**9. GAIA**

**ERALDAKETA ENDOKRINO- METABOLIKOEN FARMAKOLOGIA**

Gure organismoak glukosa maila plasmatikoak maila normaletan mantentzeko (70/90 – 120/140 mg/dl) areak askatutako hormonak erabiltzen ditu: intsulina eta glukagoia.

Are endokrinoko **Langerhans irloteak** deituriko egituretan kokatuak dauden eta gluzemiarekiko sentikorrak diren zelula ezberdinek jariatzen dituzte:

* + - α edo A zelulak (%25): ***Glukagoia*** (hipergluzemiantea) sintetizatzen dute.
		- β edo B zelulak (%60): ***Intsulina*** (hipogluzemiantea) sintetizatzen dute.
		- d edo D zelulak (%10): **Somatostatina** (intsulina eta glukagoi jarioa inhibitzen du).

Epe laburreko erregulazioa:

Intsulinak, glukosa maila plasmatiko altuei erantzunez, hipogluzemia sortzen du.

Glukagoia hipogluzemia egoeretan askatzen da eta hipergluzemia sortzen du.

**Intsulina:**

Erretikuluan ekoiztu eta Golgi aparatuan prozesatu. Bikorretan metatu.

Intsulina jarioa bultzatu:

* Arginina eta leuzina aminoazidoen kontzentrazio handiek
* Gantz-azido mailak igotzen direnean
* Nerbio sistema parasinpatikoak eraginda
* Zenbait hormonek (gastrina, sekretina, CCK, GIP eta GLP1)

Mekanismoa:

**HIPERGLUZEMIA:**

**Glukosa maiak igo**.

↓

**ATP mailak igo**. (gehiago ekoizten da)

↓

**ATP menpekoak diren potasio (K+) erretenak itxi**; K+ ioiak ezin irten geratuz.

↓

**Zelularen despolarizazioa**. (karga positibo gehiago egotearen ondorioz)

↓

**Intsulina askatu.** Boltajearekiko menpekoak diren **kaltzio erretenak zabaldu;** kaltzio ioia barneratuz.

Hormona anabolikoa da:

Glukosa, aa-k eta gantz-azidoak zurgatu eta gordearazten du

Gibelean glukogenolisia eta glukoneogenesia inhibitzen ditu eta glukolisia aldiz, aktibatu.

Muskuluan glukogenogenesia eta glikolisia aktibatu, aa-en zurgapena areagotu, aa-en ekoizpena eta katabolismoa handituz.

Ehun adiposoan triglizeridoen ekoizpena bultzatu eta lipolisia inhibitu.

**Diabetea:**

Odolean glukosa maila altuak eta intsulina ekoizpenaren eza edo intsulinaren ekintza eza edo biak batera erakusten duen gaixotasuna.

1 MOTA:

Areko b-zelulen deuseztapenaren ondorioz intsulina ekoizpenaren eza.

* + Sistema inmunitarioak eragindako diabetes mellitus
	+ Diabetes mellitus idiopatikoa

%85-90 kasuetan intsulinaren, β -zelulen edo azido glutamiko dekarboxilasaren aurkako antigorputzak dituzte:

* + ICA (Langerhans irloteetako β-zelulen aurkako antigorputzak)
	+ IAA (Intsulina beraren aurkako antigorputzak)
	+ GAD (Azido glutamiko dekarboxilasaren aurkako antigorputzak)

GABA neurotransmisorea ekoizteko baliagarria den entzima da. GABAk GABAB hartzaileen bitartez areko irloteen zelulen hazkuntza kitzikatzen duenez GAD-ren aurkako antigorputz horiek hazkuntza hori ekiditen dute.

Argal daude, egarri handia sentitzen dute eta pixa maiz egiten dute. Sintoma klinikoen artean honako hauek dira garrantzitsuenak:

* + Hiperglizemia
	+ Poliuria🡪pixa asko=deshidratazioa
	+ Polidipsia🡪egarri handia
	+ Pisu galera
	+ Deshidratazioa
	+ Elektrolitoen eraldaketak
	+ Zetoazidosia

Gaixoa diagnostikatu ondoren eta hiperglizemia, azidosi metabolikoa eta zetoazidosia zuzendu ondoren, normalean intsulina jarioa hobetu egiten da.

Une horretan kanpo jatorriko intsulinaren beharra gutxitu egiten da, baina 8-10 urtetako epean b-zelulen galera guztizkoa bilakatzen da, eta orduan, kanpo intsulina xiringatzea guztiz beharrezko bilakatzen da.

2. MOTA

Gaixoen %90-95a. Areko irloteen b-zelulak ondo egon arren intsulinarekiko erresistentzia edo intsulina ekoizpena egokia ez izatea gertatzen da. Intsulinarekiko erresistentziak hiperglizemia egoerak erakartzen ditu. %80ak lodiak izaten dira.

Arrisku faktoreak:

* Adina
* Loditasuna
* Senide artean diabetesa izatea
* Haurdunaldiko diabetesa pairatu izana
* Glukosaren homeostasiaren eraldaketak edukitzea
* Aktibitate fisikoa ez egitea

Sintoma hauek pairatzen dituzte:

* Polidipsia
* Poliuria
* Polifagia🡪gosea eta jan nahia handitzea.
* Pisu galera

Gaixo hauek ez dute zetoazidosia pairatzeko joerarik. Kanpo jatorriko intsulina beharrik ez dute, nahiz eta batzuetan dosiren bat behar glukosa maila kontrolatzeko. Jatorria aldagai genetikoak eta bizi-ohiturekin lotzen da.

Urteetan zehar diagnostikatu gabe egon daiteke, horregatik, eragiten dituen arazo mikro eta makrobaskularrak garatzeko arrisku handiagoa dute.

3 akats mota ager daitezke:

1. Intsulina jariapena era ez egokian gauzatzea (gehiegizkoa). Normalean intsulina bi alditan jariatzen da. Gaixo hauen kasuan 1. aldia galtzen dute.
2. Zeluletan glukosa zurgapena txikiagoa da (intsulinarekiko erresistentzia). Arazoa:
	* Intsulinarekiko hartzeileetan egon daiteke
	* Hartzailetik haratago egon daiteke
3. Gibelak goizeko lehen orduetan glukosa gehiegi ekoiztea.

ARAZO AKUTUAK:

* Sindrome hiperosmolar hipergluzemikoa eta ez-zetonikoa

2 motatako diabetikoetan agertu. Glukosa mailak oso altu direnean (600-2000 mg/dl) eta deshidratazio maila handia.

Ttdua: hidratazioa eta intsulina dosi txikiak hipergluzemia ekiditeko.

* Hipergluzemia eta zetoazidosi diabetikoa

1 motatako diabetikoetan gertatu. Glukosa mailak 250 mg/dl baino handiagoak direnean. Sintomak: poliuria, polidipsia, hiperbentilazioa, deshidratazioa eta nekea.

Ttdua: intsulina, elektrolitoak eta likiduen berjarpena.

* Hipogluzemia

Intsulinaren bidezko terapiaren ohiko aurkako efektua. Sintomak: dardarak, izerdia, palpitazioak eta gosea hasieran eta ondoren; burukomina, nahasketa mentala, koordinazio eza, ikusmen borrosoa, haserrea, krisi epileptikoen antzeko aldiak eta koma.

Ttdua: Azukre koxkorra (15 g karbohidrato) eta konorterik gabe badago glukagoia xiringatzen zaio.

* Hipogluzemiaren ondorengo hipergluzemia edo Somogyi efektua

Hipogluzemiak eraginda glukagoi, adrenalina, hazkuntza hormona eta kortisolaren jarioa handitu. Ondorioz, gibeleko glukosa ekoizpena zeharo handituarazi hipergluzemia emanez.

ARAZO KRONIKOAK:

1. **Baskularrak:**
	1. **Makrobaskularrak**; hau da, kalibre handi eta ertaineko odol hodiei eragiten dioten gaixotasunak
		* Ateroesklerosiak (odol hodien gogortzea, estutzea eta buxadura) eragina
			+ Hipergluzemiak, dislipemiek, hipertentsioak,… eragina
	2. **Mikrobaskularrak;** hau da, tamaina txikiko odol hodiei eragiten dioten gaixotasunak.
		* Hipergluzemiak eraginak.
2. **Ez-baskularrak:**
	1. Begietakoak: kataratak,…
	2. Giltzurrunetakoak: gernu-infekzioak,…
	3. Azalekoak.
	4. Neuropatia berezi batzuk. Non nerbio periferikoak (motoreak, sentsorialak eta autonomoak) kaltetzen diren

Erretinopatia diabetikoa: Diabetesak odolean glukosa gehiegi egotea eragiten du, eta honek odol hodiak kaltetu ditzake, odola edo beste likidoak odol hodietatik atereaz eta, ondorioz, ikusmenean arazoak sortuz.

TRATAMENDUA:

Helburua:

* Desoreka metaboliko akutuak ekidin
* Konplikazio kronikoak ekidin

Dieta.

Tratamendu farmakologikoak:

* Intsulina.
* Aho-bideko diabete aurkakoak.

**Intsulina prestakinak:**

Ingenieria genetikoz lortutako giza-intsulina erabili. Polipeptido bat denez ezin da aho-bidetik eman; urdailean desegingo bailitzateke. Beraz, bide parenterala erabiltzen da.

* Tratamendu konikoetan larruazalpeko bidea.
* Emergentzi egoeretan zain-barnetik.
* 4-8 ºC tan mantendu behar da eta kongelazioa ekidin.

Azkarrak:

Gardenak dira.

Prestakinek solugarritasuna mantentzeko zinka (Zn2+) daramate.

Administrazio bidea: Normalean larruazalpeko bidetik ematen diren arren, **zain-barnetik eman daitezkeen bakarrak dira**.

* Erregularra. (Actrapid®): “Intsulina normala”
	+ 7-8 h ko erdibizitza du.
	+ 30 minututan hasten da efektua egiten.
	+ 1-3 h tan du piko maximoa.
* Lispro. (Humalog®): “Analogo artifiziala”
	+ Efektua arinago hasten dun; 15 minututan.
	+ Baina, erdi bizitza laburragoa du; 5 h.

Geldoak:

Beti eman behar dira larruazalpetik.

Zurgapena eta ekintza luzatzeko helburuarekin tanpoi desberdinak daramatzaten prestakinak egiten dira.

* Isofanikoa edo NPH (Neutral Protamine Hagedom) [esne itxura]
	+ Asko erabilia.
	+ Protamina izena duten proteina kationikoak daramatzate.
	+ Ekintza erdi-geldoko intsulinak lortzeko erregularrarekin nahasten dira.
* Zink-ezko kristalak daramatzatenak
	+ Amorfoa
		- Zurgapen geldoa.
		- **Ez da bakarka erabiltzen, kristalizatuarekin nahastuta baizik**. Zenbat eta kristalizatu portzentaje handiagoa, ekintza hainbat eta geldoagoa izango da.
	+ Kristalizatua
		- Zurgapen eta ekintza oso geldoa.
		- Intsulina Amorfoarekin hartzen da.

Nahasketa egitean🡪 Lehenengo azkarra eta gero geldoa beti!

Unitatea (U)🡪Intsulinaren aktibitateari buruz hitz egiten du (denborarekin unitateak behera)

Erabilpena:

***1motako diabetean*** (DMID-ean) erabiltzen da nagusiki.

***2motako diabetean*** honako egoeretan bakarrik gomendatzen da:

* Dietarekin eta Aho-bideko Diabete Aurkakoekin gaixotasuna kontrolatu ezin denean.
* Zetoazidosi egoeretan.
	+ ***Zetoazidosi egoeretan eta Koma Hiperosmolarretan***, deshidratazioa zuzentzeak gain, ekintza laburreko intsulinak ematen dira zain-barnetik egoera egonkortu arte.
	+ ***Estres egoeretan (kirurgia, infekzioak, politraumatismoak, ...)*** gluzemia egoeraren aldaketak ematen direnez, intsulina erregularrak ematen dira kontrol analitikoekin jarraituz.

Kontrako efektuak:

* Hipogluzemia
	+ Agerpenaren arrazoiak
		- Programatutakoa baino dosi altuagoak ematean.
		- Programatutako intsulina hartu arren, dieta gutxitu edota ariketa fisikoa handitzean.
	+ Sintomak: glukosa-mailak <40-50mg/dl. adrenalina askapenagatik eta NSZ-an sortzen den glukosa ezagatik ematen direlarik: Zurbiltasuna, izerdi hotza, parestesiak ahoan, takikardia, ahulezia, gosea, esku dardarak, ikusmen lausoa, jokabide anormala, disartria (mintzamenaren arazoak), itsualdia (“*obnubilación*”), konbultsioak, koma,...
	+ Ttdua: Glukosa administratu. Egoera berehala zuzentzen du eta lesio neurologiko larriagoak prebenitu.
		- Gaixoa kontziente badago aho-bidez. Adb.: azukre koxkor batekin batzuetan nahikoa izan daiteke.
		- Gaixoak konortea galdua badu:
			* Glukosa disoluzioak (%40-50 kontzentrazioan) zain-barnetik.
			* Edota glukagoi parenterala.
* Lipodistrofia intsulinikoa
	+ Leku berberean askotan ziztatzean agertu daitekeen larruazalpeko ehunaren hipertrofia da. Nahikoa izan ohi da ziztada lekuz aldatzea hipertrofia hori desagertzeko.
* Intsulinarekiko erresistentzia
	+ Behi/txerri intsulinen aurkako antigorputzak eratzen zirelako agertu ohi dira.

**Aho bideko hipogluzemianteak: (geihenak -inida).**

* Biguanidak
	+ Metformina🡪 Bigarren motatako diabetesa.
		- Glukosaren zurgapena eta erabilera handitzen du.
		- Gibeleko glukosa ekoizpena gutxitzen du.
		- Hiperglizemia ekiditzeaz gain ez du hipogluzemiarik eragiten eta LDL eta VLDL mailak jaitsiarazten ditu.
		- 3h-tako bizi erdia

Efektu desiragaitzak:

* + - Azido laktikoa. Beraz, gutxiegitasun kardiakoa, shock, nefropatia edo hepatopatia duten gaixoei **ez** zaie metforminarik eman behar.
		- **Ezin** da haurdunaldian eman.
		- Epe luzera B12 bitaminaren zurgapena gutxitu dezake.
* Sulfonilureak
	+ Glibenclamida , glipizida eta tolbutamida
		- b zelulen intsulina jarioa kitzikatzen dute. Sulfonilureak KATP erretenetan lotu erretenen inhibizioa eraginez. Beraz, despolarizazioa eragiten dute intsulina jarioa handituz.
		- Hipogluzemia larriak eragin ditzake.

Farmakozinetika:

* Aho bidetik ondo zurgatzen dira, 2-4 ordutako epean kontzentrazio plasmatiko maximoak lortuaz.

Efektu desiragaitzak:

* Haurdunaldian ezin da eman.
* Hipogluzemia.
* Gosea.
* Eraldaketa digestiboak.
* Hezur muineko eraldaketak.
* Infartoa pairatu duten gaixoetan **ezin** da sulfonilurearik eman hilkortasun tasa handitzen baitute.

Interakzioak:

* Efektua handitu: AINEak, Kumarinikoak, Sulfinpirazona, Alkohola, MAO-ren inhibitzaileak, Antibiotiko batzuk (sulfamidak, trimetoprim eta cloranfenicol).
* Efektua gutxitu: Diuretiko tiazidikoen dosi altuak, kortikosteroideak.
* Meglitinidak
	+ Repaglinidak eta nateglinidak
		- Sulfonilureen antzeko (KATP erretenen inhibizioa) ekintza mekanismoa.
		- Sulfonilureek baino potentzia txikiagoa dute baina eragina bizkorragoa da (t1/2 3 ordutakoa da) eta efektuaren bukaera ere bizkorragoa da. Era horretan hipogluzemia arriskua askoz ere txikiagoa dute.
* Tiazolidinedionak (Glitazonak)
	+ Rosiglitazona eta pioglitazona
		- Glitazonak PPARg hartzaile nuklearrarekin lotzen dira eta horren ondorioz lipogenesia eta gantz-azidoen eta glukosaren zurgapena handitzen dute.
		- Euren efektua lortzeko 1-2 hilabeteetako epea behar da.
		- Gibeleko glukosa ekoizpena gutxitu.
		- Triazilglizeridoen mailak jaisten dira baina LDL eta HDL mailak berdin mantentzen ditu.
		- Hodixka biltzaileetan sodio zurgapena bultzatzen dutenez likidu erretentzioak ohikoak izaten dira.

Farmakozinetika:

* Aho bidetik era bizkorrean zurgatzen dira (kontzentrazio maximoa 2 orduetara) eta 7 orduetara iraizten dira. Pioglitazonaren kasuan metabolito aktiboak eratzen direnez efektuak 24 orduz mantentzen dira.

Efektu desiragaitzak:

* Pisu irabazpena eragiten dute.
* Likidu erretentzioak: beraz **kontuz** gutxiegitasun kardiakoan
* Burukomina, astenia eta eraldaketa digestiboak.
* Haurdunaldian **ezin** dira eman.
* a-glikosidasaren inhibitzaileak
	+ Acarbosa eta miglitol
		- Hesteko a-glukosidasa inhibituz glukosaren hesteko zurgapena atzeratzen dute eta beraz, jan ondorengo (postprandiala) hipergluzemia gutxitzen dute.
		- Efektu desiragaitzaj flatulentzia, beherakoak eta abdomeneko minak dira.

**Farmako berriak:**

* GLP-1 (glukagon like peptide-1) agonistak
	+ Exenatida (inkretina)
		- Intsulina jarioa kitzikatzen du baina beti ere glukosa tartean badago (abantaila handia da hipogluzemiarik ez duelako eragiten).
		- Glukagoi ekoizpena inhibitu.
		- Azal azpitik xiringatu beharra dago aho bidez hidrolizatua baita.
		- Goragaleak eta beherakoak maiz agertzen dira. Honek pisu galera eragiten du (2-3 Kg 6 hilabetetan zehar).
		- Pankreatitis akutuak agertu dira baina oso kasu gutxi eta ez dago argi exenatidak eragiten duen.
* DPP-4ren inhibitzaileak
	+ Vildagliptina
		- Inkretina (GLP-1 eta GIP) apurtzen dituen entzimaren (DPP-4) inhibitzailea da. Era honetan barne inkretinen efektua handitzen da, intsulina jarioa hobetuz (b zelulek glukosarekiko duten sentsibilitatea hobetzen baitu) eta glukagoi ekoizpena inhibituz.
		- Aho bidetik ematen da. Praktika klinikoan erabiltzen diren dosiak (50 mg) entzimaren inhibizioa 12 orduz eragiten du.
		- Ez dute hipogluzemiarik eragiten.
* Amilinaren agonistak
	+ Pramlintida
		- Amilina hormonaren analogo sintetikoa da. Azal azpitik xiringatzen da.
		- Amilina intsulinarekin batera metatzen da bikorretan. Urdailaren hustuketa atzeratzen du. Bestetik, glukosarekiko sentikorra den glukagoi ekoizpena inhibitzen du.
		- Goragaleak eragiten du sarritan eta 1-1,5 kg-tako pisu galera eragiten du 6 hilabetetan zehar.

***Puntu garrantzitsuak:***

* Ekintza azkarreko intsulinak kolore gardeneko prestakinak dira eta zain-barnetik eman daitezkeen bakarrak.
* Intsulina prestakinak 4-8ºC tartean mantentzea komeni da, izoztea ekidinez.
* Diabetikoak berak eman behar dio ziztada bere buruari, beraz teknika ongi erakutsi behar zaio eta larruazalaren higieneari buruzko datu guztiak eman behar zaizkio.
* Intsulina ordena honetan kargatzea komeni da: lehenengo intsulina azkarra eta gero erdi-geldoak.
* Ziztada tokiaren errotazioa edo aldaketa egitea komeni da lipodistrofiak ekiditeko.
* Jan baino lehen hartu behar da intsulina:
	+ Azkarrak:
		- 30 minutu lehenago Erregularra.
		- 5-10 minutu lehenago Lispro.
	+ Ekintza luzekoak: 45-60 minutu lehenago
* Gaixotasunari buruzko azalpen argiak izatea komeni da; intsulina, dieta eta kirolaren arteko orekari eta hipogluzemiari buruzkoa.
* Komeni da gaixoak berarekin diabetikoa denaren dokumentua eramatea; hartzen dituen intsulina dosiak espezifikatuz, beste datu batzuekin batera (izena, medikua, …).
* Mota bietako diabetedunei argi esan behar zaie farmakoen erabilpenarekin ez dela nahikoa eta dieta ondo eraman behar dutela.