

# NOVOSTI V ZDRAVLJENJU SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

## NOVELTIES IN PHARMACOTHERAPY OF TYPE 2 DIABETES

AVTOR / AUTHOR:

dr. Boštjan Martinc,  
mag. farm., spec. klin. farm.

*Javni zavod Lekarna Ljubljana,  
Komenskega 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
bostjan.martinc@gmail.com

## 1 UVOD

Sladkorna bolezen predstavlja velik zdravstveni in socialni problem. Po podatkih mednarodnega združenja diabetikov (IDF – International Diabetes Federation) je bilo leta 2015 na svetu okrog 415 milijonov bolnikov s sladkorno boleznijo, kar predstavlja okrog 8 % odrasle populacije. Skrb zbujajoč je podatek o nagli rasti stopnje prevalence. Napovedi IDF kažejo, da bo do leta 2040 število bolnikov s sladkorno boleznijo po vsem svetu okrog 642 milijonov, kar predstavlja 55 % stopnjo rasti. Zaskrbljujoča je tudi stopnja umrljivosti. Leta 2015 je zaradi sladkorne bolezni umrlo več kot 5 milijonov ljudi (1).

### POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 običajno nastopa kot del metaboličnega sindroma. Zaradi progresivne narave, ki se kaže v postopnem propadanju  $\beta$ -celic trebušne slinavke in s tem postopnem slabšanju urejenosti glikemije, jo je potrebno zdraviti stopenjsko. Pri preprečevanju kroničnih zapletov in zmanjšanju umrljivosti se je kot učinkovit izkazal intenzivni terapevtski pristop. V zadnjem desetletju je bilo v terapijo uvedenih več novih zdravil, ki učinkovito znižujejo hiperglikemijo, zmanjšujejo tveganje za pojav hipoglikemije ter hkrati ugodno vplivajo na krvni tlak in telesno težo. Zdravila iz skupin zaviralcev dipeptidil peptidaze 4, agonistov glukagonu podobnega peptida 1, zaviralcev natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 ter novi ultradolgodelujoči inzulini kot taki predstavljajo pomemben napredek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.

### KLJUČNE BESEDE:

agonisti glukagonu podobnega peptida 1, ultradolgodelujoči inzulinski analogi, urejenost glikemije, zaviralci dipeptidil peptidaze 4, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2

### ABSTRACT

Type 2 diabetes usually appears as part of the metabolic syndrome. Due to the progressive nature, which is reflected in the gradual deterioration of the pancreatic  $\beta$ -cells and hence a gradual deterioration of glycemic control, type 2 diabetes requires a stepwise pharmacological treatment. For the prevention of chronic complications and the reduction of mortality, an intensive therapeutic approach has proven to be the most effective. In the last decade there have been introduced several new drugs that effectively lower hyperglycemia, reduce the risk of hypoglycemia and at the same time beneficially effect blood pressure and body weight. Introduced drugs, including inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, glucagon-like peptide 1 agonists, inhibitors of sodium glucose co-transporter-2 and new ultra-long-acting insulins therefore represent an important advance in the treatment of type 2 diabetes.

### KEYWORDS:

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 agonists, glycemic control, sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, ultralong-acting insulin analogues



## 2 PATOFIZIOLOGIJA SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Pri sladkorni bolezni tipa 2 (SB2) gre v začetku največkrat za primarno neodzivnost tarčnih tkiv na inzulin. Organizem to nekaj časa uspešno kompenzira preko povečane aktivnosti trebušne slinavke, kar se kaže v povečanem izločanju inzulina iz funkcionalnih  $\beta$ -celic Langerhansovih otočkov. Sčasoma se stanje urejenosti glikemije kljub stimulaciji trebušne slinavke slabša, kar je posledica postopnega propadanja  $\beta$ -celic trebušne slinavke. Ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni je običajno uničenih že 50 do 70 % trebušne slinavke (2).

SB2 običajno spremlja trebušna debelost, visoka raven trigliceridov in lipoproteinov nizke gostote, nizka raven lipoproteinov visoke gostote in arterijska hipertenzija. Govorimo o metaboličnem sindromu, ki je pomemben dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze. V več kot 70 % prezgodnje smrti pri bolnikih s SB2 je le-ta posledica srčno-žilnih obolenj (3).

## 3 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Za ohranjanje ustrezne ravni urejenosti krvnega sladkorja pri SB2 se zahteva stopenjsko zdravljenje. Prvemu zdravilu pridružimo drugo, kasneje lahko še tretje, med seboj pa kombiniramo antidiabetike z različnim mehanizmom delovanja (4, 5).

Različni antidiabetiki delujejo preko:

- zmanjšanja tvorbe glukoze v jetrih (bigvanidi, zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), agonisti glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1 agonisti)),
- stimulacije izločanja inzulina (sulfonilsečnine, meglitinidi, zaviralci DPP-4, GLP-1 agonisti),
- zmanjšanja inzulinske rezistence in posledično povečane izplavljanja glukoze iz krvnega obtoka v tarčne celice (bigvanidi, tiazolidindioni),
- zmanjšanja ponovnega privzema glukoze v ledvicah (zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT-2 zaviralci)),
- zmanjšanja absorpcije glukoze iz prebavil (zaviralci  $\alpha$ -glukozidaze).

Ker je sladkorna bolezen progresivne narave in ker bolnike s SB2 poleg hiperglikemije ogroža tudi trebušna debelost

oziroma prekomerna telesna teža, arterijska hipertenzija ter diabetična dislipidemija, se v terapiji vse bolj kaže potreba po uvedbi novih zdravil, ki bi učinkovito znižala hiperglikemijo, pri čemer učinek zdravil ne bi bil odvisen od ohranjenosti funkcije trebušne slinavke, ki ne bi imela izraženih neželenih učinkov na zvišanje telesne teže ali tveganje za hipoglikemijo ter bi imela hkrati izražene ugodne učinke na zmanjšanje krvnega tlaka in telesne teže (6).

## 4 NOVOSTI V FARMAKOTERAPIJI SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

### 4.1 AGONISTI GLP-1

Inkretini, med katere spadata GLP-1 in od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (GIP), so del endokrinega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi povišana, GLP-1 in GIP povečata sintezo in sproščanje inzulina iz  $\beta$ -celic trebušne slinavke. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz  $\alpha$ -celic trebušne slinavke. S tem se zmanjša tvorba glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. GLP-1 agonisti ne povzročajo hipoglikemije, lahko pa ojačajo stanje hipoglikemije kadar se kombinirajo z učinkovinami, ki povzročajo hipoglikemijo, na primer sulfonilsečnine. Inkretini se v telesu hitro razgradijo s pomočjo encima DPP-4. V terapevtske namene uporabljajo bodisi inkretinski mimetiki - agonisti GLP-1 receptorjev in zaviralci DPP-4 (7).

Trenutno so na tržišču štirje agonisti GLP-1: eksenatid, lirsizenatid, liraglutid in eksenatid s podaljšanim sproščanjem (**Preglednica 1**).

V obliki monoterapije GLP-1 agonisti znižajo %HbA1c za 0,7 do 1,51 %. V kombinaciji z metforminom, sulfonilsečninami, tiazolidindioni ali kot del trotirne terapije, GLP-1 agonisti dosežejo dodatno znižanje odstotka glikiranega hemoglobina (%HbA1c) za 0,4 do 1,9 %. GLP-1 agonisti pomembno znižajo telesno težo, v povprečju za 0,2 do 4 kg (7).

Neželeni učinki GLP-1 agonistov so slabost (8-44 %), bruhanje (4-18 %) in diareja (6-20 %). Slabost in bruhanje sta v primeru uporabe oblik s podaljšanim sproščanjem manj pogosta. Rezultati kliničnih študij kažejo na povečano tveganje za pankreatitis, raka trebušne slinavke in raka ščitnice, vendar vzročne povezave z GLP-1 agonisti zaenkrat niso uspeli potrditi (7).

Preglednica 1: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti GLP-1 agonistov (5).

Tabel 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of GLP-1 agonists (5).

FK/FD lastnosti	Eksestatid	Liraglutid	Liksizenatid	Eksestatid*
<b>Začetni odmerek</b>	4 tedne: 2 x 5 µg	7 dni: 1 x 0,6 mg	14 dni: 1 x 10 µg	-
<b>Vzdrževalni odmerek</b>	2 x 10 µg	1 x 1,2-1,8 mg	1 x 20 µg	1 x tedensko 2 mg
<b>IC<sub>50</sub></b>	0,55 nmol/l	0,11 nmol/l	1,4 nmol/l	0,55 nmol/l
<b>V<sub>d</sub></b>	28,3 l	13 l	100 l	28,3 l
<b>% vezave na plaz. proteine</b>	NS	> 98 %	55 %	NS
<b>Presnova</b>	Minimalno	Intenzivno	Minimalno	Minimalno
<b>Encimski sistemi</b>	DPP-4	DPP-4	DPP-4	DPP-4
<b>Prisotnost aktivnih metabolitov</b>	Ne	Ne	Ne	Ne
<b>BU</b>	65-76 %	55 %	-	65-76 %
<b>t<sub>1/2</sub></b>	2,4 h	13 h	3 h	2,4 h
<b>t<sub>max</sub></b>	2,1 h	10-14 h	1-3,5 h	6-7 tednov
<b>Izločanje</b>	Ledvica (proteoliza)	Metabolizem	Ledvica (proteoliza)	Ledvica (proteoliza)
<b>Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci</b>	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → počasni ↑ odmerek [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ni priporočljivo	Da [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ni priporočljivo	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → počasni ↑ odmerek [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ni priporočljivo	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → počasni ↑ odmerek [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ni priporočljivo
<b>Prilagoditev odmerka pri jetrni insuficienci</b>	Ne	Ne	Ne	Ne
<b>Prilagoditev odmerka pri starostnikih</b>	Ne, potrebna previdnost	Ne	Ne	Ne, potrebna previdnost

\* - oblika s podaljšanim sproščanjem, □ - zvišati; BU – biološka uporabnost; DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; IC50 – koncentracija, ki doseže 50 % stopnjo inhibicije; NS – nesignifikantno; t1/2 – biološka razpolovna doba; tmax – čas potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije; Vd – volumen porazdelitve.

Številne meta-analize potrjujejo ugodne učinke agonistov GLP-1 na kardiovaskularni sistem in s tem manjše tveganje za kardiovaskularne dogodke (miokardni infarkt, možganska kap, vsesplošna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost) (8).

Agonisti GLP-1 upočasnijo peristaltiko, zato je potrebna pazljivost v primeru sočasne aplikacije zdravil z ozkim terapevtskim območjem, ki potrebujejo hitro absorpcijo iz GIT (7).

## 4.2 ZAVIRALCI DPP-4

Zaviralci DPP-4 dosežejo izboljšanje urejenosti glikemije preko povečanja količine aktivnih inkretinov, in sicer za 2 do 3 krat (9).

Na tržišču je trenutno pet predstavnikov DPP-4 zaviralcev (**Slika 1**): alogliptin, linagliptin, saksagliptin, sitagliptin in vildagliptin, za katere so značilne različne farmakokinetične lastnosti (**Preglednica 2**).





Slika 1: Kemijska struktura zaviralcev DPP-4. A – sitagliptin, B – vildagliptin, C – saksagliptin, D – linagliptin, E – alogliptin.

Figure 1: The chemically distinct structures of DPP-4 inhibitors. A – sitagliptin, B – vildagliptin, C – saxagliptin, D – linagliptin, E – alogliptin.

Preglednica 2: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti DPP-4 zaviralcev (10).

Tabel 2: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of DPP-4 inhibitors (10).

FK/FD lastnosti	Alogliptin	Linagliptin	Sitagliptin	Saksagliptin	Vildagliptin
Dnevni odmerek	1 x 25 mg	1 x 5 mg	1 x 100 mg	1 x 5 mg	2 x 50 mg
IC <sub>50</sub>	6,9 nmol/l	1 nmol/l	18 nmol/l	0,5 nmol/l	3,5 nmol/l
Max. % inh. DPP-4	~ 95 %	~ 80 %	~ 97 %	~ 80 %	~ 95 %
% inh. DPP-4 (po 24 h)	≥ 78 %	≥ 70 %	≥ 80 %	≥ 70 %	≥ 80 %**
↑ aktivnosti GLP-1	2-3 x	2-3 x	2 x	1,5-2 x	3 x
V <sub>d</sub>	417 l	1110 l	198 l	151 l	71 l
% vezave na plaz. proteine	20 %	75-99 %	38 %	< 10 %	9 %
Presnova	Jetra (<10 %)	Jetra (10 %)	Jetra (16 %)	Jetra (50 %)	Jetra (69 %)
Encimski sistemi	Cyp 2D6, Cyp 3A4,	Cyp 3A4	-	Cyp 3A4,	Cyp 2C8
Prisotnost aktivnih metabolitov	Ne	Ne	Ne	Da (½ jakost)	Ne
BU	72 – 88 %	30 %	87 %	67 %	85 - 90 %
t <sub>1/2</sub>	12,4 – 21,4 h	10-40 h	12,4 h	2-4 h, 3-7* h	1,5-4,5 h
t <sub>max</sub>	1 - 2 h	1,5 h	1-4 h	2 h, 4* h	1,7 h
Izločanje (% nespremenjene učinkovine)	Ledvica (62)	Jetra - žolč (80)	Ledvica (80)	Jetra/ledvica (75)	Metabolizem (69)
Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ½ odmerka [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ¼ odmerka	Ne	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ½ odmerka [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ¼ odmerka	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ½ odmerka [oGF] < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – ni priporočljivo	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> → ½ odmerka
Prilagoditev odmerka pri jetrni insuficienci	Ne	Ne	Ne	Da	Kontraindicirano
Prilagoditev odmerka pri starostnikih	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne

\* - podatek za glavni metabolit, \*\* - po 12 urah, BU – biološka uporabnost; Cyp – citokrom P450; DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4; GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; IC<sub>50</sub> – koncentracija, ki doseže 50 % stopnjo inhibicije; max. – maksimalna; t<sub>1/2</sub> – biološka razpolovna doba; t<sub>max</sub> – čas potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije; V<sub>d</sub> – volumen porazdelitve.

Kot monoterapija ali v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečninami, tiazolidindioni ali inzulinom, DPP-4 zaviralci znižajo %HbA1c v povprečju za 0,30 do 0,71 %. Jakost učinka je proporcionalna začetni vrednosti %HbA1c. Ko je DPP-4 inhibiran > 80 %, učinek na znižanje % HbA1c doseže plato (4, 10).

DPP-4 zaviralci se na splošno dobro prenašajo. Kot neželeni učinki se pogosteje (> 5 %) pojavljajo glavoboli, slabost, nazofaringitis ter okužbe zgornjih dihal. Opisani so tudi primeri pankreatitisa. Pri saksagliptinu dodatno poročajo o okužbah sečil, medtem ko pri sitagliptinu o bolečinah v predelu hrbta in okončin ter o osteoartritisu. Pri alogliptinu in saksagliptinu poročajo o povečanem tveganju za srčno popuščanje (9). Za DPP-4 zaviralce ni poznanih klinično pomembnih interakcij s sočasno apliciranimi zdravili, izjema je saksagliptin, ki se v pomembnejši meri presnavlja preko Cyt P450 izoencimov. V primeru sočasne aplikacije saksagliptina in inhibitorjev Cyp 3A4/5 je potrebno zmanjšati odmerek saksagliptina (4).

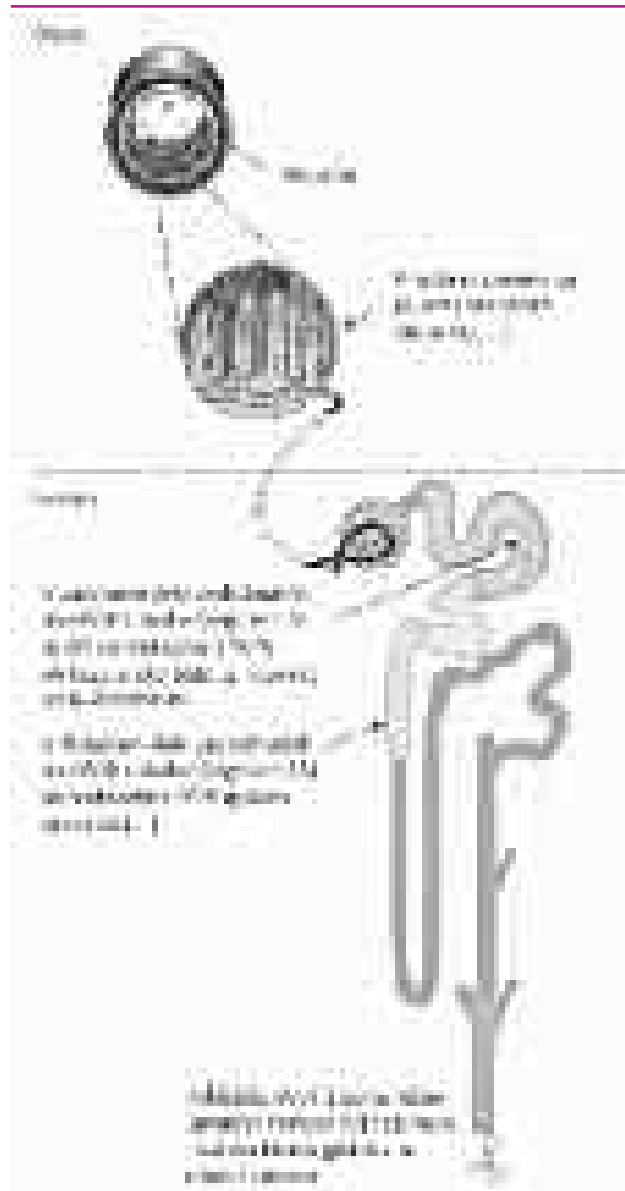
### 4.3 SGLT-2 ZAVIRALCI

Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT-2 - sodium glucose co-transporter-2) zmanjšujejo hiperglikemijo z zmanjšanjem reabsorpcije glukoze v proksimalnih ledvičnih tubulih. Na ta način znižajo ledvični prag za izločanje glukoze in posledično povzročijo glukozurijo. Njihova učinkovitost tako ni odvisna od ohranjenosti funkcije  $\beta$ -celic trebušne slinavke (11).

Pri zdravih odraslih osebah se skozi ledvice dnevno prefiltrira okrog 180 g glukoze. Vsa glukoza, ki se v glomerulih filtrira v primarni urin, se v proksimalnih tubulih preko natrijevih glukoznih koprenašalcev (SGLT-2: 80 - 90 % in SGLT-1: 10 - 20 %) reabsorbira nazaj v kri. V primeru inhibicije SGLT-2, se razmerje v deležih reabsorpcije glukoze spremeni, zaradi česar pri zdravih odraslih osebah z zaviralci SGLT-2, ne glede na odmerek, ni možno preprečiti več kot 30 do 50 % reabsorpcije glukoze (**Slika 2**). Koprenašalci SGLT-1 se nahajajo tudi v GIT, kjer sodelujejo pri absorpciji glukoze iz prebavil (12).

Zaviralci SGLT-2 ne povečujejo tveganja za hipoglikemijo. Z izločanjem glukoze iz telesa vplivajo na izgubo telesne teže (1,4 - 3,5 kg), podkožnega in visceralnega maščevja in pripomorejo k zmanjšanju obsega pasu. Zaradi diuretičnega učinka znižujejo tudi krvni tlak (3-6 mm Hg) (4, 11).

Na tržišču so trenutno na voljo trije predstavniki (**Slika 3**): kanagliflozin, dapagliflozin in empagliflozin. Dapagliflozin in empagliflozin delujeta kot selektivna zaviralca SGLT-2, kanagliflozin pa neselektivni zaviralec SGLT-2 in SGLT-1 (**Prehlednica 3**) (13).



**Slika 2:** Mehanizem delovanja zaviralcev SGLT-2 (12).

**Figure 2:** The pharmacological action of SGLT-2 inhibitors (12).

V primeru monoterapije dosežejo omenjene učinkovine povprečno znižanje %HbA1c za 0,80 do 1,03 %. Jakost učinka je proporcionalna začetni vrednosti %HbA1c. V primeru adjuvantnega zdravljenja z metforminom, sulfonilsečninami ali inzulinom, SGLT-2 zaviralci dosežejo dodatno znižanje %HbA1c za 0,71 do 0,93 %. Največji učinek na znižanje %HbA1c je prisoten pri kanagliflozinu zaradi neselektivne inhibicije SGLT (13).

Kot neželeni učinki se pojavljajo glivične okužbe ( $\geq 6,4$  % pri ženskah in 3-4 % pri moških) in okužbe sečil (> 8 %). V



Slika 3: Kemijska struktura zaviralcev SGLT-2. A – dapagliflozin, B – empagliflozin, C – kanagliflozin.

Figure 3: The chemically distinct structures of SGLT-2 inhibitors. A – dapagliflozin, B – empagliflozin, C – canagliflozin.

Preglednica 3: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti SGLT-2 zaviralcev (4, 13).

Table 3: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of SGLT-2 inhibitors (4, 13)

FK/FD lastnosti	Dapagliflozin	Empagliflozin	Kanagliflozin
<b>Dnevni odmerek</b>	1 x 5-10 mg	1 x 10-25 mg	1 x 100-300 mg
<b>IC<sub>50</sub> SGLT-2</b>	1,2 nmol/l	3,1 nmol/l	2,7 nmol/l
<b>IC<sub>50</sub> SGLT-1</b>	1400 nmol/l	8300 nmol/l	710 nmol/l
<b>V<sub>d</sub></b>	118 l	73,8 l	119 l
<b>% vezave na plaz. proteine</b>	91 %	86 %	99 %
<b>Presnova</b>	O-glukoronidacija	O-glukoronidacija	O-glukoronidacija
<b>Encimski sistemi</b>	UGT1A9	UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9	<b>UGT1A9</b> , UGT2B4
<b>Prisotnost aktivnih metabolitov</b>	Ne	Ne	Ne
<b>BU</b>	~ 78 %	86 %	~ 65 %
<b>t<sub>1/2</sub></b>	12,9 h	12,4 h	~ 10-13 h
<b>t<sub>max</sub></b>	2 h	1,5 h	1-2 h
<b>Izločanje</b>	Ledvica		
<b>Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci</b>	[oGF] < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – ni priporočljivo [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – kontraindicirano	[oGF] < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – ni priporočljivo [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – kontraindicirano	[oGF] 45 - < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – 1 x 100 mg [oGF] ≥ 30 - < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – ni priporočljivo [oGF] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – kontraindicirano
<b>Prilagoditev odmerka pri jetrni insuficienci</b>	NePri hudi jetrni okvari – 1 x 5 -10 mg	NeOdsvetovana uporaba pri hudi jetrni okvari	NeOdsvetovana uporaba pri hudi jetrni okvari
<b>Prilagoditev odmerka pri starostnikih</b>	Upoštevati tveganje za hipovolemijo	Upoštevati tveganje za hipovolemijo	Upoštevati tveganje za hipovolemijo

BU – biološka uporabnost; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; IC<sub>50</sub> – koncentracija, ki doseže 50 % stopnjo inhibicije; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; t<sub>1/2</sub> – biološka razpolovna doba; t<sub>max</sub> – čas potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije; SGLT-2 - natrijevi glukozni koprenašalci 2; UGT - uridin difosfat glukuronoziltransferaze, V<sub>d</sub> – volumen porazdelitve.



primeru dapagliflozina poročajo o povečani pojavnosti nazofaringitisa (~ 6 %). Rezultati kliničnih študij z dapagliflozinom navajajo povečano tveganje za pojav raka mehurja, dojke in prostate, vendar vzročne povezave zaenkrat niso uspeli potrditi. Pri hipotenzivnih bolnikih, bolnikih z ledvičnimi obolenji, bolnikih na diuretikih (predvsem diuretiki zanke) in starostnikih je priporočljivo spremljanje volumna telesnih tekočin in stanja elektrolitov. Pri bolnikih s SB2, zdravljenih z zaviralci SGLT2, so zabeležili tudi redke, a življenjsko ogrožajoče primere diabetične ketoacidoze. Zato je potrebno upoštevati možnost diabetične ketoacidoze pri bolnikih, ki imajo značilne simptome, tudi če nimajo visokih vrednosti krvnega sladkorja (4, 13).

Kanagliflozin se primarno presnavlja s pomočjo UDP-glukoronil transferaze 1A9 (UGT 1A9), zaradi česar lahko vstopa v interakcije z induktorji, inhibitorji ali substrati omenjenega encima (13).

## 4.4 NOVOSTI V ZDRAVLJENJU Z INZULINOM

Uporaba inzulina omogoča urejenost glikemije pri tistih bolnikih s SB2 kjer enostavnejše peroralno zdravljenje ni več dovolj učinkovito (14).

Največ novosti je bilo v zadnjem desetletju opaziti na področju bazalnih inzulinov. Medtem ko so se srednjedelgo-

delujoči inzulini praktično umaknili iz uporabe, v ospredje prihajajo novi dolgodelujoči in predvsem ultradolgodelujoči inzulini, kot so detemir, glargin in degludek. Bazalni inzulini zagotavljajo dolgotrajno, stabilno sproščanje inzulina, s čimer pokrijejo približno 50 % celodnevnih potreb po inzulinu. Idealni bazalni inzulin zagotavlja dolgotrajno (vsaj 24 ur) konstantno sproščanje inzulina, s hitrim nastopom učinka in hitro dosego stacionarnega stanja, minimalnimi variacijami v delovanju brez odklonov ter minimalno inter- in intra-individualno variabilnostjo. Idealno bazalni inzulin omogoča 1 krat dnevno aplikacijo, kadarkoli tekom dneva. Poleg ustrezne učinkovitosti bazalnega inzulina je pomembna tudi njegova varnost. Idealni inzulin naj bi imel minimalno tveganje za povzročanje hipoglikemije, še posebno nočnih in hudih oblik hipoglikemije (5).

Pregled farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti novih dolgo- in ultradolgodelujočih bazalnih inzulinov je prikazan v **Preglednici 4**.

### 4.4.1 Inzulin glargin 300 enot/ml

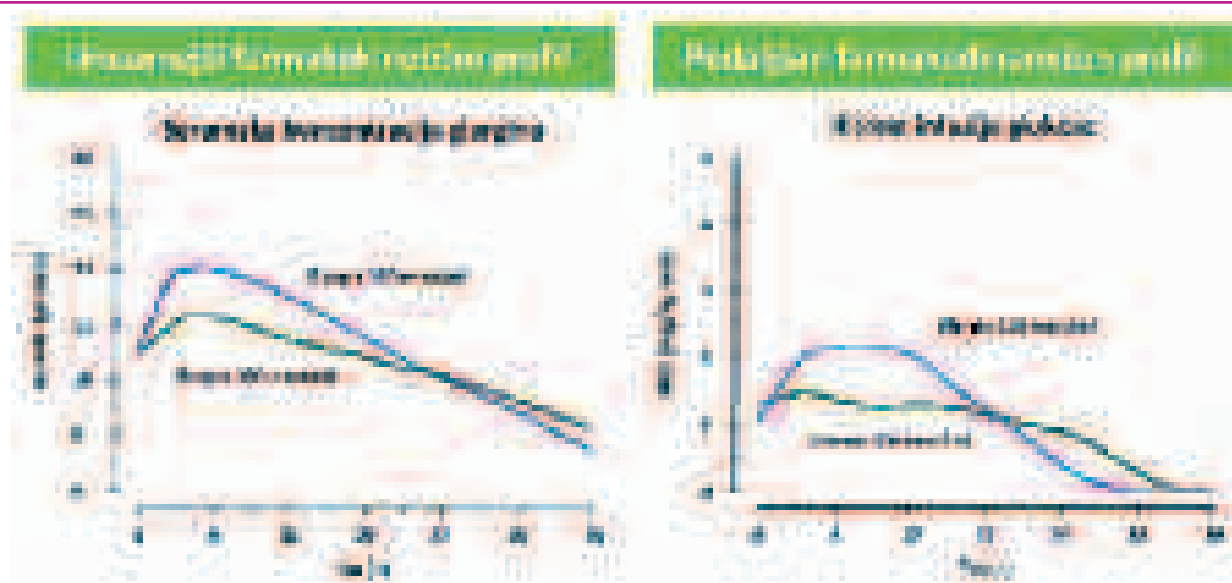
Inzulin glargin je analog humanega inzulina, pripravljen tako, da je pri nevtralnem pH slabo topen. Pri pH 4 je inzulin glargin popolnoma topen. Po injiciranju v podkožje se kisla raztopina v maščevju nevtralizira. Nastane precipitat, iz katerega se postopoma sprošča majhna količina in-

*Preglednica 4: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti dolgo- in ultradolgodelujočih inzulinov (5).*

*Table 4: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of long- and ultralong-acting basal insulins (5).*

FK/FD lastnosti	Detemir	Glargin 100	Glargin 300	Degludek
<b>Struktura</b>	Dodatek acilirane m.k. na verigi B	2 dodani AK, 1 AK zamenjana	2 dodani AK, 1 AK zamenjana	Odstranjena AK B30, na B29 dodan distančnik glutaminske kisline in diacilirana m.k.
<b>Mehanizem podaljšanega delovanja</b>	Vezava na albumine	Precipitat v nevtralnem mediju	Precipitat v nevtralnem mediju ↓ V → ↑ površina	Heksamerna struktura
<b>Št. AK</b>	51	53	53	50
<b>t<sub>1/2</sub></b>	12,5 h	12,5 h	19 h	25 h
<b>t<sub>delovanja</sub></b>	≤ 18-23 h	≤ 24 h	≤ 36 h	> 42 h
<b>t<sub>ss</sub></b>	2-4 dni	2-4 dni	4 dni	2-3 dni
<b>Razmerje med delovanje v prvih in drugih 12-ih urah</b>	50:50	60:40	50:50	50:50

AK – aminokislina; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; m.k. – maščobne kisline; t<sub>1/2</sub> – biološka razpolovna doba; t<sub>delovanja</sub> – čas delovanja; t<sub>ss</sub> – čas potreben za dosego stacionarnega stanja.



**Slika 4:** Izboljšan farmakokinetično-farmakodinamični profil glargina 300 enot/ml v primerjavi z glarginom 100 enot/ml. Prirejeno po Clements s sodelavci (16).

**Figure 4:** Improved pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of glargine U-300 compared to glargine U-100. Figure adapted from Clements et al (16).

zulina glargina. Inzulini glargin 300 enot/ml predstavljajo novo obliko, ki omogoča aplikacijo enakega odmerka (število enot) kot pri klasičnem inzulinu glargin 100 enot/ml (Lantus®), vendar v zgolj tretjinskem volumnu. To omogoča za 50 % manjšo stično površino precipitata in posledično konstantnejše sproščanje glargina preko daljšega časovnega intervala. Rezultat je izboljšan farmakokinetično-farmakodinamični profil (**Slika 4**) (5, 15).

Klinične študije uporabe glargina 300 enot/ml pri bolnikih s SB2, kažejo na primerljivo učinkovitost v smislu znižanja %HbA1c, vendar izboljšanim varnostnim profilom v primerjavi z glarginom 100 enot/ml. V primeru uporabe glargina 300 enot/ml poročajo o signifikantno nižji stopnji incidence celokupne in nočne hipoglikemije. Pojavnost nočne hipoglikemije je manjša za 21 %. Izjemno dolg čas delovanja glargina 300 enot/ml omogoča 1 krat dnevno aplikacijo kadarkoli tekom dneva (15, 16).

#### 4.4.2 Inzulini degludek

Inzulini degludek je novi ultradolgodelujoči bazalni inzulinski analog, ki ima za razliko od inzulina detemir v stranski verigi vstavljeno  $\gamma$ -L-glutaminsko kislino (**Slika 5**). S tem so dosegli dolgo biološko razpolovno dobo ( $t_{1/2} = 25,1$  h) in izjemno dolg čas delovanja ( $> 42$  h). Z 1 krat dnevno odmerjanjem se stacionarno stanje vzpostavi v 2-3 dneh.

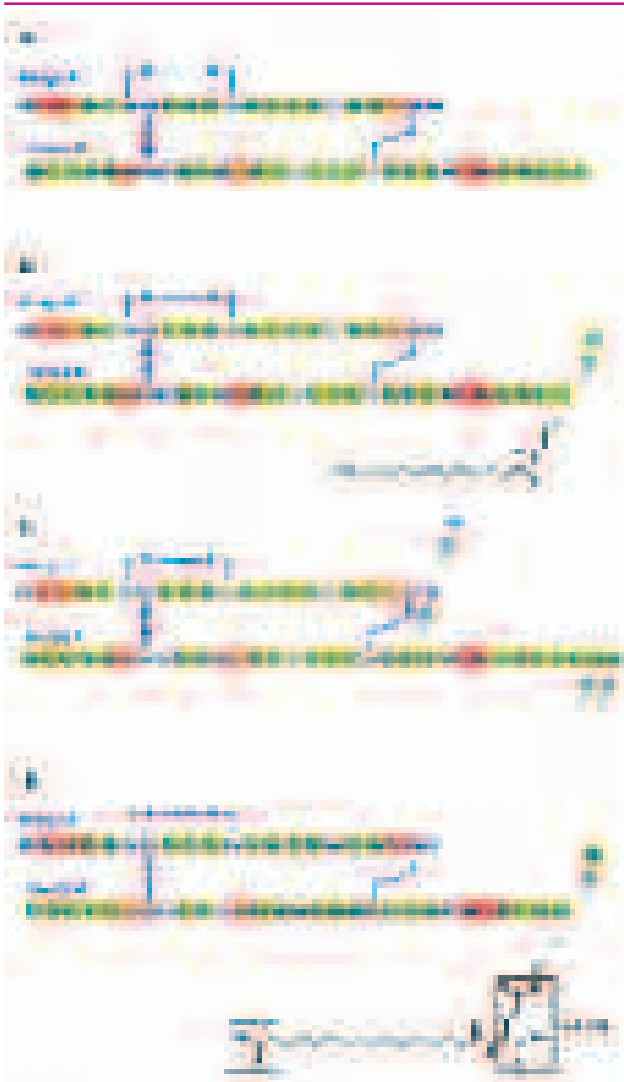
Učinek na znižanje koncentracije glukoze je konstanten preko 24 ur (17, 18).

Rezultati kliničnih študij kažejo na primerljivo učinkovitost glede znižanja %HbA1c v primerjavi z glarginom 100 enot/ml. Tudi pogostost pojavljanja hipoglikemij je bila podobna, medtem

#### ALI STE VEDELI?

- Po napovedi IDF se bo do leta 2040 število bolnikov povzpelo na 642 milijonov, kar predstavlja 55 % stopnjo rasti.
- Približno 70 % prezgodnje smrti pri bolnikih s SB2 je posledica srčno-žilnih obolenj.
- Agonisti GLP-1 upočasnjujejo peristaltiko, zato je potrebna pazljivost pri sočasni aplikaciji zdravil, ki potrebujejo hitro absorpcijo iz GIT in imajo ozko terapevtsko okno.
- Ob sočasni aplikaciji saksagliptina in inhibitorjev Cyp 3A4/5 je potrebno odmerke saksagliptina ustrezno znižati.
- Pri bolnikih na zaviralcih SGLT2 se lahko pojavi življenjsko ogrožajoča diabetična ketoacidoza. Potrebna je posebna pozornost pri bolnikih, ki kažejo zanj značilne simptome, tudi če nimajo visokih vrednosti krvnega sladkorja.





**Slika 5:** Prikaz strukturnih razlik med humanim inzulinom (A), dolgodelujočima inzulinoma detemir (B) in glargin (C) ter ultradolgodelujočim inzulinom degludekom (D). Prirejeno po Tambascia s sodelavci (17).

**Figure 5:** The distinct structures of human insulin (A), long-acting insulin detemir (B) and glargine (C), and ultralong-acting insulin degludec (D). Figure adapted from Tambascia et al. (17).

ko je bila pojavnost hudih oblik hipoglikemije in nočnih hipoglikemij signifikantno manjša v primeru uporabe degludeka. Pojavnost nočnih in hudih oblik hipoglikemije je bila manjša za 25 %. Izjemno dolg čas delovanja degludeka omogoča 1 krat dnevno aplikacijo kadarkoli tekom dneva (17, 19).

#### 4.4.3 Kombinacija degludeka in liraglutida

Da bi se čim bolj izognili neželenim učinkom kot sta povečanje telesne teže in pojavnost hipoglikemije, se je na

tržišču pojavilo prvo zdravilo, ki v enem peresu vsebuje kombinacijo agonista GLP-1 (liraglutid) in ultradolgodelujočega inzulina (degludek). Omogoča enkrat dnevno aplikacijo in zagotavlja visoko učinkovitost v zniževanju %HbA1c, zmanjšanje telesne teže in minimalno tveganje za pojav hipoglikemije. Zdravilo na slovenskem tržišču zaenkrat še ni dobavljivo (6).

## 5 SKLEP

Za odločilne ukrepe pri preprečevanju oziroma odlaganju napredovanja sladkorne bolezni in njenih zapletov so se izkazali intenzivna terapija, dosledno spremljanje terapevtske učinkovitosti in vztrajanje pri zdravem načinu življenja. Na področju zdravljenja z zdravili beležimo pomembne uspehe z odkritjem novih antidiabetikov, ki uspešno znižujejo vrednost %HbA1c, hkrati pa ugodno vplivajo tudi na telesno težo in višino krvnega tlaka. Večina novih antidiabetikov deluje protektivno na  $\beta$ -celice trebušne slinavke, kar upočasni napredovanje SB2. Na razbremenitev prekomerne stimulacije funkcionalno ohranjenega dela trebušne slinavke in s tem upočasnitev napredovanja SB2 dodatno vplivajo tudi SGLT-2 zaviralci, saj uravnavajo glikemijo neodvisno od ohranjenosti funkcije trebušne slinavke. Vse to so razlogi, ki kažejo na pomemben napredek pri zdravljenju SB2.

## 6 LITERATURA

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
2. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 493-500.
3. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001; 249 (3): 225-235.
4. Tran L, Zielinski A, Roach AH, et al. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications. *Ann Pharmacother* 2015; 49 (5): 540-556.
5. Tran L, Zielinski A, Roach AH, et al. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: injectable medications. *Ann Pharmacother* 2015; 49 (6): 700-714.
6. Hughes E. *IDegLira: Redefining insulin optimisation using a single injection in patients with type 2 diabetes*. *Prim Care Diabetes* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.12.005>



7. 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 (3): 203-216.
8. Nathanson D, Nystrom T. *Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: targeting the endothelium.* *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297 (1-2): 112-126.
9. Ahren B, Foley JE. *Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism.* *Diabetologia* 2016; 59 (5): 907-917.
10. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. *Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.* *Clin Pharmacokinet* 2012; 51 (8): 501-514.
11. Vivian E. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* *Diabetes Educ* 2015; 41 (1 Suppl): 5S-18S.
12. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. *Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans.* *Diabetes* 2013; 62 (10): 3324-3328.
13. 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 (6): 1150-1166.
14. *International Diabetes Federation Guideline Development G. Global guideline for type 2 diabetes.* *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104 (1): 1-52.
15. Freemantle N, Chou E, Frois C, et al. *Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis.* *BMJ Open* 2016; 6 (2): e009421.
16. Clements JN, Bello L. *Insulin glargine 300 units/mL: A new basal insulin product for diabetes mellitus.* *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73 (6): 359-366.
17. Tambascia MA, Eliaschewitz FG. *Degludec: the new ultra-long insulin analogue.* *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 57.
18. Haahr H, Heise T. *A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance.* *Clin Pharmacokinet* 2014; 53 (9): 787-800.
19. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. *Clinical use of insulin degludec.* *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109 (1): 19-31.