

# Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován  
Evropským sociálním fondem a státním  
rozpočtem České republiky.



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ  
KOMORA OLOMOUC

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# DIABETES MELLITUS a jeho léčba

# Diabetes mellitus

- Onemocnění vznikající při absolutním či relativním nedostatku inzulínu
- Hyperglykémie = vysoká hladina glukózy v krvi (fyziologické hodnoty 4,6 – 6,4 mmol/l nalačno, do 10-11 mmol/l po jídle)
- při neléčeném nebo špatně léčeném diabetu nálezy glukózy v moči
- Polydipsie, polyurie
- Únava, svalová slabost
- Hubnutí
- Ketony – metabolická acidóza – **ketoacidotické koma**
  - únava, somnolence až koma, dehydratace, tachykardie, hypotenze
  - terapie: stanovení glykémie, podání krátkodobého inzulínu, rehydratace, úprava elektrolytů

# Chronické komplikace

- **Nefropatie** – glomeruly propustnější pro proteiny, vysoký glomerulární tlak, selhání ledvin
  - nutná kontrola krevního tlaku
- **Retinopatie** – zhoršování vidění až slepota
- **Neuropatie** – parestézie, poruchy čítí
  - typické noční neuropatické bolesti na dolních končetinách nereagující na běžná analgetika
  - srdeční arytmie, bezbolestný infarkt myokardu, riziko náhlé srdeční smrti
  - zpomalení pohybu tráveniny GITem, retence moči + záněty, erektilní dysfunkce
- **Diabetická noha** – necitlivost + porucha mikrocirkulace – nehojící se poranění, gangréna prstů
- **Akcelerace aterosklerózy** – glykace a glykoxidace lipoproteinů

# INZULIN

- Nízkomolekulární protein
- Syntéza v  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků ve slinivce ( $\alpha$ -buňky – glukagon)
- Denní sekrece u zdravého člověka: 20-40 jednotek
- Bazální sekrece – pulsy každých 15-30 minut
- Stimulovaná sekrece (postprandiální) – při vzestupu koncentrace glukózy v krvi, aminokyselin, mastných kyselin
- Inzulínový receptor – svaly a tuková tkáň
- Neurony, erytrocyty, ledviny, střevní sliznice a ostatní tkáně – na inzulínu nezávislé

# Účinky inzulínu

- Hlavní hormon regulující metabolismus v játrech, svalech a tukové tkáni – hypoglykemizující
- Stimuluje anabolické a inhibuje katabolické děje – glukóza, AK a MK vstupují do buněk a zpracovávají se
- ↑ transportu glukózy do buněk
- ↑ syntézy a ukládání glykogenu (játra, kosterní svaly)
- ↑ glykolýzy a ↓ glukoneogeneze (játra)
- ↑ lipogeneze a ↓ hladina volných mastných kyselin v plazmě
- ↓ lipolýza => ↓ tvorba ketolátek
- ↑ syntéza bílkovin (játra, kosterní svaly)

# Vývoj

- V lidovém léčitelství rostlinné extrakty z obilovin, rýže, borůvkových listů, skořice –glukokininy – nespolehlivá účinnost
- 1921 izolován inzulin z pankreatu psů, první dostatečně čisté inzuliny aplikovány v 60. letech 20. stol.
- V pol. 50. let 20.stol. vývoj derivátů sulfonylmočoviny – odvozeny od antibakteriálních sulfonamidů (NÚ – hypoglykemie)
- 50. léta 20. stol. Objev fenforminu
- Konec 70. let 20.stol. – inhibitory střevní  $\alpha$ -glukosidasy
- Od roku 1982 vývoj thiazolidindionů

# Diabetes mellitus I.

- Inzulin-dependentní diabetes mellitus
- 10% všech diabetiků (hubení)
- Autoimunitní podklad – destrukce  $\beta$  buněk ve slinivce  
=> absolutní nedostatek inzulínu
- Může vzniknout v jakémkoli věku, ale spíš mladí lidé  
(náhle, často až ketoacidotické koma)
- Dospělí – LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých)
- Jediný lék – inzulín!



# Inzulin

- 1922 – poprvé terapeuticky aplikovány extrakty z pankreatu zvířat – vysoce imunogenní => ↑ NÚ
- 1955 – stanovena sekvence aminokyselin
- 1965 – totální syntéza
- 1978 – biosyntetická výroba
- Dříve inzuliny získané z vepřových či hovězích slinivek – mírně se liší – imunogenita
- Lidské inzuliny – polosynteticky z vepřového nebo biotechnologicky (*Escherichia coli*)
- Nutné dokonalé přečištění – balastní látky dráždí imunitní systém, vyvolávají alergie
- Chromatograficky přečištěné = PUR inzuliny
- Vysoce čištěné bez příměsí = monokomponentní inzuliny

# Inzulin

- Inzulin: 2 řetězce – A 21 aminokyselin, B 30 aminokyselin, spojeny 2 disulfidovými můstky (nutné pro zachování aktivity), vysoký obsah dikarboxylových kyselin - elektronegativní
- Inaktivace vlivem zvýšené teploty, alkálií, oxidačních a redukčních činidel
- Nelze jej podávat p.o., nutná injekční aplikace (i.v., s.c.)
- (klinické studie na inhalační podání)
- 1 mg = 28 jednotek, HVLP – 40 j./ml, 100 j./ml

# Krátkodobě působící inzuliny

- Čiré roztoky
- Komplexy krystalického inzulinu se zinkem rozpustné ve vodě (inzulin +  $ZnCl_2$ )
- Možné podat i.v. – akutní stavy – nástup účinku téměř okamžitě, trvání 30 min.
- Klasická substituční léčba – s.c. – nástup účinku 30 min., trvání 6-8h
- Analoga inzulinu: lispro, aspart, glulisin – názvy odvozeny od provedených záměn aminokyselin v řetězci B
- Lispro – 28-Lys-29-Pro – rychlejší vstřebávání
- Aspart – v poloze 28 prolin nahrazen kys. asparagovou
- Glulisin – 29 kys. glutamová, 30 lysin

# Střednědobě působící inzuliny

= intermediární

- Suspenze inzulinu v amorfní formě
- Roztoky zakalené – pouze s.c.
- S kratší dobou účinku – nástup za 1-2,5h, trvání 8-14h
- S prodlouženým účinkem – nástup za 1-3h, trvání 7-24h
- S bifázickým účinkem – směs rychle a středně rychle působícího inzulinu (nástup do 30 min.)
- Prodlouženého účinku je dosaženo fyzikálními vlastnostmi inzulinu: amorfní forma (rozpouští se a vstřebává pomaleji než krystalická), zink-inzulin suspenze (30% amorfního inzulinu + 70% krystalického se zinkem), isophan inzulin (= NPH = protamin-zink-inzulin: komplex 6 molekul inzulinu na 1 molekulu protaminu)

# Dlouhodobě působící inzuliny

- Suspenze hrubších krystalů komplexu inzulínu se zinkem
- Pouze s.c.
- Účinek trvá 24-36h
- Analoga s prodlouženým účinkem:  
glargin, detemir – úpravou molekuly získány vlastnosti pro pomalé uvolňování z lékové formy ustálená hladina bez maxima  
nástup účinku do 4h, trvání 20-30h

# Nežádoucí účinky inzulínu

- **Hypoglykemie** – při předávkování, vynechání jídla či vyšší fyzické zátěži
  - pocení, tremor, tachykardie, palpitace, slabost, pocit hladu, nauzea, zastřené vidění
  - symptomy méně zřejmé po humánních inzulinech než po zvířecích
  - terapie: podání sladkého nápoje (s cukrem), sladký pokrm
- **Hypoglykemické koma** – vystupňování hypoglykemie
  - terapie: infúze glukózy, i.m. glukagon
- Lipodystrofie – při opakovaném podání do stejného místa
- Alergické reakce
- Rezistence na inzulín – nutnost zvyšovat dávku (>200j./den), častá u DM II. s obezitou

# Aplikace inzulínu

## Konvenční režim:

- denní potřeba inzulínu pokryta ve 2 denních dávkách
- 1 dávka střednědobě působícího inzulínu na noc (1/3 denní dávky)
- 2. dávka ráno – inzulín s dvoufázovým účinkem pro denní potřebu
- Pro nespolupracující pacienty, pacienty s částečně zachovanou přirozenou produkcí inzulínu

## Intenzifikovaná terapie:

- Ráno a večer střednědobě působící (místo bazální sekrece)
- Před 3 hlavními jídly krátkodobě působící (stimulovaná sekrece)
- Více volnosti v čase jídla
- Přirozenější

## Inzulínová pumpa

- kontinuální přívod krátkodobě působícího inzulínu kanylou do podkoží

# Diabetes mellitus II.

- Non-inzulin dependentní diabetes mellitus
  1. Porucha sekrece inzulinu
  2. Sekrece inzulinu zachována, ale tělo nereaguje adekvátně (sekrece inzulinu často velmi zvýšená)
- Projevuje se nejdříve hyperglykemií po jídle, postupně dekompenzuje a objevuje se i hyperglykémie nalačno
- V dospělosti po 35. – 40. roce života na základě nezdravého životního stylu (obezita, nedostatek pohybu), metabolický syndrom, genetická predispozice
- 90% všech pacientů s diabetem
- Většina léčena perorálními antidiabetiky, části pacientů nutno podávat inzulin (těhotné, před operacemi, v zátěžových situacích, při neúčinnosti p.o. antidiabetik)



# Metabolický syndrom

= syndrom inzulínové rezistence

- Soubor klinických a laboratorních příznaků, které signalizují zvýšené riziko aterosklerózy a diabetu mellitu II. typu (zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod)
1. Obezita centrálního typu – obvod pasu koreluje s kardiovaskulárními potížemi více než BMI (muži do 100cm, ženy do 80cm)
  2. Hyperinzulinemie + inzulínorezistence – potenciální diabetik II. typu
  3. Arteriální hypertenze – nad 140/90
  4. Hypertriglyceridémie – triacylglyceroly a cholesterol
  5. Hyperurikémie – vysoká koncentrace kyseliny močové v krvi
  6. Sklon k hyperkoagulaci a snížená fibrinolýza

# Perorální antidiabetika

## 1. Látky ovlivňující inzulinovou rezistenci

- Biguanidy
- Thiazolidindiony

## 2. Inzulinová sekretagoga

- der. sulfonylmočoviny
- Glinidy

## 3. Blokátory vstřebávání živin z GITu

- Inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy

## Moderní antidiabetika (inj. i p.o.)

- Inkretinová mimetika

# Biguanidy

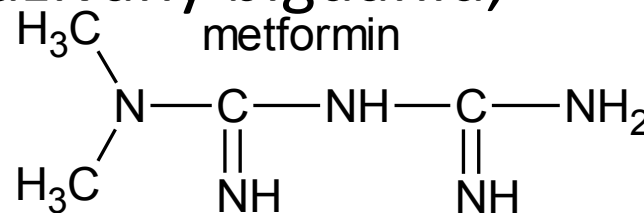
- Lék volby u obézních diabetiků a pacientů s metabolickým syndromem

**MÚ:** zvýšení citlivosti periferních tkání (zejména jater a kosterních svalů) k inzulinu

- Inhibice glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ↑ vychytání a využití glukózy ve svalech
- ↓ plazmatické koncentrace triglyceridů a LDL a VLDL cholesterolu a ↑ HDL cholesterolu
- ↑ trombolytické aktivity
- Neaktivuje sekreci inzulinu, proto nezpůsobuje hypoglykémii, ale pro účinek je nutné alespoň částečné zachování produkce inzulinu

# Biguanidy

- NÚ: **laktátová acidóza** – způsobena inhibicí odbourávání laktátu – nebezpečí při poruše ledvin, kardiopulmonální insuficienci, vyšším příjmu alkoholu  
-> až ohrožení života
  - GIT potíže (nevolnost, zvracení, průjem), kovová pachuť v ústech
  - hubnutí, nechutenství
- **Metformin** – jediný prakticky využívaný biguanid, nízké riziko laktátové acidózy

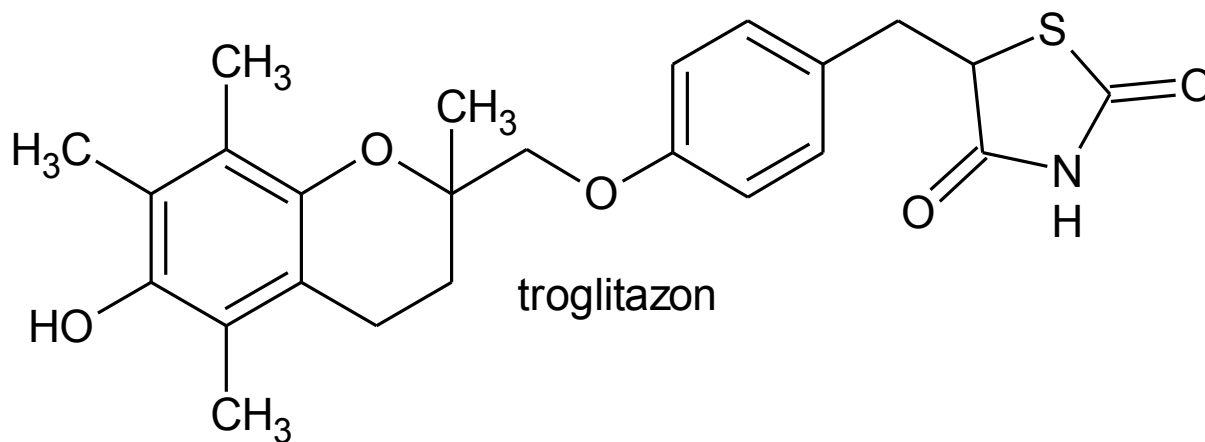


# Thiazolidindiony (glitazony)

- Podávají se výhradně v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a/nebo metforminem
- Do praxe zavedeny ve 2. polovině 90.let 20.století
- MÚ: senzitivizátory inzulínových receptorů
  - snižují hyperglykémii a hyperinzulinemii
  - působí příznivě na lipidové spektrum - ↓ triglyceridy a ↑ HDL cholesterol, inhibují peroxidaci LDL
- Samy o sobě neaktivují sekreci inzulínu, nezpůsobují hypoglykémii, pro jejich aktivitu je nutné zachování alespoň částečné produkce inzulínu
- Nízké riziko lékových interakcí

# Thiazolidindiony

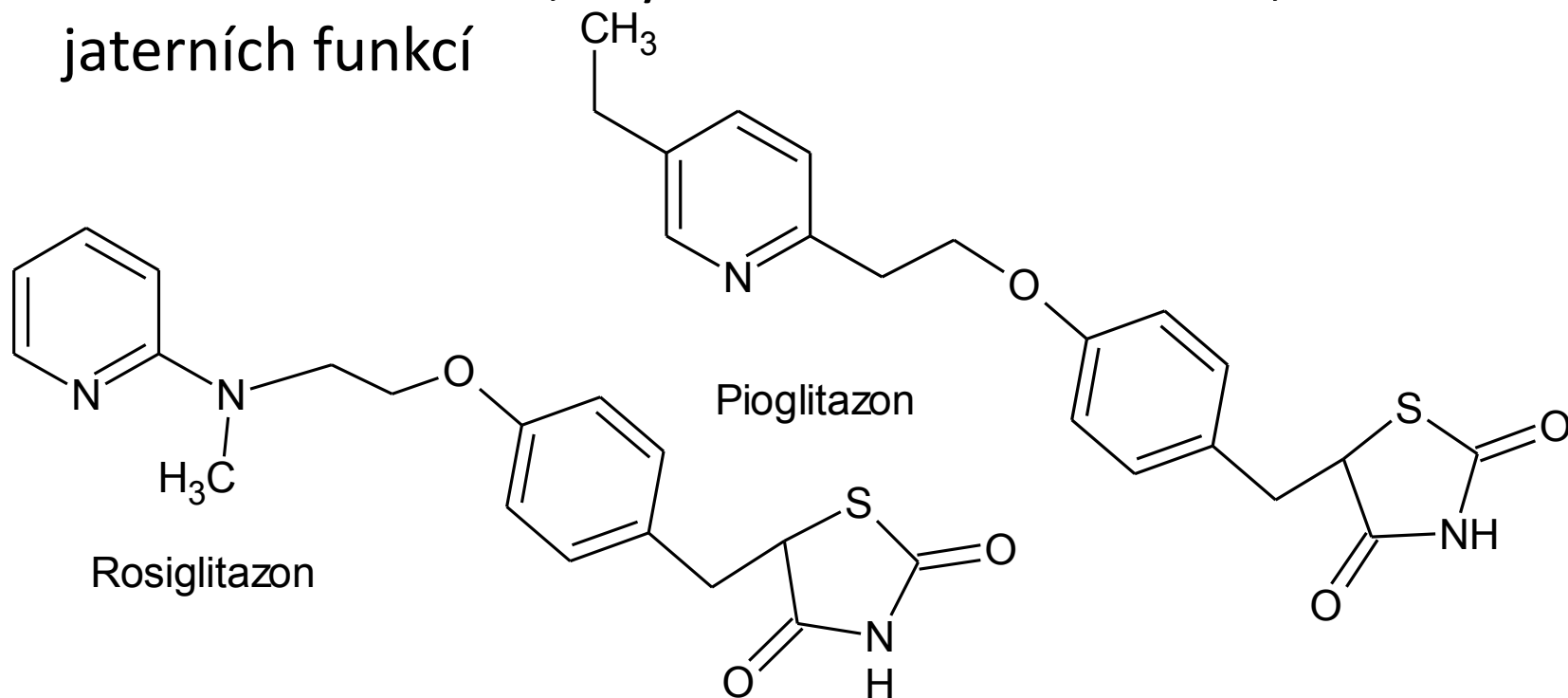
- První látka této skupiny – troglitazon – vysoké antioxidační vlastnosti (10x silnější než vitamin E), bohužel značná hepatotoxicita – stažen z trhu



# Thiazolidindiony

- **Rosiglitazon** a **pioglitazon** – chybí antioxidační aktivita, snížena hepatotoxicita

NÚ: mírná anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zhoršení jaterních funkcí



# Deriváty sulfonylmočoviny

- Léky 1. volby u štíhlejších diabetiků II. typu

MÚ: Sekretagoga = stimulace sekrece již vytvořeného inzulínu (neaktivují syntézu inzulínu) blokádou ATP-senzitivních  $K^+$  kanálů v membráně buněk => depolarizace membrány => aktivace napětově řízených  $Ca^{2+}$  kanálů => uvolnění inzulínu

➤ Hypoglykemizující účinek

NÚ: hypoglykémie, zvýšení chuti k jídlu

- méně časté: nevolnost, bolest hlavy, fotosenzitivita, retence vody, alergické kožní reakce, riziko poškození kostní dřeně (starší látky)

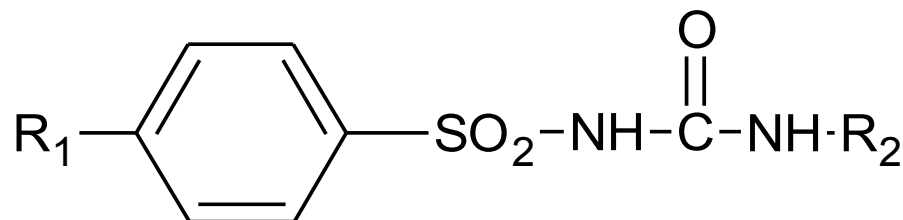
IT: vysoké riziko – zesílení hypoglykemizujícího účinku

- kompetice na CYP 450, vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny



# Deriváty sulfonylmočoviny

- Základní struktura:

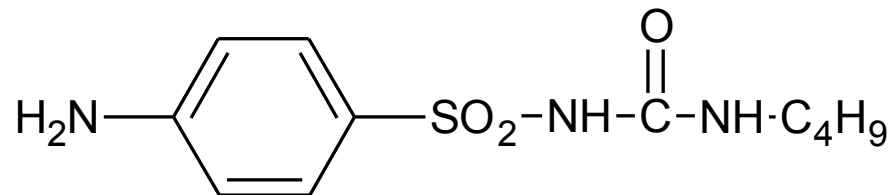


- R<sup>1</sup> vždy v para poloze
- U nejstarších látek R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub> => bakteriostatický účinek, lze jej odstranit přesunutím prim. aminoskupiny do jiné polohy či záměnou (I. generace nejčastěji methyl, II. generace složitější substituent)
- II. generace R<sup>1</sup> často arylkarboxamidoethylové seskupení
- R<sup>2</sup> – ovlivňuje lipofilitu, optimálně 3-6 uhlíkových atomů

# I. generace

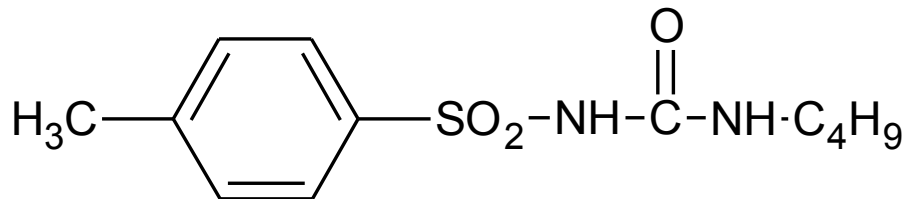
- Do praxe zavedena počátkem 50. let 20. stol., odvozeny od bakteriostatických sulfonamidů

## Karbutamid



- 1. zástupce, toxické působení na kostní dřeň

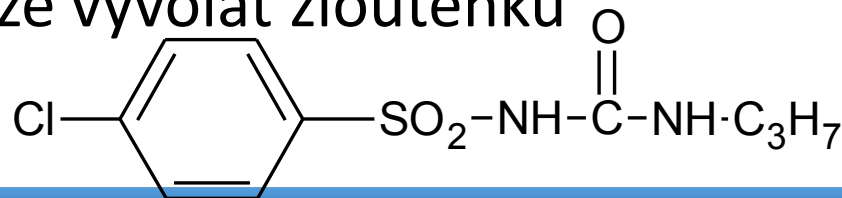
## Tolbutamid



- základní látka skupiny

## Chlorpropamid

- při vyšším dávkování může vyvolat žloutenku



# II. generace

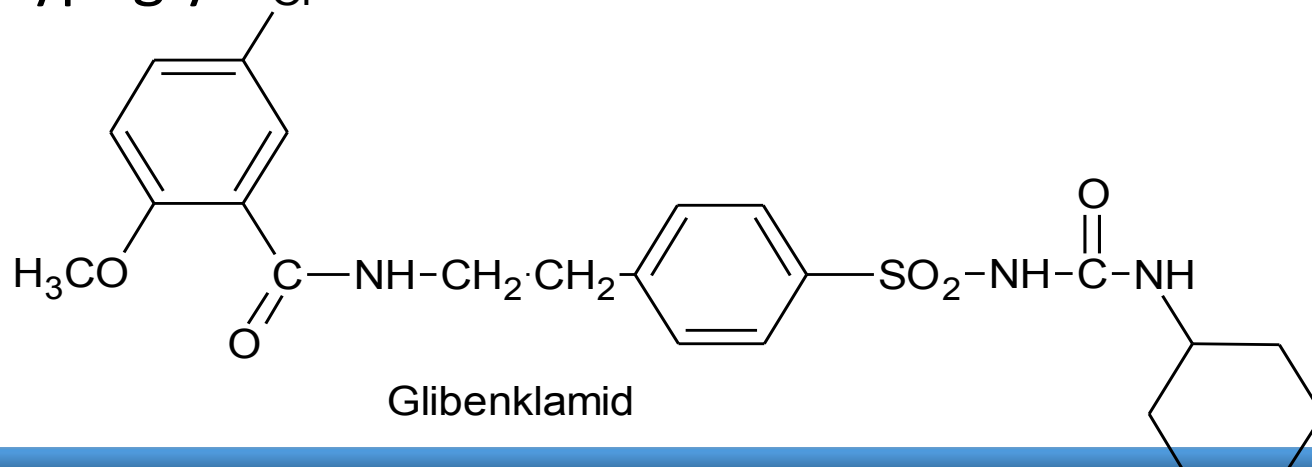
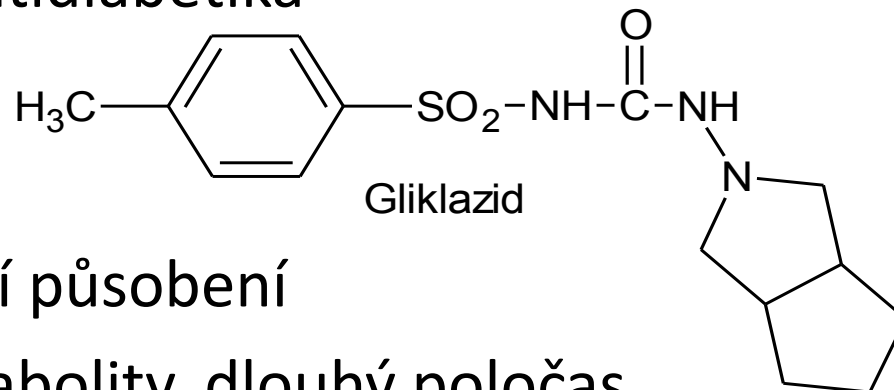
- Současně užívaná p.o. antidiabetika

## Gliklazid

- úč. 16-24h, antiagregační působení

**Glibenklamid** - aktivní metabolity, dlouhý poločas

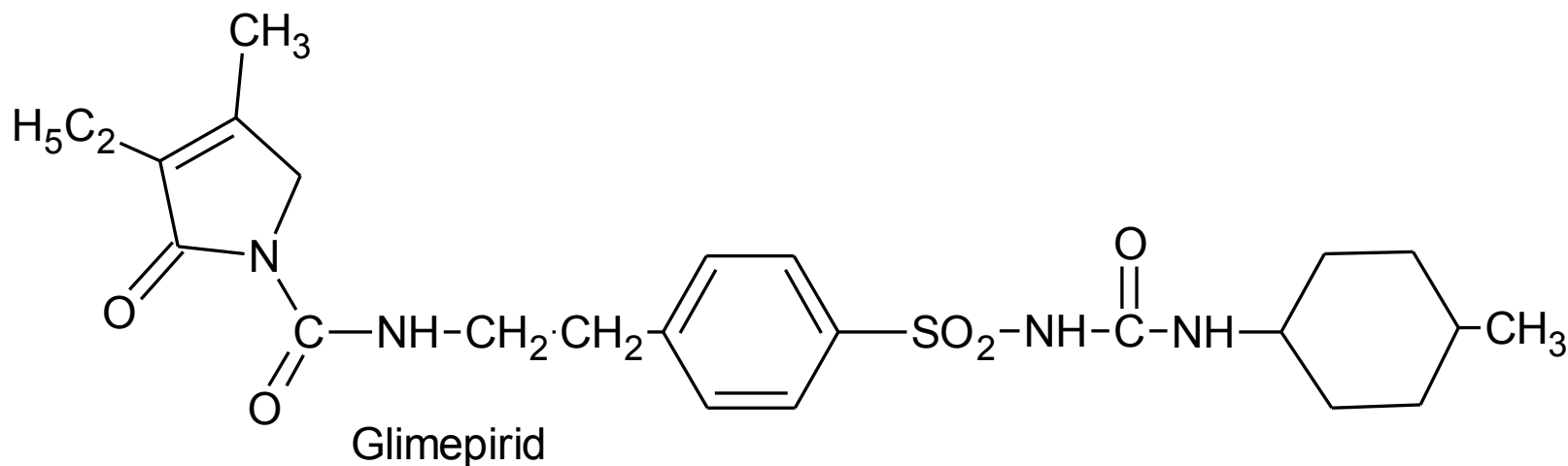
⇒ vyšší riziko hypoglykémie



# II. generace

## Glimepirid

- jedna z nejpoužívanějších látek



# Glinidy

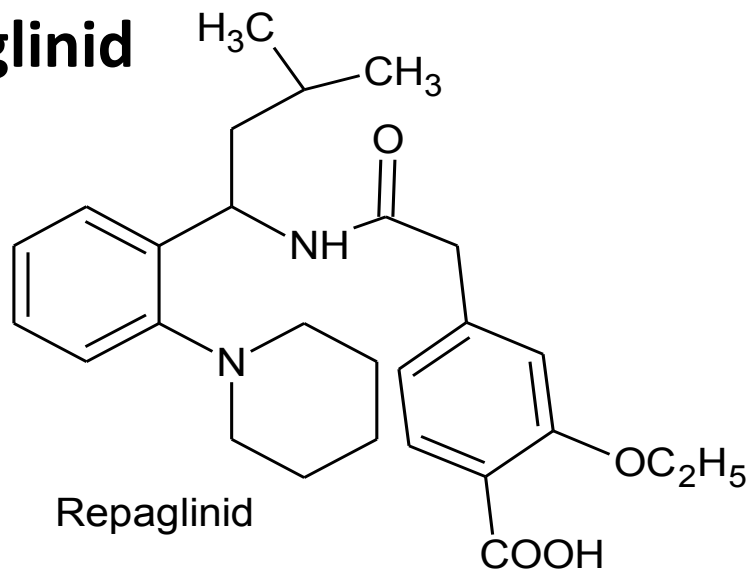
- Sekretagoga s účinkem velmi podobným derivátům sulfonylmočoviny, ale s mnohem kratším biologickým poločasem – podání při jídle pro rychlou reakci na postprandiální glykémii
- Nižší riziko vzniku závažné hypoglykemie
- Menší vliv na změnu hmotnosti
- Vhodné u pacientů s nesprávnou životosprávou, vyšší postprandiální glykemií
- Vylučují se převážně žlučí – možnost užití u pacientů s poruchou ledvin

MÚ: blokují ATP-senzitivní  $K^+$  kanál, ale přes jiný receptor než deriváty sulfonylmočoviny

# Glinidy

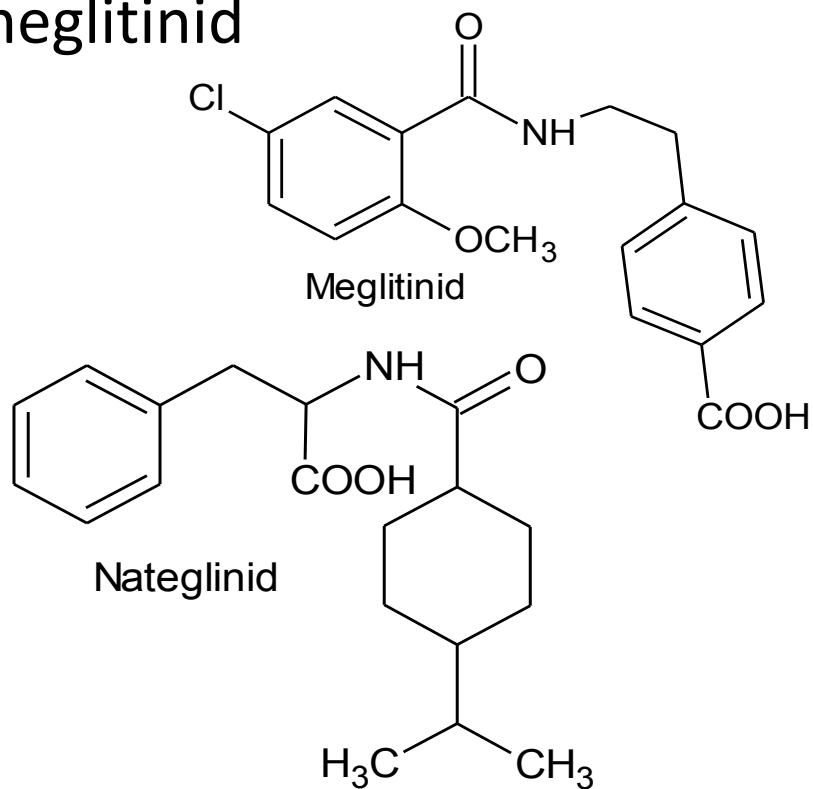
- Deriváty benzoové kyseliny
- Vznik náhradou sulfonylmočového fragmentu v molekule glibenklamidu karboxylem → meglitinid

**Repaglinid**



Repaglinid

**Nateglinid**



Meglitinid

Nateglinid

H<sub>3</sub>C CH<sub>3</sub>

# Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy

- Omezují a zpomalují štěpení a vstřebávání sacharidů v tenkém střevě

MÚ: Inhibice aktivity  $\alpha$ -glukosidázy v kartáčovém lemu epitelu střeva => zpomalení štěpení oligo- a disacharidů na monosacharidy

- Snížená absorpce cukrů ze střeva má za následek pomalejší vzestup postprandiální glykémie
- Monosacharidy jsou vstřebávány bez omezení
- Podání nejčastěji v kombinaci s jinými p.o. antidiabetiky či inzulinem, méně často jako doplněk u diabetiků léčených dietou

# Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy

NÚ: způsobeny nerozštěpenými sacharidy ve střevě – zdroj potravy pro střevní mikroflóru, kterou jsou rozkládány na metan → flatulence, meteorismus, bolesti břicha, průjmy  
- NÚ vyšší v případě nedodržování diety při vyšším příjmu sacharidů v potravě – edukační léčiva

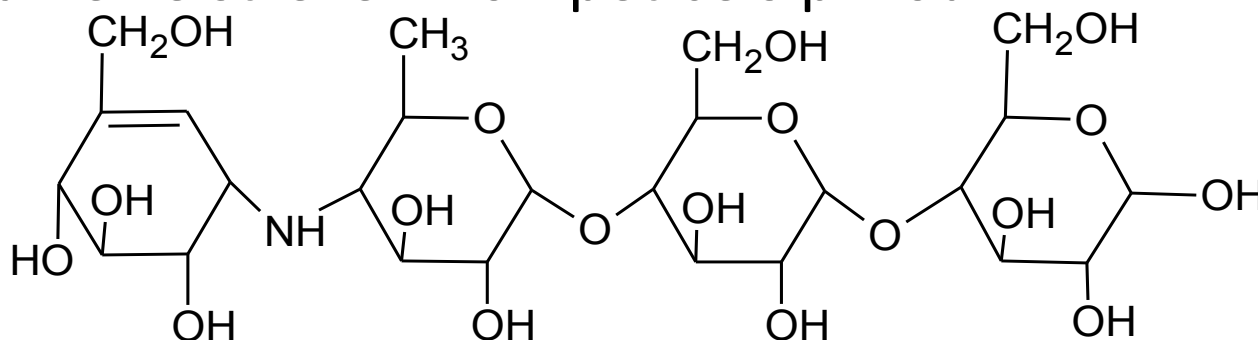
IT: v kombinaci s jinými antidiabetiky (hl. deriváty sulfonylmočoviny a insulinu) při vzniku hypoglykémie nutno podat monosacharidy (čili ne sacharózu – kostky cukru, čokoláda, cukrovinky, sladké nápoje, ale glukózu – hroznový cukr)



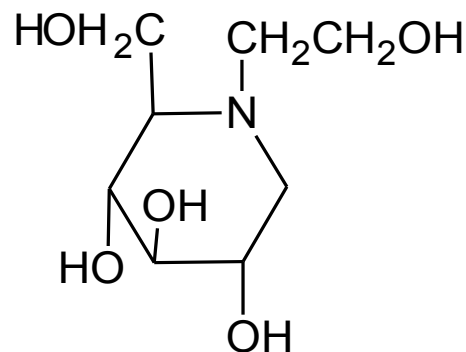
# Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy

- Z chemického hlediska jde o modifikované cukry, některé atomy kyslíku nahrazeny dusíkem
- Působí lokálně ve střevě – kompetice s přírodními sacharidy

Akarbóza



Miglitol – vstřebává se z GITu =>  
méně nežádoucích účinků



# Inkretinová mimetika

- Nová antidiabetika
- Inkretinové hormony a peptidy uvolňované z GITu po požití potravy pomáhají k dosažení glukózové homeostázy
- **Glukagon-like peptid 1 (GLP-1)** a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP)
- Stimuluje uvolňování a syntézu inzulínu po příjmu potravy, zpomaluje vyprazdňování žaludku, navozuje pocit sytosti, regenerace  $\beta$  buněk pankreatu
- Poločas eliminace 1,5 min. – biodegradován dipeptidylpeptidázou IV (DPP-IV)
- Výhoda – podporuje snížení tělesné hmotnosti

# Inkretinová mimetika

## 1. Agonisté receptorů pro GLP-I

**Exenatid** – 1. látka, v USA používán od r.2005

- podává se 2x denně injekčně v kombinaci s metforminem nebo der. sulfonylmočoviny

**Liraglutid**

## 2. Inhibitory enzymu DPP-IV

- Perorální podání

**Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin**

# Literatura

1. MUDr. Pavla Mendlova, MUDr. Stanislava Koloušková, CSc.: SOUČASNÉ TRENDY PREVENCE A LÉČBY DIABETES MELLITUS 1. TYPU, Solen, 2007
2. prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., MUDr. Ludmila Brunerová Ph.D., MUDr. Jan Novák, MUDr. Marcela Hašpicová, MUDr. Ludmila Trešlová: DIABETES MELLITUS: SOUČASNÝ POHLED NA PATOGENEZI, KLASIFIKACI A LÉČBU, Solen, 2007
3. Martínková J. a kol.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů, Grada 2007
4. Lincová D., Farghali H.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén 2002
5. Hartl J., Doležal M., Opletalová V. a kol.: Farmaceutická chemie III., Karolinum 2000
6. *Rybka J., Kvapil M.*: Inkretinová léčba diabetu, Postgraduální medicína, 2011