mgr farm. Dominika Dziergas

Leki przeciwcukrzycowe nowej generacji

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej
Kierownik specjalizacji dr Bożena Grimling

Wrocław 2022

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest progresywnym i przewlekłym schorzeniem, które dotknęło już ponad 230 milionów ludzi na całym świecie. Prognozy wskazują, że do 2030 roku zachoruje na nią ponad 366 milionów ludzi [1]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami cukrzycę typu 2 należy leczyć przez edukację chorego, która polega na wprowadzeniu zdrowego stylu życia, ćwiczeń fizycznych, zbilansowanej diety i unikania zbyt dużych ilości przyjmowanych kalorii [2, 3]. Działania te mają na celu zmniejszenie powikłań cukrzycy takich jak mikroangiopatia oraz wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [4].

Od kilkudziesięciu lat stosowane są trzy grupy leków hipoglikemizujących: pochodne sulfonylomocznika, pochodna biguanidu (metformina) i inhibitory α-glukozydazy. Związki te nie mają jednak wpływu na wszystkie mechanizmy choroby takie jak: insulinooporność mięśni, lipotoksyczność z wyczerpaniem wydzielania insuliny czy wysokim poziomem wolnych kwasów tłuszczowych [4]. Na początkowym etapie leczenia zalecana jest monoterapia (zazwyczaj metforminą) lub skojarzona z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi do momentu, kiedy konieczne stanie się leczenie za pomocą leków w postaci iniekcji (insulina lub agoniści receptora GLP-1) [2, 3].

Częstość występowania cukrzycy jak i koszty leczenia długotrwałych jej powikłań doprowadziły do skupienia uwagi na leczeniu, którego efektem będzie zmniejszenie hiperglikemii, dyslipidemii oraz kontroli nadciśnienia. W ostatnich latach opracowano i zarejestrowano nowe leki przeciwcukrzycowe, których mechanizm opiera się na nowych, innowacyjnych, nieznanych dotąd szlakach. Do nowych grup leków przeciwcukrzycowych należą leki inkretynowe: agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1): pochodne eksendyny i analogi ludzkiego GLP-1, a także inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Kolejną nowoczesną grupą leków przeciwcukrzycowych są inhibitory kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych w cewkach moczowych – SGLT2 (flozyny) [1]. Odkryto także nowe cząsteczki tiazolidynodiony (glitazony) wiążące receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów γ (PPAR γ), które prowadzą do transkrypcji genów uczestniczących w procesach związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy [4].

Leki działające na oś inkretynową

Inkretyny (insulinotropowe hormony jelitowe) to peptydy jelitowe wydzielane przez komórki enteroendokrynne. Hormony te po spożyciu składników odżywczych, stymulują wydzielanie insuliny, hamują sekrecję glukagonu i glukoneogenezę wątrobową [5]. Odgrywają kluczową rolę w regulacji homeostazy glukozy u osób zdrowych. Biorą udział w 50 – 70% w odpowiedzi insulinowej na spożyty posiłek. Podstawowymi mediatorami efektu inkretynowego są zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) [6]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 efekt działania hormonów inkretynowych jest w znacznym stopniu osłabiony lub już nie występuje [5]. Jeżeli jednak działanie insulinotropowe i glukagonostatyczne GLP-1 u osób z cukrzycą typu 2 jest zachowane w takim stopniu to farmakologiczna stymulacja receptorów GLP-1 w znacznym stopniu obniża stężenie glukozy w osoczu i poprawia glikemię. Glukagonopodobny peptyd 1 działa także na inne układy narządów. Głównym działaniem jest zmniejszenie apetytu podczas przyjmowania posiłku, co w znacznym stopniu prowadzi do utraty wagi. GIP i GLP-1 dodatkowo działają na komórki tłuszczowe, metabolizm kości, a także funkcję układu sercowo-naczyniowego. Zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy indukuję lipazę lipoproteinową – enzym katalizujący rozkład trójglicerydów w chylomikronach do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu, które ulegają reestryfikacji po wniknięciu do komórek tłuszczowych. Pobudzenie receptora GIP ogranicza resorpcję kości, a także redukuje funkcję osteoklastów, przyczyniając się w ten sposób do zmniejszenia kruchości i zwiększenia gęstości kości. Natomiast GIP i GLP-1 wywierają wpływ na funkcję układu krwionośnego poprzez zmniejszenie występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz przedłużanie życia pacjentów wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2 [5].

Glukozozależny polipeptyd insulinotropowy i glukagonopodobny peptyd 1 są proteolitycznie degradowane i inaktywowane przez peptydazę dipeptydylową-4 (DPP-4) [7].| Dipeptydylopeptydaza-4 jest to białko transportowe, które usuwa dipeptydy końca NH2 z wielu hormonów substratowych, neuropeptydów, chemokin i czynników wzrostu. Inhibitory DPP-4 blokują degradację glukagonopodobnego peptydu 1 i żołądkowego peptydu hamującego, dzięki czemu wydłużają ich działanie insulinotropowe i poprawiają glikemię [8]. Nienaruszona cząsteczka GLP-1 jak i jej metabolity generowane przez dipeptydylopeptydazę-4, ulegają szybkiej eliminacji z krążenia. Odkryto, że stymulacja

receptora GLP-1 mogłaby stać się optymalną metodą obniżania poziomu glukozy w osoczu u pacjentów z cukrzyca typu 2. Umożliwiło to także wyjaśnienie trzech głównych mechanizmów prowadzących do zmniejszenia stężenia glukozy. Pierwszym z nich jest działanie insulinotropowe zależne od glukozy. Drugim hamowanie nadmiernego wydzielania glukagonu. Trzecim spowolnienie opróżniania żołądka. Odkryto także wczesne zmiany apetytu, sytości, które skutkowały zmniejszonym spożyciem kalorii po farmakologicznych dawkach GLP-1 [7].

Peptyd eksendyna-4, który został wyizolowany ze śliny jadowitej jaszczurki – helodermy arizońskiej, okazał się homologiczny do GLP-1 i posiada zdolność do wiązania i aktywacji receptorów GLP-1 [9, 10]. Syntetyczną eksendynę-4 nazwano eksenatydem i bez dalszych udoskonaleń została pierwszym agonistą GLP-1 zatwierdzoną do leczenia cukrzycy typu 2 [11, 12].

Agoniści GLP-1

Pierwszą grupą leków działających na oś inkretynową są agoniści receptora GLP-1. Grupa ta dzieli się na pochodne eksendyny (eksenatyd) oraz pochodne ludzkiego GLP-1 (między innymi liraglutyd).

Mechanizm działania agonistów GLP-1 polega na nasileniu wydzielania insuliny indukowanego hiperglikemią, zahamowaniu wydzielenia glukagonu przy hiperglikemii i przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi. Polega także na spowolnieniu opróżniania żołądka oraz zmniejszeniu masy ciała. Leki krótko działające (takie jak eksenatyd stosowany dwa razy na dobę, liksisenatyd) w mniejszym stopniu obniżają stężenie glukozy w osoczu, ale zachowują swoje działanie na opróżnianie żołądka podczas długotrwałej terapii. Długo działający agoniści GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd stosowany raz w tygodniu, dulaglutyd, abiglutyd i semaglutyd) mają większy wpływ na stężenie glukozy w osoczu na czczo, w nocy oraz stężenie hemoglobiny glikowanej. Wpływ na opróżnianie żołądka z czasem się zmniejsza i dochodzi do tachyfilaksji [7].

Semaglutyd jako jedyny lek z grupy agonistów GLP-1, dostępny jest zarówno do wstrzyknięć podskórnych raz w tygodniu, a także w połączeniu N-[8-(2-hydroksybenoilo)amino]kaprylanem sodu (SNAC) do leczenia doustnego. Doustny semaglutyd należy zażywać codziennie ze względu na jego niską biodostępność w przewodzie pokarmowym [12].

Agoniści GLP-1 w postaci wstrzyknięć podskórnych są lekami pierwszego wyboru w terapii hipoglikemizującej w cukrzycy typu 2, wyprzedzając nawet insulinę. Aczkolwiek leki te można łączyć z podstawową insuliną [7]. Dodanie insuliny do analogów GLP-1 umożliwia kontrolę poziomu glukozy w osoczu na czczo. W połączeniu z poposiłkowym działaniem agonistów GLP-1 (takim jak: spowolnione opróżnianie żołądka, stymulację insuliny czy zahamowanie wydzielania glukagonu) umożliwia to doskonałe szanse na osiągnięcie zakresów norm na czczo, po posiłku i ogólnie kontroli glikemii. Takie połączenie niesie za sobą ryzyko epizodów hipoglikemii, które jest wyższe niż w przypadku monoterapii agonistów GLP-1, ale mniejsze w stosunku do leczenia samą insuliną [6].

W zaawansowanych stadiach cukrzycy typu 2 opracowano połączenia agonistów GLP-1 z insuliną o ustalonej dawce. Analogi GLP-1 wstrzykiwane raz dziennie (liraglutyd

i liksysenatyd) połączono z insuliną bazową stosowaną raz dziennie (insulina degludec lub insulina glargine), dzięki czemu powstały kombinacje o ustalonej dawce iDegLira [13, 14] i GlarLixi [15, 16].

Dawkowanie agonistów GLP-1 jest prostsze i wygodniejsze od dawkowania insuliny. Można je stosować za pomocą mniej lub bardziej wystandaryzowanych instrukcji dawkowania (w początkowym etapie zwiększania dawki). Natomiast dawka insuliny musi być dobierana indywidualnie [17].

Wyniki badań sercowo-naczyniowych (ELIXA, REWIND, Harmony Outcomes) porównujących agonistów GLP-1 z placebo wykazały, że związki te mogą skutecznie zmniejszać liczbę incydentów sercowo-naczyniowych (takich jak udar mózgu czy ostry zawał mięśnia sercowego) poprzez zmniejszenie powikłań makroangiopatii i obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej. Dlatego też zaleca się leczenie analogami GLP-1 u pacjentów z współistniejącą miażdżycową chorobą naczyń. Agoniści GLP-1 mogą także zapobiegać powikłaniom nerkowym cukrzycy typu 2. Dzięki wymienionym wyżej zaletom analogów GLP-1, leki te stały się ugruntowaną klasą środków przeciwcukrzycowych, która posiada potencjał do dalszego rozwoju zarówno w leczeniu cukrzycy typu 2 jak i w innych chorobach [7].

Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami agonistów GLP-1 są nudności, biegunka i wymioty, zwane zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Zazwyczaj działania te widoczne są na początku terapii, a także po zwiększeniu dawki leku. Najczęściej ustępują samoistnie na dalszym etapie leczenia [18, 19]. Potencjalnymi działaniami niepożądanymi mogą być też ostre zapalenie trzustki, rak trzustki i rak tarczycy [20, 21].

Agoniści GLP-1 wykazują niski potencjał interakcji z lekami. Badania *in vitro* na ludzkim osoczu udowodniły, że wiązanie liraglutydu z białkami nie uległo zmianie w obecności leków silnie wiążących się z białkami (Badanie Novo Nordisk). Dodatkowo terapeutyczne stężenie liraglutydu w osoczu jest względnie niskie (do 25-50 nM) w stosunku do stężenia albumin w osoczu (około 500-700 μM u ludzi). Świadczy to o niskim prawdopodobieństwie zmiany wiązania innych leków z białkami [22]. Interakcje analogów GLP-1 skoncentrowane są przede wszystkim na spowolnieniu opróżniania żołądka, co może oddziaływać na adsorpcję równocześnie przyjmowanych substancji doustnych. Agoniści GLP-1 opóźniają początkowe wchłanianie jednocześnie stosowanych leków doustnych takich jak paracetamol, gryzeofulwina, atorwastatyna, digoksyna, lizynopryl i złożone doustne

środki antykoncepcyjne. Jednakże efektów tych nie uznano za istotne klinicznie [23, 24, 25], dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki jednocześnie przyjmowanych leków [26, 27].

Eksenatyd należy wstrzykiwać przynajmniej dwa razy dziennie, aby zapewnić optymalne stężenie terapeutyczne. Terapię rozpoczyna się od dawki niższej niż podtrzymująca, powoli ją zwiększając, aby uniknąć działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym. Nie jest to koniecznie w przypadku preparatów eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu stosowanym raz w tygodniu. Liraglutyd podawany jest raz na dobę, niezależnie od posiłków o dowolnej porze dnia [28, 29]. Semaglutyd dostępny jest w postaci wstrzyknięć podskórnych stosowany raz w tygodniu. Zarówno przy terapii liraglutydem oraz semaglutydem zalecany jest schemat zwiększania dawki. Leczenie dulaglutydem i albiglutydem, które są wolniej wchłaniane, można rozpocząć od ich końcowej dawki. Wszystkie analogi GLP-1 w postaci iniekcji podskórnych podawane są w okolicy brzucha, uda lub ramienia. Semaglutyd do podawania doustnego należy przyjmować na pusty żołądek i przez kolejne 30 minut nie należy podawać innych leków, jedzenia czy napojów, aby umożliwić prawidłowe wchłanianie [30].

Inhibitory DPP-4

Inhibitory DPP-4 (gliptyny) stanowią kolejną grupę leków inkretynowych, które stosowane są w leczeniu cukrzycy typu 2 od 2006 roku [31]. Należą do nich między innymi: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna i alogliptyna, które dostępne są na całym świecie. Natomiast anagliptyna, gemigliptyna i teneliptyna stosowane są głównie w krajach azjatyckich [32]. Mechanizm działania leków polega na inaktywowaniu peptydazy dipeptydylowej-4, na skutek tego naturalne inkretyny wydłużają swoje działanie. Zwiększają sekrecję insuliny, hamują uwalnianie glukagonu, dzięki czemu dochodzi do zmniejszenia glikemii [14]. Spowalniają także opróżnianie żołądka, zwiększają sytość i modulację tak zwanej „osi mózgowo- jelitowej" [8].

Gliptyny są po metforminie alternatywną terapią drugiego rzutu. Leki te są bezpieczne, dobrze tolerowane, a ryzyko hipoglikemii jest stosunkowo niskie, nie powodują też efektów ubocznych takich jak przyrost masy ciała [31]. Inhibitory DPP-4 stosowane w monoterapii obniżają stężenie hemoglobiny glikowanej w zakresie od 0,5 do 1%, a w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika o 0,6-0,9% [32]. Badania kliniczne potwierdzają, że gliptyny podnoszą poziom GLP-1 w osoczu i poprawiają glikemię. Na skutek tego udowodniono zmniejszoną liczbę incydentów sercowo-naczyniowych [33]. Najnowsze badania wskazują, że zapewniają ochronę układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. Dzięki temu mogą zmniejszać ryzyko dalszego rozwoju współistniejących chorób związanych z cukrzycą typu 2 i otyłością, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba sercowo-naczyniowa i choroba nerek [8].

Profile farmakokinetyczne inhibitorów DPP-4 wskazują na różnice w metabolizmie, dystrybucji, biodostępności i eliminacji. W cukrzycy chorobą współistniejącą jest często upośledzona czynność nerek, która wpływa na eliminację saksagliptyny, sitagliptyny, wildagliptyny i alogliptyny. Linagliptyna eliminowana jest głównie drogą żółciową/ wątrobową, a nie przez nerki jak inne inhibitory DPP-4. Dlatego też pacjentom z niewydolnością nerek preferowane jest przepisywanie linagliptyny bez konieczności zmniejszenie dawki [34].

Gliptyny posiadają dobry profil bezpieczeństwa. Do rzadkich działań niepożądanych należą potencjalny niewielki wzrost ryzyka ostrego zapalenia trzustki i reakcje nadwrażliwości [31].

Mechanizm działania inhibitorów DPP-4 jest podobny, natomiast ich właściwości farmakokinetyczne są różne, co ma wpływ na interakcję poszczególnych związków. W badaniach klinicznych interakcji alogliptyna zwiększała pole powierzchni pod krzywą (AUC) metforminy bez zwiększania maksymalnego stężenia w osoczu (Cmax). Lek ten powiększał także AUC i Cmax dekstrometorfanu i feksofenadyny. Jednak efekt ten nie ma znaczenia klinicznego i nie trzeba korygować pierwotnej dawki leku [35]. W badaniach klinicznych linagliptyna nie zmieniała znacząco famakokinetyki gliburydu, simwastatyny, digoksyny, warfaryny i metforminy, co świadczy o braku szczególnego oddziaływania linagliptyny na transportery leków (MATE, OCT2 i P-gp), a także inne enzymy metabolizujące [36]. W badaniach klinicznych saksagliptyna nie zmieniała istotnie farmakokinetyki metforminy, gliburydu, diltiazemu, ketokonazolu, digoksyny i pioglitazonu, co wskazuje na brak wpływu na enzymy metaboliczne i transportery leków [37]. W badaniach *in vitro* sekrecja sitagliptyny przez nerki może być hamowana przez inhibitory P-gp (cyklosporyna A) oraz inhibitory OAT3 (np. ibuprofen, furosemid, chinapryl) [38, 39]. Wildagliptyna nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP. W badaniu klinicznym nie zaobserwowano znaczących klinicznie interakcji pomiędzy wildagliptyną a stosowanymi lekami skojarzonymi (amlodypiną, warfaryną, digoksyną, simwastatyną, walsartanem, metforminą, pioglitazonem) [40]. Inhibitory DPP-4 zaleca się stosować raz na dobę niezależnie od posiłku, popijając wodą o każdej porze dnia [35, 36, 37, 38].

Inhibitory kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych w cewkach nerkowych – SGLT2 (flozyny)

Inhibitory kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodu w cewkach nerkowych – SGLT2 – flozyny stosowane są w leczeniu cukrzycy typu 2 od 2012 roku. Dapagliflozyna, kanagliflozyna, ertugliflozyna, empagliflozyna oraz sotagliflozyna (która jest niedostępna w Polsce) należą do grupy inhibitorów SGLT2. Stosowane w monoterapii, gdy metformina była nieprawidłowo tolerowana lub przeciwwskazana, a także w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi i insuliną. Zazwyczaj w Polsce flozyny stosowane są jako leki trzeciego rzutu, dodawane do terapii metforminą i sulfonylomocznikiem [41].

Flozyny nie mają wpływu na działanie insuliny przez co nie powodują hipoglikemii. Blokując receptor SGLT-2 w kanaliku dystalnym nefronu, zmniejszają wychwyt zwrotny glukozy, dzięki czemu zwiększa się jej wydalanie z moczem, co wpływa na obniżenie poziomu glukozy we krwi. Blokada receptora SGLT-2 zmniejsza także reabsorpcję chloru i sodu w kanaliku proksymalnym powodując zwiększony napływ sodu i chloru do plamki żółtej. Prowadzi to do zwiększenia stężenia adenozyny, obkurczania tętniczek doprowadzających i zmniejszenia ciśnienia kłębuszkowego. Efekt natriuretyczny i diureza osmotyczna powoduje obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, powodując korzystny wpływ zarówno dla niewydolności mięśnia sercowego jak i dla nerek. Flozyny powodują także redukcję masy ciała, która jest następstwem zwiększonego wydalania glukozy z moczem, a także obniżają stężenie kwasu moczowego w surowicy [42].

Inhibitory SGLT-2 obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe. Pierwsze badania wykazały korzyści kardiologiczne u pacjentów z współistniejącymi chorobami układu krążenia. Udowodniono, że leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38% [43]. Kolejne badania dowiodły, że sześciomiesięczne stosowanie empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą wieńcową było związane ze zmniejszeniem objętości zewnątrzkomórkowej lewej komory, wskazując na odwracalność przebudowy mięśnia sercowego [44].

U pacjentów z niewydolnością serca występowanie niewydolności nerek szacuje się na około 25%. Rozpoczęcie terapii flozynami powoduje początkowy spadek wartości

wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR), który jest korzystny i wskazuje na spadek ciśnienia śródkłębuszkowego i przy dłuższym stosowaniu prowadzi do utrzymania czynności nerek [45]. Wykazano, że stosowanie flozyn zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn nerkowych [46].

Ze względu na nefroprotekcyjne i kardioprotekcyjne działanie inhibitorów SGLT-2, przyczyniające się do zmniejszenia hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leki te są szczególnie zalecane przy terapii początkowej w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z niewydolnością serca, zwłaszcza ze zmienioną frakcją wyrzutową (EF<45%) i przewlekłą chorobą nerek [47].

Do działań niepożądanych inhibitorów SGLT-2 należą: kwasica ketonowa, zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych, złamania kości na skutek zmniejszenia gęstości kości oraz amputacje kończyn [48].

Inhibitory SGLT2 nie powodują istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami. W badaniach klinicznych dapagliflozyna zwiększyła o 13% AUC glimepirydu jednocześnie nie zmieniając Cmax, dlatego też nie jest konieczne dostosowanie dawki. Lek nie wpływał na farmakokinetykę pioglitazonu, metforminy, walsartanu, sitagliptyny, hydrochlorotiazydu, digoksyny i warfaryny [49]. W badaniach klinicznych empagliflozyna zmniejszała ekspozycję na pioglitazon i zmniejszała na digoksynę. Interakcje te nie były istotne z klinicznego punktu widzenia. Lek nie zmieniał losów leków w organizmie takich jak: metformina, glimepiryd, linagliptyna, sitagliptyna, warfaryna, ramipril i hydrochlorotiazyd [50]. W badaniach klinicznych interakcji leków ertugliflozyna zmniejszała ekspozycję na simastatynę, która jest substratem CYP3A4/5 i OATP1B1. Wpływ ten jest minimalny i nie wymaga zmiany dawki leku. Substancja ta nie miała jednak wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu i sitagliptyny [51]. Flozyny mogą zwiększyć moczopędne działanie diuretyków pętlowych i tiazydowych skutkiem czego może dojść do odwodnienia i niedociśnienia organizmu. Inhibitory SGLT2 w skojarzeniu z insuliną i (lub) pochodnymi sulfonylomocznika mogą prowadzić do hipoglikemii. Dlatego niezbędne jest zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny [49, 50, 51].

Terapię flozynami zaleca się zaczynać od niższych dawek, przyjmowanych raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub pomiędzy posiłkami. Do najczęstszych działań niepożądanych inhibitorów SGLT2 należą zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych, których można uniknąć przestrzegając zasad higieny intymnej [49, 50, 51].

Pochodne tiazolidynodionu (glitazony)

Czynnik transkrypcyjny PPAR-γ należy do rodziny receptorów jądrowych, który stał się możliwym celem terapeutycznym dla zaburzeń metabolicznych i kilku chorób neurodegeneracyjnych [4].

Tiazolidynodiony są aktualnie jedynymi dostępnymi lekami, które specyficznie leczą insulinooporność. Glitazony są silnie działającymi i wysoce selektywnymi, syntetycznymi agonistami receptora jądrowego γ aktywowanego przez proliferatory peroksysomów. Stymulując PPAR-γ, glitazony regulują transkrypcję genetyczną i translację licznych białek, które zaangażowane są między innymi w metabolizm kwasów tłuszczowych i glukozy [52]. Tiazolidynodiony zmniejszają insulinooporność poprzez zmniejszenie masy i aktywności trzewnej tkanki tłuszczowej, zwiększenie masy podskórnej tkanki tłuszczowej, a także redukcję trójglicerydów wątrobowych. Stosowanie glitazonów prowadzi do zmniejszenia hiperglikemii zarówno na czczo jak i poposiłkowej poprzez zmniejszenie insulinooporności i zwiększenia efektywności endogennej insuliny. Liczne efekty terapeutyczne tiazylidynodionów takie jak zmniejszenie dyslipidemii, stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonka oraz stanu prokoagulacyjnego i zwiększenia adiponektyny zaliczane są do potencjalnych korzyści sercowo-naczyniowych [53].

Korzystne wyniki wstępnych badań in silico wskazują, że zależna od PPAR-γ aktywacja ośrodkowej sygnalizacji PGC-1α przez nowe glitazony może wpływać na wzmocnienie systemu detoksykacji rodników tlenowych, biogenezy mitochondrialnej i odpowiedzi przeciwzapalnej, które wchodzą w skład systemów neuroprotekcyjnych w rożnych stanach neurodegeneracyjnych [54].

Obecnie tylko pioglitazon jest są dostępny i zatwierdzony do leczenia cukrzycy typu 2, troglitazon i rozyglitazon zostały wycofane ze względu na swoje działania niepożądane [52]. Badania dowodzą, że toksyczność sercowo-naczyniowa (działanie niepożądane rozyglitazonu) i wzrost raka pęcherza moczowego (działanie niepożądane pioglitazonu) znacznie zmniejszyły dostępność tych leków. Do innych działań niepożądanych glitazonów zaliczamy: zwiększone zatrzymanie płynów w organizmie, zwiększanie masy ciała, zwiększone ryzyko złamań kości obwodowych, a także zwiększona częstotliwość występowania niewydolności serca [55, 56].

W badaniach klinicznych wykazano, że pioglitazon nie wpłynął w zasadniczy sposób

na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, metforminy i fenprokumonu. Gemfibrozyl przy jednoczesnym stosowaniu pioglitazonu zwiększył trzykrotnie AUC glitazonu. Konieczne jest zmniejszenie dawki pioglitazonu w celu uniknięcia nasilenia objawów niepożądanych tiazolidynodionu. Podczas równoległej kuracji ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) i pioglitazonu doszło do zmniejszenia AUC glitazonu o 54%, dlatego też istotne jest zwiększenie dawki pioglitazonu [57].

Dawkowanie pioglitazonu rozpoczyna się od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 45 mg raz na dobę. Lek przyjmuje się w czasie posiłku lub między posiłkami, popijając szklanką wody [57].

Glitazony urozmaicają leczenie cukrzycy typu 2, umożliwiając nowe, bardziej wartościowe skuteczne strategie. Dodatkowo ich działanie na receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów otwiera nowe terapie w dziedzinie immunologii, reumatologii i onkologii [4].

Piśmiennictwo

[1] Kulasa Kristen M., Henry Robert R.: Pharmacotherapy of hyperglycemia. Expert opinion on pharmacotherapy 2009, 15, 2415-2432.

[2] Abd El Aziz M. S., Kahle M., Meier J.J., Nauck M. A.: A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017, 19, 216-227.

[3] Sing S., Wright E. E., Kwan A. Y., Thomson J. C., Syed I.A., Korol E. E.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017, 19, 228-238.

[4] Halimi S.: The glitazones. La Revue de Medicine Interne 2005, 26, 905-907.

[5] Nauck Michael A., Meier Juris J.: Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018, 20, 5-21.

[6] Gough S. C., Bode B., Woo V., Rodbard H. W., Linjawi S., Poulsen P., et al.: Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinology 2014, 2, 885-893.

[7] Nauck Michael A., Quast Daniel R., Wefers J., Meier Juris J.: GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Molecular Metabolism 2021, 46, 101-102.

[8] Aroor A. R., Sowers J. R., Jia G., DeMarco V. G.: Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. American journal of physiology 2004, 307, 477-492.

[9] Eng J., Kleinman W. A., Singh L., Singh G., Raufman J. P.: Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from Guinea pig pancreas. Journal of Biological Chemistry 1992, 267, 7402-7405.

[10] Göke R., Fehmann H. C., Linn T., Schmidt H., Krause M., Eng J., et al.: Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-

like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. Journal of Biological Chemistry 1993, 268, 19650-19655.
[11] Nauck M. A., Meier J. J.: The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinology 2016, 4, 525-536.
[12] Nauck M.: The rollercoaster history of using physiological and pharmacological properties of incretin hormones to develop diabetes medications with a convincing benefit-risk relationship. Metabolism 2020, 103, 154031.
[13] Gough. S. C., Jain R., Woo V. C.: Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. Expert Review of Endocrinology and Metabolism 2014, 2, 885-893.
[14] Gough S. C., Bode B., Woo V., Rodbard H. W., Linjawi S., Poulsen P., et al.: Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinology 2014, 2, 885-893.
[15] Frias J., Puig Domingo M., Meneghini L., Napoli R., Liu M., Soltes Rak E., et al.: More patients reach glycemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: a post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018, 20, 2314-2318.
[16] Tabak A. G., Anderson P., Aschner P., Liu M., Saremi A., Stella P., et al.: Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. Diabetes Therapeutics 2020, 11, 305-318.
[17] Buse J. B., Peters A., Russell-Jones D., Furber S., Donsmark M., Han J., et al.: Is insulin the most effective injectable antihyperglycemic therapy? Diabetes, Obesity and Metabolism 2015, 17, 145-151.
[18] Nauck M. A., Meier J. J.: Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? European Journal of Endocrinology 2019, 181, 211-234.
[19] Bettge K., Kahle M., Adb El Aziz M. S., Meier J. J., Nauck M. A.: Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like

peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017, 19, 336-347.
[20] Butler B. C., Elashoff M., Elashoff R., Gale E. A.: A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care 2013, 36, 2118-2125.
[21] Nauck M. A., Friedrich N.: Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? Diabetes Care 2013, 36, 245-252.
[22] Knudsen L. B., Nielsen P. F., Huusfeldt P. O., Johansen N. L., Madsen K., Pedersen F. Z., et al.: Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. J Med Chem. 2000, 43, 1664–1669.
[23] Malm-Erjefält M., Ekblom M., Vouis J., Zdravkovic M., Lennernas H.: Effect on the gastrointestinal absorption of drugs from different classes in the biopharmaceutics classification system, when treating with liraglutide. Mol Pharm. 2015, 12, 4166-4173.
[24] Jacobsen L. V., Vouis J., Hindsberger C., Zdravkovic M.: Treatment with liraglutide, a once-daily GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of ethinyl estradiol/levonorgestrel taken as an oral combination contraceptive drug. J Clin Pharmacol, 2011, 51, 1696–1703.
[25] Kapitza C., Zdravkovic M., Hindsberger C., Flint A.: The effect of the once-daily human glucagon-like peptide 1 analog liraglutide on the pharmacokinetics of acetaminophen. Adv Ther, 2011, 28, 650–660.
[26] Victoza®. Prescribing information.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022341lbl.pdf.
Accessed 24 Sep 2015.
[27] Victoza®. Summary of product characteristics.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
Accessed 24 Sep 2015.
[28] Davies M., Pieber T. R., Hartoft-Nielsen M. L., Hansen O. K. H., Jabbour S., Rosenstock J.: Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Journal of the American Medical Association, 2017, 318, 1460–1470.
[29] Kim D., MacConell L., Zhuang D., Kothare P. A., Trautmann M., Fineman M.: 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, 1487–1493.
[30] Drucker D. J., Buse J. B., Taylor K., Kendall D. M., Trautmann M., Zhuang D.: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet, 2008, 372, 1240–1250.
[31] Deacon C. F.: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology 2020, 11, 642-653.
[32] Subrahmanyan N. A., Koshy R. M., Koshy J., Pappachan J. M.: Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. Current Drug Safety 2021, 16, 154-164.
[33] Cahn A., Raz I.: Emerging gliptins for type 2 diabetes. Expert Opinion on Emerging Drugs 2013, 18, 245-258.
[34] Golightly L. K., Drayna C. C., McDermott M. T.: Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clin Pharmacokinet 2012, 51, 501-514.
[35] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. NESINA. Alogliptin.
[36] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. TRADJENTA. Linagliptyna.
[37] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. ONGLYZA. Saxagliptin.
[38] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, Merck & Co., Inc. JANUVIA. Sitagliptyna.
[39] Chu X. Y., Bleasby K., Yabut J., Cai X., Chan G. H., Hafey M. J. i in.: Transport inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 sitagliptyny przez ludzki transporter anionów organicznych 3, polipeptyd 4C1 transportujący aniony organiczne i glikoproteinę P oporności na wiele leków. J Pharmacol Exp Ther 2007, 321, 673–683.
[40] Ministry of Food and Drug Safety, Novartis Korea. Vildagliptin [package insert] Accessed February 19, 2020.
[41] Wróbel M., Rokicka D., Strojek K.: Flozins — in the light of the latest recommendations. Endokrynol Pol 2021, 72, 589-591.
[42] Sieradzki J. Cukrzyca. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2019, 145-148.
[43] Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., et al.: EMPA-REG OUTCOME Investigators. empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015, 373, 2117–2128.

[44] Mason T., Coelho-Filho O., Verma S., et al.: Empagliflozin reduces myocardial extracellular volume in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imag 2021, 14, 1164-1173.

[45] Nespoux J., Vallon V.: SGLT2 inhibition and kidney protection. Clin Sci (Lond) 2018, 132, 1329–1339.

[46] Heerspink H. J .L., Stefansson B. V., Chertow G. M., et al.: DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2020, 35, 274–282.

[47] Buse J. B., Wexler D. J., Tsapas A., et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020, 43, 487–493.

[48] Singh M., Kumar A.: Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. Current Drug Safety 2018, 13, 84-91.

[49] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. FAKSIGĄ. Dapagliflozin [ulotka do opakowania] [Dostęp 19 lutego 2020].

[50] Agencja ds. Żywności i Leków, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. JARDIANCE. Empagliflozin [wstawka do opakowania] [Dostęp 19 lutego 2020].

[51] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, Merck & Co., Inc. STEGLATRO. Ertugliflozyna [ulotka do opakowania] [Dostęp 19 lutego 2020].

[52] Einhorn D., Aroda V. R., Henry R. R.: Glitazones and the management of insulin resistance: what they do and how might they be used. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2004, 33, 595-616.

[53] Lebovitz H. E.: Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Current Diabetes Reports 2019, 19, 151.

[54] Kumar A. P., Prabitha P., Prashantha Kumar B. R., Jeyarani V., Dhanabal S. P., Justin A.: Glitazones, PPAR-γ and Neuroprotection. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2021, 21, 1457-1464.

[55] Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O., Fonseca V., Grundy S. M., Horton E. S., Winter M. L., Porte D., Semenkovich C. F., Smith S., Young L.H., Kahn R.: Thiazolidinedione

use, fluid retention, and congestive heart failure. A Consensus Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association 2021, 21, 1457-1464.
[56] Kahn S. E., Zinman B., Lachin J. M., Haffner S. M., Herman W. H., Holman R. R., Kravitz B.G., Yu D., Heise M. A., Aftring R. P., Viberti G.: Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. An Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Diabetes Care 2008, 31, 845-851.
[57] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, Takeda Global Research and Development Centre, Inc. Actos.