

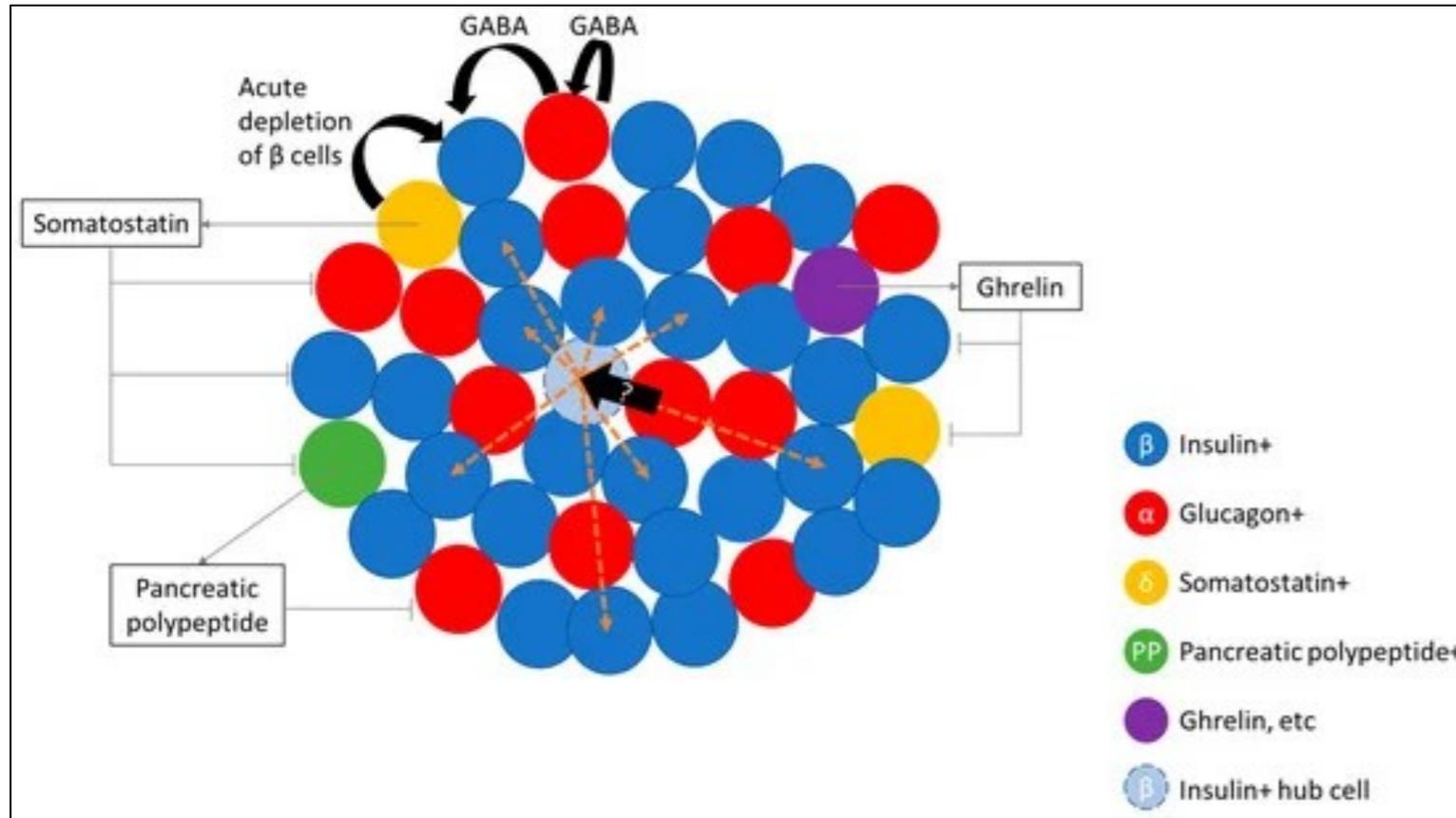
PANCREAS ENDOCRINO

Il pancreas endocrino nell'uomo adulto è formato approssimativamente da un milione di insule di Langerhans sparse nel parenchima pancreatico.

All'interno delle insule sono presenti almeno 5 tipi di cellule che producono ormoni:

- insulina -> ormone di deposito e anabolizzante
- polipeptide amiloide insulare (amilina) -> modula appetito
- glucagone -> ormone iperglicemizzante, mobilizza riserve di glucosio
- somatostatina -> inibitore universale delle cellule secretorie;
- polipeptide pancreatico -> facilita processi digestivi con meccanismo non ancora chiarito
- grelina -> peptide noto per incrementare il rilascio dell'ormone della crescita prodotto dall'ipofisi

Cellule delle isole pancreatiche e loro prodotti di secrezione



Percentuale approssimativa della massa degli isolotti

| Tipi di cellule | Percentuale approssimativa della massa degli isolotti | Prodotti secreti |
|-------------------------------------|---|---|
| Cellule α (alfa) | 20 | Glucagone, proglucagone |
| Cellule β (beta) | 75 | Insulina, peptide C, proinsulina, amilina |
| Cellule δ (delta) | 3-5 | Somatostatina |
| Cellule ε (epsilon) | < 1 | Grelina |
| Cellule F (cellule PP) ¹ | 1 | Polipeptide pancreatico (PP) |

¹ Polipeptide pancreatico, localiz

DIABETE MELLITO

Alterazione cronica del metabolismo di carboidrati, proteine e lipidi caratterizzata da elevato glucosio ematico (**iperglicemia**) per alterata utilizzazione del glucosio dipendente da una **secrezione ridotta o alterata di insulina**, spesso accompagnata da insulino-resistenza (ridotta sensibilità dei tessuti all'azione dell'insulina)

glicosuria - poliuria - polidipsia

SYMPTOMS OF DIABETES



CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO:

1. DIABETE PRIMARIO

DIABETE DI TIPO 1 (DM1)
INSULINO-DIPENDENTE
GIOVANILE
MAGRO (10%)

DIABETE DI TIPO 2 (DM2)
INSULINO-INDIPENDENTE
GRASSO (90%)

Insorgenza prima dei 20 anni

Insorgenza dopo i 30-40 anni

Diminuzione significativa dei livelli di insulina

**Ridotta secrezione di insulina
Insulino-resistenza**

Presenza di anticorpi anti-cellule β -pancreatiche

-

Chetoacidosi

Chetoacidosi rara

-

Insulino-resistenza

**Fattori genetici ed ambientali
(infezioni virali)**

**Fattori genetici e ambientali
(ridotta attività fisica, obesità)**

2. DIABETE SECONDARIO

COMPLICANZE NEL DIABETE MELLITO

COMPLICANZE ACUTE (DM1)

Chetoacidosi diabetica

Sindrome iperglicemica iperosmolare non-chetonica

Coma latte-acidosico

COMPLICANZE A LUNGO TERMINE VASCOLARI (DM2)

Conseguenti alle alterazioni dell'endotelio vascolare (specie reattive dell'ossigeno ROS e prodotti non-enzimatici del glucosio e dell'albumina [AGE - advanced glycation end products])

Malattia macrovascolare: ateromi e trombi (infarto del miocardio)

Microangiopatia: retinopatia, nefropatia, neuropatia (fibre sensoriali, motorie e autonome)

**Microangiopatie
Ictus cerebrale
Emorragie**

Ipertensione

Aterosclerosi

**Nefropatia
Pielonefriti**



**Neuropatie periferiche
Neuropatia autonoma**

COMPLICANZE DEL DM2 A LUNGO TERMINE



**Retinopatia
Cataratta
Glaucoma**

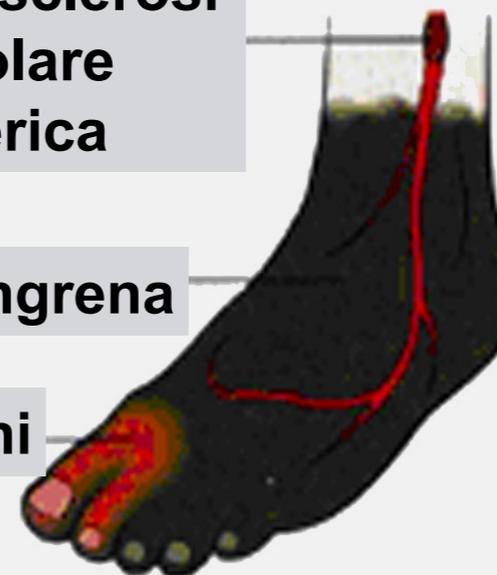
Infarto del miocardio

Islet cell loss
Insulitis (Type 1)
Amyloid (Type 2)

**Aterosclerosi
vascolare
periferica**

Gangrena

Infezioni



L'INSULINA

E' il principale ormone anabolico dell'organismo umano ed è responsabile del mantenimento di concentrazioni costanti di glucosio, sia durante il digiuno, sia dopo i pasti

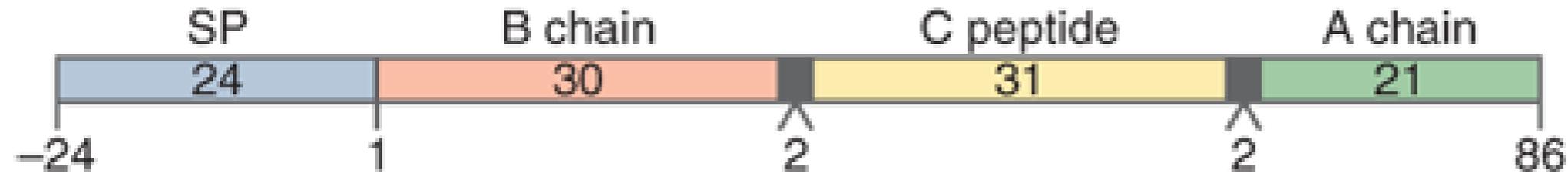
Il principale effetto dell'insulina è di ridurre le concentrazioni di glucosio nel sangue

- ▽ stimolando la captazione e l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti
- ▽ inibendo la produzione epatica di glucosio

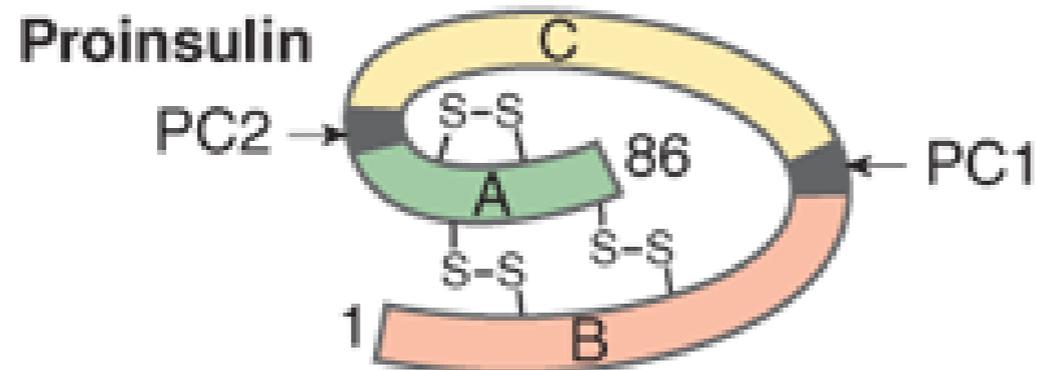
A svolgere azioni opposte a quelle dell'insulina ci sono ormoni che mobilitano il glucosio in caso di bisogno di energia (glucagone)

STRUTTURA DELLA PROINSULINA E DELL'INSULINA

Preproinsulin



SP cleavage
Folding
S-S bond formation



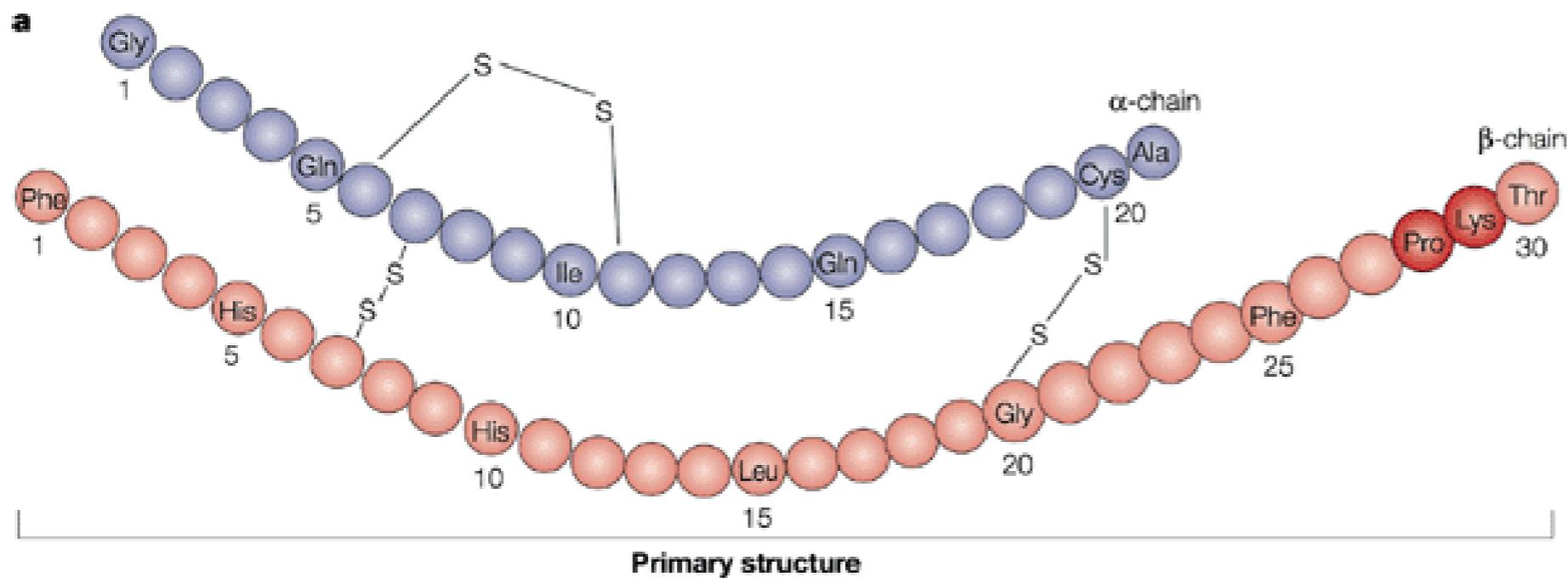
PC1: cleavage of Arg³¹/Arg³²
PC2: cleavage of Lys⁶⁴/Arg⁶⁵

Insulin



gene *INS*

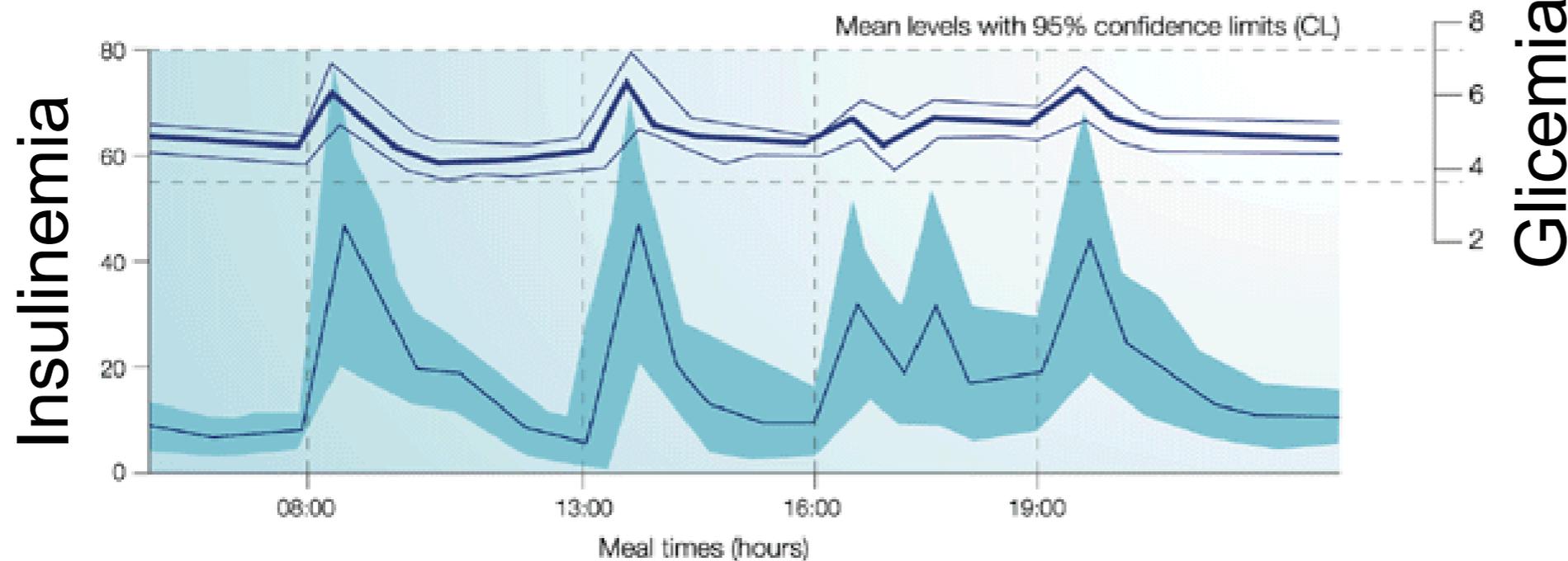
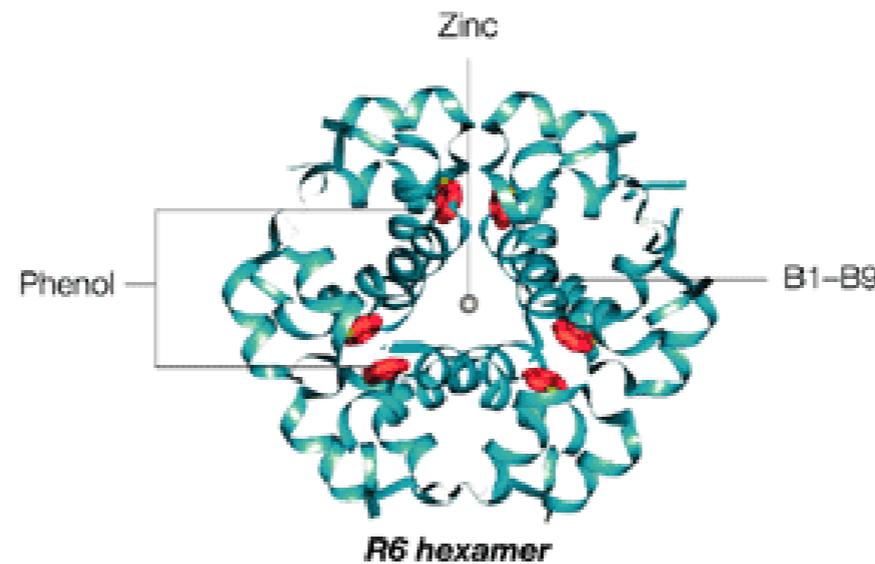
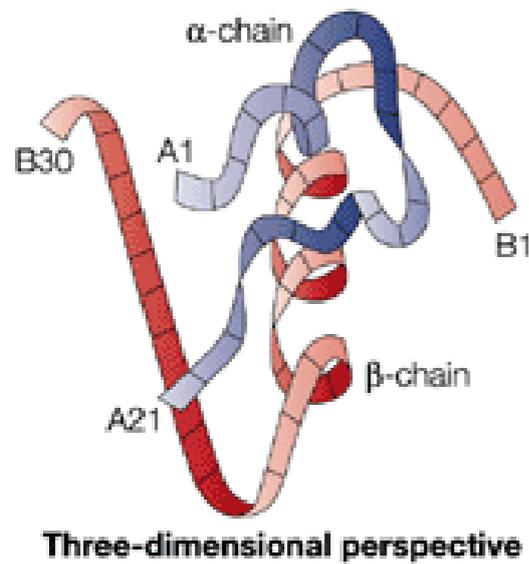
chr11:2,159,779-2,161,221



Struttura dell'insulina

Peso molecolare 5808

51 a.a. in 2 catene



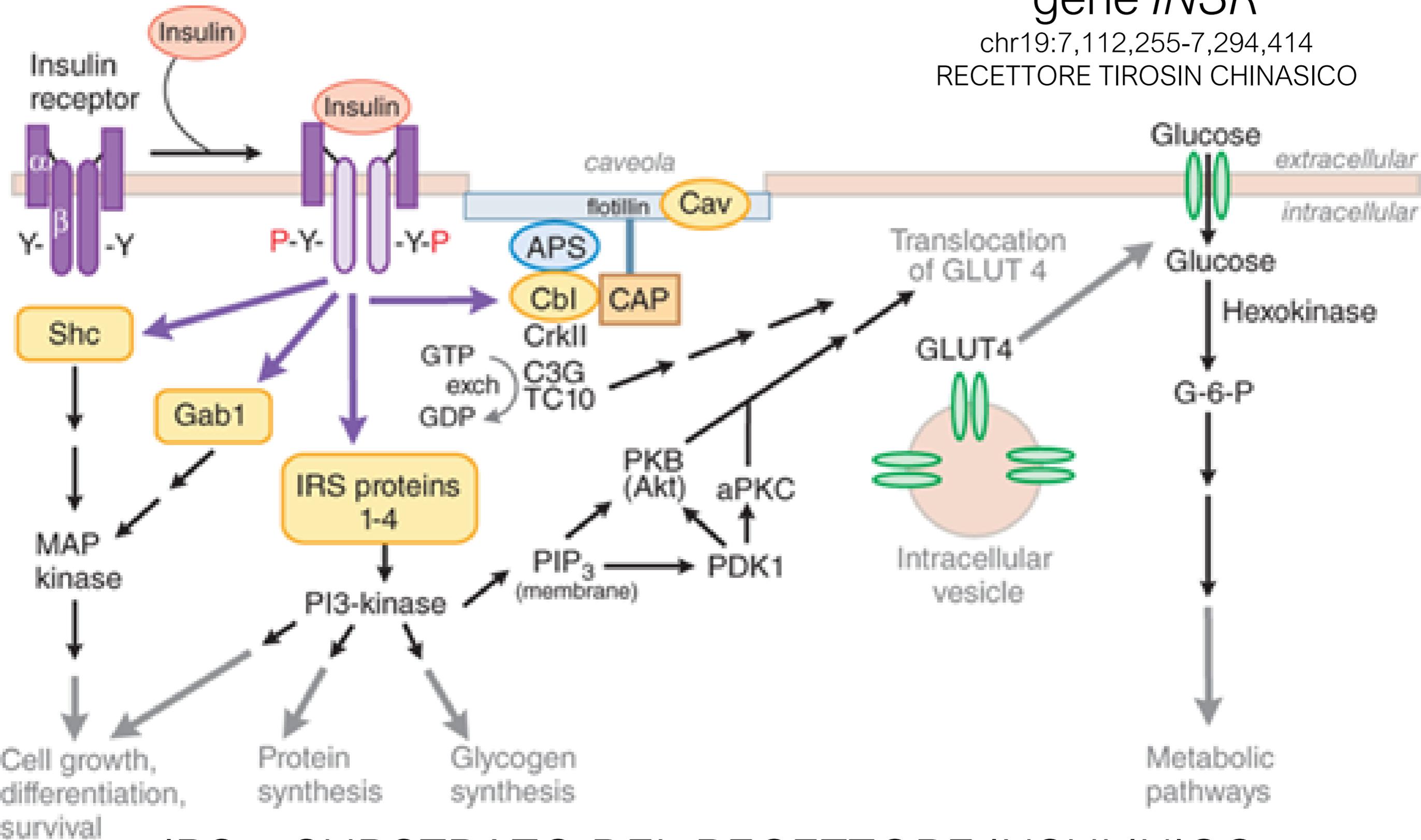
Variazione dei livelli plasmatici di insulina e di glucosio in soggetti sani

RECETTORE DELL'INSULINA

gene *INSR*

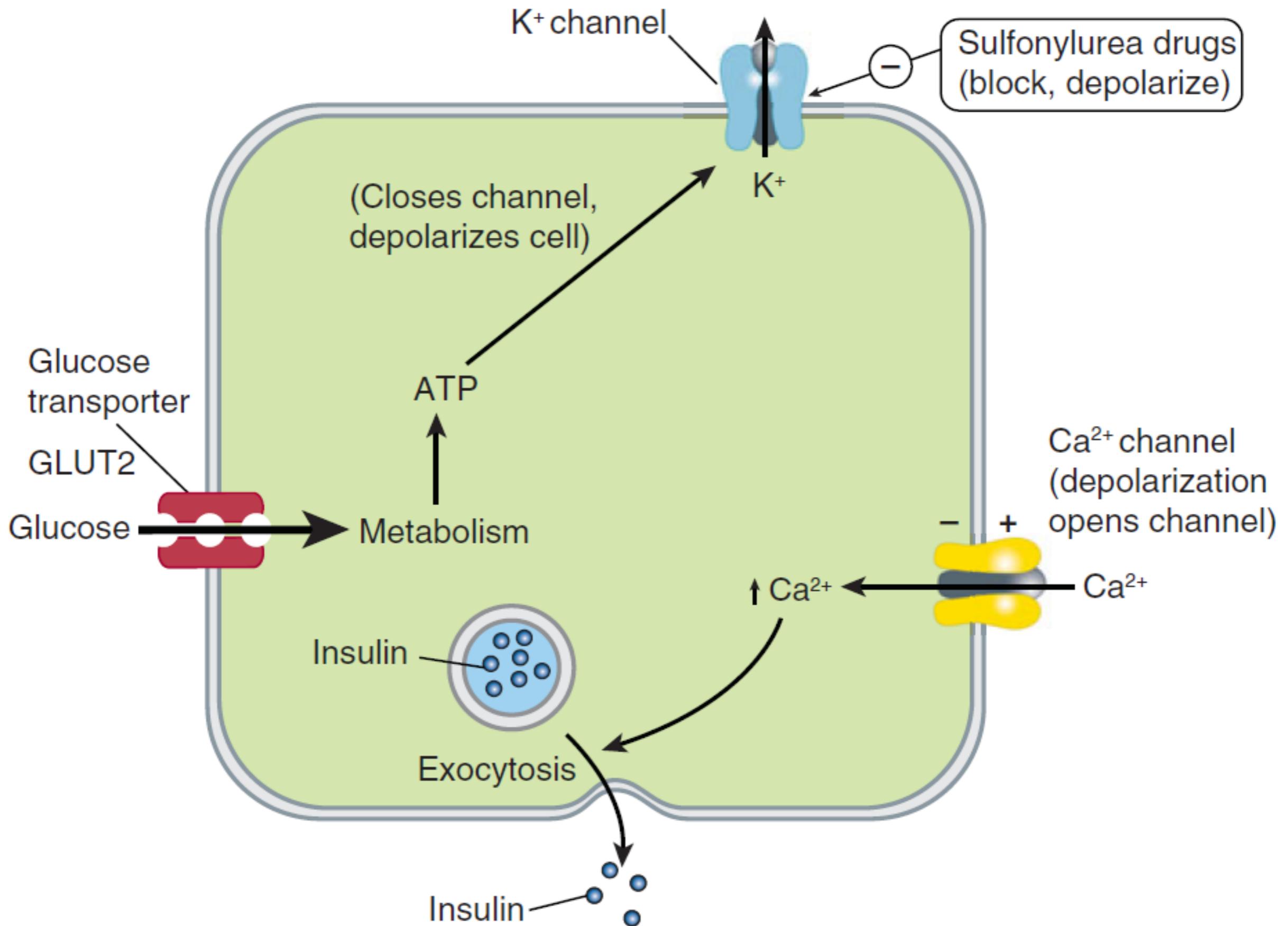
chr19:7,112,255-7,294,414

RECETTORE TIROSIN CHINASICO

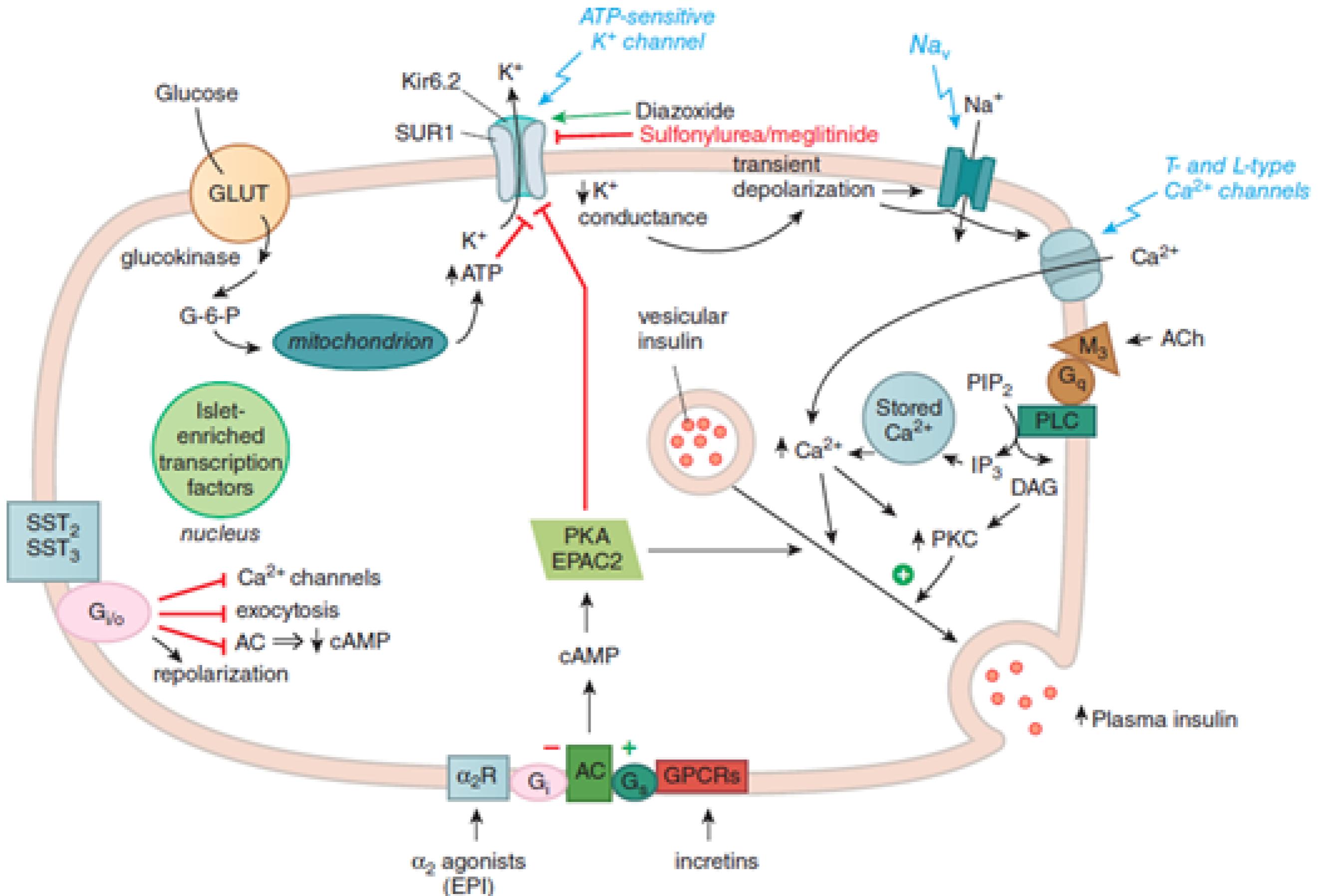


IRS = SUBSTRATO DEL RECETTORE INSULINICO

SECREZIONE DELL'INSULINA



SECREZIONE DELL'INSULINA



EFFETTI ENDOCRINI DELL'INSULINA

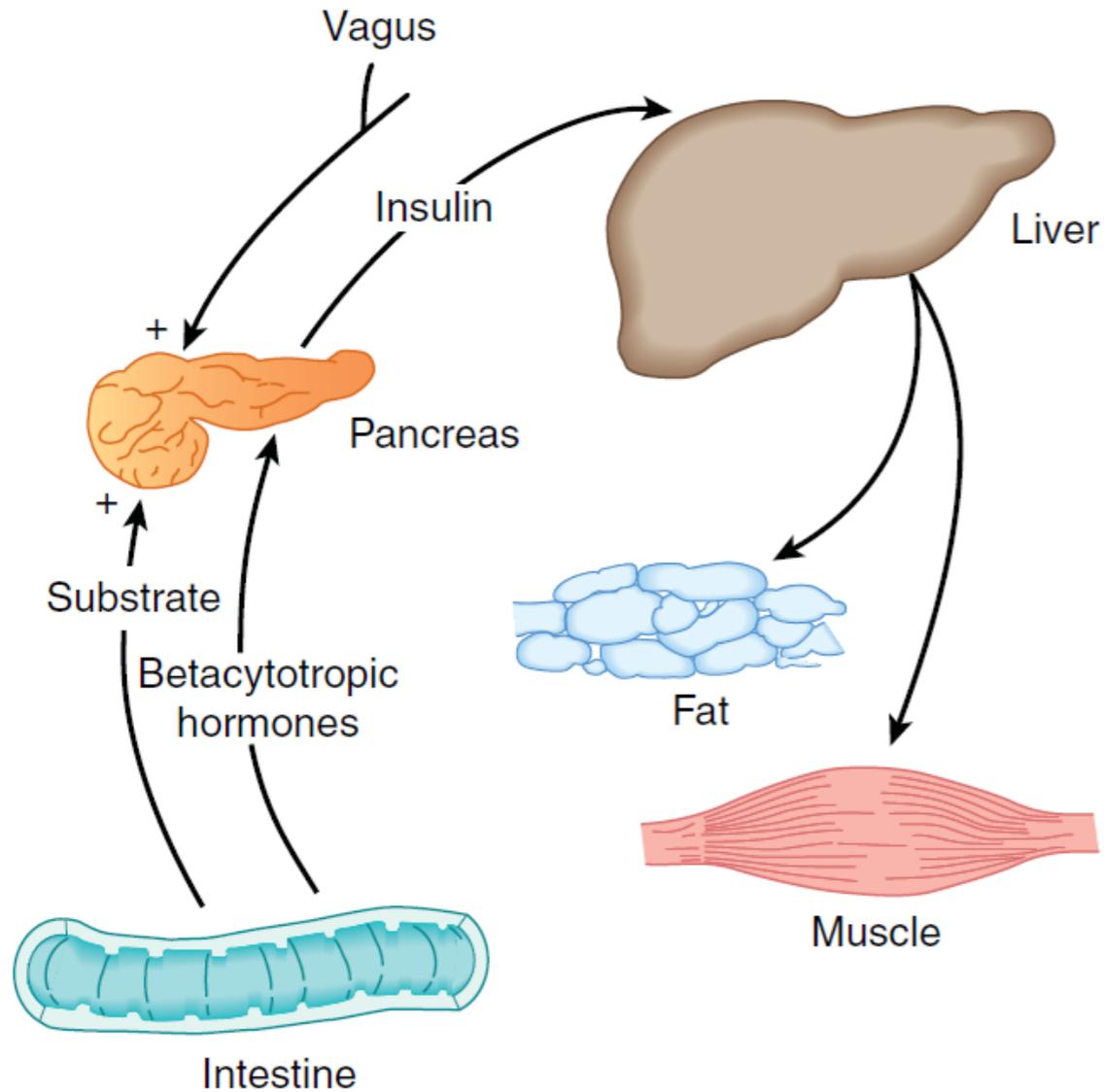


FIGURE 41-4 Insulin promotes synthesis (from circulating nutrients) and storage of glycogen, triglycerides, and protein in its major target tissues: liver, fat, and muscle. The release of insulin from the pancreas is stimulated by increased blood glucose, incretins, vagal nerve stimulation, and other factors (see text).

Effect on liver:

Reversal of catabolic features of insulin deficiency

Inhibits glycogenolysis

Inhibits conversion of fatty acids and amino acids to keto acids

Inhibits conversion of amino acids to glucose

Anabolic action

Promotes glucose storage as glycogen (induces glucokinase and glycogen synthase, inhibits phosphorylase)

Increases triglyceride synthesis and very-low-density lipoprotein formation

Effect on muscle:

Increased protein synthesis

Increases amino acid transport

Increases ribosomal protein synthesis

Increased glycogen synthesis

Increases glucose transport

Induces glycogen synthase and inhibits phosphorylase

Effect on adipose tissue:

Increased triglyceride storage

Lipoprotein lipase is induced and activated by insulin to hydrolyze triglycerides from lipoproteins

Glucose transport into cell provides glycerol phosphate to permit esterification of fatty acids supplied by lipoprotein transport

Intracellular lipase is inhibited by insulin

INSULINA vs GLUCAGONE



IL CONTROLLO DEL DIABETE MELLITO

1921: scoperta dell'insulina

1930: introduzione di preparazioni di insulina a lunga durata d'azione

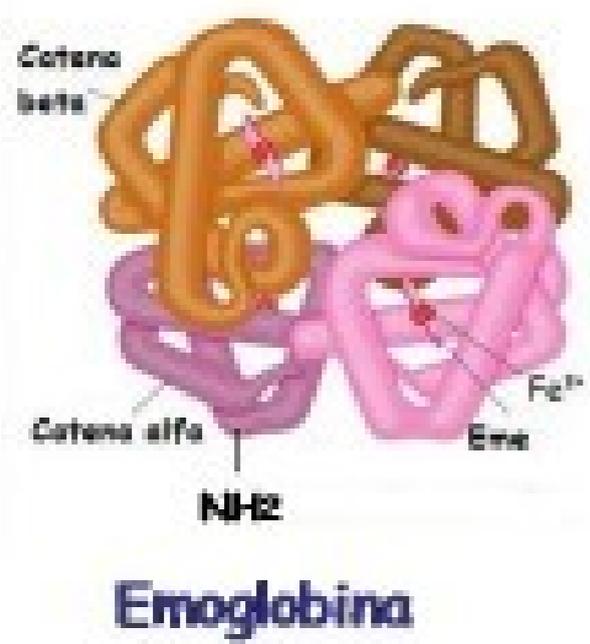
1982: introduzione dell'insulina umana da DNA ricombinante e di insuline semisintetiche
Introduzione di pompe per infusione sottocutanea continua

Metodi di controllo della glicemia più affidabili:
automisurazione della glicemia

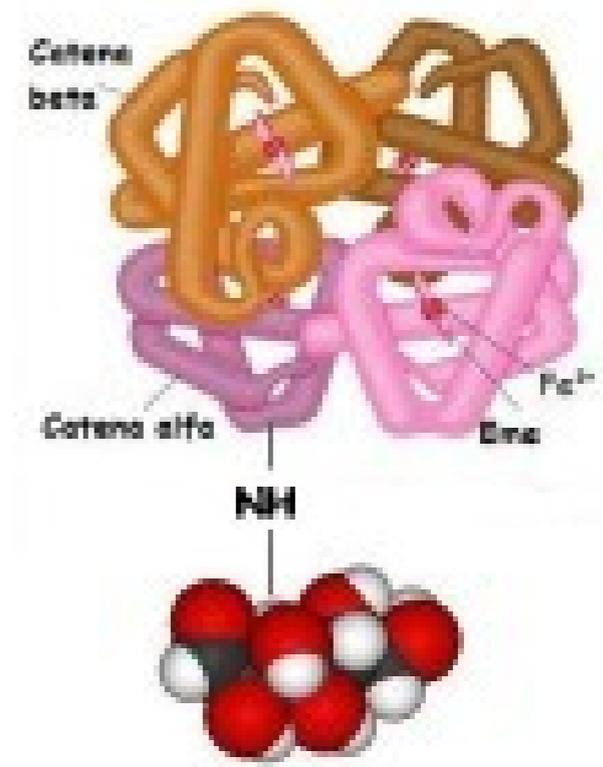
Misurazione dell'emoglobina glicata A1c (HbA1c)

1993: prova definitiva della relazione tra controllo dei livelli glicemici e complicanze vascolari

Emoglobina Glicosilata (HbA1c)

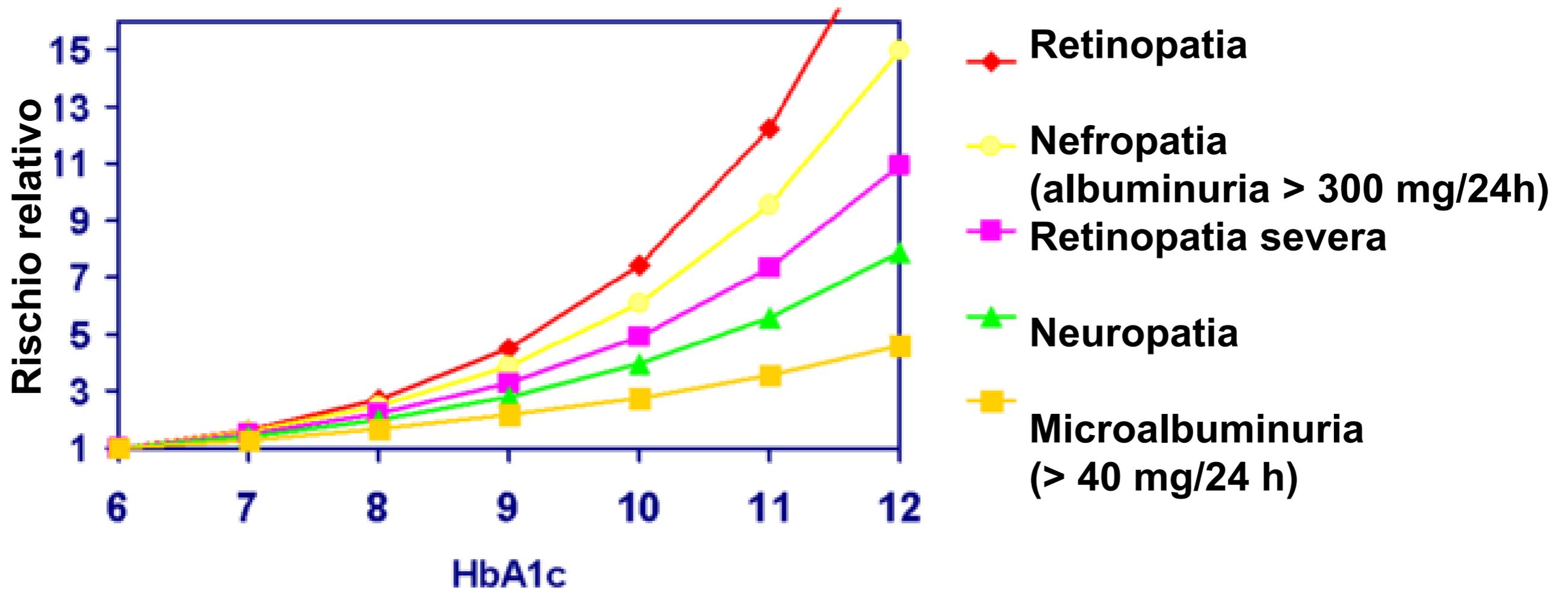


glicazione →



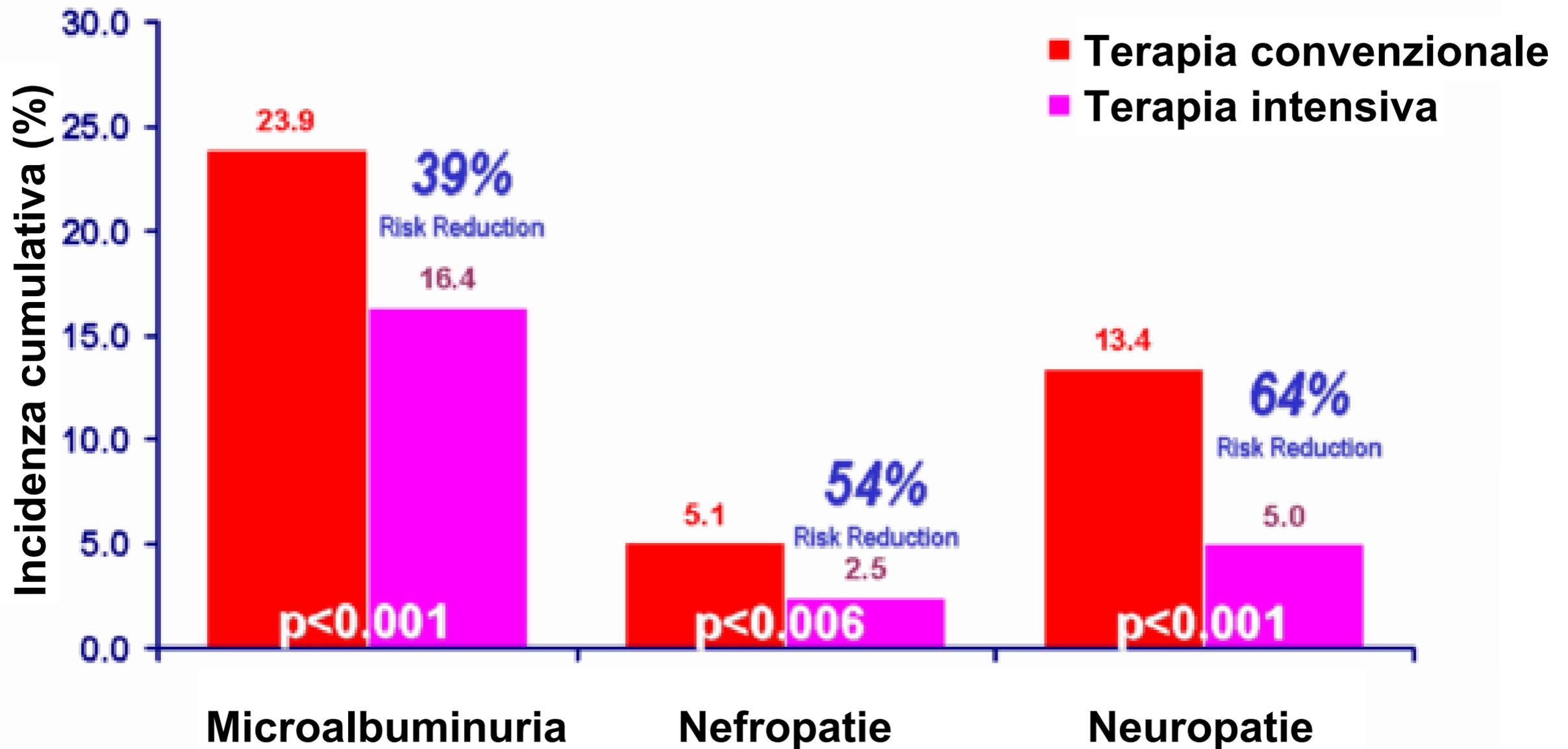
HbA1c è un indice medio della concentrazione plasmatica di glucosio per un periodo lungo di tempo

Rischio relativo della progressione delle complicanze del diabete rispetto ai valori di Emoglobina Glicosilata (HBA1c)



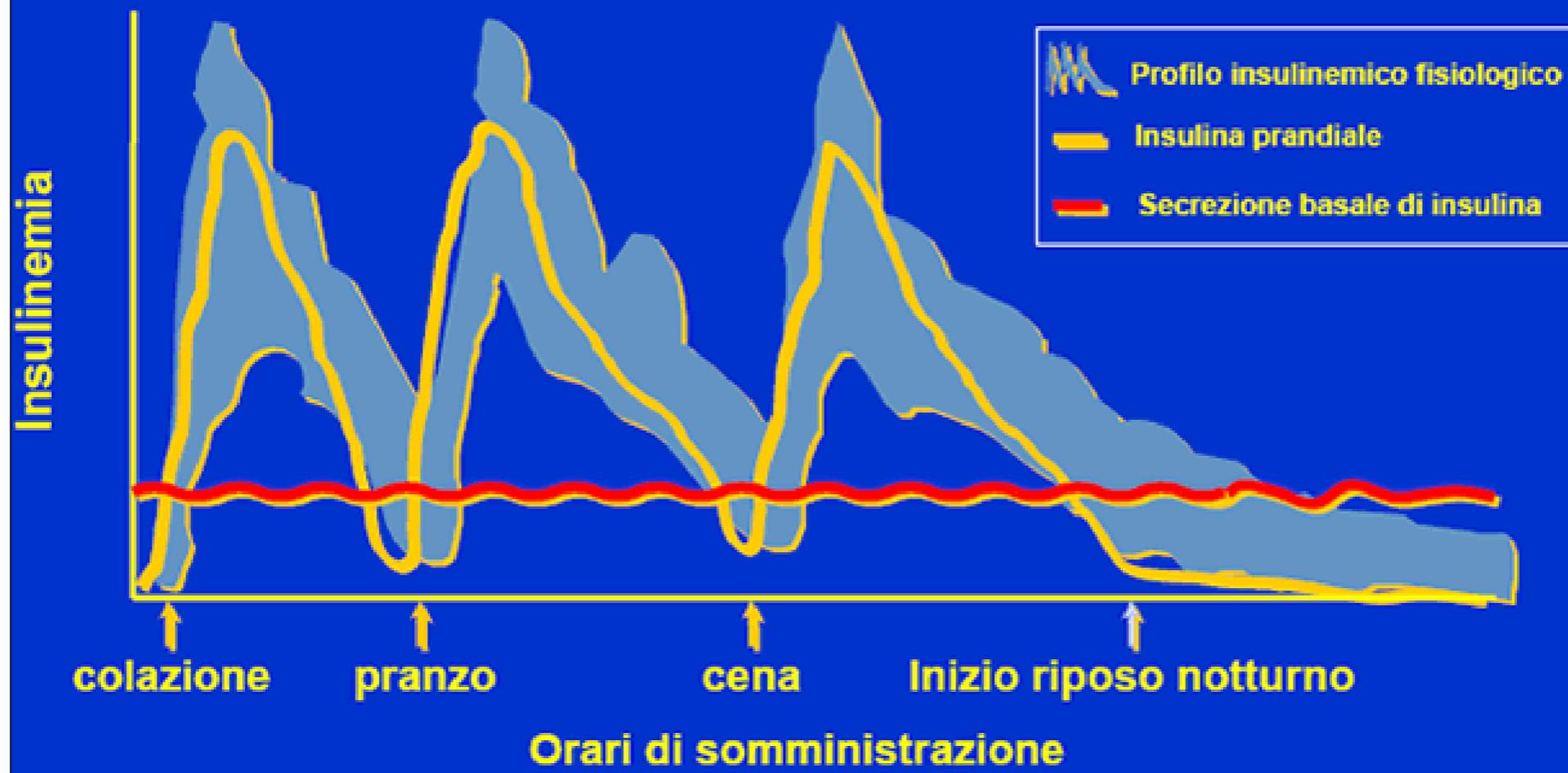
Incidenza del rischio di complicanze con terapia convenzionale rispetto alla "intensiva"

(mantenimento della glicemia il più possibile nei valori normali)



Kidney International 1995; 47:1703; Annals of Internal Medicine 1995; 122:561

Secrezione di insulina nel soggetto normale



Glicemia preprandiale 90–130 mg/dl

Glicemia postprandiale (1-2 h dopo l'inizio del pasto) <180 mg/dl

Hb A1C <7.0%

TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO I: INSULINA

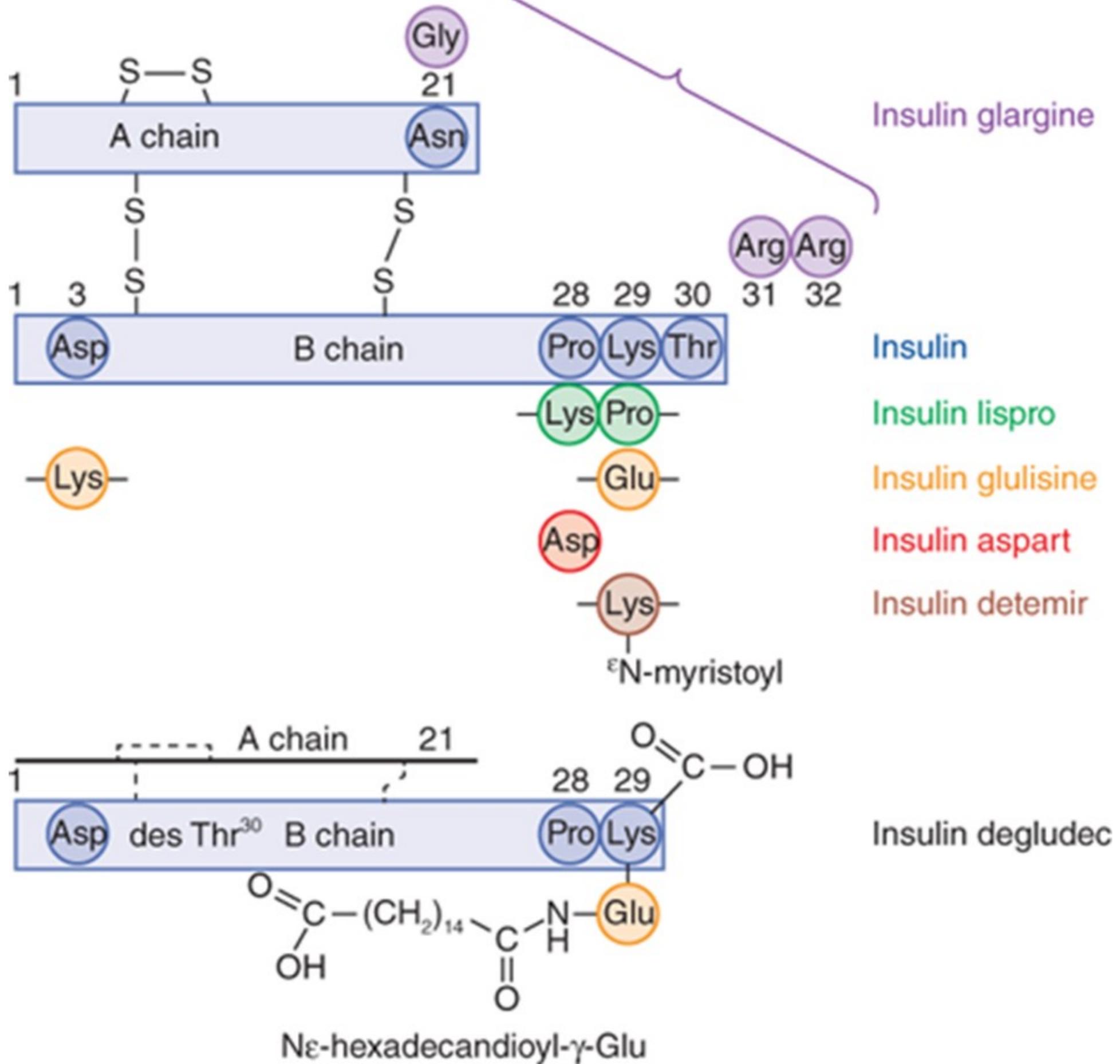
Attualmente ottenuta con la tecnologia del DNA ricombinante

Tempo di emivita dell'insulina: 10 minuti (inattivazione enzimatica)

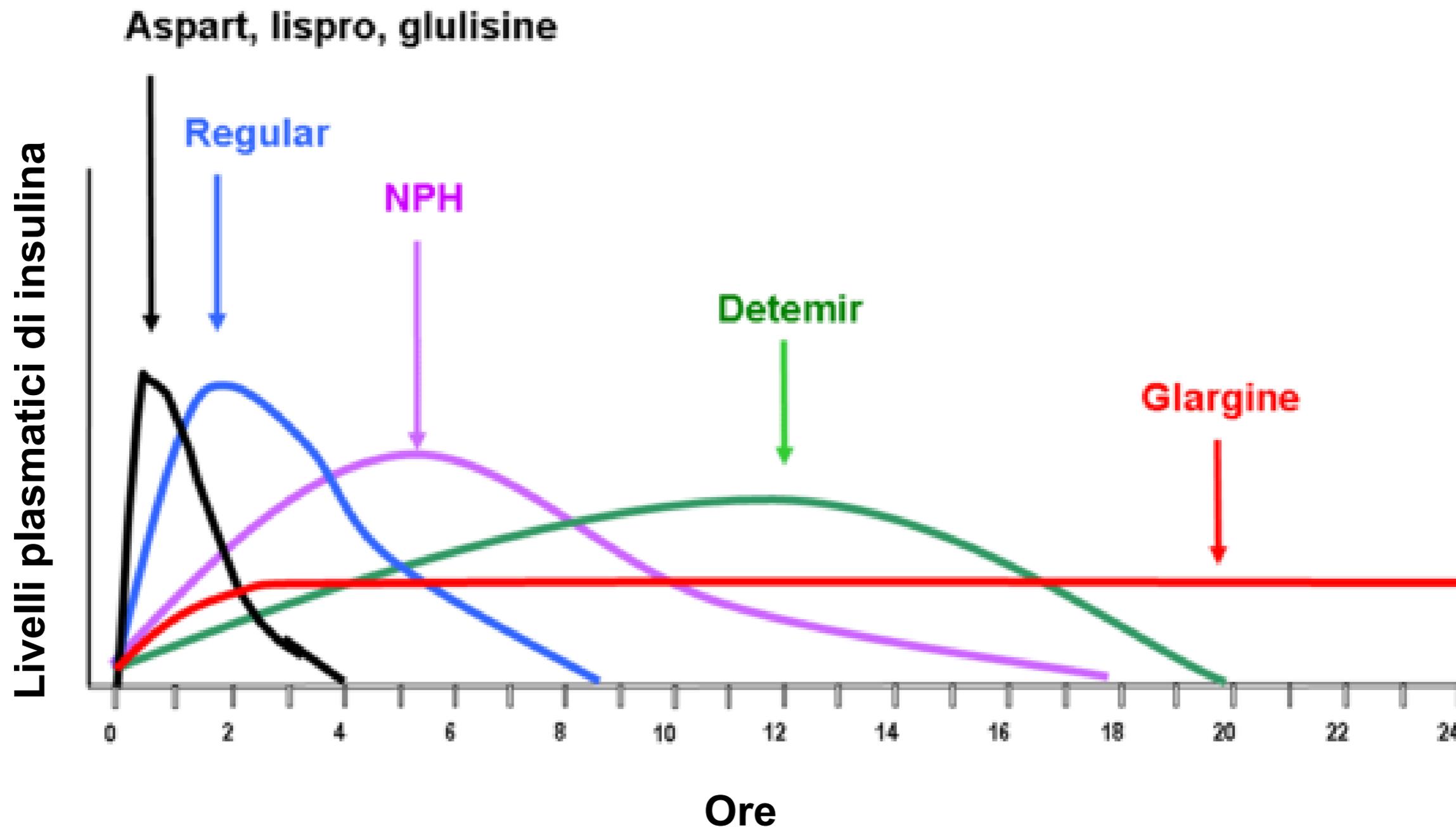
Formulazioni diverse con diverso picco massimo e diversa durata d'azione

Regime attuale: iniezioni s.c. quotidiane multiple (MDI)

PREPARAZIONI DI INSULINA

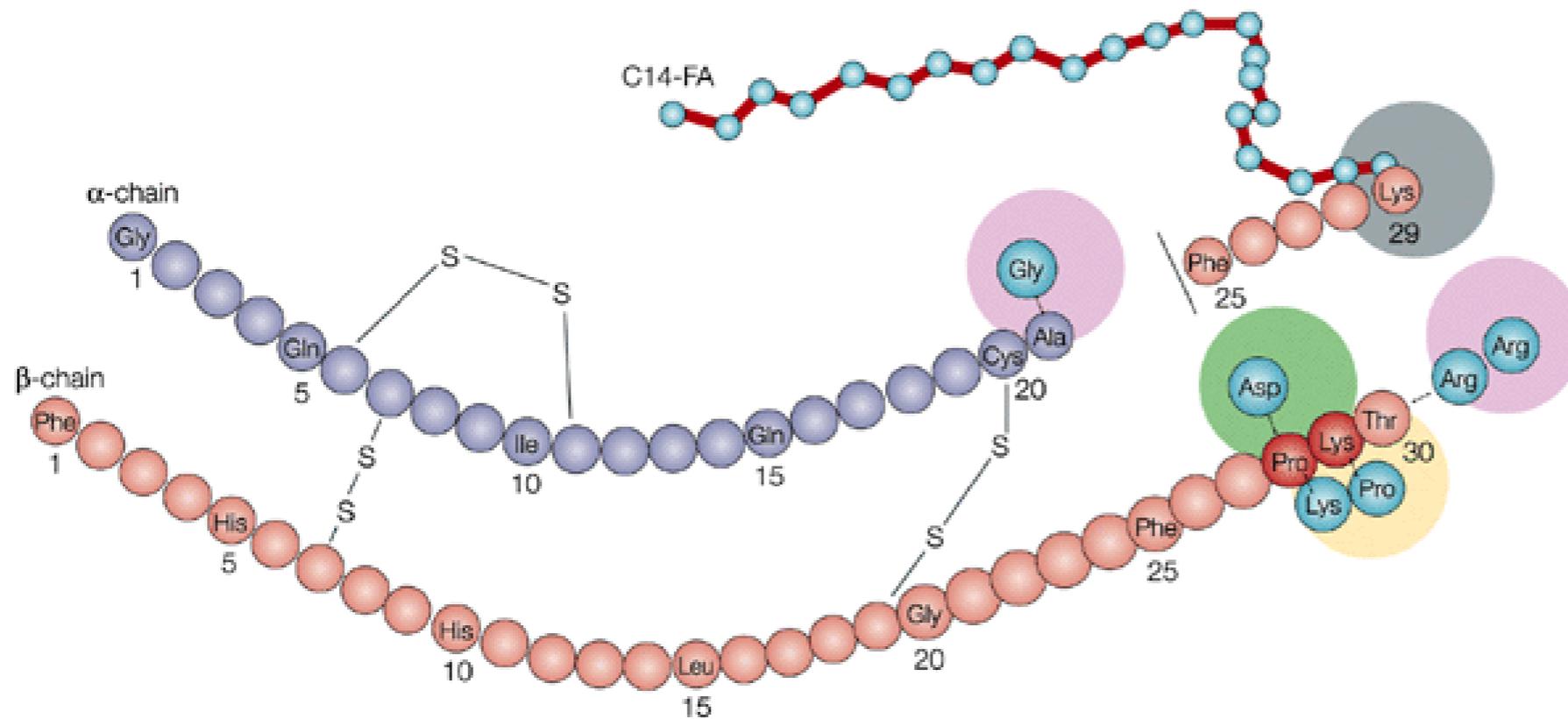


Tipi di insuline



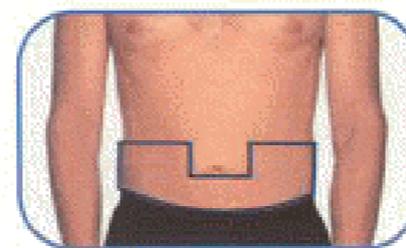
In generale, più lungo è il tempo per raggiungere il picco, più ampia è l'area sotto la curva e più lunga la durata d'azione

ANALOGHI DELL' INSULINA

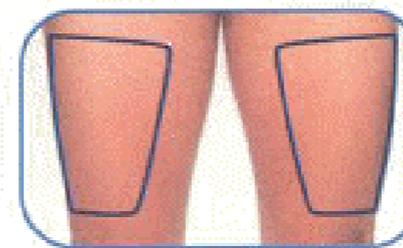


A breve durata d'azione A lunga durata d'azione

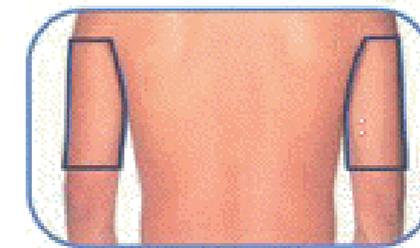
LISPRO
 ASPART
 GLARGINA
 DETEMIR



Regione dell'addome vicino all'ombelico



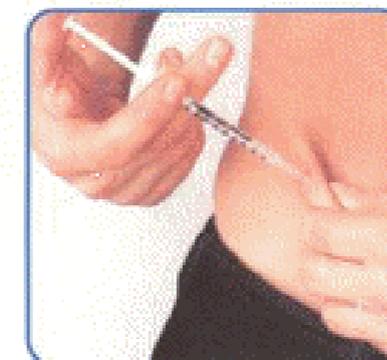
Regione anteriore e laterale della coscia



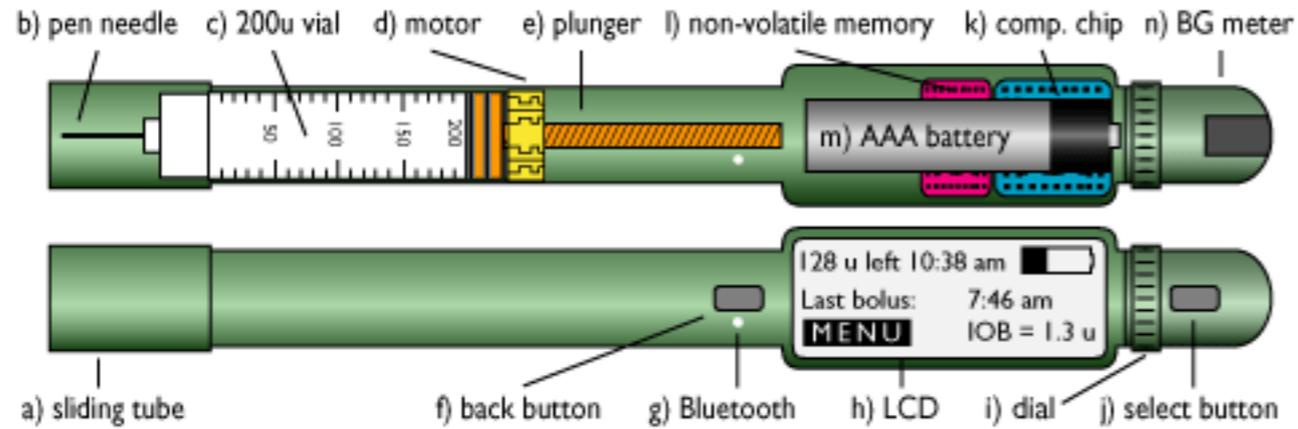
Regione laterale e posteriore delle braccia

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

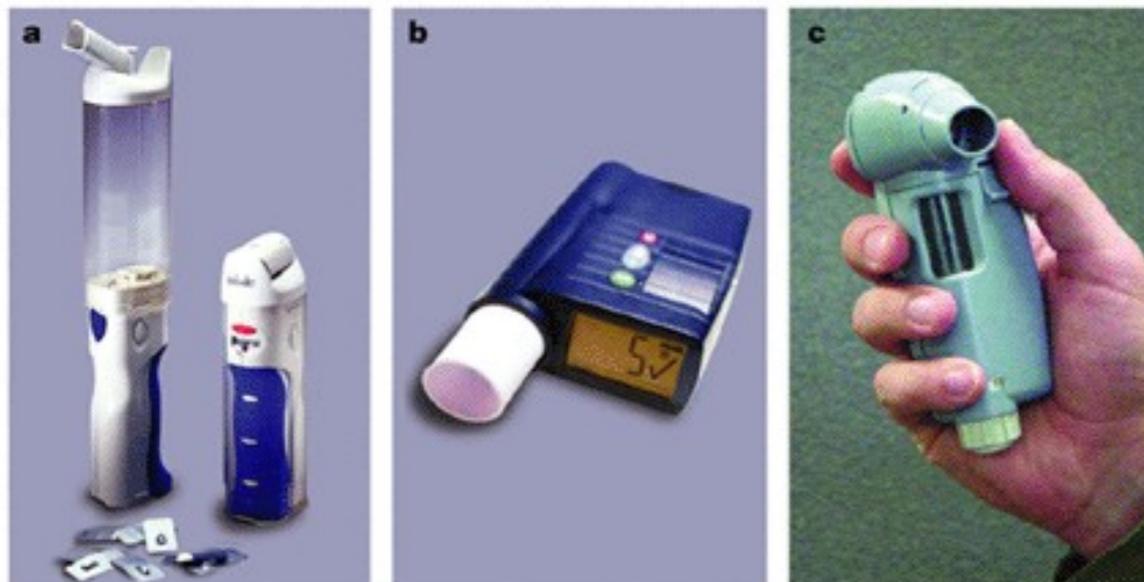
sottocutanea
polmonare
endovenosa nelle emergenze



PENNA INSULINICA



INALATORI



Effetti avversi

Ipoglicemia

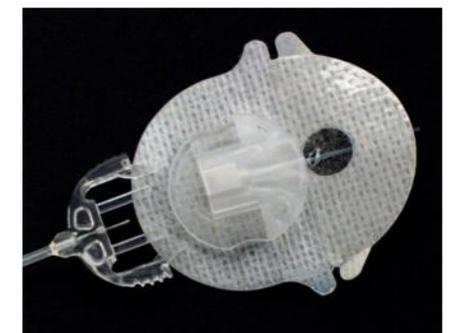
Reazioni allergiche

Effetto mitogeno

POMPE PER INSULINA



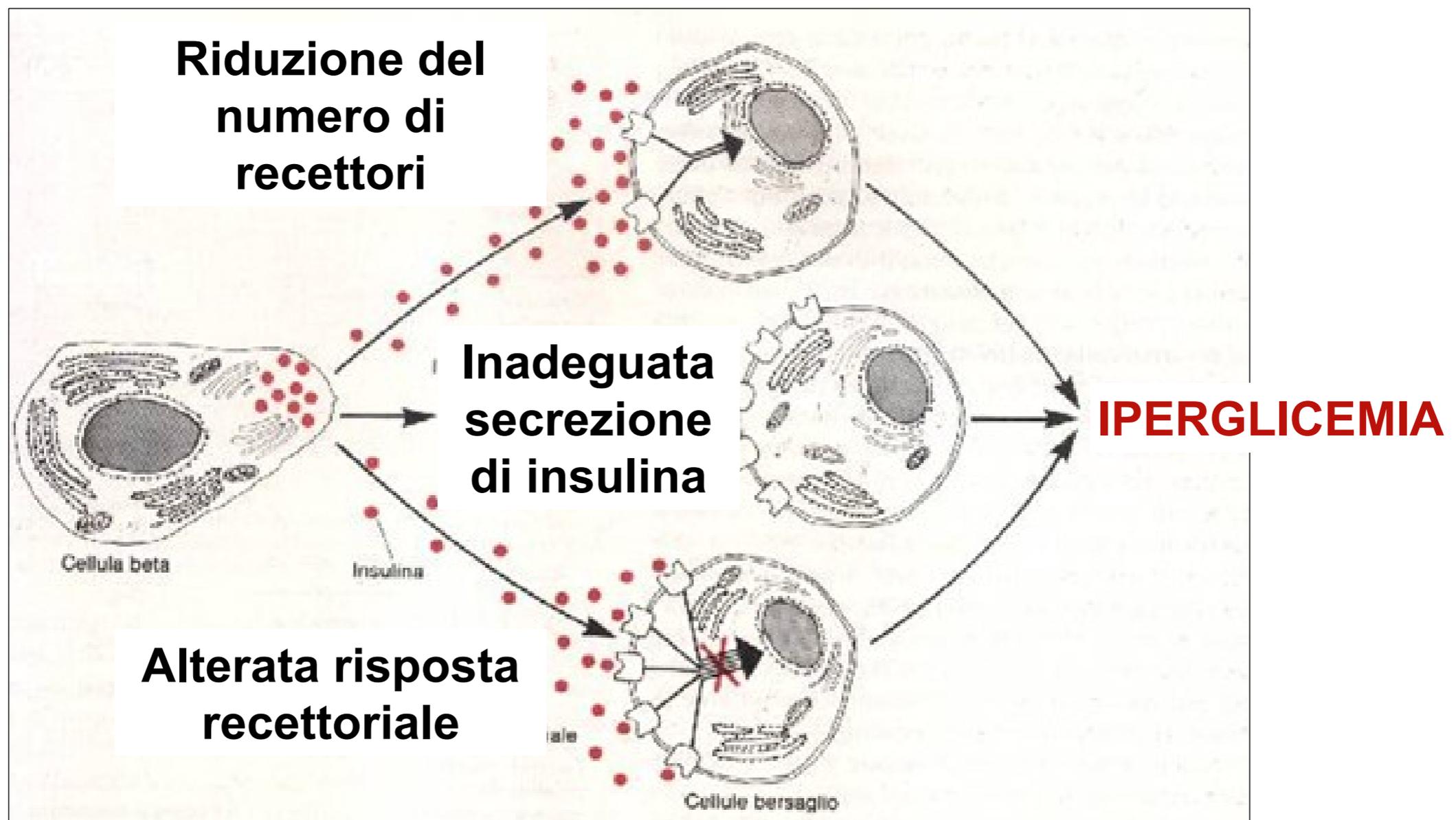
SET PER INFUSIONE



Il diabete mellito di tipo 2 (DM2)

Disordine metabolico progressivo spesso associato ad un metabolismo alterato del glucosio e dei lipidi

Deficit della secrezione insulinica β pancreatica con Insulino-resistenza



Trattamento del DM2: un processo a tappe

Modifiche dello stile di vita

```
graph TD; A[Modifiche dello stile di vita] --> B[Monoterapia con ipoglicemizzanti orali ed eventuali associazioni]; B --> C[Aggiunta della terapia insulinica al trattamento orale];
```

Monoterapia con ipoglicemizzanti orali ed eventuali associazioni

Aggiunta della terapia insulinica al trattamento orale

TRATTAMENTO DEL DM2



ACARBOSIO
INIBITORI SGLT2
(co-trasportatore Na⁺-
glucosio)

TIAZOLIDINEDIONI (o GLITAZONI)
BIGUANIDI (METFORMINA)



IPERGLICEMIA



SULFONILUREE
INCRETINO-MIMETICI
INIBITORI DELLA DPP-IV

TIAZOLIDINEDIONI
BIGUANIDI

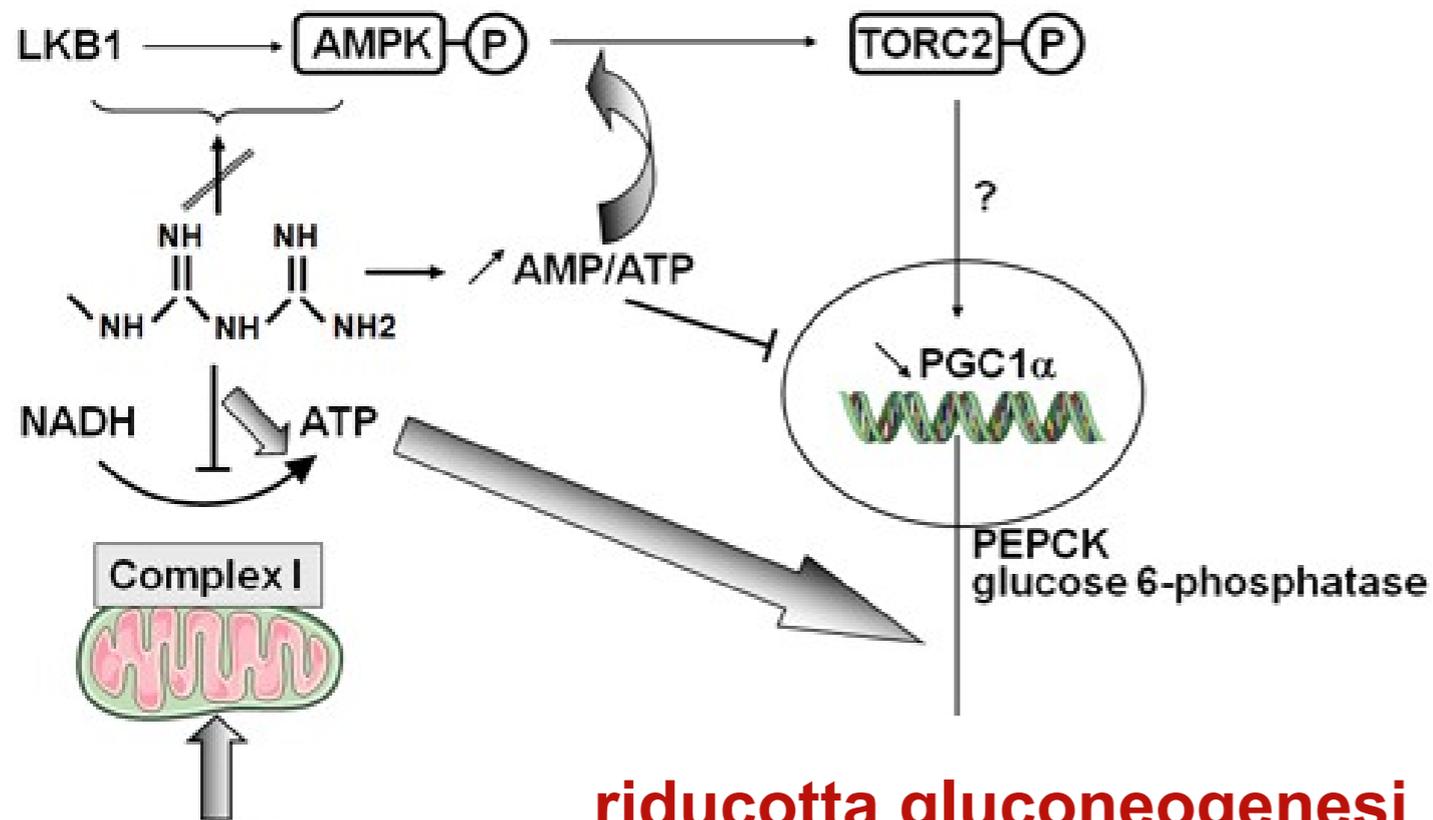


BIGUANIDI

METFORMINA

INDICAZIONI: farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2 in pazienti sovrappeso

MECCANISMO D'AZIONE: non chiaro, legame al complesso I dei mitocondri con alterazione del trasporto di elettroni, riduzione della produzione di ATP e aumento dell'attività della protein chinasi AMP-dipendente



riducotta gluconeogenesi

METFORMINA

Galega officinalis
(galegina)



Effetto principale a livello epatico grazie all'espressione del trasportatore dei cationi organici 1 (OCT1) negli epatociti

Da sola o in associazione con GLITAZONI, INIBITORI DPP IV e SULFONAMIDI

SULFONILUREE

REPAGLINIDE

Prima generazione

(Tolbutamide) Breve durata d'azione 6-12 h
Clorpropamide Lunga durata d'azione > 48 h

Seconda generazione

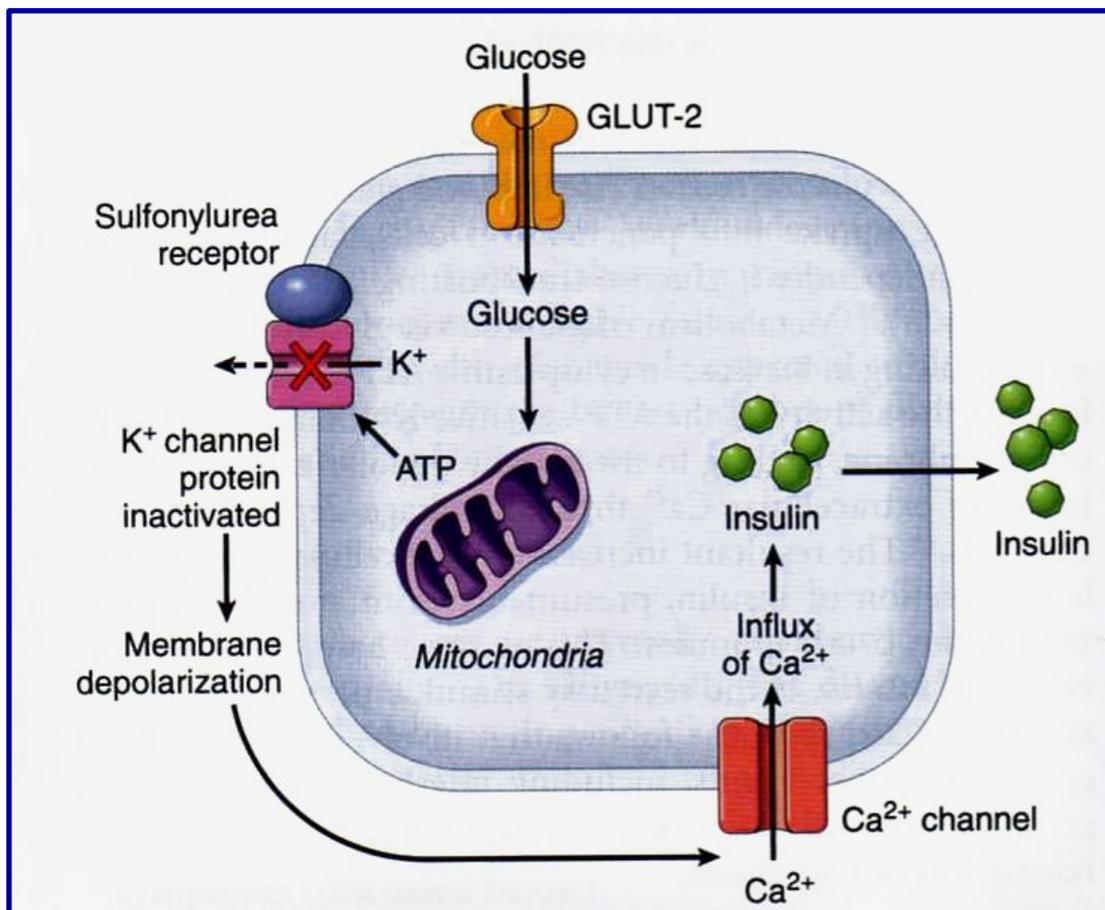
Glibenclamide Lunga durata d'azione 12-24 h
Glipizide 12-18 h
Glimepiride 24 h

MECCANISMO D'AZIONE:

Blocco del canale del K^+ ATP-dipendente nelle cellule beta del pancreas con conseguente aumento del K^+ intracellulare, depolarizzazione della membrana e liberazione di insulina

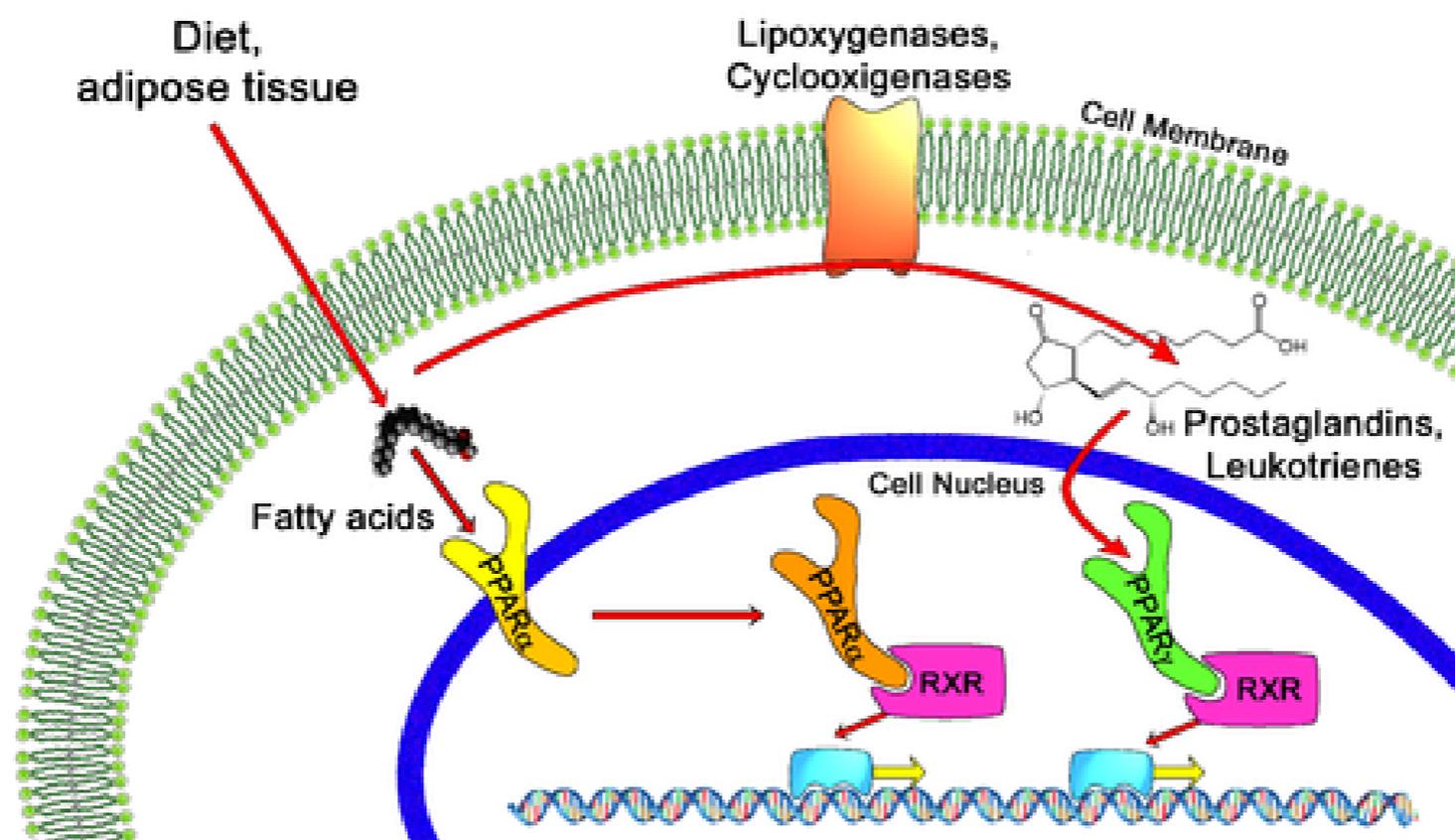
INDICAZIONI

DM2 non rispondente a dieta, esercizio fisico e calo ponderale



TIAZOLIDINEDIONI (GLITAZONI)

MECCANISMO D'AZIONE: agonisti selettivi del recettore attivatore della proliferazione dei perossisomi di tipo γ (PPAR- γ)



Inducono la trascrizione di geni importanti per il segnale insulinico: lipoprotein lipasi, fosfoenolpiruvasi carbossi chinasi, Glut-4

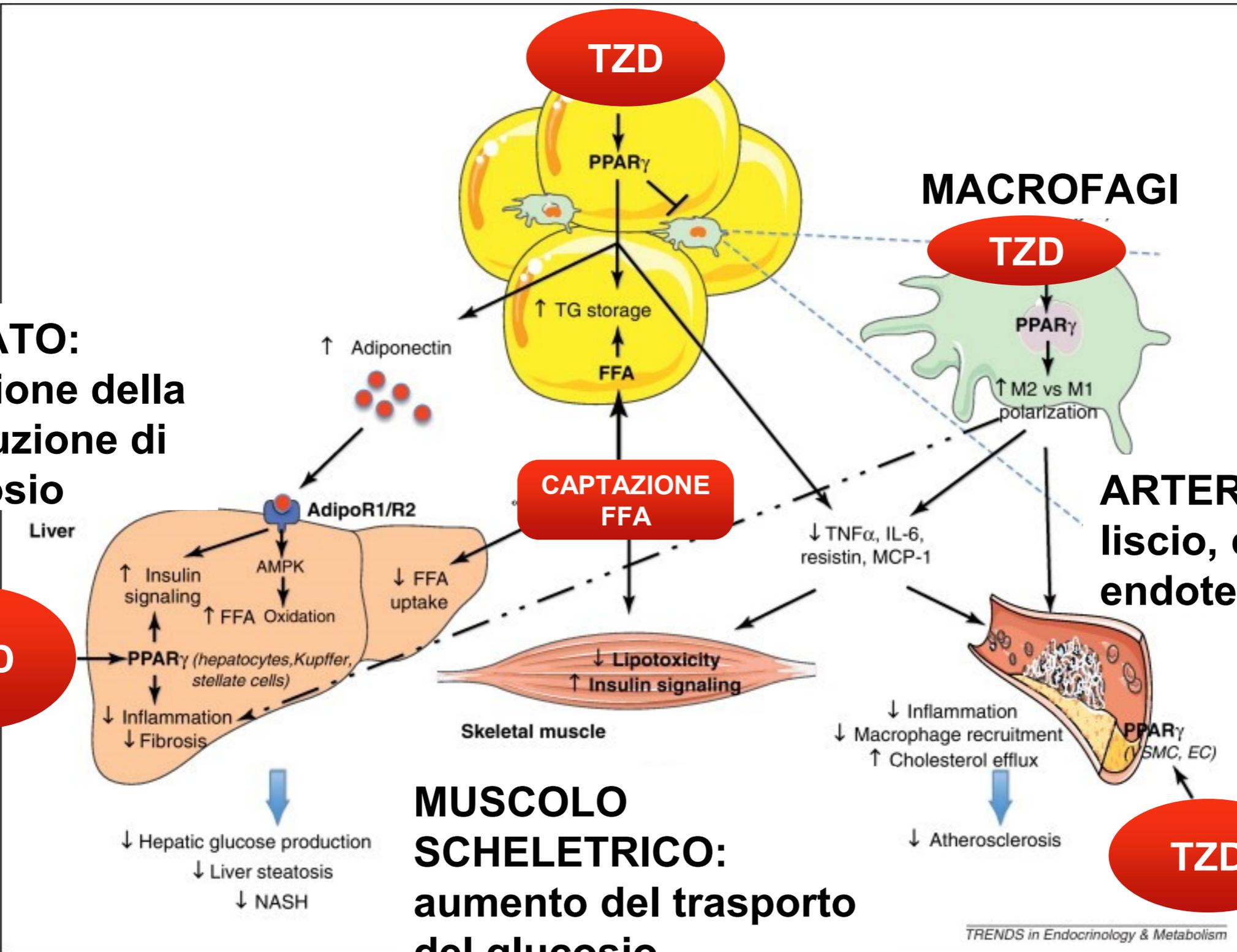
I PPAR γ sono espressi in numerosi tessuti e possiedono un largo spettro d'azione: modulano l'omeostasi glicidica e lipidica (con riduzione della insulino-resistenza), infiammazione, aterosclerosi, rimodellamento osseo e la proliferazione cellulare.

PPAR γ

TESSUTO ADIPOSO: aumento della captazione di FFA

FEGATO: riduzione della produzione di glucosio

TZD



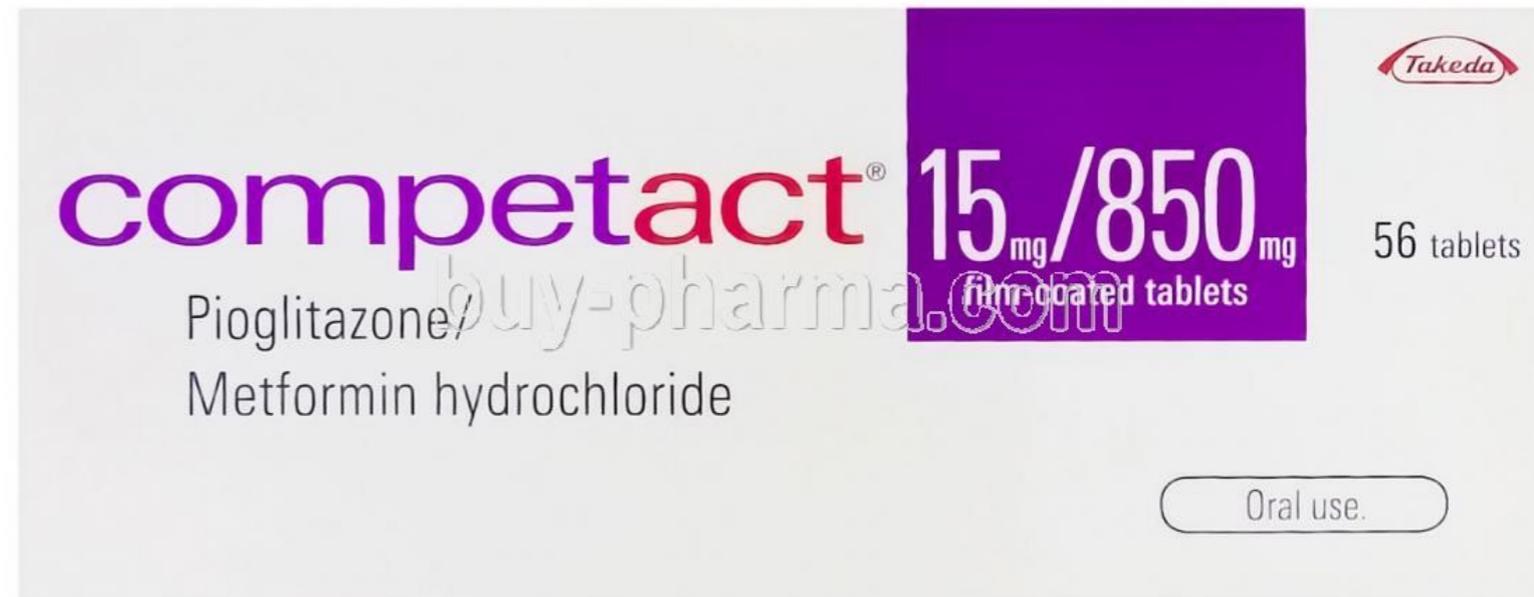
MUSCOLO SCHELETRICO: aumento del trasporto del glucosio

TIAZOLIDINEDIONI (GLITAZONI)

INDICAZIONI: trattamento di seconda o terza linea del DM2: in mono terapia in alternativa alla metformina - terapia duplice con sulfoniluree in alternativa alla metformina - terapia tripla con insulina



pioglitazone



poiglitazone + metformina

EFFETTI AVVERSI:

Ritenzione idrica* (rischio cardio-vascolare)

Rischio di fratture

Tumori alla vescica

Aumento ponderale

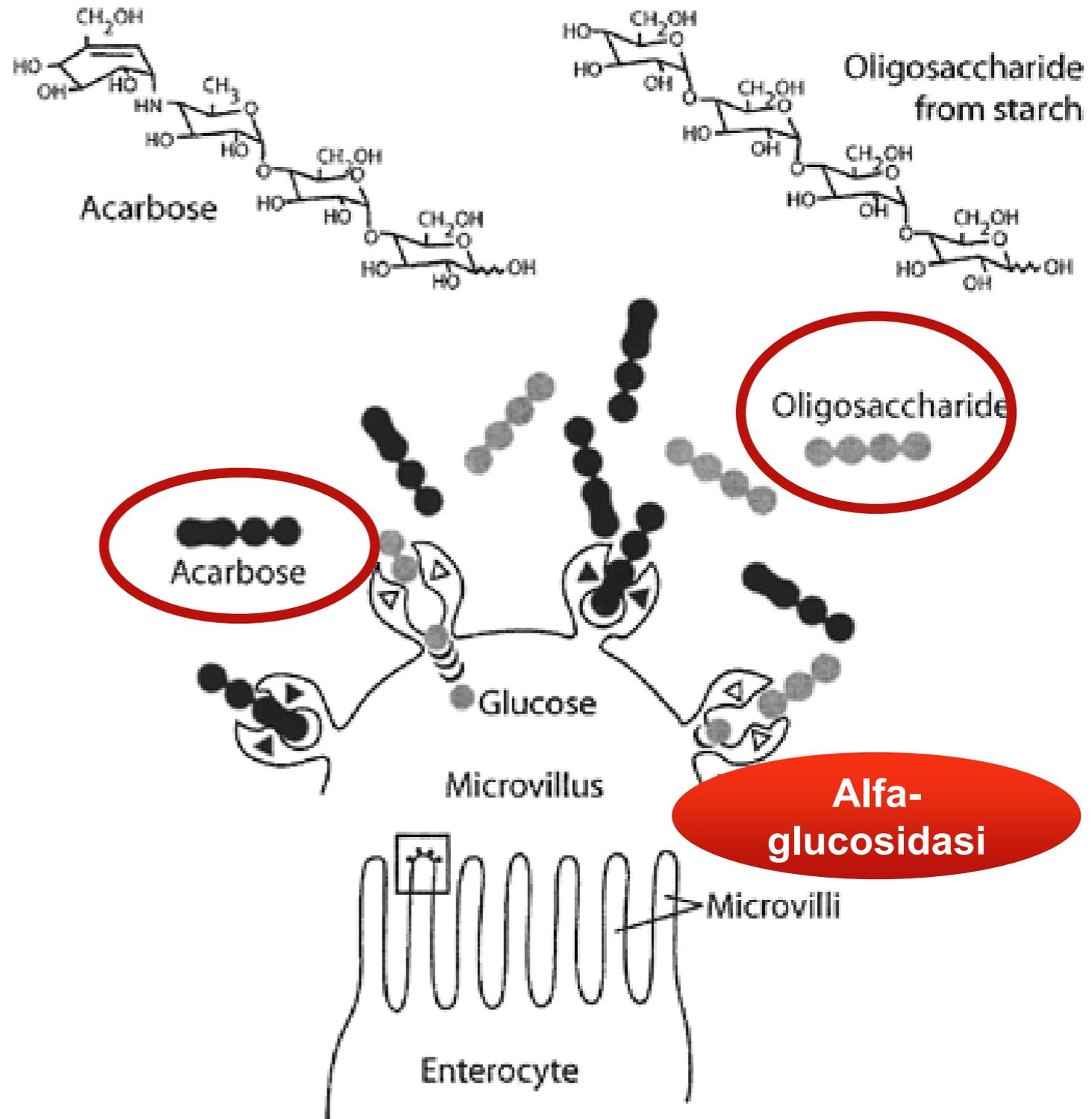
* A livello renale, l'attivazione dei PPAR-gamma aumenta l'espressione del trasportatore del sodio

INIBITORI DELLA ALFA-GLICOSIDASI ACARBOSIO

MECCANISMO D'AZIONE:

Si lega con alta affinità alla α -glucosidasi nell'intestino tenue ritardando l'assorbimento dei carboidrati

l'unico farmaco anti-diabetico approvato per il trattamento del prediabete



INCRETINO-MIMETICI



La saliva del mostro di Gila produce l'ormone incretinico **exenedin-**

INCRETINO-MIMETICI

Gli incretino-mimetici sono composti in grado di mimare le azioni delle INCRETINE

Le INCRETINE sono peptidi intestinali rilasciati nel circolo sanguigno in risposta all'assunzione di cibo e stimolano la secrezione di insulina

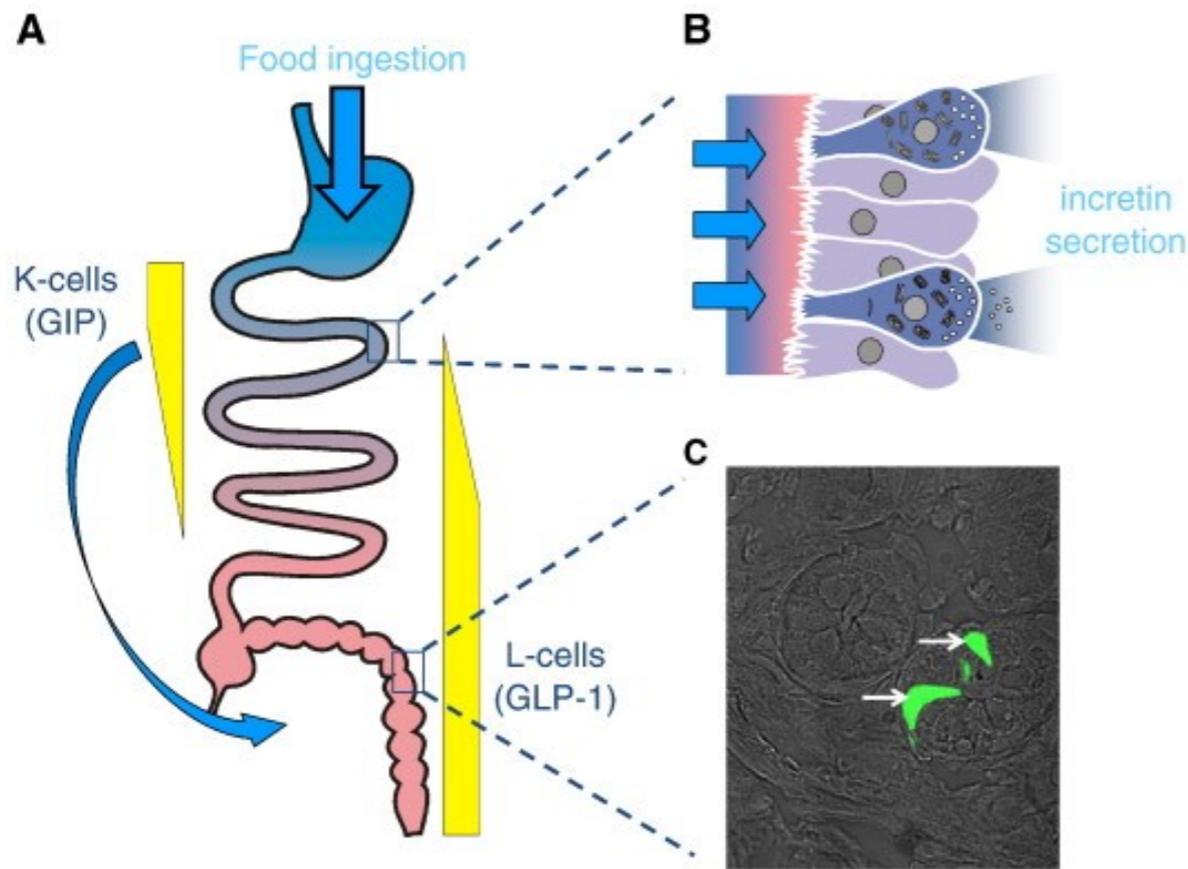
GLP-1

Peptide-1 glucagone-
simile

GIP

Peptide insulinotropico
Glucosio-dipendente

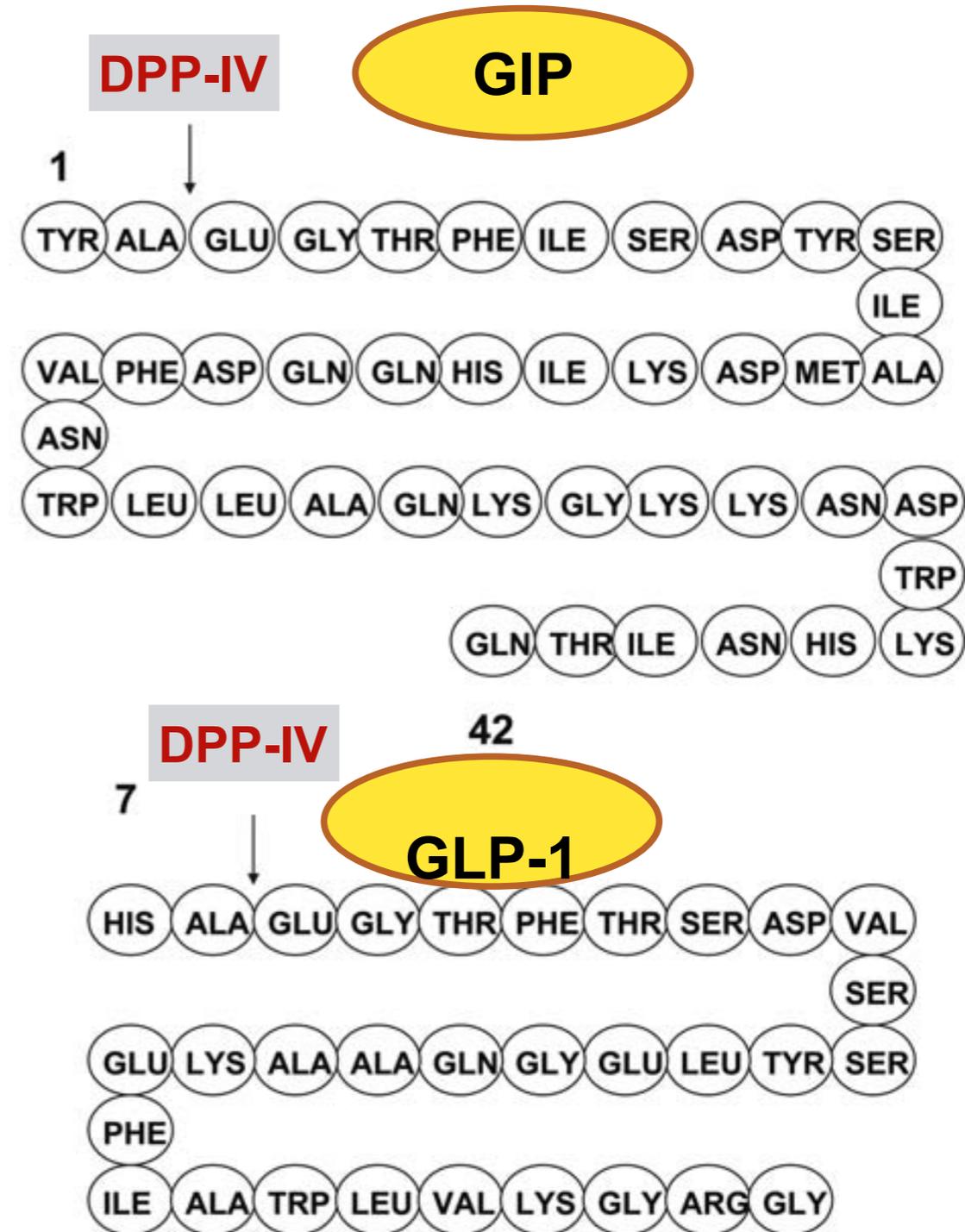
Incretine



PEPTIDE INSULINOTROPICO
GLUCOSIO-DIPENDENTE (GIP) secreto
dalle cellule K di duodeno e digiuno (42 AA)

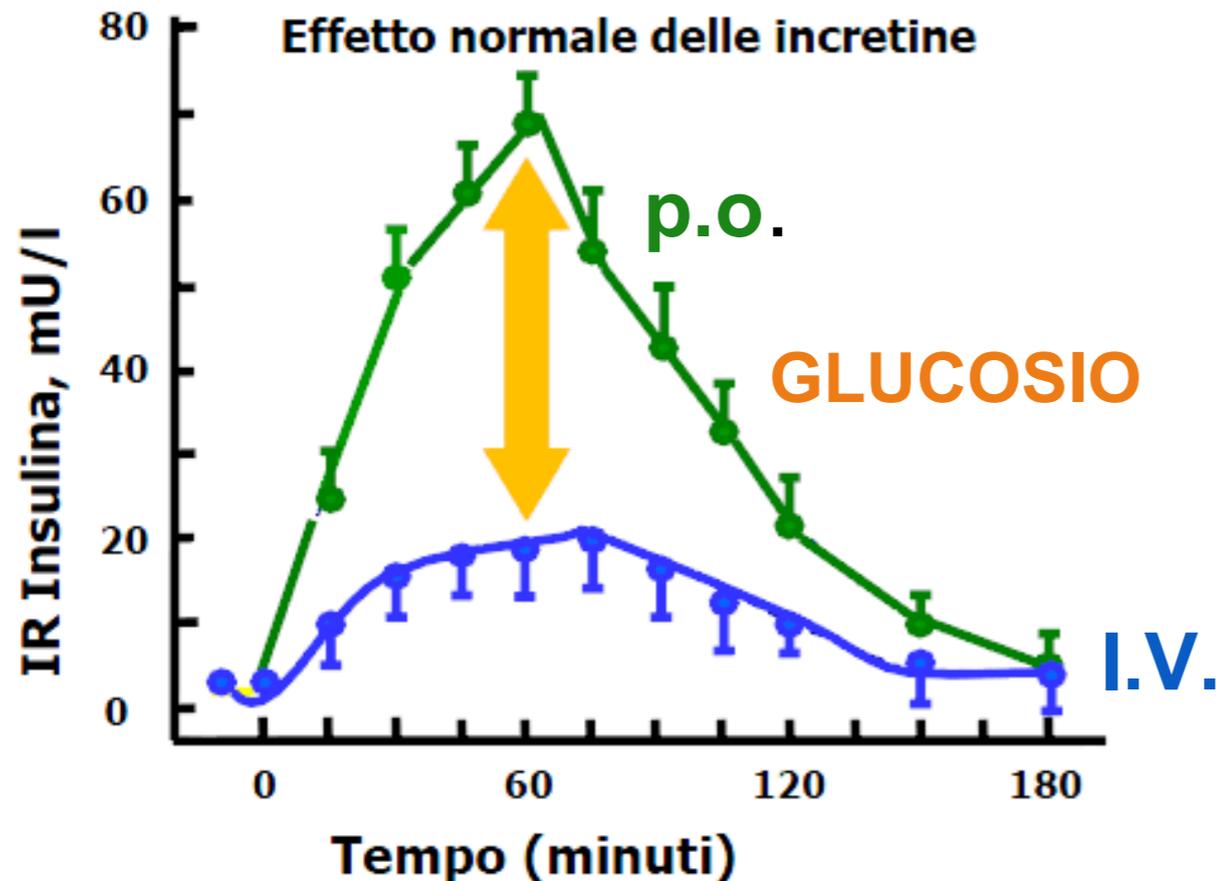
PEPTIDE-1 GLUCAGONE SIMILE (GLP-1)
secreto dalle cellule L di ileo e colon → GLP-
1 (7-37) e GLP-1 (7-36)amide

Le incretine sono inattivate
rapidamente (minuti) dall'enzima
Dipeptidil Peptidasi IV (DPP-IV)



L'effetto incretinico

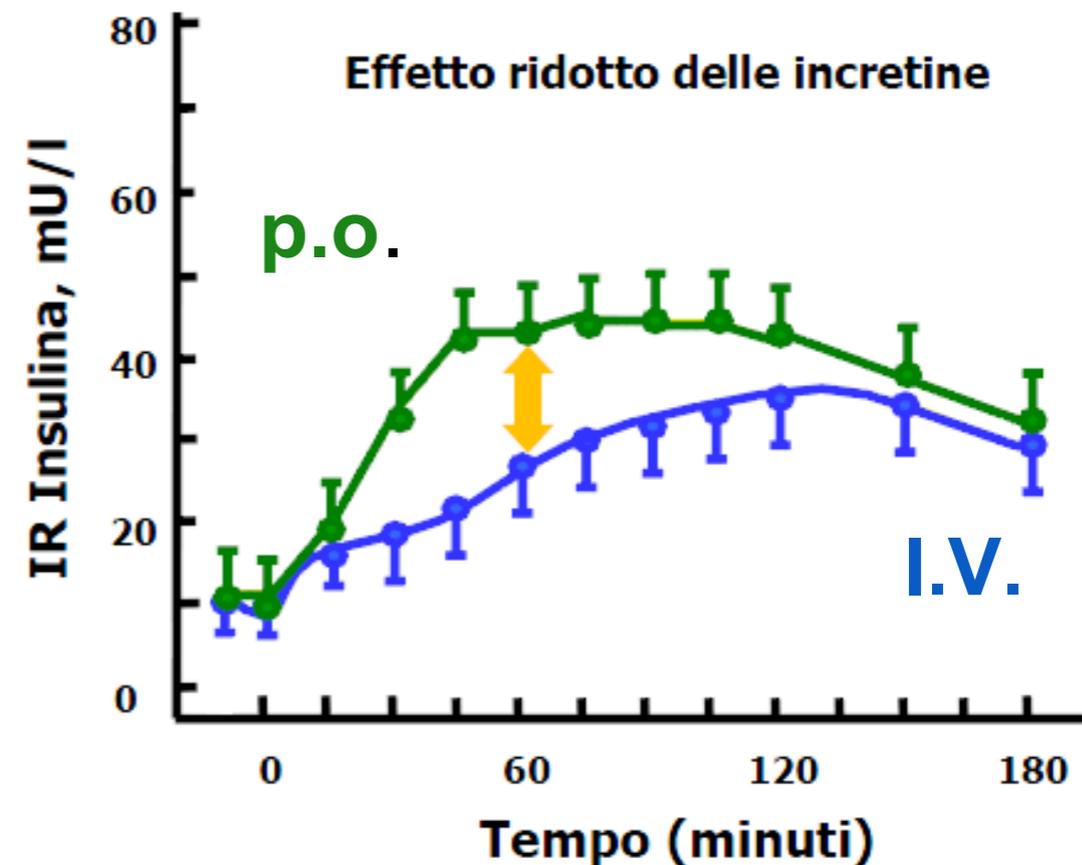
Le incretine sono secrete durante il pasto e stimolano la secrezione di insulina glucosio-dipendente



Nel diabete di tipo 2 l'effetto incretinico è significativamente ridotto

I livelli di GLP-1 sono ridotti ma l'attività incretinica permane

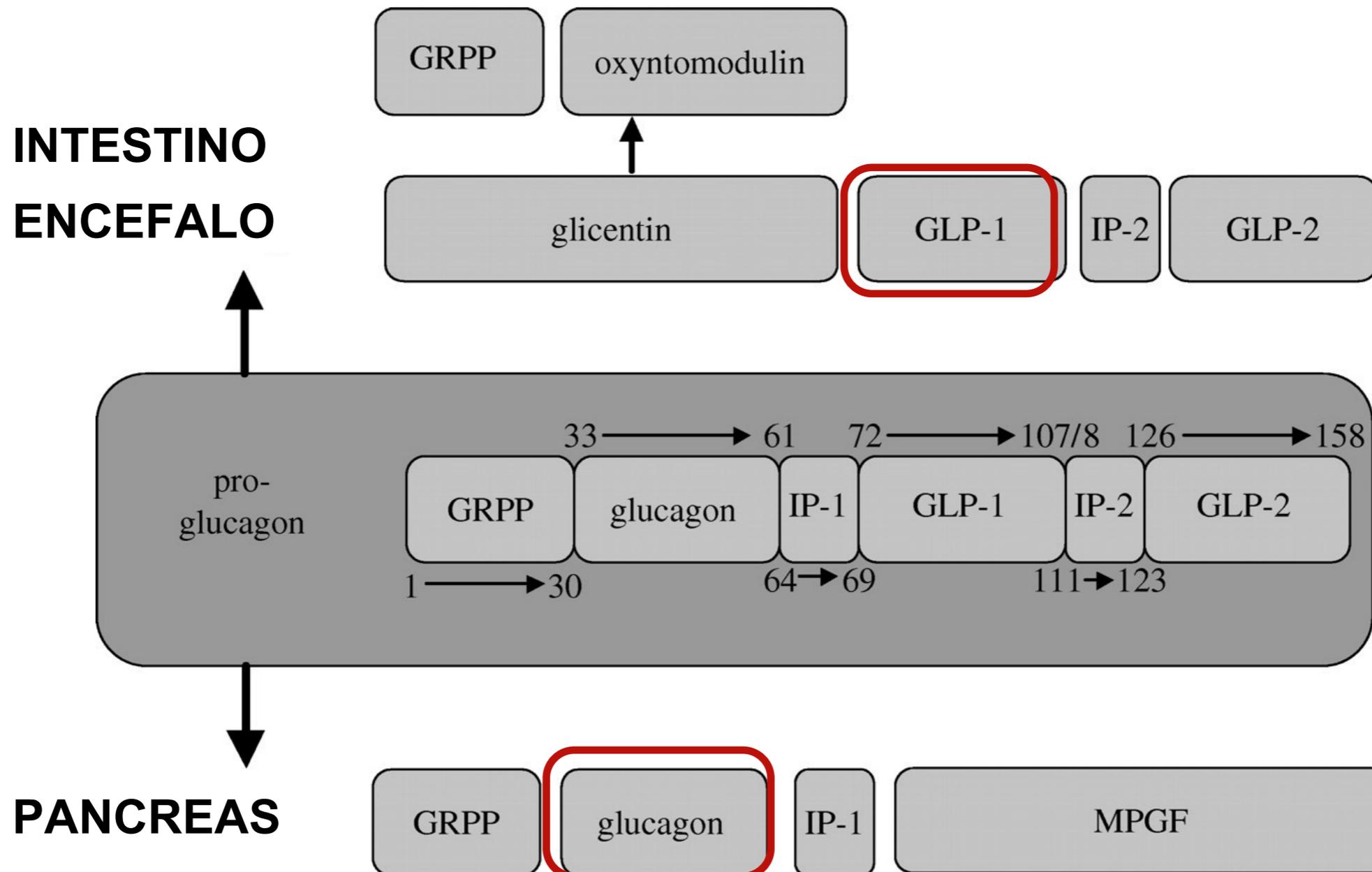
I livelli di GIP sono normali o lievemente diminuiti ma l'attività incretinica è deficitaria o assente



GPL-1: sintesi

La sequenza di GPL-1 è contenuta nel pro-glucagone (precursore del glucagone)

La trascrizione avviene in modo tessuto-specifico nelle cellule L intestinali, cellule alfa e beta pancreatiche, cellule gustative della lingua e in neuroni del tronco encefalico e dell'ipotalamo



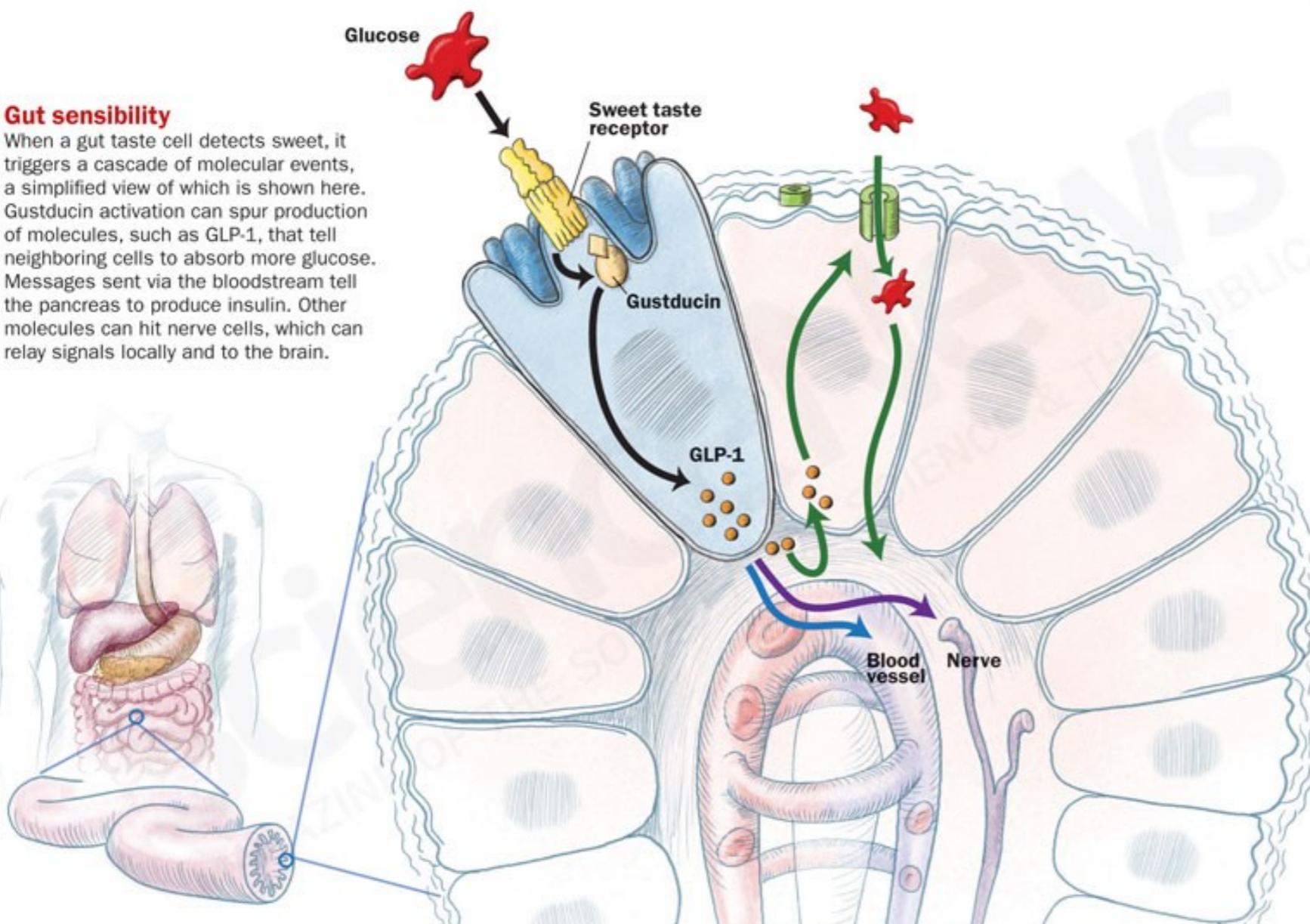
Le cellule L sono cellule endocrine che entrano in contatto tramite la parte apicale con i nutrienti e tramite la parte basolaterale con i vasi e le terminazioni nervose

Il GLP-1 immagazzinato in granuli nelle cellule L è rilasciato nel sangue portale quando il recettore del gusto avverte il "dolce"

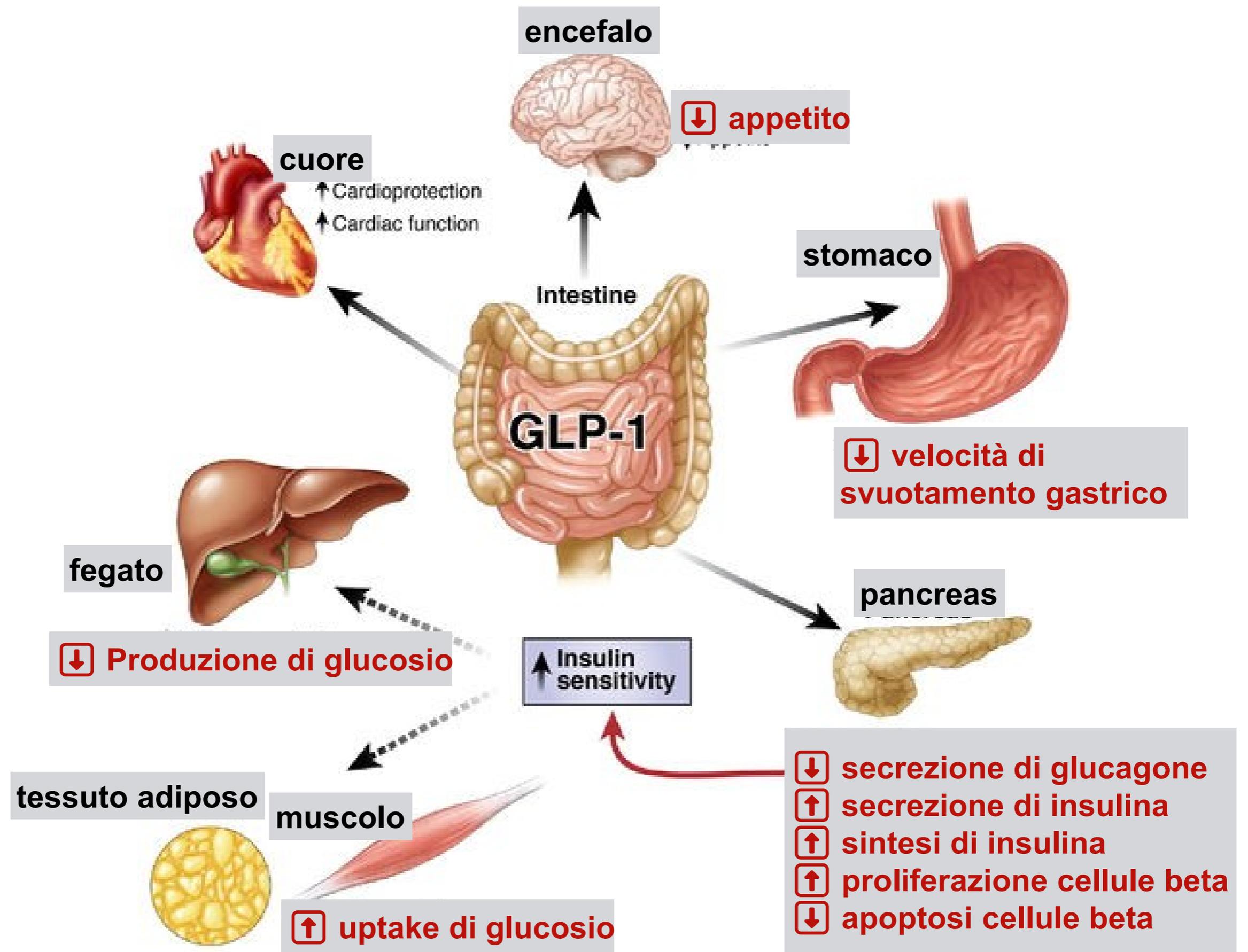
GLP-1: meccanismo d'azione

Il GLP-1 rilasciato nel sangue si lega ai propri recettori metabotropici accoppiati a proteine Gs espressi nel pancreas, tratto GI, polmoni, reni, cuore e sistema nervoso centrale e periferico

L'emivita è breve (5-7 min) per idrolisi da parte della proteasi DPP-IV



Effetti pleiotropici del GLP-1



Agonisti del recettore di GLP-1

Mimano azioni biologiche del GLP-1 ENDOGENO

Resistenti all'inattivazione della DPP-4

Somministrazione sottocutanea

EXENATIDE (analogo di sintesi di exendin-4)
Emivita: 2-4 ore

LIRAGLUTIDE (analogo acilato del GLP-1 umano)
Emivita: 12 ore (legame alle proteine plasmatiche)

BYETTA
exenatide



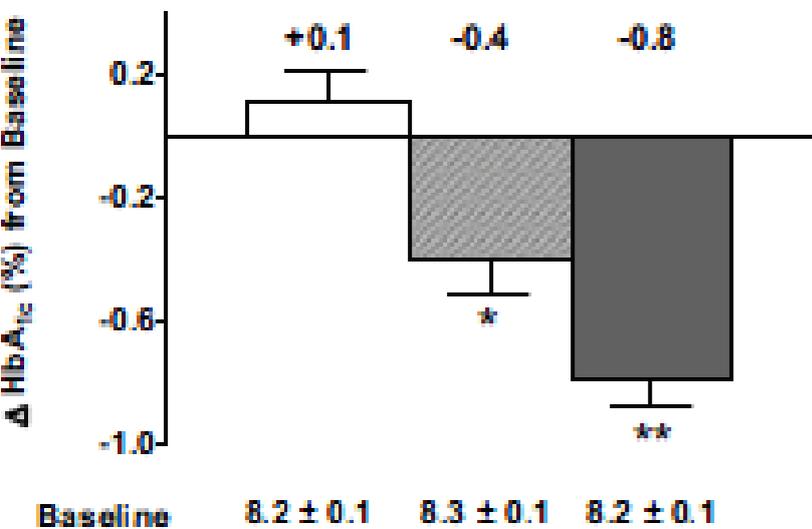
SAXENDA
liraglutide



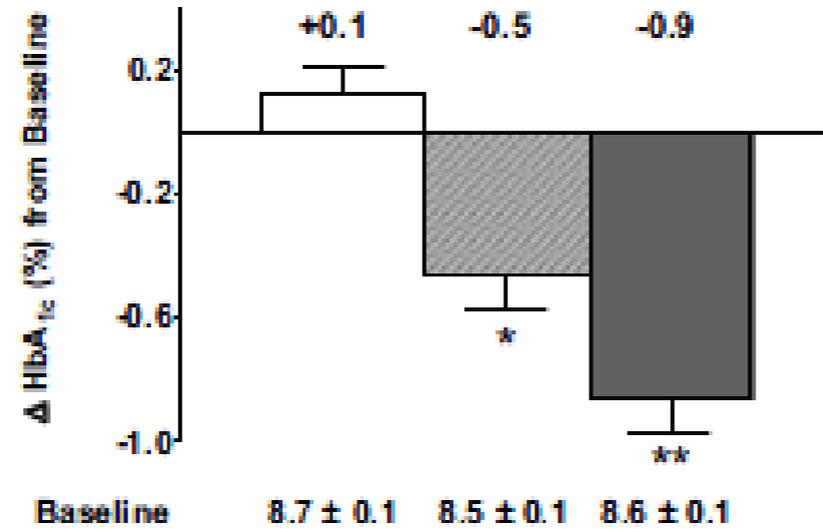
Efficacia degli agonisti recettoriali del GLP-1 nel controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali

Variazioni della % di HbA1c rispetto ai valori basali

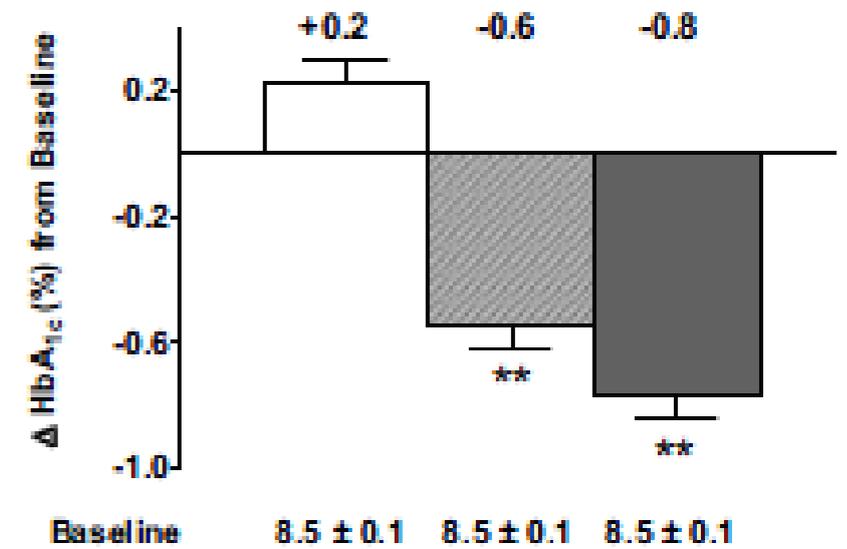
METFORMINA
(n=336)



SULFANILUREA
(n=377)

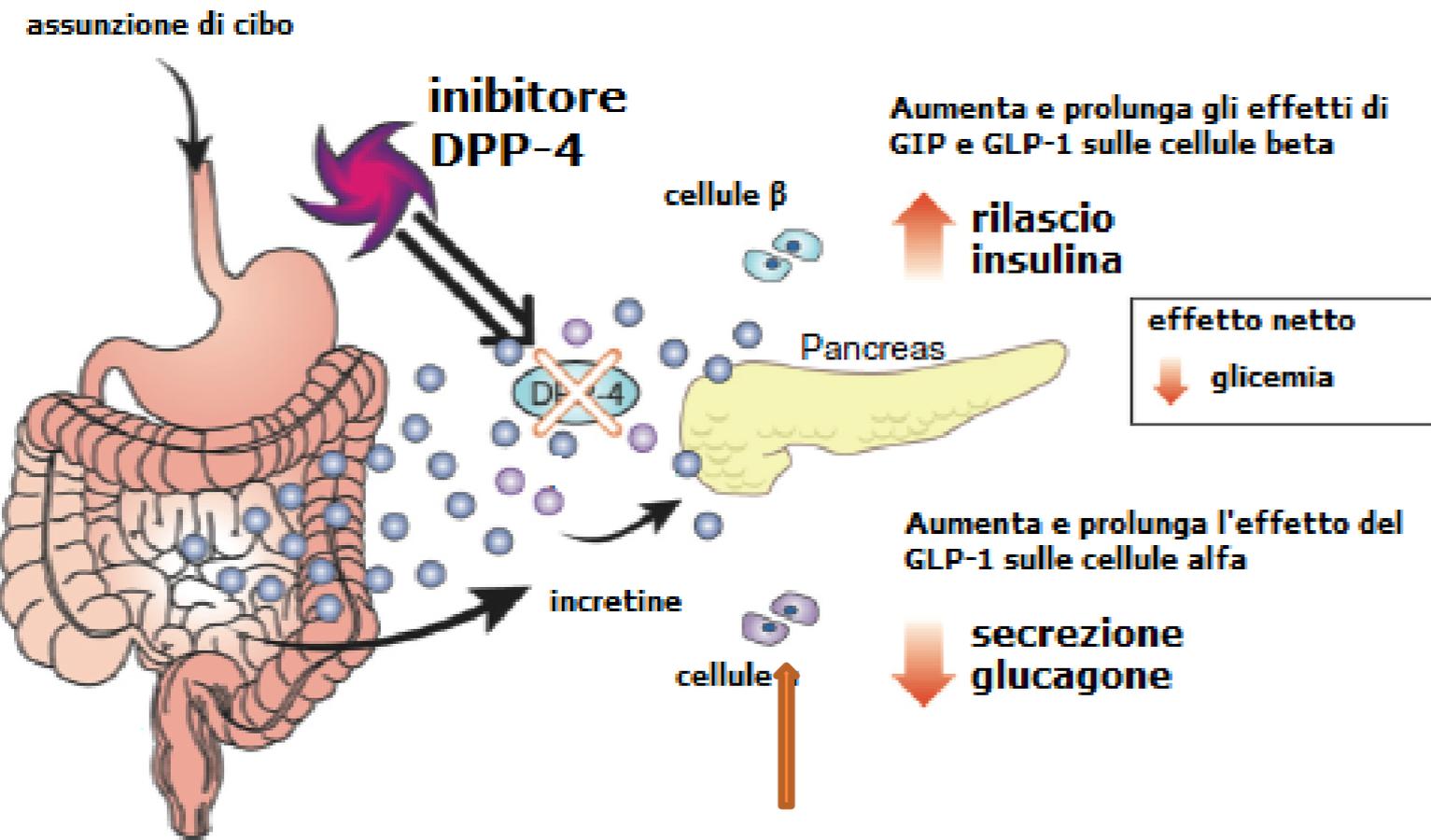


METFORMINA + SULFANILUREA



Placebo
 5 microg Exenatide
 10 microg Exenatide

Incretino-mimetici indiretti: Gli inibitori delle DPP-IV



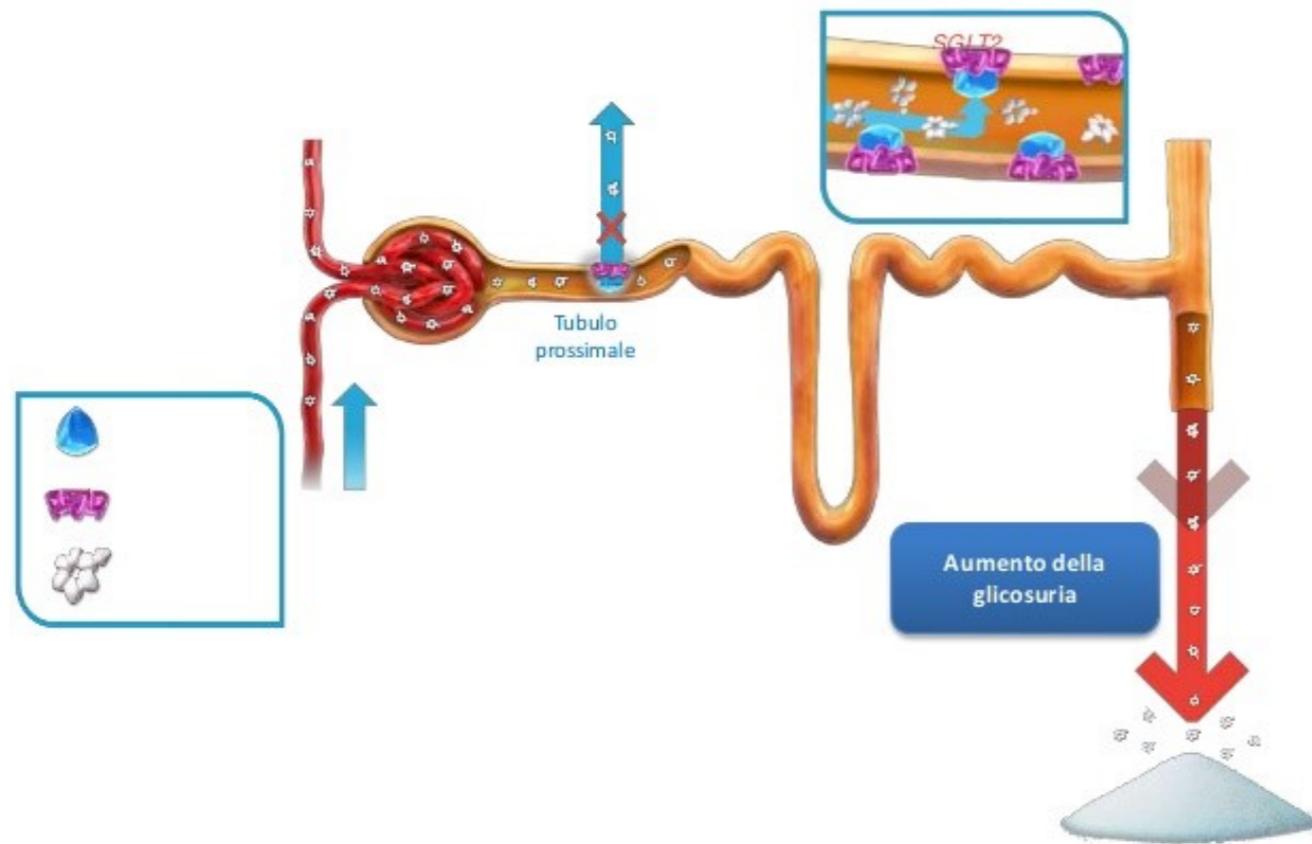
Inibitori competitivi reversibili delle dipeptidil peptidasi-IV

Determinano un aumento di incretine di 2-3 volte rispetto i livelli fisiologici

Somministrazione per via orale

| Inibitore | tempo di emivita |
|------------------|------------------------|
| Sitagliptin | 12 h |
| Vildagliptin | 2-3 h |
| Saxagliptin | 2,5 e 3 h (metabolita) |

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio SGLUT2



Approvati per il trattamento per via orale del diabete di tipo 2 in monosomministrazione giornaliera

Profilo di sicurezza superiore rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali

Efficaci anche nel ridurre il peso corporeo, pressione arteriosa, proteinuria e mortalità cardiovascolare

Effetti avversi

Deplezione di volume

Disidratazione

Aumento della creatinina e del potassio

Aumento di infezioni urinarie

Inibitori SGLUT2 Inibitori SGLUT1 e SGLUT2

Canagliflozin

Sotaflozin

Dapagliflozin

Empagliflozin

