

A close-up photograph of a person's hand holding a glucometer. The device's screen shows the text 'TP/bw'. A large, semi-transparent blue rounded rectangle is overlaid on the center of the image, containing the title text. Below it, another smaller blue rounded rectangle contains the author's name. The background is a plain, light-colored surface.

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
acidóza ■ škození funkcí
CNS, koma, exitus

OSMOTICKÁ DIURÉZA

proteinový
katabolismus

- dehydratace
- hypovolemie
- poškození renálních funkcí



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

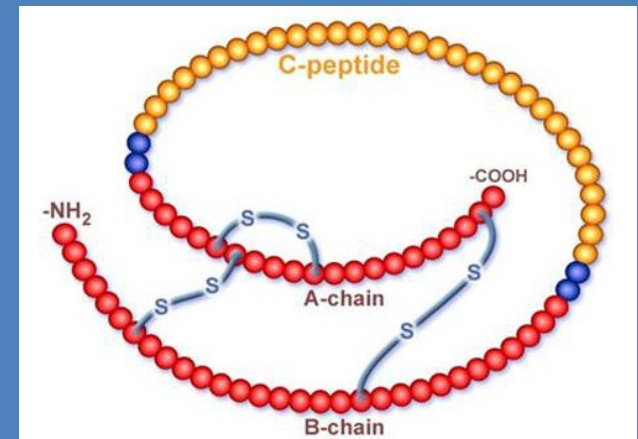
D buňky somatostatin

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

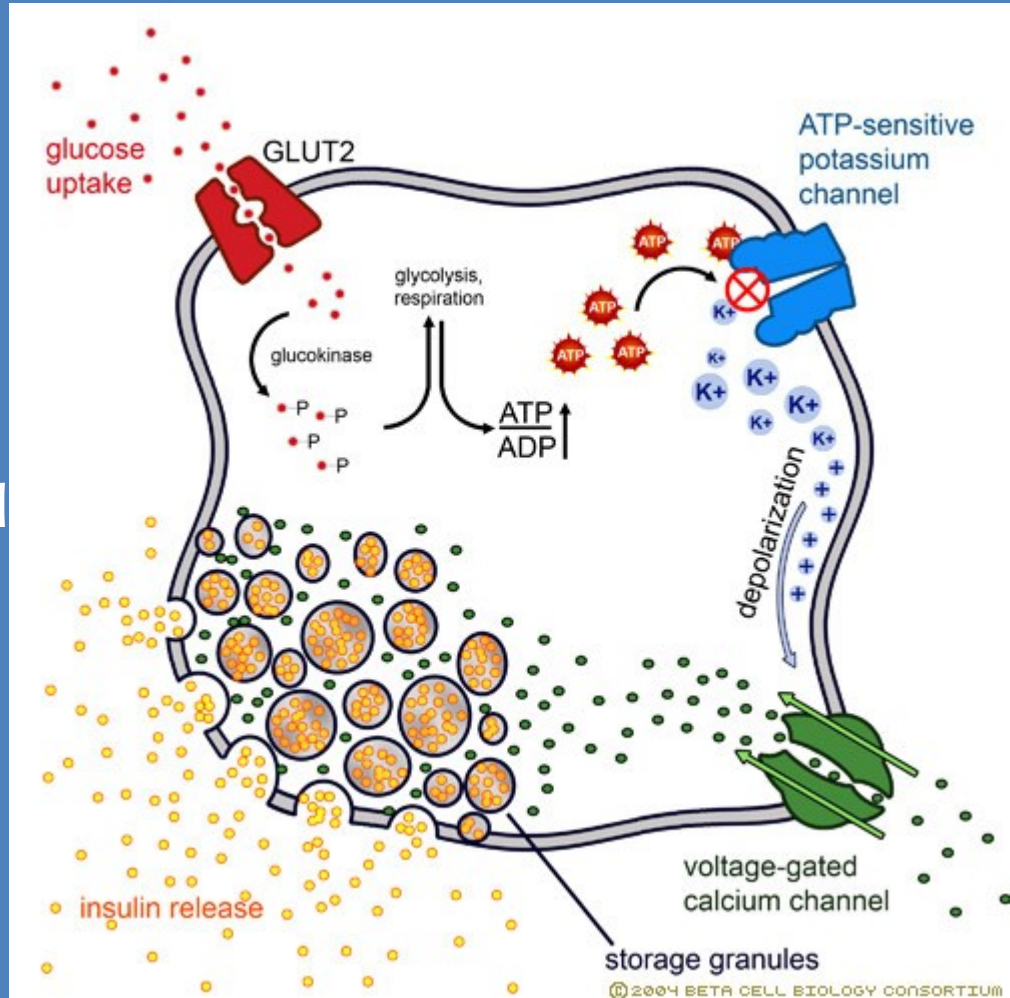
Sekrece z β buněk



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



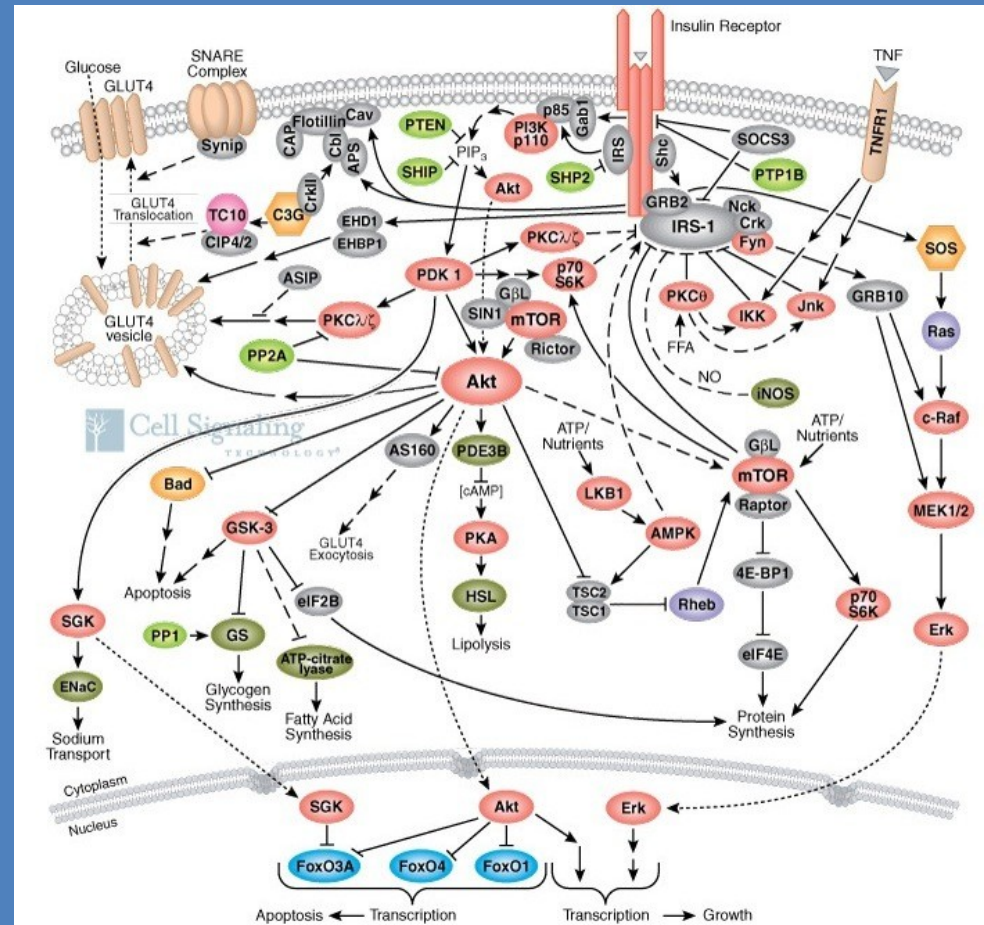
somatostatin, inzulín,
sympatikus (adrenalin)



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 vysouvateľnou 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. Lipodystrofia

4. Rezistencia

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

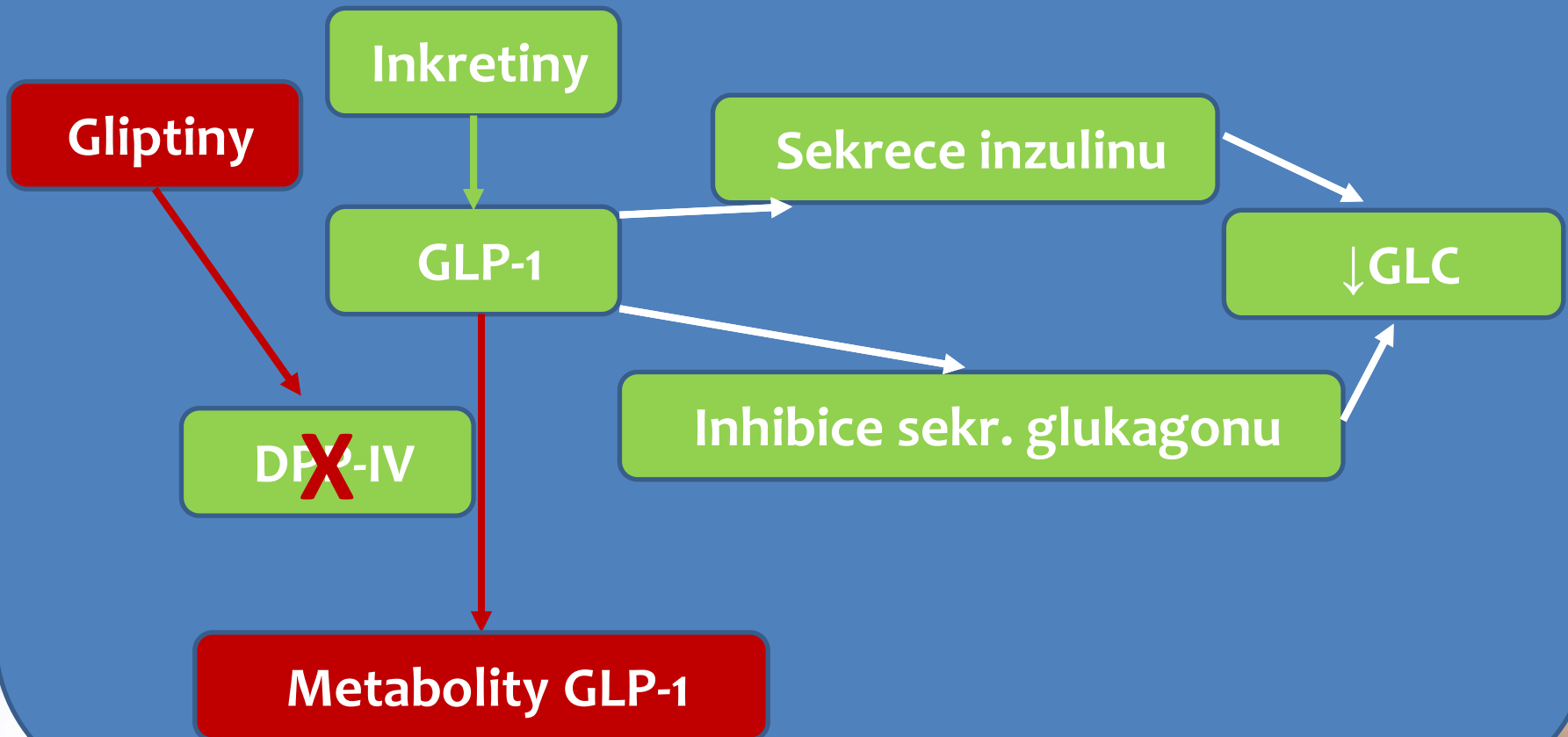
Mechanismus účinku: podobný MU jako deriváty SU, ale prostřednictvím jiného receptorového místa, rychlejší účinek

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