

# ANTIDIABETIKA

## Poznámky ke cvičením z Farmakologie II

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.,  
PharmDr. Jana Kučerová

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL lékařské fakulty MU. Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Diabetes mellitus

- 1) Inzulín  
(terapie DM 1. typu)
- 2) léčba diabetu 2. typu  
(Perorální antidiabetika)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Definice DM

= chronické, metabolické, etiopatogeneticky nejednotné onemocnění, základním rysem je **hyperglykémie**

• vznik v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku

• genetická predispozice obou forem DM

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Typy diabetu

### DM 1. typu – absolutní nedostatek inzulínu

- vrchol výskytu ve 13-15 letech, vysoká mortalita

#### A-autoimunitní forma

- vede k destrukci beta buněk Lang. ostrůvků  
- protilátky

#### B-idiopatická forma

- nejsou zjistitelné protilátky  
- genetická predispozice

---

---

---

---

---

---

---

---

## DM 2. typu

- relativní nedostatek inzulínu

- poškozená sekrece inzulínu v beta buňkách pankreatu

- resistance na inzulín v cílových tkáních

- obě odchylky se vzájemně potencují, není jasné, která je primární

- genetické a exogenní faktory - obezita, stres, malá fyzická aktivita

- vrchol výskytu mezi 45-65 lety, 60-90 % s obezitou

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sekundární DM

DM provázející onemocnění slinivky břišní

Diabetes při chronickém selhání ledvin

DM po lécích - steroidy, thiazidová diuretika,  $\beta$  SL

### Gestační DM (3-5 % těhotných)

- vznik ve 24.-28. týdnu - antiinzulinární působení někt. hormonů placenty

- riziko pro plod - diabetická fetopatie - velké orgány, hypoglykémie po porodu, hyperbilirubinémie, hypokalcémie, váha nad 4 kg

- gestační DM = u 20 % neobézních a 60 % obézních žen za cca 15 - 20 let DM typ 2

---

---

---

---

---

---

---

---

## Další typy

LADA - latent autoimmune diabetes of adults

DM 1. typ manifestovaný v dospělosti nad 35 let,  
normální hmotnost, citlivost na inzulín

MODY - maturity onset diabetes of the young

DM 2. typu v mládí, od 5 do 25 let věku, pod kontrolou  
bez inzulínu

---

---

---

---

---

---

---

---

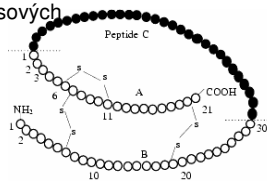
## Inzulín

- nízkomolekulární protein, 2 řetězce, A 21 AMK, B 30 AMK  
2 S-S můstky
- neváže se na plazmatické bílkoviny
- tvořen v B-buňkách Langerhansových  
ostrůvků pankreatu

A buňky produkují glukagon

D buňky somatostatin

PP buňky pankreatický polypeptid



Syntéza: preproinzulín (107 AMK) →  
→ proinzulín (82 AMK, A+B+C-peptid) → inzulín

- ukazatel endogenní sekrece inzulínu

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klinický obraz

- polyurie, polydypsie, noční močení, ztráta hmotnosti při  
normální chuti k jídlu, tělesná slabost, únavnost, poruchy  
ostrosti zraku, poruchy vědomí až koma (u dětí)

- **1.typ** - příznaky bývají výraznější, nastupují rychle (týdny)

- **2.typ** - příznaky méně nápadné, vyvíjejí se měsíce až léta

- další - souvisí s orgánovými komplikacemi – svědění kůže,  
poruchy vidění, bolesti a mravenčení, neuralgie, špatně se  
hojící rány, kožní afekce, kazivost a vypadávání zubů,  
poruchy potence, libida...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Léčba diabetu - obecně

### Kompenzace

Parametr	Stav kompenzace		
	Dobry	Uspokojivy	Neuspokojivy
Glykémie nalačno (mmol/l)	<5.8	5.8-7.2	>7.2
Glykémie 1 h po jídle (mmol/l)	5.5-8.8	8.8-10.0	>10.0
Glykovaný hemoglobin (HbA1c, %)	< 4,5	4,5 -7.0	>7.0

### Dieta a režimová opatření

- diabetická dieta
- dlouhodobá aerobní fyzická zátěž vytrvalostního charakteru
- boj s obezitou, dislipidemií, hypertenzí, infekcemi...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Druhy inzulínu

- a) zvířecí inzulín** - z vepřových či hovězích pankreatů, vysoce čištěný, monokomponentní, dnes jen AUV, označení **MC**
  - b) lidský inzulín** - vyrábí se biosynteticky, označuje se **HM**
  - c) analoga inzulínu** – biosynteticky připravená, spec. vlastností - délka působení (krátce, s prodlouženým účinkem)
- tvorba protilátek proti inzulínu závisí na čistotě preparátu

---

---

---

---

---

---

---

---

## Indikace inzulínu

- MUSÍ být ordinován: u DM 1. typu
  - u ketózy
  - ketonurie
  - ketoacidózy
- u diabetiků mladších 30 let
- u diabetiků se závažnou infekcí nebo gangrénou
- u 2. typu kde selhala dieta a PAD nebo pacient užívá kortikoidy nebo trpí poruchou jater či ledvin

---

---

---

---

---

---

---

---

## Typy inzulínů dle doby působení

### Krátce působící

#### A) inzulínová analoga: insulin lispro, aspart, glulisin

- lze aplikovat nitrožilně
- začátek působení 0-15 min.
- maximum 30-45 min.
- doba působení 2 – 5 hod.

#### B) neutrální vodné roztoky inzulínů

(krystalický insulin, rozpustný insulin)

- lze aplikovat nitrožilně
- začátek působení 30 min.
- maximum 1 - 3 hod.
- doba působení 4 – 6 hod.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Středně dlouze působící

- protaminové inzulíny nebo směsi amorfni a krystalické formy inzulínu v poměru 30:70
- začátek působení 1 - 2,5 hod.
- maximum 4 - 8 hod.
- doba působení 12 - 24 hod.

### Dlouze působící

- krystalické suspenze velkých krystalů s velmi pomalou absorpcí
- analoga (inzulin **glargin**, **detemir**), nemají vrchol působení
- začátek působení 2 – 3 hod.
- maximum 10-18 hod.
- doba působení 24 – 36 hod.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Stabilizované směsi

= směs krátce účinkujícího a isofan inzulínu v poměru 10:90, 20:80, 30:70, 40:60 a 50:50.

U všech dostupných preparátů se jedná o lidské inzulíny

### Typy preparátů:

- vodné roztoky/suspenze inzulonu
- suspenze „zink-inzulínu“
- suspenze „protamin-zink-inzulínu = isofan

---

---

---

---

---

---

---

---

### Komplikace léčby inzulinem

- hypoglykemie
- alergie
- lipodystrofie
- rezistence na inzulín - spec. protilátky

### Strategie léčby

- co nejmenší celková denní dávka
- čím více dávek, tím přesnější kompenzace a nižší celková dávka - intenzifikované režimy

---

---

---

---

---

---

---

---

### Farmakokinetické vlastnosti

- Inter- a intra-individuální variabilita ve vstřebávání (25-50 % po *s.c.*, *i.m.*)
  - místo vpichu, prokrvení, teplota, masáž, slunění, vazodilatancia
- neváže se na proteiny, rychle opouští cirkulaci
- $V_d$  = objem extracelulární tekutiny
- $T_{1/2}$  7-10 min.
- u diabetiků je více inzulinu degradováno v ledvinách

---

---

---

---

---

---

---

---

### Způsoby aplikace

- 1) Inzulínová pera - zásobník s vysunovatelnou jehlou; ve tvaru plnicího pera
- 2) Inzulínové pumpy - kontinuální podání infuzí *s.c.* nebo *i.v.* dle glykémie (hůře kompenzovatelní klasicky; riziko infekce)
- 3) Inzulínové stříkačky - se zatavenou jehlou, cejchované po jednotkách
- 4) Inhalace

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hypoglykémie pod 2,8 mmol/l

#### Příčiny :

- předávkování inzulínem
- opožděný příjem potravy, zvracení, průjem
- nadměrná fyzická zátěž
- u starších osob, insuficience jater, ledvin, srdce
- rychlý nástup příznaků: nervozita, třes, neklid, hlad, pocení, poruchy vědomí, změny na EEG, koma až exitus

#### Terapie:

přívod sacharidů/glukózy i.v. (40% glukóza 30-50 ml i více)  
glukagonu, následně glukóza

---

---

---

---

---

---

---

---

### Glukagon

Účinky - zvyšuje glykémii  
- zvyšuje kontraktilitu myokardu

Snižuje - gastrickou a pankreatickou sekreci  
- tonus hladkého svalstva

Terapeutické užití  
- hypoglykémie u DM (zachován glykogen)  
- nedostatečná fce nadledvinek, chronické hypoglykémie, hladovění - **hypoteticky**

NÚ vzácné : nauzea a zvracení  
alergické reakce

---

---

---

---

---

---

---

---

### Perorální antidiabetika

---

---

---

---

---

---

---

---

### Perorální antidiabetika

- jejich efekt je vázán na schopnost sekrece vlastního inzulínu
- většina PAD kontraindikována v těhotenství pro **teratogenitu**
- dnes je jimi léčeno asi 40-50 % diabetiků 2. typu
- indikace:
  - 2. typ - když nedosáhneme normální glykémie dietou
  - při velké inzulínové rezistenci, kdy inzulín nevede k přesvědčivému poklesu glykémie

---

---

---

---

---

---

---

---

### Perorální antidiabetika

1. Biguanidy (metformin)
2. Deriváty sulfonylmočoviny
3. Thiazolidindiony
4. Inhibitory střevních glukosidáz
5. Meglitinidy
6. Analogy GLP1-inkretiny
7. Gliptiny

---

---

---

---

---

---

---

---

### 1. Biguanidy = metformin

- **metformin** - hlavní zástupce
- buformin
- fenformin

Mechanismus účinku:

- zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulínu ( játra, PPS)
- zvýšení vazby inzulínu na periferní receptor
  - ⇒ nevznikají hypoglykemie!!!

Účinek nezávisí na přítomnosti funkčních B buněk pankreatu, ale potřebují ke svému účinku inzulín

---

---

---

---

---

---

---

---



**Další vlastnosti :**

- přímá stimulace glykolýzy v periférii
- snížená jaterní glukoneogeneze
- zpomalení absorpce glc z GIT
- snížení plasmatických hladin glukagonu
- zvyšuje se proporce složky HDL → zlepšení lipidového profilu!!!
- zlepšení rheologických vl. krve
- nemetabolizují se, nízká vazba na proteiny

**Nežádoucí účinky**

- laktátová acidóza
- nauzea, GIT problémy cca 20 % osob (průjemy)
- snížená absorpce vit. B12
- pokles hmotnosti
- disulfiramový účinek

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Kontraindikace:**

- onemocnění ledvin (kreatinin nad normu, 130 umol/l)
- alkoholismus, onemocnění jater - z důvodu vyššího rizika laktátové acidózy

**Terapeutické užití**

- DM 2.typu, léčivo 1. volby u obézních pacientů
- u neobézních v kombinacích se SU, když nepostačuje SU ke kompenzaci

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**2. Deriváty sulfonylmočoviny**

**Historie** – deriváty hypoglykemizujících sulfonamidů

**Mechanismy účinku:**

1) **pankreatické** - stimuluje B - buňku k sekreci a uvolnění inzulínu (sekretagoga) → hrozí hypoglykémie!!!

2) **extrapankreatické**

- zvyšují vazebné schopnosti receptorů pro inzulín
- snižují hepatální produkce glukózy (glukoneogeneze)
- snižují hepatální degradace inzulínu
- snižují sekrece glukagonu
- zvyšují počet inz. receptorů na ERYs, adipocytech, monocytech

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Zástupci

- I. generace - chlorpropamid  
tolbutamid
- II. generace - glibenklamid  
glipizid  
gliklazid  
glikvidon
- III. generace - glimepirid

Terapeutické užití: LČ 1. volby u neobězných pacientů s DM 2. typu

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nežádoucí účinky

- zvýšení chuti k jídlu – **vzestup hmotnosti**
- **hypoglykémie** (→cukr, glukagon)
- retence tekutin, nevolnost
- alergie, fotosenzitivita
- vzácně poškození kostní dřeně

### Kontraindikace

- monoterapie DM 1. typu
- hypoglykémie, ketoacidóza
- poškození ledvin nebo jater - opatrnost
- těhotenství, hypersenzitivita

---

---

---

---

---

---

---

---

## 3. Thiazolidindiony (glitazony)

### Mechanismus účinku

- zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulínu
- aktivace jaderných PPAR-gama receptorů → exprese genů → zvýšení citlivosti vůči inzulínu

**Zástupci:** rosiglitazon  
pioglitazon  
troglitazon

---

---

---

---

---

---

---

---

### Thiazolidindiony

- snižují glykémii primárním účinkem na inzulínovou rezistenci - u diabetických i **prediabetických** pacientů
  - nepůsobí hypoglykemicky u euglykemických jedinců
  - zvyšují syntézu glykogenu a glykolýzu ve svalech
  - scavengery
  - stimuluje glukózovou oxidaci a lipogenezi v tukové tkáni a redukuje glukoneogenezi v játrech
- ...optimální metabolické účinky

---

---

---

---

---

---

---

---

### Terapeutické použití

- senzitivizátory inzulínových receptorů
- nejsou lékem 1. volby (cena, nenahrazují metformin)
- kombinace PAD s glitazony nemají lepší efekt na glykémii než kombinace SU a metforminu
- efekt nastupuje asi po 4 týdnech

### Nežádoucí účinky

- hepatotoxicita
- retence tekutin
- zvýšení TAG

### Kontraindikace

- hypersenzitivita
- predispozice srdečního selhání
- poškození jater
- těhotenství, laktace

---

---

---

---

---

---

---

---

### 4. Inhibitory střevních glukosidáz

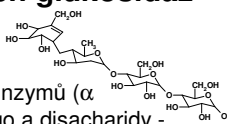
#### Mechanismus účinku

- kompetitivní inhibice střevních enzymů ( $\alpha$  glukosidáz), které štěpí oligo a disacharidy - vstřebávání sacharidů ze střeva se zpomaluje
- Vhodné v monoterapii i v kombinaci

**Zástupci:** akarbosa

miglitol

voglibosa



---

---

---

---

---

---

---

---

## Metabolické efekty

- snižují **postprandiální** vzestup glykémie
- nenaruší vstřebávání monosacharidů
- akarbóza se nevstřebává, miglitol ano
- „edukativní léčiva“ - nepříjemné důsledky při nedodržení diety

Při současné léčbě jinými PAD a hypoglykémii nelze podat sacharózu - nutné podat monosacharid (Glu, Fru) nebo Glukagon.

---

---

---

---

---

---

---

---

## 5. Meglitinidy (glinidy)

### Mechanismus účinku

- podobný MU jako deriváty SU (vazba na SUR) ale prostřednictvím jiného receptorového místa, rychlejší účinek

**Zástupci:** repaglinid  
nateglinid  
meglitinid

---

---

---

---

---

---

---

---

### Terapeutické užití:

- v kombinaci s metforminem
- nevhodné u těžších poškození jater
- žádné jídlo = žádná tableta
- hypoglykemizují pouze po jídle, trvá asi 4 hodiny

### Kontraindikace:

- hypersenzitivita
- DM 1. typu
- diabetická ketoacidóza
- těhotenství, laktace

### NÚ:

- hypoglykemie
- neusea, průjem, bolesti kloubů

---

---

---

---

---

---

---

---

## 6. Analogy GLP1 – inkretinová mimetika

GLP-1 = Glukagon-like peptide 1

- normálně vyluč. postprandiálně, u DM2 nedostatečně
- stimulace sekrece inzulínu (závislá na Glc.),
- inhibice sekrece glukagonu, prodloužení žaludečního vyprazdňování
- I: DM2. typu, kombinace

**Zástupci:** exenatid  
liraglutid

- s.c. podání

---

---

---

---

---

---

---

---

## 7. Gliptiny

- inhibitory dipeptidyl peptidázy (DPP-IV)
- inhibice degradace inkretinů = GIT hormony, které zvyšují uvolnění inzulínu z beta buněk
- zatím v kombinacích, kde poskytují lepší kontrolu glykemie + Hb1Ac, nižší riziko hypoglykemie

Výhody: bez hypoglykemie, zpomalení/zastavení progresu DM

---

---

---

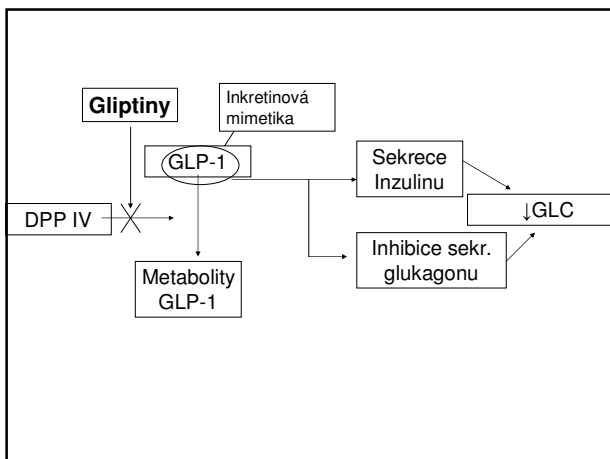
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## Zástupci

### Sitagliptin

- uveden na trh v USA 2006, v ČR 2008
- účinek 24 hod – 2-3násobné zvýšení koncentrací GLP-1
- Chrání B-buňky
- Vývoj fixních kombinací (př. s metforminem)

### Vildagliptin

k léčbě DM 2. typu jako **dvojkombinační** p.o. léčba:

- s metforminem u pacientů s nedostatečně kontrolovanou glykemií
- s derivátem sulfonylurey u pacientů s nedostatečně kontrolovanou glykemií, u kterých je metformin nevhodný
- s thiazolidindionem u pacientů s nedostatečně kontrolovanou glykemií

---

---

---

---

---

---

---

---

## Preklinický výzkum

- **Pancreate™ (proisletid acetát)**
  - peptidová sekvence humánního proteinu, který stimuluje růst nových funkčních inzulín produkujících ostrůvků z pankreatických progenitorových buněk
  - zatím v preklinickém výzkumu se slibnými výsledky

---

---

---

---

---

---

---

---

## Komplikace DM

- důsledek dlouhotrvajících hyperglykemií a následných glykací proteinů
- proteiny mění svoje vlastnosti, stávají se křehčími a neplní svoji funkci

**Diabetická noha** - mikro- a makrovaskulární poškození

- neuropatická - teplá, necitlivá, suchá, komplikuje se neuropatickým vředem, edémem
- ischemická - chladná, bez pulzací
- neuroischemická - ulcerace, gangrény

---

---

---

---

---

---

---

---

**Diabetická nefropatie** - hyperfunkční hypertrofie,  
hyperfiltrace; → nefropatie, ↑TK (ACEi),  
mikroalbuminurie, insuficience

**Diabetická neuropatie** - mexiletin karbamazepin,

**Diabetická retinopatie** - glykace proteinů, kolagenizace  
malých cév; mikroangiopatie

**Hyperlipoproteinémie** - dieta, statiny, fibráty, probukol,  
k. nikotinová, ionexy

**Recidivující infekce, mykózy**

**Hypertenze**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Užitečné odkazy

**Česká diabetologická společnost**

<http://www.diab.cz/index.php>

**Svaz diabetiků ČR**

<http://www.diabetes.cz/>

**Stránky pro pacienty firmy Novo Nordisk**

<http://www.diabetesmellitus.cz/>

**Portál pro diabetiky**

<http://cukrovkar.cz/>

**American Diabetes Association**

<http://www.diabetes.org/>

---

---

---

---

---

---

---

---