

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we
Wrocławiu Wydział Farmaceutyczny Studium
Kształcenia Podyplomowego
Specjalizacja: Farmacja Kliniczna**

Mgr farm. Izabela Ziółkowska

Ewolucja terapii cukrzycy typu 2: od metforminy do nowoczesnych inhibitorów SGLT2 oraz agonistów GLP-1. Analiza mechanizmów działania leków, skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa oraz wpływu na zdrowie sercowo-naczyniowe i jakość życia pacjentów.

Praca pogładowa wykonana w ramach specjalizacji z Farmacji klinicznej

Opiekun specjalizacji:

dr hab. n. farm. Prof. UM Magdalena Jasińska-Stroschein,
specjalista w dziedzinie farmacji klinicznej.

Wrocław 2025

I. Wstęp

I.1.Cel pracy i jej zakres.

I.2.Wprowadzenie do problematyki terapii cukrzycy typu 2 jako choroby cywilizacyjnej

I.3.Obraz kliniczny cukrzycy typu 2, rozpoznanie choroby, rokowania

I.4.Epidemiologia otyłości jako głównej przyczyny zachorowania na cukrzycę w Polsce

I.5.Wpływ choroby na zdrowie publiczne oraz obciążenie systemu opieki zdrowotnej

II. Historia i znaczenie metforminy w leczeniu cukrzycy

III. Nowoczesna terapia lekami przeciwcukrzycowymi, współczesne możliwości i strategie:

III.1. Inhibitory SGLT 2 (ang. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 inhibitors – Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2)

III.2. Agoniści GLP-1 (ang. Glucagon-Like Peptide-1 – Glukagonopodobnego peptydu typu-1)

IV. Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych omawianych leków

IV. 1. Kluczowe badania kliniczne dla leków z grupy inhibitorów SGLT2

IV. 2. Kluczowe badania kliniczne dla leków z grupy agonistów GLP-1

V. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i jakość życia pacjentów

VI. Wnioski

VII. Nierozstrzygnięte pytania kliniczne w terapii cukrzycy typu 2 – kierunki przyszłych badań

VIII. Bibliografia

Wykaz użytych skrótów:

- ACE – ang. Angiotensin-Converting Enzyme – Konwertaza angiotensyny
- ADA/EPDS – ang. American Diabetes Association/Early and Periodic Screening, Diagnostic, and Treatment – Wczesne i okresowe badania przesiewowe, diagnostyka i leczenie
- AKI – ang. Acute Kidney Injury – Ostra niewydolność nerek
- AMP – ang. Adenosine Monophosphate Kinase – Kinaza monofosforanu adenozyne
- AMPK – ang. Activated Protein Kinase – Kinaza białkowa aktywowana przez AMP
- ASCVD – ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease – Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa
- CCTG MA.32 – ang. Canadian Cancer Trials Group Metformin Breast Cancer Trial – Kanadyjskie badanie metforminy w raku piersi
- CKD – ang. Chronic Kidney Disease – Przewlekła choroba nerek
- CV – ang. Cardiovascular – Sercowo-naczyniowy
- CVOT – ang. Cardiovascular Outcome Trial – Badanie skuteczności leczenia sercowo-naczyniowego
- DALY – ang. Disability-Adjusted Life Years – Lata życia skorygowane o niepełnosprawność
- DAPA-CKD – ang. Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in CKD – Dapagliflozyna i zapobieganie powikłaniom w przewlekłej chorobie nerek
- EBM – ang. Evidence-Based Medicine – Medycyna oparta na faktach (dowodach naukowych)
- eGFR – ang. Estimated Glomerular Filtration Rate – Szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego
- GLP-1 – ang. Glucagon-Like Peptide 1 – Glukagonopodobny peptyd typu 1
- HbA1c – ang. Glycated Hemoglobin – Hemoglobina glikowana
- HDL – ang. High-Density Lipoprotein – Lipoproteina o wysokiej gęstości
- HF – ang. Heart Failure – Niewydolność serca
- HHF – ang. Hospitalization for Heart Failure – Hospitalizacja z powodu niewydolności serca
- IDF – ang. International Diabetes Federation – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
- IFG – ang. Impaired Fasting Glucose – Nieprawidłowa glikemia na czczo
- IGT – ang. Impaired Glucose Tolerance – Nieprawidłowa tolerancja glukozy
- LDL – ang. Low-Density Lipoprotein – Lipoproteina o niskiej gęstości

LEADER – ang. Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation and Results – Wpływ i działanie liraglutynu w cukrzycy

MACE – ang. Major Adverse Cardiovascular Events – Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

MANTA – ang. Metformin in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer – Metformina w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca

METAL – ang. Metformin in Advanced Lung Cancer – Metformina w zaawansowanym raku płuca

METEOR – ang. Metformin in Endometrial Cancer Observational Research – Metformina w raku endometrium

METTEN – ang. Metformin and Trastuzumab in Neoadjuvant Therapy – Metformina i trastuzumab w terapii neoadiuwantowej

MOMENTUM – ang. Metformin in Ovarian Cancer Maintenance Therapy – Metformina w terapii podtrzymującej raka jajnika

M-PACT – ang. Metformin Plus Paclitaxel in Cancer Therapy – Metformina z paklitaksem w terapii nowotworowej

OUTCOME – ang. EMPA-REG OUTCOME – Badanie kliniczne empagliflozyny

PAI-1 – ang. Plasminogen Activator Inhibitor-1 – Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

PKA – ang. Protein Kinase A – Kinaza białkowa A

SGLT2 – ang. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 – Kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

SUSTAIN-6 – ang. Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes – Semaglutyd w leczeniu cukrzycy typu 2

T1DM – ang. Type 1 Diabetes Mellitus – Cukrzyca typu 1

T2DM – ang. Type 2 Diabetes Mellitus – Cukrzyca typu 2

UACR – ang. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

USD – ang. United States Dollar – Dolar amerykański

YLD – ang. Years Lived with Disability – Lata przeżyte z niepełnosprawnością

YLL – ang. Years of Life Lost – Utracone lata życia

I. 1. Cel pracy i jej zakres

Głównym celem niniejszej pracy jest analiza porównawcza i ocena transformacji w podejściu do leczenia T2DM (ang. Type 2 Diabetes Mellitus - Cukrzyca typu 2). Praca ma na celu ukazanie przejścia od tradycyjnej strategii terapeutycznej, opartej głównie na metforminie jako leku pierwszego rzutu, do współczesnego, holistycznego modelu leczenia T2DM, skoncentrowanego na ochronie narządowej (organoprotekcji), gdzie wykorzystywane są nowoczesne klasy leków, takie jak: inhibitory ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) oraz agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Na potrzeby realizacji postawionego celu, w pracy przedstawiono:

1. Szczegółową analizę porównawczą mechanizmów działania:

- **Metforminy** – wyjaśnienie działania substancji na poziomie komórkowym, wpływ na AMPK (ang. Activated protein kinase - Kinaza białkowa aktywowana przez AMP), mitochondria, wpływ na syntezę glukozy w wątrobie, wrażliwość na insulinę w mięśniach i tkance tłuszczowej, oraz potencjalne efekty mikrobiomowe. (Rozdział II)
- **Inhibitorów SGLT2** – omówienie roli SGLT2 w nerkowej reabsorpcji glukozy, mechanizmie glukozurii, wpływu na ciśnienie tętnicze (diureza osmotyczna), masę ciała (utrata kalorii), oraz omówienie potencjalnych efektów metabolicznych (ciała ketonowe) stosowanych leków. (Rozdział III.1)
- **Agoniści GLP-1** – omówienie mechanizmu inkretynowego (stymulacja insuliny, hamowanie glukagonu), wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (regulacja apetytu), spowolnienie opróżniania żołądka, oraz potencjalnych efektów plejotropowych (wpływ na funkcję śródbłonna, redukcja stanu zapalnego). (Rozdział III.2)

2. Porównanie skuteczności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem redukcji HbA1c (ang. Hemoglobin A1c - Hemoglobina glikowana), wpływu na masę ciała, ciśnienie tętnicze, oraz profil lipidowy (stężenie cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów). (Rozdział IV)

3. Ocenę profilu bezpieczeństwa leków:

- Metformina – omówienie ryzyka i prewencji kwasicy mleczanowej, objawów żołądkowo-jelitowych i interakcji lekowych. (Rozdział II)
- Inhibitory SGLT2 – analiza ryzyka zakażeń układu moczowo-płciowego, euglikemicznej kwasicy ketonowej, złamań kości, amputacji kończyn dolnych (dla kanagliflozyny) i strategii minimalizacji ryzyka stosowanych preparatów. (Rozdział III.1)
- Agoniści receptora GLP-1 – omówienie profilu bezpieczeństwa ze zwróceniem szczególnej uwagi na objawy żołądkowo-jelitowe, ryzyko zapalenia trzustki, choroby pęcherzyka żółciowego i przeciwwskazania do stosowania. (Rozdział III.2)

4. Analiza wybranych wyników badań typu CVOT (ang. Cardiovascular Outcomes Trial – Badania skuteczności leczenia sercowo-naczyniowego): EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, DAPA-HF, PIONEER 6, EMPEROR-REDUCED, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY. (Rozdział IV)

5. Wyjaśnienie mechanizmów działania kardio- i nefroprotekcyjnego porównywanych grup leków (wpływ na hemodynamikę nerkową, metabolizm mięśnia sercowego, funkcję śródbłonna, stan zapalny i stres oksydacyjny). (Rozdział II, III.1, III.2)

6. Omówienie wyników analizy wpływu omawianych substancji leczniczych na jakość życia pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem:

- samopoczucia fizycznego i psychicznego (Rozdział V)
- codziennego funkcjonowania (Rozdział V)
- satysfakcji z leczenia (drogi podania, schematu dawkowania, działań niepożądanych i korzyści klinicznych). (Rozdział V)

7. Omówienie wyników analizy wpływu porównywanych grup leków na wybrane punkty końcowe: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, progresja przewlekłej choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek. (Rozdział V)

8. Omówienie obszarów wymagających dalszych badań (jakie pytania kliniczne pozostają bez odpowiedzi i jakie badania są potrzebne, aby poprawić opiekę nad pacjentami z T2DM?). (Rozdział VII)

I.2. Wprowadzenie do problematyki cukrzycy typu 2 jako choroby cywilizacyjnej

Cukrzyca typu 2 jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych na świecie i stanowi istotne wyzwanie zarówno dla pacjentów, lekarzy, jak i dla całego systemu opieki zdrowotnej. To choroba metaboliczna o różnorodnej etiologii i zróżnicowanym przebiegu, obejmująca wiele mechanizmów patogenetycznych. Charakteryzuje się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie serca, naczyń krwionośnych, oczu, nerek i nerwów (1).

Tabela 1.

Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy

Klasyfikacja	Charakterystyka
<u>cukrzyca typu 1</u>	spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki, którego przyczyną jest proces immunologiczny lub przyczyna nie jest znana (idiopatyczna), co zwykle doprowadza do bezwzględnej niedoboru insuliny
<u>cukrzyca typu 2</u>	wywołana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny, rozwijającym się w warunkach insulinooporności, stanowi 80 – 90% przypadków
cukrzyca o znanej etiologii	cukrzyca wywołana: a) defektami genetycznymi czynności komórek β trzustki lub defektami działania insuliny (cukrzyca typu dorosłego u ludzi młodych [MODY], b) chorobami zewnątrzwydzielniczej części trzustki c) endokrynopatiami - zespół Cushinga, akromegalia, guz chromochłonny d) lekami lub innymi substancjami chemicznymi (np.: GKS, atypowe leki przeciwpsychotyczne [sprzyjające przyrostowi masy ciała], interferon α , w mniejszym stopniu diuretyki tiazydowe), e) zakażeniami, f) innymi zespołami genetycznymi niekiedy związanymi z cukrzycą, (np. trisomia 21 [zespół Downa], zespoły: Klinefeltera, Turnera)
cukrzyca ciążowa	każde zaburzenie tolerancji glukozy rozpoznane w trakcie ciąży między 24 a 28 tygodniem
hybrydowe postacie cukrzycy	hybrydowe postacie cukrzycy: a) wolno rozwijająca się cukrzyca autoimmunologiczna u dorosłych, b) cukrzyca typu 2 z tendencją do występowania kwasicy ketonowej
cukrzyca niesklasyfikowana	określenie czasowe stosowane w przypadku niejednoznacznego rozpoznania

Opracowane na podstawie stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2025 (3)

Według WHO (ang. World Health Organization – Światowej Organizacji Zdrowia) T2DM jest najczęściej występującą postacią tej choroby i dotyczy około 90% wszystkich pacjentów z cukrzycą (Tabela 1). Jej rozwój wiąże się z postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny,

w warunkach insulinooporności, które może mieć podłoże genetyczne, najczęściej wynikające z dziedziczenia wielogenowego. Niemniej jednak kluczową rolę w mechanizmach prowadzących do jej powstania odgrywają, czynniki środowiskowe, takie jak; otyłość, mała aktywność fizyczna oraz złe nawyki żywieniowe. Szczególnie istotnym czynnikiem w etiologii schorzenia, jest nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej, także u osób bez otyłości definiowanej na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index), co wskazuje na złożoność mechanizmów rozwoju choroby oraz konieczność indywidualnego podejścia do jej leczenia. Otyłość trzewna, prowadzi do głębokich zaburzeń metabolicznych i postępującej insulinooporności. Jej konsekwencją jest zwiększone uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i prozapalnych cytokin, które wpływają na funkcjonowanie całego organizmu. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych (NEFA, ang. Non-esterified fatty acids) jest przyczyną „lipotoksyczności”. To złożony proces prowadzący do zwiększenia oksydacji tłuszczów w mięśniach. W wyniku tego mechanizmu dochodzi do zahamowania glikolizy (pierwszy etap metabolizmu glukozy), a w wątrobie do nasilenia glukoneogenezy, będącej procesem przekształcania niecukrowcowych prekursorów w glukozę. Wymaga to kompensacyjnego wydzielania insuliny przez komórki β i może prowadzić do stopniowego wyczerpania ich rezerw i całkowitego lub częściowego załamania metabolizmu glukozy. Skutkuje to przeciążeniem komórek β -trzustki, obniżeniem ich zdolności do produkcji insuliny oraz stopniowym upośledzeniem mechanizmów regulacji glikemii (2). Dodatkowo, kumulacja tłuszczu trzewnego (wisceralnego) zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżycy czy nadciśnienie tętnicze. Sprzyja także rozwojowi niealkoholowego stłuszczenia wątroby, co dodatkowo pogłębia dysfunkcje metaboliczne (1). Analizując te dane nasuwa się zatem spostrzeżenie, że T2DM nie jest wyłącznie chorobą zaburzonej gospodarki glukozy, lecz złożonym zespołem metabolicznym, w którym otyłość stanowi kluczową składową (Tabela 2).

Tabela 2.

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
• stan przedcukrzycowy – IFG 5,6-6,9 mmol/l lub IGT – glikemia w 120 min. po doustnym obciążeniu 75 mg glukozy (OGTT) 7,8-11,0 mmol/l
• nadwaga i otyłość (zwłaszcza typu brzuszego): BMI ≥ 25 kg/m ² lub obwód talii > 80 cm u kobiet i > 94 cm u mężczyzn
• występowanie rodzinne cukrzycy wśród krewnych I stopnia
• niska aktywność fizyczna lub jej nagłe zaprzestanie
• przynależność do grupy etnicznej lub środowiskowej o zwiększonej predyspozycji do zachorowania na cukrzycę (Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy)
• zespół policystycznych jajników
• cukrzyca ciążowa w wywiadzie
• urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg
• nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze krwi $\geq 140/90$ mmHg) *
• choroba układu sercowo-naczyniowego
• stężenie HDL-C < 40 mg/dl lub stężenie trójglicerydów > 150 mg/dl
• mukowiscydoza
• wiek > 45 lat

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. Impaired Fasting Glucose)

IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang., Impaired Glucose Tolerance)

Opracowane na podstawie stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2025 (3)

*PTD 2025 podkreśla, że już wartości 130/85 Hg i wyższe powinny skłonić do oceny ryzyka metabolicznego, zwłaszcza u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka (otyłość, zaburzenia lipidowe)

I.3. Obraz kliniczny cukrzycy, rozpoznanie choroby, rokowania

Cechą wspólną wszystkich typów cukrzycy jest utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy we krwi, które powoduje zwykle wystąpienie różnych objawów tj. wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność, spowodowane odwodnieniem. W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM, ang. Type 1 Diabetes Mellitus) dochodzi także do zmniejszenia masy ciała, kwasicy ketonowej, śpiączki ketonowej czy zakażeń skóry lub układu moczowo-płciowego. U większości chorych na T2DM, pomimo utrzymującej się hiperglikemii, choroba przebiega przynajmniej w początkowym etapie bezobjawowo. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać raz do roku wśród pacjentów z grup ryzyka rozwoju tej choroby, niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45 roku życia raz na trzy lata (3). Długotrwały stan niewyrównania metabolicznego w przebiegu tego schorzenia przyczynia się do rozwoju powikłań, które można podzielić na powikłania: ostre oraz przewlekłe.

Powikłania ostre to:

- kwasica i śpiączka ketonowa,
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny,
- kwasica mleczanowa,
- hipoglikemia polekowa.

Powikłania przewlekłe to:

- neuropatia,
- retinopatia,
- nefropatia cukrzycowa,
- powikłania sercowo-naczyniowe,
- zespół stopy cukrzycowej, zmiany skórne,
- zmiany stawowe,
- zmiany kostne (osteopenia i osteoporoza uogólniona lub miejscowa),
- zmiany psychologiczne i psychiczne, najczęściej obejmujące depresję i nerwicę lękową (4).

Najistotniejszy wpływ na rokowanie u chorych na cukrzycę typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe. Współistnienie cukrzycy z chorobą niedokrwinną serca wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu do pacjentów, którzy nie cierpią na tę chorobę metaboliczną (5). Szacuje się, że ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej u tych chorych jest 3,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Stwierdzono także, iż wcześniejsze przebycie incydentu sercowo-naczyniowego jest silnym predyktorem kolejnego epizodu, który rocznie występuje u 6,1% tych pacjentów (6,7). Szczególnie obciążające jest przebycie zawału serca i udaru mózgu, który występuje około 2-3 razy częściej wśród pacjentów z T2DM (8), niż u osób bez cukrzycy. Dodatkowo, w momencie rozpoznania tej choroby - aż 25% pacjentów ma nadciśnienie tętnicze (9).

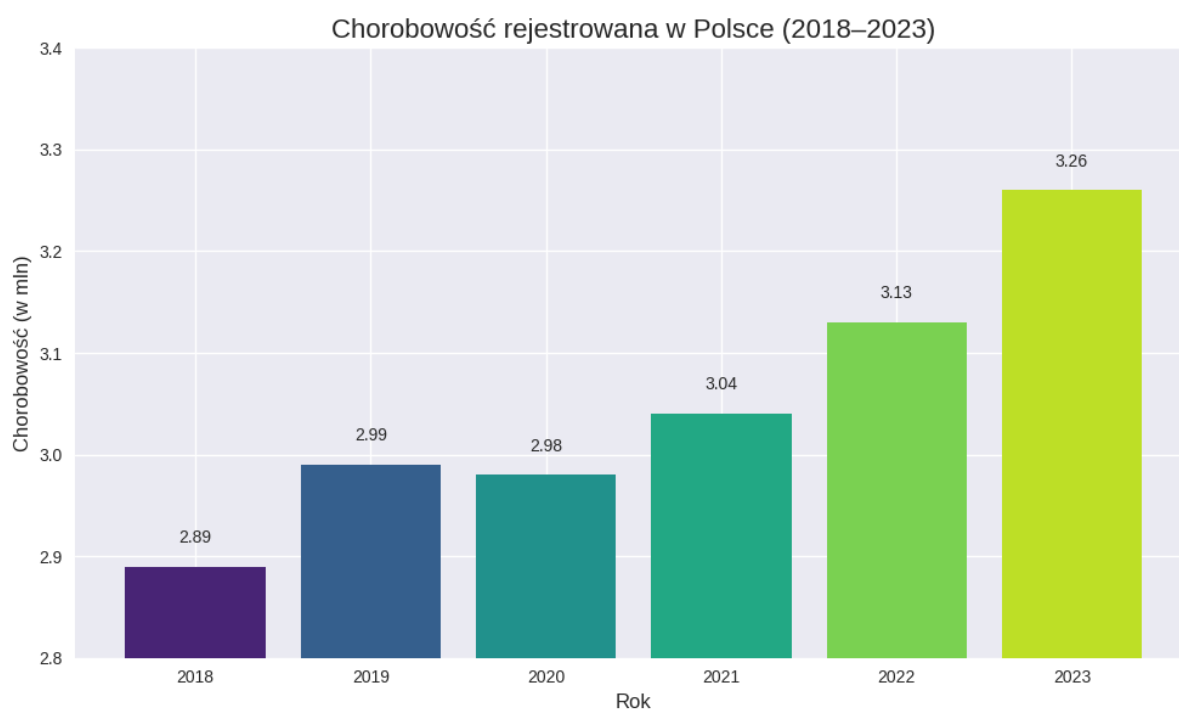
Dlatego kluczowe znaczenie ma regularne monitorowanie stanu zdrowia oraz skuteczna kontrola poziomu cukru we krwi, ciśnienia tętniczego i stylu życia.

Odpowiednia profilaktyka, edukacja zdrowotna i leczenie mogą poprawić rokowania i ograniczyć ryzyko groźnych komplikacji, których nie brakuje w tej grupie chorych. Istotne znaczenie przypisuje się działaniom mającym na celu wczesne rozpoznanie stanów przedcukrzycowych oraz postępowaniu behawioralnemu zapobiegającemu lub opóźniającemu rozwój tej jednostki chorobowej, zwłaszcza jeśli chodzi o redukcję masy ciała.

I.4. Epidemiologia otyłości jako głównej przyczyny rozwoju zachorowania na cukrzycę w Polsce

Jak pokazują dane WHO, problem nadmiernej masy ciała dotyka ponad 2 mld osób i jest przyczyną ponad 2,8 mln zgonów rocznie. W Polsce nadwagę można rozpoznać u 60% dorosłych Polaków, a w grupie osób najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego nawet u 80%. Natomiast na otyłość choruje 20% dorosłych Polaków, a według prognoz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2028 roku odsetek ten wzrośnie do 30% (1). Szacuje się, że aktualnie w Polsce na chorobę tę cierpi ponad 3 mln osób (dane NFZ – rok 2023). Z tego około 1 mln nie wie o chorobie. Przewiduje się, że do 2030 roku co dziesiąty Polak będzie zmagał się z tym schorzeniem (10).

Dynamiczny wzrost chorych oraz uznanie T2DM przez WHO za pierwszą niezakaźną pandemię, stanowi poważne wyzwania zdrowotne (Rycina 1 – 3). Choroba ta wpływa nie tylko na pojedynczych pacjentów, ale na cały system opieki zdrowotnej oraz na całą gospodarkę poszczególnych krajów.

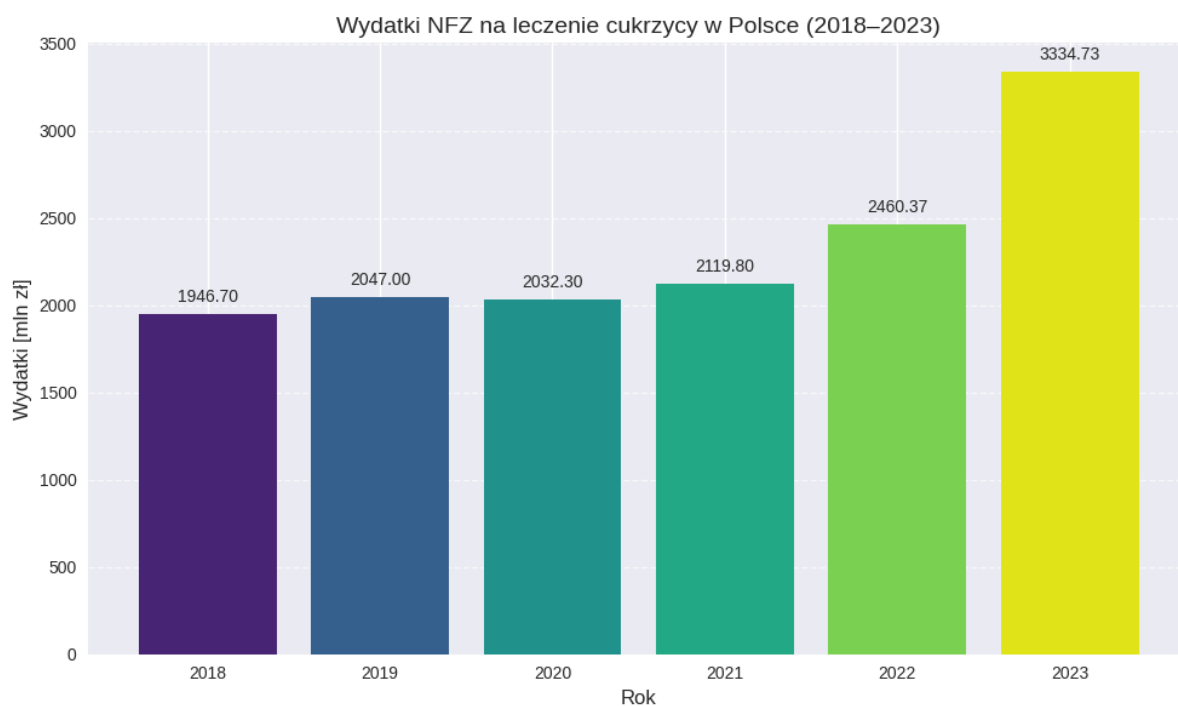


Rycina 1.

Tytuł: Chorobowość rejestrowana w Polsce – trend zachorowań w latach 2018–2023

Opracowano na podstawie danych z projektu „otwarte dane NFZ” - NFZ o zdrowiu. Cukrzyca - <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466,nfz-o-zdrowiu-cukrzyca/resource/58257/table> (11)

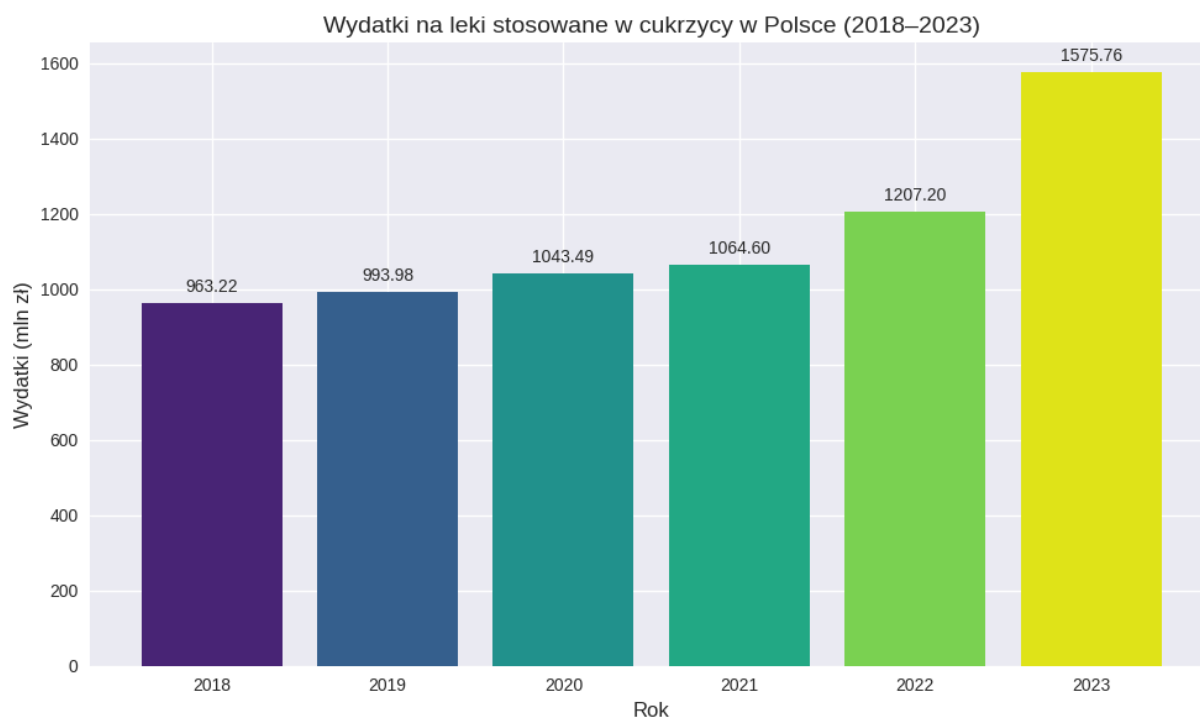
Chorobowość rejestrowana – liczba osób chorych na cukrzycę, zdefiniowanych jako osoby, którym w danym roku lub poprzedzających trzech latach udzielono co najmniej jedno świadczenie finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy (E10-E14 wg ICD-10 wraz z rozszerzeniami) i która żyła na koniec danego roku.



Rycina 2

Tytuł: Zmiany w wydatkach NFZ na cukrzycę w latach 2018–2023

Opracowano na podstawie danych z projektu „otwarte dane NFZ” - NFZ o zdrowiu. Cukrzyca - <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466,nfz-o-zdrowiu-cukrzyca/resource/58257/table> (11)



Rycina 3

Tytuł: Wydatkach NFZ na refundację leków przeciwcukrzycowych w latach 2018–2023

Opracowano na podstawie danych z projektu „otwarte dane NFZ” - NFZ o zdrowiu. Cukrzyca - <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466,nfz-o-zdrowiu-cukrzyca/resource/58257/table> (11)

I.5. Wpływ choroby na zdrowie publiczne oraz obciążenie systemu opieki zdrowotnej

Cukrzyca stanowi ogromne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej generując zarówno koszty bezpośrednie jak i pośrednie. Szacuje się, że 75% wydatków związanych z cukrzycą wynika z leczenia powikłań, którym w dużej mierze można skutecznie zapobiegać poprzez odpowiednią terapię. Choroba ma coraz większy wpływ na system ochrony zdrowia i gospodarkę krajów Unii Europejskiej. Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. International Diabetes Federation) w 2021 r. całkowity koszt opieki zdrowotnej związany z cukrzycą wygenerował w Europie wydatki na poziomie ok. 189 miliardów USD, z czego średnie roczne nakłady związane z ochroną zdrowia na statystycznego chorego to aż 3 086 USD (12,13). Dzieje się tak z powodu rosnących kosztów leczenia powikłań tej podstępnej choroby. Przyczyny tych schorzeń są zróżnicowane i często mają charakter złożony, gdyż dotyczą leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, niewydolności nerek oraz zespołu stopy cukrzycowej. To wszystko przekłada się na wartości wskaźnika DALY (ang. Disability-adjusted life years), stosowanego do określenia stanu zdrowia populacji oraz lat życia skorygowanych niepełnosprawnością. Pokazuje on nie tylko w jaki sposób cukrzyca może wpływać na życie jednostki, ale także jak leczenie wpływa na społeczeństwo pod względem kosztów pośrednich związanych z chorobą. Są to głównie koszty obniżenia produktywności, absencji zawodowej, wcześniejszej emerytury i przedwczesnej utraty życia (14). Liczba DALY związana z cukrzycą dla danego kraju może służyć jako wskaźnik tego, jak dobrze krajowe systemy opieki zdrowotnej radzą sobie ze złożonością tej choroby i jej powikłań. Według opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia Map Potrzeb Zdrowotnych, w roku 2019 cukrzyca w Polsce odpowiadała za 491 tys. lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY), 342 tys. lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLD, ang. Years Lived with Disability) oraz utratę 148 tys. lat życia (YLL, ang. Years of Life Lost). W porównaniu do 1990 r. odnotowano znaczący wzrost wskaźników w tych trzech kategoriach (15,16). Przewlekła hiperglikemia występująca w populacji jest więc istotnym wyzwaniem dla każdego systemu ochrony zdrowia. Międzynarodowi eksperci przestrzegają, że budżet żadnego państwa nie jest w stanie udźwignąć kosztów generowanych przez cukrzycę i jej powikłań, dlatego zachęcają do podejmowania działań zmniejszających liczbę nowych zachorowań oraz wczesnego wykrywania choroby. Należy zwrócić także uwagę, jak bardzo cukrzyca obciąża bezpośrednio budżety domowe pacjentów finansujących nie tylko leki, ale i inne świadczenia medyczne i niemedyczne. Wysokie wydatki często upośledzają stopień adherencji pacjentów (stosowania się do zaleceń terapeutycznych), pogarszając przebieg choroby i przyspieszając wystąpienie powikłań. Należy zatem rozważyć działania organizacyjne (opieka koordynowana) i finansowe (refundacja leków), które znacząco zmniejszą obciążenie pacjentów (17). W Polsce ważnym

krokiem w tym kierunku było opublikowanie: Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. W dokumencie tym cukrzyca jako choroba metaboliczna znalazła się wśród czterech grup schorzeń (obok chorób układu sercowo- naczyniowego, nowotworów złośliwych i przewlekłych chorób układu oddechowego), dla których priorytetowo należy podjąć działania, w celu ograniczenia ich występowanie w populacji. Zwrócono uwagę na potrzebę przeciwdziałania występowaniu otyłości jako głównego czynnika rozwoju T2DM. W ślad za przytoczonym dokumentem w latach 2019-2022 Minister Zdrowia

- podjął kilkanaście decyzji refundacyjnych dotyczących nowych leków (nowe preparaty insulinowe, tzw. leki inkretynowe, inhibitory SGLT2),
- przygotował i udostępnił dokument poświęcony cukrzycy, jako jednemu z głównych problemów zdrowotnych, w ramach Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych (BASiW);
- umieścił cukrzycę w strategii „Zdrowa Przyszłość” (2021) (18,19).

W obliczu rosnącego obciążenia systemu opieki zdrowotnej wywołanego epidemią T2DM, szczególnego znaczenia nabierają skuteczne i bezpieczne terapie – w tym kontekście warto przyrzeć się historii oraz roli metforminy jako jednego z fundamentów leczenia tej choroby.

II. Historia i znaczenie metforminy w leczeniu cukrzycy

Metformina od wielu lat uznawana jest za „złoty standard” w leczeniu cukrzycy. W opinii najważniejszych towarzystw diabetologicznych stanowi lek pierwszego wyboru u chorych ze świeżo rozpoznany T2DM. Coraz powszechniejsze zastosowanie znajduje także u osób z T1DM, gdzie jest stosowana jako preparat wspomagający leczenie. Jej skuteczność w tej grupie chorych potwierdziły wyniki badania REMOVAL, które pokazują, że metformina znacząco zmniejsza zmiany miażdżycowe i skutecznie wspiera kontrolę masy ciała u tych chorych (Polskie Stowarzyszenie Diabetyków) (20).

Historia stosowania substancji leczniczych w cukrzycy, w tym metforminy, sięga średniowiecza i wiąże się z rutwicą lekarską – *Galega officinalis*, rośliną, która w medycynie ludowej używana była jako tradycyjny środek pomagający kontrolować poziom cukru we krwi. Kluczowy składnik aktywny tej rośliny – galeina – to pochodna guanidyny, wykazująca działanie hipoglikemizujące. Obserwacje wpływu galeginy na gospodarkę węglowodanową skłoniły naukowców do opracowania syntetycznych pochodnych tej substancji, co doprowadziło do odkrycia biguanidów, w tym metforminy (21). Pionierskie prace dr. Jeana Sterne’a i jego zespołu we Francji zainicjowały późniejsze wprowadzenie metforminy do leczenia (65).

Odkrycie metforminy w późnych latach 50. XX wieku nastąpiło w okresie wzrastającej świadomości ograniczeń terapii opartej na pochodnych sulfonilomocznika. Rozwój jej syntetycznej formy był odpowiedzią na dynamiczny postęp w leczeniu cukrzycy oraz rosnące wymagania kliniczne, zarówno ze strony lekarzy, jak i pacjentów. Szybka implementacja metforminy do praktyki klinicznej umożliwiła precyzyjne dostosowanie dawek leku, co znacząco zwiększyło możliwości indywidualizacji terapii przeciwcukrzycowej. Pod tym względem preparat GLUCOPHAGE, to pierwsza dostępna postać metforminy, która nie zmieniła się przez 5 ostatnich dekad (22). Jak powszechnie wiadomo ta pochodna biguanidów (1,1 dimetylo-biguanid) jest dziś, kluczowym elementem terapii cukrzycy, a o jej „atrakcyjności” decyduje m. in. skuteczna poprawa wyrównania metabolicznego, bez ryzyka hipoglikemii, sprzyjanie redukcji masy ciała, według ostatnich doniesień – działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwnowotworowe oraz tani koszt terapii. Mechanizm działania tej substancji jest złożony i nadal nie w pełni poznany. Podstawowym efektem terapeutycznym metforminy jest poprawa wrażliwości hepatocytów, adipocytów i komórek mięśni szkieletowych na działanie insuliny.

Wątroba odgrywa kluczową rolę w regulacji poziomu glukozy we krwi. U osób z T2DM narząd ten często produkuje nadmierne jej ilości, co przyczynia się do hiperglikemii. Metformina zmniejsza produkcję glukozy w wątrobie poprzez kilka mechanizmów. Jednym z nich jest aktywacja kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK), która wewnątrz komórki stanowi swoisty „czujnik energetyczny”. Do aktywacji dochodzi w bezpośrednim następstwie zwiększenia ilości adenosynomonofosforanu (AMP, ang. Adenosine Monophosphate) w stosunku do adenosynotrójfosforanu (ATP, ang. Adenosine Triphosphate) w komórce. Zmniejszenie stężenia ATP aktywuje kinazę białkową, która uruchamia procesy zwiększające produkcję energii hamując jej zużycie. Wzrost AMPK, zwiększa wychwyt glukozy przez komórki oraz nasila utlenianie kwasów tłuszczowych, co pomaga kontrolować poziom cukru we krwi, a także redukować tkankę tłuszczową. Metformina aktywując AMPK w wątrobie, powoduje zmniejszenie ekspresji genów glukoneogennych i enzymów odpowiedzialnych za produkcję glukozy: fosfoenolopirogronianu karboksykinazy (PEPCK) oraz glukozo -6- fosfatazy (G6Pase). Lek nie tylko wpływa na ekspresję enzymów glukoneogenezy, lecz także na dostępność substratów niezbędnych do przebiegu tego procesu; metformina ogranicza transport mleczanu i glicerolu do mitochondriów hepatocytów, co ma kluczowe znaczenie w hamowaniu tworzenia glukozy z niecukrowych źródeł. W ostatniej dekadzie opisano nowe mechanizmy działania metforminy niepowiązane z AMPK. Wykazano m.in., że lek hamuje aktywność mitochondrialnego kompleksu I. To dehydrogenaza NADH (ang. Nicotinamide Adenine Dinucleotide reduced form - Zredukowana forma dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) - pierwszy enzym w łańcuchu oddechowym, którego inhibicja korzystnie wpływa na stres mitochondrialny i przyczynia się do zmniejszenia stężenia ATP

i zwiększenia AMP w komórkach. Ponadto metformina hamuje aktywność mitochondrialną dehydrogenazy glicerolo-3-fosforanowej, co zmienia sposób zarządzania energią przez organizm, uniemożliwiając przekształcenie glicerolu w glukozę.

Kolejny mechanizm wyjaśniający korzystne działanie metforminy, to blokowanie szlaku przekąźnikowego glukagonu i zmniejszenie aktywności cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cAMP, ang. Cyclic Adenosine Monophosphate), co ma bezpośredni wpływ na kinazę białkową A (PKA, ang. Protein Kinase A). Zmniejszona aktywacja PKA ogranicza fosforylację enzymów zaangażowanych w proces glukoneogenezy.

Wpływ działania metforminy wykracza jednak poza wątrobę obejmując również mięśnie szkieletowe oraz tkankę tłuszczową. W mięśniach szkieletowych metformina zwiększa wychwyt glukozy poprzez aktywację kinazy białkowej AMP (AMPK). To prowadzi do translokacji transporterów GLUT4 do błony komórkowej niezależnie od insuliny i ułatwia wychwyt glukozy. Dodatkowo metformina zwiększa także fosforylację kluczowych białek szlaku PI3/Akt poprawiając tym samym sygnalizację insulinową. Dzięki temu komórki stają się bardziej responsywne na działanie insuliny. Poza tym lek redukuje lipotoksyczność poprzez nasilenie utleniania kwasów tłuszczowych (β -oksydacji) i hamowanie tworzenia kwasów tłuszczowych (lipogenezy) oraz syntezy cholesterolu. Procesy te zmniejszają wewnątrzkomórkową akumulację toksycznych metabolitów lipidowych, które zakłócają szlak sygnałowy insuliny i są jedną z głównych przyczyn insulinooporności. Redukcja lipotoksyczności w wątrobie i mięśniach jest fundamentalna dla poprawy insulino-wrażliwości (23).

Lek wpływa też korzystnie na mikrobiom jelitowy. Niektóre badania pokazują, że metformina zwiększa ilość bakterii takich jak *Akkermansia muciniphila*. Bakterie te produkują krótko-łańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, ang. Short Chain Fatty Acids) (24), które z kolei mogą wpływać na metabolizm glukozy i lipidów, a także na funkcję bariery jelitowej.

Metformina zwiększa także uwalnianie GLP-1, który stymuluje wydzielanie insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu. Efekt inkretynowy wzmocniony jest dodatkowo przez zwiększenie ekspresji receptorów dla GLP-1 na komórkach wysp trzustkowych pod wpływem tej substancji (25).

Poza tym metformina wydaje się mieć również ochronny wpływ na komórki beta trzustki poprzez zmniejszenie stanu zapalnego w ich obrębie. Istnieją dowody, że lek redukuje produkcję interleukiny 1 (IL-1), hamując aktywację inflamasomów, tj. wewnątrzkomórkowego kompleksu białek prozapalnych. Zjawisko to jest ściśle powiązane ze stresem mitochondrialnym i stresem retikulum endoplazmatycznego (26).

W terapii T2DM, metformina stanowi jeden z najważniejszych leków. Przy braku przeciwwskazań zaleca się jej stosowanie od momentu rozpoznania choroby oraz kontynuację

na wszystkich etapach leczenia, aż do ewentualnego włączenia insuliny. Jako jedyny lek posiada także zarejestrowane wskazanie do stosowania w stanie przedcukrzycowym (ang. Prediabetes). W tym przypadku leczenie rozważa się przede wszystkim u osób z BMI ≥ 35 kg/m², powyżej 60 roku życia oraz u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową. Stosowanie metforminy zgodnie z zalecanym schematem leczenia obok odpowiedniej diety i aktywności fizycznej odgrywa kluczową rolę w osiąganiu prawidłowego poziomu glikemii oraz ograniczaniu ryzyka przewlekłych powikłań wynikających z hiperglikemii. Metformina to podstawowy lek w farmakoterapii insulinooporności (IR, ang. Insulin Resistance). Wpływa na odwrócenie wielu procesów patogenetycznych związanych z IR. Nadwaga i otyłość, często towarzyszą osobom z cukrzycą, są silnie powiązane ze zmniejszoną wrażliwością komórek na insulinę. Z punktu widzenia praktyki klinicznej unikanie rozwoju przewlekłych powikłań choroby stało się największym wyzwaniem terapii, a niestety otyłość i IR znacząco zwiększa ryzyko ich wystąpienia i zaawansowania (27).

Wykazano, że zastosowanie metforminy u osób z T1DM i współistniejącą IR pozwala na redukcję dobowej dawki insuliny, poprawia kontrolę metaboliczną, w tym masę ciała i profil lipidowy. Jak wcześniej wspomniano, cukrzyca, otyłość i IR są uznanymi, głównymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz stanowią główną przyczynę zgonów na świecie (28). Kardioprotekcyjne działanie metforminy jest niezależne od efektu przeciw-hiperglikemicznego. Najprawdopodobniej wiąże się z wpływem na hamowanie procesu zapalnego. Metformina zwiększa aktywność fibrynolityczną osocza poprzez wpływ na stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, ang. Plasminogen Activator Inhibitor-1). Przeciwdziała nadmiernej aktywacji płytek krwi oraz zmniejsza uszkodzenia śródbłonna spowodowanego stresem oksydacyjnym (29).

Korzystny wpływ metforminy na naczynia zaobserwowano w dużym, prospektywnym badaniu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) z udziałem osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Zastosowanie leku znacząco zmniejszyło ryzyko choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z leczeniem insuliną i pochodną sulfonilomocznika. Ostatnie doniesienia dotyczą też potencjalnych korzyści metforminy w związku z aktywnością antyproliferacyjną. To ważne bo jak wiadomo pewne nowotwory (rak wątroby, rak trzustki, rak jelita grubego, rak endometrium), występują znacznie częściej u osób otyłych i z T2DM. Najprawdopodobniej przeciwnowotworowe działanie metforminy może mieć związek z aktywacją AMP kinazy oraz inhibicją kinazy treoninowo-serynowej mTOR (ang. Mammalian Target of Rapamycin Kinase); mTOR reguluje wzrost, proliferację i ruch komórek, a także procesy translacji i transkrypcji. Ważną rolę w patomechanizmie nowotworzenia odgrywa też inhibicja insulino-podobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. Insulin Like Growth Factor-1). Metformina może hamować transformację komórkową i selektywnie niszczyć macierzyste komórki nowotworowe. Aktualnie prowadzone są badania

prospektywne (CCTG MA.32, METTEN, MANTA, METAL, METEOR, MOMENTUM, M-PACT), które mają potwierdzić obserwowany w próbach przedklinicznych i *in vitro* korzystny wpływ metforminy na przebieg chorób nowotworowych (30,31,32,).

Cukrzyca uważana jest za ważną i najczęstszą przyczynę przewlekłej choroby nerek. Badania pokazały, że codzienne podawanie metforminy może łagodzić zwłóknienie nerek, normalizuje ich strukturę i funkcje. Wyłączając pacjentów z cukrzycowym uszkodzeniem nerek, badania kliniczne sugerują, że ciągle podawanie metforminy poprawia czynność tych narządów i przeżycie u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (AKI, ang. Acute Kidney Injury) i przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. Chronic Kidney Disease).

Wyniki nowych analiz sugerują też, że stosowanie metforminy u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością nerek jest możliwe. Obecnie dopuszcza się stosowanie metforminy u pacjentów z uszkodzeniem nerek, o ile szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate) wynosi powyżej 30 ml/min/1,73 m², jednak leczenie musi odbywać się pod kontrolą lekarza, który uwzględni indywidualnie ryzyko wynikające ze stosowania leku w takim przypadku (23,33).

Zaleca się rozważenie bezpiecznego stosowania metforminy przy poważnych zaburzeniach funkcji wątroby, które mogą wpływać na metabolizm leku. Należy unikać jej stosowania w stanach prowadzących do niedotlenienia, takich jak: niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, w tych stanach zwiększa się bowiem znacznie ryzyko kwasicy mleczanowej. Przeciwwskazane jest stosowanie metforminy w okresie ciąży i karmienia piersią. Jest to zalecenie, które w niedługiej przyszłości może jednak ulec zmianie. W niektórych krajach (np. w Nowej Zelandii, Szkocji) metformina jest rozważana jako alternatywne leczenie cukrzycy ciążowej zamiast insulinoterapii (34). W Polsce metformina jest stosowana z dobrym efektem u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS, ang. Polycystic Ovary Syndrome); lek zwiększa częstość owulacji i szansę na zajście w ciążę. Poza tym zmniejsza objawy kliniczne PCOS, przywraca cykle owulacyjne i sprzyja zmniejszeniu odsetka niepłodności w tej grupie chorych (35).

Zaawansowany wiek nie stanowi przeciwwskazania do stosowania omawianego leku. Dane dotyczące działania metforminy u osób w podeszłym wieku są ograniczone, ale nie wskazują na pogorszenie bezpieczeństwa stosowania tej substancji w porównaniu z osobami, które jej nie przyjmowały. Tym niemniej wytyczne wskazują, że nie należy rozpoczynać leczenia metforminą u pacjentów w wieku powyżej 80 lat, jeśli pomiar klirensu kreatyniny wskazuje na upośledzoną czynność nerek. W takim przypadku pacjenci są bardziej podatni na rozwój kwasicy mleczanowej (36). Inne przeciwwskazania do stosowania metforminy to alkoholizm (alkohol nasila działanie leku i zwiększa wystąpienie działań niepożądanych), a także nadwrażliwość na daną substancję

lecniczą i jej nietolerancja. Działania niepożądane obejmują problemy żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka, bóle brzucha), metaliczny posmak w ustach oraz zaburzenia wchłaniania witaminy B12, przy długotrwałym stosowaniu. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe to najczęściej opisywane działanie niepożądane metforminy, występują one u ponad 10% pacjentów, zwłaszcza na początku terapii. W większości przypadków mają charakter przejściowy. Objawy te wynikają głównie z bezpośredniego działania leku na przewód pokarmowy, w tym na wchłanianie soli kwasów żółciowych i zmiany w mikrobiocie jelitowej. Aby zminimalizować ryzyko ich wystąpienia i poprawić tolerancję leczenia, kluczowe jest przestrzeganie kilku zasad: stopniowe zwiększanie dawki, przyjmowanie leku z posiłkiem lub po posiłku i stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu (XR/SR).

Kwasica mleczanowa to najpoważniejsze, choć rzadkie, powikłanie stosowania metforminy. Jej ryzyko wzrasta, gdy dochodzi do kumulacji leku z powodu niewydolności nerek. Do preparatów zwiększających ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej przy stosowaniu metforminy zaliczamy jodowe środki kontrastowe. Podanie donaczyniowe środków kontrastowych może wywołać ostrą niewydolność nerek (tzw. nefropatię pokontrastową). Zgodnie z wytycznymi należy odstawić metforminę przed badaniem lub w momencie badania i wznowić jej podawanie co najmniej po 48 godzinach, pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i potwierdzenia, że jest stabilna.

Ostre zatrucie alkoholem (szczególnie przy głodzeniu lub niedożywieniu) znacznie zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. Alkohol hamuje glukoneogenezę w wątrobie i nasila produkcję mleczanów.

Leki nefrotoksyczne, które mogą upośledzać czynność nerek, zwiększają ryzyko kumulacji metforminy. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu: niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, ang. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2, ang. Cyclooxygenase-2 Inhibitors), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, ang. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors), sartanów – ARB (ang. Angiotensin Receptor Blockers - antagoniści receptora angiotensyny II typu 1) oraz diuretyków, szczególnie pętlowych (37).

Pomimo wymienionych wyżej działań niepożądanych, nie da się dziś zaprzeczyć, że metformina, ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo to bardzo ważny lek w terapii T2DM. W przeciwieństwie do innych, starszych leków przeciwcukrzycowych (pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony) a także insuliny, nie powoduje przyrostu masy ciała i nie zwiększa ryzyka hipoglikemii, co czyni ją bardzo korzystnym wyborem terapeutycznym.

Poznane, pozytywne dla zdrowia działania metforminy przyczyniły się do rozszerzania listy wskazań, w których może być stosowana. Obejmują one (wirusowe zapalenie wątroby typu C, choroby nowotworowe i PCOS). Metforminie przypisuje się też właściwości przedłużające życie –

w procesie biologicznego starzenia się dochodzi między innymi do spadku wrażliwości tkanek na działanie insuliny, a poprzez swoje działanie kardioprotekcyjne, przeciwnowotworowe oraz korzystny wpływ na IR lek wydaje się mieć duże znaczenie dla poprawy przeżywalności.

Wspomniane już mechanizmy (metaboliczny, antyoksydacyjny oraz przeciwzapalny) mają prawdopodobnie służyć łagodzeniu deregulacji komórek – wywołanej starzeniem. Niestety, nadal brakuje badań z udziałem ludzi jasno potwierdzających te przypuszczenia. Aktualnie w Stanach Zjednoczonych trwa przygotowanie do badania kontrolowanego placebo – Targeting Aging with Metformin (TAME), z planowanym udziałem 3000 osób w wieku 65-79 lat i z czasem obserwacji sześciu lat. Celem tego badania jest prospektywna ocena wpływu metforminy na rozwój typowych chorób związanych z wiekiem (38).

Mimo wysokiej skuteczności metforminy w leczeniu T2DM, jej zastosowanie wymaga uwzględnienia przeciwwskazań, w szczególności stanów klinicznych przebiegających z niedotlenieniem tkanek. W przypadku nietolerancji leku lub obecności przeciwwskazań, takich jak niewydolność serca czy nerek, konieczne jest wdrożenie alternatywnych strategii terapeutycznych, których dostępność w aktualnych standardach leczenia jest szeroka.

Poza opisywanymi korzyściami metformina ma też pewne ograniczenia, które stały się bardziej widoczne w świetle wyników badań adresowanych substancjom z nowych grup terapeutycznych. To między innymi brak wykazanej organoprotekcji w dedykowanych badaniach typu CVOT. W ostatnich latach standardem w ocenie skuteczności terapii przeciwcukrzycowej stały się randomizowane badania kliniczne, analizujące wpływ leków na główne punkty końcowe związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym. W świetle tych badań:

- inhibitory SGLT2 (flozyny) i agoniści GLP-1, niezależnie od wpływu na glikemię, aktywnie chronią układ sercowo-naczyniowy i nerki,
- inhibitory SGLT2 (np. empagliflozyna, dapagliflozyna) redukują ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i spowalniają progresję przewlekłej choroby nerek,
- agoniści GLP-1 (np. liraglutyd, semaglutyd) zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), takich jak zawał serca, udar, zgon sercowo-naczyniowy.

Tym samym metformina jest uznawana za lek o neutralnym profilu sercowo-naczyniowym. Choć jej stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, a wręcz może przynosić umiarkowane korzyści kliniczne, nie wykazuje tak wyraźnego działania organoprotekcyjnego jak inhibitory SGLT2 oraz agoniści receptora GLP-1 u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia.

Ponadto metformina powoduje co najwyżej niewielkie zmniejszenie masy ciała. Nowe cząsteczki, jak agoniści GLP-1 (zwłaszcza semaglutyd) prowadzą do znaczącej redukcji masy ciała (5-15%), co ma duże znaczenie kliniczne. Metformina ma też neutralny wpływ na ciśnienie tętnicze. Inhibitory SGLT2 obniżają ciśnienie tętnicze o kilka mmHg poprzez diurezę osmotyczną. W świetle powyższych ograniczeń, omawiany lek może być mniej korzystny jako pierwszy wybór w następujących sytuacjach klinicznych:

1. ustalona choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD, ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease) u pacjentów po zawale serca, udarze mózgu, z przewlekłymi zespołami wieńcowymi lub chorobą tętnic obwodowych; preferowane są inhibitory SGLT2 lub agoniści GLP-1 ze względu na udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe,
2. niewydolność serca – inhibitory SGLT2 są szczególnie korzystne u pacjentów z niewydolnością serca redukując ryzyko hospitalizacji i poprawiając jakość życia,
3. przewlekłą chorobą nerek – zarówno inhibitory SGLT2, jak i agoniści GLP-1 mogą spowalniać progresję choroby nerek i zmniejszać ryzyko powikłań nerkowych,
4. otyłość – agoniści GLP-1, zwłaszcza semaglutyd, są bardziej skuteczne w redukcji masy ciała niż metformina.

Podsumowując, metformina pozostaje istotnym i skutecznym elementem terapii, zwłaszcza w początkowym leczeniu T2DM. Jej zastosowanie jest szczególnie uzasadnione u pacjentów bez zaawansowanych powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych, mimo że w świetle aktualnych danych klinicznych nie wykazuje tak wyraźnych właściwości organoprotekcyjnych jak nowsze klasy leków (39).

Pozostaje lekiem pierwszego rzutu dla większości pacjentów. Choć działanie protekcyjne metforminy jest dobrze udokumentowane, jej zastosowanie jako monoterapii może okazać się niewystarczające u pacjentów z już istniejącą chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Badania takie jak EMPA-REG OUTCOME (dla empagliflozyny), LEADER (dla liraglutynu) czy DAPA-CKD (dla dapagliflozyny) dostarczyły niezwykle silnych dowodów na to, że nowoczesne leki oferują dodatkową, istotną ochronę narządową, która wykracza poza efekty działania metforminy.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, m.in. Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, leczenie T2DM należy rozpoczynać od metforminy jako terapii pierwszego rzutu (3). W przypadku pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek, zaleca się niezwłoczne włączenie – bądź zastosowanie w monoterapii – leków o udowodnionym działaniu organoprotekcyjnym, takich jak inhibitory SGLT2 lub agoniści receptora GLP-1, niezależnie od wartości HbA_{1c}.

III. Nowoczesna terapia lekami przeciwcukrzycowymi, współczesne możliwości i strategie

Postęp w farmakoterapii cukrzycy typu 2 w ostatnich dekadach doprowadził do opracowania szeregu nowoczesnych leków, które nie tylko skutecznie kontrolują glikemię, lecz także wykazują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, masę ciała oraz funkcję nerek, redefiniując tym samym strategie terapeutyczne i cele leczenia.

III.1 inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 SGLT2 – flozyny

Działanie flozyn polega na blokowaniu kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), znajdującego się w komórkach cewki proksymalnej nefronu i odpowiadającego za ok. 97% reabsorpcji zwrotnej glukozy. Działanie inhibitorów SGLT-2 jest niezależne od insuliny, przez co leki mogą być stosowane na każdym etapie leczenia cukrzycy. Dotyczy to też pacjentów z zaburzeniami funkcji wydzielniczej komórek beta wysp trzustkowych. Poza redukcją stężenia HbA1c, flozyny zmniejszają masę ciała, stężenie triglicerydów i kwasu moczowego oraz powodują zwiększenie stężenia frakcji HDL i LDL cholesterolu (40, 41). Zahamowanie pod wpływem flozyn reabsorpcji zwrotnej glukozy z moczu pierwotnego prowadzi do dziennego wydalania 60–80 g tego cukru prostego. Powoduje to utratę 240–320 kcal na dobę i stosunkowo szybkie zmniejszenie masy ciała (na poziomie ok. 2–4 kg w czasie od 3 do 6 miesięcy). Stosowanie inhibitorów SGLT-2 prowadzi do obniżenia masy ciała już w trakcie pierwszych kilku tygodni terapii. Zdolność do normalizacji wagi ma szczególne znaczenie w terapii T2DM, ponieważ większość pacjentów zmagających się z nieprawidłową masą ciała lub otyłością, które istotnie pogarszają kontrolę glikemii oraz zwiększają ryzyko powikłań metabolicznych (42).

Pod wpływem leczenia inhibitorami SGLT-2 dochodzi do zmniejszenia stężenia triglicerydów oraz zwiększenia stężenia frakcji HDL-C i niewielkiego wzrostu LDL-C (43).

Zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL może być związane ze zmniejszoną ekspresją białka angiopoetynopodobnego białka 4 (ANGPTL4, ang. Angiopoietin-like protein 4) oraz ze wzrostem aktywności lipazy lipoproteinowej. ANGPTL4 pełni funkcję inhibitora tego enzymu w tkance tłuszczowej białej i brunatnej, mięśniu sercowym oraz mięśniach szkieletowych. Inhibitory SGLT2 powodują zwiększenie stężenia ANGPTL4 w osoczu, co stanowi jeden z istotnych mechanizmów tłumaczących ich korzystne działanie metaboliczne i kardioprotekcyjne.

Inny mechanizm działania substancji z grupy flozyn obejmuje upośledzenie wychwytu frakcji LDL cholesterolu na skutek zmniejszonej ekspresji receptorów dla LDL-C na powierzchni hepatocytów. Badania wykazały, że stosowanie inhibitorów SGLT2 wiąże się ze wzrostem stężenia krążącego białka konwertazy proproteiny typu 9 (PCSK9, ang. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9). Jest to kluczowy regulator "czasu życia" receptora LDL. Po związaniu się

z receptorem LDL na powierzchni hepatocytu, PCSK9 powoduje, że cały kompleks (PCSK9 + LDLR + cząsteczka LDL) jest kierowany do lizosomu i degradowany. W ten sposób białko to zmniejsza liczbę dostępnych receptorów LDL na powierzchni komórki. Mniejsza liczba receptorów LDL na powierzchni hepatocytów oznacza zmniejszenie klirensu LDL z krwi i zwiększenie stężenia LDL w osoczu. Te dane wydają się niespójne z kardioprotekcyjnym efektem działania flozyn (44). Kardioprotekcyjny efekt inhibitorów SGLT2 został jednak potwierdzony wynikami badań klinicznych, takich jak: EMPA-REG OUTCOME oraz DAPA-HF. Odnotowano, że po kilkunastu tygodniach terapii empagliflozyną lub dapagliflozyną dochodzi do zwiększenia stężenia dużych, lekkich cząsteczek LDL oraz jednoczesnego obniżenia poziomu małych, gęstych frakcji LDL, które są silnie aterogenne i odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy u pacjentów z T2DM (45).

Zatem niewielkie zwiększenie stężenia LDL-C nie ma negatywnego znaczenia klinicznego, ponieważ flozyny promują tworzenie mniej aterogennych, większych, cząsteczek LDL, a ich ogólne korzyści sercowo-naczyniowe są bezdyskusyjne.

Hiperurykemia jest często obserwowana u chorych z cukrzycą typu 2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłej choroby nerek. Znajduje się też w obszarze działania tych nowoczesnych leków. Podwyższone stężenie kwasu moczowego stymuluje aktywność oksydaz NADPH (ang. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate – fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego), co wiąże się z produkcją wolnych rodników tlenowych, sprzyjających powstaniu przewlekłego procesu zapalnego. Stan ten w konsekwencji prowadzi do nasilenia miażdżycy wraz z uszkodzeniem śródbłonna naczyń. W procesie uszkodzenia nerek, poza działaniem prozapalnym indukowanym przez nasilenie stresu oksydacyjnego, znaczącą rolę odgrywa bezpośrednia destrukcja mięszu przez kryształy moczanów oraz rozwijający się wokół nich odczyn zapalny (46). Inhibitory SGLT-2 obniżają reabsorpcję kwasu moczowego w nerkach poprzez zwiększenie w cewce proksymalnej stężenia glukozy. To może modulować działanie transportera GLUT 9b i prowadzić do wzrostu jego wydalania z moczem i zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w osoczu. Przekłada się to na kardio- i nefroprotekcję efekt działania flozyn i jednocześnie może być wykorzystane w terapii dny moczanowej (47). Flozyny poprzez zmniejszenie aktywności pompy sodowo-potasowej oraz zmniejszenie zużycia ATP wpływają też korzystnie na produkcję erytropoetyny przez fibroblasty okołocewkowe tkanki śródmięszkowej wewnętrznej kory nerek, co jest ważne dla chorych z niewydolnością tego narządu. Nasilenie produkcji erytropoetyny podczas terapii inhibitorami SGLT-2 powoduje wzrost hematokrytu o 2-4 % (48).

Cukrzyca jest uznawana za czynnik ryzyka wystąpienia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, ang. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) oraz jej progresji do bardziej zaawansowanych stadiów, w tym marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (49). Ponadto chorzy obciążeni NAFLD mają zwiększone ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (50). Najważniejszym, ale bardzo trudnym do osiągnięcia, celem terapeutycznym w NAFLD jest uzyskanie i utrzymanie należytej masy ciała. U chorych z cukrzycą typu 2 korzystny wpływ leczenia inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna) na redukcję stopnia stłuszczenia wątroby potwierdzono zarówno w badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), jak i laboratoryjnych (pomiar aktywności enzymów wątrobowych: ALT (ang. Alanine Aminotransferase – aminotransferaza alaninowa), AST (ang. Aspartate Aminotransferase – aminotransferaza asparaginianowa) oraz GGTP (ang. Gamma-Glutamyl Transferase – Gamma-glutamylotranspeptydaza) (51).

U pacjentów z ustaloną ASCVD lub bez, ale ze stwierdzoną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, ang. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) – $EF \leq 30$ oraz wartością wskaźnika UACR > 300 mg/g (ang. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2, co potwierdzają badania kliniczne: DAPA-HF i EMPEROR-Reduced, zgodnie z zasadami EBM (ang. Evidence-Based Medicine – medycyna oparta na dowodach naukowych). Pozwala to ograniczyć zdarzenia z przyczyn sercowo-naczyniowych, tj. zgony spowodowane chorobą serca lub naczyń, zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu oraz zaostrzenia objawów niewydolności serca lub konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej.

Inhibitory SGLT-2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF, ang. Hospitalization for Heart Failure) i MACE także u pacjentów z T2DM.

Profil bezpieczeństwa leków z grupy SGLT2, potwierdzony w licznych badaniach klinicznych, charakteryzuje się niskim ryzykiem hipoglikemii oraz akceptowalnym poziomem działań niepożądanych, takich jak zakażenia układu moczowo-płciowego czy kwasica ketonowa.

Pacjenci z owrzodzeniem stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT-2 wyłącznie po starannym rozpatrzeniu ryzyka w stosunku do korzyści. W takim przypadku pacjenci szczególnie powinni zostać wyedukowani na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacjom kończyn. Częstsze występowanie prostych, niepowikłanych infekcji dróg moczowo-płciowych może przyczyniać się do rozwoju poważniejszych infekcji bakteryjnych i zniechęcać chorych do kontynuacji terapii. Obawa przed wystąpieniem powyższych działań niepożądanych jest jedną z przyczyn inercji terapeutycznej.

W codziennej praktyce przed włączeniem flozyn niezwykle istotne jest zatem oszacowanie u pacjenta ryzyka pojawienia się zakażeń układu moczowo-płciowego oraz wdrożenie skutecznej profilaktyki. Bez wątpienia grupę podwyższonego ryzyka infekcji i nawrotów zakażeń stanowią kobiety w okresie około-menopauzalnym, osoby z wysiłkowym nietrzymaniem moczu, przerostem gruczołu krokowego i wywiadem obciążającym w kierunku infekcji układu moczowo-płciowego. Potencjalnym i rzadkim efektem ubocznym jest występowanie ketozy, czyli stanu metabolicznego charakteryzującego się podwyższonym stężeniem ciał ketonowych we krwi, który może prowadzić do rozwoju euglikemicznej kwasicy ketonowej – powikłania wymagającego szybkiej interwencji klinicznej. Dlatego rozsądne jest wstrzymanie stosowania inhibitorów SGLT2 podczas długotrwałego postu, operacji lub ciężkiej choroby (większe ryzyko ketozy) (52).

Podsumowując flozyny posiadają udowodnione działanie kardio- oraz nefroprotektoryjne, są stosowane jako leki pierwszego wyboru w terapii T2DM, z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto terapia z zastosowaniem dapagliflozyny i empagliflozyny modyfikuje przebieg HFrEF, redukując częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Poprawia też jakość życia u chorych z HFrEF niezależnie od współwystępowania T2DM. Najwyższe miejsce w algorytmie postępowania terapeutycznego T2DM, które przypadło inhibitorom SGLT2, jest efektem wyników uzyskanych w wielu dużych, randomizowanych badaniach klinicznych oraz metaanalizach. Wyniki tych badań wskazują na ich korzystny wpływ kardio- i-nefroprotektoryjny zarówno w populacji chorych z cukrzycą, jak i bez cukrzycy. Korzyści z zastosowania dapagliflozyny i empagliflozyny w zakresie progresji choroby nerek u chorych z rozpoznaną CKD wykazano w dużej populacji pacjentów (53). A zatem dowody naukowe pozwalają na szersze (poza cukrzycą) stosowanie leków z tej grupy i zachęcają do odważniejszego włączania inhibitorów SGLT2 w cukrzycy, chorobach serca oraz nerek.

U chorych na T2DM i rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami powinna być rozważona nie tylko w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia, ale także niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego, również u pacjentów z dobrą kontrolą glikemii (3). Odpowiednia edukacja pacjentów dotycząca możliwych działań niepożądanych oraz odpowiedniego postępowania, jeśli wystąpią, zmniejsza lęk chorych oraz inercję terapeutyczną.

Tabela 3 przedstawia porównanie metforminy oraz nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak: inhibitory SGLT2 i agoniści GLP-1, z uwzględnieniem populacji docelowej, mechanizmów działania, rodzaju dostępnych dowodów klinicznych oraz wniosków terapeutycznych, co pozwala na lepsze zrozumienie ich miejsca w strategii leczenia T2DM.

Tabela 3.

Porównanie metforminy i inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1

Leki	Metformina (badanie UKPDS)	Inhibitory SGLT2 / Agoniści GLP-1 (badania CVOT)
Populacja	Nowo zdiagnozowana T2DM, głównie bez CVD (prewencja pierwotna)	T2DM z istniejącą CVD lub bardzo wysokim ryzykiem (prewencja wtórna)
Rodzaj dowodu	Korzyści wynikające z dobrej kontroli metabolicznej od początku choroby	Dodatkowe korzyści narządowe, niezależne od kontroli glikemii, dodane do standardowej terapii
Mechanizm	Pośredni, plejotropowy (insulinooporność, waga, lipidy)	Bezpośredni, narządowy (hemodynamiczny, metaboliczny, przeciwzapalny)
Wniosek kliniczny	Fundament leczenia dla każdego pacjenta z T2DM od momentu diagnozy (jeśli nie ma p/wskazań)	Konieczna "nadbudowa" u pacjentów najwyższego ryzyka (z CVD, HF, CKD) w celu aktywnej ochrony serca i nerek

źródła: UKPDS Group, EMPA-REG OUTCOME, LEADER Trial, CANVAS Program, Wytyczne ESC/EASD 2019 (20, 38, 39, 59,60)

Inhibitory SGLT2 (np. dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna) zrewolucjonizowały leczenie T2DM, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek. Mimo istotnych korzyści kardiologicznych i nerkowych, ich stosowanie wiąże się rzadkimi, ale poważnymi działaniami niepożądanymi. Zalicza się do nich euklikemiczną kwasicę ketonową cukrzycową (eDKA, ang. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis), najpoważniejsze ostre powikłanie metaboliczne związane z tą grupą leków. Jej podstępność polega na tym, że występuje przy prawidłowym lub tylko nieznacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi, co może opóźnić rozpoznanie. Patofizjologia działania flozyn obejmuje szereg mechanizmów metabolicznych i hormonalnych. Podstawowym efektem farmakologicznym jest glukozuria, wynikająca z blokowania reabsorpcji glukozy w cewkach nerkowych. Prowadzi to do zwiększonego wydalania glukozy z moczem, co skutkuje obniżeniem jej stężenia we krwi. Obniżona glikemia wpływa na oś hormonalną, powodując zmniejszenie wydzielania insuliny oraz względny wzrost sekrecji glukagonu. Taka zmiana w stosunku insulina/glukagon sprzyja aktywacji procesów lipolitycznych, prowadząc do rozkładu tkanki tłuszczowej i nasilonej ketogenezy w hepatocytach. W efekcie dochodzi do zwiększonej produkcji ciał ketonowych, takich jak aceton, octoetan oraz β -hydroksymaślan. Nagromadzenie ciał ketonowych, będących związkami kwasowymi, może prowadzić do rozwoju kwasicy metabolicznej z wysoką luką anionową. Charakterystyczne dla tego stanu jest utrzymanie glikemii w zakresie normy lub jej nieznaczne podwyższenie (poniżej 250 mg/dl, tj. <13,9 mmol/l), co może maskować ciężkość zaburzeń metabolicznych i opóźniać rozpoznanie.

Czynniki ryzyka oraz sytuacje wyzwalające eDKA obejmują szereg stanów klinicznych i zachowań, które mogą zaburzać równowagę metaboliczną u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2. Do najczęstszych należą stany ostre, takie jak infekcje czy urazy, które generują stres metaboliczny i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę.

Podobny efekt obserwuje się w okresie okołoperacyjnym, gdzie stres fizjologiczny oraz często stosowane głodzenie mogą sprzyjać rozwojowi ketogenezy. Odwodnienie, niezależnie od przyczyny, nasila działanie floczyn poprzez zmniejszenie objętości osocza i koncentrację ketonów. Znaczne ograniczenie spożycia węglowodanów, jak w przypadku diety ketogenicznej lub głodzenia, prowadzi do przesunięcia metabolizmu w kierunku lipolizy i produkcji ciał ketonowych. Nadużywanie alkoholu dodatkowo zaburza metabolizm glukozy i sprzyja rozwojowi kwasicy. Istotnym czynnikiem ryzyka jest również nagłe zmniejszenie dawki insuliny u pacjentów, którzy ją stosują. W takiej sytuacji floczyny powodują niekontrolowaną ketogenezę, mimo prawidłowego lub tylko nieznacznie podwyższonego poziomu glukozy. Wszystkie te czynniki wymagają szczególnej uwagi klinicznej i odpowiedniego monitorowania pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2.

Inne działanie niepożądane obejmuje złamania kości i amputacje kończyn dolnych. Obawy dotyczące złamań i amputacji pojawiły się głównie w związku z obserwacjami z badania klinicznego CANVAS. W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotny wzrost ryzyka obu tych powikłań w grupie pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu do ramienia placebo. Zwiększone ryzyko amputacji może być wynikiem efektu diuretycznego leku (hipowolemia i hemokoncentracja) potencjalnie pogarszającego perfuzję obwodową, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą chorobą tętnic obwodowych (PAD, ang. Peripheral Artery Disease) lub zaawansowaną neuropatią cukrzycową. Z kolei ryzyko złamań wiązano z wpływem kanagliflozyny na metabolizm kostny objawiającym się niewielkim wzrostem stężenia parathormonu (PTH) i fosforanów. Dodatkowo, obserwowano możliwość zwiększenia ryzyka upadków w wyniku hipotensji ortostatycznej.

Aktualne dane pochodzące z dużych badań klinicznych, takich jak DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna) oraz CREDENCE (kanagliflozyna), nie potwierdziły istotnego wzrostu ryzyka amputacji ani złamań. W związku z tym, w 2020 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) usunęła ostrzeżenie typu „boxed warning” dotyczące kanagliflozyny. Obecnie uznaje się, że ryzyko to jest niskie i nie stanowi cechy charakterystycznej dla całej klasy leków. Niemniej jednak, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem powikłań naczyniowych (54).

III.2 Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1)

To jedna z najnowocześniejszych i najskuteczniejszych klas leków stosowanych w leczeniu T2DM, a od niedawna również otyłości. Działanie, podobnie jak inhibitorów SGLT2, wykracza poza samą kontrolę glikemii, przynosząc znaczne korzyści sercowo-naczyniowe, nerkowe i metaboliczne. GLP-1 naśladują działanie endogennego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1),

hormonu inkretynowego wydzielanego przez komórki L jelita krętego w odpowiedzi na posiłek. Ich działanie jest wielokierunkowe i obejmuje:

- stymulację wydzielania insuliny zależnej od glukozy. Dzięki temu pobudzane są komórki β trzustki do produkcji insuliny tylko wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi jest podwyższone. Stąd ryzyko hipoglikemii w monoterapii opartej na stosowaniu GLP-1 jest znikome,
- hamowanie wydzielania glukagonu - GLP-1 i sekrecji glukagonu przez komórki α trzustki, co prowadzi do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy,
- spowalnianie opróżniania żołądka, co przedłuża uczucie sytości i zmniejsza wchłanianie węglowodanów. Pozwala to uzyskać lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej. Opisany mechanizm jest również odpowiedzialny za częste, na początku terapii, działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (zwłaszcza nudności),
- działanie ośrodkowe (na podwzgórze) hamujące apetyt i zmniejszające uczucie głodu, co prowadzi do spadku spożycia kalorii i w konsekwencji do znacznej redukcji masy ciała,
- zwiększanie wychwytu glukozy i syntezy glikogenu w wątrobie, tkance tłuszczowej oraz mięśniowej.
- efekt kardioprotekcyjny objawiający się działaniem przeciwzapalnym, poprawą funkcji śródbłonna, redukcją stresu oksydacyjnego oraz korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i profil lipidowy (55,56).

Analogi GLP-1 można podzielić ze względu czas działania na preparaty:

- krótko działające (mające wpływ głównie na glikemię poposiłkową):
 - ✓ eksenatyd (*Byetta*) – podawany 2 x dziennie,
 - ✓ liksysenatyd (*Lyxumia*) – podawany 1 x dziennie,
- długo działające (mające wpływ na glikemię na czczo i poposiłkową, wykazujące większe korzyści sercowo-naczyniowymi):
 - ✓ Liraglutyd (*Victoza* – wskazanie: cukrzyca, *Saxenda* – wskazanie: otyłość) – podawany 1 x dziennie,
 - ✓ Dulaglutyd (*Trulicity*) – podawany 1 x w tygodniu,
 - ✓ Semaglutyd (*Ozempic* – wskazanie: cukrzyca; *Wegovy* – wskazanie: otyłość) – podawany 1 x w tygodniu,
 - ✓ Semaglutyd doustny (*Rybelsus*) – jedyny dostępny w formie doustnej, podawany codziennie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (głównie na początku terapii) dla tej grupy leków są objawy żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka. Zazwyczaj mają charakter przejściowy i można je ograniczać, rozpoczynając leczenie od małej dawki. Rzadszym, ale poważnym działaniem niepożądanym jest ostre zapalenie trzustki (OZT), ryzyko jego wystąpienia jest niskie, ale pacjentów należy poinformować o niepokojących objawach np. silny, uporczywy ból brzucha promieniujący do pleców. W badaniach klinicznych III i IV fazy zgłaszano przypadki OZT, stąd w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) wszystkich leków z tej grupy znajduje się ostrzeżenie dotyczące ryzyka jego wystąpienia (0,3–0,5 przypadków na 1000 pacjentów rocznie). Zdarza się, że przy stosowaniu agonistów GLP-1 pojawiają się choroby pęcherzyka żółciowego (np. kamica). Uważa się, że główną przyczyną nie jest tu bezpośrednie działanie leku na pęcherzyk żółciowy, ale jego skutek metaboliczny – szybka i znaczna utrata masy ciała. Znaczna redukcja wagi jest dobrze znanym, niezależnym czynnikiem ryzyka powstawania złożeń w pęcherzyku żółciowym. Zmiany w składzie żółci (przesycenie cholesterolem) i motoryce pęcherzyka podczas odchudzania sprzyjają krystalizacji i formowaniu kamieni.

Przeciwwskazaniem do stosowania tej grupy leków jest także: rak rdzeniasty tarczycy (MTC, ang. Medullary Thyroid Carcinoma) – stwierdzony w wywiadzie osobistym lub rodzinnym. Badania na gryzoniach (myszach i szczurach) wykazały, że długotrwałe podawanie agonistów GLP-1 (szczególnie liraglutynu) prowadzi do zależnego od dawki i czasu trwania leczenia, wzrostu częstości występowania nowotworów z komórek C tarczycy. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niepewne, bowiem gęstość receptorów GLP-1 na komórkach C tarczycy u człowieka jest znacznie niższa niż u gryzoni. Dotychczasowe dane z badań klinicznych u ludzi nie potwierdziły zwiększonego ryzyka występowania tego rodzaju nowotworu. Ale u tych pacjentów, którzy mają potwierdzone schorzenie w wywiadzie osobistym lub rodzinnym stosowanie leków z tej grupy jest przeciwwskazane. Rzadkimi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu agonistów GLP-1 są reakcje anafilaktyczne i niewydolność nerek – dotyczą one większości preparatów. Z powodu braku wystarczających danych potwierdzających ich bezpieczeństwo nie zaleca się stosowania tych leków w ciąży i karmieniu piersią.

W związku z pojawiającymi się doniesieniami o redukcji masy mięśniowej podczas terapii semaglutydem, przeprowadzono retrospektywne badanie trwające 24 tygodnie, obejmujące dorosłych pacjentów z T2DM oraz otyłością, leczonych semaglutydem w schemacie doustnym (codziennie) lub podskórnym (raz w tygodniu) (57).

Za pomocą analizy impedancji bioelektrycznej oceniono wpływ semaglutynu na zmianę masy tłuszczowej oraz mięśniowej pacjentów. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały znaczące zmniejszenie masy ciała u osób leczonych tym lekiem. Utrata wagi wynikała jednak głównie z redukcji masy tłuszczowej, nie masy beztłuszczowej. Wyniki te znajdują potwierdzenie we

wcześniej prowadzonych badaniach (66), dlatego bezzasadne wydają się obawy przed wystąpieniem atrofii mięśniowej wskutek stosowania tej substancji leczniczej.

Podsumowując agoniści receptora GLP-1 stanowią rewolucyjną grupę leków, która zmieniła oblicze diabetologii. Preparaty te przestały być postrzegane wyłącznie jako środki obniżające glikemię, stając się zaawansowanym narzędziem terapeutycznym o działaniu metabolicznym i kardioprotekcyjnym. Ich wielokierunkowy mechanizm działania, minimalne ryzyko hipoglikemii, wyraźny wpływ na redukcję masy ciała oraz potwierdzone w badaniach CVOT korzyści w zakresie prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, w szczególności udarów, czynią je wysoce atrakcyjną opcją leczenia dla pacjentów z T2DM (58).

IV. Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych omawianych leków

Kompleksowe porównanie skuteczności terapeutycznej oraz profilu bezpieczeństwa trzech głównych klas leków stosowanych w leczeniu T2DM metforminy, inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 zawiera Tabela 4.

Tabela 4.

Zestawienie cech klinicznych omawianych klas leków przeciwcukrzycowych

Cecha	Metformina	Inhibitory SGLT2	Agoniści receptora GLP-1
Główny mechanizm działania	Zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy, zwiększenie insulinowrażliwości tkanek obwodowych.	Blokada reabsorpcji glukozy w cewce bliższej nefronu, co prowadzi do glukozurii.	Naśladowanie działania inkretyn: stymulacja sekrecji insuliny i hamowanie sekrecji glukagonu (zależne od glikemii), spowolnienie opróżniania żołądka, hamowanie apetytu.
Skuteczność (obniżenie HbA1c)	Umiarkowana (↓ 1,0-1,5%)	Umiarkowana (↓ 0,6-1,0%)	Wysoka do bardzo wysokiej (↓ 1,0-2,5%)
Wpływ na masę ciała	Neutralny lub niewielki spadek	Znaczący spadek (↓ 2-4 kg)	Znaczący spadek (↓ 3-10 kg, w zależności od leku)
Wpływ na ciśnienie tętnicze	Neutralny	Obniżenie (efekt diurezy osmotycznej)	Obniżenie
Ryzyko hipoglikemii	Bardzo niskie (w monoterapii)	Bardzo niskie (w monoterapii)	Bardzo niskie (działanie zależne od glikemii)
Korzyści sercowo-naczyniowe	Neutralne lub niewielkie (głównie dane historyczne, np. UKPDS). Brak dowodów z nowoczesnych badań typu CVOT.	Udowodnione i silne:	Udowodnione i silne:
		↓ ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) - efekt klasy leków.	↓ ryzyka MACE, zwłaszcza udaru mózgu.
		↓ ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego.	Mniejszy wpływ na HHF niż SGLT2.
		↓ ryzyka MACE (zawał, udar, zgon) u pacjentów z ASCVD.	↓ ryzyka zgonu CV.
Korzyści nerkowe	Neutralne	Udowodnione i bardzo silne:	Udowodnione:
		Spowolnienie progresji przewlekłej choroby nerek (CKD).	Głównie redukcja albuminurii.
		Redukcja albuminurii.	Mniejszy wpływ na twarde nerkowe punkty końcowe (eGFR) niż SGLT2.
		Zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek.	
Główne działania niepożądane	Objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności) - bardzo częste.	Zakażenia grzybicze narządów płciowych.	Objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka) - bardzo częste na początku terapii.
	Ryzyko kwasicy mleczanowej (bardzo rzadkie, głównie przy eGFR <30).	Zakażenia układu moczowego.	Ryzyko zapalenia trzustki (rzadkie).

		Ryzyko euglikemicznej kwasicy ketonowej (rzadkie, ale istotne klinicznie).	
Przeciwwskazania	Ciężka niewydolność nerek (eGFR <30 ml/min/1.73m ²)	Schyłkowa niewydolność nerek / dializoterapia (choć wskazania rozszerzają się na niższe eGFR w celu kardio- i nefroprotekcji)	Rak rdzeniasty tarczycy (w wywiadzie osobistym lub rodzinnym)
	Kwasica metaboliczna		Ciężka niewydolność nerek (dla niektórych leków).
	Ciężka niewydolność wątroby, alkoholizm		
Droga podania	Doustna	Doustna	Podskórna (większość) lub doustna (semaglutyd)
Kluczowe badania kliniczne (CVOT)	UKPDS (badanie historyczne)	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna)	LEADER (liraglutyd)
		CANVAS (kanagliflozyna)	SUSTAIN-6 (semaglutyd)
		DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna)	REWIND (dulaglutyd)
		DAPA-HF, EMPEROR-Reduced (niewydolność serca)	PIONEER 6 (semaglutyd doustny)
		DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY (choroby nerek)	

ASCVD – ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; CKD – ang. *Chronic Kidney Disease* – przewlekła choroba nerek; CV – ang. *Cardiovascular* – sercowo-naczyniowy; CVOT – ang. *Cardiovascular Outcomes Trial* – badanie oceniające skuteczność leczenia w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych; eGFR – ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate* – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c – ang. *Hemoglobin A1c* – Hemoglobina glikowana A1c; HHF – ang. *Hospitalization for Heart Failure* – hospitalizacja z powodu niewydolności serca; MACE – ang. *Major Adverse Cardiovascular Events* – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe

Opracowano na podstawie kluczowych badań klinicznych CVOT, w tym EMPA-REG OUTCOME, LEADER, SUSTAIN-6 oraz DAPA-CKD, a także aktualnych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczących stosowania nowoczesnej farmakoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 (3, 59, 60, 61, 62, 63, 64).

Postępowanie terapeutyczne w cukrzycy typu 2 (T2DM) uległo istotnej transformacji – od podejścia glukocentrycznego, koncentrującego się na redukcji glikemii oraz poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), do modelu zintegrowanego, ukierunkowanego na kompleksową ochronę narządową, ze szczególnym uwzględnieniem układu sercowo-naczyniowego i funkcji nerek. Metformina, przez dekady niekwestionowany lek pierwszego rzutu, doczekała się istotnej alternatywy terapeutycznej w postaci nowoczesnych terapii opartych na inhibitorach SGLT2 oraz agonistach receptora GLP-1.

W następstwie kontrowersji dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem starszych leków przeciwcukrzycowych, takich jak rozyglitazon, instytucje regulacyjne: Amerykańska Agencja ds. Żywności, Leków i Produktów Medycznych (FDA, ang. Food and Drug Administration) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) wprowadziły wymóg wykazania bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla wszystkich nowo rejestrowanych terapii.

W rezultacie zainicjowano liczne badania typu CVOT, które wykazały, że nowoczesne leki przeciwcukrzycowe nie tylko spełniają kryteria bezpieczeństwa, lecz także wykazują aktywne działanie protekcyjne wobec serca i nerek, często o istotnym znaczeniu klinicznym.

IV. 1 Kluczowe badania dla SGLT2:

Rozwój inhibitorów SGLT2 jako leków przeciwcukrzycowych o działaniu wykraczającym poza kontrolę glikemii został udokumentowany przez szereg przełomowych badań klinicznych.

✓ EMPA-REG

Publikacja w 2015 roku, lek: empagliflozyna

Uczestnicy: pacjenci z T2DM i ustaloną, istniejącą chorobą sercowo-naczyniową (po zawale, udarze, z chorobą wieńcową). Było to więc badanie z zakresu prewencji wtórnej. Większość z tych pacjentów już przyjmowała metforminę.

Badanie wykazało w grupie otrzymującej empagliflozynę dodatkowo do standardowego leczenia:

- 38% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- 35% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca,
- 32% redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- istotne spowolnienie progresji choroby nerek.

Korzyści, które pojawiły się okazały się wyjątkowo wysokie, by można je było wytłumaczyć samą poprawą kontroli glikemii. Uważa się, że wynikają z bezpośrednich mechanizmów narządowych, niezależnych od poziomu cukru:

- efekt hemodynamiczny: działanie moczopędne (diureza osmotyczna) zmniejsza obciążenie wstępne i następne serca,
- poprawa metabolizmu serca: w przebiegu niewydolności serca obserwuje się preferencyjne wykorzystanie ciał ketonowych jako substratu energetycznego, co wynika z ich większej wydajności metabolicznej w porównaniu z glukozą. Inhibitory SGLT2, poprzez indukcję łagodnej ketogenezy, wspomagają dostarczanie alternatywnego, bardziej efektywnego źródła energii dla mięśnia sercowego, co może przyczyniać się do poprawy jego funkcji,
- efekt nefroprotekcyjny: obkurczenie tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego, co zmniejsza hiperfiltrację i chroni nefrony (59).

✓ CANVAS

Publikacja w 2017 roku, lek: kanagliflozyna

Uczestnicy: ponad 10 000 pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (większość z ustaloną ASCVD).

Kluczowe wyniki:

- redukcja 3-punktowego MACE o 14% (ryzyko względne, HR=0,86),
- redukcja hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 33%,
- w badaniu zaobserwowano zwiększone ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych, co nie zostało potwierdzone w późniejszych badaniach dla tej klasy leków (np. CREDENCE - 2019) (60).

✓ DECLARE-TIMI 58

Publikacja w 2019 roku, lek: dapagliflozyna

Uczestnicy: bardzo duża i zróżnicowana populacja ponad 17 000 pacjentów z T2DM, z czego ok. 40% miało ustaloną ASCVD, a 60% jedynie czynniki ryzyka.

Kluczowe wyniki:

- w analizie kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca, odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka o 17%. Za obserwowany efekt odpowiadała przede wszystkim znacząca redukcja częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wynosząca 27% (61).

IV. 2 Kluczowe badania dla leków z grupy GLP-1

Dowody z badań typu CVOT dla agonistów GLP-1 jednoznacznie potwierdziły ich korzystny wpływ, na kontrolę glikemii i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.

Uczestnicy: pacjenci z T2DM, u których wystąpiło wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, przebyte incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar, choroba niedokrwienna), współistniejące choroby np. nadciśnienie tętnicze, otyłość.

Kluczowe wyniki:

- wyraźna kontrola glikemii: są to jedne z najsilniejszych leków hipogizujących, obniżające HbA1c średnio o 1,0-2,5%,

- znacząca redukcja masy ciała: jest to ważny efekt klasy. Redukcja wynosi od 3 do nawet 10-15 kg (szczególnie w przypadku semaglutynu w wyższych dawkach). To fundamentalna korzyść w leczeniu T2DM, która jest ściśle związana z otyłością.

Udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe:

- redukcja ryzyka MACE: badania LEADER - 2016 (liraglutyd), SUSTAIN-6 - 2016 (semaglutyd) i REWIND - 2019 (dulaglutyd) wykazały znamiennej redukcję złożonego punktu końcowego (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych),
- szczególnie silną prewencję udaru mózgu (metaanalizy wskazują, że GLP-1 wyjątkowo skutecznie redukuje ryzyko udaru),
- korzyści nerkowe: głównym udowodnionym efektem jest redukcja albuminurii, co jest wczesnym markerem nefropatii cukrzycowej. Wpływ na twarde nerkowe punkty końcowe (np. eGFR) jest mniej wyrażony niż w przypadku inhibitorów SGLT2, ale wciąż istotny klinicznie (62, 63, 64).

V. Wpływ na zdrowie sercowo-naczyniowe i jakość życia pacjentów omawianych leków

Metformina pozostaje podstawą leczenia T2DM i to na wszystkich etapach zaawansowania choroby ze względu na dużą skuteczność i niski koszt terapii. Lek ten może być stosowany latami, zapewniając stabilną kontrolę glikemii i ochronę sercowo naczyniową pacjentów. Jest szeroko dostępna i choć można ją otrzymać wyłącznie na receptę, jest refundowana, co sprawia, że wydatki na leczenie tym preparatem są stosunkowo niskie. Należy zwrócić uwagę, że obecność lub brak refundacji, istotnie wpływają na decyzje terapeutyczne chorych, a ograniczenia finansowe pacjentów mogą stanowić problem z włączeniem innowacyjnych leków przeciwcukrzycowych do terapii farmakologicznej. Pomimo udowodnionych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania inhibitorów SGLT2 oraz agonistów GLP-1, istnieje grupa pacjentów z T2DM, dla których ograniczenia finansowe stanowią istotną barierę w dostępie do tych nowoczesnych terapii. Jest to jeden z powodów inercji terapeutycznej, którą definiujemy jako brak intensyfikacji leczenia w odpowiednim czasie zgodnie z wytycznymi klinicznymi opartymi na dowodach, zgodnie z zasadami EBM. Zjawisko to generują czynniki zarówno po stronie pacjenta, jak i lekarza. Nie ulega wątpliwości, że włączenie nowoczesnego leczenia, pozytywnie wpływa na zdrowie i jakość życia społeczeństwa oraz zmniejsza ilość poważnych incydentów medycznych, co przekłada się na spadek śmiertelności. Ocena wpływu farmakoterapii na jakość życia pacjentów z T2DM staje się coraz istotniejszym elementem praktyki klinicznej. Tabela 5 zawiera porównanie

trzech omawianych klas leków przeciwcukrzycowych — metforminy, agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2 — ze względu na wpływ na aspekty fizyczne, psychiczne i społeczne funkcjonowania pacjentów. Zestawienie uwzględnia zarówno korzyści terapeutyczne, jak i potencjalne bariery związane z tolerancją leczenia.

Tabela 5.

Analiza wpływu metforminy, analogów GLP-1 i inhibitorów SGLT2 na jakość życia

Cecha	Metformina	Agoniści GLP-1	Inhibitory SGLT2
Samopoczucie fizyczne	+/- (ryzyko dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego)	++ (po adaptacji, dzięki utracie wagi) / -- (na początku, silne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego)	+/- (ryzyko infekcji układu moczowo-płciowego i odwodnienia)
Energia	+/- (poprawa glikemii vs. ryzyko niedoboru witaminy B12)	++ (po adaptacji, efekt utraty wagi)	+/- (poprawa w niewydolności serca vs. ryzyko zmęczenia z powodu nokturii /odwodnienia)
Nastroj/Psychika	+ (poczucie kontroli nad chorobą)	+++ (pozytywny efekt utraty wagi na samoocenę)	- (frustracja z powodu nawracających infekcji)
Sen	0 (neutralny)	++ (poprawa, dzięki utracie wagi)	-- (ryzyko pogorszenia z powodu nokturii)
Funkcje seksualne	+ (poprawa kontroli metabolicznej)	++ (efekt utraty wagi i poprawy samooceny)	-- (wysokie ryzyko negatywnego wpływu z powodu infekcji grzybiczych)
Praca/Relacje społeczne	- (na początku, z powodu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego)	++ (poprawa po adaptacji)	- (uciążliwość z powodu poliurii i infekcji)
Główny pozytywny cel	Stabilna kontrola glikemii	Znacząca utrata masy ciała	Korzyści sercowo-nerkowe, umiarkowana utrata wagi
Czynnik negatywny	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe (na początku)	Zakażenia układu moczowego

Opracowane na podstawie Czupryniak L. Cukrzyca. W: Gajewski P., red. Interna Szczeklika 2024. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2024.

(67)

Współczesne podejście do leczenia T2DM coraz częściej koncentruje się nie tylko na skutecznej kontroli glikemii, lecz również na wpływie terapii na twarde punkty końcowe o istotnym znaczeniu klinicznym, takie jak redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, spowolnienie progresji przewlekłej choroby nerek oraz zmniejszenie śmiertelności całkowitej. Tabela 6 przedstawia porównanie efektów działania agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2 pod względem najważniejszych parametrów klinicznych, w tym MACE, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, progresji przewlekłej choroby nerek, redukcji HbA1c, masy ciała i ciśnienia tętniczego.

Tabela 6.

Analiza wpływu metforminy, analogów GLP-1 i inhibitorów SGLT2 na najważniejsze punkty końcowe (sercowo-naczyniowe, nerkowe i metaboliczne)

Punkty końcowe	Metformina	Agoniści GLP-1	Inhibitory SGLT2
MACE (głównie miażdżyca)	+ (dane z UKPDS)	+++ (silna redukcja, zwłaszcza udaru)	++ (redukcja, głównie przez zgon z powodów sercowo naczyniowych)
Hospitalizacja z powodu HF (HHF)	0 (neutralny)	0 (neutralny)	+++ (bardzo silna, główna korzyść)
Progresja choroby nerek	0 (neutralny)	++ (głównie redukcja albuminurii)	+++ (bardzo silna, spowolnienie spadku eGFR)
Redukcja śmiertelności całkowita	+ (dane z UKPDS)	++	++
Redukcja HbA1c	++	+++	++
Redukcja masy ciała	0 / -	--- (bardzo silna)	-- (umiarkowana)
Redukcja ciśnienia tętniczego	0	+	++
Główne korzyści	Kontrola glikemii,	Choroby sercowo-naczyniowe na tle miażdżycy	Niewydolność serca i przewlekłej niewydolności nerek

Opracowane na podstawie Marx N, i wsp. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European Heart Journal. 2023;44(31):3927-4039 (68)

Wpływ na zdrowie sercowo- naczyniowe oraz jakość życia pacjentów z cukrzycą, stanowi istotny element kompleksowej opieki zdrowotnej. Należy pamiętać, że regularna aktywność fizyczna, dieta, stosowanie leków zgodnie z zaleceniami poprawiają nie tylko parametry kliniczne, ale ogólne samopoczucie pacjentów. Leczenie T2DM należy rozpoczynać od zastosowania metforminy jako leku pierwszego wyboru, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W przypadku przeciwwskazań do jej stosowania lub nietolerancji, alternatywą terapeutyczną może być inhibitor dipeptydylopeptydazy-4, pioglitazon, pochodna sulfonilomocznika lub inhibitor SGLT-2.

U pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca zaleca się rozważenie dodania do metforminy inhibitora SGLT-2, ze względu na udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe tej grupy leków, które wykraczają poza kontrolę glikemii. Ich stosowanie przyczyniło się do istotnej zmiany paradygmatu leczenia chorych z T2DM, niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowe korzyści terapeutyczne, takie jak redukcja masy ciała (szczególnie w przypadku agonistów receptora GLP-1), ograniczenie konieczności stosowania insuliny oraz skuteczna prewencja powikłań o ciężkim przebiegu (m.in. niewydolności serca i schyłkowej niewydolności nerek), przekładają się na znaczącą poprawę jakości oraz długość życia pacjentów. Stanowi to nadrzędny cel współczesnej T2DM.

VI. Wnioski

Metformina od wielu lat pozostaje lekiem pierwszego wyboru w leczeniu T2DM ze względu na udokumentowaną skuteczność, neutralny wpływ na masę ciała oraz bardzo niskie ryzyko hipoglikemii. Doustna forma podania oraz niski koszt terapii sprawiają, że stanowi ona korzystną opcję terapeutyczną dla szerokiego grona pacjentów. Należy jednak zauważyć, że dane dotyczące korzyści sercowo-naczyniowych, pochodzące z historycznego badania UKPDS, odnoszą się do wcześniejszej ery terapeutycznej, co ogranicza ich aktualność w kontekście współczesnych standardów leczenia.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz międzynarodowych towarzystw, takich jak ADA i EASD, metformina wciąż stanowi podstawę leczenia u większości pacjentów z T2DM, u których nie występują współistniejące choroby, takie jak miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, niewydolność serca czy przewlekła choroba nerek. Jej znaczenie maleje jednak w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub nerkowym.

Inhibitory SGLT2 stanowią obecnie fundamentalny element terapii ukierunkowanej na ochronę serca i nerek. Leki z tej grupy zrewolucjonizowały podejście do leczenia cukrzycy, znajdując zastosowanie nie tylko w diabetologii, ale także w kardiologii i nefrologii. Ich mechanizm działania jest wieloczynnikowy i jeszcze nie w pełni poznany, obejmuje między innymi diurezę osmotyczną, poprawę energetyki mięśnia sercowego, redukcję stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego, a także poprawę funkcji śródbłonna. W kontekście nefroprotekcji kluczowe znaczenie ma też zmniejszenie hiperfiltracji kłębuszkowej poprzez zwężenie tętniczki doprowadzającej.

Agoniści receptora GLP-1 stanowią najskuteczniejszą grupę leków pod względem redukcji HbA1c oraz masy ciała, co ma kluczowe znaczenie w patofizjologii T2DM. Ich mechanizm działania obejmuje właściwości przeciwmiażdżycowe, polegające na zmniejszeniu stanu zapalnego w obrębie blaszki miażdżycowej i poprawie funkcji śródbłonna, a także korzystny wpływ na profil lipidowy i ciśnienie tętnicze. Badania, takie jak LEADER i SUSTAIN-6, wykazały istotną redukcję złożonego punktu końcowego MACE u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Metaanalizy wskazują na szczególnie silny wpływ agonistów GLP-1 na redukcję ryzyka udaru, przy mniejszym wpływie na hospitalizacje z powodu niewydolności serca w porównaniu z inhibitarami SGLT2. Ich siła terapeutyczna wynika z intensywnego działania metabolicznego, które przekłada się na długoterminowe korzyści kliniczne.

Współczesne podejście do leczenia T2DM opiera się na stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego. Decyzje terapeutyczne nie powinny być oparte wyłącznie na wartościach HbA1c, lecz uwzględniać pełen obraz kliniczny pacjenta. Stosuje się podejście zindywidu-

alizowane: u pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek inhibitory SGLT2 są lekiem pierwszego wyboru. U pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, po przebytym zawałem serca lub udarze, preferowanymi opcjami są agoniści GLP-1 lub inhibitory SGLT2, z przewagą agonistów GLP-1 w prewencji kolejnych zdarzeń miażdżycowych.

U pacjentów z dominującą otyłością agonista GLP-1 jest wskazany ze względu na najsilniejszy efekt redukcji masy ciała, natomiast u pacjentów niskiego ryzyka metformina pozostaje racjonalnym i efektywnym lekiem pierwszego rzutu.

Największe korzyści terapeutyczne osiąga się poprzez łączenie leków o komplementarnych mechanizmach działania. Połączenie metforminy, inhibitora SGLT2 oraz agonisty GLP-1 stanowi obecnie najbardziej kompleksową strategię terapeutyczną, zapewniającą optymalną kontrolę metaboliczną oraz skuteczną ochronę sercowo-naczyniową i nerkową.

VII. Nerozstrzygnięte pytania kliniczne w terapii cukrzycy typu 2 – kierunki przyszłych badań

Postęp w leczeniu T2DM jest bezsporny, w dużej mierze dzięki wprowadzeniu leków o udowodnionym działaniu kardio- i nefroprotekcijnym, takich jak agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT2. Mimo to, wciąż istnieje szereg obszarów wymagających dalszej eksploracji naukowej. W projektowaniu przyszłych badań klinicznych należy skoncentrować się na kilku kluczowych zagadnieniach, takich jak:

- **długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność**

Konieczne jest zbadanie odległych skutków stosowania agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2 po 10-15 latach terapii. Istotne pytania badawcze dotyczą wpływu tych leków na ryzyko występowania chorób neurodegeneracyjnych, nowotworów czy zaburzeń immunologicznych. Należy również ocenić ich długoterminowe konsekwencje metaboliczne w populacji pacjentów.

- **porównawcza skuteczność terapii skojarzonych**

Ważnym kierunkiem badań jest analiza porównawcza skuteczności terapii skojarzonych. Potrzebne są dowody naukowe, które potwierdzą, czy połączenie agonisty GLP-1 z inhibitorem SGLT2 zapewnia większą redukcję ryzyka MACE (zawał serca, udar, zgon sercowo-naczyniowy) w porównaniu z monoterapią. Równie istotne jest zbadanie różnic w skuteczności i tolerancji pomiędzy kombinacją GLP-1 + SGLT2 a innymi popularnymi schematami, takimi jak GLP-1 + metformina czy SGLT2 + metformina. Ponadto, należy zbadać, czy sekwencyjne wprowadzanie leków daje inne efekty niż jednoczesne rozpoczęcie leczenia.

- **profil korzyści i ryzyka u osób starszych**

Szczegółnej uwagi wymaga populacja pacjentów w podeszłym wieku. Konieczna jest ocena, czy osoby w wieku ≥ 75 lat i starsze odnoszą takie same korzyści sercowo-naczyniowe ze stosowania agonistów GLP-1 i inhibitorów SGLT2 jak młodszy pacjenci. Istotnym aspektem jest również analiza ryzyka odwodnienia, hipotonii ortostatycznej oraz utraty masy mięśniowej u osób starszych leczonych inhibitorami SGLT2. Należy również ustalić, czy redukcja masy ciała wywołana agonistami GLP-1 jest korzystna u pacjentów z otyłością sarkopeniczną.

- **metaboliczne wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej**

Kolejne badania powinny skupić się na identyfikacji biomarkerów, takich jak poziom adiponektyny czy obecność wskaźników zapalnych, które pozwolą przewidzieć odpowiedź na daną terapię. Niezbędne jest również określenie genetycznych lub epigenetycznych predyktorów skuteczności terapii oraz ustalenie, jakie parametry metaboliczne należy monitorować, aby optymalizować leczenie skojarzone.

W przyszłości badania kliniczne powinny koncentrować się na personalizacji terapii, bezpieczeństwie długoterminowym oraz identyfikacji fenotypów pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z konkretnych strategii terapeutycznych. Tylko takie podejście pozwoli na dalsze doskonalenie leczenia T2DM w sposób zindywidualizowany i oparty na solidnych dowodach naukowych.

VIII. Bibliografia

1. Mamcarz A, Prejbisz A, Dobrowolski P. Zespół metaboliczny – nowe otwarcie. Warszawa wydawnictwo Lekarskie, 2023.
2. Sieradzki J, Płaczekiewicz-Jankowska E. Cukrzyca. Medycyna Praktyczna, 2024.
3. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025. Current Topics in Diabetes 2025. Curr Top Diabetes, 2025;5(1) Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą. 2025. [online] dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd>.
4. Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2024. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2024 Rozdział IV.F.13 „Cukrzyca”, s. 1577–1631.
5. Marx N, Ceriello A, Cosentino F, i wsp. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(40):4043–4140.
6. Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2024. Medycyna Praktyczna, Kraków 2024. Rozdział IV.F.13 „Cukrzyca”, podrozdział: „Przewlekłe powikłania cukrzycy – Makroangiopatia”, s. 1618–1623.
7. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Curr Top Diabetes 2024;4(1):1–159. Rozdział 8: „Postępowanie u chorych na cukrzycę z chorobami sercowo-naczyniowymi”.
8. Marx N, i wsp. Incidence and predictors of stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. Stroke. 2018;49(5):1061–1071.
9. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998;352(9131):837–853.
10. Kalbarczyk, Witold Paweł (red.), Okopień Bogusław i in. Cukrzyca – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy. Warszawa: Instytut Ochrony Zdrowia, 2018.
11. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca - zbiór danych. [online], dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466,nfz-o-zdrowiu-cukrzyca/resource/58257/table>
12. Lin X, Xu Y, Pan X, i wsp. Global, regional and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep. 2020;10:14790. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.

13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2022 [online], dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie <https://diabetesatlas.org>.
14. Economist Intelligence Unit. Implementing integrated diabetes systems in Europe. EFPIA; 2020.
15. EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Strona główna. [online], dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/implementing-integrated-diabetes-systems-in-europe-the-enabling-role-of-integrated-finance-and-it/>.
16. Mapa potrzeb na lata 2022–2026. BASiW. Ministerstwo Zdrowia 2022. dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/>.
17. Richardson E, Zaletel J, Nolte E. National diabetes plans in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. Policy brief. ISSN: 1997-8065. [online] dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/307494/National-diabetes-plans-Europe.pdf.
18. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Strona główna. [online], dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf.
19. Najwyższa Izba kontroli: profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. Warszawa: NIK; 2017. dostęp: 07.09.2025, dostępny w Internecie: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,21668,vp,24318.pdf>.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352(9131): 854–865.
21. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
22. Bailey CJ, editor. Metformina – złoty standard. Kompendium naukowe. Gdańsk: Via Medica; 2008.
23. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–85. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
24. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, i wsp. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850–858. doi: 10.1038/nm.4345.

25. Maida A, Lamont BJ, Drucker DJ. Metformin and the L-cell: the incretin perspective. *Endocrine*. 2011;40(1):21–25. doi: 10.1007/s12020-011-9494-1.
26. Rokicka D, Wróbel M, Szymborska-Kajane A, Bożek A, Strojek K. Nowoczesne strategie w leczeniu cukrzycy. Łódź: Wydawnictwo Medyczne; 2025.
27. Uruska A, Araszkiewicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Uruski P, Wierusz-Wysocka B. Insulin resistance is associated with microangiopathy in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):478–84. doi: 10.1055/s-0030-1249635.
28. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14–21. doi: 10.1007/pl00002934.
29. Bromage DI, Yellon DM. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:109. doi: 10.1186/s12933-015-0274-8.
30. Papanagnou P, Stivarou T, Tsironi M. Unexploited antineoplastic effects of commercially available anti-diabetic drugs. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016;9(2):25. doi: 10.3390/ph9020025.
31. Menendez JA, Martin-Castillo B, Joven J. Metformin and cancer: Quo vadis et cui bono? *Oncotarget*. 2016;7(26):40605–8.
32. Neven E, i wsp. *Kidney Int*. Under revision. Abstract presented at: EASD 2017.
33. Misbin RI, Green L, Stadel BV, i wsp. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338(4):265–6.
34. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*. 2017;60(8):1612–9. doi: 10.1007/s00125-017-4351-y.
35. Bell S, Farran B, McGurnaghan S, i wsp. Risk of acute kidney injury and survival in patients treated with metformin: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):163. doi: 10.1186/s12882-017-0579-5.
36. Diamantidis CJ, McDuffie JR, i wsp. Metformin use in patients with historical contraindications or precautions. Department of Veterans Affairs (US); 2016 Sep.
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucophage XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Data ostatniej aktualizacji: 10/2023. Sekcja 4.5: "Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji", Sekcja 4.4: "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania".
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, i wsp. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*.

- 2017;377:644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
39. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, i wsp. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
 40. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, i wsp. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060–1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
 41. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73–9. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
 42. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):5–14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x.
 43. Saffo S, Taddei S, Bossi A, i wsp. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of 103 randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):785–796. doi: 10.1111/dom.14638.
 44. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, i wsp. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262–74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
 45. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism. *Metabolites*. 2021;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087.
 46. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, i wsp. Dapagliflozin decreases small dense LDL-cholesterol and increases HDL2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:8. doi: 10.1186/s12933-016-0491-5.
 47. Zhang S, Wang Y, Cheng J, i wsp. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2019;25(6):700–709. doi: 10.2174/1381612825666190408122557.
 48. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291–1298. doi: 10.1111/dom.13670.
 49. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res*. 2016; 8(12):844–7. doi: 10.14740/jocmr2760w.
 50. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 126(2):460–468. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.

51. Lee KW, Devaraj NK, Ching SM. Effect of SGLT-2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease among patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Oman Med J*. 2021;36(3):e273. doi: 10.5001/omj.2021.56.
52. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Supplement 1): S282–S292. doi: 10.2337/dc24-S015.
53. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, i wsp.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–127. doi: 10.1056/NEJMoa2209609.
54. Wallner G, Banasiewicz T, Richter P, Skoczylas T (red). *Chirurgia. Podręcznik dla studentów*. Warszawa: PZWL; 2025. ISBN: 978-83-01-24134-6.
55. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
56. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, i wsp. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
57. Rodriguez JC, Tchang BG, Aronne LJ. Changes in body composition with oral versus subcutaneous semaglutide in adults with type 2 diabetes and obesity: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(4):1455–1460. doi: 10.1111/dom.15426.
58. Czupryniak L. *Cukrzyca*. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2024*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2024.
59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, i wsp. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
60. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, i wsp. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, i wsp. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

63. Marso SP, Bain SC, Consoli A, i wsp. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
64. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, i wsp. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
65. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques. *La Nouvelle Presse Médicale*. 1957; 65:129–131.
66. Gomez ME (red). *Nowoczesne terapie w leczeniu cukrzycy typu 2*. Warszawa: PZWL:2010.
67. Czupryniak L. *Cukrzyca*. W: Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika 2024*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2024.
68. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, i wsp. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4111