

# **Zdravljenje sladkorne bolezni**

## **Farmakoterapija**

**14. 12. 2004**

*Marko Medvešček*

# Opredelitev sladkorne bolezni

**Kronična hiperglikemija!**

← **Deficit insulina**

← **Destrukcija celic beta**

← **Disfunkcija celic beta/ zmanjšana občutljivost na insulin**

**Patologija bolezni**

← **Metabolični simptomi  
(tipična klinična slika)**

← **Kronična okvara tkiv**

# Klinične oblike sladkorne bolezni

**Sladkorna bolezen tipa 1 (cca 5 % vseh diabetikov)**

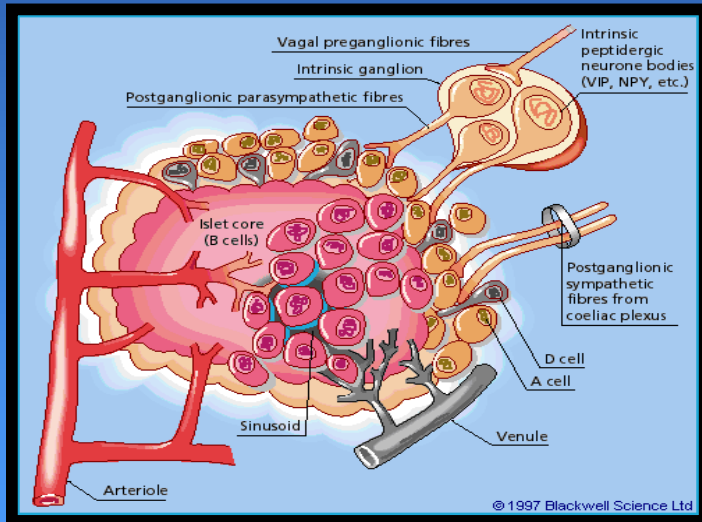
**Sladkorna bolezen tipa 2 (cca 90 % vseh diabetikov)**

**Nosečnostna sladkorna bolezen**

**Drugi tipi sladkorne bolezni  
(“Sekundarna sladkorna bolezen”)**

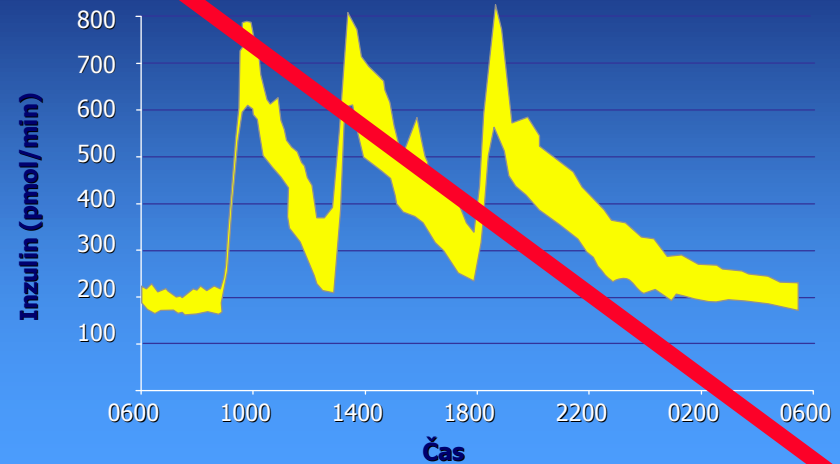
# Tip 1: avtoimunski propad beta celic

## Celice B v Langerhansovem otočku



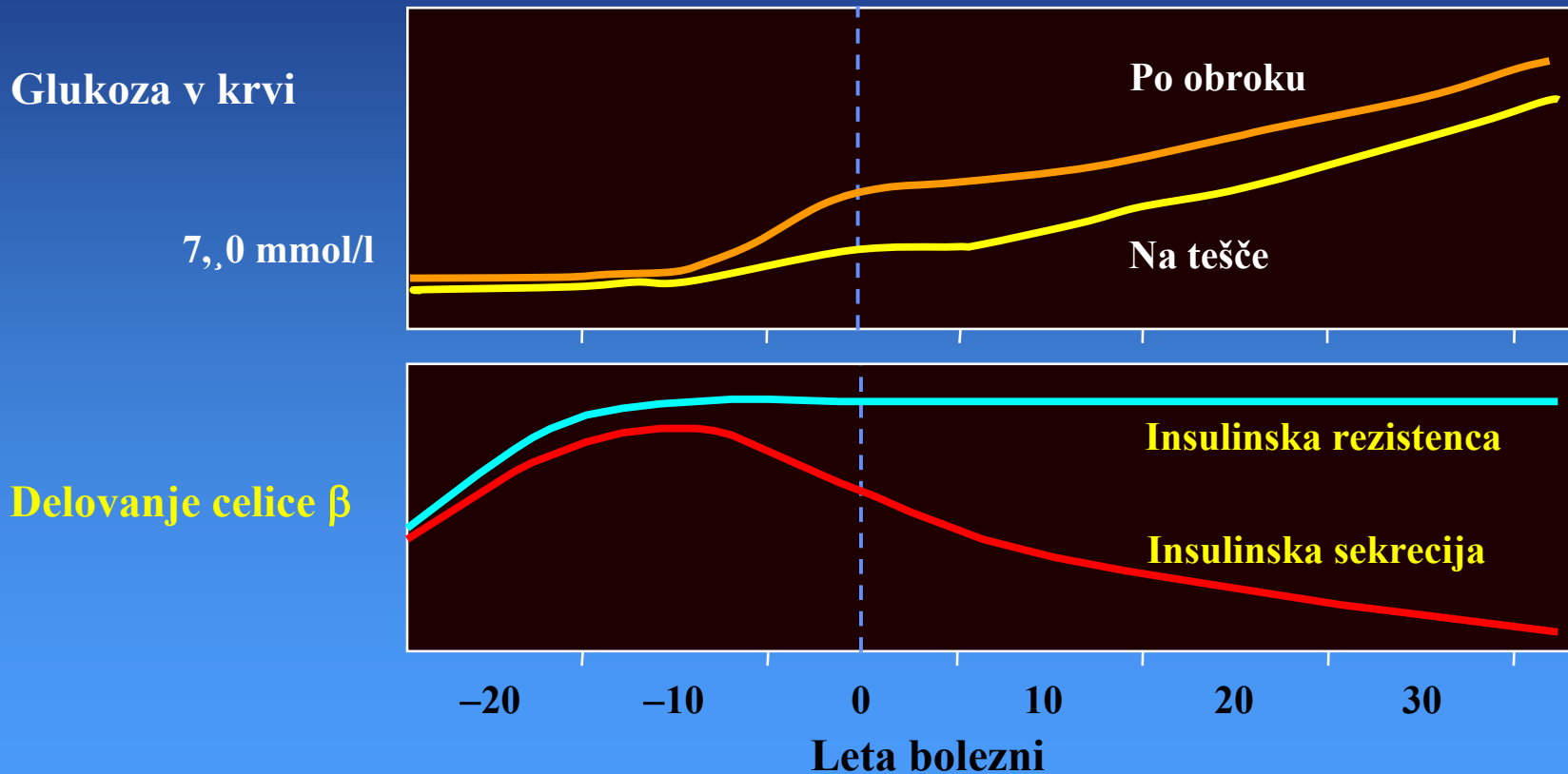
## Izguba endogenega insulina

### Insulinska sekrecija pri zdravih ljudeh

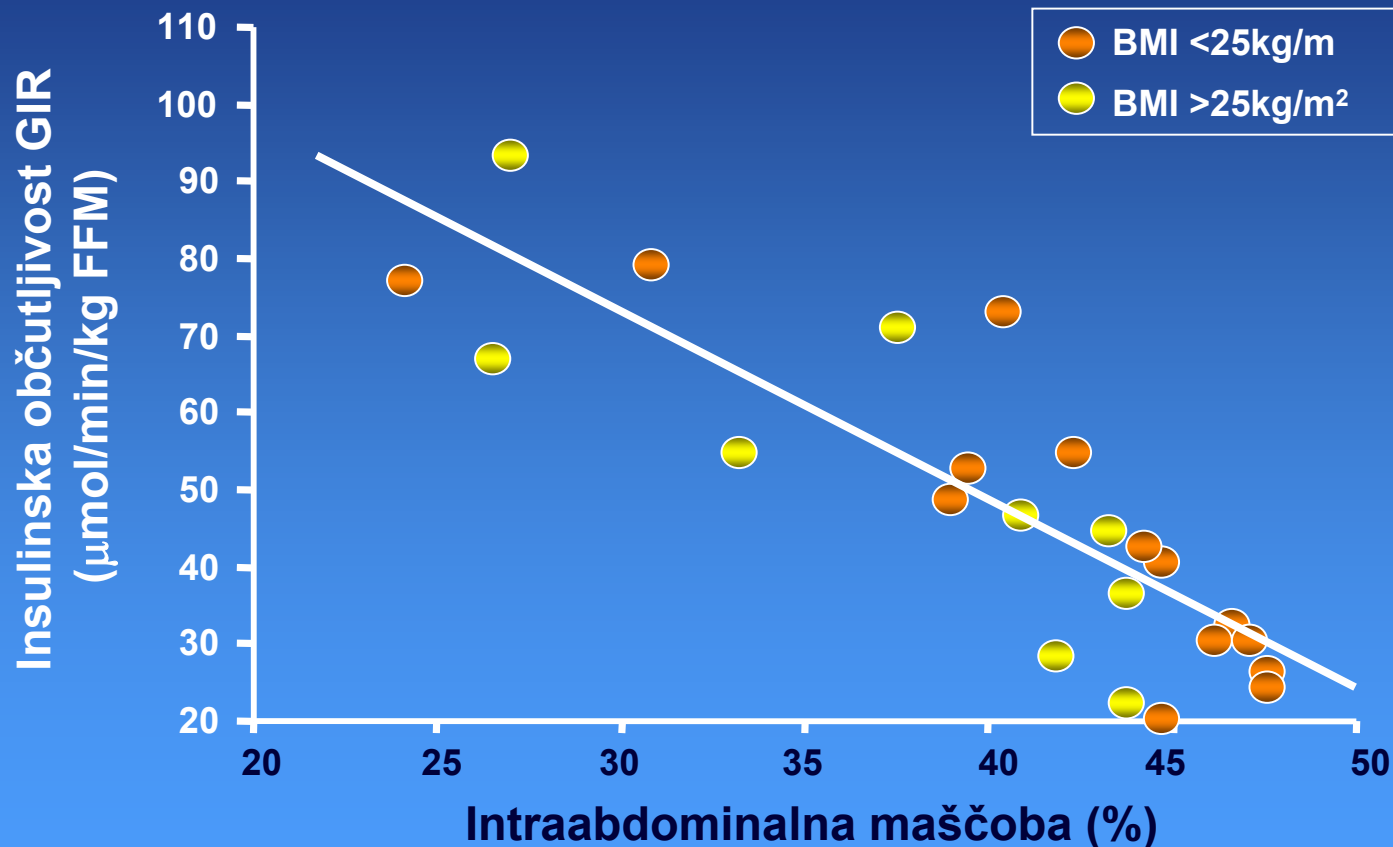


Polonsky et al. New Eng. J.Med. 1990; 324

# Naravni potek sladkorne bolezni tipa 2



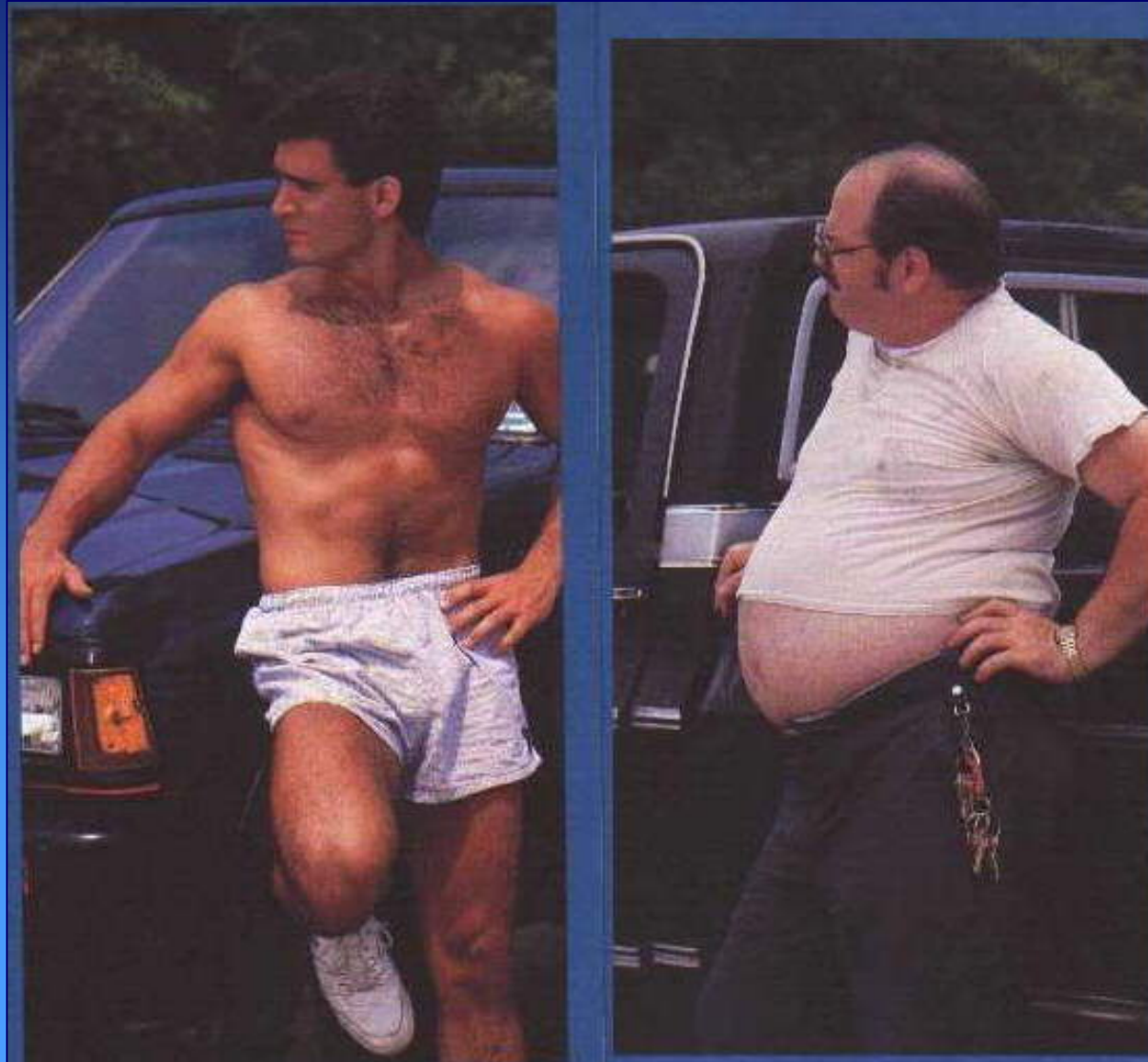
# Trebušna maščoba - ↓ občutljivost na insulin (insulinska rezistenca)



Carey DG et al. Diabetes 1996;45:633.

# Metabolični sindrom = "preddiabetes" tipa 2

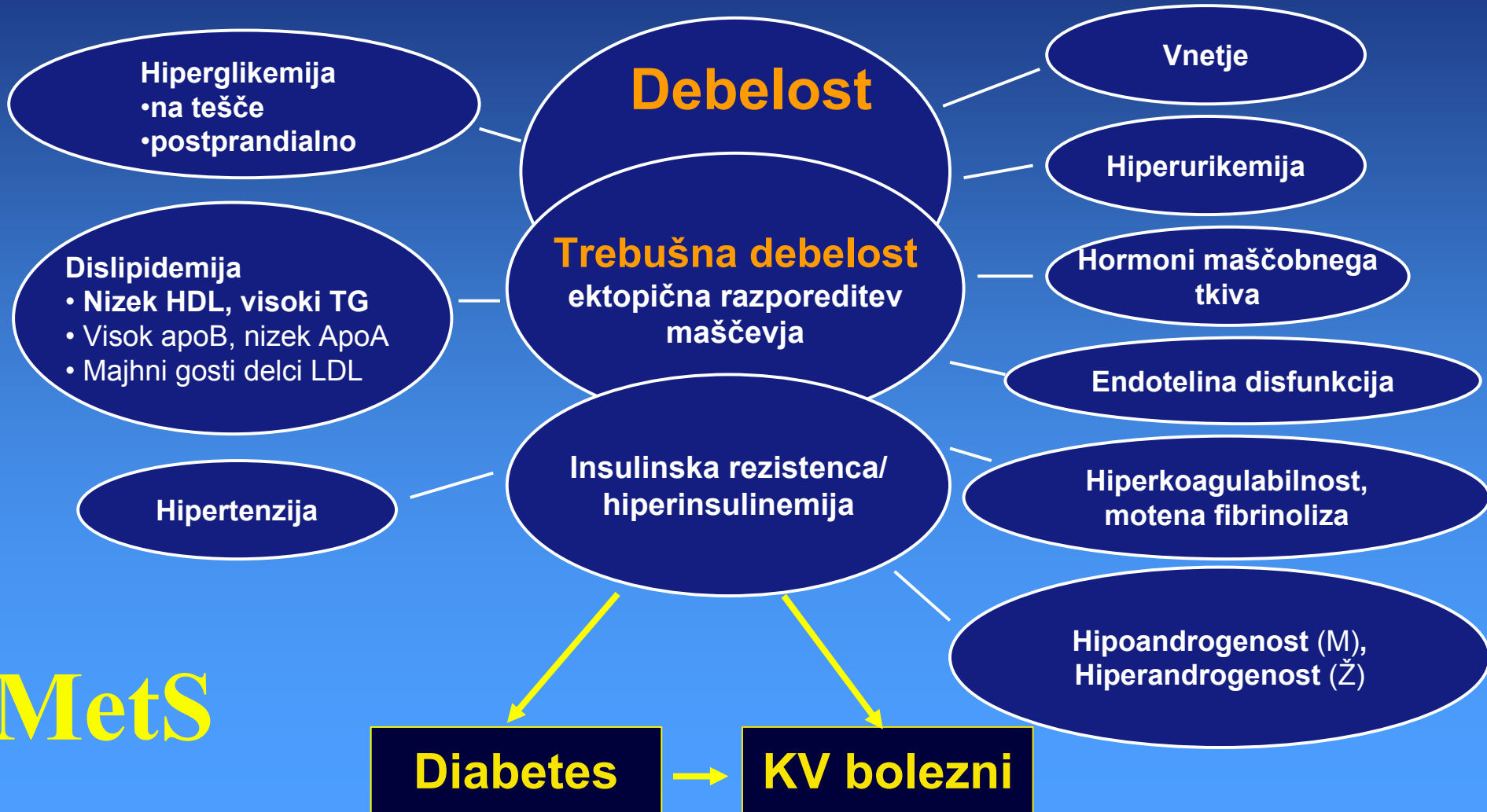
**Suhi:** do 3 %  
("Metabolična  
debelost z  
norm. TT")



**Suhi + debeli:**  
**MetS & BMI**  
Evropa: 10-15%  
ZDA: 25%

St-Onge et al.  
Diabetes Care  
2004; 27: 2222-8.

Cameron et al.  
Endo Metab Clin N  
Am 2004; 33: 351-75.



**MetS**



# Prevalenca diabetesa in motene tolerance za glukozo

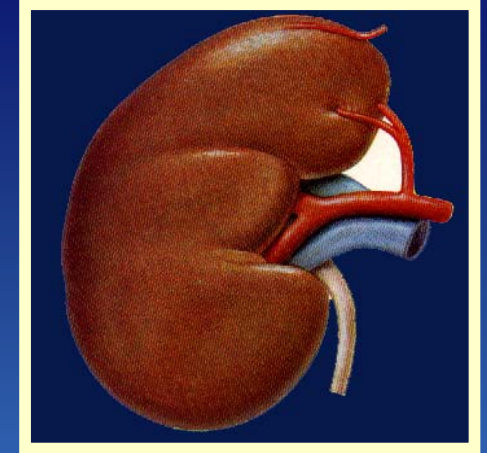
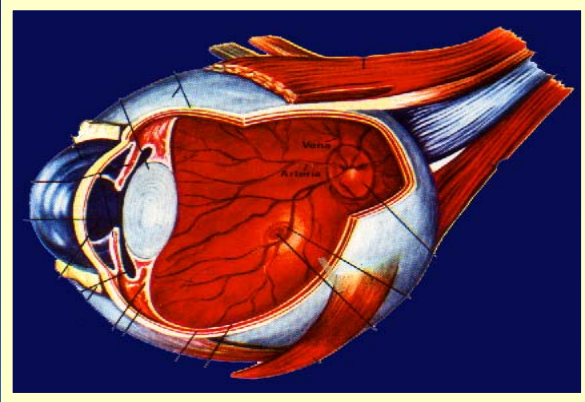
**Slovenija: cca 100.000 oseb s SB**  
**↑ 1 % / leto ?**

**Svet:**

**2002 → 150 mio**

**2025 → 300 mio**

**Mikroangiopatija**

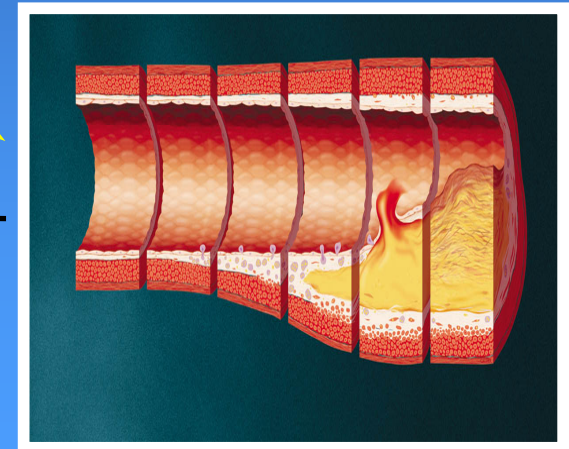


**Diabetes**

**Nevropatija**



**Makroangiopatija**



# Kronične okvare zaradi diabetesa

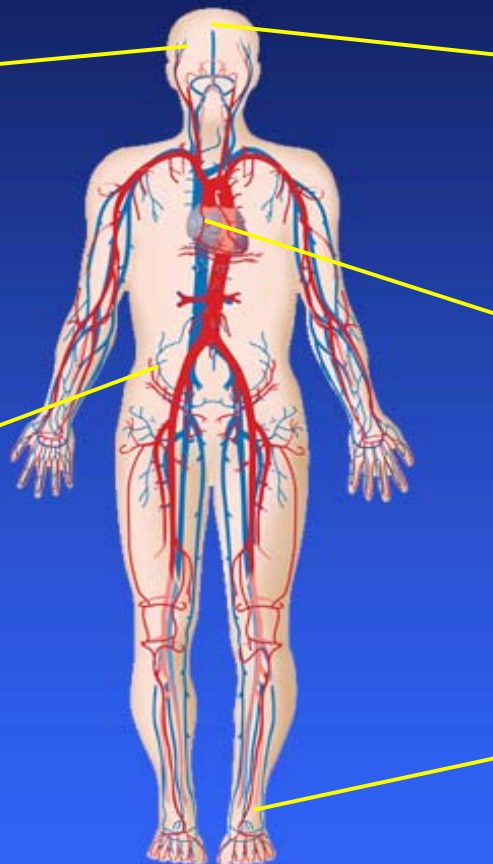
## Diabetična retinopatija

Vodilni vzrok slepote



## Diabetična nefropatija

Vodilni vzrok končne odpovedi ledvic



## Možganska kap

2 to 4x povečano tveganje



## Srčno-žilne bolezni

8/10 diabetikov umre za SŽB



## Diabetična nevropatija

Vodilni vzrok netravnatske amputacije

# Glikiran hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)

Merilo z urejenost glikemije

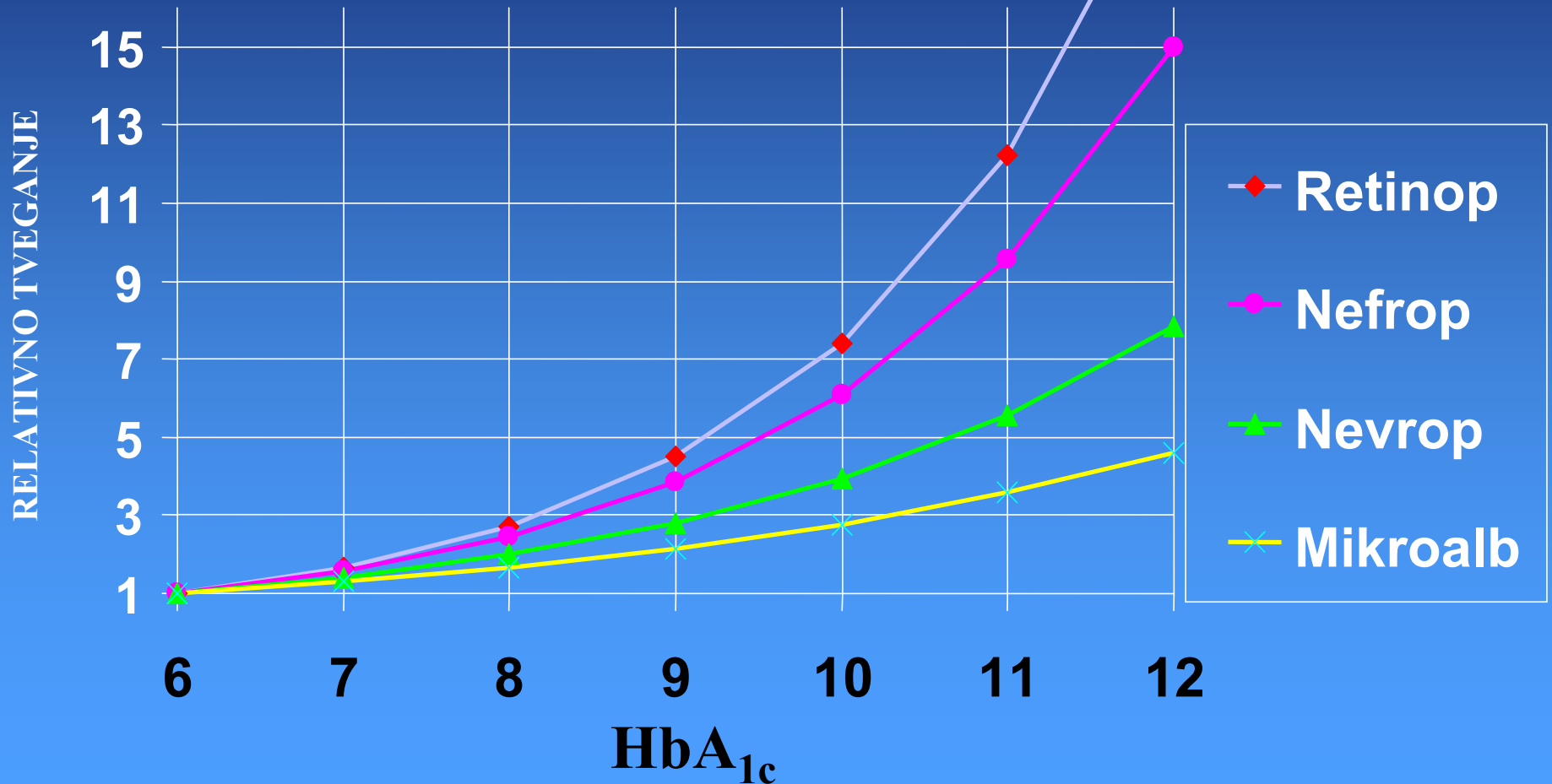
Obdobje zadnjih 8-10 tednov

Terapevtična ciljna meja:

< 7 %

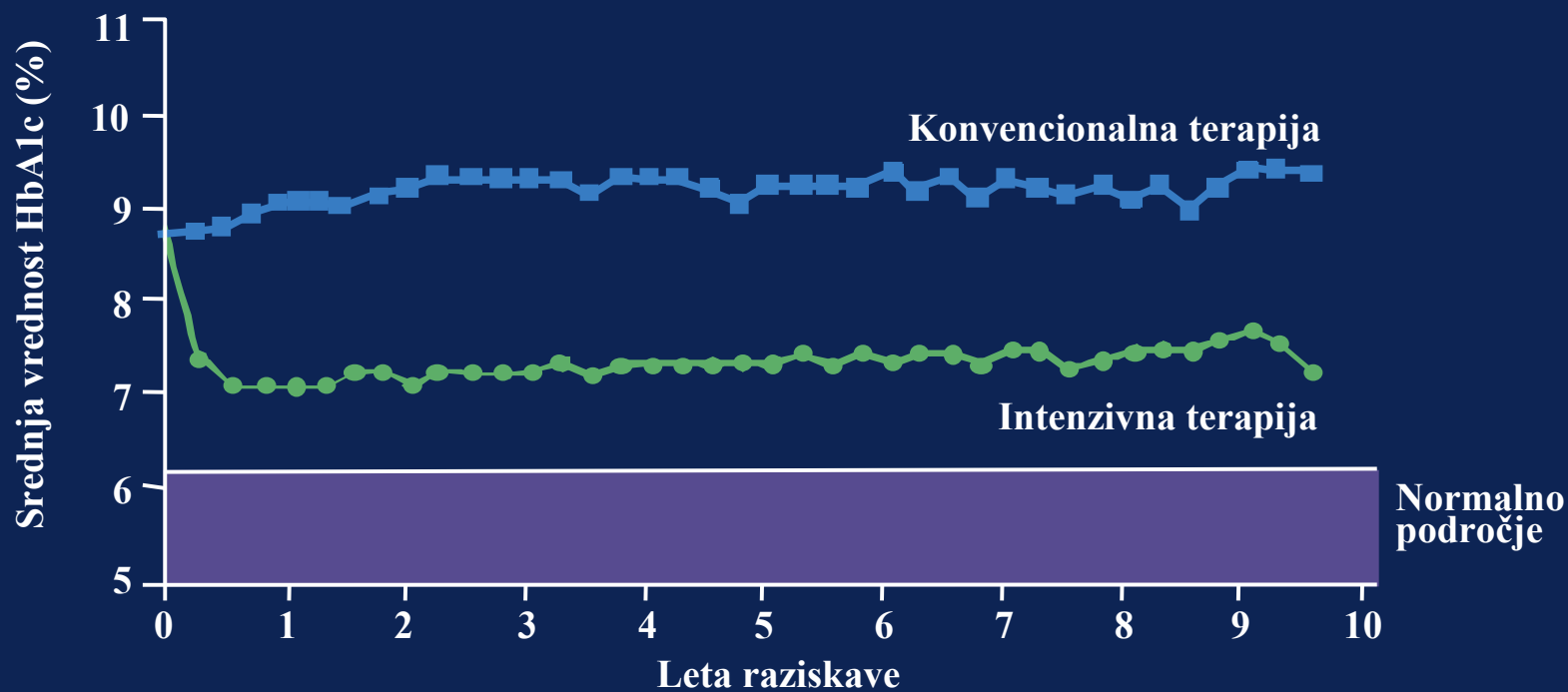


# Tip 1: HbA1c & tveganje za mikroangiopatijo in nevropatijo (DCCT)



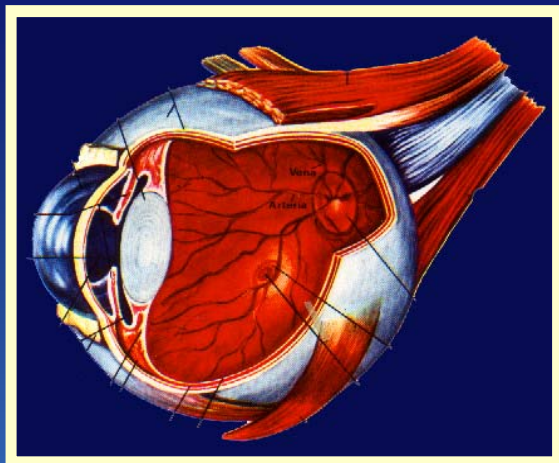
DCCT

# Intenzivna insulinska terapija pri diabetikih tipa 1



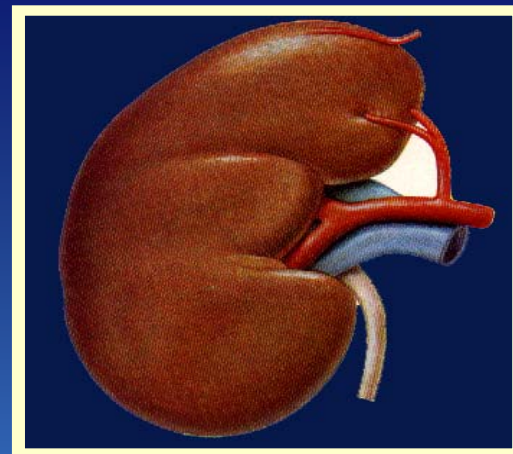
The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.

*N Engl J Med* . 1993;329:977-986

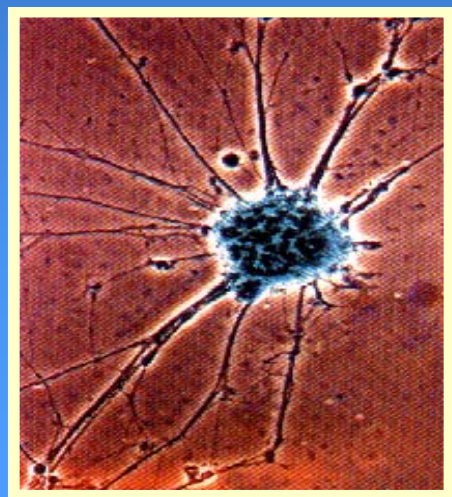


↓ 63 %

↓ 54 %

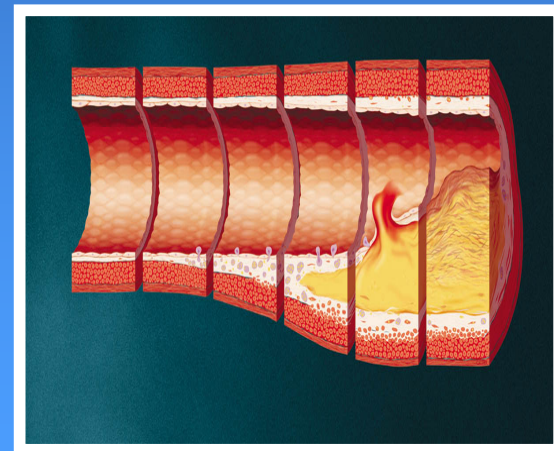


**Učinki znižanja hiperglikemije  
z intenzivnim zdravljenjem  
z insulinom 10 let (DCCT)**

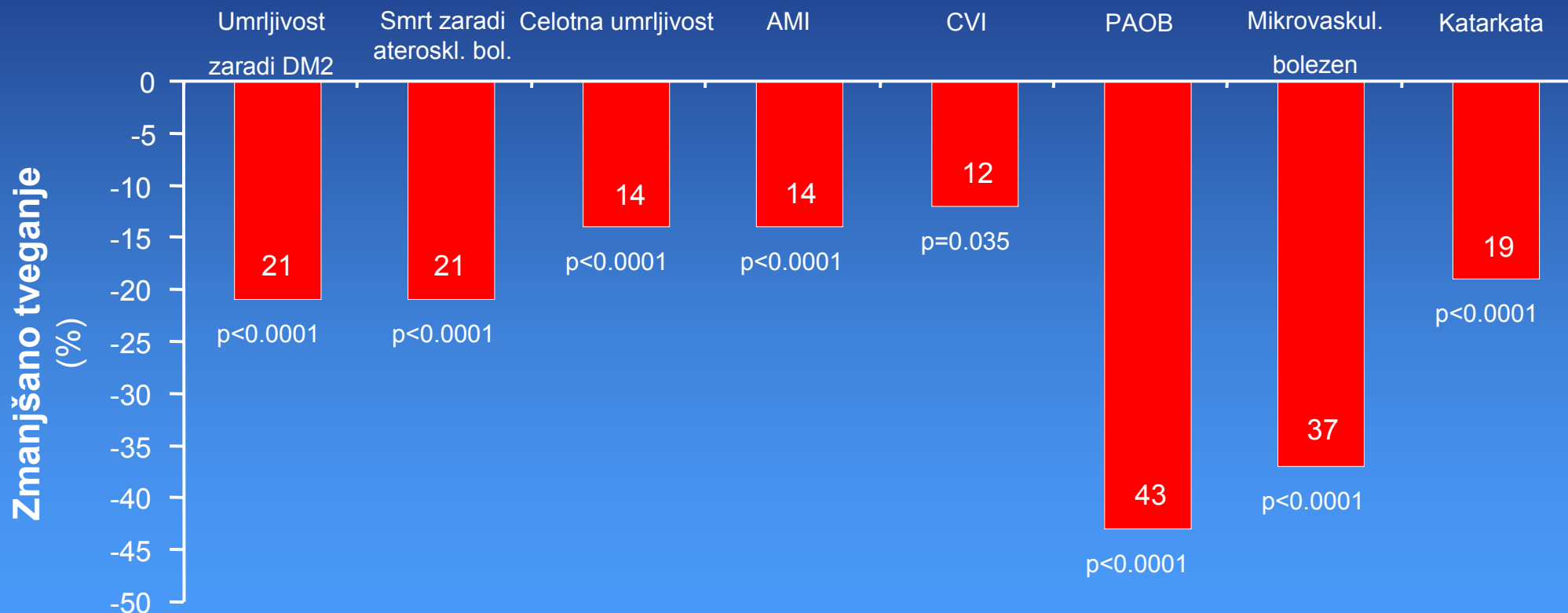


↓ 60 %

↓ NS  
(premalo dogodkov)



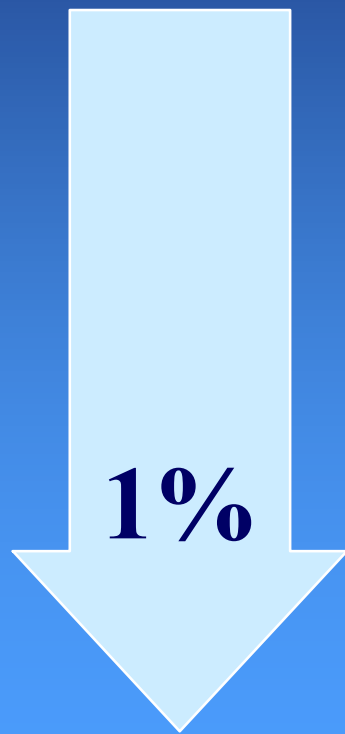
## Tip 2: boljša urejenost glikemioje zmanjšuje kronične komplikacije (UKPDS, študija cca 10 let)





# UKPDS: učinki znižanja HbA1c za 1%, 10 let

Za vsak 1%  
znižanja HbA<sub>1c</sub>



Smrt zaradi diabetesa

-21%

Miokardni infarkt

-14%

Mikrovaskularni zapleti

-37%

Periferna žilna bolezen /  
Diabetično stopalo

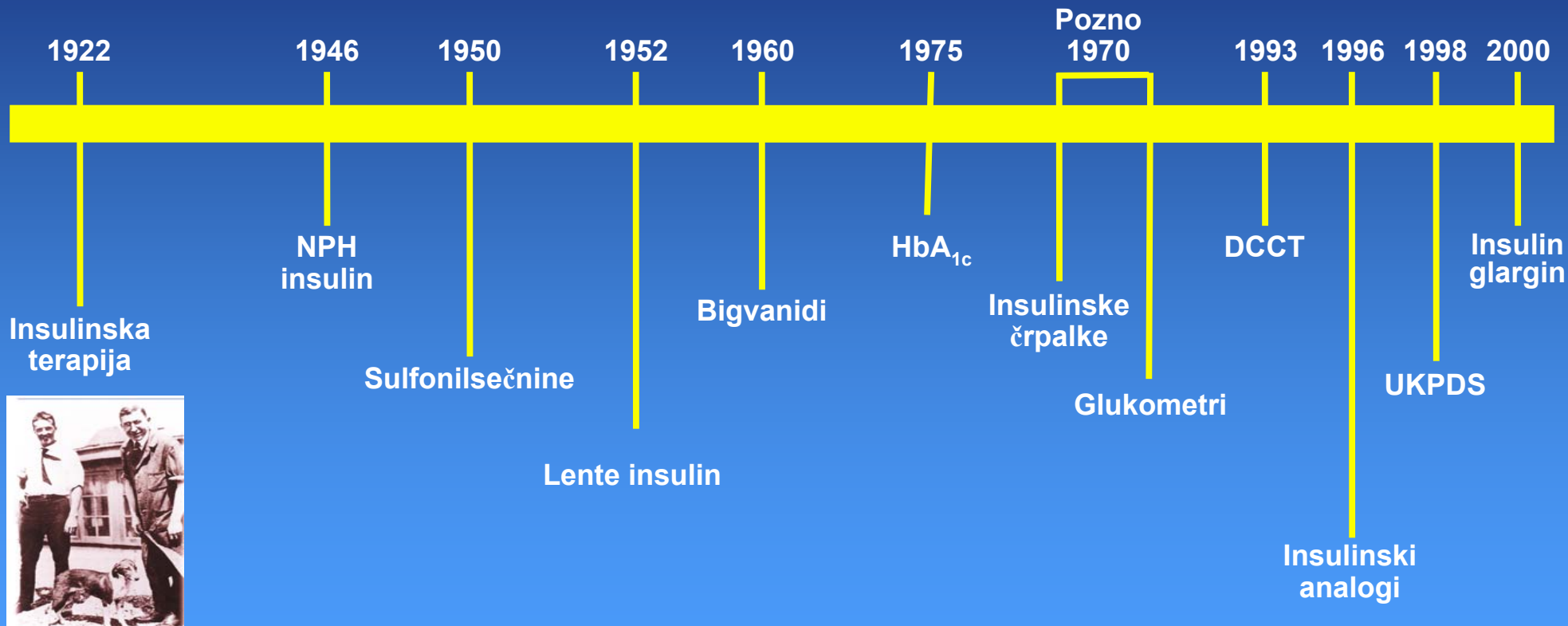
-43%

Tveganje manjše  
za\*

\*p<0.0001

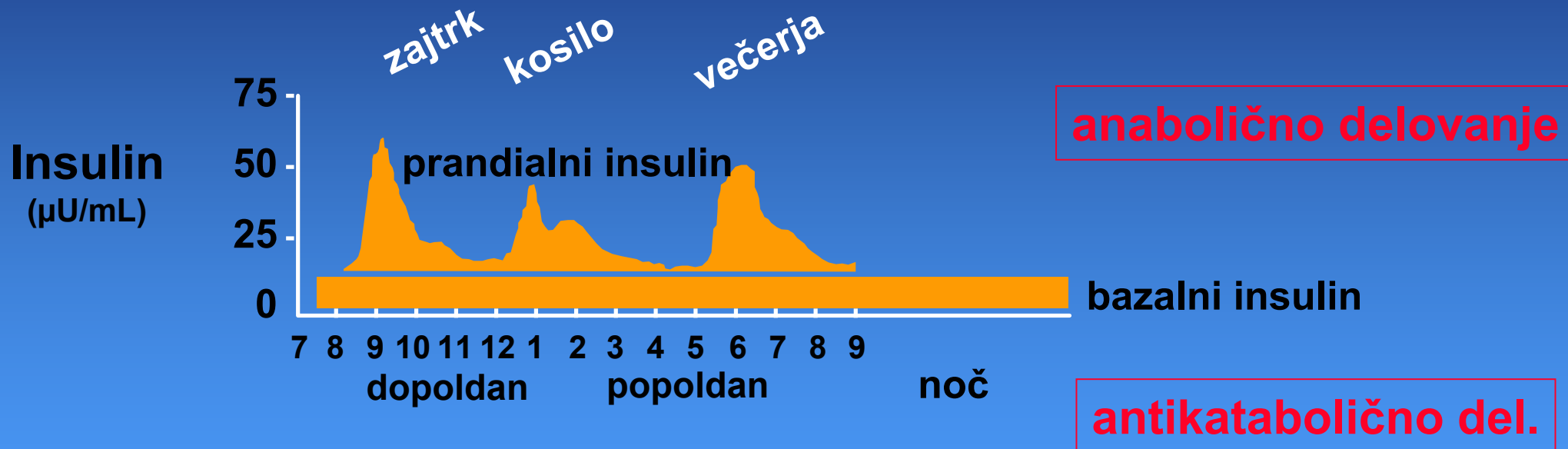
# **Antihiperglikemična terapija tipa 1 in 2 sladkorne bolezni**

# Mejniki v zdravljenju sladkorne bolezni

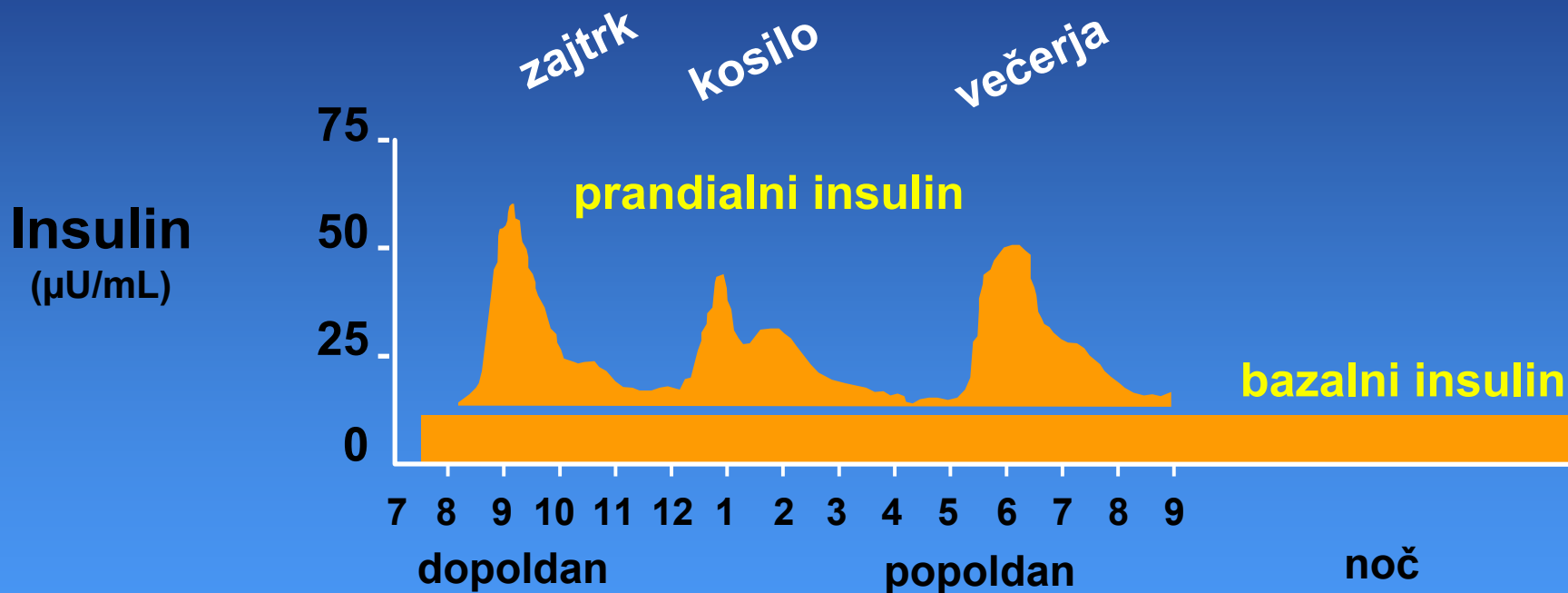


# Insulinska terapija tipa 1

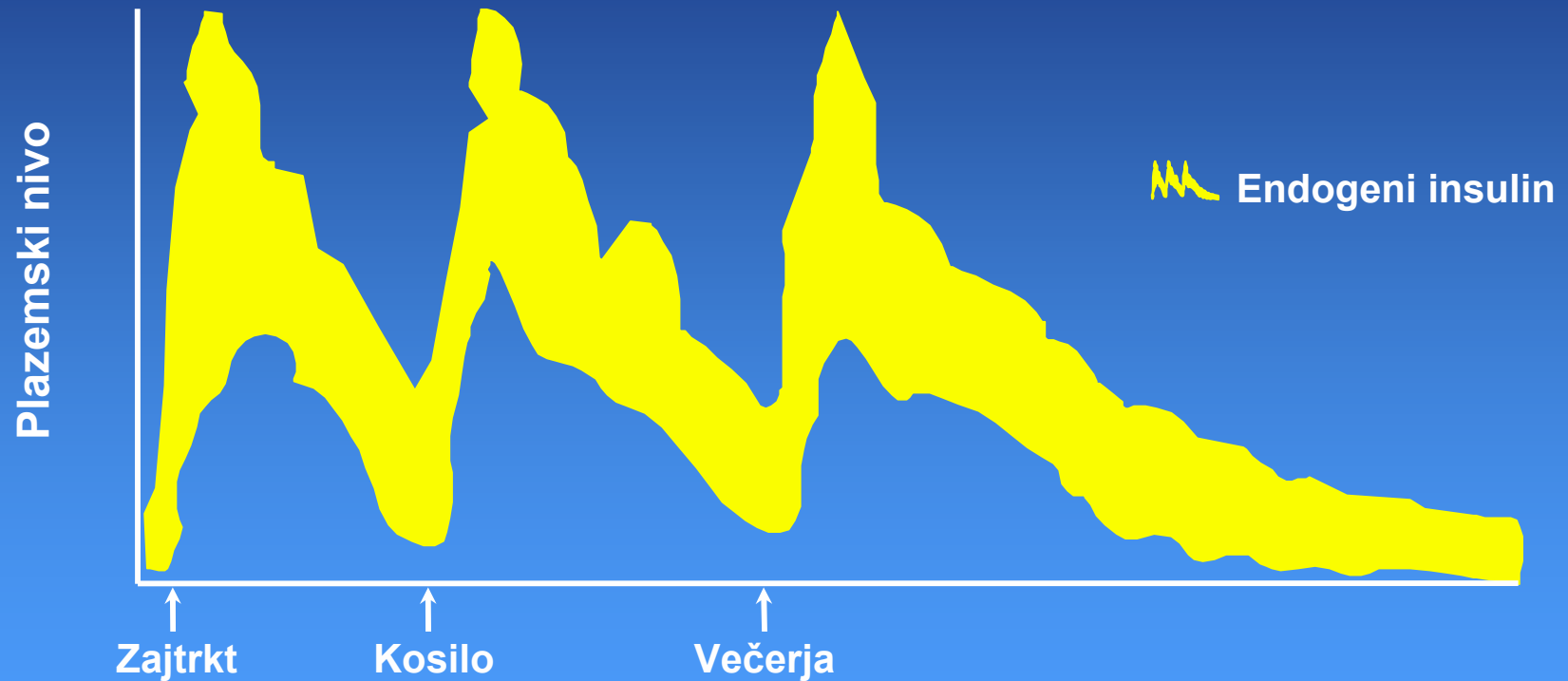
# Normalna slika insulina v krvi



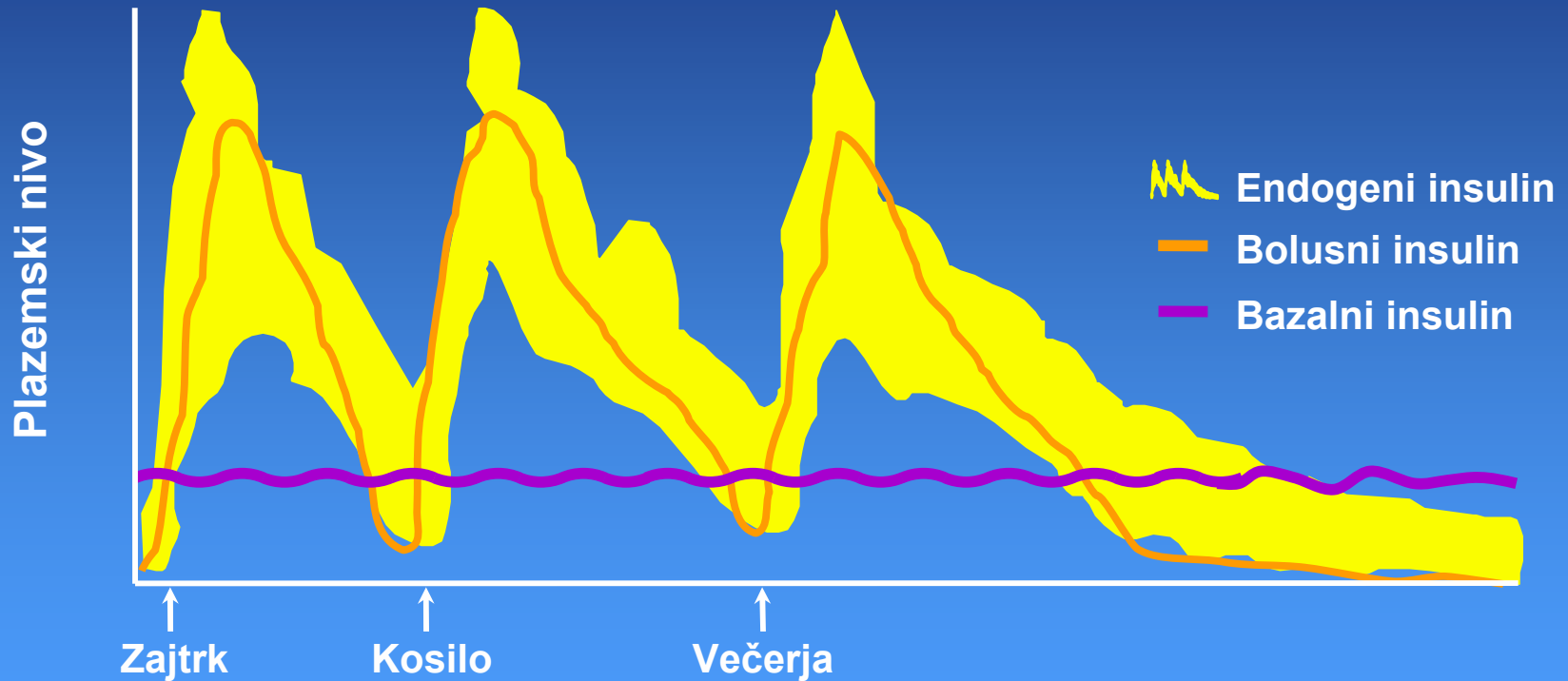
# Nadomestiti bazalni in prandialni insulin



# Raven plazemskega insulina pri zdravem



# Raven plazemskega insulina pri nadomeščanju z injekcijami



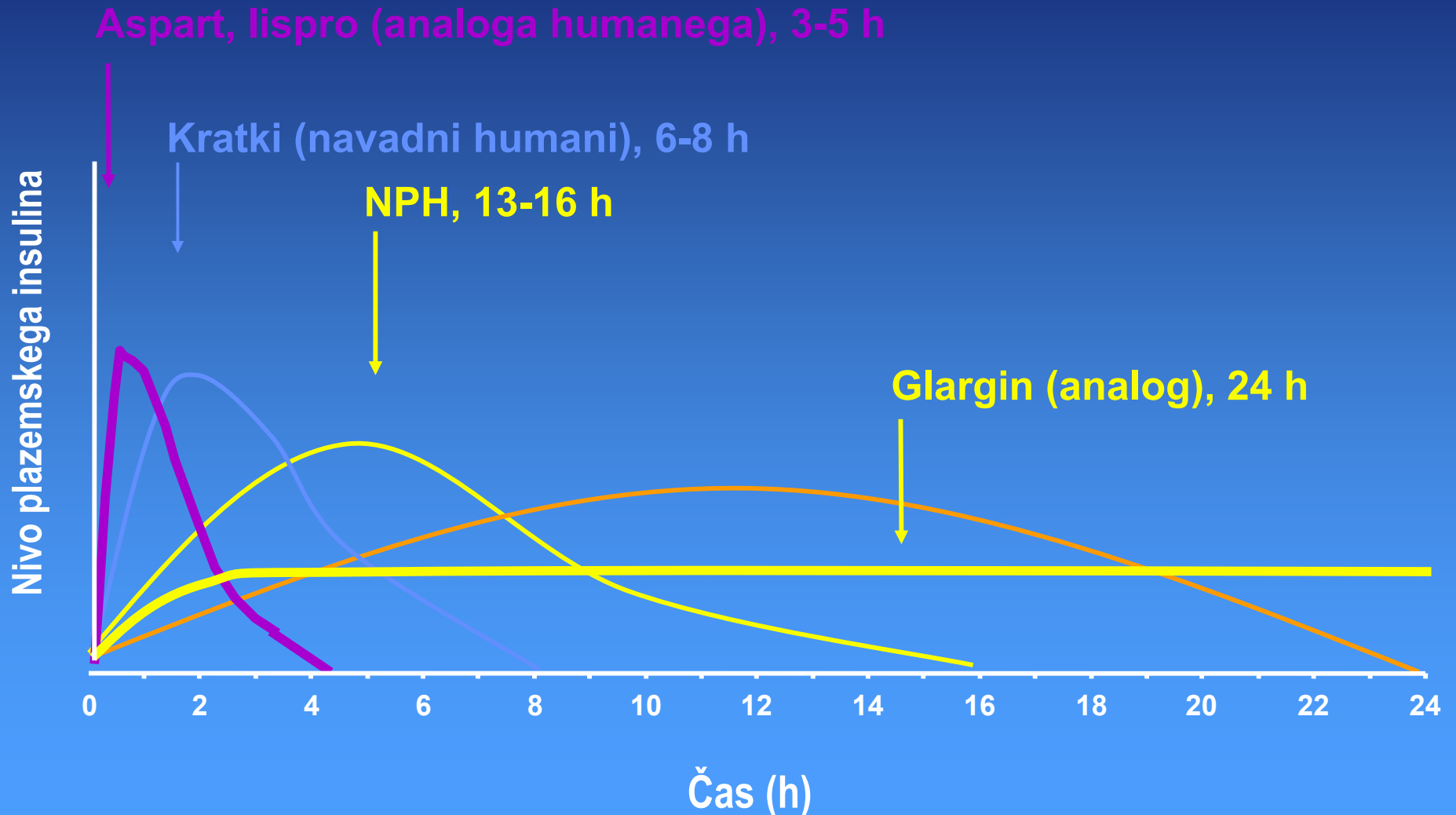


# Trajanje učinka insulinov na glikemijo

Insulin	Začetek delovanja	Vrh delovanja	Trajanje delovanja
<b>Ultra-kratkodelujoči</b> Kratki (navadni humani) Lispro, Aspart (analoga)	30-60 min 15 min	2-4 h 1-2 h	6-8 h 3-5 h
<b>Srednjedolgo delujoči</b> NPH Detemir	1-3 h —	5-7 h 4-6 h	13-16 h 20 h
<b>Dolgodelujoči</b> Glargin	1-2 h	“Brez vrha”	~24 h
<b>Bifazični</b> Protamin / lispro ali aspart 70/30% NPH / navadni humani 50-90/50-10%	30-60 min	2-4 h	13-16 h

Standardna mera za hipoglikemizantno moč = 1 I.E.

# Trajanje učinka insulinov na glikemijo

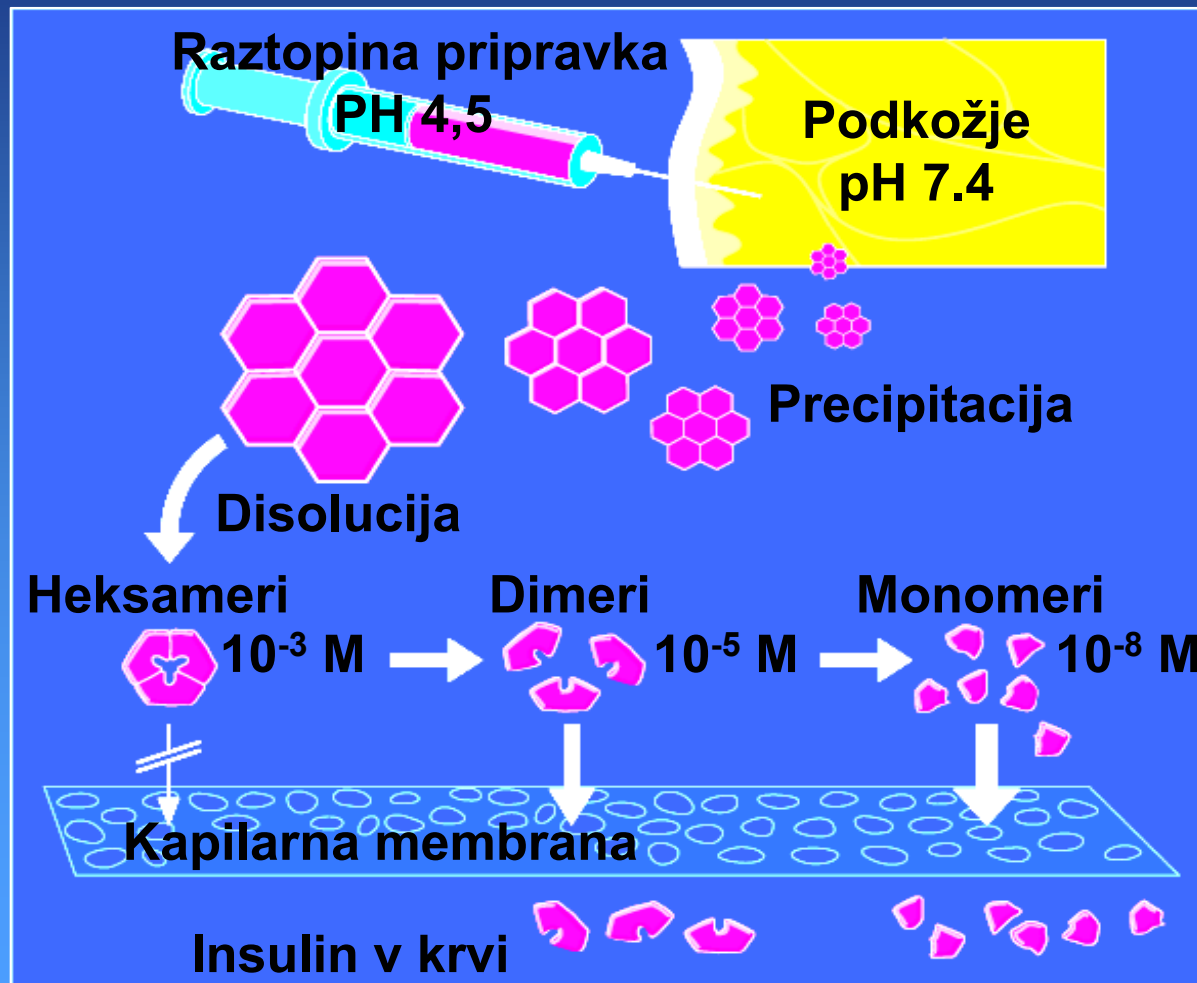


# Insulinski analogi

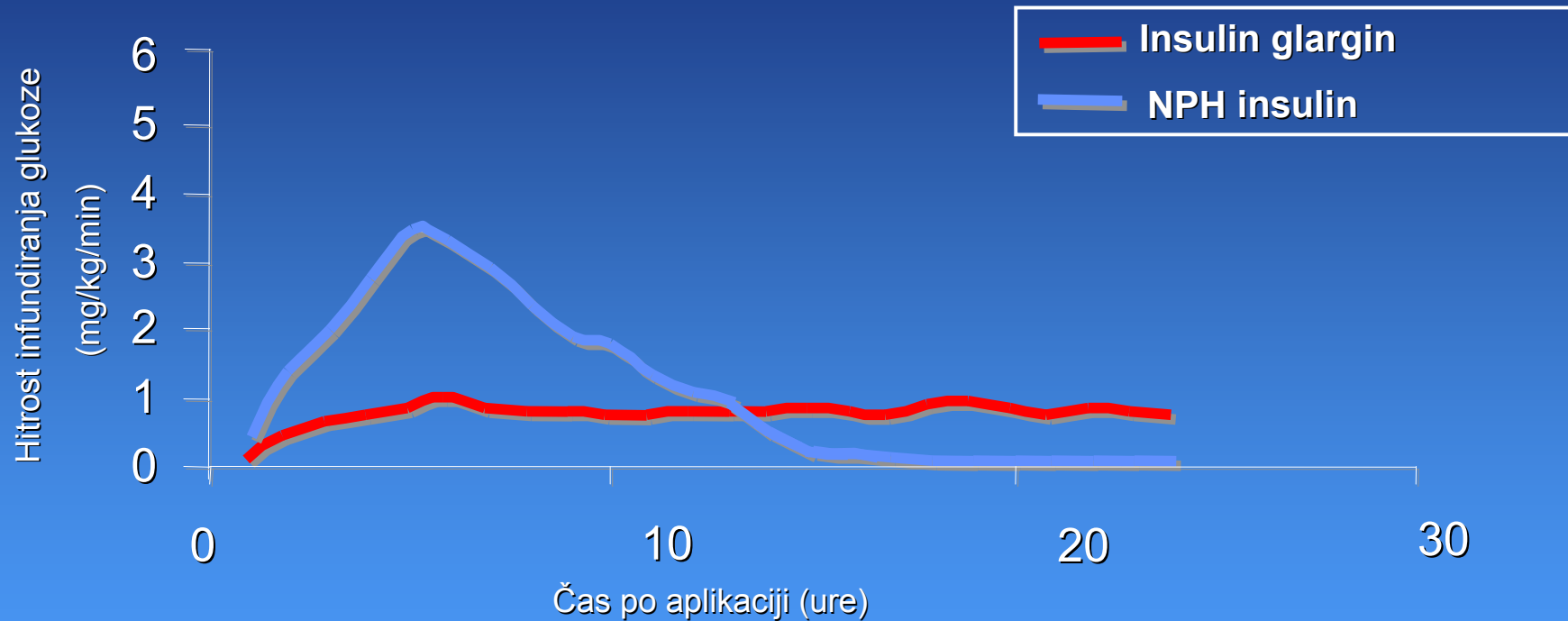
(z DNA-tehnologijo modificirani humani insulini)



# Podaljšano sproščanje glargin insulina

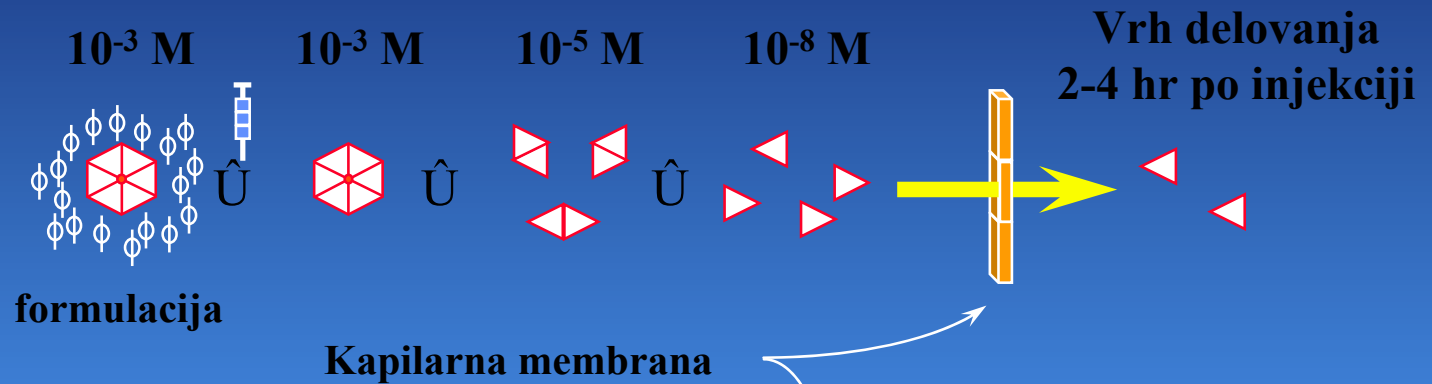


# Trajanje učinka bazalnih insulinov na glikemijo

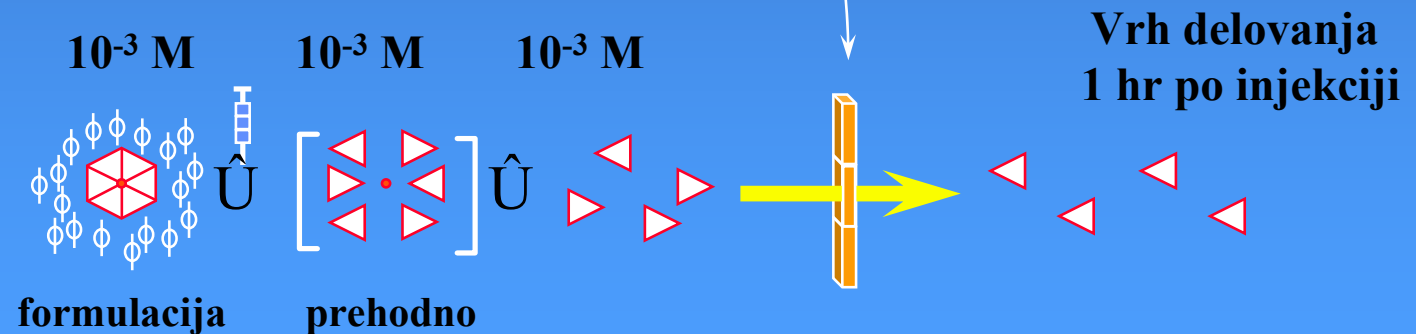


# Disociacija navadnega humanega insulina in kratkodelujočega analoga (lizpro)

## Navadni humani insulin

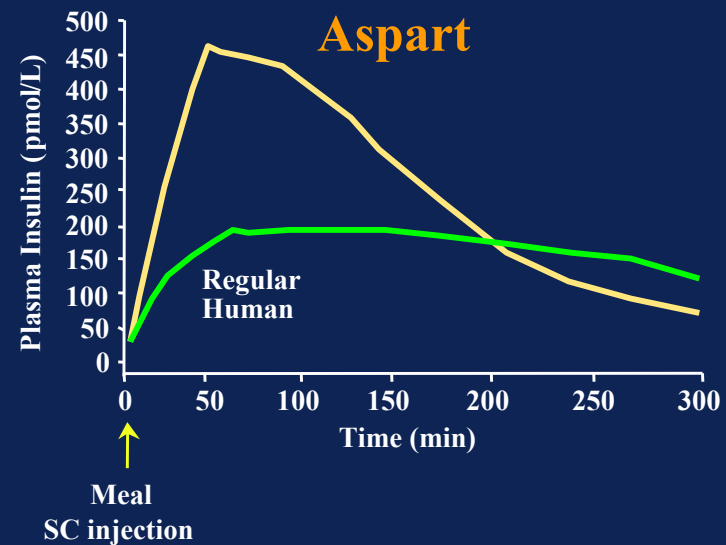
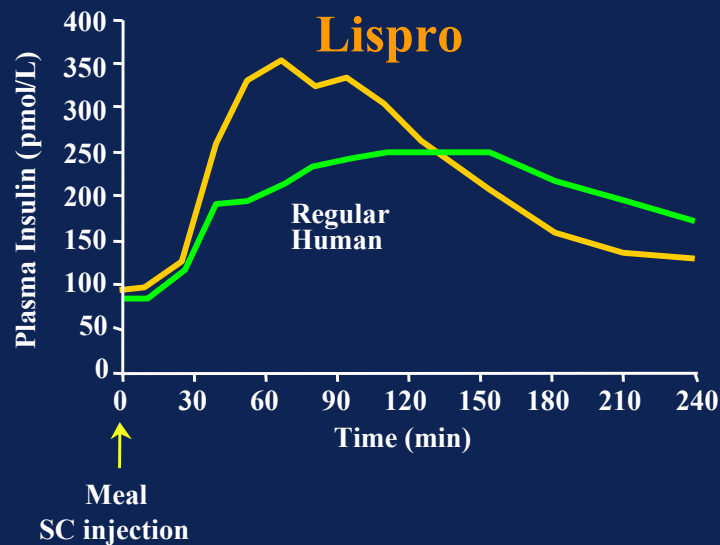


## Lizpro insulin

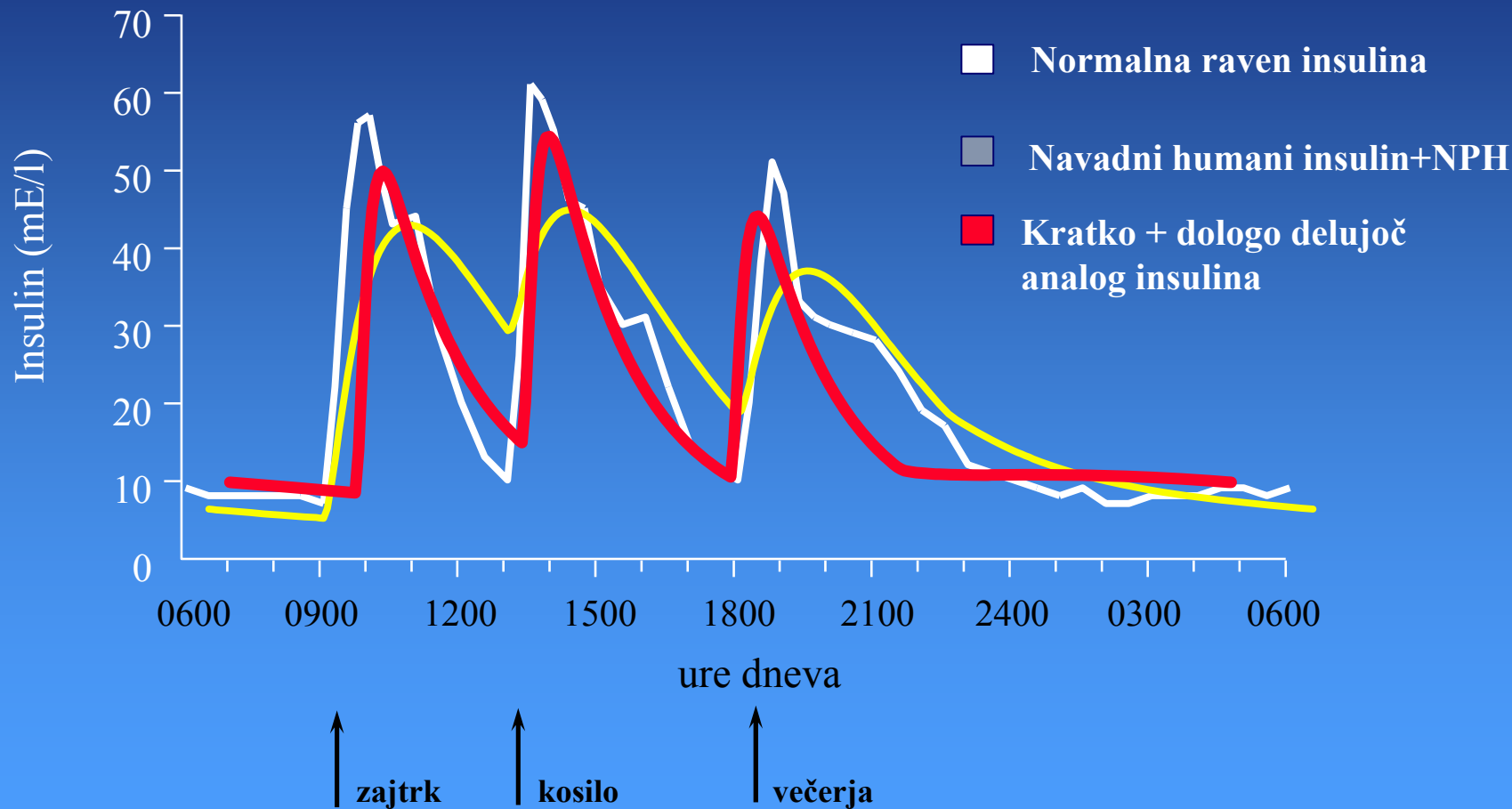


# Analoga humenaga insulina lizpro in aspart

## Profil insulina v plazmi vs navadni insulin

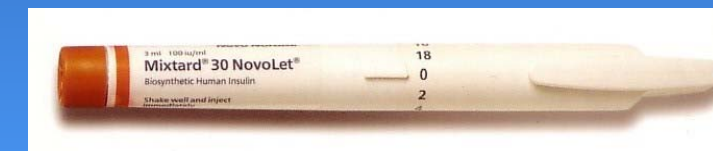
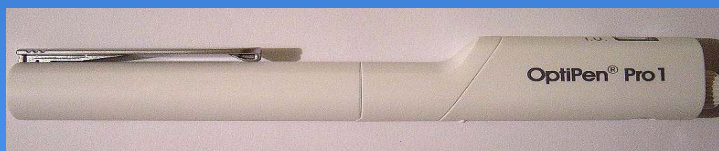


# Približevanje fiziološki ravni insulina v krvi z analogi





# Injekcijski pribori za insulin



# Insulinska črpalka



# Indikacije za črpalko

## Neurejena glikemija pri tipu 1

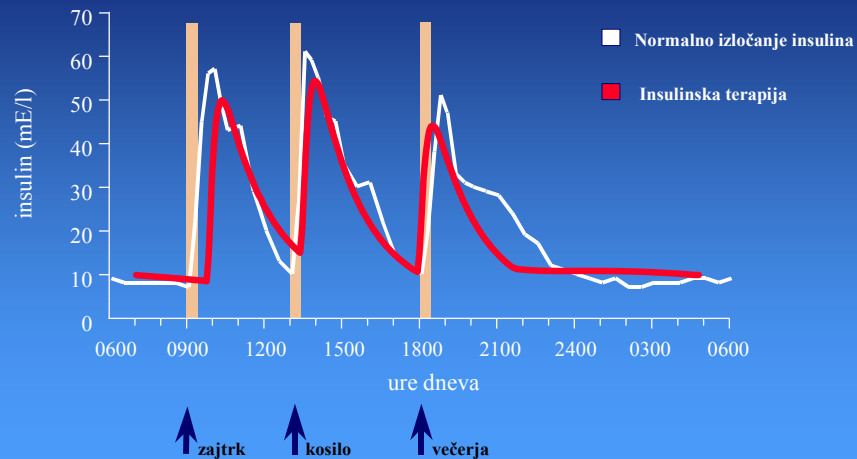
Če na analogih:

- Nespoznavanje hipoglikemij
- Nočne hipoglikemije
- Jutranje hiperglikemije

## Nosečnost pri tipu 1

# Funkcionalna insulinska terapija (FIT)

**Terapevtični poskus:**  
posnemanje fiziološkega profila insulina



**Prilgajanje potrebam:**  
OH v hrani, tel. akt.  
+ sprotne korekcije  
glikemije

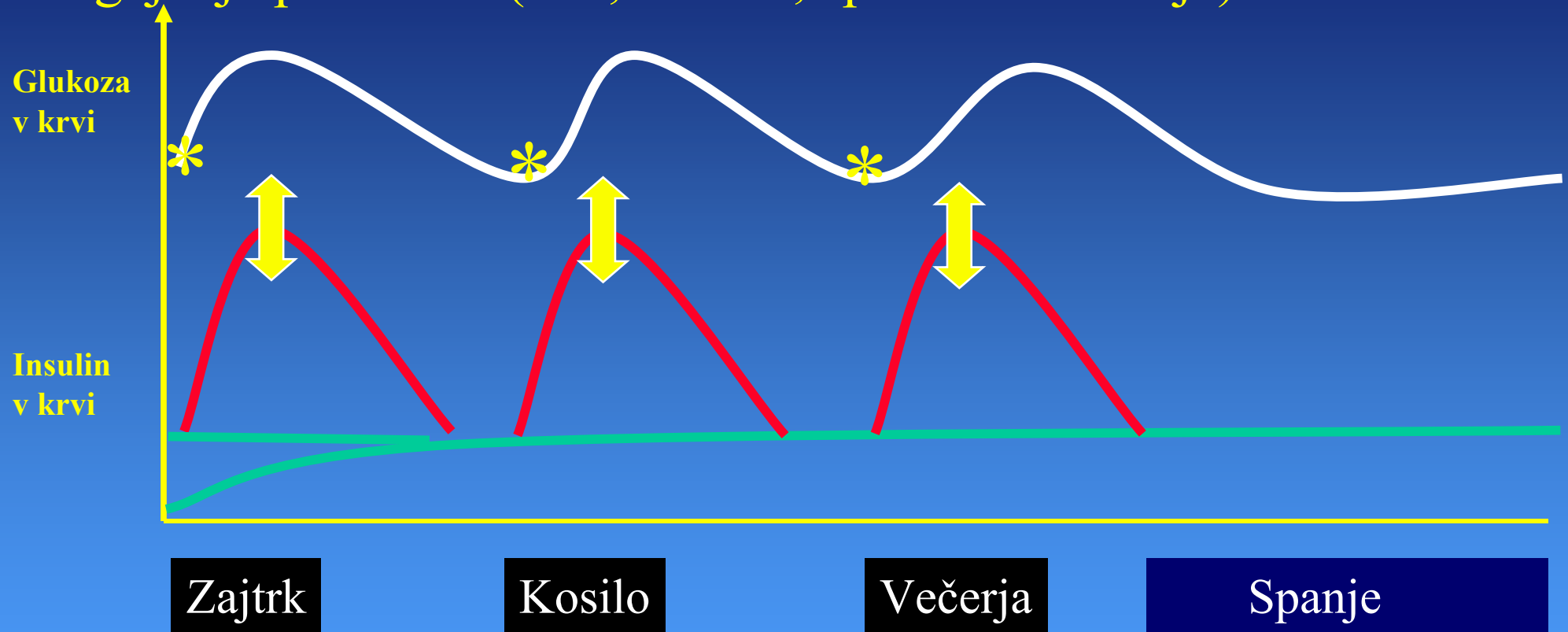
# Prilagajanje odmerka glede na okoliščine in izvid samokontrole glukoze v krvi



# Funkcionalna insulinska terapija (FIT):

## Bazalni in prandialni insulin

Prilgajanje potrebam (OH, tel. akt, sprotne korekcije) s kratkim ins.



Zajtrk

Kosilo

Večerja

Spanje

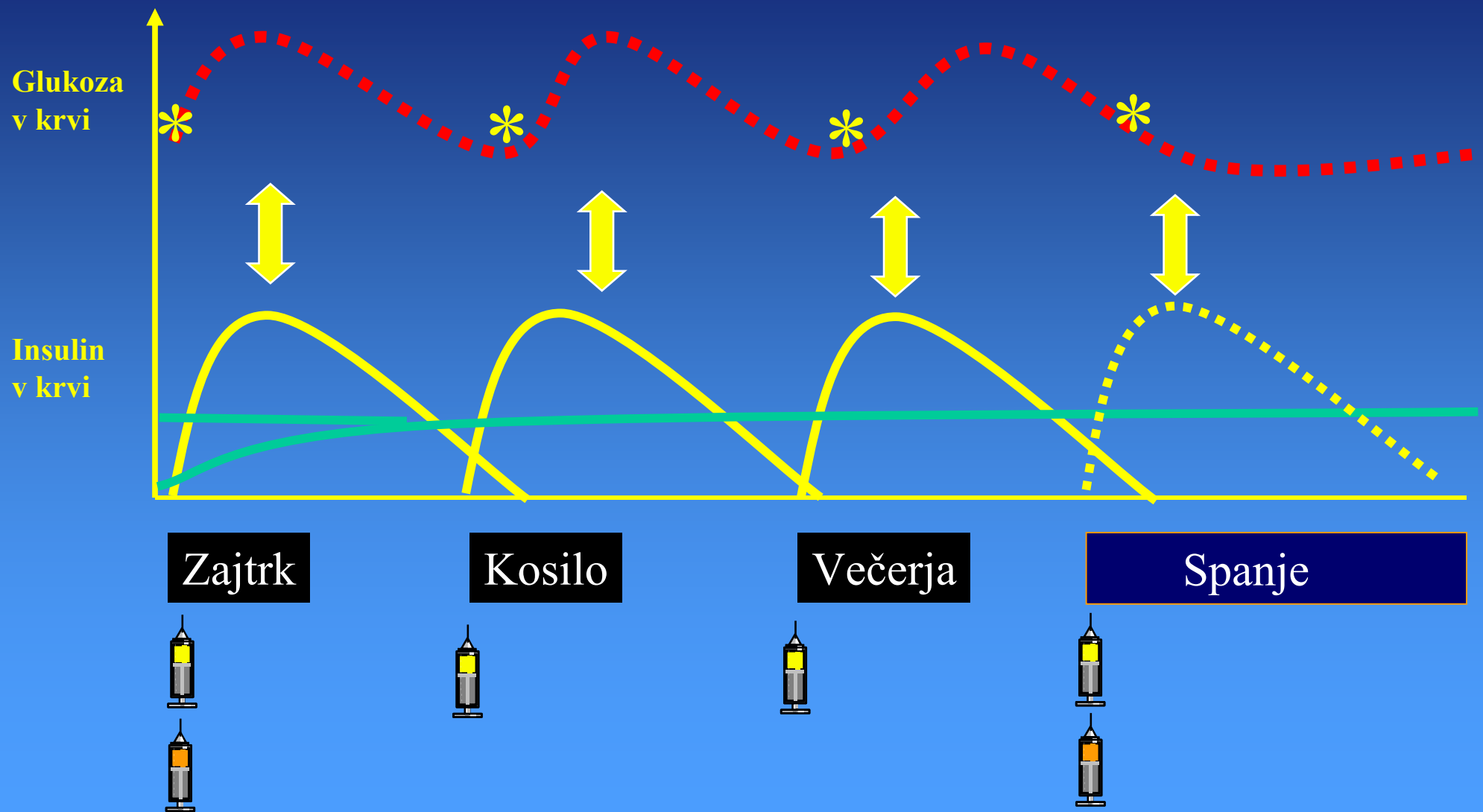


Ultrakratko delujoč insulin (analog)

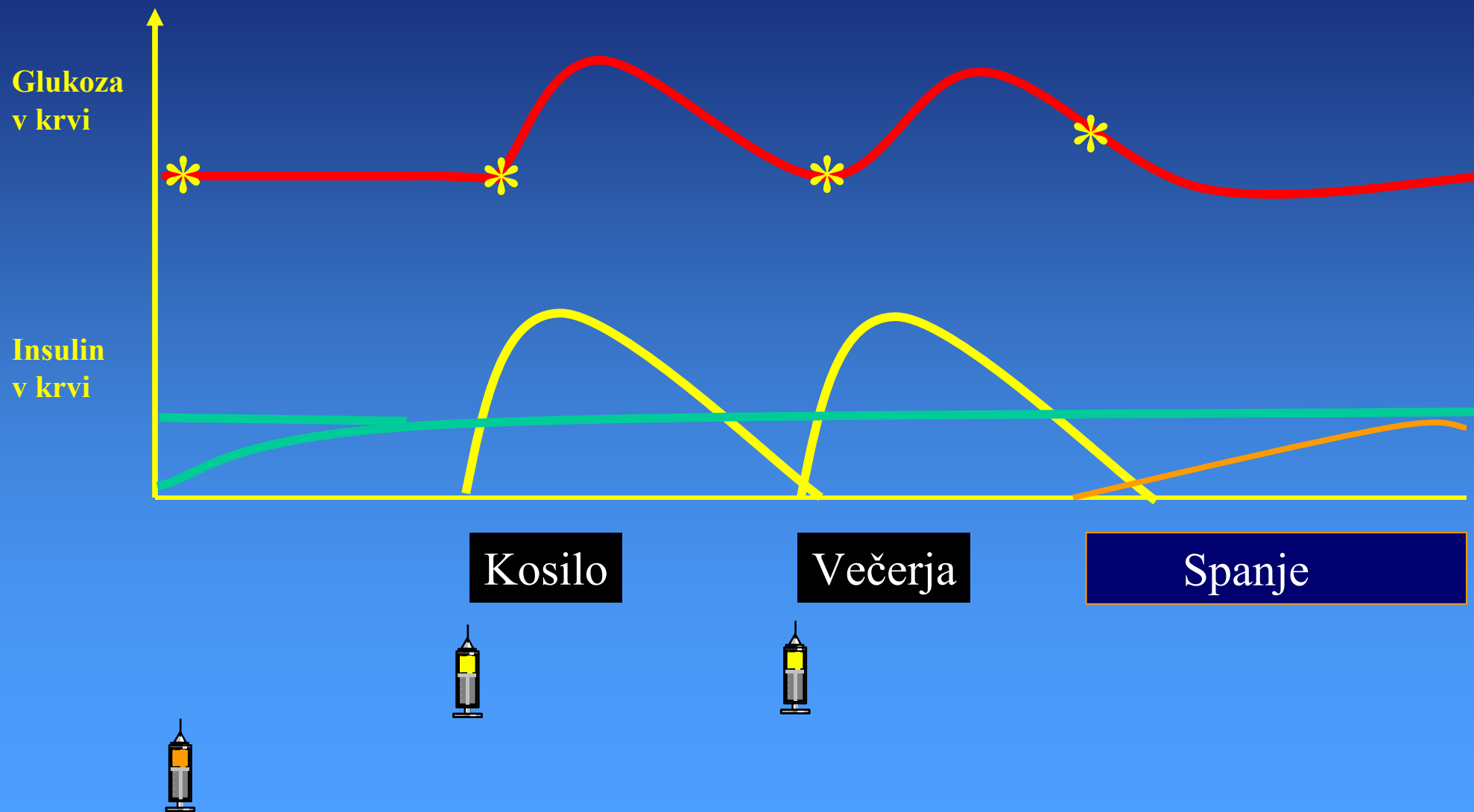


Dolgodelujoč insulin glargin (analog)

# Prilagoditev terapije pri poslabšanju (n. pr. okužbi)



# Prilagoditev terapije pri izpuščenem obroku





# Antihiperglikemična terapija tipa 2

**1.**

**Hujšanje pri debelosti**

**Telesna dejavnost**

**Prehrana**

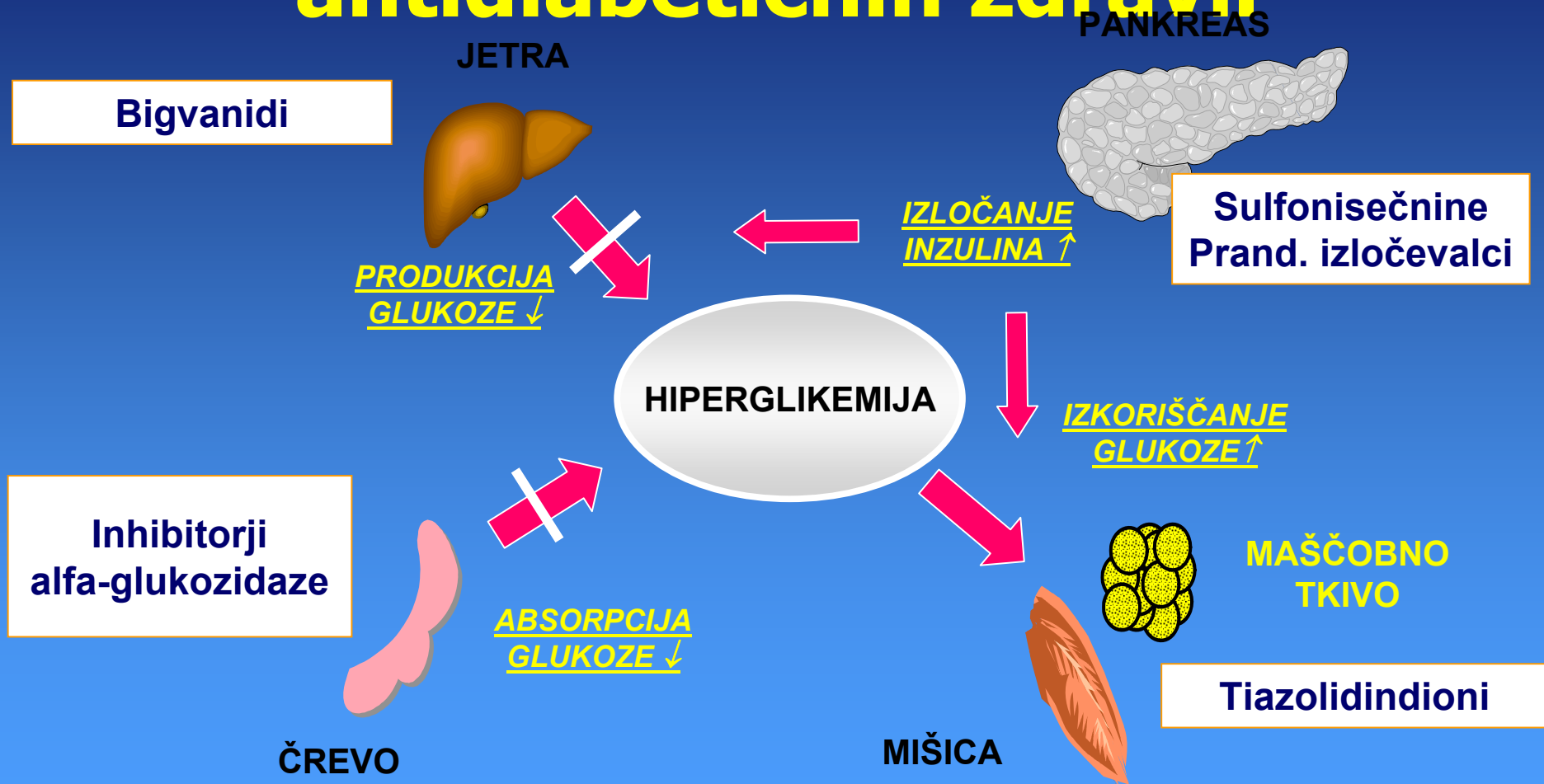
**2.**

**Zdravila**

# Farmakoterapija tipa 2

- Bigvanidi
- Sulfonilsečnina
- Prandialni izločevalci insulina
- Inhibitorji  $\alpha$ -glukozidaze
- Tiazolidindioni

# Mesta delovanja peroralnih antidiabetičnih zdravil



# Antidiabetična peroralna zdravila

## Bigvanidi

### Metformin

(Glucophage,  
Aglurab,  
Gluformin)

## Inhibitorji alfa-glukozidaze

### Akarboza

(Glucobay)

### Glibenklamid

(Glibenklamid, Daonil, Euglucon)

### Gliklazid

(Diaprel, Diaprel MR)

### Glikvidon

(Glurenorm)

### Glimepirid

(Amaryl)

### Glipizid

(Antidiab, Glucotrol XL)

### Klorpropamid

(Diabinese)

## Sulfonilsečnine

## Prandialni izločevalci

### Repaglinid

(NovoNorm)

### Nateglinid

(Starlix)\*

## Tiazolidindioni

**Rosiglitazon (Avandia), Pioglitazon (Actos)\***

\* Ni na tržišču

# Bigvanidi – ključne lastnosti

**Mehanizem delovanja**

↓↓ **Produkcija glukoze v jetrih**  
↑ **Privzem glukoze v tkivih**

**Mesto delovanja**

**Jetra, mišice**

**Znižanje HbA<sub>1c</sub>**

**1.5 – 2.0%**

**Insulin v krvi**

↓

**Glavni neželen učinek**

**GI težave, redko laktatana acidoza**

**Vpliv na telesno težo**

↓ ↔

# Metformin

Edino peroralno antidiabetično zdravilo,  
ki ima dokazano antiaterogeno delovanje  
(manjše tveganje za miokardni infarkt) pri  
debelih diabetikih tipa 2

**= zdravilo prvega izbora pri debelih!**

# Sulfonisečnine – ključne lastnosti

**Mehanizem delovanja**

↑ Inzločanje insulina

**Mesto delovanja**

Beta celice pankreasa

**Znižanje HbA<sub>1c</sub>**

1.5 – 2.0%

**Insulin v krvi**

↑

**Glavni neželen učinek**

Hipoglikemija

**Vpliv na telesno težo**

↑



# Sulfonislečnine

## Glibenklamid

(Glibenklamid, Daonil, Euglucon)

## Gliklazid

(Diaprel, **Diaprel MR\***)

## Glikvidon

(Glurenorm)

## Glimepirid

**(Amaryl)**

## Glipizid

(Antidiab, **Glucotrol XL\***)

## Klorpropamid

(Diabinese)

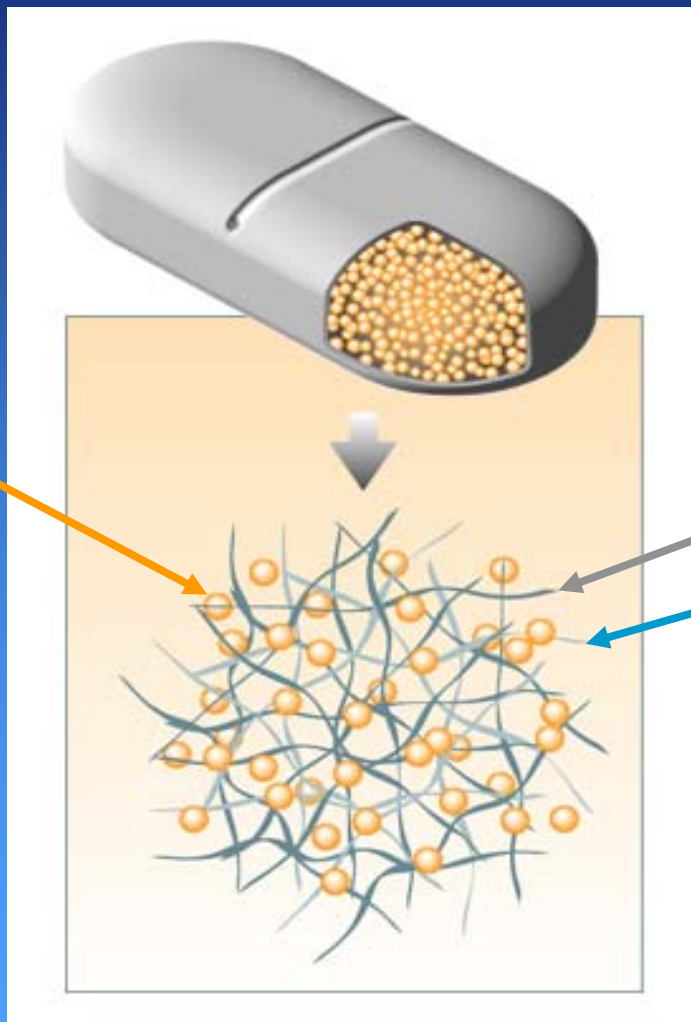
Odmerjanje enkrat dnevno

\* prilagojeno sproščanje

# Diaprel MR: prirejeno sproščanje na osnovi hidrofilnega matriksa

## zrnca:

- gliklazid po 30 mg
- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
- maltodekstrin



## hidrofilni matriks:

- vlakna iz hipromeloze:
  - z veliko viskoznostjo
  - z majhno viskoznostjo

## lubrikanta:

- magnezijev stearat
- brezvodni kolidni silikagel

# Učinek hidrofilnega matriksa

**zrnca:**

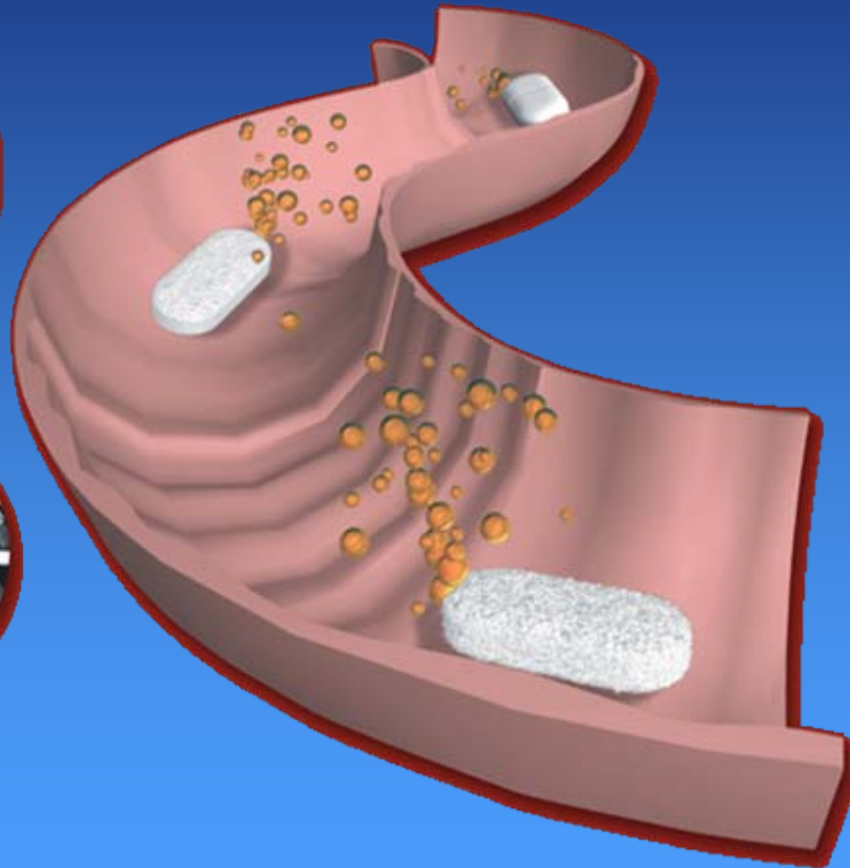
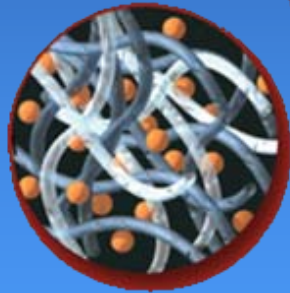
- gliklazid po 30 mg

**hidrofilni matriks:**

- vlakna iz hipromeloze:

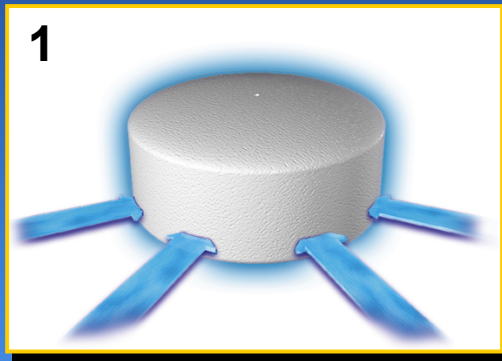
- z veliko viskoznostjo

- z majhno viskoznostjo

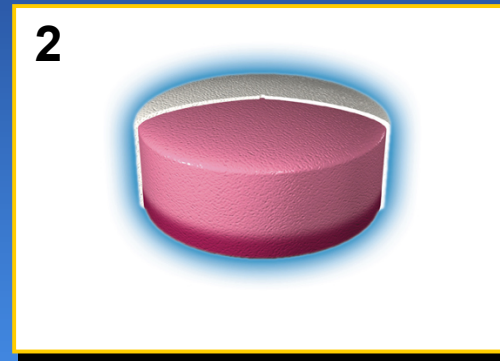


# Glucotrol XL: prirejeno sproščanje na osnovi GITS sistema

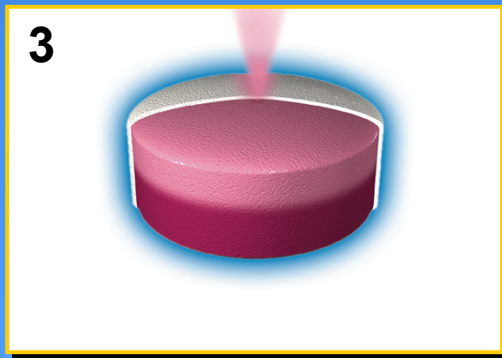
## Gastrointestinal therapeutic system



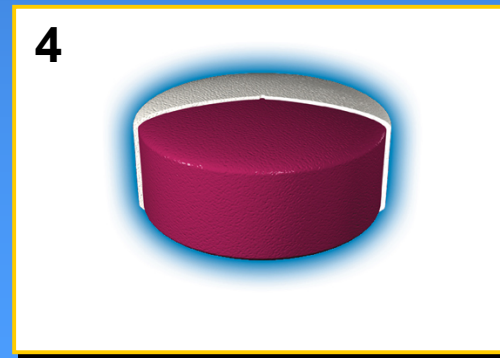
Water enters the pill through a special semipermeable membrane



“Push” layer expands at a controlled rate



Glipizide in drug layer is forced out through a precisely drilled orifice at a controlled rate



Pill shell containing the “push” layer is excreted

# Prandialni (hitri) izločevalci insulina

## “Prandialni regulatorji”

**Mehanizem delovanja**

↑ Izločanje insulina

**Mesto delovanja**

Beta celice pankreasa

**Znižanje HbA<sub>1c</sub>**

0.5 – 2.0%

**Insulin v krvi**

Kratkotrajno (4h) ↑

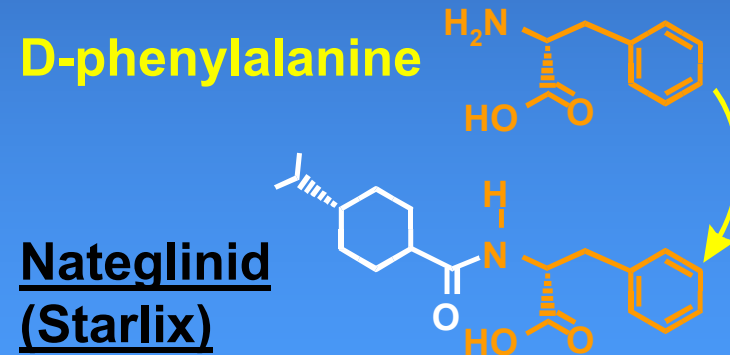
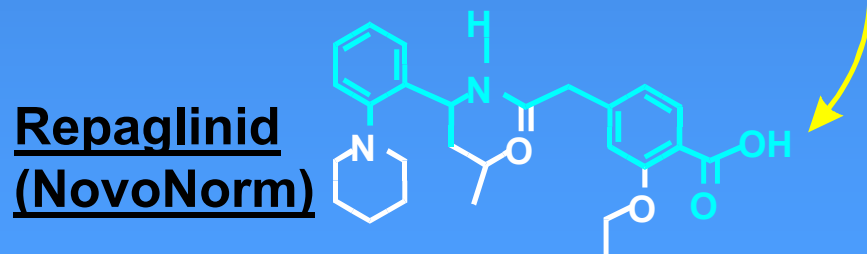
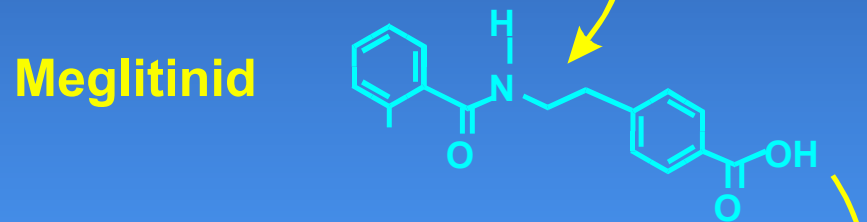
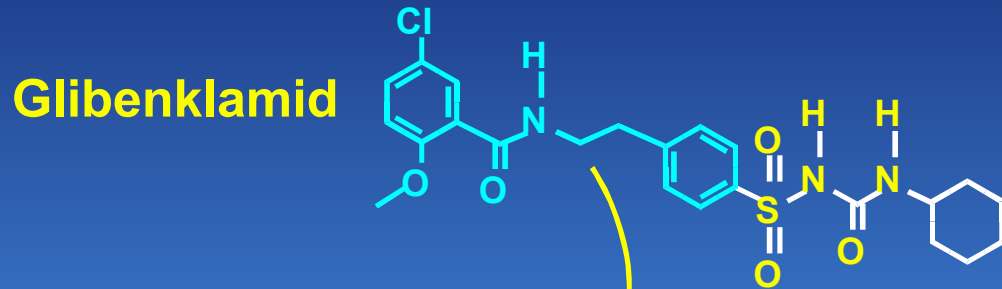
**Glavni neželen učinek**

Hipoglikemija

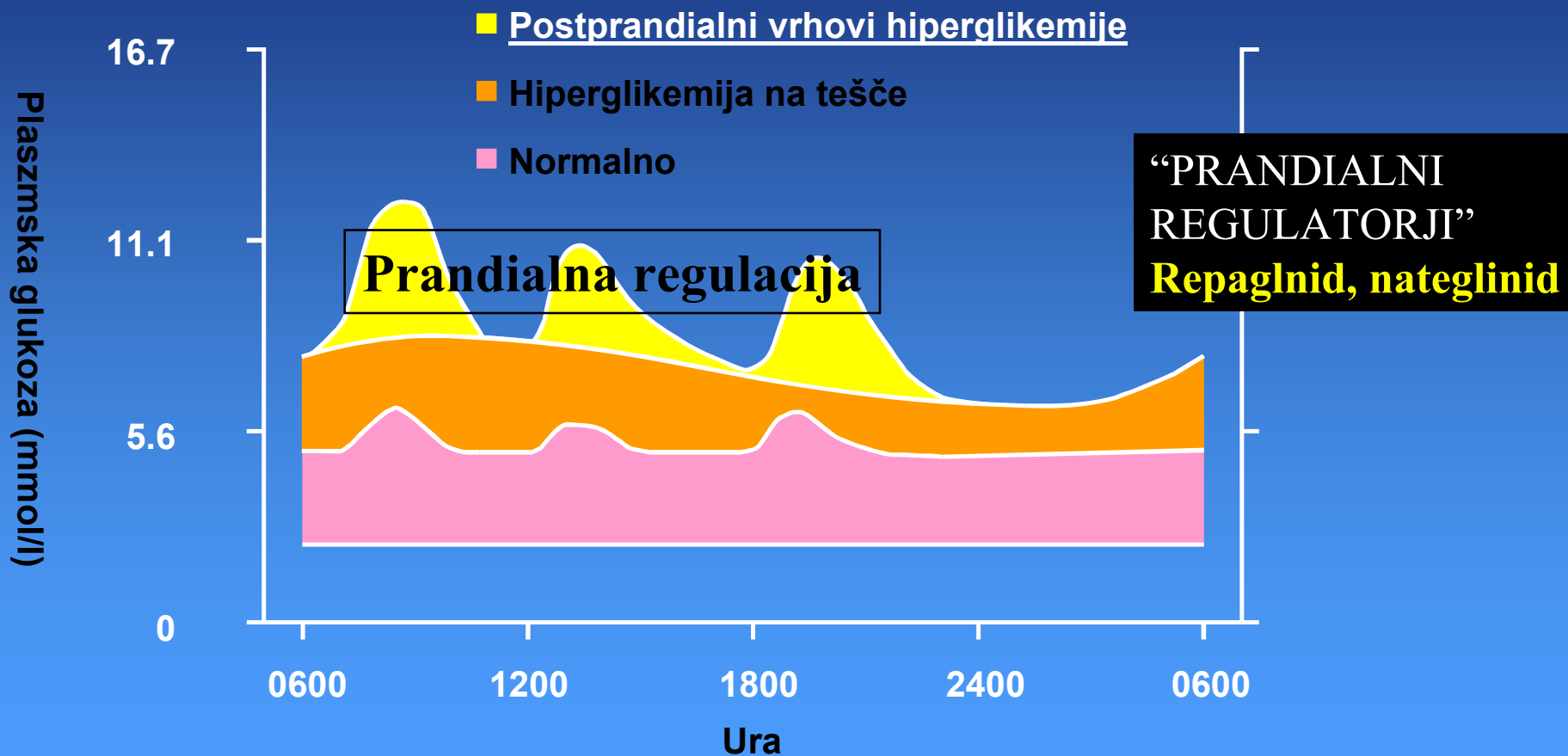
**Vpliv na telesno težo**

↑

# Prandialna izločevalca insulina: repaglinid, nateglinid



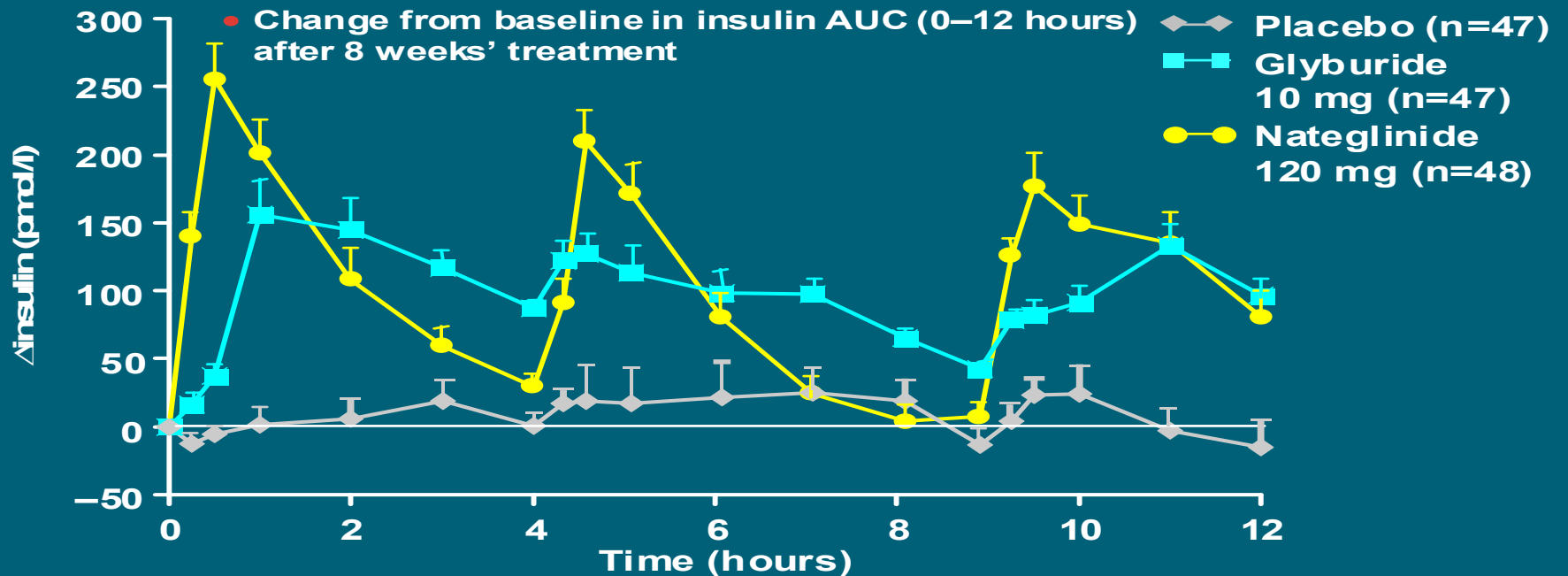
# Prandialna regulacija glikemije



# Prandialna regulacija glikemije

## Nateglinid vs glibenklamid

### Comparison between nateglinide and glyburide of the potentiation of insulin secretion from placebo



Incremental insulin AUC: glyburide 2-fold >nateglinide ( $p < 0.05$ ); nateglinide and glyburide >placebo ( $p < 0.05$ )  
Hollander P et al. Diabetes Care (in press)

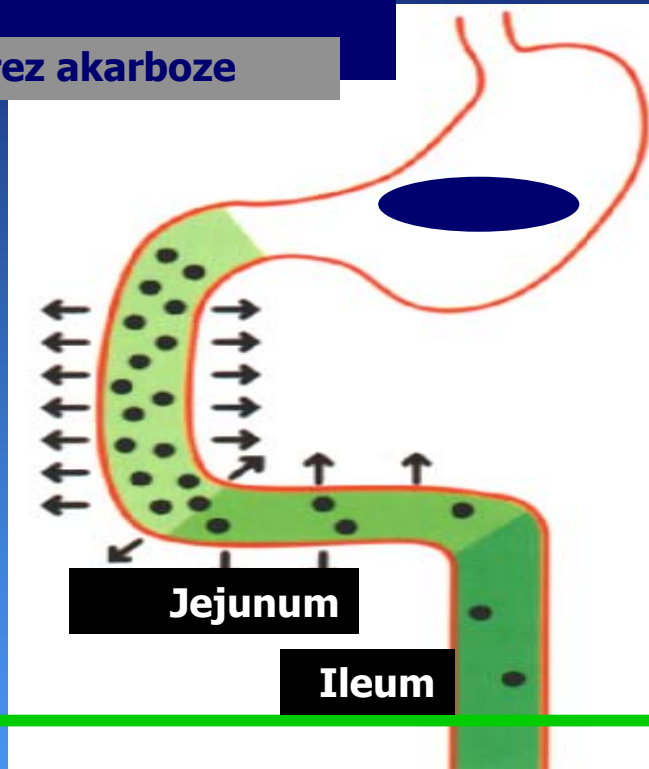


# Zaviralci alfa-glukozidaze – ključne lastnosti

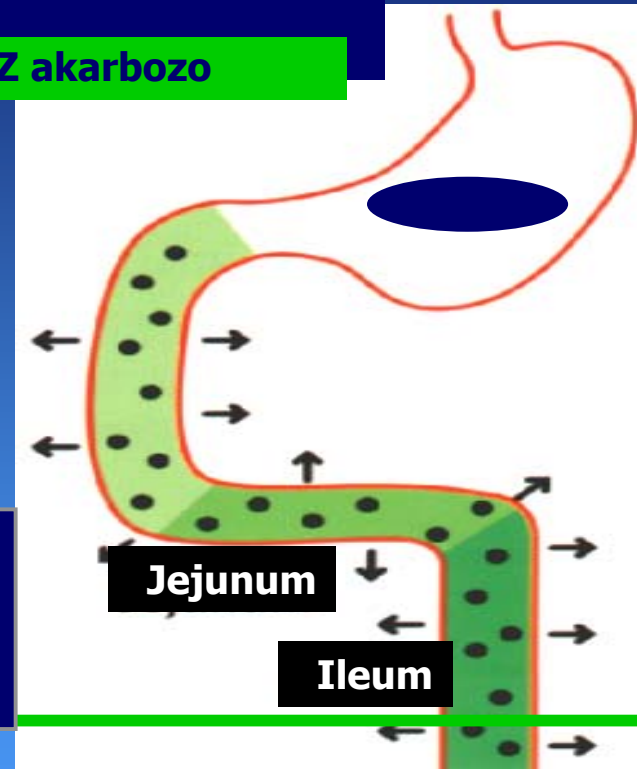
<b>Mehanizem delovanja</b>	↓ Absorpcija glukoze v prebavilih
<b>Mesto delovanja</b>	Tanko črevo
<b>Znižanje HbA<sub>1c</sub></b>	0.4 – 1.2%
<b>Insulin v krvi</b>	↔
<b>Glavni neželeni učinek</b>	Flatulenca, meteorizem, diareja
<b>Vpliv na telesno težo</b>	↔

# Upočasnitev absorpcije OH z inhibitorjem $\alpha$ -glukozidaze

Brez akarboze

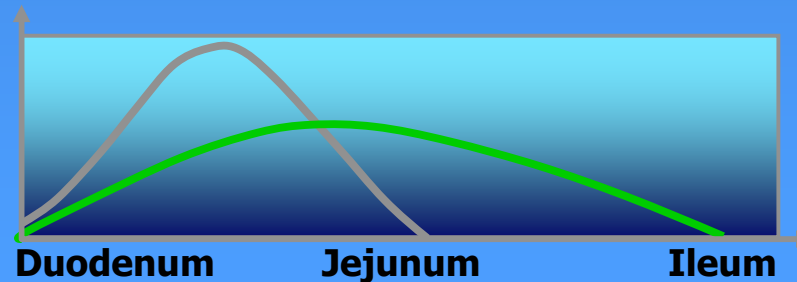


Z akarbozo



- Ogljikovi hidrati
- ← OH absorpcija

OH absorpcija



— Brez akarboze  
— Z akarbozo

# Tiazolidindioni – ključne lastnosti

**Mehanizem delovanja**

↑↑ Občutljivost na inzulin  
(privzem glukoze v tkivih)

↓ Produkcija glukoze v jetrih

**Mesto delovanja**

Maščobno tkivo, mišice,  
jetra

**Znižanje HbA<sub>1c</sub>**

1.0 – 1.4%

**Insulin v krvi**

↓

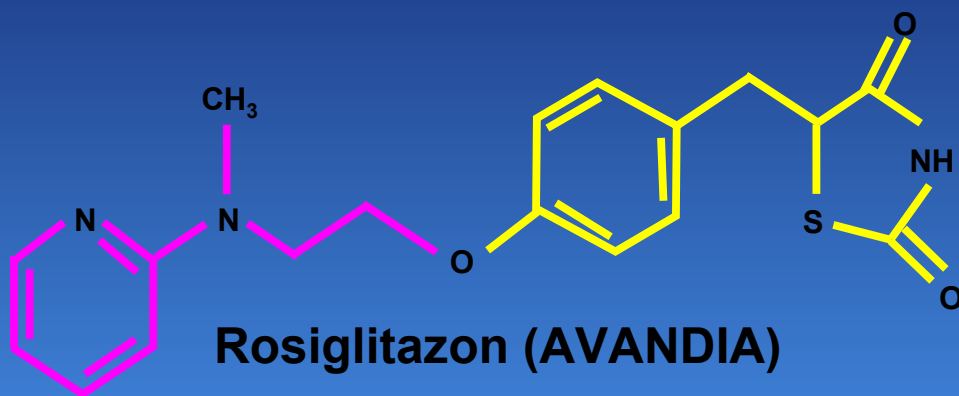
**Glavni neželen učinek**

Edem, dilucijska anemija

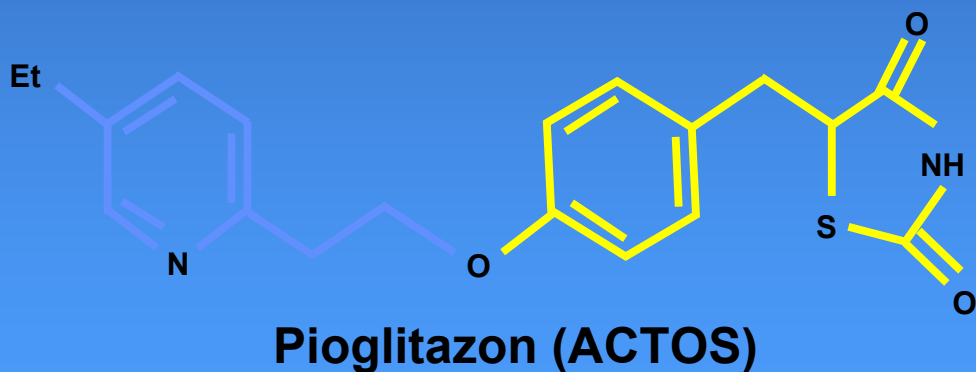
**Vpliv na telesno težo**

↑

# Tiazolidindioni (TZD) – agonisti PPAR $\gamma$

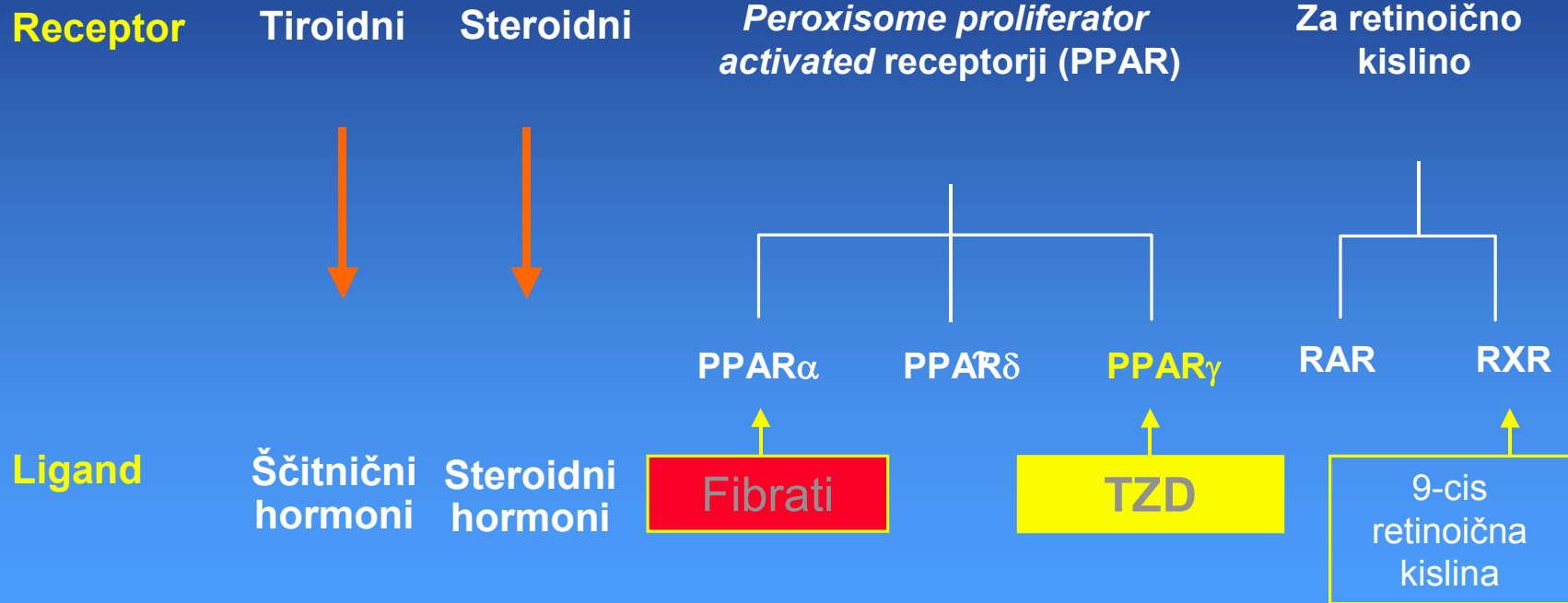


GlaxoSmithKline

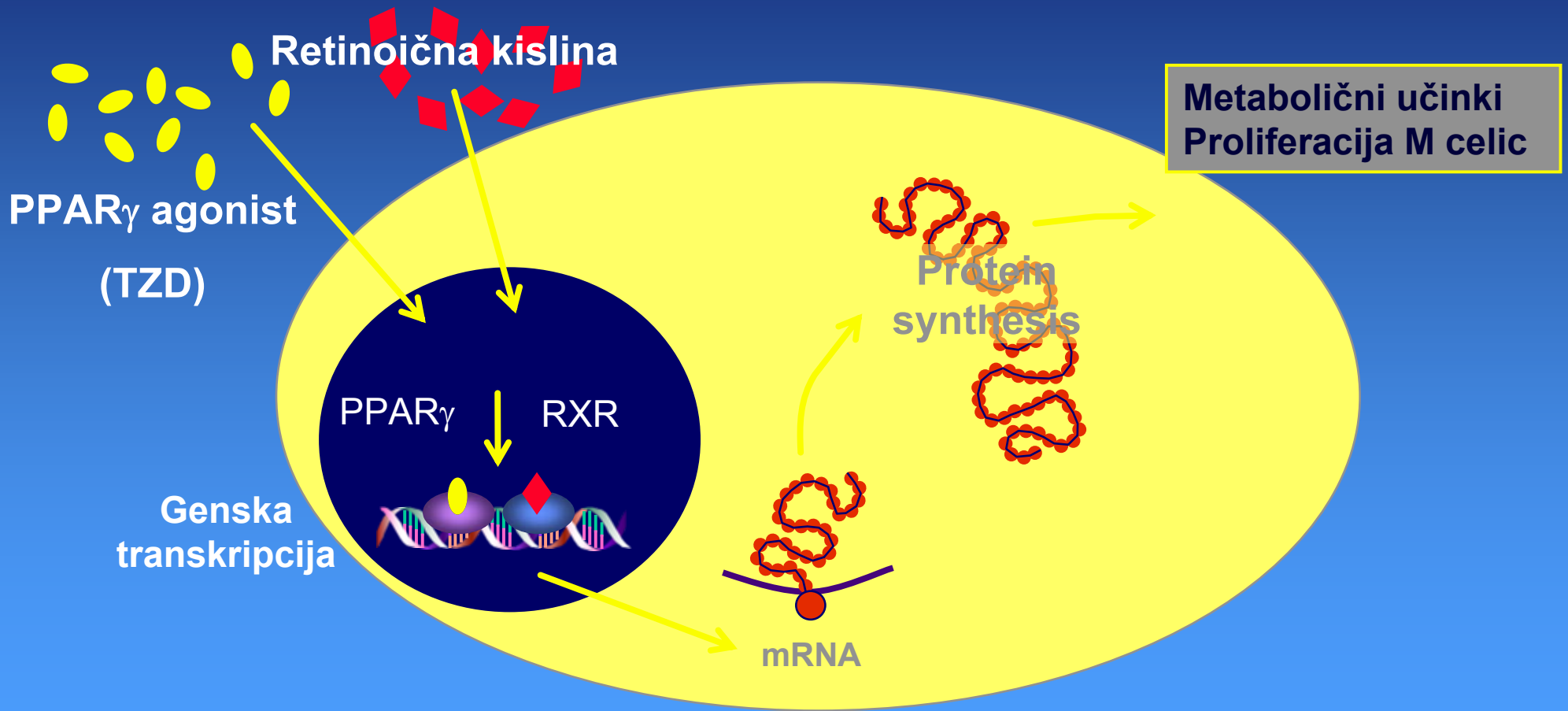


Takeda/Lilly

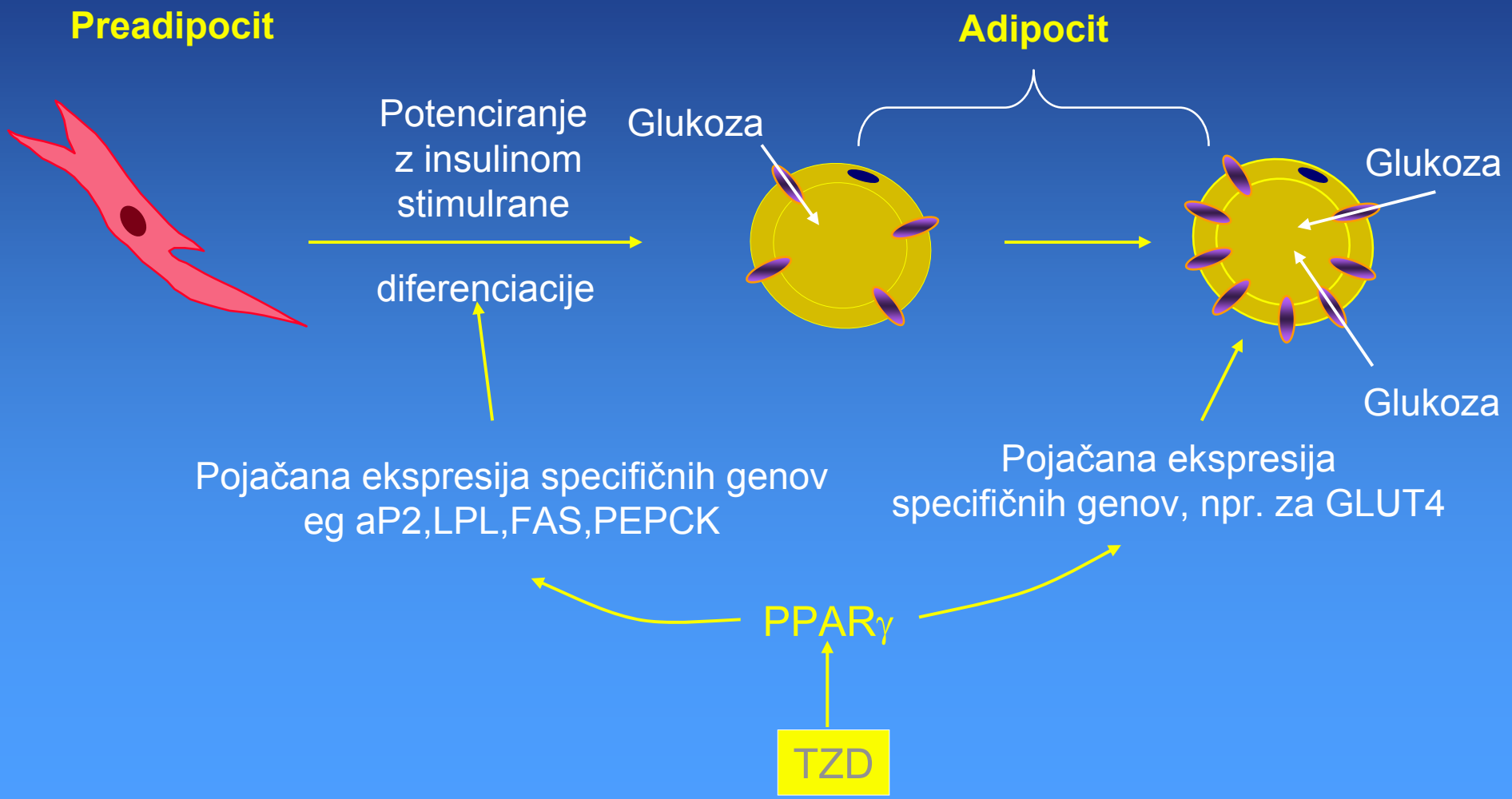
# Superdružina jedrnih receptorjev



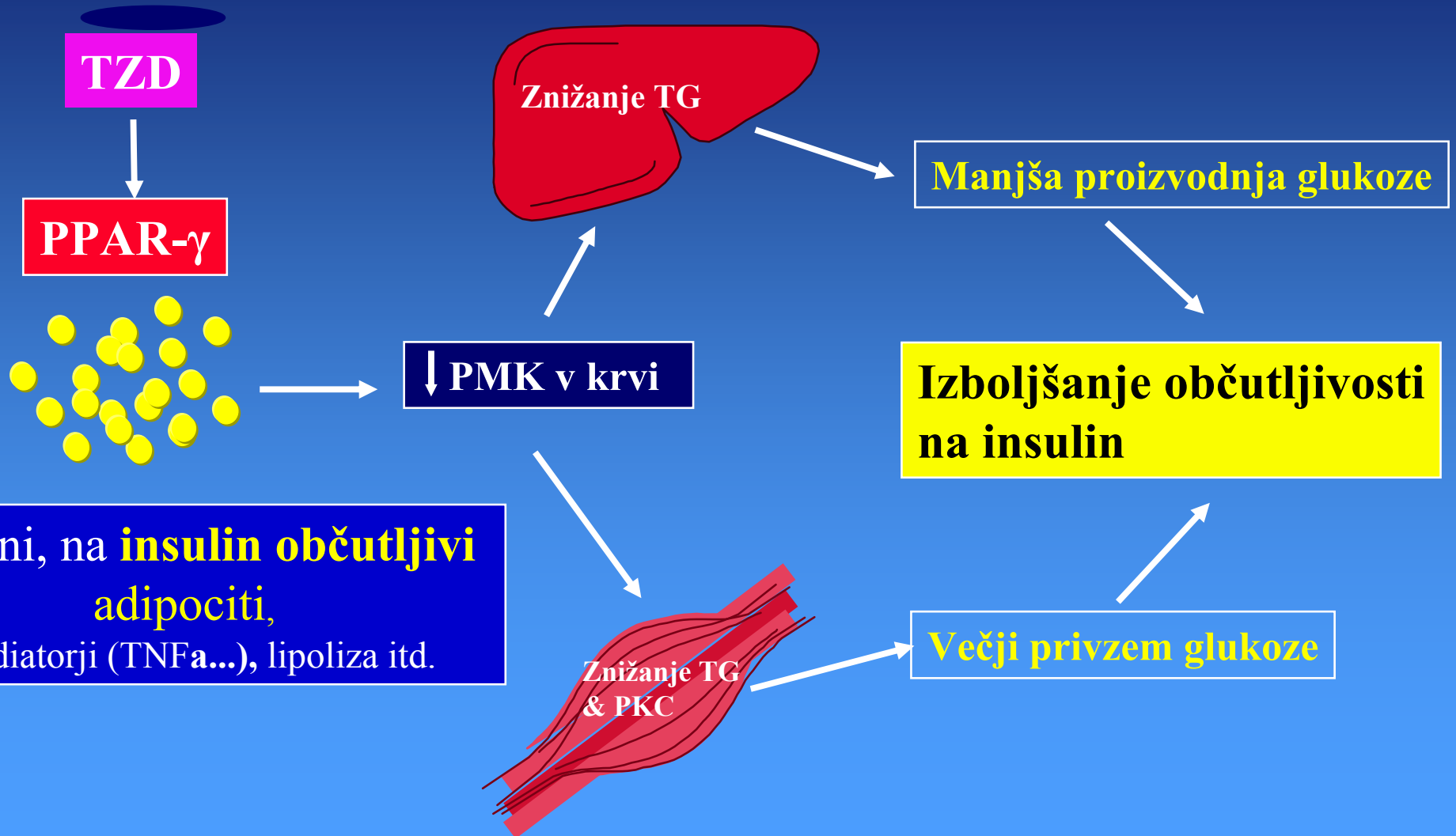
# Aktivacija PPAR $\gamma$ :



# TZD aktivirajo PPAR $\gamma$ v preadipocitih in adipocitih

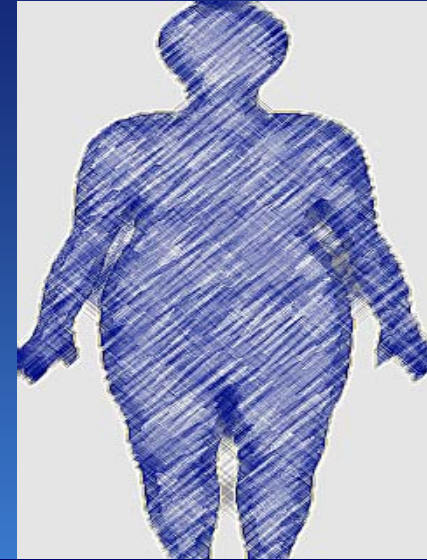
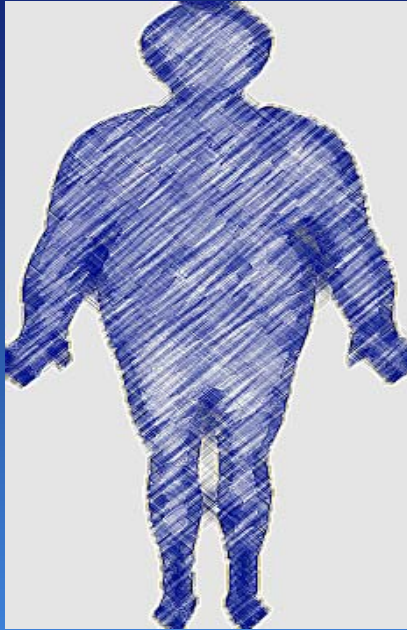


# Aktivacija PPAR- $\gamma$ v maščobnem tkivu: znižanje PMK $\rightarrow$ zmanjšanje insulinske rezistence

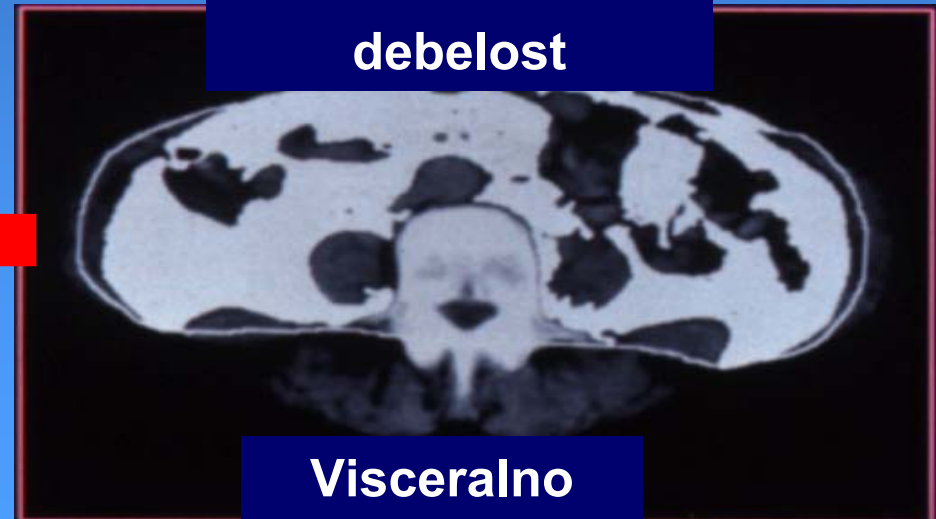
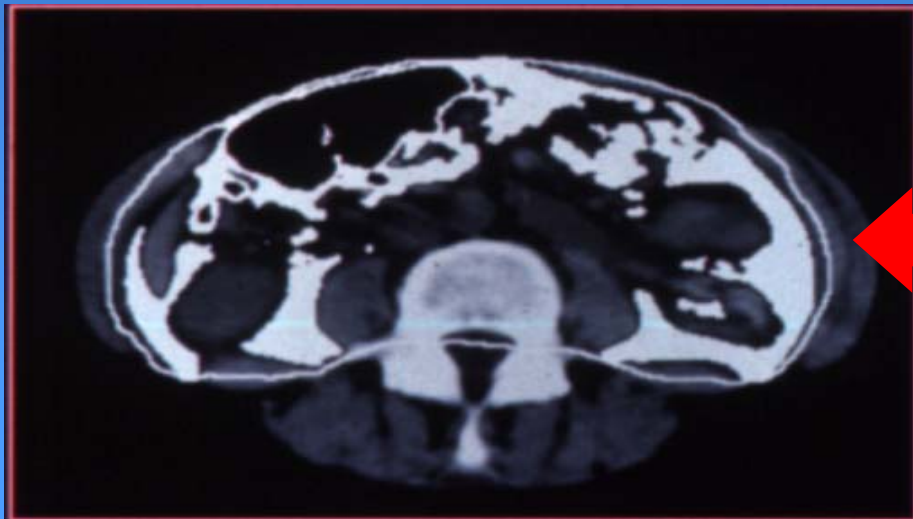




# Vpliv PPAR- $\gamma$ agonistov na trebušno debelost

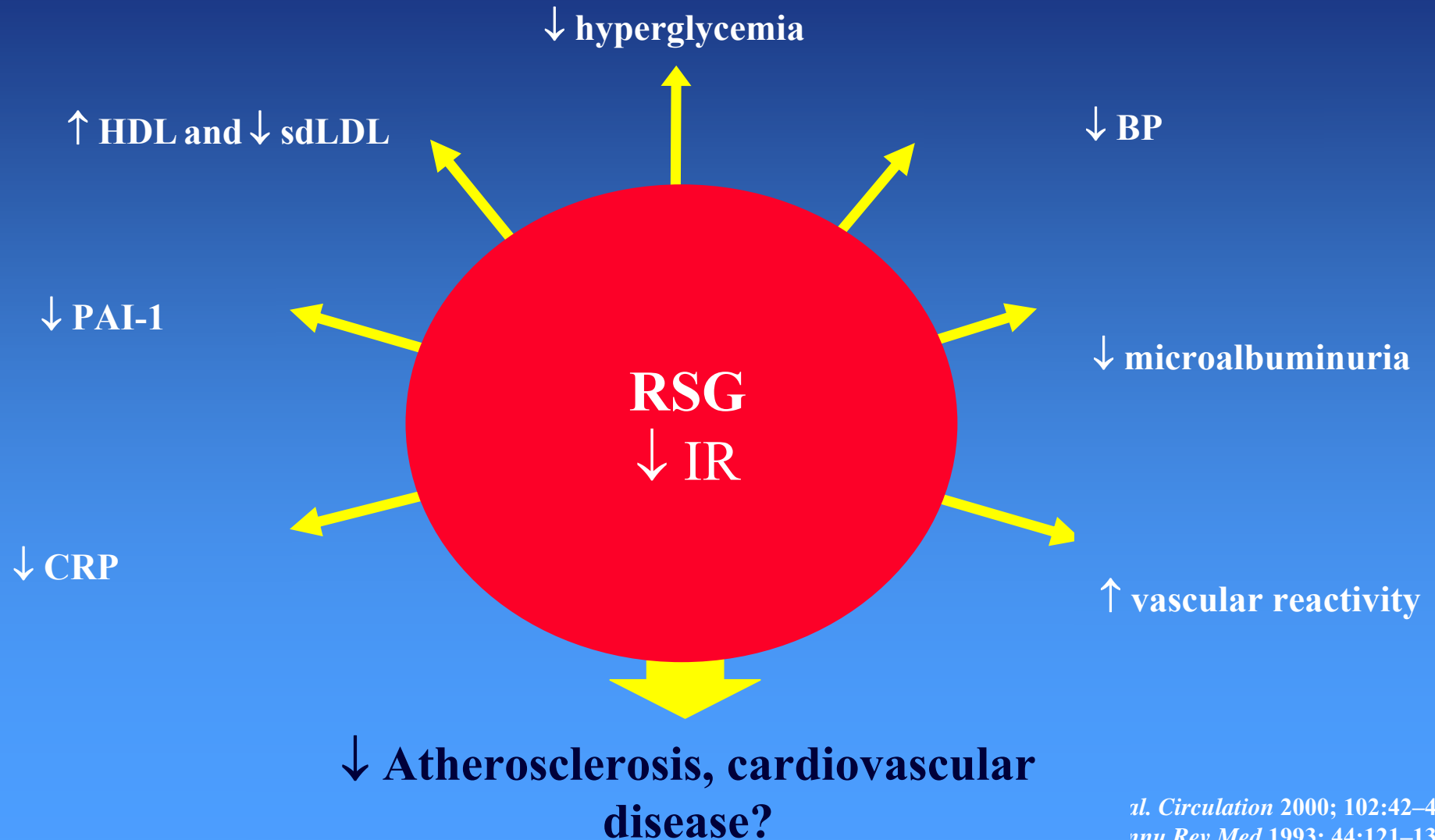


Trebušna  
debelost



Visceralno  
maščevje

# Rosiglitazon: potencial za vpliv na KV tveganje



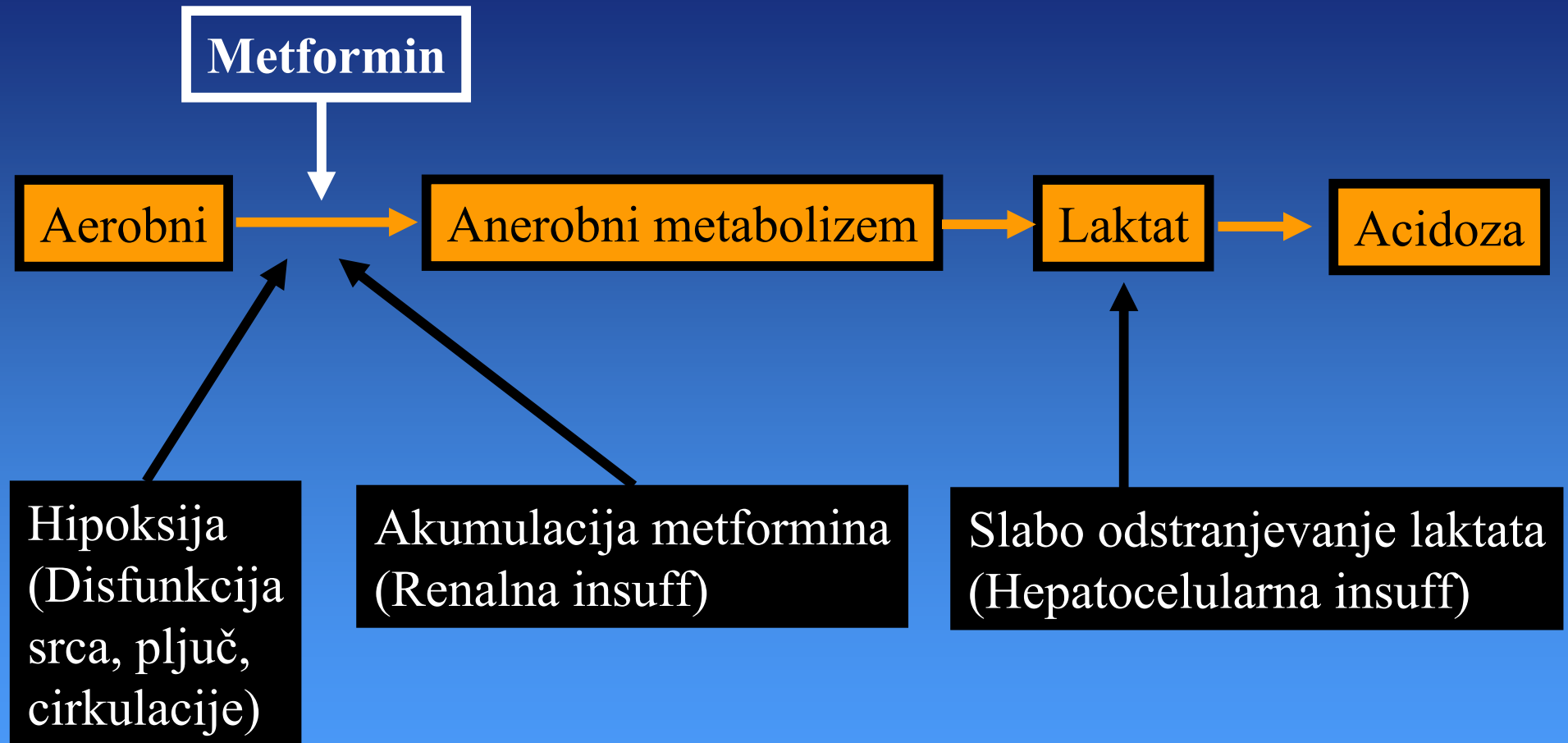
# Insulin pri tipu 2– ključne lastnosti

<b>Mehanizem delovanja</b>	↓ Produkcija glukoze v jetrih ↑ Utilizacija glukoze  ↓ Lipoliza
<b>Mesto delovanja</b>	Maščobno, mišično, jetrno tkivo
<b>Znižanje HbA<sub>1c</sub></b>	1.5 – 2.0% +
<b>Insulin v krvi</b>	↑
<b>Glavni neželen učinek</b>	hipoglikemija
<b>Vpliv na telesno težo</b>	↑↑

# Peroralni antidiabetiki: stranski učinki

Razred	Stranski učinki
Insulin sekretagogi (sulfonilsečnine, glitnidi)	Porast telesne teže, hipoglikemija
Bigvanidi (metformin)	Gastrointestinalni; laktacidoza
Tiazolidindioni	Porast telesne teže, zadrževanje tekočin- edemi, dilucijska anemija; kongestivno srčno popuščanje; hipoglikemija v komb. s sulfonilsečnino
$\alpha$ -Glukozidazni inhibitorji	Gastrointestinalni

# Metforminska laktacidoza



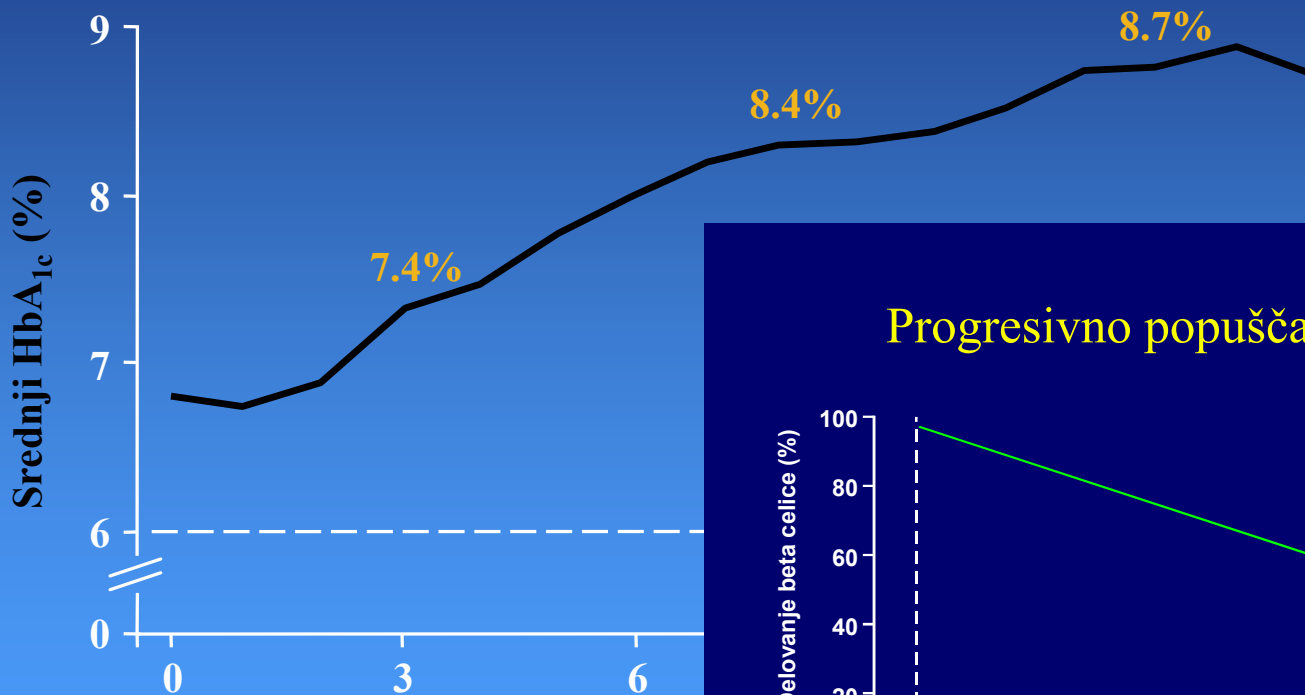
# Glavne kontraindikacije za peroralna zdravila

**SU:** hujša ledvična (razen glikvidon), jetrna odpoved  
**Metf:** ledvična, jetrna odpoved, hipoksija  
**TZD:** popuščanje srca, hujša ledvična, jetrna odpoved  
**Akarboza:** hujša jetrna odpoved?

# Strategija antihiperglikemičnega zdravljenja pri tipu 2

# Progresiven porast glikemije s časom

⇒ Progresivno večja potreba po izdravljenju

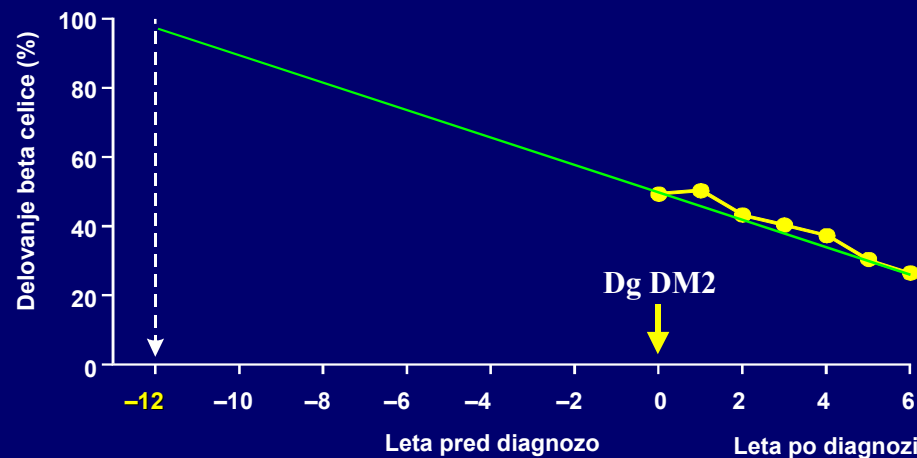


## HbA<sub>1c</sub> v raziskavi UKPDS

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

*Lancet*. 1998;352:837-853.

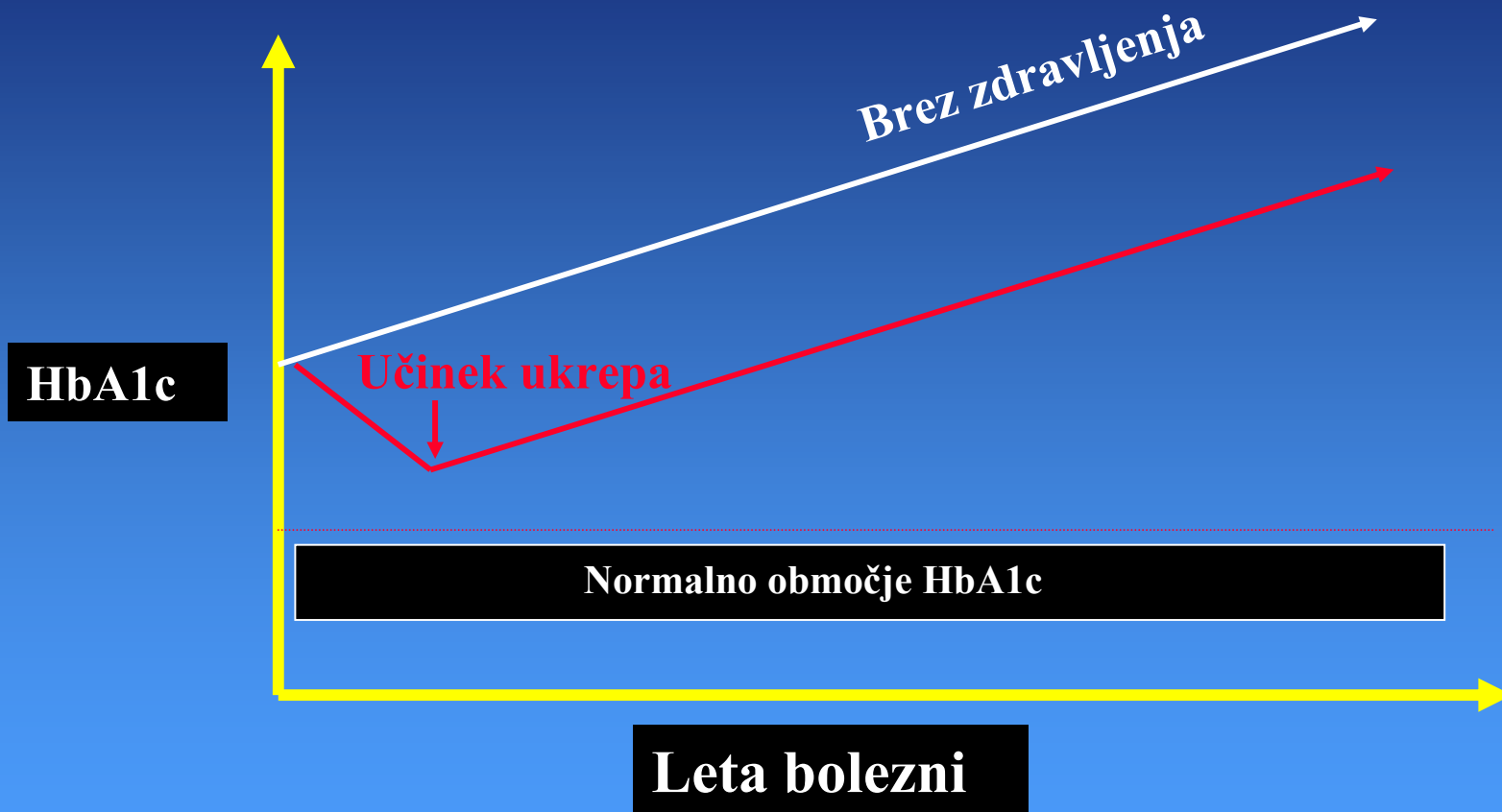
### Progresivno popuščanje beta celice



UKPDS 16. *Diabetes* 1995;44:1249-58



# Učinek enega terapevtičnega ukrepa



# Princip stopenjskega zdravljenja pri tipu 2



# Peroralni antidiabetiki: mehanizmi delovanja, učinek na HbA<sub>1c</sub>

Razred	Delovanje	Znižanje HbA <sub>1c</sub> %
Insulinski sekretagogi (sulfonilsečnine, glitinidi)	Spodbujajo izločanje insulina	1.0-2.0
Bigvanidi (metformin)	Zavirajo produkcijo glukoze v jetrih	1.0-2.0
Tiazolidindioni	Spodbujajo delovanje insulina v mišicah, maščevju in jetrih	0.5-1.0
$\alpha$ -glukozidazni inhibitorji	Upočasnijo GI absorbcijo OH	0.5-1.0

# Stopnje zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

Stopenjsko zdravljenje

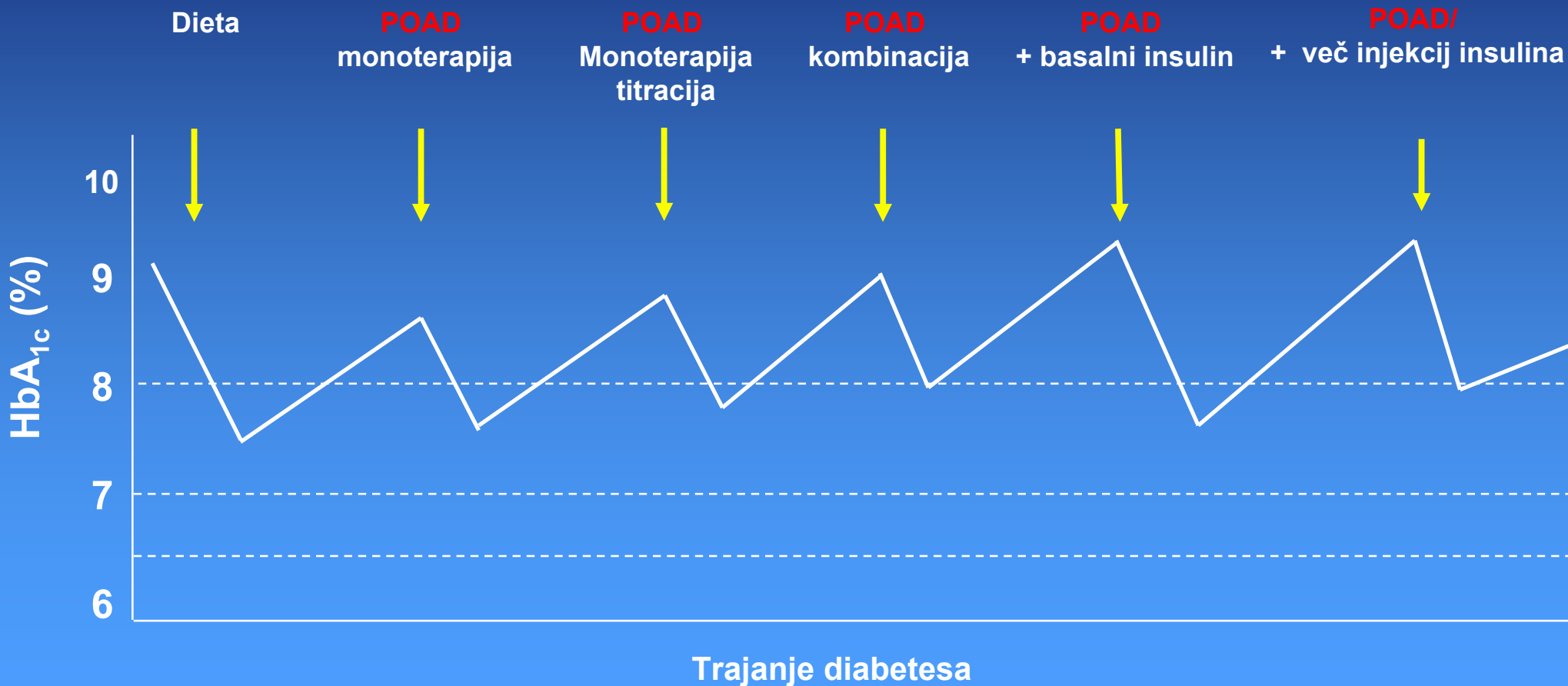


**Debeli:**  
metformin

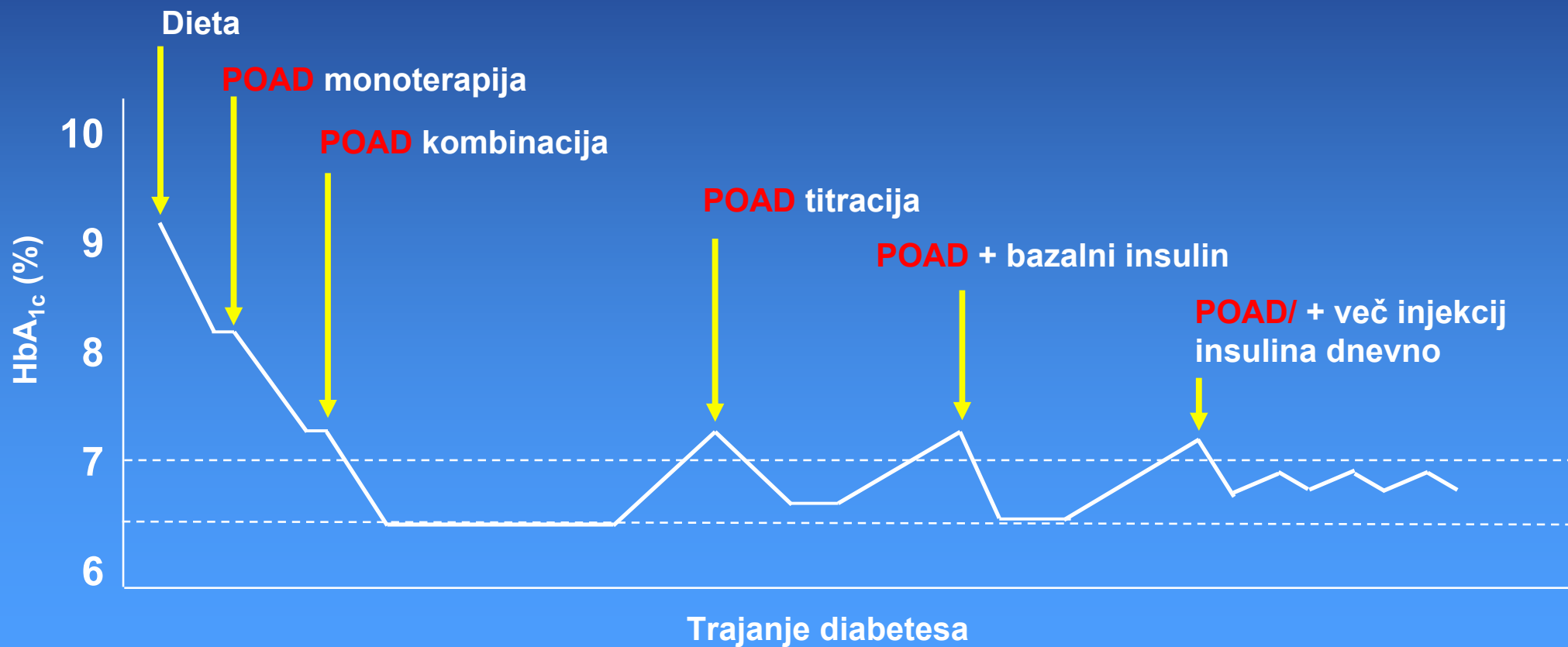
**Suhi:**  
SU /glitinidi

**POAD = peroralni antidiabetik**

# Tradicionalni pristop v zdravljenju sladkorne bolezni tip 2



# “Treat-to-target” pristop v zdravljenju glikemije: zgodnja uporaba zdravil in njihovih kombinacij, doseganje ciljne vrednosti HbA<sub>1c</sub>



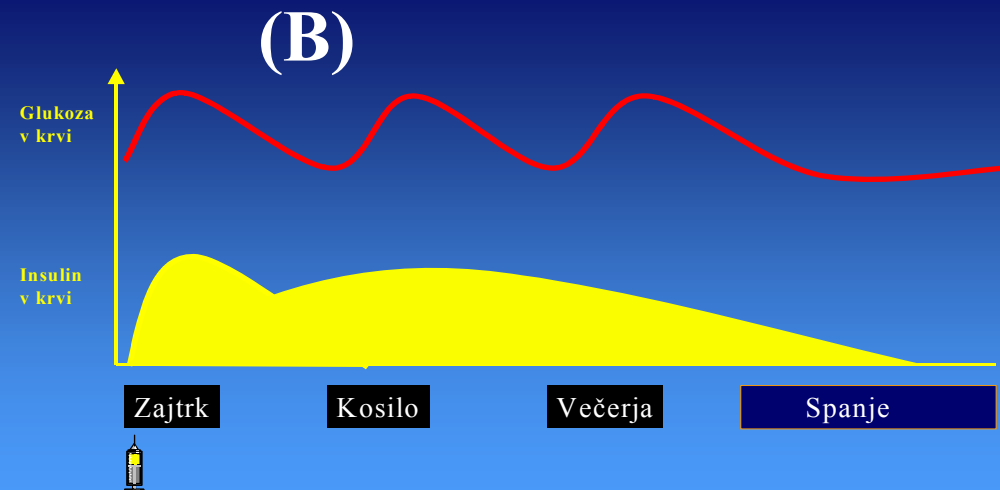
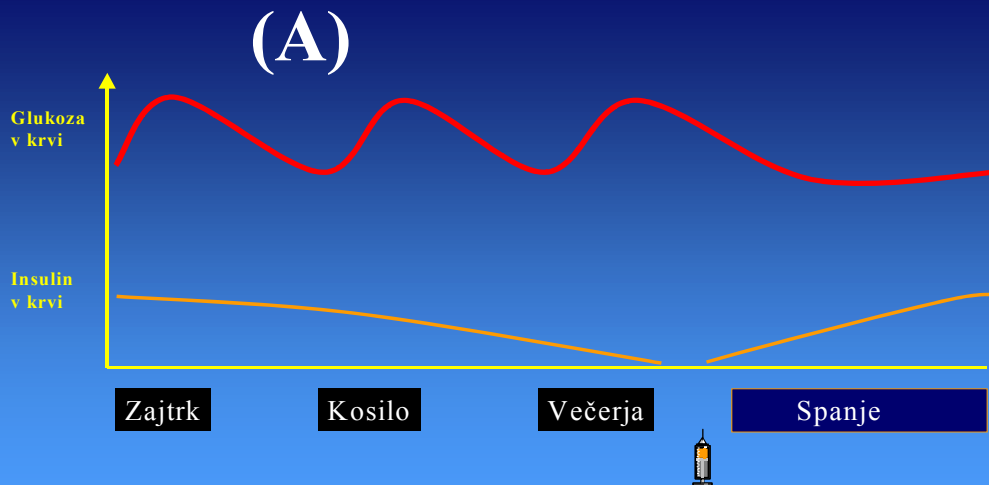
# Insulinska terapija pri tipu 2

**Enostavna terapija za neokretne starejše bolnike:**  
**NPH insulinom pred spanjem (A)**

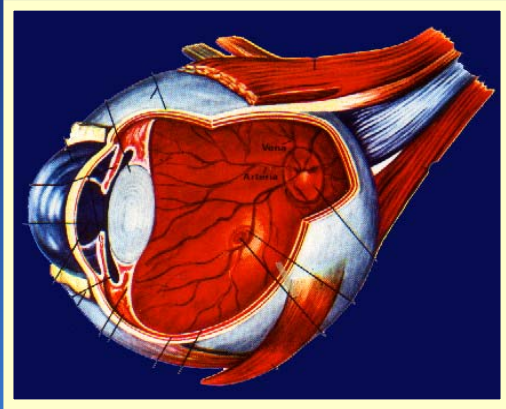
(+ kasneje kratko delujoč insulin pred obroki?)

**Bifazični insulin (30 ali 40 % kratko del. ins.) (B)**  
(1x ali 2x /dan)

**Zahtevnejši bolniki:** insulin pred obroki in pred spanjem  
(ni razlike v primerjavi s tipom 1)

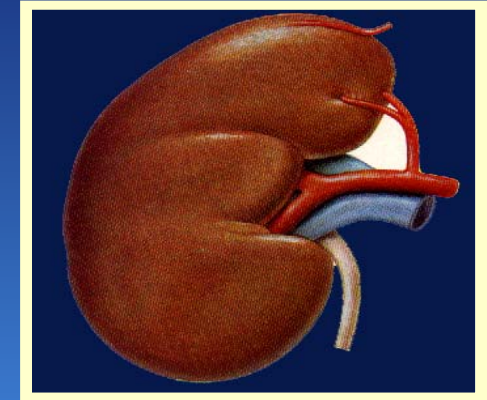


# Multifaktorski vzrok nastanka kroničnih okvar pti tipu 2:

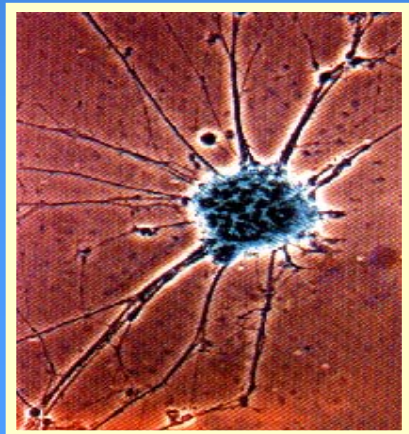


+ Hipertenzija  
+ Kajenje

+ Hipertenzija  
+ Kajenje

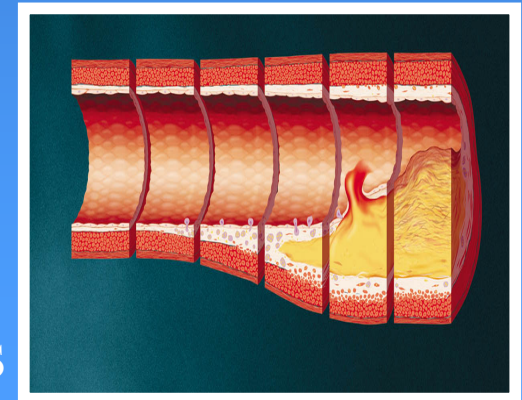


**Hiperglikemija + KV dejavniki tveganja**



+ Hipertenzija  
+ Kajenje

+ Hipertenzija  
+ Kajenje  
+ Dislipidemija  
+ Drugi elementi MetS





# Terapevtični cilji pri osebah s sladkorno boleznijo 2003

<b>Parameter</b>	<b>Vrednost</b>
<b>HbA1c (DCCT stand.)</b>	<b><math>\leq 6,1</math> %</b>
<b>KS na tešče</b>	<b><math>\leq 6,0</math> mmol/l</b>
<b>Samok. KS na tešče</b>	<b>4,0 - 5,0 mmol/l</b>
<b>Samok. KS pp</b>	<b>4,0 - 7,5 mmol/l</b>
<b>Krvni tlak</b>	<b><math>&lt; 130 / 80</math> mmHg</b>
<b>Holesterol</b>	<b><math>&lt; 4,5</math> mmol/l</b>
<b>LDL holesterol</b>	<b><math>&lt; 2,5</math> mmol/l</b>

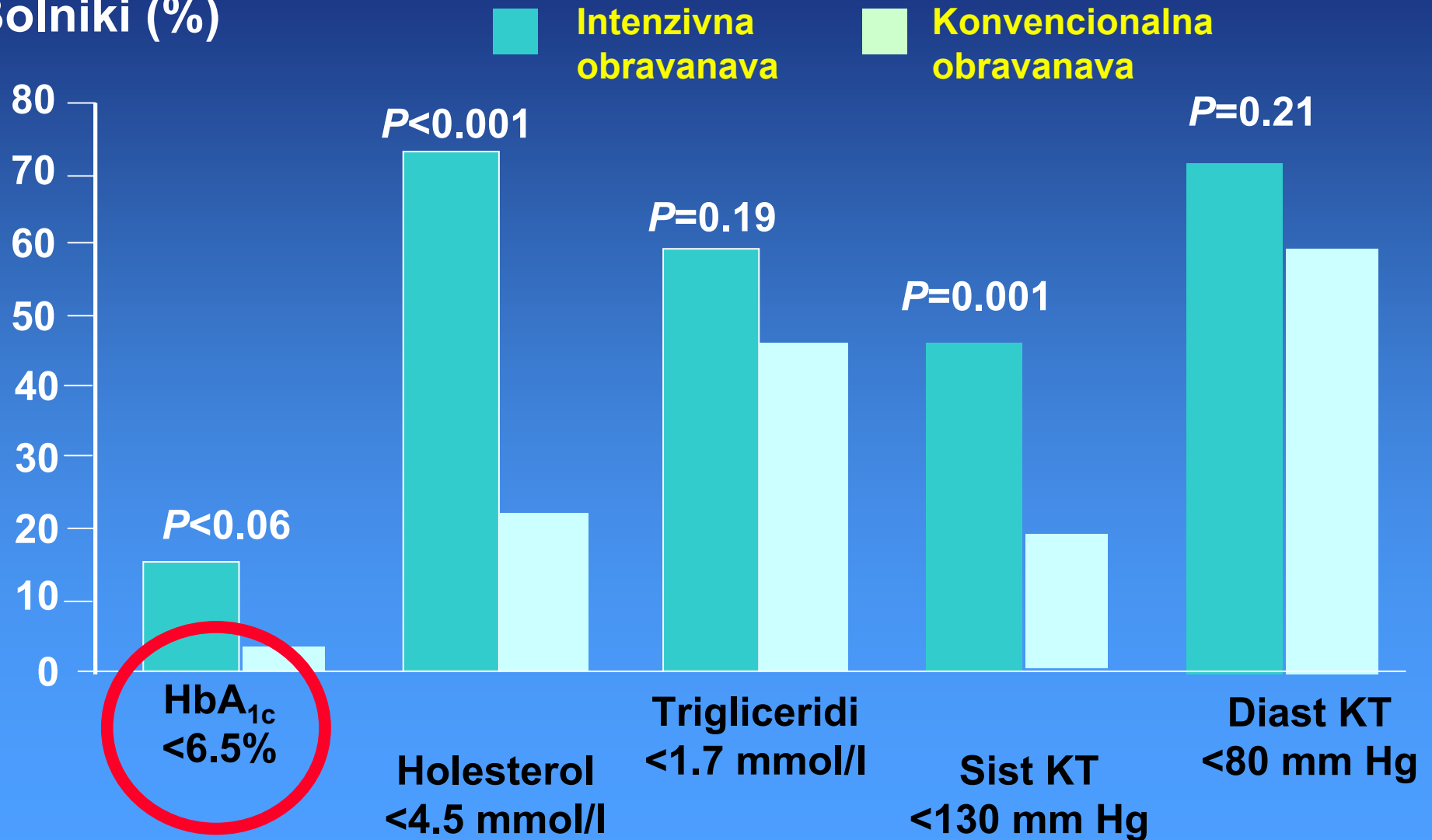
**European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.**

Konsenz združenj: IDF Euro, EASD, EAS, EHN, ESC, ESH, ISBM, ESGP/FM.

*European Heart Journal 2003; 24:1601-10.*

# STENO 2(2): Nepopolna uspešnost doseganja terapevtičnih ciljev pri diabetikih tipa 2 z $\mu A$ v 8 letih

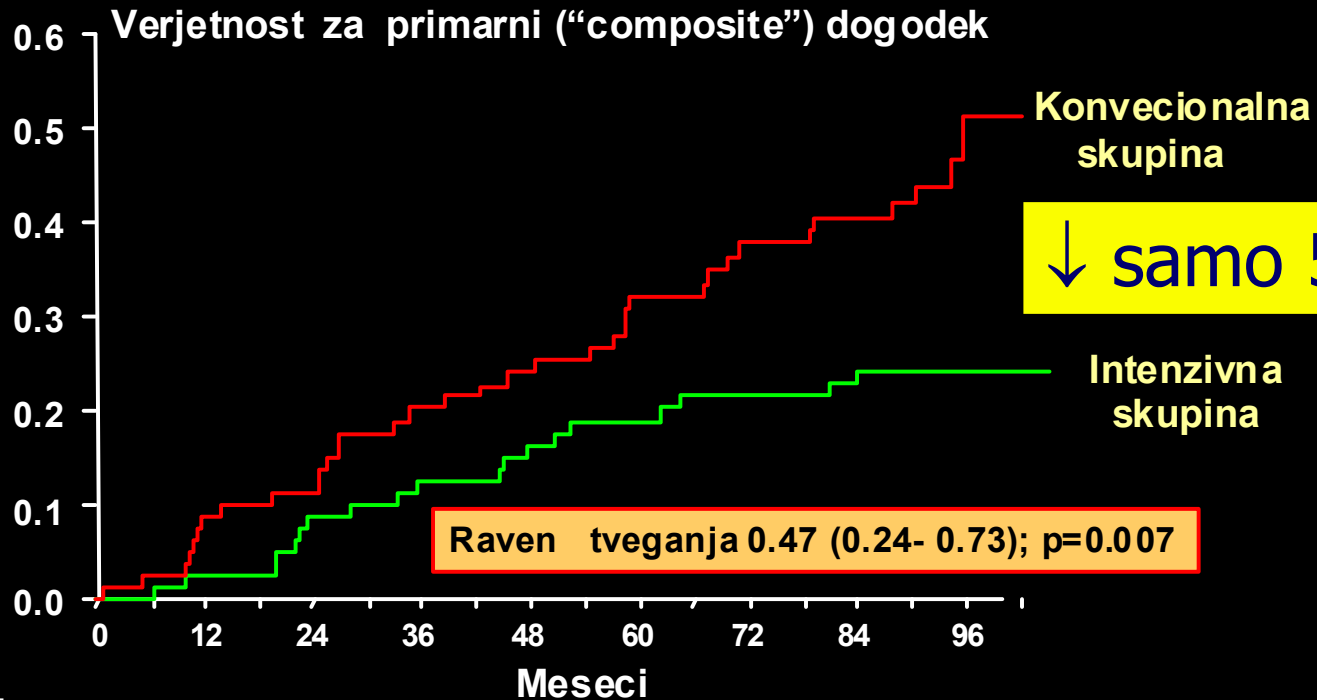
Bolniki (%)



## Primarni sestav ("compsite") srčno-žilnih dogodkov

85 dogodkov pri 35 "konvecionalnih" bolnikih (44%)

33 dogodkov pri 19 "intenzivnih" bolnikih (24%)



No. atrisk

Conventional	80	72	70	63	59	50	44	41	13
Intensive	80	78	74	71	66	63	61	59	19

# Hipoglikemija

# Iatrogena hipoglikemija

⇐ Insulin

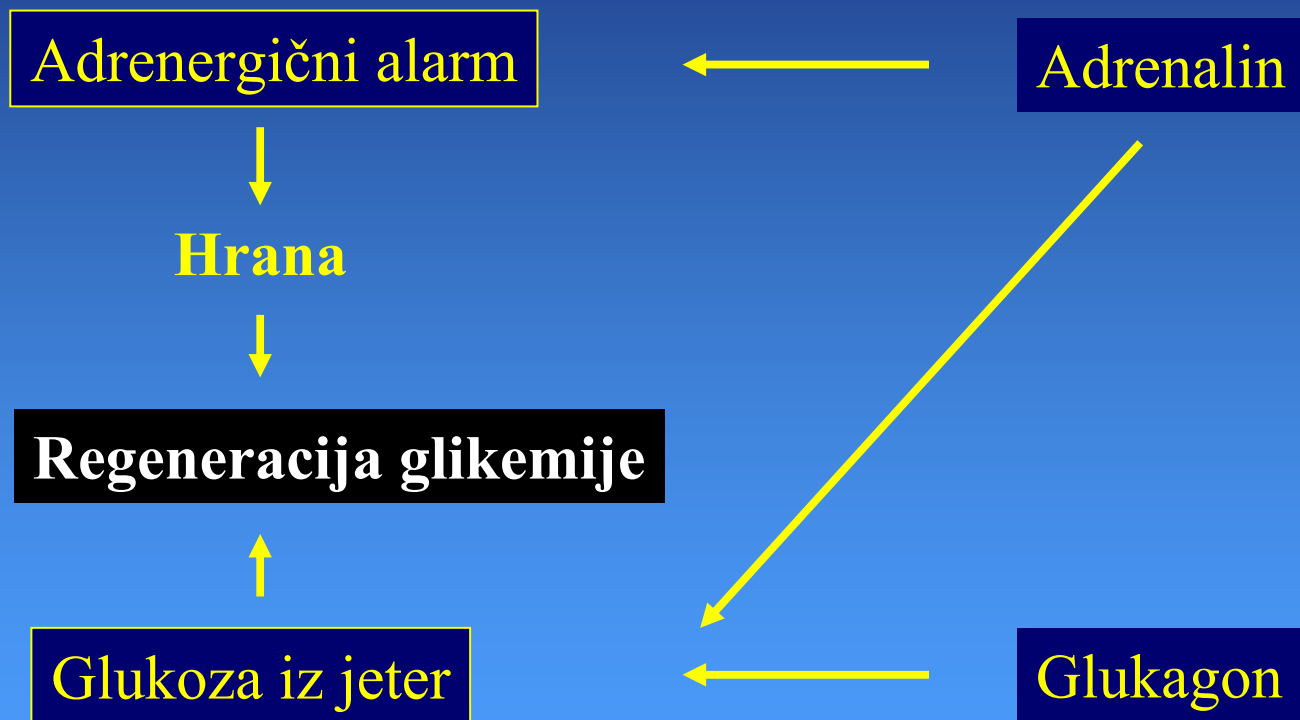
⇐ Insulinski izločevalci  
(Sulfonlisečnine / hitri izloč.)

# Hipoglikemija zaradi insulina!

## **Vzroki:**

- 1. izpuščen obrok hrane**  
(najpogosteje)
- 2. telesna dejavnost**  
(pogosto)
- 3. prevelik odmerek insulina**  
(redko)

# Obrambni mehanizem zaščite možgan (protiuravnava s hormoni pri hipoglikemiji)



# Klinična hipoglikemična reakcija

## “Hipoglikemija”

**Adrenergični simptomi  
in znaki**

**Tahikardija  
Znojenje  
Tresenje rok  
Bledica**

**Nevroglikopenični simptomi  
in znaki**

**Težave s koncentracijo  
Lakota Nemir  
Zožena zavest Krči  
Smrt**



# Ukrepi zdravljenja hipoglikemije

## Lahka hipoglikemija (brez motnje zavesti, požiranja):

- zaužiti cca **15 gr OH** (npr. 2 dl mleka)
- + ponovno čez 15 min, če znaki ne minejo

## Težka hipoglikemija (z motnjo zavesti):

### Potrebna je tuja (zdravniška) pomoč

- glukoza i/v: **40 – 50 % glukoza**, 100 - 200+ ml  
(dokler se bolnik ne zbudi, ali je KS cca 10 mmol/l)
- če glukoza i/v ni možna - **glukagon i/m**: 1 mg + po 15 min pp.še 1 mg  
(skupno ne več od 2 mg zaradi bruhanja pri večjem odmerku).

Glukoza 40 % Braun

Glucagen 1 mg  
Hypo-Kit