

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczkowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne w Gliwicach

# Leczenie cukrzycy typu 2 – co nowego? Insuliny analogowe i co jeszcze?

## Treatment of type 2 diabetes – what's new? Analogue insulins, and what else?

### Streszczenie

Jeszcze do lat 90. możliwości farmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 ograniczały się do trzech leków: insuliny, metforminy oraz pochodnych sulfonilomocznika. Obecnie mamy do dyspozycji wiele nowoczesnych leków, które znacznie ułatwiają dobre metaboliczne wyrównanie cukrzycy typu 2. Mechanizm rozwoju tego typu cukrzycy jest złożony. Wiele czynników prowadzi do rozwoju insulinooporności, która jest podstawowym zaburzeniem prowadzącym do rozwoju cukrzycy typu 2. Stąd też w leczeniu jej podjęte muszą być działania prowadzące do zmniejszenia insulinooporności. To pozwala na ochronę funkcji komórek  $\beta$ . W pierwszej kolejności konieczne jest zastosowanie leczenia dietetycznego oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Jeśli to nie daje wystarczającej normalizacji glikemii konieczna jest farmakoterapia. Wśród nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych na szczególną uwagę zasługują leki inkretynowe, a wśród nich analogi GLP-1 i inhibitory DPP-4 oraz inhibitory SGLT2. Leki te mogą być stosowane samodzielnie pojedynczo lub w kombinacji z innymi lekami, w tym z insuliną. Wdrażając insulinoterapię u chorych na cukrzycę typu 2, należy bardzo starannie rozważyć wskazania – ocena funkcji komórek  $\beta$ , a także przeciwwskazania – ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Przy wskazaniach do insulinoterapii najczęściej obecnie stosowane są insuliny analogowe.

### Abstract

Until the 1990s, the pharmacological treatment of type 2 diabetes was limited to three drugs: insulin, metformin, and sulfonylurea. We now have many modern drugs that greatly facilitate good metabolic alignment of type 2 diabetes. The mechanism of the development of this type of diabetes is complex. Many factors lead to the development of insulin resistance, which is a major disorder leading to the development of type 2 diabetes. Hence, treatment for type 2 diabetes must be undertaken to reduce insulin resistance. This allows the protection of  $\beta$ -cell functions. First of all, it is necessary to use dietary treatment and to increase physical activity. If this does not give sufficient glycaemic control then pharmacotherapy is required. Among modern antidiabetic drugs, incretin drugs are particularly noteworthy, including GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and SGLT2-inhibitors. These medicines can be used alone or in combination with other medicines, including insulin. Implementation of insulin therapy in patients with type 2 diabetes should include careful consideration of indications – evaluation of  $\beta$ -cell function, as well as contraindications – the risk of hypoglycaemia and weight gain. For indications for insulin therapy, analogue insulin is most commonly used today.

### Słowa kluczowe

cukrzyca typu 2, analogi GLP-1, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2

### Wstęp

W patogenezie cukrzycy typu 2 istotną rolę odgrywają uwarunkowania genetyczne i czynniki środowiskowe. Bardzo ważnym czynnikiem prowadzącym do klinicznego ujawnienia się cukrzycy jest insulinooporność. Z kolei bardzo ważnym czynnikiem warunkującym insulinooporność jest otyłość brzuszna. Mamy wówczas do czynienia z tzw. zespołem metabolicznym. Tkanka tłuszczowa produkuje cały szereg substancji endokrynnych i paraendokrynnych, które powodują oporność tkanek na działanie insuliny endogennej. Komórki tłuszczowe gromadzą się nie tylko w tkance podskórnej i trzewnej, lecz także w różnych narządach, głównie w wątrobie, mięśniach szkieletowych, trzustce, naczyniach krwionośnych, sercu, nerkach, zmieniają ich metabolizm, a tym samym zaburzają prawidłowe ich funkcjonowanie. Zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2 to dbanie o utrzymanie odpowiedniej masy ciała przez właściwą dietę i regularną aktywność fizyczną. Regularny wysiłek fizyczny zmniejsza insulinooporność.

Jeżeli jednak dojdzie do ujawnienia się cukrzycy, konieczne jest leczenie. Podstawową zasadą w leczeniu cukrzycy typu 2 jest zmiana stylu życia, to znaczy wprowadzenie bardzo ściśle określonej, niskokalorycznej diety oraz maksymalne zwiększenie aktywności fizycznej, z uwzględnieniem ewentualnych przeciwwskazań lekarskich. Jeśli te działania okażą się niewystarczające, konieczna jest farmakoterapia [1].

Kryteria ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej to:  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  (53 mmol/mol); osiąga się je przy średnim stężeniu glukozy w osoczu wynoszącym  $\sim 8,3\text{--}8,9$  mmol/l (150–160 mg/dl); należy dążyć do utrzymania glikemii na czczo i przed posiłkami  $< 7,2$  mmol/l (130 mg/dl), a glikemii poposiłkowej  $< 10$  mmol/l (180 mg/dl) – dotyczy wszystkich chorych, poza grupami chorych, do których odnoszą się kryteria szczegółowe [2].

Na przestrzeni kilkudziesięciu lat w leczeniu cukrzycy stosowana była stosunkowo wąska grupa leków. W farmakoterapii cukrzycy typu 2 do niedawna jeszcze stosowane były preparaty należące do 5 grup leków: biguanidy, pochodne sulfonilomocznika, glinidy, tiazolidinediony i inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy. Obecnie wprowadzane są nowe grupy, w tym leki

### Key words

type 1 diabetes, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors

inkretynowe, a także inhibitory SGLT2, tzw. flozyny. Mechanizm ich działania jest zróżnicowany.

### Biguanidy

Grupą leków o najdłuższej historii są pochodne biguanidów. Historia stosowania tej grupy leków była dość burzliwa. Są informacje, że leki z tej grupy stosowane były już w średniowieczu w terapii cukrzycy. Współczesna udokumentowana historia tej grupy leków rozpoczęła się jeszcze przed odkryciem insuliny, opisano wówczas hipoglikemizujące działanie guanidyny. Rozpoczęta w latach 20. ubiegłego wieku próba zastosowania diguanidyn w leczeniu cukrzycy zakończyła się niepowodzeniem z uwagi na stwierdzenie toksycznego działania. W latach 50. wprowadzono do leczenia cukrzycy inne pochodne, tzn. biguanidy, które stosowane są do dzisiaj, chociaż i ta historia nie była pozbawiona wahań, ponieważ w latach 70. i 80. znacznie ograniczone zostało stosowanie tych preparatów. Objawy uboczne sprawiły, że na długo zaniechano stosowania tych leków. Ponowna rejestracja nastąpiła po opublikowaniu przez DeFronzo i Goldmana w 1995 r. wyników badań.

Od tej pory metformina, która jest pochodną biguanidów, weszła ponownie oficjalnie do kanonu leków stosowanych w cukrzycy typu 2. Pomimo tych zawirowań w wielu krajach, w tym także w Polsce, metformina stosowana była stale, chociaż w niewielkim zakresie [3, 4].

Wiele badań wskazuje, że metformina odgrywa znaczącą rolę w profilaktyce rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z otyłością brzuszną. Uważana jest za lek o działaniu plejotropowym, w praktyce klinicznej wykorzystywana jest przede wszystkim jako lek zmniejszający insulinooporność. Zwiększa obwodowe zużycie glukozy, a także hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie. Wpływa na gospodarkę lipidową, hamując lipogenezę i pobudzając lipolizę w komórkach tłuszczowych. Korzystnie wpływa na procesy krzepnięcia i fibrynolizy.

Coraz więcej jest jednak doniesień o innych jej działaniach, w tym o jej ochronnym wpływie na komórki  $\beta$ . Przydatność stosowania metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 nie budzi obecnie żadnych wątpliwości, a przeciwwskazania do jej stosowania w związku z obecnością powikłań uległy radykalnie-

mu ograniczeniu. Jest ona lekiem coraz częściej stosowanym także u młodocianych chorych w bardzo wielu postaciach zaburzeń homeostazy glukozy [5]. Wiele uwagi ostatnio poświęca się również działaniu metforminy w profilaktyce rozwoju cukrzycy typu 2 [6, 7]. Trwają dyskusje na temat zalecanej dawki, a także pory jej podawania. Przyjmuje się, że skuteczna dawka to 2550 mg na dobę, ale niektórzy autorzy proponują dawkę 2000 mg na dobę. Dyskusja dotyczy także tego, czy lek powinien być podawany w dawkach podzielonych czy też w dawce jednorazowej przed snem [8]. Obecnie metformina uważana jest za lek pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 [9].

### Pochodne sulfonilomocznika

Leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika zostały wprowadzone do terapii cukrzycy typu 2 w 1956 r. Lekiem pierwszej generacji był tolbutamid. Następnie wprowadzane były preparaty drugiej i trzeciej generacji. Różnią się one między sobą budową i siłą działania hipoglikemizującego [10].

Mechanizmy działania tych leków polegają na działaniu stymulującym sekrecję insuliny przez komórki  $\beta$ , ale także zwiększaniu dostępności insuliny do wątroby i tkanek obwodowych. W wątrobie pochodne sulfonilomocznika zwiększają glikolizę i zmniejszają glukoneogenezę, zmniejszają również utlenianie kwasów tłuszczowych. Potęgują działanie insuliny, zwiększają syntezę glikogenu i wątrobową lipogenezę. W mięśniach szkieletowych zwiększają transport glukozy do mięśni oraz syntezę glikogenu, potęgują także wpływ insuliny na transport glukozy. Wpływają również na funkcję adipocytów. Ważnym działaniem tej grupy leków jest też zmniejszanie insulinooporności tkanek obwodowych.

Efektom działania tej grupy leków jest obniżanie glikemii. Wśród efektów niepożądanych obserwowanych w praktyce klinicznej należą stany hipoglikemiczne oraz przyrost masy ciała.

### Pochodne tiazolidynodionu, tzw. glitazony

Działanie pochodnych tiazolidynodionu, tzw. glitazonów, jest związane z aktywacją receptorów PPAR $\gamma$ . Skutkiem ich działania jest poprawa insulino-wrażliwości wątroby, mięśni i tkanki tłuszczowej, co wpływa korzystnie na metabolizm glukozy i lipidów. Podejmowane też były próby stosowania tej grupy leków w celu zahamowania rozwoju cukrzycy typu 2, co wiązano z poprawą insulino-wrażliwości

[11]. Obserwacje takie poczyniono także u młodocianych pacjentów [12].

Ostatnio ukazało się doniesienie autorów amerykańskich, którzy stwierdzili istotne różnice w zahamowaniu rozwoju cukrzycy po zastosowaniu terapii pioglitazonem w porównaniu z grupą pacjentów, u których stosowano placebo [13]. Autorzy zwracają uwagę na obniżenie się wskaźnika podatności (wydzielanie insuliny/insulinooporność) po odstawieniu leku, co może prognozować rozwój cukrzycy w przyszłości.

Niedawno pojawiły się również doniesienia o korzystnym wpływie terapii łączonej przy zastosowaniu pioglitazonu i empagliflozyny, tzn. inhibitora SGLT2, w profilaktyce powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 [14].

Z kolei polscy autorzy donoszą o korzystnych wynikach zastosowania pioglitazonu u przewlekłe niewyrównanego pacjenta z cukrzycą typu 2 i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [15]. Ciągłe jeszcze trwają dyskusje nad zestawieniem korzyści wynikających ze stosowania tych leków w porównaniu z ewentualnymi powikłaniami, dlatego leki te są stosowane w Polsce stosunkowo rzadko.

### Akarboza

Akarboza to lek z grupy inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy. Mechanizm działania inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy polega na blokowaniu enzymu  $\alpha$ -glukozydazy, spowalnianiu wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego i obniżaniu stężenia glukozy we krwi, głównie poposiłkowego [16]. W przeciwieństwie do leków stymulujących sekrecję insuliny inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy nie zwiększają ryzyka hipoglikemii. Akarboza zmniejsza stężenie cholesterolu oraz triglicerydów, a także przeciwdziała gromadzeniu się tłuszczów w narządach. Bardzo ważną cechą inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy jest zmniejszanie glikemii poposiłkowej, co w świetle danych wskazujących na aterogenne działanie tego zjawiska przemawia za przydatnością tej grupy leków w profilaktyce powikłań przewlekłych cukrzycy [17–19].

Przedstawiono wiele badań dotyczących przydatności stosowania akarbozy w poprawie wyrównania cukrzycy [20–23]. Ukazało się również wiele doniesień na temat korzyści zastosowania akarbozy w stanach zaburzeń homeostazy glukozy, klasyfikowanych zarówno jako nieprawidłowa tolerancja na czczo (*impaired fasting blood glucose* – IFG), jak i nieprawidłowa tolerancja glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) [24–27].

## Leki inkretynowe

Inkretyny należą do grupy hormonów jelitowych i są wytwarzane w komórkach K albo L przewodu pokarmowego w odpowiedzi na bodźce pokarmowe [28, 29].

Z tej grupy leków w terapii cukrzycy stosowane są obecnie analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) [30–35]. Glukagonopodobny peptyd 1 należy do najaktywniejszych hormonów inkretynowych. Wykazuje zdolność stymulacji sekrecji insuliny i hamowania wydzielania glukagonu. Wpływa hamująco na proces apoptozy komórek  $\beta$  trzustki i ma w stosunku do nich działanie ochronne. Jest rozkładany przez peptydazę dipeptydylową 4 (DPP-4). Analogi GLP-1 są odporne na działania DPP-4 i działają dłużej niż GLP-1. Analogi GLP-1 naśladują działanie GLP-1, stymulują sekrecję insuliny pod wpływem glukozy, hamują sekrecję glukagonu, zwiększają wychwyt glukozy przez komórki. Poprzez działanie protekcyjne na komórki  $\beta$  wysp Langerhansa podtrzymują ich czynność oraz poprawiają insulino-wrażliwość [36, 37].

Zwalniając opróżnianie żołądka i hamując łaknienie, zmniejszają ilość przyjmowanego pokarmu i powodują obniżanie masy ciała. Uważa się również, że zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [38]. Badania wykazały, że leki te skutecznie obniżają glikemię, zarówno na czczo, jak i poposiłkową, a także obniżają poziom  $HbA_{1c}$ .

Obszerne omówienie działania tych leków u chorych na cukrzycę typu 2, na podstawie analizy wieloośrodkowych badań z randomizacją, przedstawili autorzy angielscy [39, 40].

W piśmiennictwie coraz więcej uwagi zwraca się uwagę na neuroprotektoryjne działanie tych leków w cukrzycy [41]. Autorzy zwrócili uwagę, że ocenę długoterminowego działania utrudnia zbyt krótki okres stosowanego leczenia. Proponowane są obecnie nowe preparaty agonistów receptora GLP-1, wymagają one jednak dłuższej obserwacji w celu ich pełnej oceny [42].

### **Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) powodujące wzrost stężenia endogennych hormonów inkretynowych poprzez zahamowanie ich proteolizy [43–45]**

Obie grupy leków mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z większością dotychczas stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2

preparatów. Obszerne omówienie wyników stosowania tych leków w oparciu o dane piśmiennictwa przedstawili Pawłowski i Czupryniak [46]. Dodatkową korzyścią wynikającą ze stosowania leków inkretynowych jest fakt, że nie powodują one przyrostu masy ciała, a niektóre z nich wpływają wyraźnie na jej obniżenie. Dla pacjentów z cukrzycą typu 2 ma to istotne znaczenie, bowiem większość z nich ma nadwagę, a najczęściej otyłość i to znacznego stopnia.

### **Inhibitory transportera 2 sodowo-glukozowego (SGLT2)**

Nerki odgrywają kluczową rolę w regulacji stężenia glukozy we krwi. Zasadniczą rolę w wydalaniu glukozy z moczem, a tym samym w utrzymaniu homeostazy glukozy, odgrywają kotransportery sodowo-glukozowe [47].

Obecnie na rynku farmaceutycznym pojawiło się wiele nowych preparatów, które są wykorzystywane głównie w leczeniu cukrzycy typu 2, ale coraz częściej podejmowane są próby ich zastosowania także w cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym (cukrzyca typu 1 i typu LADA) jako leczenia wspomagającego insulinoterapię.

Wśród tych leków szczególnie wiele badań dotyczy zastosowania inhibitorów transportera 2 sodowo-glukozowego (SGLT2). Modulacja aktywności kotransporterów sodowo-glukozowych jest jedną z propozycji terapeutycznych – stąd też próby terapeutycznego wykorzystania w terapii cukrzycy inhibitorów SGLT typu 2 w celu blokowania reabsorpcji glukozy w kanalikach nerkowych [48–51]. Preparaty tej grupy obniżają poziom glukozy we krwi poprzez zwiększanie jej wydalania z moczem [52–58]. Obecnie dostępnych jest kilka preparatów, nadal trwają prace nad dalszymi [59]. DeFronzo, analizując wyniki wieloośrodkowych badań z zastosowaniem inhibitora SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2, stwierdził istotną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [60].

Obok poprawy metabolizmu glikozy leki tej grupy korzystnie wpływają na profil lipidów [61]. Za możliwy niekorzystny efekt działania tych leków uważa się występowanie zakażeń dróg moczowo-płciowych, a także zagrożenie wystąpieniem złamań kości, wymaga to jednak dalszych obserwacji [62]. Pomimo tych zastrzeżeń inhibitory SGLT2 uważa się za leki bardzo przydatne w terapii cukrzycy [63, 64]. Obszerne omówienie w oparciu o piśmiennictwo przedstawili Whalen i wsp. [65].

Autorzy austriaccy wysunęli wniosek, że szczególnie u młodszych pacjentów z wysokim ryzykiem

powikłań sercowo-naczyniowych, u których konieczne jest utrzymanie prawie normoglikemii, korzystne jest zastosowanie trójskładnikowej terapii z zastosowaniem metforminy, pioglitazonu i empagliflozyny, tzn. inhibitora SGLT2 [66].

Jako korzystne w profilaktyce powikłań kardiologicznych Wilding i wsp. zaproponowali połączenie inhibitora SGLT2 z lekiem inkretynowym [67]. Korzystne efekty połączenia inhibitora DPP-4 z inhibitorem SGLT2 w terapii cukrzycy typu 2 przedstawił Scheen [68]. Podobne stanowisko przedstawił również autorzy amerykańscy [69]. Lundkvist i wsp. przedstawili korzystne wyniki połączenia inhibitora SGLT2 z agonistą GLP-1 u otyłych chorych w stanie przedcukrzycowym [70].

### Omówienie

Podstawą leczenia cukrzycy typu 2 pozostaje niezmienne modyfikacja stylu życia zmierzająca do redukcji masy ciała. Jeśli takie postępowanie nie jest wystarczające w celu uzyskania wyrównania glikemii, konieczne jest włączenie farmakoterapii. Dawniej lekami z wyboru były metformina i pochodne sulfonilomocznika, obecnie mamy szeroki wachlarz leków, które mogą być zastosowane u tych chorych. Wyżej wymienione preparaty mogą być stosowane w monoterapii bądź w różnych kombinacjach. Dobór tych leków, kolejność ich stosowania, a także połączenia powinny być indywidualnie dopasowywane. Dobór leków zależy bowiem od wielu czynników, w tym od wieku pacjenta, czasu trwania choroby, obecności powikłań, a także od determinacji chorego oraz jego sytuacji materialnej.

### Insulina

Insulina jest oczywiście lekiem nadal stosowanym u chorych na cukrzycę typu 2, jednak wskazania do jej podania uległy zmianie. Pamiętać należy o tym, że w cukrzycy typu 2 sekrecja insuliny endogennej może być dosyć długo zachowana, a często bywa znacznie zwiększona w odpowiedzi na insulinoporność. Tak więc terapia w pierwszym okresie choroby winna się skupiać głównie na obniżaniu oporności na działanie insuliny endogennej. Decyzja o włączeniu insulinoterapii powinna być poprzedzona oceną sekrecji insuliny. Najprostszym badaniem jest oznaczenie poziomu peptydu C [71]. Jeśli podjęta zostanie decyzja o wdrożeniu insulinoterapii, to jest to najczęściej w pierwszej fazie zastosowanie insuliny bazalnej. Obecnie coraz częściej stosuje się długo działający analog [72, 73]. W późniejszej fazie choroby, kiedy dochodzi do

dysfunkcji komórek  $\beta$ , może być konieczne zastosowanie insuliny doposiłkowych – to obecnie zwykle szybko działający analog.

Jeśli w chwili rozpoznania cukrzycy mamy do czynienia z bardzo wysoką hiperglikemią ( $\geq 300$  mg/dl, tzn.  $\geq 16,7$  mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi, konieczne jest włączenie insuliny już w chwili rozpoznania choroby. W takich przypadkach insulinoterapia jest stosowana zwykle przejściowo. Wdrażając insulinoterapię u chorych na cukrzycę typu 2, należy bardzo starannie rozważyć wskazania – ocena funkcji komórek  $\beta$ , a także przeciwwskazania – ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała.

### Podsumowanie

Na zakończenie należy podkreślić ważność prawidłowego zróżnicowania typu cukrzycy. Niestety ciągle jeszcze w tym zakresie popełnianych jest wiele błędów [74]. W praktyce codziennej, kiedy rozpoznawanie typu cukrzycy opiera się na obrazie klinicznym i podstawowych badaniach laboratoryjnych, stosunkowo często dochodzi do błędnego ustalenia typu cukrzycy i włączane jest nieprawidłowe leczenie [75].

### Diagnostyka laboratoryjna

W badaniach laboratoryjnych poza rutynowym monitorowaniem glikemii, obecności cukru i acetonu w moczu oraz poziomu hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) bardzo ważna jest możliwość oznaczenia poziomu peptydu C.

Stężenie peptydu C w surowicy służy do diagnostyki wydolności wysp trzustkowych w zakresie produkcji insuliny [76–80]. W cukrzycy typu 2 poziom peptydu C jest zwykle podwyższony, zwłaszcza we wczesnym okresie. Związane jest to z występującą w tej postaci cukrzycy znaczną zwykle insulinopornością [81]. Do obniżenia poziomu peptydu C w tej postaci cukrzycy może dojść w późnych stadiach trwania choroby, kiedy dochodzi do wtórnej niewydolności komórek  $\beta$ .

Często precyzyjne różnicowanie postaci cukrzycy wymaga badań immunologicznych. W tej chwili badania te trzeba uznać za rutynowe w większości przypadków [82]. Czasem dla ustalenia ostatecznej diagnozy konieczne jest przeprowadzenie badań genetycznych. Jeśli u młodych pacjentów z łagodnym przebiegiem cukrzycy nie stwierdza się obecności autoprzeciwciał, bardzo prawdopodobnym staje się podejrzenie cukrzycy monogenowej. Najczęściej błędy diagnostyczne dotyczą młodych dorosłych pacjentów.

Wprowadzenie badań immunologicznych i genetycznych poszerzyło możliwości diagnozowania mechanizmów zaburzeń metabolizmu glukozy. To sprawiło, że dotychczas obowiązujący schemat podziału typów cukrzycy staje się coraz mniej aktualny. Na razie jednak jest to podział obowiązujący [83].

#### Piśmiennictwo

1. Drzewoski J. Racjonalne podstawy stosowania doustnych leków przeciw cukrzycowych. Termedia, Poznań 2013.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Diabetol Klin 2017; 3 supl A.
3. Otto-Buczowska E. Spostrzeżenia kliniczne dotyczące zastosowania doustnych leków hipoglikemizujących u dzieci z cukrzycą. Pol Tyg Lek 1973; 28: 904-907.
4. Otto-Buczowska E, Kokot F, Kuska J. Cukrzyca o łagodnym przebiegu u dzieci [Benign diabetes in children]. Przegl Lek 1975; 32: 641-646.
5. Wilson DM, Abrams SH, Aye T i wsp. Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 116-123.
6. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. Can Fam Physician 2009; 55: 363-369.
7. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. Am J Med 2008; 121: 149-157e2.
8. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T i wsp. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. Diabetologia 2016; 59: 1645-1654.
9. Martono DP, Hak E, Lambers Heerspink H i wsp. Predictors of HbA1c levels in initial users of metformin. Curr Med Res Opin 2016; 32: 2021-2028
10. Grzeszczak W, Gumprecht J. Pochodne sulfonilomocznika (farmakologia kliniczna oraz charakterystyka poszczególnych preparatów). W: Farmakoterapia w cukrzycy. Grzeszczak W (red.). Via Medica, Gdańsk 2007; 58-79.
11. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC i wsp. ACT NOW Study. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. Diabetes 2013; 62: 3920-3926.
12. Cali AM, Pierpont BM, Taksali SE i wsp. Rosiglitazone improves glucose metabolism in obese adolescents with impaired glucose tolerance: a pilot study. Obesity (Silver Spring) 2011; 19: 94-99.
13. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M i wsp. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2056-2062.
14. DeFronzo RA, Chilton R, Norton L i wsp. Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 454-462.
15. Nabrdalik K, Pokrzywnicka P, Nabrdalik-Leśniak D i wsp. Amelioration of liver enzyme abnormalities and improvement in glucose control with pioglitazone in a patient with diabetes mellitus type 2 and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Diabetol 2016; 5: 199-202.
16. Otto-Buczowska E, Chwalba A. Zastosowanie akarbozy w różnych stanach zaburzeń metabolizmu glukozy. Forum Medycyny Rodzinnej 2015; 9: 443-446
17. Holman RR, Bethel MA, Chan JC i wsp. ACE Study Group. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial. Am Heart J 2014; 168: 23-29.
18. Joshi SR, Ramachandran A, Chadha M i wsp. Acarbose plus metformin fixed-dose combination in the management of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 1611-1620.
19. Standl E, Theodorakis MJ, Erbach M i wsp. On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 81.
20. Chen PH, Tsai YT, Wang JS i wsp. Post-meal b-cell function predicts the efficacy of glycemic control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy after addition of glibenclamide or acarbose. Diabetol Metab Syndr 2014; 6: 68.
21. Su B, Liu H, Li J i wsp. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes 2015; 7: 729-739.
22. Weng J, Soegondo S, Schnell O i wsp. Efficacy of acarbose in different geographical regions of the world: analysis of a real-life database. Diabetes Metab Res Rev 2015; 31: 155-167.
23. Zhang W, Kim D, Philip E i wsp. Gluco VIP study. A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients: the Gluco VIP study. Clin Drug Investig 2013; 33: 263-274.
24. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. Endocr Pract 2006; 12 (supl. 1): 25-30.
25. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of b-cell function: the key to diabetes prevention. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2354-2366.
26. Merlotti C, Moabito A, Pontiroli E. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 16: 719-727.
27. Smith-Marsh D. Pharmacological strategies for preventing type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance. Drugs Today (Barc) 2013; 49: 499-507.
28. Meier JJ, Nauck MA. Incretin-based therapies: where will we be 50 years from now? Diabetologia 2015; 58: 1745-1750.
29. Otto-Buczowska E. Inkretynowe działanie niektórych hormonów osi jelitowo-trzustkowej i ich rola w metabolizmie glukozy. W: Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego? Otto-Buczowska E (red.). Cornetis, Wrocław 2009: 61-68.
30. Aulinger BA, Bedorf A, Kutscherauer G i wsp. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade. Diabetes 2014; 63: 1079-1092.
31. Lee CY. Glucagon-Like Peptide-1 Formulation – the Present and Future Development in Diabetes Treatment. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016; 118: 173-180.

32. Matyaszczyk M, Gawryś J, Banaś I, Jaczewska-Matyjaszczyk J. Leki inkretynowe – nowe horyzonty w terapii cukrzycy typu 2. *Geriatrics* 2010; 4: 209-213.
33. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 203-216.
34. Shomali M. Optimizing the care of patients with type 2 diabetes using incretin-based therapy: focus on GLP-1 receptor agonists. *Clin Diabetes* 2014; 32: 32-43.
35. Stephens JW. Rola układu inkretynowego w leczeniu cukrzycy typu 2. *Medycyna po Dyplomie* 2011; 20: 28-32.
36. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 413-421.
37. Liu Z, Stanojevic V, Brindamour LJ, Habener JF. GLP1-derived nonapeptide GLP1 (28-36) amide protects pancreatic  $\beta$ -cells from glucolipotoxicity. *J Endocrinol* 2012; 213: 143-154.
38. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D i wsp. [The extra-glycemic effects of liraglutide: focus on cardiometabolic markers]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17: 253-258.
39. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C i wsp. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 20.
40. Shyangdan DS, Royle P, Clar C i wsp. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD006423.
41. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 88-103.
42. Muscogiuri G, Gastaldelli A. Albiglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2014; 50: 665-678.
43. Omar B, Ahren B. Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors. *Diabetes* 2014; 63: 2196-2202.
44. Panchapakesan U, Pollock CA. DPP-4 inhibitors – renoprotection in diabetic nephropathy? *Diabetes* 2014; 63: 1829-1830.
45. Tatoń J. Zastosowanie sitagliptyny w prewencji i leczeniu cukrzycy typu 2 – rekomendacje praktyczne oparte na patofizjologii i zasadach EBM. *Medycyna Metaboliczna* 2011; 15: 48-56.
46. Pawłowski M, Czupryniak L. Aktualnie trwające badania dotyczące wpływu leków inkretynowych na powikłania sercowo-naczyniowe. W: *Układ inkretynowy w cukrzycy typu 2. Patofizjologia i możliwości terapii*. Strojek K (red.). Warszawa 2011; 99-107.
47. Ficek R, Chudek J, Więcek A. Blokowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w cewkach nerkowych jako nowa potencjalna metoda leczenia cukrzycy. W: *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego?* Otto-Buczowska E (red.). Cornetis, Wrocław, 2009; 244-250.
48. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75: 1272-1277.
49. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 671-681.
50. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 79-88.
51. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 34-42.
52. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibits only 30–50% of filtered glucose load. *Diabetes* 2013; 62: 3324-3328.
53. Chao EC. SGLT-2 inhibitors: a new mechanisms for glycemic control. *Clin Diabetes* 2014; 32: 4-11.
54. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 142.
55. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S i wsp. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38: 412-419.
56. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in the treatment of type 1 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 875-882.
57. Otto-Buczowska E. Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy – nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2014; 8: 181-184.
58. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J i wsp. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 928-935.
59. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75: 33-59.
60. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: What has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1-2.
61. Tamez HE, Tamez AL, Garza LA i wsp. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 78.
62. Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 92.
63. Dailey GE. Empagliflozin: a new treatment option for patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs Today (Barc)* 2015; 51: 519-535.
64. Kim GW, Chung SH. Clinical implication of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Arch Pharm Res* 2014; 37: 957-966.
65. Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2015; 37: 1150-1166.
66. Schernthaner G, Schernthaner GH. Glucose-lowering therapy in type 2 diabetes: New hope after the EMPA-REG outcome trial. *Herz* 2016; 41: 208-216.
67. Wilding JP, Rajeev SP, DeFronzo RA. Positioning SGLT2 Inhibitors/Incretin-Based Therapies in the Treatment Algorithm. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 2: S154-164.
68. Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1407-1417.
69. Triplitt C, Solis-Herrera C, Cersosimo E i wsp. Empagliflozin and linagliptin combination therapy for treat-

- ment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2819-2833.
70. Lundkvist P, David Sjöström C, Amini S i wsp. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 49-60.
  71. Otto-Buczkowska E. Przydatność oznaczania peptydu C w diabetologii. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2014; 20: 63-68.
  72. Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration – role of insulin degludec. *Drug Healthc Patient Saf* 2014; 6: 55-67.
  73. Czupryniak L, Dzida G, Gumprecht J i wsp. Clinical value of glargine 300 U/ml based on randomized trials and routine medical practice. *Clin Diabetol* 2016; 5: 203-207.
  74. Otto-Buczkowska E. Cukrzyca – ale jaka? Problemy diagnostyczne i obserwacje własne. *Diabetologia po Dyplomie* 2015; 12: 20-27.
  75. Jachimowicz-Duda O, Zorena K, Myśliwiec M. [The use of low doses of long-acting insulin as an effective therapy in latent autoimmune diabetes in adults – cases report]. *Diabet Klin* 2014; 3: 79–83.
  76. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803-817.
  77. Li X, Huang G, Lin J i wsp. Variation of C peptide decay rate in diabetic patients with positive glutamic acid decarboxylase antibody: better discrimination with initial fasting C peptide. *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 10.
  78. Rogowicz-Frontczak A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Niedźwiecki P i wsp. Does glucagon stimulation test help to predict autoimmunity in newly diagnosed non obese adults with diabetes? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 428-434.
  79. Stasiak T, Krzymień J, Karnafel W. Znaczenie kliniczne oznaczania peptydu C. *Terapia* 2014; 22: 13-16.
  80. Szepietowska B, Głębocka A, Puch U i wsp. Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2012; 8: 491-495.
  81. Banu S, Jabir NR, Manjunath CN i wsp. C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10: 921-927.
  82. Zhang S, Sun Q, Feng K i wsp. Clinical, biochemical, and immunological characteristics of newly diagnosed nonobese diabetic patients aged 18-45 years in China. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 40.
  83. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1-16.

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczkowska  
 ul. Jasnogórska 16/21  
 44-100 Gliwice  
 e-mail: em.buczkowski@pro.onet.pl