

PERORALNI ANTIDIABETIKI – PREGLED STANJA IN POGLED V PRIHODNOST ORAL ANTIDIABETIC DRUGS – CURRENT OVERVIEW AND FUTURE PERSPECTIVES

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Nace Zidar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nace.zidar@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Sladkorna bolezen je kronična metabolna bolezen, za katero je značilna povečana koncentracija krvnega sladkorja. Število pacientov s sladkorno boleznijo se je s 108 milijonov leta 1980 povzpelo na 422 milijonov leta 2014 (1). Najpo-

POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 je kronična progresivna metabolna bolezen, ki nastane, ko trebušna slinavka ne proizvede dovolj inzulina ali kadar človeško telo proizvedenega inzulina ne uspe učinkovito izrabiti. Zaradi njihove učinkovitosti in enostavnosti jemanja za preprečevanje hiperglikemije pri pacientih s sladkorno boleznijo tipa 2 pogosto uporabljamo peroralne anti-diabetike. Med najbolj uveljavljene uvrščamo metformin in sulfonilsečnine, ki so v uporabi že več kot 50 let. Poleg teh pa v terapiji uporabljamo še številne druge skupine učinkovin, kot so meglitinidi, tiazolidinioni, zaviralci alfa-glukozidaze, zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) in zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (SGLT-2). Število učinkovin za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 se je v zadnjih letih močno povečalo. V članku predstavljamo pregled obstoječih skupin peroralnih anti-diabetikov in nekatere novejšie skupine učinkovin, ki so v različnih fazah razvoja.

KLJUČNE BESEDE:

metformin, peroralni anti-diabetik, sladkorna bolezen tipa 2, zaviralec, sulfonilsečnina

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a chronic progressive metabolic disorder that occurs either when the pancreas does not produce enough insulin or when the body cannot effectively use the insulin it produces. Because of their effectiveness and convenience of administration, oral anti-diabetic drugs are frequently prescribed for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Metformin and sulfonylureas are among the most known oral anti-diabetic drugs and have been used in the clinic for more than 50 years. In addition, several other classes of drugs are known, such as meglitinides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors. The number of available therapies for the treatment of type 2 diabetes has grown considerably in recent years. In this paper, we present an overview of clinically approved oral anti-diabetic agents and some new classes of drugs that are currently in different stages of development.

KEY WORDS:

inhibitor, metformin, oral anti-diabetic drug, sulfonylurea, type 2 diabetes mellitus

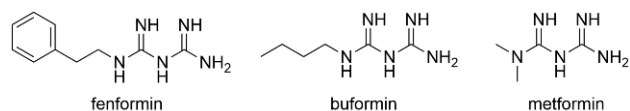


gostejša oblika sladkorne bolezni je sladkorna bolezen tipa 2, ki jo ima približno 90 % vseh diabetikov (2). Medtem ko je za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1 nujno potreben inzulin, lahko k zdravljenju tipa 2 veliko pripomoreta zdrav način življenja in ustrezna prehrana, pomagamo pa si lahko tudi s peroralnimi antidiabetiki (3). Peroralni antidiabetiki delujejo tako, da znižujejo raven krvnega sladkorja. Obstaja več skupin peroralnih antidiabetikov, ki jih razdelimo na *i*) učinkovine, ki povečajo izločanje inzulina iz trebušne slinavke, *ii*) učinkovine, ki povečajo občutljivost tarčnih tkiv na inzulin in *iii*) učinkovine, ki zmanjšajo hitrost absorpcije glukoze iz gastrointestinalnega trakta. Pogosto uporabljamo kombinacijo več učinkovin z različnimi mehanizmi delovanja, ki skupaj dosegajo sinergističen učinek (4). Poznamo več skupin peroralnih antidiabetikov, med katerimi so najbolj razširjeni metformin in sulfonilsečnine, ki so v uporabi že več kot 50 let (5). V zadnjih desetletjih so v uporabo prešle še številne druge skupine, kot so meglitinidi, tiazolidindioni, zaviralci alfa-glukozidaze, zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (SGLT-2, *sodium/glucose cotransporter 2*), vezalci žolčnih kislin in agonisti dopaminskega receptorja D2 (6-8). Poleg uveljavljenih skupin antidiabetikov pa je v različnih fazah razvoja še več drugih skupin učinkovin (9-11). V nadaljevanju podajamo pregled najpomembnejših skupin peroralnih antidiabetikov, mehanizme njihovega delovanja, njihove prednosti in slabosti in njihove najbolj značilne predstavnike.

2 SKUPINE PERORALNIH ANTIABIETIKOV

2.1 BIGVANIDI

Že od leta 1918 je znano, da gvanidin znižuje koncentracijo glukoze v krvi (12), vendar zaradi svoje toksičnosti nikoli ni bil uporabljen v terapiji. Leta 1957 so odkrili gvanidinski derivat fenformin (slika 1), ki pa je bil zaradi visokega tveganja za pojav mlečne acidoze (laktacidoze) leta 1970 umaknjen s trga. V Združenih državah Amerike je zaradi uporabe fenformina umrlo tudi do nekaj sto pacientov letno (8). Tudi gvanidinski derivat buformin (slika 1) je bil zaradi tveganja za pojav laktacidoze v večini držav umaknjen s trga. Edina učinkovina iz tega strukturnega razreda, ki jo uporabljamo v terapiji, je metformin (dimetilbigvanid, slika 1), ki danes predstavlja učinkovino prvega izbora za zniževanje



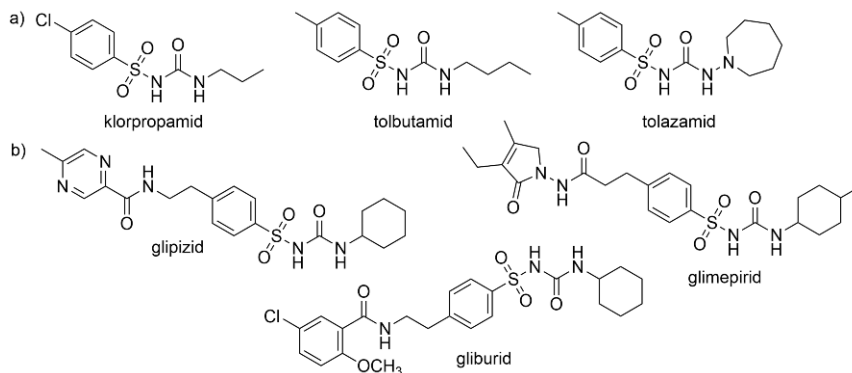
Slika 1: Strukture predstavnikov bigvanidnih antidiabetikov.

Figure 1: Structures of the representative biguanide antidiabetics.

koncentracije glukoze v krvi. Metformin zavira tvorbo glukoze v jetrih, poveča občutljivost tkiv na inzulin, poveča privzem glukoze v perifernih tkivih, zmanjša oksidacijo maščobnih kislin in zmanjša absorpcijo glukoze iz gastrointestinalnega trakta (13). Molekularni mehanizem delovanja metformina ni popolnoma pojasnjen, obstajajo pa dokazi, da vpliva na zaviranje kompleksa I v dihalni verigi, aktivira od AMP odvisno protein-kinazo (AMPK), zavira z glukagonom spodbujeno povečanje koncentracije cikličnega AMP (cAMP) in sledečo aktivacijo protein-kinaze A ter vpliva na metabolizem črevesne mikrobiote (13, 14). Metformin izkazuje nizko stopnjo tveganja za pojav hipoglikemije in laktacidoze. Kljub temu je kontraindiciran pri ljudeh, ki imajo povečano tveganje za pojav laktacidoze, npr. pri pacientih z okvaro ledvic, boleznimi pljuč ali jeter. Metformin pogosto uporabljamo v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki, npr. s tiazolidindioni (4).

2.2 SULFONILSEČNINE

Sulfonilsečnine so v uporabi od 50. let prejšnjega stoletja in predstavljajo prvo skupino peroralnih antidiabetikov, ki so prišli v klinično prakso (4). Še danes je njihova uporaba močno razširjena, saj so za metforminom učinkovine drugega izbora za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (15). Sulfonilsečnine zmanjšujejo koncentracijo sladkorjev v krvi preko vplivanja na povečano izločanje inzulina iz trebušne slinavke. Njihovo vezavno mesto je receptor za sulfonilsečnine (SUR-1), ki se nahaja na površini beta-celic trebušne slinavke. Vezava sulfonilsečnin na SUR-1 povzroči zaprtje od ATP odvisnih kalijevih kanalov, kar vodi do depolarizacije membrane, vstop kalcijevih ionov v celico in s tem do povečanega izločanja inzulina (4). Sulfonilsečnine poleg tega zmanjšajo glukoneogenezo v jetrih, zmanjšajo razgradnjo lipidov do maščobnih kislin in vplivajo na manjši jetrni očistek inzulina (16). Ločimo sulfonilsečnine prve generacije, kamor spadajo klorpropamid, tolbutamid in tolazamid (slika 2a), in sulfonilsečnine druge generacije, npr. glipizid, glimepirid in gliburid (slika 2b). Sulfonilsečnin prve generacije zaradi nekaterih resnih neželenih učinkov, kot so hipoglikemija, hipoglikemična koma, zakasnen pričetek delovanja in povečano tveganje za srčno-žilne zaplete, danes ne



Slika 2: Strukture predstavnikov sulfonilsečnin prve (a) in druge (b) generacije.

Figure 2: Structures of the representative first- (a) and second-generation (b) sulfonylureas.

uporabljam več. Sulfonilsečnine druge generacije izkazuje večjo jakost delovanja, večjo varnost, manjšo verjetnost za hipoglikemijo, manj srčno-žilnih neželenih učinkov in imajo hitrejši pričetek delovanja. Sulfonilsečnine so kontraindicirane pri pacientih z okvarami jeter in ledvic in pri nosečnicah (3).

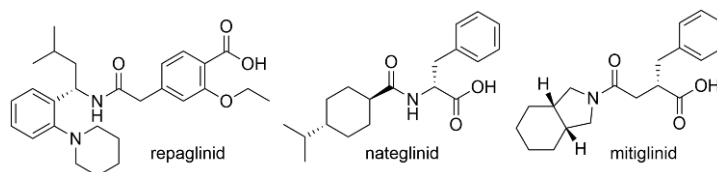
2.3 MEGLITINIDI

Meglitinide so za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 uvedli leta 1997, mehanizem njihovega delovanja pa je podoben kot pri sulfonilsečninah. Meglitinidi stimulirajo izločanje inzulina iz beta-celic trebušne slinavke, tako da vplivajo na zapiranje od ATP odvisnih kalijevih kanalov, čemur sledi odpiranje napetostno odvisnih kalcijevih kanalov in povečanje znotrajcelične koncentracije kalcija (10). Meglitinidi se na receptorje SUR-1 na beta-celicah vežejo podobno kot sulfonilsečnine, vendar je njihova interakcija z receptorjem šibkejša, disociacija pa hitrejša, zaradi česar je njihovo delovanje krajše, izrazi pa se šele pri višjih koncentracijah glukoze v krvi. V primerjavi s sulfonilsečninami je verjetnost za pojav hipoglikemije pri uporabi meglitinidov manjša (6). Najbolj pogost predstavnik meglitinidov je re-

paglinid, v to skupino pa spadata še nateglinid in mitiglinid (slika 3) (4).

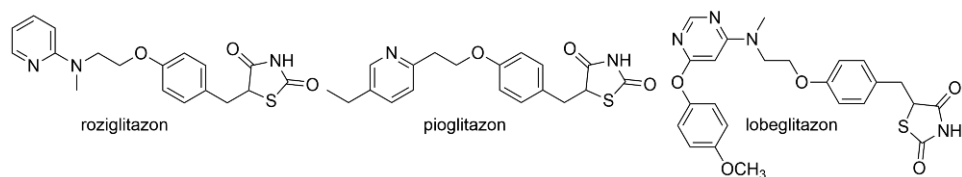
2.4 TIAZOLIDINDIONI

Tiazolidindioni so agonisti receptorja, aktiviranega s proliferatorjem peroksisomov gama (PPAR γ , *peroxisome proliferator activated receptor gamma*), preko katerega povečajo občutljivost tkiv na inzulin ter znižajo ravni glukoze, trigliceridov in maščobnih kislin v krvi (17). PPAR γ spada v družino jedrnih receptorjev in ima vlogo transkripcijskega dejavnika. Obstajajo trije receptorji iz družine PPAR: PPAR α , PPAR β in PPAR γ , ki se razlikujejo po izražanju v različnih tkivih, afiniteti do različnih ligandov in funkciji (18). PPAR γ je pretežno izražen v maščobnem tkivu, v manjši meri pa v debelem črevesu in makrofagih (10). Endogeni ligandi za te receptorje so proste maščobne kisline in eikozanoidi. Ob aktivaciji se ti receptorji v kompleksu z retinoidnimi receptorji X (RXR, retinoid X receptor) vežejo na DNA, s čimer povečajo ekspresijo številnih genov, povezanih z metabolizmom glukoze, maščobnih kislin in holesterola (8). Preko aktivacije PPAR γ tako tiazolidindioni povečajo privzem glukoze v skeletne mišice in maščobno tkivo in zmanjšajo



Slika 3: Strukture predstavnikov meglitinidov.

Figure 3: Structures of the representative meglitinides.



Slika 4: Strukture predstavnikov tiazolidindionov.

Figure 4: Structures of the representative thiazolidinediones.

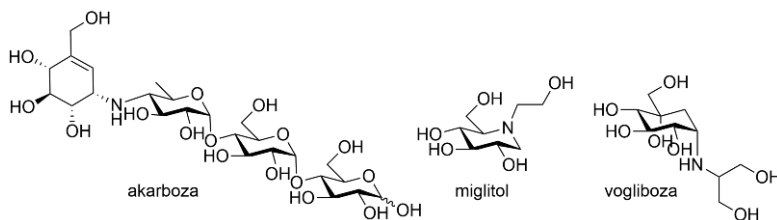
glukoneogenezo v jetrih (6). Terapija s tiazolidindioni je povezana z nekaterimi resnimi neželenimi učinki, kot so hepatotoksičnost, toksičnost za ledvice (19) in v kombinaciji z insulinom tudi okvara srca, zaradi česar tiazolidindioni niso učinkovine prvega izbora za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (10). Predstavniki tiazolidindionov v klinični praksi so roziglitazon, pioglitazon in lobeglitazon (slika 4).

2.5 ZAVIRALCI ALFA-GLUKOZIDAZE

Zaviralci alfa-glukozidaze so reverzibilni, kompetitivni zaviralci encimov, ki so v tankem črevesu odgovorni za razgradnjo kompleksnejših ogljikovih hidratov do monosaharidov, ki se lahko absorbirajo v krvni obtok. Zaviralci alfa-glukozidaze zmanjšajo vpliv ogljikovih hidratov iz hrane na koncentracijo sladkorja v krvi in so najbolj učinkoviti pri postprandialni hiperglikemiji (20). V primerjavi z metforminom in sulfonilsečninami so v splošnem manj učinkoviti za zniževanje ravni krvnega sladkorja (4). Ker ne vplivajo na izločanje insulina, pri uporabi zaviralcev alfa-glukozidaze ne pride do hipoglikemije, lahko pa se pojavijo gastrointestinalni neželeni učinki, kot so napenjanje, driska in bolečine v trebuhu (8). Primeri klinično uporabnih zaviralcev alfa-glukozidaz so akarboza, miglitol in vogliboza (slika 5), ki imajo podoben, vendar ne enak mehanizem delovanja, saj je njihova vezavna afiniteta do različnih vrst alfa-glukozidaz različna (8).

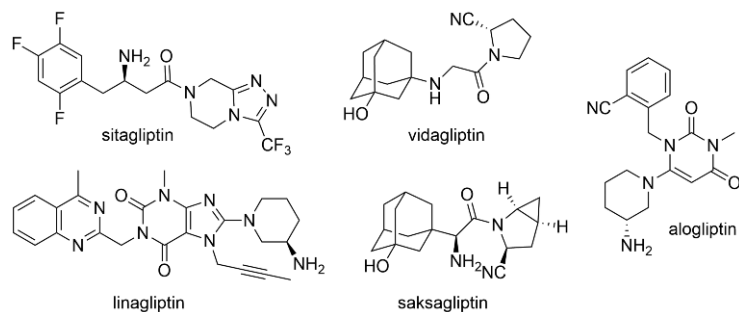
2.6 ZAVIRALCI DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4) – GLIPTINI

Dipeptidil-peptidaza je transmembranski encim, izražen v številnih celicah, ki cepi dve N-terminalni aminokislini s peptidov, ki vsebujejo na drugem mestu prolin ali alanin. S cepitvijo dveh terminalnih aminokislin DPP-4 inaktivira tako glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) kot od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (GIP, *glucose-dependent insulintropic peptide*) (21). GLP-1 in GIP spadata v skupino metabolnih hormonov, imenovanih inkretini, ki vplivajo na zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi preko vezave na receptor za GLP-1, ki se nahaja na beta-celicah trebušne slinavke. Inkretini se sproščajo po obroku in povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke. Zaviralci DPP-4 zavrejo razgradnjo endogenih inkretinov, s čimer vplivajo na povečano raven insulina. Ker je sproščanje insulina pod vplivom inkretinov odvisno od koncentracije glukoze v krvi, inkretini pri nizkih koncentracijah glukoze nimajo vpliva, s čimer je verjetnost za pojav hipoglikemije pri uporabi zaviralcev DPP-4 majhna (4). Prvi zaviralec DPP-4, ki ga je leta 2006 odobrila ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA), je bil sitagliptin, v to skupino pa spadajo še vidagliptin, saksagliptin, linagliptin in alogliptin (slika 6) (4). Zaviralce DPP-4 uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, kot so metformin in tiazolidindioni (22).



Slika 5: Strukture predstavnikov zaviralcev alfa-glukozidaze.

Figure 5: Structures of the representative alpha-glucosidase inhibitors.



Slika 6: Strukture predstavnikov zaviralcev dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4).

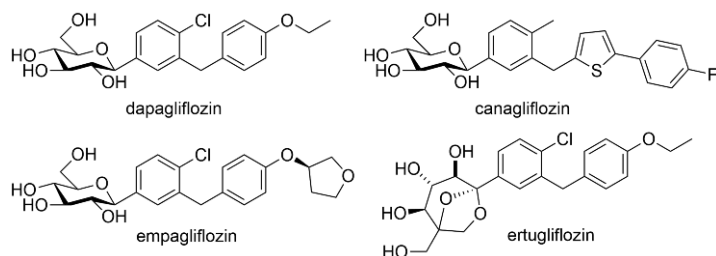
Figure 6: Structures of the representative dipeptidyl dipeptidase-4 (DPP-4) inhibitors.

2.7 ZAVIRALCI KOTRANSPORTERJA NATRIJEVIH IONOV IN GLUKOZE 2 (SGLT-2) – GLIFLOZINI

Zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (SGLT-2, *sodium/glucose cotransporter 2*) spadajo med novejšje peroralne anti-diabetike. SGLT-2 je protein, ki spada v družino od natrijevih ionov odvisnih kotransporterjev za glukozo in je odgovoren za reabsorpcijo glukoze v ledvicah. S pomočjo SGLT-2 ledvice reabsorbirajo približno 90 % od 180 g glukoze, ki jo filtrirajo vsak dan (23). Ker zaviralci SGLT-2 delujejo po mehanizmu, ki ni odvisen od inzulina, so potencialno uporabni tudi v napredovanih fazah sladkorne bolezni, v katerih so pankreasne beta-celice že močno okvarjene (3). Prvi predstavnik zaviralcev SGLT-2 je bil dapagliflozin, ki so ga v Evropi registrirali leta 2012. Med ostale zaviralce SGLT-2 spadajo še canagliflozin, empagliflozin in ertugliflozin (slika 7), številni pa so še v kliničnih fazah raziskav. Med neželenih učinkov zaviralcev SGLT-2 spadajo povečano tveganje za okužbe sečil in spolovil ter redkeje pojav ketoacidoze (4).

2.8 VEZALCI ŽOLČNIH KISLIN

Vežalci žolčnih kislin so ionsko-izmenjevalne smole, ki vežejo žolčne kisline iz gastrointestinalnega trakta, s čimer preprečijo njihovo reabsorpcijo. Ker gre za velike polimerne spojine, se ne absorbirajo iz črevesja in se zato izločijo z blatom (24). V splošnem vezalce žolčnih kislin uporabljamo kot sredstva za zniževanje ravni holesterola v krvi, v zadnjem času pa so odkrili, da nekateri predstavniki vplivajo tudi na raven krvne glukoze (25). Mehanizem, po katerem vezalci žolčnih kislin znižuje raven glukoze v krvi, še ni pojasnjen. Med vezalce žolčnih kislin prve generacije spadata učinkovini holestiramin in kolestipol, ki pa ju zaradi dokaj šibkega delovanja in nekaterih neželenih učinkov uporabljamo redko (24). Druga generacija vezalcev žolčnih kislin, kamor uvrščamo kolesevelam in kolestimid, ima izboljšano toleranco, poleg zniževanja ravni holesterola pa znižuje tudi raven glukoze v krvi brez vplivanja na endogeno koncentracijo inzulina. Pri uporabi kolesevelama niso zaznali povečane telesne mase ali hipoglikemije, lahko pa se pojavijo gastrointestinalni neželeni učinki, kot sta zaprtje in dispepsija (7, 26, 27).



Slika 7: Strukture predstavnikov zaviralcev kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (SGLT-2).

Figure 7: Structures of the representative sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors.

2.9 AGONISTI DOPAMINSKEGA RECEPTORJA D2

Edina učinkovina iz tega strukturnega razreda je bromokriptin, njegov mehanizem zniževanja krvnega sladkorja pa ni popolnoma pojasnjen (2). Bromokriptin je centralno delujoč agonist dopaminskega receptorja D2 ter receptorjev za serotonin in adrenergičnih receptorjev α_1 in α_2 . Med drugim ga uporabljamo za zdravljenje hiperprolaktinemije in galaktoreje pri pacientih s tumorjem hipofize, za zdravljenje akromegalije in Parkinsonove bolezni (28). Za zdravljenje diabetesa tipa 2 ga je FDA odobrila leta 2009 (4). Raziskave na ljudeh nakazujejo na to, da bromokriptin znižuje raven glukoze v krvi preko povečanja občutljivosti tkiv na inzulin, brez vplivanja na endogeno izločanje inzulina (2), kar je najverjetneje posledica njegove vezave na dopaminske in serotonininske receptorje (5).

2.10 NEKATERE NOVEJŠE SKUPINE PERORALNIH ANTIDIABETIKOV V FAZAH RAZVOJA

2.10.1 Tetrahidotriazini (glimini)

Prva učinkovina iz tega strukturnega razreda je imeglimin (slika 8), ki je trenutno v kliničnih fazah razvoja (29). Imeglimin je zaviralec oksidativne fosforilacije, ki zavira glukoneogenezo v jetrih, poveča privzem glukoze v mišice in uravnava izločanje inzulina. Imeglimin hkrati deluje na jetra, mišice in trebušno slinavko ter s tem vpliva tako na izločanje inzulina kot na večjo občutljivost tkiv na inzulin (9).

2.10.2 Agonisti z G-proteinom sklopljenih receptorjev (GPCR)

Z G-proteinom sklopljeni receptorji (GPCR) imajo pomembno vlogo pri uravnavanju postprandialnega meta-

bolizma. Ekspresija teh receptorjev je tkivno specifična, zato ima njihova aktivacija različne fiziološke vloge (30). Potencialne tarče za nove antidiabetike iz družine GPCR so receptorji za inkretine, izraženi v beta-celicah trebušne slinavke, med katere spadajo GPR119, GPR40 in GPR120 (31). Aktivacija teh receptorjev stimulira izločanje inzulina (9).

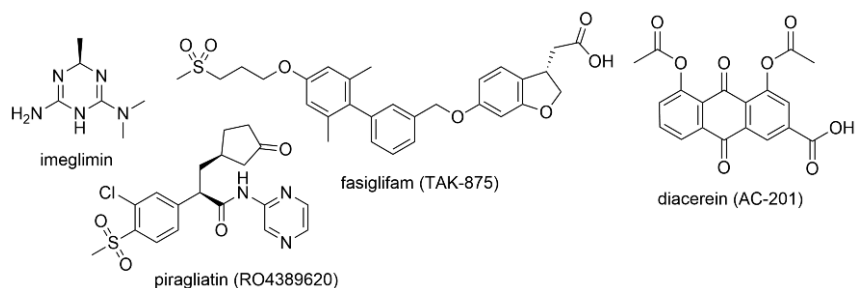
Najbolj znana učinkovina iz te skupine je fasiglifam (TAK-875, slika 8), katere razvoj so ustavili v tretji fazi kliničnih preizkušanj zaradi potencialne hepatotoksičnosti (32). Trenutno je v različnih fazah razvoja še več učinkovin iz tega strukturnega razreda (33).

2.10.3 Protivnetne učinkovine

Pri sladkorni bolezni tipa 2 so adipociti v stanju kroničnega vnetja in v okolico sproščajo velike količine pro-vnetnih citokinov, npr. interleukine (IL) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α), ki aktivirajo različne receptorje. V razvoju so številne učinkovine, ki delujejo na te mediatorje vnetja (34). Diacerein (slika 8) je učinkovina, ki zavira tvorbo in delovanje interleukina 1 β (IL-1 β) in zmanjša izražanje receptorja za interleukin 1 (IL-1R). Diacerein se uporablja za zdravljenje boleznih sklepov, kot je osteoartritis, trenutno pa je v kliničnih fazah raziskav za izboljšanje glikemične kontrole pri pacientih s sladkorno boleznijo tipa 2 (35).

2.10.4 Aktivatorji glukokinaze

Glukokinaza je encim, ki je izražen v organih, ki zaznavajo glukozo, kot so trebušna slinavka, jetra, možgani in gastrointestinalni trakt (9). V beta-celicah trebušne slinavke ima glukokinaza pomembno vlogo pri uravnavanju izločanja inzulina, v hepatocitih pa uravnava porabo glukoze. Na podlagi dokazov, da aktivacija glukokinaze v trebušni slinavki in jetrih povzroči povečano izločanje inzulina in privzem glukoze v jetrih, bi bili lahko alosterični aktivatorji glukokinaze zanimiva skupina učinkovin za zdravljenje



Slika 8: Strukture predstavnikov nekaterih novejših skupin peroralnih antidiabetikov v fazah razvoja.

Figure 8: Structures of the representative new-class oral antidiabetics that are currently in development.

sladkorne bolezni tipa 2 (36, 37). Kljub temu, da je v različnih fazah raziskav veliko aktivatorjev glukokinaze, npr. pi-ragliatin (38) (slika 8), pa do danes nobeden izmed njih ni prešel druge faze kliničnih preizkušanj (9).

3 SKLEP

Kljub širokemu naboru učinkovin za zniževanje koncentracije sladkorja v krvi, ima trenutna terapija bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 številne pomanjkljivosti. Problem znanih skupin peroralnih antidiabetikov so nekateri neželeni učinki, med katerimi sta pogosta hipoglikemija in povečanje telesne mase. Glavna pomanjkljivost trenutnih načinov zdravljenj sladkorne bolezni pa je, da z njim ne odpravimo osnovnega vzroka bolezni, tj. okvare delovanja beta-celic trebušne slinavke in njihovega progresivnega zmanjševanja izločanja inzulina. Poleg tega trenutno tudi ne poznamo učinkovin, ki bi zmanjšale tveganje za srčno-žilne bolezni, ki so močno povezane s sladkorno boleznijo. Pri razvoju novih učinkovin za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 bi bilo zato, poleg zniževanja ravni sladkorja v krvi, nujno upoštevati tudi omenjene dejavnike. Čeprav si ne moremo obetati, da bomo v bližnji prihodnosti sladkorno bolezen popolnoma pozdravili, pa bodo zagotovo nekatere učinkovine, ki so trenutno v fazah razvoja, izboljšale kakovost življenja pacientov s sladkorno boleznijo tipa 2.

4 LITERATURA

1. WHO Fact Sheet, Diabetes, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Tran L, Zielinski A, Roach AH, Jende JA, Householder AM, Cole EE, et al. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications. *Ann Pharmacother* 2015; 49(5): 540–556.
3. Chaudhury A, Duvoor C, Dendi VSR, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol* 2017; 8(6).
4. He ZX, Zhou ZW, Yang YX, Yang TX, Pan SY, Qiu JX, et al. Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol P* 2015; 42(2): 125–138.
5. Pijl H, Edo AM. Modulation of monoaminergic neural circuits: potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002; 1(2): 71–78.
6. Alhadramy MS. Diabetes and oral therapies: a review of oral therapies for diabetes mellitus. *J Taibah Univ Med Sc* 2016; 11(4): 317–329.
7. Goldfine AB, Fonseca VA, Jones MR, Wang AC, Ford DM, Truitt KE. Long-term safety and tolerability of colesevelam HCl in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010; 42(1): 23–30.
8. Kokil GR, Rewatkar PV, Verma A, Thareja S, Naik SR. Pharmacology and chemistry of diabetes mellitus and antidiabetic drugs: a critical review. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4405–4423.
9. Chikara G, Sharma PK, Dwivedi P, Charan J, Ambwani S, Singh S. A narrative review of potential future antidiabetic drugs: should we expect more? *Indian J Clin Biochem* 2018; 33(2): 121–131.
10. Blind E, Janssen H, Dunder K, de Graeff PA. The European Medicines Agency's approval of new medicines for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9): 2059–2063.
11. Lehrke M, Marx N. New antidiabetic therapies: innovative strategies for an old problem. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(6): 569–575.
12. C. K. Watanabe. Studies in the metabolism changes induced by administration of guanidine bases: i. influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. *J Biol Chem* 1918; 33: 253.
13. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 2012; 122(5-6): 253–270.
14. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cocheme HM, Noori T, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013; 153(1): 228–239.
15. Green JB, Feinglos MN. Are sulfonyleureas passe? *Curr Diabetes Rep* 2006; 6(5): 373–377.
16. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonyleurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: S368–S376.
17. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2014; 20(4): 573–591.
18. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPARgamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med* 2013; 19(5): 557–566.
19. Kung J, Henry RR. Thiazolidinedione safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(4): 565–579.
20. Derosa G, Maffioli P. alpha-Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2012; 8(5): 899–906.
21. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *J Diabetes* 2012; 4(1): 55–67.
22. Roy S, Khanna V, Mitra S, Dhar A, Singh S, Mahajan DC, et al. Combination of dipeptidylpeptidase IV inhibitor and low dose thiazolidinedione: Preclinical efficacy and safety in db/db mice. *Life Sci* 2007; 81(1): 72–79.
23. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Med* 2010; 27(2): 136–142.
24. Out C, Groen AK, Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(1): 43–55.
25. Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2010; 1(5): 146–152.
26. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin - Glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008; 168(18): 1975–1983.



27. Schwartz SL, Lai YL, Xu JB, Abby SL, Misir S, Jones MR, et al. The effect of colessevelam hydrochloride on insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Metab Syndr Relat D* 2010; 8(2): 179–187.
28. Holt RIG, Barnett AH, Bailey CJ. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(12): 1048–1057.
29. Vuylsteke V, Chastain LM, Maggu GA, Brown C. Imeglimin: a potential new multi-target drug for type 2 diabetes. *Drugs R D* 2015; 15(3): 227–232.
30. Tan T, Bloom S. Gut hormones as therapeutic agents in treatment of diabetes and obesity. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(6): 996–1001.
31. Mancini AD, Poitout V. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after 'TAKing' a hit. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7): 622–629.
32. Kim M, Gu GJ, Koh YS, Lee SH, Na YR, Seok SH, et al. Fasiglifam (TAK-875), a G protein-coupled receptor 40 (GPR40) agonist, may induce hepatotoxicity through reactive oxygen species generation in a GPR40-dependent manner. *Biomol Ther* 2018; 26(6): 599–607.
33. Huang H, Winters MP, Meegalla SK, Arnoult E, Lee SP, Zhao SY, et al. Discovery of novel benzo(b)thiophene tetrazoles as non-carboxylate GPR40 agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2018; 28(3): 429–436.
34. Mittermayer F, Caveney E, De Oliveira C, Gourgiotis L, Puri M, Tai LJ, et al. Addressing unmet medical needs in type 2 diabetes: a narrative review of drugs under development. *Curr Diabetes Rev* 2015; 11(1): 17–31.
35. Oliinyk M, Zhuravlyova L. The Efficiency of treatment with diacerein on course of osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* 2018; 29: S557–S557.
36. Matschinsky FM, Magnuson MA, Zelent D, Jetton TL, Doliba N, Han Y, et al. The network of glucokinase-expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy. *Diabetes* 2006; 55(1): 1–12.
37. Fujieda H, Kogami M, Sakairi M, Kato N, Makino M, Takahashi N, et al. Discovery of a potent glucokinase activator with a favorable liver and pancreas distribution pattern for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Chem* 2018; 156: 269–294.
38. Bonadonna RC, Heise T, Arbet-Engels C, Kapitzka C, Avogaro A, Grimsby J, et al. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 5028–5036.

MOČ JE V ZAŠČITI



Pred uporabo pazljivo preberite navodila. Za informacije o indikacijah, varnostnih ukrepih in stranskih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uvoznik za Slovenijo:



medical intertrade
Brodrišče 12, 1236 Trzin

Actinica losjon je učinkovit medicinski pripomoček, ki nudi visok spekter zaščite pred UV žarki. Razvit je posebej za osebe z visokim tveganjem, da obolijo za kožnim rakom, kot posledico izpostavljanja UV žarkom. Actinica učinkovito ščiti pred nekaterimi vrstami nemelanomskih oblik kožnega raka, kar je bilo dokazano v klinični študiji. Actinica losjon kožo vlaži, ne vsebuje dišav in PEG emulgatorjev, zaradi česar ga koža dobro prenaša in je prijeten za vsakodnevno uporabo za vse tipe kože. Dozator na potisk omogoča nanašanje pravilne količine Actinice, da boste v vsakem trenutku prepričani, da ste uporabili zadostno količino za zaščito vaše kože.

Spremenite zaščito v preventivo.



Actinica[®]
Lotion

 **GALDERMA**