

# Léčba diabetes mellitus

Jan Strojil  
Ústav farmakologie LF UP v Olomouci



2011

Jan Strojil Diabetes mellitus

## Co se dnes dozvíte

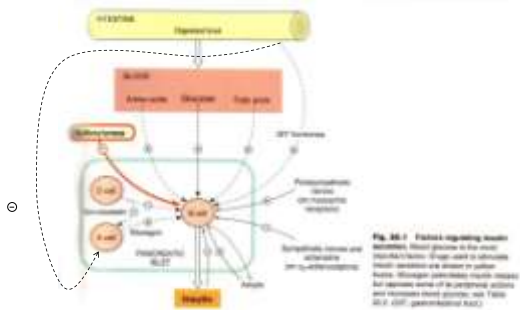
- perorální antidiabetika
  - principy léčby
  - indikace
  - nežádoucí účinky
  - další možnosti
- inzulíny
  - typy inzulínů
  - kinetika
  - použití

## Co už víte

- fyziologie homeostázy glukózy
  - význam inzulínu / glukagonu / inkretinů
- patofyziologie diabetu
  - 1., 2. typ, další typy
  - inzulínová rezistence
  - dysfunkce ostrůvků pankreatu
- klinika
  - léčba diabetu
  - komplikace diabetu

Jan Strojil Diabetes mellitus

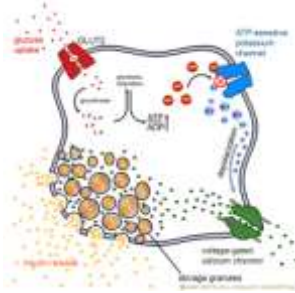
## Regulace glykémie



Jan Strojil Rang & Dale's Pharmacology, © Elsevier

## Inzulín

- preproinzulín
- ↓
- proinzulín
- ↓
- inzulín + C-peptid



Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Účinky inzulínu

- Efekt v játrech
  - inhibice glykogenolýzy a glykoneogenezy
  - stimulace syntézy glykogenu
- Efekt ve svalech
  - stimulace facilitovaného transportu glukózy
  - tvorba proteinů
- Efekt v tukové tkáni
  - uptake glukózy
  - tvorba triacylglycerolů
  - inhibice lipáz
- Další účinky
  - anabolický účinek

Jan Strojil

Diabetes mellitus

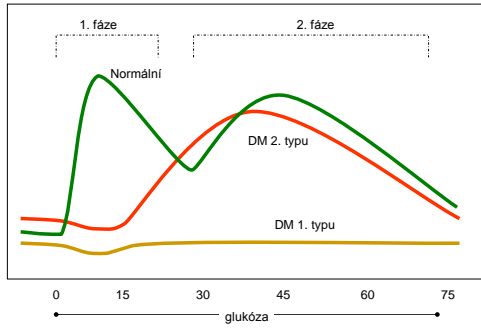
## Diabetes mellitus

- Nedostatek účinku inzulínu
  - nedostatek inzulínu
  - inzulínová rezistence
  - obojí
- Chronické komplikace (mikro- a makrovaskulární)
  - retinopatie
  - neuropatie
  - nefropatie
  - ICHS, ICHDKK, CMP

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Uvolňování inzulínu



---

---

---

---

---

---

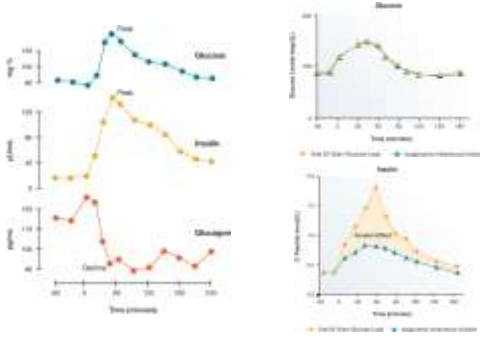
---

---

---

---

## Průběh hladin hormonů a inkretinový efekt



---

---

---

---

---

---

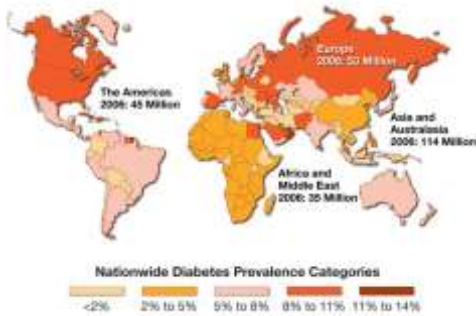
---

---

---

---

## Prevalence diabetu ve světě



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Diagnostika diabetu

| Diagnóza                          | Diagnostická kritéria   |   |
|-----------------------------------|---|---|
|                                   | ADA   | WHO   |
| Diabetes 2. typu                  | Náhodná glykémie:<br>11,1 mmol/l<br>a příznaky diabetu<br><i>nebo</i><br>FPG: 7,0 mmol/l<br><i>nebo</i><br>oGTT: 11,1 mmol/l<br>nově též HbA1c > 6,5% | FPG ≥7,0 mmol/l<br><i>nebo</i><br>oGTT: ≥11,1 mmol/l<br><i>nebo</i> oboji |
| Porucha glukózové tolerance (IGT) | oGTT: 7,8 až 11,0 mmol/l  | oGTT: ≥7,8 až <11,1 mmol/l<br>a<br>FPG: <7,0 mmol/l<br>pokud změněna      |
| Porucha glykémie nalačno (IFG)    | FPG: 5,6 až 6,9 mmol/l  | oGTT: <7,8 mmol/l<br>a<br>FPG: ≥6,1 až <7,0 mmol/l<br>pokud změněna       |

Jan Strojil

Diabetes mellitus

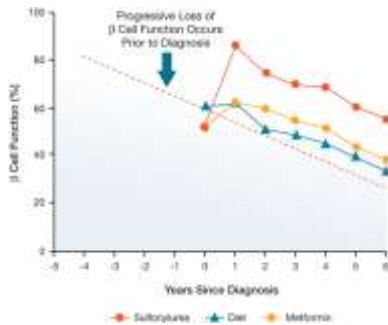
## Terapie diabetu

- Možnosti léčby
  - perorální antidiabetika (PAD)
  - inzulíny
  - jiné?
- Cíle léčby
  - dosažení cílových hodnot HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG
  - prevence mikrovaskulárních komplikací
  - prevence makrovaskulárních komplikací
  - zlepšení přežití a kvality života

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Terapie diabetu



Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Perorální antidiabetika

- Látky s hypoglykemizujícím účinkem
- Určeny k léčbě diabetu 2. typu
  - předpokladem použití je zachovalá sekrece
  - proto u 1. typu nelze bičovat mrtvého koně

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Perorální antidiabetika - dělení

- Biguanidy
- Deriváty sulfonylurey
- Meglitinidy
- Glitazony
- Inhibitory střevních glukosidáz
- Inkretinová mimetika a inhibitory DPP-4

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Biguanidy - metformin

- Mechanismus účinku
  - zpomalení resorpce glukózy ze střeva
  - útlum jaterní glukoneogenezy
  - stimulace transportu glukózy do svalové a tukové tkáně
  - nezvyšují sekreci inzulínu



- není riziko hypoglykémie



Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Biguanidy - metformin

- Indikace

- DM 2. typu nedostatečně kompenzovaný dietou
- zejména u obezích
- vhodná kombinace s deriváty SU



Jan Strojil Diabetes mellitus

## Biguanidy - metformin

- Nežádoucí účinky

- laktátová acidóza
- riziko zejména u hypoxémie nebo ve stáří
- GIT obtíže, alergie, zvýšená krvácivost
- intolerance alkoholu, CAVE kontrast

- Kontraindikace

- těhotenství a laktace
- těžší poruchy fce ledvin nebo jater
- měštnavé srdeční selhání, hypoxie

Jan Strojil Diabetes mellitus

## Deriváty sulfonylmočoviny

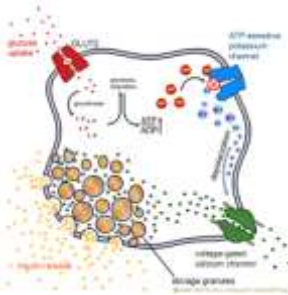
- Mechanismus účinku

- zvýšení citlivosti  $\beta$ -buněk ke glukóze
- uzavření ATP-dependentních  $K^+$  kanálů vede k depolarizaci a sekundárně otevření  $Ca$  kanálů
- stimulace sekrece inzulínu
- snížení inzulínové rezistence pouze sekundárně při poklesu glykémie



Jan Strojil Diabetes mellitus

## Působení na ATP senzitivní K<sup>+</sup> kanály



Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deriváty sulfonylmočoviny

- Indikace
  - selhání diety u nemocných s DM 2. typu
  - především u neobézních, kde lze předpokládat významnější poruchu sekrece než rezistenci
  - vhodná je kombinace s biguanidy nebo inhibitory glukosidáz

Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deriváty sulfonylmočoviny

- Nežádoucí účinky
  - hypoglykémie
  - nárůst hmotnosti
  - GIT obtíže
  - bolesti hlavy
- Kontraindikace
  - gravidita, laktace
  - snížení funkce jater, ledvin

Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deriváty sulfonylmočoviny

- tolbutamid (Dirastan®)
- glibenklamid (Maninil®, Glucobene®)
- glipizid (Minidiab®)
- gliklazid (Diaprel®)
- glimepirid (Amaryl®)

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Meglitinidy

- Jiná struktura, ale stejný mechanismus jako u derivátů sulfonylmočoviny
- $C_{max}$  už za 30 minut
- Možnost užívání před hlavním jídlem
- Vhodná kombinace s metforminem
- **repaglinid** (Novonorm®)

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Thiazolidindiony

- Mechanismus účinku
  - Agonisté PPAR- $\gamma$  receptorů
  - Přímě stimuluji účinek inzulínu ve svalu, játrech a tukové tkáni
  - Potřebují ke svému účinku inzulín, jeho sekreci nestimulují.

Jan Strojil

Diabetes mellitus



## Thiazolidindiony

- Ovlivňují kromě hyperglykémie i další prvky syndromu inzulínové rezistence:
  - hyperlipoproteinémii,
  - hyperinzulinémii,
  - hypertenzi
  - prokoagulační stav
  - CAVE otoky!
- Jsou určeny k použití především v kombinacích s jinými PAD
  - rosiglitazon (Avandia)
  - pioglitazon (Actos)

Jan Štrojil

Diabetes mellitus

## Inhibitory střevních glykosidáz

- akarbóza (Glucobay)
  - inhibují sacharázu a izomaltázu
  - zpomalení trávení cukrů
  - snížení postprandiální hyperglykémie
- nežádoucí účinky
  - nadýmání, průjem, bolesti břicha – nutné dodržovat dietu

Jan Štrojil

Diabetes mellitus

## Ovlivnění inkretinu

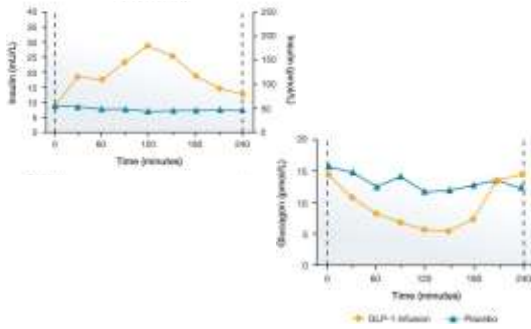
- inkretinová mimetika
  - analoga GLP-1
  - exenatid (Byetta®)
  - injekční
- inhibitory DPP-4
  - prodlužují poločas GLP-1 a GIP
  - vildagliptin (Galvus®, Eucreas®)



Jan Štrojil

Diabetes mellitus

## Ovlivnění inkretinu



Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Analoga amylinu

- pramlintid
  - snižuje glukagon, zvyšuje sytost
  - s.c. injekce
  - snižuje fluktuače

Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Terapie diabetu

### INZULÍN

Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Terapie inzulinem obecně

- výhody
  - někdy nelze jinak
  - metabolicky příznivý na lipidy
  - takřka neomezená dávka
- nevýhody
  - injekce
  - hypoglykémie
  - monitorace
  - přibývání na váze

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Rozdělení dle účinnosti

- rychle působící
  - čiré neutrální roztoky
  - lze podat i.v.
  - nástup 15 – 30 min
  - vrchol 1 – 3 h
  - trvání 4 - 6 h

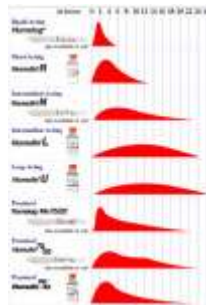


Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Rozdělení dle účinnosti

- středně rychle působící
  - suspenze amorfního nebo krystalického inzulinu, případně s protaminem
  - s kratší dobou účinku 8 – 12 h
  - s prodlouženým účinkem až 24 h
  - s bifázickým účinkem



Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Rozdělení dle účinnosti

- dlouze působící

suspenze se  
zinečnatými ionty  
vrchol za 10 – 24 h  
účinek 26 – 28 h



Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

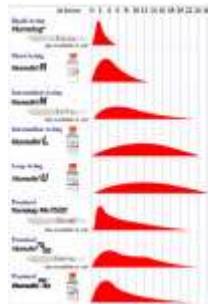
---

## Rozdělení dle účinnosti

- analoga

Biotechnologicky připravené  
modifikované molekuly  
Změna farmakokinetiky

- glargin (Lantus)
- detemir (Levemir)
- lispro (Humalog)
- aspart (Novorapid)



Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inzulín lispro (Humalog)

- Řadí se mezi rychle působící inzulíny
- Rychlejší nástup a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulín
- Po s.c. aplikaci účinek během 15 min,  $c_{max}$  během 30-70 minut, doba působení je 2-5 hodin

Jan Strojil

Diabetes mellitus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inzulín aspart (Novorapid)

- Analog vyrobený DNA technologií na *Saccharomyces cerevisiae*.
- Rychlejší nástup a kratší trvání účinku
- Čas k  $c_{max}$  poloviční
- Nástup během 10-20 minut, maxima během 1-3 hodin, trvání 3-5 hodin.

Jan Strojil

Diabetes mellitus

### Inzulín glargín (Lantus)

- Dlouhodobě působící bazální inzulínový analog
- Vyráběn rekombinantní DNA technologií s využitím kmenů K12 bakterie *E. coli*
- Hladký a předvídatelný profil koncentrace/čas bez vrcholového píku, s prodlouženým trváním účinku

Jan Strojil

Diabetes mellitus

### Inzulín detemir (Levemir)

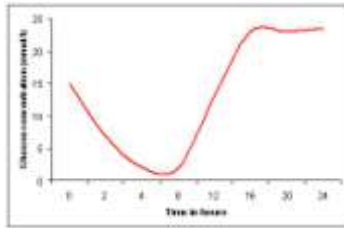
- Inzulínový analog s prodlouženým účinkem (kys. myristová v molekule)
- Účinek nastupuje pozvolna asi za 1 hod, max. za 6 – 8 hodin, působení se mezi 12 a 20 hodinami.
- Nižší fluktuaace glykémii, nižší riziko nočních hypoglykémii a menší hmotnostní přírůstky

Jan Strojil

Diabetes mellitus

## Vedlejší účinky

- Somogyi effect



Jan Strojil Diabetes mellitus

## Shrnutí terapeutických možností dle ADA/EASD

| Intervence  | Očekávaný pokles HbA <sub>1c</sub> (%) | Výhody  | Nevýhody  |
|---|--|---|---|
| <b>Krok 1: Inicjální</b>                                      |  |   |   |
| Změny životního stylu ke snížení hmotnosti a zvýšení aktivity | 1 – 2                                  | Nízká cena, mnoho dalších přínosů               | U většiny sežže do roka   |
| Metformin   | 1,5                                    | Neovlivňuje hmotnost, levný                     | Gastrointestinální (GI) nežádoucí účinky, vzácná laktátová acidóza                |
| <b>Krok 2: Další terapie</b>                                  |  |   |   |
| Inzulín   | 1,5 – 2,5                              | Neomezená dávka, levný, lepší lipidové spektrum | Injekce, sledování, hypoglykémie, nárůst hmotnosti                                |
| Sulfonylmočoviny  | 1,5                                    | Levné   | Nárůst hmotnosti, hypoglykémie  |
| TZD   | 0,5 – 1,4                              | Zlepšení lipidového spektra*                    | Retence tekutin, nárůst hmotnosti, nákladné                                       |
| <b>Jiné léky</b>  |  |   |   |
| Inhibitory alfa-glukosidázy                                   | 0,5 – 0,8                              | Neovlivňují hmotnost                            | Časté GI nežádoucí účinky, dávkování 3x denně, nákladné                           |
| Exenatid  | 0,5 – 1,0                              | Redukce hmotnosti                               | Injekce, časté GI nežádoucí účinky, nákladný, málo zkušeností                     |
| Meglitinidy   | 1 – 1,5                                | Krátké působení                                 | Dávkování 3x denně, nákladné  |
| Pramlintid  | 0,5 – 1,0                              | Redukce hmotnosti                               | Injekce, dávkování 3x denně, časté GI nežádoucí účinky, nákladný, málo zkušeností |

Jan Strojil Diabetes mellitus

## Přehled farmakokinetiky inzulínů

| Typ inzulínu            | Účinek (hodiny) |         |        |
|-------------------------|-----------------|---------|--------|
|                         | Nástup          | Vrchol  | Trvání |
| <b>Rychle působící</b>  | 0,5–0,7         | 1,5–4   | 5–8    |
| Klasický inzulín        | 0,25            | 0,5–1,5 | 2–5    |
| Lispro                  | 0,25            | 0,6–0,8 | 3–5    |
| Aspart                  | —               | 0,5–1,5 | 1–2,5  |
| Glulisine               | —               | —       | —      |
| <b>Středně působící</b> | 1–2             | 6–12    | 18–24  |
| NPH (isofan)            | 1–2             | 6–12    | 18–24  |
| Lente                   | —               | —       | —      |
| <b>Pomalou působící</b> | 4–6             | 16–18   | 20–36  |
| Ultralente              | 4–6             | 14–20   | 24–36  |
| Protamin zinek          | 2–5             | 5–24    | 18–24  |
| Glargin                 | 3–4             | 6–8     | 6–23   |
| Detemir                 | —               | —       | —      |

Jan Strojil Diabetes mellitus