

ПЕПТИДНИ ХОРМОНИ. АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЦИ И ТИРЕОСТАТИЦИ

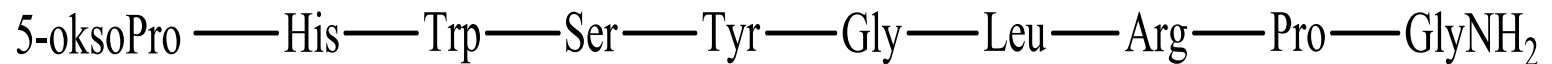
доц. др Невена Јеремић

Хормони хипоталамуса и хипофизе и њихови аналози

- Хормони који се луче у хипоталамусу контролишу ослобађање хормона предњег режња хипофизе и имају посредничку улогу између централног нервног система, хипофизе и целог ендокриног система у организму. Познати су под називом хипоталамус-*releasing* хормони

Гонадотропин- releasing хормон (ГРХ) и његови аналози

- Гонадотропин- *releasing* хормон (ГРХ) је познат и као гонадолиберин или лутеинизирајући хормон- *releasing* фактор (LH-RH) и по структури представља декапептид



Гонадотропин- releasing хормон (ГРХ) и његови аналози

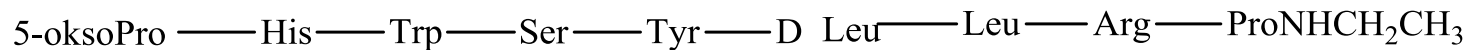
- Гонадотропин- *releasing* хормон регулише ослобађање гонадотропних хормона хипофизе, фоликулостимулирајућег хормона (ФСХ) и лутеинизирајућег хормона (ЛХ), при чему је израженији утицај на секрецију ЛХ
- ФСХ И ЛХ стимулишу гонаде да луче полне хормоне, односно оваријуме да луче естроген и прогестерон и тестисе да луче тестостерон

Гонадотропин- releasing хормон (ГРХ) и његови аналози

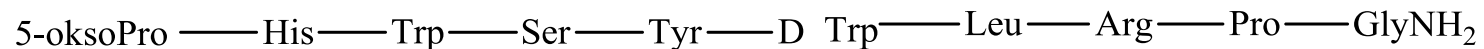
- Гонадотропин- *releasing* хормон је ефикасан у лечењу хипогонадотропног стерилитета и код мушкараца и жена
- У ту сврху се користе његове стабилне соли: гонадотропин-ацетат, монохидрат и гонадорелин-хидрохлорид
- Терапијску примену нашли су **аналози ГРХ-а** настали синтетском модификацијом природног ГРХ: **леупролид, трипторелин, центрореликс и фертирелин.**
- Леупролид, трипторелин и фертирелин су *агонисти* ГРХа, док је центрореликс *антагонист*

Гонадотропин- releasing хормон (ГРХ) и његови аналози

- Леупролид је нонапептид, односно 6-*D*-леуцин-9-(*N*-етил-*L*-пролинамид)-10-деглицинамид ГРХ хормона

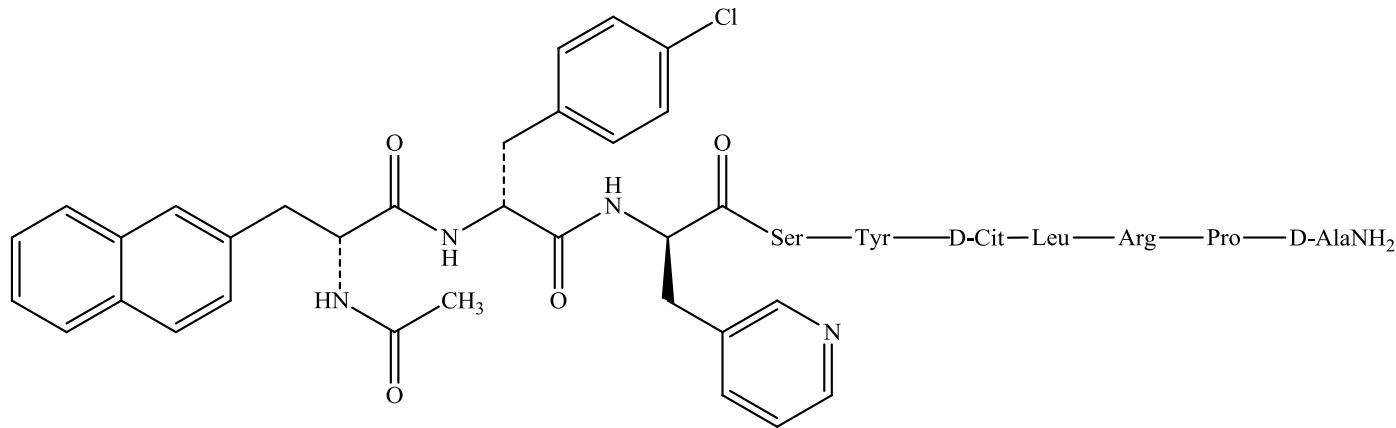


- Трипторелин се изолује из ткива свиње и по хемијској структури је 6-*D*-триптофан ГРХ



Гонадотропин- releasing хормон (ГРХ) и његови аналози

- **Цетрореликс** је по структури декапептид и користи се у лечењу стерилитета жена



Гонадотропин- releasing хормон (ГРХ) и његови аналози

- **Фертирелин** је по структури 9-(N-етил-L-пролинамид), односно не садржи терминални глицинамид као ГРХ, а уместо пролина садржи N-етилпролинамид
- Користи се за стимулацију гонада

5-oksoPro — His — Trp — Ser — Tyr — Gly — Leu — Arg — ProNHCH₂CH₃

Гонадотропни хормони хипофизе и њихови аналози

- ФСХ је хетеродимер који се састоји из α субјединице која је нековалентним везама повезана са β субјединицом
- Структурни аналози ФСХ су ЛХ, ТСХ и гонадотропни хормони
- Рекомбинантном ДНК технологијом добијени су аналози ФСХ који испољавају слично деловање и користе се у лечењу стерилитета, а који садрже или α или β субјединицу
- 80-их година прошлог века формулисан је фолитропин алфа, први доступан рекомбинантни хумани ФСХ, а касније је развијен и фолитропин-бета

Гонадотропни хормони хипофизе и њихови аналози

- Менотропин (хумани менопаузални гонадотропин-hMG) је хормон изолован из урина жена у менопаузи и сматра се да испољава активност ФСХ и ЛХ у односу 1:1
- Екстракцијом ФСХ из урина жена у менопаузи и његовим пречишћавањем добијен је **урофолитропин**. Он се такође користи у лечењу неких облика стерилитета

Пролактин

- Предњи режањ хипофизе лучи још један полипептидни хормон, **пролактин**, чија структура представља ланац од 198 аминокиселина
- Код жена пролактин има улогу у започињању и одржавању лактације и у ту сврху се и користи
- Код мушкараца повећан ниво овог хормона доводи до импотенције и гинекомастије
- Док ТСХ стимулише секрецију пролактина, допамин је инхибира. Аналог допамина бромокриптин може прекинути лактацију.

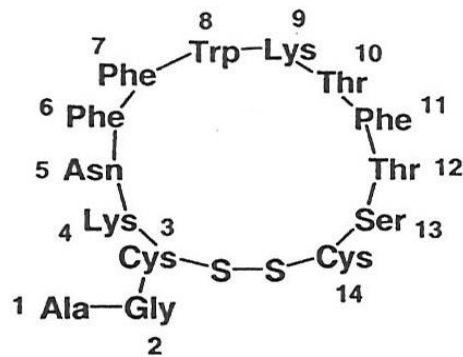
Соматостатин

- **Соматостатин** је хормон хипоталамуса који се састоји од 14 аминокиселина и у основи садржи циклус од 38 атома
- Доводи до смањења секреције соматотропног хормона хипофизе (СТХ, соматотропин)
- Соматостатин инхибира секрецију многих хормона дигестивног тракта (гастрин, пепсин, секретин) и због тога се користи у терапији гастроинтестиналних крварења и ерозивног гастритиса
- Такође делује као антидијабетик (доводи до смањене секреције инсулина, глукагона) и инхибира секрецију тиреотропина.

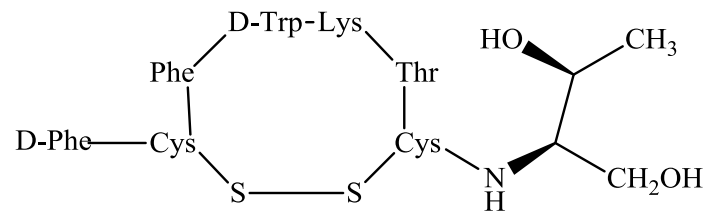
Соматостатин

- У пракси се данас уместо соматостатина чешће користи аналог **окреоид**
- Због дужег деловања од самог соматостатина користи се у лечењу акромегалије, гастро-ентеро-панкреасних ендокриних тумора, крварења из гастроезофагусних варикса, синдрома воденасте дијареје

Соматостатин



Окреоид



Соматолиберин

- *Соматолиберин* или соматотропин ослобађајући хормон (*Growth hormone releasing hormone-GHRH*), *Growth hormone releasing factor-GRF*) је хормон хипоталамуса који је укључен је у регулацију секреције соматотропина
- У хипоталамусу и панкреасу је утврђено присуство **серморелина**, односно хуманог панкреасног соматолиберин (1-29) амида
- Соматолиберин се лучи заједно са соматостатином, с тим што соматолиберин стимулише, а соматостатин инхибира стварање соматотропина

Соматотропин

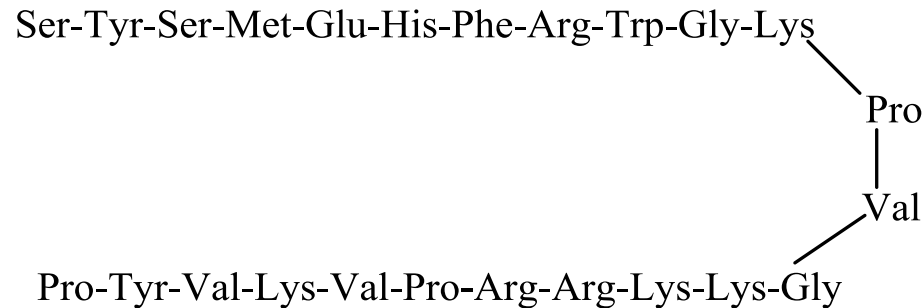
- *Соматотропин* или хормон раста лучи предњи режањ хипофизе (аденохипофиза) и садржи полипептидни ланац од 191 аминокиселине, молекулске масе од преко 22 000
- Стимулише биосинтезу протеина и раст организма и укључен је у регулацију метаболизма липида и угљених хидрата
- Када се структури хормона раста дода метионин добија се метионил-фактор раста- **соматрем**. То је био први рекомбинантни фактор раста

АСТН

- Предњи режањ хипофизе лучи и **кортикотропин (АСТН)**, пептидни хормон изграђен од 39 аминокиселина
- Структура хуманог и анималног кортикотропина је идентична у прве 24 аминокиселине које су и одговорне за испољавање биолошког ефекта
- Овај хормон је битан за регулацију синтезе стероидних хормона коре надбубрега
- Синтетски аналози корикотропина који испољавају исто деловање као и сам кортикотропин су **косинтропин и гирактид**

ACTH

- Косинтропин је по структури (α)1-24-кортикотропин.



- Структура гирактида (1-глицин-18-L-аргининамид- α (1-18) кортикотропин) састоји се од 18 аминокиселина које су идентичне као првих 18 аминокиселина у структури хуманог кортикотропина, изузев положаја 1. У положају 1 хуманог кортикотропина налази се серин, а гирактида глицин. Оба аналога кортикотропина се примењују у облику соли хексаацетата



❖ Синтетски аналог кортикотропин-*releasing* хормона је **кортикорелин** и он се користи у дијагностичке сврхе за испитивање функције хипофизе.

Меланотропин

- *Меланотропин* или меланоцитни стимулирајући хормон- МСХ је пептидни хормон који лучи средњи режањ хипофизе и два основна типа су α - MSH и β -MSH
- Варијације у нивоу МСХ се доводе у везу са променама пигментације коже током менструалног циклуса и трудноће

Хормони плаценте

- Хумани хориони гонадотропин (hCG) и хумани лактоген плаценте (hPL, хумани хориомамотропин или хумани хорионски соматотропин) су хормони које синтетише плацента
- hCG је хетеродимерни протеин који се састоји из α - и β -субјединице, при чему је α субјединица иста као код осталих гликопептидних хормона (ФСХ, ЛХ и ТСХ), а β субјединице се разликују унутар хормона

Хормони плаценте

- Испољава исте ефекте као ЛХ и користи се у лечењу крипторхидизма код дечака у препубертетском добу, а заједно са менотропинима у лечењу стерилитета жена
- hPL је полипептидни хормон сачињен од 191 аминокиселине. Карактерише га мамотропни ефекат, а струкурно је сличан хормону раста, па испољава и соматотропно дејство

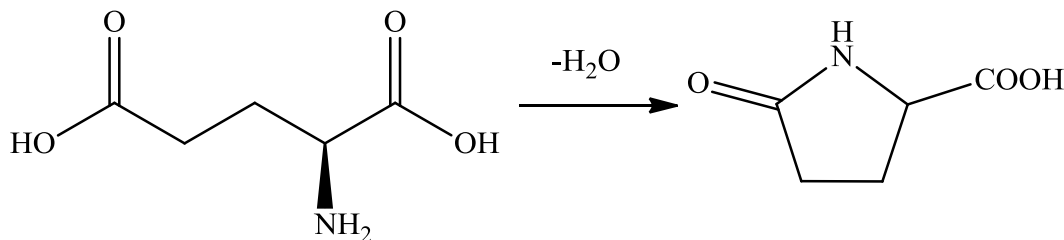
Тиреотропин-releasing хормон

- **Тиреотропин-releasing хормон (ТРХ)** је по структури трипептид пироглутамил-хистидинил-пролинамид и хемијски се означава као 5-оксо-*L*-пролил-*L*-хистидил-*L*-пролинамид



Тиреотропин-releasing хормон

- Пироглутаминска киселина (5-оксо-пролин) је терминална аминокиселина у његовој структури и настаје издвајањем молекула воде из глутаминске киселине:



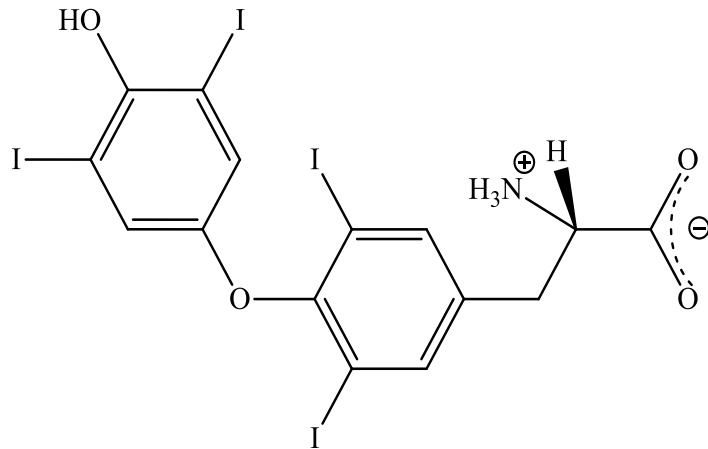
- Биолошка активност тиреотропин-*releasing* хормона се огледа у стимулисању ослобађања хормона хипофизе **тиреотропина (ТСХ)** и **пролактина**, а у фази истраживања је и његов антидепресивни ефекат. Као прохормон користи се **тиреотропин-*releasing* хормон тартарат (ТРХ-тартарат)**

Тиреотропин-releasing хормон

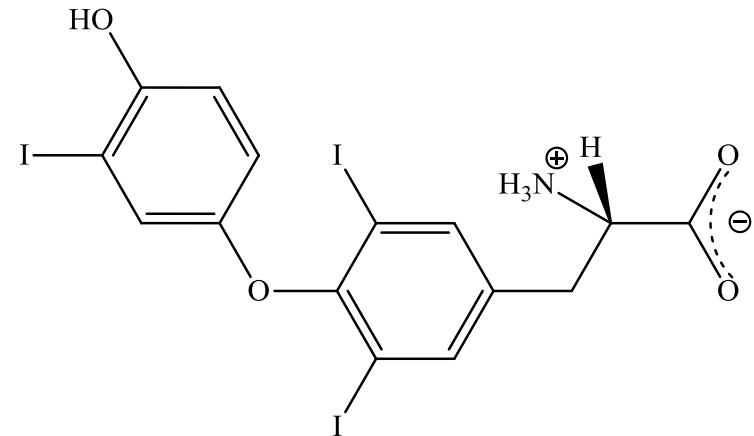
- **Тиреотропин** је гликопротеинске структуре и аналогно структури ФСХ, ТСХ се састоји из алфа и бета субјединица. Од сахараида садржи флукозамин, галактозамин, манозу и фукозу
- Сам ТСХ је нашао примену у терапији карцинома штитасте жлезде у диференцијалној дијагностици примарног и секундарног хипотиреоидизма
- Разграђује се под утицајем пепсина, трипсина и химотрипсина.

Тиреотропин-releasing хормон

- Значај ТСХ се огледа у стимулацији аденилат-циклазе у ћелијама тироиде и следственој секрецији **лиотиронина (Т3)** и **тироксина (Т4)**



3,5,3',5'-тетрајодо-*L*-тиронин



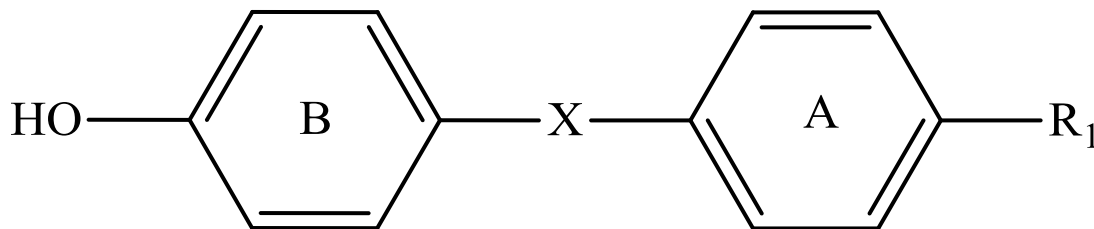
3,5,3'-тријодо-*L*-тиронин

Тиреотропин-releasing хормон

- **Лиотиронин** и **тироксин** су укључени у метаболизам масти, протеина и угљених хидрата као и излучивање великој броја хормона (нпр. соматотропина)
- Користе се у лечењу хипотиреоидизма и струме
- Од синтетских хормона користе се још и **лиотирокс** (смеша натријумових соли Т3 и Т4 у масеном односу 1:4) и **декстротироксин** (синтетски Д (+)-стереоизомет тироксина)

Однос хемијске структуре и активности тиреоидних аналога

- Анализом односа хемијске структуре и активности тиреоидних аналога утврђено је да само једињења која имају одговарајуће супституенте R_1 и X показују тиреоидну активност
- Током испитивања активности различитих аналога спровођене су хемијске модификације које се односе на аланински остатак бочног низа R_1 , супституенте у положајима $C3$ и $C5$ циклуса A и $C3'$ и $C5'$ циклуса B , као и атомски мост присутан између циклуса A и B и фенолну групу у положају $C4'$
- Једињења са једним прстеном не испољавају тиреоидну активност



Однос хемијске структуре и активности тиреоидних аналога

За активност аналога најзначајније су:

- цвитер-јонске структуре бочног ланца аланина које имају хормони синтисани из L-тирозина
- **карбоксилна група и број C атома повезаних са прстеном A**
- оптимална активност постиже се уколико су у положају R1 киселине са 2 или 3 C атома, док скраћење и повећање овог низа доводи до смањења активности лека
- за постизање одговарајуће хормонске активности важно је присуство атома јода у положајима C3 и C5 прстена A. Уколико би се уклонили ови атоми изгубила би се хормонска активност, док би њихова замена атомима брома довела до смањења, али не и изостанка ефекта лека
- до инактивације лека дошло би увођењем већих и мање симетричних алкил група у односу на метил групу положајима C3 и C5

Однос хемијске структуре и активности тиреоидних аналога

- Фенолна група у положају C4' значајно учествује у остваривању ефеката хормонских аналога. Уколико би се у њен положај увела амино или метил група дошло би до пада активности
- Супституција халогеном и алкил групом у положају C3' циклуса В доводи до повећања активности лека на следећи начин : $F < Cl < Br < I$, $CH_3 < CH_2CH_3 < CH(CH_3)_2$
- Увођењем хидроксилне или нитро групе у положају C3' циклуса В активност се смањује
- Модификацијом атомског моста који постоји између циклуса А и Б може се мењати активност аналога. На пример тиреоидна активност се губи елиминацијом моста у којој настаје дифенил аналог тироксина. С друге стране уколико би се атом кисеоника заменио сумпором или метиленског групом постиже се значајна активност лекова

Антитиреоидни лекови

Антитиреоидни лекови се користе у терапији хипертиреозидизма, чији је најчешћи узрок Грејвсова болест (енгл. *Graves' disease*)

Најважнију групу лекова чине **тиоамиди (тиоуреилени)** који инхибирају синтезу тиреоидних хормона

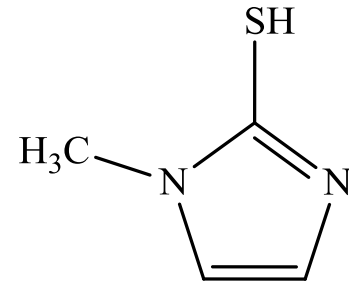
Тиоамидна функционална група је R-CS-N, а када је на месту R азот реч је о тиоуреиленској групи. У тиоамиде се убрајају **метимазол, карбимазол и пропилтиоурацил**

Механизам деловања тиоамида подразумева инхибицију тиреоидне пероксидазе и последичне уградње јода у тирозин

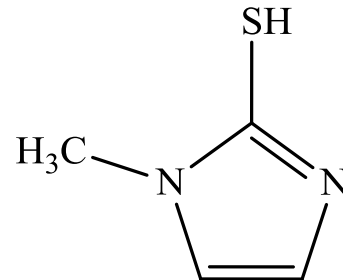
Структура ових лекова подразумева тиоуреиленску групу уграђену у петочлане и шесточлане хетероциклусе.

Антитиреоидни лекови

- **Метимазол** по хемијској структури представља 1-метил-2-меркаптоимидазол

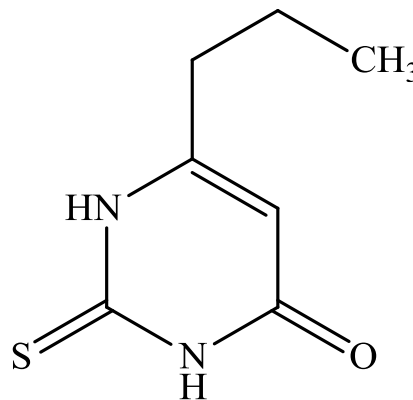


- **Карбимазол** је 3-карбетокси дериват метимазола који се у *in vivo* условима конвертује до метимазола



Антитиреоидни лекови

- *Пропилтиоурацил* или пропицил је по хемијској структури 6-п-пропил-2-тиоурацил. Испитивањем односа хемијске структуре и антитиреоидне активности 6-алкил деривата тиоурацила уочено је да се оптимална активност постиже синтезом 6-пропилтиоурацила. Пропилтиоурацил делује краће од метимазола и слабији је инхибитор тиреоидне пероксидазе.



Антитиреоидни лекови

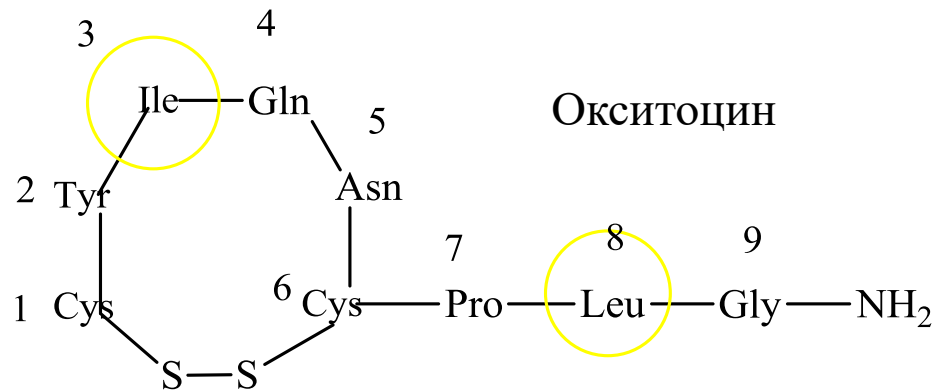
- Радиоактивни изотоп јода ^{131}I нашао је примену у лечењу бенигних и малигних обољења штитне жлезде
- Јодиди смањују ослобађање тиреоидних хормона и највећу примену су нашли у преоперативној припреми за тиреоидектомију
- Тиреоцити преузимају јодиде помоћу натријум-јодид симпортера. Међутим и други анјони као што су перхлорати, пертехнетати и тиоцијанати имају афинитет за ову пумпу, при чему је афинитет перхлората и пертехнетата много већи него афинитет јодида

Хормони задњег режња хипофизе

- **Хормони задњег режња хипофизе** су окситоцин и вазопресин (антидиуретски хормон, АДХ) и они се луче под контролом хипоталамуса путем нервних влакана
- Синтетишу се у облику прекурсора који садржи хормон везан за транспортни протеин неурофизин, а током аксонског транспорта у задњи режањ хипофизе прекурсор подлеже разградњи и хормон се одваја од неурофизина

Хормони задњег режња хипофизе

- Окситоцин се састоји од 9 аминокиселина, при чему су цистеински остаци у положајима 1 и 6 повезани дисулфидним мостом
- Синтетски облик окситоцина је Д- окситоцин и нашао је примену у стимулацији контракције утеруса и лактације

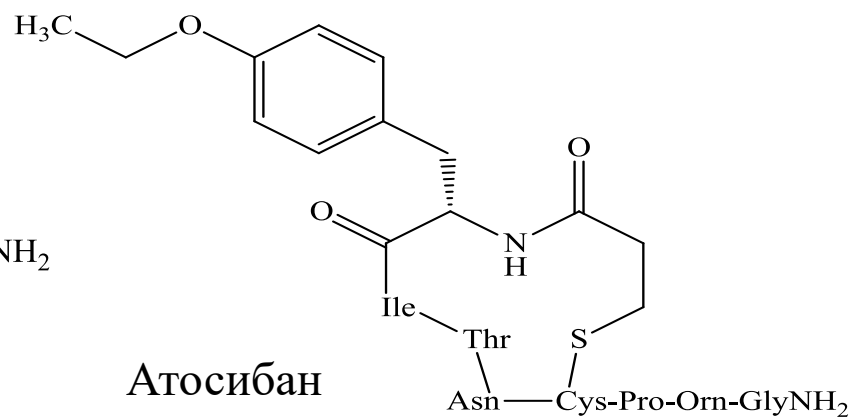
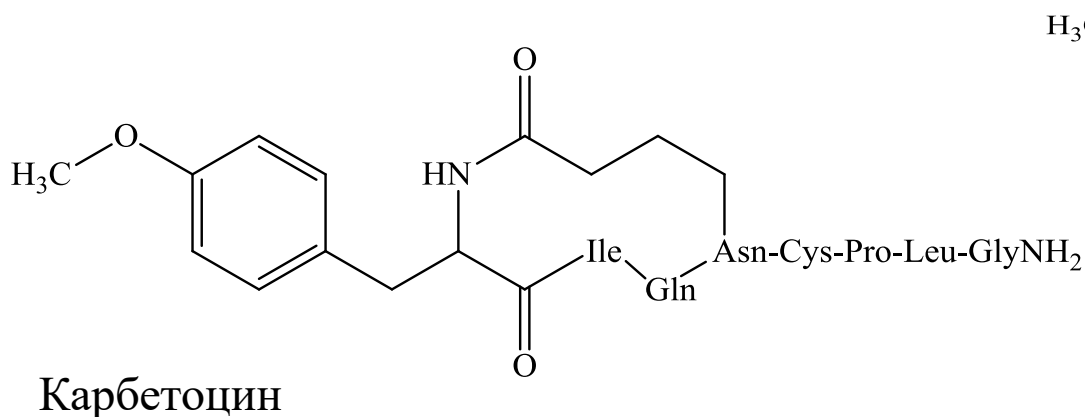


У положају 3 код окситоцина је изолеуцин, док се код вазопресина налази фенилалнин.

У положају 8 код окситоцина је леуцин, док се код вазопресина у овом положају налази аргинин.

Хормони задњег режња хипофизе

- **Карбетоцин** и **атосибан** су синтетски аналози окситоцина.
- Карбетоцин користи се за стимулацију контракција утеруса, контролу постпарталног крварења и као галактогог
- Атосибан инхибира деловање окситоцина и вазопресина и користи се спречавање превременог порођаја

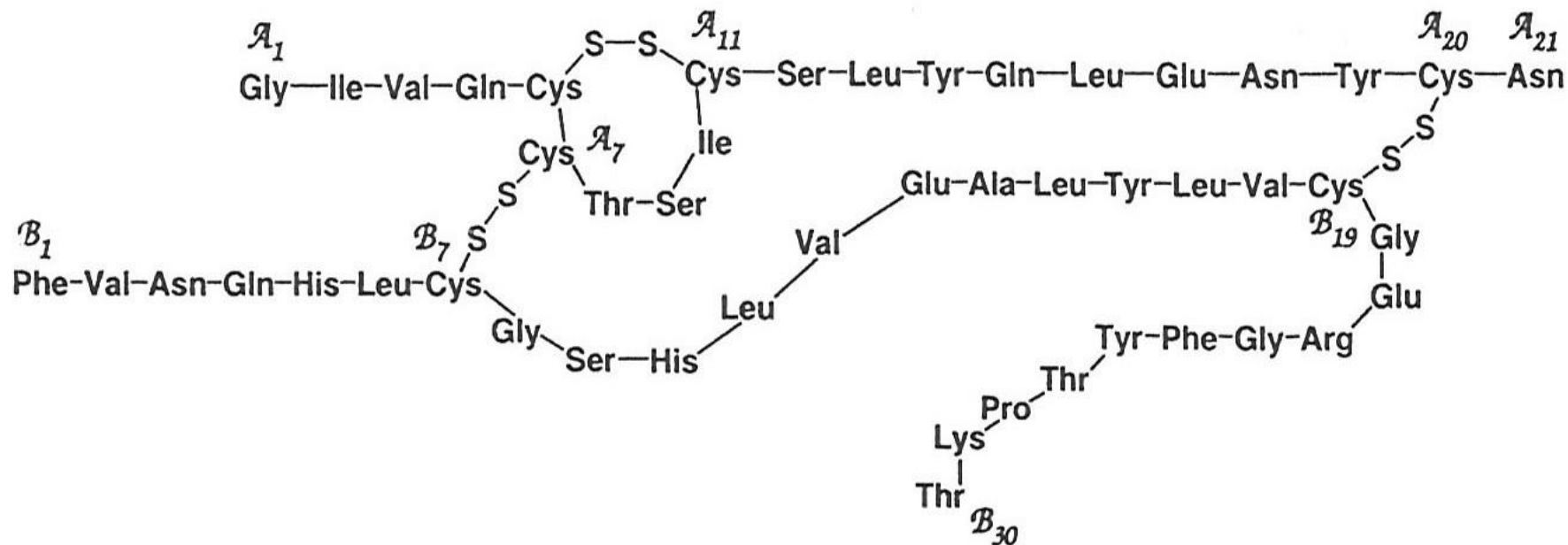


Липокортини (енкефалини и ендорфини)

- Енкефалини и ендорфини су ендогени лиганди опиоидних рецептора у централном нервном систему
- Две најпознатије форме енкефалина пронађене у нервним завршецима у ЦНС-у и хипофизи су: метионин-енкефалин (метенкефалин) и леуцин-енкефалин (леуенкефалин)
- Секвенца аминокиселина метенкефалина је Tyr-Gly-Gly-Phe-Met, а леуенкефалина је Tyr - Gly - Gly - Phe – Leu
- Метенкефалин испољава морфину сличну активност.

Хормони панкреаса

- Лангерхансова острвца панкреаса садрже неколико типова ћелија одговорних за синтезу хормона.
- Најбројније су β ћелије панкреаса у којима се врши синтеза **инсулина**
- Структуру инсулина чини 51 аминокиселина, а молекул се састоји из два полипептидна ланца А и Б повезана дисулфидним везама. Један дисулфидни мост је између остатака А7 и Б7, а други између остатака А20 и Б19. Две аминокиселине цистеина које се налазе у ланцу А у положајима А6 и А11 граде трећи дисулфидни мост
- Свињски инсулин је најсличнији хуманом инсулину, и разликују се само у једној аминокиселини. У положају Б30 инсулин хуманог порекла садржи треонин, а свињског аланин.



Примарна структура хуманог инсулина

Хормони панкреаса

- У препаратима на тржишту у којима је заступљен у концентрацији око 600 μM инсулин је присутан у облику димера, али у присуству јона цинка и у неутралној средини гради хексамер
- Цинк стабилизује препарат инсулина. Уколико се поред стабилности жели постићи и дуже деловање препарата врши се преципитација инсулина у присуству цинка и протамина и настаје протаминцинк инсулин. Он почиње да делује након 4-6 h и дужина деловања је 36 h
- NPH (неутрални протамински Хагедорн, изофан инсулин) инсулин који представља кристални комплекс инсулина са протеином и цинком почиње да делује након 3-4 h после субкутане апликације и делује током 18-28 h

Хормони панкреаса

- На собној температури и при рН вредности 2-3 може доћи до деамидизације аспарагина А 21 и нарушавања стабилности препарата инсулина
- Вероватноћа јављања ове реакције је смањена када се инсулин чува у фрижидеру
- Продукти деградације препарата инсулина на неутралној рН вредности могу узроковати појаву алергијских реакција
- Додатком албумина у препарат инсулина спречава се његова адсорпција на површини амбалаже
- На крају инсулин се разграђује се у јетри тако што долази до хидролизе дисулфидних мостова.

Хормони панкреаса

- Синтеза **глукагона** врши се у α ћелијама панкреаса
- Примарна структура глукагона садржи 29 аминокиселина
- Овај хормон учествује у конверзији гликогена у глюкозу у јетри и доводи до повећања нивоа глюкозе у крви
- Испољава деловање супротно инсулину и индикуван је у стањима тешке хипогликемије.

1

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg

29

Thr-Asn-Met-Leu-Trp-Gln-Val-Phe-Asp-Gln-Ala-Arg

Гастроинтестинални хормони

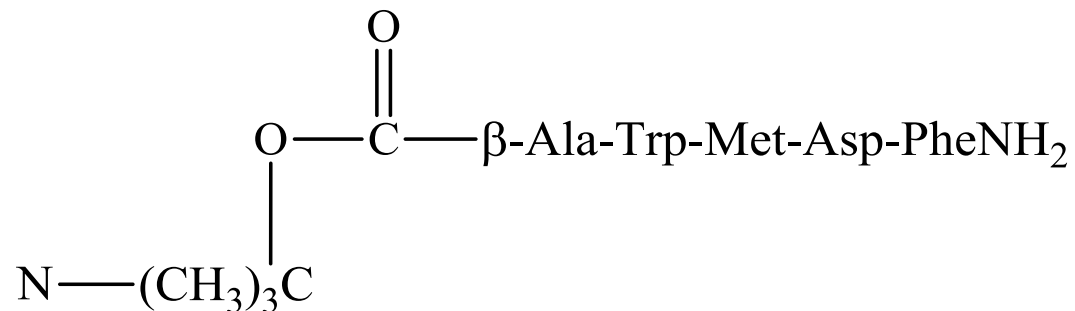
- *Гастрин* је хормон пептидне структуре који се синтетише у G ћелијама као прекурсор прогастрин
- Јавља се у две активне форме, мали (G-17) и велики (G-34) гастрин
- Анализом структуре и активности гастрина уочено је да је за његово биолошко дејство одговоран C-терминални тетрапептид – Trp-Met-Asp-PheNH₂.



Вагусна стимулација и унос хране, нарочито богате пептидима, стимулишу ослобађање гастрина. С друге стране соматостатин и пад рН вредности желуца испод 3 инхибирају ослобађање гастрина.

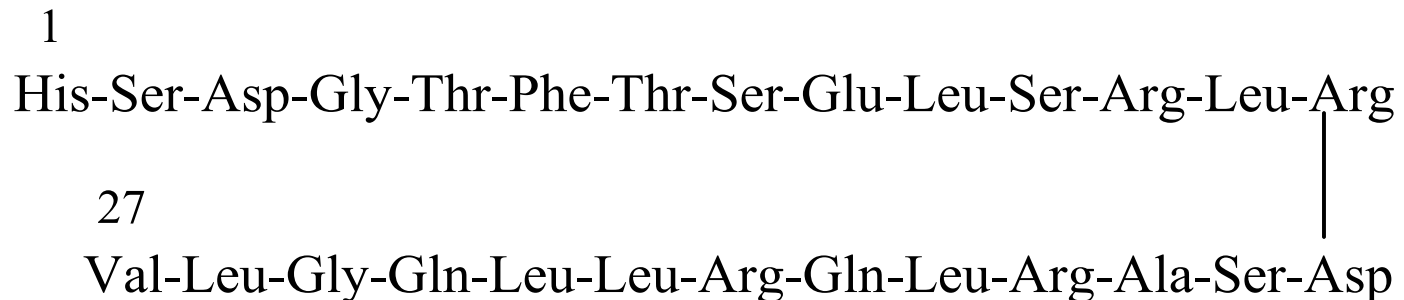
Гастроинтестинални хормони

- *Пентагастрин* је синтетски пентапептид који испољава исте ефекте као гастрин, односно доводе до стимулације секреције желудачне киселине и пепсина
- Користи се за у дијагностици приликом испитивања функције желудачне секреције



Гастроинтестинални хормони

- Секретин је полипептидни хормон сачињен од 27 аминокиселина
- У одговору на присуство киселог желудачног садржаја С ћелије дуоденума секретују секретин који онда стимулише егзогени панкреас да секретује сок богат бикарбонатима



Гастроинтестинални хормони

- *Мотилин* је пептид који се састоји од 22 аминокиселинска остатка и секретују га М ћелије дуоденума и јејунума
- Главна биолошка активност мотилина је у регулисању гастроинтестиналног мотилитета. Висок ниво овог хормона између obroка поспешује пражњење желуца
- Алкална рН вредност у дуоденуму стимулише ослобађање мотилина, док је при киселој рН вредности инхибирана гастрична моторна активност

1

Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg

22

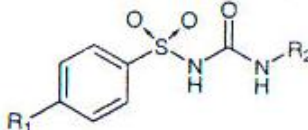
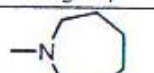


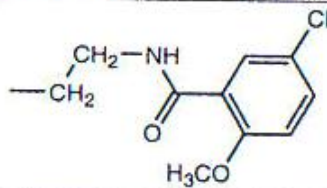

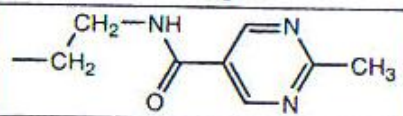

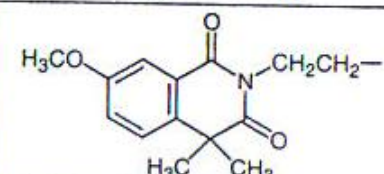

HO-Gln-Gly-Lys-Asn-Arg-Glu-Lys-Glu-Gln-Met

Орални антихипергликемици

Деривати сулфонилуреје

- Користе се у терапији инсулин-независног дијабетеса
- Стимулишу ослобађање инсулина
- У интеракцији са рецепторима на β -ћелијама панкреаса блокирају АТР-сензитивне калијумове канале, то доводи до отварања волтажно зависних калцијумових канала и уласка калцијума у ћелије, што стимулише биосинтезу инсулина
- Код ових лекова постоји директна корелација између афинитета везивања за наведене рецепторе и антихипергликемијског ефекта

Орални антихипергликемици

		
Naziv	R ₁	R ₂
<i>Tolbutamid</i>	-CH ₃	-C ₄ H ₉
<i>Hlorpropamid</i>	-Cl	-C ₃ H ₇
<i>Tolazamid</i>	-CH ₃	
<i>Gliklazid</i>	-CH ₃	
<i>Acetoheksamid</i>	-COCH ₃	
Noviji derivati sulfoniluree		
<i>Gliburid</i>		
<i>Glipizid</i>		
<i>Glikvidon</i>		

Орални антихипергликемици

- Да би неки дериват сулфониуреје испољио хипогликемијски ефекат неопходно је да N' азот урее буде супституисан волуминознијим супституентом.
- Показано је да су N' -метил и N' -етил аналози неактивни, док арил групе доводе до веће токсичности једињења
- Стога се као супституенти користе алкил или циклоалкил групе од 3C- до 6C-атома
- R1 група утиче на дужину деловања лека

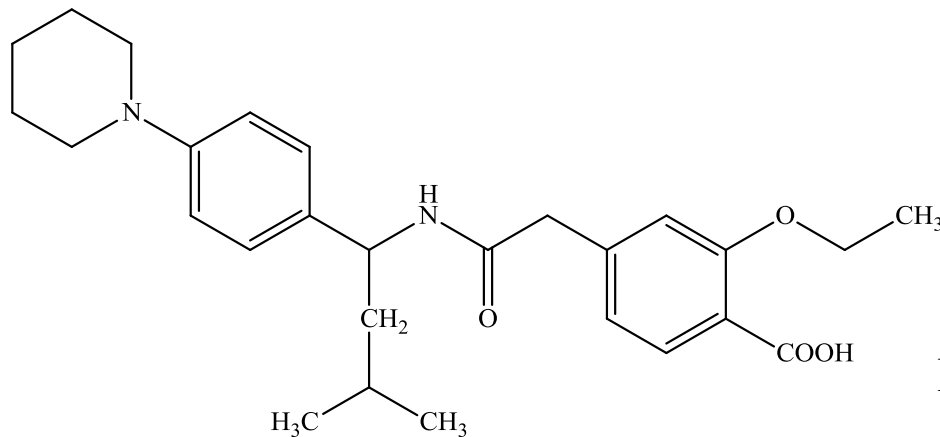
Орални антихипергликемици

- Деривати сулфонилуреје се разлику у стопи апсорпције, дужини деловања, режиму дозирања, путу елиминације и месту везивања за рецептор у β ћелијама панкреаса
- За већину деривата карактеристична је екскреција преко бубрега, док се гликлазид и гликвидон излучују преко жучи што је значајно у лечењу пацијената са оштећењеном бубрежном функцијом
- Предност глимепирида над осталим лековима из ове групе се огледа у јако брзом почетку и дуготрајном деловању.

Орални антихипергликемици

Метаглиниди (глиниди)

- У метаглиниде се убрајају меглитинид и његови деривати репаглинид и натеглинид. Репаглинид је дериват фенилацетамида, а натеглинид дериват Д-фенилаланина
- Доводе до повећања секреције инсулина користећи сличан механизам као деривати сулфонилуреје, с тим што имају бржи почетак деловања и краћи полу-живот
- Стога омогућавају бољу контролу пост-прандијалне хипергликемије и смањују ризик од одложене хипогликемије

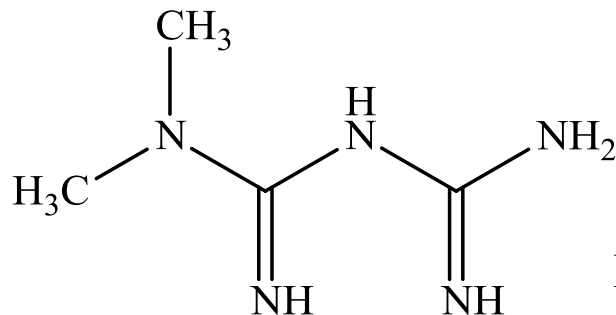


Репаглинид

Орални антихипергликемици

Деривати бигванидина

- У деривате бигванидина убрајају се **метформин** и **фенформин**, међутим једино се метформин користи у клиничкој пракси
- Он поспешује периферно преузимање глукозе, смањује хепатичку глуконеогенезу и инхибира интестиналну ресорпцију глукозе
- Међутим нежељени ефекти ове групе лекова су појава лактатне ацидозе, која је учесталија код примене фенформина па се он зато више и не користи
- Метформин се користи у облику соли хидрохлориди, р-хлорфеноксиацетата или памоата

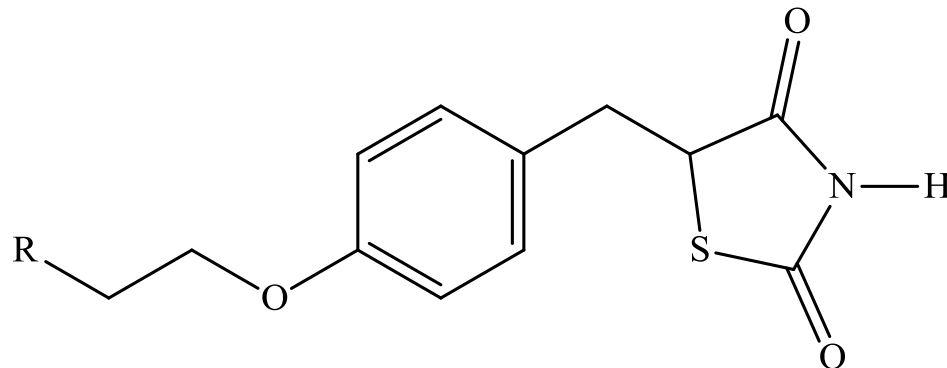


Метформин

Орални антихипергликемици

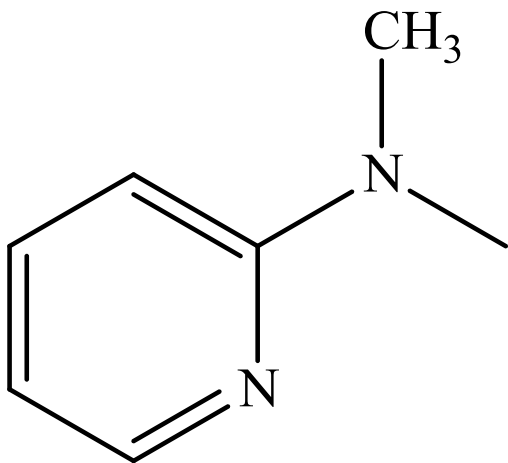
Деривати тиазолидиндиона (глитазони)

- У ову групу лекова убрајају се розиглитазон и пиоглитазон. Ефекат испољавају везивањем за PPAR γ рецептор (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ) у адипоцитима
- Доводе до повећања осетљивости ткива на инсулин смањења висцеларног, а повећања периферног масног ткива. Општа формула глитазона, деривата 2,4-тиазолидиндиона је:

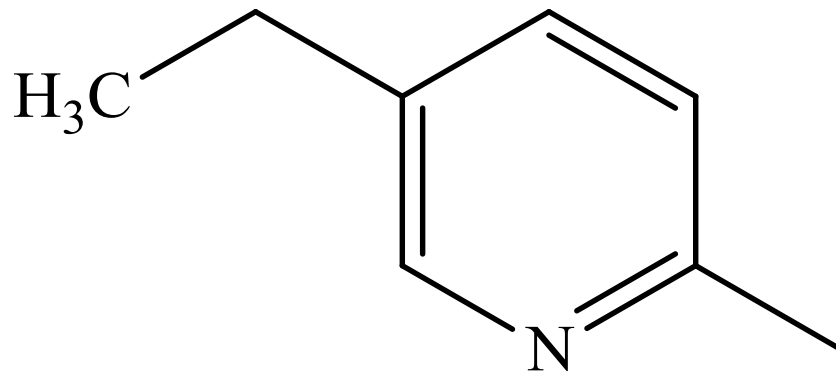


Орални антихипергликемици

- Розиглитазон и пиоглитазон се разликују у структури супституента у положају C5 2,4-тиазолидиндиона
- Ови лекови се не користе у клиничкој пракси због тога што доводе до срчане инсуфицијенције.



Розиглитазон



Пиоглитазон

Инхибитори α глюкозидазе

- Представник ове групе је **акарбоза**
- Блокадом α глюкозидаза, тј. сукразе и малтазе отежана је разградња сахарозе и малтозе до моносахарида и самим тим смањена апсорпција глюкозе
- Синтетисани су и други хидрофилни инхибитори α глюкозидазе као што су воглибоза и миглитол

Вештачки заслађивачи

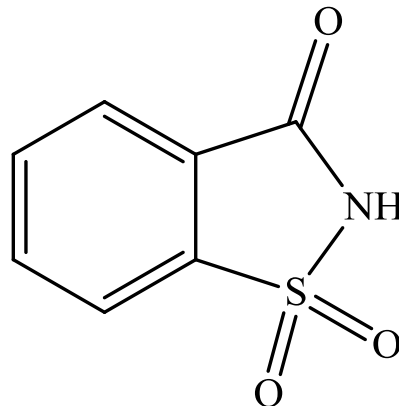
- Вештачки заслађивачи су супстанце које имају заслађујућа својства и неколико пута су слађе од обичног шећера, па коришћене у малим количинама могу да замене велике количине шећера
- Пошто немају енергетску вредност нашли су примену у контроли телесне тежине и дијабетеса

Вештачки заслађивачи

- Испитивања су открила да је за слadak укус неопходно да супстанца у структури има: бар 2 групе са електронегативна супституентима, на једном од супституената мора бити активан водоников атом који има протогене особине, мора бити заступљена коса конфигурација sp^3 хибридизованих С-атома на којима су везани и активни електронегативни супституенти

Вештачки заслађивачи

- **Сахарин** је откривен 1878. године и по структури представља имид *o*-сулфобензоеве киселине. Нема природне аналоге и на производу се означава као адитив Е954. Синтеза сахарина се одвија оксидацијом *o*-толуенсулфонамида са разним агенсима попут K перманганата, хромне киселине, електрохемијски до одговарајуће карбоксилне киселине. У циљу добијања слатког укуса спроводи се дехидратација орто изомера. Други начин је дијазотизација метил антранилата и онда третман дијазонијум соли са сумпор диоксидом и хлором да се добије сулфонил хлорид који онда реагујући са амонијаком формира сахарин. Због ограничене растворљивости у води најчешће се користи у облику натријумових и калијумових соли које су око 300 пута слађе од сахарозе.



Вештачки заслађивачи

- *ЦиклаMAT* је откривен 1937. године и представља со циклохексилсулфаминске киселине
- Сматра се да је око 30 пута слађи од сахарозе. Означава се као адитив E952
- Добро се раствара у води за разлику од сахарина, али је растворљивост повећана када се примени у облику натријумових и калцијумових соли
- Показано је да се појачано дејство постиже када се користи у смеси са сахарином у масеном односу 1:4.

Вештачки заслађивачи

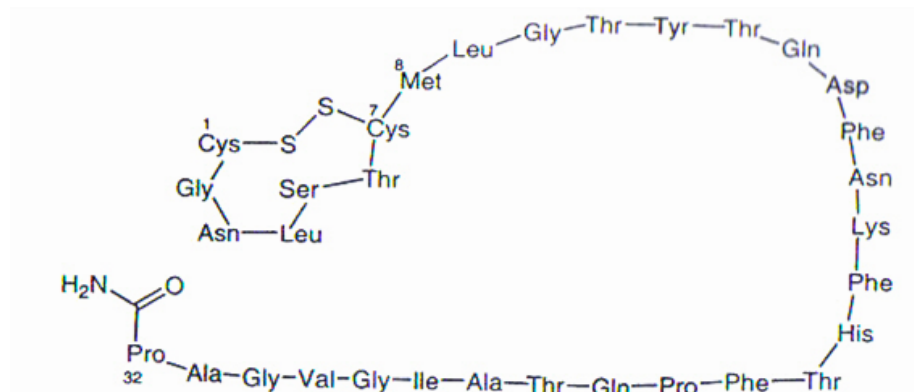
- **Аспартам** је откривен 1965. године и по структури је L-аспартил- L-фенилаланин метил естар, односно метил естар дипептида који садржи аспартну киселину и фенилаланин
- Сматра се да је око 180-200 пута слађи од шећера. За разлику од цикламата и сахарина, аспартам се у организму разлаже и стога има енергетску вредност која је занемарљива
- Термолабилан је јер садржи аминокиселине у структури и уколико би се изложио високим температурама дошло би до губитка слаткоће
- На производу се означава као E951.

Хормони у хомеостази калцијума

- *Калцитонин* је хормон који се састоји од 32 аминокиселине и секретују га С ћелије тиреоидне жлезде
- Скок серумске концентрације калцијума индукује секрецију калцитонина који штити организам од развоја хиперкалцијемије
- Такође његову синтезу стимулише и гастрин
- Калцитонин инхибира активност остеокласта и ресорпцију кости
- Користи се у терапији остеопорозе, хиперкалцијемије код малигних болести и Пагетове болести костију

Хормони у хомеостази калцијума

- Структура калцитонина рибљег, свињског и хуманог порекла је различита, али оно што је заједничко је постојање дисулфидног моста између цистеина у положајима 1 и 7 и С терминални крај је амидна група пролина
- Показано је да је калцитонин рибљег порекла доста потентнији од калцитонина сисара
- Најчешће се користи калцитонин лососа који има 50 пута већу активност од хуманог калцитонина и дуже биолошко полувреме елиминације
- Препарат калцитонина доводи до стимулације ослобађања ендогених опиоида и зато испољава и аналгетско дејство које је 30-50 пута јаче од морфина.



Хормони у хомеостази калцијума

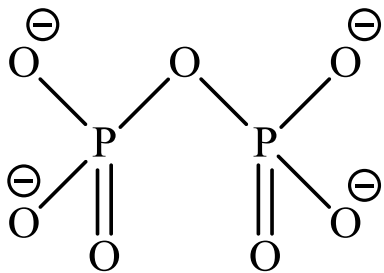
- *Паратиреоидни хормон (паратхормон, РТН)* је полипептид који се састоји од 84 аминокиселине и секретује га паратиреоидна жлезда
- Има улогу у одржавању серумске концентрације калцијума и фосфата. Синтетише се као препрохормон који се састоји из 115 аминокиселина и који подлеже ензимској разградњи доводећи до настанка прохормона
- Прохормони тзв. интактни хормон је биолошки активан, садржи 84 аминокиселине и складишти се у ћелијама паратиреоидне жлезде. Секретује се у одговору на хипокалцијемију
- Биолошки активни регион хуманог паратхормона је првих 34 аминокиселина на аминотерминусу ланца и њиховом интеракцијом са рецептором паратхормон остварује своје дејство
- Користи се у терапији хипокалцијемије и стимулише синтезу витамина Д.

Лекови у терапији остеопорозе

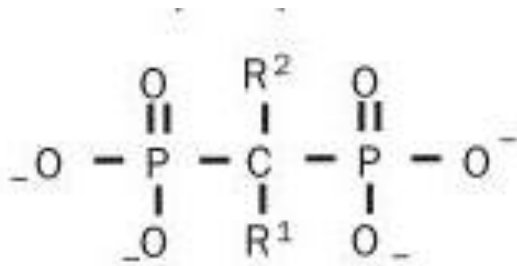
- Циљеви лечења остеопорозе су повећање коштане масе и снаге и превенција фрактура што се постиже инхибицијом ресорпције костију или подстицањем стварања костију
- У терапији остеопорозе користе се препарати калцијума и витамина Д, бисфосфонати, аналози естрогена, селективни модулатори естрогених рецептора и калцитонин

Лекови у терапији остеопорозе

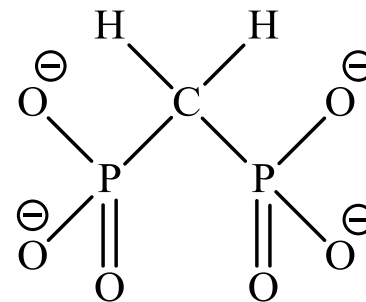
- *Бисфосфонати* су хемијски стабилни деривати пирофосфата, једињења које садржи 2 фосфатне групе повезане естерификацијом
- Када се кисеоник из пирофосфата замени угљеником добија се структура бисфосфоната
- Остварују своје дејство везивањем за кристале хидроксиапатита у костима. На тај начин инхибирају калцификацију и ресорпцију костију
- У ову групу лекова убрајају се: алендронат, клодронат, етидронат, ибандронат, памидронат, риседронат, тилудронат, золендронат и цимадронат.



Пирофосфатни анјон

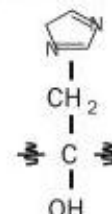
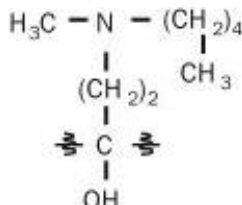
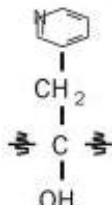
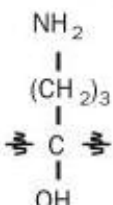
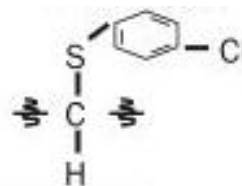
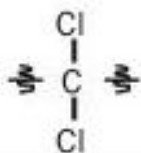
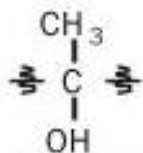


Формула бисфосфоната



Бисфосфонатни анјон

Хидроксилна група у R1 положају одговорна је за висок афинитет везивања лека за хидроксиапатит. Међутим супституент у положају R2 је најзначајнији за активност лекова из ове групе. У прву генерацију бисфосфоната убрајају се етидронат, клодронат и тилудронат, а у другу и трећу генерације алендронат, риседронат, ибандронат, памидронат и золендронат.



Лекови у терапији остеопорозе

- Испитивањем односа структуре и дејства лекова уочено је да се оптимална активност бисфосфоната постиже супституцијом аминопропил групом у R2 положају (алендронат), док супституција етиламино (памидронат) и пентиламино (неридронат) групом смањује активност
- До повећања активности бисфосфоната доводи алкиловање амино групе присутно у структури ибандроната и увођење хетероцикличног прстена што је присутно у структури риседроната и золендроната
- Терапијска активност риседроната је 2000, золендроната 10 000, алендроната 500, а памидроната 100 пута већа у односу на активност етидроната.

Лекови у терапији остеопорозе

- *Селективни модулатори естрогених рецептора* делују као парцијални агонисти естрогених рецептора у костима, а као антагонисти рецептора у дојакама и утерусу
- У ове лекове убрајају се **ралоксифен** (бензотиофенски дериват) и **тамоксифен**

Лекови у терапији остеопорозе

- **Ралоксифен** је дериват бензотиофена који у комбинацији с надокнадом калцијума оралним путем у великој мери спречава губитак коштаног ткива
- Не сме да се уноси заједно са холестирамином због смањене апсорпције, нити са лековима који се јако везују за протеине плазме (дiazепам, ибупрофен, индометацин, напроксен)