

mgr farm. Magdalena Roszkiewicz

Nowe technologie i produkty lecznicze w terapii cukrzycy typu 1 i 2

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

Kierownik specjalizacji: dr Dorota Wątróbska-Świetlikowska

Gdańsk 2019

Spis treści

1. Wstęp.....	3
2. Cukrzyca typu 2	3
2.1 Agoniści receptora GLP-1.....	5
2.2 Inhibitory DPP-4	11
2.3 Inhibitory SGLT-2	12
3. Cukrzyca typu 1.....	14
3.1 Insuliny.....	15
3.2 Pompy insulinowe	17
3.3 Systemy monitorowania glikemii.....	19
4. Podsumowanie	23
Bibliografia.....	24

1. Wstęp

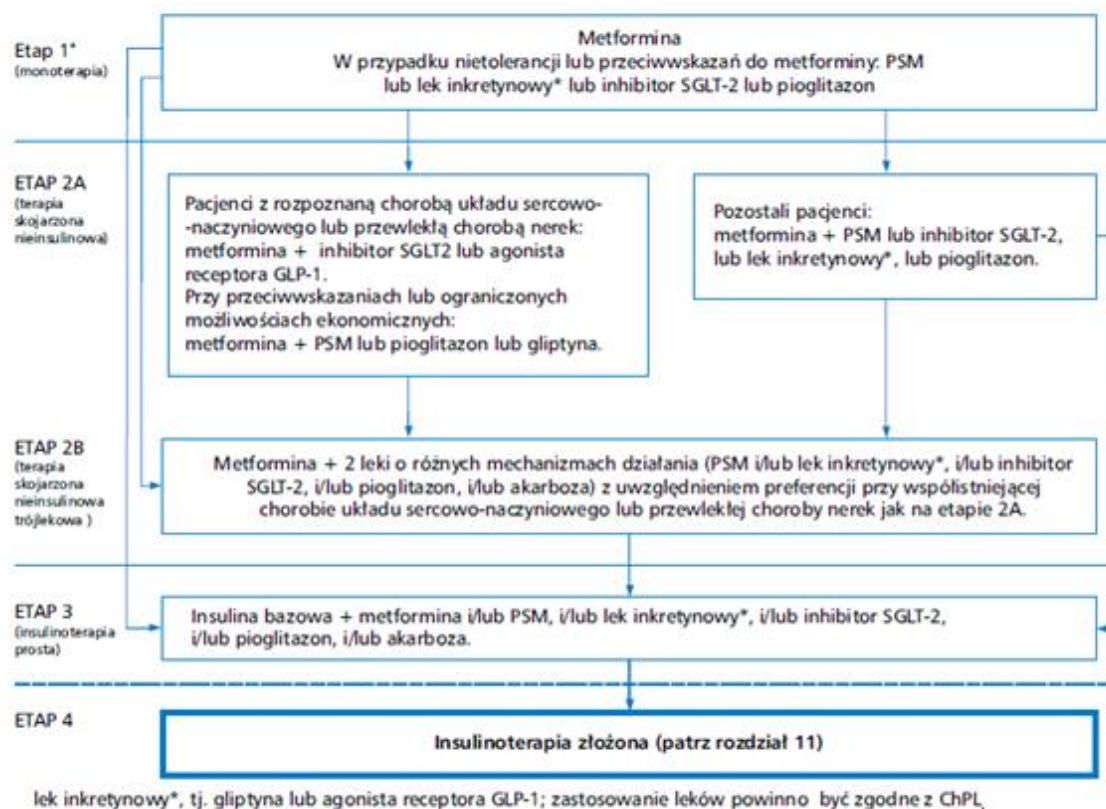
Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu działania i/lub wydzielania insuliny. Przewlekła hiperglikemia może powodować szereg uszkodzeń i zaburzeń czynności różnych narządów, zwłaszcza nerek, nerwów i układu krążenia [1]. Dlatego tak ważne jest szybkie zdiagnozowanie oraz odpowiednie wyrównanie choroby. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna przewiduje, że w roku 2025 liczba chorych na świecie będzie wynosić 333 miliony, z czego 90% będą stanowić chorzy na cukrzycę typu 2. Ze względu na to, że elementem leczenia tego typu cukrzycy jest zmiana stylu życia, dużą rolę mogą odgrywać porady farmaceuty przy pierwszym stole [2]. Istotną pomocą przy wyrównaniu choroby dla pacjentów z cukrzycą typu drugiego są nowe leki doustne z grupy inhibitorów SGLT-1 (flozyny), leki inkretynowe – doustne inhibitory DPP-4 oraz agoniści receptora GLP-1, które są przyjmowane w formie iniekcji podskórnych. Chorzy z cukrzycą typu 1 wymagają bezwzględnego leczenia insuliną [1]. Istotna tutaj jest edukacja pacjenta w zakresie kontroli glikemii oraz dostosowywania dawek insuliny. Naprzeciw potrzebom pacjentów wychodzą nowe technologie- pompy insulinowe, glukometry i systemy do monitorowania poziomu glikemii w skojarzeniu z aplikacjami, umożliwiającymi śledzenie wyników na ekranie komputera lub smartfonu. Dodatkowo na rynku farmaceutycznym pojawiają się nowe preparaty insuliny, dostosowane do potrzeb pacjentów i fizjologicznych profili uwalniania insuliny.

2. Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 to globalna choroba i istotny problem w codziennej praktyce lekarskiej. W Polsce żyje 3,082 mln diabetyków, z czego 29% nie jest zdiagnozowanych. Cukrzyca typu 2, mimo że należy do chorób niezakaźnych, została uznana przez Organizację Narodów Zjednoczonych za epidemię. Cukrzyca typu 2 jest chorobą interdyscyplinarną. U 73,8% chorych stwierdza się nadciśnienie tętnicze, 32,8% choruje na chorobę niedokrwienną serca. Długotrwałe utrzymywanie się hiperglikemii przyczynia się do powstawania powikłań mikro- i makronaczyniowych [3]. Często, ze względu na brak wyraźnych objawów, pacjenci bagatelizują chorobę, aż do wystąpienia pierwszych powikłań przewlekłej hiperglikemii. Dotyczy ona z reguły ludzi dorosłych, którzy przez 40, 50 lat życia zdążyli wypracować pewne nawyki i trudno im z nich zrezygnować [4].

W monoterapii cukrzycy typu 2, poza oczywistymi modyfikacjami stylu życia związanymi z dietą i aktywnością fizyczną, lekiem pierwszego rzutu jest metformina. Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca do prawidłowego wyrównania cukrzycy, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. Przy nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub agonisty PPAR-gamma. U osób otyłych preferowanym wyborem są inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten, obok metforminy, wykazują niektóre leki z grupy agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2. Podobnie wygląda wybór leku u pacjentów z niewydolnością nerek. Drugim etapem leczenia jest połączenie metforminy z jednym lub dwoma lekami doustnymi. Trzecim etapem jest dołączenie insuliny bazowej, a czwartym insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją leczenia doustnego [1].

Stosunkowo nowymi grupami leków, o coraz większym znaczeniu w leczeniu cukrzycy typu 2 są agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-4 oraz inhibitory SGLT-2. Pacjenci są coraz bardziej zainteresowani nowymi możliwościami leczenia cukrzycy typu 2, widać wzrost sprzedaży nowych preparatów. Nadal jednak ogromną barierą jest brak refundacji tych leków i ich wysoka cena, zwłaszcza w obliczu dużej refundacji preparatów z metforminą, pochodnych sulfonilomocznika oraz insulin ludzkich, a także włączenia ich na listę „S”. Z drugiej strony wielu pacjentów obawia się wstrzyknięć insuliny i często towarzyszących im epizodów hipoglikemii, a nowoczesne leki przeciwcukrzycowe nie wykazują tak silnego działania hipoglikemizującego.



Ryc.1 Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. PSM – pochodna sulfonylomocznika, *na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia. Schemat postępowania w cukrzycy typu 2 wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [1].

2.1 Agoniści receptora GLP-1

Agoniści receptora dla GLP-1 to nowa grupa leków hipoglikemizujących, które wpływają na efekt inkretynowy. Efekt inkretynowy polega na większym wydzielaniu insuliny przez trzustkę pod wpływem glukozy podanej doustnie niż w podaniu dożylnym [5]. Związane jest z wydzielaniem przez dwunastnicę glukozozależnego peptydu insulinowego (GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), który jest wydzielany pod wpływem pokarmu przez komórki dalszego odcinka jelita cienkiego i okrężnicy. Stężenia obu hormonów wzrastają 15 minut od spożycia posiłku, osiągają maksymalną wartość w ciągu 30–45 minut i powracają do wartości wyjściowych w ciągu 2–3 godzin. Zarówno GIP, jak i GLP-1 wiążą się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórek beta i pobudzają wydzielanie insuliny. Wpływ na wydzielanie insuliny jest ściśle skorelowany ze stężeniem glukozy we krwi. Hormony te

powodują nasilone wydzielanie insuliny, kiedy stężenie glukozy w surowicy wzrośnie, ale nie pobudzają wydzielania insuliny i nie hamują wydzielania glukagonu, kiedy stężenie glukozy normalizuje się lub zbliża do zakresu hipoglikemicznego. GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądkowe, co opóźnia trawienie oraz wchłanianie glukozy do krwioobiegu, a tym samym przyczynia się do złagodzenia nagłego po posiłkowego wzrostu glukozy we krwi. Opóźnione opróżnianie żołądkowe powoduje też wcześniejsze uczucie sytości, co może prowadzić do ogólnego zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu. Agoniści receptora GLP-1 nasilają sekrecję insuliny w odpowiedzi na posiłek zawierający węglowodany i zapobiegają hiperglikemii po posiłkowej. Poza tym hamują sekrecję glukagonu przez komórki beta trzustki i zmniejszają wątrobową produkcję glukozy, a także opóźniają opróżnianie żołądka. Zmniejszają również apetyt, przez mechanizm podwzgórzowy (hamowanie ośrodka łaknienia), oraz akumulację tłuszczu w wątrobie, przeciwdziałając stłuszczeniu tego narządu. [3] Zarówno GIP jak i GLP-1 działają krótko, ponieważ są rozkładane przez dipeptydylopeptydazę-4 (DPP-4). W 2010 roku zarejestrowano do terapii cukrzycy 2 leki z tej grupy: eksenatyd i liraglutyd [3]. W 2013r, EMA wydała pozwolenie dla liksysenatydu.

Obecnie w Polsce zarejestrowane są następujące preparaty (wg Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych):

- liraglutyd (Victoza, Saxenda)
- eksenatyd (Byetta, Bydureon)
- liksysenatyd (Lyxumia)
- semaglutyd (Ozempic)
- dulaglutyd (Trulicity)

Trwają badania kliniczne kolejnych preparatów – m.in. taspoglutyd i albiglutyd.



Ryc. 2 Wstrzykiwacz leku Victoza - wg Karty Charakterystyki Produktu [6].

Wg charakterystyki produktu Victoza w 1 ml roztworu zawiera 6mg liraglutytu, który jest analogiem ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1,) otrzymywanym w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutytu w 3 ml roztworu, wystarczającego na 30 dawek po 0,6 mg, 15 dawek po 1,2 mg lub 10 dawek po 1,8 mg. Wstrzykiwacze należy przechowywać w lodówce w 2-8°C, po pierwszym użyciu wstrzykiwacz jest zdatny do użycia przez 30 dni, przy przechowywaniu w temperaturze pokojowej. Liraglutyd wykazuje 97% homologii sekwencji ludzkiego GLP-1. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy własnymi cząsteczkami, które spowalnia wchłanianie; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co powoduje długi okres półtrwania w osoczu. Produkt leczniczy Victoza jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, jako uzupełnienie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego, będąc leczeniem dodanym do terapii cukrzycy innymi produktami leczniczymi lub w monoterapii przy przeciwwskazanej metforminie. Aby zwiększyć tolerancję w żołądku i jelitach dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutytu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Dla części pacjentów korzystne może okazać się zwiększenie dawki z 1,2 mg do 1,8 mg. Przy dołączaniu liraglutytu do metforminy lub metforminy i tiazolidynedionu nie ma konieczności redukcji dawki tych leków, natomiast taka potrzeba istnieje przy dołączeniu Victozy do insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii. Victoza stosowana jest raz na dobę, niezależnie od posiłków, we wstrzyknięciu podskórnym. Charakterystycznym działaniem niepożądanym jest ostre zapalenie trzustki oraz odwodnienie, dlatego ważne jest poinformowanie pacjenta o tych

objawach. Często występują też zaburzenia ze strony układu pokarmowego, są one jednak przejściowe [6].

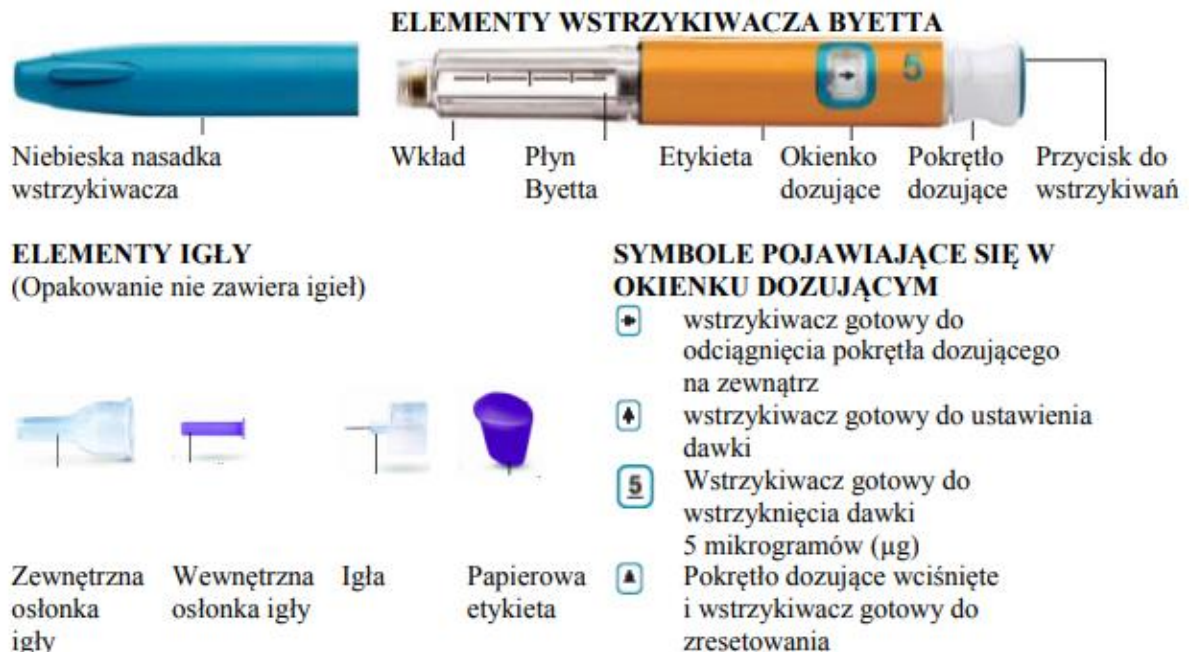
Receptory GLP-1 występują także w określonych miejscach w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach nad miażdżycą tętnic prowadzonych z udziałem myszy liraglutyd zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki. Dodatkowo liraglutyd wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyd nie zmniejszał rozmiaru blaszki w przypadku stabilnej miażdżycy [6].

Saxenda, podobnie jak Victoza produkowana przez firmę Novo Nordisk, również jest stosowana w wielodawkowych wstrzykiwaczach, natomiast ma zupełnie inną rejestrację w zakresie wskazań i dawkowania [7]. Produkt leczniczy Saxenda jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) wynosi: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny. Należy przerwać leczenie, jeżeli po 12 tygodniach stosowania produktu Saxenda w dawce 3,0 mg na dobę u pacjenta nie stwierdzono zmniejszenia początkowej masy ciała o co najmniej 5%. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność liraglutylu w odniesieniu do kontroli masy ciała w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorii i zwiększeniem wysiłku fizycznego oceniano w czterech badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział łącznie 5 358 pacjentów [7]. Pierwsze pozwolenie dla Victozy wydano w 2009 roku, przedłużone w roku 2014, natomiast dla Saxendy EMA wydała pozwolenie w 2015 roku.

Ozempic to również produkt firmy Novo Nordisk, przeznaczony do podania raz w tygodniu u pacjentów z cukrzyca typu 2 w monoterapii oraz jak połączenie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi [19].

Byetta zawiera eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu w formie roztworu do wstrzyknięć podskórnych, 5 lub 10 mikrogramów w 1 dawce, do przyjmowania dwa razy dziennie (pierwszy miesiąc dwa razy dziennie po 5 mikrogramów, później po 10). Eksenatyd o

natychmiastowym uwalnianiu można stosować 60 minut przed posiłkiem porannym i wieczornym (lub dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy między nimi). Eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu nie należy stosować po posiłku. Jeden wstrzykiwacz zawiera około 60 dawek [8].



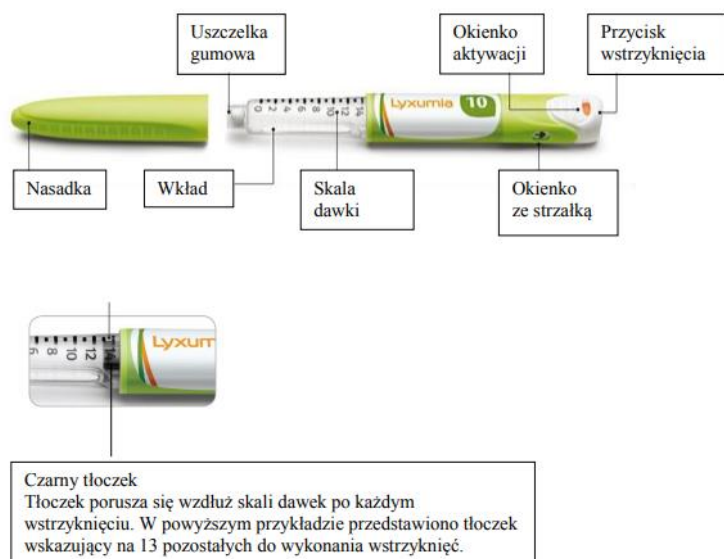
Ryc.3 Wstrzykiwacz leku Byetta wg ulotki dla pacjenta [9].

Bydureon 2 mg to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu, także zawiera eksenatyd. Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień. Pierwsza rejestracja nastąpiła w 2011 r. Zarówno Bydureon, jak i Byetta mają te same wskazania do stosowania, co Victoza [10]. Pacjent przed podaniem leku Bydureon powinien wyjąć jeden pen z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 15 minut. Przed wstrzyknięciem musi upewnić się, że płyn we wstrzykiwaczu (penie) jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Po zmieszaniu rozpuszczalnika z proszkiem, zawiesinę można używać tylko wtedy, gdy jest biała lub biaława i ma mleczny wygląd. Jeśli można dostrzec grudki lub suchy proszek przylegający do ścianek wstrzykiwacza, to znaczy, że lek nie został prawidłowo wymieszany. Lek ten należy wstrzykiwać natychmiast po zmieszaniu proszku z rozpuszczalnikiem. Do każdego wstrzyknięcia należy stosować nowy wstrzykiwacz (pen) [10].

Również lek Lyxumia, zawierający liksysenatyd w dawce 10 lub 20 mikrogramów, ma wskazania w leczeniu cukrzycy typu 2 w połączeniu z lekami doustnymi lub insuliną. Jest to

bezbardwy roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Liksysenatyd podawany jest przez 14 dni w dawce początkowej wynoszącej 10 µg raz na dobę, dawka podtrzymująca, stosowana od 15. dnia leczenia wynosi 20 µg raz na dobę. Jako dawka początkowa stosowany jest produkt leczniczy Lyxumia 10 mikrogramów, a jako dawka podtrzymująca stosowany jest produkt leczniczy Lyxumia 20 mikrogramów. Lek został dopuszczony do obrotu w 2013r. [11].

Informacje o wstrzykiwaczu Lyxumia



Ryc. 4 Wstrzykiwacz leku Lyxumia wg Karty Charakterystyki Produktu [11].

Trulicity to roztwór do wstrzykiwań do podawania raz w tygodniu. Każdy napełniony już wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 0,75 mg dulaglutylu lub 1,5mg dulaglutylu w 0,5 ml roztworu. Produkt wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) [12].

Pojawiają się też połączenia analogów GLP-1 z insuliną – Suliqua, Xyltophy.

Jak widać, wszystkie analogi GLP-1 zarejestrowane w Polsce, poza Saxendą, mają podobne wskazania do stosowania oraz działania niepożądane. Dawki leków zwiększa się stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego. Różnią się częstością podania (Victoza i Lyxumia – raz dziennie, Byetta dwa razy dziennie w odpowiednich odstępach od posiłków, Bydureon, Trulicity – raz w tygodniu). Poza Bydureonem i Trulicity, leki te są dostępne w wielorazowych wstrzykiwaczach, więc istotna jest edukacja pacjenta w zakresie posługiwania się tymi wstrzykiwaczami. Bydureon

wymaga natomiast zmieszania przed podaniem, co także może być kłopotliwe, zwłaszcza dla starszych pacjentów.

2.2 Inhibitory DPP-4

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4): sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna, linagliptyna, algogliptyna zwane gliptynami. Ich działanie polega na hamowaniu rozpadu endogennego GLP-1, którego okres półtrwania w ustroju wynosi tylko 1-2 minuty. Spowolnienie rozpadu GLP-1 powoduje zwiększenie jego aktywności, co stymuluje zależne od glikemii wydzielanie insuliny. Leki te nie wpływają na szybkość opróżniania żołądka, co za tym idzie nie mają znacznego wpływu na masę ciała. Inhibitory DPP-4 stosowane w monoterapii obniżają odsetek HbA1c średnio o 0,5–1,0%, a zmniejszenie glikemii na czczo wynosi zwykle 10–20 mg/dl. Szczególnie korzystne jest połączenie inhibitorów DPP-4 z metforminą, ponieważ stymulowanie wydzielania GLP-1 przez metforminę oraz jednoczesne hamowanie DPP-4 wykazuje działanie synergistyczne. Dołączenie inhibitorów DPP-4 do metforminy wiąże się ze zmniejszeniem wartości HbA1c nawet o 1,2% [12]. Leki z tej grupy nie zwiększają istotnie ryzyka hipoglikemii, także w połączeniu z metforminą, natomiast przy stosowaniu z pochodnymi sulfonylomocznika takie ryzyko może się pojawić. Leki te wykazują dobrą tolerancję, najczęstsze działania niepożądane to zwiększona częstość zapaleń gardła i nosa, wzrost częstości infekcji ogółem oraz reakcje uczuleniowe. U osób przyjmujących wildagliptynę zaobserwowano silne reakcje uczuleniowe i wzrost aktywności aminotransferaz. Dipeptydylopeptydaza-4 występuje w wielu komórkach, w tym w limfocytach T. Weryfikacji wymagają doniesienia o zwiększonej częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, co może być związane z zaburzeniem mechanizmów odpornościowych. Inhibitory DPP-4 wykazują lepszą tolerancję ze strony układu pokarmowego, niż analogi GLP-1. W badaniach na zwierzętach wykazano ochronny wpływ na komórki beta trzustki, co może sugerować działanie zapobiegające rozwojowi cukrzycy typu 2 [13]. W kartach charakterystyki poszczególnych produktów można znaleźć informacje na temat potencjalnego wywoływania przez te leki zapalenia trzustki oraz wpływu na wątrobę, natomiast wymaga to dalszych badań i obserwacji. Preparaty te wydają się być bezpieczne oraz skuteczne w kontroli wyrównania cukrzycy [14,15,16,17,18].

Preparaty zarejestrowane na rynku polskim (wg Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych):

- sitagliptyna (Januvia, Ristaben, DPPSITA, Jolisto, Tesavel, Xelevia, Sitagliptin Polpharma, Sitagliptin Teva)
- saksagliptyna (Onglyza)
- wildagliptyna (Galvus, Glypviso, Agnis, Jalra, Saxotin, Xiliarx)
- alogliptyna (Vipidia)
- linagliptyna (Trajenta)
- metformina + sitagliptyna (Janumet, Ristofo, Efficib, Velmetia, Steglujan)
- metformina + saksagliptyna (Komboglyze)
- metformina + wildagliptyna (Eucreas, Icandra, Vilspos, Zomarist)
- metformina+ linagliptyna (Jentaduetto)
- metforminą + alogliptyna (Vipdomet)
- alogliptyna +pioglitazon (Incresync)

Dostępne połączenia leków z grupy inhibitorów DPP-4 z flozynami wymieniono w kolejnym rozdziale.

Sitagliptyna jest stosowana w dawce 100mg raz na dobę, saksagliptyna w dawce 5mg raz na dobę w terapii skojarzonej, wildagliptyna z reguły dwa razy na dobę w dawce po 50mg, linagliptyna raz dziennie po 5mg, zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym, a alogliptyna 25mg raz na dobę w leczeniu skojarzonym. Przy niewydolności nerek, w zależności od klirensu kreatyniny, zalecona jest redukcja dawki [14,15,16,17,18].

2.3 Inhibitory SGLT-2

Flozyny, czyli inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 to stosunkowo nowa grupa leków, o działaniu hipoglikemizującym niezależnym od insuliny. Stosowane

w monoterapii lub z metforminą nie wywołują hipoglikemii. Flozyny korygują jeden z mechanizmów hiperglikemii w cukrzycy typu 2 — zwiększoną reabsorpcję glukozy w nerkach. Nasilają glukozurię przez hamowanie transportu zwrotnego glukozy z przesączu kłębuszkowego w cewce bliższej nefronów. Zahamowanie resorpcji zwrotnej glukozy z moczu pierwotnego wiąże się ze spadkiem stężenia glukozy we krwi oraz utratą 200–300 kcal/dobę. Z glukozurią wiąże się również diureza osmotyczna (300–400 ml/d.). Ilość glukozy wydalana przez nerki w wyniku zastosowania inhibitorów SGLT2 zależy od aktualnej glikemii oraz wartości przesączania kłębuszkowego. W porównaniu z placebo inhibitory te obniżają wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c) od około 0,6% do 1,0%. Działania niepożądane, związane ze stosowaniem flozyn to zakażenia grzybicze okolic zewnętrznych narządów moczowo-płciowych, infekcje dróg moczowych oraz spadki ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są leczeni lekami moczopędnymi oraz mają upośledzoną czynność nerek. Warto wspomnieć o zakończonych już badaniach, w których dowiedziono, że istnieją ogromne korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno w odniesieniu do kontroli glikemii, jak i ze względu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Preparaty zarejestrowane w Polsce (wg Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych):

a. pojedyncze substancje:

- dapagliflozyna (Edistride, Forxiga)

- kanagliflozyna (Invokana)

- ertugliflozyna (Steglatro)

- empagliflozyna (Jardiance)

b. połączenia z metforminą:

- ertugliflozyna + metformina (Segluromet)

- empagliflozyna + metformina (Synjardy)

- kanagliflozyna + metformina (Vokanamet)

-dapagliflozyna + metformina (Xigduo, Ebymect)

c. połączenia flozyn z inhibitorami DPP-4:

- saksagliptyna + dapagliflozyna (Qtern)
- ertugliflozyna + sitagliptyna (Steglujan)
- empagliflozyna + linagliptyna (Glyxambi)

Kanagliflozyna hamuje nie tylko SGLT-2, ale także SGLT-1 w jelicie, więc jest lekiem mniej wybiórczym, jednak nie wykazuje większego potencjału hipoglikemizującego. Badania kliniczne wykazały jednak zwiększone ryzyko amputacji po zastosowaniu tego leku, zwłaszcza u chorych z wcześniejszymi amputacjami, zaburzeniami krążenia obwodowego, owrzodzeniami lub neuropatią. Badania, zwłaszcza nad dapagliflozyną, wskazują na korzystną redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2. Obserwowano również zmniejszenie masy ciała u chorych o około 3%. Empagliflozyna, poza pozytywnym działaniem w cukrzycy, wpływa również korzystnie na obniżenie ryzyka zgonu w przypadku niewydolności serca i schorzeń sercowo-naczyniowych [20]. Według kart charakterystyk leki te stosuje się zwykle raz dziennie.

Uważa się, że leki te w skojarzeniu z insulinoterapią, mogą prowadzić do poprawy kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała u chorych z cukrzycą typu 1. Należy jednak podkreślić, iż żaden lek z tej grupy nie został dotychczas zarejestrowany w tym wskazaniu. Ich stosowanie może wiązać się z ryzykiem normoglikemicznej kwasicy ketonowej, zwłaszcza przy znaczącej redukcji dobowej dawki insuliny [1, 25]. Niedawno w karcie charakterystyki produktu Forxiga dostępnej na stronie internetowej EMA pojawiła się informacja o możliwości stosowania leku z chorych na cukrzycę typu 1.

3. Cukrzyca typu 1

W cukrzycy typu 1 dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia komórek beta trzustki, najczęściej w wyniku reakcji autoimmunologicznej. Organizm nie może już produkować i wydelać insuliny [2]. Dlatego chorzy wymagają bezwzględnie leczenia insuliną, nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana. Zalecanym modelem leczenia jest intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą pompy insulinowej. Preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko

hipoglikemii i większy komfort życia. Celem leczenia cukrzycy typu 1 jest dobra kontrola metaboliczna z utrzymywaniem w granicach możliwie bliskich normie stężenia glukozy we krwi, wartości HbA_{1c} poniżej 6,5% o ile nie wiąże się to z ryzykiem niedocukrzeń [1]. Ważna jest tutaj edukacja pacjenta w zakresie dobierania dawek insuliny w zależności od spożytego pokarmu, aktywności fizycznej i innych okoliczności, odpowiednio częste monitorowanie poziomu glukozy we krwi (z reguły 10 razy dziennie, rano i przed snem oraz przed posiłkiem i 60-120min po posiłku). Umożliwia to opóźnienie wystąpienia lub zapobieżenie wystąpienia powikłań.

3.1 Insuliny

Insulina to polipeptyd, składający się z 51 aminokwasów, rozpuszczalny w wodzie w środowisku obojętnym. Jest otrzymywana biotechnologicznie, jako insulina ludzka o składzie aminokwasowym identycznym jak w organizmie człowieka oraz jako analogi, o zmodyfikowanym składzie aminokwasów.

Podział insulin:

a. Insulina ludzka:

- roztwór (o czasie działania od 30min do 6-8godzin) – Actrapid, Gensulin R, Humulin R, Polhumin R, Insuman Rapid
- zawiesina insuliny izofanowej (o czasie działania od 1-2 do 24 godzin) - Gensulin N, Humulin N, Insulatard, Insuman Basal
- zawiesina dwufazowa – Gensulin M, Humulin M, Mixtard, Polhumin Mix, Insuman Comb

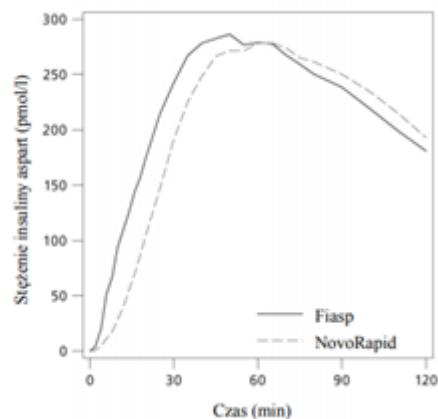
b. Analogi insulin:

- roztwory o czasie działania od 15min do 3-5 godzin: insulina lispro (Humalog, Insulina Lispro Sanofi, Liprolog), insulina aspart (Novorapid), insulina glulizynowa (Apidra)
- roztwory o przedłużonym uwalnianiu o czasie działania od 1,5-2 godzin do 24 godzin: insulina glarginowa (Lantus, Abasaglar, Toujeo), insulina detemir (Levemir), insulina degludec (Tresiba)

- zawiesina dwufazowa o czasie działania od 15min do 24 godzin: insulina aspart (NovoMix), insulina lispro (Humalog Mix, Liprolog Mix) [21]

Insulina glarginowa po wstrzyknięciu, w pH fizjologicznym, wytrąca się, a następnie rozpuszcza powoli, co zapewnia przedłużone działanie. Insuliny degludec i detemir łączą się w sposób odwracalny z albuminami tkanki podskórnej i to determinuje przedłużone działanie [21]. Szybkodziałające analogi insuliny aspart, lispro i glulizynowej dzięki zmodyfikowanym łańcuchom aminokwasów mają właściwość, która sprawia, że cząstki mogą łączyć się do heksametrów w mniejszym zakresie niż w przypadku insuliny ludzkiej [2]. Insuliny ludzkie w roztworze mają opóźnione działanie w stosunku do endogennej insuliny ze względu na podskórny sposób podania. Analogi powstają dzięki rekombinacji DNA *Saccharomyces cerevisiae* lub *Escherichia coli* [22,23].

Nową insuliną na rynku jest insulina Fiasp produkowana przez Novo Nordisk. Produkt leczniczy Fiasp jest doposiłkową formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek niktynamidu (witaminy B3) powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny. Jest to insulina, która może być podawana 2 minuty przed posiłkiem, a także do 20 minut po posiłku. Porównanie działania w stosunku do NovoRapidu obrazuje poniższa rycina.



Ryc.5 Uśredniony profil insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 po wstrzyknięciu podskórnym wg karty charakterystyki produktu Fiasp [28].

Tak krótkie działanie insuliny wykazuje korzyść u pacjentów o nieregularnym trybie życia oraz u osób, które mają kłopot z zaplanowaniem ilości zjedzonych węglowodanów, gdyż insulinę można podać po zakończonym posiłku, co zmniejsza ryzyko hipoglikemii poprzez podanie za dużej dawki leku. Obecnie wszystkie wymienione insuliny są podawane przez pacjentów za

pomocą penów wielorazowego użytku, w których umieszcza się penfill lub gotowych, fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (np. Lantus Solostar). Podanie podskórne następuje za pomocą krótkich igieł (4-12 mm). Ważne jest zmienianie miejsc wkłucia ze względu na ryzyko lipodystrofii oraz zrostów. Pacjenci stosujący peny używają dwóch insulin- analogu długo działającego jako bazy oraz analogu krótko działającego jako insuliny doposiłkowej i korekcyjnej.

Insulina może być także podawana w formie ciągłego wlewu podskórnego za pomocą pompy insulinowej.

3.2 Pompy insulinowe

Pompa insulinowa to urządzenie wielkości telefonu komórkowego, która za pomocą wlewu podskórnego dozuje insulinę. W pompie stosuje się głównie krótko działające analogii, ale możliwe jest używanie także krótko działających insulin ludzkich (w przypadku uczulenia na analogi, w Polsce stosuje się raczej analogi). Zasada działania pompy polega na tym, że komputer w urządzeniu steruje tłokiem zbiornika (ampułki) z insuliną. Zbiornik połączony jest elastycznym drenem z kaniulą (nazywaną wkłuciem) w tkance podskórnej. Kaniule mogą być wykonane z teflonu lub ze stali i są zamocowane plastrem na skórze brzucha. Pacjent wymienia wkłucia samodzielnie co 3-5 dni. Wkłucia różnią się między sobą długością drenów, długością i materiałem kaniuli oraz sposobem iniekcji (pod kątem 90° lub 45°) [24].

Działanie pompy naśladuje fizjologiczny wyrzut insuliny – zaprogramowana baza naśladuje spoczynkowe wydzielanie insuliny, natomiast programowane przez pacjenta bolusy – wyrzut insuliny po posiłku. Dzięki możliwości wykonania bolusa przedłużonego, czy procentowego zwiększania lub zmniejszania bazy, terapia pompą insulinową pozwala na lepsze dostosowanie podawania insuliny do trybu życia i lepsze wyrównanie choroby. Pompa nie decyduje o ilości podawanej insuliny, zawsze decyzję podejmuje pacjent. Właściwe leczenie przy zastosowaniu osobistej pompy insulinowej wymaga od pacjenta umiejętności liczenia ilości węglowodanów, białek i tłuszczów w spożywanych posiłkach. Bez tej wiedzy pompa insulinowa nie będzie właściwym narzędziem terapeutycznym. Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia za pomocą pompy są szkoleni przez personel medyczny i

przedstawiciela producenta urządzenia. Niektóre modele wyposażone są w tzw. kalkulator bolusa, który ułatwia podjęcie decyzji, co do ilości podawanej insuliny.

Na rynku polskim dostępne są następujące modele pomp (wg informacji na stronach internetowych producentów):

- Dana Diabecare R z pilotem, umożliwiającym bezprzewodowe sterowanie pompą
- Mylife YpsoPump
- Accu-Chek Combo, która wraz z glukometrem Accu Chek Performa Combo tworzy zestaw umożliwiający bezprzewodowe sterowanie pompą
- Accu-Chek Solo – pierwsza bezdrenowa pompa w Polsce (zestaw składa się z pilota, bazy mikropompy, która pracuje przez 120 dni oraz modułu infuzyjnego, wymienianego co 3 dni).
- Medtronic pompa MiniMed Paradigm 715
- Medtronic pompa MiniMed Paradigm REAL-TIME (712) umożliwia połączenie z system ciągłego monitorowania glikemii (CGM)
- Medtronic pompa MiniMed Veo umożliwia podłączenie systemu CGM i ustawienie alarmu niskich poziomów, a także wyłączenie podawania insuliny przy niskich poziomach
- Medtronic pompa MiniMed 640G wyposażona w system SmartGuard i CGM. Pompa w sposób dynamiczny, zależny od poziomu glikemii potrafi przewidzieć spadek glikemii i wstrzymać podawanie insuliny. Urządzenie łączy się z glukometrem Contour Plus Link 2.4.

Odpowiednie oprogramowanie umożliwia przenoszenie zapisanych przez pompę danych i analizę ich, np. w formie wykresów. Pacjent nie musi już prowadzić papierowego dzienniczka. Pompy insulinowe objęte są kilkuletnią gwarancją, po tym okresie powinny być wymienione, aby zapewnić pacjentowi odpowiednią precyzję dozowania insuliny i bezpieczeństwo.

Pompy insulinowe, sprzężone z CGM są ogromną pomocą dla pacjentów, którzy nie wyczuwają spadków cukrów, zwłaszcza w nocy. Dzięki alarmom i zatrzymaniu podawania insuliny nie muszą dokonywać pomiarów glikemii w nocy. Pompy insulinowe są ogromnym ułatwieniem dla pacjentów, jednak pewien dyskomfort może sprawiać konieczność ciągłego

noszenia przy sobie takiego urządzenia, plątanie się drenów, bolesna wymiana wkłucia, mechaniczne uszkodzenia pompy, które powodują bardzo szybki wzrost glikemii, a w przypadku stosowania CGM noszeni dodatkowego sensora [24].

3.3 Systemy monitorowania glikemii

Najpowszechniejszym sposobem pomiaru glikemii wśród osób chorych na cukrzycę jest stosowanie glukometrów, których wybór na rynku jest bardzo szeroki. Wymagają one stosowania odpowiednich, dedykowanych do danego modelu pasków. Ciekawym rozwiązaniem jest glukometr podłączany do smartfonu- np. Gensucare. Powstaje również coraz więcej aplikacji na telefony, które umożliwiają prowadzenie elektronicznego dzienniczka, czy ułatwiają przeliczanie węglowodanów.

Na rynku pojawiły się także systemy monitorowania glikemii w sposób ciągły. Nie mierzą one bezpośrednio stężenia glukozy we krwi, lecz jej zawartość w płynie międzykomórkowym tkanki podskórnej, czyli tzw. cukier tkankowy. Stężenie to jest zbliżone do stężenia glukozy we krwi, jednak szybkie spadki i wzrosty glikemii we krwi znajdują odzwierciedlenie w płynie międzykomórkowym z kilkuminutowym opóźnieniem. Systemy CGM wykorzystują zasadę działania elektrody, sensor wraz z elektrodą wkłuwany jest do tkanki podskórnej, a na zakończeniu elektrody dzięki specjalnemu enzymowi (oksydaza glukozy) mierzone jest stężenie glukozy w płynie międzykomórkowym. Podczas wielodniowego noszenia elektrody istniało niebezpieczeństwo odrzucenia jej przez organizm, dlatego producenci otoczyli ją ochronną warstwą zgodną tkankowo lub odpowiednią membraną. Elektroda jest umieszczana w tkance za pomocą specjalnego urządzenia (serter), a potem stabilizowana z użyciem zintegrowanego z nią plastra. Następnie jest łączona z małym nadajnikiem (transmitterem), który przekazuje informacje do odbiornika, na którym wynik glukozy jest wyświetlany w sposób ciągły (telefon, pompa, osobny odbiornik). Po 1-2 godzin od nałożenia elektrody, następuje kalibracja w postaci pojedynczego pomiaru glukozy z krwi [24]. Wg informacji na stronach internetowych producentów, część systemów CGM umożliwia połączenie ich z pompami (Sensor Enlite oraz Guardian Sensor 3 za pomocą transmitterów Guardian Link 2 i 3 oraz MiniLink z pompami Medtronic) lub niezależne od pompy działanie (system Guardian ma też osobny monitor, rozbudowywane są także aplikacje umożliwiające podgląd wyników na ekranie smartfonu lub smartwatcha). Sensory

wymienia się średnio co 6-7 dni. Nieco innym systemem jest dostępny na rynku polskim system Eversens, gdzie mikrosensor wszczepiany jest przez lekarza pod skórę pacjenta i pozostaje tam przez 90 dni. Pacjent na ramieniu nosi zdejmowalny nadajnik, który przekazuje wyniki do aplikacji w telefonie. Wygląd systemu prezentuje poniższa ilustracja.



Ryc. 6 Prezentacja systemu Eversens ze strony internetowej Moja Cukrzyca, materiały dystrybutora w Polsce firmy Roche Diabetes Care Sp. z o.o. <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=4307&des=nowosc-od-roche-diabetes-care-system-eversense-cgm>

Klasycznym system CGM jest także produkt Dexcom, który ma rejestrację już od 2 roku życia. Model Dexcom4 wymaga dwóch kalibracji dziennie (klasycznych pomiarów glukometrem), jednak producent chwali się, że jest to najdokładniejszy system dostępny na rynku. Wyniki do odbiornika są przesyłane nieprzerwanie co 5 minut, istnieje możliwość ustawienia alarmów hipo- i hiperglikemii oraz przesyłanie danych do komputera. Systemy CGM są coraz bardziej udoskonalane, dodawane są nowe opcje, możliwość podłączenia do kolejnych urządzeń i pomp, najlepiej nowości na rynku śledzą sami pacjenci. W Stanach Zjednoczonych pojawiła się już kolejna wersja Dexcom- Dexcom G6.

Innym systemem monitorowania glikemii jest system typu flash (FGM), którego przedstawicielem na rynku polskim jest FreeStyle Libre produkowany przez Abbott. Aby zobaczyć wynik glikemii do sensora trzeba przyłożyć specjalny czytnik lub zeskanować go za pomocą telefonu i zainstalowanej na nim aplikacji LibreLink (wymagana technologia NFC). Oprócz wyniku, program generuje wykres glikemii oraz pokazuje strzałki trendów glikemii. Sensor nosi się na ramieniu, natomiast wielu pacjentów skarży się na słabą jakość plastra mocującego oraz uczulenia na klej plastra, na rynku pojawiły się już taśmy mocujące, pacjenci korzystają też ze specjalistycznych opatrunków i taśm do kinezyterapii. Sensor nosi się 14 dni, system sam informuje o konieczności wymiany. FreeStyle Libre ma rejestrację od 4 roku życia. Czytnik działa także jak klasyczny glukometr, współpracuje z paskami Optium Xido. Wielu pacjentów za pomocą specjalnych nakładek (MiaoMiao, Blucon Nightrider) i specjalnych aplikacji (xDrip, Glimp) samodzielnie przerabia system FGM na CGM, ponieważ największą wadą FreeStyle Libre, zwłaszcza dla małych pacjentów, jest brak alarmów niskiej i wysokiej glikemii. Przerobienie na CGM umożliwia włączenie tej funkcji, jednak trzeba mieć świadomość, że nie są to systemy wprowadzone przez producentów i nie ma gwarancji poprawnych pomiarów. Na rynku niemieckim pojawiła się już udoskonalona wersja FreeStyle Libre 2, wyposażona w alarmy, natomiast, aby odczytać wynik glikemii nadal potrzebne jest skanowanie czytnikiem lub w przyszłości aplikacją.

Ciekawą inicjatywą jest platforma Nightscout. Nightscout to projekt, który umożliwia zdalny dostęp w czasie rzeczywistym za pomocą smartfonu, komputera, tabletu lub zegarka do wskazań glikemii z systemów: FreeStyle Libre, Medtronic MiniMed 640G, Paradigm VEO, Paradigm 722, Dexcom G4. Jest to otwarty projekt obywatelski, stale udoskonalany i bezpłatny. Wystarczy wejść na odpowiednią stronę internetową, aby zobaczyć wskazania glikemii z obsługiwanych urządzeń. Dzięki temu rodzice dziecka będącego poza domem, np. w szkole, mogą mieć nad nim nadzór. Również może być przydatny do opieki nad inną bliską osobą, np. małżonkiem. Znacznie poprawia poczucie bezpieczeństwa terapii. Został stworzony przez rodziców chorujących dzieci, obecnie wykorzystywany zarówno przez dzieci, jak i dorosłych pacjentów, chociaż posiada pewne mankamenty, np. konieczność dokupienia nakładki na FreeStyle Libre lub drugiego telefonu do przesyłania danych dla systemu Dexcom. Jak widać także sami pacjenci i ich rodziny poszukują nowych rozwiązań technologicznych, ułatwiających życie z cukrzycą. Takie technologie poprawiają zarówno wyrównanie choroby,

co zmniejsza ryzyko powikłań, a także zwiększają bezpieczeństwo pacjentów, zwłaszcza tych z nieświadomą hipoglikemią. Pozwalają reagować w sposób elastyczny na codzienne sytuacje i prowadzić życie podobne do tego bez choroby [26].

Największym marzeniem pacjentów z cukrzycą typu 1, poza poznaniem przyczyn choroby i możliwości zapobiegania jej rozwojowi, byłoby skonstruowanie „sztucznej trzustki”, jednak wiąże się to z trudnościami technologicznymi polegającymi na odpowiednim zsynchronizowaniu czasu działania insuliny z aktualnymi wartościami glikemii. Pierwszym krokiem do uzyskania zamkniętej pętli są pompy, które blokują podawanie insuliny. [24] Serwis Nauka w Polsce podał w tym roku informację o wydrukowaniu pierwszej bionicznej trzustki z naczyniami w technologii 3D przez naukowców z Fundacji Badań i Rozwoju Nauki pod kierunkiem dr hab. med. Michała Wszoty. Na razie planowane jest wszczepienie uzyskanych płatów z wyspami trzustkowymi myszom. Na całym świecie prowadzone są badania nad przeszczepem wysp trzustkowych, skonstruowaniem sztucznego narządu lub wykorzystaniem technologii druku 3D. Metodą leczenia cukrzycy, będącą w fazie badań, jest metoda TREG opracowana na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym przez prof. Piotra Trzonkowskiego, polegająca na podawaniu pacjentom do 18 r.ż. ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 (pacjenci muszą spełniać konkretne wymogi) limfocytów regulatorowych T. Limfocyty są pobrane od pacjenta, namnożone i podane, stąd potocznie bywa nazywana „szczepionką na cukrzycę”, ponieważ zahamowuje rozwój choroby, u której przyczyn leżą zaburzenia związane z limfocytami T regulatorowymi [27].

Kontrowersyjnym tematem jest refundacja nowoczesnych rozwiązań dla chorych na cukrzycę, ze względu na podział pacjentów na osoby do 26 roku życia i powyżej. Dla wszystkich chorych jest refundowanych na miesiąc 5 pojemników na insulinę (refundacja częściowa 70%), 10 zestawów infuzyjnych – dla osób poniżej 26 roku życia i kobiet ciężarnych w pełnym wymiarze (limit 300zł), dla osób powyżej 26 roku życia w wymiarze 70%. Tylko dla pacjentów poniżej 26 roku życia, leczonych za pomocą pompy insulinowej z nieświadomą hipoglikemią wprowadzono refundację w zakresie 70% na sensory oraz transmitery CGM. W ramach refundacji na pompy insulinowe i zestawy infuzyjne przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce osoby do 26 r.ż. mogą otrzymać pompę insulinową zgłaszając się do szpitala lub ośrodka zdrowia, który ma podpisaną umowę z NFZ. Niestety cukrzyca typu 1 jest w tej chwili chorobą nieuleczalną, a pacjenci nie przestają chorować po

ukończeniu 26 lat. Również analogi insuliny, mimo znacznej refundacji, nadal nie należą do najtańszych.

4. Podsumowanie

Pacjent z cukrzycą często pojawia się w aptece, dlatego ważne jest, aby farmaceuci znali najnowsze technologie i leki w terapii tej choroby. Pacjenci, zwłaszcza z typem 1, są bardzo dobrze wyedukowani, jednak porada ze strony farmaceuty, czy informacja o nowościach na rynku, mogą być bardzo przydatne. Cukrzyca to choroba bardzo powszechna, która wymaga od pacjenta doskonałej samokontroli. Dobre wyrównanie pozwala na długie życie bez powikłań. W cukrzycy typu 2 poza zmianą trybu życia, nadzieję na lepsze prowadzenie choroby dają leki z grupy inkretyn oraz flozyn. Chorym z cukrzycą typu 1 nadzieję na łatwiejsze, bardziej komfortowe życie, bez nieustannego klucia i podawania zastrzyków dają pompy insulinowe i systemy do monitoringu glikemii. Niestety, nadal największą barierą jest bariera finansowa i brak refundacji.

Bibliografia

- [1] Gumprecht J. prof. dr hab. n. med., praca zbiorowa „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.” *Diabetologia Praktyczna wyd. Via Medica*, 2019: tom 5, nr 1.
- [2] Himmeburg I. "Opieka farmaceutyczna. Cukrzyca". Wrocław: MedPharm Polska, 2011.
- [3] Szulińska M., Bogdański P. Ratajczak A. „Agoniści GLP-1 dla lekarzy praktyków.” *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2014: tom 5, nr 4, 165-171.
- [4] Mamcarz A. red.naukowa, Śliż D. "Medycyna Stylu Życia." Warszawa : PWZL Wydawnictwo Lekarskie, 2018.
- [5] Janiec W. "Farmakodynamika podręcznik dla studentów farmacji" tom 2. Warszawa: PWZL Wydawnictwo Lekarskie, 2008.
- [6] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Victoza*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pl.pdf.
- [7] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU- *Saxenda*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pl.pdf.
- [8] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Byetta*.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135247/anx_135247_pl.pdf.
- [9] *Ulotka dla pacjenta- Byetta*. https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/ulotki-lekow/PIL_Bydureon_pen_2019-03-15.pdf.
- [10] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Bydureon*. https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC_Bydureon_pen_2019-02-14.pdf.
- [11] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Lyxumia*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_pl.pdf.
- [12] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU – *Trulicity*
https://www.lilly.pl/pl/produkty/pdfs/trulicity_chpl_jan_2017.pdf
- [13] Jasik M. „Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) ze szczególnym uwzględnieniem sitagliptyny.” *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 220–229
- [14] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Januvia*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_pl.pdf

- [15] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Galvus*.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133541/anx_133541_pl.pdf.
- [16] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Onglyza* .
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009100163316/anx_63316_pl.pdf.
- [17] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU - *Vipidia*. https://www.takeda.com/siteassets/pl-pl/home/what-we-do/products/leki-na-recept/vipidia/vipidia_chpl_-24may2018.pdf
- [18] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU – *Trajenta*. https://www.boehringer-ingelheim.pl/sites/pl/files/documents/19072017_trajenta_smpc.pdf
- [19] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU – *Ozempic*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf
- [20] Pasterczyk K., Mulawka P., Gajda P., Kuzemko-Baranowska D., Dzida G. „Flozyny 2018 — krajobraz po EMPA-REG OUTCOME.” *Choroby Serca i Naczyń 2018*, tom 15, nr 3, 159–164
- [21] Sznitowska M. „*Farmacja stosowana – technologia postaci leku*”. Warszawa: PWZL Wydawnictwo Lekarskie, 2017.
- [22] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU – *Humalog* <http://leki.urpl.gov.pl/files/Humalog.pdf>
- [23] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU – *NovoRapid*
http://leki.urpl.gov.pl/files/NovoRapidPenfill_roztw_100jm.pdf
- [24] Thurn U., Gehr B., „*Osobiste pompy insulinowe i ciągłe monitorowanie glikemii*” . Poznań: TerMedia, 2014.
- [25] Mao-Bing Chen, MM i in. “Effectiveness and safety of sotagliflozin adjuvant therapy for type 1 diabetes mellitus. A protocol for Systematic review and Metha-analysis”, *Medicine*, 2019, Volume 98, Issue 33
- [26] Głodzik W. lek. med. „Platforma Nightscout – czyli rodzice dzieci chorych na cukrzycę w akcji”, serwis internetowy *Medycyna Praktyczna mp.pl*, 2018
- [27] Dziekoński J. „Komórki T regulatorowe w walce z cukrzycą”, *serwis internetowy Medycyna Praktyczna mp.pl*, 2017
- [28] KARTA CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU – *Fiasp*
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170109136674/anx_136674_pl.pdf