

Review

## DRUGS AND OTHER CHEMICAL SUBSTANCES INDUCING DIABETES - REVIEW OF THE LITERATURE

Paulina Oleksa\*<sup>1</sup>, Daria Żuraw<sup>2</sup>, Kacper Jasiński<sup>3</sup>, Mateusz Sobczyk<sup>3</sup>, Mikołaj Porzak<sup>3</sup>, Alicja Sodolska<sup>4</sup>, Karolina Haczkur-Pawłowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital, University Clinical Center of Warsaw Medical University, ul. Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Stefan Kardynał Wyszyński Regional Specialist Hospital in Lublin, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

<sup>4</sup> Lubimed- Family Medical Center in Lublin, ul. Jacka Woronieckiego 11, 20-492, Lublin, Poland

\* Correspondence, e-mail: gp.oleksa@gmail.com

Received: 25.01.2024 / Accepted: 22.04.2024 / Published: 06.05.2024

### ABSTRACT

A Type 3 diabetes, classified as secondary diabetes, includes drug-induced or chemical-induced forms of diabetes. We distinguish many types of drugs that can induce diabetes, among others commonly used glucocorticosteroids,  $\beta$ -blockers and diuretics, antidepressants and antipsychotics, statins, or antiviral drugs.

We aimed to evaluate the impact of chosen drugs and other chemical substances on glycemic control, to analyse the mechanisms of development of drug-induced diabetes and to propose the therapeutic procedures. We conducted the literature review using the Pubmed and Google Scholar. We analysed reviews, systematic reviews, meta-analysis, randomized controlled trials, clinical trials, and observational studies published from 2013 to 2024.

Mechanisms of diabetes development are various and complex. However, we need to underline the role of drug-induced weight gain. The duration of therapy is also important because longer therapy is usually associated with higher risk of development of diabetes.

Drug-induced diabetes is a significant clinical problem. The benefits of using the drug often outweigh the side effects associated with poor glycemic control. Currently, pharmacotherapy of drug-induced diabetes is similar to the standards of treatment for other types of diabetes. Changing therapy to the drug with lower metabolic risk should be considered as far as possible. Moreover, due to common presence of pesticides, heavy metals and endocrine-disrupting chemicals, inducing diabetes is also very problematic and constitutes an important area of new scientific researches.

**KEYWORDS:** type 3 diabetes, secondary diabetes, drug-induced diabetes, drug-induced hyperglycemia, insulin resistance

Article is published under the CC BY license.

### 1. Wstęp

Cukrzyca to grupa zaburzeń metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią, wynikającą z upośledzonego wydzielania lub działania insuliny. Wyróżniamy 4 typy cukrzycy. Powszechnie znane są cukrzyca typu 1 i 2, a rzadziej zwraca się uwagę na pozostałe. Typ 3, klasyfikowany jako cukrzyca wtórna, obejmuje postaci cukrzycy polekowej lub wywołanej innymi substancjami chemicznymi [1,2]. Leki oraz inne substancje chemiczne mogą powodować hiperglikemię poprzez zmiany w wydzielaniu insuliny, działanie cytotoksyczne na komórki trzustki czy zwiększenie produkcji glukozy [3]. Zmiany te mogą być potencjalnie odwracalne po zaprzestaniu

stosowania danego leku, aczkolwiek czasem może dojść do utrwalenia zaburzeń regulacji glikemii, zwłaszcza gdy stosowanie danego leku jest długotrwałe i wyjściowo pacjent ma niekorzystny profil metaboliczny [4]. Hiperglikemia polekowa zwykle jest łagodna, ale może wystąpić również znaczna hiperglikemia z cukrzycową kwasicyą ketonową [5].

Cukrzyca polekowa stanowi coraz większy problem w praktyce klinicznej [6]. Około 85% pacjentów z cukrzycą ma również dodatkowe choroby współistniejące, które mogą wymagać przyjmowania innych leków. Wiele z tych leków określa się jako potencjalnie wpływające niekorzystnie na metabolizm węglowodanów. Istotna

klinicznie wydaje się być predykcja poziomu wpływu konkretnych leków na kontrolę glikemii podczas ustaleń terapeutycznych dla pacjentów [7]. Narażenie na substancje chemiczne jest związane nie tylko z ekspozycją zawodową. Ze względu na znaczne zanieczyszczenie środowiska i powszechność substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego do narażenia dochodzi drogą oddechową i pokarmową.

Profilaktyka cukrzycy jako choroby cywilizacyjnej jest obszarem priorytetowym. Należy zwracać szczególną uwagę na pacjentów mających predyspozycje genetyczne i środowiskowe nakładające się na szkodliwe działanie leków i substancji chemicznych [6]. Cukrzyca wiąże się z wieloma powikłaniami, a jej leczenie z wysokimi nakładami finansowymi. Tym bardziej, oprócz powszechnych metod profilaktyki związanych z modyfikacją stylu życia, warto zwrócić uwagę na przyjmowanie przez pacjentów leków zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy [8]. Celem pracy jest określenie wpływu wybranych leków i innych substancji chemicznych na kontrolę glikemii i rozwój cukrzycy, przeanalizowanie mechanizmów rozwoju cukrzycy polekowej i wywołanej innymi substancjami chemicznymi oraz zaproponowanie postępowania terapeutycznego.

## 2. Materiał i metody

Wykorzystaną metodą badawczą był przegląd aktualnego piśmiennictwa od 2013 roku do 2024 roku na platformach Pubmed i Google Scholar, z uwzględnieniem metaanaliz, prac przeglądowych, przeglądów systematycznych, randomizowanych badań kontrolowanych, pozostałych badań klinicznych i obserwacyjnych z całego świata we wszystkich populacjach wiekowych. Użyto następujących słów kluczowych: type 3 diabetes, secondary diabetes, drug-induced diabetes, drug-induced hyperglycemia, insulin resistance. Na tej podstawie wyodrębniono najczęstsze grupy leków i inne substancje chemiczne o możliwym potencjale diabetogennym, omówione szczegółowo w następnej części pracy. Do artykułu włączane były prace zawierające informacje dotyczące wpływu leków i substancji chemicznych na rozwój cukrzycy, mechanizmów cukrzycy polekowej i wywołanej innymi substancjami chemicznymi, a także metod terapeutycznych polekowych zaburzeń glikemii.

## 3. Wyniki

### 3.1. Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy to leki o szerokim zastosowaniu, działające przeciwzapalnie i immunosupresyjnie [9]. Jednocześnie powodują one wiele działań niepożądanych. Cukrzycę posterydową definiuje się jako nieprawidłowy wzrost poziomu glukozy we krwi związany ze stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjenta z cukrzycą w wywiadzie lub bez niej [6,10]. Należy podkreślić, że steroidy powodują głównie hiperglikemię poposiłkową, dlatego oprócz pomiaru glikemii na czczo warto kontrolować ją również w innych porach dnia [10-12]. Natomiast kryteria rozpoznania cukrzycy posterydowej są zgodne z kryteriami rozpoznania cukrzycy według WHO [13]. Czynnikiem ryzyka cukrzycy posterydowej może być podeszły wiek, wysoki poziom BMI oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) przed rozpoczęciem leczenia, a także dawka i czas trwania sterydoterapii [11,13]. Hiperglikemia powstaje w wyniku zmniejszonego

obwodowego wychwyty glukozy w mięśniach szkieletowych lub pobudzania glukoneogenezy w wątrobie [6,14]. Dodatkowo glikokortykosteroidy modulują wydzielanie adiponektyny, leptyny i rezystyny, co powoduje zmiany we wrażliwości na insulinę. W przypadku zastosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów należy odróżnić ciężką, ale odwracalną hiperglikemię polekową od utrzymującej się hiperglikemii związanej z rozwijającą się cukrzycą. Warto pamiętać, że cukrzyca posterydowa pojawia się zwykle na początku sterydoterapii, co jest istotne podczas planowania kontroli glikemii. Zaobserwowano również, że eksenatyd zapobiega cukrzycy polekowej u zdrowych osób przyjmujących sterydy [6].

Przed wszystkim ryzyko zaburzeń glikemii stwierdzono po zastosowaniu glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo [13]. Natomiast w metaanalizie badań wykazano, że również kortykosteroidy stosowane miejscowo mogą mieć potencjalny związek z ryzykiem rozwoju cukrzycy. Zwłaszcza przy długotrwałym podawaniu sterydu istnieje ryzyko jego wchłonięcia przez skórę do krążenia ogólnoustrojowego [15]. Badania odnośnie związku stosowania glikokortykosteroidów wziewnych w chorobach układu oddechowego z cukrzycą są niejednoznaczne. W przeglądzie systematycznym zauważono, że związek ten był istotny głównie przy wysokich dawkach sterydów wziewnych [16]. Listyoko i wsp. zbadali, że wziewne sterydy, zwłaszcza długotrwale stosowane, pogarszały kontrolę glikemii [17]. Jednakże metaanaliza Pu i wsp. wykazała, że stosowanie wziewnych sterydów nie ma wpływu na stężenie glukozy we krwi [18]. Konieczne są dalsze badania oceniające powikłania diabetologiczne u pacjentów stosujących sterydy wziewne.

Istotnym problemem okazuje się cukrzyca posterydowa u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego w leczeniu których stosuje się sterydy w wysokich dawkach [19]. Hiperglikemia posterydowa upośledza funkcjonowanie układu immunologicznego poprzez apoptozę limfocytów T, dysfunkcję granulocytów i immunoglobulin. Predysponuje także do infekcji bakteryjnych i grzybiczych, co ma niekorzystny wpływ na przeżywalność pacjentów [20]. U biorców przeszczepów narządów mięszszowych cukrzyca powoduje wzrost o 60% liczby odrzuceń, o 90% śmiertelności i o 150% rocznych kosztów [21].

### 3.2. Leki kardioprotekcyjne: $\beta$ -blokery i diuretyki

Uważa się, że  $\beta$ -blokery i diuretyki stosowane jako leki kardioprotekcyjne w dużych dawkach mogą wpływać negatywnie na kontrolę glikemii [22]. Wśród receptorów  $\beta$  największy wpływ na procesy metaboliczne mają receptory  $\beta$ -2, dzięki którym dochodzi do wzrostu sekrecji insuliny w odpowiedzi na glukozę, zwiększenia wrażliwości tkanek na jej działanie, wzrostu glikogenolizy i glukoneogenezy oraz zwiększenia lipolizy w tkance tłuszczowej [23].  $\beta$ -blokery hamują zatem uwalnianie insuliny z komórek  $\beta$ -trzustki, ponieważ w procesie tym pośredniczą receptory  $\beta$ -2 adrenergiczne. Ponadto blokowanie receptorów  $\beta$  może zwiększyć uwalnianie hormonu wzrostu, który z kolei może powodować hiperglikemię [7].

$\beta$ -blokery nierozszerzające naczyń (atenolol, metoprolol, bisoprolol) zwiększają poziom HbA1c, a rozszerzające (karwedilol, nebiwolol, labetalol) zmniejszają poziom HbA1c.  $\beta$ -blokery rozszerzające naczynia mogą być zatem bardziej optymalnym wyborem w

przypadku pacjentów z cukrzycą. Dodatkowo  $\beta$ -blokerzy rozszerzające naczynia zmniejszają obwodowy opór naczyniowy, ale mają niewielki wpływ na pojemność minutową serca, dzięki czemu dochodzi do wzrostu nerkowego przepływu krwi i poprawy dystrybucji glukozy do mięśni szkieletowych [23,24].

Hiperglikemiczne działanie diuretyków tiazydowych nasila się w przypadku hipokaliemii, która może powodować zmniejszone wydzielanie insuliny. Aby ograniczyć wpływ tiazydów na metabolizm glukozy, warto podawać diuretyki tiazydowe w połączeniu z diuretykami oszczędzającymi potas lub suplementami potasu. Zaburzenia glikemii nasilają się również wraz ze wzrostem dawki diuretyków tiazydowych [6,7,25].

Aby określić znaczenie kliniczne tego problemu, przeprowadzono różne badania naukowe. W badaniu Roth i wsp. nie stwierdzili związku pomiędzy przyjmowaniem  $\beta$ -blokerów a poziomem HbA1c u osób bez stwierdzonej cukrzycy. Wykazano, że przyjmowanie diuretyków tiazydowych wiązało się ze wzrostem HbA1c u pacjentów bez zdiagnozowanej cukrzycy [26]. Kolejne badanie obserwacyjne przeprowadzone wśród osób z nietolerancją glukozy potwierdziło, że wpływ  $\beta$ -blokerów w zwiększaniu ryzyka wystąpienia cukrzycy był nieistotny, a diuretyki ponownie zwiększały ryzyko wystąpienia cukrzycy [27].

Z drugiej strony w metaanalizie na podstawie randomizowanych badań klinicznych skonkludowano, że zwłaszcza nieselektywne  $\beta$ -blokerzy oraz diuretyki tiazydowe zwiększają w umiarkowanym stopniu stężenie glukozy na czczo oraz HbA1c u pacjentów z cukrzycą.  $\beta$ -blokerzy zwiększały stężenie HbA1c o 0,75%, a leki moczopędne o 0,24% w porównaniu z placebo.  $\beta$ -blokerzy zwiększały poziom glukozy we krwi na czczo o około 0,6 mmol/l, a leki moczopędne o około 0,8 mmol/l [7].

### 3.3. Leki przeciwdepresyjne

Depresja i cukrzyca często współwystępują ze sobą. Wśród leków przeciwdepresyjnych należy unikać zwłaszcza trójpierścieniowych i noradrenergicznych leków przeciwdepresyjnych, które nawet przy krótkotrwałym ich stosowaniu u pacjentów z depresją bez cukrzycy mogą prowadzić do upośledzenia wrażliwości na insulinę. Wydaje się, że znacznie mniejszy wpływ na powikłania metaboliczne mają inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), aczkolwiek dowody w tej kwestii również nie są spójne [28]. W metaanalizie potwierdzono, że stosowanie wyłącznie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA) było dodatnio powiązane z pojawieniem się cukrzycy typu 2 [29].

CYP2D6 i CYP2C19 to dwa enzymy CYP450 najbardziej zaangażowane w metabolizm leków przeciwdepresyjnych. Wśród osób u których enzymy te metabolizują słabiej występuje wyższy poziom leków przeciwdepresyjnych. Stwierdzono, że w przypadku leków przeciwdepresyjnych związek między cukrzycą a metabolizmem CYP2D6 i CYP2C19 jest istotny statystycznie. Dotyczyło to fluoksetyny, wenlafaksyny, citalopramu, sertraliny i amitryptyliny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [30].

Jednym z prawdopodobnych mechanizmów wpływu leków przeciwdepresyjnych na powstanie cukrzycy jest zwiększenie wydzielania serotoniny, regulującej homeostazę glukozy. Co więcej, niektóre leki przeciwdepresyjne powodują hiperkortyzolemie, która może prowadzić do insulinooporności. Potencjalny związek leków

przeciwdepresyjnych z cukrzycą wynika również ze wzrostu masy ciała jako działania niepożądanego tych leków [8].

### 3.4. Leki przeciwpsychotyczne

Wśród leków przeciwpsychotycznych najbardziej istotne zaburzenia metaboliczne wywołują atypowe leki przeciwpsychotyczne takie jak olanzapina i klopapina. Do leków o umiarkowanym ryzyku metabolicznym należą risperidon, kwetiapina, chlorpromazyna, a o niskim ryzyku metabolicznym aripiprazol i amisulpiryd. Wśród skutków metabolicznych wymienia się przyrost masy ciała, insulinooporność, dyslipidemię. Mają one bezpośredni wpływ na sygnalizację i wydzielanie insuliny [6]. Częstość występowania otyłości jest o 42%, a cukrzycy o 13% większa w porównaniu do populacji ogólnej [31]. Okazuje się, że okresem krytycznym dla przyrostu masy ciała i zmian metabolicznych jest pierwszy rok leczenia przeciwpsychotycznego [32]. Kobiety mają większe ryzyko przyrostu masy ciała związanego z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych niż mężczyźni [33].

Przyrost masy ciała wskutek stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych wynika z blokowania przez te leki receptorów 5-HT<sub>2C</sub>. Nie dochodzi do stymulacji anoreksogennego działania proopiomelanokortyny i zmniejszenia apetytu. Ponadto wydatek energetyczny jest zmniejszony poprzez uspokajające działanie leków [6].

Ryzyko cukrzycy wiązano z przyrostem masy ciała u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Jednakże wykazano, że zaburzenia homeostazy glukozy mogą pojawić się przed przyrostem masy ciała u pacjentów [6]. Badanie na szczurach sugerowało, że olanzapina może zaburzać również ośrodkowe wydzielanie insuliny, co może być potencjalnym mechanizmem cukrzycy, niezależnie od zmian masy ciała [34].

Mechanizmy molekularne działania leków również potwierdzają ich wpływ na metabolizm. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że ekspresja 17 genów jest zmieniona po leczeniu przeciwpsychotycznym. Wszystkie te geny mogą również odpowiadać za działania niepożądane związane z powyższymi lekami [35].

Wspomagająco w utracie masy ciała po przyroście wywołanym lekami przeciwpsychotycznymi można stosować agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). W randomizowanym badaniu klinicznym u osób z otyłością po leczeniu klopapiną eksenatyd spowodował większą średnią utratę masy ciała, zmniejszenie BMI, stężenia glukozy na czczo oraz hemoglobiny glikowanej w porównaniu do grupy otrzymującej standardowe leczenie [36].

W przypadku działań niepożądanych indukowanych lekami przeciwpsychotycznymi potencjalną interwencją byłaby zamiana na inny lek o mniejszym ryzyku metabolicznym, czyli aripiprazol lub nawet leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji [6]. Niestety olanzapina i klopapina wywołujące najbardziej istotne zaburzenia metaboliczne są jednocześnie najbardziej skutecznymi lekami [37].

### 3.5. Statyny

Leczenie statynami zaburzeń lipidowych jest dobrze tolerowane, ale wiąże się z działaniami niepożądanymi, w tym zwiększonym ryzykiem cukrzycy. Pierwszym

badaniem wykazującym związek statyn z ryzykiem wystąpienia cukrzycy było badanie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study). U 139 z 5974 uczestników badania rozwinęła się cukrzyca typu 2. Metaanaliza badań wykazała, że w wyniku stosowania statyn ryzyko cukrzycy o nowym początku jest o 9-33% wyższe [6]. Kolejna metaanaliza badań potwierdziła, że ryzyko cukrzycy o nowym początku było wyższe wśród grupy osób stosujących statyny przez co najmniej rok niż u osób niestosujących statyn [38]. Statyny lipofilowe (atorwastatyna, symwastatyna, lowastatyna, fluwastatyna i pitawastatyna) mogą być bardziej diabetogenne niż statyny hydrofilowe (prawastatyna i rosuwastatyna), ponieważ mogą łatwiej przenikać przez błony komórek pozawątrobowych, takich jak komórki B trzustki, adipocyty i komórki mięśni szkieletowych [39].

Statyny są inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W badaniu genetycznym wykazano, że 2 polimorfizmy genu reduktazy związane z niższym poziomem cholesterolu LDL powiązane były również z większym stężeniem glukozy i ryzykiem cukrzycy, a także większą masą ciała [40]. Mechanizm działania diabetogennego statyn jest złożony i obejmuje zakłócenia w wielu szlakach regulujących poziom glukozy. Jeden z możliwych mechanizmów polega na hamowaniu przez statyny kanału  $Ca^{2+}$  w komórkach B trzustki, co prowadzi do bezpośredniego spadku wydzielania insuliny [41]. Leczenie statynami hamuje ekspresję receptorów GLUT-2 odpowiadających za wychwyt glukozy, co powoduje wydzielanie insuliny. Długotrwałe leczenie statynami powoduje zwiększenie ekspresji genów kluczowych enzymów zwiększających glukoneogenezę w wątrobie [39]. Protekcja sercowo-naczyniowa przewyższa ryzyko związane z pogorszeniem homeostazy glukozy, jednakże ważne jest podjęcie profilaktyki cukrzycy [6,39].

### 3.6. Leki antyretrowirusowe

Większy dostęp do terapii antyretrowirusowej w leczeniu zakażenia wirusem HIV zmniejszył śmiertelność i zachorowalność w przebiegu tej choroby [42,43]. Dane na temat zależności pomiędzy stosowaniem leków antyretrowirusowych a występowaniem cukrzycy są rozbieżne, aczkolwiek wiele badań wskazuje na istnienie tejże zależności.

W metaanalizie badań stwierdzono, że leczenie antyretrowirusowe wiązało się ze zwiększonym stężeniem glukozy na czczo, a także ryzykiem cukrzycy i otyłości w porównaniu do pacjentów zakażonych wirusem HIV nieprzyjmujących leków antyretrowirusowych [44]. Zgodnie z kolejną metaanalizą głównymi czynnikami ryzyka zaburzeń glikemii były niektóre leki antyretrowirusowe: inhibitory proteazy (indynawir, rytonawir, atazanawir), zydowudyna, didanozyna, lamiwudyna, efawirenz, stawudyna czy newirapina [43]. Według randomizowanego badania kontrolnego szczególnie schemat leczenia TAF/FTC + DTG (tenofowir /emtrycytabina + dolutegrawir) był związany z większym ryzykiem cukrzycy, które wynikało z przyrostu masy ciała [42]. U pacjentów stosujących wysoce aktywną terapię antyretrowirusową również zaobserwowano częstsze występowanie cukrzycy [45].

Przeciwnie, w przeglądzie systematycznym zaobserwowano, że inhibitory proteazy nie zwiększają ryzyka cukrzycy. Zwiększają natomiast ryzyko stwardnienia rozsianego, będącego prekursorem cukrzycy [46]. Christoph D Spinner i wsp. w swoim randomizowanym badaniu kontrolnym składowali, że krótkotrwałe leczenie

(14-dniowe) tenofowirem nie spowodowało zwiększenia insulinooporności [47]. Należy jednak zwrócić uwagę, że terapia HIV musi być kontynuowana przez całe życie, a więc ryzyko powikłań metabolicznych przy dłuższej ekspozycji jest prawdopodobnie większe [48].

### 3.7. Leki stosowane w terapii COVID-19

Obecnie podstawą leczenia łagodnych zakażeń wirusem SARS-CoV-2 jest leczenie objawowe. Pacjenci hospitalizowani z poważniejszym przebiegiem choroby wymagają stosowania leków. W przebiegu COVID-19 wykorzystywane bywają wspomniane wcześniej sterydy, bo korzyści z leczenia przeciwzapalnego podczas zakażenia przewyższają ryzyko podwyższonej glikemii. Zaobserwowano również, że leki przeciwwirusowe: remdesiwir, lopinawir i ritonawir mogą odpowiadać za podniesienie poziomu glukozy we krwi pacjentów. Należy podkreślić, że leki biologiczne przeznaczone dla pacjentów z ciężkim zakażeniem, czyli tocilizumab, anakinra, baricytynib, poprawiają poziom glukozy. Natomiast wpływ przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci COVID-19 z ryzykiem progresji do postaci ciężkiej na poziom glikemii jest nieznyany. Pacjenci z ciężkim zakażeniem SARS-CoV-2 hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii, niezależnie od zastosowanej terapii, często prezentują hiperglikemię wynikającą z wywołanej stresem insulinooporności. Cukrzyca zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, a stosowanie leków przeciwwirusowych i sterydów może pogarszać kontrolę glikemii [49].

W Tabeli 1 podsumowano znane mechanizmy działania leków o potencjale diabetogennym, a w Tabeli 2 przedstawiono przykłady leków o mniejszym ryzyku diabetologicznym z danej grupy leków.

### 3.8. Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy, czyli niacyna, ma korzystny wpływ na profil lipidowy poprzez zmniejszenie poziomu triglicerydów i zwiększenie poziomu cholesterolu HDL [50]. Hamuje usuwanie apolipoproteiny A-I poprzez powierzchniową ekspresję syntazy ATP łańcucha B w komórkach wątroby [51]. Jednakże zaobserwowano, że zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowej glikemii na czczo i cukrzycy, niezależnie od tego, czy jest stosowany w monoterapii, czy w połączeniu ze statyną. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo HPS2-THRIVE cukrzyca o nowym początku występowała częściej w grupie otrzymującej statynę z kwasem nikotynowym niż statynę z placebo [52,53]. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych potwierdzono, że niacyna zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy o około 35% [54].

Da Li i wsp. zbadali mechanizm wpływu kwasu nikotynowego na metabolizm glukozy u szczurów. W wyniku degradacji kwasu nikotynowego dochodziło do zwiększenia produkcji  $H_2O_2$ . Insulinooporność może być związana z nadprodukcją reaktywnych form tlenu w procesie stresu oksydacyjnego. Inną przyczyną insulinooporności jest defekt syntezy glikogenu. Kwas nikotynowy zmniejszał zawartość glikogenu w wątrobie szczura, adekwatnie do dawki [55].

**Tabela 1.** Mechanizmy działania leków o potencjalnie diabetogennym

Nazwa leku	Mechanizm działania	Źródło
Glikokortykosteroidy	zmniejszenie obwodowego wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych	[6,14]
	pobudzanie glukoneogenezy w wątrobie	[6,14]
β-blokery	hamowanie uwalniania insuliny z komórek β trzustki; w procesie tym biorą udział receptory β-adrenergiczne	[6]
Diuretyki	upośledzanie uwalniania insuliny w wyniku hipokaliemii	[6]
	zwiększanie insulinooporności	[6]
Leki przeciwdepresyjne	zwiększenie wydzielania serotoniny, regulującej homeostazę glukozy	[8]
	przyrost masy ciała	[8]
	powodowanie hiperkortyzolemii, a w konsekwencji insulinooporności	[8]
Leki przeciwpsychotyczne	blokowanie receptorów 5-HT <sub>2C</sub>	[6]
	zmniejszony wydatek energetyczny	[6]
Statyny	hamowanie kanału Ca <sup>2+</sup> w komórkach β trzustki i bezpośredni spadek wydzielania insuliny	[38]
	zwiększenie glukoneogenezy w wątrobie	[36]
	hamowanie ekspresji receptorów GLUT-2 odpowiadających za wychwyt glukozy	[36]

**Tabela 2.** Leki o mniejszym ryzyku diabetologicznym w porównaniu do innych z danej grupy leków

Nazwa grupy leków	Przykłady leków o mniejszym ryzyku diabetologicznym	Ref.
Leki przeciwdepresyjne	Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	[25]
Leki przeciwpsychotyczne	Arypiprazol, Amisulpiryd	[6]
Statyny	Rosuwastatyna, Prawastatyna	[6]
Leki stosowane w terapii COVID-19	Tocilizumab, Anakinra, Baricytynib	[46]

Produkty żywnościowe często wzbogacane są w witaminy, w tym niacynę. Należy zatem zwrócić uwagę na niezamierzone nadmierne spożywanie niacyny z żywnością w profilaktyce cukrzycy polekowej [55].

### 3.9. Vacor

Vacor to trucizna na szczury, która uszkadza komórki β trzustki [56]. Zakłóca ona szlak biosyntezy dinukleotydu nikotynamidowego (NAD), pełniącego ważną funkcję komórkową. Vacor przekształca się w analog NAD - dinukleotydu wardeninowy (VAD), który jest cytotoksyczny. Proces ten prowadzi do szybkiego wyczerpania NAD i śmierci komórek, głównie trzustki [57]. Zatrucia preparatem Vacor są rzadkie, zazwyczaj związane z przypadkowym spożyciem trucizny [58].

### 3.10. Pentamidyna

Pentamidyna jest lekiem podawanym pozajelitowo, stosowanym w terapii i profilaktyce zakażenia grzybami z gatunku *Pneumocystis jiroveci*, a także działającym przeciwko pierwotniakom z rodzaju *Trypanosoma* i *Leishmania* [59]. Działa toksycznie poprzez uszkadzanie komórek β trzustki, prowadząc do cukrzycy lub ciężkiej hipoglikemii, co znacznie ogranicza jej wykorzystanie w leczeniu wyżej wymienionych zakażeń [58,60,61].

### 3.11. Streptozocyna i alloksan

Podobnie jak pentamidyna, uszkadzają komórki β trzustki streptozocyna i alloksan. W ten sposób dochodzi do wstrzymania produkcji insuliny. Streptozocyna i alloksan są wykorzystywane jedynie w badaniach eksperymentalnych nad cukrzycą [62,63].

### 3.12. Bisfenol A

Bisfenol A (BPA) jest ksenoestrogenem, naśladując działanie naturalnych estrogenów prowadzi wtórnie do zmian w funkcjonowaniu układu hormonalnego. Ma charakterystyczną budowę, tworzą go dwie grupy hydroksyfenylowe połączone z atomem węgla. BPA jest strukturalnym analogiem endogennego 17-β-estradolu. Ze względu na podobieństwo budowy do 17-β-estradolu BPA może wiązać się z receptorami estrogenowymi komórek β trzustki, które powodują stymulację wydzielania insuliny. Hamuje również wydzielanie adiponektyny, zwiększającej wrażliwość na insulinę [64-66]. Na poziomie komórkowym BPA powoduje stres w mitochondriach i retikulum endoplazmatycznym w komórkach β trzustki, prowadząc do śmierci komórkowej [67]. Procesy te zbadano u danio pręgowanego, u którego BPA może zaostrić stres metaboliczny wywołany przez hiperglikemię oraz zwiększać apoptozę [68]. Metaanaliza badań wykazała, że istnieje związek pomiędzy narażeniem na BPA i ryzykiem cukrzycy u ludzi [69].

BPA to substancja chemiczna znajdująca się w produktach codziennego użytku, takich jak butelki na wodę, opakowania na żywność z tworzyw sztucznych, zabawki, paragony, sprzęty gospodarstwa domowego czy sprzęt medyczny. Wszechobecność BPA w środowisku powoduje, że ludzie są na niego stale narażeni. Około 100 ton jest rocznie uwalnianych do atmosfery, a głównym źródłem jest spalanie plastiku. Mimo że uniknięcie narażenia na BPA jest trudne, można stosować produkty z tworzyw sztucznych nie zawierających bisfenoli lub ze szkła [64,70].

Warto zaznaczyć, że analogi bisfenolu A, czyli bisfenol F (BPF) oraz bisfenol S (BPS), również mogą modyfikować homeostazę glukozy, przy czym skutki działania BPF są potencjalnie odwrotne w porównaniu do BPS. U dano przegowanego BPS zwiększał poziom glikemii na czczo, zmniejszał poziom insuliny, a także zwiększał glukoneogenezę i glikogenezę w wątrobie [68].

### 3.13. Pesticydy

Pesticydy fosforoorganiczne są powszechnie stosowane w rolnictwie, a ich pozostałości wykrywane są w żywności, produktach rolnych i środowisku. Ludzie nie są zatem narażeni na fosforany organiczne wyłącznie poprzez ekspozycję zawodową, ale również poprzez spożycie czy wdychanie [71]. W badaniach na szczurach udowodniono, że przewlekłe narażenie na fosforany powodowało większe wydzielanie insuliny z komórek wysp trzustki. Fosforany rozregulowując aktywność acetylocholinoesterazy mogą zakłócać wydzielanie insuliny przez komórki trzustki. W wyniku przewlekłego narażenia na fosforany cukrzyca rozwija się wskutek bezpośredniego uszkodzenia trzustki i insulinooporności wywołanej lipolizą, stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym [72]. Ponadto ekspozycja na pesticydy powodowała nadmierny przyrost masy ciała i zaburzenia produkcji leptyny w badaniach na szczurach [73]. Również ostre zatrucie środkami fosforoorganicznymi może indukować cukrzycę, aczkolwiek ryzyko jej wystąpienia zgodnie z retrospektywnym badaniem obserwacyjnym jest minimalne [74].

Narażenie na pesticydy chloroorganiczne również może zwiększać ryzyko cukrzycy [75,76]. Należący do grupy pesticydów chloroorganicznych dichlorodifenylo-trichloroetan (DDT) był stosowany również jako środek owadobójczy, w tym w walce z malarią. Mimo że wykorzystywanie DDT zostało zakazane, nadal pozostaje jedną z najbardziej znanych substancji zanieczyszczających środowisko [77]. DDT oraz jego metabolit dichlorodifenyldichloroetan (DDE) są bardzo trwałe, lipofilne i rzadko są wydalane z organizmu, co prowadzi do ich akumulacji w tkance tłuszczowej. Występuje istotny związek pomiędzy akumulacją DDT w organizmie a ryzykiem cukrzycy [78]. Mechanizmy w wyniku których ekspozycja DDT prowadzi do rozwoju cukrzycy są obszarem badań. W mitochondriach ssaków po ekspozycji na DDT zauważono upośledzenie procesu oddychania komórkowego. DDE zmniejszało potencjał błonowy, poziom ATP i zużycie tlenu przez hepatocyty reagujące na insulinę. Upośledzenie w ten sposób wydzielania i działania insuliny może zwiększać ryzyko cukrzycy [79]. Na poziomie komórkowym DDT i DDE zmniejszają ekspresję białka w linii komórek B trzustki NES2Y. Po ekspozycji na DDT ekspresja  $\alpha$ -enolazy, aktyny, cytokeratyny 8 i 18 była zmniejszona w komórkach B trzustki NES2Y, a po ekspozycji na DDE ekspresja heterogennej jądrowej rybonukleoproteiny (HNRH1) i cytokeratyny 18 była zmniejszona [80]. Innym mechanizmem działania DDE, który bardziej predysponuje do rozwoju cukrzycy typu 1, jest zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych i cytokin ochronnych, w tym IL-4 czy IL-10 [81].

### 3.14. Metale ciężkie

Metale ciężkie po dotarciu do organizmu kumulują się przede wszystkim w wątrobie, nerkach i trzustce, gdzie w nadmiernych ilościach mogą być toksyczne i wpływają szkodliwie na metabolizm glukozy [82].

Ferroptoza jest nową formą nieapoptotycznej śmierci komórek, zależną od wewnątrzkomórkowego stężenia żelaza. Komórki B wysp trzustkowych są podatne na ferroptozę i wykazano, że podczas zastosowania induktorów ferroptozy znacznie zmniejszyła się zdolność wydzielania insuliny przez komórki B. Proces ferroptozy jest związany z poziomem żelaza w organizmie. Prawdopodobnie nadmierne gromadzenie żelaza w organizmie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy. Akumulacja żelaza w mitochondriach spowodowana niedoborem klastra żelazo-siarka może prowadzić do wytwarzania wolnych rodników, a następnie śmierci komórek w wyniku ferroptozy. Wolne rodniki powodują również zaburzenie syntezy i wydzielania insuliny. W wyniku zmniejszenia magazynowania żelaza w organizmie obserwuje się poprawę kontroli glikemii, wydzielania insuliny i wrażliwości na insulinę. Nadmiar miedzi i arsenu również mogą zwiększyć ilość wolnych rodników w komórkach B, wywołując stres oksydacyjny, który jest czynnikiem inicjującym i powodującym progresję cukrzycy [83,84]. W badaniu poziom miedzi był dodatnio skorelowany z HbA1c [85]. Chelatory miedzi mają zatem potencjał terapeutyczny w leczeniu cukrzycy [86]. Arsen modyfikuje transkrypcję genów, wpływając na przekazywanie sygnału insuliny, różnicowanie adipocytów i wrażliwość na insulinę. Zmniejsza wychwyt glukozy. Jest uwalniany naturalnie w wyniku procesów zachodzących w wodach gruntowych, rudach mineralnych i geotermalnych. Sztucznie występuje w produkcji szkła, herbicydach i pesticydach oraz jest wykorzystywany w przemyśle elektronicznym [70].

Narażenie na selen zwiększa wytwarzanie w wątrobie Sepp1, będącego induktorem insulinooporności. Sepp1 może zmniejszać fosforylację tyrozyny receptorów insuliny w hepatocytach i zmniejszać fosforylację seryny w miocytach, zaburzając w ten sposób ich sygnalizację insulinową i metabolizm glukozy. Nadmiar selenu powoduje nadekspresję enzymu przeciwutleniającego GPX1, co prowadzi do hiperinsulinemii. Ponadto nieorganiczny selen może działać jako mimetyk insuliny, naśladując ją w procesach glikolizy, glukoneogenezy, syntezy kwasów tłuszczowych, szlaku pentozofosforanowym [87]. Nie tylko nadmiar, ale również niedobór selenu może zwiększać ryzyko cukrzycy, co zbadano na myszach [88].

Ekspozycja na kadm zaburza metabolizm lipidów, zmienia profil lipidowy i prowadzi do wewnątrzkomórkowej akumulacji lipidów w komórkach B trzustki. Kadm działa na PPAR- $\gamma$ , powodując przerost tkanki tłuszczowej, co zaburza wrażliwość na insulinę. Ponadto ekspozycja na kadm zwiększa poziom ekspresji TNF- $\alpha$ , IL-1B i IL-6 w komórkach B trzustki oraz podnosiła poziomy TNF- $\alpha$ , IL-1B i IL-6 w surowicy i trzustce. Procesy te również sprzyjają rozwojowi cukrzycy. Ekspozycja na kadm nasila uszkodzenia komórek B trzustki, wywołane streptozocyną. Wywołuje on również bezpośrednie działanie cytotoksyczne. Jak wynika z badań eksperymentalnych, kadm gromadzi się w komórkach trzustki w ciągu życia, a jego zawartość rośnie wraz z wiekiem, co związane jest z czasem narażenia na kadm, najczęściej u osób palących papierosy, zawodowo lub poprzez zanieczyszczenia w diecie. Komórki trzustki wykazują niskie tempo replikacji w wieku dorosłym i są bardzo wrażliwe na zanieczyszczenia środowiskowe [70,89,90].

Ochrona środowiska, zmniejszanie jego zanieczyszczeń są wobec tego jednym z elementów profilaktyki wielu chorób, w tym cukrzycy. Procesy przemysłowe związane z emisją metali ciężkich związane są zwłaszcza z górnictwem czy wytwarzaniem energii elektrycznej [91].

### 3.15. Ftalany

Ftalany są regularnie stosowane w produkcji tworzyw sztucznych w celu zwiększenia ich elastyczności i wytrzymałości. Ftalany wiążą się z PPAR- $\gamma$ , powodując wzrost produkcji adipocytów i insulinooporności [70]. Podobnie jak bisfenol, są substancjami zaburzającymi funkcjonowanie układu hormonalnego. Niektóre ftalany wiążą się z receptorami estrogenowymi, osłabiając ich działanie. Inne ftalany mogą antagonizować sygnalizację receptora androgenowego [68]. Co więcej, ftalany nie tworzą wiązań kowalencyjnych z matrycą i związki te łatwo uwalniają się z oryginalnych produktów, mogąc zanieczyszczać środowisko i być wchłaniane przez zwierzęta i ludzi. Stwierdzono związek pomiędzy stężeniem ftalanów, takich jak ftalan dietylu i jego ludzki metabolit ftalan monoetylu, z opornością i upośledzoną funkcją komórek  $\beta$ , nawet po skorygowaniu BMI pacjentów [92]. Ftalany zatem zwiększają ryzyko insulinooporności i cukrzycy [93]. Metabolity ftalanów wydalone są z moczem [94]. Zmniejszenie toksyczności powodowanej przez ftalany można było uzyskać zarówno poprzez stosowanie flozyn, jak i diuretyków cięższych [95].

### 3.16. Polibromowane etery difenyłowe

Polibromowane etery difenyłowe (PBDE) to organobrominy składające się z 2 halogenowanych pierścieni związanych z maksymalnie 10 atomami bromu. Istnieje hipoteza, iż PBDE pośredniczą w spadku metabolitu tryptofanu (3-IPA), pochodzącego z mikroflory jelitowej, zaburzając sygnalizację glukozy i insuliny [70]. Badania dotyczące wpływu PBDE na rozwój cukrzycy są niejednoznaczne. Zhang i wsp. stwierdzili dodatnią liniową zależność pomiędzy stężeniem BDE-47 w surowicy a ryzykiem cukrzycy [94]. Badanie National Health and Nutrition Examination Survey nie opisało takiej zależności między BDE-153 a cukrzycą i zespołem metabolicznym. W przypadku cukrzycy ciężowej dane te również były niespójne. Badania przeprowadzone w Ameryce Północnej, Finlandii i Szwecji nie wykazały związku między ekspozycją na PBDE a cukrzycą ciężową, a we francuskiej kohorcie zaobserwowano potencjalne powiązania [96].

## 4. Dyskusja

Podsumowując, cukrzyca polekowa i wywołana innymi substancjami chemicznymi stanowi istotny problem zdrowotny. Leki mogące potencjalnie wywoływać cukrzycę są stosowane w innych często występujących obecnie chorobach, jak nadciśnienie, dyslipidemia, choroby autoimmunologiczne, depresja, schizofrenia czy wybrane choroby zakaźne. Ponadto częstość występowania chorób cywilizacyjnych, jak nadciśnienie, chorób autoimmunologicznych, a także depresji rośnie, co może w przyszłości spowodować narastanie problemu cukrzycy polekowej. W wyniku prowadzonych badań klinicznych liczba leków o potwierdzonych powikłaniach diabetologicznych może narastać.

Ogólne postępowanie podczas dostosowywania terapii

przez lekarza obejmuje świadomość potencjału diabetogennego danego leku, oszacowanie korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem leku, a także dostosowanie optymalnego czasu i dawki [5]. Nie zawsze można unikać stosowania konkretnych leków zwiększających ryzyko cukrzycy polekowej, ale skutecznych w innych jednostkach chorobowych. Korzyści wynikające z zastosowania danego leku często przeważają nad skutkami ubocznymi związanymi z nieprawidłową kontrolą glikemii. Należy ściśle identyfikować i monitorować profil metaboliczny pacjentów przyjmujących leki powodujące hiperglikemię [3,97]. Warto również zalecić pacjentom dbanie o zdrowy styl życia poprzez zwiększenie aktywności fizycznej i stosowanie zbilansowanej diety. W przypadku cukrzycy polekowej należy rozważyć zmianę leku na charakteryzującą się mniejszym ryzykiem metabolicznym [31].

Mechanizmy odpowiedzialne za powstanie cukrzycy polekowej i wywołanej innymi substancjami chemicznymi są różnorodne. Warto zwrócić uwagę na polekowy przyrost masy ciała jako istotny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy. Natomiast obecnie farmakoterapia cukrzycy polekowej i wywołanej innymi substancjami chemicznymi jest adekwatna do standardów leczenia innych typów cukrzycy [5,6].

Warto również zwrócić uwagę na narażenie środowiskowe na różne substancje indukujące rozwój cukrzycy. Obecnie patogenezę cukrzycy wydaje się mieć bardzo złożony charakter i stanowić ciekawy i ważny obszar dla dalszych badań. Oprócz stylu życia, wiele substancji środowiskowych ma udowodnione działanie promujące rozwój cukrzycy. Pogłębianie wiedzy w tym obszarze jest uzasadnione, biorąc pod uwagę skalę problemu cukrzycy i jej powikłań.

### Wkład autorów:

Opracowanie koncepcji, P.O. i D.Ż.; metodologia, P.O.; walidacja, P.O., K.J., M.S. i M.P.; proces badawczy, P.O., D.Ż., K.J., M.S., M.P., A.S. i K.H.; materiały P.O., D.Ż., K.J., M.S., M.P., A.S. i K.H.; zasoby, P.O., D.Ż., K.J., M.S., M.P., A.S. i K.H.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, P.O., D.Ż., K.J., M.S., M.P., A.S., K.H.; recenzja i redakcja, P.O.; wizualizacja P.O. i K.J.; nadzór P.O.

Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

**Finansowanie:** Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

**Konflikt interesów:** Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Bibliografia

1. Petersmann, A.; Nauck, M.; Müller-Wieland, D.; Kerner, W.; Müller, U.A.; Landgraf, R. i in. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2018**, *126*(7),406-410. doi:10.1055/a-0584-6223
2. Angelopoulos T.P.; Tentolouris N.K.; Bertias G.K.; Boumpas D.T. Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2014**, *32*(1),126-30.
3. Fathallah, N.; Slim, R.; Larif, S.; Hmouda, H.; Ben

- Salem, C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug. Saf.* **2015**, *38*(12), 1153-68. doi:10.1007/s40264-015-0339-z
4. Okruszko, M.A.; Szablowski, M.; Pochodowicz, K.; Taranta-Janusz, K.; Bossowski, A.; Głowińska-Olszewska, B. Atypical diabetes mellitus in children - when to suspect drug-induced diabetes. A case-based review of the literature. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Me.* **2022**, *28*(4), 294-300. doi:10.5114/pedm.2022.118398
  5. Jain, V.; Patel, R.K.; Kapadia, Z.; Galiveeti, S.; Banerji, M.; Hope, L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas* **2017**, *104*, 80-83. doi:10.1016/j.maturitas.2017.08.006
  6. Fève, B.; Scheen, A.J. When therapeutic drugs lead to diabetes. *Diabetologia* **2022**, *65*(5), 751-762. doi:10.1007/s00125-022-05666-w
  7. Hirst, J.A.; Farmer, A.J.; Feakins, B.G.; Aronson, J.K.; Stevens, R.J.; Quantifying the effects of diuretics and  $\beta$ -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *79*(5), 733-43. doi:10.1111/bcp.12543
  8. Bhattacharjee, S.; Bhattacharya, R.; Kelley, G.A.; Sambamoorthi, U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews* **2013**, *29*(4), 273-284. doi:10.1002/dmrr.2393
  9. Elena, C.; Chiara, M.; Angelica, B.; Chiara, M.A.; Laura, N.; Chiara, C.; i in. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2018**, *19*(15), 1210-1220. doi:10.2174/1389201020666190102145305
  10. Hwang, J.L.; Weiss, R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **2014**, *30*(2), 96-102. doi:10.1002/dmrr.2486
  11. Patel, D.A.; Kristensen, P.L.; Pedersen-Bjergaard, U.; Schultz, H.H. Glucocorticoid-induced diabetes and risk factors during high-dose therapy. *Ugeskr. Laeger.* **2018**, *180*(18), V06170454.
  12. Descours, M.; Rigalleau, V. Glucocorticoid-induced hyperglycemia and diabetes: Practical points. *Ann. Endocrinol. (Paris)* **2023**, *84*(3), 353-6. doi:10.1016/j.ando.2023.03.011
  13. Aberer, F.; Hochfellner, D.A.; Sourij, H.; Mader, J.K. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*(10), Art. No: 2154. doi:10.3390/jcm10102154
  14. Dąbrowski, P.; Majdan, M. Diagnosis and therapy of steroid-induced hyperglycemia based on literature reports. *Wiad. Lek.* **2016**, *69*(4), 642-5.
  15. Phan, K.; Smith, S.D. Topical corticosteroids and risk of diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *J. Dermatolog. Treat.* **2021**, *32*(3), 345-9. doi:10.1080/09546634.2019.1657224
  16. Miravittles, M.; Auladell-Rispau, A.; Monteagudo, M.; Vázquez-Niebla J.C.; Mohammed, J.; Nuñez, A. i in. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur. Respir. Rev.* **2021**, *30*(160), Art. No: 210075. doi:10.1183/16000617.0075-2021
  17. Listyoko A.S.; Okazaki R.; Harada T.; Inui G.; Yamasaki A. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front. Med. (Lausanne)*. **2024**, *11*, Art. No: 1305638. doi: 10.3389/fmed.2024.1305638. PMID: 38343638; PMCID: PMC10853455.
  18. Pu, X.; Liu, L.; Feng, B.; Zhang, Z.; Wang, G. Association between ICS use and risk of hyperglycemia in COPD patients: systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* **2021**, *22*(1), 201. doi:10.1186/s12931-021-01789-7
  19. Vidler, J.; Rogers, C.; Yallop, D.; Devereux, S.; Wellving, E.; Stewart, O. i in. Outpatient management of steroid-induced hyperglycaemia and steroid-induced diabetes in people with lymphoproliferative disorders treated with intermittent high dose steroids. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2017**, *9*, 18-20. doi:10.1016/j.jcte.2017.06.003
  20. Drucis, M.; Irga-Jaworska, N.; Myśliwiec, M. Steroid-induced diabetes in the paediatric population. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* **2018**, *24*(3), 136-9. doi:10.5114/pedm.2018.80995
  21. De Micheli, A. Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management. *G. Ital. Nefrol. Malattie Metaboliche e Rene* **2016**, *33*(S68), gin/33.S68.7.
  22. Bell, D.S.H.; Goncalves, E. Diabetogenic effects of cardioprotective drugs. *Diabetes. Obes. Metab.* **2021**, *23*(4), 877-85. doi:10.1111/dom.14295
  23. Fularska, K.; Oleszko, M.; Wąsiewicz, E.; Kuźniar, A.; Szawica, D. Beta-blockers used in cardiac failure and blood glucose level impairment - a literature review. *J. Educ. Health Sport.* **2023**, *23*(1), 40-51.
  24. Zullo, A.R.; Hersey, M.; Lee, Y.; Sharmin, S.; Bosco, E.; Daiello, L.A. i in. Outcomes of „diabetes-friendly” vs „diabetes-unfriendly”  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction. *Diabetes. Obes. Metab.* **2018**, *20*(12), 2724-32.
  25. Mancina, G. Preventing new-onset diabetes in thiazide-treated patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**, *4*(2), 90-2.
  26. Roth, J.; Müller, N.; Kuniss, N.; Wolf, G.; Müller, U.A. Association Between Glycaemic Control and the Intake of Thiazide Diuretics, Beta Blockers and Levothyroxine in People Without Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2021**, *129*(6), 443-8. doi:10.1055/a-0919-4525
  27. Shen, L.; Shah, B.R.; Reyes, E.M.; Thomas, L.; Wojdyła, D.; Diem P, i in. Role of diuretics,  $\beta$  blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* **2013**, *347*, Art. No: f6745. doi:10.1136/bmj.f6745
  28. Deuschle, M. Effects of antidepressants on glucose



- metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr. Opin. Psychiatry* **2013**, *26(1)*, 60-5. doi:10.1097/YCO.0b013e32835a4206
29. Wang, Y.; Liu, D.; Li, X.; Liu, Y.; Wu, Y. Antidepressants use and the risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **2021**, *287*, 41-53. doi:10.1016/j.jad.2021.03.023
  30. Austin-Zimmerman, I.; Wronska, M.; Wang, B.; Irizar, H.; Thygesen, J.H.; Bhat, A.; i in. The Influence of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic Variation on Diabetes Mellitus Risk in People Taking Antidepressants and Antipsychotics. *Genes (Basel)*. **2021**, *12(11)*, Art. No: 1758.
  31. Owen, R.R.; Drummond, K.L.; Viverito, K.M.; Marchant, K.; Pope, S.K.; Smith, J.L. i in. Monitoring and managing metabolic effects of antipsychotics: a cluster randomized trial of an intervention combining evidence-based quality improvement and external facilitation. *Implement. Sci.* **2013**, *8*, Art. No: 120. doi:10.1186/1748-5908-8-120
  32. Pérez-Iglesias, R.; Martínez-García, O.; Pardo-García, G.; Amado, J.A.; García-Unzueta, M.T.; Tabares-Seisdedos, R. i in. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2014**, *17(1)*, 41-51. doi:10.1017/S1461145713001053
  33. Grajales, D.; Ferreira, V.; Valverde, Á.M. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. **2019**, *8(11)*, Art. No: 1336. doi:10.3390/cells8111336
  34. Kowalchuk, C.; Teo, C.; Wilson, V.; Chintoh, A.; Lam, L.; Agarwal, S.M. i in. In male rats, the ability of central insulin to suppress glucose production is impaired by olanzapine, whereas glucose uptake is left intact. *J. Psychiatry. Neurosci.* **2017**, *42(6)*, 424-31. doi:10.1503/jpn.170092
  35. Crespo-Facorro, B.; Prieto, C.; Sainz, J. Schizophrenia gene expression profile reverted to normal levels by antipsychotics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2014**, *18(4)*, Art. No: pyu066. doi:10.1093/ijnp/pyu066
  36. Siskind, D.J.; Russell, A.W.; Gamble, C.; Winckel, K.; Mayfield, K.; Hollingworth, S. i in. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide in adults with schizophrenia: A randomized controlled trial (CODEX). *Diabetes. Obes. Metab.* **2018**, *20(4)*, 1050-5. doi:10.1111/dom.13167
  37. Larsen, J.R.; Vedtofte, L.; Holst, J.J.; Oturai, P.; Kjær, A.; Corell, C.U. i in. Does a GLP-1 receptor agonist change glucose tolerance in patients treated with antipsychotic medications? Design of a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open* **2014**, *4(3)*, Art. No: e004227. doi:10.1136/bmjopen-2013-004227
  38. Casula, M.; Mozzanica, F.; Scotti, L.; Tragni, E.; Pirillo, A.; Corrao, G. i in. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2017**, *27(5)*, 396-406. doi:10.1016/j.numecd.2017.03.001
  39. Galicia-Garcia, U.; Jebari, S.; Larrea-Sebal, A.; Uribe K.B.; Siddiqi, H.; Ostolaza, H. i in. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21(13)*, Art. No: 4725. doi:10.3390/ijms21134725
  40. Swerdlow, D.I.; Preiss, D. Genetic insights into statin-associated diabetes risk. *Curr. Opin. Lipidol.* **2016**, *27(2)*, 125-30. doi:10.1097/MOL.0000000000000272
  41. Climent, E.; Benaiges, D.; Pedro-Botet, J. Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clin. Investig. Arterioscler.* **2019**, *31(5)*, 228-32. doi:10.1016/j.arteri.2018.12.001
  42. McCann, K.; Shah, S.; Hindley, L.; Hill, A.; Qavi, A.; Simmons, B. i in. Implications of weight gain with newer anti-retrovirals: 10-year predictions of cardiovascular disease and diabetes. *AIDS* **2021**, *35(10)*, 1657-65. doi:10.1097/QAD.0000000000002930
  43. Nansseu, J.R.; Bigna, J.J.; Kaze, A.D.; Noubiap, J.J. Incidence and Risk Factors for Prediabetes and Diabetes Mellitus Among HIV-infected Adults on Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology* **2018**, *29(3)*, 431-41. doi:10.1097/EDE.0000000000000815
  44. Nduka, C.U.; Stranges, S.; Kimani, P.K.; Sarki, A.M.; Uthman, O.A. Is there sufficient evidence for a causal association between antiretroviral therapy and diabetes in HIV-infected patients? A meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2017**, *33(6)*, Art. No: e2902. doi:10.1002/dmrr.2902
  45. Mesfin Belay, D.; Alebachew Bayih, W.; Yeshambel Alemu, A.; Kefale Mekonen, D.; Eshetie Aynew, Y.; Senbeta Jimma, M. i in. Diabetes mellitus among adults on highly active anti-retroviral therapy and its associated factors in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2021**, *182*, 109125. doi:10.1016/j.diabres.2021.109125
  46. Echecopar-Sabogal, J.; D'Angelo-Piaggio, L.; Chanamé-Baca, D.M.; Ugarte-Gil, C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. STD. AIDS.* **2018**, *29(5)*, 443-52. doi:10.1177/0956462417732226
  47. Spinner, C.D.; Schulz, S.; Bauer, U.; Schneider, J.; Bobardt, J.; Werder, A.V. i in. Effects of antiretroviral combination therapies F/TAF, E/C/F/TAF and R/F/TAF on insulin resistance in healthy volunteers: The TAF-IR Study. *Antiviral Therapy.* **2018**, *23(7)*, 629-32.
  48. Tadesse, W.T.; Adankie, B.T.; Shibeshi, W.; Amogne, W.; Aklillu, E.; Engidawork, E. Prevalence and predictors of glucose metabolism disorders among People Living with HIV on combination antiretroviral therapy. *PLoS One* **2022**, *17(1)*, Art. No: e0262604. doi:10.1371/journal.pone.0262604
  49. Parise, R.; Deruiter, J.; Ren, J.; Govindarajulu, M.; Ramesh, S.; Nadar, R.M. i in. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diab. Vasc. Dis. Res.* **2022**, *19(3)*, Art. No: 14791641221095091. doi:10.1177/14791641221095091
  50. Xia, J.; Yu, J.; Xu, H.; Zhou, Y.; Li, H.; Yin, S. i in. Comparative effects of vitamin and mineral

- supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* **2023**, *188*, Art. No: 106647. doi:10.1016/j.phrs.2023.106647
51. Kamanna, V.S.; Ganji, S.H.; Kashyap, M.L. Recent advances in niacin and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* **2013**, *24(3)*, 239-45. doi:10.1097/MOL.0b013e3283613a68
  52. Katsiki, N.; Athyros, V.G.; Karagiannis, A.; Mikhailidis, D.P. Nicotinic Acid and new-onset diabetes. *Horm. Metab. Res.* **2015**, *47(7)*, 544-5. doi:10.1055/s-0034-1387703
  53. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur. Heart. J.* **2013**, *34(17)*, 1279-91. doi:10.1093/eurheartj/ehs055
  54. Goldie, C.; Taylor, A.J.; Nguyen, P.; McCoy, C.; Zhao, X.Q.; Preiss, D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* **2016**, *102(3)*, 198-203. doi:10.1136/heartjnl-2015-308055
  55. Li, D.; Luo, N.; Ma, Q.; Li, S.Z.; Shi, Q.; Cao, Y. i in. Excessive nicotinic acid increases methyl consumption and hydrogen peroxide generation in rats. *Pharm. Biol.* **2013**, *51(1)*, 8-12. doi:10.3109/13880209.2012.697175
  56. Anděl, M.; Němcová, V.; Pavlíková, N.; Urbanová, J.; Cecháková, M.; Havlová, A. i in. [Factors causing damage and destruction of beta-cells of the islets of Langerhans in the pancreas]. *Vnitř. Lek.* **2014**, *60(9)*, 684-90.
  57. Sverkeli, L.J.; Hayat, F.; Migaud, M.E.; Ziegler, M. Enzymatic and Chemical Syntheses of Vacor Analogs of Nicotinamide Riboside, NMN and NAD. *Biomolecules* **2021**, *11(7)*, Art. No: 1044. doi:10.3390/biom11071044
  58. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2013**, *37(Supplement\_1)*, 81-90. doi:10.2337/dc14-S081
  59. Hafiz, S.; Kyriakopoulos, C. Pentamidine. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2023** [cytowane 12 listopada 2023]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557586/>
  60. Román-Álamo, L.; Allaw, M.; Avalos-Padilla, Y.; Manca M.L.; Manconi, M.; Fulgheri, F. i in. In Vitro Evaluation of Aerosol Therapy with Pentamidine-Loaded Liposomes Coated with Chondroitin Sulfate or Heparin for the Treatment of Leishmaniasis. *Pharmaceutics* **2023**, *15(4)*, Art. No: 1163. doi:10.3390/pharmaceutics15041163
  61. Gadelha, E.P.N.; Ramasawmy, R.; Oliveira, B da C.; Rocha, N.M.; Guerra, JA de O.; Silva, GAVR da. i in. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLOS Neglected Tropical Diseases* **2018**, *12(10)*, Art. No: e0006850. doi:10.1371/journal.pntd.0006850
  62. Srinivas, N.R.; Strategies for preclinical pharmacokinetic investigation in streptozotocin-induced diabetes mellitus (DMS) and alloxan-induced diabetes mellitus (DMA) rat models: case studies and perspectives. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* **2015**, *40(1)*, 1-12. doi:10.1007/s13318-014-0186-9
  63. Araujo, J.; Paradis, A.; Mendes, J.; Petrik, S.; de Rivera, C. Induction of Type I Diabetes Mellitus in Beagle Dogs Using Alloxan and Streptozotocin. *Curr. Protoc.* **2022**, *2(11)*, Art. No: e580. doi:10.1002/cpz1.580
  64. Pérez-Bermejo, M.; Mas-Pérez, I.; Murillo-Llorente, M.T. The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines.* **2021**, *9(6)*, 666. doi:10.3390/biomedicines9060666
  65. Farrugia, F.; Aquilina, A.; Vassallo, J.; Pace, N.P. Bisphenol A and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Epidemiologic, Functional, and Early Life Factors. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* **2021**, *18(2)*, 716. doi:10.3390/ijerph18020716
  66. Tudurí, E.; Marroqui, L.; Dos Santos, R.S.; Quesada, I.; Fuentes, E.; Alonso-Magdalena, P. Timing of Exposure and Bisphenol-A: Implications for Diabetes Development. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* **2018**, *9*, Art. No: 648. doi:10.3389/fendo.2018.00648
  67. Provisiero, D.P.; Pivonello, C.; Muscogiuri, G.; Negri, M.; de Angelis, C.; Simeoli, C.; i in. Influence of Bisphenol A on Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* **2016**, *13(10)*, Art. No: 989. doi:10.3390/ijerph13100989
  68. Martínez-Pinna, J.; Sempere-Navarro, R.; Medina-Gali, R.M.; Fuentes, E.; Quesada, I.; Sargis, R.M.; i in. Endocrine disruptors in plastics alter  $\beta$ -cell physiology and increase the risk of diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2023**, *324(6)*, E488-505. doi:10.1152/ajpendo.00068.2023
  69. Hwang, S.; Lim, J.E.; Choi, Y.; Jee, S.H. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocr. Disord.* **2018**, *18(1)*, Art. No: 81. doi:10.1186/s12902-018-0310-y
  70. Khalil, W.J.; Akeblersane, M.; Khan, A.S.; Moin, A.S.M.; Butler, A.E. Environmental Pollution and the Risk of Developing Metabolic Disorders: Obesity and Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24(10)*, Art. No: 8870. doi:10.3390/ijms24108870
  71. Ma, C.; Wei, D.; Wang, L.; Xu, Q.; Wang, J.; Shi, J. i in. Co-exposure of organophosphorus pesticides is associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Chemosphere.* **2023**, *332*, 138865. doi:10.1016/j.chemosphere.2023.138865
  72. Chung, Y.L.; Hou, Y.C.; Wang, I.K.; Lu, K.C.; Yen, T.H. Organophosphate pesticides and new-onset diabetes mellitus: From molecular mechanisms to a possible therapeutic perspective. *World. J. Diabetes.* **2021**, *12(11)*, 1818-31. doi:10.4239/wjd.v12.i11.1818
  73. Zhao, L.; Liu, Q.; Jia, Y.; Lin, H.; Yu, Y.; Chen, X. i in. The Associations between Organophosphate Pesticides (OPs) and Respiratory Disease, Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: A Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Toxics* **2023**, *11(9)*, Art. No: 741. doi:10.3390/toxics11090741

74. Liu, S.H.; Lin, J.L.; Shen, H.L.; Chang, C.C.; Huang, W.H.; Weng, C.H. i in. Acute large-dose exposure to organophosphates in patients with and without diabetes mellitus: analysis of mortality rate and new-onset diabetes mellitus. *Environ. Health*. **2014**, *13*, Art. No: 11. doi:10.1186/1476-069X-13-11
75. Evangelou, E.; Ntritsos, G.; Chondrogiorgi, M.; Kavvoura, F.K.; Hernández, A.F.; Ntzani, E.E. i in. Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environment International*. **2016**, *91*, 60-8. doi:10.1016/j.envint.2016.02.013
76. Xiao, X.; Clark, J.M.; Park, Y. Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food. Chem. Toxicol.* **2017**, *105*, 456-74. doi:10.1016/j.fct.2017.05.003
77. Yusuf Habibullah, K.O.; Ito, R.; Stari, L.; Kishida, K.; Ohtsubo, Y.; Masai, E. i in. Degradation of DDT by  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane dehydrochlorinase LinA. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2023**, *88(1)*, 123-30. doi:10.1093/bbb/zbad141
78. Yipei, Y.; Zhilin, L.; Yuhong, L.; Meng, W.; Huijun, W.; Chang, S. i in. Assessing the risk of diabetes in participants with DDT DDE exposure- A systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* **2022**, *210*, Art. No: 113018. doi:10.1016/j.envres.2022.113018
79. Elmore, S.E.; La Merrill, M.A. Oxidative Phosphorylation Impairment by DDT and DDE. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **2019**, *10*, Art. No: 122. doi:10.3389/fendo.2019.00122
80. Pavlikova, N.; Smetana, P.; Halada, P.; Kovar, J. Effect of prolonged exposure to sublethal concentrations of DDT and DDE on protein expression in human pancreatic beta cells. *Environ. Res.* **2015**, *142*, 257-63. doi:10.1016/j.envres.2015.06.046
81. Cetkovic-Cvrlje, M.; Olson, M.; Schindler, B.; Gong, H.K. Exposure to DDT metabolite p,p'-DDE increases autoimmune type 1 diabetes incidence in NOD mouse model. *J. Immunotoxicol.* **2016**, *13(1)*, 108-18. doi:10.3109/1547691X.2015.1017060
82. Javaid, A.; Akbar, I.; Javed, H.; Khan, U.; Iftikhar, H.; Zahra, D.; i in. Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr.* **2021**, *31(3)*, 65-80. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037971
83. Sha, W.; Hu, F.; Xi, Y.; Chu, Y.; Bu, S. Mechanism of Ferroptosis and Its Role in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes. Res.* **2021**, *2021*, Art. No: 9999612. doi:10.1155/2021/9999612
84. Bjørklund G, Dadar M, Pivina L, Doşa MD, Semenova Y, Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr. Med. Chem.* **2020**, *27(39)*, 6643-57. doi:10.2174/0929867326666190902122155
85. Cai, J.; Li, Y.; Liu, S.; Liu, Q.; Min, Xu.; Zhang, J.; i in. Associations between multiple heavy metals exposure and glycated hemoglobin in a Chinese population. *Chemosphere* **2022**, *287(Pt 2)*, Art. No: 132159. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.132159
86. Chang, W.; Li, P. Copper and Diabetes: Current Research and Prospect. *Mol. Nutr. Food. Res.* **2023**, *67(23)*, Art.No: e2300468. doi:10.1002/mnfr.202300468
87. Zhang, F.; Li, X.; Wei, Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules*. **2023**, *13(5)*, Art. No: 799. doi:10.3390/biom13050799
88. Steinbrenner, H.; Duntas, L.H.; Rayman, M.P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox. Biol.* **2022**, *50*, Art. No: 102236. doi:10.1016/j.redox.2022.102236
89. Hong, H.; Xu, Y.; Xu, J.; Zhang, J.; Xi, Y.; Pi, H. i in. Cadmium exposure impairs pancreatic  $\beta$ -cell function and exaggerates diabetes by disrupting lipid metabolism. *Environ. Int.* **2021**, *149*, Art. No: 106406. doi:10.1016/j.envint.2021.106406
90. Filippini, T.; Wise, L.A.; Vinceti, M. Cadmium exposure and risk of diabetes and prediabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ. Int.* **2022**, *158*, Art. No: 106920. doi:10.1016/j.envint.2021.106920
91. Hendryx, M.; Luo, J.; Choienta, C.; Byles, J.E. Exposure to heavy metals from point pollution sources and risk of incident type 2 diabetes among women: a prospective cohort analysis. *Int. J. Environ. Health Res.* **2021**, *31(4)*, 453-64. doi:10.1080/09603123.2019.1668545
92. Tuculina, M.J.; Perlea, P.; Gheorghită, M.; Cumpăță C.N.; Dascălu, I.T.; Turcu, A.; i in. Diabetes mellitus: Plasticizers and nanomaterials acting as endocrine-disrupting chemicals (Review). *Exp. Ther. Med.* **2022**, *23(4)*, Art. No: 288. doi:10.3892/etm.2022.11217
93. Eales, J.; Bethel, A.; Galloway, T.; Hopkinson, P.; Morrissey, K.; Short, R.E. i in. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ. Int.* **2022**, *158*, 106903. doi:10.1016/j.envint.2021.106903
94. Zhang, H.; Ben, Y.; Han, Y.; Zhang, Y.; Li, Y.; Chen, X. Phthalate exposure and risk of diabetes mellitus: Implications from a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* **2022**, *204*, Art. No: 112109. doi:10.1016/j.envres.2021.112109
95. Mariana, M.; Cairrao, E. The Relationship between Phthalates and Diabetes: A Review. *Metabolites*. **2023**, *13(6)*, Art. No: 746. doi:10.3390/metabo13060746
96. Renzelli, V.; Gallo, M.; Morviducci, L.; Marino, G.; Ragni, A.; Tuveri, E. i in. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Human Health: Effects on Metabolism, Diabetes and Cancer. *Cancers (Basel)*. **2023**, *15(17)*, 4237. doi:10.3390/cancers15174237
97. Barton, B.B.; Segger, F.; Fischer, K.; Obermeier, M.; Musil, R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* **2020**, *19(3)*, 295-314. doi: 10.1080/14740338.2020.1713091