

PREPARATELE HORMONALE ȘI ANTAGONIȘTII

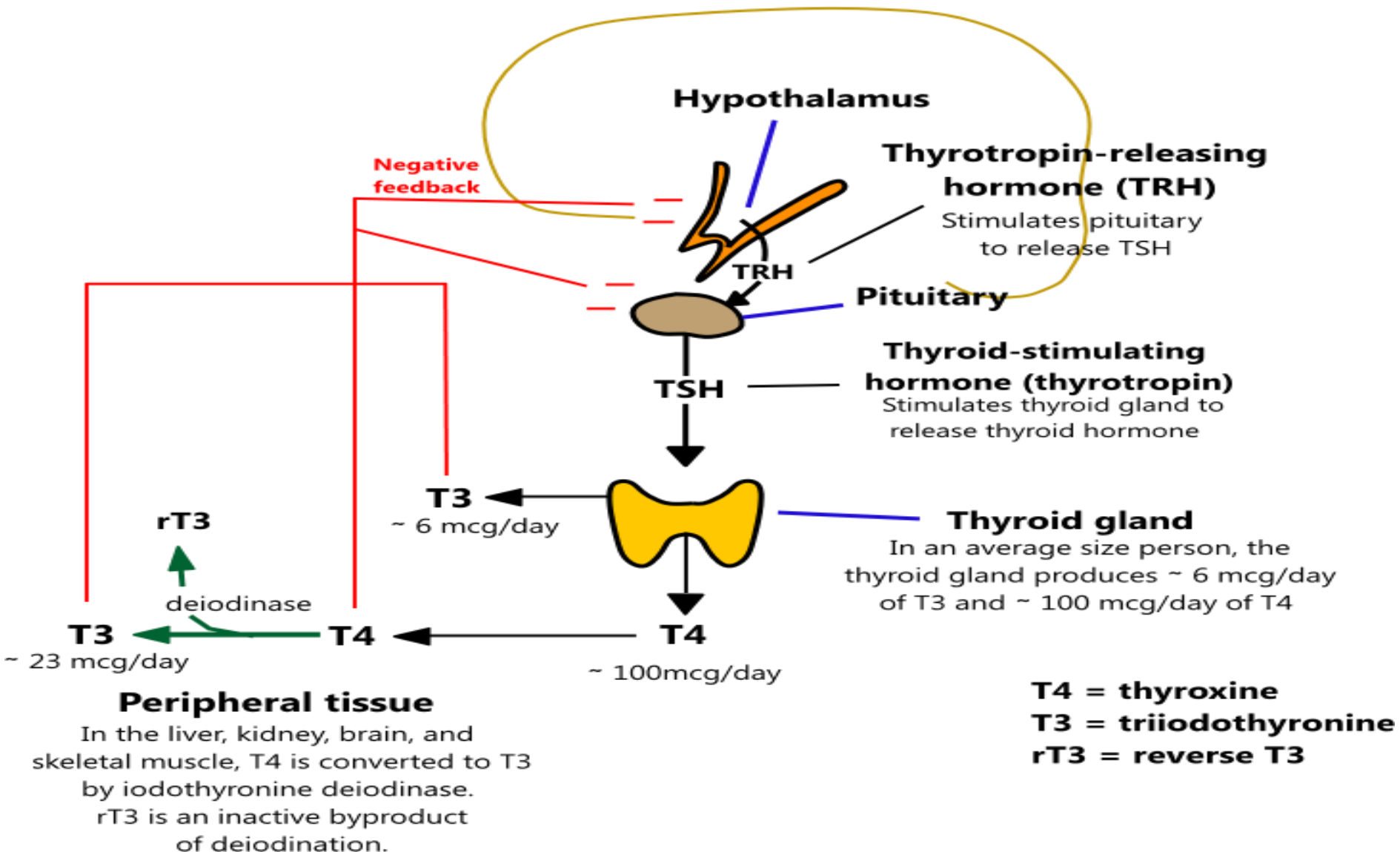


Noțiunile

- **HORMONI** – substanțe biologic active secretate de glandele endocrine ce își exercită acțiunea la distanță de locul sintezei.
- **PREPARATE HORMONALE** – substanțe obținute din glandele endocrine a animalelor sau derivații sintetici, ce exercită acțiune specifică asupra metabolismului și funcțiilor diferitor organe.
- **PREPARATE ANTIHORMONALE** – substanțe sintetice ce inhibă sinteza și eliminarea hormonilor sau manifestă relații antagoniste la nivelul receptorilor specifici.
- Se cunosc mai multe principii de clasificare a preparatelor hormonale.

Principiul de reglare a secreției hormonilor

Hypothalamic-pituitary-thyroid axis



CLASIFICAREA DUPĂ STRUCTURĂ CHIMICĂ

A. Proteice și polipeptidice

- hormonii și preparatele hormonale ale hipotalamusului (statine și liberine) și hipofizei ;
- hormonii și preparatele hormonale ale pancreasului (insulina, glucagonul) ;
- hormonii și preparatele hormonale ale paratiroidii (paratirina) și tiroidei (tirocalcitonina).

B. Steroide

- hormonii și preparatele hormonale ale corticosuprarenalelor (glucocorticoizii și mineralocorticoizii);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandelor sexuale (androgenii, estrogenii, progestativele).

C. Derivații aminoacizilor (tirozinei și metioninei)

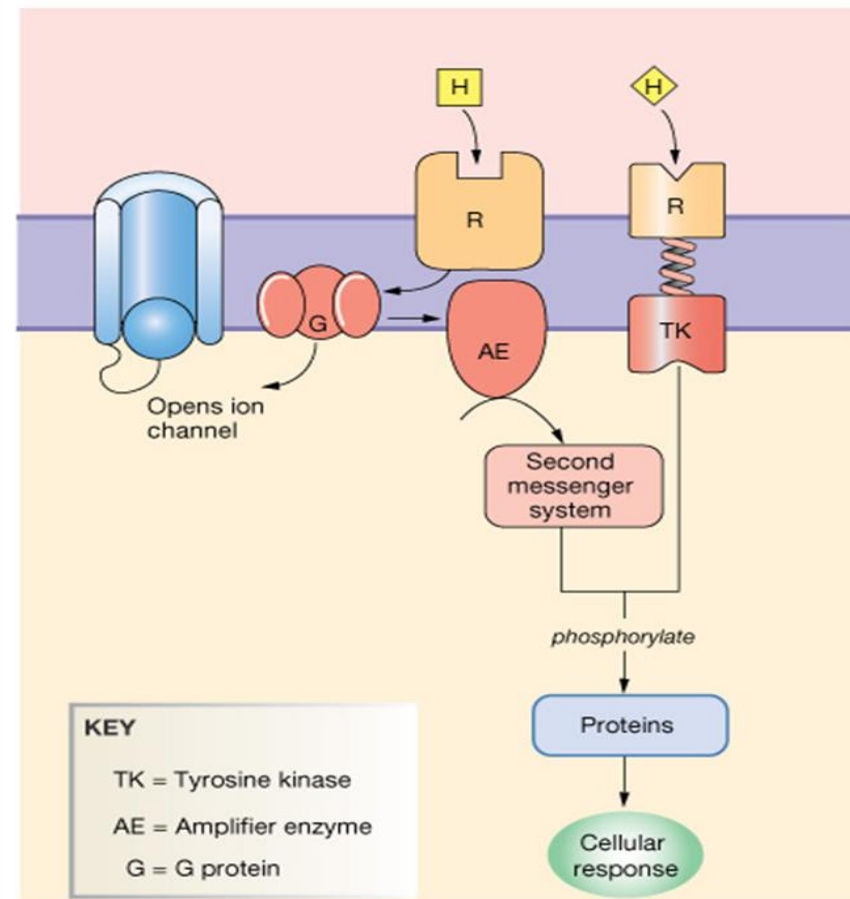
- hormonii și preparatele hormonale ale medulosuprarenalelor (adrenalina, noradrenalina);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandei tiroide (levotiroxina și liotironina);
- hormonii și preparatele hormonale ale epifizei (melatonina)

CLASIFICAREA DUPĂ MECANISMUL ACȚIUNII

I. Polipeptide și catecolamine

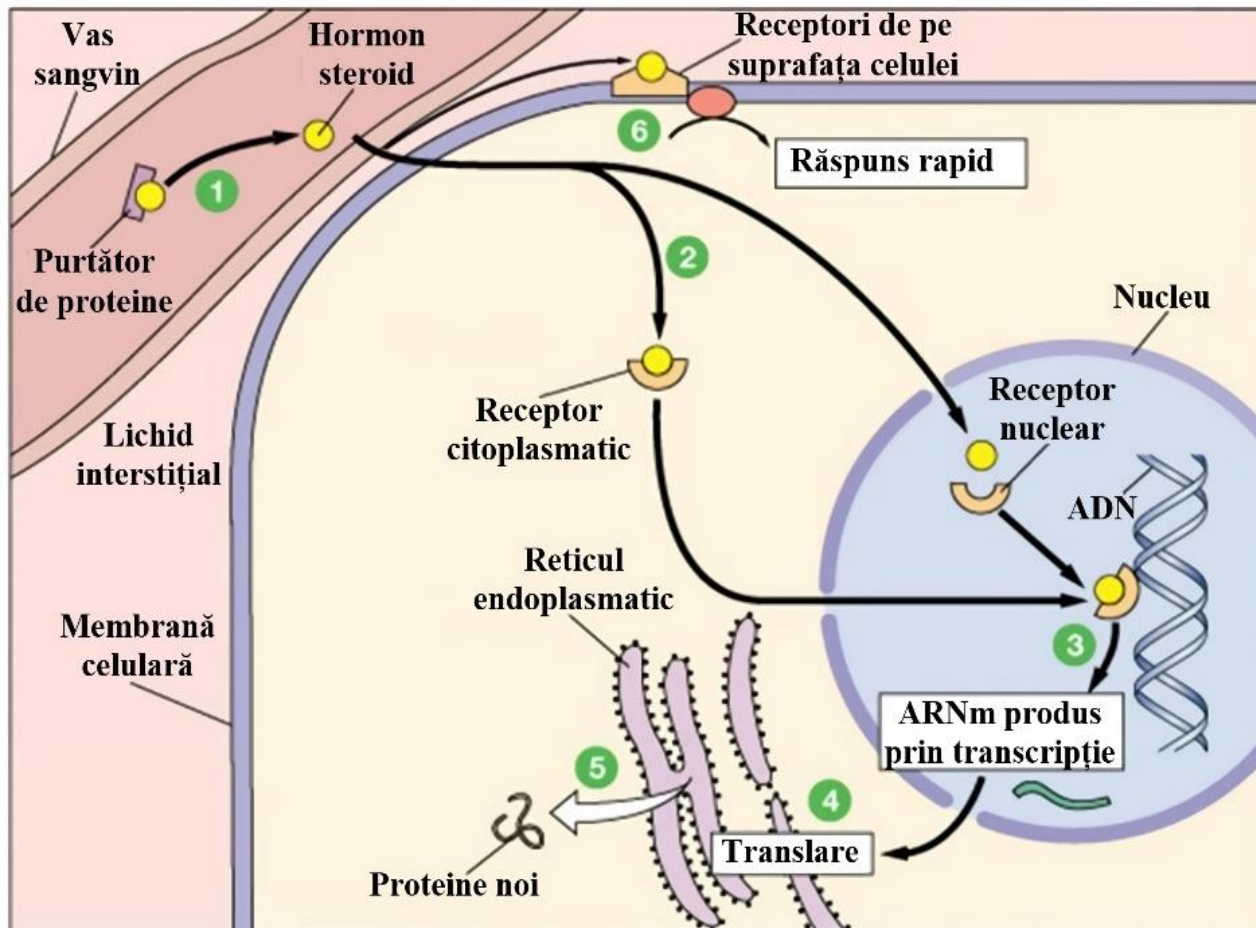
- greu penetrează în celulă, interacționează cu receptorii de pe suprafața celulei, inițiind activarea diferitor enzime ce contribuie la formarea mediatorilor secundari (AMPc, GMPc), majorarea permeabilității membranei pentru ionii de Ca^{2+} și alți metaboliți

Peptide hormones (H) cannot enter their target cells and must combine with membrane receptors (R) that initiate signal transduction processes.



CLASIFICAREA DUPĂ MECANISMUL ACȚIUNII

I. Steroide și parțial preparatele glandei tiroide derivați de aminoacizi – comparativ ușor penetrează în celulă, interacționează cu receptorii citoplasmatici, pătrund în nucleu, modificând sinteza acizilor nucleici și proteinelor cu transformări durabile ale metabolismului.



- 1 Majoritatea steroidilor hidrofobi sunt legați de purtătorii de proteine plasmatic. Doar hormonii sub formă liberă pot difuza în celula țintă;
- 2 Receptorii hormonilor steroidi sunt localizați în citoplasmă sau nucleu;
- 3 Complexul hormon-receptor se leagă de ADN și activează sau reprimă una sau mai multe gene;
- 4 Genele activate formează ARNm nou, care se deplasează în citoplasmă;
- 5 Translarea produce noi proteine pentru procesele celulare;
- 6 Unii hormoni steroidi se leagă de receptorii membranei care folosesc sistemele de mesageri secundari pentru a crea răspunsuri celulare rapide;

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOTALAMUSULUI

A. LIBERINE

- **Analogii rilizing hormonului foliculostimulant și luteinizant.**
 - gonadorelina și analogii ei sintetici: buserelina (suprefact etc) goserelina, nafarelina (sinarel etc) leuprorelina (lupron)
- **Analogii rilizing hormonului somatotrop** - sermorelina (geret, groliberina)
- **Analogii rilizing hormonului corticotrop** - corticoliberina
- **Analogii rilizing hormonului tireotrop** - protirelina (relefact etc).
- **Analogii rilizing hormonului melanotrop** – melanoliberina (intermedina)
- **Analogii rilizing hormonului lactotrop (prolactinei)** – lactotropina (lactina)
- **STATINE**
- **Analogii somatostatinei** - somatostatina , octreotid (sandostatina), lanreotid
- **Analogii prolactostatinei:** bromocriptină (parlodel, serocriptina etc), lizurid (lizenil), hinagolid (norprolac), carbegolina
- **Analogii melanostatinei** -

Preparatele hormonale ale hipotalamusului.

Mecanismul de acțiune.

- **Gonadorelina și protirelina** + receptorii membranari cuplați cu proteina G → ↑ influxul Ca^{2+} → fosfatidilinozitol în inozitol trifosfat → ↑ Ca^{2+} cu activarea calmodulinei și a proteinkinazei C → ↑ biosintezei gonadotropinelor (transcripția, translația, asamblarea subunităților, glicozilare) și sintezei și eliberării tirotropinei.
- **Sermorelina și corticoliberina** + receptorii membranari cuplați cu proteina G → ↑ activarea adenilatciclazei → ↑ AMPc și ionilor de Ca → ↑ biosintezei și secreției STH și ACTH
- **Somatostatina** + receptorii membranari cuplați cu proteina G → ↓ activarea adenilatciclazei → ↓ AMPc și ionilor de Ca → ↓ biosintezei și secreției STH

Indicațiile preparatelor hormonale ale hipotalamusului

- **diagnosticul diferențial:**

- ❖ al maladiilor glandei tiroide (hipotiroidismul primar și secundar), hipofizei și hipotalamusului (**protirelina**);
- ❖ al insuficienței funcționale a hipotalamusului sau hipofizei la copii de statură mică (**sermorelina**);
- ❖ între sindromul Cushing și sindromul ACTH – ectopic (**corticoliberina**)

- **Gonadorelina:**

- diagnosticul hipogonadismului gonadotrop la adolescenți cu pubertate întârziată.
- pentru inducerea fertilității la femeile cu insuficiența gonadotropinelor endogene.

- **leuprorelina, nafarelina etc. :**

- ✓ cancerul de prostată,
- ✓ endometrioză,
- ✓ sindromul ovarului polichistic,
- ✓ miomul uterin,
- ✓ cancerul mamar hormonodependent,
- ✓ sterilitate,
- ✓ procese hiperplastice endometrice recidivante,
- ✓ forme atipice a sindromului postmenstrual.

Somatostatina

Efectele. Somatostatina și analogii ei:

- **inhibă secreția somatotropinei;**
- **↓ eliberarea hormonului tireotrop și prolactinei;**
- **↓ funcției exo-și endocrine a pancreasului;**
- **↓ activității secretorii a tubului digestiv).**
- **vasoconstricție cu ↓ fluxului în rinichi, ficat, splină și mucoasă gastro- intestinală,**
- **↓ motilitatea intestinală și absorbția substanțelor nutritive din tubul digestiv.**

Indicațiile

Somatostatina și analogii:

- **tratamentul acromegaliei;**
- **adenoamele hipofizei**
- **diagnosticul adenomelor hipofizare și carcinoidelor;**
- **tratamentul tumorilor hormon secretoare ale sistemului gastro-entero-pancreatic;**
- **tratamentul diareei apoase și diabetice, diareea refractară la bolnavii cu SIDA;**
- **hemoragiile acute ale tractului gastro-intestinal;**
- **fistule pancreatice, biliare și intestinale;**

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI

A. Preparatele adenohipofizei

• **Analogii gonadotropinelor:** hormonului foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH)

1) Gonadotropina umană de menopauză

✓ menotropina (pergonal, humegon etc - hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 1 : 1)

✓ menotropina (pergogrin – hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 2 : 1)

✓ urofolitropina (ferilitina etc.), folitropina

2) Gonadotropina corionică umană (pregnil, profazi etc)

• **Analogii corticotropinei (ACTH):** - corticotropina; tetracosactid (sinacten etc)

• **Analogii somatotropinei (STH):** somatotropina (humatrop etc); somatrem

• **Analogii tireotriopinei (TTH):** tiotropina (tireostimulina etc.)

• **Analogii prolactinei:** - prolactina

• **Analogii lipotropinei** - lipotropina

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI

B. Preparatele hormonale ale neurohipofizei

• Analogii vasopresinei:

- vasopresina;
- desmopresina (adiuretina – SD);
- terlipresina (remestip)
- felipresina

• Analogii oxitocinei:

- ❖ oxitocina (sintocinon);
- ❖ demoxitocina (sandopart, dezaminoxitocina);
- ❖ metiloxitocina

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI – mecanismul de acțiune

Tirotrofina, corticotropina, gonadotropinele + receptorii specifici cuplați prin proteina G + adenilatriclaza → ↑ nivelului AMPc cu:

- ↑ captării iodului, sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni.
- ↑ efectele ACTH-ului - se stimulează steroidogeneza în corticosuprarenale și preponderent secreția corticosteroizilor
- ↑ ce comandă anumite efecte biologice

Somatotropina, prolactina + receptorilor membranari din celulele – țintă cuplați cu moleculele de tirozinkinaze citoplasmatică (JAK2). → ↑ fosforilarea și activarea lor → ↑ fosforilarea rezidurilor tirozinei din proteinele citoplasmatică ce asigură transmisia semnalului (factorul de transcripție STAT);

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI - Indicațiile.

- **Tirotropina:**
 - diagnosticul diferențial al hipotiroidismului primar și secundar.
 - tratamentul unor cazuri selective de carcinom tiroidian cu metastaze
 - tratamentul hipotiroidismului secundar (hipofizar).
- **Corticotropina:**
 - evidențierea insuficienței corticosuprarenalelor (boala Addison);
 - diagnosticul diferențial al hiperplaziei congenitale a corticosuprarenalelor și hiperandrogenismului testicular;
 - elucidarea deficitului 21-hidroxilazei, 11-hidroxilazei.
 - cu scop curativ corticotropina se utilizează în aceleași cazuri ca și glucocorticoizii
 - preîntâmpinarea sindromului de lipsă a glucocorticoizilor, precum și în hidrocefalie, traume craniocerebrale, coree, parkinsonism, epilepsie
- **Somatotropina**
 - nanismul hipofizar, nanism pituitar
 - sindromul Șereșevschi – Turner,
 - plăgi și fisuri cu regenerare lentă,.

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI - Indicațiile.

Gonadotropinele se indică în:

- inducerea fertilității la femeile cu insuficiență a secreției de gonadotrofine endogene (hipogonadism hipotalamic sau hipofizar);
- pregătirea femeilor cu sterilitate în vederea fertilizării în vitro;
- la paciente cu amenoree sau cicluri anovulatori cu galactoree sau hirsutism;
- la bărbați pentru tratamentul hipogonadismului prin hipopituitarism;
- diagnosticul diferențial al criptorhismului și pseudocriptorhismului;
- diagnosticul diferențial al retenției constituționale de dezvoltare sexuală și hipogonadismului hipogonadotrop;
- hipogonadism hipotalamic sau hipofizar la bărbați (criptorhism, eunuchoidism, hipoplazia testiculelor, statura mică hipofizară cu infantilism sexual, oligospermie, azoospermie).

Preparatele hormonale ale glandei tiroide

preparatele hormonale ale glandei tiroide:

- A. Monocomponente:

- levotiroxina sodică (tiroxina, eutirox, tiro-4 etc);
- liotironina (triiodtironina, tiroton etc); tireoidina;)

- B. preparatele combinate:

- Tireotom, tireotom forte, tireocomb, novotiral

Preparatul	Latența acțiunii, (ore)	Efectul clinic stabil, (zile),	Durata acțiunii (săptămâni)
Tireoidina	48-120	14-21	variabil
Levotiroxina	12-14	10-15	2-3
Liotironina	4-8	1-2-3	1

Efectele

1. Intensifică creșterea și dezvoltarea prin influența asupra proceselor metabolice în țesuturi, formarea și eliberarea hormonilor de creștere.

2. Influența asupra SNC. Hormonii tiroidieni sunt indispensabili:

- pentru dezvoltarea capacității intelectuale
- pentru sinteza mielinei prin influența la nivelul genelor.
- în cerebel sunt necesari pentru formarea lamininei, proteina matricii extracelulare ce reglează migrarea neuronilor;

3. Influența asupra SCV.

- în cord ↑ consumul de oxigen,
- efect inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitiv
- ↑ debitului cardiac, volumului sistolic și presiunii arteriale.
- În hipertiroidism se dezvoltă hipertrofia miocardului,
- în hipotiroidism – miocardiodistrofia cu disfuncția diastolică a ventricolului stâng.

4. Influența asupra tubului digestiv. Preparatele tiroidiene cresc secreția de acid clorhidric și pepsină, stimulează peristaltismul.

5. Influența asupra oaselor. Hormonii tiroidieni stimulează creșterea oaselor și procesul de osteoliză.

Efectele

7. Influența asupra metabolismului bazal. Hormonii tiroidieni:

- ↑ consumul de oxigen și metabolismul energetic al țesuturilor și organelor cu excepția creierului, retinei, splinei, plămânilor, gonadelor.
- ↑ metabolismul bazal (cu 60-100%) prin intensificarea fosforilării oxidative în celule și activității enzimelor microzomiale.
- amplifică termogeneza cu acțiune calorigenă.

8. Metabolismul lipidic. Hormonii tiroidieni:

- stimulează trecerea colesterolului în acizi biliari cu ↓ hipercolesterolemiei
- Are loc captarea LDL de hepatocite
- ↑ sensibilitatea țesutului adipos cu stimularea lipolizei cu ↑ în hipertiroidism a concentrației acizilor grași liberi în plasmă.
- posibil, reglează corelarea dintre beta-adrenoreceptori și adenilatciclază în adipocite cu ↑ nivelului AMPc.

9. Metabolismul proteic.

- La doze mici ↑ sinteza proteinelor sau enzimelor,
- la doze mari ↑ dezaminarea cu instalarea unei balanțe azotate negative.

Efectele

10. Metabolismul glucidic. Hormonii tiroidieni manifestă:

- acțiune contrinsulară cu hiperglicemie prin mai multe mecanisme:
 - a) dereglări la nivel postrecepțional în ficat și țesuturile periferice;
 - b) creșterea absorbției glucozei din intestin (în tireotxicoză);
 - c) instalarea insulinorezistenței (în hipertiroidism);
 - d) micșorarea rezervelor glicogenului în ficat și țesuturile periferice;
 - e) activarea gluconeogenezei;
 - f) dezvoltarea hiperinsulinemiei compensatorii.

La pacienți se poate manifesta diabetul zaharat nediagnosticat sau crește necesitate în insulină în diabet zaharat tip1.

Indicațiile

A. pentru tratament de substituție în:

- hipotiroidism (primar, secundar și terțiar);
- hipotiroidism congenital (cretinism);
- hipotiroidism nemanifest (ascuns – crește doar TTH);
- tireoidita autoimună (boala Hashimoto) cu hipotiroidism;
- coma în mixedem;
- tireoidectomia totală în carcinom;
- tireotoxicoză (în remisie, după sau în tratament cu tiamazol, pentru preîntâmpinarea efectului lui de gușă).

B. Cu scop de supresie în:

- tireoidectomia parțială în gușa nodulară toxică;
- gușa difuză netoxică;
- gușa endemică,
- carcinom tiroidian,
- noduli funcționali.

Farmacocinetica

Absorbția.

- Preparatele tradiționale ale levotiroxinei se - absorbție diferită și limitată (35 - 65%), iar cele contemporane – până la 80%(în duoden și intestinul subțire).
- Alimentele ↓ biodisponibilitatea preparatelor.
- În mixedemul grav absorbția se ↓ marcat, de aceea, preparatele nu sunt efective la administrarea perorală și se administrează i/v.

Distribuția.

- În sânge levotiroxina și liotironina se cuplează cu:
 - o globulină specifică (99 %), care are o afinitate mai mare și mai stabilă pentru tiroxină.
 - o prealbumină transtiretina ce fixează doar T_4 și are o concentrație mai mare ca globulina specifică.
 - albuminele, ce posedă o afinitate redusă,
 - apoproteinele lipoproteidelor cu densitatea mare (HDL).
- Frația cuplată apără hormonii tiroidieni sau preparatele de metabolizare cu $\uparrow T_{0,5}$.
- Concentrația T_4 în sânge – 5-11 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, iar liberă – 1-2 $\text{ng}/100\text{ml}$ (0,03%);
pentru T_3 constituie 95-190 $\text{ng}/100 \text{ ml}$; iar liberă – 1,5 $\text{ng}/100 \text{ ml}$ (0,3%).

Farmacocinetica

Metabolismul.

- Levotiroxina și liotironina se metabolizează preponderent în ficat prin deiodare, dezaminare oxidativă și conjugare.
- Levotiroxina se consideră o formă neactivă, care în ficat, precum și ca excepție în creier, inclusiv hipotalamus, se transformă în forma activă T_3
- Țesuturile periferice utilizează liotironina din sânge.
- Trecerea T_4 în T_3 are loc sub acțiunea 5^1 – deiodinazei tip I (ficat, rinichi, glanda tiroidă), II (creier, hipofiză, mușchii scheletici, miocard) și III (placentă, piele, creier – inactivează T_3).

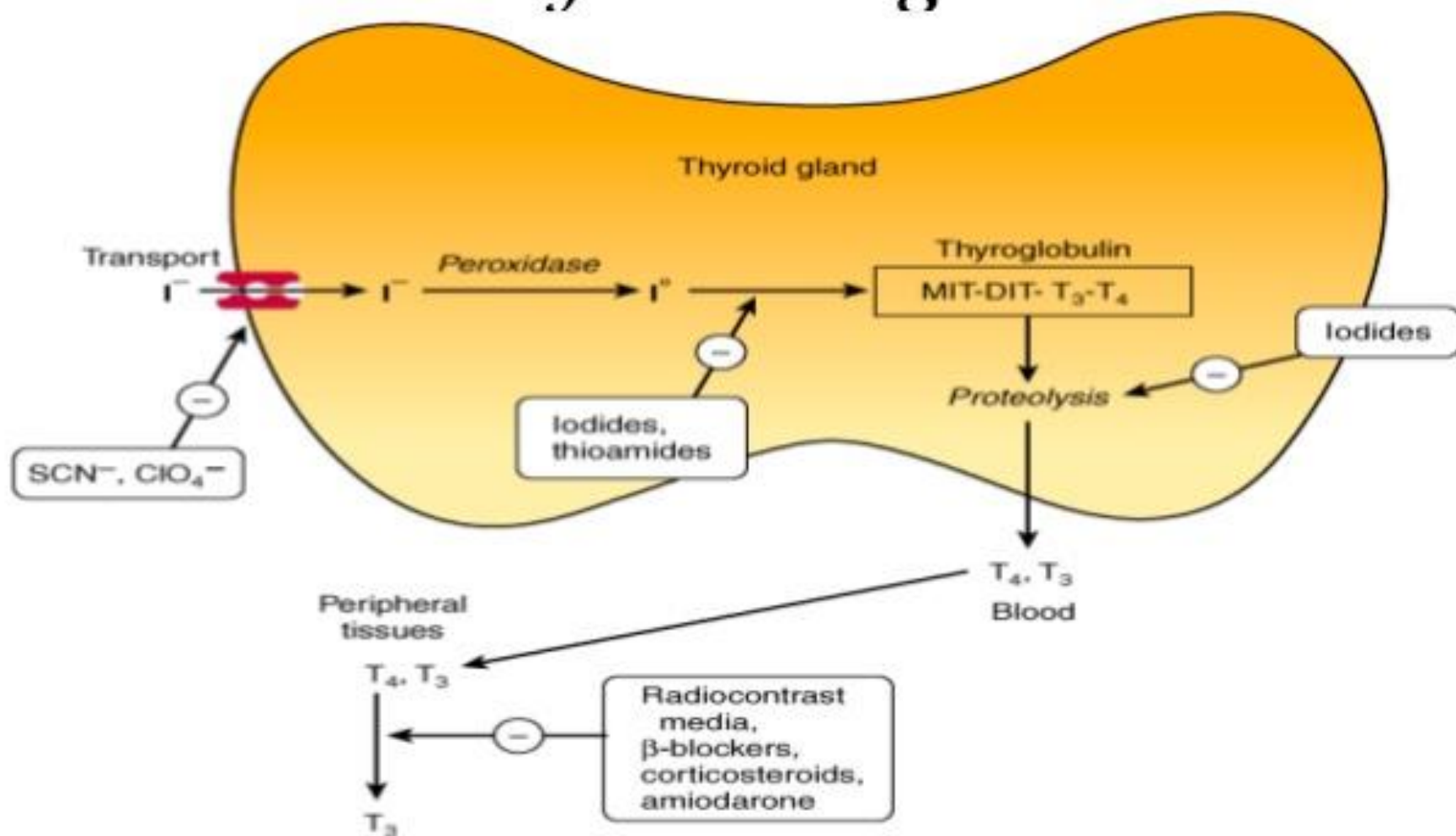
Eliminarea.

- Se elimină prin bilă (În intestin conjugații parțial se hidrolizează și mai departe participă în ciclul enterohepatic).
- $T_{0,5}$ al levotiroxinei – este de 7 zile la eutireoizi, 3 zile la hipertireoidieni, 14 zile la hipotireoidieni.
- $T_{0,5}$ al liotironinei – constituie 1-2 zile.

Preparatele antitiroidiene.

- **Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni (tioamidele)**
 - metiltiouracil (tireostat I); propiltiouracil (tireostat II)
 - tiamazol (mercazolil, metimazol); carbimazol (neomercazol, neotireostat)
- **Preparatele ce inhibă captarea iodului de către glanda tiroidă**
 - percloratul de potasiu.
- **Preparatele care inhibă procesele de iodare și eliberare a hormonilor tiroidieni:**
 - iodura de natriu și kaliu, soluția Lugol.
- **Preparatele care micșorează eliberarea hormonilor din glandă tiroidă și transformarea T_4 în T_3 : Litiul carbonat, beta-adrenoblocații (propranolol).**
- **Preparatele care distrug foliculii glandei tiroide: Iodul radioactiv.**
- **Preparatele cu mecanisme variate:**
 - beta-adrenoblocații (propranolol etc). Diltiazem

Mechanism of action of anti thyroid drugs



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni (tioamidele)

Indicațiile. Preparatele antitiroidiene din grupa tioamidelor sunt indicate în:

- gușa toxică difuză (boala Graves - Basedow);
- pregătirea pentru intervenție chirurgicală în caz de tirotoxicoză;
- pregătirea pentru tratamentul cu preparatele iodului;
- ca medicație adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului prin tiroidectomie sau prin iod radioactiv.



Reacțiile adverse

Agranulocitoza,

- Cea mai gravă reacție adversă, care la tiamazol este dozodependentă,
- în primele săptămâni sau luni de tratament, dar poate surveni și mai târziu.
- dureri în gât și febră - primele simptome ale agranulocitozei
- O neutropenie ușoară simptom al agranulocitozei incipiente,
- Suspendarea preparatelor contribuie la dispariția agranulocitozei,

Eruptia urtiformă, uneori hemoragică,

- Cea mai frecventă reacție adversă
- poate dispărea fără a suspenda tratamentul, iar uneori va fi necesară utilizarea H1-antihistaminicelor, glucocorticoizilor sau substituția antitirodienelor,

Alte reacții adverse pot fi:

- dureri și redoarea în articulații, parestezie, cefalee,
- greață, vomă, diaree,
- pigmentarea pielii și alopecie.

Rar se pot constata:

- febra medicamentoasă, leziuni hepatice și renale, hipotirodismul,

Farmacocinetica

Tioamidele:

- **absorbție rapidă și bună din intestin (20-30 min.)**
- **o cumulare selectivă în glanda tiroidă.**
- **penetrează placenta și epiteliul glandei mamare.**
- **Propiltiouracilul se cuplează intens cu proteinele plasmaticе, deaceea penetrarea lui prin bariere este limitată, ceea ce permite utilizarea la gravide și în timpul lactației.**
- **$T_{0,5}$ în plasmă este scurtă (2-6 ore), iar în glanda tiroidă - mai mare (7 ore – propiltiouracil și 24-48 ore – tiamazol).**
- **Se metabolizează în ficat și se elimină prin urină.**
- **Metabolitul activ al tiamazolului este carbimazolul.**

Preparatele care inhibă procesele de iodare și eliberare a hormonilor tiroidieni.

- Mecanismul de acțiune.

- Iodura de natriu și kaliu , soluția Lugol la doze peste 6 mg/zi pot bloca:

- a) captarea iodului,

- b) sinteza iodtirozinelor,

- c) procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni

- d) trecerea T_4 în T_3 .

- Indicațiile. Iodurile se folosesc în:

- formele ușoare ale tirotoxicozei, suplimentar la tiamazol;

- cazurile grave pentru pregătirea către tiroidectomie;

- asociere cu antitirodiencele și propranololul în crizele tirotoxice;

- protecția glandei de afectarea cu iod radioactiv după realizarea stării de eutiroidie prin tioamide;

- radiație excesivă.

Beta – adrenoblocantele

- inițial erau utilizate în tratamentul hipertiroidismului prin capacitatea ↓ simptomele cardiovasculare (SNS).
- Actualmente se consideră că propranololul și analogii lui inhibă trecerea T_4 în T_3 la periferie, posibil, prin blocarea 5α -deiodinazei cu ↓ formării T_3 .
- beta – adrenoblocantele se prescriu în caz de alergie la tioamide și ioduri.
- Ele pot fi binevenite în criza tirotoxică pentru preîntâmpinarea sau jugularea tahicardiei, fibrilației atriale și hipertensiunii arteriale.
- În cazurile când sunt contraindicate beta – adrenoblocantele cu acest scop poate fi utilizat diltiazemul și nu alte blocante ale canalelor de calciu.
-

Antidiabeticele

I. După mecanism

1. preparatele de substituție: - *preparatele insulinei*
2. preparatele ce contribuie la eliberarea insulinei (secretagoge)
 - *derivații sulfonilureei : glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona,*
 - *meglitinidele : repaglinida, nateglinida*
 - *Incretinele: agoniștii GLP-1 – exenatid, liraglutid*
inhibitorii DIP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina
3. preparatele ce contribuie la utilizarea glucozei:
 - *biguanidele: metformina, metformina retard*
 - *Analogii amilinei - pramlipid*
4. preparatele ce inhibă absorbția glucozei din intestin :
 - *tetrazaharidele: acarboza, miglitol*
5. preparatele ce cresc sensibilitatea celulei-țintă la insulină (sensitizatoare):
 - *tiazolidindionele: pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon roziglitazon*
6. preparatele ce inhibă metabolismul glucozei:
 - *tolrestat, - epalrestat*
7. **inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză**
 - **gliflozinele:** dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina etc.;
8. *Preparate combinate:*
 - Glibomed și glucoavance(glibenclamidă+metformină);*
 - Avandamet (metformină+roziglitazonă)*
 - Avandaril (roziglitazon+glimeperidă)*

Antidiabeticele orale înregistrate în Republica Moldova

- ▶ **Biguanidele:** metformina (glucofag, siofor, insufor, metformina actavis, formetin, glifor, metfogamma);
- ▶ **Sulfonilureicele:** glimepirida (amaril, glimepirida, glisen, limeral, meglumid, oltar); gliclazida (diaprel, gliclazida MR, glucoton, gliclada); glibenclamida (glibenclamida, glibenclamida-zdorovie, maninil);
- **Inhibitorii dihidropeptidazei-4 (IDPP-4) :** vildagliptina (galvus); sitagliptina (januvia);
- **Agoniștii peptidei glucagonului-1 (GLP-1):** lixisenatida (lyxumia);
- ▶ **Meglitinidele:** repaglinida (insvada, novonorm, reneos);
- ▶ **Combinații:** metformina+glibenclamida (glibomet); metformina+sitagliptina (janumet); metformina+vidagliptina (galvusmet).

Insulinele umane

1. ultrarapidă și foarte scurtă (începutul - 5-15min; max. – 0,5-2 ore; durata – 2-5 ore):

- *insulină lispro (humalog etc.)* - *insulină aspart (novorapid etc.)*

2. rapidă și scurtă (începutul -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)

- *insulina umană regular (solubilă) (humulin R, homorap, berlinsulin etc.)*

3. intermediară (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)

- *insulina umană izofan(protamin-zinc) (humulin NPH etc.)*

- *zinc- insulina umană (monotard HM etc.)*

• *Insuline bifazice*

- *insulina umană regular solubilă mixată cu insulina umană izofan (humulin M2- M5, insulin mixtard etc.)*

- *insulină lispro mixată cu protamin lispro*

- *insulina aspart mixată cu protamin-insulină (NovoMix 30 etc.)*

4. lentă și durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore)

- *insulina zinc cristalină umană suspensie (ultratard HM etc.)*

- *insulină glargin* - *insulină detemir*

Insulinele din bovine și porcine

1. rapidă și scurtă (începutul -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durată – 5-8 ore)

- *insulina injectabilă neutră (actrapid, berlinsulin etc.)*

2. intermediară (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durată – 10-24 ore)

- *insulina zinc suspensie amorfă (insulina semilente sau semilong)*

- *insulina protofan (protofan, iletin NPH etc.)*

- *insulina zinc compusă (iletin II, insulină lente sau long etc.)*

- *insulina solubilă mixată cu insulina izofan suspensie (insulin mixtard etc.)*

3. lentă și durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durată – 24-36 ore)

- *insulină zinc cristalină suspensie (insulină ultralente, ultralong)*

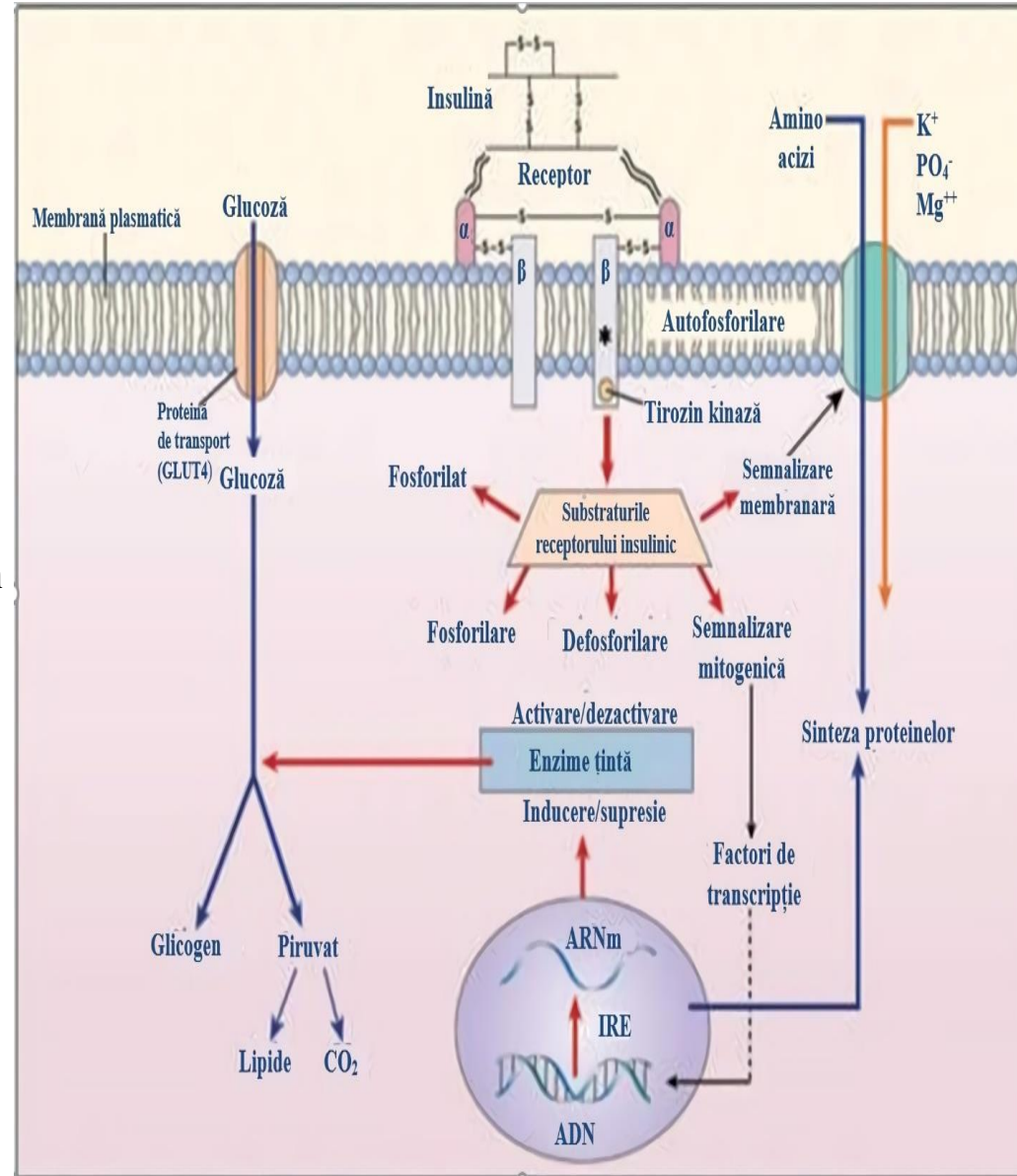
Mecanismul de acțiune al insulinei

La nivelul membranei

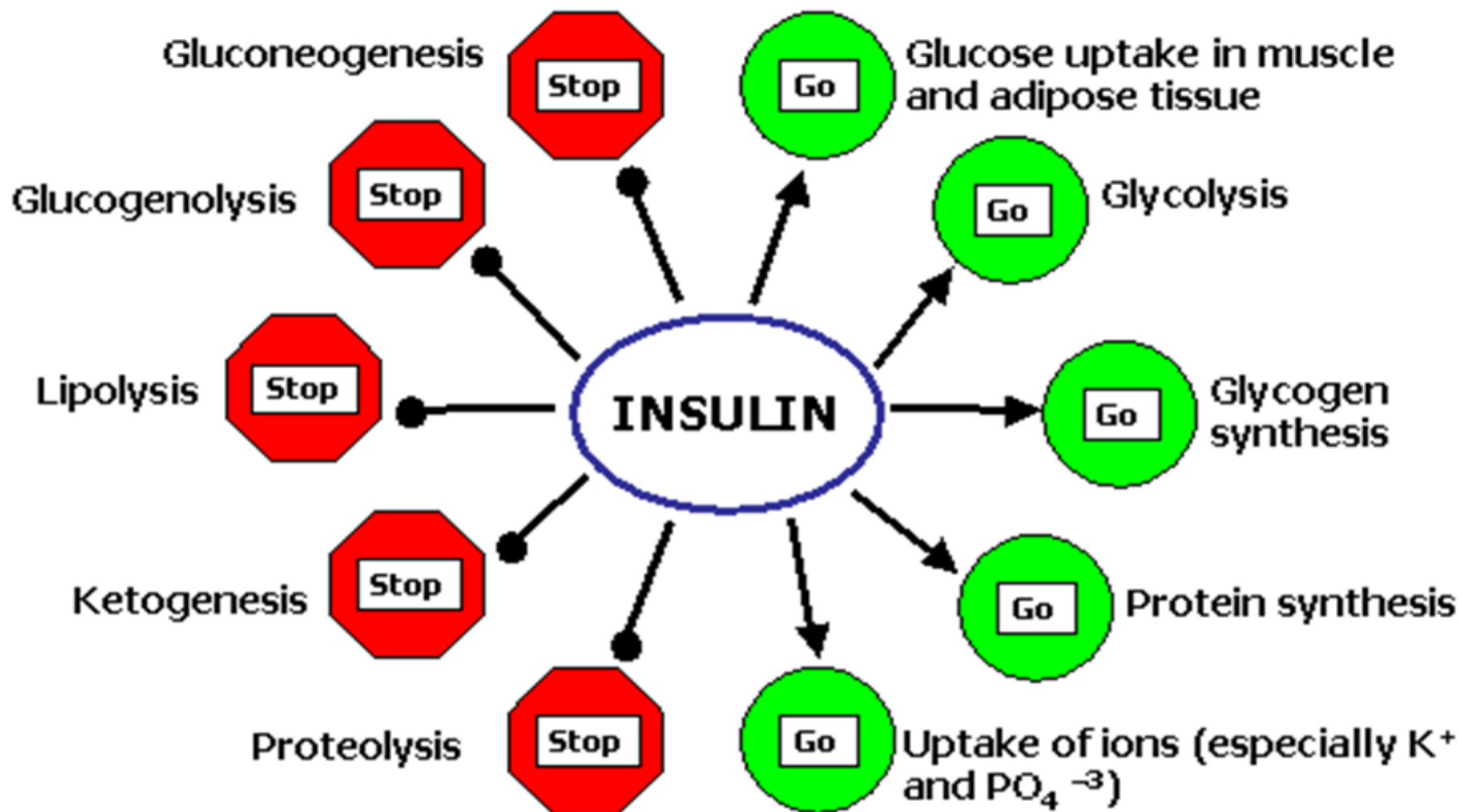
Insulina + receptorii membranari specifici (din ficat, mușchi, țesutul adipos și alte organe) → autofosforilarea resturilor de tirozină → activarea tirozinkinazei. → efectele intracelulare se realizează prin diferite substraturi-mesageri (IRS-1, IRS-2, Shc, Grb2, SOS etc.) → activarea multor enzime intracelulare (GTP-aze, proteinkinaze, kinazele lipidelor etc.) și realizarea acțiunilor metabolice.

Intracelular

Complexul insulină+receptor → în celulă prin endocitoză → se scindează. Receptorul se infiltrează înapoi în membrană, iar insulina, posibil, își exercită unele acțiuni intracelulare prin influențarea captării aminoacizilor, translării și alungirii lanțurilor peptidice, preîntâmpinării acțiunii sistemelor proteolitice, sintezei ADN și ARN, mitogenezei și multiplicării celulelor.



Actions of Insulin



Insulin preparations

Rapid acting:
Insulin lispro, aspart or glulisine

Short acting:
Regular Insulin

Intermediate acting:
NPH

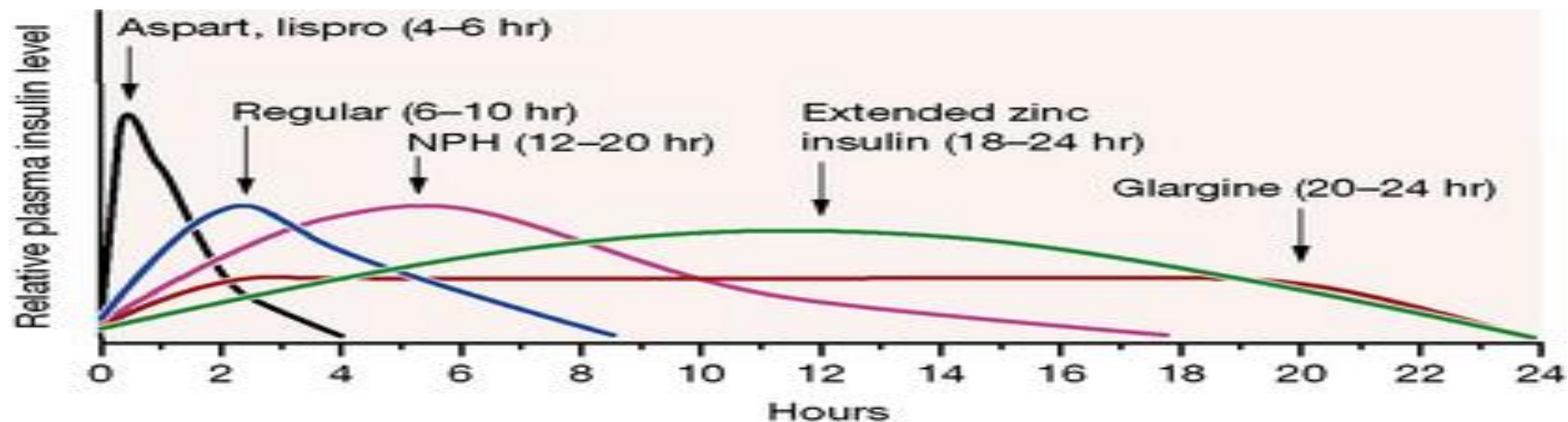
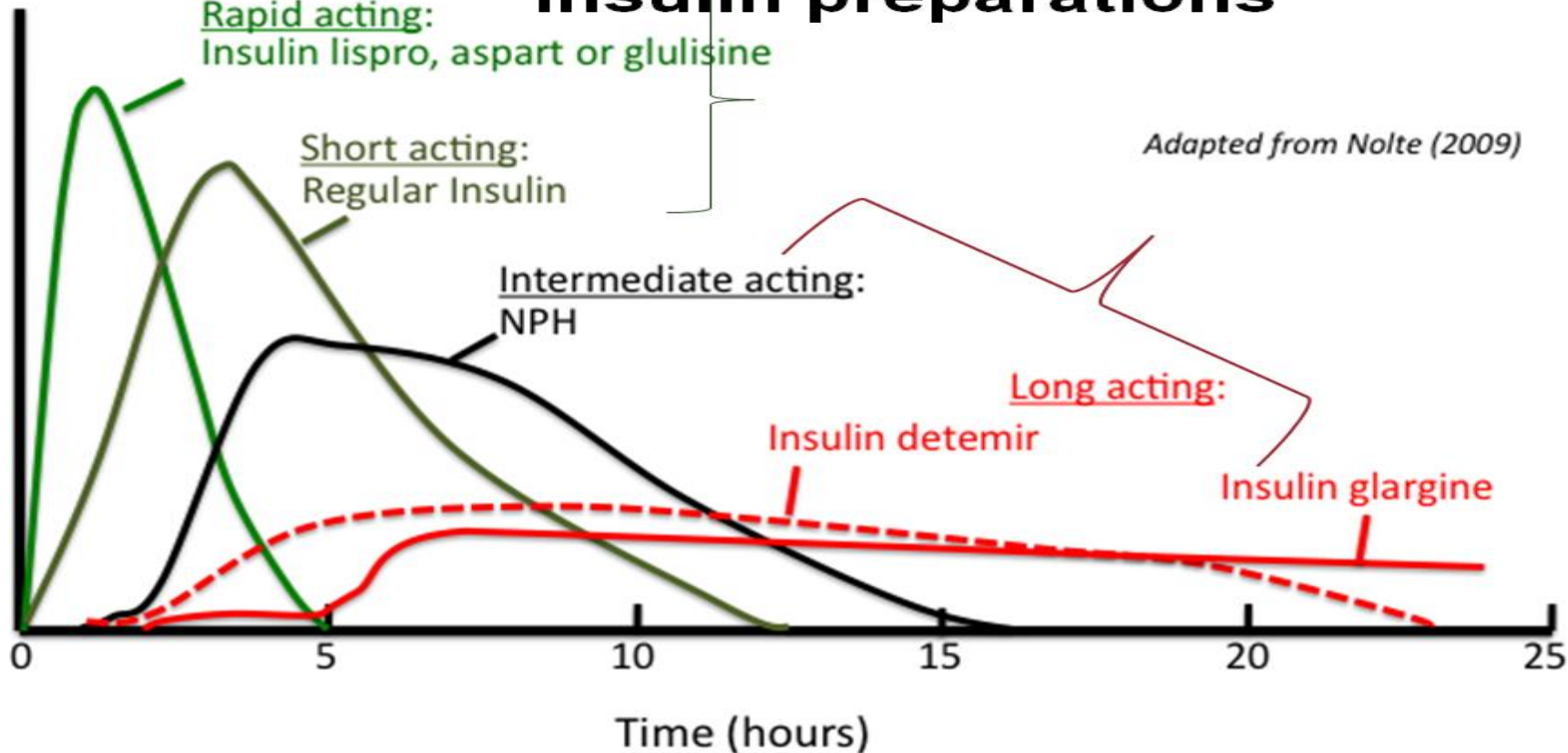
Long acting:

Insulin detemir

Insulin glargine

Adapted from Nolte (2009)

Insulin Effect



Indicațiile insulinelor.

- Absolute:

- Diabet zaharat tip 1 (insulinodependent);
- Stări de precomă și comă;
- Diabet zaharat în perioada de graviditate și lactație;
- În caz de contraindicații pentru antidiabeticele orale.

- Relative:

- Diabet zaharat tip 2 insulinondependent decompensat cu cetoacidoză;
- Diabet zaharat tip 2 cu complicațiile sale;
- Diabet zaharat tip 2 cu cașexie;
- Infecții grave, acutizarea maladiilor somatice; traume grave, intervenții chirurgicale la bolnavii cu diabet zaharat tip 2.

insulinele umane

Pentru insulinele umane s-ar specifica următoarele indicații:

- **Alergie la insulinele din porcine și bovine;**
- **Diabet de tip 1, primar depistat;**
- **Insulinorezistența (imunologică);**
- **Diabet zaharat cu lipodistrofii;**
- **Diabet zaharat labil;**
- **Diabet zaharat la gravide;**
- **Utilizarea temporară a insulinei în diabet zaharat tip 2.**
-

Reacțiile adverse ale insulinei

- Reacții hipoglicemice: paliditate, amplificarea sudorației, palpitații etc.
- Fenomene neuroglicopenice: senzație de rău, oboseală, teamă, iritație, vertij; apoi apar: greață, gastralgii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Se constată tahicardie, hipertensiune, sudorație, tremor, paloare → comă.
- Lipoidodistrofie insulinică: lipoatrofie; lipohipertrofie.
- Anticorpogeneza antiinsulinică;
- Reacții alergice locale și generalizate:
 - prurit, indurație, eritem;
 - urticarie, angioedem, bronhospasm, detresa respiratorie secundară, edem laringian, colaps vascular, artralгии, șoc anafilactic (rar).
- Edem insulinic;
- Abcese sau flegmoane;
- Efectul Somogy.

Căile de administrare a insulinei

Insulină orală/bucală

- Capsulin
- IN-105
- HDV
- Oral-Lyn
- Oral-Reconsulin

Nazală

- Nasulin

Insulină inhalatorie

- Exubera
- Afrezza
- AERx iDMS
- AIR
- Aerodose

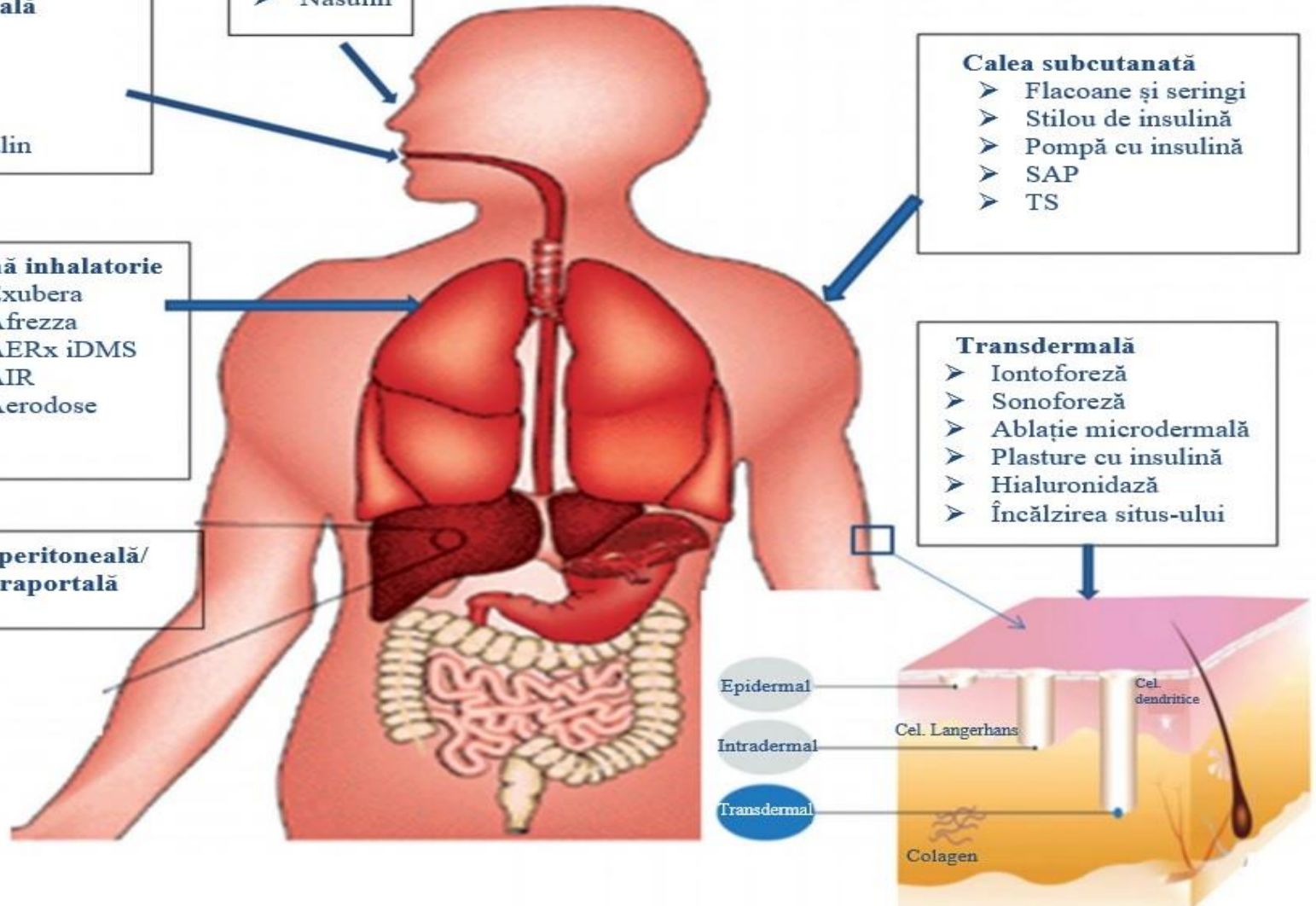
Intraperitoneală/ Intraportală

Calea subcutanată

- Flacoane și seringi
- Stilou de insulină
- Pompă cu insulină
- SAP
- TS

Transdermală

- Iontoforeză
- Sonoforeză
- Ablatie microdermală
- Plasture cu insulină
- Hialuronidază
- Încălzirea situs-ului



Antidiabeticele orale înregistrate în Republica Moldova

- 1) **Biguanidele: metformina** (glucofag, siofor, insufor, metformina actavis, formetin, glifor, metfogamma);
- 2) **Sulfonilureicele: glimepirida** (amaril, glimepirida, glisen, limeral, meglumid, oltar); **gliclazida** (diaprel, gliclazida MR, glucoton, gliclada); **glibenclamida** (glibenclamida, glibenclamida-zdorovie, maninil);
- 3) **Inhibitorii dihidropeptidazei-4 (IDPP-4): vildagliptina** (galvus); **sitagliptina** (januvia);
- 4) **Agoniștii peptidei glucagonului-1 (GLP-1): lixisenatida** (lyxumia);
- 5) **Meglitinidele: repaglinida** (insvada, novonorm, reneos);
- 6) **Combinatii:**
 - metformina+glibenclamida (glibomet);
 - metformina+sitagliptina (janumet);
 - metformina+vidagliptina (galvusmet).

Der. sulfonilureici

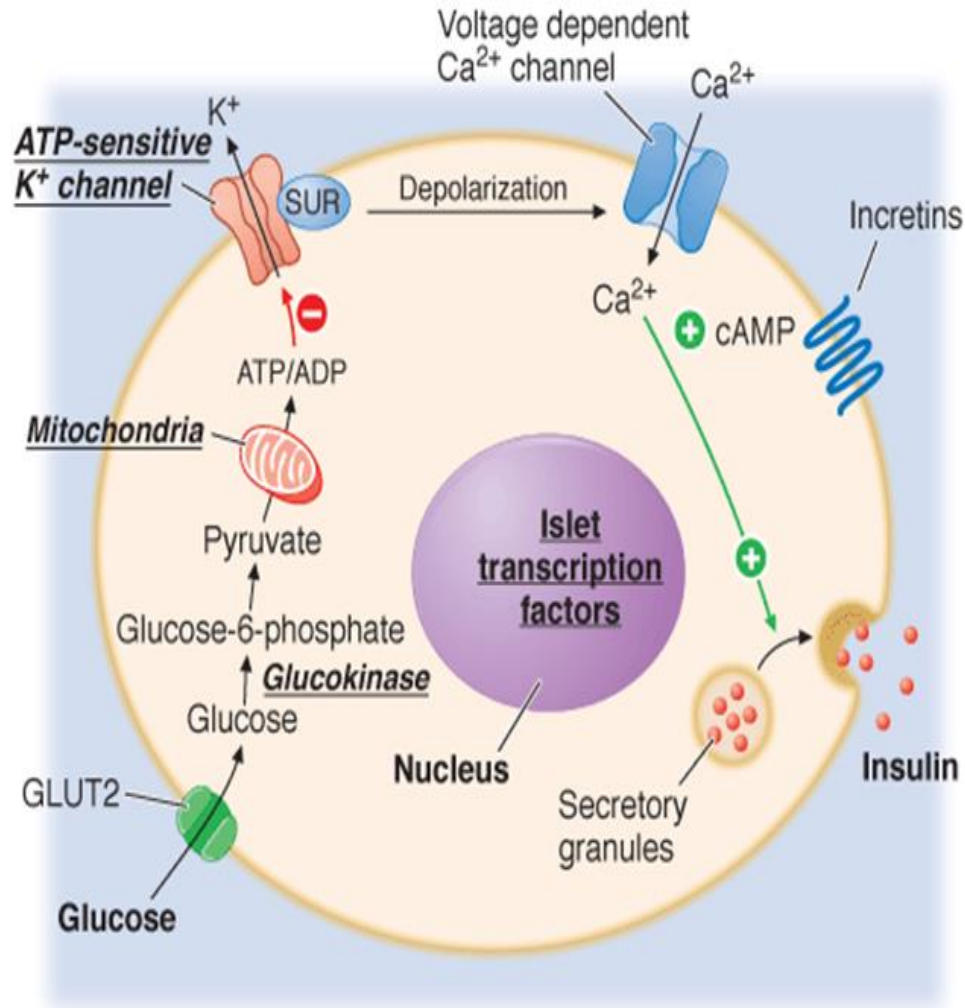
- **Generația I:** tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetoexamidă;
- **Generația II**
 - glibenclamida, glipizida, glibornurida,
 - gliclazida, gliquidona, glimepirida

A. Mecanism pancreatic:

- *Stimularea secreției insulinei;*
- *Creșterea eliberării somatostatinei;*
- *Micșorarea secreției glucagonului.*

B. Mecanism extrapancreatic:

- *Creșterea densității receptorilor insulinei*
- *Stimularea sintezei transportorilor glucozei;*
- *Inhibarea gluconeogenezei;*
- *Majorarea sensibilității celuleor-țintă la insulină*



Efectul hipoglicemiant

- **SU pot ↓ hiperglicemia și provoca o hipoglicemie.**
- **Efect benefic dacă este păstrată funcția pancreasului;**
- **Mai efective la pacienții cu masă corporală normală;**
- **Mai evident în hiperglicemie mică sau moderată;**
- **Dacă necesitatea în insulină este sub 40 UA/zi;**
- **Se obține o reducere a glicemiei cu 20-30% a jejun;**
- **5-10% din bolnavi fiecare an ulterior nu mai răspund suficient la sulfonilureice;**
- **Necesar controlul sistematic al glicemiei.**

Alte efecte ale der. sulfonilureei

- **Antiagregant** (gliclazida, glipizida, glimeperida, glibenclamida);
- **Fibrinolytic** (glipizida, glibenclamida)
- **Antioxidant** (glimeperida, gliclazida):
 - diminuarea stresului oxidativ;
 - micșorarea proceselor de peroxidare a lipidelor;
 - creșterea activității enzimelor antioxidante.

Indicațiile der.sulfonilureici

- **Diabet zaharat tip II :**

- Pacienții peste 35-40 ani;
- Formele ușoare și moderate fără cetoacidoză;
- Preponderent cu masă corporală normală;
- Nu poate fi controlat prin dietă, exerciții fizice;
- Asociere cu biguanidele;
- Asociere cu acarboza și alte antidiabetice orale;
- Asociere cu insulina (doze ei depășește 100 UA/zi)

A. Acțiune extrapancreatică.

I. Sensibilizarea țesuturilor periferice la insulină:

- Potențarea acțiunii insulinei;*
- Creșterea afinității și numărului receptorilor la insulină;*
- Stimularea expresiei și activității transportorilor glucozei (GLUT4);*
- Stimularea activității tirozinkinazice a receptorilor insulinici;*

II. Reducerea formării glucozei în ficat prin:

- Creșterea sensibilității hepatocitelor la insulină;*
- Diminuarea gluconeogenezei;*
- Inhibarea glicogenolizei;*
- Normalizarea nivelului glucozei pe nemâncate.*

III. La nivelul intestinului:

- ↓ *absorbției glucidelor ;*
- *Favorizarea trecerii glucozei în lăcatat în mucoasa intestinală și absorbția în sânge cu utilizarea în ficat;*

IV. În mușchi:

- *Captarea glucozei cu oxidarea ei și sinteza glicogenului*

V. Metabolismul lipidic:

- *Intensificarea esterificării acizilor grași;*
- *Inhibarea lipolizei în țesutul adipos.*

Biguanidele

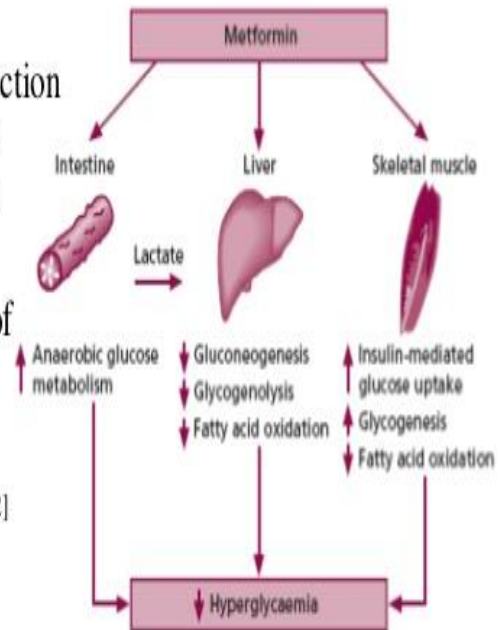


MECHANISM OF ACTION

- Decrease hepatic glucose production through a mild inhibition of the mitochondrial respiratory-chain complex 1.[2]

- Decrease intestinal absorption of glucose

- anti-oxidative properties of metformin on endothelial cells[2]



Biguanidele – eficacitatea clinică

Efectul hipoglicemiant

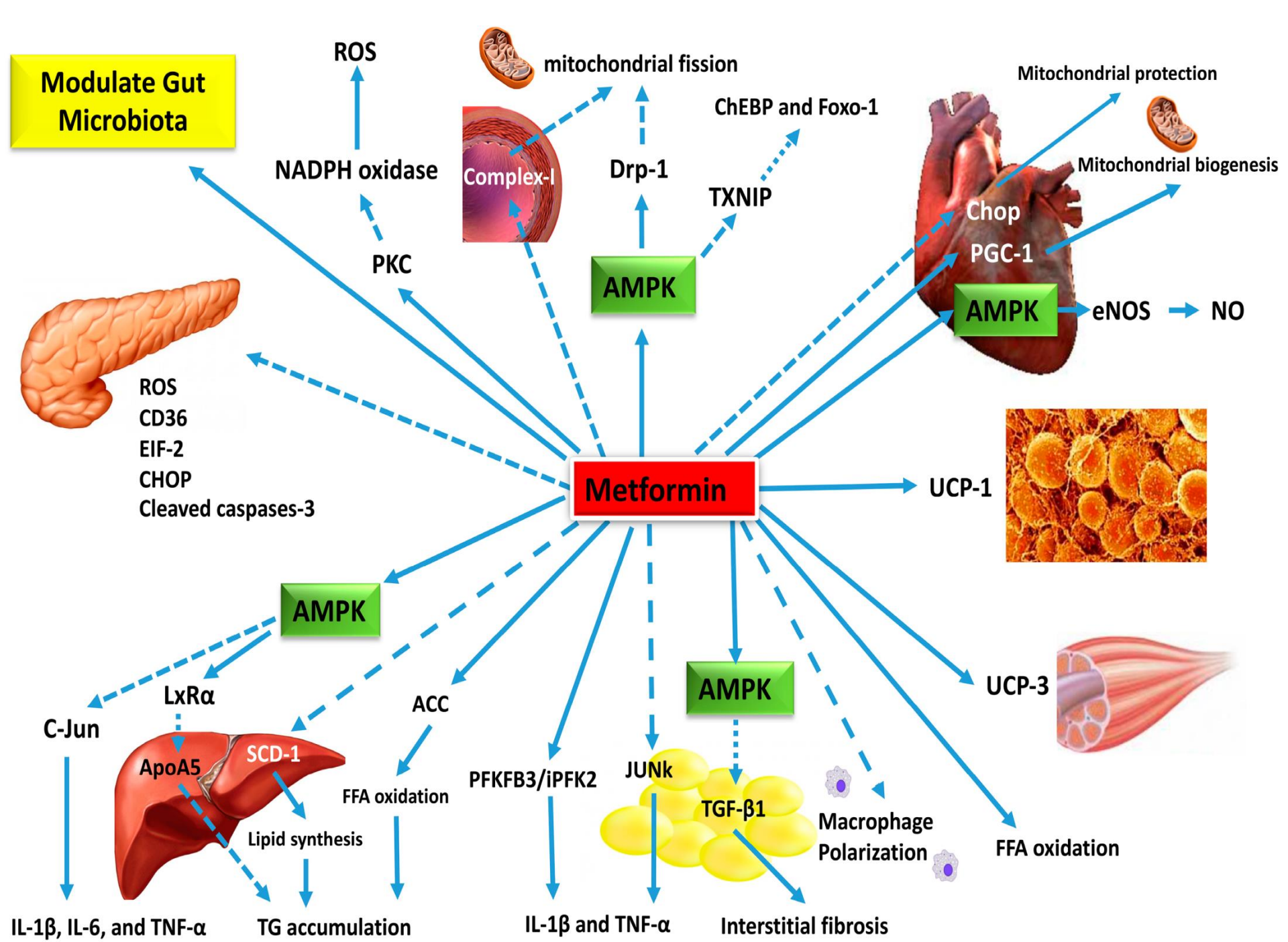
- Diminuează hiperglicemia;
- Nu modifică practic glicemia normală;
- Reduce hiperinsulinemia;
- Efectivă când glicemia nu depășește 200mg%;
- Efectul este proporțional dozei (0,5-2,5 g/zi);
- Pot reduce excesul ponderal;
- Pot preîntâmpina dezvoltarea DZ tip II la pacienții cu toleranță la glucoză.

Alte efecte ale biguanidelor

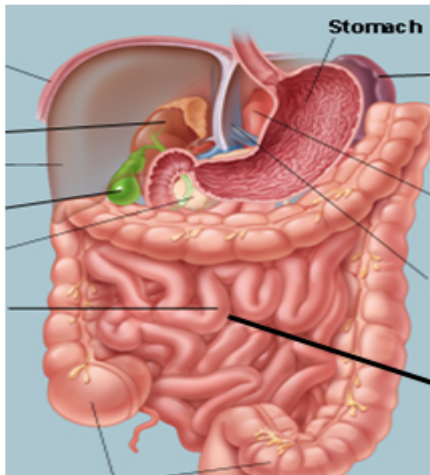
- Acțiune benefică asupra metabolismului lipidic: reducerea trigliceridelor, micșorarea sintezei în ficat VLDL, LDL, acizilor grași liberi, majorarea sintezei HDL, inhibarea lipolizei în mușchi și țesutul adipos
- Efect anorexigen (micșorarea obezității și a insulinorezistenței);
- Efect fibrinolitic, antiagregant
- Efect cardioprotector
- Efect antioxidant (reduce formarea și/sau intensifică captarea radicalilor liberi)

Indicațiile biguanidelor

- DZ cu obezitate;
- DZ insuficient controlat cu sulfonilureice;
- DZ instabil, asociat la insulină;
- Sindromul X (prezența insulinorezistenței, alterarea toleranței la glucoză, simptome de DZ tip 2, hiperinsulinemie, hipertrigliceridemie, majorarea VLDL, LDL, hipertensiune arterială).
- INCRETINOMIMETICELE



INCRETINOMIMETICELE



INCRETINS:

They are GIT hormones like GLP-1/GIP that are released after meals and stimulate insulin secretion

- ① *Inhibits gastric emptying*
- ② *Promotes glucose-stimulated insulin secretion*
- ③ *Inhibits glucagon secretion*
- ④ *Suppresses appetite*

GLP-1



DPP-IV
enzyme



Inactive
metabolites

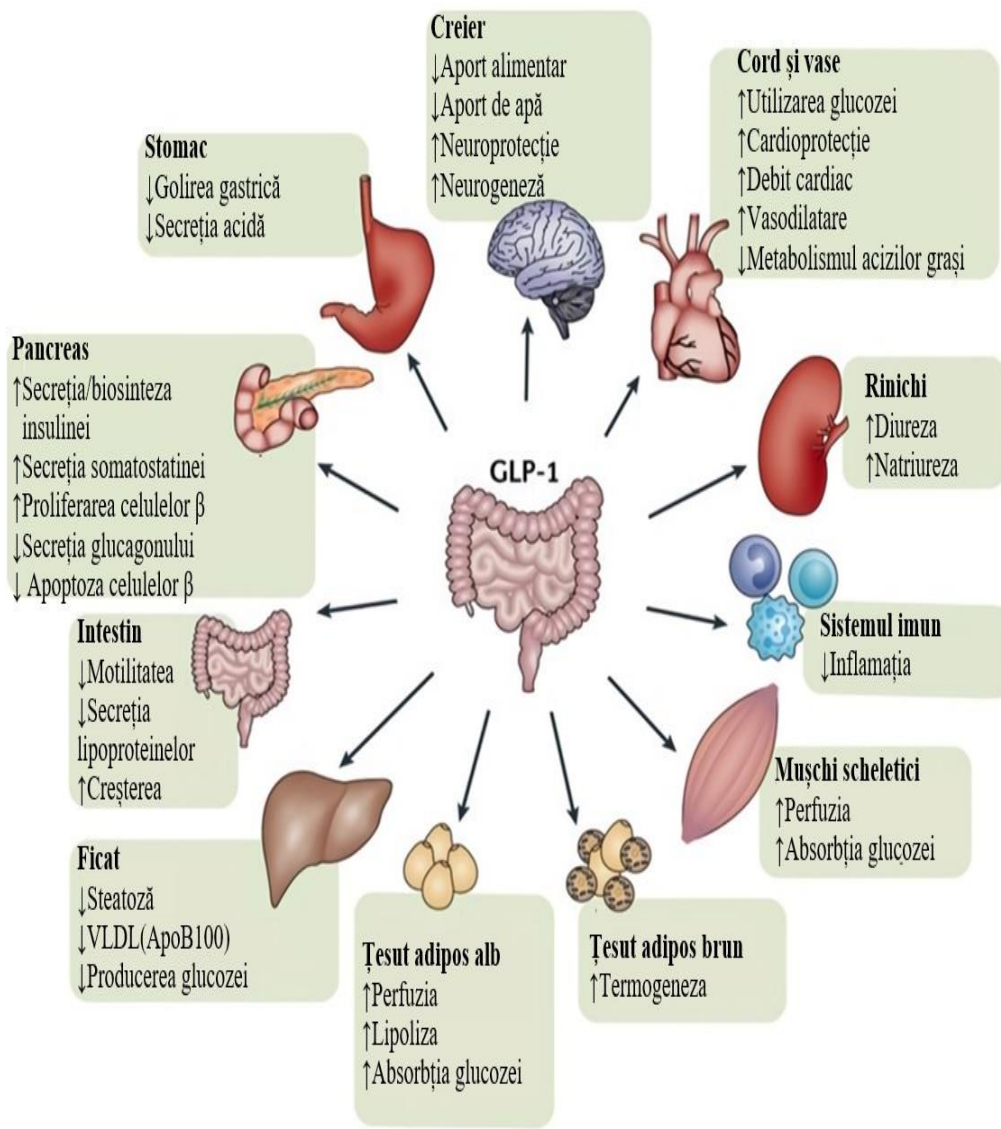
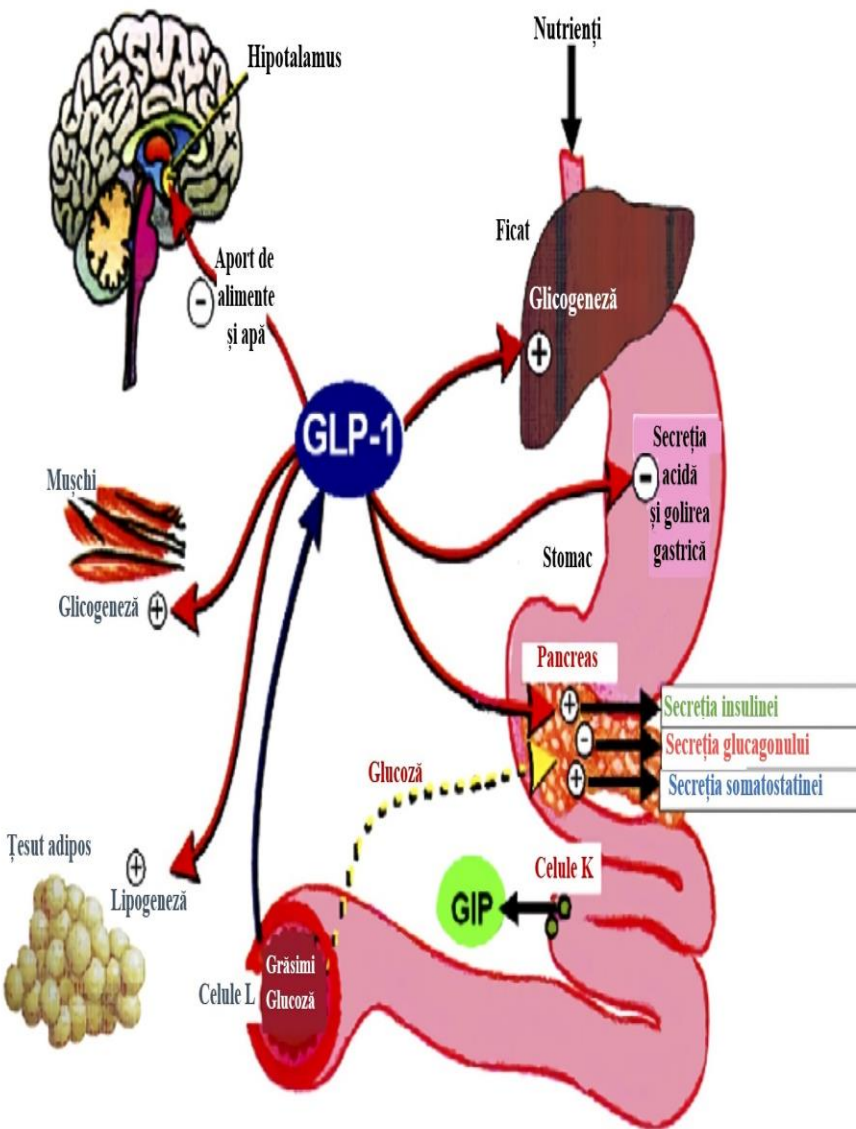
GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1)

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) enzyme

GIP-4 (Gastric inhibitory peptide)

Efectele agoniștilor GLP-1 receptorilor

(*lixisenatida, liraglutida, albiglutida, semaglutida*)



Agoniștii GLP-1 receptorilor

Efectul hipoglicemiant:

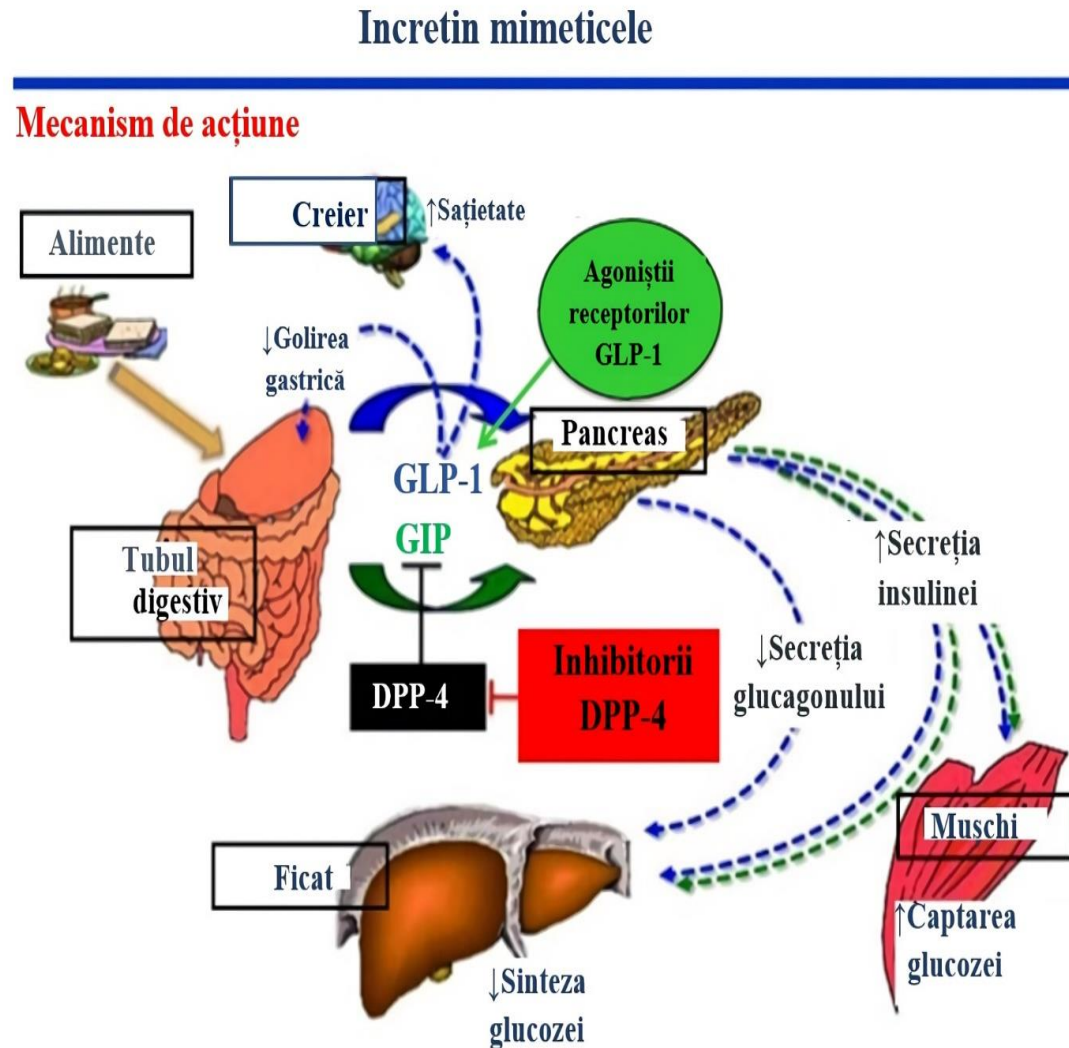
- restabilirea mecanismelor fiziologice de reglare a nivelului glucozei.
- ↓ HbA1c și glicemia în asociere cu o reducere dozodependentă a masei corporale și un risc mic al hipoglicemiei;
- ↓ masei corporale și nivelului glicemiei a jejun, sunt mai evidente la combinarea incretinomimeticului cu biguanidele și sulfonilureicele;
- ↓ HbA1c, inclusiv la asocierea cu alte antidiabetice;
- la asocierea cu metformina ↓ nivelul colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică (LDL) și ↑ celor cu densitate mare (HDL)

Indicațiile

- tratamentul bolnavilor cu DZ tip 2 cu un control nesatisfăcător al glicemiei cu antidiabeticele orale, inclusiv terapia combinată, ca o etapă ce precedă insulinoterapia;

inhibitorii DPP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina

- Mecanismul de acțiune** - prin blocarea DPP-IV, prezentă în majoritatea țesuturilor (forma membranară) și lichidelor (salivă, sânge, urină, lichidul sinovial – forma solubilă circulantă), ↑ durata de acțiune a incretinelor endogene (GIP și GLP-1) → prin influența asupra receptorilor membranari → la formarea AMPc → ↑ sintezei insulinei și secreției ei de celulele beta pancreatice la majorarea nivelului glicemiei cauzat de administrarea hranei.



Inhibitorii DPP-IV

- **Efectul hipoglicemiant:**

- ↑ concentrația plasmatică a GIP și GLP-1 – incretine fiziologice;
- ↑ secreția glucozodependentă a insulinei și o blochează pe cea a glucagonului, → ↓ glucozei a jejun și după mese, a HbA1c;
- influențează asupra tuturor verigelor patogenetice ale DZ tip 2 – insulinorezistența, insuficiența secreției insulinei și hiperproducerea glucozei de către ficat.

- **Indicațiile**

- tratamentul DZ tip 2 - monoterapie ca supliment la dietă și efortul fizic;
- tratamentul combinat în asociere cu metformină, sulfonilureice și tiazolidindione dacă utilizarea acestora ca monoterapie nu asigură un control adecvat al glicemiei;

Meglitinidele

- Repaglinida (novonorm), Nateglinida
- Mecanismul de acțiune.
- Blochează canalele K-ATP - dependente în membranele celulelor-beta prin intermediul proteinelor-țintă → la depolarizarea β -celulelor și deschiderea canalelor de calciu → un influx abundent de Ca^{++} stimulează secreția insulinei de către celulele-beta → are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreție, corelată cu picul glucozei în sânge.
- antidiabetice noi cu acțiune rapidă.
- Scad nivelul glicemiei prin stimularea eliberării insulinei de către pancreas.
- efect dependent de funcționalitatea celulelor beta ale insulelor pancreatice

Meglitinidele

Efectul hipoglicemic

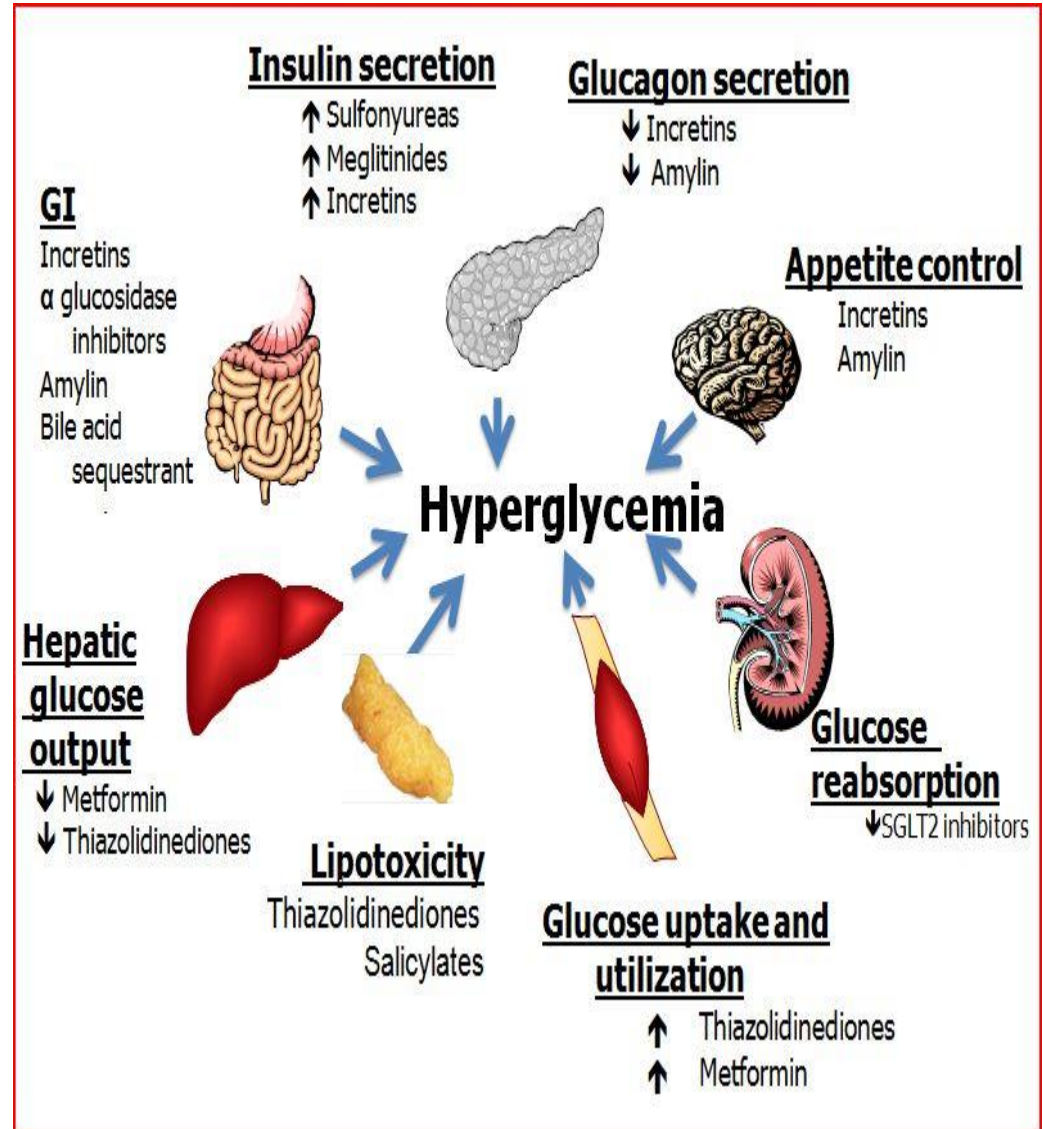
- provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreție a insulinei;
- permite modelarea modelului fiziologic – la administrarea hranei;
- după ↓ concentrației glucozei preparatului își încetează acțiunea;
- nivelului insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obține un repaus.;
- repaglinida ↓ conținutul Hb glicozilate și glucozei;
- riscul hipoglicemiilor este de circa 2,5 ori mai mic;
- ↓ glicemia postrandială și ↓ riscul complicațiilor cardio-vasculare;
- ameliorează calitatea vieții;
- pacientul poate omite o masă fără consecințe negative (frică de hipoglicemie).

Meglitinidele- indicațiile

- **diabet zaharat de tip 2:**
 - **ca supliment la dietă și exerciții fizice;**
 - **în asociere cu Metformina, când ultima nu controlează nivelul glicemiei.**

Tiazolidindionele

- Pioglitazon (actos),
- Agoniști selectivi ai receptorilor activării de proliferare a peroxizomului (PPAR γ) din mușchi, țesutul adipos, ficat și miocard. Aceștea se leagă cu ADN și modulează transcripția mai multor gene cu modificarea răspunsului insulinic (formării GLUT4, lipoprotein lipazei, enzimelor etc.)



Tiazolidindionele

Efectul hipoglicemic

- ↑ sensibilității ficatului, mușchilor și țesutului adipos la insulină;
- ↑ acțiunea insulinei endogene,
- Diminuarea insulinorezistenței;
- Nu modifică nivelul insulinei în sânge;
- Reducerea eliberării glucozei din ficat;
- ↑ captării glucozei de mușchi;
- Reduce nivelul HB1c;
- Efectul maxim lent – peste 1-2 luni;

Alte efecte:

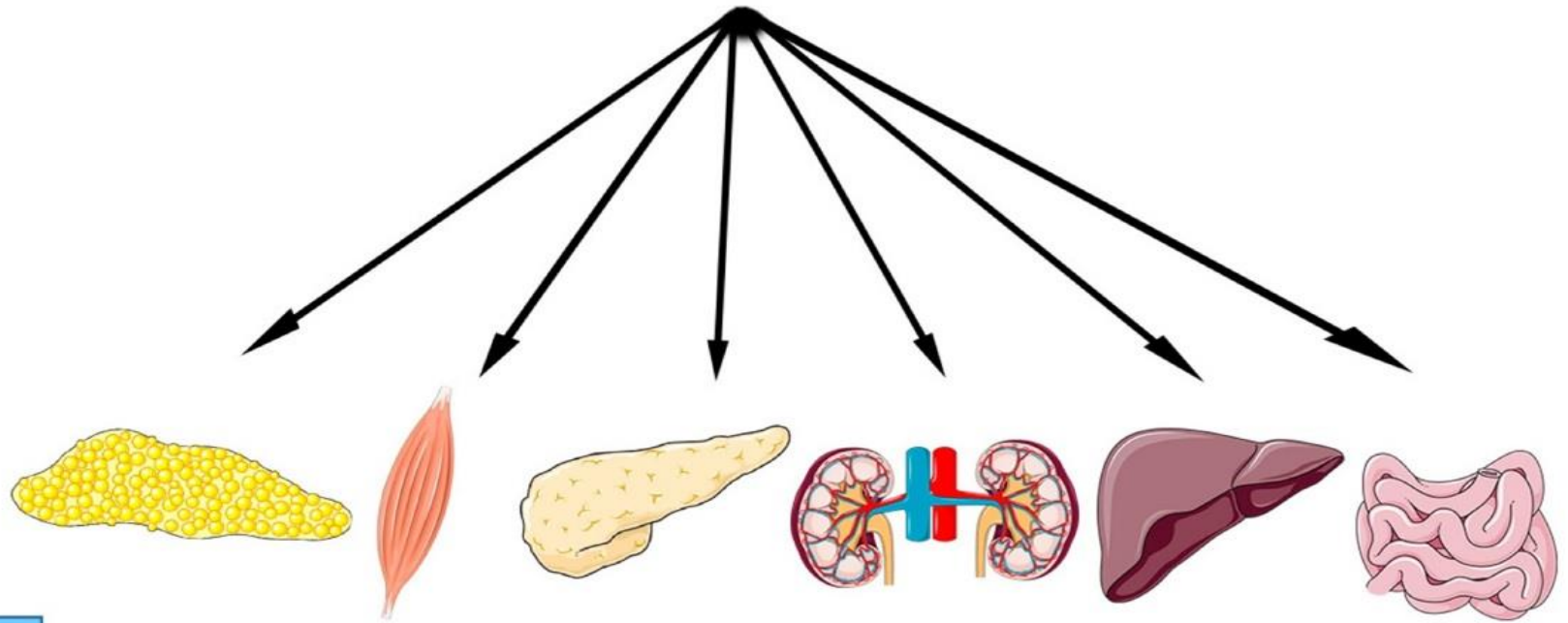
- Micșorează nivelul trigliceridelor;
- Majorează nivelul HDL, fără să modifice cel al LDL și colesterolului total;
- Reduce conținutul acizilor grași liberi.

Tiazolidindionele – indicațiile

- DZ tip II:
 - Adjuvant la dietă și exerciții fizice;
 - Monoterapie la ineficacitatea dietei și exercițiilor fizice;
 - Asociat la sulfonilureice, biguanide sau insulină;
 - Terapie triplă cu sulfonilureice și biguanide.

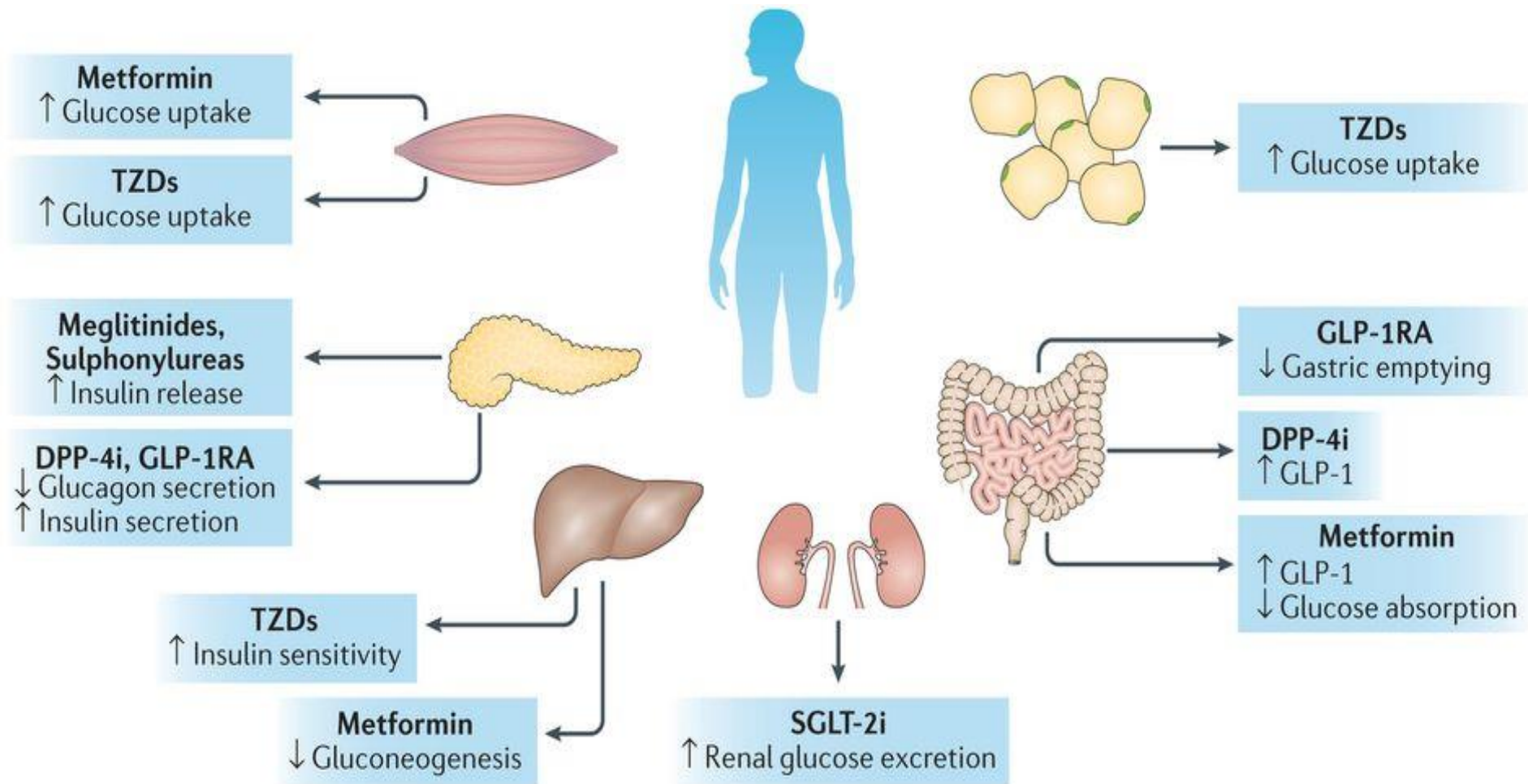
Efectele și țintele antidiabeticelor orale

Efectele principale ale agenților hipoglicemianți



Țesutul țintă	Țesut adipos	Mușchi scheletic	Pancreas	Rinichi	Ficat	Intestin
Efecte primare	↑ Absorbția glucozei periferice		↑ Secreția insulinei	↓ Reabsorbția glucozei	↓ Captarea glucozei	↓ Absorbția glucozei
Grupul de medicamente	Biguanide Tiazolidindione		Sulfoniluree Meglitinide Insulină exogenă	Inhibitorii SGLT2	Biguanide Tiazolidindione	Inhibitorii α -glucozidazei

Efectele și țintele antidiabeticelor orale



Grupe noi de antidiabetice

- **modulatorii bi-și pan ai PPAR receptorilor**
- **glitazarele** (tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, ciglitazar etc.),
- **sirtuinele** (resveratrol etc.),
- **activatorii AMP-protein kinazei**
- **gliminele**: imeglimina,
- **activatorii glucokinazei**: piragliatina etc.
- **agoniștii D2-receptorilor**: bromocriptina etc.
- **sechestrantii acizilor biliari**: colesselevam etc.

Efectele inhibitorilor selectivi ai transportului glucozei

