

LÉČBA DIABETES MELLITUS I

Inzulin

POČÁTKY LÉČBY INZULINEM

**Mering a Minkowski (1889) – diabetes v
důsledku extirpace pankreatu**

N. Paulescu (1921) - slinivka jako zdroj

F.Banting a Ch.Best (1921) – inzulin

**1922 – první klinické použití inzulinu
(opakované dávky během dne)**



F.Banting a Ch.Best

LÉČBA INZULINEM

(20.-30.leta 20.stol.)

Původně: opakované dávky rychle působícího inzulinu

Později: depotní inzulin 1-2x denně

Aplikace: periferie – velký krevní oběh

Chyby:

- na nesprávné místo**
- v nesprávné dávce**
- v nesprávnou dobu**

PATOFYZIOLOGIE

DM 1.TYPU

ztráta syntézy inzulinu v B-buňce

DM 2.TYPU

porucha sekrece inzulinu

porucha působení inzulinu

CÍL LÉČBY INZULINEM

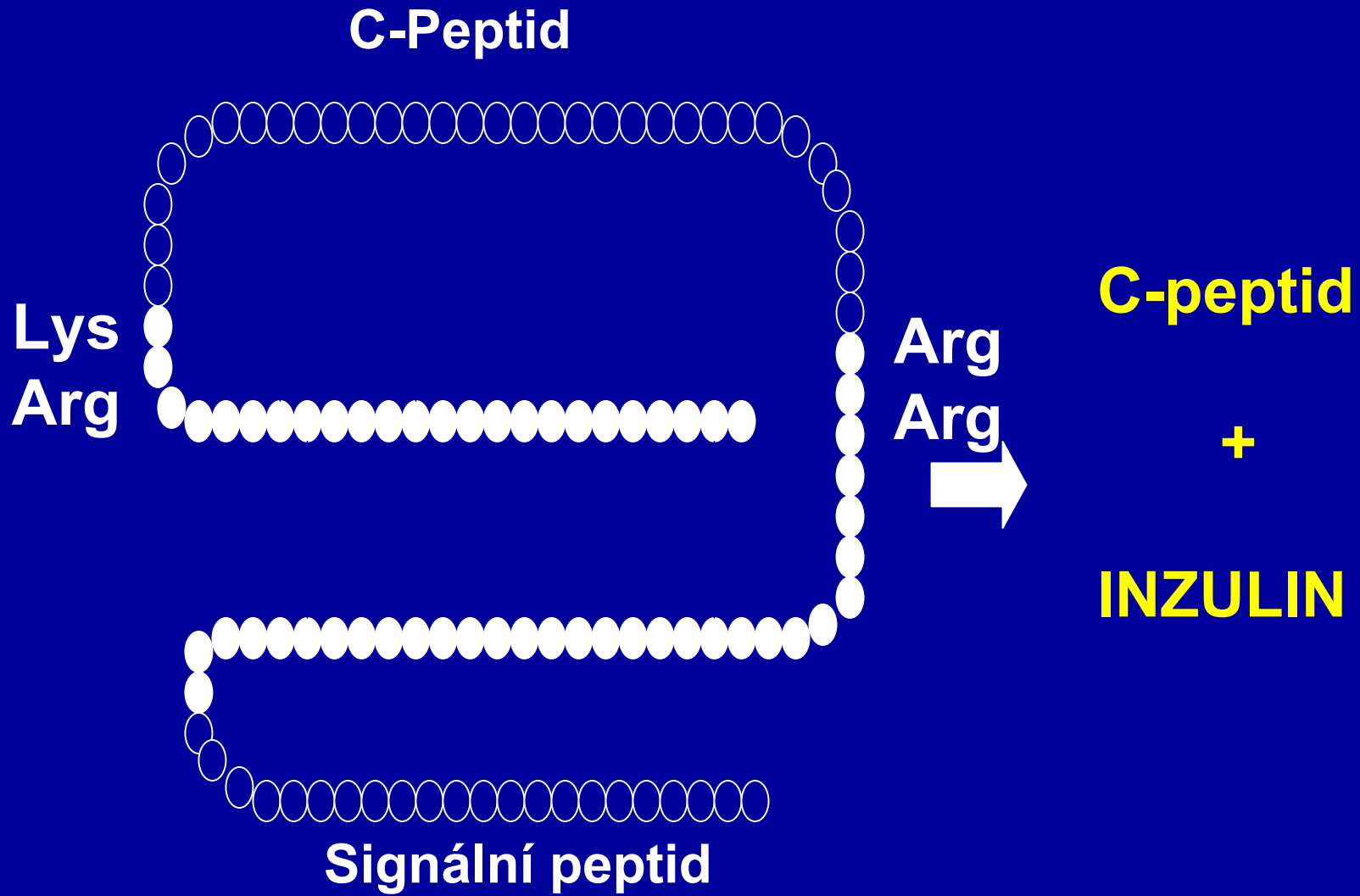
**Nahradiť chybné sekreci (DM 1) nebo
zlepšit sekreci a působení inzulinu (DM 2)**



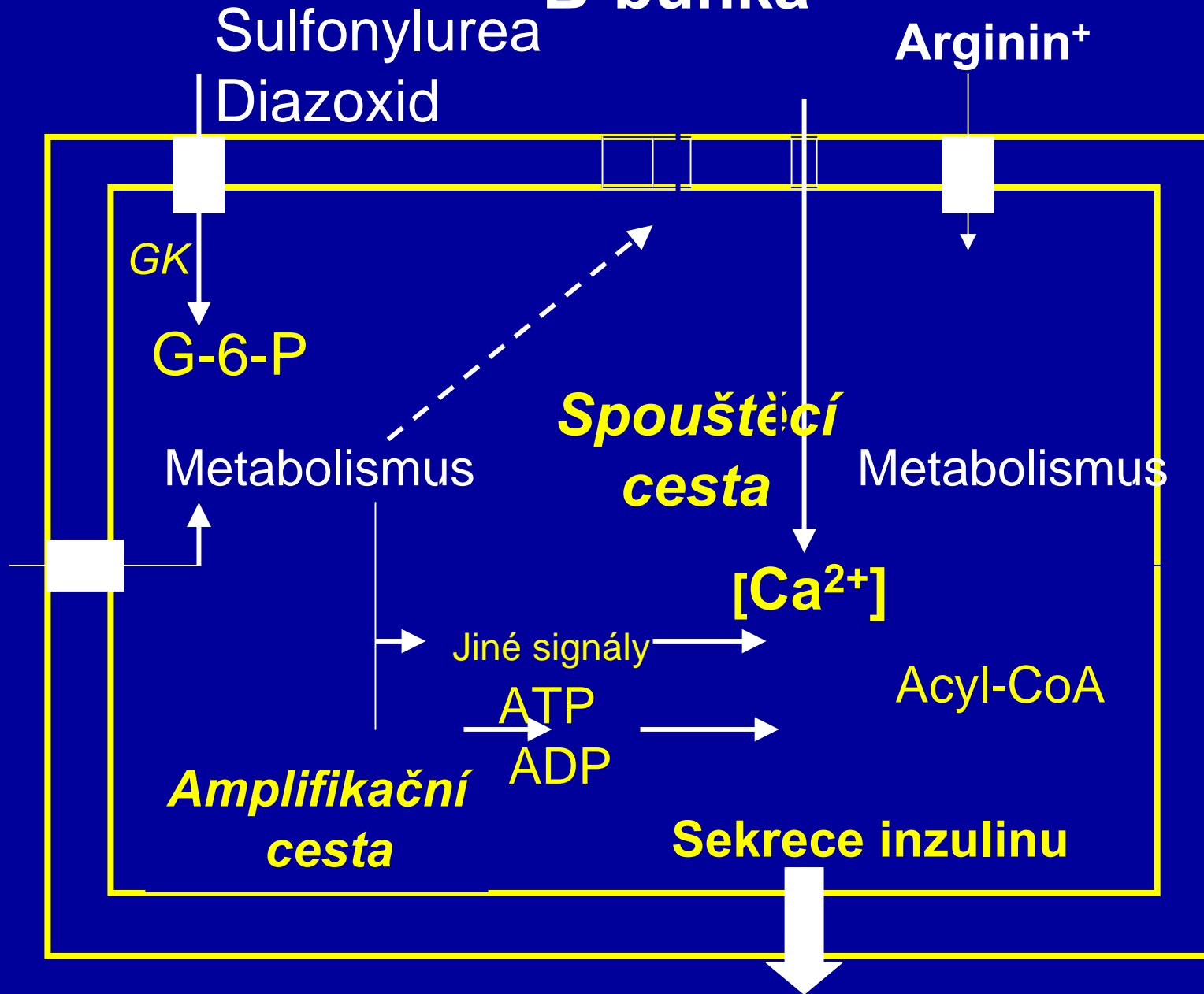
přiblížit se fyziologickému stavu

FYZIOLOGIE SEKRECE INZULINU

PREPROINZULIN



B-buňka



SEKRECE INZULINU

/ 30-40 j. za 24 hod/

- . Bazální (cca 50 %)**
- . Prandiální (stimulovaná)
(cca 50 %)**

INZULINOVÉ REŽIMY

- a) **standardní konvenční (1-2 dávky inzulínu s prodlouženým účinkem)**
- b) **IIT - napodobení fyziologické sekrece**
 - 1. **konvenční (stříkačka, inz.pero)**
 - 2. **nekonvenční (inz.pumpa)**
 - otevřený x uzavřený systém**

ZÁKLADNÍ DRUHY INZULINŮ

Skupina	Nástup účinku	Trvání účinku
----------------	----------------------	----------------------

Krátce působící:

Actrapid HM	15-30 min	5-7 h
--------------------	------------------	--------------

Humulin R (HM-R)

Insuman Rapid

Středně dlouho působící

Monotard HM	1-2 h	12-16 h
--------------------	--------------	----------------

Insulatard HM

Humulin N (HM-NPH)

Insuman Basal

Dlouho působící

Ultratard HM	4-5 h	24-36 h
---------------------	--------------	----------------

Humulin U

PREMIXOVANÉ INZULINY

Fixní kombinace

Mixtard 10, 20, 30, 40, 50

M 1, 2, 3, 4, 5

Insulin-HM Mix 30

Insuman Komb typ 15, 25, 50

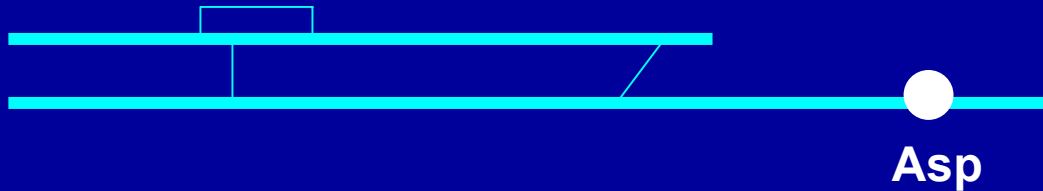
Inzulinová analoga

- Krátce působící
 - Lispro (Lys B28, Pro B29)
 - Aspart (Asp B28)
- Dlouze působící
 - Glargine (21A-Gly-30B_{a-l}-Arg-30B_{b-l}-Arg)
 - NN304 (Lys B29 tetradecanoyl-des B30)
 - C16-HI (N-palmitoyl Lys B29)
- Premixované inzuliny s krátce působícím analogem
 - 25/75 – 50/50 – 75/25 s NPH

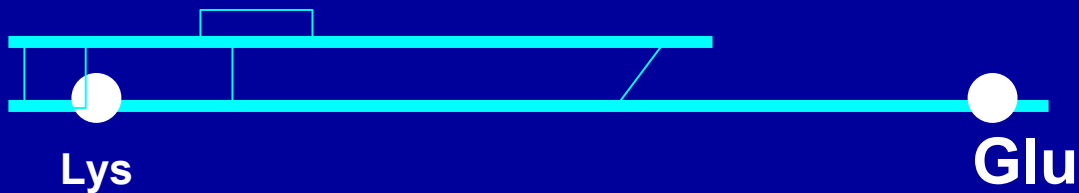
INZULINOVÁ ANALOGA



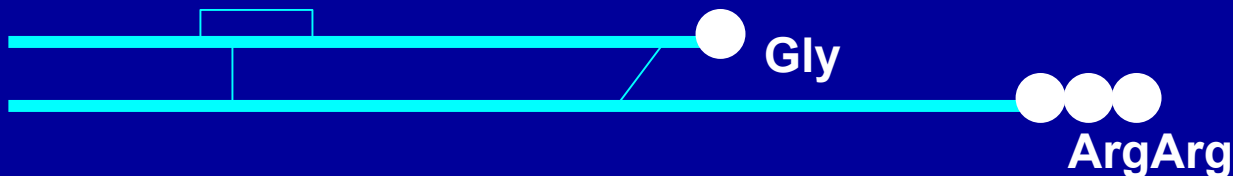
inzulin lispro



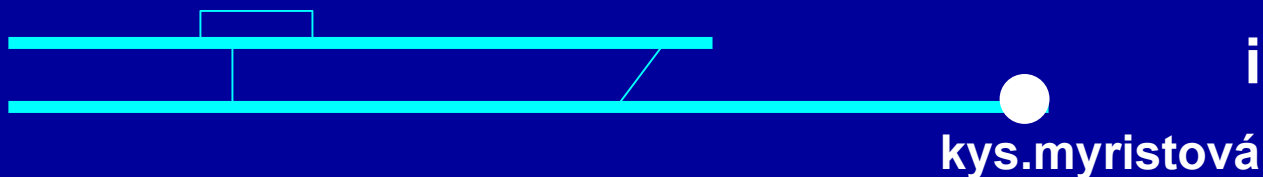
inzulin aspart



inzulin glulisin



inzulin glargin



inzulin detemir

Příčina zavádění inzulinových analogů

rychle působící inzulin

- farmakodynamika je odlišná od fyziologické regulace
- nezabrání postprandiálnímu vzestupu glykémie
- podmiňuje hypoglykémie

dlouze působící inzulin (NPH)

- nevytváří vyrovnanou hladinu, ale vzestup koncentrace (peak) s následným poklesem

Rychlá analoga

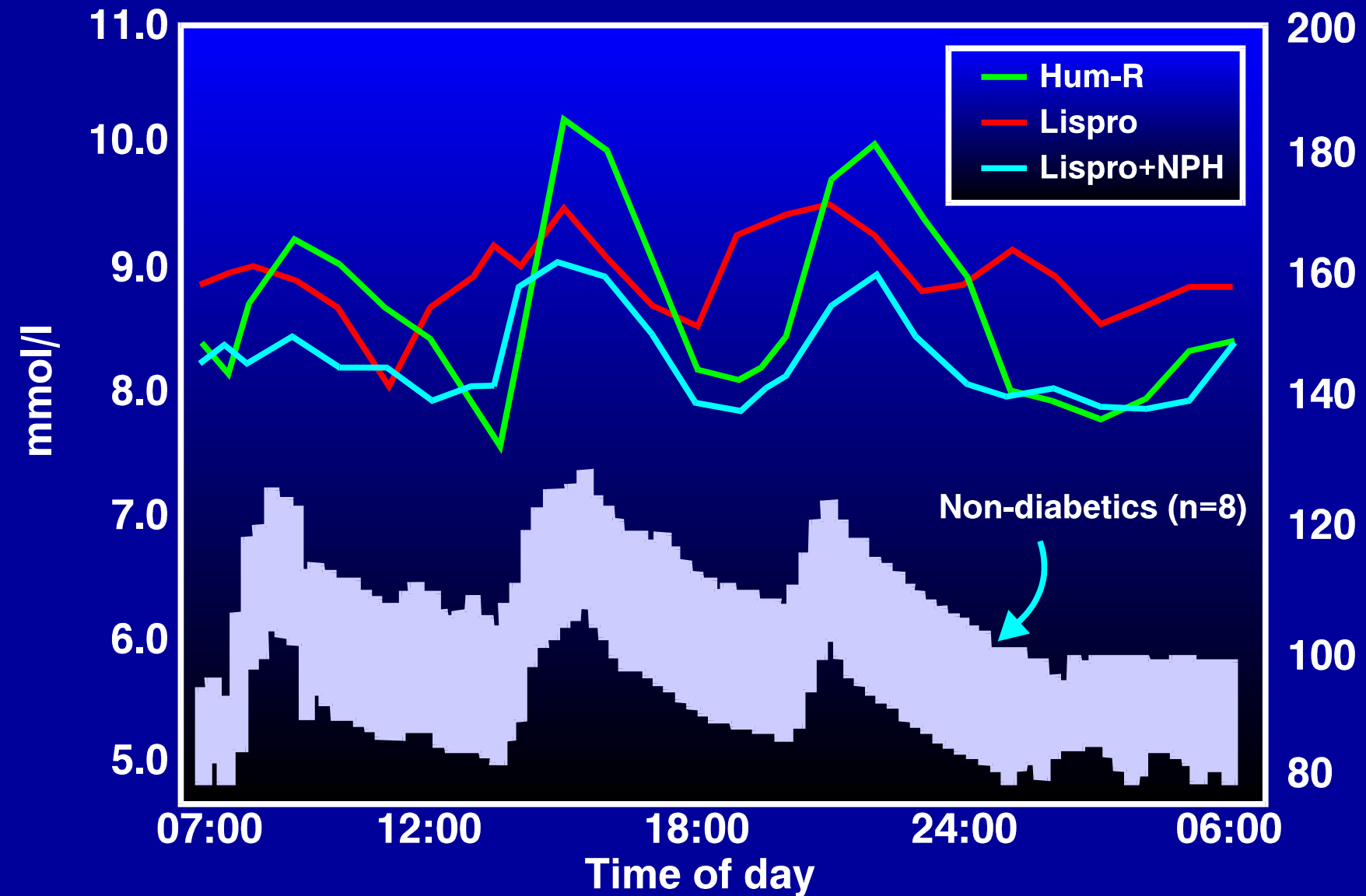
výhody

- aplikace před (s) jídlem
- ovlivnění postprandiální glykémie
- frekvence hypoglykemií

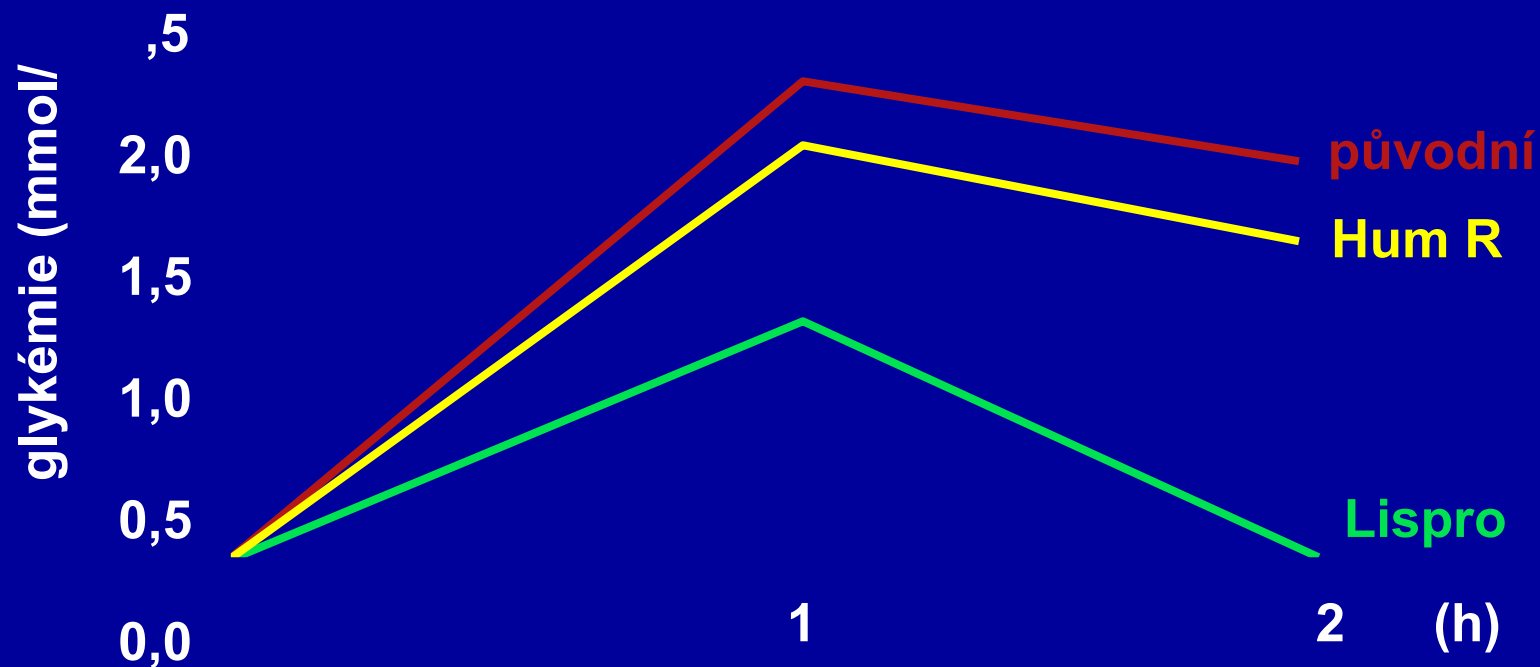
nevýhody

- rychlý nástup dekompenzace po přerušení přívodu
- někdy nutnost další aplikace dlouze působícího inzulínu
- vyšší cena

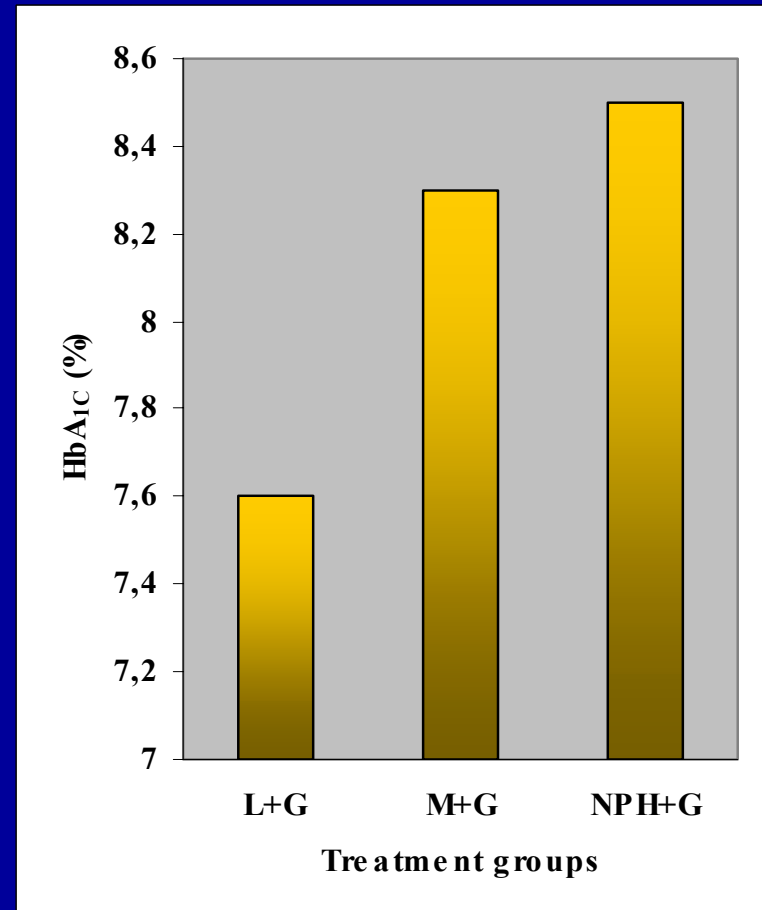
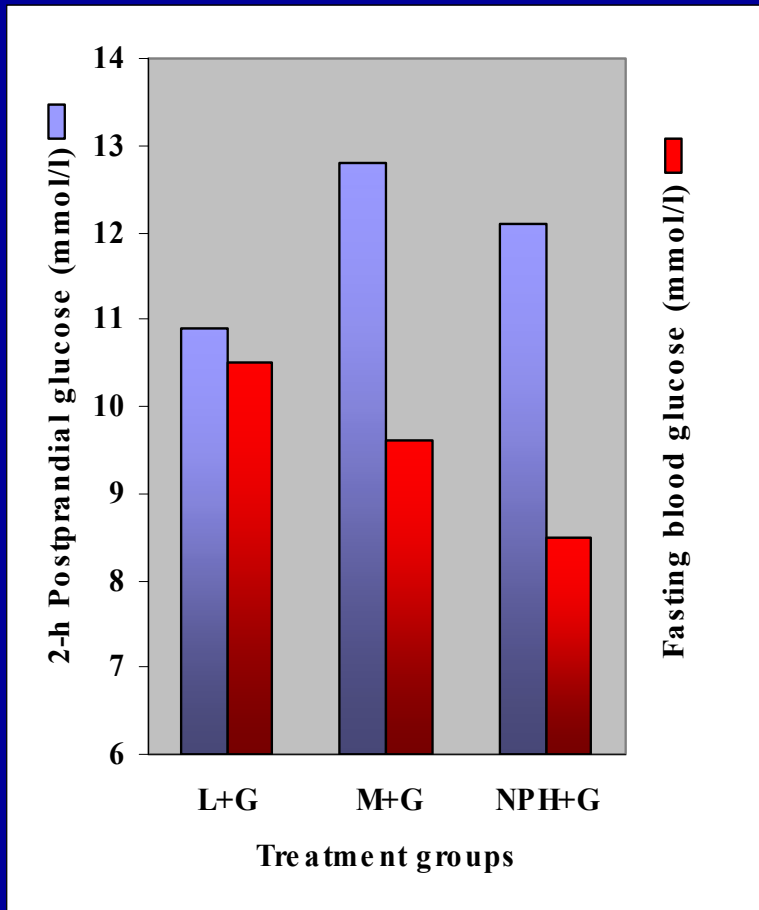
PLASMA GLUCOSE



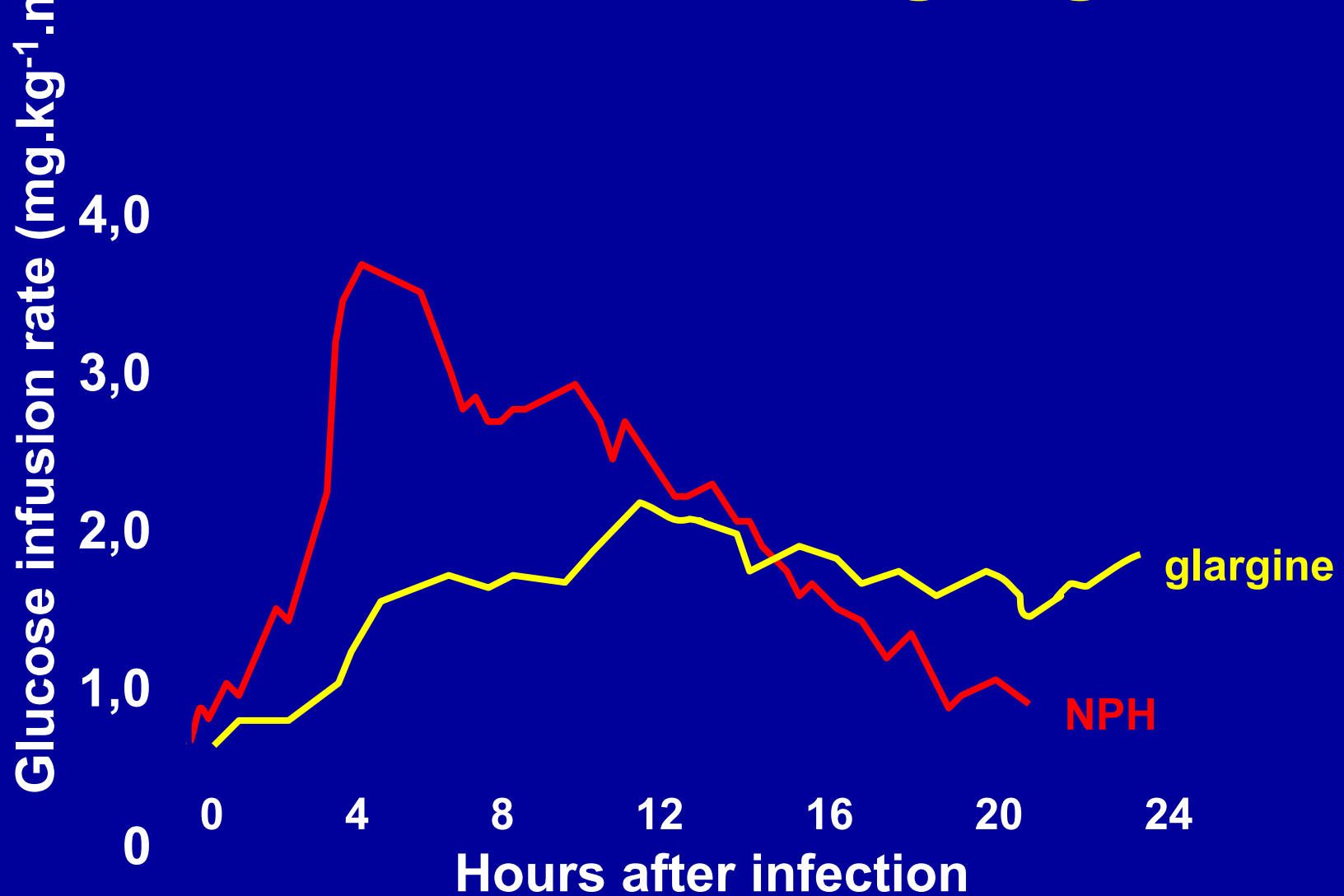
Odchyly postprandiální glykémie



Úprava postprandiální glykémie má větší vliv na kompenzaci diabetu než úprava glykémie na lačno



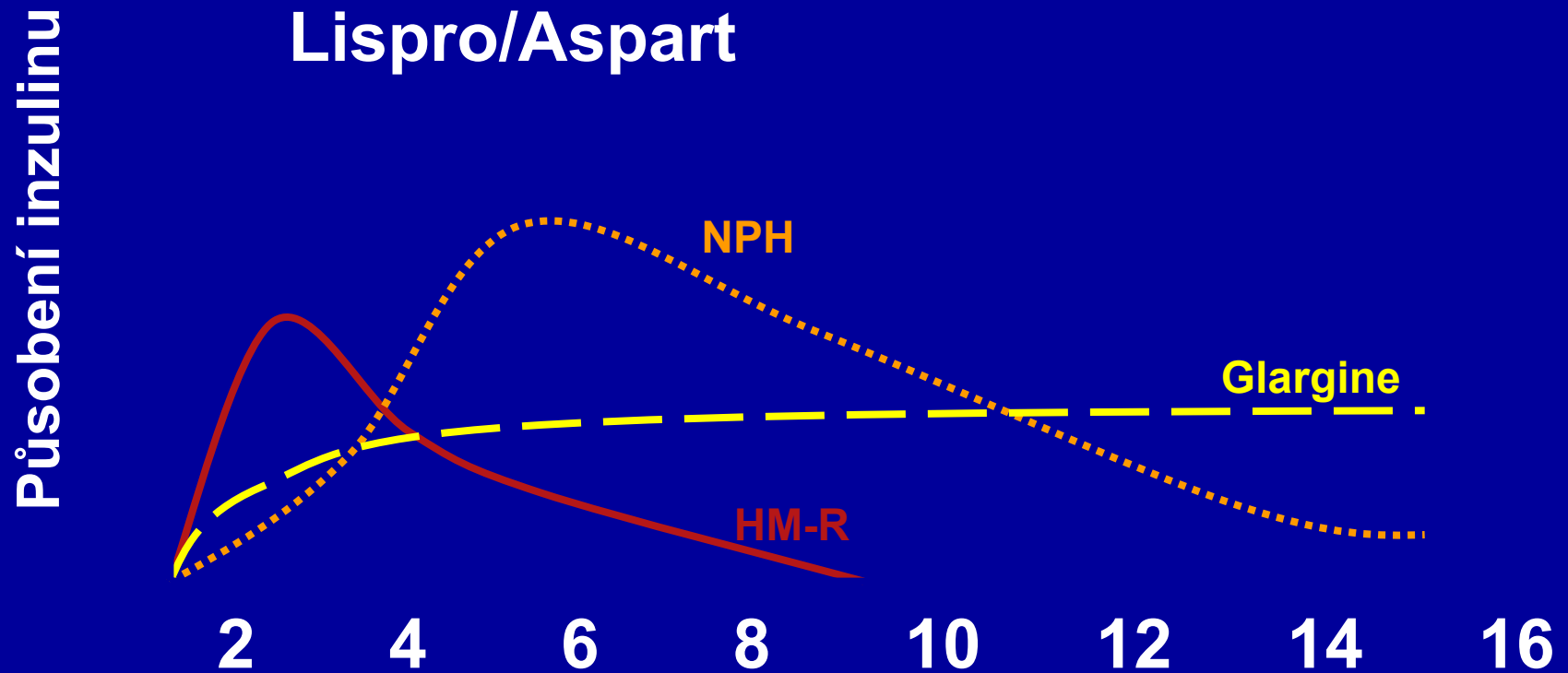
Účinek inzulínu NPH a glargine



Srovnání NPH inzulinu glargine u diabetiků 2. typu

- Srovnatelný účinek na kompenzaci ($\text{HbA}_{1\text{c}}$)
- Méně nočních hypoglykemií při inzulinu glargine než při NPH (9,9 vs. 24,0% všech pacientů)
během ročního sledování

Působení inzulínových analogů a humánních inzulínů



INDIKACE LÉČBY INZULINEM

a) akutní léčba – léčba diabetického komatu

b) chronická léčba

DM 1.typu

DM 2.typu – selhání léčby PAD

alergie na PAD

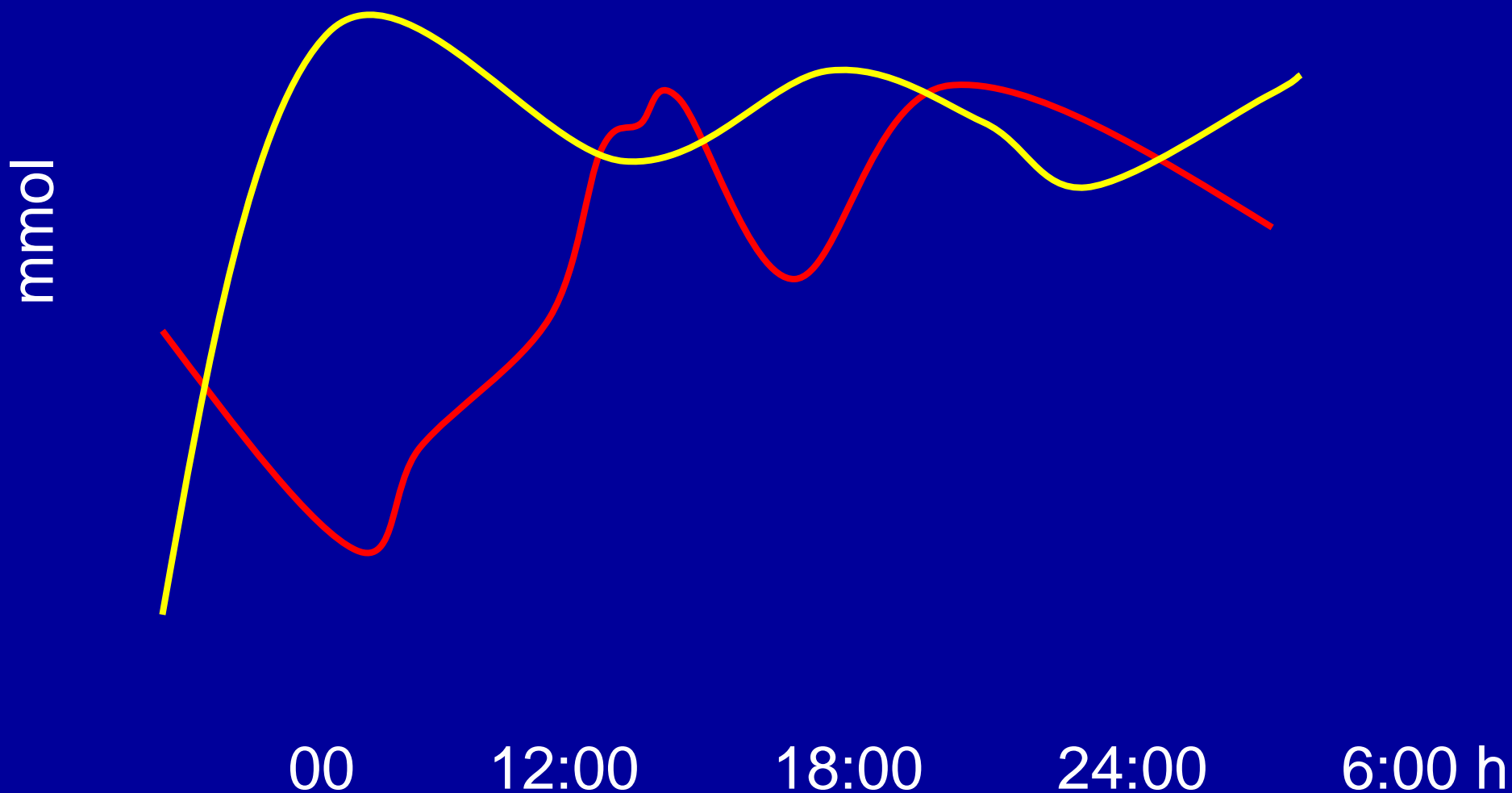
akutní stav (operace, úraz,
infekce)

těhotenství

RANNÍ HYPERGLYKEMIE NA LAČNO

- 1. Posthypoglykemická
hyperglykemie
(Somogyiho fenomén)**
- 2. Dawn fenomén**
- 3. Nedotahování účinku použitého
preparátu**

GLYKÉMIE V PRŮBĚHU DNE PŘI DIABETES MELLITUS



Kritéria kompenzace diabetu

	Kompenzace	
	výborná	špatná
Glykémie na lačno (mmol/l)	4,4-6,7	> 7,8
Glykémie po jídle (mmol/l)	4,4-8,9	> 10,0
HbA _{1c} (%)	< 6,5	> 8,5
Cholesterol (mmol/l)	< 5,2	> 6,5
HDL- cholesterol (mmol/l)	> 1,1	< 0,9
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7	> 2,2
BMI (kg/m ²) muži	< 25	> 27
ženy	< 24	> 26
Krevní tlak (mm Hg)	< 130/85	> 160/90
	Riziko cévních komplikací	
	nízké	vysoké
	<i>European Politycy Group 1993</i>	

KOMPLIKACE LÉČBY INZULINEM

hypoglykémie (Somogyiho fenomén)

- . alergie (IgE, reaginový typ)**
- . imunitně podmíněná inzulinová rezistence**
- . lipodystrofie (lipoatrofie, lipohypertrofie)**

RIZIKO IATROGENNÍ HYPOGLYKÉMIE

absolutní nebo relativní nadbytek inzulínu

a) zvýšený odsun glukózy

- inzulín, inzulínová sekretagoga a senzitivátory
- zvýšená utilizace glukózy (cvičení)
- zvýšená citlivost na inzulín (zhubnutí)
- snížená clearance inzulínu (renální selhání)

b) snížený přísun glukózy

- snížený příjem glukózy
- snížená produkce glukózy (alkohol)

! Kombinace s poruchou kontraregulace !

ČTYŘI PILÍŘE V LÉČBĚ DIABETU

FYZICKÁ AKTIVITA

DIETA

PSYCHIKA

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

PŮSOBENÍ INZULÍNU

Fyzická aktivita

Hypokalorická dieta

- * zvyšuje působení inzulínu ve svalech
 - * zlepšuje toleranci glukózy
 - * snižuje plazmatickou hladinu inzulínu nalačno
 - * zlepšuje profil lipidů
 - * snižuje tělesnou hmotnost
 - * snižuje krevní tlak
- ⇒ snížení kardiovaskulárního rizika a mortality

LÉČBA DIABETES MELLITUS II

Perorální

PATOFYZIOLOGIE

DM 1.TYPU

ztráta syntézy inzulinu v B-buňce

DM 2.TYPU

porucha sekrece inzulinu

porucha působení inzulinu

B-buňka

Sulfonylurea
Diazoxid

Arginin⁺

GK

G-6-P

**Spouštěcí
cesta**

Metabolismus

Metabolismus

Ca²⁺]

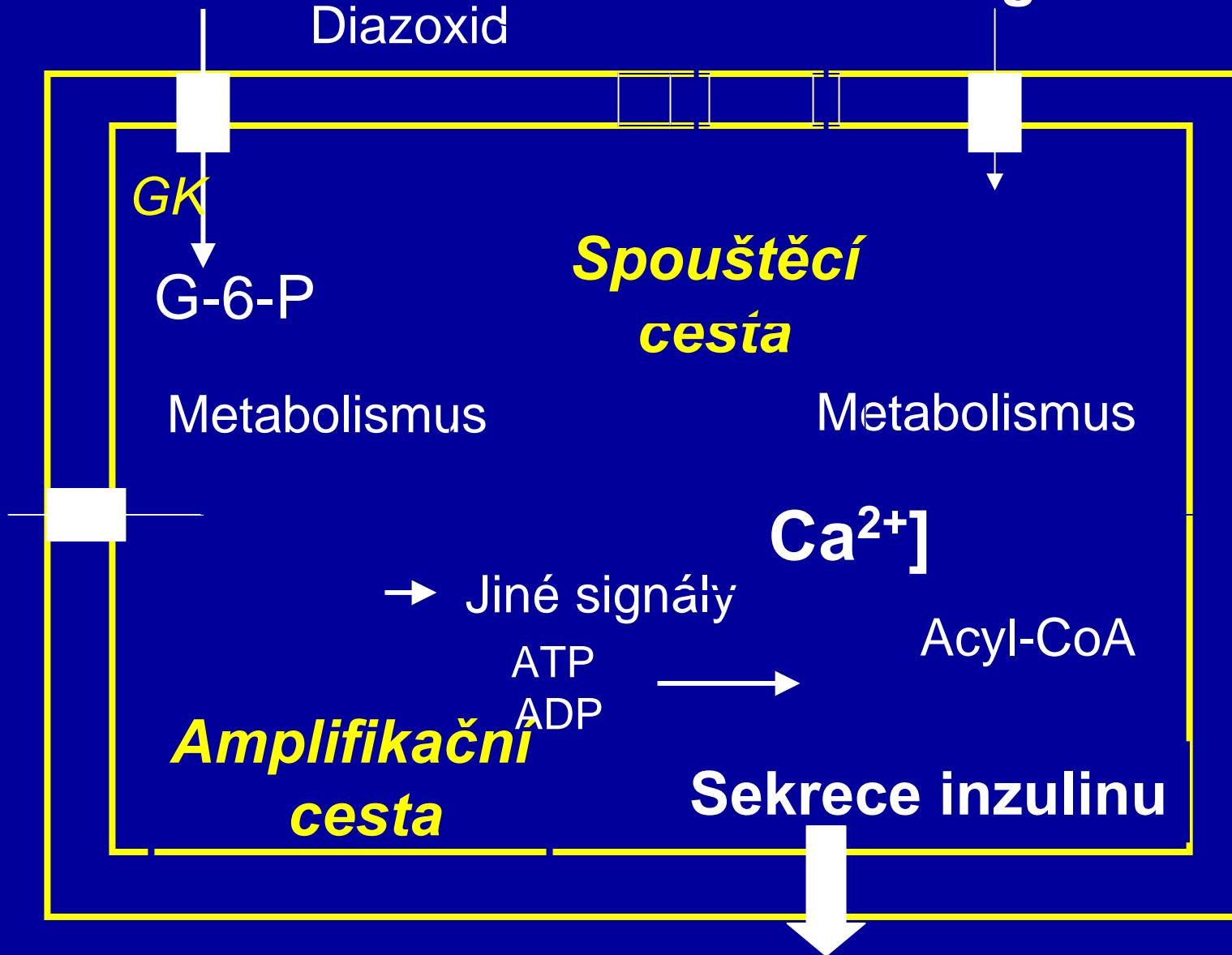
→ Jiné signály

ATP
ADP

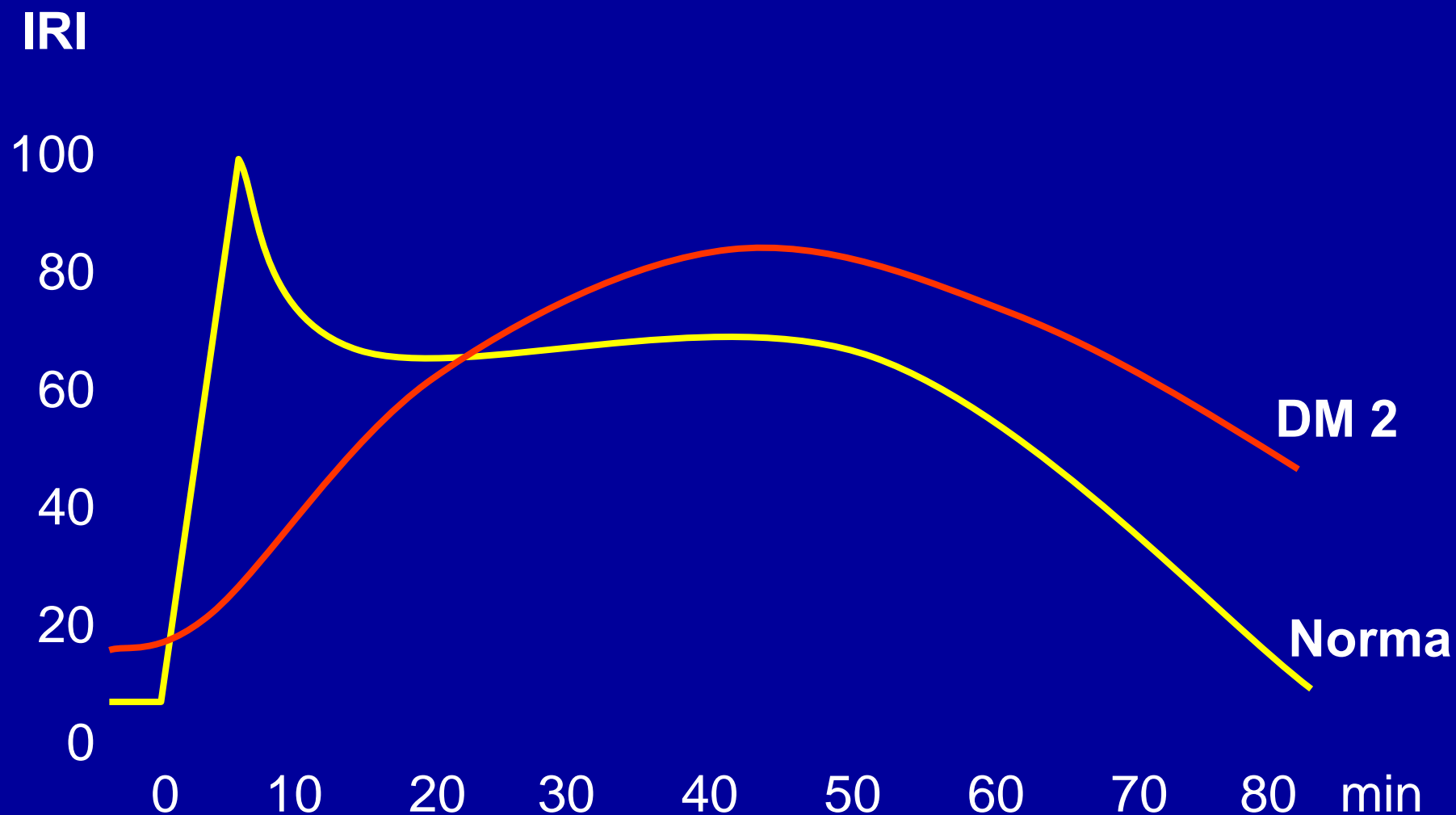
Acyl-CoA

**Amplifikační
cesta**

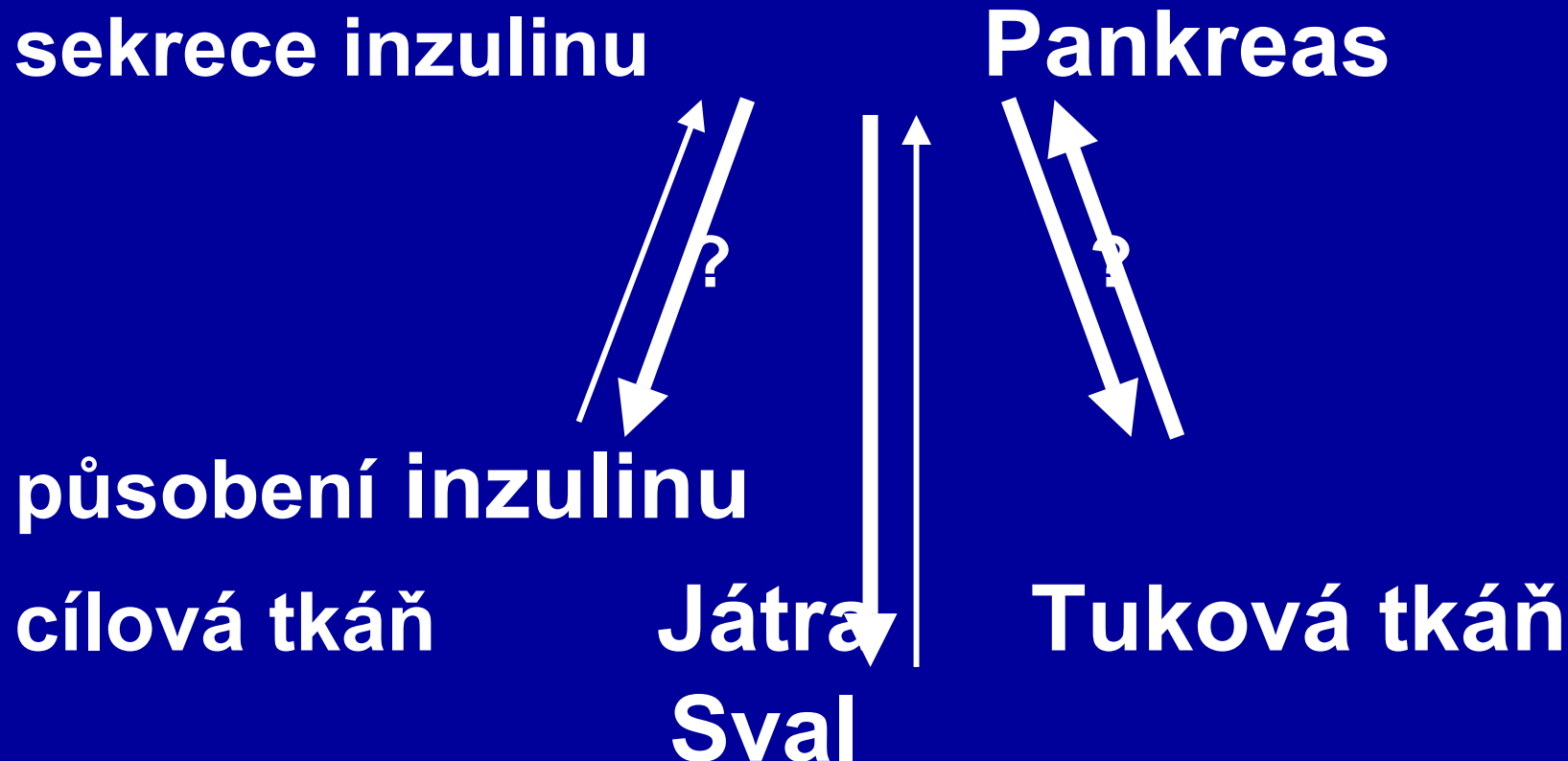
Sekrece inzulinu



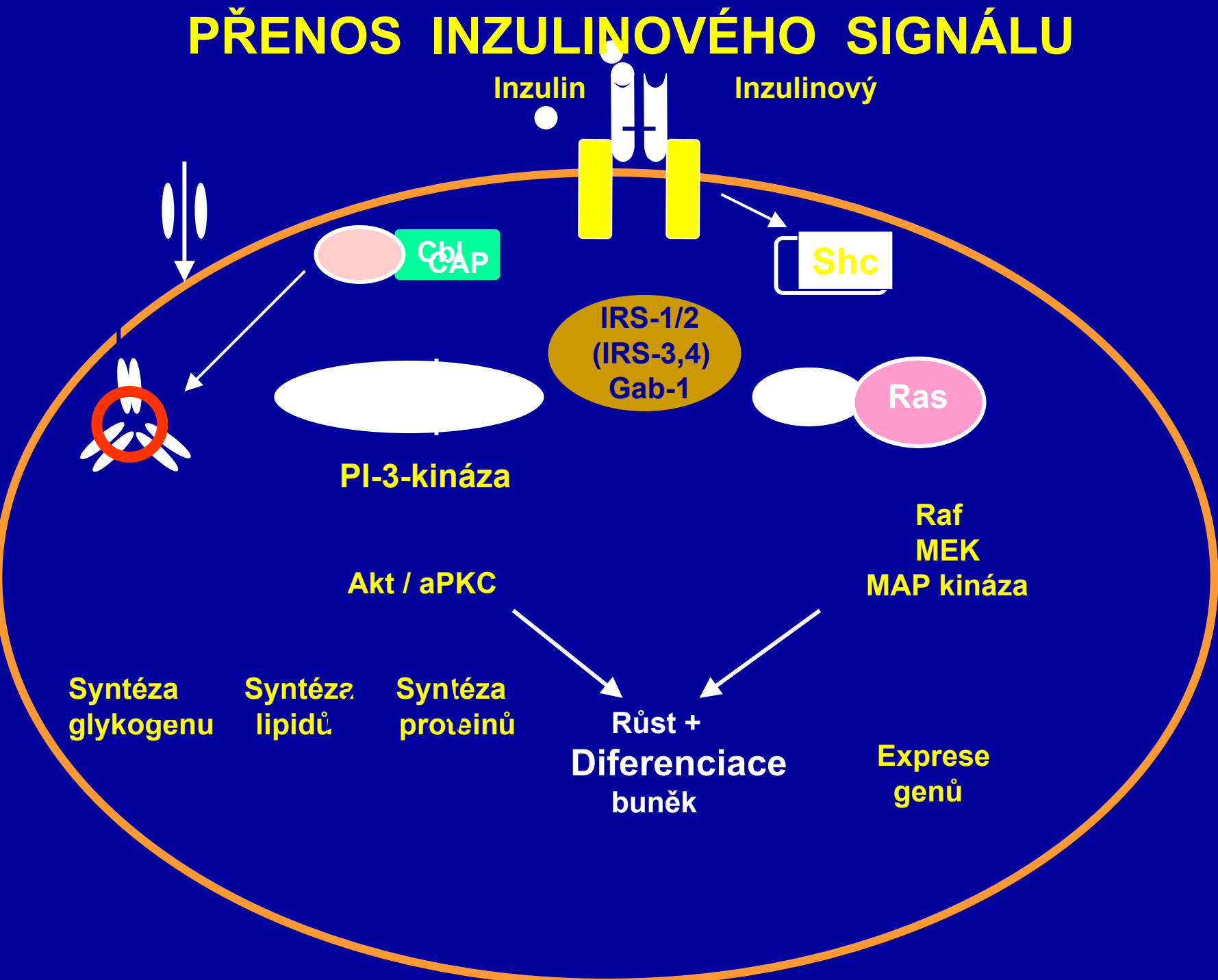
Sekrece inzulinu



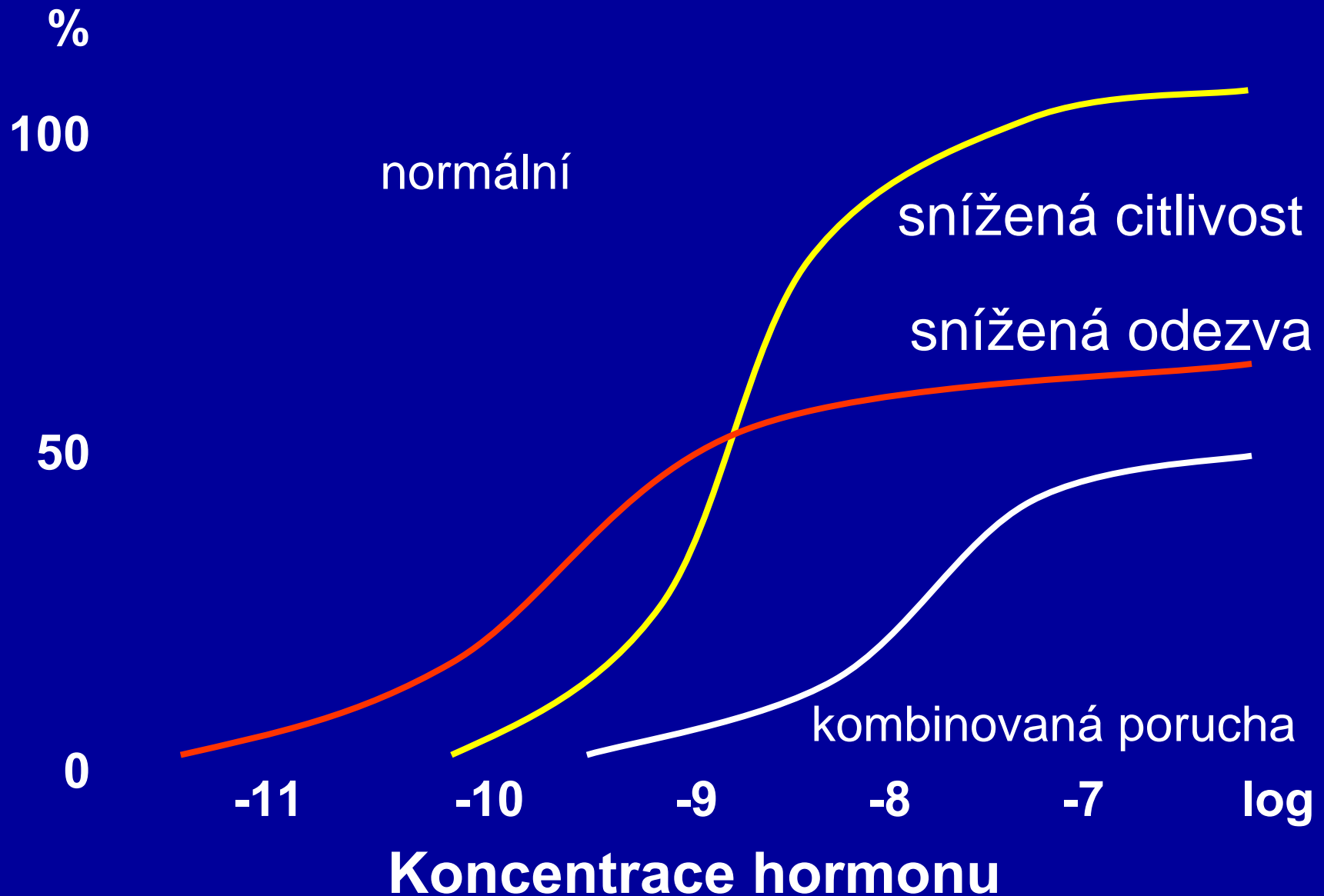
SEKRECE A PŮSOBENÍ INZULINU



PŘENOS INZULINOVÉHO SIGNÁLU



Závislost odpovědi na dávce hormonu



FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DIABETU 2.TYPU

A) Základní léčba

a) uvolňovače inzulínu

stimulátory SU receptoru
GLP-1 (mnohotný efekt)

b) inzulínové senzitizery thiazolidindiony

c)

metformin
GLP-1
amylin

d)

e) inhibitory alfa-glukozidázy

inzulín

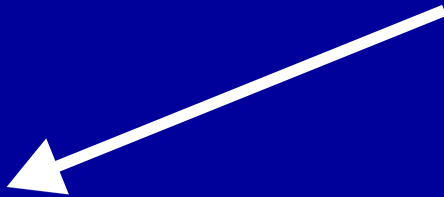
B) Podpůrná léčba

a) léčba obezity

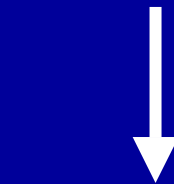
b) antioxidanty ?

UVOLŇOVAČE INZULINU

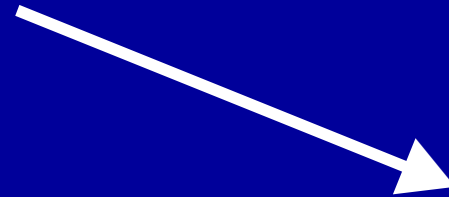
Receptor na B-buňce (SU)



Glibenclamid
Glipizid
Gliclazid

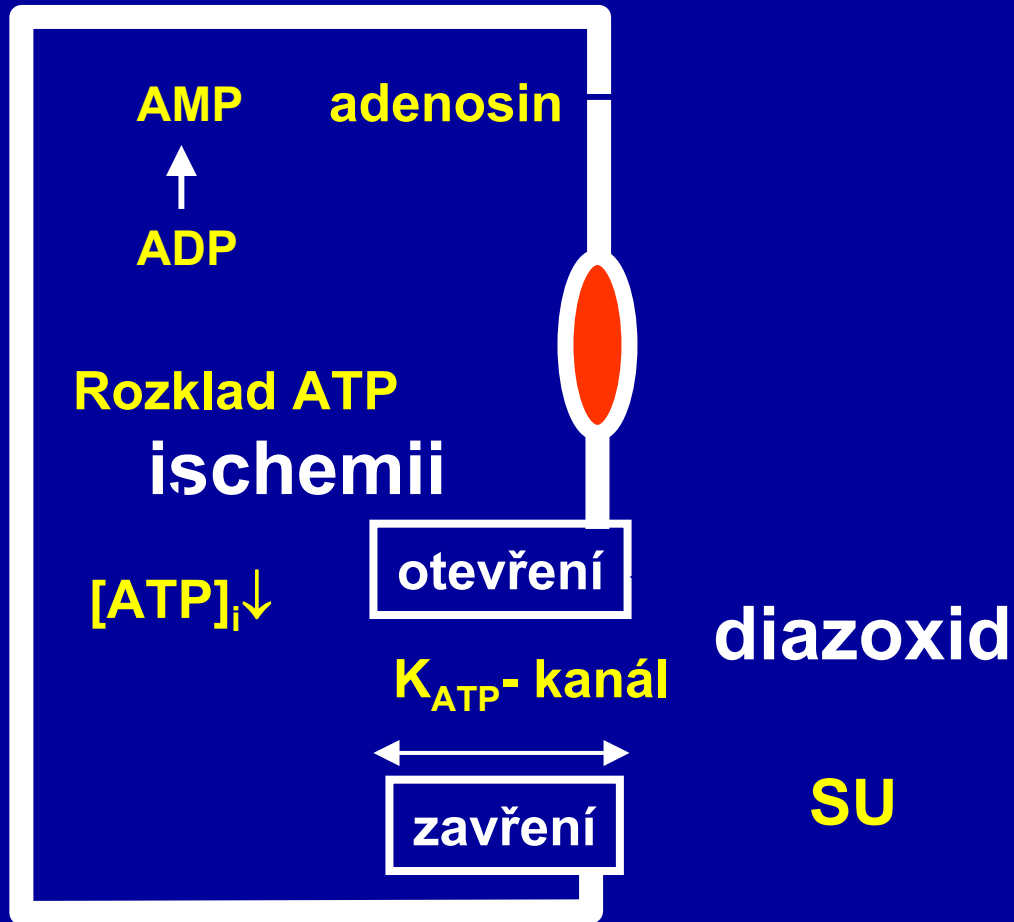


Glimepirid



Repaglinid
Nateglinid

HLADKÁ SVALOVÁ BUŇKA CÉVNÍ STĚNY



B-buňka



DERIVÁTY SULFONYLMOČOVINY

1. generace Tolbutamid, Chlorpropamid) nepoužívá se

2. generace

GLIBENKLAMID (Maninil, Glucobene)

dávkování: 5 – 15 mg/den tbl.

GLIPIZID (Minidiab)

GLIKLAZID (Diaprel, Diaprel MR)

dávkování: 80 – 240 mg/den tbl. (MR: 30-60 mg/den)

GLIQUIDON (Glurenorm)

dávkování: 30 – 120 mg/den tbl.

GLIMEPIRID (Amaryl)

dávkování: 2 – 4 mg/den tbl.

NESULFONYLUREOVÁ SEKRETAGOGA

METIGLINIDY (GLINIDY)

Repaglinid (Novonorm)

Nateglinid (Starlix)

Charakteristika:

rychlý nástup účinku



korekce prandiální glykémie

BIGUANIDY

Mechanismus účinku: periferní

- **vstřebávání glukózy střevem ()**
- **inhibice glukoneogeneze v játrech**
- **stimulace účinku inzulínu v cílových tkáních**
- **řada dalších (antioxidační, angioprotekční)**

Molekulární mechanismus je nejasný

BIGUANIDY – METFORMIN

fenformin a buformin se nepoužívá

Metformin: 500 , 850 a 1000 mg tbl.

dávkování: 500 - 2500 mg/den

Vedlejší účinky: gastrointestinální nesnášenlivost

INDIKACE: BMI nad 25 kg/m²

KONTRAINDIKACE:

selhání jater a ledvin, abusus alkoholu

kardiorespirační selhání

těhotenství, hladovění

CAVE: riziko laktátové acidózy

INZULINOVÉ SENZITIZÁTORY

thiazolidindiony

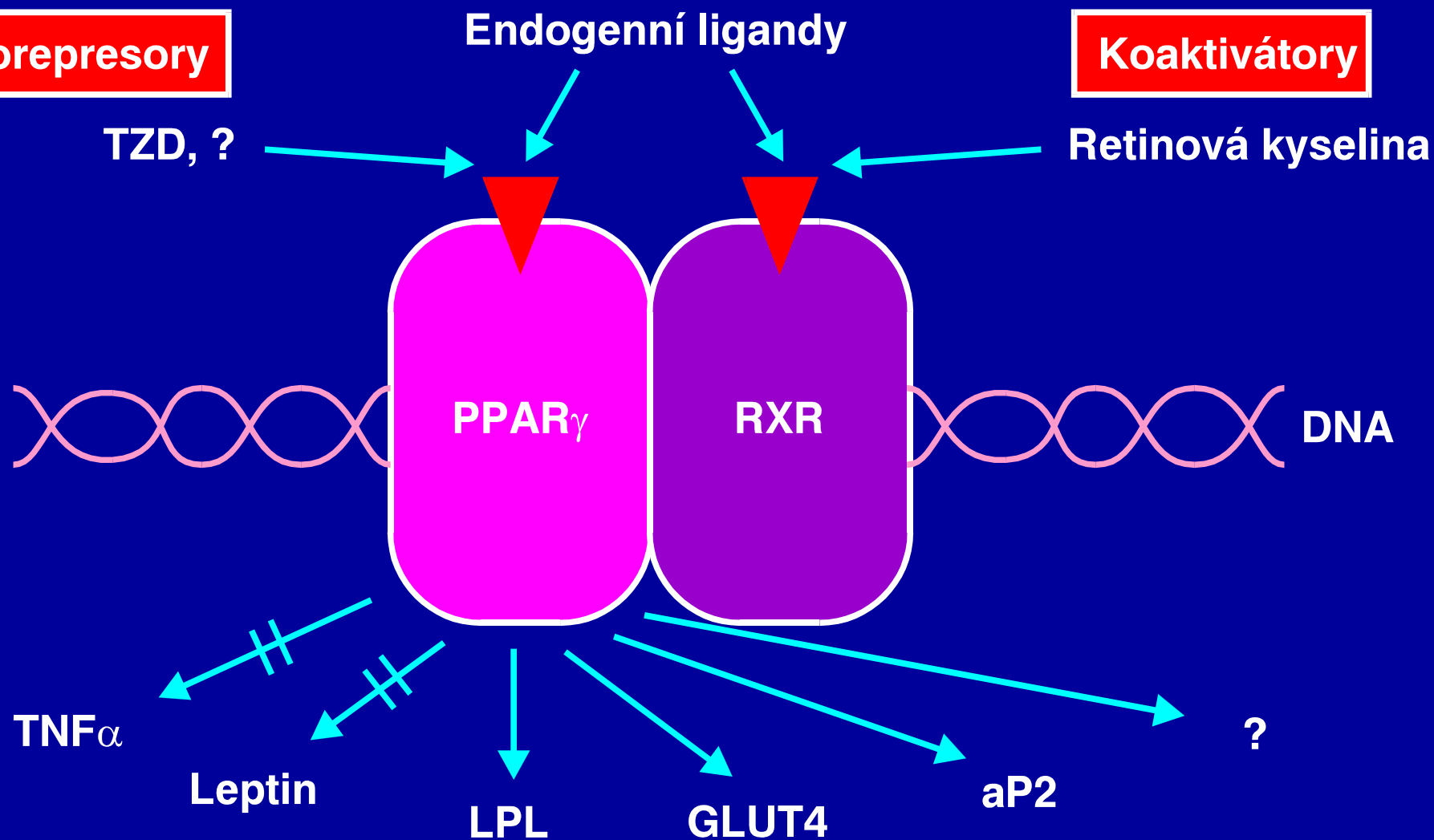
Mechanismus účinku:

**aktivace receptorů gama aktivovaných
peroxisomálními proliferátory (PPARgama)
(PPARalfa – aktivace fibráty)**



zvýšení inzulínové senzitivity

NUKLEÁRNÍ RECEPTORY A INZULÍNOVÁ REZISTENCE



podle B.M.Spiegelmann, Diabetes 47, 1998, s. 507-514

INZULINOVÉ SENZITIZÁTORY

Troglitazon vyřazen (hepatotoxicita)

Rosiglitazon (Avandia)

dávkování: 4 – 8 mg/den

Pioglitazon (Actos)

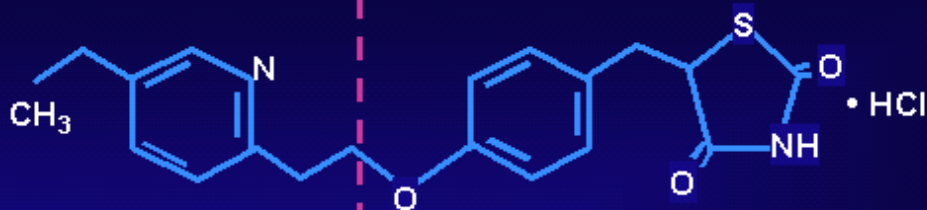
dávkování: 30 – 45 mg/den

Nežádoucí účinky: retence tekutin

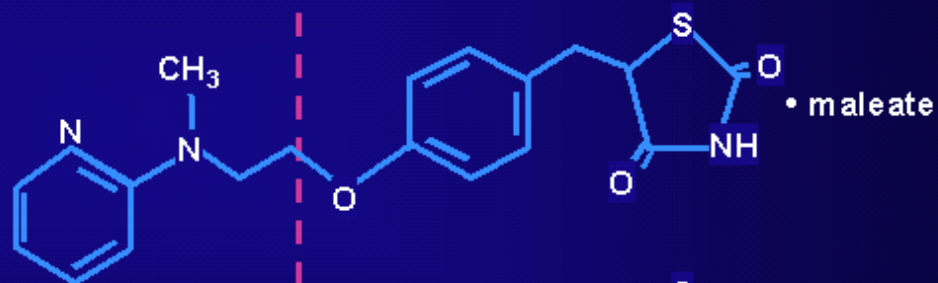
Struktura thiazolidindionů

Thiazolidine-2,4-dione

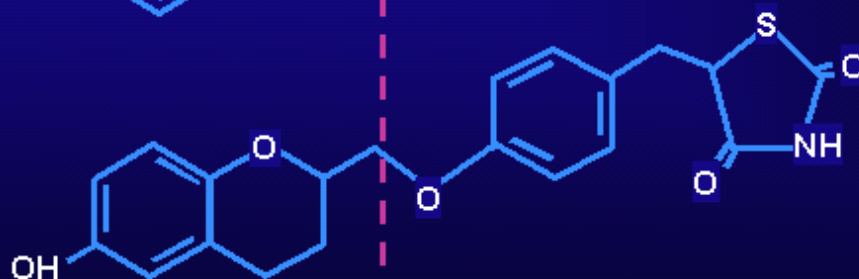
ACTOS® (pioglitazone HCl)



Avandia® (rosiglitazone maleate)

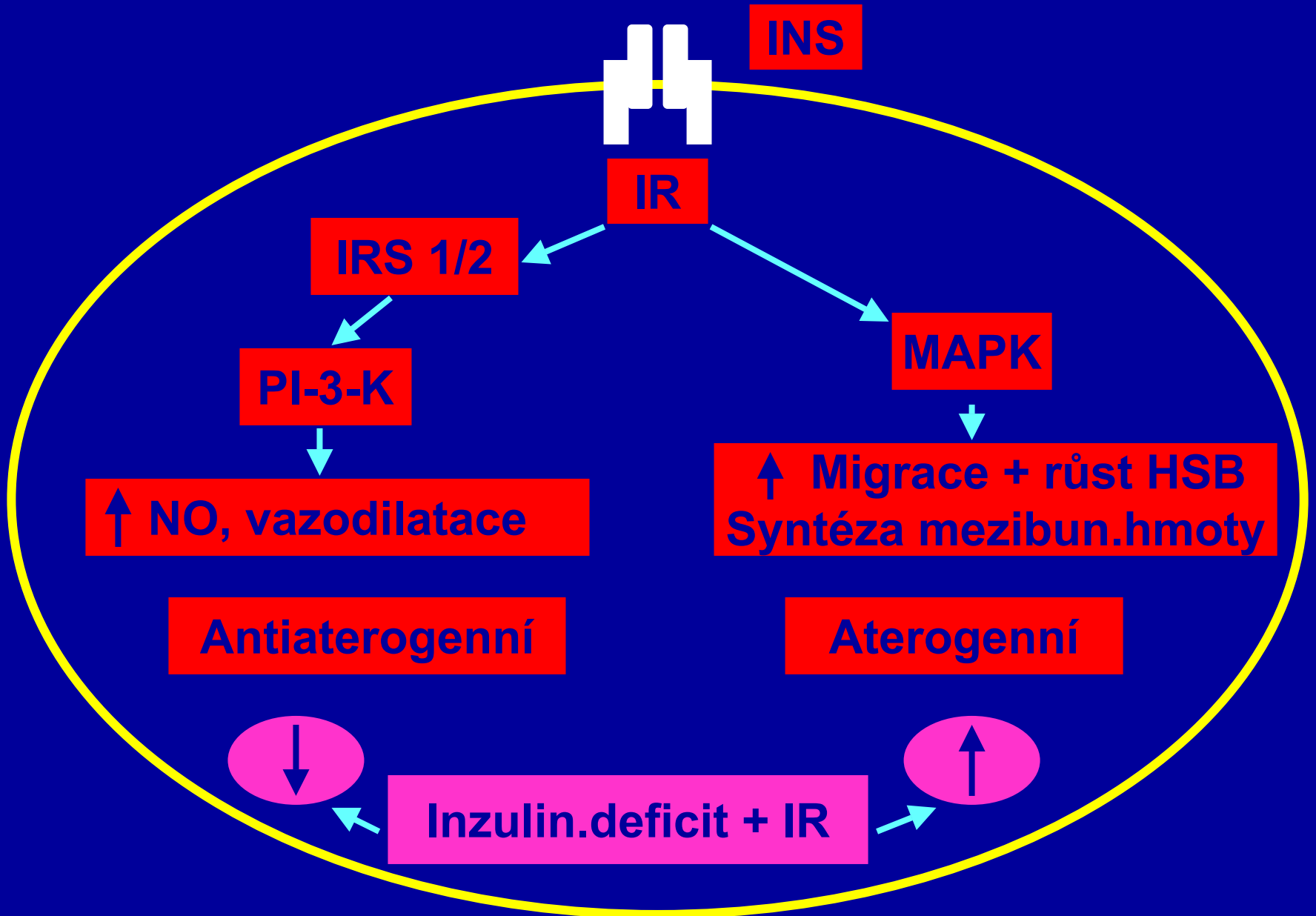


Rezulin® (troglitazone)*





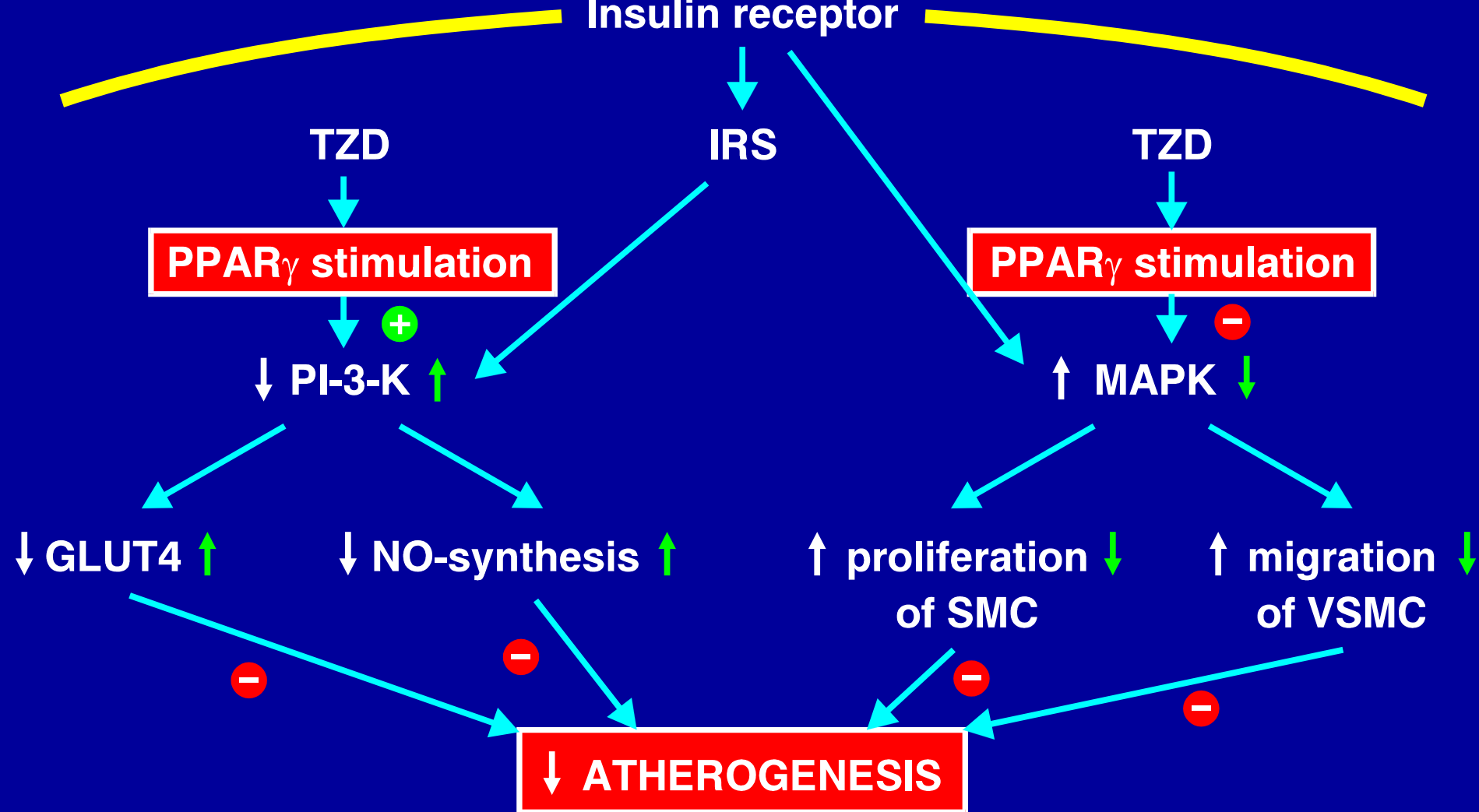
INZULINOVÝ SIGNÁL A CÉVNÍ STĚNA



ROLE OF PPAR γ IN ATHEROGENESIS

Diabetes + insulin resistance

Insulin receptor



INHIBITORY ALFA-GLUKOSIDÁZY

Mechanismus účinku **inhibice
štěpení oligosacharidů ve střevě**

Akarbóza (Glucobay)

dávkování: 100-200 mg/den

pseudotetrasacharid

Nežádoucí účinky: gastrointestinální

Účinek: vliv na postprandiální glykémii

Ovlivnění inkretinové regulace

INKRETINY

Intestinální insulin stimulující hormony

- **Glukagon-like peptid (GLP 1)**
 - Glukagonu podobný peptid
- **Glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP)**
 - Insulinotropní polypeptid závislý na glukose
- **Cholecystokinin**

Inkretiny vykonávají důležité fyziologické funkce

- Inkretiny jsou hormony vylučované endokrinními buňkami sliznice střevní v odpovědi na příjem stravy
- Inkretiny ovlivňují homeostázu glukózy prostřednictvím mnoha procesů, včetně
 - glukózo-dependentní sekrece inzulinu,
 - suprese postprandiální sekrece glukagonu a
 - zpomalováním evakuace žaludku
 - inhibice glukagonu
 - snížení triglyceridů ?
 - CNS receptory ?

Inkretiny vykonávají důležité fyziologické funkce

- Inkretiny byly objeveny na základě poznatku, že **perorálně** podaná glukóza vedla k výraznější stimulaci sekrece insulinu než stejné množství glukózy podané intravenózně.
- Tento dobře popsáný fenomén se nazývá „**inkretinový efekt**“
 - Inkretinový efekt odpovídá za ~60% množství inzulinu uvolněného po jídle

OVLIVNĚNÍ INKRETINOVÉ REGULACE

INKRETINY

Typ 2 diabetes

- Sekrece GIP - normální
- Sekrece GLP 1 - redukována

GLP-1

(glukagonu podobný peptid 1)

L-buňky tenkého střeva

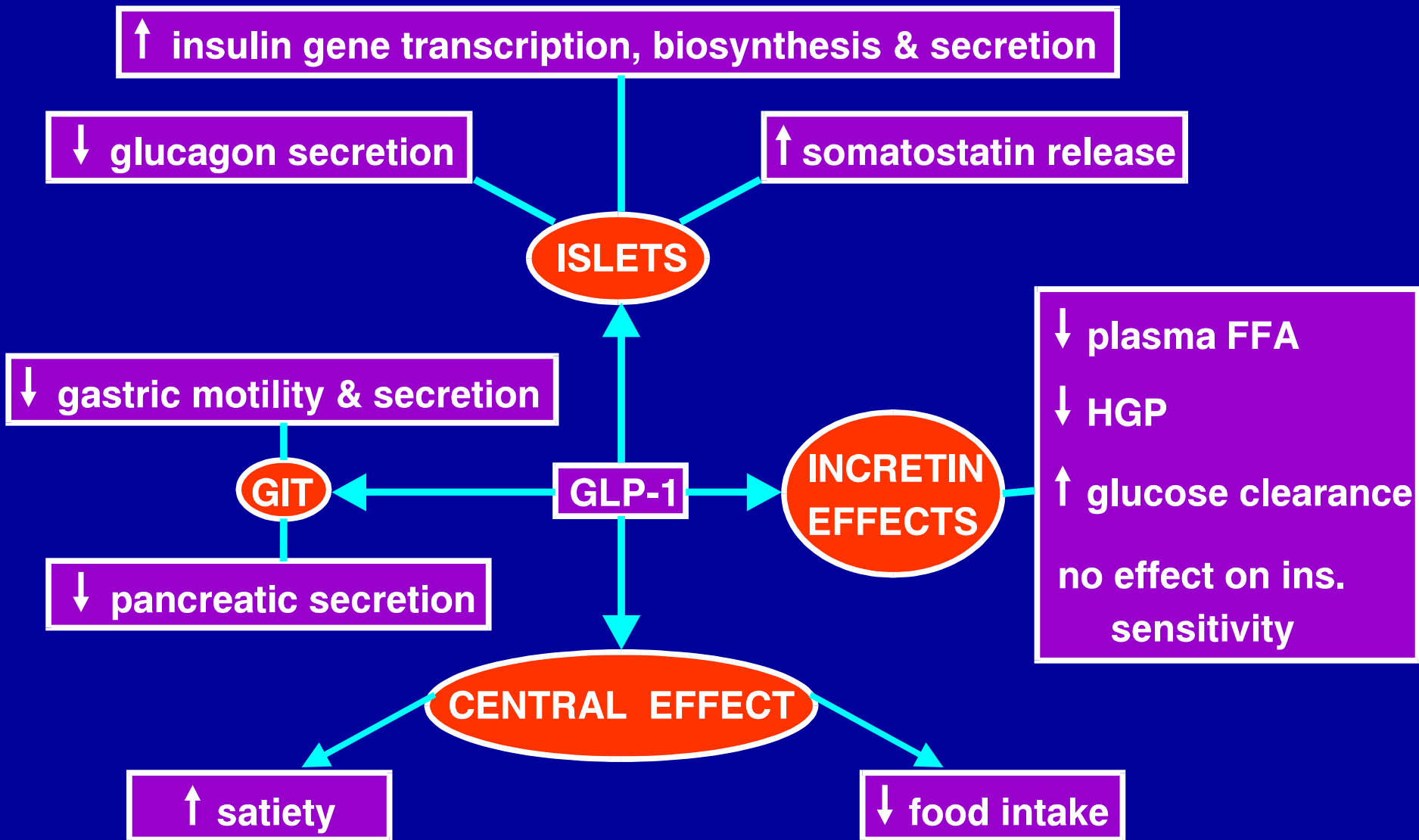
ÚLOHA GLP-1 V DIFERENCIACI BUNĚK PANKREATU

Transformace pankreatických duktálních
buněk (AR42J)

GLP-1: na endokrinní buňky pankreatu

Glukokortikoidy hepatocyty

FYZIOLOGIE GLP-1



LÉČBA DIABETU 2.TYPU GLP1

GLP 1: ideální fyziologické účinky

Intravenózní

Nevhodné pro chronickou léčbu
(krátký účinek)

Subkutánní

Rychlý metabolismus (DPP-IV)

PERSPEKTIVY

Inhibitor DPP-IV

Agonist GLP-1 receptor

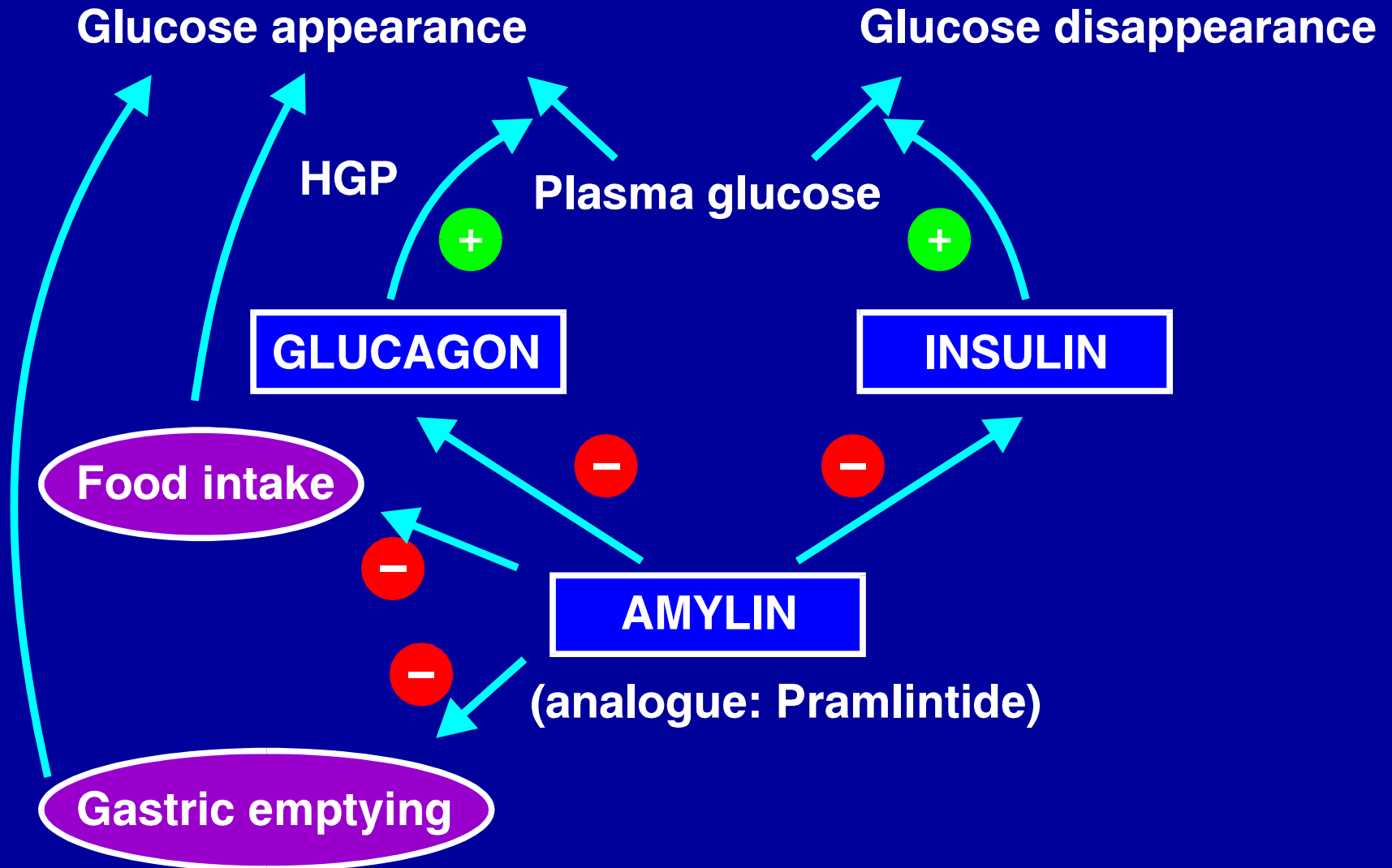
Současné strategie pro zlepšení terapeutického potenciálu GLP-1

- **Látky, které napodobují účinky GLP-1 (inkretin mimetika)**
 - DPP-IV–rezistentní deriváty GLP-1
 - příklad: GLP-1 analoga, GLP-1 vázaný na albumin
 - Nové peptidy, které napodobují některé glukoregulační účinky GLP-1
 - Exenatide
- **Látky, které prodlužují aktivitu endogenního GLP-1**
 - Inhibitory DPP-IV

Analogy inkretinů

- 1) Stimulace inkretinových receptorů - Exenatide (Byetta)
- 2) Zpomalení inaktivace Inkretinů - inaktivátory dipeptidyl peptidázy (DPP-IV)
 - Sitagliptin (Januvia Merck)
 - Vildagliptin (Galvus Novartis)
 - PSN 9301

TRIHORMONAL REGULATION



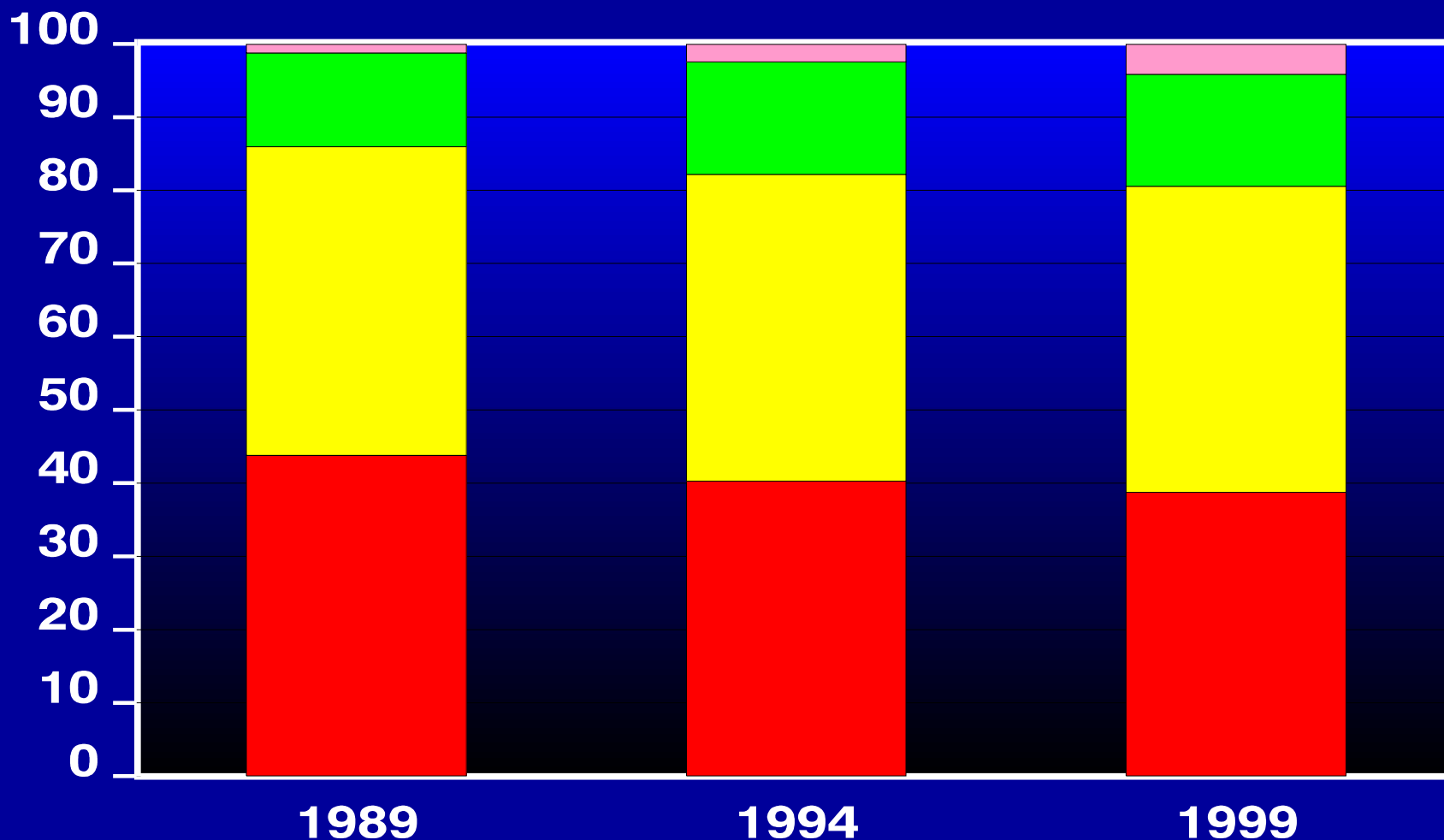
PRAVIDLO LÉČBY PAD

- 1) Vždy začít nejnižší dávkou a postupně zvyšovat do dosažení efektu**
- 2) Používat střední udržovací dávky**
- 3) Při nepostačujícím efektu volit kombinaci**

Kritéria kompenzace diabetu

	Kompenzace	
	výborná	špatná
Glykémie na lačno (mmol/l)	4,4-6,7	> 7,8
Glykémie po jídle (mmol/l)	4,4-8,9	> 10,0
HbA _{1c} (%)	< 6,5	> 8,5
Cholesterol (mmol/l)	< 5,2	> 6,5
HDL- cholesterol (mmol/l)	> 1,1	< 0,9
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7	> 2,2
BMI (kg/m ²) muži	< 25	> 27
ženy	< 24	> 26
Krevní tlak (mm Hg)	< 130/85	> 160/90
	Riziko cévních komplikací	
	nízké	vysoké
	<i>European Politycy Group 1993</i>	

VÝVOJ LÉČBY DIABETIKŮ V ČR



dieta



PAD



inzulín



kombinace

Komplexní léčba diabetu 2. Typu s cévními komplikacemi



PERSPEKTIVY LÉČBY DIABETU

TRANSPLANTACE

1. pankreatu

- úspěšná



obnova
homeostázy

nevýhoda: nelze aplikovat v širokém
měřítku

2. izolovaných ostrůvků – první zkušenosti

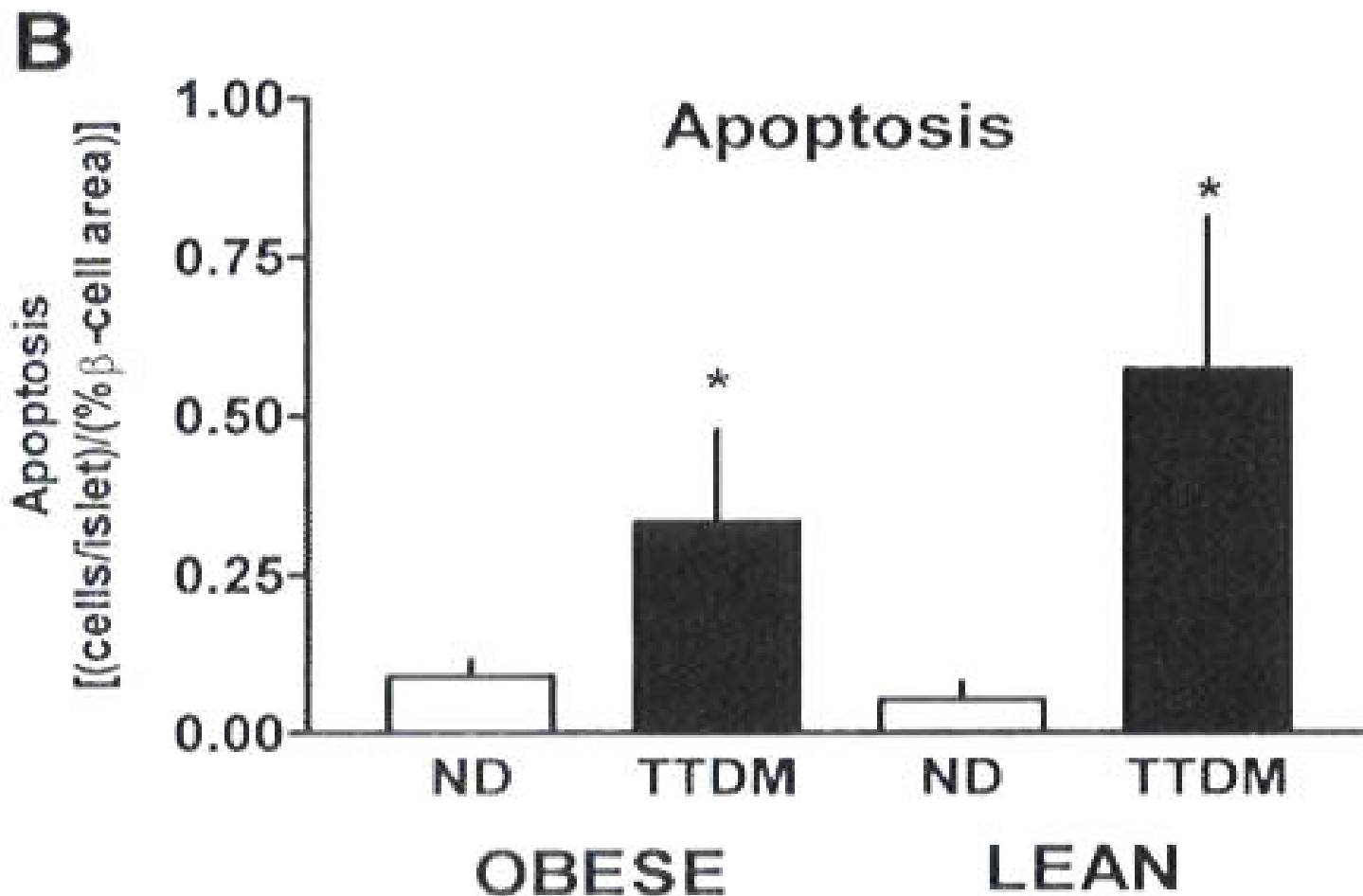
β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with Type 2 diabetes

A.E.Butler et al.: Diabetes 52, 2003, 102-110

Množství B-buněk je při DM 2.typu sníženo v důsledku vystupňované apoptózy, kdežto tvorba a replikace B-buněk je normální.

Cíl léčby: Zabránit či omezit rozvoj apoptózy

Apoptóza u nediabetiků (ND) a diabetiků (TTDM)



MOŽNOSTI

1. zdokonalit substituci inzulinem
2. dořešit problémy s transplantací ostrůvků
3. využít existujících buněk slinivky

Diferenciační znaky B-buňky

Přítomnost:

1. insulinového senzoru (glucokináza)
2. glukózový transportér GLUT 2
3. proinsulinkonvertáza (PCI/3)

REGENERACE B - BUŇKY

- 1. replikace (z B-buněk)**
- 2. transdiferenciace (z acinárních buněk)**
- 3. neogeneze (z duktálních buněk)**

Patofyziologie redukce množství beta buněk

Autoimunita
|
Ztráta beta buněk
DM 1.typu

Ztráta beta buněk
+
inzulin. rezistence
DM 2.typu

Selhání regenerace
beta buněk

Transkripční faktory a neogeneze beta buněk

INGAP – Islet NeoGenesis-Associated
Protein – diferenciace
endokrinních buněk

PDX-1: homozygot -/- porucha vývoje
pankreatu v časném stadiu

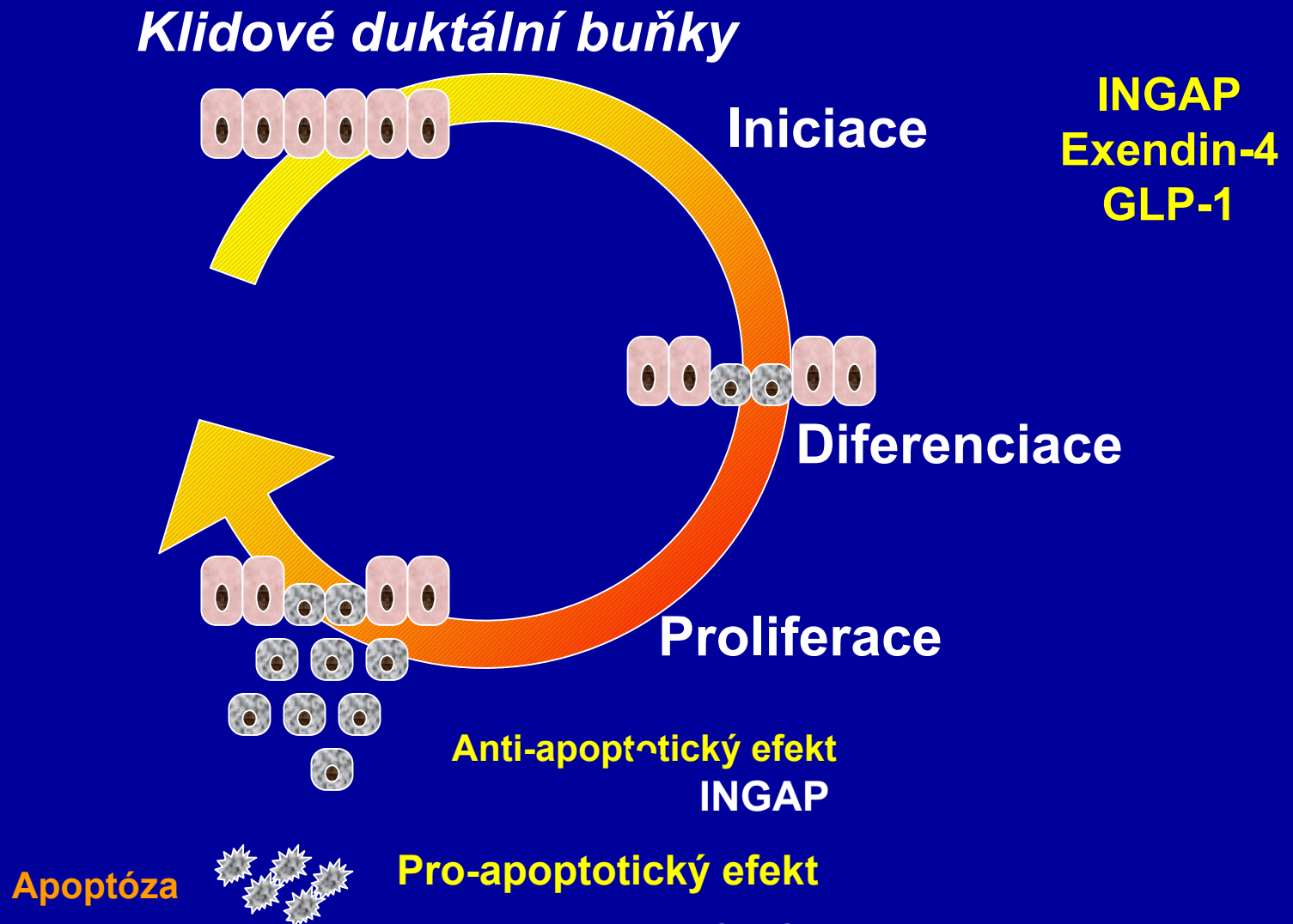
Beta2/NeuroD: homozygot -/- myš hyne na
ketoacidózu hned po porodu

Pax 4 / Pax 6

Nkx 2.2: chybění – desorganizace ostrůvků

Neurogenin 3

Neogeneze ostrůvkových buněk



INGAP

Islet Neogenesis-Associated Protein

Struktura: 175 aminokyselin, 17 kD,
sekreční protein

Funkce: diferenciační faktor, stimuluje
receptory pankreat. duktálních buněk



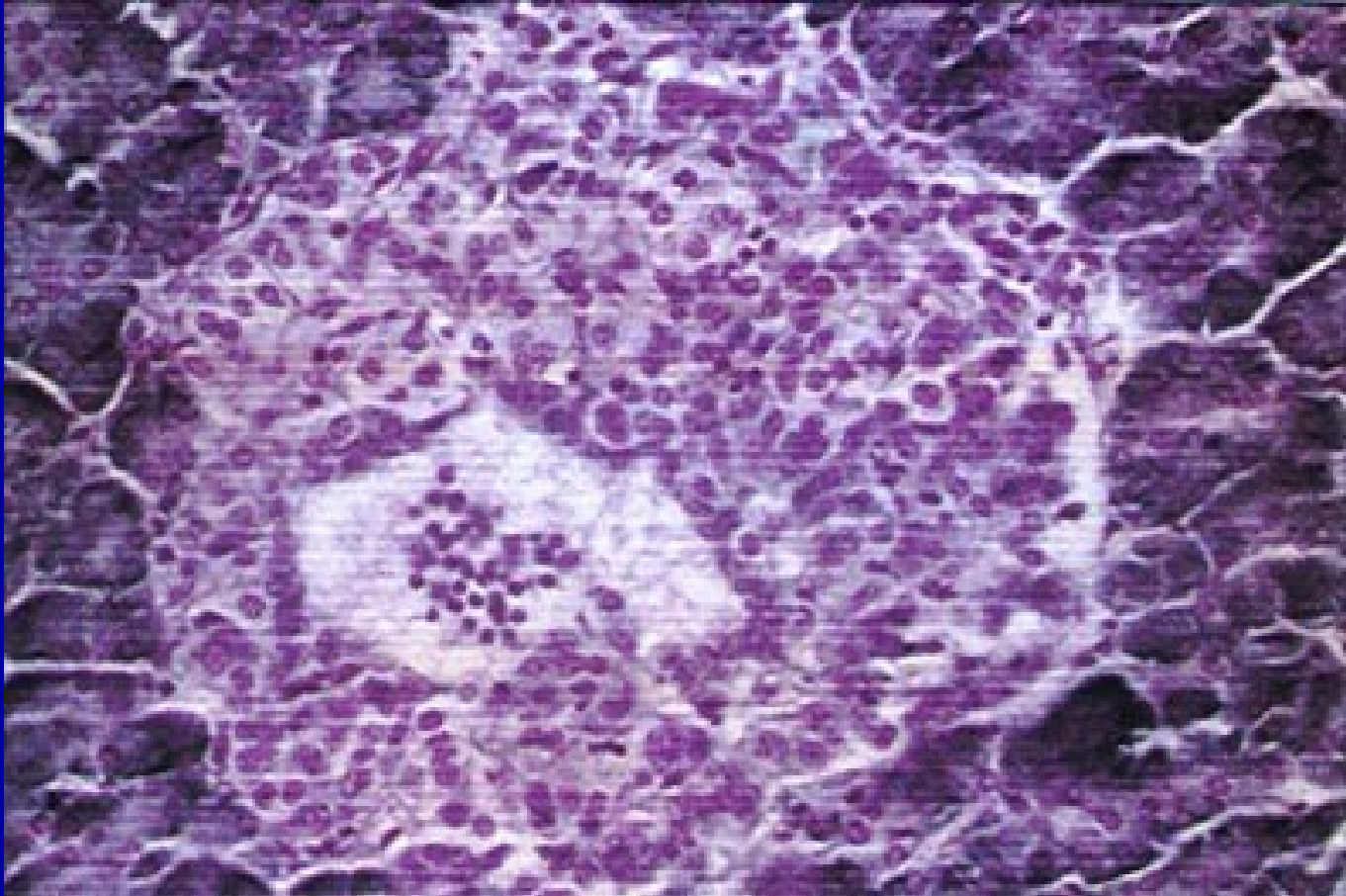
regenerace ostrůvkových buněk

PERSPEKTIVA NEOGENEZE OSTRŮVKŮ

**DM 1: v kombinaci s vhodnou
imunosupresí**

**DM 2: v kombinaci s redukcí
inzulinové rezistence
(thiazolidindiony ?)**

Regenerace ostrůvku



BUDOUCNOST

**Transformace buněk do plně
funkčních ostrůvků**