

Diabetes mellitus és gyógyszerei

Varga Balázs Pharm.D., PhD

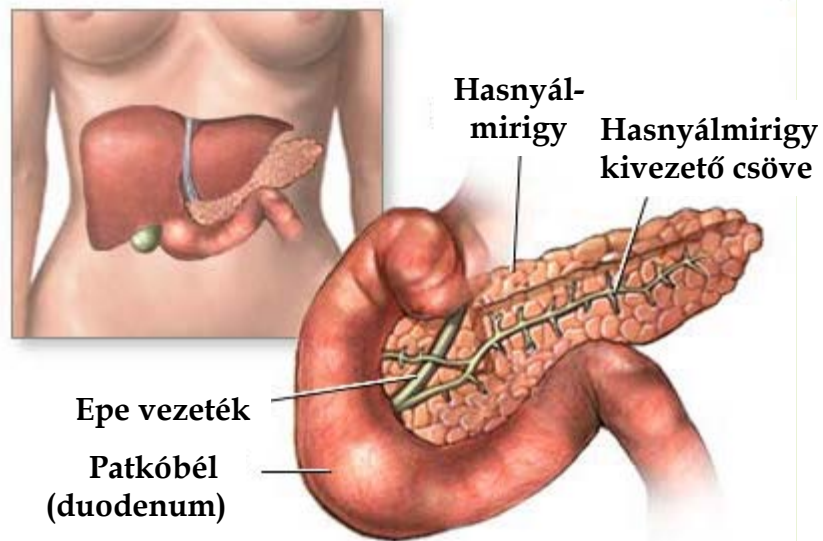
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem

A hasnyálmirigy és az inzulin

A hasnyálmirigy (pancreas) belső (endokrin) és külső (exokrin) elválasztású mirigy.

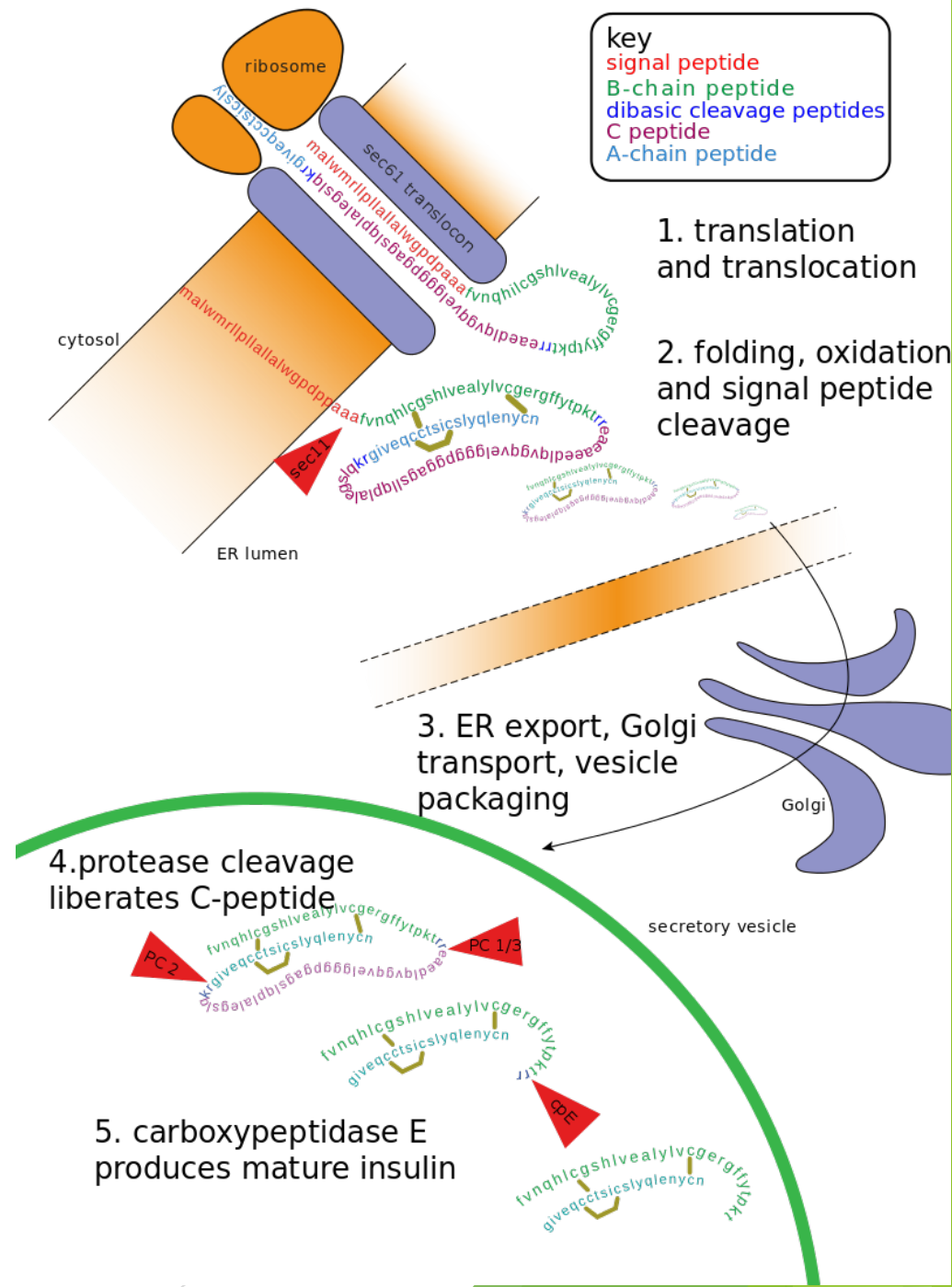
- ▶ Endokrin (=vérbe-kiválasztott) homonok: inzulin, glukagon és szomatosztatin.
- ▶ Az exokrin (=bélbe kiválasztott) mirigyként termelt hasnyálban emésztőenzimek mint a lipáz, amiláz, és proenzimek, mint a tripszinogén és kimotripszinogén található.



A hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek béta-sejtjei termelik az inzulint.

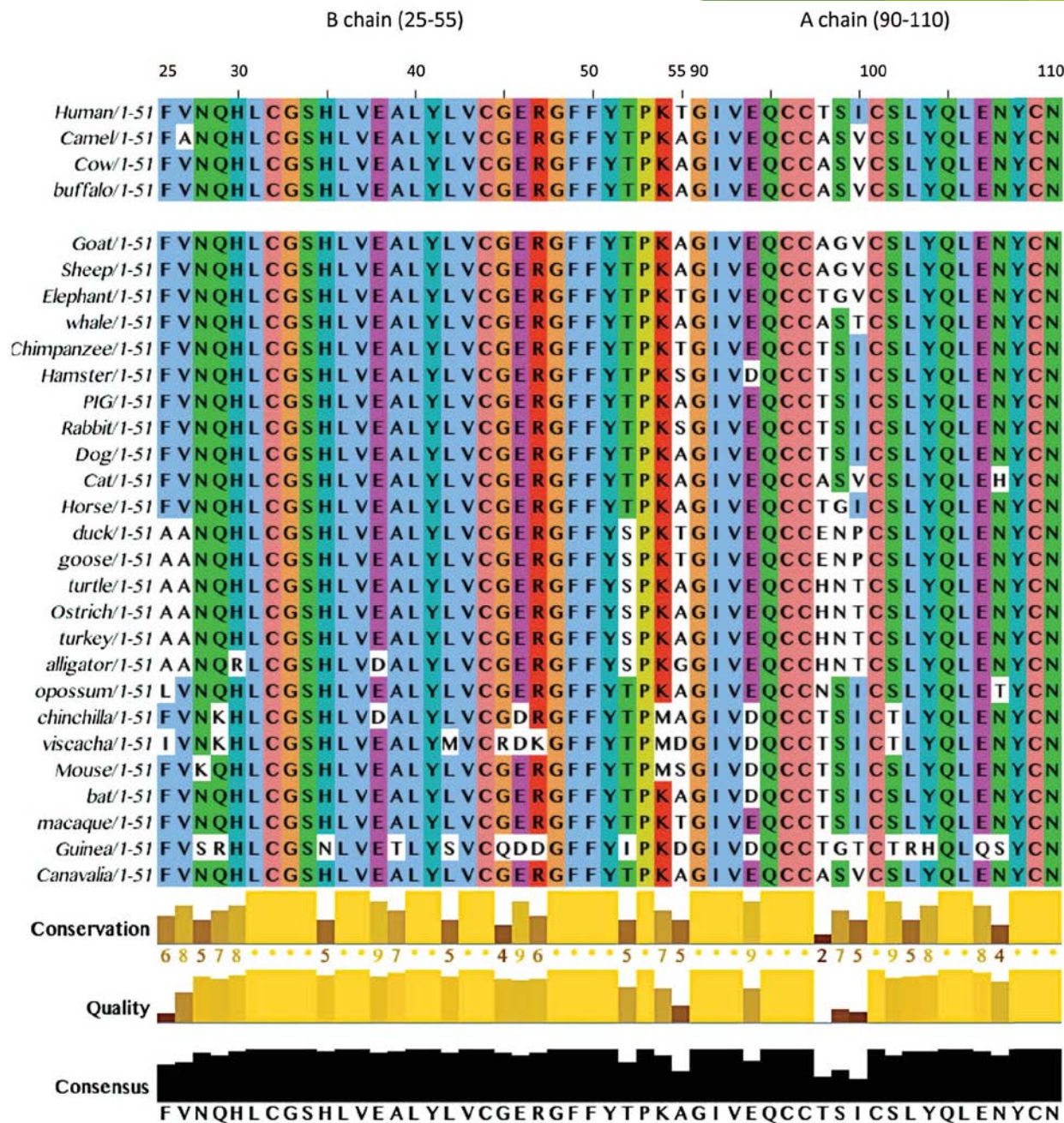
Az inzulin molekula

- ▶ A humán inzulin 51 aminosavból áll, a molekulatömege 5808 Da.
- ▶ Egy disszulfid hidakkal összekötött A- és B-láncból álló dimer.
- ▶ Preproinzulin polipeptidként szintetizálódik a hasnyálmirigy β -sejtek ER-ában.

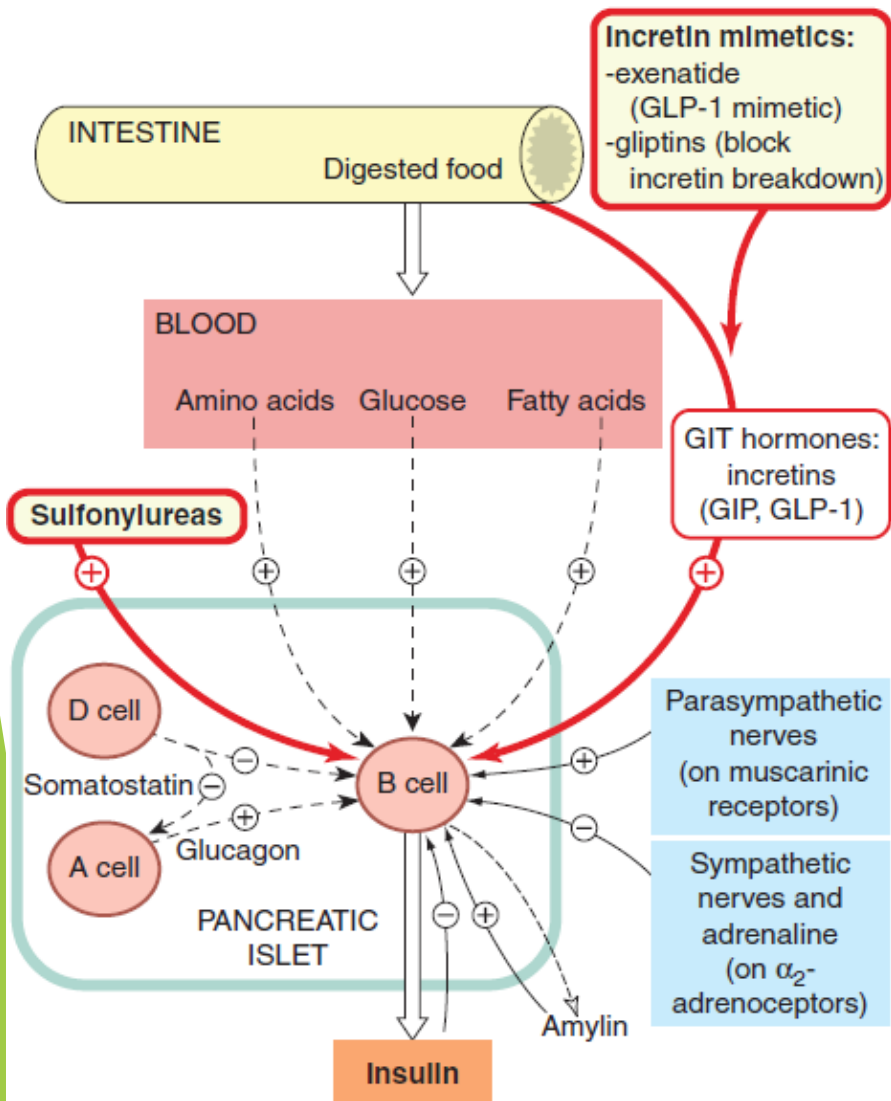


Fajok közti különbségek

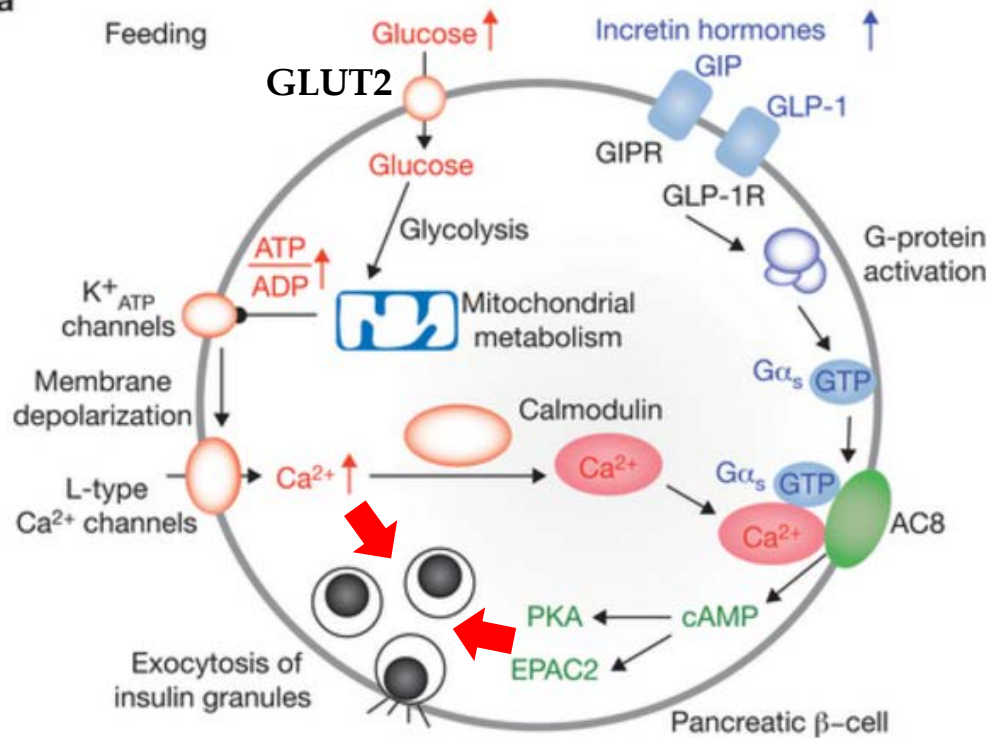
- ▶ Az inzulin szerkezete alig különbözik a fajok között.
- ▶ A disznó, a nyúl és a kutya csak 1 aminosavban különbözik az emberitől.
- ▶ A csimpánz és a makákó szekvenciája megegyezik az emberével.



Az inzulin szekréció mechanizmusa

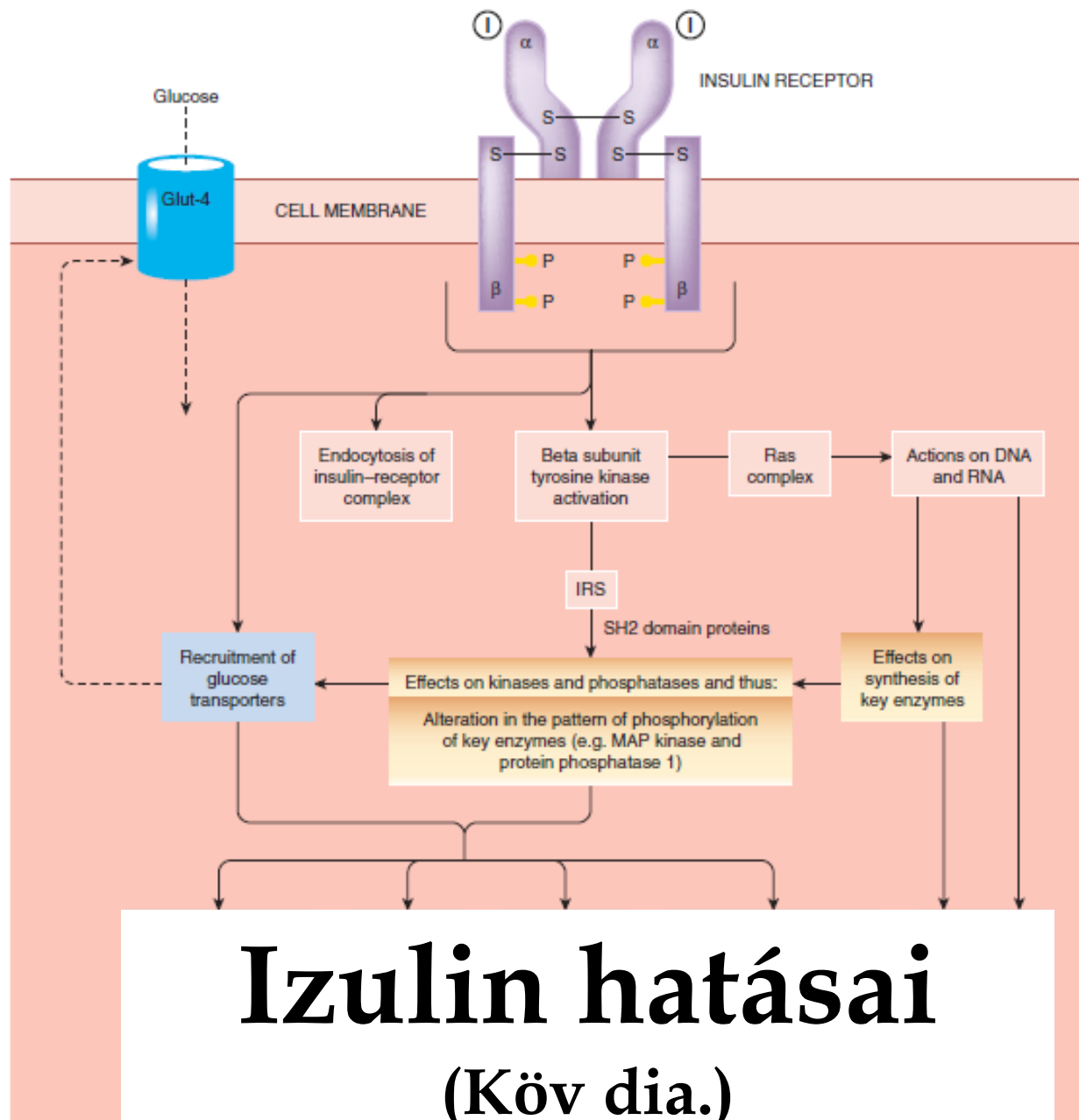


a



Növelheti más is a Ca-szintet pl.: Gq útvonalon acetilkolin és CCK
Nor/adrenalin α_2 -rec-on keresztül (Gi) gátolja az inzulin szekréciót

Az inzulin hatásmechanizmusa



Az inzulin hatásai

• Glükóz felvételt serkenti

MÁJ

- glikogénszintézis ↑
- zsírsavszintézis ↑
(glükózból)

IZOM

- glikogénszintézis ↑
- proteinszintézis ↑
- ehhez aminosav-felvétel ↑

ZSÍRSZÖVET

- trigliceridszintézis ↑
- ehhez glükózból glicerín szintézise ↑

• Felvétel serkentése

• Anabolikus (raktározó) folyamatok serkentése

• Ezeknek az ellentétét gátolja

MÁJ

- glikogénbontás ↓
- glikoneogenezis ↓
- glükózleadás ↓

IZOM

- proteolízis ↓
- aminosav leadás ↓

ZSÍRSZÖVET

- lipolízis ↓
- (ezért ketontest szintézis) ↓
- zsírsavleadás ↓

• Katabolikus (energia-termelő) folyamatok gátlása

• Leadás gátlása

Glükóz

Vérplazma

Aminosav

szintje ↓

Zsírsav

• Izom K^+ -felvétele nő → túl sok inzulin → hypokalaemia

Diabetes mellitus

Tartósan magas vércukorszint.

A tünetek: gyakori vizeletürítés, megnőtt szomjúság, megnőtt éhség

Két fajtája van:

- ▶ 1-es típusú
(korábban Inszulin dependens diabetes mellitus (IDDM))
- ▶ 2-es típusú
(korábban Nem inzulin dependens diabetes mellitus (NIDDM))

1-es típ. DM

Kialakulás:

Általában autoimmun gyulladás következtében elpusztulnak a hasnyálmirigy inzulint termelő béta-sejtjei.

(= abszolút inzulin hiány)

Jellemzők:

- ▶ Leggyakrabban gyermek és fiatal felnőttkorban jelentkezik.
- ▶ A betegek általában soványak.
- ▶ A kezeléséhez inzulin szükséges.
- ▶ Kezeletlen vagy rosszul kezelt, súlyos esetben tartósan magas vércukorszinttel (hiperglikémiával) és ketózissal járó életveszélyes állapot, az ún. ketoacidózisos kóma alakulhat ki .
- ▶ Az 1-es típusú diabétesz általában a diabéteszes esetek 10%-át teszik ki.

2-es típ. DM

Kialakulás:

Általában az éveken át tartó túlzott cukorbevitel miatt alakul ki.
Az étkezésenkénti egy-egy hatalmas inzulinhullám miatt az inzulinra érzékeny sejteknél inzulinrezisztencia alakul ki.
(inzulin van, de az inzulinérzékenység csökkent)
(= relatív inzulin hiány)

Jellemzők:

- ▶ Leggyakrabban felnőttkorban, de újabban már gyermekkorban is jelentkezhet.
- ▶ A betegek általában elhízottak.
- ▶ A betegség kezelése
 - ▶ a kezdeti szakaszban életmódváltoztatás (diéta, helyes táplálkozás, sport, testsúlycsökkentés),
 - ▶ majd vércukorcsökkentő, valamint az inzulin hatását növelő orális készítményekkel történik.
 - ▶ A betegség késői szakaszában, mikor az inzulintermelés már kimerült, az 1-es típusú diabéteszhez hasonlóan szükségessé válik az inzulin adása.
- ▶ A cukorbetegek 90%-a a 2-es típusú betegségben szenved

DM szövődményei

► Makroangiopátia

Az artériák károsodása = felgyorsult érlemezsedés; már viszonylag fiatal korban jelentkezhet.

► Mikroangiopátia

A kis artériák és a kapillárisok specifikus elváltozásai.

► Diabéteszes nefropátia

a vese kis erei károsodnak

► Diabéteszes retinopátia

Enyhébb forma: szemfenéki vérzések

súlyosabb forma: macula ödéma, neoangiogenesis az üvegtestbe befelé, vérzések a retina előtt, retinaleválás, vakság.

► Diabéteszes neuropátia

Leggyakoribb formája az ún. szenzoros neuropátia, mely az érzőidegek megbetegedése és a kezek, lábak (kesztyű és harisnya elrendeződésben fellépő) fájdalmával, zsibbadásával jár.

► Diabéteszes láb szindróma

neuropátia és makroangiopátia következménye; komplex szövődmény; pl.:

láb izmainak sorvadása, fekély, fertőzések, lábujj elhalás → ujjak amputációja

Diabetes mellitus kezelése

▶ 1-es típusú

- ▶ inzulinok

▶ 2-es típusú

- ▶ A szövetek inzulin-érzékenységét növelő szerek (sensitizer-ek)
 - ▶ Biguanidok
 - ▶ Thiazolidindionok
 - ▶ Dual-PPAR agonisták
- ▶ inzulin termelést fokozó (szekretogóg) szerek
 - ▶ Szulfanilureák
 - ▶ Meglitinid származékok
 - ▶ GLP-1 analógok
 - ▶ DPP-4 gátlók
- ▶ Cukorfelszívódást csökkentő szerek
 - ▶ α -glükoszidáz gátlók
- ▶ Amilin-analóg
- ▶ SGLT2 gátlók
- ▶ Aldózreduktáz gátló
- ▶ inzulinok

Inzulin és analógjai

Inzulinok

- ▶ Az inzulinokat szubkután adják injekció vagy pumpa formájában

Az abszorpció/metabolizáció sebessége alapján:

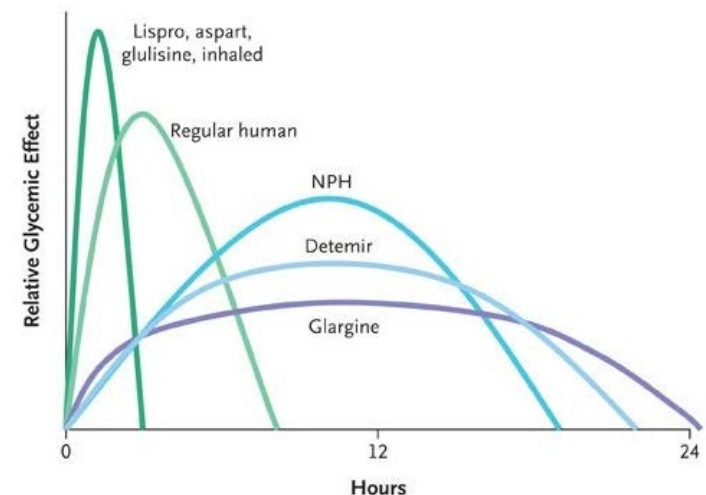
- ▶ rapid inzulinok (5-15 perctől 3-4 óráig)

A legtöbb inzulin hexamereket képez, ami késlelteti az aktív forma felszívódást, ezek nem.

- ▶ Lispro inzulin (Humalog)
- ▶ Aszpart inzulin (Novorapid)
- ▶ Glulisine inzulin (Apidra)
- ▶ Prompt cink inzulin (Semilente, valamelyest lassabban ható) (amorf állapotú)

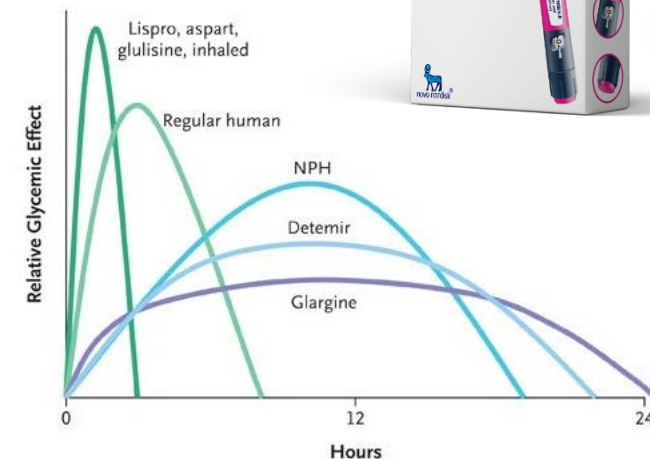
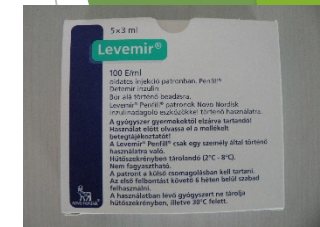
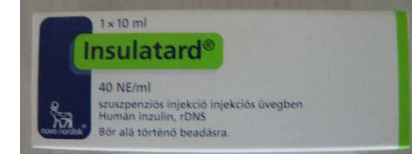
- ▶ Rövid hatású (30 perctől 5-8 óráig)

- ▶ Reguláris inzulin (Humulin R, Novolin R, Actrapid)



Inzulinok

- ▶ Intermediér hatású inzulinok (1-3 órától 16-24 óráig)
 - ▶ Izofán inzulin = neutral protamine Hagedorn (NPH) (Humulin N, Insulatard)
 - ▶ Cink inzulin (Lente) (30% semilente (amorf) és 70% ultra-lente (kristályos))
- ▶ Hosszú hatású inzulinok (1-2 órától 24 óráig)
 - ▶ Hosszított cink inzulin (Ultralente) (kristályos)
 - ▶ Glargin inzulin (Lantus)
 - ▶ Detemir inzulin (Levemir)
- ▶ Ultra-long acting (from 30-90 mins to more than 24 hours)
 - ▶ Degludec inzulin (Xultophy)
- ▶ Kombinációk (intermediér/hosszú hatású + rapid/rövid)
 - ▶ Pl.: Novolog Mix 70/30 (=70% NPH 30% aszpart)
 - ▶ Humulin M3 (30/70) (=70% NPH 30% aszpart)

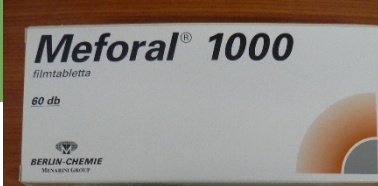


Orális antidiabeticumok

Inzulin érzékenyítő antidiabeticumok

- Biguanidok („-formin”-ok)

- ▶ Elsőként választandók 2-es típ. Diabetesben
- ▶ Metformin (, buformin és fenformin forgalomból kivonva a tejsav metabolizmus gátlása → laktát acidózis miatt)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Növeli az inzulin érzékenységet (= ↓inzulin rezisztencia) →
 - ▶ Növeli az inzulin szignáltranszdukcióját (pl. AMPK)
 - ▶ Növeli az inzulin kötődését az inzulin-receptorhoz
 - ▶ AMPK aktiváció (AMP aktivált protein kináz) →
 - ▶ GLUT4 kihelyezés a sejtmembránba (izom/zsír szövet) → inzulin-független glükóz felvétel.
 - ▶ Csökkenti a hepatikus glükóz szintézist (↓ gluconeogenesis) és a glikogén bontást (↓ glycogenolysis)
 - ▶ Növeli a GLUT-ok transzport-kapacitását (pl. foszforiláción keresztül) → növeli a perifériás glükóz-felvételt (máj, izom)
 - ▶ Serkenti a glycolysis-t és a glycogenesis-t a periférián
 - ▶ Lassítja a glükóz felszívást a bélből
 - ▶ Csökkenti a plazma glükagon szintjét
 - ▶ ↓táplálék bevitelt (étvágy csökkentő hatás)
 - ▶ ↑HDL ↓LDL



Inzulin érzékenyítő antidiabeticumok - Thiazolidindionok („-glitazon”ok)

▶ hatásmechanizmus

- ▶ Növeli az inzulin érzékenységet (= ↓inzulin rezisztencia)
 - ▶ Szelektív agonistái a PPAR- γ -nak (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), ami egy sejtmagbeli szabályozó fehérje (zsír, izom, máj - endothel, ovarium, immunsejtek)
 - ▶ PPARok szabályozzák a PPRE (peroxisome proliferator response element) gének transzkripcióját (=inzulin szenzitív gének)
 - ▶ Serkentik a GLUT-ok szintézisét és kihelyezését a sejtmembránba
 - ▶ Csökkenti a hepatikus glükóz szintézist(↓ gluconeogenesis)
- ▶ Főleg zsírsejteken kifejtett hatások
 - ▶ ↑ glükóz felvétel és felhasználás
 - ▶ ↓ a rezisztin szintézise
 - ▶ ↓ a ciktokinek szintézise



▶ Lassú hatáskezdet - magi receptor

▶ Pioglitazon (Actos) (, rosiglitazon (Avandia), troglitazon (Rezulin) forgalomból kivonva megnövekedett szívroham kockázat (előbbi) és hepatotoxicitás (utóbbi) miatt)

▶ Farmakokinetika

- ▶ A CYP2C8, CYP3A4 bontják

▶ Csökkentik a triglicerid szintet (elhízás ellen is)

▶ 2-es típus DM-ben monoterápiaként vagy

▶ kombinálva: biguanidok, szulfanilurák

Inzulin érzékenyítő antidiabeticumok – Dual-PPAR agonisták („-glitazar” ok)

- ▶ A Dual, kiegyensúlyozott, vagy „pán” PPAR agonisták több PPAR izoformához is kötődnek.
 - ▶ agonista PPAR α receptoron → csökkenti a trigliceridszintet és
 - ▶ agonista PPAR γ receptoron csökkenti az insulin rezisztanciát és kövekezőképpen a vércukorszintet
- ▶ Jelenleg kutatások alatt, a metabolikus szindróma több tünetének kezelésére.
- ▶ Saroglitazar (Lipaglyn®) Indiában forgalomban
 - ▶ aleglitazar Fázis III-ban elbukott, muraglitazar és tesaglitazar megbuktak Fázis III előtt



Szekretogóg antidiabeticumok - Szulfonilureák

▶ Hatásmechanizmus:

- ▶ ↑ inzulin szekréció a pankreász β -sejtekből
- ▶ Gátolják az ATP szenzitív K^+ csatornákat (mint a glükózból származó ATP tenné) → β -sejt depolarizáció
- ▶ Hosszú távon csökkentik a szérum glükagon szintjét

▶ Első generációs SU (történelmi jelentőség)

- ▶ tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide
- ▶ Több is forgalomból kivonva
 - ▶ Megnövekedet cardiovascularis rizikó miatt
 - ▶ Elnyúlt hypoglycemia miatt

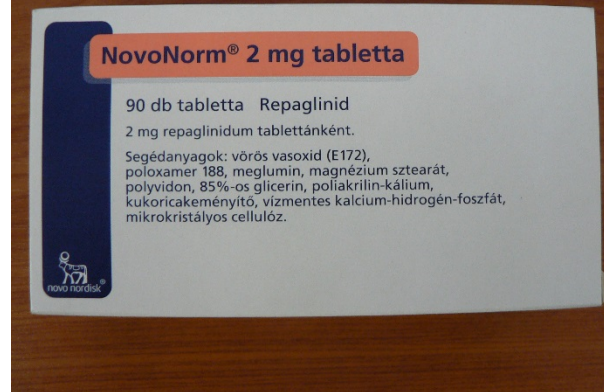
▶ Második generációs SU („gli-” szerek)

- ▶ glibenclamid (Gilemal), glimepirid (Amaryl, Gliprex), glipizide, gliclazide (Diaprel), gliquidone (Glurenorm) stb.
- ▶ Biztonságosabbak az 1. generációsoknál
 - ▶ Alacsonyabb cardiovascularis rizikó és hypoglikémiás hatás
 - ▶ Potensebb és hatékonyabb szerek
- ▶ Extra-pancreatikus hatásai is vannak
 - ▶ Csökkentik a microthrombosist
 - ▶ Antioxidáns hatás (csökkent lipidperoxid plazmaszint)
 - ▶ GLUT4 upregulációja izom és zsír sejtekben



Szekretogóg antidiabeticumok – Meglitinidek („-glinid” ek)

- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ \uparrow inzulin szekréció a pankreász β -sejtekből
 - ▶ Gátolják az ATP szenzitív K^+ csatornákat (mint a glükózból származó ATP tenné) \rightarrow β -sejt depolarizáció
 - ▶ Más kötőhelyen hatnak, mint a szulfonilureák
- ▶ Repaglinid, nateglinid, mitiglinid
- ▶ Farmakokinetika
 - ▶ rapid hatáskezdet („rövid hatású szekretogógok”)
 - ▶ metabolizmus májban (CYP3A4)
 - ▶ dózis: étkezések előtt 0,25-4mg
- ▶ kombinálható: biguanidokkal
- ▶ alkalmazás: szulfonilurea allergia esetén



Inkretinek

- ▶ Fiziológiás inzulin szekretogóg anyagok.
 - ▶ A felszabaduló inzulin mennyisége nagyobb orális glükóz adagolás után, mint intravénás adagolás után.
- ▶ A bélben szabadulnak fel evés hatására.
- ▶ Glükagon-szerű peptid (GLP-1 és GLP-2)
- ▶ Glükóz-függő insulintrop peptid (korábban Gasztrikus inhibitoros peptid) (GIP)
 - ▶ Inhibitoros: csökkenti a sósavtermelést, csökkenti a perisztaltikát DE csak fiziológiásnál nagyobb mennyiségben → névcseré
- ▶ A GLP-1-et és a GIP-et is gyorsan inaktiválja a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)
- ▶ Hatások:
 - ▶ Növelik az inzulin szekréciót
 - ▶ Növelik az inzulin-érzékenységet
 - ▶ Növelik a β -sejtek mennyiségét
 - ▶ Gátolják a gyomor savtermelését és a motilitást
 - ▶ Csökkentik a glükagon hormon szekréciót

Szekretogóg antidiabeticumok – GLP-1 analógok („-tid”ek)

- ▶ Exenatid (Byetta®), Liraglutid (Victoza®), Dulaglutid (Trulicity®), Lixisenatid (Lyxumia®), Semaglutid (Ozempic®), (Albiglutid forgalomból kivonva gazdaságossági okok miatt), (Taspoglutid megbukott Fázis III-ban)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ GLP-1 szintetikus analógok = incretin mimetikumok
 - ▶ Hatások:
 - ▶ Növelik a glükóz-kiváltotta inzulin szekréciót
 - ▶ Csökkentik a glükagon felszabadulást
 - ▶ Lassítják a gyomor-ürülést/motilitást
 - ▶ Centrálisan: csökkentik az étvágyat
- ▶ alkalmazás: sc. Injekció; semaglutid orális forma 2019-ben!
- ▶ Étkezés előtt 60 perccel injektálni
- ▶ mellékhatások: hányinger, hányás, fogyás
- ▶ kombináció: biguanidokkal, szulfonilureákkal (hypoglycaemia!!!)



Szekretogóg antidiabeticumok – DPP-4 inhibítorok („-gliptin”-ek)

- ▶ Alogliptin, Anagliptin, Evogliptin, Gemigliptin, Linagliptin (Trajenta®), Omarigliptin, Saxagliptin (Onglyza®), Sitagliptin (Januvia®), Tenueligliptin, Vildagliptin (Galvus®)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4) inhibítorok → gátolják az inkretinek lebontását (GLP-1, GIP↑)
 - ▶ Növelik a glükóz-kiváltotta inzulin szekréciót
 - ▶ Csökkentik a glükagon-szintet
- ▶ alkalmazás: orálisan (biohasznosíthatóság=85%)
- ▶ 100mg/day
- ▶ Mellékhatás: fejfájás
- ▶ Kombinációban: biguanidokkal, thiazolidendionokkal



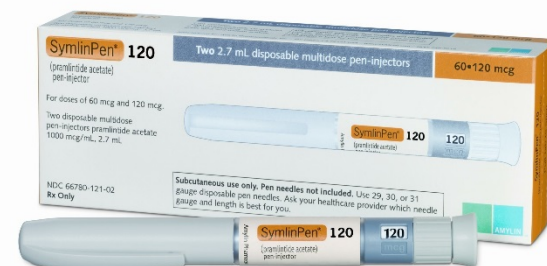
α -glükoszidáz inhibitorok

- ▶ Akarbóz (Glucobay), miglitol
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Intesztinális α -glucosidáz enzimek (szukráz, maltáz, dextráz, glükóamiláz) kompetitív gátlói
 - ▶ gátolják a diszacharidok, oligoszacharidok és a poliszacharidok lebomlását
 - ▶ Csak a monoszacharidokat tudjuk felszívni a bélből
 - ▶ ↓ monoszacharid felszívás → ↓ postprandialis hyperglycaemia
 - ▶ késleltetik és mérséklék az étkezés utáni vércukorszint-emelkedést és
 - ▶ kiegyenlíti a napközben jelentkező vércukorszint-ingadozást valamint
 - ▶ az átlagos vércukorszint is csökken.
 - ▶ A szájon át bevett glükóz felszívódását nem gátolják!
- ▶ Mellékhatások: puffadás, hasmenés, hasi fájdalom (emésztetlen szénhidrátoktól)



Amylin analóg(ok)

- ▶ Pramlintide (Symlin)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Az amylin szintetikus analógja (amylin = IAPP-Islets Amyloid Polypeptide)
 - ▶ Amylin inkretin hatásokkal rendelkezik kivéve az inzulin-szekréció serkentését
 - ▶ Csökkenti a glükagon hormon szekréciót
 - ▶ Késlelteti a gyomor ürülését
 - ▶ A KIR-ben anorektikus hatású = teltségérzet fokozása
- ▶ Vesék metabolizálják
- ▶ alkalmazás: sc. (közvetlenül étkezés előtt)
- ▶ 1-es és 2-es típus DM-ben is
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ hypoglycaemia
 - ▶ hányinger



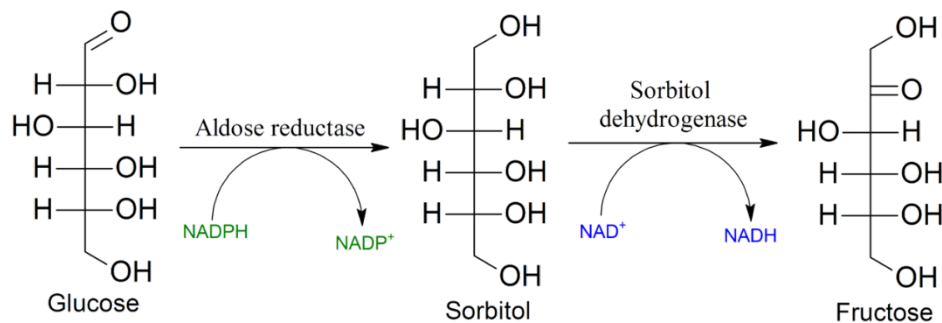
Nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT2) gátlók („-gliflozin” -ok)

- ▶ Canagliflozin, Dapagliflozin (Forxiga), Empagliflozin, Ipragliflozin, Tofogliflozin, (Remogliflozin, Sergliflozin Fázis III előtt elbuktak)
- ▶ hatásmechanizmus:
 - ▶ az SGLT2-t gátolják → csökkent glükóz reabszorpció (kiürül a vizelettel)
 - ▶ Az SGLT-k Na⁺ és glükóz szimporterek
 - ▶ SGLT1 vékonybélben,
 - ▶ SGLT2 proximalis tubulusban → a glükóz reabszorpció 90%-áért felelős
- ▶ inzulin-independens hatás
- ▶ alkalmazás: szájon át
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ Az erőteljes glycosuria miatt → hirtelen fogyás, dehidráció
 - ▶ Húgyúti fertőzések, candidiasis
- ▶ kombinációk: biguanidok, szulfonilureák, inzulin



Aldóz redukáz útvonal

- ▶ Az aldóz redukáz katalizálja a glükóz szorbittá alakulását (= poliol útvonal)



- ▶ A poliol útvonal úgy tűnik szerepet játszik diabéteszes szövődményekben, különösen a retina, vesék és idegek microvascularis károsodásában.
- ▶ Az aldóz redukáz aktivitása emelkedik a glükóz koncentrációjával diabéteszben azokban a nem inzulin-érzékeny szövetekben (szemlencse, perifériás idegek, glomerulusok)
- ▶ A Szorbit nem képes átjutni a sejtmembránon → akkumulálódik → ozmotikus stressz → vizet szív a szövetekbe → retinopathia, neuropathia, nephropathia

Aldóz reduktaáz inhibitorok („-restat”ok)

- ▶ Az aldóz reduktaáz inhibitorok a diabéteszes szem, vese és ideg károsodások kivédésére szolgálnak.
- ▶ Epalrestat (, Ranirestat Fázis III-ban)
(, Fidarestat ,Zenarestat megbukott Fázis III előtt)
(, Tolrestat forgalomból kivonva hepatotoxicitás miatt)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ aldóz reduktaáz gátlói

