

Neinzulinová (perorální) antidiabetika

Diabetes mellitus

Soubor nemocí definovaných přítomností **hyperglykemie**

Příčina: absolutní, nebo relativní **nedostatek inzulínu**

1. typ – neschopnost syntetizovat inzulín ve slinivce, imunitně podmíněný

2. typ – poruchy sekrece a periferních účinků inzulínu

Ostatní typy: geneticky podmíněné, autoimunitní, gestační, sekundární

Terapie diabetu

Cíl léčby

- Dlouhodobá normalizace glykémie (nalačno i po zátěži)
- Snížení výskytu chronických komplikací

Léčba

- **Dieta a další režimová opatření**
- **Farmakoterapie**
 - **Inzuliny**
 - **Neinzulinová antidiabetika** (perorální antidiabetika – PAD)
 - Je-li zachovaná produkce endogenního inzulínu (DM 2. typu)
 - Výhoda: levnější, snadnější aplikace

Neinzulinová antidiabetika (názvosloví)

Inzulinová sekretagoga

- Deriváty sulfonylurey – **gli...** (glibenklamid, gliklazid, glimepirid, glipizid, glikvidon)
- Glinidy - **...glinid** (repaglinid)

Inzulinové senzitizery

- Biguanidy - **...formin** (metformin)
- Thiazolidindiony - **...glitazon** (pioglitazon)

Látky zasahující do inkretinového systému

- Analoga GLP - **...natid** (exenatid, lixisenatid), **...glutid** (liraglutid, dulaglutid, albiglutid)
- Inhibitory DPP-4 (gliptiny) - **...gliptin** (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin)

Inhibitory α -glukosidáz - **...óza** (akarbóza, voglibóza)

Glukuretika (glifloziny) - **...gliflozin** (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin)

Inzulinová sekretagoga

Zvyšují sekreci endogenního inzulínu z β -buněk pankreatu

Pouze u pacientů, jejichž množství a funkce β -buněk jsou zachovalé a schopné zvýšení sekrece

Riziko hypoglykémie

Indikace: DM 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu

- Lépe bez obezity
- Vhodné pro cca 10-15 % diabetiků

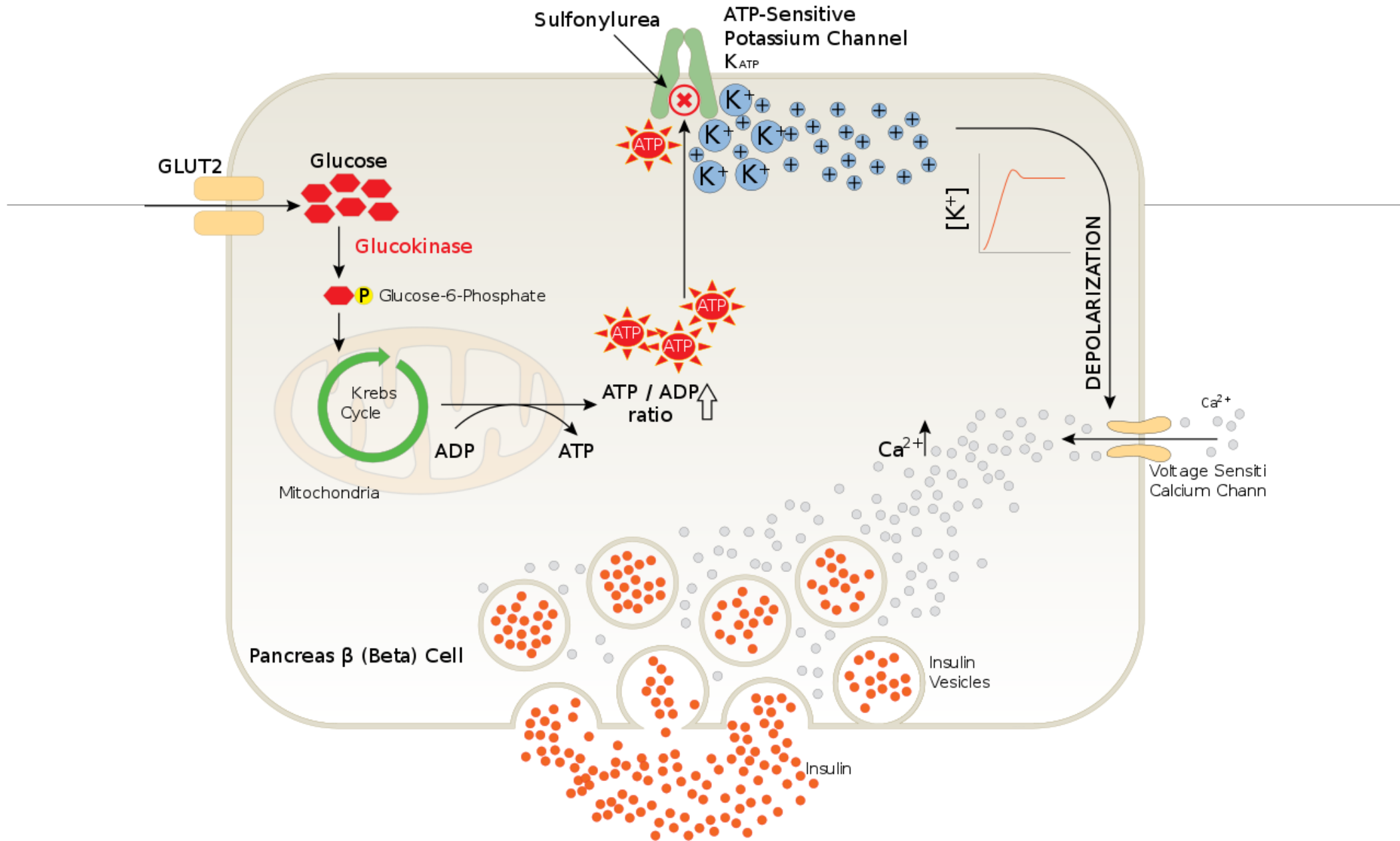
Inzulinová sekretagoga

Deriváty sulfonylurey (SU, = deriváty sulfonylmočoviny)

- Zvyšují převážně bazální sekreci inzulínu
- Podávání krátce před nebo během prvního hlavního jídla během dne (snídaně) → 1x denně

Glinidy

- Zvyšují postprandiální sekreci inzulínu
- Podávání těsně před jídlem nebo během jídla
- Krátký účinek (s každým hlavním jídlem)

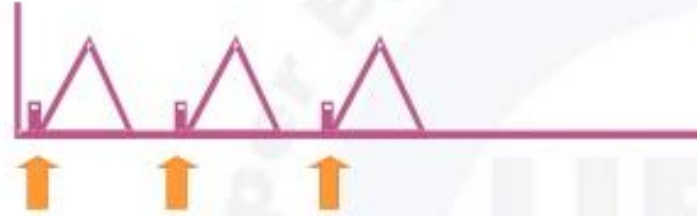


Glinides Vs SUs

SUs



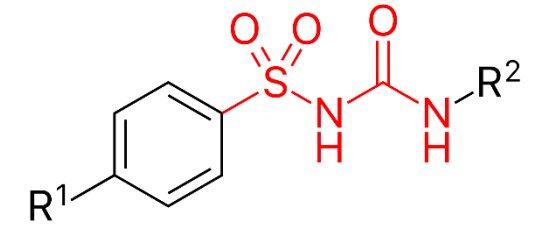
Glinides



- Short Acting, meal related, **no meal no tablet**
- Better control of prandial glucose but less effective on fasting
- More flexibility fitting free life style



Deriváty sulfonylurey

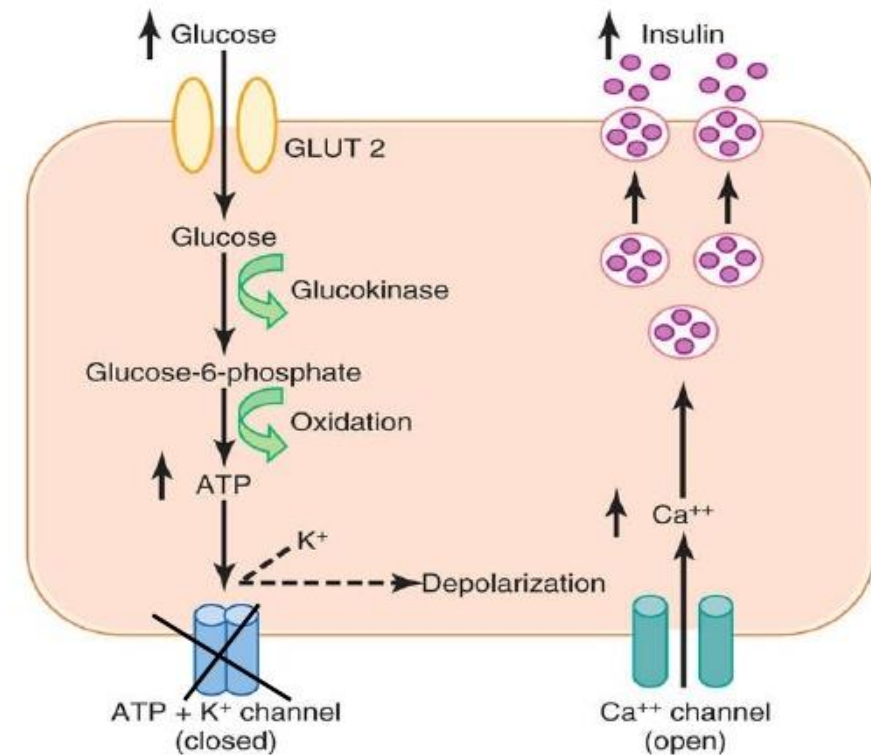


Nejdéle používané

MÚ: stimulace sekrece inzulinu (nutné dostatečně zachovalé β -b. pankreatu)

- Ovlivňují SUR-1 receptor \rightarrow uzavření K^+ kanálů v β -b. \rightarrow retence K^+ \rightarrow \downarrow membránový potenciál, depolarizace \rightarrow influx Ca^{2+} \rightarrow sekrece inzulinu

Mechanism of insulin secretion



Sulphonylurea drugs

Deriváty sulfonylurey

Farmakokinetika:

- Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny (> 90 %) → nebezpečí LI
- Metabolizace v játrech (CYP450), exkrece ledvinami / žlučí

NÚ:

- Hypoglykemie (poškození mozku, AIM, ↑ hmotnosti)
- ↑ chuť k jídlu
- Alergické reakce
- GIT (nauzea)

LI: ovlivnění jaterního metabolismu, kompetice o vazebná místa na plazmatických bílkovinách

- ↑ účinek: sulfonamidy, chloramfenikol, warfarin, mikonazol, flukonazol, iMAO, fluoxetin, ...
- ↓ účinek: barbituráty, fenytoin, rifampicin (jaterní induktory)

Deriváty sulfonylurey

1. generace – nepoužívají se

- Tolbutamid, chlorpropamid

2. generace

- **Glibenklamid** – nejsilnější, nejrizikovější (hypoglykemie, poškození β -b.)
- **Glipizid** – nejslabší, vysoké riziko hypoglykemie
- **Gliklazid** – pozitivní efekt na cévní endotel (zlepšuje fibrinolytickou aktivitu endotelu)
 - Minimální riziko hypoglykemie
- **Gliquidon**

3. generace

- **Glimepirid** (mírný \downarrow hmotnosti)

Glinidy

MÚ: jako **deriváty sulfonylurey**

- Vazba na jiné místo K^+ kanálu → **účinek rychlý a krátký**

Aplikace **bezprostředně před jídlem** (kontrola postprandiální glykémie)

Metabolizace v játrech (CYP 450), exkrece žlučí

NÚ: hypoglykemie, nárůst hmotnosti, GIT

Repaglinid

Nateglinid

Inzulinové senzitizerý

Snižují inzulinovou rezistenci

Nevyvolávají hypoglykémii

Biguanidy

- **Metformin** – antidiabetikum volby

Thiazolidindiony

- **Pioglitazon**

Biguanidy

Pouze **metformin**, lék volby DM2 (dříve **buformin**, **fenformin** - NÚ)

I v kombinaci s jinými antidiabetiky nebo inzulinem

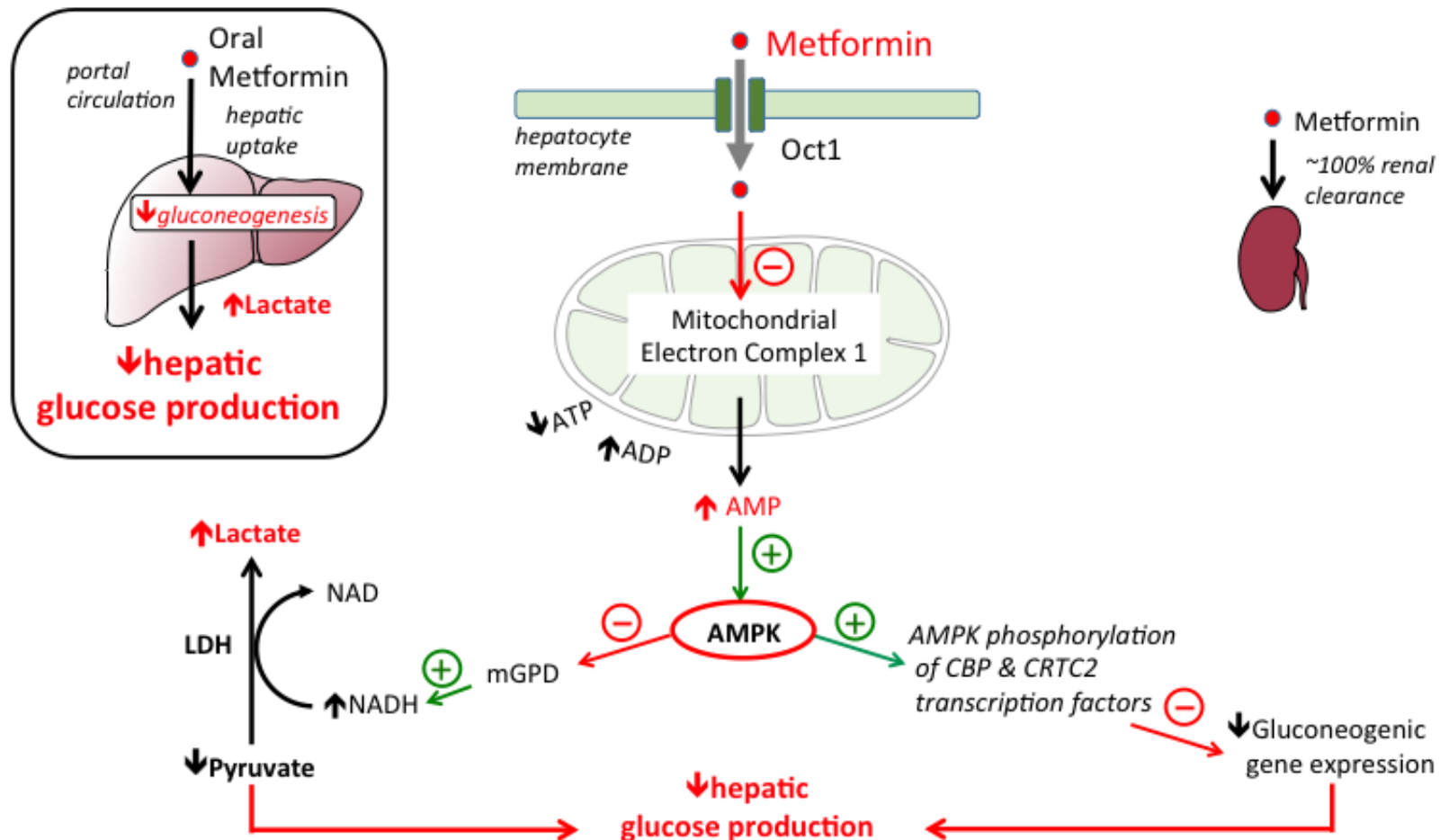
Prokazatelně ↓ mortalitu

Mírně ↓ hmotnost

Biguanidy

MÚ: aktivace **AMP-proteinkinázy** → ovlivnění exprese genů kódujících enzymy účastnících se metabolických procesů

- Zpomalení vstřebávání glukózy ve střevech
- ↓ jaterní glukoneogeneze a glykogenolýzy (↓ produkce glukózy)
- ↑ **senzitivita k inzulínu** a **utilizace glukózy** v periferních tkáních
- Mírné ↓ **tělesné hmotnosti**, **LDL** a **TAG**
- ↓ výskyt některých malignit (epidemiologické studie)



Biguanidy

FK: Účinek přetrvává **8-12 hod**, nízká vazba na plazmatické bílkoviny, **nemetabolizován** (→ ↓ LI), exkrece ledvinami

NÚ:

- **GIT** (průjem, nauzea, pocit sytosti) → aplikace **po jídle**, postupná **titrace dávky**, prodloužené uvolňování (postupné - XR)
- **Laktátová acidóza** (při nerespektování KI – např. renální insuficience)
- Nezpůsobují hypoglykémii

Biguanidy

LI: alkohol (laktátová acidóza)

KI: renální, srdeční a chronická respirační insuficience, závažná porucha jater

- U vysoce rizikových, kde by mohlo renální selhání: *vysadit 48 hod před vyšetřením s podáním kontrastních látek nebo operací* (laktátová acidóza, kdyby se následkem výkonu rozvinulo akutní renální selhání)

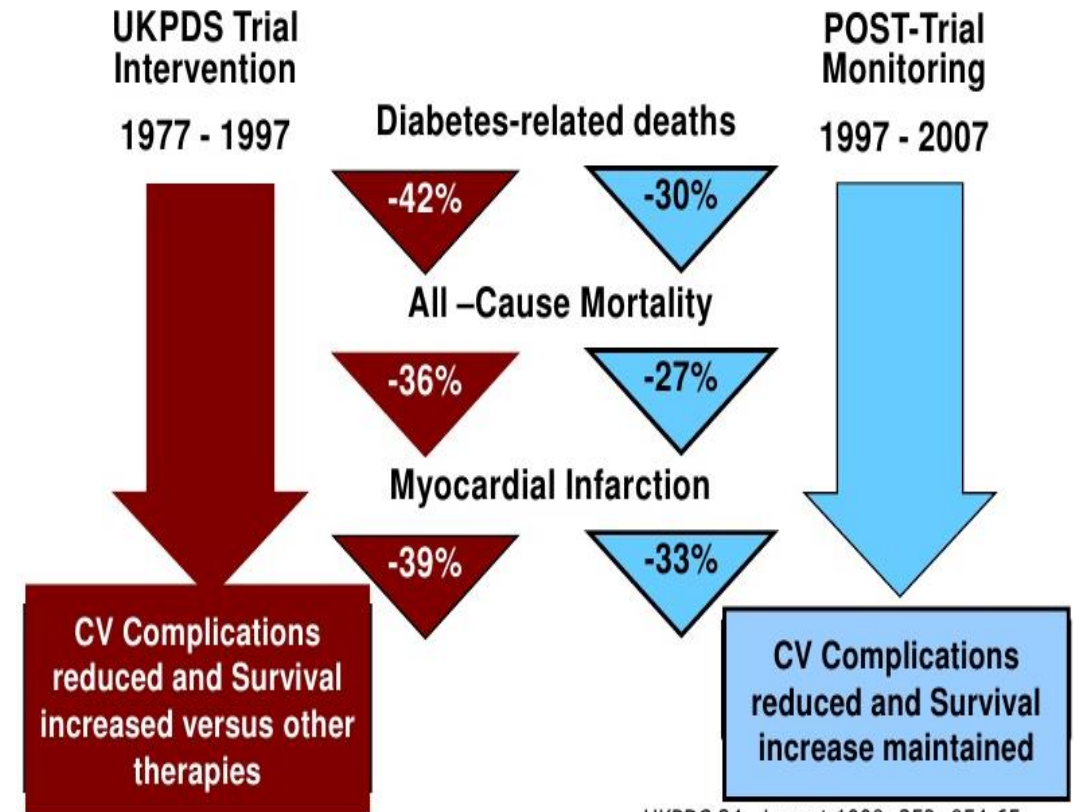
Kontrola renálních funkcí

Off-label: syndrom polycystických ovarií, prediabetes (v SPC zatím jen u rozvinutého)

Metformin

Prokazatelně snižuje KVS komplikace

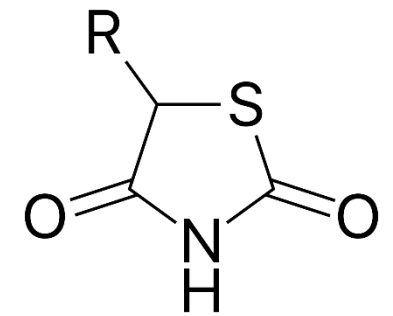
- **Dlouhodobá studie (20 let) s 4000 pacienty**
 - ↓ riziko IM o 39 %
 - ↓ riziko makrovaskulárních komplikací o 30 %
 - ↓ mortality o 36 %
- **Metaanalýza 40 klinických studií**
 - Významně ↓ riziko KVS mortality ve srovnání s jinými antidiabetiky a placebem



UKPDS 34. Lancet 1998; 352: 854-65

UKPDS 80. NEJM 2008; 359: 1577-89

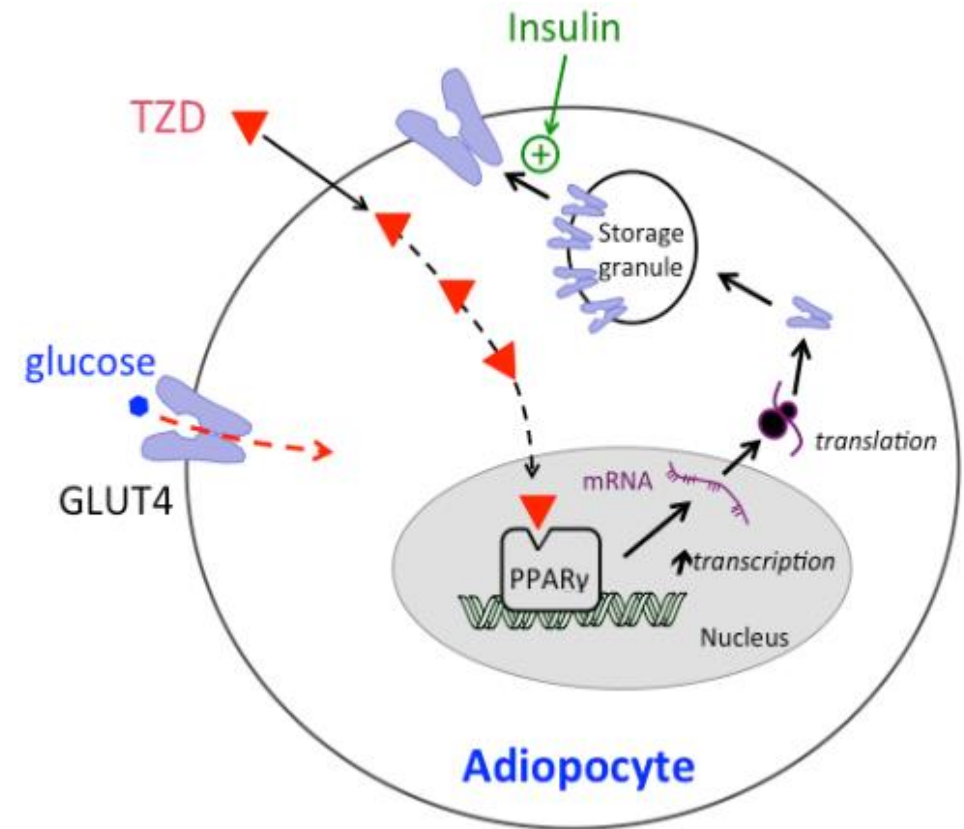
Thiazolidindiony



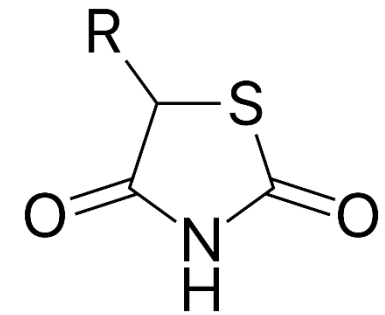
= glitazony

MÚ: agonisté **PPAR- γ**

- (peroxisome proliferator-activated receptor γ)
- Regulace transkripce genů pro metabolický účinek
- ↓ **inzulinové rezistence, glukoneogeneze**
- Pozitivní vliv na β -b. pankreatu



Thiazolidindiony



Pomalý nástup účinku – plná klinická odpověď 6 měsíců

Vhodné pro kombinační léčbu (metformin)

Lze i u pokročilé renální insuficience

NÚ:

- **Retence tekutin**, otoky, mírné ↑ hmotnosti
- Mírné ↓ kostní denzity
- Nezpůsobuje hypoglykémii

KI: srdeční selhání

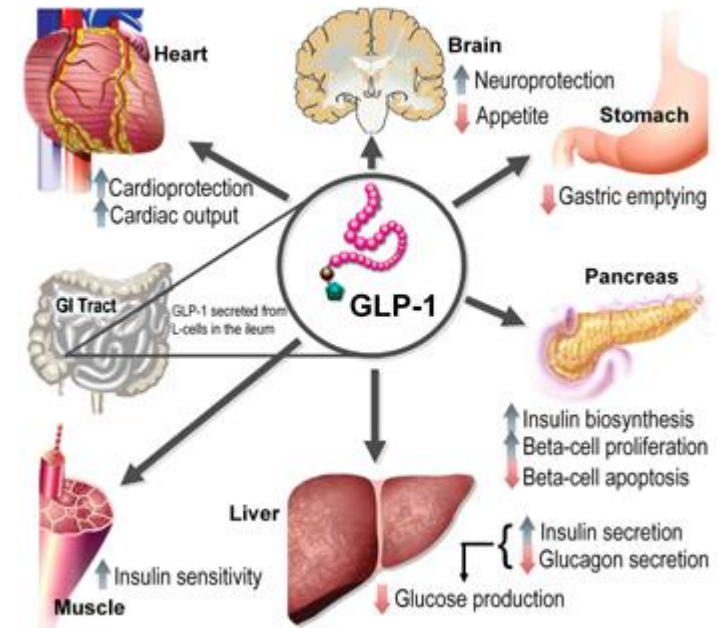
Rosiglitazon – stažen z trhu (KVS NÚ)

Pioglitazon

Látky zasahující do inkretinového systému

Inkretiny – hormony GIT

- Potencují **postprandiální sekreci inzulínu** z β -b.
- **GLP-1** (glucagon-like peptide 1): vazba na GLP-1 rec. β -b.
 - sekrece inzulínu
 - ↓ chuti k jídlu
 - ↑ inzulínové senzitivity
 - inhibice apoptózy β -b.
 - protektivně na myokard při ischemii
- **Krátký poločas** (2-7 min)
- Degradace enzymem **DPP-4** (dipeptidylpeptidáza 4)



→ **Agonisté GLP-1**

→ **Inhibitory DPP-4**

Látky zasahující do inkretinového systému

Agonisté GLP-1

- Peptidy → s.c. aplikace
- ↓ příjmu potravy → ↓ hmotnosti
- **NÚ:** GIT (nauzea, zvracení, průjem)
 - Nezpůsobují hypoglykémii
- **Exenatid** (2x denně / 1x týdně)
- **Liraglutid** (1x denně) – méně NÚ
 - ↓ TK, zlepšení lipidogramu
- **Lixisenatid** (1x denně)
- **Dulaglutid** (1x týdně)

Látky zasahující do inkretinového systému

Inhibitory DPP-4 (gliptiny)

- ↑ množství β -b., ↓ postprandiální glykémie
- P.o. (1x/2x denně)
- Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin

Inhibitory α -glukosidáz

Působí **lokálně** v tenkém střevě, nevstřebávají se

MÚ: **zabraňují štěpení oligosacharidů a disacharidů** na vstřebatelné monosacharidy

- ↓ vstřebání glukózy

NÚ: **GIT** (flatulence, bolesti břicha, průjem) – při nedodržení diety

Doplňková léčba k ostatním antidiabetikům

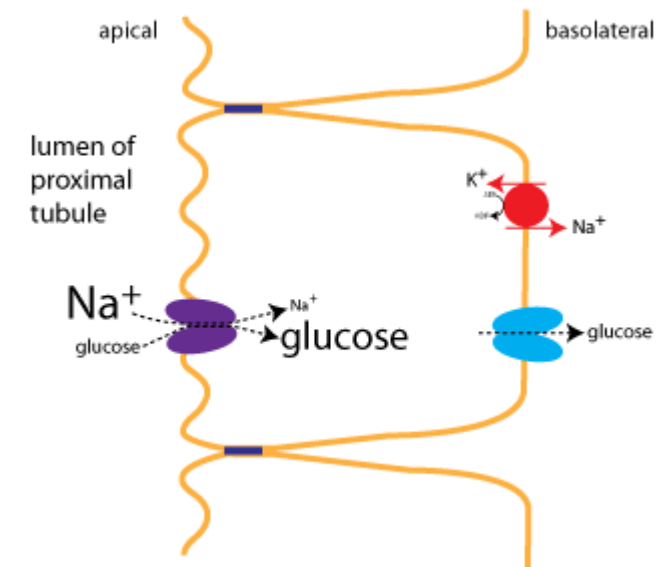
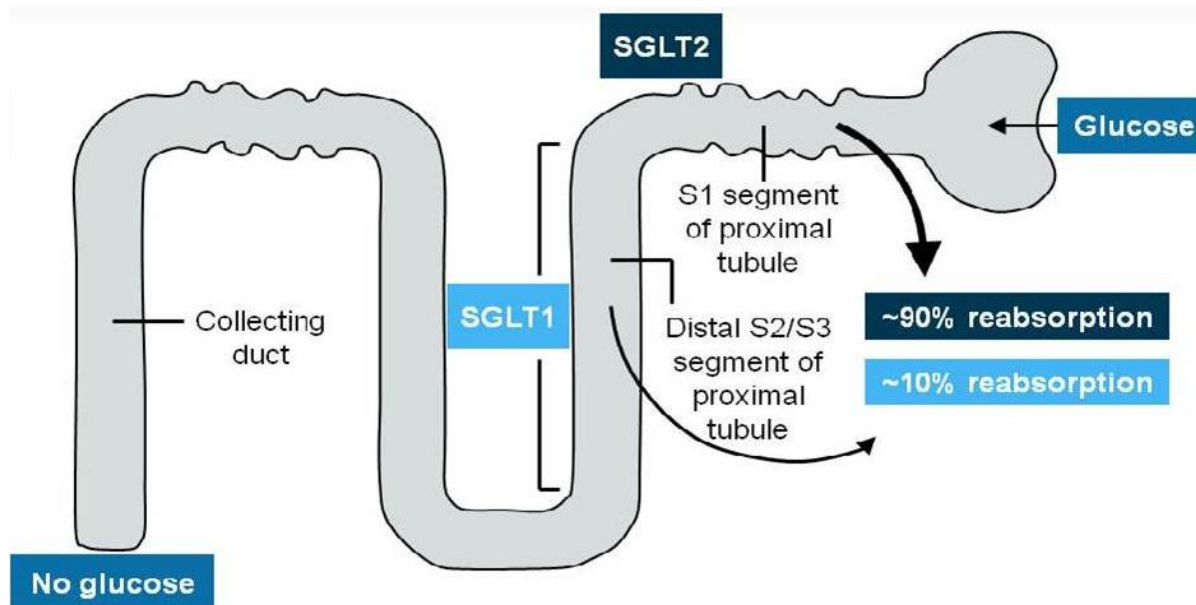
P.o., 3x denně těsně před jídlem

Akarbóza

Inhibitory SGLT-2 (glifloziny)

MÚ: **inhibice SGLT-2** (sodium/glucose cotransporter 2) – v proximálním tubulu ledvin

- Zodpovědný za zpětnou resorpci glukózy z primární moči do krve
- → **glukóza se vyloučí močí**
- ↓ glykémie, ↓ tělesná hmotnost, ↓ TK



Inhibitory SGLT-2 (glifloziny)

Snížení účinku při selhávání ledvin

Účinek nezávisle na inzulinu (bez ohledu na příčinu DM)

Kardioprotektivní

NÚ:

- Mykotické **infekce močových cest a genitálu**
- Nebezpečí **dehydratace** (starší pacienti – utlumený pocit žízně)
- Ortostatická **hypotenze**
- Pouze mírně zvýšené riziko hypoglykémie

Inhibitory SGLT-2 (glifloziny)

Dapagliflozin (1x denně)

Empagliflozin (1x denně)

Kanagliflozin – inhibuje i SGLT-1 **ve střevě** → i ↓ vstřebávání glukózy

- NÚ: GIT potíže

Farmakoterapie DM

DM 1. typu

- Od začátku **inzulin**

DM 2. typu

- **Neinzulinová antidiabetika (PAD)**, často v kombinacích
 - 1. metformin (pokud nejsou KI) – pokud do 6 měsíců nekompenzováno, přidat další PAD
 - 2. thiazolidindiony
 - 3. agonisté GLP-1
 - 4. glifloziny
 - 5. gliptiny
- Při nedostatečném účinku **inzulin**

Antidiabetika a srdeční selhání

Pozitivní efekt

- Metformin
- Inhibitory SGLT-2 (glifloziny)

Neutrální efekt

- Analoga GLP-1
- Inhibitory DPP-4 (sitagliptin)

Negativní efekt

- Thiazolidindiony
- Deriváty sulfonylurey
- Inhibitory DPP-4 (saxagliptin, alogliptin)

Terapie DM u pacientů se selháním ledvin

Metformin: dokud není kontraindikován

Glifloziny (inh. SGLT-2) a **látky ovlivňující inkretinový systém:** mohou mít nefroprotektivní účinky

Deriváty sulfonylurey

Antihypertenziva při DM

Metabolicky pozitivní:

- ACE-i, sartany (případně kombinace se spironolaktonem)
- Kardioprotektivní, vazoprotektivní, zlepšují prognózu u rizikových pacientů s ICHS, CMP, aterosklerózou, DM

Metabolicky neutrální:

- Blokátory kalciového kanálu

Metabolicky negativní:

- β -blokátory (kromě karvedilolu a nebivololu) - ↓ HDL, ↑ TAG
- Diuretika (hlavně thiazidová) - ↑ TAG, cholesterol, negativně na glukózovou toleranci