

Cukrzyca typu 2 – epidemiologia i farmakoterapia

Type 2 diabetes – epidemiology and pharmacotherapy

SŁAWOMIR GRYCEL^{1/}, AGNIESZKA BŁACHNIO-ZABIELSKA^{2/}

^{1/} Samed Specjalistyczny Ośrodek Medyczny w Łomży

^{2/} Zakład Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Cukrzyca, to przewlekła choroba metaboliczna objawiająca się hiperglikemią, która jest efektem upośledzonego wydzielania insuliny, bądź nieprawidłowego jej działania. Najczęściej występującą formą tej choroby jest cukrzyca typu 2 (T2D), której podstawą jest insulinooporność. Cukrzyca typu 2 stanowi ok. 90% wszystkich przypadków cukrzycy i zapadalność na tę chorobę stale wzrasta. W odróżnieniu od cukrzycy typu 1 w terapii, której bezwzględnie stosowana jest insulina, w leczeniu T2D istnieją również inne możliwości terapeutyczne. Lekiem pierwszego wyboru w terapii T2D jest Metformina, która w głównej mierze hamuje glukoneogenezę wątrobową oraz pochodne sulfonilomocznika, które wzmagają wydzielanie insuliny. Innymi lekami są glinidy, których działanie zbliżone jest do działania pochodnych sulfonilomocznika oraz glitazony, które są agonistami receptorów PPAR. Kolejną grupę leków stanowią inhibitory enzymu komórek rąbka szczołeczkowego jelita – α -glukozydazy, stąd działanie tej grupy leków wpływa na zmniejszenie wchłaniania węglowodanów z przewodu pokarmowego. Następną grupą leków stosowanych w terapii T2D są leki inkretynowe, które są analogami peptydu GLP-1 i działają poprzez receptor GLP-1. Swe działanie opierają na zwiększeniu wydzielania insuliny oraz hamowaniu wydzielania glukagonu. Stosunkowo nową grupą leków są flozyny, które są inhibitorami sodowo-glukozowego transportera glukozy 2, prowadząc do zmniejszenia resorpcji zwrotnej glukozy w nerkach zmniejszając jej stężenie we krwi. W terapii T2D stosuje się również insulinę w sytuacji, gdy są przeciwwskazania do stosowania ww. leków bądź ich działanie jest niewystarczające do normowania glikemii.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, Metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina, insulinooporność

Diabetes is a chronic metabolic disorder manifested by hyperglycaemia, which is the result of impaired insulin secretion or its improper action. The most common form of this disease is type 2 diabetes (T2D), which is based on insulin resistance. Type 2 diabetes accounts for approx. 90% of all cases of diabetes, and the incidence of T2D is constantly increasing. In contrast to type 1 diabetes, where insulin is needed, there are other therapeutic options for T2D treatment. The first choice in T2D treatment is Metformin, which mainly inhibits hepatic gluconeogenesis, and sulfonilurea, which enhances insulin secretion. Other drugs are glinides, whose action is similar to sulfonilurea derivatives. The next group of medications are glitazones, which are agonists of the PPAR receptors. Another group of drugs are inhibitors of the intestinal brush-edge enzyme – α -glucosidase which is responsible for the hydrolysis of complex carbohydrates, hence the action of this group of drugs is based on reducing the absorption of carbohydrates from the gastrointestinal tract. The next group of drugs used in the treatment of T2D are incretin drugs, which are analogues of the GLP-1 peptide and act via the GLP-1 receptor. Their action is based on increasing insulin secretion and inhibiting the secretion of glucagon. Flosins are a relatively new group of drugs which are inhibitors of sodium-glucose glucose transporter 2, leading to a reduction in the resorption of glucose in the kidneys, and hence decreases its concentration in the blood. In the treatment of T2D, insulin is also used when there are contraindications for the use of the above-mentioned drugs, or their effect is insufficient to regulate glycaemia.

Key words: type 2 diabetes, Metformin, sulfonilureas, insulin, insulin resistance

© *Probl Hig Epidemiol* 2019, 100(2): 75-81

www.phie.pl

Nadesłano: 27.03.2019

Zakwalifikowano do druku: 11.05.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Agnieszka Błachnio-Zabielska
Zakład Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Mickiewicza 2c, 15-089 Białystok
tel. 85 686 52 26, e-mail: agnieszka.blachnio@umb.edu.pl

Cukrzycą nazywamy grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią, która wynika z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzycę możemy podzielić na: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, inne specyficzne rodzaje cukrzycy oraz cukrzycę ciążową [1]. Najczęściej występującymi formami cukrzycy jest cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2.

Szacuje się, że na cukrzycę choruje ponad 422 mln osób na całym świecie, z czego ok. 25-30% to osoby, u których choroba jeszcze nie została zdiagnozowana.

Każdego roku na świecie z powodu cukrzycy umiera ok. 1,6 mln osób [2]. Według danych GUS w Polsce na cukrzycę cierpi ponad 2 mln osób, co stanowi ok. 8% populacji dorosłych, z czego 20% osób nie jest tego świadoma. Wśród osób po 70 r.ż. ok. 20% choruje na cukrzycę. Cukrzyca typu 2 stanowi ponad 80-90% wszystkich przypadków cukrzycy [3, 4].

Podstawą cukrzycy typu 2 jest insulinooporność, czyli stan zmniejszonej wrażliwości tkanek, głównie mięśni szkieletowych, wątroby i tkanki tłuszczowej na działanie insuliny [5]. Stan ten najczęściej związany

jest z otyłością, czyli nadmierną ilością tkanki tłuszczowej w organizmie [6]. Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie w obrębie brzusznej, na co składa się podskórna tkanka tłuszczowa i trzewna tkanka tłuszczowa, związany jest z występowaniem szeregu zaburzeń metabolicznych, w tym chorób układu krążenia, insulinooporności i cukrzycy typu 2 [6, 7]. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z kolei z uszkodzeniem bądź zaburzeniem czynności różnych narządów, zwłaszcza narządu wzroku, nerek, serca i naczyń krwionośnych [8]. O ile terapia cukrzycy typu 1 zawsze wiąże się z egzogennym przyjmowaniem insuliny, o tyle w cukrzycy typu 2 istnieją również inne możliwości terapeutyczne. Choroba ta wymaga kompleksowego leczenia, na które składa się postępowanie niefarmakologiczne, takie jak zmiana nawyków żywieniowych i intensyfikacja aktywności fizycznej [9, 10], a także postępowanie farmakologiczne, polegające na odpowiednim doborze leków [11]. Najważniejszym parametrem oceny skuteczności prowadzonej terapii cukrzycy jest kontrola glikemii.

Obecnie na rynku istnieje wiele preparatów obniżających stężenie glukozy we krwi. Najczęściej stosowanym lekiem jest jednak Metformina, ze względu na działanie antyhiperglikemiczne, niepowodujące przyrostu masy ciała, niskie ryzyko hipoglikemii, duży profil bezpieczeństwa, korzystne działanie plejotropowe oraz niską jej cenę. Jest ona podstawowym lekiem w terapii cukrzycy typu 2. Oprócz Metforminy, w terapii cukrzycy typu 2 stosuje się pochodne sulfonylomocznika, glinidy, inhibitory kotransportera 2 glukozy (SGLT-2), leki inkretynowe, inhibitory α -glukozydaz, glitazony i insulinę.

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnej wiedzy na temat leków przeciwcukrzycowych stosowanych w terapii cukrzycy typu 2.

Pochodne biguanidowe

Biguanidy, to grupa związków wykazujących działanie antyhiperglikemiczne, dzięki czemu znalazły one zastosowanie w farmakoterapii cukrzycy typu 2. Obecnie jedynym stosowanym lekiem z tej grupy jest Metformina. Jest ona doustnym lekiem stosowanym od ponad 60 lat w terapii cukrzycy typu 2. Częsteczkę leku stanowi 1,1-dimetylobiguanid. Jego poprzednikiem była galegina, alkaloid otrzymywany na początku XIX w. z ekstraktu roślinnego – rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*) [12]. Historia farmakologicznego wykorzystania tej rośliny sięga średniowiecza, kiedy najprawdopodobniej po raz pierwszy, zastosowano rutwicę lekarską w celu zmniejszenia objawów cukrzycy (wielomocz). W XVII w. Culpeper w pracy *The English Physitian or an astrologo-physical discourse on the vulgarherbs of this nation*, opisał rutwicę jako lek przeciwcukrzycowy [13]. Jednakże po odkryciu

insuliny w 1921 r. przez Bantinga, Besta, Collipa i Macleoda oraz zastosowaniu jej w 1922 r. u chorego na cukrzycę, zainteresowanie doustnymi metodami leczenia cukrzycy spadło [12]. Dopiero po II wojnie światowej rozpoczęto badania nad doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W połowie lat 50. XX w. francuski lekarz Jean Sterne w swoich pracach przedstawił przeciwcukrzycowe działanie dimetylobiguanidu (Metforminy). Od 1960 r. znalazła ona zastosowanie w leczeniu cukrzycy [12]. Inne pochodne biguanidu (buformina i fenformina) również były stosowane w leczeniu cukrzycy, jednak ze względu na duże ryzyko kwasicy mleczanowej zostały wycofane z receptariusza w wielu krajach [12]. W USA dopiero w 1995 r. Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) na podstawie badań de Fronzo i wsp. oraz Stumvoll i wsp. wydała zgodę na ponowną rejestrację leku [13].

Metformina w ok. 90% dawki wchłoniętej jest wydalana z moczem w przeciągu 12 godzin [14]. Badania wykazały, że ten lek jest aktywnie transportowany do hepatocytów przez OCT1 (*organic cation transporter 1*) oraz do komórek nabłonka kanalików nerkowych przez OCT2 [15]. Natomiast sekrecją Metforminy z tych komórek do żółci i moczu umożliwia białko MATE1 (*multidrug and toxin extrusion 1 protein*) [16]. Metformina swoje działanie insulino-wrażliwiające realizuje głównie poprzez hamowanie glukoneogenezy wątrobowej [17, 18], lecz dokładny mechanizm tego działania wciąż pozostaje nieznany. Oprócz tego stwierdzono, że Metformina usprawnia proces β -oksydacji poprzez aktywację kinazy AMP (AMPK), która hamuje aktywności karboksylazy acetylo-CoA (*ACC-acetyl CoA carboxylase*) i w ten sposób hamuje powstawanie malonylo-CoA, który jest inhibitorem palmitylotransferazy karnitynowej 1 (*carnitine palmitoyltransferase 1* – CPT-1), ważnego enzymu uczestniczącego w transporcie kwasów tłuszczowych do mitochondrium [19]. Ponadto, aktywacja AMPK stymuluje wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe [20] oraz indukuje ekspresję transporterów glukozy i wpływa na zwiększenie transportu glukozy poprzez wzrost zależnej od insuliny translokacji transporterów GLUT4 i GLUT1 do błony komórkowej adipocytów [21]. Oprócz tego, Metformina poprawia płynność i elastyczność błony komórkowej, która jest znacznie zmniejszona u pacjentów chorujących na cukrzycę, usprawniając w ten sposób metabolizm komórek [21]. Metformina znajduje również zastosowanie w prewencji cukrzycy. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) zaleca włączenie do terapii, oprócz diety cukrzycowej, Metforminy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym [22]. U chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo w badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP)

stosujących preparaty Metforminy ryzyko rozwoju cukrzycy było mniejsze w odniesieniu do populacji ogólnej o 58% podczas 32 miesięcy obserwacji. Po 10 latach obserwacji stwierdzono, że pacjenci leczeni Metforminą mieli zmniejszoną masę ciała, podczas gdy u pacjentów leczonych niefarmakologicznie stwierdzono jej przyrost.

Coraz więcej danych wskazuje na plejotropowe działanie Metforminy. Po publikacji wyników badania UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) stwierdzono, że Metformina wykazuje działanie kardioprotekcyjne i hamuje rozwój powikłań o charakterze makroangiopatii [23]. Istnieje wiele publikacji w których udowodniono, że Metformina ma również działanie przeciwnowotworowe. Evans i wsp. jako jedni z pierwszych zasugerowali zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych Metforminą [24]. Obecnie prowadzonych jest wiele badań prospektywnych u chorych z chorobą nowotworową, które mają na celu określenie wpływu stosowania Metforminy na przebieg chorób nowotworowych. Metformina często stosowana jest u kobiet z zespołem policystycznych jajników (*Polycystic Ovary Syndrome* – PCOS). Cheang i wsp. wykazali, że terapia Metforminą u pacjentek z PCOS powoduje zmniejszenie masy ciała, ciśnienia rozkurczowego krwi, stężenia cholesterolu oraz trójglicerydów [25, 26]. U kobiet stosujących preparaty Metforminy w PCOS obserwowano również obniżenie stężenia androstendionu i testosteronu [27, 28]. Pojawiały się również publikacje wskazujące, że Metformina łagodzi postęp choroby Huntingtona i choroby Alzheimera [29]. Na dzień dzisiejszy Metformina jest najczęściej stosowanym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Metformina, poprzez swoje działanie antyhiperglikemiczne zmniejsza u chorych na cukrzycę typu 2, stężenie glukozy na czczo o 25-30%, a odsetek HbA1c o ok. 1%. Zgodnie z zaleceniami PTD leczenie Metforminą należy inicjować od rozpoznania cukrzycy i kontynuować na każdym etapie leczenia, również w trakcie intensywnej insulinoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do podawania tego leku. Opublikowane wyniki wielu badań potwierdziły jej skuteczne działanie antyhiperglikemiczne, działanie zmniejszające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, wysoki profil bezpieczeństwa związany z niskim ryzykiem hipoglikemii, spadek ciężaru ciała, korzystny wpływ na profil lipidowy, ciśnienie tętnicze krwi i poprawę funkcji śródbłonna naczyń. Dużym atutem tego leku jest niski miesięczny koszt terapii, który w zależności od dobowej dawki preparatu wynosi od 3 do 5 zł na miesiąc. Prawdopodobnie w niedługim czasie preparaty Metforminy znajdą zastosowanie w onkologii i neurologii.

Pochodne sulfonylomocznika

Pochodne sulfonylomocznika są najdłużej stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi. Podobnie, jak preparaty Metforminy są obecnie najczęściej stosowanymi lekami doustnymi w terapii cukrzycy typu 2. Historia leków sięga lat 40. XX w., kiedy we Francji podczas poszukiwania leku na dur plamisty Marcel Janbon zaobserwował ciężkie hipoglikemie u zwierząt, którym podawano pochodną sulfonylomocznika – sulfamidotiodiazol [30].

Pierwszą pochodną sulfonylomocznika zastosowaną do leczenia cukrzycy u ludzi był Tolbutamid, który pojawił się na rynku farmaceutycznym w Niemczech w 1956 r. Leki te mają silne działanie hipoglikemizujące, zwiększają wydzielanie insuliny na skutek działania na ATP-zależny kanał potasowy (KATP) w błonie komórkowej komórek β trzustki [31]. Istnieją sugestie, że pochodne sulfonylomocznika uwrażliwiają komórki β trzustki na stężenie glukozy, poprawiają insulinowrażliwość tkanek obwodowych, zmniejszają wątrobowy klirens insuliny i hamują wydzielanie glukagonu. Preparaty te są metabolizowane głównie w wątrobie i nerkach. Proces wydalania odbywa się z zółcią i z moczem, jedynie glikwidon wydalany jest drogą pozanerkową.

W Polsce stosowane są pochodne sulfonylomocznika nowych generacji: glimepiryd, gliklazyd, glipizyd. Glikwidon ze względu na to, że nie jest metabolizowany w nerkach często jest stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którzy nie wyrażają zgody na włączenie do terapii insuliny [32].

Leki tej grupy zgodnie z zaleceniami PTD są lekami II rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2. W przypadku nietolerancji Metforminy, u niektórych pacjentów stosowane są w monoterapii. Uważa się je za leki z wyboru w cukrzycy MODY 3 oraz w przetwartej cukrzycy noworodkowej związanej z mutacjami w podjednostce Kir6.2 KATP [32]. Popularność pochodnych sulfonylomocznika wiąże się z dobrą tolerancją tych leków, wysoką redukcją odsetka HbA1c, niskim kosztem terapii i długoletnim doświadczeniem w stosowaniu preparatów tej klasy. Ich wadami jest przyrost masy ciała i duże ryzyko hipoglikemii, zaś zaletą niski miesięczny koszt terapii, który wynosi od 5 do 10 zł.

Glinidy

Glinidy stanowią stosunkowo nową klasę leków hipoglikemicznych, których mechanizm działania jest podobny do pochodnych sulfonylomocznika. Stymulują one komórki β trzustki do wydzielania insuliny poprzez łączenie się z podjednostką SUR1 KATP [33]. Glinidy działają szybko i krótko, w związku z tym powinny być podawane przed każdym posiłkiem i zalecane są w początkowym okresie trwania cukrzycy

typu 2, kiedy stwierdza się głównie hiperglikemie poposiłkowe [33]. W Polsce ze względu na wysoką cenę 30 dniowa terapia wynosi od 50 do 100 zł, leki te są wyjątkowo rzadko stosowane.

Glitazony

Kolejną grupą leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 są glitazony. W Polsce jedynym dostępnym lekiem z tej grupy jest Pioglitazon. Na rynku farmaceutycznym w innych krajach obecny jest także Rosiglitazon. Glitazony zmniejszają insulinooporność działając selektywnie i na receptory jądrowe, aktywowane przez proliferatory peroksyzomów (PPAR), których największa ilość znajduje się w komórkach tkanki tłuszczowej [34]. Związki te poprawiają również funkcję komórek β oraz wykazują właściwości przeciwzapalne (zwiększona synteza adiponektyny pod wpływem agonistów PPAR). Ponadto glitazony wykazują niskie ryzyko hipoglikemii [35]. W Polsce Pioglitazon ze względu na brak refundacji (miesięczne przyjmowanie tego preparatu kosztuje ok. 50 zł) i przeciwwskazanie do stosowania, jakim jest niewydolność serca, niezależnie od jej stadium, przyjmowany jest przez niewielką grupę pacjentów.

Inhibitory α -glukozydazy

Inhibitory α -glukozydazy, do których należy akarboza stanowią następną grupę leków przeciwhiperglikemicznych. Akarboza jest odwracalnym inhibitorem enzymu α -glukozydazy zlokalizowanym w rąbku szczoteczkowym enterocytów. Enzym ten odpowiedzialny jest za rozkład węglowodanów złożonych do monosacharydów. Prowadzi to do zmniejszenia wchłaniania węglowodanów z przewodu pokarmowego, a co za tym idzie do redukcji glikemii poposiłkowych [36]. W badaniu STOP-NIDDM (*Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) stwierdzono, że leczenie akarbozą w dawce 300 mg/dobę w przeciągu 3 lat zmniejszyło ryzyko przejścia nieprawidłowej tolerancji glukozy (*Impaired Glucose Tolerance* – IGT) w cukrzycę o 25%. Ze względu na działania niepożądane: wzdęcia, bóle brzucha, luźne stolce, szczególnie nasilone u pacjentów nieprzestrzegających diety cukrzycowej, lek ten jest rzadko stosowany. W większości przypadków stosowany jest jako trzeci lek doustny w połączeniu z Metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na wprowadzenie terapii insuliną [36]. Chorzy często „akceptują” ten lek ze względu na niski koszt terapii wynoszący w zależności od dawki od 5 do 10 zł na miesiąc.

Leki inkretynowe

Jedną z najnowszych grup leków przeciwcukrzycowych są leki oddziałujące na oś inkretynową. Efekt

inkretynowy po raz pierwszy został opisany w latach 60. XX w. Sprowadza się on do tego, że wydzielanie insuliny jest większe po podaniu takiej samej ilości glukozy doustnie niż dożylnie. Działanie to powodują hormony wydzielane przez przewód pokarmowy, które nazwano inkretynami. Pierwszym wyizolowanym hormonem był zależny od glukozy peptyd insulintropowy GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*) wydzielany przez komórki K w jelicie cienkim. Kolejnym był glukagonopodobny peptyd typu 1 GLP-1 (*glucakogon-like peptide*) produkowany przez komórki L w jelicie krętym [37, 38]. Uważa się, że w cukrzycy typu 2 efekt inkretynowy jest upośledzony poprzez osłabienie wydzielania GLP-1, co prowadzi do spadku wydzielania insuliny, natomiast stężenie GIP jest prawidłowe. Pozwoliło to na wprowadzenie do leczenia cukrzycy typu 2 dwóch leków: stymulujących receptor GLP-1 (agoniści GLP-1) oraz inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) zwiększających stężenie endogennego GLP-1 [37]. Spośród agonistów receptora GLP-1 w terapii cukrzycy znalazły zastosowanie dwa preparaty: Eksenatyd i Liraglutyd. Oba są podawane w postaci iniekcji podskórnych z reguły raz na dobę bądź w formie przedłużonej (Exenatide LAR) podawany 1 raz w tygodniu. Następstwem aktywacji receptora dla GLP-1 w organizmie jest zależna od glukozy stymulacja komórek β trzustki i w związku z tym zwiększenie wydzielania insuliny, hamowanie produkcji glukagonu, zwiększenie masy komórek β trzustki i hamowanie ich apoptozy, spowolnienie opróżniania żołądka i redukcja masy ciała [39]. W Polsce z powodu bardzo wysokiej ceny – 300-600 zł miesięczna terapia oraz formy podawania, analogi GLP-1 stosowane są u niewielkiej grupy pacjentów.

Drugą grupą leków działających na układ inkretynowy stosowaną w terapii cukrzycy typu 2 są gliptyny – inhibitory DPP-4. Są to niskocząsteczkowe związki podawane w formie doustnej [37] [38]. Leki te hamują enzym peptydazę dipeptydylową 4, która odpowiedzialna jest za rozkład GLP-1, przez co sprawiają, że stężenie tego hormonu jest większe i dłużej utrzymuje się na wysokim poziomie. Gliptyny mają podobne działanie jak analogi GLP-1, jednak ich działanie jest nieco słabsze niż analogów GLP-1. W Polsce dostępne są następujące preparaty: Wildagliptyna (Galvus), Saksagliptyna (Onglyza), Sitagliptyna (Januvia, Ristaben), Liragliptyna (Trajenta). Na uwagę zasługuje Trajenta, która ze względu na to, że jest wydalana z żółcią nie wymaga redukcji dawki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Warto też wspomnieć, że efekt inkretynowy maleje wraz z czasem trwania cukrzycy. Leki tej grupy stosowane są w naszym kraju u zwiększającej się grupy pacjentów ze względu na coraz przystępniejszą cenę (ok. 50-100 zł/miesiąc) pomimo braku refundacji.

Inhibitory sodowo-glukozowego transportera glukozy 2

Najnowszą grupą leków doustnych zarejestrowaną w leczeniu cukrzycy typu 2 są inhibitory sodowo-glukozowego transportera glukozy 2 (*sodium-glucose cotransporter 2* – SGLT2). Pierwszym dopuszczonym do sprzedaży (w 2012 r.) w Europie lekiem z tej grupy była Dapagliflozyna. W USA lek ten został dopuszczony do sprzedaży w 2013 r. Inhibitory sodowo-glukozowego transportera glukozy 2 potocznie nazywane flozynami są odwracalnymi, silnymi, selektywnymi i konkurencyjnymi inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 [40]. Preparaty te poprawiają kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 zmniejszając wchłanianie zwrotne glukozy przez nerkę. Ilość glukozy usuniętej przez nerki poprzez hamowanie transportera SGLT2 zależy od stężenia glukozy we krwi i od wielkości filtracji kłębuszkowej. Przeciętne dobowe wydalanie glukozy w moczu sięga od 60 do 100 g na dobę, co przekłada się na utratę 240-400 kcal dziennie. Prowadzi to do obniżenia stężenia glukozy oraz zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej. Glukozuria stwierdzana podczas leczenia flozynami wiąże się z łagodną diurezą osmotyczną i natriurezą, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego [41]. Mechanizm działania flozyn nie zależy od czynności komórek β trzustki, co powoduje niskie ryzyko hipoglikemii. W 2015 r. opublikowano wyniki badania EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*) wskazujące na 14% redukcję ryzyka złożonego pierwotnego punktu końcowego, na który składał się zawał mięśnia sercowego, udar mózgu niezakończony śmiercią i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Główny drugorzędowy złożony punkt końcowy badania obejmował pierwszorzędowe wyniki oraz hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Kolejne punkty końcowe wykazały obniżenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych o 38%, śmiertelności całkowitej o 32% i hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 35% [42, 43]. Przeprowadzone zostały również badania określające wpływ flozyn na powikłania cukrzycy, w tym na makroangiopatię.

Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań można prognozować, że leki tej grupy mają szansę stać się lekami pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2, zastępując tym samym Metforminę. Cena tych preparatów, pomimo braku refundacji sukcesywnie maleje i obecnie wynosi od 100 do 150 zł/miesiąc.

Insulina

Insulina jest najdłużej stosowanym i najskuteczniejszym lekiem w leczeniu cukrzycy. Po raz pierwszy u ludzi zastosowano ją w 1922 r. [44]. Leczenie insu-

liną wiąże się z koniecznością wstrzyknięć podskórnych. W 1985 r. wprowadzono na rynek pierwszy wstrzykiwacz, który wyparł z użytku stosowane wcześniej powszechnie strzykawki. Insulina jest skuteczna na każdym etapie choroby. Zapewnia normalizację glikemii, gdy nieskuteczne i niewystarczające są inne sposoby leczenia. W Polsce stosuje się wyłącznie biosyntetyczne insuliny ludzkie oraz analogi insuliny. Analogi insuliny, to białka o budowie niewiele różniącej się od budowy ludzkich insulin. Nadal w naszym kraju najwięcej stosuje się insulin ludzkich ze względu na cenę – koszt opakowania to ok. 5 zł, w przypadku analogu ponad 40 zł. Zainteresowanie naukowców budzą inne drogi, poza podskórną, podania w warunkach ambulatoryjnych insuliny: wziewna, donosowa i doustna.

Podsumowanie

Otyłość i powikłania z niej wynikające są powodem znacznego wzrostu śmiertelności w krajach rozwiniętych. Jednym z poważniejszych zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości jest insulinooporność i cukrzyca typu 2. Nieprawidłowo leczona cukrzyca prowadzi do szybszego rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy takich, jak: cukrzycowa choroba oczu, neuropatia cukrzycowa, cukrzycowa choroba nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego czy zespół stopy cukrzycowej. Istnieje więc konieczność poszukiwania nowych środków farmakologicznych, które skutecznie mogłyby regulować gospodarkę węglowodanową. Obecnie mamy szereg preparatów, które stosowane są w terapii cukrzycy typu 2. Najczęściej przyjmowanym przez chorych na świecie lekiem przeciwhiperglykemicznym jest Metformina. Popularność preparat ten zawdzięcza długiej obecności na rynku, ogólnej dostępności, niskiej cenie, skutecznej redukcji glikemii na czczo i popołudniowych, korzystnemu wpływowi na profil lipidowy oraz układ sercowo-naczyniowy, obniżaniu masy ciała i działaniu przeciwnowotworowemu.

Najnowszymi grupami leków przeciw cukrzycowych są flozyny oraz leki inkretynowe. Szczegółne zainteresowanie badaczy skupione jest na flozynach ze względu na fakt, że oprócz działania antyhiperglykemicznego, wykazują również działanie kardioprotekcyjne. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów otyłych, cierpiących również na choroby układu krążenia. Pojawiają się zdania ekspertów, iż w niedługim czasie inhibitory sodowo-glukozowego transportera glukozy 2 znajdą zastosowanie w kardiologii.

Mimo, że na rynku farmaceutycznym obecna jest znaczna grupa leków wykorzystywanych w terapii cukrzycy typu 2, to wciąż istnieje duża potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych leków, które mogłyby być stosowane w farmakoterapii cukrzycy.

Przy wyborze terapii, oprócz skuteczności leku oraz jego korzystnego działania plejotropowego, ważny jest również czynnik ekonomiczny. Wielu pacjentów nie stać na nowe 'inteligentne' leki. Osoby mniej zamożne decydują się na terapię tańszymi, refundowanymi lekami. Należy podkreślić, że jeżeli pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych w większości przypadków uzyskuje bardzo dobre efekty leczenia stosując refundowane preparaty przeciwcukrzycowe. Można przypuszczać, że jeszcze przez wiele lat naj-

częściej stosowanym lekiem przeciwcukrzycowym będzie Metformina.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, grant nr N/ST/ZB/18/001/1204.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Skupień J, Małecki MT. Rozbudowywanie podziału cukrzycy – nowe podtypy i możliwości lecznicze. *Diabetol Prakt* 2007, 8(1): 1-12.
- Global Report on Diabetes. WHO, Geneva 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=CA71DD88DD3BCD03914024D6E3928E75?sequence=1 (10.01.2019).
- GUS. Infografika – Światowy Dzień Walki z Cukrzycą (14 listopada). https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5866/46/3/1/cukrzyca_2018-01.jpg (10.01.2019).
- Kalbarczyk WP (red). Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa 2018. http://www.rpp.gov.pl/raport_cukrzyca_18.pdf?fbclid=IwAR0rpovLbOW8GBHw634u8CL6GNiXFDUoPvoMTnTeSbf-eDzNA1M4gCXgZi8 (10.04.2019).
- Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg* 2003, 58(6): 335-341.
- Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017, 23(7): 804-814.
- Kopiczko A, Bogucka A. Dystrybucja tkanki tłuszczowej oraz rozkład wskaźnika względnej masy ciała u młodych kobiet o zróżnicowanym poziomie aktywności fizycznej. *Probl Hig Epidemiol* 2018, 99(1): 64-68.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 2017, 3 (suppl. A).
- Gibała M, Jankowski G. Wpływ stylu życia na zapobieganie oraz przebieg cukrzycy. *Piel Zdr Publ* 2016, 6(1): 63-67.
- Mironiuk K. Znaczenie indeksu i ładunku glikemicznego w diecie w profilaktyce i leczeniu wybranych chorób. *Probl Hig Epidemiol* 2018, 99(3): 197-204.
- Czech A, Jagielińska-Kalinowska E, Tatoń J. Racjonalne zasady farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Przew Lek* 2003, 6(4): 78-99.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017, 60(9): 1566-1576.
- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int* 2004, 21(3): 115-117.
- Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica* 1994, 24(1): 49-57.
- Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, et al. Reduced function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes* 2009, 58(6): 1434-1439.
- Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, et al. A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102(50): 17923-17928.
- Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014, 510(7506): 542-546.
- Perriello G, Misericordia P, Volpi E, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994, 43(7): 920-928.
- Bruce CR, Brolin C, Turner N, et al. Overexpression of carnitine palmitoyltransferase I in skeletal muscle in vivo increases fatty acid oxidation and reduces triacylglycerol esterification. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292(4): E1231-E1237.
- Polianskyte-Prause Z, Tolvanen TA, Lindfors S, et al. Metformin increases glucose uptake and acts renoprotectively by reducing SHIP2 activity. *FASEB J* 2019, 33(2): 2858-2869.
- Matthaei S, Reibold JP, Hamann A, et al. In vivo metformin treatment ameliorates insulin resistance: evidence for potentiation of insulin-induced translocation and increased functional activity of glucose transporters in obese (fa/fa) Zucker rat adipocytes. *Endocrinology* 1993, 133(1): 304-311.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 2018, 4(1): 1-92.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998, 352(9131): 854-865.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005, 330(7503): 1304-1305.
- Al-Nozha O, Habib F, Mojaddidi M, El-Bab MF. Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* 2013, 20(2): 131-137.
- Cheang KI, Huszar JM, Best AM, et al. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2009, 6(2): 110-119.
- Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(8): 4593-4598.

28. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, et al. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004, 82(2): 421-429.
29. Ma TC, Buescher JL, Oatis B, et al. Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurosci Lett* 2007, 411(2): 98-103.
30. Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med* 1942, 441: 21-22.
31. Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H. The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel. *Circ Res* 2008, 102(2): 164-176.
32. Szymborska-Kajanek A, Wróbel M, Rokicka D, Strojek K. Cukrzycowa choroba nerek jako problem wyboru doustnego leczenia przeciwhiperlikemicznego. *Diabetol Prakt* 2011, 12(4): 121-127.
33. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofold H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998, 47(3): 345-351.
34. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998, 47(4): 507-514.
35. Modzelewska A, Szelachowska M, Zonenberg A, Kinalska I. Tiazolidinediony a insulinooporność. *Diabetol Prakt* 2002, 3(4): 219-225.
36. Puls W. Diabetes mellitus and Glucobay. The therapeutic potential of a new pharmacological principle. Bayer, Germany 1991.
37. Różańska P, Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Czy leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 1. *Diabetol Klin* 2015, 4(4): 147-151.
38. Wróbel M, Szymborska-Kajanek A, Rokicka D i wsp. Bezpieczeństwo doustnych leków inkretynowych. *Diabetol Klin* 2014, 3(1): 31-37.
39. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30(6): 1487-1493.
40. Bays H. Sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors: targeting the kidney to improve glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013, 4(2): 195-220.
41. McMurray J. EMPA-REG – the “diuretic hypothesis”. *J Diabetes Complications* 2016; 30(1): 3-4.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373(22): 2117-2128.
43. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPAREG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016, 37(19): 1526-1534.
44. Bliss M. Chwały wystarczy dla wszystkich. Historia odkrycia insuliny. PTBPC, Łódź 2003.