



Nová antidiabetika a jejich postavení v léčbě diabetes mellitus 2. typu

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.

Projekt IVA2017FaF/3140/72

Diabetes mellitus II.

Nejčastější metabolická choroba s progredujícím charakterem.

Diabetes mellitus 2. typu je nejčastější metabolickou chorobou vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevujícímu se hyperglykémii.

Dlouhodobě zvýšená hladina glykemie může u diabetiků vést k poškození, dysfunkci až úplnému selhání řady orgánů, zejména zraku, ledvin, nervů a krevních cév.

Diabetes mellitus II.

Relativní nedostatek inzulínu



nedostatečné využití
glukózy



hyperglykémie

Porušená sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních



inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence

Chronické zvýšení VMK – ektopické ukládání lipidů – sval, játra
(vyčerpání tukové tkáně k ukládání lipidů)

Lipidy ve svalech interferují s postreceptorovou inzulínovou signální kaskádou – **inzulínová rezistence**

Lipidy v játrech – **játerní steatóza** – snížená schopnost inzulínu tlumit játerní produkci glukózy.

Mitochondriální dysfunkce – snížená metabolická flexibilita

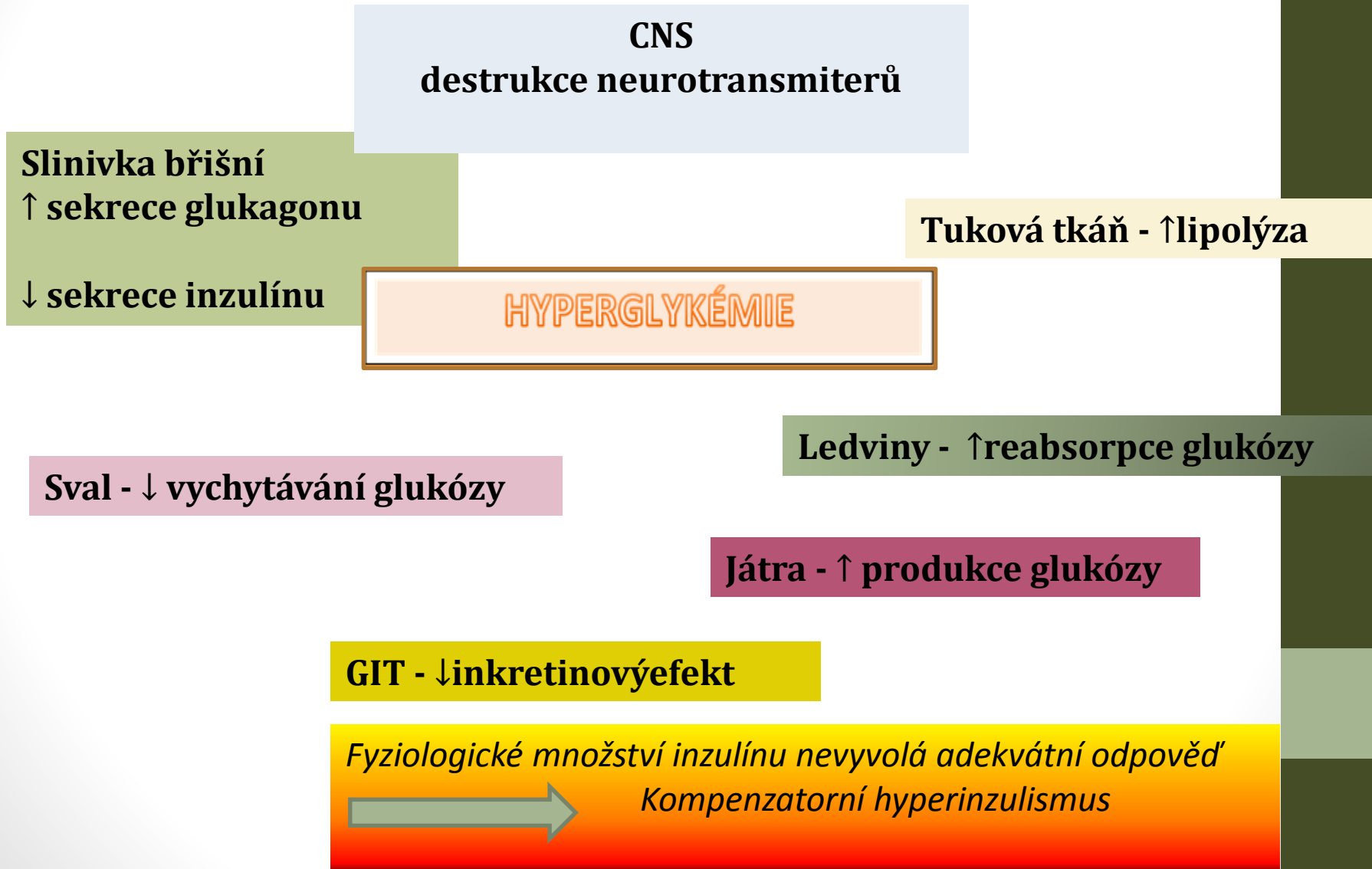
Endokrinní dysfunkce tukové tkáně – adipocyty obézních produkují méně metabolicky pozitivních a protizánětlivých působků

Subklinický zánět

Porucha inkretinového systému

VMK (*volné mastné kyseliny*)

Inzulínová rezistence



Hyperglykémie

Mikrovaskulární komplikace

Makrovaskulární komplikace

Hypotéza glykemické paměti :

intenzivní léčba DM časně po diagnóze dlouhodobě chrání před rozvojem
diabetických komplikací

Prediabetes



DM 2. typu

Předchází obvykle nejprve fáze tzv.

- **porušené (hraniční) glykémie nalačno**
(IFG – impaired fasting glucose **5,6– 6,9** mmol/l)
- nebo **porušené glukózové tolerance**
(IGT-glykémie **7,8–11** mmol/l ve 2. hodině oGTT).
- U některého pacienta může předcházet IGT u jiného IFG a někdy se obě tyto diagnózy předcházející diabetes 2. typu rozvinout téměř současně.
- Oba tyto stavy jsou již výrazně aterogenní a současně oba predikují rozvoj diabetu 2. typu.

Riziko rozvoje DM 2 u pacientů s prediabetem

U pacientů s IFG je riziko vzniku DM v následujících letech 4,7× zvýšené

U pacientů s IGT je riziko vzniku DM v následujících letech 6× zvýšené

U pacientů s IFG i IGT je riziko vzniku DM v následujících letech 12× zvýšené

Zásady léčby DM II

- Aktivně pátrat po diagnóze
- Intenzivní léčba (bez hypoglykemií)
- Lékem volby - metformin
- Časná kombinační léčba
- Léčba hypertenze
- Stabilizace/pokles hmotnosti
- Opakovaná edukace pacienta

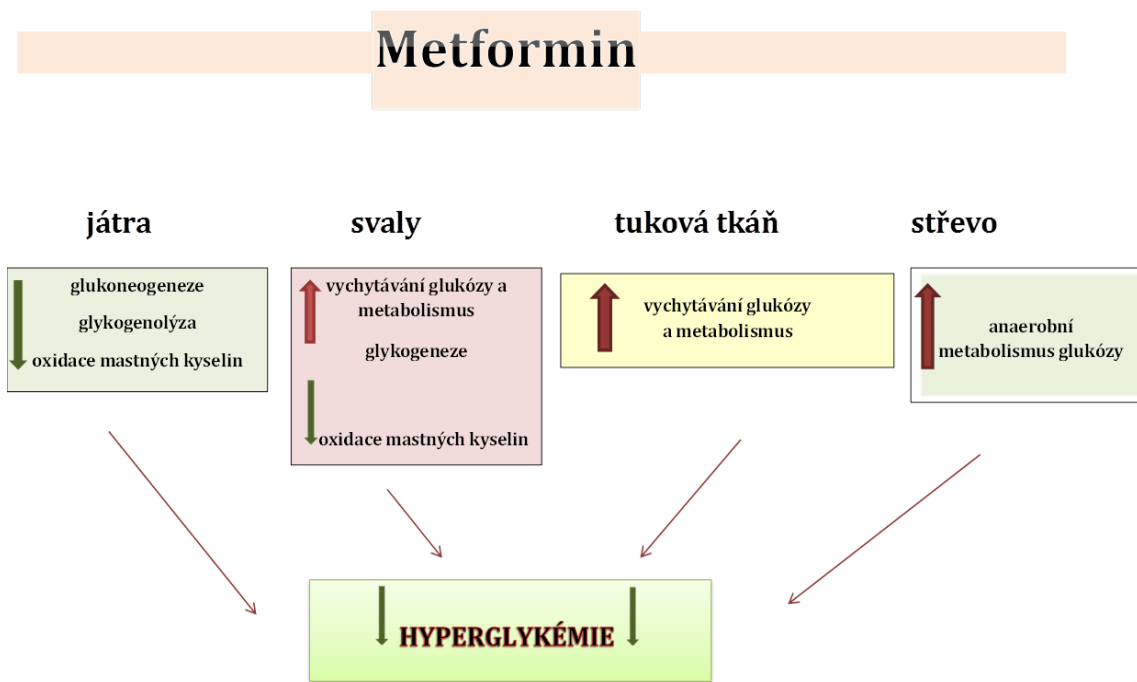
Biguanidy - Metformin

Přímá stimulace glykolýzy v tkáních se zvýšeným vychytáváním glukózy z krve

Snížená jaterní glukoneogeneze

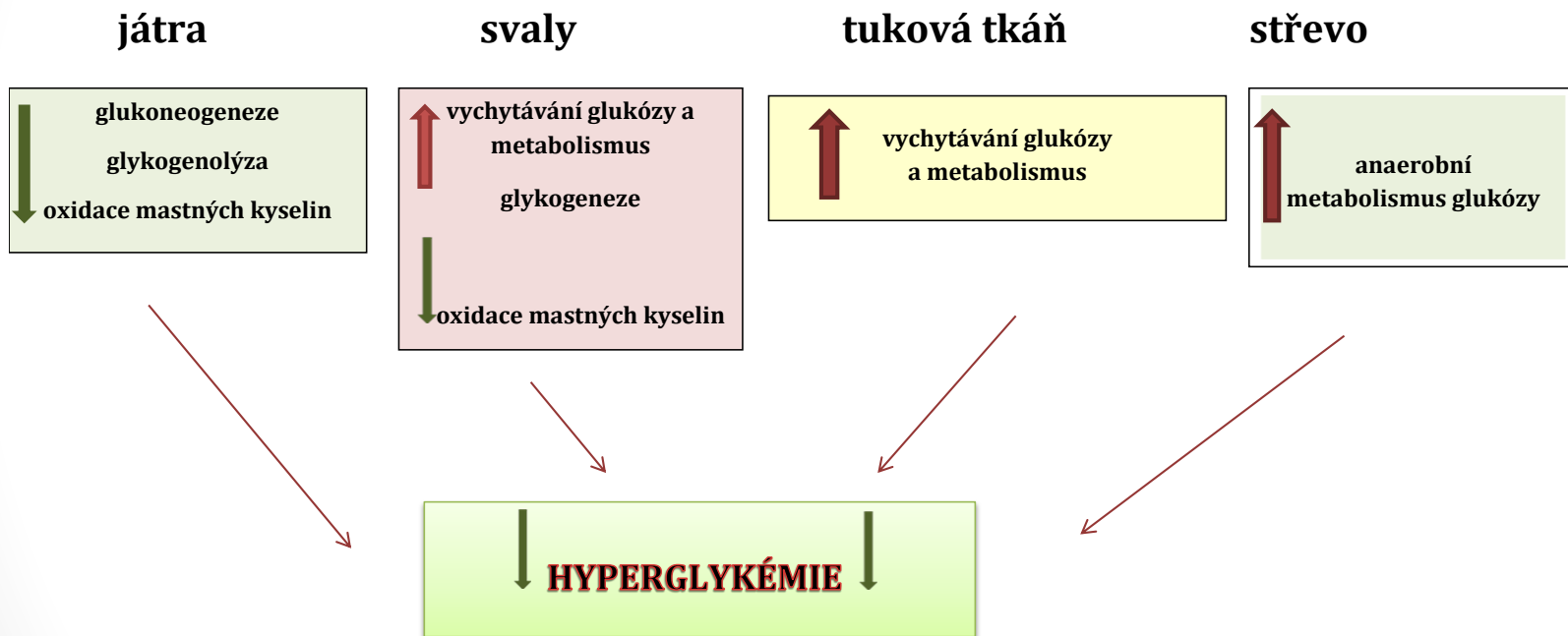
Zpomalení absorpce glukózy z GIT

Snížení pl. hl. glukagonu



„euglykemizující účinek“ metforminu

Metformin



Metformin vede k poklesu glykémie na lačno, k poklesu postprandiální glykémie, snižuje glykovaný hemoglobin.

Metformin - Lék první volby u DM 2

- Působí především na úrovni jaterní (inhibice glukoneogeneze) a svalové (transport glukózy a neoxidační vychytávání glukózy), snižuje vstřebávání glukózy střevem.
- Nevyvolává závažnější hyperinzulinémii ani hypoglykémii.
- Nemá negativní vliv na tukovou tkáň a jeho podávání nevede k vzestupu hmotnosti. Je vhodný i pro kombinovanou léčbu s inzulinem.
- Riziko laktátové acidózy je minimální.

Účinek metforminu se plně projeví během několika dnů,

dávkování lze zvyšovat od dávky 2× 500 mg

až do limitních dávek 3× 850 mg - až 3x 1000mg.

- **GIT potíže - malá dávka s jídlem**
- **Při špatné toleranci - metformin s řízeným uvolňováním (záměna generika)**

Metformin

Kontraindikace podání metforminu jsou: ketoacidóza, těžká jaterní a renální dysfunkce. Akutní stavy, které mohou výrazněji ovlivnit funkci ledvin (dehydratace, těžké infekce, šok, intravenózní podání jodových kontrastních látek), všechny stavy, které mohou vyvolat tkáňovou hypoxii - srdeční selhání, respirační selhání, chronická respirační insuficience, infarkt myokardu, šok, akutní intoxikace alkoholem.

U srdečního selhání se doporučuje metformin vysazovat u NYHA III–IV (dušnost při běžných životních úkonech).

U pacientů s hraničními stavy NYHA II–III, pacienta poučíme o nutnosti vysazení metforminu při výraznějším zhoršení dušnosti.

Metformin by měl být vysazen 48 hodin před chirurgickým výkonem a 48 hodin před plánovaným podáním jodové kontrastní látky. Zpět nasazen nejdříve za 48 hodin po laboratorní kontrole renálních funkcí.

Dlouhodobá léčba metforminem může být spojena s nedostatkem vitamínu B12, je doporučováno jeho periodické stanovování zejména u osob s anémií nebo periferní neuropatií.

Metformin – další účinky, další využití

- pozitivní účinky na metabolismus lipidů i sacharidů
- pozitivní vliv na endotelovou dysfunkci
- kardioprotektivní účinek
- tlumivý vliv na proliferaci nádorových buněk
- mírně zvyšuje hladiny (GLP-1) ovlivněním DDP-4.
- účinek na střevní mikrobiom - příznivé metabolické a zřejmě i protizánětlivé účinky. U některých pacientů ale mohou způsobovat střevní potíže (nadýmání, průjem).

Off Label use :

- Prediabetes
- Pacient obézní inzulin rezistentní DM 1
- pacientky se syndromem polycystických ovaríí s hyperinzulinémií

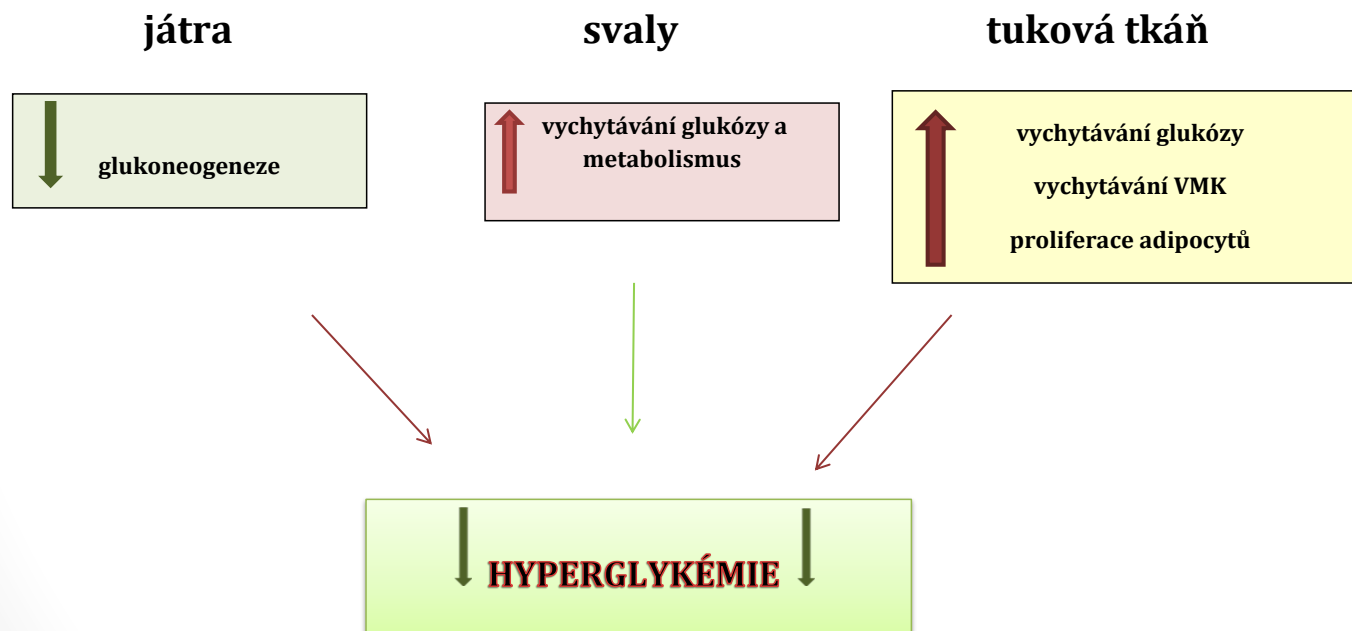
Glitazony

Inzulinové senzitivizéry

- působí pozitivně na inzulinovou rezistenci, zvyšují citlivost k inzulinu, mají pozitivní vliv na beta-buňky.
- Ovlivňují postreceptorové děje a váží se na jaderné receptory PPAR gama
- Aktivují PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), jejich stimulací dochází k ovlivnění transkripce genů zapojených do metabolismu sacharidů a lipidů a regulaci zánětu.
- Mechanismus působení je periferní – hlavně sval a tuková tkáň.
- *Nezpůsobují hypoglykémii.*

Glitazony - pioglitazon

Pioglitazon



Pioglitazon

Pioglitazon – vede k poklesu glykémie na lačno, k poklesu postprandiální glykémie, snižuje glykovaný hemoglobin, má příznivý efekt na plazmatické lipidy.

- Mírný vzestup hmotnosti, retence tekutin
- Mírné snížení kostní denzity

Pomalý nástup účinku – 6 týdnů, plná klinická odpověď – 6 měsíců.

Pioglitazon

KI – srdeční selhání (pro retenci tekutin), edémové stavy, porucha funkce jater, ketoacidóza.

Medikace pioglitazonem u pacientů se srdečním selháním není doporučována pro riziko retence tekutin s progresí srdečního selhání.

Toto riziko je vyjádřeno u pacientů v kombinační terapii - pioglitazon + inzulin.



Hodnotit rizikové faktory rozvoje CHSS sledovat příznaky retence tekutin (narůst hmotnosti, otoky atd.).

Pro kardiovaskulární bezpečnost je u pioglitazonu negativní narůst hmotnosti a redistribuce tuku.

Léčiva ovlivňující inkretinový systém

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami po prandiálním podnětu. Jsou to polypeptidy s velmi krátkým poločasem.

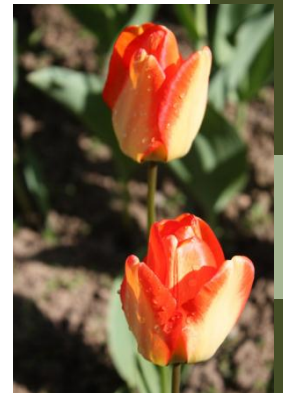
- Stimulace sekrece inkretinů – potrava (typ – sacharidy a tuky, velikost porce), inzulin, leptin...

Inkretiny :




GIP – (glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid)

inzulin-stimulující účinky závislé na aktuální hladině inzulinu

GLP-1 - (glucagon-like peptid 1)



Vybranné účinky inkretinových hormonů

	GLP-1 (glucagon-like peptid 1)	GIP (glukózo-dependentní inzulotropní polypeptid)
Vyplavení inzulínu	ANO	ANO
Podpora biosyntézy inzulínu	ANO	ANO
Podpora expanze masy β-buněk, a antiapoptotický účinek	ANO	ANO
 Glukagon postrandiálně	ANO	NE
 Příjem potravy	ANO	NE
 Sekrece u DM2	ANO	Ne (..ale - inzulín stimulační účinek snížen)

Léčiva s účinkem na inkretinový systém

Terapie založená na inkretinech je v současnosti odvozena od GLP-1

Terapeutické přístupy k ovlivnění inkretinového systému :

- zvýšení hladiny aktivních inkretinů inhibicí enzymu DPP-4 (dipeptidyl peptidázy 4)
- použití GLP-1 agonistů

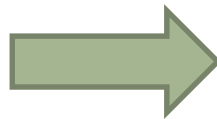
Účinky GLP-1 v organismu :

- **Zvýšená senzitivita k inzulínu** – zvýšená sekrece a syntéza inzulínu, snížená sekrece glukagonu, zvýšená proliferace a snížená apoptóza β -buněk, snížená produkce glukózy játry, zvýšená utilizace glukózy ve svalu
- **Kardioprotektivní účinky**
- **Ovlivnění chuti k jídlu**

Gliptiny - Blokátory dipeptidázy-4

Blokují aktivitu aminopeptidázy dipeptidil peptidázy 4, degradující inkretiny.

- Blokádou enzymu je zastaveno odbourávání substrátu GLP-1.
- *Sitagliptin*
- *Saxagliptin*
- *Vildagliptin*
- *Linagliptin*
- *Alogliptin*



bezpečná a účinná antidiabetika,
nevyvolávají hypoglykémii.

!!! podmínka - zachovalá sekrece inzulínu – podávat v časném stádiu DM
podávány v druhé volbě v kombinacích, v monoterapii při
nesnášenlivosti metforminu, i v kombinaci s inzulínem.

Gliptiny – klinické účinky :

- Efektem všech gliptinů je snížení glykémie zprostředkované zvýšením sekrece inzulínu. Prokazatelný je vliv na glykémii nalačno, a výšku postprandiální glykémie.
- Schopnost gliptinů nastavit citlivost B-buněk a tak obnovit první fázi inzulínové sekrece s ochrannou funkcí na β -buňky.
- NÚ: vzácně - nevolnost, zvracení, průjemy, pankreatitida
- Z hlediska klinické praxe jsou gliptiny bezpečnými léky, které mají minimální potenciál hypoglykémie, jsou hmotnostně neutrální a mají celkově velmi malé množství nežádoucích účinků.

Kardiovaskulární bezpečnost gliptinů

- Experimentálně pozitivní kardiovaskulární efekt při stimulaci GLP-1 receptorů, zpomalení progresu endotelové dysfunkce a aterogeneze, příznivé ovlivnění krevního tlaku, lipidového spektra, kardioprotekce.
- Klinické studie prokázaly kardiovaskulární bezpečnost gliptinů.
- V klinické praxi v medikaci u pacientů se srdečním selháním, je všeobecně tato terapie vnímána jako kardiovaskulárně bezpečná.
- V SPC většiny užívaných preparátů je upozornění na omezenou zkušenost s těmito preparáty u pacientů s NYHA II-IV.

Inkretinová mimetika

- **Exenatid** (byl zachycen ve slinách ještěrky Gila monster)
- **Liraglutid**
- **Lixisenatid**
- **Dulaglutid**

- **hypoglykemizující účinek srovnatelný s gliptiny**

- **Brání apoptóze beta-buněk, a významně tak upravují sekreci vlastního inzulínu.**
- **Velkou výhodou je efekt na redukci hmotnosti.**
(i u obézních nediabetiků)

Inkretinová mimetika - aplikační cesta

Podávají se subkutánně inj. 2x denně, nebo 1x týdně.

- **Exenatid** (t_{1/2} – 2,4 hod)
2xd – rozestup mezi dávkami min. 6 hodin
Exenatid LAR - 1x týdně
 - **Liraglutid** (t_{1/2} – 13 hod)
1xd
 - **Lixisenatid** (t_{1/2} – 3 hod)
1xd před největším denním jídlem
- Albiglutid

NÚ : GIT dyskomfort – titrace dávky, úprava dávky

KI : ketoacidóza, pankreatitida, těhotenství

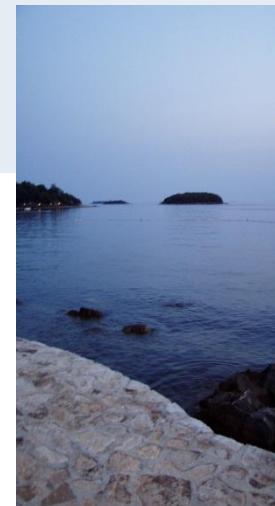
Relativní KI : GIT problémy

Glifloziny

- **inhibitory sodíkokluzóvového kotransportéru 2 (SGLT-2)**
- **Glifloziny** blokují v ledvinách bílkovinu nazvanou sodíko-glukózový transportér 2 (SGLT2). V průběhu filtrace krve v ledvinách SGLT2 odpovídá za zpětné vychytávání glukózy z moči do krevního oběhu.
- Zablokování SGLT2 pomocí gliflozinů působí zvýšené vylučování glukózy močí, a tudíž snižování hladiny glukózy v krvi.
- Vylučování glukózy je doprovázeno mírně zvýšenou diurézou a vyšším odpadem natria s příznivým účinkem na krevní tlak. Glykosurie reprezentuje trvalou ztrátu energetického substrátu, a léčba glifloziny je proto u většiny pacientů doprovázena poklesem tělesné hmotnosti v řádu několika kilogramů.

Glifloziny

- Dapagliflozin
- Empagliflozin
- Kanagliflozin



- **Glukuretika** - zbavují organismus nadbytečné glukózy prostřednictvím močových cest, zamezením aktivní reabsorpce glukózy v ledvinách, vyvolávají arteficiální glykosurii a redukují tak hlavní nežádoucí symptom diabetu – hyperglykémii.
- Mechanismus působení gliflozinů je nezávislý na účinku a hladině inzulínu.


Glifloziny

- Snižují glykémii,
- snižují krevní tlak,
- vedou k mírné hmotnostní redukci ,
- nezvyšují riziko hypoglykémie.

Jejich diuretický efekt je výhodný u pacientů na inzulinoterapii se sklonem k retenci tekutin.

- !!!! Riziko dehydratace, zejména u starších nemocných léčených diuretiky.

Nežádoucí účinky gliflozinů

- Glukuretická léčba je asociována s mírně akcentovanou diurézou.
- Průměrný objem moči se po 12 týdnech léčby glifloziny zvýšil o 107–375 ml,
 potenciální riziko dehydratace a elektrolytové dysbalance
- Při léčbě inhibitory SGLT2 poučit pacienty o případných symptomech dehydratace a potřebě dodržovat pitný režim.
- Osmotická diuréza je rovněž příčinou nepatrného zvýšení hematokritu (1–2 %).
- Glykosurie je považována za potenciální rizikový faktor infekcí močového a pohlavního ústrojí.
- Ve studiích byl zaznamenán nepatrně zvýšený výskyt močových infekcí, který ovšem nebyl konzistentní, a všechny případy měly mírný a nekomplikovaný průběh.
- Obvykle došlo ke spontánní remisi, případně byla postačující běžná antibiotická léčba. Stejně tak tomu bylo i v případě genitálních infekcí (nejčastěji vulvovaginitidy kandidového původu).

Kombinační – fixní terapie	Metformin
Glitazon	Pioglitazon/metformin
Gliflozin	Dapagliflozin/metformin
	Kanagliflozin/metformin
	Empagliflozin/metformin
Gliptin	Alogliptin/metformin
	Vildagliptin/metformin
	Sitagliptin/metformin
	Linagliptin/metformin
	Saxagliptin/metformin

Deriváty sulfonylmočoviny - inzulínová sekretagoga

- Terapie DSU je v současné klinické praxi na ústupu !!!
- Zvyšují vnímavost beta buněk vůči glukóze, obnovují časnou fázi sekrece inzulínu, celkově však vedou k hyperinzulinémii a vyčerpání β -buněk.
- Stimulují sekreci inzulínu i při normální a nízké glykémii.
- Redukce hmotnosti se za léčby deriváty sulfonylurey obvykle nedaří.
- Jsou neúčinné při glykémii vyšší než 15 mmol/l.
- **NÚ - hypoglykémie** – poškození mozku, snížení mozkové hypoperfuze, indukce AIM
vzestup hmotnosti

Deriváty sulfonylmočoviny

Glimepirid

Gliclazid

1x denně ráno před jídlem, titrovat dávku

- mají i mírné pozitivní cévní efekty.

Glimepirid - menší vzestup hmotnosti, mírná PPAR gama aktivita.

- Nedoporučuje se překračovat střední denní dávky (glimepirid 2-4 mg gliklazid 160 mg a pro MR formu 60 mg,).
- Při glykémii nad 15 mmol/l nelze očekávat významnější efekt této skupiny léků, zvyšování dávek nevhodné.
- riziko hypoglykémii a hmotnostních přírůstků, jejich kardiovaskulární bezpečnost je proto stále předmětem diskuzí.

Deriváty sulfonylmočoviny

- **obsolentní !!!! Glipizid, glibenclamid** – silnější hypoglykemizující efekt, nárůst hmotnosti (nevhodný u obezních seniorů)
- Tendence urychlovat apoptózu B buněk

Glinidy - meglitinidy

- Inzulínové sekretagoga

REPAGLINID,

NATEGLINID

- Rychlý nástup účinku, kratší doba působení oproti DSU.
- Vhodné ke snížení postprandiální glykémie.
- U pacientů se zachovalou pomalou sekrecí inzulínu.
- Okrajové využití.

- Lze alternativně použít místo derivátů sulfonylmočoviny v kombinaci s metforminem u pacientů se zachovalou sekrecí inzulínu.
- Využívá se u nich krátké prandiální stimulace sekrece inzulínu místo delšího efektu derivátu sulfonylmočoviny.

Diagnóza

Časná fáze DM 2. typu

Upravit životní styl + metformin

1. úroveň

Terapie 6 měs.

při nesnášenlivosti metforminu
antidiabetikum z druhé úrovně

Pokračovat

$HbA_{1c} < 53$

$HbA_{1c} > 53$

2. úroveň

+ inzulín

+ gliptin

+ agonista GLP-1R

+ glitazon

+ gliflozin

+ sulfonylurea

+ glinid

+ akarbóza

Terapie 6 měs.

Pokračovat

$HbA_{1c} < 53$

$HbA_{1c} > 53$

3. úroveň

intenzif. inzulín

změna dvojkombinace nebo nově trojkombinace antidiabetik

Pozdní fáze DM 2. typu

4. úroveň

Kombinovaná terapie antidiabetiky včetně inzulínu / IIT

$HbA_{1c} < 60$ nebo individuálně stanovený

http://www.diab.cz/dokumenty/priloha_al_goritmus_terapie.pdf

Prediabetes - PDM

- Ve farmakoterapii PDM je doporučován na základě konsenzu a nákladové efektivity za určitých podmínek metformin, dle doporučení Americké diabetické asociace, Evropské společnosti pro léčbu diabetu a České diabetologické společnosti možno podat u pacientů s prediabetem,
- pokud je **přítomen alespoň jeden rizikový faktor z následujících:**
- **1. Současná přítomnost IFG a IGT**
- **2. DM 2. typu u přímých příbuzných (otec, matka, sourozenci)**
- **3. Zvýšené triglyceridy**
- **4. Snížený HDL cholesterol**
- **5. Hypertenze**
- **6. HbA1C vyšší než 45 mmol/mol dle IFCC**

Prediabetes

U všech pacientů s PDM do 60 let věku a s obezitou je podání metforminu silně doporučeno.

U pacientů s PDM nad 70 let postupujeme individuálně a rizika podávání metforminu zvažujeme vůči případnému prospěchu plynoucímu z oddálení rozvoje DM nebo jeho prevence.

Starší pacienti z léčby prediabetu zpravidla pomocí metforminu profitují méně a existuje u nich zvýšené riziko komplikací léčby při nedodržení kontraindikací pro podávání metforminu! Nejzávažnější je riziko rozvoje laktátové acidózy při těžké renální insuficienci (eGFR pod 0,5 ml/s).

Závěr

- Rozpoznání pacienta s kardiometabolickým syndromem má velký smysl v primární prevenci kardiovaskulárních nemocí a DM2.
- Nefarmakologická a vhodná farmakologická léčba je jedinou cestou jak snížit stoupající výskyt DM2 a ovlivnit vysoké kardiovaskulární riziko nositelů kardiometabolického syndromu.
- U řady pacientů, u kterých při poskytování farmaceutické péče podrobněji analyzujeme jeho léčbu, narážíme na nízkou informovanost o příčinách jejich onemocnění a o důsledcích non-compliance jak farmakologické léčby, tak dodržování nepopulárních režimových opatření.