



Prof. dr Ana Sabo

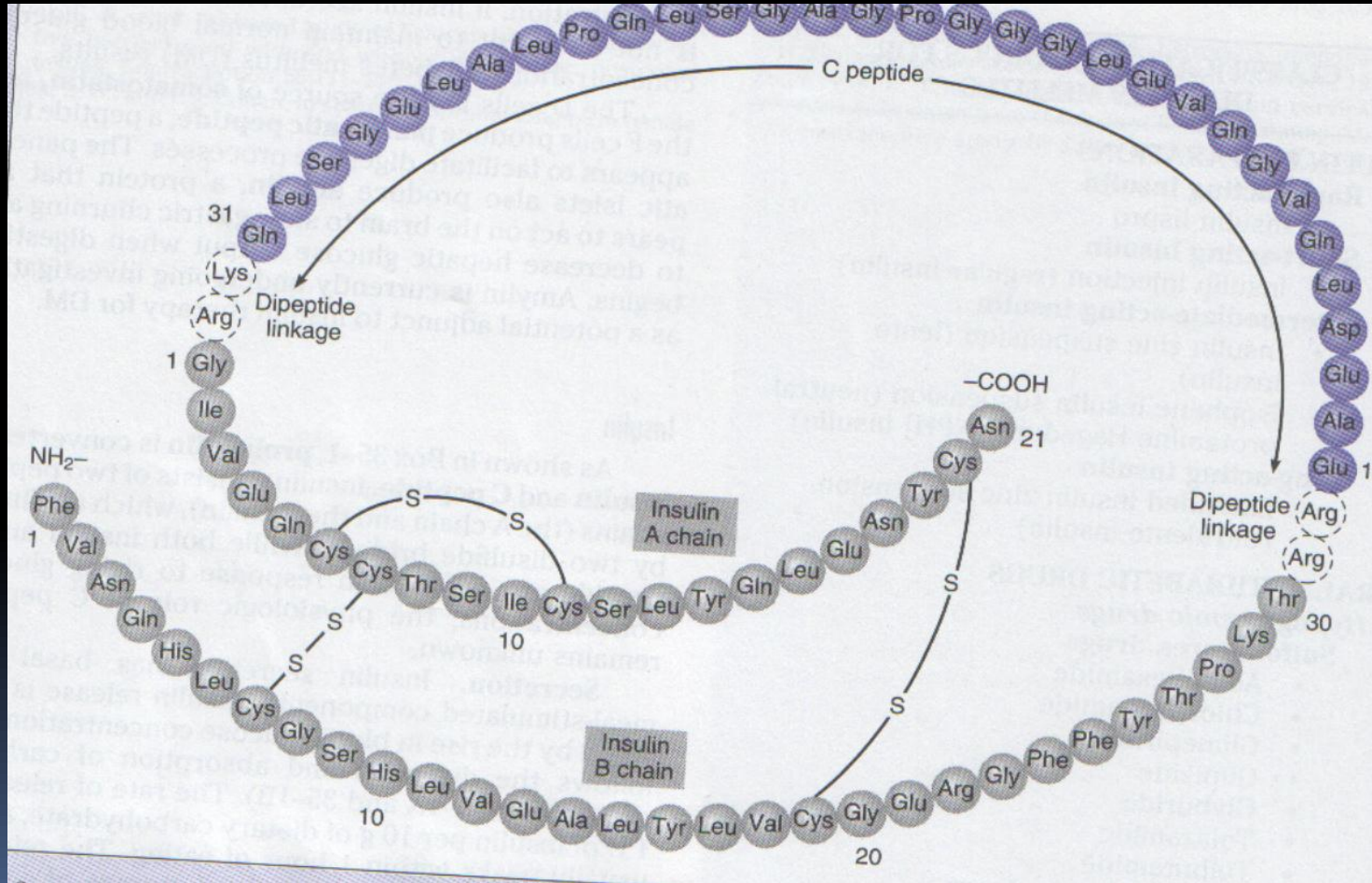
Prof. dr Aleksandar Rašković

LEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

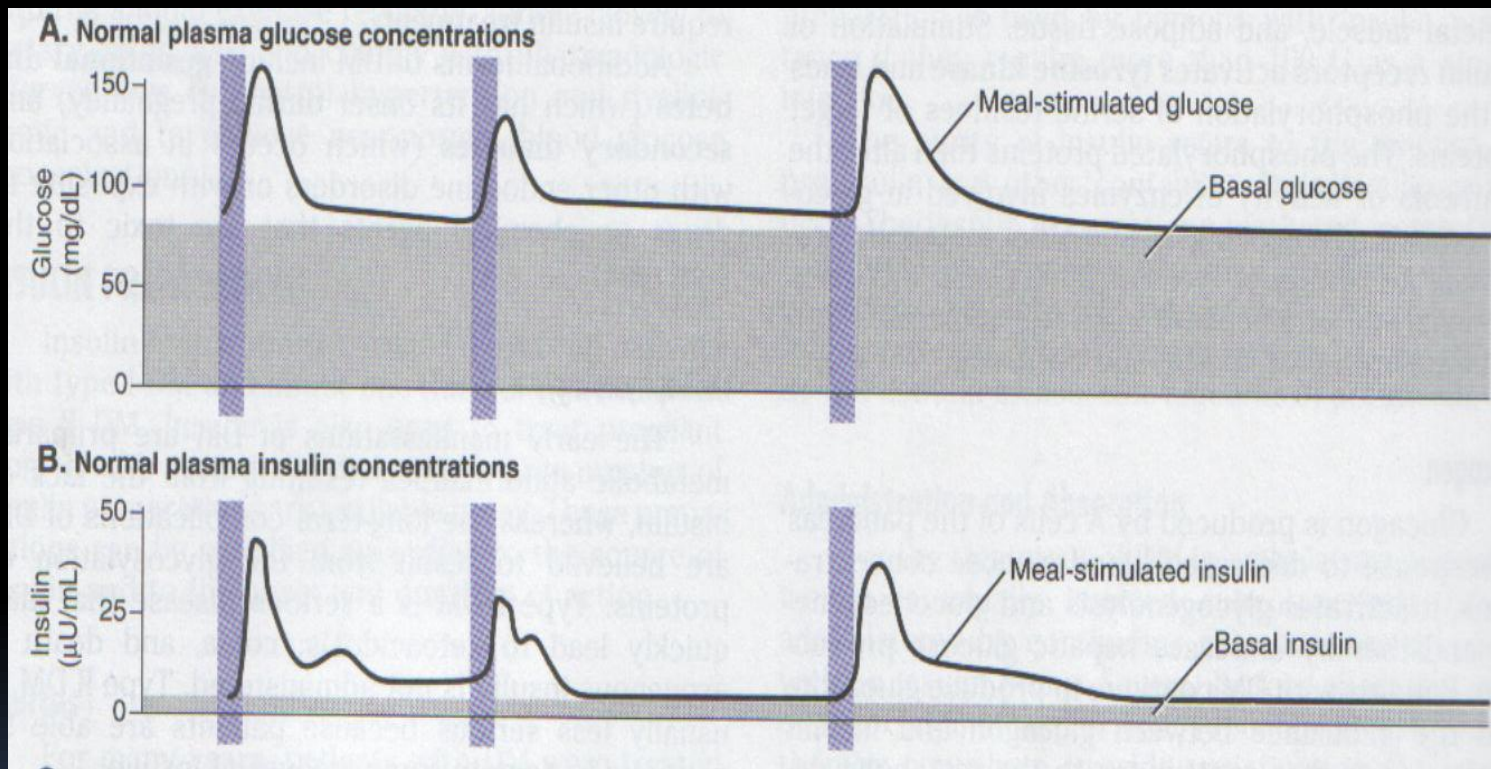
Hormoni pankreasa

- Langerhansova ostrvca
- A (α): glukagon
- B (β): insulin
- D (δ): somatostatin
- F pankreasni peptid
- amilin (pramlintid)

Preproinsulin - proinsulin - insulin + c peptide



Stimulacija sekrecije insulina



α receptori \downarrow

β receptori \uparrow

glukoza $\uparrow\uparrow$

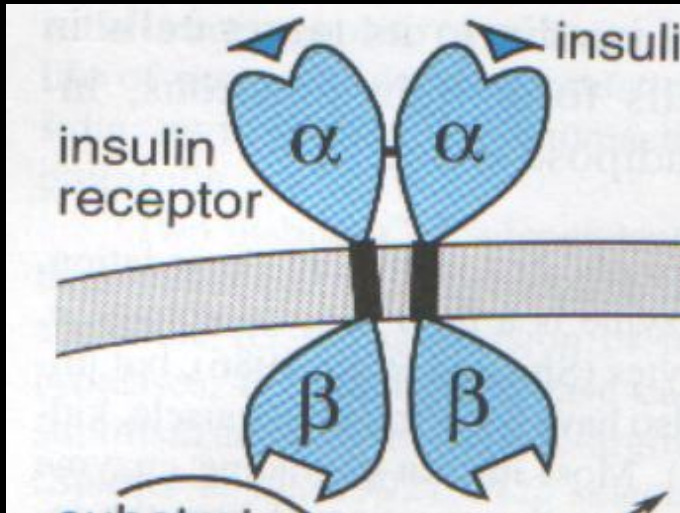
Uloga hormona inkretina u glikoregulaciji

- Supstance koje se luče pod dejstvom hrane
- GLP 1 (glukagonu sličan peptid) – kratko $t_{1/2}$
- DPP 4 (dipeptidil peptidaza)
- uloga:
- regulacija lučenja insulin/glukagon
- ↓↓ pražnjenja želuca
- ↑↑ osećaja sitosti
- poremećaj sistema hormona inkretina - ↑ glukagon - ↑ postprandijalna hiperglikemija

Lučenje insulina

- Glukoza-Glukoza 6 P
- razgradnja glukoze - ATP
- zatvaranje ATP zavisnih K kanala
- ↑ koncentracije intraćelijskog K/zamena za Ca
- Ulazak Ca u ćeliju - Ca sekretagog za insulin
- FK insulina
- $t_{1/2}$ 5-6 minuta
- degradacija internalizacijom
- metabolizam u jetri, bubregu

Ćelije ciljnih tkiva



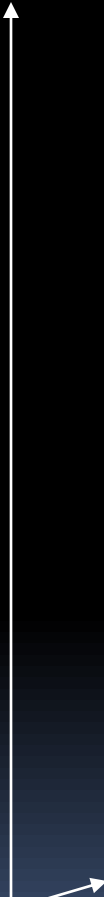
Internalizacija receptora

Tirozin protein kinaza

Aktivacija kaskade serin treonin kinaza


Regulacija transkripcije gena

GLUT1, GLUT4





Dejstva insulina

- anabolički hormon
 - stimulise sintezu:
 - proteina, lipida, glikogena
 - ↓ konc. masnih kiselina, glukoze, aminokiselina u krvi
- 

Nedostatak insulina – tip I dijabetesa

- ↑ konc. glukoze, slobodnih masnih kiselina, aminokiselina
- ↑ glukoneogeneza
- ketoacidoza - ↑ sinteza beta – OH – buterne i acetosirćetne kiseline
- i pored hiperglikemije, ćelije ciljnih tkiva “gladne”

Oblici dijabetesa

- DM tip I- insulin zavisan DM (10-20%)
- DM tip II insulin nezavisan DM (80-90%)
- Gestacijski dijabetes
- Sekundarni dijabetes izazvan ...lekovima
- osnovne razlike
- stanje pankreasa
- količina insulina
- ketoacidoza

Komplikacije šećerne bolesti

- nefropatija
- retinopatija
- mikrovaskularne komplikacije
- periferna vaskularna bolest (pentoksifilin)
- neuropatija (duloksetin, pregabalin)
- hipertenzija (ACE inhibitori)
- dislipidemija (VLDL \uparrow , HDL \downarrow - fibrati)

Terapija insulin zavisnog dijabetesa

- podela po poreklu
- životinjski (svinjski i goveđi – kod nas se ne koriste više)
- humani rekombinantni – ugradnja gena za insulin u kulturu:
 - bakterija
 - gljivica
 - 2 načina sinteze –
 1. 2 odvojena lanca koji se posle spajaju
 2. sinteza proinsulina

Podela preparata insulina

- a) podela po jačini – 40, 100 i 150 (u SAD) i.j. u ml
- b) podela po čistoći –
- I gen; II gen – single peak; III gen – monokomponentni
- neprečišćeni preparati - At - 200 i.j. dnevno, postoji insulinska rezistencija

Podela preparata insulina

- podela po načinu primene
- i.v. – rastvori (kratkodelujući insulini)
- supkutano; i.m. kad postoji potreba
- insulini produženog delovanja su suspenzije –
Ø i.v.!!!
- ugradnjom potkožnih implantata – smatra se
da se ovako najbolje kontroliše glikemija
- intranazalno – ozbiljna lokalna i sistemska ND
- infuzionna pumpa

Podela na osnovu početka i trajanja delovanja

- preparati ultrabrzog i kratkog delovanja – deluju posle 15 minuta, a delovanje im traje 4.5 – 6 h;
- smanjena agregabilnost molekula
- nalaze se u obliku dimera
- lispro
- aspart
- glulizin

Podela na osnovu početka i trajanja delovanja

- standardni kratkodelujući (kristalni i insulin semilente)
- ↑ agregabilnost – heksameri
- deluju posle 30 minuta
- moraju se dati tačno pola sata pre jela
- delovanje im traje 8 sati

Insulini produženog delovanja

- insulini produženog dejstva su nastali kao posledica potrebe da se insulin ne daje svakih 6 - 8 sati
- a) protamin insulin
- Odložen početak delovanja
- trajanje dejstva i do 24 sata
- I - protamin u višku – nemogućnost kombinovanja sa kratkododelujućim preparatima
- II Izofan insulin – ekvimolarni odnos protamina i insulina – mogućnost kombinovanja

Insulini produženog delovanja

- b) sintezom slabo topivih suspenzija
- insulini serije Lente

- c) hemijskom modifikacijom molekula insulina
- detemir insulin – na položaju 28 lanca B poseduje miristinsku kiselinu, povećava se vezivanje za proteine plazme
- insulin glargine – kiseo pH - mikroprecipitati koji se sporo resorbuju
- obezbeđuju uravnotežene koncentracije insulina u krvi!

Doziranje insulina


- bifazni insulini - mešanjem insulina produženog delovanja sa kratkodelujućim
- Doziranje insulina je strogo individualno
- stari - konvencionalna terapija
- mlađi - IKIT – intenzivirana konvencionalna insulinska terapija

Neželjena delovanja insulina

- lipodistrofija - atrofija posle primene nedovoljno prečišćenih preparata (udubljenja na mestu primene)
- danas: hipertrofične promene kao posledica direktnog dejstva insulina na masno tkivo
- antitela - rezistencija na insulin – iziskuje povećanje doze



indikacije

- tip I dijabetesa
 - tip II – niske doze
 - gestacijski dijabetes
- 

Tip II dijabetesa

najčešće nastaje kod gojaznih

hronično uzimanje više kalorija:

stanje povećanog pritiska na endokrini pankreas

a) hiperinsulinemija

nishodna regulacija tj. uvlačenje insulinskih receptora u
ćelije ciljnih tkiva

insulin nema načina da ostvari dejstvo – ćelije ostaju
bez glukoze

pritisak na endokrini pankreas => stanje opterećenja
pankreeasa i hiperinsulinemija prelazi u:

b) hipoinsulinemiju

Tip II dijabetesa

- Cilj terapije:
- smanjiti unos kalorija
- redukovati telesnu masu
- povećati fizičku aktivnost (↑ aktivnost skeletne muskulature)
- **SMANJITI HIPERINSULINEMIJU!**
- Vratiti alfa podjedinice receptora na površinu!

Lečenje tipa II dijabetesa

I – insulinski sekretagogi – deluju na endokrini pankreas (hipoglikemici*)

1. derivati sulfonilureje *

2. meglitinidi *

3. lekovi iz sistema inkretina

a) analozi GLP – 1 – eksenatid, liraglutid – s.c.

b) inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin) – per os

pramlintid

Lečenje tipa II dijabetesa

II – antihiperglikemici

lekovi koji ne deluju na ednokrini pankreas
na periferiji povećavaju efekte insulina (broj
GLUT₄)

inhibišu glukoneogenezu

usporavaju res. glukoze iz git –a

Inhibišu reapsorpciju glukoze u tubulima
bubrega

smanjuju pritisak na endokrini pankreas!

Lečenje tipa II dijabetesa

- Derivati sulfonilureje – oralni hipoglikemici
- blokada ATP zavisnih K kanala
- kompenzatorno otvaranje kalcijumovih kanala
- sekrecija već sintetisanog insulina
- smatralo se da derivati sulfonilureje deluju i na periferiji, ali je taj efekat zanemarljiv
- posredno, derivati sulfonilureje smanjuju lučenje glukagona
- treba ih primeniti uz najveći obrok

Derivati sulfonilureje

- ND – hipoglikemija
- hiperinsulinemija
- povećanje telesne mase
- metabolišu se (stanje jetre!)
- od samog početka su neefikasni kod 30% pacijenata
- ako su delimično efikasni, kombinovati ih sa antihyperglikemicima!

Derivati sulfonilureje

- I generacija – male polarne molekule – hlorpropramid – dugo $t_{1/2}$ - moguća kumulacija i pojava hipoglikemije; povećava oslobađanje ADH – edemi i povećanje KV morbiditeta; disulfiramska reakcija
- II gen – gliklazid (kratko $t_{1/2}$), glibenklamid; potentniji, deluju od 12 do 24 časa; mogu se uzimati 1 do 2 puta dnevno; svi se metabolišu

Meglitinidi – repaglinid, nateglinid

- noviji lekovi – povećavaju izlučivanje već sintetisanog insulina, ali za razliku od SU deluju kraće, do 8 sati
- 15 min pre glavnih obroka (preprandijalno doziranje)
- smanjuju postprandijalnu hiperglikemiju
- ND – hipoglikemija i hiperinsulinemija (daleko blaža u odnosu na SU)
- aspirin, ACE inhibitori

Lekovi koji deluju na sistem hormona inkretina

- I analozi GLP 1 (glukagonu sličan peptid)
- liraglutid
- eksenatid
- Inhibitori DPP 4 (dipeptidil peptidaza, razgrađuje GLP)
- Odnos insulin/glukagon
- Osećaj sitosti
- Usporavaju pražnjenje želuca

Lekovi koji deluju na sistem hormona inkretina

Properties of Incretin Mimetics

Parameter	Exenatide Twice Daily	Liraglutide	Exenatide Long Acting
Description	Synthetic exendin-4	Human GLP-1 analog	Exenatide extended release
Half-life	2-4 h	12-14 h	> 1 wk
↓ Fasting blood glucose	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
↓ Postprandial plasma glucose	↓↓↓	↓↓	↓↓↓
↓ A1C (%)	≈ 0.9	≈ 1.1-1.6	≈ 1.7
Weight change (kg)	Approximately 0- to 5-kg decrease Varies across class and with study duration		
Common adverse effects	Nausea		

Lekovi koji deluju na sistem hormona inkretina

- Smanjuju kardiovaskularni morbiditet, smanjuju krvni pritisak, smanjuju holesterol
- Smanjuju telesnu masu
- Eksenatid i liraglutid – ne kao monoterapija, dodaju se dvojnoj th (metformin + SU)

Lekovi koji deluju na sistem hormona inkretina

Poređenje antidijabetika

lek	Očekivano smanjenje Hb A1c	prednost	nedostaci
metformin	1 – 2 %	Ne povećava tel masu	Git nepodnošenje KI – renalna insuficijencija
insulin	1.5 – 3.5%	Brza efikasnost Popravljanje lipidnog profila	Više injekcija tokom dana; hipoglikemija; porast telesne mase; cena
Derivati sulfonilureje	1 – 2 %	Brza efikasnost	Hipoglikemija; povećanje tel mase
tiazolidindioni	0.5 – 1.4 %	Poboljšanje lipidnog profila	Retencija Na i vode, srčana insuficijencija, povećanje telesne mase, frakture kostiju, cena
Analozi GLP-1	0.5 – 1 %	Smanjenje tel mase, ne izazivaju hipoglikemiju	Injekcije, git nepodnošenje, cena, noviji preparati
Inhibitori DPP-4	0.5 – 0.8%	Ne utiču na telesnu masu i hipoglikemiju	Cena, noviji lekovi

Lekovi koji deluju na sistem hormona inkretina

- Mučnina se najčešće javlja nakon primene analoga GLP-1, blagog do umerenog intenziteta, izražena do 4 – 8 nedelja posle početka primene; potom se povlači
- dijareja
- Hipoglikemija – jedino ako se primenjuju sa derivatima sulfonilureje
- Postoje izveštaji o akutnom pankreatitisu (pacijentima skrenuti pažnju na pojavu abdominalnog bola i povraćanja)

Lekovi koji deluju na sistem hormona inkretina

- a) analozi glukagonu sličnog peptida (GLP -1)
- eksenatid - s.c. 2 x dan (60 min pre obroka)
- Ili 1 nedeljno
- liraglutid – s.c. 1 dnevno
- b) inhibitori dipeptidil peptidaze (DPP – 4)
- sitagliptin – per os
- reakcije preosetljivosti

Antihyperglycemics – biguanides (fenformin i metformin)

- deluju na periferiji, povećavaju osetljivost ćelija na insulin
- inhibišu glukoneogenezu
- smanjuju postprandijanu hiperglikemiju
- smanjuju res. glukoze iz git –a
- smanjuju telesnu masu; ne utiču na pankreas
- ND – mlečna acidoza

Bigvanidi

- metformin – lek I izbora za lečenje tipa 2 dijabetesa
- ne razvija se tolerancija
- daje se uz najveći obrok
- može se kombinovati sa hipoglikemicima
- Dodatne indikacije:
 - Policistični jajnici
 - Gojaznost izazvana atipičnim antipsihoticima

Tiazolidindioni – pioglitazon


- Aktiviraju PPAR γ receptore – deluju na jedro povećavaju sintezu enzima/proteina važnih za regulaciju metabolizma glukoze
- povećavaju broj GLUT₄ receptora
- povećavaju preuzimanje glukoze za 60%
- u višim dozama inhibišu glukoneogenezu
- nakon stavljanja u promet - ND zbog kojih su neki od njih u nekim zemljama povučeni sa tržišta, (troglitazon)
- ND – hepatotoksičnost; pri istovremenoj primeni sa insulinom – srčana insuficijencija

Tiazolidindioni – potencijalne indikacije

- Antiinflamatorno dejstvo – ulcerozni kolitis, Alchajmerova bolešt
- Stanja u kojima postoji rezistencija na insulin i hiperinsulinizam:
 - Policistični ovarijumi
 - Nealkoholna masna degeneracija jetre
 - pioglitazon



Inhibitori alfa glukozidaze

- deluju isključivo u crevu
 - usporavaju resorpciju glukoze
 - ND: proliv, nadimanje, grčevi
 - akarboza i miglitol
- 

Inhibitori reapsorpcije glukoze u bubrezima

Dapagliflozin

Inhibitor ko-transportera za Na i glukozu u proksimalnim tubulima

Indikacije:

- a) Monoterapija tipa 2 dijabetesa
- b) U kombinaciji sa insulinom ili drugim antidijabetesnim lekovima (ne sa glitazonima!)

KI - ketoacidoza

ND – infekcije urogenitalnog trakta (0,3%),
mučnina (0,2%), raš (0,2%)

Lečenje komplikacija dijabetesa

- metabolički sindrom – statini, fibrati
- neuropatija - duloksetin, pregabalin
- hipertenzija – ACE inhibitori
- poremećaj periferne cirkulacije – pentoksifilin (interakcija sa insulinom i oralnim hipoglikemicima)
- dijabetesna gastropareza
- poremećaj resorpcije vitamina B₁₂ i folne kiseline