

Anyagcserebetegségek I.: Diabetes mellitus gyógyszeres kezelése

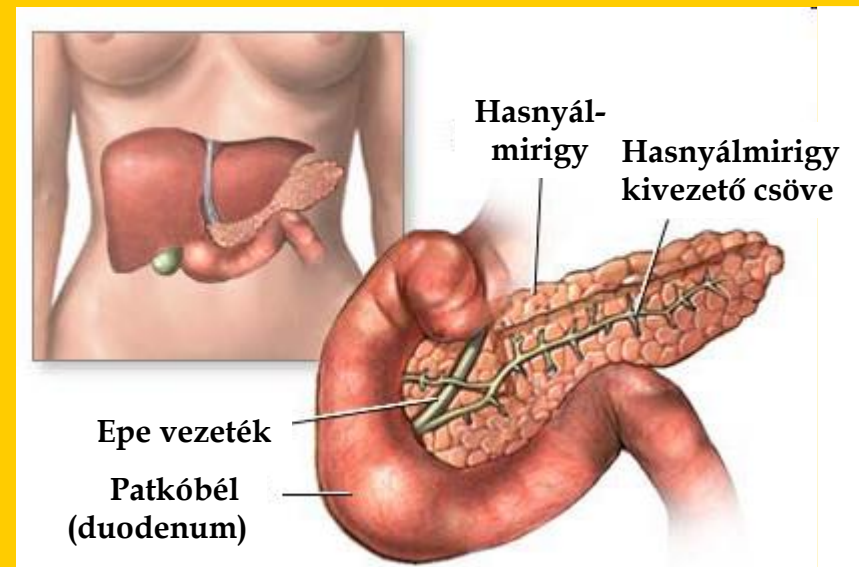
Farmakoterápia 1. előadás

Dr. Juhász Béla, DE, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

A hasnyálmirigy és az inzulin

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

- Endokrin funkcióját tekintve számos igen fontos hormont termel mint az inzulin, glukagon, és szomatosztatin.
- Exokrin mirigyként a pancreas által termelt nedvben számos fontos emésztőenzim mint a pancreas lipáz, pancreas amiláz található.



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

Inzulin hatásai

• Glükóz felvételt serkenti

MÁJ

- glikogénszintézis nő
- zsírsavsintézis glükózból nő

IZOM

- glikogénszintézis nő
- proteinszintézis nő

ZSÍRSZÖVET

- trigliceridszintézis nő
- ehhez glükózból glicerinszintézise nő

- Felvétel serkentése
- Felépítő (raktározó) folyamatok serkentése

• Izom aminosav felvételét serkenti

• Ezeknek az ellentétét gátolja

MÁJ

- glikogénbontás csökk.
- glikoneogenezis csökk.
- glükózleadás csökk.

IZOM

- proteolízis csökk.
- aminosav leadás csökk.

ZSÍRSZÖVET

- lipolízis csökk.
- (ezért ketontest szintézis csökk.)
- zsírsavleadás csökk.

- Lebontás gátlása
- Leadás gátlása

Glükóz

Vérplazma

Aminosav

szintje csökken

Zsírsav

- Izom K^+ -felvétele nő \longrightarrow túl sok inzulin \longrightarrow hypokalaemia

Diabetes mellitus

- 1-es típusú vagy
Inzulin dependens diabetes mellitus (IDDM)
- 2-es típusú vagy
Nem inzulin dependens diabetes mellitus (NIDDM)

1-es típusú vagy Inzulin dependens diabetes mellitus

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 típusú vagy Nem inzulin dependens diabetes mellitus

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 életmódváltoztatással (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

Diabetes mellitus szövődményei

- **Makroangiopátia**

Az artériák károsodása; a károsodás lényegében az artériák átlagosnál gyorsabban kifejlődő érlemeszesedését jelenti és már viszonylag fiatal korban jelentkezhethet.

- **Mikroangiopátia**

A kis verőerek (artériák) és a hajszálerek (kapillárisok) specifikus elváltozásai.

- **Diabéteszes nefropátia**

diabéteszes vesekárosodás; amikor a vese kis erei károsodnak

- **Diabéteszes retinopátia**

Enyhébb forma amelynél a szemfenéken vérzések lépnek fel. A súlyosabb forma során a szemfenéken érújdonképződések lépnek fel, az új erek megrepedhetnek és a retina előtt a látást elhomályosító nagy vérömlenyek keletkezhetnek.

- **Diabéteszes neuropátia**

Leggyakoribb formája az ún. szenzoros neuropátia, mely az érzőidegek megbetegedése és a kezek, lábak kesztyű, illetve zokniszerűen fellépő fájdalomával, zsibbadásával jár.

- **Diabéteszes láb szindróma**

neuropátia és makroangionopátia következménye; komplex szövődmény; pl.: láb izmainak sorvadása, bőr kiszárad, sérülékenyé válik, fekély képződhet és ennek elfertőződése egy vagy több lábujj elhalásához vezethet, ami az ujjak vagy a láb amputációját teheti szükségessé.

Diabetes mellitus kezelése

- **1-es típusú (IDDM)**

- inzulinok

- **2-es típusú (NIDDM)**

- inzulin termelést fokozó szerek

- szulfanilureák

- meglitinid származékok

- vércukorszint csökkentő szerek

- biguanidok

- thiazolidindionok

- α -glükózidáz gátlók

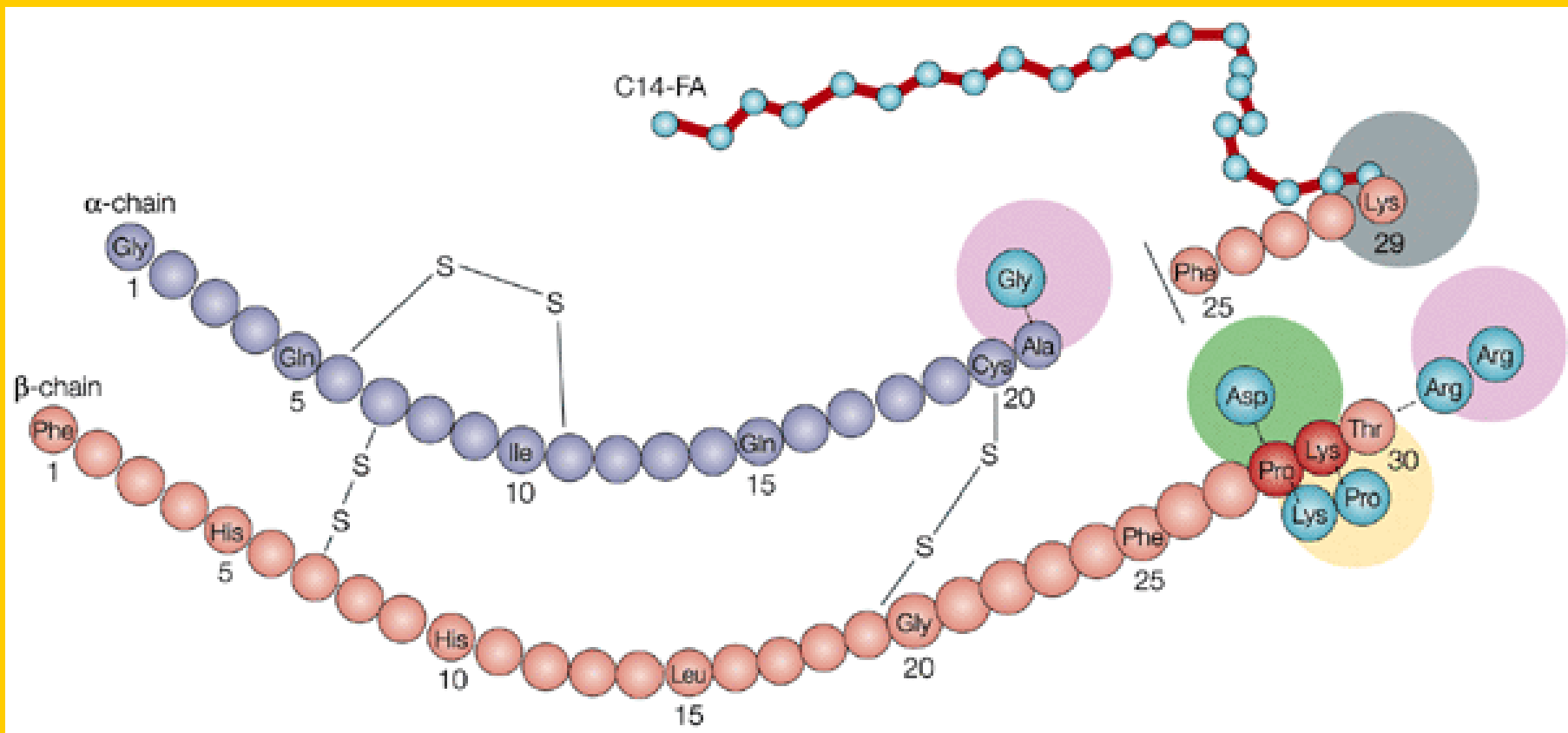
- inzulin-receptor





- érzékenység-növelő szerek

- biguanidok

- thiazolidindionok

- inzulinok



Fast-acting analogues		Long-acting analogues	
	Insulin lispro		Insulin glargine
	Insulin aspart		Detemir insulin

RELATIVE EFFECTS OF INSULIN ANALOGS

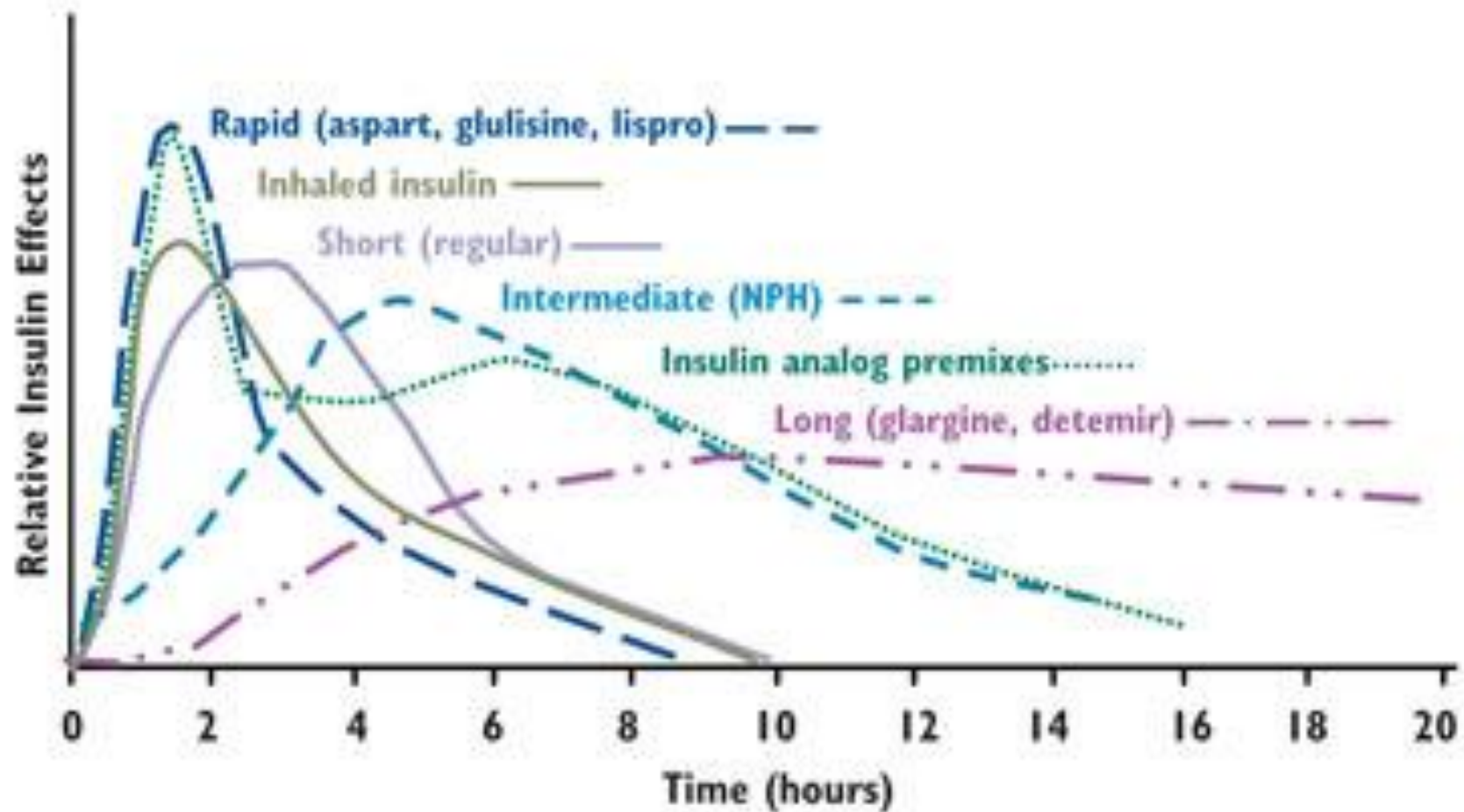
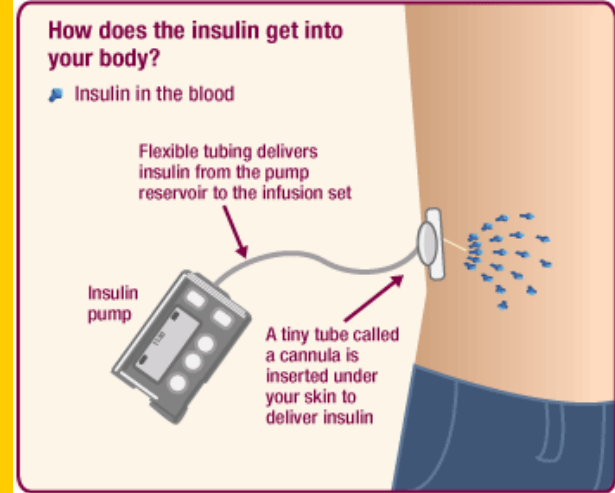


Figure 1. Representative time action profiles of selected exogenous insulins.
Source: References 25, 26.

Insulin pump



KÉSZÍTMÉNYEK



Insulinok és analógjaik

Gyors hatású insulinok és analógjaik

ACTRAPID 40 NE/ml oldatos injekció injekció

ACTRAPID NovoLet 100 NE/ml oldatos injekció

ACTRAPID Penfill 100 NE/ml oldatos injekció

Humán insulin.

Diabetes mellitus kezelésére.

Az Actrapid gyors hatású inzulin.

Hatása 1/2 órán belül jelentkezik, maximális hatását 1,5-3,5 órán belül éri el, és teljes hatástartama körülbelül 7-8 óra.

Egy intenzív osztályon végzett, a hyperglykaemia (10 mmol/l feletti vércukorszint)

kezelésével foglalkozó klinikai vizsgálat során,

melyben nagy sebészeti beavatkozásra kerülő 204 cukor-

beteg és 1344 nem cukorbeteg vett részt, azt tapasztalták, hogy az Actrapid intravénás

alkalmazásával elért normoglykaemia (4,4-6,1 mmol/l-es vércukorszint) a mortalitást 42%-csökkentette (8% vs. 4,6%).



ULTRAGyors hatású insulिनok és analógjaik

APIDRA 100 E/ml oldatos injekció patronban 3 ml

APIDRA 100 E/ml oldatos injekció patronban/patron (oldatos injekció OptiClik-hez való patronban) 3 ml

Insuline glulisine. B3 aszparaginsav (aszpartan), B29 glutaminsav(lisin)

Diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek részére. **ULTRAGYORS hatású**

A glulizin inzulin rekombináns humán inzulinanalóg; a reguláris humán inzulinnal megegyező hatású.

A glulizin inzulin hatása hamarabb kezdődik és rövidebb ideig tart, mint a reguláris humán inzuliné.

Az adatok azt mutatták, hogy az étkezés előtt 2 perccel alkalmazott glulizin inzulin ugyanolyan mértékű postprandialis vércukorszint-kontrollt biztosít, mint az étkezés előtt 30 perccel adott reguláris humán inzulin.

Az egészséges önkénteseken és diabetes mellitusban szenvedő betegeken végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a subcutan adott glulizin inzulin hatása hamarabb bekövetkezik (10-20 percen belül), hatástartama pedig rövidebb, mint a subcutan adott reguláris humán inzuliné.

Intravénásan alkalmazva a glulizin inzulin és a reguláris humán inzulin vércukorcsökkentő hatása egyforma.



Apidra[®] 100 E/ml oldatos injekció patronban



Glulizin inzulin

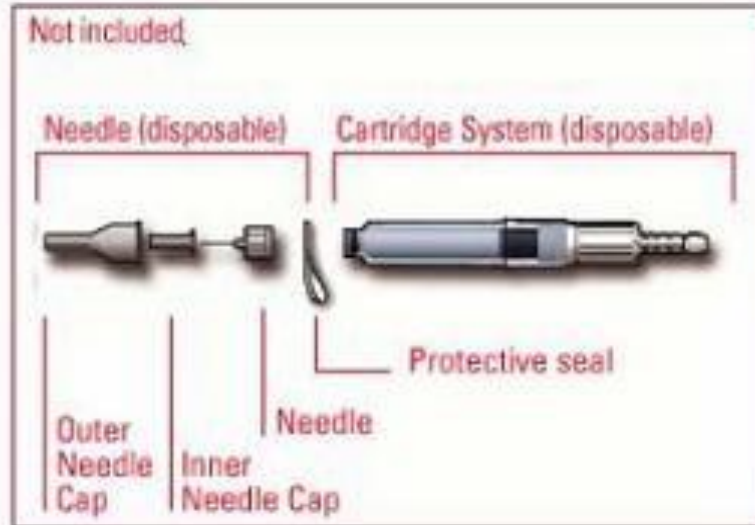
Bőr alá történő beadásra. A patront inzulin injekciós tollal, pl. OptiPen[®]-nel kell használni.

Csak tiszta és színtelen oldat használható fel.

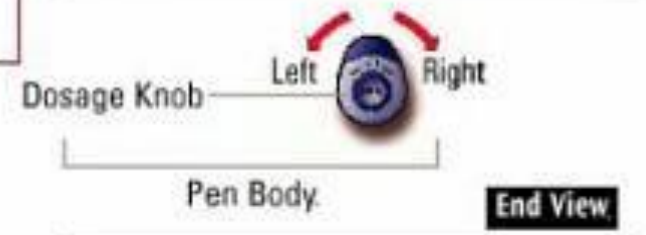
Alkalmazás előtt, kérjük olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

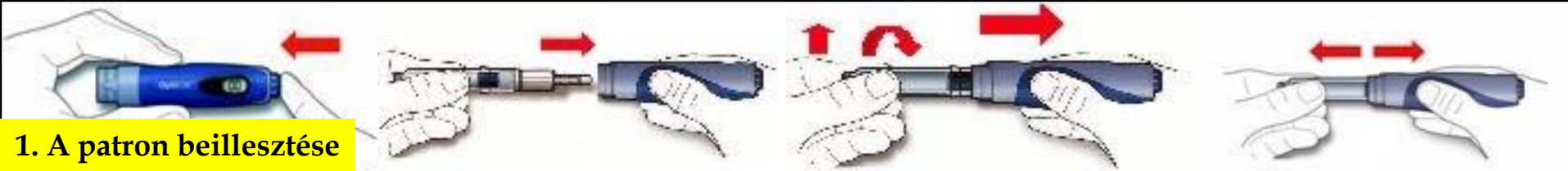
Oldatos injekció patronban
5 db 3 ml-es patron

sanofi aventis

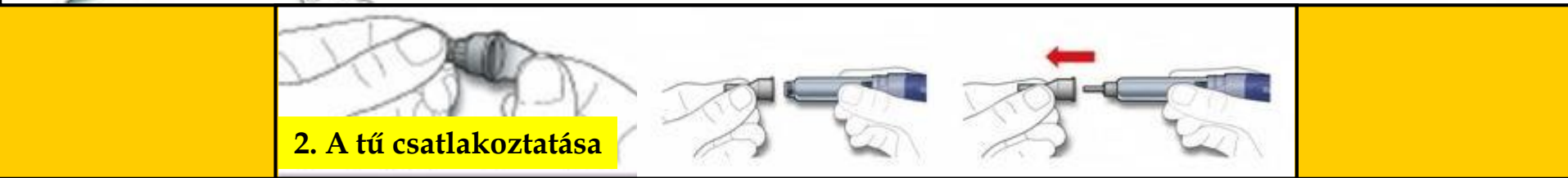


Digital Dose Display

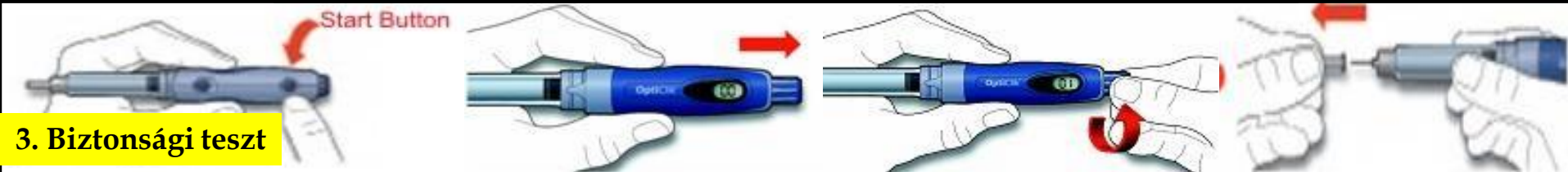




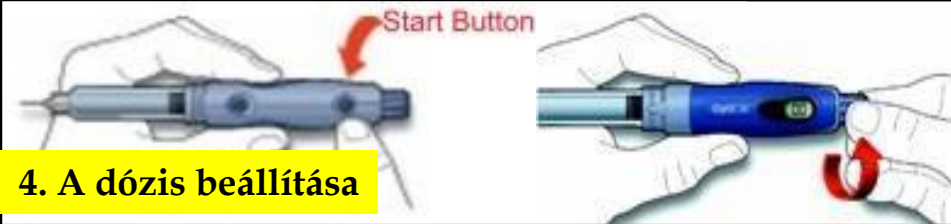
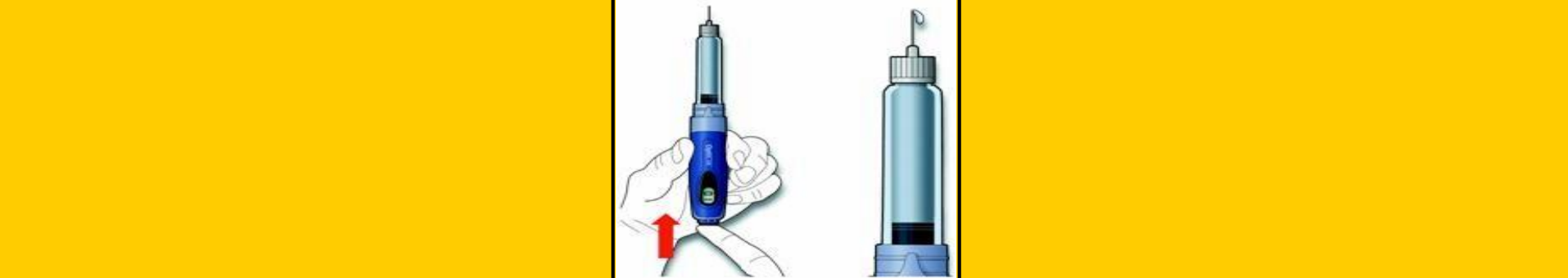
1. A patron beillesztése



2. A tű csatlakoztatása



3. Biztonsági teszt



4. A dózis beállítása



5. A dózis injektálása



6. A tű eltávolítása



7. Az üres patron kicserélése

ULTRAGyors hatású insulínok és analógjaik

HUMALOG 100 NE/ml oldatos injekció patronban

HUMALOG Pen 100 NE/ml oldatos injekció

Lispro insulín. B28 lizin (prolin), B29 prolin (lizin)

Diabetes mellitusban szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére, valamint a diabetes mellitus kezdeti stabilizálására is alkalmazható.

A lispro inzulin hatása gyorsan (kb. 15 percen belül) kialakul, ez teszi lehetővé, hogy beadására az étkezés idejéhez közelebb

(az étkezést 0-15 perccel megelőzően) kerüljön sor, mint reguláris inzulin esetében (az étkezést 30-45 perccel megelőzően).

A lispro inzulin hatása gyorsan kialakul, hatástartama pedig rövidebb (2 - 5 óra), mint a reguláris inzuliné.



3ml

5 patron
5 vložkov

EU/1/96/007/004

VL7516

Humalog[®] 100 NE/ml
100 i.e./ml

oldatos injekció patronban
raztopina za injiciranje
v vložku

Lispro inzulin

(rDNS eredetű)

Insulin lispro

(izdelan s pomočjo rekombinantne DNA)

100 NE/ml (3,5 mg/ml)

100 i.e./ml (3,5 mg/ml)

Subcutan és intravénás használatra
Za subkutano in intravensko uporabo



Lilly

Gyors hatású insulinok és analógjaik

HUMULIN R 100 NE/ml injekció 10 ml

Humán insulin.

Inzulinfüggő diabetes mellitus.

**A humán insulin adása előnyös
inzulin-allergia,
inzulin okozta lipodystrophia,
inzulinrezisztencia,
valamint labilis cukorbetegség esetén.**

**A Humulin R alkalmazható cukorbetegnek sebészi
beavatkozásra történő előkészítéskor, hyperglykaemiás
comában, trauma vagy súlyos infekció esetén.**



ULTRAGyors hatású insulिनok és analógjaik

NOVORAPID 100 E/ml oldatos injekció injekciós üvegben
NOVORAPID Penfill 100 E/ml oldatos injekció patronban

Insulin aspart. B28 aszparaginsav (prolin)

Diabetes mellitus.

A NovoRapid hatáskezdeté gyorsabban következik be, mint az oldható humán inzuliné és az étkezés utáni első négy órában kifejezettebb vércukorcsökkentő hatással rendelkezik.

A NovoRapid hatástartama rövidebb, mint a subcutan alkalmazott oldható humán inzuliné.



Intermedier hatástartamú insulinok és analógjaik

HUMULIN N 100 NE/ml injekció 10 ml

HUMULIN N 100 NE/ml injekció 3 ml

Humán insulin.

Inzulinfüggő diabetes mellitus.

**A humán inzulin adása előnyös
inzulin-allergia,
inzulin okozta lipodystrophia,
inzulinrezisztencia,
valamint labilis cukorbetegség esetén.**



Intermedier hatástartamú insulinok és analógjaik

INSULATARD 40 NE/ml szuszpenziós injekció injekciós üvegben (10 ml)

INSULATARD NovoLet 100 NE/ml szuszpenziós injekció előretöltött injekciós tollban (3 ml)

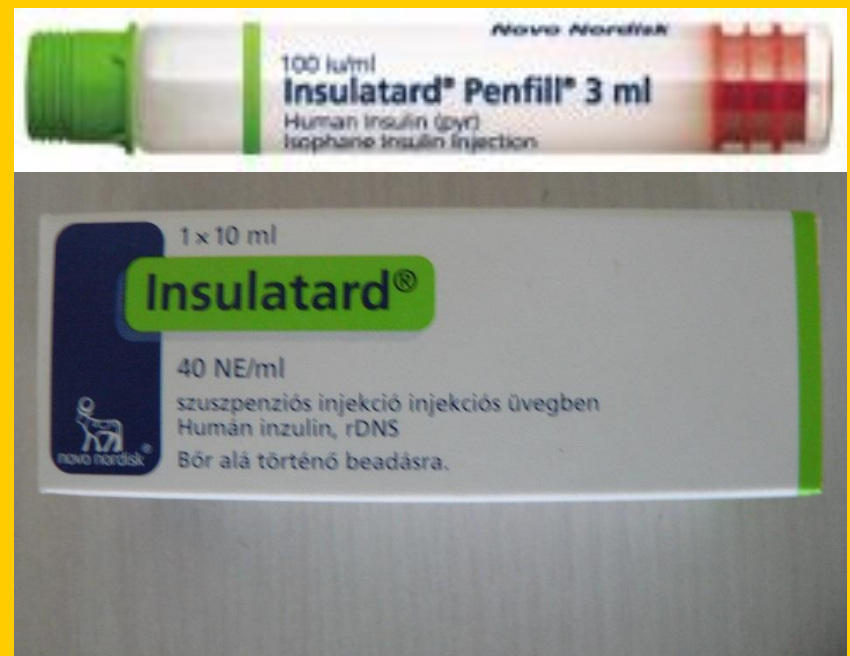
INSULATARD Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban (3 ml)

Humán insulin.

Diabetes mellitus kezelése.

Az Insulatard hosszú hatástartamú inzulin.

Hatása 1 1/2 órán belül jelentkezik, maximális hatását 4-12 órán belül éri el, és teljes hatástartama körülbelül 24 óra.



Intermedier hatástartamú insulिनok és analógjaik gyors hatáskezdettel

HUMALOG Mix25 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban
HUMALOG Mix50 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

Insulin lispro.

Diabetes mellitus.

A Humalog Mix25 előkevert szuszpenzió,
mely lispro inzulinból
(gyors hatású humán inzulinanalógból)
és lispro inzulin protamin szuszpenzióból
(intermedier hatástartamú humán inzulinanalógból) áll.



A lispro inzulin hatása gyorsan (kb. 15 percen belül) kialakul, ez teszi lehetővé, hogy beadására az étkezés idejéhez közelebb (az étkezést 0-15 perccel megelőzően) kerüljön sor, mint reguláris inzulin esetében (az étkezést 30-45 perccel megelőzően). A Humalog Mix25 subcutan beadását követően a lispro inzulin hatásának gyors kialakulása és a csúcskoncentráció korai elérése észlelhető.

Intermedier hatástartamú insulínok és analógjaik gyors hatáskezdettel

NOVOMIX 30 Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

Insulin aspart. B28 aszparaginsav(prolin)

Diabetes mellitus.

A NovoMix 30 az aszpart inzulín

(gyors hatású humán inzulínanalóg)

és a protaminnal kristályosított aszpart inzulín

(intermedier hatástartamú humán inzulínanalóg)

kétfázisú szuszpenziója.

A NovoMix 30: kétfázisú inzulín, amely 30% oldható aszpart inzulint tartalmaz.

Hatása gyorsan kezdődik, és ez lehetővé teszi, hogy az étkezés időpontjához közelebb adják

(az étkezéssel egy időben, vagy akár az étkezés első 10 percében), ellentétben az oldható humán inzulinnal.

Amikor a NovoMix 30 injekciót subcutan alkalmazzák, a hatáskezdet az injekció beadása után 10-20 percen belül jelentkezik. Maximális hatását az injekciót követő 1. és 4. óra között éri el. A hatástartam 24 óra.



Intermediér hatástartamú insulínok és analógjaik gyors hatáskezdettel

HUMULIN M3 (30/70) 100 NE/ml injekció 10 ml

HUMULIN M3 (30/70) 100 NE/ml injekció 3 ml

Humán inzulin.

Inzulinfüggő diabetes mellitus.

A humán inzulin adása előnyös

inzulin-allergia,

inzulin okozta lipodystrophia,

inzulinrezisztencia,

valamint labilis cukorbetegség

esetén.

Az amorf állapotú Zn inszulin (semilente) felszívódása relatíve gyors (közepes), a kristályos állapotú Zn inszulin (ultralente) felszívódása igen elhúzódo.



Intermedier hatástartamú insulिनok és analógjaik gyors hatáskezdettel

MIXTARD 10 Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

MIXTARD 20 Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

MIXTARD 30 Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

MIXTARD 40 Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

MIXTARD 50 Penfill 100 NE/ml szuszpenziós injekció patronban

MIXTARD 20 NovoLet 100 NE/ml szuszpenziós injekció előretöltött injekciós tollban

MIXTARD 30 NovoLet 100 NE/ml szuszpenziós injekció előretöltött injekciós tollban

MIXTARD 40 NovoLet 100 NE/ml szuszpenziós injekció előretöltött injekciós tollban

MIXTARD 30 40 NE/ml szuszpenziós injekció injekciós üvegben

Humán insulin.

Diabetes mellitus.

A Mixtard kettős hatású inzulin.

**Hatása 1/2 órán belül jelentkezik,
maximális hatását 2-8 órán belül éri el,
és teljes hatástartama legfeljebb 24 óra.**



5x3 ml

Mixtard® 20 Penfill®

100 NE/ml

szuszpenziós injekció patronban
Humán inzulin, rDNS
Bőr alá történő beadásra.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Penfill® patronok Novo Nordisk inzulinadagoló eszközökkel történő használatra.

A betegtájékoztatóban leírtak szerint keverje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a betegtájékoztatót!
A Mixtard® 20 Penfill® csak egy személy által történő használatra való.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).
Nem fagyasztható.

Az első felbontást követő 6 héten belül szabad felhasználni.
A fényvédelem érdekében a patronot a külső csomagolásban kell tartani.

A használatban lévő gyógyszert ne tárolja hűtőszekrényben, illetve 30°C felett.

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

EU/1/02/231/009



5x3 ml

Mixtard® 30 Penfill®

100 NE/ml

szuszpenziós injekció patronban
Humán inzulin, rDNS
Bőr alá történő beadásra.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Penfill® patronok Novo Nordisk inzulinadagoló eszközökkel történő használatra.

A betegtájékoztatóban leírtak szerint keverje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a betegtájékoztatót!
A Mixtard® 30 Penfill® csak egy személy által történő használatra való.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).
Nem fagyasztható.

A fényvédelem érdekében a patronot a külső csomagolásban kell tartani.

Az első felbontást követő 6 héten belül szabad felhasználni. A használatban lévő gyógyszert ne tárolja hűtőszekrényben, illetve 30°C felett.

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

EU/1/02/231/012



5x3 ml

Mixtard® 40 Penfill®

100 NE/ml

szuszpenziós injekció patronban
Humán inzulin, rDNS
Bőr alá történő beadásra.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Penfill® patronok Novo Nordisk inzulinadagoló eszközökkel történő használatra.

A betegtájékoztatóban leírtak szerint keverje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a betegtájékoztatót!
A Mixtard® 40 Penfill® csak egy személy által történő használatra való.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).
Nem fagyasztható.

Az első felbontást követő 6 héten belül szabad felhasználni.
A fényvédelem érdekében a patronot a külső csomagolásban kell tartani.

A használatban lévő gyógyszert ne tárolja hűtőszekrényben, illetve 30°C felett.

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

EU/1/02/231/015



Hosszú hatástartamú insulinok és analógjaik

LANTUS 100 NE/ml oldatos injekció

Glargine insulin. B31 arginin,(+) B32 arginin(++), A21 glicin(aszparagin)

Felnőttek, serdülők és 6 éven felüli gyermekek kezelése inzulinkezelést igénylő diabetes mellitus esetén.

A glargin inzulin humán inzulinanalóg, amelyet úgy alakítottak ki, hogy semleges pH mellett kismértékű legyen az oldhatósága. A Lantus oldatos injekció savas pH-jú (pH 4), tehát benne teljes mértékben oldható.

A subcutan szövetbe történő beadását követően

a savas oldat semlegessé válik, ami mikro-precipitátumok képződéséhez vezet, melyekből a glargin inzulin egyszerre kis mennyiségben, folyamatosan szabadul fel. Ezáltal egyenletes, csúcsszintek nélküli, jól kiszámítható koncentráció-idő görbe és elnyújtott hatástartam alakul ki.

A glargin inzulin ugyanolyan hatást fejt ki az inzulinreceptoron keresztül, mint az inzulin.

Az inzulinszint 24 óráig fenn marad!!! MÁS INZULINKÉSZÍTMÉNNYEL NEM KEVERHETŐ!!!



Hosszú hatástartamú insulinok és analógjaik

LEVEMIR 100 E/ml oldatos injekció patronban

Insulin detemir : B30 lehasítva, B29 mirisztinsav kapcsolva

Diabetes mellitus.

A detemir inzulin oldható, hosszú hatástartamú, bazális inzulinanalóg.

A detemir inzulin elnyújtott hatását az teszi lehetővé, hogy a beadás helyén a detemir inzulin molekulák között erős kötés alakul ki, és hogy a zsírsav oldallánc segítségével albumin fehérjékhez kötődnek.

A hatástartam az adagtól függően 24 óráig terjed, biztosítva ezzel a napi egyszeri vagy kétszeri adagolás lehetőségét. Amennyiben naponta kétszer alkalmazzák, az egyensúlyi állapot 2-3 adag beadását követően alakul ki. A 0,2-0,4 E/kg közötti adagok esetében a Levemir maximális hatásának több, mint 50%-át fejt ki az adag beadásától számított 3.-4. óra elteltével körülbelül a beadástól számított 14. óráig.

Subcutan beadást követően az alkalmazott adaggal arányos farmakodinámiás választ (csúcshatás, hatástartam, teljes hatás) figyeltek meg.

MÁS INZULINKÉSZÍTMÉNNYEL NEM KEVERHETŐ!!!

5x3 ml

Levemir®

100 E/ml

oldatos injekció patronban. Penfill®
Detemir inzulin

Bőr alá történő beadásra.

Levemir® Penfill® patronok Novo Nordisk
inzulinadagoló eszközökkel történő használatra.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Használat előtt olvassa el a mellékelt
betegtájékoztatót!

A Levemir® Penfill® csak egy személy által történő
használatra való.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).

Nem fagyasztható.

A patronat a külső csomagolásban kell tartani.

Az első felbontást követő 6 héten belül szabad
felhasználni.

A használatban lévő gyógyszert ne tárolja
hűtőszekrényben, illetve 30°C felett.



Glukagon

Hasnyálmirigy-hormonok

Glycogenolyticus hormonok

GLUCAGEN Hypokit liofilizált por injekcióhoz

Glucagon.

Súlyos hypoglycaemiás állapotok kezelésére, amely inzulinnal kezelt betegekben alakulhat ki.

A glükagon hyperglycaemizáló szer, mobilizálja a májból a glikogent, amely mint glükóz kerül a véráramba.

A glükagon hatástalan azokban a betegekben, akiknek a glikogén raktárai üresek. Ezért van az, hogy a glükagon csak enyhén vagy egyáltalán nem hatásos éhezõ vagy mellékvese elégtelenségben, krónikus hypoglykaemiában ill. alkohol indukálta hypoglykaemiában szenvedõ betegekben.

- csökkenti a GI motilitását
- pozitív inotrop, kronotrop hatású
- simaizom relaxáció cAMP növekedés



Szomatosztatin

- Bélben és a pancreas delta sejtjeiben termelődik. Mind az inzulin, mind a glukagon szekréciót gátolja.
- Analógja az octreotid
- Glukagontermelő daganatok, gastroenteropancreaticus eredetű daganatok

Diazoxid

- Vérnyomáscsökkentő (K_{ATP} csatorna nyitó)
- Inoperábilis inzulinomak esetén

Streptozotocin

- Rosszindulatú inzulinszekretáló tumor esetén
- Állatmodell

Oralis
antidiabeticumok

Életmódkezelés 2TDM-ben



A T2DM gyógyszeres kezelése

Nem-inzulin természetű antidiabeticumok

Inzulinfüggő mechanizmusok

Az inzulinérzékenységet javító gyógyszerek

- metformin
- thiazolidinedionok (TZD)
pioglitazon

Az inzulinszekréción stimuláló gyógyszerek

- szulfanilureák (SU)
- glinidek
- incretin alapú terápia
(DPP-4i, GLP-1RA)

Inzulinfüggetlen mechanizmusok

A szénhidrát felszívódást lassító készítmény

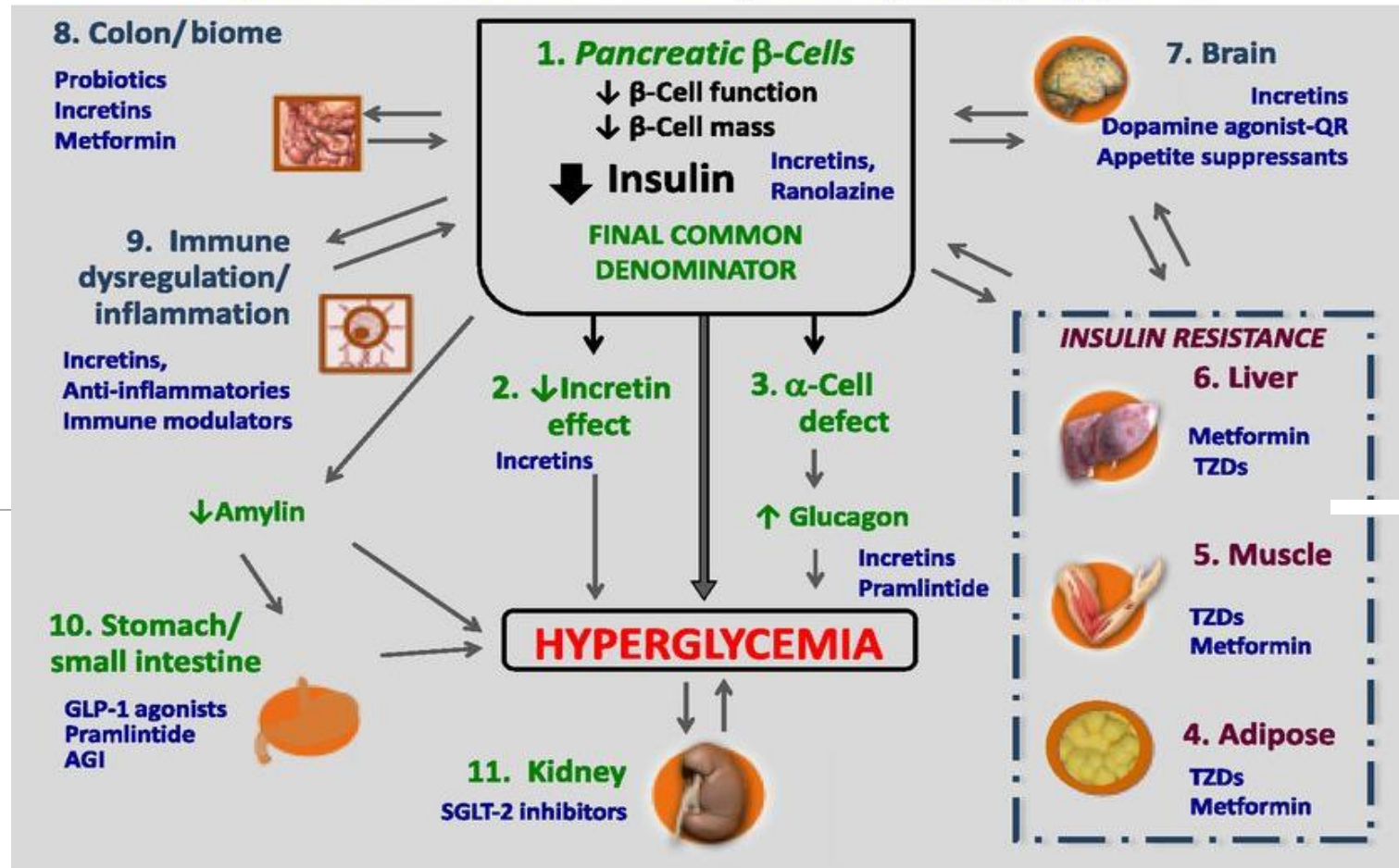
- acarbose (AGI)

A glükóz-ürítést fokozó készítmény

- dapagliflozin, empagliflozin

A 2-es típusú diabetes patofiziológiája

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia



A Magyar Diabetes Társaság 2017. évi ajánlása

Kezelési céltartomány (HbA1c 6,0 – 8,0%)

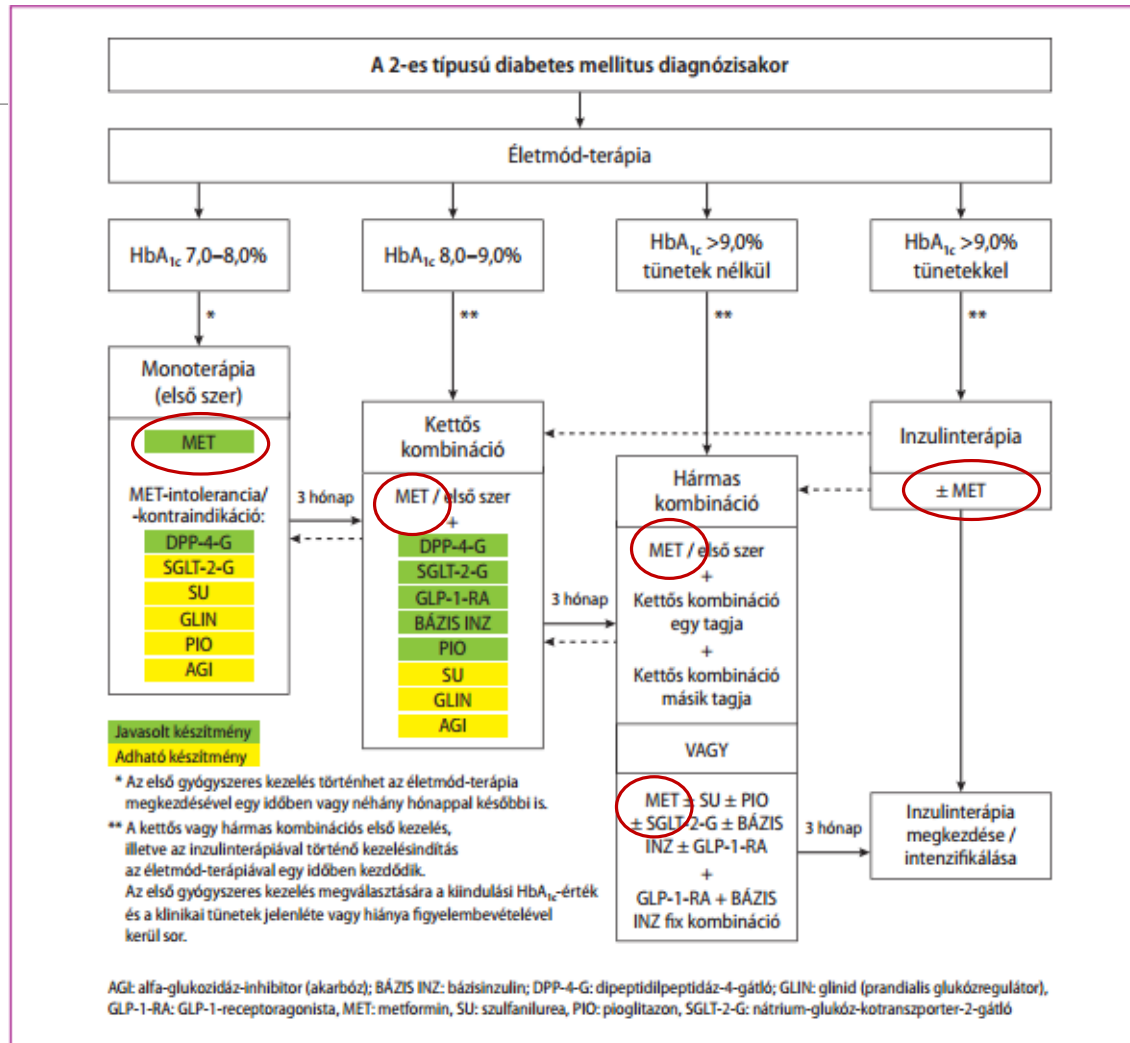
A céltartományon belül **EGYÉNI CÉL**

életkor, diabetestartam, társuló betegségek, várható élettartam, aktivitás, szociális helyzet

„A 2-es típusú diabetes elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszereként metformint kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában.” („A”)

A metformin elsővonalbeli helye NEM változott

Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2TDM kezelésekor



A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése – a terápiaválasztás szempontjai

	Met-formin	DPP-4-gátló	SGLT-2-gátló	GLP-1-receptor-agonista	Pioglitazon	Szulfanilurea	Glinidek	Alfa-glukozidáz-inhibitor	Inzulin
Antihyperglykaemiás hatás	↑↑-↑↑↑	↑↑	↑↑-↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑
Hypoglykaemia-kockázat	nem változik	nem változik	nem változik	nem változik	nem változik	nő	nő	nem változik	nő
Testsúly	csökken (mértékelt)	nem változik	csökken	csökken	nő	nő	nő	nem változik	nő
Gastrointestinalis mellékhatás	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Genitális fertőzés előfordulása	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Kardiovaszkuláris biztonságosság	előnyös	↔	előnyös*	előnyös**	előnyös	↔	↔	↔	↔
Szívelégtelenség kockázata	nem változik	nő***	csökken*	nem változik	nő	↔	↔	↔	↔
Csonttörés kockázata	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Beteget terhelő kezelési költség	átlagos	jelentős	jelentős	kifejezett	jelentős	átlagos	jelentős	jelentős	átlagos

Hatás/mellékhatás: ↑ mérsékelt, ↑↑ közepes erősségű, ↑↑↑ kifejezett, ↔ semleges

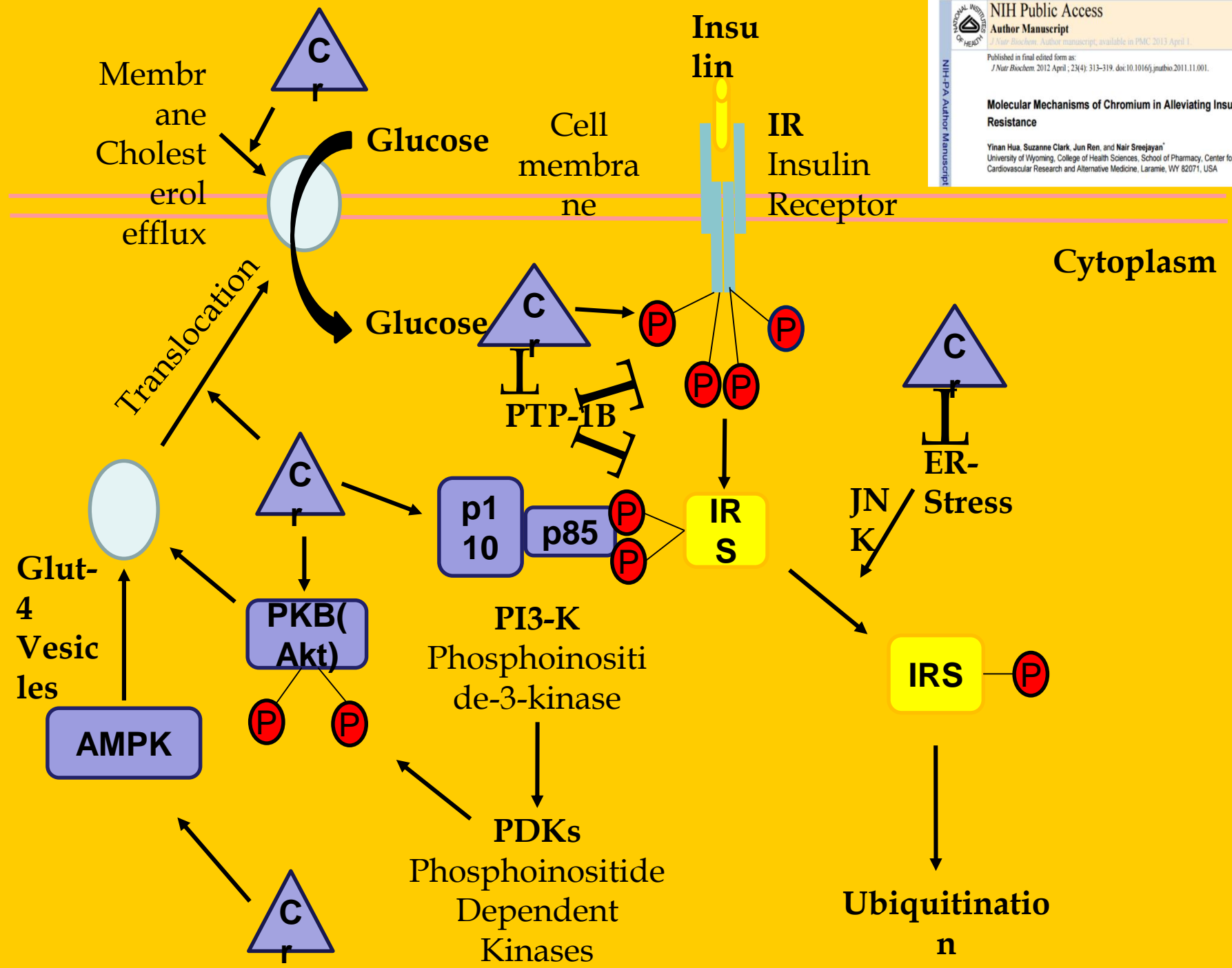
* empagliflozin esetében igazolt

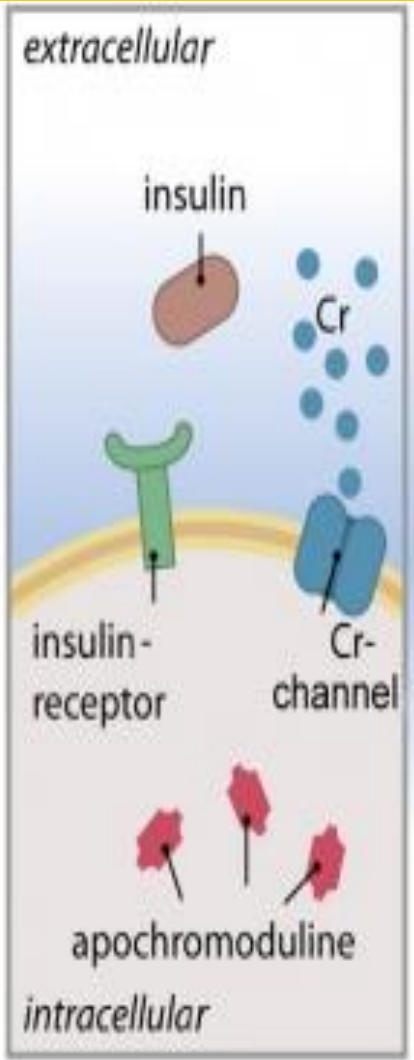
** liraglutid esetében igazolt

*** saxagliptin esetén figyelték meg

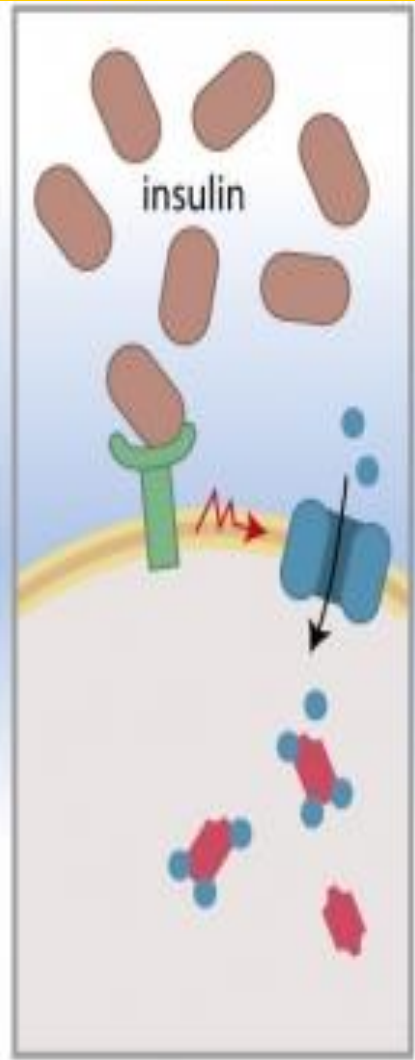
A metformin terápia előnyei

- Csökkenti az inzulinrezisztenciát → inzulinszükségletet
- Serkenti a GLP-1 elválasztást → javítja az inzulinelválasztást
- Mérsékli a keringési kockázatot (PAI-1↓, Tg ↓, LDL-c ↓)
- Lassítja az atherogenesisist

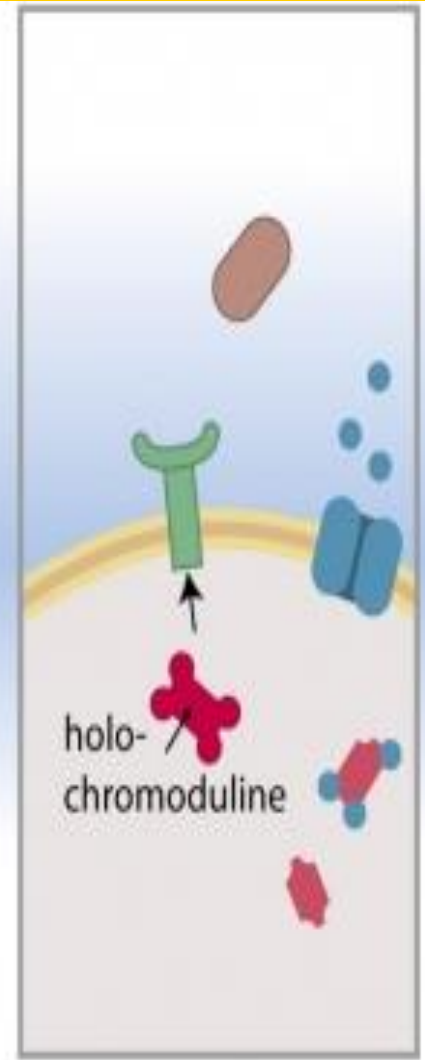




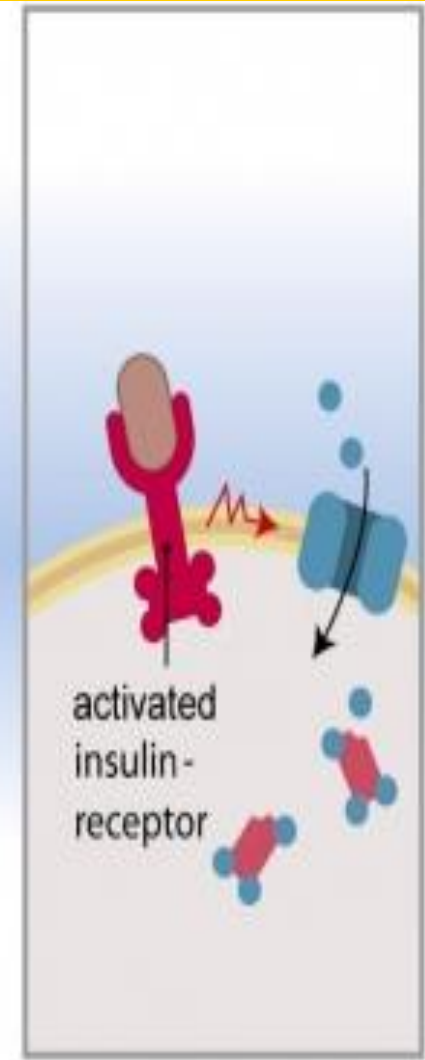
a



b



c



d

Putative mechanisms by which chromium augments cellular glucose uptake

- Chromium has been shown to enhance the kinase activity of insulin receptor β , to increase the activity of downstream effectors of insulin signaling p13-kinase and Akt and to enhance Glut4 translocation to the cell surface.
- Chromium also down-regulates PTP-1B, the negative regulator of insulin signaling and alleviates ER-stress within the cells, rescuing IRS from JNK-mediated serine phosphorylation and subsequent ubiquitination.
- Transient upregulation of AMPK by chromium leads to increased glucose uptake. Chromium mediates cholesterol efflux from the membranes causing glut4 translocation and glucose uptake.

PTP1B inhibitors as potential therapeutics in the treatment of type 2 diabetes and obesity.

Zhang ZY¹, Lee SY.

⊕ Author information

Abstract

Coordinated tyrosine phosphorylation is essential for signalling pathways regulated by insulin and leptin. Type 2 diabetes and obesity are characterised by resistance to hormones insulin and leptin, possibly due to attenuated or diminished signalling from the receptors. Pharmacological agents capable of inhibiting the negative regulator(s) of the signalling pathways are expected to potentiate the action of insulin and leptin and therefore be beneficial for the treatment of Type 2 diabetes and obesity. A large body of data from cellular, biochemical, mouse and human genetic and chemical inhibitor studies have identified protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) as a major negative regulator of both insulin and leptin signalling. In addition, evidence suggests that insulin and leptin action can be enhanced by the inhibition of PTP1B. Consequently, PTP1B has emerged as an attractive novel target for the treatment of both Type 2 diabetes and obesity. The link between PTP1B and diabetes and obesity has led to an avalanche of research dedicated to finding inhibitors of this phosphatase. With the combined use of structure and medicinal chemistry, several groups have demonstrated that it is feasible to obtain small-molecule PTP1B inhibitors with the requisite potency and selectivity. The challenge for the future will be to transform potent and selective small molecule PTP1B inhibitors into orally available drugs with desirable physicochemical properties and in vivo efficacies.

Biguanidok

Hatásmechanizmusuk: multifaktoriális

Középkorban: (Galega officinalis)

- (1) A periférián (az izomzatban) az inzulin-érzékenységet növelik (ezt úgy érik el, hogy az inzulin saját receptoraihoz történő kötődését elősegítik valamint az inzulinhatás posztreceptor lépéseit erősítik)
- (2) Ugyancsak a periférián serkentik az anaerob glikolízist, valamint
- (3) stimulálják az intracelluláris glikogén szintézist a glikogén szintázra gyakorolt hatásuk révén; ezáltal javítják a glükóz hasznosítását
- (4) az összes típusú membrán glükóz transzporter (GLUT) transzport kapacitását fokozzák
- (5) A glukoneogenesis és a glukogenolízis gátlása révén csökkentik a májban a glükóz termelését.
- (6) Késleltetik a belekben a glükóz felszívódását.

Vércukor-
szint
csökkentő
hatás

A β -sejtekre kifejtett hatásuk nincs, nem stimulálják az endogén inzulin szekréciót, így nem diabéteszeseknél nem csökkenti a (normál) vércukorszintet.

A glükózsztátusz-csökkentő hatáson kívül előnyösen befolyásolják a lipidanyagcserét (csökkentik a triglicerid szintet) és antitrombotikus tulajdonságuk is van.

Elsőként választandó szerek! UKPDS TANULMÁNY

Biguanidok

MERCKFORMIN 500 mg filmtabletta

MERCKFORMIN 850 mg filmtabletta

MERCKFORMIN 1000 mg filmtabletta

Metformin-hidroklorid.

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, különös tekintettel a túlsúlyos betegekre, amikor a diéta, illetve a fokozott testmozgás önmagában nem eredményez megfelelő vércukor kontrollt.

***Felnőtteknek,* a Merckformin filmtabletták alkalmazhatóak monoterápiában, kombinációban más antidiabetikumokkal vagy inzulinnal együtt.**

***Gyermekeknél* 10 éves kortól és serdülőknél a Merckformin filmtabletták monoterápiában vagy inzulinnal kombinálva adhatóak.**



Biguanidok

ADEBIT tabletta

50 mg buformin-hidroklorid.

Felnőttkori 2-es típusú diabetes mellitus kezelése – szulfanilurea készítménnyel (elsősorban glibenklamiddal) kombinálva -, amikor az inzulintermelés nem szűnt meg.

Étvágycsökkentő hatása miatt elsősorban elhízott cukorbetegek kiegészítő kezelése. Megkísérelhető fiatalkori és labilis anyagcseréjű diabetesben az inzulinkezelés kiegészítésére (csillapíthatja a vércukor-ingadozásokat, csökkentheti az inzulinszükségletet, javíthatja az inzulinrezisztenciát).



Biguanidok

MERCKFORMIN XR 500 mg retard tableta

Metformin-hidroklorid

2-es típusú diabetes mellitus kezelésére felnőttek esetén, különös tekintettel a túlsúlyos betegekre, amikor a diéta és a fokozott fizikai aktivitás nem eredményezi a szénhidrát anyagcsere megfelelő kontrollját.

A Merckformin XR alkalmazható monoterápiában, más orális antidiabetikummal vagy inzulinnal kombináltan.

Biguanidok

METFOGAMMA 500 mg filmtabletta

METFOGAMMA 850 mg filmtabletta

Metformin.

Nem inzulin-dependens (2-es típusú) diabetes mellitus, különösen elhízott felnőttek esetén, ha a megfelelő anyagcsereállapot a megfelelő étrend és rendszeres fizikai aktivitás kizárólagos alkalmazásával nem biztosítható.

A metformin az

ellenjavallatok figyelembevételével mellett szulfanilurea típusú készítményekkel kombinálva is alkalmazható.



Biguanidok

ADIMET 500 mg filmtabletta

ADIMET 850 mg filmtabletta

Metformin-hidroklorid

Nem inzulin dependens diabetes mellitus, (NIDDM, II. típus), ha –különösen kövér betegeknél- az adekvát diétás kezelés sikertelen. Az Adimet 500 mg filmtabletta adható magában kezdő terápiaként, vagy adható kombinációban szulfanilurea készítményekkel.

A metformin egy biguanid orális antihyperglykaemiás szer, amely a vércukorszintet csak a nem inzulin dependens diabéteszben (NIDDM) szenvedő betegeknél csökkenti, de nem fokozza az inzulin szekréciót és nem okoz hypoglykaemiát vagy fokozott testsúlynövekedést.

A glükózszerint-csökkentő hatáson kívül a metformin csökkenti a triglicerid szintet és antitrombotikus tulajdonsága is van.



Biguanidok

GLUFORMIN 850 mg filmtabletta

Metformin.



Nem inzulin dependens diabetes mellitus (NIDDM, diabetes mellitus II-es típus). A metformin adható önmagában monoterápiában vagy sulfonylurea származékokkal kombinálva az ellenjavallatok gondos mérlegelése mellett. I. típusú (ID) diabetes esetén (inzulinnal kezelt diabetesben az inzulin-terápia kiegészítésére.)

A metformin biguanid típusú antidiabetikum.

Embernél, függetlenül a cukorháztartásra kifejtett hatásától, előnyösen befolyásolja a lipidanyagcserét.

Biguanidok

MEFORAL 500 mg filmtabletta
MEFORAL 850 mg filmtabletta
MEFORAL 1000 mg filmtabletta

Metformin-hidroklorid.

Felnőttek 2-es típusú diabetes mellitusának kezelésére, különösen túlsúlyos páciensek esetében, amikor a diétás megszorítások és a testmozgás nem eredményeznek megfelelő vércukorszintet.

A metformin-hidroklorid alkalmazható monoterápiában, illetve kombinációban más orális antidiabetikumokkal, vagy inzulinnal.

A metformin antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid.



Biguanidok

MEGLUCON 500 mg filmtabletta

MEGLUCON 800 mg filmtabletta

Metformin-hidroklorid.

Nem inzulin-dependens diabetes mellitus (NIDDM, II. típus), különösen obezitas esetén, amennyiben az anyagcsere önmagában megfelelő diétával és fizikai aktivitással nem szabályozható kielégítő módon. A metformin az ellenjavallatok figyelembe vételével kombinálható szulfanilurea származékokkal.



Biguanidok

STADAMET 1000 mg filmtabletta

Metformin

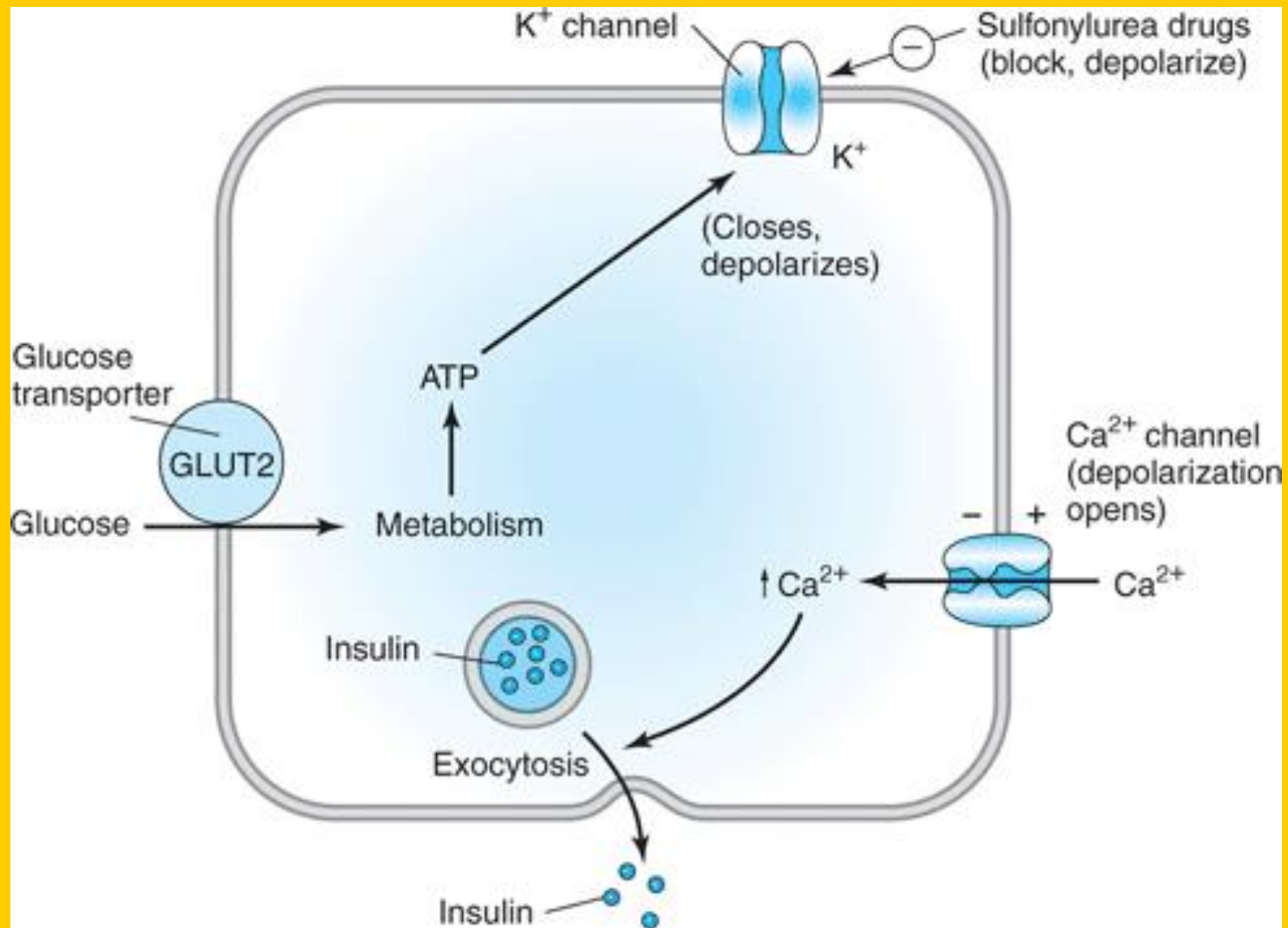
Terápiás javallatok

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére, különösen túlsúlyos betegekben, ha a diéta és a

testmozgás önmagában nem vezet a vércukorszint megfelelő szintű kontrolljához.

- Felnőttek esetében a Stadamet 1000 mg filmtabletta monoterápiaként, vagy más orális antidiabetikumokkal, illetve inzulinnal kombinálva alkalmazható.
- Tíz évesnél idősebb gyermekek és serdülők esetében a Stadamet 1000 mg filmtabletta monoterápiaként, vagy inzulinnal kombinálva alkalmazható.

Szulfanilurea



A szulfanilurea és az inkretin hatású szer különböző úton hat a béta-sejtre

SU: vércukorszinttől független, állandó hatás

Állandó béta-sejt inger, folyamatos inzulinelválasztás

A **hipoglikémia gyakori** mellékhatás

Hipoglikémia – fokozott táplálékbevitel – **testsúly ↑**

DPP-4 gátló hatás: csak emelkedett vércukorszintnél

Glukózdependens módon ingerli a béta-sejtet

A **hipoglikémia kockázata alacsony**

Kisebb hipoglikémia rizikó – nincs fokozott táplálékbevitel – **testsúly →**

Szulfonamidok, carbamid- származékok (= szulfanil-ureák)

serkentik az inzulin kibocsátását a pancreas β -sejtjeiből, ezáltal csökkentik a vér glükózsintjét; (zárják az ATP-érzékeny káliumcsatornát a β -sejt sejtthártyáján. A káliumcsatorna záródása a β -sejt depolarizálódását váltja ki, és - a kalciumcsatornák megnyílása révén - a kalciumnak a sejtbe történő fokozott beáramlását eredményezi. Ennek a következménye az inzulin kibocsátása exocytosis útján.)

mind 2. típusú diabetesben szenvedőkben, mind egészséges anyagcseréjű személyekben csökkentik a vércukorszintet (mivel inzulin-elválasztás növelők)

kifejezett extrapancreaticus hatásaik is vannak.

Anyagcsere hatások (Isd. köv. dia)

Haemovascularis hatások A gliclazid kétféle mechanizmussal csökkenti a diabeteses angiopathia kialakulásában feltehetően szerepet játszó microthrombosist.

- Részlegesen gátolja a thrombocyták aggregációját és adhesióját, ugyanakkor csökkenti a thrombocyt-aktiválódás markereinek (β thromboglobulin, thromboxán B2) szintjét.
- Helyreállítja az érfali endothel fibrinolytikus működését és fokozza a szöveti plasminogen-aktivátor (tPA) aktivitását.

Antioxidáns hatás Nevezetesen, a lipidperoxidok plazmaszintjének csökkenését, és a vörösvértest szuperoxid dismutase aktivitásának fokozódását észlelték.

Szulfonamidok, carbamid- származékok (= szulfanil-ureák)

Anyagcsere hatások:

- a perifériás szövetek inzulinérzékenységének a javulása: elsősorban az izomsejtekben található glycogen-synthase enzim működésének potencírozásával fejt ki a hatását
- növeli az izom- és zsírsejtek plazmamembránjában lévő aktív glükóz-transzportmolekulák számát, ami a glükóz felvételének a serkentését eredményezi. (poszt-transzkripciós hatást fejt ki a GLUT4 glükóztranszport-molekulák szintézisére)
- a máj inzulinfelvételének a csökkenése.
- fokozza a glikozil-foszfatidil-inozitol-specifikus foszfolipáz-C aktivitását, ami összefüggésbe hozható a gyógyszer által kiváltott lipogenezissel és glikogenezissel az izolált izom- és zsírsejtekben.
- gátolja a máj glükóztermelését (megemeli az intracellularis fruktóz-2,6 bifoszfát koncentrációt, ami gátolja a glükoneogenezist.)

Szulfonamidok, carbamid- származékok (= szulfanil-ureák)

AMARYL 1 mg filmtabletta

AMARYL 2 mg filmtabletta

AMARYL 4 mg filmtabletta

Glimepirid.

2-es típusú diabetes mellitus kezelése, ha a diéta, a testmozgás és a fogyás önmagában nem elegendő. A glimepirid a szulfanilurea csoportba tartozó, szájon keresztül alkalmazva hatásos vércukorszint-csökkentő vegyület.



Szulfonamidok, carbamid- származékok

Glimepirid

DIALOSA 1 mg tabletta
DIALOSA 2 mg tabletta
DIALOSA 3 mg tabletta
DIALOSA 4 mg tabletta
DIALOSA 6 mg tabletta

GLIMEPID 1 mg tabletta
GLIMEPID 2 mg tabletta
GLIMEPID 3 mg tabletta
GLIMEPID 4 mg tabletta
GLIMEPID 6 mg tabletta

GLIMEPIRID 1a Pherma 1 mg tabletta
GLIMEPIRID 1a Pharma 2 mg tabletta
GLIMEPIRID 1a Pharma 3 mg tabletta
GLIMEPIRID 1a Pharma 4 mg tabletta
GLIMEPIRID 1a Pharma 6 mg tabletta

GLIMEPIRID HEXAL 1 mg tabletta
GLIMEPIRID HEXAL 2 mg tabletta

GLIMEPIRID PLIVA 1 mg tabletta
GLIMEPIRID PLIVA 2 mg tabletta
GLIMEPIRID PLIVA 3 mg tabletta

GLIMEPIRID HEXAL 3 mg tabletta
GLIMEPIRID HEXAL 4 mg tabletta
GLIMEPIRID HEXAL 6 mg tabletta

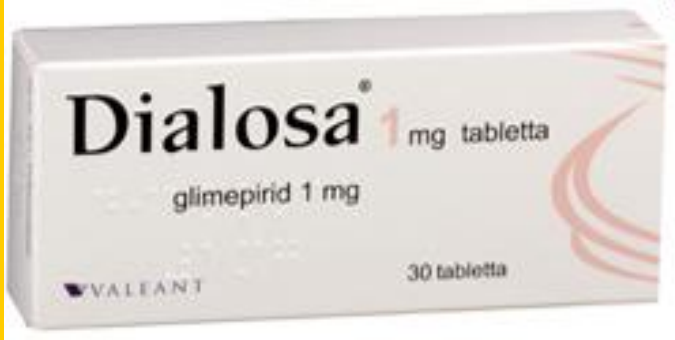
GLIMEPIRID-ratiopharm 1 mg tabletta
GLIMEPIRID-ratiopharm 2 mg tabletta
GLIMEPIRID-ratiopharm 4 mg tabletta

GLIMEWIN 1 mg tabletta
GLIMEWIN 2 mg tabletta
GLIMEWIN 4 mg tabletta

GLINDIA 1 mg tabletta
GLINDIA 2 mg tabletta
GLINDIA 3 mg tabletta
GLINDIA 4 mg tabletta

GLIPREX 1 mg tabletta
GLIPREX 2 mg tabletta
GLIPREX 3 mg tabletta
GLIPREX 4 mg tabletta

LIMERAL 1 mg tabletta
LIMERAL 2 mg tabletta
LIMERAL 3 mg tabletta
LIMERAL 4 mg tabletta



Szulfonamidok, carbamid- származékok

Glimepirid

AMAGEN 1 mg tableta

AMAGEN 2 mg tableta

AMAGEN 4 mg tableta

GLEMPID 1 mg tableta

GLEMPID 2 mg tableta

GLEMPID 3 mg tableta

GLEMPID 4 mg tableta

GLEMPID 6 mg tableta

GLIBEZID 1 mg tableta

GLIBEZID 2 mg tableta

GLIBEZID 3 mg tableta

GLIBEZID 4 mg tableta

GLIBEZID 6 mg tableta

MEGLIMID 1 mg tableta

MEGLIMID 2 mg tableta

MEGLIMID 4 mg tableta

MELYD 1 mg tableta

MELYD 2 mg tableta

MELYD 3 mg tableta

MELYD 4 mg tableta

SINTECAL 1 mg tableta

SINTECAL 2 mg tableta

SINTECAL 3 mg tableta

SINTECAL 4 mg tableta

SINTECAL 6 mg tableta

Szulfonamidok, carbamid- származékok

DIAPREL tabletta

DIAPREL MR retard tabletta

80 ill. 30 mg gliclazid.

**Nem-inzulindependens (NIDDM) II. Típusú, diabetes mellitus
kezelése, amennyiben az diétával nem tartható
egyensúlyban.**



Szulfonamidok, carbamid- származékok

GLUCTAM tableta

80 mg gliclazid.

Nem inzulin dependens (NIDDM, II. típusú) diabetes mellitus kezelése, amennyiben az diétával nem tartható egyensúlyban.

Szulfonamidok, carbamid- származékok

GILEMAL tabletta

GILEMAL micro 3.5 mg tabletta

Glibenclamid

2-es típusú diabetes mellitus kezelése, amikor a diétás kezelés önmagában elégtelen. Általában azokban hatásos, akik diétával nem tarthatók egyensúlyban, de ketózisra nem hajlamosak, illetve gyakran azokban is, akik más per os antidiabetikumra nem reagáltak.

Minden esetben, ahol β -sejt-aktivitás még van, alkalmazható nem inzulinfüggő cukorbetegségben.

Szulfanilurea típusú, második generációs per os antidiabetikum. Biguanid típusú orális antidiabetikummal kombinálható.



Szulfonamidok, carbamid- származékok

GLUCOBENE 1.75 mg tableta

GLUCOBENE 3.5 mg tableta

Glibenclamid.

Nem inzulinfüggő diabetes mellitus (II. típus, NIDDM), ha a diéta önmagában nem elegendő.

A Glucobene 1,75 mg / 3,5 mg készítményekkel végzett kezelés csak akkor javallt, ha az egyéb intézkedések -a javasolt diabetes-diéta következetes betartása, testsúlycsökkentés túlsúly esetén, megfelelő fizikai aktivitás – eredményeképpen a vérszint nem éri el a megfelelő értéket.



Szulfonamidok, carbamid- származékok

MANINIL 1.75 mg tableta

MANINIL 3.5 mg tableta

Glibenclamid

A 2. típusú diabetes mellitus (nem inzulin-dependens diabetes, felnőttkori diabetes) eseteiben, ha a vércukorszintet a diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem lehet egyensúlyban tartani.

A készítmény szedése mellett is szigorúan be kell tartani a kezelőorvos által javasolt diétát.

Szulfonamidok, carbamid- származékok

GLURENORM 30 mg tableta

Gliquidone.

Közép- és időskorúakon kialakult II típusú diabetes mellitus kezelése, amikor a szénhidrátanyagcsere diétával (önmagában) nem szabályozható.

A vércukorszint csökkentő hatás a bevételt követően 60-90 perccel kezdődik és a bevételt követő 2-3 óra múlva éri el a készítmény a maximális hatást. A vércukorszint csökkentő hatás 8-10 óráig tart.



Szulfonamidok, carbamid- származékok

MINIDIAB tableta



Glipizid.

A diéta kiegészítéseképpen II. típusú diabetes mellitus esetében, amennyiben a diétás kezelés önmagában nem elégséges.

A diabéteszes betegben az étkezésre bekövetkező inzulinotróp válasz

a glipizid orális beadását követő 30 percen belül jelentkezik, de az étkezés hatásának elmúlása után az

inzulinszint nem marad megemelkedett. A glipizid egyszeri adagjának vércukorszint-kontrolláló hatása akár 24 órán keresztül is megmaradhat, annak ellenére, hogy plazmaszintje ekkorra már a csúcskoncentráció töredékére csökken.

Alfa glucosidase inhibitorok

Reverzibilisen gátolják a bélben az α -glükózidáz enzimek működését.

Ezáltal dózis függően gátolják a diszacharidok, oligoszacharidok és a poliszacharidok lebomlását
- a vékonybélben felszívódásra alkalmas - monoszacharidokra.

Így az ezekből a szénhidrátokból származó glükóz lassabban szabadul fel és szívódik fel a vérbe .

ilyen módon

- 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 fölszívódását nem gátolják.

Alfa glucosidase inhibitorok

DIASTABOL 50 mg tableta

DIASTABOL 100 mg tableta



Miglitol.

A Diastabol a nem inzulin-függő cukorbetegek kezelésére javallt, diétával, vagy diétával és szulfanilurea kezeléssel kombinálva, amikor a diéta egyedül vagy diéta és szulfanilurea kezelés nem eredményez megfelelő mértékű vércukorszint-csökkenést. A miglitol a nem-inzulin-függő diabétesz mellitus kezelésére szolgál.

Alfa glucosidase inhibitorok

GLUCOBAY 50 mg tableta

GLUCOBAY 100 mg tableta

Acarbose

Diabetes mellitusban a betegek diétás kiegészítő terápia.

A Glucobay tabletták hatóanyaga az akarbóz egy mikrobiális eredetű pszeidotetraszacharid. Az akarbóz egyaránt használható az inzulinfüggő (I. típusú) és a nem inzulinfüggő (II. típusú) diabétesz kezelésére.



Thiazolidin-dionok

- A Thiazolidin-dionok a PPAR γ magreceptornak (peroxiszoma proliferator aktivált receptor gamma típusának) szelektív agonistái. A PPAR γ receptor aktiválásával növelik a zsírsav- és glükózfelvételt, valamint számos – az inzulinhatásban jelentős szerepet játszó – enzim és egyéb anyag géntranszkripcióját növelik. (pl. glükóztranszporterek szintézisét és kihelyeződését serkentik)**
- A Thiazolidin-dionok azáltal csökkentik a vércukorszintet, hogy csökkenti az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben, a vázizomzatban és a májban.**

Thiazolidin-dionok

AVANDIA 4 mg tableta

AVANDIA 8 mg tableta

Roziglitazon. Kivonták a forgalomból, cardiovasculáris szövödményei miatt!!!

**A roziglitazon a 2-es típusú diabetes mellitus
kezlésére javasolt:**

monoterápiában

**- olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak),
akik diétával és testmozgással nem tarthatók egyen-
súlyban és akiknek metformin nem adható az ellen-
javallatok vagy intolerancia miatt**

kettős orális terápiában, kombinációban

- metforminnal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a monoterápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt**
- szulfanilurea-származékkal csak olyan betegeknek, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknek a metformin adása ellenjavallt, és a monoterápiában adott szulfanilurea-származék nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt**

hármás orális terápiában, kombinációban

- metforminnal és egy szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknak), akiknek a kettős orális terápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt (lásd 4.4 pont).**



Meglitinid-származékok

A repaglinid azáltal csökkenti a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreaszigetek működőképes β sejtjeitől függ. A repaglinid a többi szekréciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a β -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a β sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitásához vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a β -sejt inzulin szekrécióját indukálja. Hatása függ a pancreas szigetek béta-sejtjeinek működésétől.

A nateglinid a béta-sejtek membránján, az egyéb szulfonilkarbamid típusú receptor-ligandumoktól eltérő módon zárja az ATP-függő káliumcsatornákat. Ez a béta-sejtek depolarizációjához és a kalciumcsatornák kinyílásához vezet. A kialakuló kalciuminflux fokozza az inzulinszekréciót.

Meglitinid-származékok

NOVONORM 2 mg tableta

Repaglinid

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetesben (nem inzulinfüggő diabetes mellitus - NIDDM) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően.

A repaglinid ajánlott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú cukorbeteg esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

A repaglinid egy új, rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekrúciót fokozó szer.

A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés időtartama. Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tableta bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.



Meglitinid-származékok

STARLIX 120 mg filmtabletta

Nateglinid

A nateglinid metforminnal való kombinációban azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javallt, akik annak ellenére sem voltak megfelelően kontrollálhatóak, hogy a metformin max. tolerálható dózisát kapták monoterápiában.

A nateglinid gyors hatású, rövid hatástartamú orális inzulinválasztást fokozó gyógyszer.

A 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben, az orális nateglinid bevitelét követő első 15 percben alakul ki az étkezésre adott inzulinotróp válasz. Ez vércukorszint-csökkentő hatást eredményez az egyes táplálkozási időszakok teljes időtartamára.



Incretin mimetics

Incretins are insulin secretagogues.

The two main candidate molecules that fulfill criteria for being an incretin are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory peptide (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP).

Both GLP-1 and GIP are rapidly inactivated by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

GLP-1 agonists

Glucagon-like peptide (GLP) agonists bind to a membrane GLP receptor. As a consequence, insulin release from the pancreatic beta cells is increased. Endogenous GLP has a half life of only a few minutes, thus an analogue of GLP would not be practical.

- * Exenatide (also Exendin-4, marketed as Byetta) is the first GLP-1 agonist approved for the treatment of type 2 diabetes. Exenatide has only 53% homology with GLP, which increases its resistance to degradation by DPP-4 and extends its half-life.**
- * Liraglutide, a once daily human analogue (97% homology), is being developed by Novo Nordisk under the brand name Victoza. The product was approved by the European Medicines Agency (EMA) on July 3, 2009, and by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on January 25, 2010.**
- * Taspoglutide is presently in Phase III clinical trials with Hoffman-La Roche.**

Beta cell PROLIFERATION!!!

These agents may also cause a decrease in gastric motility, responsible for the common side effect of nausea, and is probably the mechanism by which weight loss occurs.

GLP-1 agonists

#Brand Name: Byetta

Generic Name: Exenatide Injection

#Brand Name: Victoza

**Generic Name: Liraglutide [rDNA]
Injection**

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése GLP-1 receptor agonisták vs. DPP-4 gátlók

	DPP-4-gátlók	GLP-1-receptor-agonisták
Alkalmazás módja	per os	parenterális
Átlagos HbA _{1c} -csökkenés monoterápiás alkalmazásban	0,6–1,4%*	0,6–1,8%*
Adagok száma	napi 1–2	napi 2 – heti 1
Érvényesülő inkretinhatás	GLP-1, GIP	GLP-1
GLP-1-hatás	élettani	farmakológiai
Inzulinválasztás	↑	↑↑
Glukagonválasztás	↓	↓
Étvágycsökkenés	–	+
Gyomorürülés lassulása	–	eltérő**
Testsúly	nem változik/ csökken	csökken
Mellékhatás	megfázásszerű tünetek***	émelygés, hányinger***
Bevezetéskor dózistitrálás	–	+****

* Az adatok erősen szórnak

** A rövid hatásúak esetében igazolható, a hosszú hatású változatok esetében nem igazolható

*** Elsősorban a kezelés kezdetén

**** Napi 1-2 alkalommal adandó változatok esetében

GIP analogues or agonists

Currently (as of 2011) there are no pharmaceuticals that are GIP analogues or agonists

Amylin analogues

Amylin agonist analogues slow gastric emptying and **suppress glucagon**. They have all the incretins actions except stimulation of insulin secretion. As of 2007, pramlintide is the only clinically available amylin analogue. Like insulin, it is administered by subcutaneous injection. The most frequent and severe adverse effect of pramlintide is nausea, which occurs mostly at the beginning of treatment and gradually reduces.

#Brand Name: Symlin

Generic Name: pramlintide

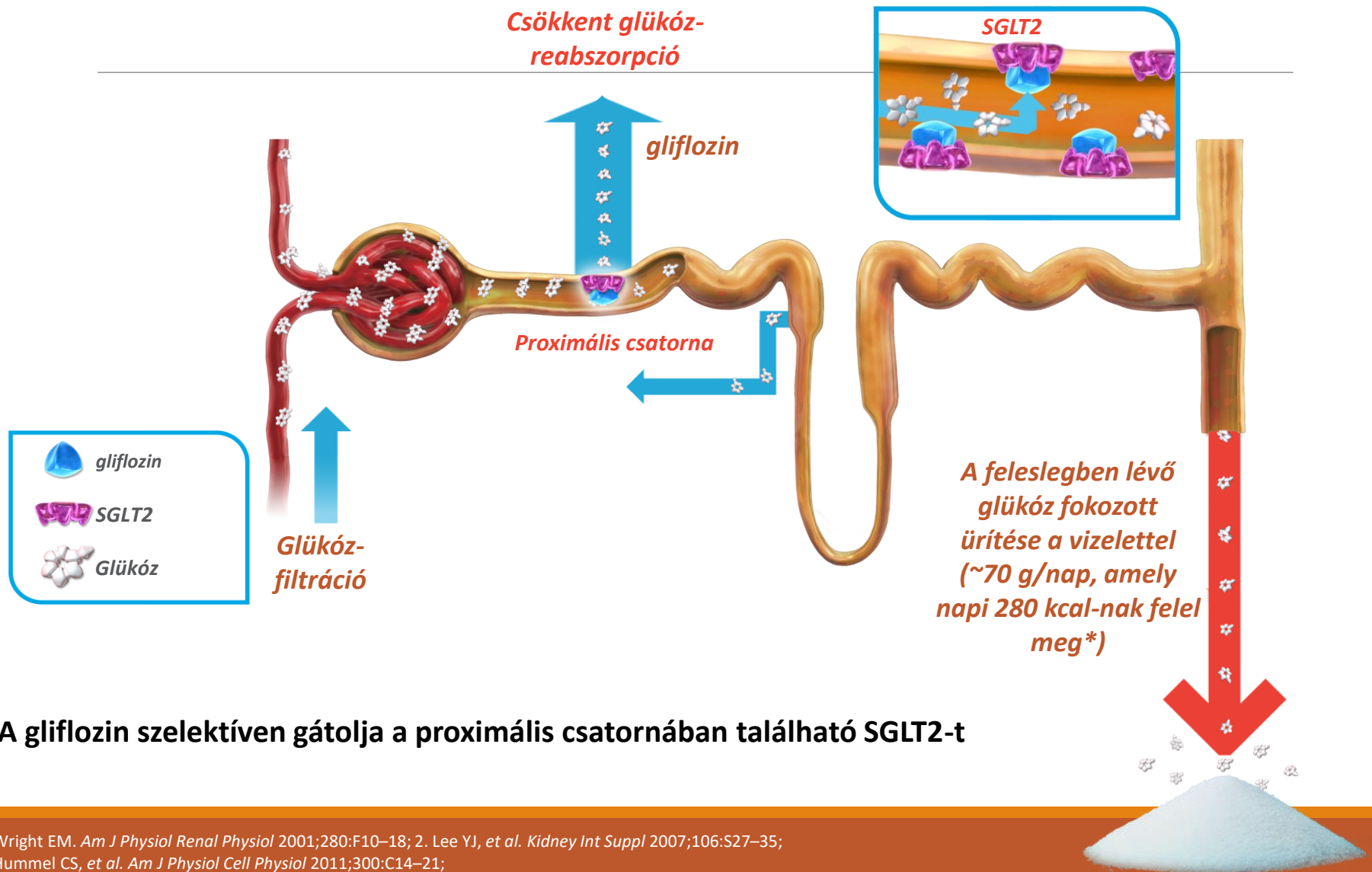
SGLT2 inhibitors

Sodium-dependent glucose cotransporters are a family of glucose transporter found in the intestinal mucosa of the small intestine (SGLT1) and the proximal tubule of the nephron (SGLT2 and SGLT1). They contribute to renal glucose reabsorption.

These proteins/co-transporters are an example of secondary active transport. (The GLUT uniporters then transport the glucose across the basolateral membrane, into the peritubular capillaries.) Both SGLT1 and SGLT2 are known as symporters, since both sodium and glucose are transported in the same direction across the membrane.

Inhibitors of subtype 2 sodium-glucose transport protein (SGLT2), which is responsible for at least 90% of the glucose reabsorption in the kidney, cause blood glucose to be eliminated through the urine by blocking this transporter.

Gliflozin: új inzulin-független megközelítés a feleslegben lévő glükóz eltávolítására



1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35; 3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14–21;

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése – a terápiaválasztás szempontjai

	Met-formin	DPP-4-gátló	SGLT-2-gátló	GLP-1-receptor-agonista	Pioglitazon	Szulfanil-urea	Glinidek	Alfa-glu-kozidáz-inhibitor	Inzulin
Antihyperglykaemiás hatás	↑↑-↑↑↑	↑↑	↑↑-↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑
Hypoglykaemia-kockázat	nem változik	nem változik	nem változik	nem változik	nem változik	nő	nő	nem változik	nő
Testsúly	csökken (mérésélt)	nem változik	csökken	csökken	nő	nő	nő	nem változik	nő
Gastrointestinalis mellékhatás	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Genitális fertőzés előfordulása	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Kardiovaszkuláris biztonságosság	előnyös	↔	előnyös*	előnyös**	előnyös	↔	↔	↔	↔
Szívelégtelenség kockázata	nem változik	nő***	csökken*	nem változik	nő	↔	↔	↔	↔
Csonttörés kockázata	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Beteget terhelő kezelési költség	átlagos	jelentős	jelentős	kifejezett	jelentős	átlagos	jelentős	jelentős	átlagos

Hatás/mellékhatás: ↑ mérsékelt, ↑↑ közepes erősségű, ↑↑↑ kifejezett, ↔ semleges

* empagliflozin esetében igazolt

** liraglutid esetében igazolt

*** saxagliptin esetén figyelték meg

SGLT2 inhibitors

None of these agents are on the market yet, but are in Clinical Trials as of 2011.

Agents include:

- Canagliflozin
- Dapagliflozin
- Remogliflozin
- Sergliflozin

ACE inhibitor

- Vese haemodinamikája révén csökkenti a nephropatia progresszióját
- Ajánljuk még normotenzió esetén is.

Benfotiamin (zsíroldékony B1- vitamin)

- Glikolizációs végtermék létrejöttét csökkenti

New approaches

- SGLT-2 inhibitors (canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin)
 - Sodium-dependent glucose co-transporters (SGLT) are found in the intestinal mucosa of the small intestine and the proximal tubules of the nephrons.
 - SGLT2 inhibition enables us to reduce transcellular epithelial glucose reabsorption
- Dual PPAR agonists (glitazars) (aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar)
 - balanced dual PPAR α/γ agonists reduce hyperglycemia and improve the levels of HbA1C, HDL-C, LDL, and triglycerides with minimal PPAR-related adverse effects
 - In May 2006 development of two glitazar drugs was discontinued due to causing increased incidence of heart failure and decreased glomerular filtration

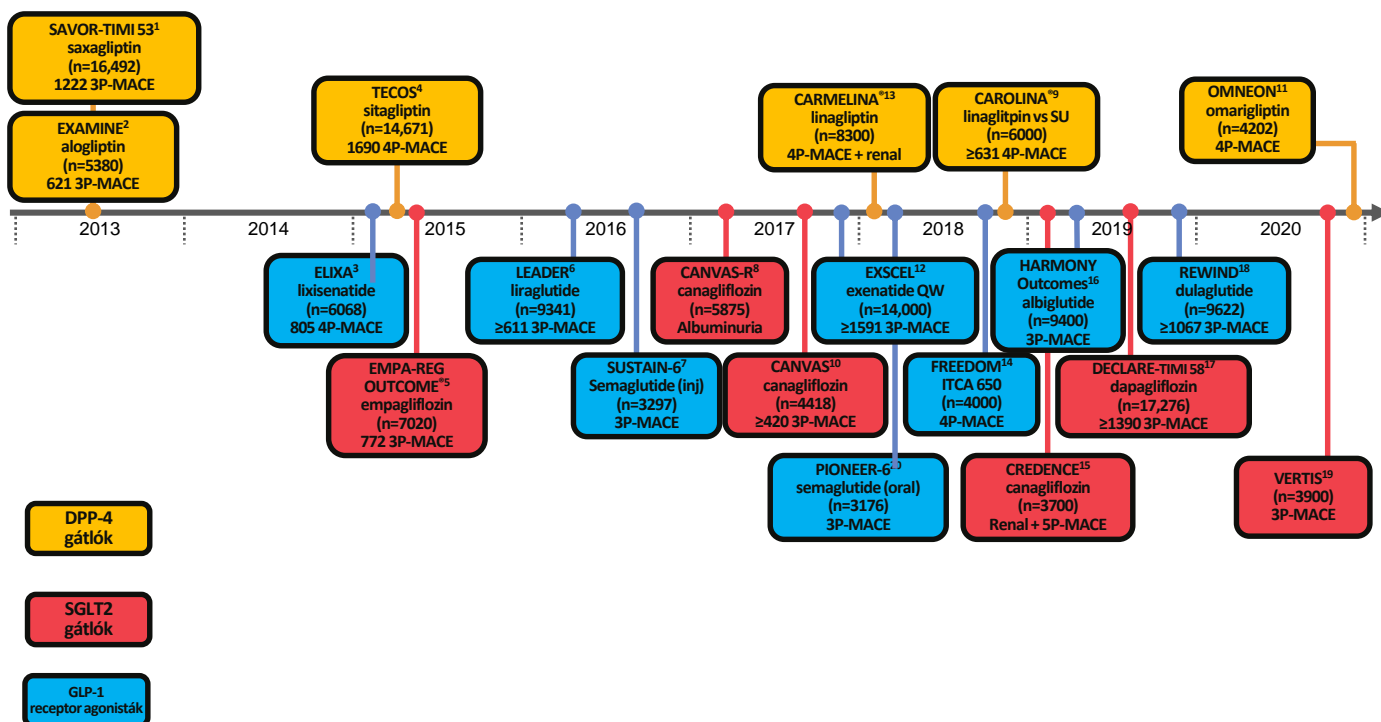
New approaches

- **Glucokinase (hexokinase) activators**
 - Glucokinase has an important glucose sensor role in pancreatic β -cells
 - Glucokinase activators (GKAs) stimulate insulin biosynthesis and secretion and augment glucose metabolism
- **Monoclonal antibodies**
 - Otelixizumab, an anti-CD3 monoclonal antibody, is known to stimulate C-peptide levels and reduce insulin requirement in type 1 diabetes
- **Dopamine-2 receptor agonist**
 - Timed bromocriptine is believed to act on circadian neuronal activities within the hypothalamus to reset abnormally elevated hypothalamic drive for increased plasma glucose, triglyceride, and free fatty acid levels
- **PTP1B Inhibitors**
 - Reversible protein tyrosine phosphorylation catalyzed by protein tyrosine phosphatases (PTPs) is important in the regulation of the signalling events of tyrosine-kinase pathways (insulin-R)
 - inhibitors of the PTPs are expected to have therapeutic value with novel modes of action in diabetes and obesity

Others

- Chromium
- β-Sitosterol has shown promising antidiabetic as well as antioxidant effects probably mediated via apoptosis induced by increased FAS levels and caspase 8 activity
- Allylcysteine (a natural constituent of fresh garlic) is shown to have significant antihyperglycemic effects along with lowering of tissue glycoprotein components (such as hexose, hexosamine, fucose and sialic acid)

Lezárult és folyamatban lévő CV biztonságossági vizsgálatok (2013-2025)



Elvégzett CV biztonságossági vizsgálatok eredményei: a CV hatás hatóanyagokként eltérő

DPP-4 gátlók

SAVOR-TIMI 53

Saxagliptin

- Az ischaemiás események előfordulásában nem volt változás
- Növekedett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció (HHF)

EXAMINE

Alogliptin

- A major CV események előfordulása nem növekedett

TECOS

Sitagliptin

- A CV események rizikója, a HF hospitalizáció, és egyéb adverz események nem növekedtek

GLP-1 receptor agonisták

ELIXA⁵

Lixisenatid

- A major CV események valamint súlyos adverz események nem növekedtek

LEADER⁶

Liraglutid

- Szignifikáns csökkenés:
 - 3P-MACE: 13%
 - CV halál: 22%
 - Összmortalitás: 15%
 - HHF: 13%
 - Összetett vese végpontok: 22%

SUSTAIN-6⁷

Semaglutid

- Szignifikáns csökkenés:
 - 3P-MACE: 26%
- Nem növekedett a CV események, összmortalitás vagy HHF előfordulása

EXSCEL¹¹

Exenatid heti 1x

A major CV események valamint súlyos adverz események nem növekedtek

SGLT2 gátlók

EMPA-REG OUTCOME

Empagliflozin

- Szignifikáns csökkenés
 - 3P-MACE: 14%
 - CV halál: 38%
 - Összmortalitás: 32%
 - HHF: 35%
 - Összetett vese végpontok: 39%

CANVAS¹⁰ Canagliflozin

- Szignifikáns csökkenés
 - 3P-MACE: 14%(p=0,02)

Nem szignifikáns:

- CV halál: 13%
- Összmortalitás: 13%
- Alsó végtagi amputációk 2x-es növekedése*

Animal models of diabetes

