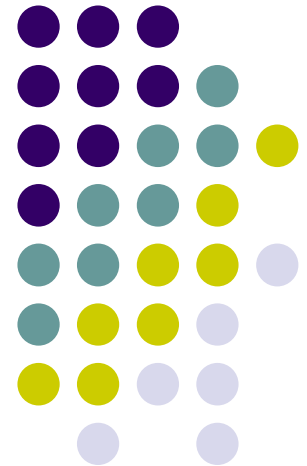


ANTIDIABETIKÁ

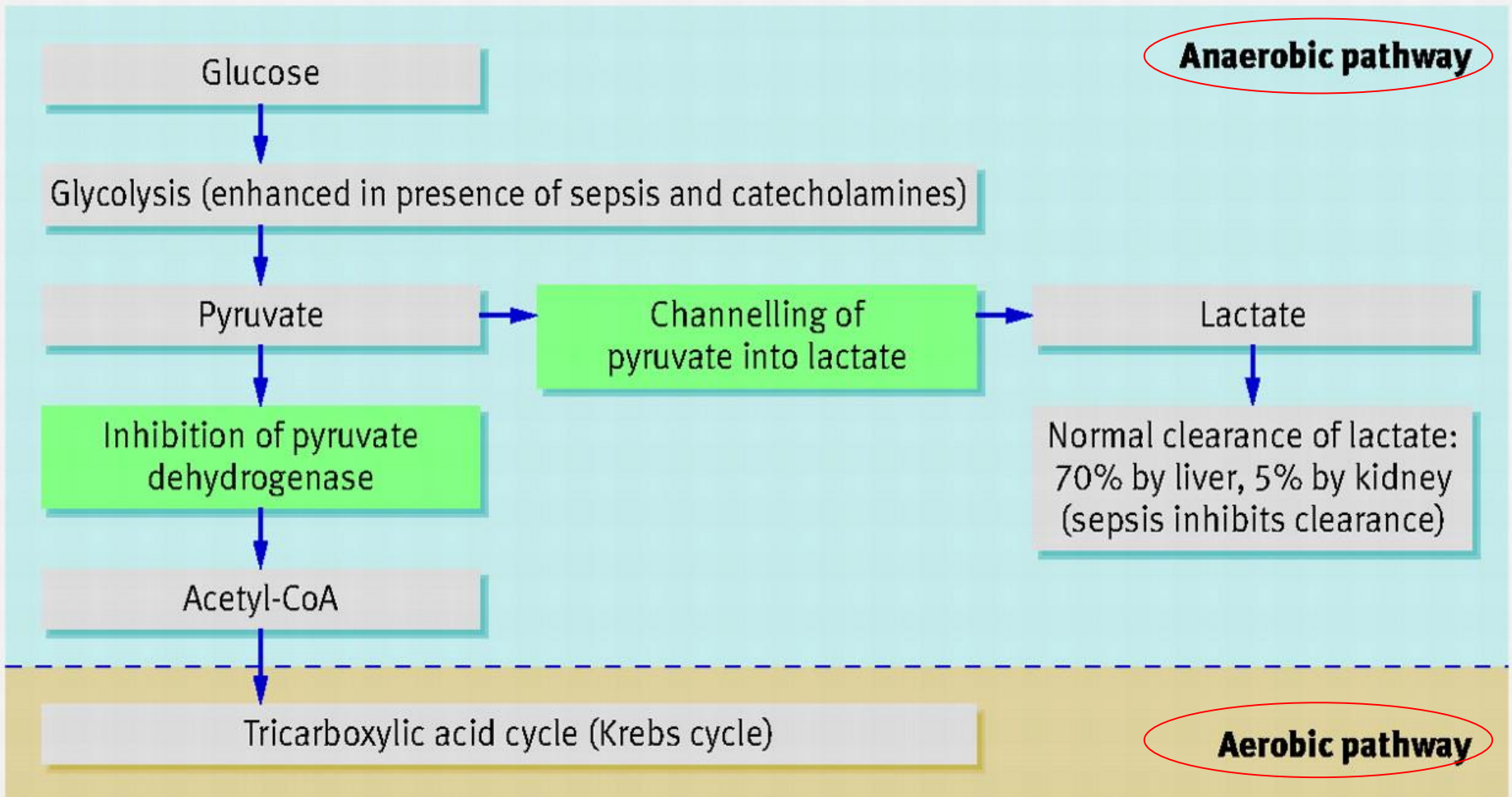
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika
Lekárska fakulta
Ústav farmakológie
Košice

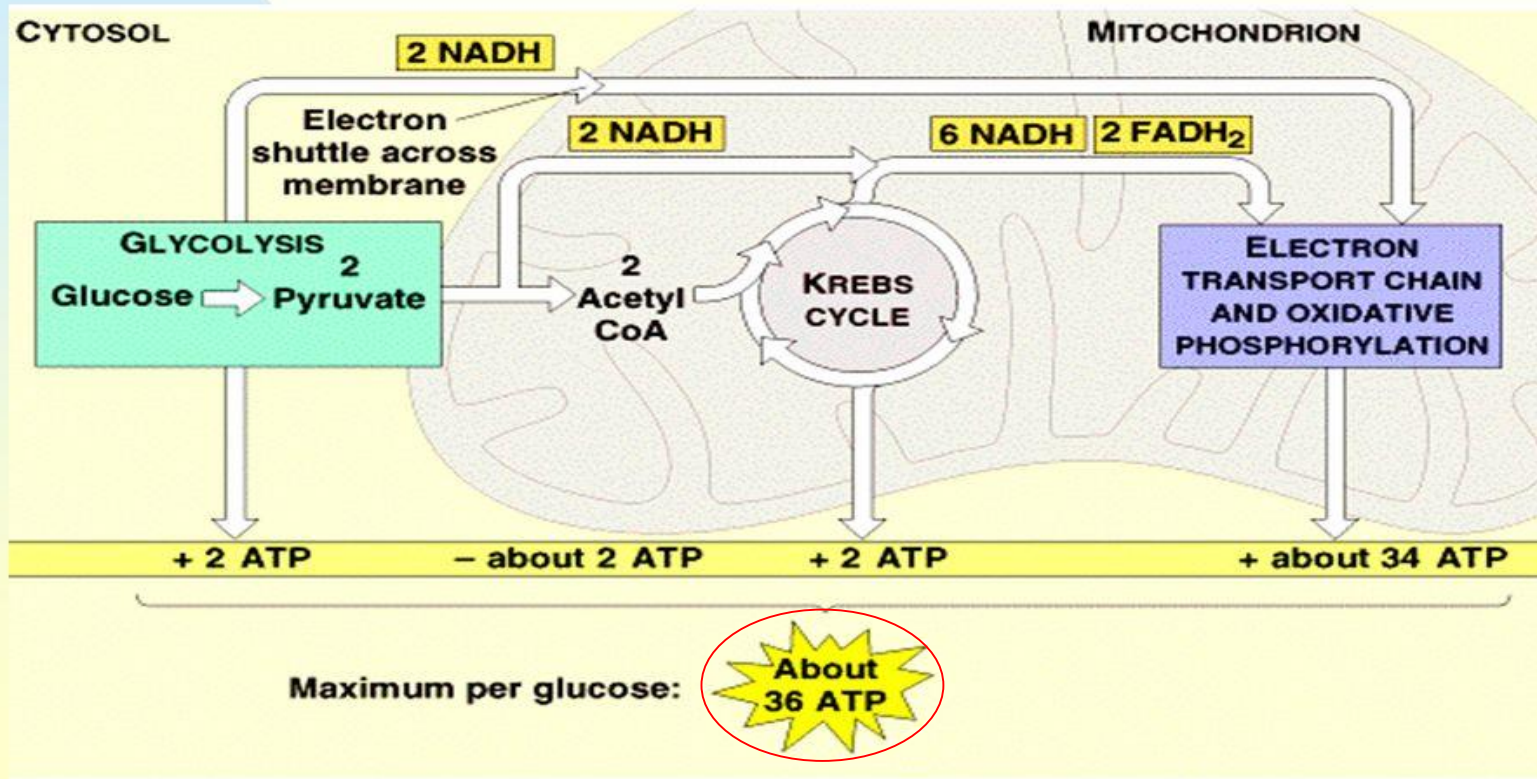


Metabolizmus glukózy

Dodávka bunkovej energie



ATP Yield during Cellular Respiration



- Aeróbná respirácia je **postatne viac výkonná** ako anaeróbná:
 - **aeróbné** procesy produkujú až do **38 ATP** na molekulu glukózy
 - **anaeróbné** procesy len **2 ATP** na molekulu glukózy

Typy diabetes mellitus

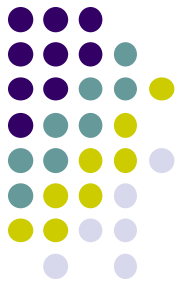
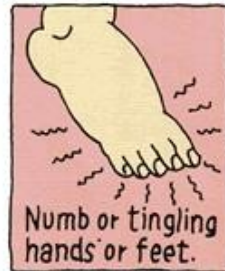
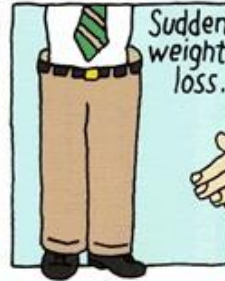


- **Diabetes typu 1**
- je **inzulín závislý**
- ✚ známy tiež ako juvenilný diabetes
- ✚ autoimunitná porucha
- **Diabetes typu 2**
- známy tiež ako diabetes dospelosti
- ✚ vzniká vo vyššom veku
- ✚ je zapríčinený inzulínovou rezistenciou
- ✚ telo potrebuje viac inzulínu ako vylučuje alebo inzulín je menej účinný
- **Diabetes typu 3**
- ✚ **gestačný diabetes**
- ✚ získaný počas tehotenstva
- ✚ je produktom hormonálnych zmien & tiež hereditárnou dispozíciou
- ✚ obyčajne končí pôrodom



DIABETES

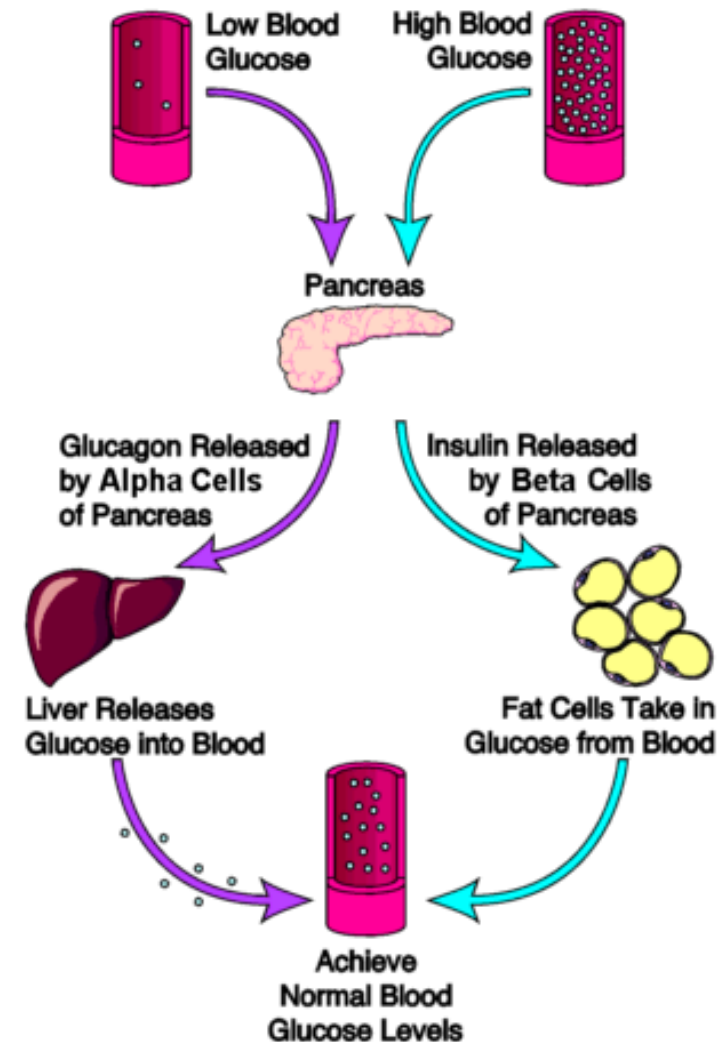
KNOW THE SYMPTOMS



Normálna regulácia glykémie



- **inzulín & glukagón** sú hormóny, ktoré udržiavajú glykémiu vo veľmi úzkom rozsahu
- od produkcie inzulínu & glukagónu pankreasom závisí, či pacient bude mať:
 - **diabetes**
 - **hypoglykémiu**
 - **iné problémy s reguláciou cukru**



Objav inzulínu



F. G. Banting

(1891–1941)



J. J. R. Macleod

(1876–1935)

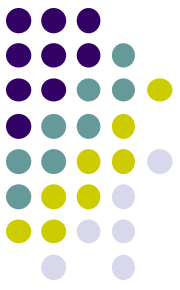


C. H. Best

(1899–1978)

Nobelova cena za medicínu v r. 1923 za objav inzulínu, bez Charlesa Besta. To zaskočilo Bantinga, ktorý sa nakoniec podielil o polovicu financií za cenu s Bestom.

Transportéry glukózy

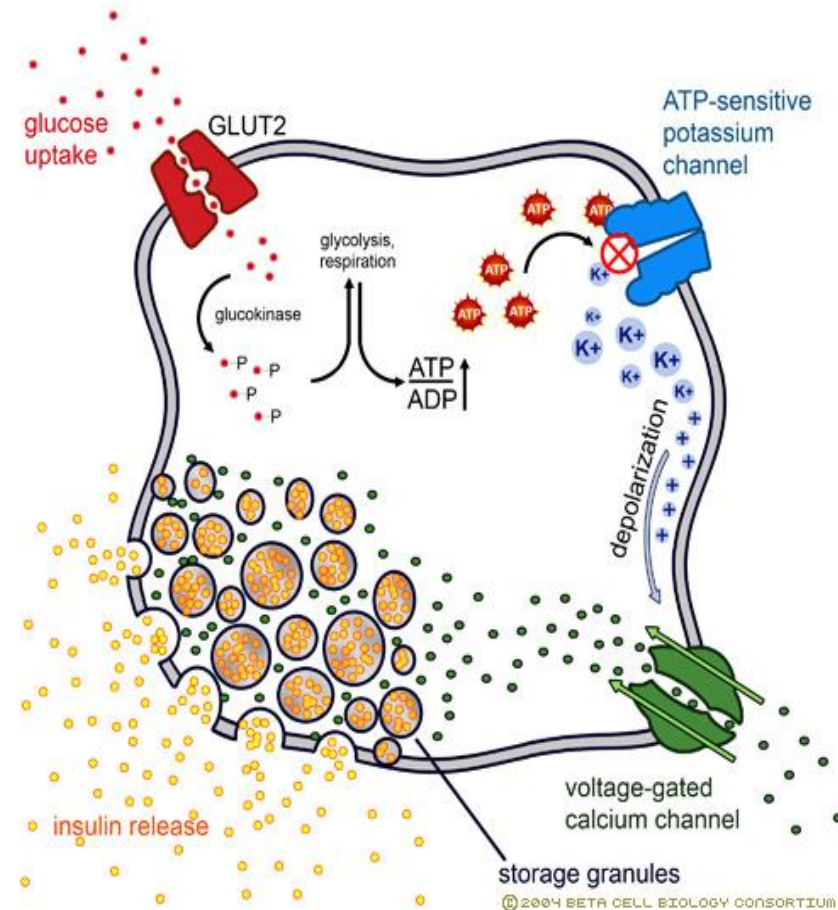


- Existujú 3 triedy & 14 typov GLUT proteínov
- ❖ GLUT1 - erytrocyty & endoteliálne bb tkanivových bariér (napr. BBB; zodpovedný za vychytávanie nízkych bazálnych hladín glukózy potrebných pre kontinuálnu respiráciu vo všetkých bb)
- ❖ GLUT2 - renálne tubulárne bb, hepatocyty, pankreatické β -bb, epitel tenkého čreva
 - bidirekcionálny transportér (dvojsmernosť je potrebná v hepatocytoch na vychytávanie glukózy - glykolýza, & uvoľňovanie glukózy – glukoneogenéza; v pankreatických β -bb je voľný tok glukózy potrebný na to, aby intracelulárne prostredie týchto bb mohlo presne kalibrovať sérové hladiny glukózy)
- ❖ GLUT3 - neuróny
- ❖ GLUT4 - tukové tkanivo & priečne pruhované svaly (kostrové & srdcové) – *inzulínom*-regulovaný transportér

Sekrécia inzulínu



- ↑ glykémie
- vstup glukózy do B-buniek (GLUT2 transportér)
- glykolytická fosforylácia ⇒ ↑ pomeru ATP/ADP
- inaktivácia ATP-dependentných K^+ kanálov
- depolarizácia membrány
- otvorenie Ca^{2+} kanálov
- exocytóza inzulínu



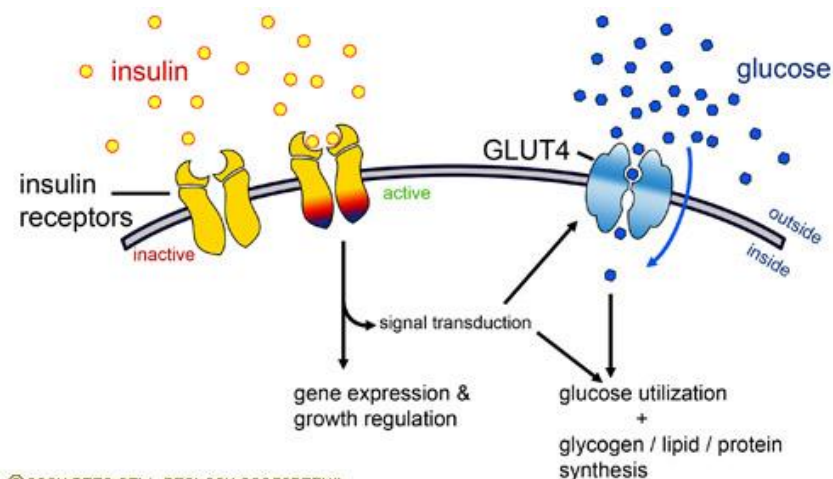
Inzulínom-sprostredkovaná utilizácia glukózy



- väzba *inzulínu* na inzulínový receptor aktivuje glukózový transportér (GLUT4), čím spúšťa transport glukózy do bunky

SO

- súčasným ↓ hepatálnej produkcie glukózy

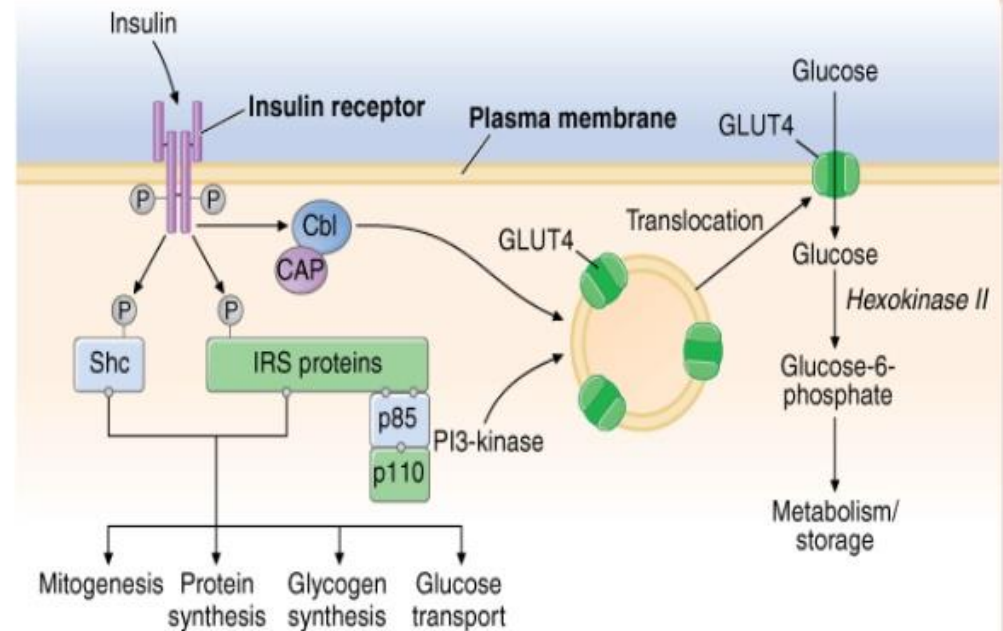


Účinky *inzulínu*



- reguluje metabolizmus glukózy
- stimuluje lipogenézu
- blokuje lipolýzu
- ↑↑ transport aminokyselín do buniek
- moduluje transkripciu, mení bunkový obsah mnohých mRNA
- stimuluje rast, syntézu DNA a bunkovú replikáciu

(tieto účinky sú rovnaké ako účinky **inzulín-like rastových faktorov** - IGF a relaxínu)



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

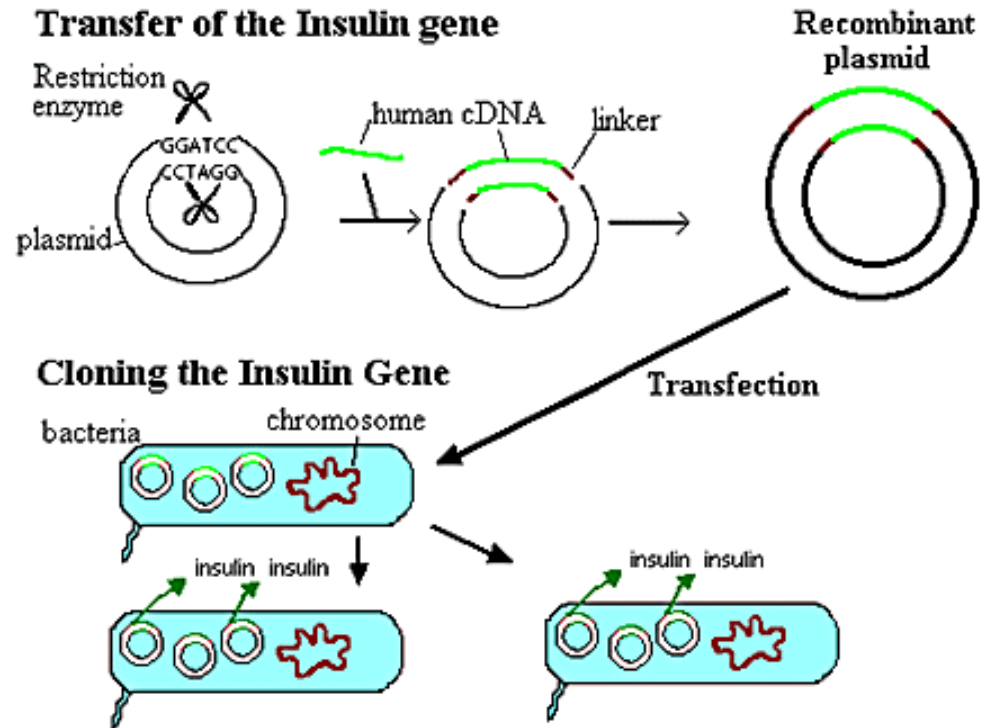
Humánne *inzulíny*



- **Humánny rekombinantný inzulín:**

- *inzulín lispro*
- *inzulín aspart*
- *inzulín glargin*

sú dnes bežne používané inzulíny



Transfer and cloning of the Insulin gene

Zinok ako súčasť inzulínu



Funkcie *Zn* pri tvorbe *inzulínu* v B-bb a dĺžke účinku:

- kompletizácia proinzulínu a tvorba inzulínových hexamérov (malé množstvá *Zn*)
- to ↑ solubilitu proinzulínu a zabezpečuje lepšie uskladňovanie *inzulínu*
- pridávaním väčších množstiev *Zn* inzulín najprv kryštalizuje a potom tvorí nerozpustné zinkové soli (mikrokryštický charakter precipitovanej granuly inzulínu spomaľuje proteolýzu)
- po s.c. inj. slúžia ako **depotné formy s pomalým uvoľňovaním *inzulínu*** (dĺžka účinku)

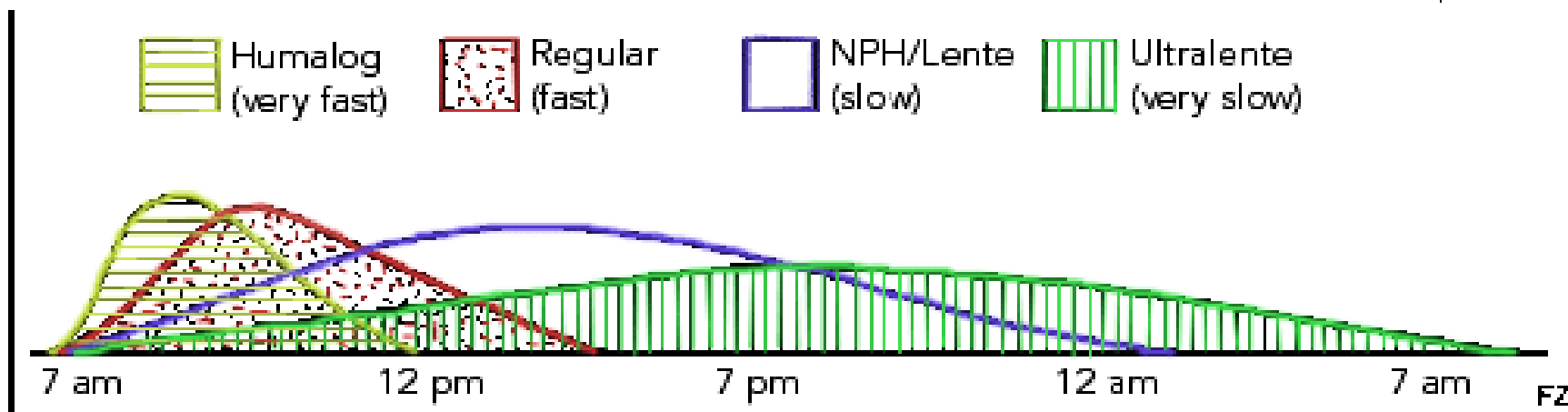


Typy inzulínov



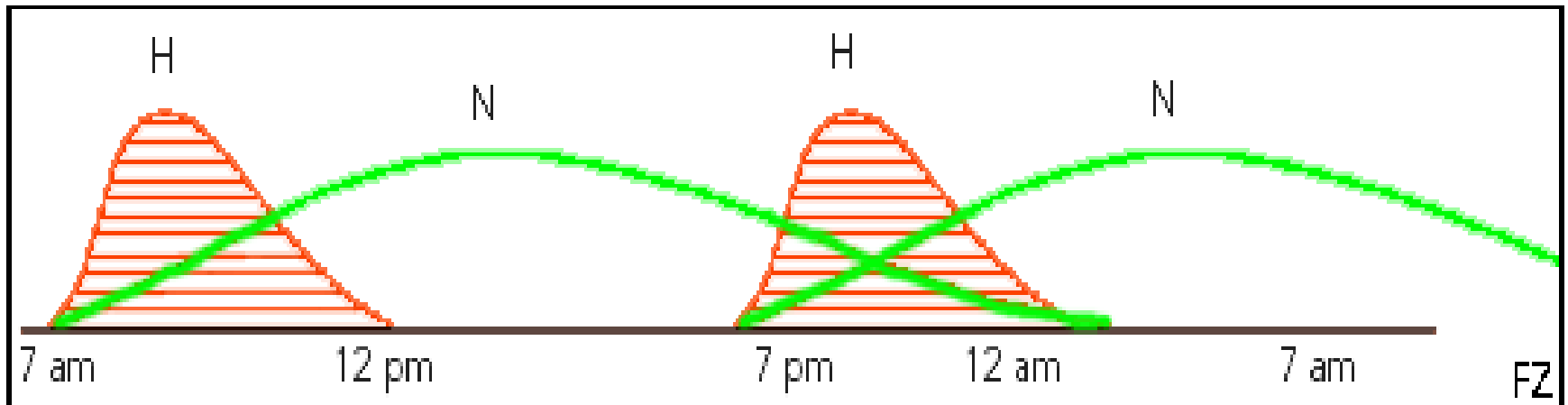
Typ inzulínu	Začiatok	Maximum	Trvanie
Insulin Lispro (Humalog®)	5 min	1 h	2 - 4 h
Regular Insulin (Humulin R®)	15 - 30 min	2 - 4 h	4 - 6 h
Isophane Insulin (HumuLIN N®)	30 - 60 min	4 - 8 h	20 - 22 h
Insulin Zinc (Lente®)	60 min	9 - 12 h	22 - 24 h
Insulin Detemir (Levemir®)	3 - 4 h	3 - 9 h (až do 14 h)	až do 24 h
Insulin Glargine (Lantus®)	1.1 h	Bez výrazného maxima	24 + h
Insulin Degludec (Tresiba®)	30 - 90 min	Bez maximálnej aktivity	24 + h (až do 42 h)

Príklady typov *inzulínu*



- Pre-Mixed Inzulíny: 50/50 alebo 70/30 kombinovaný Regular a NPH* alebo Lente inzulíny
 - 50/50 je 50% NPH a 50% Regular
 - 70/30 je 70% NPH a 30% Regular
- (* NPH – Neutral Protamine Hagedorn)

Príklady protokolu liečby inzulínom



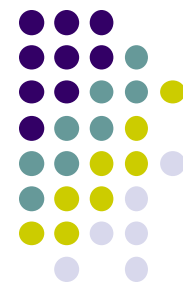
- rozdelenie zmiešanej dávky 2 injekcií rýchlo a stredne dlho účinného inzulínu

Vedľajšie účinky *inzulínu*



- **hypoglykémia** – môže vzniknúť následkom:
 - aplikácie veľkého množstva inzulínu
 - vynechaním alebo oddialením jedla
 - vyššou fyzickou námahou ako zvyčajne
 - infekciou alebo chorobou (najmä diarhea alebo vracanie)
 - zmenou biologickej potreby inzulínu
 - chorobami nadobličiek, hypofýzy alebo štítnej žľazy, alebo progresiou ochorenia obličiek alebo pečene
 - interakciou liekov: **orálne hypoglykemiká, salicyláty, sulfonamidy a niektoré antidepresíva**
 - konzumácia **alkoholických nápojov**
- **lipodystrofia**
- **alergia na inzulín**

PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ



- medikamentózna liečba **diabetu typu 2** by mala začať po 2 - 3 mesiacoch, ak sa samotnou diétou a cvičením nepodarilo dosiahnuť a udržať optimálne hladiny glykémie
- takýto postup je však vhodný len u pacientov s **asymptomatickou hyperglykémiou**
- ak sú pacienti **symptomatickí**, p.o. antidiabetiká alebo inzulín musia byť podávané súčasne s diétou a zmenou životného režimu

Princípy liečby



- Úvodná terapia pri diabete typu 2 by mala začať **diétou, redukciou hmotnosti, fyzickou aktivitou**
- P.o. liečba by mala začať ak po 2 - 3 mesiacoch **diéty & fyzickej aktivity** nedôjde k dosiahnutiu a udržaniu optimálnych hladín glykémie
- ❖ Úvod s diétou & fyzickou aktivitou by však mal byť rezervovaný pre pacientov s **asymptomatickou hyperglykémiou**
- ❖ Ak sú pacienti **symptomatickí**, je treba začať s **p.o. antidiabetikami alebo inzulínom** (spolu s diétou & aktivitou)
- ❖ **Metformín** (v neprítomnosti kontraindikácií)

Klasifikácia p.o. antidiabetík



- DERIVÁTY SULFONYLUREY
- MEGLITINIDY
- GLP-1 asociované terapie:
 - DDP-4 inhibítory
 - GLP-1 agonisty – inj.
- BIGUANIDY
- GLITAZÓNY (TIAZOLIDÍNDIÓNY)
- GLIFLOZÍNY
- INHIBÍTORY α -GLUKOZIDÁZY



DERIVÁTY SULFONYLUREY

SU



I. generácia:

- *acetoexamid*
- *chlórpropamid*
- *tolazamid*
- *tolbutamid*

II. generácia:

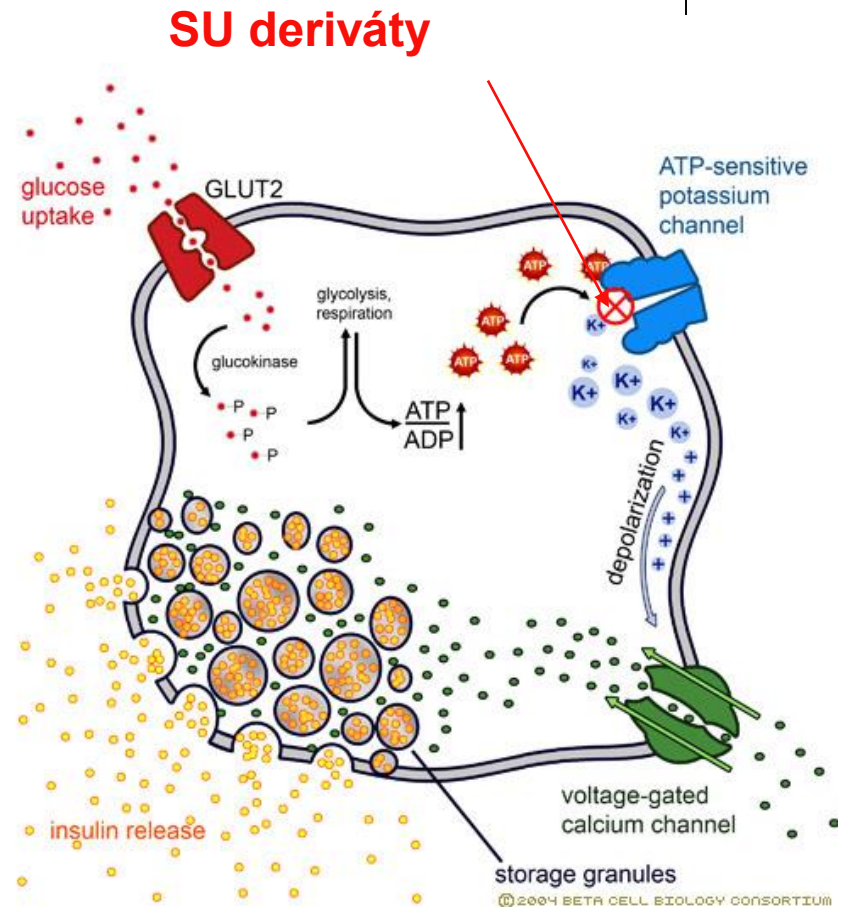
- *glibenklamid*
- *glyburid*
- *glipizid*
- *glikazid*
- *glimepirid*

I. generácia SU sa dnes nepoužíva

Mechanizmus účinku SU



- blokátory K^+ kanála
- výsledok = vtok Ca^{2+} do pankreatických B-buniek
- $\uparrow\uparrow$ uvoľňovania inzulínu



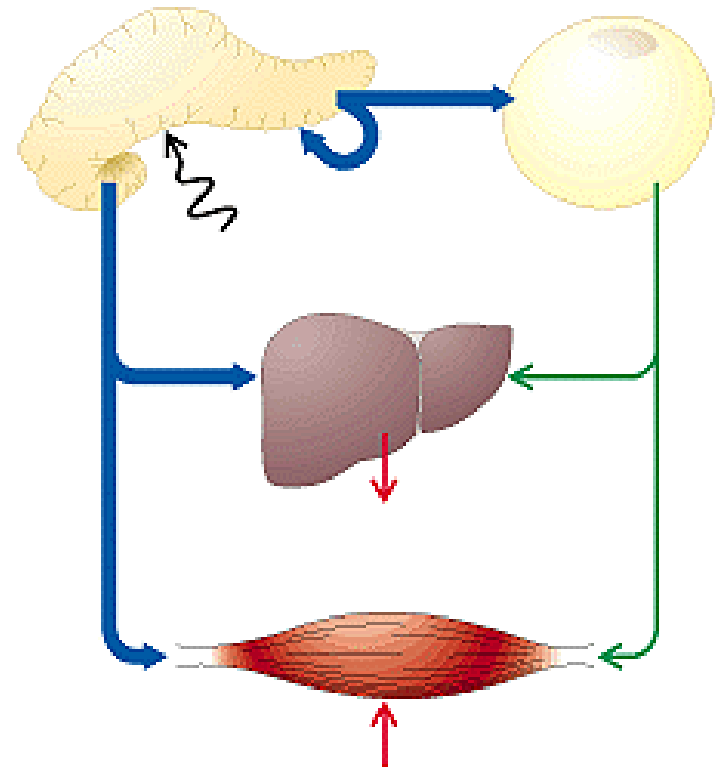
Tkanivové účinky SU



SU pôsobia:

- primárne stimuláciou pankreatickej sekrécie inzulínu
- tá následne:
 - ↓ hepatálny výdaj glukózy
 - ↑ periférnu spotrebu glukózy

B. Sulfonylureas and Meglitinides



MEGLITINIDY

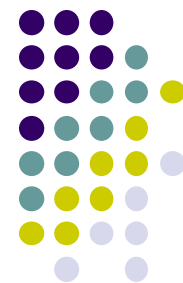
MEG



- **Repaglinid** pôsobí ako extrémne krátko pôsobiaca **SU** (inzulínové sekretagogum):
 - účinok **repaglinidu** na pankreas je veľmi podobný ako účinok SU
 - môže byť použitý aj ako náhrada SU

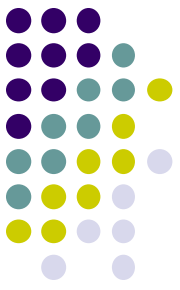


Výhody MEG



- krátke trvanie účinku = **nepretrvávanie kontinuálne vysokých hladín inzulínu**
(minimalizácia z toho plynúcich NÚ)
- najväčšia výhoda spomedzi ostatných p. o. antidiabetík ⇒ **dovoľujú flexibilné časovanie dávok aj vynechané denné jedlá**
- **repaglinid** je možné používať spolu s **metformínom** a kombinácia sa zdá byť veľmi efektívna

INKRETÍNY



Terapia ovplyvnením „glucagon-like“ peptidu 1

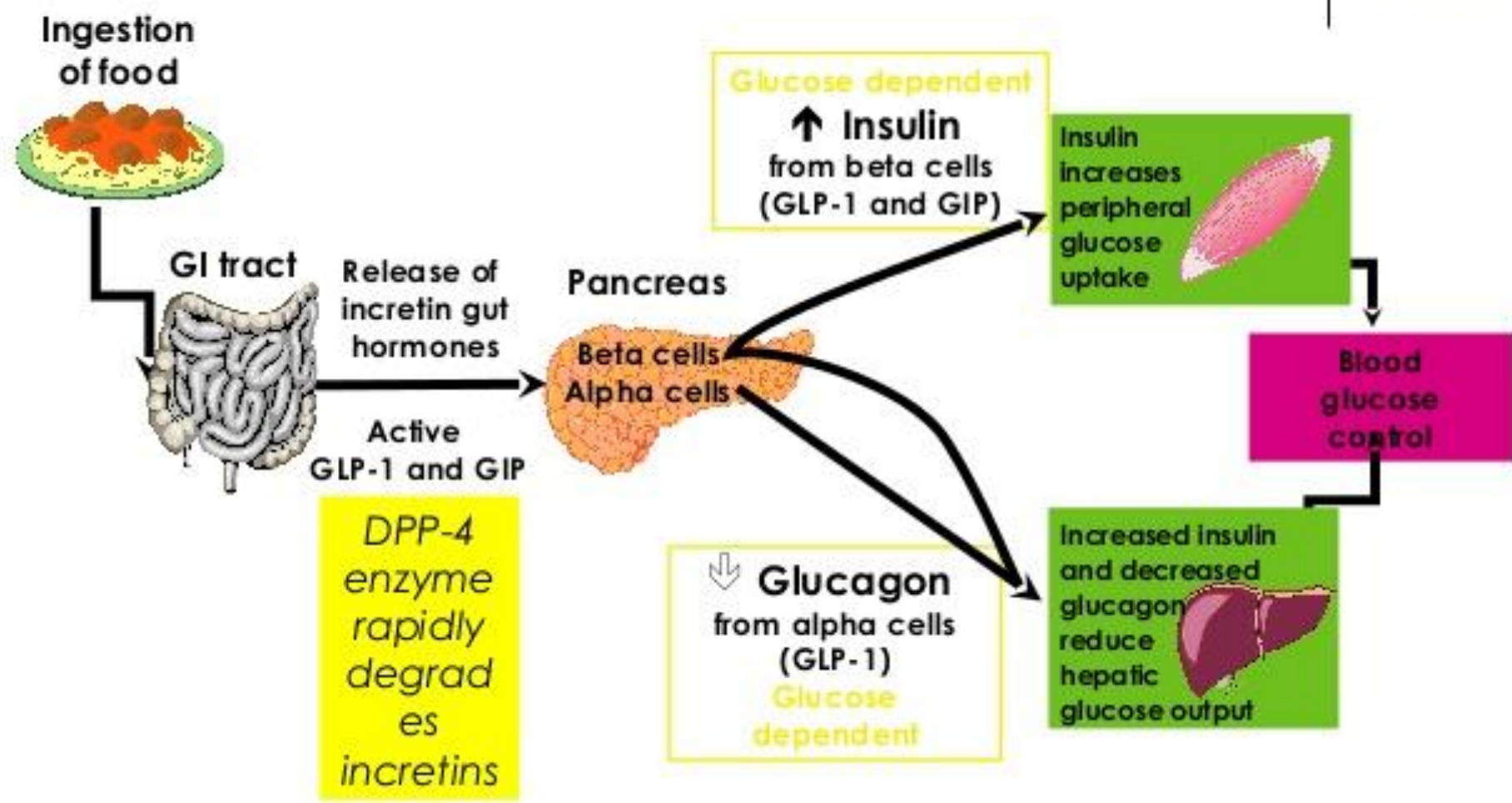
Existujú 2 **inkretíny**, známe ako **GI hormóny**:

- GIP (glukózo-dependentný inzulínotropný peptid) &
- GLP-1 (glukagónu-podobný peptid -1)
- ❖ majú veľa spoločných účinkov v pankrease, ale rozdielny efekt v iných tkanivách
- ❖ sú uvoľňované po jedle, ale nie po *i.v.* podaní karbohydrátov &
- ❖ **stimulujú syntézu & sekréciu *inzulínu***

Ich hlavný účinok sa prejavuje:

- **stimuláciou** glukózo-závislého **uvoľňovania *inzulínu***
- **spomalením vyprázdňovania žalúdka**
- **inhibíciou** neadekvátneho **uvoľňovania *glukagónu*** po jedle

Incretins and glycemic control



S GLP-1 asociované terapie

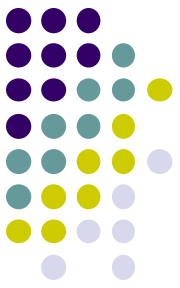


S GLP-1 asociované terapie :

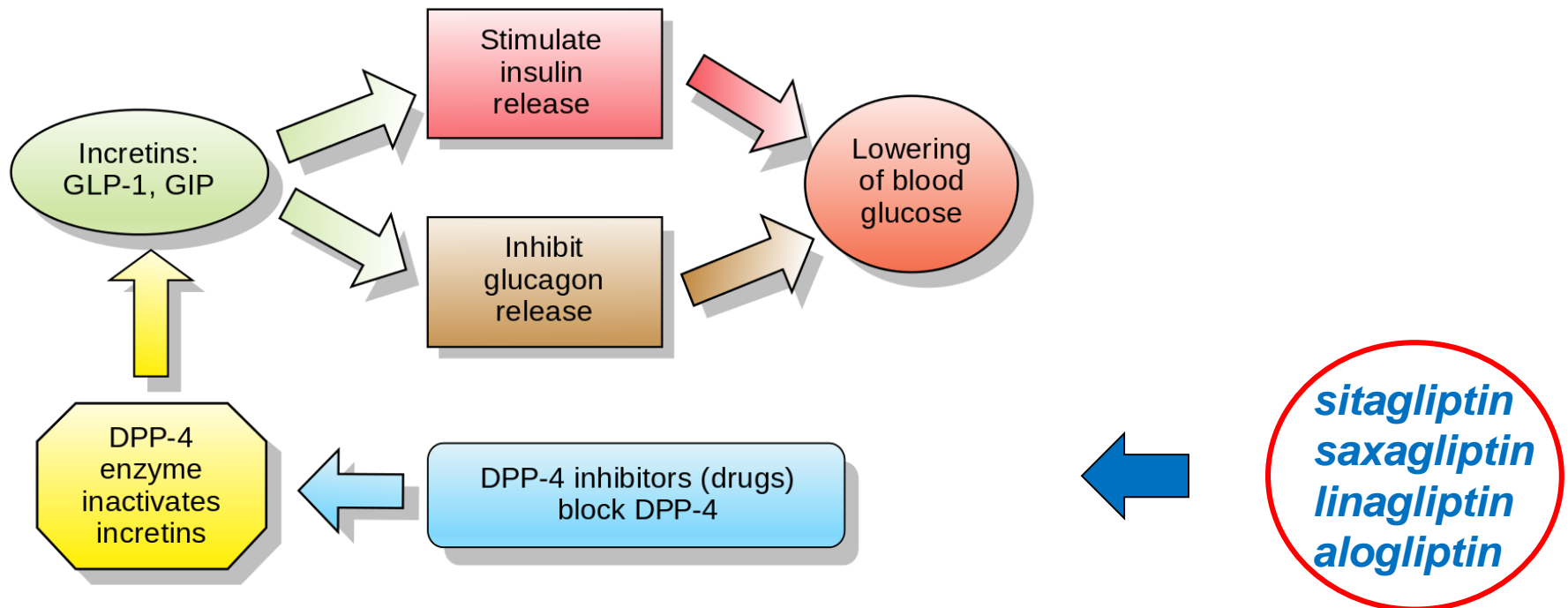
- Inhibítory DPP-4
- Agonists GLP-1 receptora
- Ovplyvňujú kontrolu glykémie pomocou viacerých mechanizmov, vrátane:
 - ❖ ↑ na glukóze závislej sekrécie *inzulínu*
 - ❖ spomalením vyprázdňovania žalúdka
 - ❖ redukciou postprandiálneho glukagónu & príjmu potravy

INHIBÍTORY DPP-4

Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4

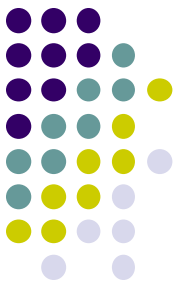


- ↓ degradáciu **inkretínov** (GLP-1 & GIP) z čoho vyplýva:
 - ❖ ↑ produkcie *inzulínu* v pankreatických β -bb
 - ❖ ↓ produkcie glukagónu v pankreatických α -bb
 - ❖ redukcia produkcie glukózy pečeňou



AGONISTY GLP-1 RECEPTORA

Mimetiká inkretínov



- ***exenatid*** (Byetta)
- ***lixisenatid*** (Lyxumia)
- ***albiglutid*** (Tanzeum)
- ***dulaglutid*** (Trulicity)

- Samostatne ↓ glykémiu
- Môžu sa aj kombinovať s inými liekmi, ako napr. ***pioglitazón***, ***metformín***, ***SU*** alebo ***inzulín*** na zlepšenie kontroly glykémie

- Sekundárne účinky ich podávanie redukujú:
 - ❖ rýchlosť vyprázdňovania žalúdka &
 - ❖ ↓ príjmu potravy (zmierňujúc tak potenciálnu závažnosť hyperglykemických stavov po jedle)

● **injekčne**

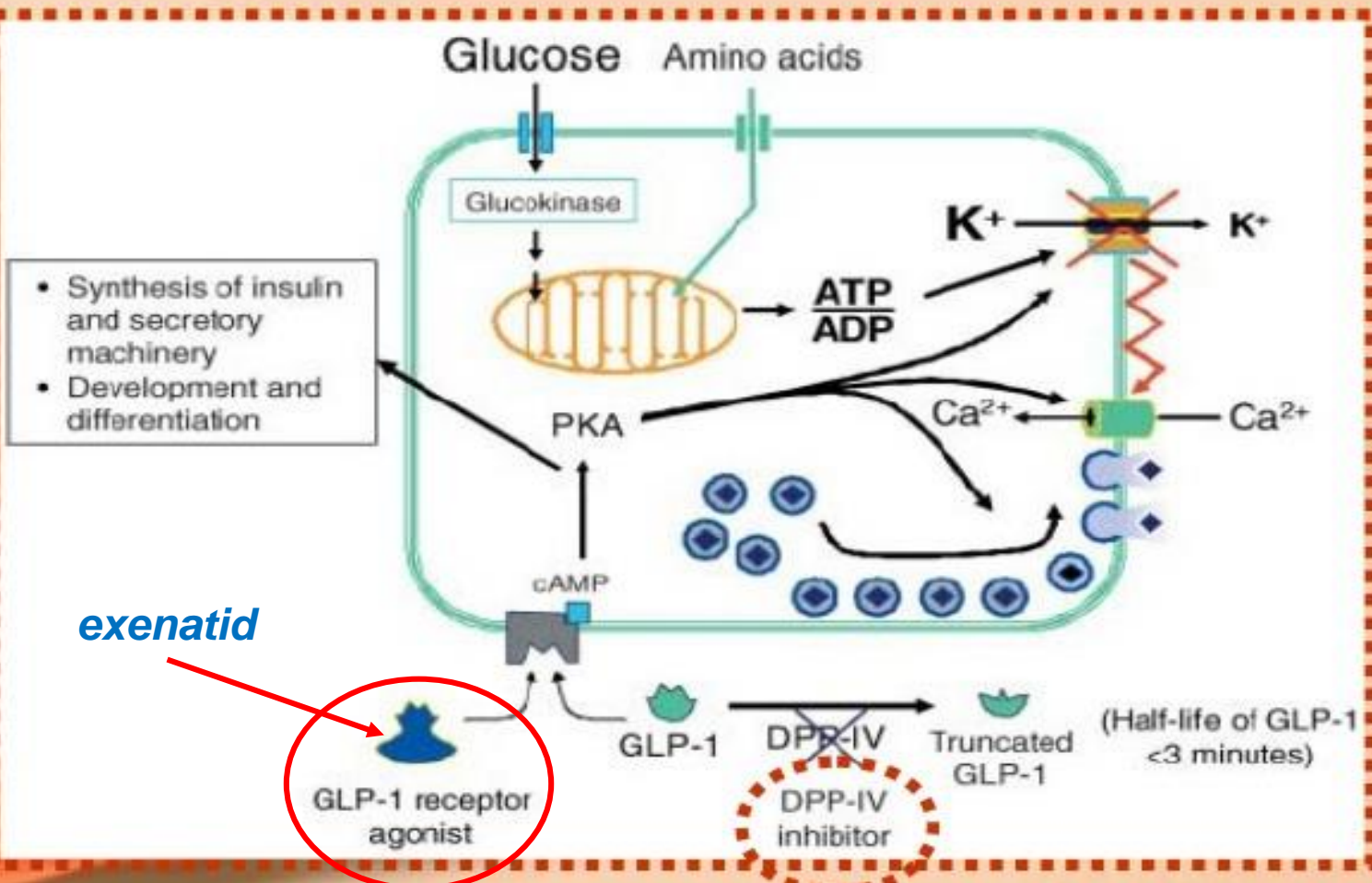
(2x denne)



Exenatid



Mechanism of action



exenatid



BIGUANIDY

BG



- Dva lieky tejto kategórie sú:
 - *fenformín*
 - *metformín*

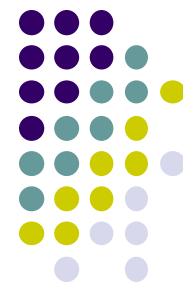
Používanie *fenformínu* bolo výrazne obmedzené a dnes je to prakticky len *metformín*, ktorý sa klinicky využíva

Mechanizmus účinku BG



- Bol dobre preštudovaný v pečeni, tukovom tkanive, kostrovom & srdcovom svale
- Biguanidy **nestimulujú** endogénnu **secréciu inzulínu**
- Hypoglykémia je výnimočná, ak sú používané samostatne:
 - preto sa niekedy nazývajú aj **anti-hyperglykemické** (a nie hypoglykemické látky)
- Výsledkom ich tkanivových účinkov je skôr ↓ **inzulinémie**:
 - väčšina tkanivových účinkov = aktivácii AMPK *metformínom* (5' AMP-aktivovaná PK – úloha v bb energetickej homeostáze)

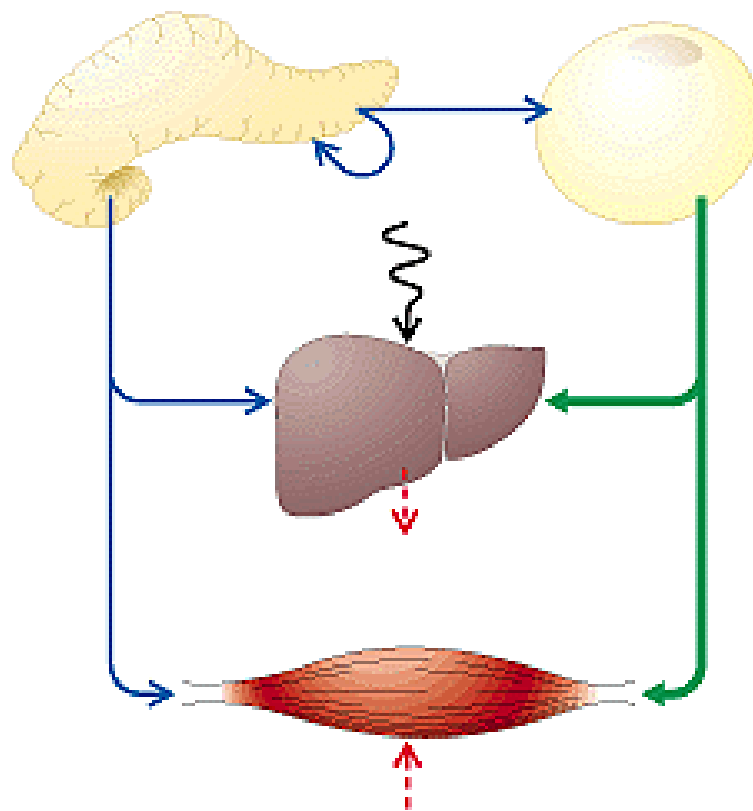
Tkanivové účinky BG



- **BG pôsobia:**

- ↓ nadmernej hepatálnej produkcie glukózy
- ↑↑ utilizácie glukózy v periférnych tkanivách
- možný je aj:
 - ↓ príjem potravy & tým
 - ↓ črevná absorpcia glukózy

C. Metformin



Metformín NÚ



- Bežne popisované NÚ **metformínu** sú:
 - nausea, vracanie, hnačka, nadúvanie...
 - **hypoglykémia** sa nevyskytuje, ak je **metformín** užívaný samostatne
 - **laktátová acidóza**
($< 1/10\ 000$) najmä u pacientov s **nízkymi renálnymi funkciami**



GLITAZÓNY

Tiazolidíndióny - TZD



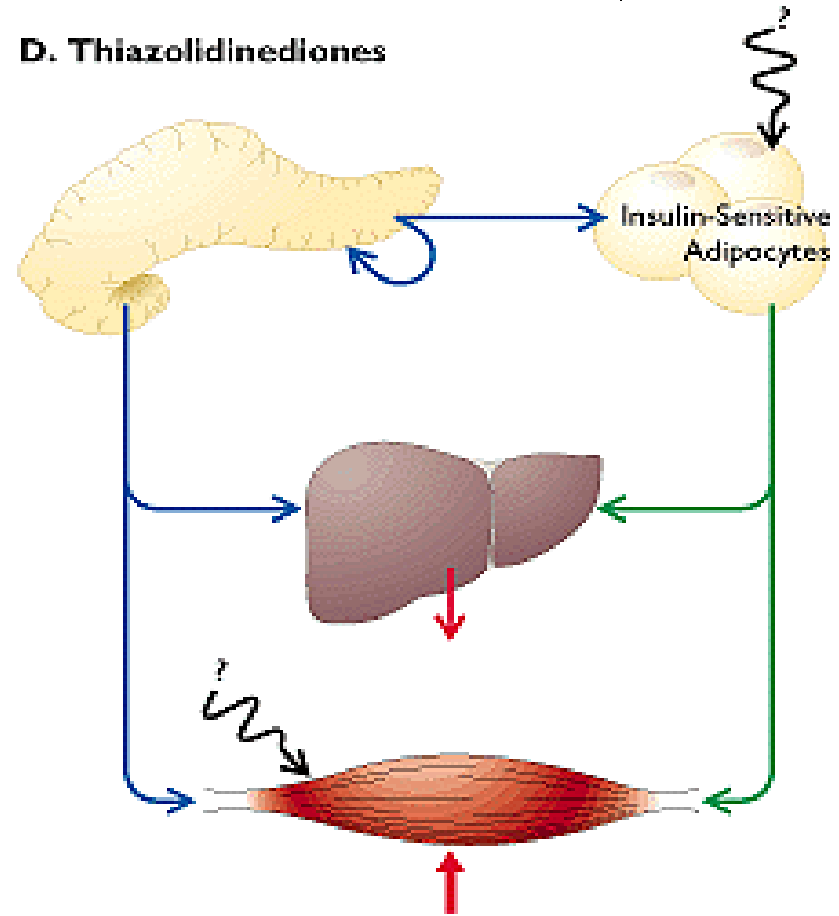
- **TZD** (glitazóny) \Rightarrow vyvinuté v r. 1997
- **Ponúkajú nový mechanizmus pre liečbu diabetu typu 2**
- Prvý, *trogli tazón* bol stiahnutý z obehu v r. 1999 (hepatálna toxicita)
- *Rosiglitazón* a *pioglitazón* sú k dispozícii od r. 1999

Mechanizmus účinku TZD



- **Primárny efekt TZD je periférny:**
 - ↑↑ inzulínovej senzitivity a
 - ↑↑ spotreby glukózy tkanivami
- TZD majú malý efekt aj na vychytávanie glukózy pečeňou
- **Nestimulujú pankreas** a produkciu *inzulínu*

D. Thiazolidinediones



Výhody TZD



- TZD sú metabolizované v pečeni a tým vhodné pre bezpečné použitie u pacientov s renálnou dysfunkciou
- Môžu byť podávané raz denne, hoci *rosiglitazón* účinkuje lepšie pri dávkovaní 2x denne
- *Rosiglitazón* účinkuje lepšie u žien ⇒ neznámy dôvod



GLIFLOZÍNY

Inhibítory SGLT2



Medscape

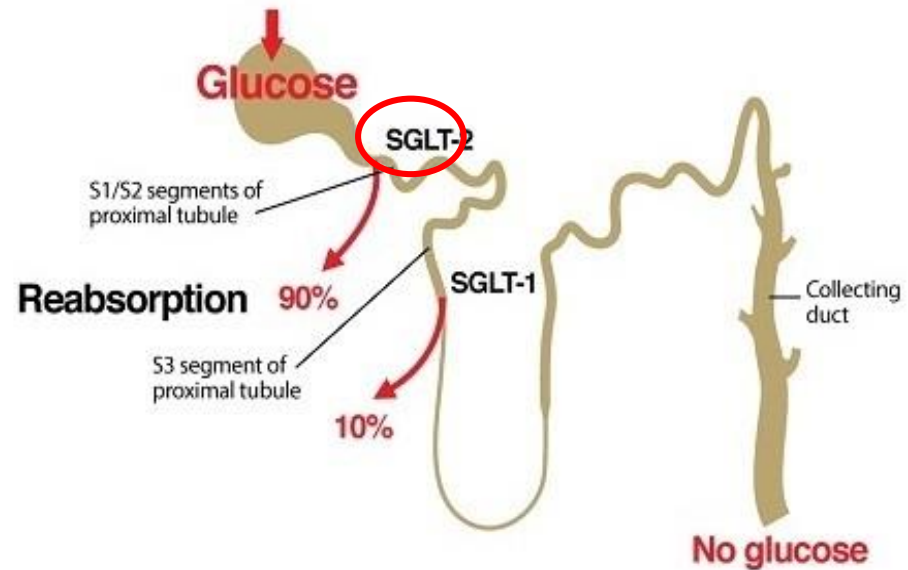
Normálne renálne
hospodárenie s glukózou:

❖ 100% reabsorpcie
glukózy v proximálnych
tubuloch **sodíkovo-
glukózovým transportným
proteínom 2:**

- SGLT-2 = 90%
- SGLT-1 = 10%

Pri DM:

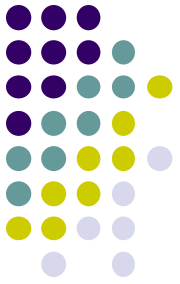
❖ filtrované množstvo presahuje
reabsorpčnú kapacitu



Source: Access Medicine © 2013 McGraw Hill Companies

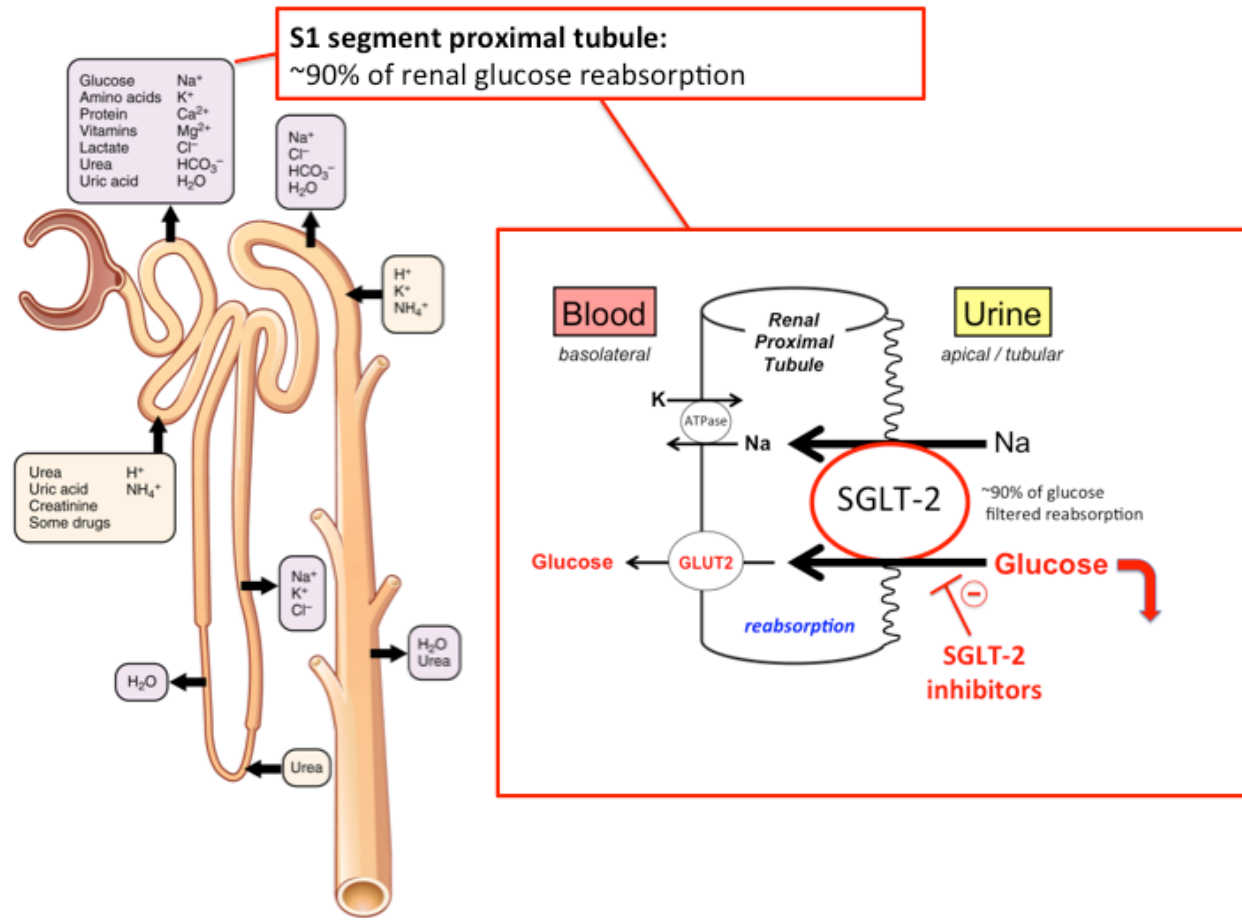
Gliflozíny

Mechanizmus účinku



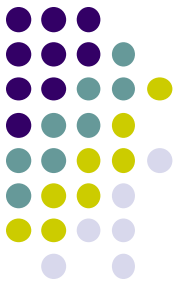
- ↓ reabsorpcie glukózy v obličke & následné zníženie glykémie

- Pôsobia ↓ **SGLT2** (tiež zvané SGLT2 inhibítory)



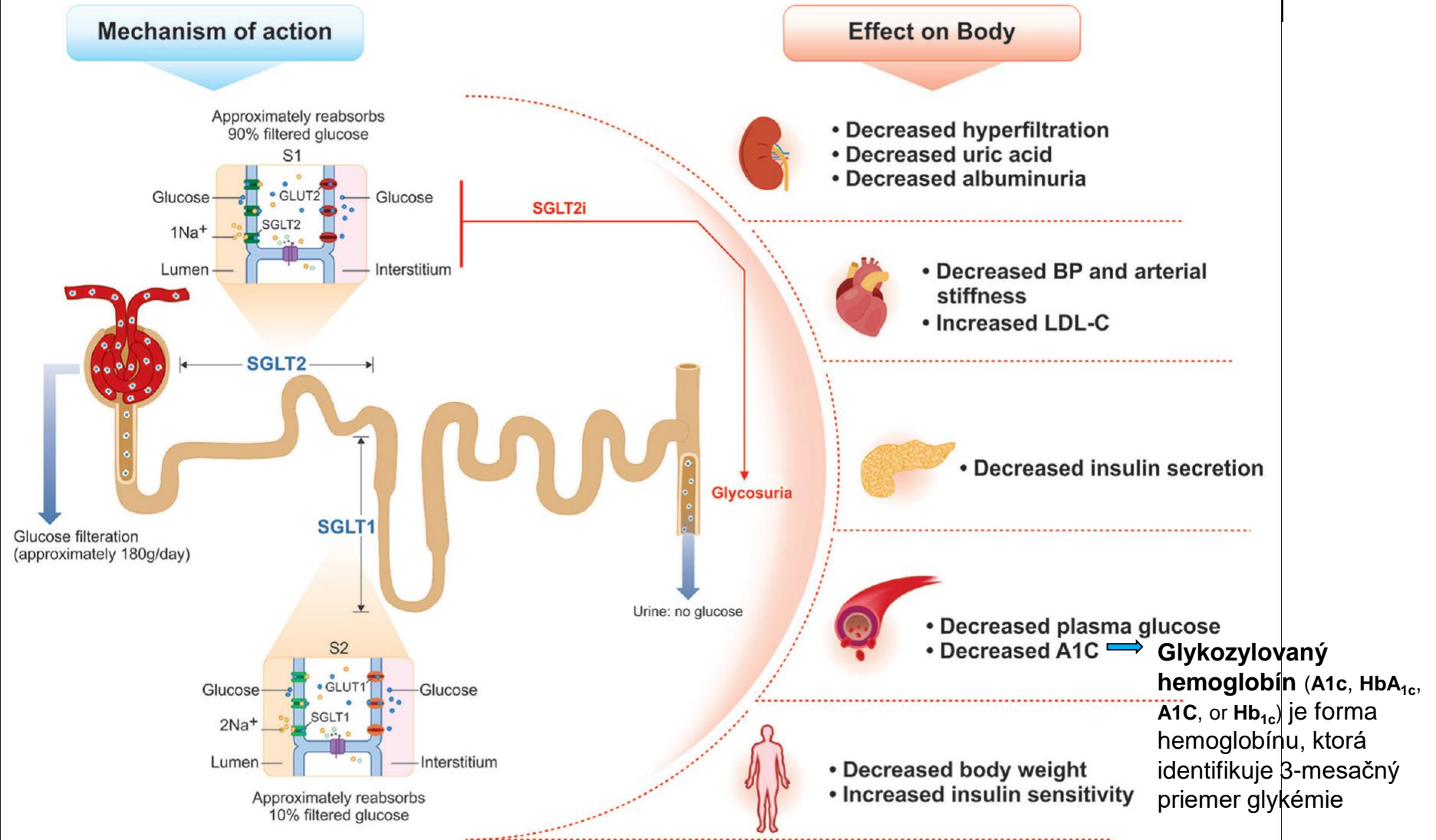
Gliflozíny

Tkanivové účinky



Mechanism of action

Effect on Body



Gliflozíny

Klinické využitie & NÚ



Použitie:

- Liečba typu 2 DM:
 - ❖ môžu zlepšiť glykemickú kontrolu pri kombinácii s cvičením & diétou
 - ❖ ↓ telesnú hmotnosť
 - ❖ ↓ systolický & diastolický TK
 - ❖ môžu sa kombinovať s *metformínom, SU, pioglitazónom & inzulínom*

NÚ:

- *Gliflozíny (kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín)* môžu viesť ku **ketoacidóze**
- Ostatné NÚ zahŕňajú:
 - ❖ ↑ riziko močových infekcií
 - ❖ kandidovú vulvovaginitídu
 - ❖ hypoglykémiu

INHIBÍTORY

α -GLUKOZIDÁZY - AGI



- **Akarbóza** je AGI, ktorá spomaľuje degradáciu:

- disacharidov
- polysacharidov
- ostatných komplexných karbohydrátov

na monosacharidy:

- enzymatická tvorba a následná absorpcia glukózy je spomalená & postprandiálna hodnota glykémie je ↓
- AGI **nezabraňujú absorpcii karbohydrátov** & komplexných cukrov, ale oddiaľujú ich absorpciu

Nevýhody AGI

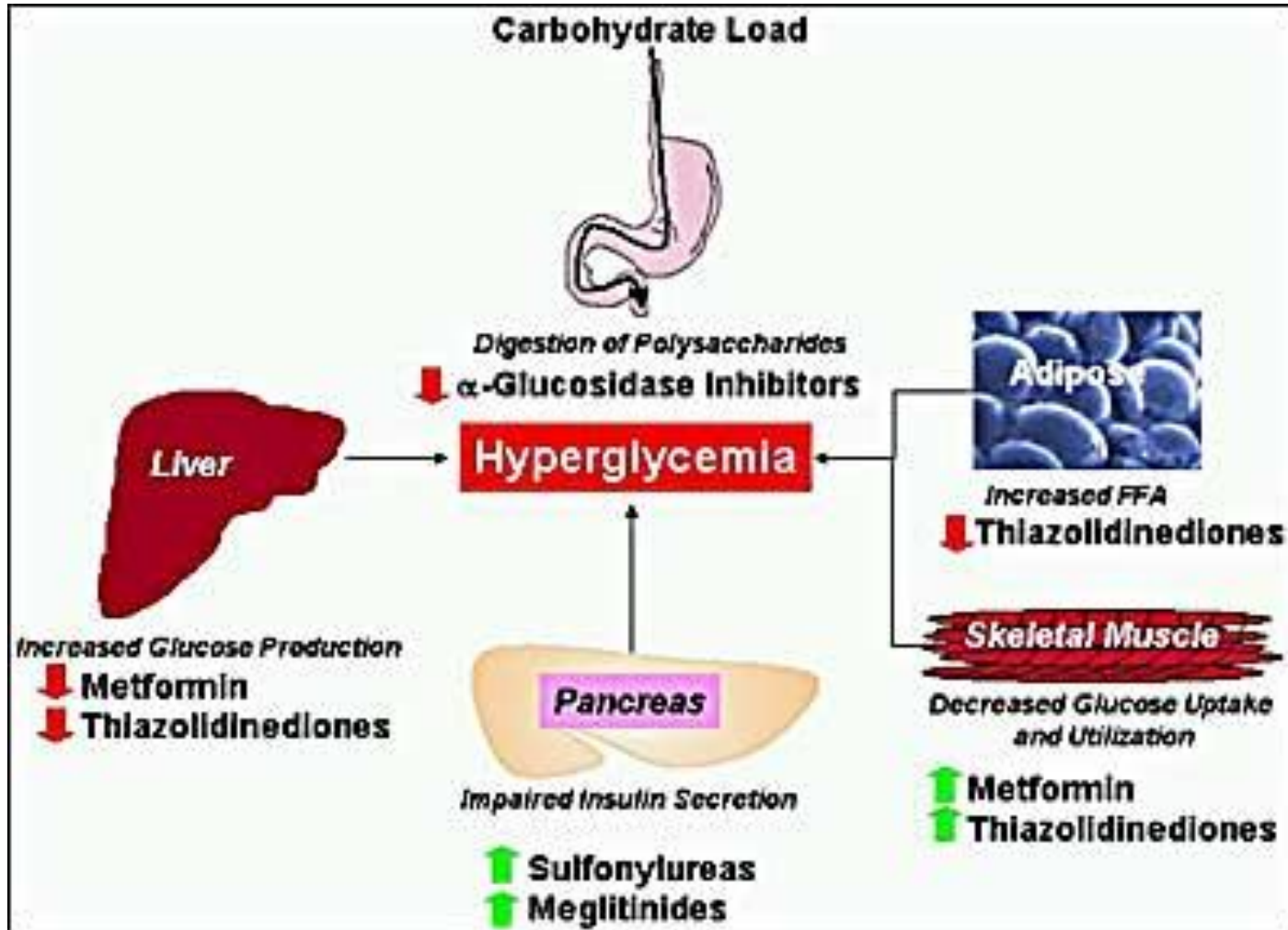


- Akarbóza musí byť aplikovaná s prvým hltom potravy
- Musí byť užívaná 3 x denne spolu s hlavnými jedlami
- Vedie to často k „non compliance“ a ↓ účinnosti lieku



In generic products image may vary on the product received.

Miesta účinku perorálnych antidiabetík - súhrn





drawing by Alexandra Sternin