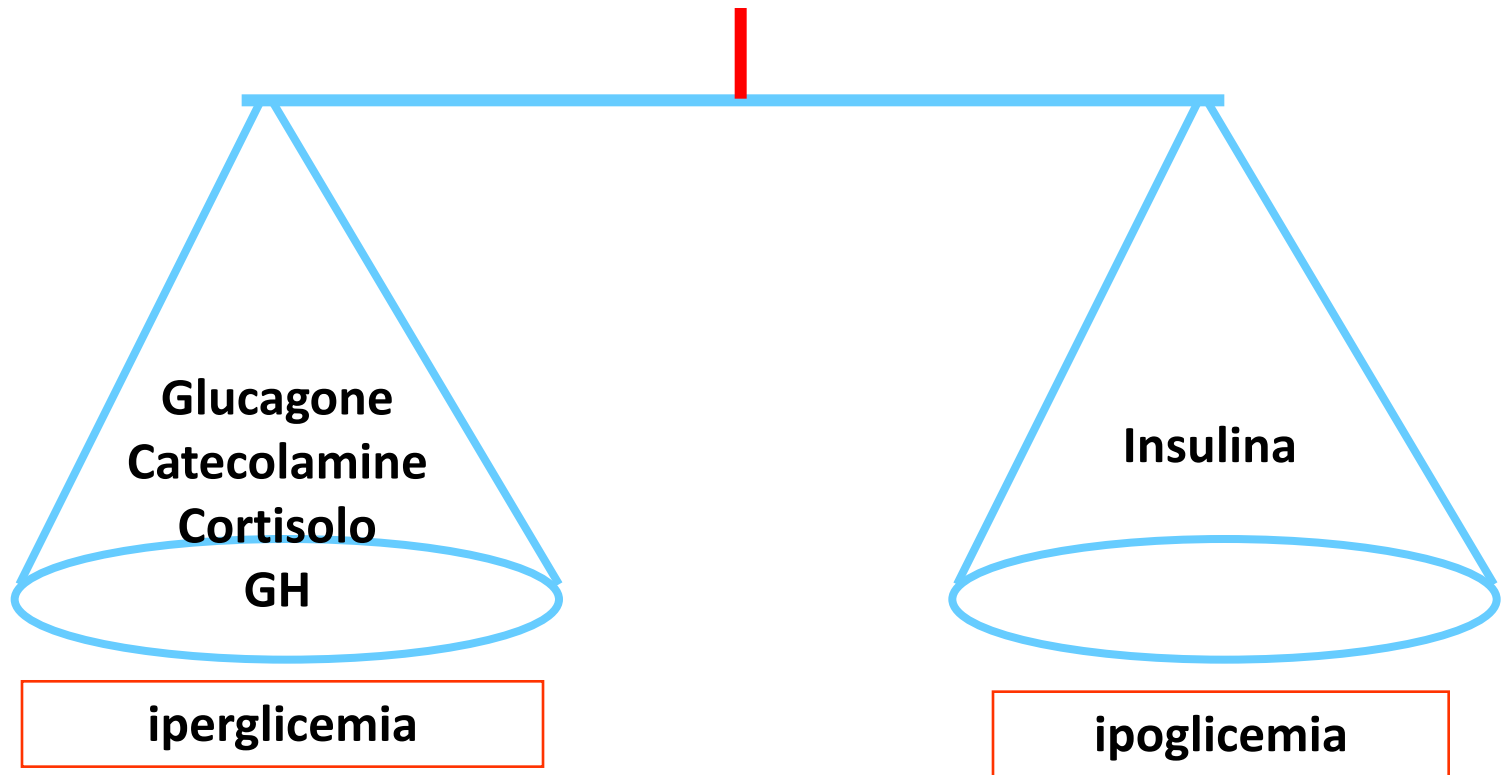


DIABETE MELLITO

e

INSULINO TERAPIA

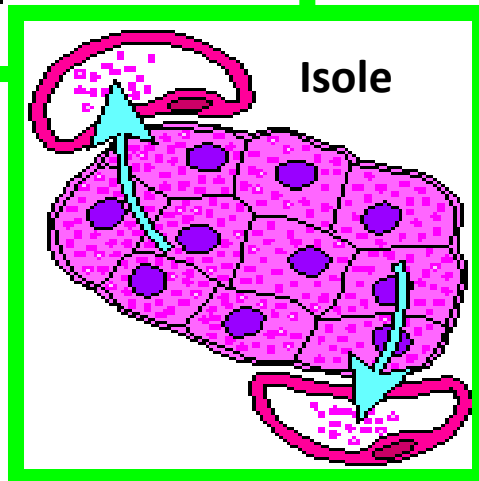
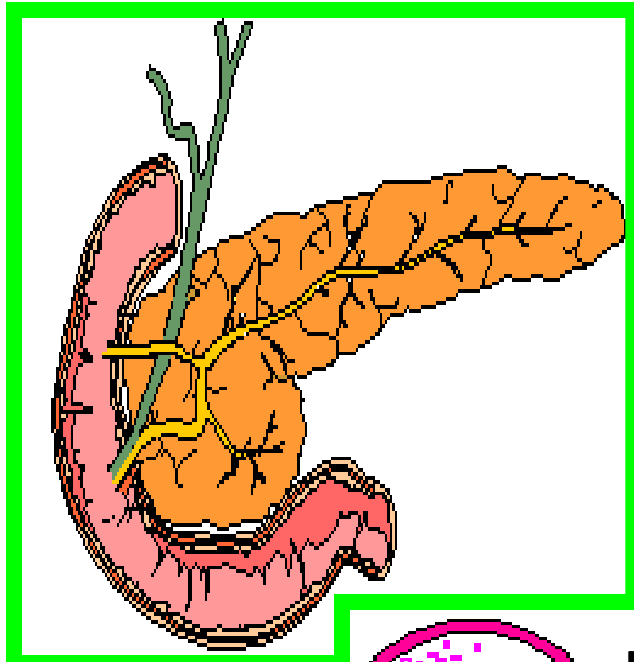
Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



Il pancreas, un organo con funzioni importanti:

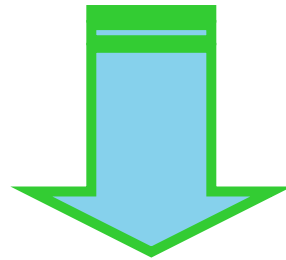
Effetti fisiologici insulina

- **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

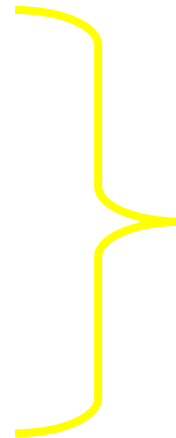
DIABETE

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

DIABETE DI TIPO 2



DIABETE MELLITO

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

DIABETE MELLITO DI TIPO 1

DEFINIZIONE

Il diabete mellito di tipo 1 è uno stato di deficit assoluto o relativo di insulina che conduce ad una elevazione cronica delle concentrazioni di glucosio nel sangue (iperglicemia).

È una malattia cronica autoimmune nella quale si verifica una progressiva distruzione delle cellule beta del pancreas endocrino.

SINTOMATOLOGIA

Il diabete mellito di tipo 1 esordisce con:

- **poliuria (pollachiuria, nicturia, enuresi)**
- **polidipsia**
- **iperfagia**
- **dimagrimento**

Diabete di Tipo 2

Definizione

Il tipo 2 è la forma più comune di diabete ed è caratterizzato da disordini dell'azione e della secrezione insulinica.

Entrambi sono di solito presenti nel momento in cui questa forma di diabete si manifesta clinicamente.

Per definizione, le ragioni specifiche per lo sviluppo di queste anomalie non sono ancora note

SINTOMATOLOGIA

I principali sintomi del diabete di tipo 2:

- Sensazione di stanchezza o malessere
- Frequente bisogno di urinare (soprattutto di notte)
- Sete inusuale
- Perdita di peso
- Visione offuscata
- Infezioni frequenti
- Lenta guarigione delle ferite.

Complicanze più comuni nella storia naturale del diabete mellito

Complicanze Acute

- Ipoglicemie*
- Chetoacidosi*
- Coma iperosmolare*
- Acidosi lattica*

Complicanze più comuni nella storia naturale del diabete mellito

Complicanze Croniche

-Oculari

- *Retinopatia di vario grado*
- *Cataratta*

-Renali

- *Proteinuria ed IRC*
- *Infezioni*
- *Necrosi papillare*

– Nervose

- *Neuropatia periferica, autonoma, dei nervi cranici*

– Cardiovascolari

- *Cardiopatia ischemica*
- *Micro e macroangiopatia periferica*

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

Controllo ipertensione

Incremento attività fisica

Controllo Iperlipidemia

Corretta alimentazione

Controllo complicanze
macroangiopatiche

Interruzione del fumo

Controllo complicanze
microangiopatiche

Obiettivi da perseguire



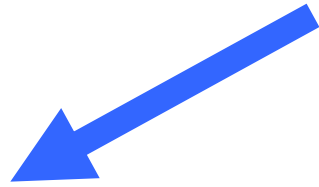
ottenere il miglior controllo glicemico e metabolico possibile,
ridurre significativamente la prevalenza delle complicanze,



fare in modo che la malattia interferisca il meno possibile sulla
qualità di vita

Diabete Tipo 1

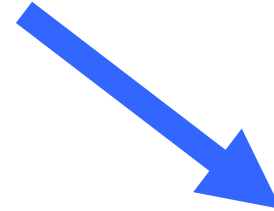
TERAPIA



Esercizio fisico



Insulina esogena



Dieta

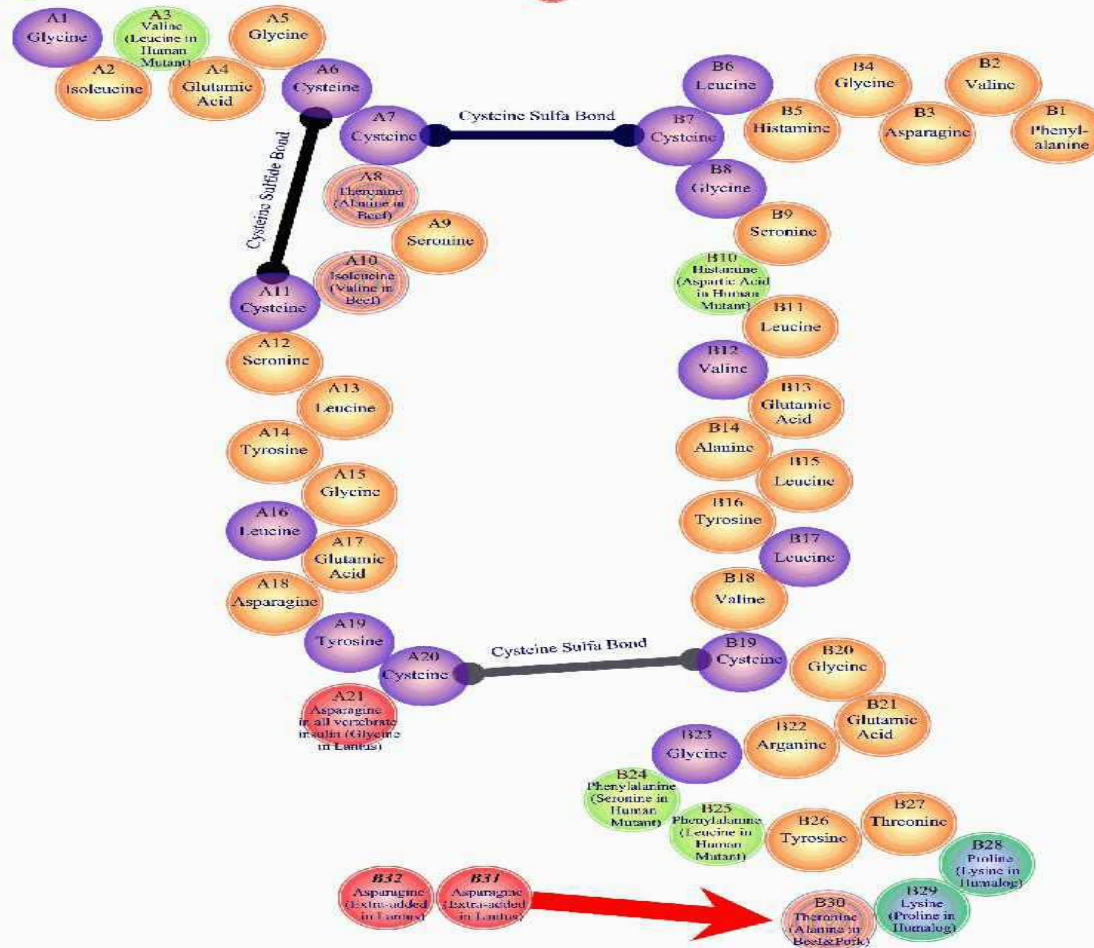
Terapia insulinica nel diabete di tipo 2

- All'esordio con elevati valori glicemici e chetosi per ridurre glucotossicità';
- In caso di fallimento secondario ipoglicemizzanti orali;
- In corso di grave insuff. epatica, renale, cardiaca che impedisce l' utilizzo di ipoglicemizzanti orali;
- Nella fase delle complicanze maggiori;
- In corso di grave scompenso metabolico;
- In corrispondenza e dopo intervento chirurgico;
- In pazienti in terapia intensiva; in urgenze cardiovascolari;

Insulina

Insulin Structures -Amino Acid Chains

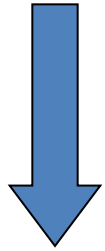
- Identical for all Vertebrates
- Identical-Beef, Pork & Human
- Human Mutations A3 B10 B24 B25
- Diff. Beef A8 A10 Beef & Pork B30
- Diff. Humalog B28 B29
- Diff. Lantus A21 & EXTRA B31 & B32



E' una proteina di 5.8 kDa (51 aminoacidi). Ha una struttura eterodimerica AB, con la subunità A di 21 aa e quella B di 30 aa.

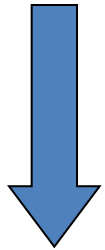
Presenta 3 ponti disolfuro: 1 intracatena (A6-A11) e 2 intercatena (A7-B7 e A20-B19)

Pre-proinsulina (109 aa)



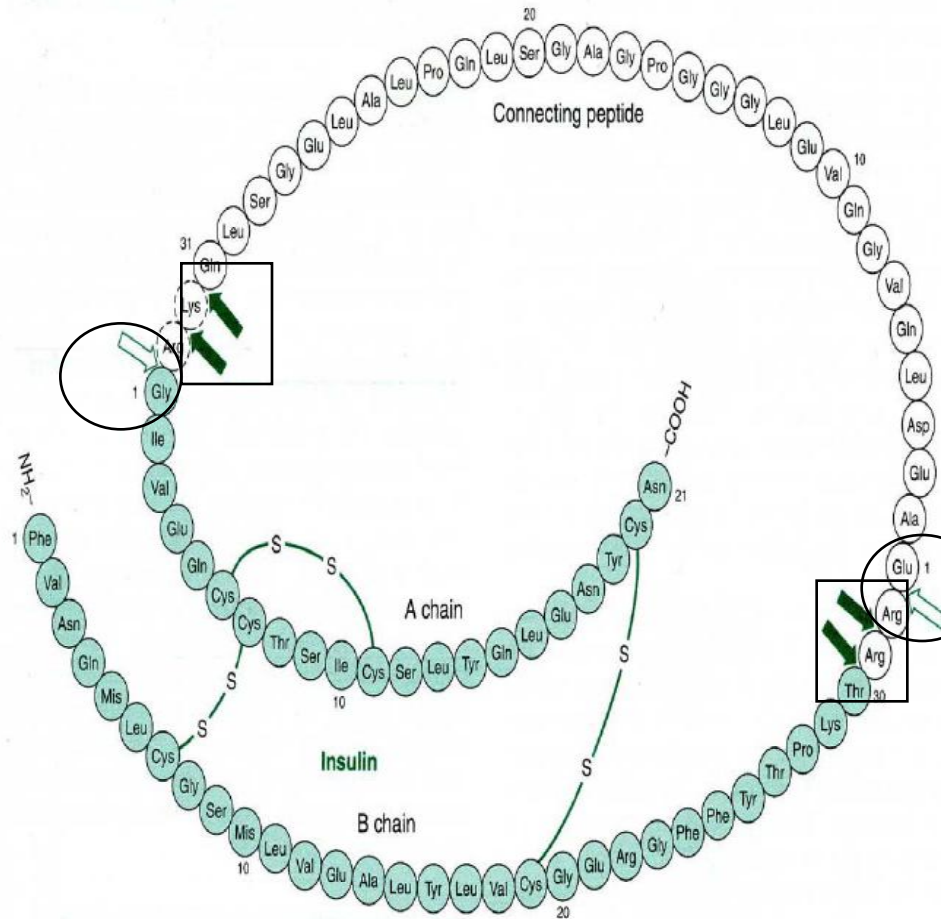
*pro-ormone
convertasi, PC1 e
PC2
(freccette bianche)*

Proinsulina (86 aa)



*Carbossipeptidasi E
(freccette verdi)*

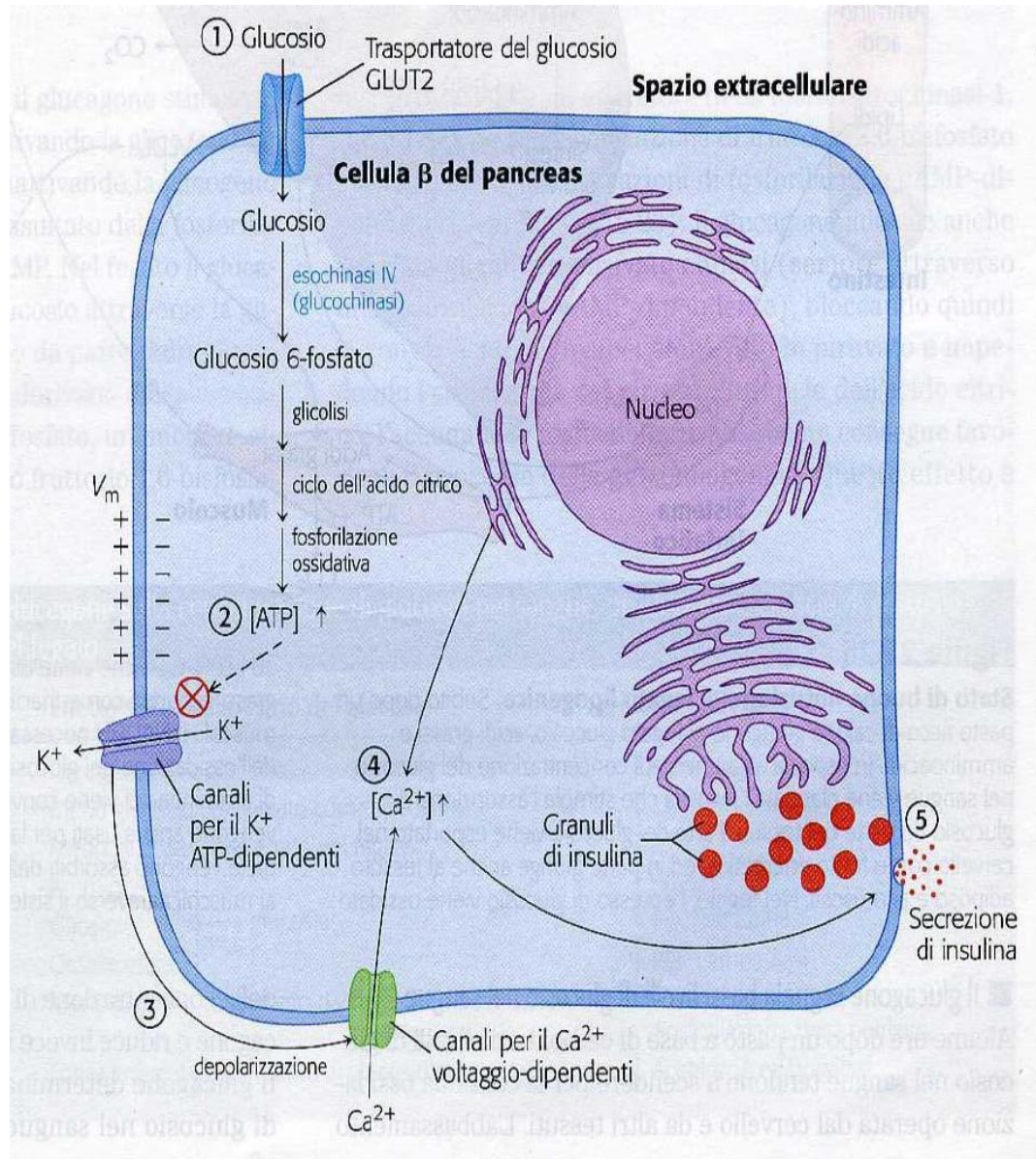
INSULINA (51aa)



SECREZIONE DI INSULINA

Il principale stimolo al rilascio di insulina è l'**aumento della glicemia**:

- Il glucosio entra nelle cellule β del pancreas (GLUT2), viene convertito in glucosio 6-fosfato dalla glucochinasi
- L'aumentata produzione di ATP dal parte della glicolisi porta a chiusura di canali di membrana al K^+ ATPdipendenti
- Ne consegue una depolarizzazione delle cellule β (l'interno della cellula diventa più + per la mancata fuoriuscita del K^+) che causa un'apertura di canali al Ca^{2+} voltaggio-dipendenti
- L'aumento del Ca^{2+} intracellulare induce il rilascio dell'insulina depositata nelle vescicole secretorie



Altri agenti che regolano il rilascio di insulina

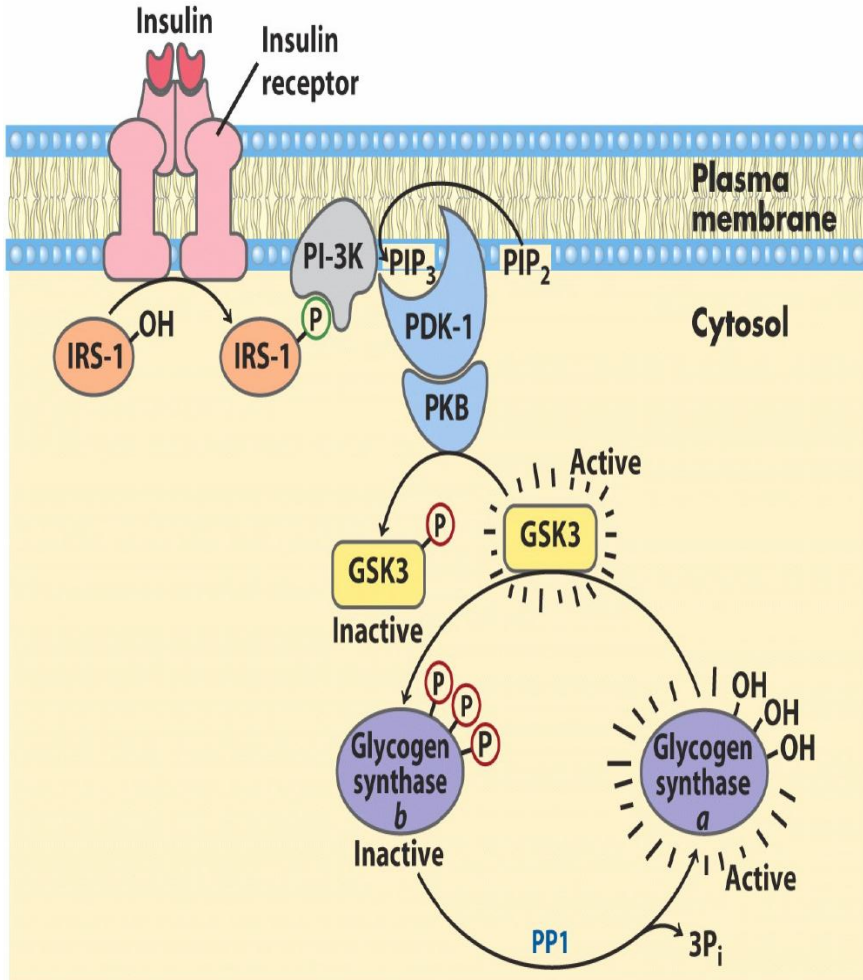
↑ rilascio di insulina:

- Amminoacidi (proteine della dieta): Ala, Gly e Arg agiscono con un meccanismo simile al glucosio, alterando il potenziale di membrana delle cellule β
- Colecistochinina (CCK R1 \rightarrow \uparrow adenilato ciclasi): rilasciata dalle cellule neuroendocrine della mucosa intestinale.
- Sistema nervoso parasimpatico (nervo vago \rightarrow acetilcolina \rightarrow attivazione fosfolipasi C \rightarrow \uparrow $[Ca^{2+}]_i$)
 - Acidi grassi, corpi chetonici, diversi ormoni gastrointestinali come la gastrina, la colecistochinina, la secretina, il VIP.

↓ rilascio di insulina:

- Sistema nervoso simpatico (recettori α_2 adrenergici \rightarrow \downarrow adenilato ciclasi)

Recettore per l'insulina



- Membro della famiglia di recettori tirosino-chinasi dei recettori per fattori di crescita.

- Struttura:

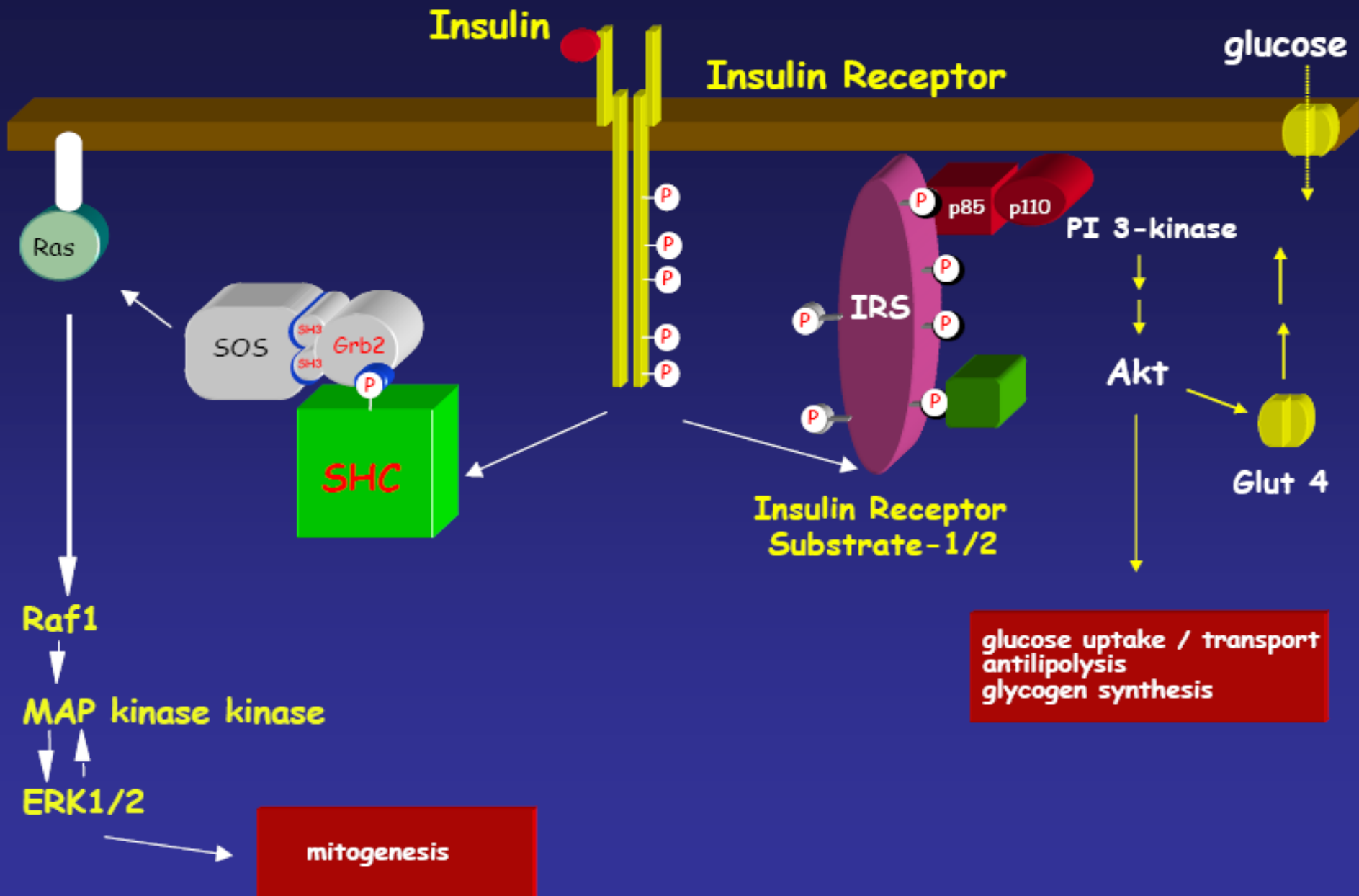
Due subunità alfa

(extracellulari)

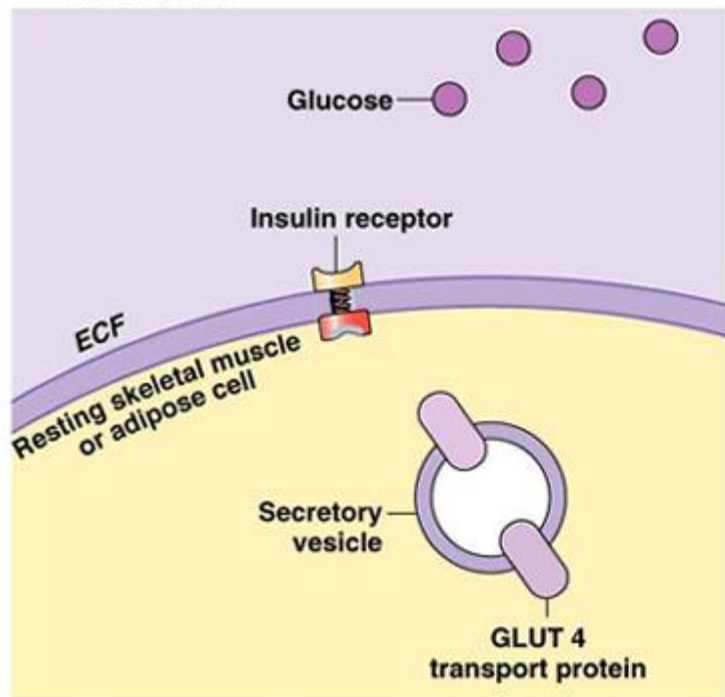
Due subunità beta

(intracellulari) che presentano l'attività tirosino-chinasi.

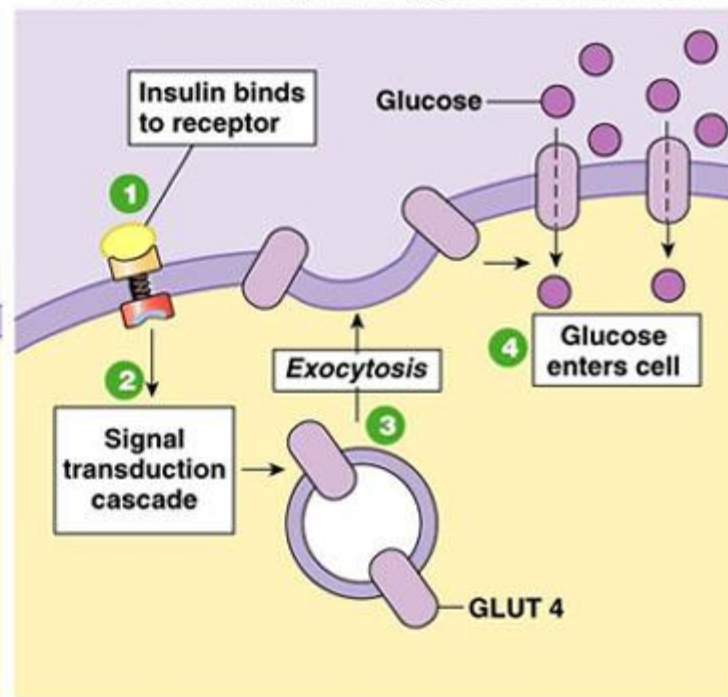
Recettore dell'Insulina: trasduzione del segnale



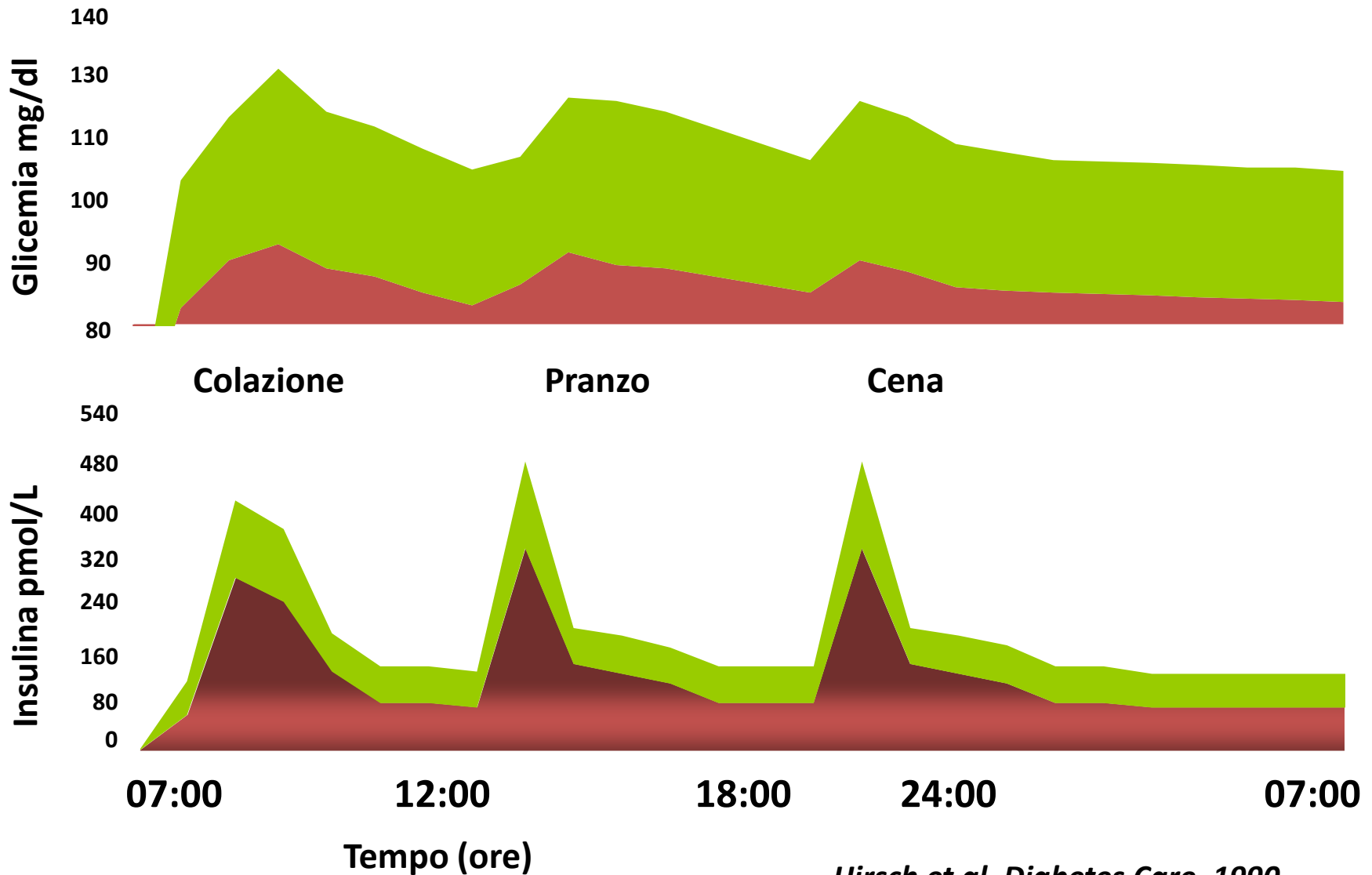
(a) In the absence of insulin, glucose cannot enter the cell.



(b) Insulin signals the cell to insert GLUT 4 transporters into the membrane, allowing glucose to enter cell.



Glicemia e Insulinemia



SCHEMA IDEALE DEL TRATTAMENTO INSULINICO

Deve necessariamente rifarsi al fisiologico release da parte del pancreas.

È quindi necessaria una sufficiente quantità “basale” di insulina ad azione lenta, senza picchi di attività e una certa quantità ad azione rapida per far fronte all’iperglicemia conseguente all’introduzione degli alimenti dosata in modo direttamente proporzionale alla consistenza di ogni singolo pasto.

Preparazioni di insulina

✓ **Insulina ad azione rapida:**

inizio veloce

rapido picco

breve durata d'azione

✓ **Insulina intermedia**

inizio ritardato

picco più lento

durata d'azione lunga

✓ **Insulina ultralenta**

inizio molto ritardato

picco più basso

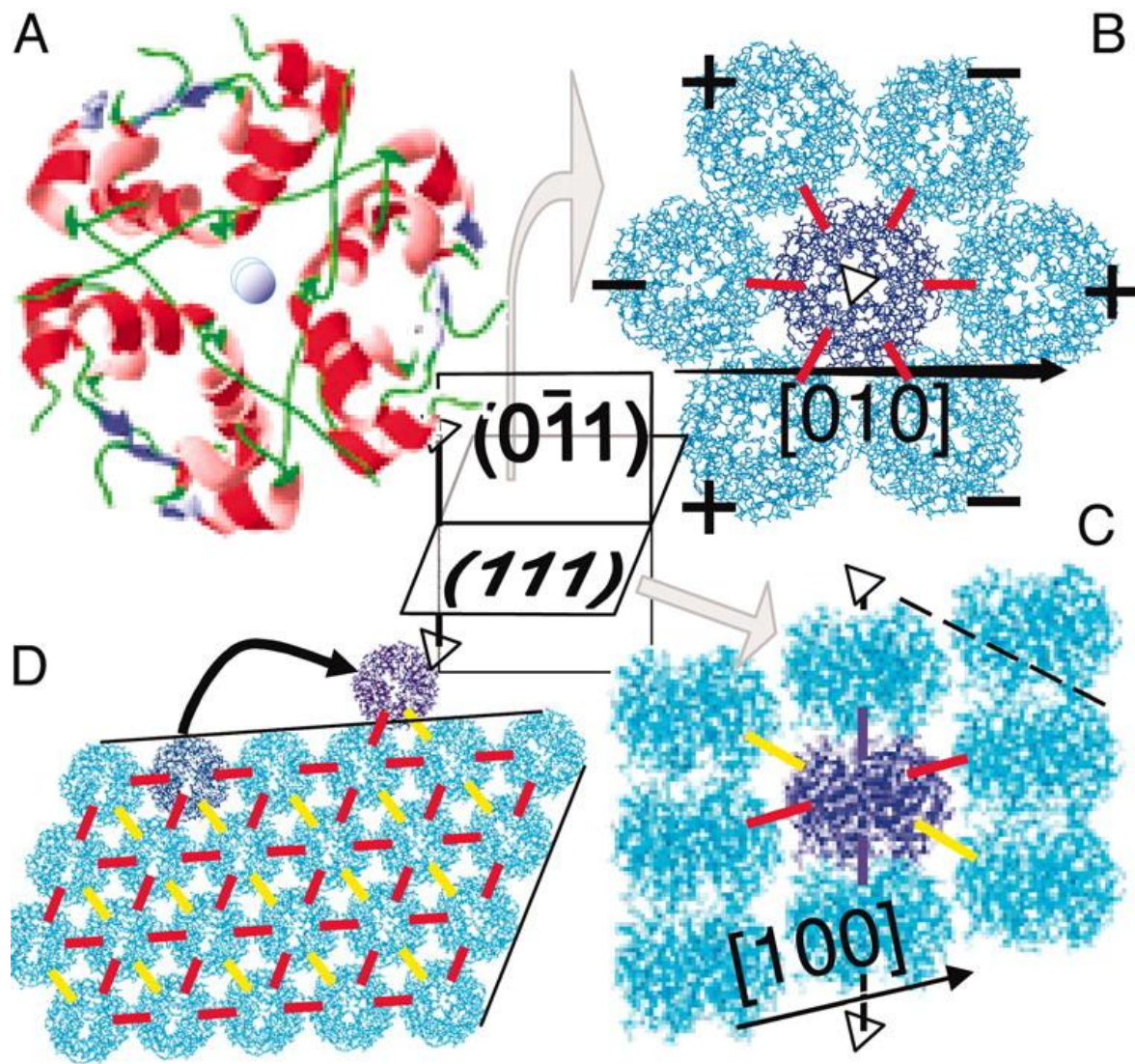
durata d'azione molto lunga

L'insulina: i tipi in commercio

Le insuline in commercio in Italia sono di vari tipi:

analoghi ultrarapidi (insulina lispro e aspart),
rapide (o normali),
semilente,
NpH,
lente,
ultralente

e diverse combinazioni premiscelate delle precedenti.



Farmacocinetica delle più comuni insuline utilizzate

Insulina o analogo	Profilo d'azione, ore	Profilo d'azione, ore
<u><i>Ultra-rapid-acting</i></u>	onset	picco
Insulina lispro	0,2-0,5	0,5-2
Insulina aspart	0,2-0,5	0,5-2
Insulina glulisina	0,2-0,5	0,5-2
<u><i>Short-acting</i></u>		
Regolare (umana)	0,5-1	2-3
U-500 (umana) †		

† Tutte le preparazioni disponibili in USA sono concentrate: U-100 (100 U/mL)

Insulina o analogo	Profilo d'azione, ore	Profilo d'azione, ore
	Onset	picco
<u>Intermediate-acting</u>		
NPH (umana)	1,5-4	1,5-4 4-10
<u>Long-acting</u>		
Insulina detemir	1-3	9-sconosciuto
Insulina glargine	1-3	no
<u>Pre-miscelate (umana) ‡</u>		
70/30 (70% NPH, 30% regolare)	0,5-1	3-12

Analoghi ultrarapidi (prandiali)

(insulina lispro, aspart e glulisina)

Hanno subito una diversa modificazione puntiforme della sequenza aminoacidica rispetto all'insulina umana per velocizzare i tempi di assorbimento.

Entrano in azione 10-15 minuti dopo l'iniezione raggiungono il picco in 30-60 minuti e durano circa quattro ore.

Si usano appena prima o appena dopo il pasto e consentono al diabetico di fronteggiare improvvise e inaspettate variazioni del suo abituale stile di vita.

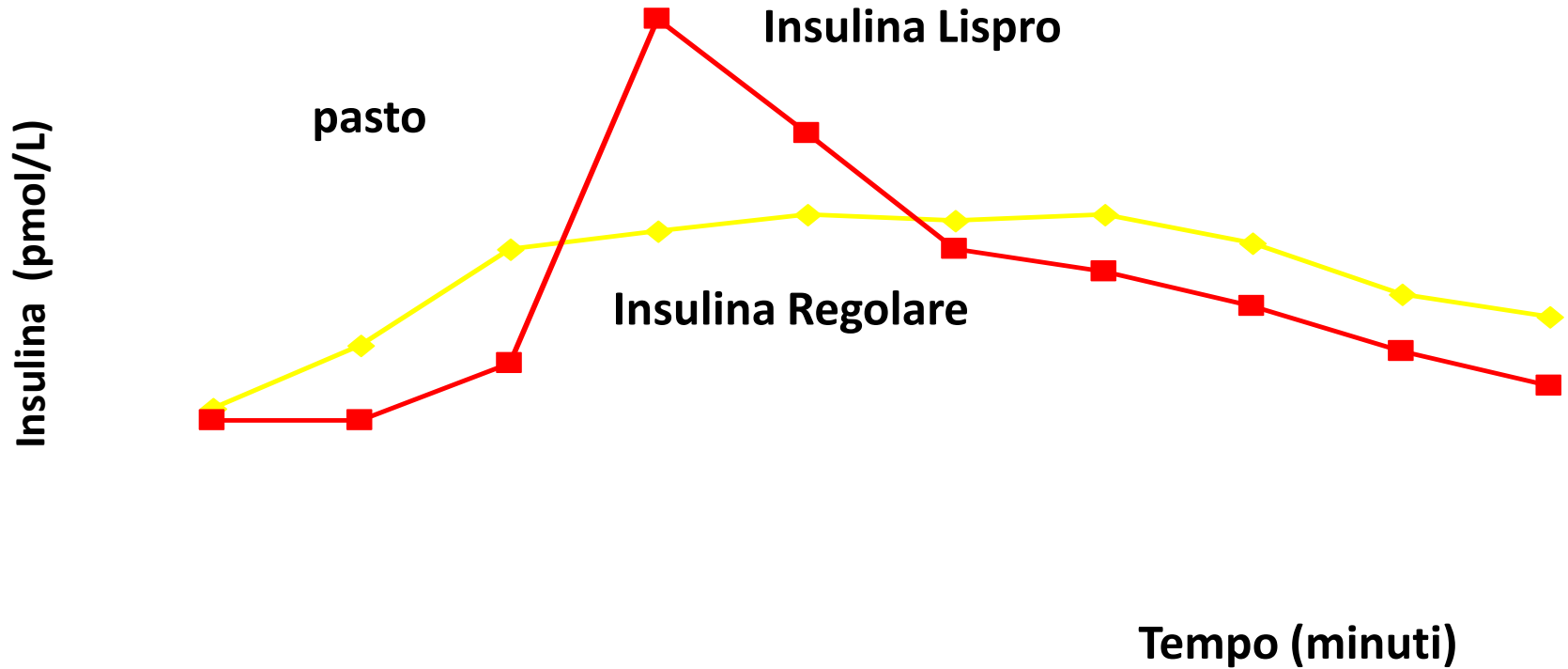
Insulina Lispro

Differisce dall'insulina regolare per l'inversione della posizione 28/29 (lisina e prolina rispettivamente).

Questa singola modificazione fa sì che l'insulina Lispro non possieda la capacità di aggregarsi dopo somministrazione cutanea.

Pertanto dopo la somministrazione di insulina lispro l'insulinemia aumenta dopo 30 minuti, con picco dopo 60' e ritorno a livelli basali dopo 4 ore.

Insulina Lispro: farmacocinetica



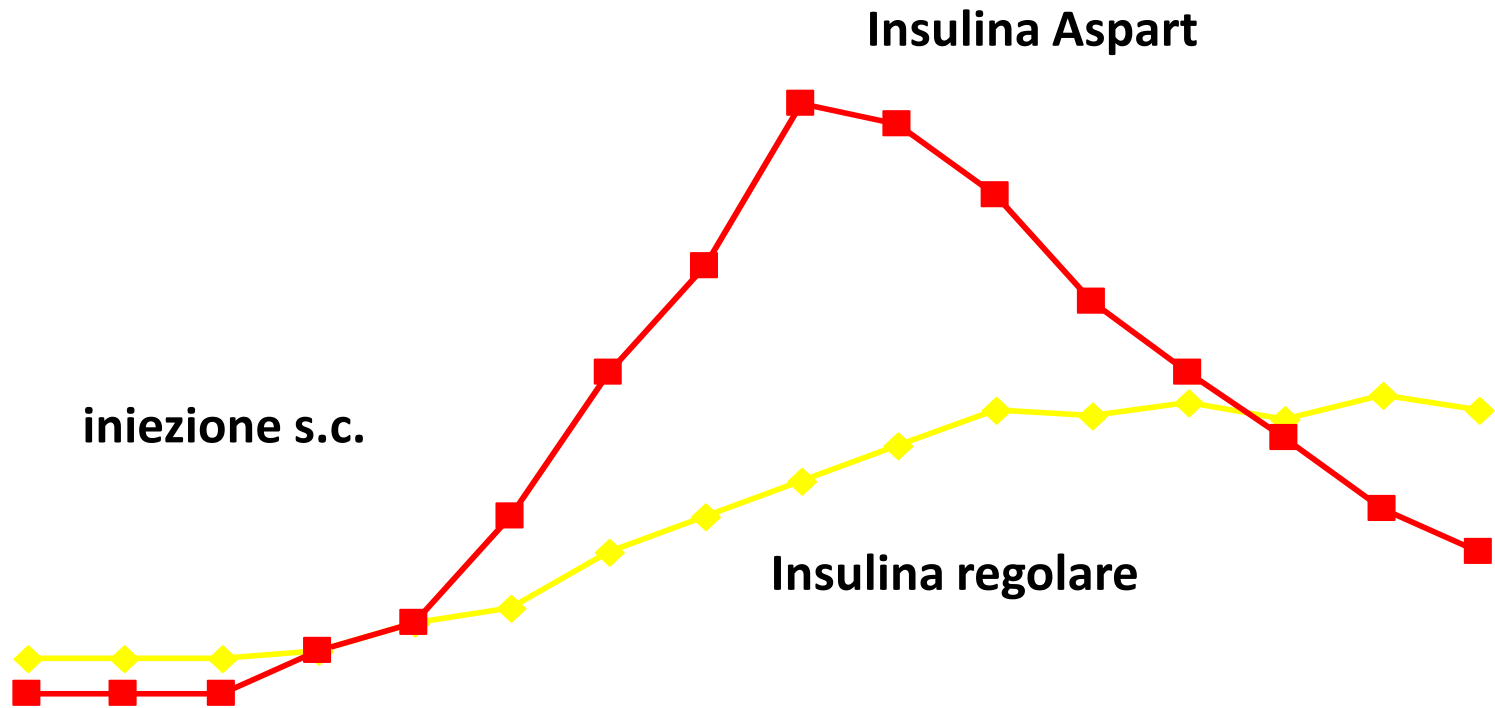
Insulina Aspart

L'insulina Aspart è un altro analogo a rapida azione.

In questa molecola la prolina in posizione 28 è stata sostituita con l'acido aspartico.

Poiché tale posizione è fondamentale per la configurazione tridimensionale della molecola, anche questa modificazione si traduce nell'impossibilità delle molecole di agglutinarsi tra loro.

Insulina Aspart: farmacocinetica



Insulina glulisina

- Si distingue dall' insulina umana per la sostituzione della lisina con l'acido glutammico in posizione 29 e della asparagina con la lisina in posizione 3 della catena B .
- Questo contribuisce ad accelerare la frammentazione degli esameri in monomeri dopo l'iniezione.
- Sono inoltre rimossi gli atomi di Zinco in modo da evitare la formazione spontanea di dimeri ed esameri.
- Possiede lo stesso potenziale metabolico dell'insulina umana, ma ha un più rapido inizio d'azione e una più breve durata d'azione.

Insulina rapida (o normale)

Ha una latenza di mezz'ora, raggiunge il picco in due-quattro ore e la sua attività scompare dopo quattro-otto ore.

Si usa prima dei pasti per controllare l'iperglicemia che fa seguito all'assunzione di cibo e per abbassare rapidamente la glicemia quando il suo valore è troppo elevato.

Insulina semilenta

Entra in azione dopo una-due ore, ha il massimo effetto dopo due-cinque ore e si inattiva in otto-dodici ore.

Si usa anch'essa per controllare l'iperglicemia postprandiale e spesso viene associata all'insulina lenta.

Insulina NpH

(Neutral protamine Hagedorn)

Contiene una sostanza (la protamina) che ne rallenta l'azione: la latenza raggiunge così le due-quattro ore, il picco le sei-otto ore e la durata le 12-15 ore.

Di solito due iniezioni al giorno ottengono un sufficiente controllo glicemico.

Insulina lenta

Contiene zinco e ha caratteristiche abbastanza simili alla Nph: latenza di una-due ore, picco di sei-dodici ore e durata di 18-24 ore.

Come la precedente, ottiene di norma un soddisfacente controllo della glicemia con due iniezioni al giorno

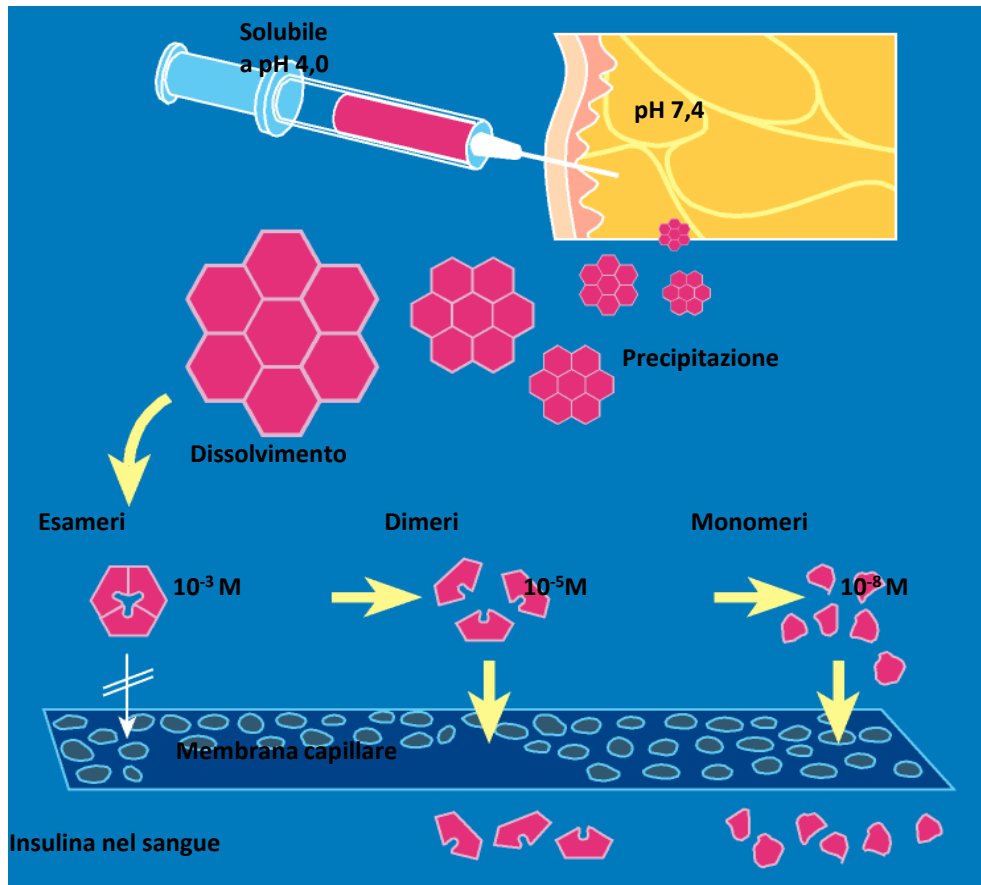
Insulina ultralenta

Contiene una maggiore quantità di zinco, che ritarda ulteriormente la sua azione. Così la latenza sale a quattro-sei ore e il picco a otto-quindici ore, mentre la scomparsa avviene dopo 18-24 ore.

Ne basta una sola iniezione al giorno, associata se necessario a due piccole dosi di rapida prima dei pasti.

INSULINA GLARGINE (analogo basale)

Meccanismi d'azione



Iniezione di una soluzione acida
(pH 4,0)



Precipitazione di glargine in tessuto
sottocutaneo (pH 7,4)



Lento dissolvimento di esameri liberi di
glargine da glargine precipitata
(aggregati stabilizzati)



Azione protratta

INSULINA GLARGINE

- Miglioramento sensibile della glicemia a digiuno
- Minore incidenza di ipoglicemia, specialmente notturna
- Riduzione delle ipoglicemie severe
- Riduzione dei livelli di HbA1c (non sempre)
- Inizio di azione: 2-4 ora
- Durata di azione: 22 ± 4 ore
- Assenza di immunogenicità
- Leggero fastidio in sede di somministrazione sottocutanea

INSULINA DETEMIR

(analogo basale)

- Soluzione limpida a pH neutro
- Insulina acilata
- Si lega all'albumina (riduzione dell'insulina libera)
- Riduzione rischio ipoglicemia
- Minori effetti sul "peso"
- Durata di azione dose-dipendente
- Somministrabile 1 o 2 volte al giorno
- Attualmente non in commercio in Italia

Miscele precostituite

Insulina o analogo	Profilo d'azione, ore	Profilo d'azione, ore
	Onset	picco
<u><i>Pre-miscelate (umana)</i></u>		
50/50 (50% NPH, 50% regolare)	0,5-1	2-12
<u><i>Pre-miscelate (analoghi dell'insulina)</i></u>		
75/25 (75% NPL, 25% lispro)	0,2-0,5	1-4
50/50 (50% NPL, 50% lispro)	0,2-0,5	1-4
70/30(70% protamina aspart, 30% aspart	0,2-0,5	1-4

NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NP: Neutral Protamine Lispro

SOMMINISTRAZIONE INSULINA

La principale via di somministrazione dell'insulina è quella **SOTTOCUTANEA**

Sedi di iniezione dell'insulina

- Addome: sede da preferire
- Parte anteriore delle cosce e glutei (quadrante laterale esterno)
- Parte laterale delle braccia

Dispositivi per la somministrazione di insulina

Vi sono diversi dispositivi per la somministrazione dell'insulina.

Dal punto di vista dell'efficacia, delle dosi, e dei tempi di risposta, non esistono differenze significative tra i diversi tipi. La differenza sostanziale sta nella facilità e comodità d'uso.



Siringa



Penna



Microinfusore



Iniettore

Altre vie di somministrazione

Via	Vantaggi	Limiti
Endovenosa	Buona biodisponibilità, profilo insulinemico fisiologico	Necessita pompa, blocco catetere, flebite
Peritoneale	Assorbimento portale, buona biodisponibilità, profilo insulinemico fisiologico	Necessita pompa, blocco catetere, infezione, costo
Transdermica	Non invasiva	Scarsa biodisponibilità, necessita iontoforesi
Nasale	Profilo insulinemico fisiologico, uso facile	Scarsa biodisponibilità, irritazione locale, necessita carrier
Buccale	Profilo insulinemico fisiologico	Scarsa biodisponibilità, necessita dispenser
Polmonare	Profilo insulinemico fisiologico	Scarsa biodisponibilità, alte dosi, necessita inalatore

Le vie di somministrazione alternative sono state sperimentate per ovviare al disagio dell'iniezione della tradizionale via sottocutanea

L'esplorazione di tali vie non ha raggiunto finora risultati incoraggianti

Recentemente, la somministrazione dell'insulina per via polmonare si è dimostrata efficace e ben tollerata, anche se le indicazioni all'impiego e la sicurezza a lungo termine restano ancora da definire.

Effetti collaterali della terapia insulinica

	Effetto	Caratteristiche
Effetto locale	Lipodistrofia nel sito d'iniezione Lipoma Infezioni	
Effetto sistemico	Reazioni allergiche Ipoglicemia Effetto Somogyi	Di media intensità, dovute all'iniezione di proteine eterologhe (bovine, porcine) Tremori, irritabilità, stimolazione sistema nervoso autonomo, convulsioni, perdita di coscienza Iperglicemia di rimbalzo per eccessiva somministrazione di insulina

NUOVE PROSPETTIVE

Terapia intensiva

Terapia rigenerativa

Terapia intensiva

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online December 10, 2009

Online glucose monitoring in the critically ill

Real time continuous glucose monitoring in critically ill patients - a prospective, randomized trial

Ulrike Holzinger MD¹, Joanna Warszawska MD¹, Reinhard Kitzberger MD¹, Marlene Wewalka MD¹, Wolfgang Miehsler MD¹, Harald Herkner MD², Christian Madl MD¹

Crit Care. 2009;13(5):R163. Epub 2009 Oct 12.

Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemic control when glucose measurement is performed frequently and on time.

Juneja R, Roudebush CP, Nasraway SA, Galas AA

Monitoraggio assiduo della glicemia (>/= 4 glicemie/die)

Adeguamento costante delle dosi di insulina ai fabbisogni

**Importanza della terapia insulinica intensiva
confrontata con la terapia convenzionale nello
sviluppo delle complicazioni croniche nei pazienti
con diabete di tipo 1**

DEC 2008

EPIDEMIOLOGY

SECTION EDITOR: LESLIE HYMAN, PhD

**Prolonged Effect of Intensive Therapy
on the Risk of Retinopathy Complications
in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus**

10 Years After the Diabetes Control and Complications Trial

Neil H. White, MD; Wanjie Sun, MS; Patricia A. Cleary, MS; Ronald P. Danis, MD; Matthew D. Davis, MD; Dean P. Hainsworth, MD; Larry D. Hubbard; John M. Lachin, ScD; David M. Nathan, MD.

Review

Open Access

Stem cell therapy for type I diabetes mellitus: a review of recent clinical trials

Carlos Eduardo Barra Couri* and Júlio César Voltarelli

Published: 16 October 2009

Front Biosci. 2010 Jan 1;15:461-77

Stem cells as a therapeutic target for diabetes

Mishra PK, Singh SR, Joshua IG, Tvagi SC

CONCLUSIONI

IL diabete mellito rappresenta, per l'odierna elevata prevalenza e per il suo atteso significativo aumento nel prossimo futuro, una delle maggiori sfide per la medicina moderna

Il continuo progresso della ricerca scientifica e la disponibilità di tecniche di bioingegneria genetica rappresentano un elemento fondamentale nel trattamento del diabete aprendo promettenti prospettive terapeutiche per la cura quotidiana del paziente con diabete mellito.