

# Farmakologické možnosti ovlivnění diabetu

## Terapie diabetu mellitu 1. typu

Terapie se u jednotlivých typů diabetu do značné míry liší. Zatímco u diabetu 1. typu jsme odkázáni na inzulinoterapii, u diabetiků 2. typu se používá v závislosti na stupni inzulinorezistence dieta, perorální antidiabetika a až u komplikovaného diabetu saháme k inzulinoterapii. Základním kamenem léčby diabetu mellitu 1. typu je substituce inzulínu, která musí být doplňována dietními a režimovými opatřeními.

Je nezbytná spolupráce mezi lékařem a pacientem, neboť je pacientovi sestaven individuální léčebný plán, který se skládá z:

- dietního režimu s podrobnými instrukcemi;
- změny životního stylu;
- edukace;
- psychosociální péče;
- farmakologické léčby diabetu a přidružených nemocí;
- pravidelných kontrol.<sup>[1]</sup>

Inzulinoterapii zahajujeme ambulantně nebo během hospitalizace. Vždy aplikujeme ze začátku nižší dávky, abychom předešli hypoglykémii, protože ještě přetrvává endogenní sekrece inzulínu. Nabíráme **velký glykemický profil**, který se skládá z: glykémie vždy před jídlem a po jídle, ve 22 hodin a ve 3 hodiny v noci. Na základě pravidelných glykemických profilů dávkování upravujeme, abychom nastavili optimální kompenzaci.

Inzulíny se po aplikaci nevážou v cévním řečišti na plasmatické bílkoviny, proto rychle opouští cirkulaci a vážou se na inzulinoreceptory. Exogenní inzulín je více než z 60 % degradován v ledvinách, zbytek degradace je realizován v játrech (na rozdíl od endogenního inzulínu, který je degradován z větší části v játrech). Pouze malá část podaného inzulínu je vyloučena močí v nezměněné podobě.

### Typy inzulínů podle původu

**Zvířecí inzulíny** jsou používány nejdéle, dříve izolované z hovězích nebo vepřových pankreatů, dnes monokomponentní a vysoce čištěné. Hovězí inzulín se liší třemi, vepřový jednou aminokyselinou od lidského inzulínu. Kvůli riziku BSE se hovězí inzulíny už nepoužívají.

Rekombinantními technologiemi přenosu DNA do *Escherichia coli* byl připraven **humánní inzulín**. Oproti zvířecím inzulínům je lidský inzulín polárnější, má rychlejší vstřebávání z místa podání a kratší působení. Podáváním lidského inzulínu sice lépe zkopírujeme fyziologickou funkci tohoto hormonu, ale zakryjeme některé varovné příznaky hypoglykémie, které jsou jinak přítomny při podávání zvířecích inzulínů.

Používají se také **analogy inzulínu**, což jsou biosyntetika lišící se pořadím aminokyselin a farmakokinetikou.

### Typy inzulínu podle délky účinku

Pro nejlepší kompenzaci diabetu byly vyvinuty inzulíny s různou délkou působení.

#### Krátkodobě působící inzulíny

Krátkodobě inzulíny jsou vyráběny pro zvládnutí akutních situací hyperglykémie i pro intenzifikovanou inzulinoterapii jako čiré ve vodě rozpustné roztoky komplexů krystalického inzulínu se zinkem o neutrálním pH. Pro akutní zásah v případě hyperglykemického ketoacidotického komatu a během anestezie či jiných extrémních zátěží u diabetiků může být podán i intravenózně, což má prakticky okamžitý efekt. V rámci intenzifikované inzulinoterapie je pak podáván subkutánně, kdy účinkuje do 15–30 minut, vrchol účinku nastupuje za 1–3 hodiny a trvá 4–6 hodin. Mezi krátkodobě působící inzulíny patří:

- **Insulín lispro** – jeho výhodou je menší sklon k tvorbě hexamerů a dimerů, což usnadňuje vstřebávání a zrychluje nástup účinku. Může se proto aplikovat těsně před jídlem a díky jejich krátkému účinku se snižuje riziko hypoglykemií.
- **Insulín aspart** – má podobné vlastnosti jako insulín lispro.

#### Středně dlouho působící inzulíny

Jsou to zkalené suspenze (směsi krystalického a nekrystalického inzulínu), které jsou určeny pouze pro subkutánní podání.

- **Amorfní inzulín**: směs vepřového nebo humánního inzulínu s částicemi 2 µm o době trvání účinku 8–12 hodin
- **Suspenze zink-inzulínu**: 30 % amorfního inzulínu a 70 % krystalického inzulínu, účinek trvá různě (od 7 do 24 hodin).
- **Isophan inzulín** (NPH inzulín nebo protamin-zink-insulin): protamin je směs peptidů izolovaných ze spermií od pstruha říčního. Poměr molekul protaminu ku inzulínu je cca 1:6.
- **Stabilizované směsi inzulínů** jsou směsi krátkodobě působícího inzulínu a isophan inzulínu. Výhodou je rychlý nástup a prodloužený účinek.

#### Dlouhodobě působící inzulíny

Tyto inzulíny se pomalu vstřebávají, neboť obsahují velké krystaly zink-inzulínu, a tak jejich účinek nastupuje pomalu, ale také dlouho trvá (26–28 hodin). Aplikují se subkutánně, výjimečně intramuskulárně. Používá se např. **inzulín glargin**, který má trvání účinku až 36 hodin, a nesmí se, pro velké krystaly, mísit s jinými inzulíny v jedné stříkačce.

## Režimy

### Konvenční režimy

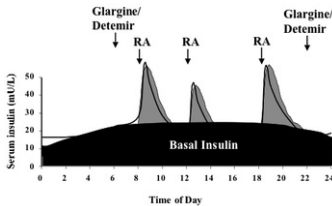
Pokud je stále zachován určitý stupeň endogenní sekrece inzulínu, používají se tato schémata:

- **Dvoudávkový režim**: rychlý a středně působící inzulín ve dvou denních dávkách, z toho 2/3 celkové denní dávky ráno a 1/3 večer.
- **Trojdávkový režim**:
  - ráno: rychlý inzulín + středně rychlý inzulín,
  - před večeří: rychlý inzulín,
  - před spaním: středně rychlý inzulín.

### Intenzifikované režimy

U pacientů s DM 1. typu se snažíme o to, aby exogenní dodávka inzulínu co nejlépe kopírovala sekreci inzulínu z pankreatu zdravých lidí. Tato schémata se používají i u DM 2. typu s komplikovaným průběhem.

- **Schéma k krátce působícího inzulínu** v nejméně čtyřech denních dávkách.
- **Schéma bazál-bolus**: krátce působící inzulín před hlavními jídly a dlouze působící inzulín v jedné nebo dvou denních dávkách.

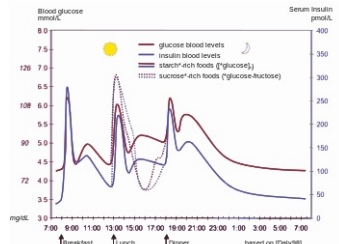


- **Schéma krátce působícího inzulínu** v nejméně čtyřech denních dávkách.
- **Inzulínová pumpa**: kontinuální podkožní infúze rychle působícího inzulínu.

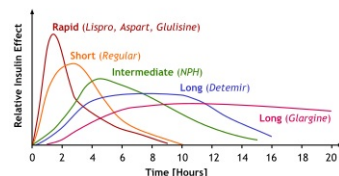
### Způsoby podávání inzulínu

Inzulín se podává jako injekční roztok, nejčastěji subkutánně (rychlý inzulín lze podat i intravenózně). Jelikož je inzulinoterapie trvalá, je nutné pacienty přesně instruovat a techniku aplikace je naučit, aby byl jejich diabetes plně kompenzován. K aplikaci inzulínu se používá:

- Inzulínová stříkačka (tzv. inzulínka),
- Inzulínové pero,
- Inzulínová pumpa.



Jak funguje fyziologická odpověď inzulínu na zvýšenou hladinu cukru po jídle, přes den a v noci



Srovnání délky účinku jednotlivých inzulínů



## Terapie diabetu mellitu 2. typu

[Podrobnější informace naleznete na stránce Diabetes mellitus 2. typu \(endokrinologie\).](#)

### Nefarmakologická terapie

- dieta
- fyzická aktivita
- bariatrická léčba

### Perorální antidiabetika

**Perorální antidiabetika** (PAD) jsou léčiva používaná v terapii diabetes mellitus. Mechanismus jejich účinku je závislý na produkci endogenního inzulínu, a proto je **nelze použít u pacientů s diabetem 1. typu**.

Podle místa působení lze PAD rozdělit do 4 skupin:

- **inzulinové senzitivizátory** – zvyšují citlivost buněk k inzulínu (biguanidy , thiazolidindiony ;
- **inzulinová sekretagoga** – zvyšují výdej inzulínu z  $\beta$ -buněk pankreatu (deriváty sulfonylurey , glinidy);
- **inhibitory střevních glukosidáz** – snižují vstřebávání glukózy ze střeva – inhibitory alfa-glukosidáz ;
- **inhibitory zpětného vstřebávání glukózy v proximálním tubulu** – zvyšují glykosurii (glifloziny).

### Inzulinové senzitivizátory

Zvyšují citlivost buněk k inzulínu. Nevývolávají hypoglykémii, a proto se označují jako „*euglykemizující léčiva*“.

#### Biguanidy

**Metformin** je dnes základním PAD. Je dobře tolerován, lze jej s výhodou kombinovat s ostatními antidiabetiky. Snižuje kardiovaskulární mortalitu nezávisle na kompenzaci diabetu a má pozitivní pozdní důsledky léčby (lze zahájit léčbu již v období prediabetu). Nezpůsobuje nárůst tělesné hmotnosti (na rozdíl od sekretagog a thiazolidindionů), je tedy výhodný i pro obézní pacienty.<sup>[2]</sup> Je to levné léčivo bez preskripčního omezení.

#### Mechanismus účinku

Zvyšují senzitivitu tkání (zejména jater a kosterního svalstva) k inzulínu a snižují glykémii:

- podporou utilizace glukózy v kosterních svaích a v tukové tkáni (stimulací glykolýzy),
- útlumem glukoneogeneze v játrech,
- snížením resorpce glukózy ze střeva.

#### Nežádoucí účinky

Podporují glykolýzu, a tím i tvorbu laktátu. Závažnou komplikací tedy může být **laktátová acidóza**. K té jsou predisponováni jedinci se selhávajícími ledvinami, kardiopulmonální insuficiencí, jaterní insuficiencí (alkoholici). V těchto případech jsou biguanidy kontraindikovány. Na počátku léčby se mohou objevit **gastrointestinální obtíže**. Intravenózní podání jodové kontrastní látky může vést k **selhání ledvin**. To může vyvolat akumulaci a zvýšit riziko laktátové acidózy. Užívání biguanidů musí být proto 48 hodin před vyšetřením přerušeno. Také se vysazují před chirurgickým zákrokem.<sup>[3]</sup> Nejsou doporučeny pro léčbu diabetu v průběhu těhotenství. Pro udržení hladiny krevního cukru se má použít inzulín, aby se minimalizovalo riziko malformace plodu.

#### Thiazolidindiony

#### Mechanismus účinku

Mají podobné účinky jako biguanidy. Přes jaderný receptor PPAR- $\gamma$  aktivují transkripci genů odpovídajících za metabolismus sacharidů a tuků.

#### Nežádoucí účinky

Způsobují mírnou retenci tekutin (proto se někdy přidávají diuretika), nepodávají se proto u pacientů se srdečním selháním, edémových stavů, v těhotenství. Pioglitazon je kontraindikován při hematarii nejasného původu. Vyžadují pravidelnou kontrolu jaterních testů. Často je nárůst hmotnosti (retence tekutin, nárůst tukové tkáně). Před nasazením je také vhodné oční vyšetření, z důvodu rizika zhoršení diabetického makulárního edému.

Dnes se užívá pouze jeden preparát **pioglitazon** (rosiglitazon nemá příznivý vliv na kardiovaskulární mortalitu a v současné době je stažen z trhu<sup>[4]</sup>), dobře se snáší, je vhodný při kontraindikaci metforminu.

### Inzulinová sekretagoga

Zvyšují výdej inzulínu z  $\beta$ -buněk pankreatu. Jsou riziková z hlediska možného navození **hypoglykémie** a způsobují **nárůst tělesné hmotnosti**.

#### Deriváty sulfonylurey

#### Mechanismus účinku

Zvýšeného uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk pankreatu je docíleno bloádou ATP-senzitivních  $K^+$  kanálů v membráně. Tím se sníží proud draslíku z buňky, dojde k depolarizaci membrány a otevření  $Ca^{2+}$  kanálů. Vnikající ionty  $Ca^{2+}$  způsobí vyplenění inzulínu.

#### Nežádoucí účinky

Nejzávažnější komplikací může být hypoglykémie, a to zejména u déle působících látek. Tato skupina léků také zvyšuje chuť k jídlu, léčba proto bývá spojena s nárůstem tělesné hmotnosti.

V praxi se používají léčiva II. generace (**glipizid** ) a III. generace (**glimepirid** ). Nejčastěji v kombinované terapii s metforminem (především při nedostatečné kompenzaci DM II. typu monoterapií pomocí metforminu).

#### Glinidy

Novější léčiva rovněž **blokují ATP-senzitivní  $K^+$  kanál** v membránách  $\beta$ -buněk. Působí rychle, takže jsou ideální k užívání s jídlem ke kompenzaci postprandiální hyperglykémie. Příkladem látek je **repaglinid** a **nateglinid** .

### Inhibitory střevních glukosidáz

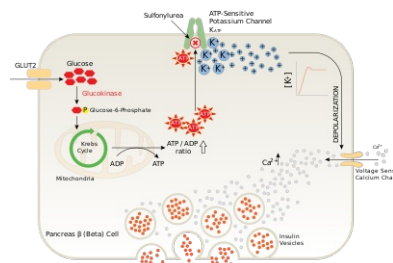
Využívají se k tlumení postprandiální hyperglykémie. Základní používanou látkou této skupiny je **akarboza** .

#### Mechanismus účinku

Inhibicí enzymů omezují a zpomalují vstřebávání sacharidů v tenkém střevě. Zablockovaný enzym je nerozštěpí, a tudíž nemohou být resorbovány (vstřebávání monosacharidů zůstává nezměněno).

#### Nežádoucí účinky

Plynatost, průjem a bolesti břicha, které jsou vyvolány působením mikrobiální střevní flóry na nenatrávené složené sacharidy.



Mechanismus účinku sulfonylurey

Pokud by u pacienta vznikla působením jiných léků hypoglykémie, nelze ji perorálně léčit sacharózou, ale výhradně glukózou.

## Glifloziny

**Mechanismus účinku** Inhibují transportér SGLT-2 v proximálním tubulu nefronu, čímž blokují zpětné vstřebávání glukózy a zvyšují glykosurii. Dochází tedy k posunu ledvinného prahu pro glukózu a snížení glykémie. Zvýšené ztráty glukózy vedou k úbytku energie a snížení hmotnosti pacienta. Zároveň snižují glykovaný hemoglobin, urikémii, mírně zvyšují HDL cholesterol a vlivem osmotické diurézy dochází k mírnému poklesu krevního tlaku.

**Nežádoucí účinky** Zvýšení četnosti infekcí urogenitálního traktu. Nejčastěji to jsou mykotické infekce u žen. Kvůli zvýšené diuréze je na místě opatrnost u pacientů s rizikem hypotenze nebo objemovou deplecí.



Riziko hypoglykémie je při léčbě glifloziny minimální.

V ČR jsou dostupné **dapagliflozin** , **kanagliflozin**  a **empagliflozin** .

## Inkretiny

Nově lze v léčbě diabetu 2. typu uplatnit látky modulující účinky inkretinů<sup>[5]</sup>. Jsou velice účinné, bezpečné, ale drahé. Zvyšují sekreci inzulinu, inhibují glukagon a působí pouze při hyperglykémii.

**Exenatid**  je syntetický analog GLP-1 (glucagon-like peptide 1), analog inkretinů. Aplikuje se s. c., nepatří tedy mezi PAD.

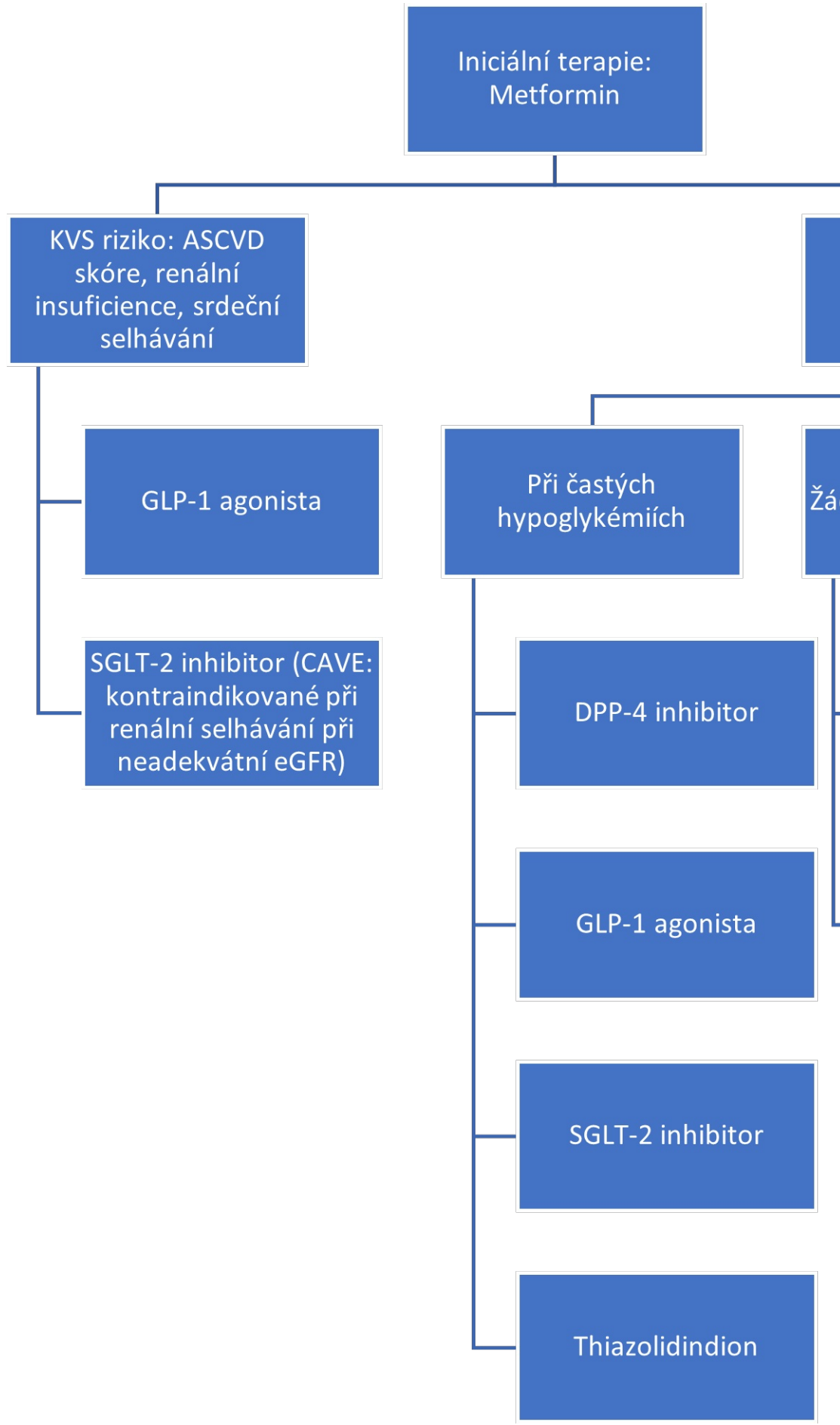
**Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4** (DPP-4) blokují enzym, který inaktivuje endogenní inkretiny. Jsou méně účinné než analogy inkretinů, ale jsou levnější a aplikovatelné perorálně. Příklad látky: **sitagliptin** , **linagliptin** .

## Porovnání terapeutických možností

Strategie léčby diabetu mellitu 2. typu perorálními antidiabetiky se odvíjí mimo jiné **podle komorbidit pacienta** – nejvíce se v potaz bere **kardiovaskulární riziko a renální insuficience**. Kardiovaskulární riziko lze posoudit pomocí ASCVD SCORE tabulky, dále se hodnotí přítomnost srdečního selhávání. Pakliže pacient tyto komorbidity nemá, volí se terapie podle dalších cílů individuálně, např. eliminace hypoglykemických epizod, úbytek na váze, příznivější cena. Shrnutí terapie je vypsáno v následujícím schématu.



Empagliflozin v kombinaci s metforminem k perorálnímu použití



Následující tabulka shrnuje jednotlivá PAD a jejich výhody a nevýhody.

Farmakum	Výhody	Nežádoucí účinky, kontraindikace
Metformin	iniciální terapie	gastrointestinální potíže, laktátová acidóza, KI při renální insuficienci
Sulfonylurea	potentní lék	přírůstek na váze, hypoglykémie
GLP-1 agonisté	snížení KVS rizika, snížení hmotnosti	gastrointestinální potíže, potřeba injekcí, vysoká cena
Thiazolidindiony	pioglitazon: úprava lipidového spektra, nižší KVS riziko	retence tekutin, přibírání na váze, riziko karcinomu močového měchýře (pioglitazon)
Glinid	potentní lék	přibýtek na váze, hypoglykémie, nutno brát 3x denně
SGLT-2 inhibitor	úbytek hmotnosti, snížení krevního tlaku, zlepšení kardiovaskulární a renální prognózy	vaginální kandidózy, infekce močových cest, riziko zlomenin, riziko amputací
DPP-4 inhibitor	váhově neutrální	vysoká cena
Alfa-glukosidáza inhibitor	váhově neutrální	časté gastrointestinální potíže, dávkování 3x denně

## Odkazy

### Související články

- Diabetes mellitus
- Diabetes mellitus 1. typu (endokrinologie)
- Diabetes mellitus 1. typu (biochemie)
- Diabetes mellitus 2. typu (endokrinologie)
- Diabetes mellitus 2. typu (biochemie)
- Inzulín

### Reference

- ČEŠKA, Richard, et al. *Interna*. 1. vydání. Praha : Triton, 2010. 855 s. s. 233. ISBN 978-80-7387-423-0.
- TREVOR, Anthony J. *Katzung & Trevor's pharmacology: examination & board review*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical, c2013. a LANGE medical book. ISBN 978-0-07-178923-3.
- SUCHOPÁR, Josef, VALENTOVÁ, Štěpánka, ed. *Remedia compendium*. 4. vyd. Praha: Panax, 2009. ISBN 978-80-902806-4-9.
- SCHEEN, A J. [Suspension of the commercialization of sibutramine and rosiglitazone in Europe]. *Rev Med Liege* [online]. 2010, vol. 65, no. 10, s. 574-9, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128363>>. ISSN 0370-629X.
- SANUSI, Himawan. The role of incretin on diabetes mellitus. *Acta Med Indones* [online]. 2009, vol. 41, no. 4, s. 205-12, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737753>>. ISSN 0125-9326.

### Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 0 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- ČEŠKA, Richard, et al. *Interna*. 1. vydání. Praha : Triton, 2010. 855 s. ISBN 978-80-7387-423-0.