

Aktywność glikoproteiny P w cukrzycy

P-glycoprotein activity in diabetes

Marek Makuła, Anna Stachowiak

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

W wysoko rozwiniętych krajach obserwuje się coraz częstsze występowanie chorób cywilizacyjnych, między innymi cukrzycy, która powoduje liczne przewlekłe powikłania (mikro- i makroangiopatie). W przebiegu choroby obserwuje się także zmianę aktywności enzymów metabolizujących leki oraz transporterów, które uczestniczą w procesie dystrybucji ksenobiotyków w organizmie. Zmiany te mają wpływ na parametry farmakokinetyczne wielu leków. W organizmie człowieka istnieje dobrze poznany transporter błonowy - glikoproteina P (P-gp), który przenosi wiele endo- i egzogennych substancji. Aktywność glikoproteiny P w narządach, takich jak jelito cienkie czy mózg, ulega zmianom pod wpływem cukrzycy, co ma wpływ na biodostępność stosowanych leków i skuteczność farmakoterapii. Głównymi czynnikami biorącymi udział w tym mechanizmie są: glukoza, insulina, indukowalna syntaza tlenu azotu oraz cytokiny. W pracy podsumowano wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych dotyczących zmian aktywności glikoproteiny P w cukrzycy. (*Farm Współ 2016; 9: 143-149*)

Słowa kluczowe: cukrzyca, glikoproteina P

Summary

In many developed countries there is increasing incidence of civilization diseases, such as diabetes, which are responsible for many chronic complications (including micro- and macroangiopathies). Changes of activity of enzymes metabolizing drugs and transporters participating in distribution of xenobiotics are also observed during the course of diabetes. These changes influence pharmacokinetics of many drugs. P-glycoprotein is a well-known transporter in human body which transports many endo- and exogenic substances. P-glycoprotein activity in small intestine and brain changes during diabetes which influences bioavailability of administered drugs and efficacy of pharmacotherapy. Main factors involved in this mechanism are: serum glucose, insulin, inducible nitric oxide synthase and cytokines. The present study summarizes the results of experimental and clinical studies concerning changes of P-glycoprotein activity in diabetes. (*Farm Współ 2016; 9: 143-149*)

Keywords: diabetes, glycoprotein P

Mieszkańcy krajów wysoko rozwiniętych, szczególnie kultury zachodnie, mimo szybkiego postępu technologicznego i rozwoju cywilizacji, coraz częściej zapadają na choroby dietozależne [1]. Według Europejskiej Rady Informacji o Żywności (EUFIC, ang. *The European Food Information Council*) to właśnie przewlekłe choroby związane z dietą są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności [2]. Etiologia

chorób cywilizacyjnych XXI wieku takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, otyłość, alergie, osteoporoza oraz inne. Jest wieloczynnikowa (czynniki środowiskowe, genetyczne, ale równie ważne są elementy żywieniowe) [3].

Cukrzyca stanowi jeden z głównych problemów cywilizacyjnych. Jest to schorzenie metaboliczne charakteryzujące się utrzymującą się hiperglikemią.

Występujące zaburzenia przemian węglowodanów są spowodowane deficytem lub nieprawidłowym działaniem insuliny oraz niewłaściwą odpowiedzią tkanek organizmu na działanie tego hormonu. Wyróżniamy cukrzycę typu 1 (insulinozależną), charakteryzującą się zniszczeniem komórek beta trzustki i niedostateczną produkcją insuliny, przy czym wrażliwość tkanek na insulinę nie zmienia się oraz cukrzycę typu 2, w której przeważa insulinooporność, czyli niewrażliwość tkanek na insulinę [4]. Występują również inne typy cukrzycy m.in. MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*), LADA (ang. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), cukrzyca ciężarnych wynikająca ze zmian hormonalnych w czasie ciąży, cukrzyca wywołana lekami, zakażeniami oraz zespołami genetycznymi [5].

Aktualnie wśród zachorowań obserwuje się intensywny wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2, która stanowi już ok. 90% wszystkich przypadków tej choroby. Jej etiologia opiera się na parametrach takich jak wiek, płeć, rasa, zamieszkanie (przeważa region miejski), stosunki społeczne objawiające się nawykami i uzależnieniami (alkohol zaburza przemiany metaboliczne) oraz na wskaźnikach, które mają znaczący wpływ na ryzyko choroby np. czynniki środowiskowe (stres), styl odżywiania charakteryzujący się dużą zawartością przetworzonej żywności, brak lub niska aktywność fizyczna, czy inne współistniejące choroby np. genetyczne [6]. Przewlekłe powikłania źle leczonej cukrzycy obejmują makro- oraz mikroangiopatie. Te pierwsze prowadzą do zmian miażdżycowych oraz zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Natomiast mikroangiopatie związane są z retinopatią, nefropatią, neuropatią. Im lepiej kontrolowana glikemia, tym większa szansa na opóźnienie tych powikłań [7]. Według Europejskiego Raportu Zdrowia WHO w latach 1995-2010 umieralność z powodu cukrzycy spadła o 25% przy współczynniku 4 zgonów na 100 000 osób [8]. Skuteczne reagowanie na potrzeby zdrowotne pacjentów przez lekarzy rodzinnych, większy dostęp do nowoczesnych leków (np. analogi hormonów inkretynowych, inhibitory enzymu dipeptydylopeptydazy 4, gliflozyny) oraz opieki specjalistów oraz wzmożona edukacja w zakresie profilaktyki i podstawowych badań są kluczem do wczesnego rozpoznania cukrzycy i jej efektywnego leczenia [8,9]. Dodatkowym aspektem w terapii pacjentów z cukrzycą jest także efektywne leczenie schorzeń współistniejących (nadciśnienia, hipercholesterolemii, otyłości), co wymaga równoczesnego stosowania wielu leków. Problemy lekowe w tej

grupie chorych mogą wynikać nie tylko z interakcji lek-lek, ale także z wpływu choroby na losy leku w ustroju.

■ Glikoproteina P

Liczne badania wykazują wpływ cukrzycy na parametry farmakokinetyczne leków, które wynikają m.in. ze zmian funkcjonowania enzymów cytochromu CYP450, odpowiedzialnego za metabolizm większości leków [10]. Proces absorpcji, dystrybucji i eliminacji leków zależy także od aktywności licznych transporterów ksenobiotyków, które mogą mieć znaczący wpływ na skuteczną farmakoterapię [11].

Przykładem najlepiej poznanego transportera błonowego jest glikoproteina P (P-gp, ABCB1, MDR1), która należy do dobrze poznanej nadrodziny białek ABC (ang. *ATP-Binding Cassette Transporters*). Jej rola jako pompy błonowej polega m.in. na usuwaniu cząsteczek do zewnątrzkomórkowej przestrzeni, dzięki czemu zapobiega ich kumulacji i zmniejsza możliwość osiągnięcia miejsca docelowego [12].

Glikoproteina P jest białkiem ATP-zależnym, które w wyniku hydrolizy ATP uzyskuje energię do „wypompowywania” substancji zarówno endogennych, jak i ksenobiotyków. Po raz pierwszy została odkryta w guzie nowotworowym, jednak badania wykazują, że jest także obecna w śródbłonku naczyń krwionośnych, jelicie i wątrobie [12].

Glikoproteina P jest produktem genu MDR1 (białko oporności wielolekowej 1). Jest zbudowana z homologicznych połówek. Każda z nich zawiera sześć domen przezbłonowych (TMD, ang. *transmembrane domain*) i miejsce wiązania ATP (NBD, ang. *nucleotide binding domain*). Połówki te tworzą funkcjonalny transporter, który przenosi substancje lipofilowe, obojętne oraz kationy, nie przenosi natomiast anionów [13].

P-gp jest zdolna do transportowania wielu leków i substancji endogennych. Jej substraty są głównie hydrofobowe lub są to cząsteczki amfipatyczne, mające miejsca hydrofobowe i hydrofilowe (Tabela 1) [14]. Do substratów P-gp należą m.in. leki przeciwnowotworowe, immunosupresyjne, przeciwwirusowe, przeciwwymiotne, leki nasercowe, inhibitory pompy protonowej, steroidy i antybiotyki oraz opiaty i wiele innych [15].

Działając inhibitorami lub induktorami P-gp możemy modyfikować stężenie leków w osoczu. Przykładem może być digoksyna, której stężenie we krwi wzrasta po podaniu jednocześnie chininy czy werapamilu (inhibitora P-gp) lub maleje przy równo-

czesnym podaniu ryfampicyny, która kilkukrotnie indukuje jelitową glikoproteinę P. Inhibitory zmniejszają aktywność pompy białkowej, dzięki czemu mniej ksenobiotyku jest wypompowywane do środowiska zewnątrzkomórkowego, przeciwnie działają induktory [13]. Glikoproteina P jest zazwyczaj kompetytywnie hamowana przez inhibitory takie jak werapamil, cyklosporyna A [14].

Dowiedziano, że mediatory stanu zapalnego, czyli substancje endogenne (cytokiny, endotelina, tlenek azotu) również wpływają na aktywność P-gp. Dla przykładu tlenek azotu hamuje aktywność glikoproteiny w mózgu, przez co wpływa na przepuszczalność bariery krew-mózg [16].

Tabela I. Przykłady substratów, inhibitorów i induktorów glikoproteiny P [14-16].

Table I. Examples of substrates, inhibitors and inducers of P-glycoprotein [14-16].

MODULATORY AKTYWNOŚCI P-gp	PRZYKŁADY
SUBSTRATY	szeroki zakres substancji endogennych (lipidy, cytokiny, endotelina, tlenek azotu) oraz ksenobiotyków – w tym leków przeciwnowotworowych, immunosupresyjnych, przeciwwirusowych, przeciwwymiotnych, nasercowych, inhibitorów pompy protonowej, steroidów i antybiotyków oraz opiatów
INDUKTORY P-gp	ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego
INHIBITORY P-gp	werapamil, cyklosporyna A, chinina, flawonoidy, substancje pomocnicze obecne w lekach

Zmiany aktywności glikoproteiny P (P-gp) w cukrzycy

▪ Czynniki odpowiedzialne za zmiany ekspresji P-gp

Dokładny mechanizm zmiany ekspresji i aktywności funkcjonalnej P-gp w cukrzycy pozostaje nieznan. Poniżej przedstawione są wyniki badań eksperymentalnych oraz klinicznych, które uwzględniają niektóre czynniki wpływające na aktywność P-gp w przebiegu cukrzycy.

Głukoza

Zmiany w aktywności jelitowej P-gp mogą obejmować bezpośredni mechanizm, w którym pośredniczy hiperglikemia. Niektóre badania wykazały, że w zwierzęcym modelu cukrzycy typu 1 indukowanym podaniem streptozotocyny (STZ), która niszczy komórki β trzustki, ekspresja i aktywność transportowa jelitowej P-gp znacząco zmalały [17-20]. Nawa i wsp. wskazują, że zmiany te są zależne od stadium cukrzycy, ponieważ obserwowano obniżenie ekspresji P-gp w 9 dniu po podaniu STZ [18] i powrót do poziomu kontrolnego w 15 dniu [19]. Ponadto zmiany te zostały zaobserwowane w każdej części jelita cienkiego (dwunastnicy, jelicie czczym i jelicie krętym). Jednakże Zhang i wsp. donoszą, że ekspresja białka P-gp w jelicie stale spada, jeśli hiperglikemia utrzymuje się przez dłuższy okres czasu (około 1-2 miesiące po podaniu STZ) [20].

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dodatkowo szeregiem innych zaburzeń oprócz hiperglikemii, a zaliczamy do nich m.in.: otyłość, nadciśnienie i hiperlipidemię. Obserwowane zatem zmiany w aktywności P-gp mogą być konsekwencją nie tylko zaburzonej gospodarki węglowodanowej. W badaniu przeprowadzonym na modelu mysim z cukrzycą typu 2 indukowaną glutaminianem sodu (MSG), której towarzyszyły też otyłość i hiperlipidemia [21], wykazano znaczny wzrost poziomu P-gp w dwunastnicy i jelicie czczym, ale nie w jelicie krętym, wraz ze wzrostem poziomu glukozy we krwi, sugerując selektywność umiejscowienia zmian ekspresji P-gp przy współistniejącej cukrzycy. Z drugiej strony u otyłych szczurów (karmionych przez 8 tygodni dietą wysokotłuszczową) ekspresja jelitowej P-gp nieznacznie zmalała [22]. W dodatku Wu i wsp. udowadniają, że ekspresja P-gp w mózgowych kapilarach prądkowia wzrosła w zwierzęcym modelu cukrzycy typu 2 (otyłe samce myszy), wykazującym hiperglikemię, hiperinsulinemię oraz dziedziczną otyłość [23]. W przeciwieństwie do tych wyników, Nowicki i wsp. donoszą, że w mysim modelu cukrzycy typu 2 indukowanym przez połączenie wysokotłuszczowej diety z STZ, poziom ekspresji wątrobowej i nerkowej P-gp pozostaje niemal bez zmian [24].

Wiele badań wykazało wpływ niedoboru glukozy na wzrost ekspresji i/lub aktywności P-gp w komórkach nowotworowych, powodując ich oporność na działanie leków [25-27]. Uważa się, że udział w tym zjawisku bierze kinaza białkowa regulowana c-AMP (PKA), która może podlegać regulacji przez wysoki poziom glukozy [28]. W rzeczywistości hamowanie

aktywności PKA, które może prowadzić do akumulacji c-AMP, okazało się być czynnikiem zmniejszającym ekspresję P-gp w komórkach MCF-7 [29]. Inne doniesienia wykazały, że działanie glukozą wyraźnie powoduje hiperakumulację c-AMP, ze względu na sprzężone hamowanie aktywności PKA [30].

Insulina

Insulina, której efektem działania jest m.in. obniżenie stężenia glukozy we krwi, również wpływa na poziom ekspresji i funkcję P-gp [31-33]. Badania *in vitro* Zhou i wsp. oraz Liu i wsp. wykazały, że podawanie insuliny zwiększa ekspresję P-gp w hepatocytach i komórkach śródbłonna małych naczyń mózgowych. Odbywa się to drogą aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B przez kinazę RAF-1, cząsteczkę sygnałową poprzedzającą NF- κ B [31-33], z których obie powstają po stymulacji receptora insulinowego [34]. Pomimo, że istnieje niewiele badań *in vivo*, wykazały one obniżający wpływ niedoboru insuliny na ekspresję P-gp w mysim modelu cukrzycy indukowanej STZ [18,20]. Co ciekawe, podanie insuliny odwraca obniżenie poziomu mRNA i ekspresji jelitowej P-gp w czasie utrzymującej się cukrzycy (1-2 miesiące po podaniu STZ) [20]. Nie zbadano jednak, czy insulina samoistnie przywróciła obniżoną ekspresję jelitowej P-gp, czy wyrównanie glikemii przez zastosowanie insuliny wywołało ten efekt. Niewykluczone, że insulina może wpływać na zmiany ekspresji i aktywności P-gp, chociaż konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań nad dokładnym mechanizmem tego zjawiska.

Indukowalna syntaza tlenku azotu (iNOS)

Syntazę tlenku azotu (NOS) klasyfikuje się jako konstytutywną NOS (cNOS) oraz iNOS. Ponadto cNOS składa się z neuronalnej NOS (nNOS) i endotelialnej NOS (eNOS). Podczas gdy nNOS i eNOS są zlokalizowane odpowiednio w układzie nerwowym i śródbłonna naczyń włosowatych, iNOS rozmieszczona jest w różnych tkankach, takich jak hepatocyty, komórki nabłonkowe przewodu pokarmowego i komórki glejowe [18].

iNOS jest jednym z czynników zmniejszających ekspresję P-gp w warunkach hiperglikemicznych. Mechanizm tego zjawiska prawdopodobnie przebiega poprzez inhibicję ekspresji receptora pregnanu X (PXR) – receptora jądrowego, który reguluje ekspresję enzymów metabolizujących ksenobiotyki i transporterów błonowych [35].

W badaniu przeprowadzonym przez Nawa i wsp. na myszach z cukrzycą typu 1 indukowaną podaniem STZ wykazano, że aktywność NOS w jelicie krętym znacząco wzrosła w 9 dniu po podaniu STZ, czemu towarzyszyło obniżenie ekspresji i aktywności P-gp [18]. Okazało się, że zarówno ester metylowy L-N^G-nitroargininy (L-NAME), nieselektywny inhibitor NOS, jak i aminoguanidyna (AG), selektywny inhibitor iNOS hamowały zwiększoną aktywność NOS, co wyraźnie wskazuje na zwiększenie aktywności iNOS w komórkach nabłonkowych jelita krętego podczas cukrzycy. Jednakże po podaniu STZ nie zaobserwowano zwiększenia ekspresji iNOS. Sugeruje to, że aktywacja iNOS może wystąpić niezależnie od jej ekspresji białkowej, poprzez inne mechanizmy. Ponadto, ponieważ funkcją NOS jest synteza tlenku azotu (NO), możliwe jest, że NO przyczynił się do obniżenia ekspresji P-gp. Podanie donora NO znacząco zmniejszyło ekspresję P-gp, co wskazuje na znaczenie NO w jej regulacji [18]. Wiadomo także, że NO aktywuje kinazę białkową C (PKC) oraz NF- κ B, cząsteczki regulujące aktywność P-gp [36]. Dlatego możliwe, że w mechanizmie tego zjawiska uczestniczy kaskada sygnałowa wywołana przez NO.

Cytokiny

Dowodzono, że podczas cukrzycy związanej z otyłością, zwiększa się stężenie prozapalnych cytokin, takich jak: czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α) [36,37], interferon-gamma (IFN- γ) [37,38], endotelina 1 (ET-1) [36], interleukina 1 β (IL-1 β) [39], interleukina 6 (IL-6) [40]. Są one wydzielane przez leukocyty (monocyty, makrofagi, limfocyty T) oraz w mniejszym stopniu przez adipocyty. Komórki Caco-2 poddane działaniu TNF- α charakteryzują się obniżoną aktywnością transportową P-gp względem rodaminę 123, jako substratu P-gp [37]. Podanie IFN- γ nie wpłynęło na aktywność P-gp, jednak zwiększyło jej ekspresję [37]. Z kolei Dixit i wsp. sugerują nie tylko wzrost ekspresji, lecz także aktywności jelitowej P-gp pod wpływem IFN- γ wywołane uwalnianiem NO [38]. Badania Bauer i wsp. przeprowadzone na nabłonkach naczyń włosowatych w mózgu szczura potwierdziły obniżenie aktywności P-gp przez TNF- α [36]. Obniżenie aktywności było gwałtowne i odwracalne. Stało się to w mechanizmie: TNF- α działający poprzez receptor TNF 1 (TNF-R1) spowodował uwolnienie ET-1, która przez receptor ET_B aktywowała NOS, a następnie PKC, która ostatecznie zahamowała

aktywność P-gp. Podczas tego krótkookresowego badania ekspresja P-gp nie uległa zmianie. Jednakże długoterminowe badanie uwzględniające ciągłą ekspozycję szczurzych kapilar mózgowych na niskie poziomy TNF- α ukazuje początkowe nagłe obniżenie aktywności P-gp i utrzymywanie się tego poziomu przez 2-3 godziny, a następnie gwałtowny wzrost zarówno aktywności, jak i ekspresji P-gp, które po 6 godzinach osiągnęły poziom dwukrotnie wyższy od kontrolnego [36]. Zakładając podobne efekty w warunkach *in vivo*, wyniki te sugerują wzmocnienie bariery krew-mózg podczas przewlekłego stanu zapalnego, towarzyszącego cukrzycy. Mogłoby to spowodować obniżenie skuteczności leków działających na OUN, będących substratami P-gp [36].

▪ P-gp a leki stosowane w cukrzycy (przykłady)

Wśród leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 wykorzystuje się leki o różnym mechanizmie działania: leki zwiększające wydzielanie glukozy – pochodne sulfonylmocznika (np. glibenklamid, glicemipiryd), pochodne metiglinidu, obecnie niestosowane w Polsce (np. repaglinid, nateglinid); leki zmniejszające wytwarzanie glukozy i/lub powodujące jej zużycie – pochodne biguanidu (np. metformina), tiazolidinediony (np. rosiglitazon); leki hamujące hydrolizę węglowodanów złożonych – inhibitory α -glukozydazy (np. akarboza, miglitol) [41]. W ostatnim czasie coraz większą popularnością cieszą się m.in. inhibitory dipeptydyllopeptydazy 4 (DPP-4), tzw. gliptyny (np. sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna). W praktyce klinicznej leki z grup o różnych mechanizmach działania często są ze sobą łączone.

Niektóre z tych leków, np. glibenklamid, rosiglitazon, metformina, repaglinid, czy wszystkie wymienione gliptyny są substratami P-gp. W badaniu przeprowadzonym na ludziach zaprezentowano interakcję pomiędzy glibenklamidem a klarytromycyną, będącą silnym inhibitorem P-gp. Jednoczesne podanie doustne obu leków skutkowało zwiększeniem AUC i C_{max} glibenklamidu [42]. Ponadto Kajosaari

i wsp. określili, również w badaniu przeprowadzonym na ludziach, że równoczesne podanie repaglinidu i cyklosporyny A (inhibitora P-gp) spowodowało wzrost AUC oraz C_{max} repaglinidu podanego doustnie [43]. Podobne wyniki osiągnięto podając szczerom repaglinid drogą doustną oraz efonidypinę, z grupy blokerów kanału wapniowego, która jest inhibitorem P-gp. Zaobserwowano znaczny wzrost AUC i C_{max} repaglinidu, czego skutkiem był wzrost całkowitej biodostępności o 51,5% w porównaniu do grupy kontrolnej [44]. Jak wspomniano, również wiele inhibitorów DPP-4 jest substratami P-gp. Chociaż brak do tej pory doniesień na temat zmian PK/PD tych leków wywołanych zmianami aktywności P-gp, możemy przypuszczać, że wystąpią interakcje z induktorami lub inhibitorami P-gp, a także PK/PD gliptyn może ulec zmianie po podaniu doustnym w warunkach hiperglikemii.

Powyższe badania wskazują na wpływ stężenia glukozy na ekspresję i/lub aktywność transportową P-gp. Zmiany te mogą jednak różnić się u każdego pacjenta i zależą one od czasu trwania hiperglikemii, mechanizmu patogenetycznego choroby oraz współistniejących chorób. Wobec tego poznanie zmian w ekspresji jelitowej P-gp w różnych grupach pacjentów może stać się skutecznym narzędziem w celu osiągnięcia skutecznej farmakoterapii u pacjentów cierpiących na cukrzycę.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Marek Makuła

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

☎ (+48 61) 668 78 37

✉ marek.makula93@gmail.com

Piśmiennictwo

- 1 Okreglicka K. Health effect of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015; 66(2):97-105.
- 2 EUFIC PODSTAWY 06/2006 Adult nutrition <http://www.eufic.org/article/pl/expid/1/> (19.08.2016)
- 3 Loren C, Boyd E, Anthony S i wsp. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century1,2. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:341-54.
- 4 Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553.
- 5 Nowakowski A. Epidemiology of diabetes. *Diabetol Prakt.* 2002;3(4):181-5.
- 6 Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Diabetes mellitus – epidemiology and pathogenesis. *Borgis Post Nauk Med.* 2009;6:420-8.
- 7 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E i wsp. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complication in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
- 8 The European health report 2012. Charting the way to well-being, World Health Organization 2013.
- 9 Hanas R, Donaghue K i wsp. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy u dzieci i młodzieży. Aktualne (2009) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Introduction. *Pediatr Diabet.* 2009;10(suppl.12):1-2.
- 10 Zhanh L, Lu L, Jin S i wsp. Tissue-specific alterations in expression and function of P-glycoprotein in streptozotocin-induced diabetic rats. CHUNG-KUO YAO LI HSUEH PAO. 2011;32:956-966.
- 11 Nawa A. Altered Intestinal P-glycoprotein Expression Levels Affect Pharmacodynamics under Diabetic Conditon. *Yaku Gaku Zasshi.* 2012;132:161-6.
- 12 Kobori T, Harada S, Nakamoto K i wsp. Functional Alterations of Intestinal P-Glycoprotein under Diabetic Conditions. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(9):1381-90.
- 13 Panczyk M, Sałagacka A, Mirowski M. Gen MDR1 (ABCB1) kodujący glikoproteinę P (P-gp) z rodziny transporterów błonowych ABC: znaczenie dla terapii i rozwoju nowotworów. *Postepy Biochem.* 2007;53:1-13.
- 14 Huls M, Russel F, Masereeuw R. The Role of ATP Binding Cassette Transporters in Tissue Defense and Organ Regeneration. *J Pharmacol Exp Therap.* 2009;328:3-9.
- 15 Bamburuwicz-Klimkowska K, Bogucka U, Szutowski M. Funkcje transporterów typu ABC. *Biull Wydz. Farm. WUM* 2011;3:34-40.
- 16 Sokołowska J, Urbańska K, Kłosińska D. Rola glikoproteiny P w warunkach fizjologicznych i w stanach patologicznych. Część I. Budowa chemiczna i biologiczna rola glikoproteiny P. *Życie Weterynaryjne.* 2014;89(11):939-42.
- 17 Yeh SY, Pan HJ, Lin CC i wsp. Hyperglycemia induced down-regulation of renal P-glycoprotein expression. *Eur J Pharmacol.* 2012;690:42-50.
- 18 Nawa A, Fujita Hamabe W, Tokuyama S. Inducible nitric oxide synthase-mediated decrease of Intestinal P-glycoprotein expression under streptozotocin-induced diabetic conditions. *Life Sci.* 2010;86:402-9.
- 19 Nawa A, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Regulatory action of nitric oxide synthase on ileal P-glycoprotein expression under streptozotocin-induced diabetic condition. *Biol Pharm Bull.* 2011;34:436-8.
- 20 Zhang LL, Lu L, Jin S i wsp. Tissue-specific alterations in expression and function of P-glycoprotein in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32:956-66.
- 21 Nawa A, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Altered intestinal P-glycoprotein expression levels in a monosodium glutamate-induced obese mouse model. *Life Sci.* 2011;89:834-8.
- 22 Sugioka N, Haraya K, Fukushima K i wsp. Effects of obesity induced by high-fat diet on the pharmacokinetics of nelfinavir, a HIV protease inhibitor, in laboratory rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2009;30:532-41.
- 23 Wu KC, Pan HJ, Yin HS i wsp. Change in P-glycoprotein and caveolin protein expression in brain striatum capillaries in New Zealand obese mice with type 2 diabetes. *Life Sci.* 2009;85:775-81.
- 24 Nowicki MT, Aleksunes LM, Sawant SP i wsp. Renal and hepatic transporter expression in type 2 diabetic rats. *Drug Metab Lett.* 2008;2:11-7.
- 25 Shen J, Hughes C, Chao C i wsp. Coinduction of glucose-regulated proteins and doxorubicin resistance in Chinese hamster cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:3278-82.
- 26 Ledoux S, Yang R, Friedlander G, Laouari D. Glucose depletion enhances P-glycoprotein expression in hepatoma cells: role of endoplasmic reticulum stress response. *Cancer Res.* 2003;63:7284-90.
- 27 Li Q, Sai Y, Kato Y i wsp. Influence of drugs and nutrients on transporter gene expression levels in Caco-2 and LS180 intestinal epithelial cell lines. *Pharm Res.* 2003;20:1119-24.
- 28 Kobori T, Harada S, Nakamoto K, Tokuyama S. Functional Alterations of Intestinal P-Glycoprotein under Diabetic Conditions. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(9):1381-90.
- 29 Parissenti AM, Gannon BR, Villeneuve DJ i wsp. Lack of modulation of MDR1 gene expression by dominant inhibition of cAMP-dependent protein kinase in doxorubicin-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Int J Cancer.* 1999;82:893-900.

- 30 Mbonyi K, van Aelst L, Arguelles JC i wsp. Glucose-induced hyperaccumulation of cyclic AMP and defective glucose repression in yeast strains with reduced activity of cyclic AMP-dependent protein kinase. *Mol Cell Biol.* 1990;10:4518-23.
- 31 Zhou G, Kuo MT. NF-kappaB-mediated induction of mdr1b expression by insulin in rat hepatoma cells. *J Biol Chem.* 1997;272:15174-83.
- 32 Liu H, Liu X, Jia L i wsp. Insulin therapy restores impaired function and expression of P-glycoprotein in blood-brain barrier of experimental diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:1649-58.
- 33 Liu H, Yang H, Wang D i wsp. Insulin regulates P-glycoprotein in rat brain microvessel endothelial cells via an insulin receptor-mediated PKC/NF-kappaB pathway but not a PI3K/Akt pathway. *Eur J Pharmacol.* 2009;602:277-82.
- 34 Bertrand F, Philippe C, Antoine PJ i wsp. Insulin activates nuclear factor kappa B in mammalian cells through a Raf-1-mediated pathway. *J Biol Chem.* 1995;270:24435-41.
- 35 Zhang Y, Li C, Sun X i wsp. High glucose decreases expression and activity of P-glycoprotein in cultured human retinal pigment epithelium possibly through iNOS induction. *PLOS ONE.* 2012;7:e31631.
- 36 Bauer B, Hartz AM, Miller DS. Tumor necrosis factor alpha and endothelin-1 increase P-glycoprotein expression and transport activity at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol.* 2007;71(3):667-75.
- 37 Belliard AM, Lacour B, Farinotti R, Leroy C. Effect of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interferon-gamma on Intestinal P-Glycoprotein Expression, Activity, and Localization in Caco-2 Cells. *J Pharm Sci.* 2004;93:1524-36.
- 38 Dixit SG, Zingarelli B, Buckley DJ i wsp. Nitric oxide mediates increased P-glycoprotein activity in interferon-gamma-stimulated human intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288:G533-G540.
- 39 Iqbal M, Ho HL, Petropoulos S i wsp. Pro-Inflammatory Cytokine Regulation of P-glycoprotein in the Developing Blood-Brain Barrier. *PLOS ONE.* 2012;7(8):e43022.
- 40 King GL. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *J Periodontol.* 2008;79:1527-34.
- 41 PTD. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diab Klin.* 2016;5(A):A17-A19.
- 42 Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, Neuvonen PJ. Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:732-40.
- 43 Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M i wsp. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:388-99.
- 44 Li C, Choi DH, Choi JS. Effects of efonidipine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by efonidipine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012;39:99-108.