

The background of the slide shows a close-up of a person's hand holding a glucometer. The glucometer's display screen is visible in the upper left corner, showing the text "TP/bw". A large, semi-transparent blue rounded rectangle is centered over the image, containing the title text in white. Below the title, another smaller blue rounded rectangle contains the author's name in white text.

TERAPIE DIABETU MELLITU

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Diabetes mellitus - Úvod

- chronické, metabolické, etiopatogeneticky nejednotné onemocnění, základní symptomatologie = **hyperglykémie**

Patogeneze – absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu, genetická predispozice, jiné

Klasifikace - DM I typu, DM II typu

- gestační, sekundární diabetes, MODY

Farmakoterapie 1) inzulín

2) „perorální“ antidiabetika

nedostatek inzulínu

TUKOVÁ TKÁŇ
narušená utilizace
glukózy

■ vychytávání glukózy
inzulín-senzitivními
buňkami

SVALY
■ oxidace glukózy
■ proteosyntéza
■ přeměna proteinů na

■ lipolýza
■ involnování VMK

HYPERGLYKEMIE

AMK
■ AMK v játrech

■ ketogeneze

OSMOTICKÁ DIURÉZA

acidóza ■ škození funkcí
CNS, koma, exitus

- dehydratace
- hypovolemie
- poškození renálních funkcí

proteínový
katabolismus



Diabetes mellitus – 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...

Diabetes mellitus – Klinický obraz

Metabolický syndrom

- inzulinová rezistence
- hypertenze
- hypertriglyceridémie
- porucha glukózové tolerance/diabetes
- abdominální obezita

Diabetes mellitus – Cíle terapie

Kompenzace

Parametr	Stav kompenzace		
	Dobrý	Uspokojivý	Neuspokojivý
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...

Diabetes mellitus – 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

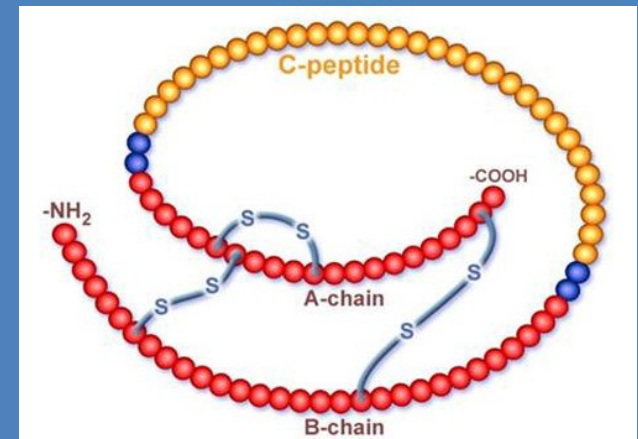
D buňky somatostatin

PP buňky pankreatický polypeptid

Syntéza: preproinzulín (107 AMK) →

→ proinzulín (82 AMK, A+B+C-peptid) → inzulín

- C protein ukazatel endogenní sekrece inzulínu



Diabetes mellitus – Inzulín

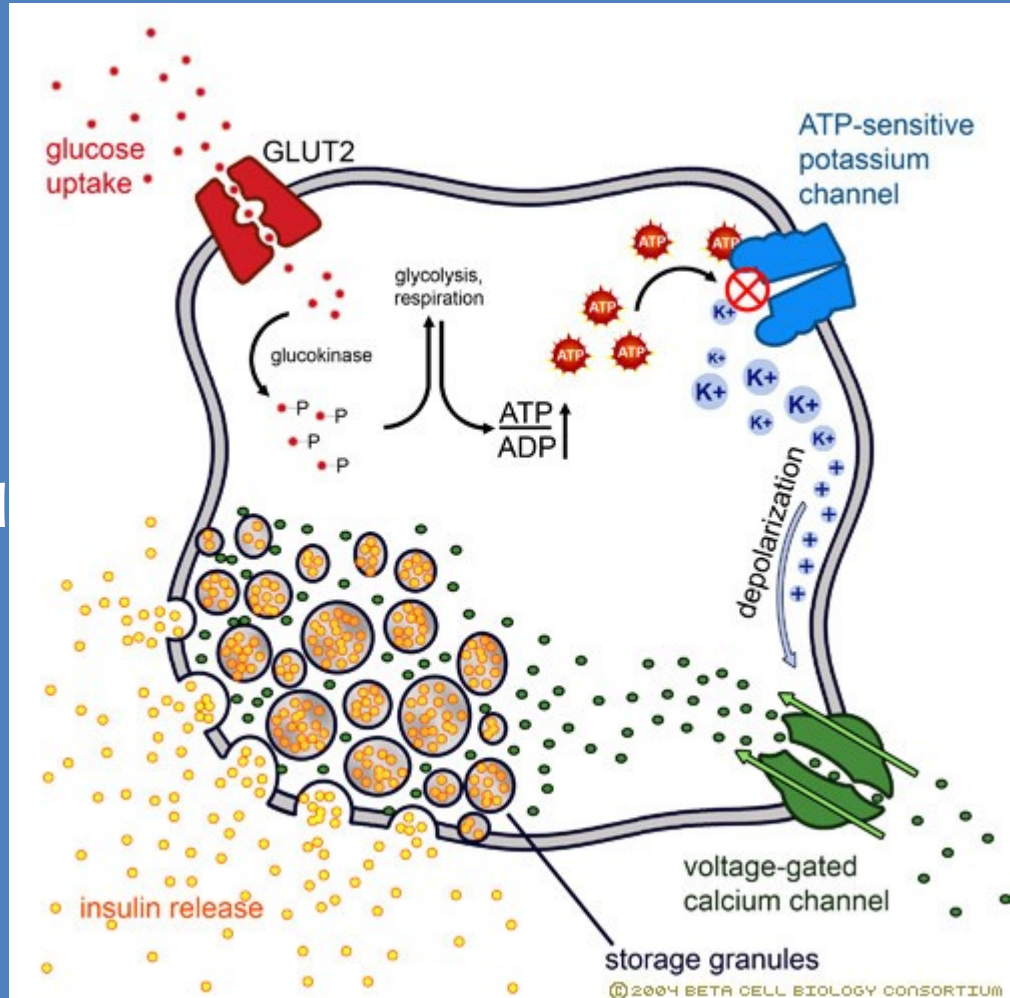
Sekrece z β buněk



glukóza, glukagon,
Lys, Arg, Leu, MK, PAD,
gastrin, sekretin, AcChol
GLP-1



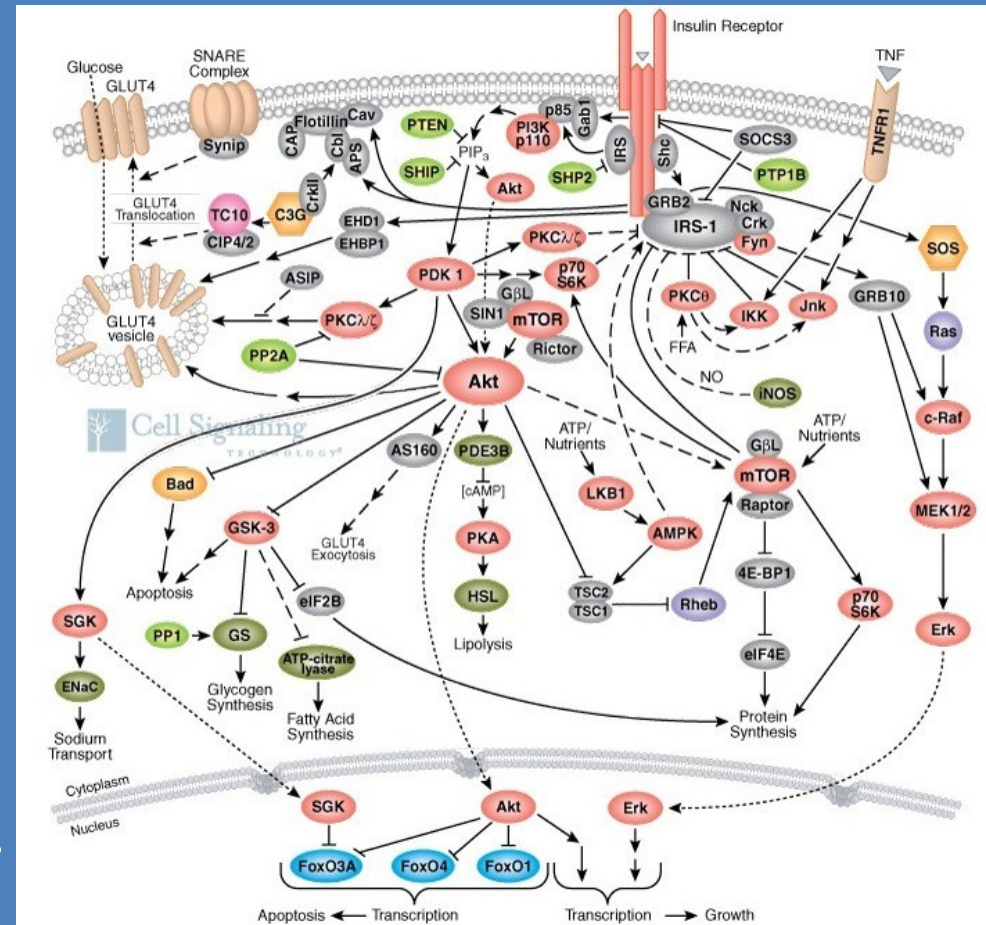
somatostatin, inzulín,
sympatikus (adrenalin)



Diabetes mellitus – Inzulín. receptory

IR

- inzulín, IGF-I a IGF-II
- tyrozinkinázová aktivita
- aktivace IRS =
 - regulace glykémie
 - glykogeneze
 - lipogeneze
- aktivace Grb2 a Ras,
= ↑ aktivita MAPK =
= ↑ proteosyntéza a genet.
transkripce



Diabetes mellitus – Typy inzulínu

1. Zvířecí

- z vepřových či hovězích pankreatů, vysoce čištěný, monokomponentní, dnes jen AUV

2. Lidský

- vyrábí se biosynteticky, označuje se HM

3. Inzulínová analoga

inzulínu – biosynteticky připravená, spec. vlastnosti - délka působení (krátce, s prodlouženým účinkem)

- tvorba protilátek proti inzulínu závisí na čistotě preparátu

Diabetes mellitus – Typy inzulínu

1. Krátce působící

A) inzulínová analoga: lispro, aspart, glulisin

- lze i.v., úč. do 15 min., max. 30-45 min., celkem 2-5 h.

B) neutrální vodné roztoky hum. inzulínu – krystalický, rozpustný I

- lze i.v. úč. do 30 min., max. 1-3 h., celkem 4-6 h.

2. Středně dlouze působící – protamin I, amorfní směsi, lispro susp.

- úč. 1-2,5 h., max. 4-8 h., celkem 12-24 h.

- amorfní a krystalické směsi v poměru 30:70

3. Dlouze působící – krystalické suspenze, glargin, detemir, degludec, PEG lispro

- úč. 2-3h, max. 10-18h., celkem 24-36h.

Diabetes mellitus – Aplikace inzulínu

1. Inzulínová pera

- vyměnitelný zásobník s vysouvatelnou jehlou
- kalibrované dávkování po 1 až 2 jednotkách

2. Inzulínové pumpy

- kontinuální aplikace dle aktuální glykémie
- lze doplnit i integrovaným glukometrem, programovatelné

3. Inzulínové stříkačky

- se zatavenou jehlou, cejchované po jednotkách

4. Inhalace

Diabetes mellitus – Indikace

1. DM I typu, gestační DM
2. Ketóza, ketonurie, ketoacidóza
3. Diabetici mladší 30 let
4. Diabetici se závažnou infekcí a gangrénou
5. DM 2. typu kde selhala dieta PAD nebo pacient užívá glukokortikoidy nebo trpí poruchou jater či ledvin

Diabetes mellitus – N.ú. inzulínu

1. Hypoglykémie

2. Alergie

3. Lipodystrofie

4. Rezistence

Diabetes mellitus – DM II, PAD

Schéma terapie DM II typu

1. režimová opatření: dieta + fyzická aktivita
2. nestačí-li 1. potom monoterapie PAD
3. nestačí-li 2. potom kombinace PAD
4. nestačí-li 3. potom kombinace PAD a inzulínu

Kritéria výběru vhodného PAD

- věk, váha, hladina inzulínu
- hyperglykémie nalačno a po jídle
- přítomnost metabolického syndromu
- přidružená chronická onemocnění

Diabetes mellitus –PAD

Perorální antidiabetika

1. Biguanidy
2. Deriváty sulfonylmočoviny
3. Thiazolidindiony
4. Inhibitory střevní glukosidáz
5. Meglitinidy
6. Analogy GLP1 – inkretiny
7. Gliptiny
8. Inhibitory SGLT2

Diabetes mellitus –PAD

Biguanidy – metformin, buformin, fenformin

Mech. účinku:

A) zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulínu (játra, PPS)

B) zvýšení vazby inzulínu na periferní receptor

■ vznikají hypoglykemie!!!

- účinek nezávisí na pankreatu, ale potřebují k účinku inzulín
- snižují hyperglykémii, ale neovlivňují normoglykémii

KI: renální a hepatální insuficience, gravidita, alkoholismus, kardiorespirační selhávání a tkáňové hypoxie pro riziko laktátové acidózy

Diabetes mellitus –PAD

Biguanidy – metformin, buformin, fenformin

- zvyšují HDL cholesterol, zlepšují reologické vlastnosti krve, snižují hladiny glukagonu

Nežádoucí účinky:

- laktátová acidóza
- nauzea, GIT intolerance (až 20% pacientů), snížená absorpce vit B12
- ztráta hmotnosti
- disulfiramová reakce

Indikace – obézní pacienti s DM II, nebo neobézní v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny

Diabetes mellitus –PAD

Thiazolidindiony (glitazony)

- rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon

Mechanismus účinku: aktivace jaderných PPAR- γ receptorů + senzitivace periferních tkání k inzulínu

- nepůsobí hypoglykemicky u euglykemických pacientů
- ↑ syntézu glykogenu, glykolýzu a lipogenezi a ↓ glukoneogenezi v játrech

Diabetes mellitus –PAD

Thiazolidindiony (glitazony)

- rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon

Indikace: ne lék. 1. volby,

- kombinace s jinými PAD nevede k lepšímu klin. efektu než kombinace metformin + SU

Nežádoucí účinky: hepatotoxicita, retence tekutin, ↑TAG

Kontraindikace: alergie, poškození jater, těhotenství, laktace

Diabetes mellitus –PAD

Deriváty sulfonylmočoviny

Mech. účinku:

A) pankreatické – stimulace B buněk (blok K^+ kanálu) a sekrece inzulínu = riziko hypoglykémie!!!

B) extrapancreatické

- ↑ afinitu inzulínu k receptorům
- ↓ hepatální degradaci inzulínu
- ↓ sekreci glukagonu
- ↓ glukoneogenezi
- ↑ počet receptorů na erytro-, adipo- a monocytech

Diabetes mellitus –PAD

Deriváty sulfonylmočoviny

I. generace: chlorpropamid, tolbutamid

II. generace: glibenklamid, glipizid, gliklazid, glikvidon

III. generace: glimepirid

Indikace: léky 1. volby u neobézních pacientů DM II

Nežádoucí účinky: hypoglykémie, zvýšení chuti k jídlu, retence tekutin, alergie, fotosenzitivita

Kontraindikace: hypoglykémie, ketoacidóza, poškození ledvin/jater (relativní), těhotenství

Diabetes mellitus –PAD

Meglitinidy (glinidy)

- repaglinid, nateglinid, meglitinid

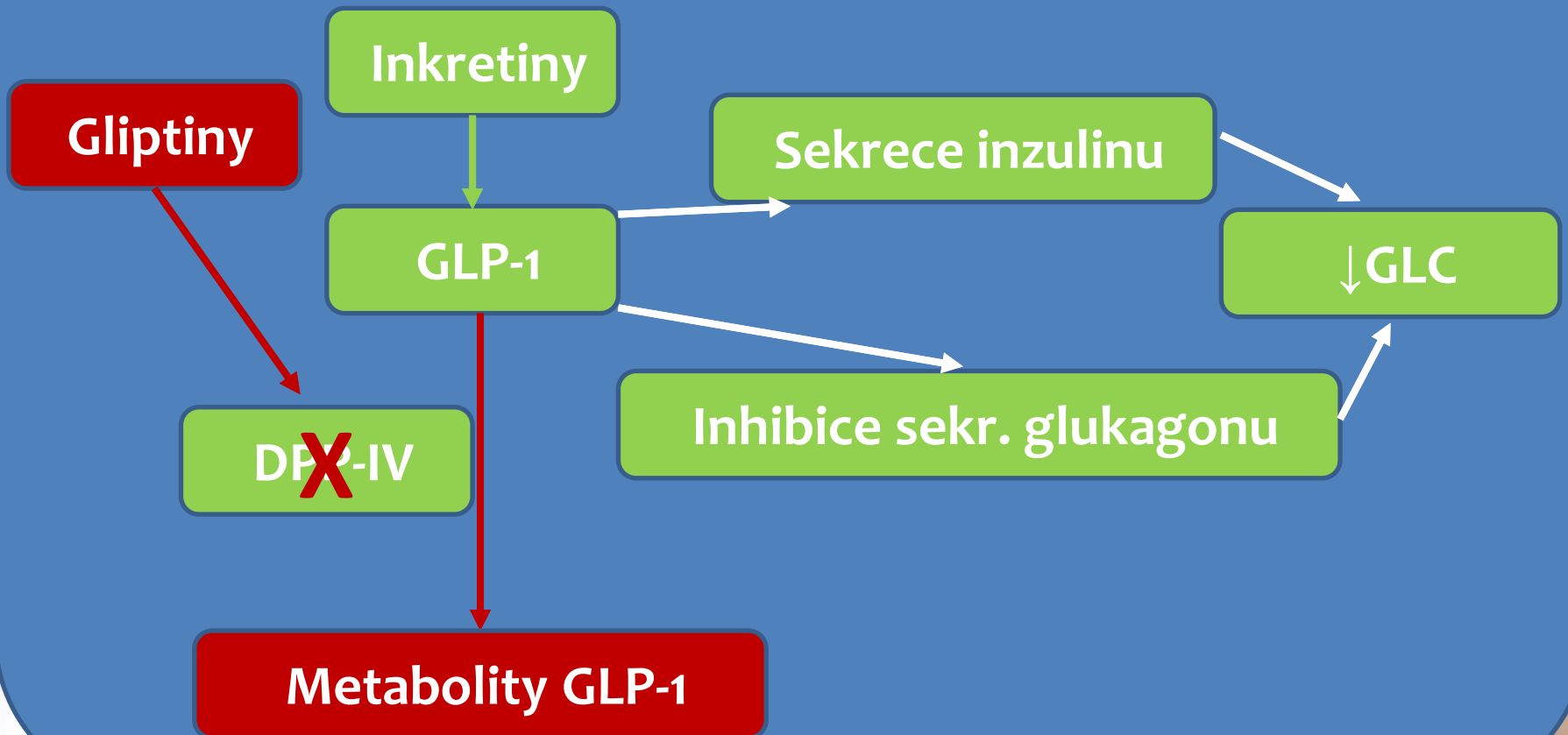
Mechanismus účinku: podobný MU jako deriváty SU, ale prostřednictvím jiného receptorového místa, rychlejší účinek

Indikace: kombinace s metforminem, hypoglykemizující efekt cca 4h po požití

Nežádoucí účinky: hypoglykémie, nausea, průjem

Kontraindikace: DM I, diabet. ketoacidóza, gravidita

Diabetes mellitus –PAD



Diabetes mellitus –PAD

Analoga GLP1 (inkretinová mimetika)

- exenatid, liraglutid

Mechanismus účinku: stimulace Rc pro glukagon-like peptid 1
= stimulace sekrece inzulínu + inhibice sekrece glukagonu

Indikace: DM II v kombinaci s jinými PAD, aplikace s.c.

Nežádoucí účinky: hypoglykémie, nausea, průjem

Kontraindikace: DM I, diabet. ketoacidóza, gravidita

Diabetes mellitus –PAD

Gliptiny

- sitagliptin, vildagliptin., alogliptin, linagliptin

Mechanismus účinku: inhibitory dipeptidylpeptidázy (DPP-IV)
=inhibice degradace inkretinů (hormony GIT, stimující B bky)

Indikace: DM II v kombinaci s jinými PAD

- nižší riziko hypoglykémie
- lepší kontrola glykémie a Hb1Ac
- zpomalení/zastavení progresu DM

Diabetes mellitus –PAD

Inhibitory SGLT2

- **depagliflozin, kanagliflozin**

Mechanismus účinku: reverzibilní inhibice SGLT2 = inhibice reabsorbce GLU v ledvinách

- účinek závisí na hladinách glykémie a GFR
- mírný diuretický a natriuretický efekt

Indikace: monoterapie substituce metforminu, kombinace

Nežádoucí účinky: infekce urogenitál. traktu

hypoglykémie, polyurie, bolesti zad

Diabetes mellitus –PAD

Inhibitory střevních glukosidáz

- akarbóza, voglibosa, miglitol

Mechanismus účinku: kompetitivní inhibice střevních α glukosidáz = zpomalení a redukce absorpce sacharidů z GIT

- neinterferují se vstřebáváním monosacharidů

Indikace: monoterapie i kombinace DM II

Nežádoucí účinky: GIT potíže – edukační léčivo

- při kombinaci s jinými PAD a hypoglykémie nutno podat monosacharid nebo glukagon