

Leczenie chorego na cukrzycę typu 2 w praktyce lekarza rodzinnego

Treatment of patients with Diabetes type 2 in the primary care practice

dr n. med. Małgorzata Koziańska-Rościszewska

Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego I Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dziekan wydziału: prof. dr. hab. med. Andrzej Bednarek

NZOZ, Poradnia Lekarzy Rodzinnych Vitaplus w Łodzi

kierownik poradni: dr n. med. Małgorzata Koziańska-Rościszewska

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 20.01.2014

Słowa kluczowe: cukrzyca, lekarz rodzinny, POZ, opieka.

Streszczenie: Cukrzyca jest jedną z najpowszechniej występujących chorób na świecie. Obecnie liczbę chorych szacuje się na 366 mln, a przewiduje się, że przy obserwowanym lawinowym wzroście w 2030 r. liczba ta wyniesie 550 mln. W Polsce choruje na cukrzycę ok. 6-7% społeczeństwa. Wyniki badań NATPOL (2001-2011 r.) wskazują, że o ile nie uda się podjąć odpowiednich działań profilaktycznych, liczba chorych na cukrzycę Polaków wzrośnie w czasie najbliższych 10 lat o 25%. Diabetycy są częstymi pacjentami na różnych poziomach opieki medycznej. Ze względu na ograniczenia systemowe i stosunkowo małą liczbę diabetologów w Polsce (ok. 700), znaczącą rolę do odegrania w opiece nad pacjentami z cukrzycą mają lekarze rodzinni. Powinni w związku z tym posiadać odpowiednią wiedzę.

Key words: Diabetes, family physician, primary care.

Abstract: Diabetes is one of the most common diseases in the world. The global number of diabetics is being estimated on 366mln and it is considered that at the avalanche growth, the number will take out 550mln in 2030. In Poland about 6-7% of the society suffer from diabetes. The results of NATPOL research (2001-2011) show the great need of applying appropriate preventive actions. Otherwise the number of Poles with diabetes will rise during next 10 years about 25%. Diabetics are regular patients at different levels of medical care. On account of system restrictions and relatively low figure of diabetologists in Poland (700), family doctors have a major part to play in the care of patients with diabetes. Therefore they should be provided in the proper knowledge.

Wprowadzenie

Cukrzyca jest jedną z najpowszechniej występujących chorób na świecie. Obecnie liczbę chorych szacuje się na 366 mln, a przewiduje się, że przy obserwowanym lawinowym wzroście liczba ta w 2030 r. może sięgać 550 mln. W Polsce choruje na cukrzycę 2,5-3,1 mln osób, co stanowi 6-7% społeczeństwa [1]. Chorych przybywa w podobnym tempie jak w innych krajach Europy,

o porównywalnym stopniu rozwoju. Tak jak na świecie, znaczącą większość stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 (DM2). Z kolei na cukrzycę typu 1 (DM1) w Polsce choruje ok. 20 tys. dzieci i młodzieży. Jednocześnie należy zauważyć, że coraz częściej w Polsce, jak i na świecie, rozpoznaje się DM2 u dzieci. W naszym kraju obecnie rozpoznanie to dotyczy ok. 1% z nich. Należy podkreślić, że DM2 w tej grupie wiekowej ma charakter nie-

odwracalny (!) [1]. Prognozy dla Polski dotyczące statystyki cukrzycy są równie zatrważające jak w innych krajach. Wyniki badań NATPOL (2001-2011 r.) [2,3,4] wskazują, że o ile nie uda się wypracować i stosować powszechnie odpowiednich działań profilaktycznych (jak chociażby w zakresie zdrowego stylu życia), również i w naszym kraju staniemy wobec problemu narastającej epidemii. Liczba chorych wzrośnie bowiem w czasie najbliższych 10 lat o 25%. Zjawisko to wynika także z faktu wydłużenia się przeciętnego czasu życia i tym samym zwiększenia się liczby osób starszych, a także ze wzrostu liczby osób z nadwagą i otyłością. Należy zauważyć, że u osób > 60. r.ż. co piąta osoba choruje na cukrzycę, a > 80 r.ż. aż 40%, przy czym w większości są to kobiety [1].

Chorzy na cukrzycę są częstymi pacjentami zarówno w gabinetach lekarzy rodzinnych/podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), jak i specjalistycznych – diabetologicznych, kardiologicznych, neurologicznych, chirurgicznych, okulistycznych (zależnie od pojawiających się problemów i powikłań). Ze względu na ograniczenia systemowe i stosunkowo małą liczbę diabetologów w Polsce (ok. 700), znaczącą rolę do odegrania w opiece nad pacjentami z cukrzycą mają lekarze rodzinni. Rolę tę docenia środowisko diabetologów, czego wyrazem jest różnego typu współpraca z lekarzami rodzinnymi, w tym także związana z tworzeniem odpowiednich zaleceń i wytycznych postępowania [5].

Ważne jest, aby lekarze opiekujący się chorymi na cukrzycę oraz osobami z czynnikami ryzyka tej groźnej choroby, wdrażali (pomimo różnych ograniczeń wynikających z polityki zdrowotnej) najnowsze rekomendacje, ze szczególnym uwzględnieniem działań profilaktycznych.

Zalecenia

W świetle wyników światowych badań z ostatnich lat (ACCORD, VADT, ADVANCE) [6,11] szczególnie istotna jest właściwa, intensywna terapia osób ze świeżo wykrytą cukrzycą. Stwierdzono bowiem, że najlepsze efekty wynikające z modyfikacji stylu życia i leczenia farmakologicznego można osiągnąć w tej właśnie grupie chorych, gdy nie doszło jeszcze do rozwoju powikłań. Uważa się, że **pierwsze lata leczenia cukrzycy mają decydujące znaczenie dla losów chorego** [6-11]. Jednocześnie w tych samych badaniach wykazano, odchodząc od dotychczasowych poglądów, że podejmowanie intensywnego leczenia chorych na cukrzycę powikłaną angiopatią (po przebytym udarze, zawale serca lub amputacji) nie tylko nie daje korzyści choremu, a wręcz wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia (!) [6-11].

Na uwagę zasługują badania amerykańskie z 2012 r. wskazujące także na największą korzyść ekonomiczną wynikającą z badań przesiewowych osób z grup wysokiego ryzyka cukrzycy: z BMI > 35 kg/m², RR skurczowym ≥ 130 mmHg, w wieku > 55 lat, wykonywanych co 3 lata. W świetle tych badań oszczędności mogą sięgać nawet 46% [12].

W 2012 r. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) i Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (EASD) opublikowały wspólne stanowisko dotyczące zalecanego postępowania w DM2 [13,14].

W 2012 r. i 2013 r. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) również wydało kolejne, zaktualizowane zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Zawierają one pewne istotne modyfikacje w stosunku do wytycznych z 2011 r. [15,16]:

- uwzględniono fakt częstego występowania cukrzycy u chorych z mukowiscydozą
- podkreślono rolę metforminy w prewencji farmakologicznej cukrzycy typu 2 u osób, u których stwierdzono stan przedcukrzycowy
- zmodyfikowano zasady samokontroli glikemii
- podano docelowe wartości glikemii dla chorych na cukrzycę typu 1
- zmodyfikowano treść zaleceń dotyczących terapii behawioralnej, leczenia nadciśnienia tętniczego choroby wieńcowej oraz nefropatii
- uwzględniono coraz większe wskazania do stosowania inhibitorów DPP-4
- podano zasady stosowania metforminy u osób z niewydolnością nerek
- uzupełniono zalecenia dotyczące leczenia zespołu stopy cukrzycowej
- uściślono algorytm diagnostyczny cukrzycy ciąży
- przedstawiono specyfikację przetargową osobistych pomp insulinowych
- uściślenie zasad monoterapii (etap 1) cukrzycy typu 2
- zaktualizowanie zasad leczenia hipertensyjnego
- sporządzenie algorytmu postępowania w zaburzeniach gospodarki lipidowej
- zmodyfikowanie zasad postępowania w ostrych hiperglikemicznych powikłaniach cukrzycy
- zaktualizowanie zasad diagnostyki i nazewnictwo zaburzeń powstających w przebiegu nefropatii cukrzycowej
- uwzględnienie nowych możliwości leczenia cukrzycowego obrzęku płamki
- zaktualizowanie zasad leczenia neuropatii cukrzycowej i zespołu stopy cukrzycowej
- ustalenie nowych schematów postępowania diagnostycznego w wieku rozwojowym
- opracowanie graficzne i uproszczenie algorytmu diagnostyczny cukrzycy ciąży oraz insulinoterapii kobiet z cukrzycą w ciąży
- uściślenie zaleceń dotyczące przygotowania chorego do zabiegu operacyjnego [16].

Na uwagę zasługuje fakt, że obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) do diagnostyki cukrzycy. Jednocześnie od 2013 r. podano nowe jednostki, wg układu SI, dla określenia wartości HbA1c, tj. mmol/mol [16].

Z innych istotnych modyfikacji w Zaleceniach PTD 2013 r. [16] znalazły się także:

- uściślenie zasad diagnostyki nietolerancji glukozy i cukrzycy oraz zasad samokontroli
- podkreślenie znaczenia indywidualnego wyznaczania strategii leczenia i celów terapeutycznych
- poszerzenie zakresu edukacji chorego o zagadnienia dotyczące użycia osobistej pompy insulinowej

Wiele z obecnych zaleceń dotyczy opieki specjalistycznej, ale istnieje szereg regulacji ważnych dla lekarza rodzinnego. Jak wspomniano wyżej, niezwykle istotne dla przebiegu choroby jest wykrycie jej na jak najwcześniejszym etapie, przed wystąpieniem powikłań. Pamiętać należy zatem o objawach, które mogą wskazywać na cukrzycę: zmniejszeniu masy ciała, wzmożonym pragnieniu, wielomoczem, osłabieniem i wzmożonej senności, pojawieniu się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych [15]. Objawy te mogą być słabo wyrażone w starszym wieku; może być słabo wyrażone np. osłabienie ogólne [17]. Niezbędne jest prowadzenie w grupach ryzyka badań przesiewowych w kierunku cukrzycy,

zwłaszcza że u ponad 50% chorych nie występują objawy hiperglikemii. PTD zaleca tego typu badanie przeprowadzać raz w ciągu 3 lat u każdej osoby po 45. r.ż., ale w grupach ryzyka, niezależnie od wieku, badanie to należy wykonywać corocznie [15].

Obecnie **grupy ryzyka** stanowią osoby:

- z nadwagą lub otyłością (definiowaną jako BMI ≥ 25 kg/m² i/lub gdy obwód w talii >80 cm u kobiet, a >94 cm u mężczyzn)
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo)
- o niskiej aktywności fizycznej
- z grupy środowiskowej lub etnicznej części narażonej na cukrzycę
- osoby, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy
- kobiety po przebytej cukrzycy ciążyowej
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mmHg)
- z hiperlipidemią (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) i/lub triglicerydów >150 mg/dl ($>1,7$ mmol/l))
- kobiety z zespołem policystycznych jajników
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Należy zauważyć, że nowością w stosunku do zaleceń z 2011 r. jest uznanie za grupę ryzyka osób z otyłością brzuszną (a nie jak dotychczas z rozpoznanym zespołem metabolicznym), a także zaostrzenie kryteriów dotyczących dyslipidemii.

Diagnostyka laboratoryjna [15]

Rozpoznanie cukrzycy (tabela 1) opiera się na:

- stwierdzeniu w osoczu krwi żyłnej (glikemia przygodna), przy istniejących objawach hiperglikemii, stężenia glukozy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) lub 2-krotne stwierdzenie glikemii ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)
- oraz gdy glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – **OGTT**) wg WHO wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

Gdy wynik oznaczenia glikemii jest < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l), to należy 2-krotnie, w kolejnych dniach, wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej. Jeśli jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) oraz przy glikemii < 100 mg/dl (5,6 mmol/l), gdy istnieje uzasadnione podejrzenie **stanu**

Rozpoznawanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej [15, 16]

Tabela 1

Glikemia przygodna oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego posiłku	Glikemia na czczo – pobrana 8-14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie testu OGTT wg WHO
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) cukrzyca (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	70–99 mg/dl (3,3–5,5 mmol/l) prawidłowa glikemia na czczo (NGT)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)
	100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)
	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) cukrzyca	200 mg/dl (11,1 mmol/l) cukrzyca

przedcukrzycowego (nieprawidłowej glikemii na czczo – *impaired fasting glucose* – **IFG** lub nieprawidłowej tolerancji glukozy – *impaired glucose tolerance* – **IGT**) albo cukrzycy, trzeba wykonać **OGTT**. Należy pamiętać, że wykonanie OGTT nie wymaga wcześniejszego ograniczenia spożycia węglowodanów, ale pacjent powinien zgłosić się na badanie na czczo, wypoczęty, po przespanej nocy. W celu przeprowadzenia testu pacjentowi podaje się do wypicia roztwór 75 g glukozy w 250-300 ml wody. Płyn powinien być wypity powoli, w czasie 3-5 minut.

Należy podkreślić, że obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) do diagnostyki cukrzycy. Decyzja ta wynika z braku wystarczającej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustalonej wartości diagnostycznej HbA1c w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.

Działania profilaktyczne – prewencja i opóźnianie rozwoju cukrzycy [15,16,18]

PTD zaleca jako test przesiewowy oznaczenie glikemii na czczo lub OGTT z użyciem 75 g glukozy. Ważnym elementem profilaktyki jest edukacja adresowana głów-

nie do osób obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy. Przede wszystkim powinna dotyczyć zasad zdrowego stylu życia – korzystnego wpływu prawidłowej masy ciała i aktywności fizycznej. Pacjentom, u których stwierdzono stan przedcukrzycowy PTD zaleca redukcję masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Osobom z dużym ryzykiem rozwoju DM2, zwłaszcza przy współistniejącym stanie przedcukrzycowym, należy ewentualnie proponować prewencję farmakologiczną – metforminę. Zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym Ministra Zdrowia z kwietnia 2013 r., refundacja metforminy od 1 maja 2013 r. została rozszerzona z podstawowego doustnego leku przeciwcukrzycowego, na osoby z „nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym) oraz zespołami insulinoporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy”.

Profilaktyka powinna również obejmować ograniczanie innych ważnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego – palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej. Bardzo ważne jest unikanie stosowania leków mających działanie prodiabetogenne.

Zasady samokontroli glikemii wg PTD [16]

Tabela 2

Rodzaj terapii	Tylko dieta	Doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP	Stałe dawki insuliny (DM2)	Intensywna insulinoterapia (niezależnie od typu DM)
Częstość oznaczeń glikemii	1 x w miesiącu skrócony profil glikemii (na czczo i po gł. posiłkach) i 1 x w tyg. o różnych porach dnia	1 x w tyg. skrócony profil glikemii (na czczo i po gł. posiłkach), codz. 1 x (o różnych porach dnia)	Codz. 1–2 x, dodatkowo 1 x w tyg. skrócony profil glikemii (na czczo i po gł. posiłkach) oraz 1 x w miesiącu pełny profil glikemii	Wielokrotne pomiary zależnie od ustalonych zasad leczenia i potrzeb pacjenta

Zasady samokontroli

Niezwykle istotnym elementem w procesie dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych jest prowadzenie przez chorego samokontroli glikemii. W tym celu powinien on zostać przeszkolony w zakresie użycia glukometru, interpretacji wyników i postępowania zależnie od rezultatu. Powinien także okresowo (wg zaleceń PTD co pół roku) być poddany ocenie pod kątem umiejętności prawidłowego wykonywania pomiarów. Kontrole te należy przeprowadzać w placówce, w której pacjent się leczy. Samodzielne oznaczanie glikemii powinno odbywać się wg zasad zestawionych w tabeli 2.

Leczenie cukrzycy – wyznaczenie celów terapeutycznych

Wyniki cytowanych wcześniej badań, a szczególnie ACCORD [6], wskazały, że docelowe wartości HbA1c należy indywidualizować zależnie od wieku i stanu pacjentów. Stwierdzono, iż największe korzyści ze ścisłej kontroli glikemii (<6,5%) mogą odnieść osoby stosunkowo młode, u których wywiad chorobowy jest krótki i nie rozwinęły się jeszcze powikłania naczyniowe. Natomiast u osób starszych, z powikłaniami, ścisła kontrola metaboliczna cukrzycy nie tylko nie przynosi korzyści w zakresie zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a wręcz może zwiększyć ryzyko zgonu. W związku z tym PTD określiło 4 docelowe wartości HbA1c [16]: ≤ 6,5% dla osób z krótkotrwałą cukrzycą typu 2, ≤ 7,0% jako cel ogólny, ≤ 8,0% dla chorych w wieku >70 lat, z cukrzycą trwającą >20 lat i z przebyłym zawałem serca, udarem mózgu lub amputacją, ≤ 6,1% dla kobiet ciężarnych.

Elementy postępowania w leczeniu cukrzycy w praktyce lekarza rodzinnego

Na całościowe leczenie cukrzycy składa się dążenie do osiągnięcia wartości docelowych

w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, profilu lipidowego i masy ciała. Celem terapii jest zmniejszenie ryzyka zawału serca i innych powikłań naczyniowych. Staje się to możliwe, jeżeli kontrolowane są poszczególne czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Należy promować zdrowy styl życia, w tym podkreślać rolę regularnego wysiłku fizycznego, właściwej diety i zwalczania palenia tytoniu (tabela 3). Obniżanie hiperglikemii powinno odbywać się etapami (zależnie od postępu choroby), poprzez zastosowanie leków wpływających na mechanizmy patogenetyczne – insulinooporność i upośledzone wydzielanie insuliny (tabela 3, tabela 4).

Wg PTD przed lekarzami rodzinnymi/POZ stoi szereg zadań związanych z opieką nad chorymi na cukrzycę. Należą do nich w szczególności [15, 16]:

1. Promocja zdrowego stylu życia – profilaktyka rozwoju zaburzeń tolerancji węglowodanów.
2. Identyfikacja czynników ryzyka cukrzycy.
3. Diagnostyka cukrzycy i stanów przedcukrzycowych.
4. Ocena zagrożenia pojawienia się późnych powikłań.
5. Diagnostyka wczesnych stadiów późnych powikłań.
6. Prowadzenie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych behawioralnie (dieta, aktywność fizyczna) oraz za pomocą leków doustnych.
7. Rozpoczęcie i prowadzenie insulinoterapii w modelu terapii skojarzonej z lekami doustnymi u chorych na cukrzycę typu 2.
8. Kierowanie leczonych chorych (co najmniej raz w roku) na konsultacje specjalistyczne w celu oceny wyrównania metabolicznego, stopnia zaawansowania późnych powikłań i ewentualnej ich terapii, edukacji oraz ustalenia celów terapeutycznych i określenia sposobu ich realizacji.

Zasady leczenia cukrzycy wg PTD 2013 [16]

Tabela 3

Postępowanie	
Obniżanie hiperglikemii – etapy	<p>1 etap – monoterapia *</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina • u osób bez nadwagi – poch. sulfonylmocznika (Sfm) <p>2 etap – leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 leki – metformina + Sfm lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1) • 3 leki – metformina + Sfm + akarboza lub lek inkretynowy <p>3 etap – insulinoterapia prosta: insulina NPH lub analog długodziałający (+ ewentualnie metformina)</p> <p>4 etap – insulinoterapia złożona (+ ewentualnie metformina)</p>
Leczenie zaburzeń lipidowych	<p>Kryteria wyrównania:</p> <p>cholesterol całk. <175 mg/dl (<4,5 mmol/l)</p> <p>LDL <100 mg/dl (<2,6 mmol/l)</p> <p>HDL >40 mg/dl (>1,0 mmol/l) u mężczyzn; >50 mg/dl (>1,3 mmol/l) u kobiet</p> <p>triglicerydy <150 mg/dl (<1,7 mmol/l)</p>
Leczenie nadciśnienia tętniczego	<p>Leki dobierane indywidualnie, zależnie od stanu klinicznego</p> <p>Cele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR < 140/90 mmHg, ale • RR < 130/80 mmHg – u osób bez powikłań narządowych i ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem
Terapia behawioralna (zdrowy styl życia)	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja masy ciała • wysiłek fizyczny 3-5 x w tyg. (ok. 150 minut/tydzień) • zwalczanie palenia tytoniu – rozmowa podczas każdej wizyty; wpis do dokumentacji przy odmowie rzucenia palenia przez chorego (!)

* Przy nietolerancji metforminy można stosować Sfm lub niektóre inhibitory DPP-4* (zgodnie z rejestracją) – do decyzji diabetologa. Inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób otyłych, z dużym ryzykiem występowania niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek.

Leki inkretynowe [1,19]

Bardzo obiecującą grupą leków są wprowadzone w ostatnich latach do terapii cukrzycy leki inkretynowe. Inkretyny to hormony jelitowe (głównie glukagonopodobny peptyd 1 – GLP-1). Ich wydzielanie przez komórki jelita cienkiego jest stymulowane spożyciem posiłku. U chorych na cukrzycę jest ono znacznie zmniejszone.

Inkretyny są rozkładane przez enzym dipeptydylopeptydaza-4 (DPP-4). Kompensują upośledzone mechanizmy wydzielania insuliny, wpływające na poziom inkretyn:

- agoniści receptora GLP-1 naśladują działanie GLP-1 poprzez wiązanie się z jego receptorem w komórkach beta trzustki i stymulowanie w ten sposób wydzielania insuliny

Leki stosowane w cukrzycy typu 2 [15,16] *

Tabela 4

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor α -glukozydazy	Agoniści rec. GLP-1	Inhibitory GPP-4
Mechanizm działania	↓ produkcję wątrobową glukozy poprawia insulino-wrażliwość	↑ wydzielanie insuliny	hamuje rozkład wielocukrów w jelicie	↑ wydzielanie insuliny zależnie od hiperglikemii hamuje łaknienie	↑ stężenie insuliny wydzielanej zależnie od nasilenia hiperglikemii
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↔	↑↑	↑
Cholesterol LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔
HDL	↑	↔	↔	↓	↓
TG	↓	↔	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔
Działania niepożądane	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	hipoglikemia ↑ masy ciała	zaburzenia jelitowe (gazy, biegunki)	zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	nie stwierdza się istotnych
Przeciwwskazania	niewydolność narządów (wątroby, serca, mózgu, nerek, oddechowa), alkoholizm	śpiączki cukrzycowe, niewydolność narządów, ciąża	choroby przewodu pokarmowego, ciąża	neuropatia żołądkowo-jelitowa, brak rezerw kom. β	niewydolność nerek, niewydolność wątroby

* Uwaga: w tabeli nie umieszczono **pochodnych tiazolidynodionu** – agonistów receptora PPAR- γ (Pioglitazon) ani pochodnych meglitinidu – glinidów (Repaglinid, Nateglinid). W Polsce nie ma rejestracji dla tej grupy leków. W USA i niektórych krajach Europy stosowane są w miejsce pochodnych sulfonilomocznika. Pochodne tiazolidynodionu zwiększają wrażliwość na insulinę, a glinidy zwiększają jej wydzielanie. Mogą zwiększać masę ciała; pochodne tiazolidynodionu – także powodować obrzęki. W ostatnich latach pojawiają się badania wskazujące na negatywny wpływ tych leków na układ sercowo-naczyniowy, a także ich działanie rakotwórcze (Pioglitazon) [14].

- inhibitory enzymu DPP-4 (gliptyny) – opóźniają działanie DPP-4 i na tej drodze spowalniają proces rozpadu GLP-1.

Coraz więcej jest dowodów na to, że zmniejszają one ryzyko sercowo-naczyniowe [19]. Charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania od dotychczas wykorzystywanych w terapii cukrzycy leków. Wpływają na os

jelitowo-trzustkową, obniżając glikemię, tylko gdy jest ona podwyższona. Dlatego **nie powodują hipoglikemii**. Dodatkową korzyść stanowi zmniejszenie przez niektóre z leków inkretynowych (agoniści receptora GLP-1) łaknienia, a tym samym zmniejszenie masy ciała.

Według wytycznych PTD [15, 16] inkretyny stosować należy następująco:

- niektóre inhibitory DPP-4 – zgodnie z rejestracją – w monoterapii zamiast Sfm, przy nietolerancji metforminy
- w terapii skojarzonej – do metforminy, poza innymi lekami, można dołączyć inhibitory DPP-4 (doustnie) i GLP-1 (w iniekcji).

Korzyść mogliby odnieść przede wszystkim chorzy, którzy:

- przyjmując 2 leki przeciwcukrzycowe, nie osiągają wyrównania cukrzycy
- mający skłonność do hipoglikemii leczenia Sfm
- chorzy z nietolerancją Sfm lub metforminy.

Dotychczas chorzy nieskutecznie leczeni trzema lekami konwencjonalnymi byli przestawiani na insulinę. Obecnie proponuje się inhibitory DPP-4. Podanie inhibitora DPP-4 odsuwa terapię insuliną o 2-3 lata. Lek inkretynowy dodaje się do dotychczas stosowanych.

Leki przyszłości

Obecnie trwają badania nowych grup leków – zmniejszających glikemię poprzez indukcję cukromoczu, antagonistów receptora glukagonu oraz agonistów receptora wolnych kwasów tłuszczowych. Pod koniec 2012 r. w Unii Europejskiej dopuszczono nowy lek przeciwcukrzycowy, z grupy inhibitorów sodium-glucose-co-transporter 2 (SGLT-2) – dapagliflozynę, pod nazwą Forxiga. Mechanizm działania polega na wywoływaniu cukromoczu, a na tej drodze także na redukcji masy ciała i obniżeniu ciśnienia tętniczego. W warunkach fizjologicznych białko SGLT-2 absorbuje z moczu glukozę i powoduje jej transport zrotny do krwi [20].

Insulinoterapia

Insulinoterapia jest zwykle późnym etapem leczenia cukrzycy typu 2, w związku z postępującą utratą funkcji komórek β trzustki. Jest metodą intensyfikacji leczenia, przy niewystarczającej skuteczności dotychczasowej terapii

(behawioralnej i lekami doustnymi), czego wyrazem jest wartość HbA1c $>7\%$. Drugie wskazanie stanowi niedawno rozpoznana cukrzyca, gdy glikemia sięga ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l), przy współistniejących objawach klinicznych hiperglikemii [14,15].

Podstawową zasadą jest dążenie do osiągnięcia możliwie najbardziej prawidłowego profilu glikemii, bez nieakceptowanego przyrostu masy ciała lub występowania hipoglikemii [21].

Strategia insulinoterapii [13,14,16]

Insulinoterapię należy zacząć od podawania insuliny podstawowej; dawka początkowa powinna wynosić 0,2 j./kg masy ciała lub 10 j. Dawki trzeba weryfikować co 4-5 dni, zwiększając je stopniowo o 4-8 j. – do uzyskania pełnego wyrównania.

Przy zapotrzebowaniu na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie jej w 2 dawkach – insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek.

Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa-NPH, analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:

- w wypadku hiperglikemii porannej – wieczorem,
- w wypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano.

W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/ /analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii).

Gdy zapotrzebowanie dobowe przekracza 100 j. (co świadczy o insulinooporności), chorego należy skierować do szpitala w celu podjęcia próby zmniejszenia insulinooporności poprzez zastosowanie wlewu insuliny [16].

Dodać należy, że zalecenia PTD odbiegają nieco od zaleceń ADA/EASD, jeśli chodzi o intensyfikację insulinoterapii. Jeżeli jedna dawka insuliny długodziałającej nie zapewnia dobrej kontroli glikemii, wg ADA/EASD należy dodać jedną dawkę szybko działającego analogu do tego posiłku, po którym obserwuje się największy wzrost glikemii. Natomiast kolejnym etapem jest podawanie przed posiłkami kolejnych dawek insuliny szybko działającej [13,14].

Wskazania do czasowej insulinoterapii [13,14,16]

U osób leczonych lekami doustnymi mogą zdarzyć się sytuacje kliniczne wymagające okresowej insulinoterapii. Należą do nich:


- dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (np. wskutek infekcji, urazu, kortykoterapii) – zwykle leczona w warunkach szpitalnych
- okres okołoperacyjny – różnego typu zabiegi chirurgiczne; w tym zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA)
- zachorowania ostre – ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej.

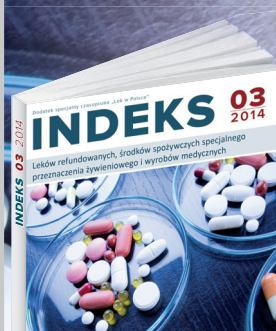
Piśmienictwo:

- Raport Cukrzyca. Rynek Zdrowia, luty 2013, 10-21.
- Markłowska-Dzierżak M: Raport. Serca Polaków starzeją się zbyt szybko <http://www.gazetalekarska.pl/xml/nli/gazeta/numery/n2011/n201112/n20111221; akces 9.03.2013>.
- NATPOL 2011 – prognoza sytuacji zdrowotnej Polaków na 2020r: http://www.nursing.com.pl/Aktualnosci_NATPOL_2011_prognoza_sytuacji_zdrowotnej_Polakow_na_2020r_941.html; akces 9.03.2013.
- www.natpol.org; akces 9.03.2013.
- Zasady postępowania w cukrzycy. Aktis, Łódź, 2011.
- ACCORD – Gerstein HC, Miller ME, Byington RP i wsp.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N.Engl.J.Med. 2008; 358: 2545-2559.
- VADT – Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ i wsp.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 2288-2298, erratum 52: 2470.
- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 2008; 358: 2560-2572.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 2008; 358: 2545-2559.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ i wsp.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia, 2009; 52: 2288-2298.
- Czupryniak L., Szymańska-Garbacz E., Pawłowski M. i wsp.: Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a bolder reappraisal. Diabetologia, 2011; 54: 701-702.
- Chatterjee R et al.: Screening for diabetes and prediabetes should be cost-saving in patients at high risk. ADA 2013.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2012; 35: 1364-1379.
- Leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 – podejście zindywidualizowane. Stanowisko American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes 2012. Medycyna Praktyczna 2012/07.
- PTD: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Diabetologia kliniczna 2012, t.1, supl. A, A14-A15.
- PTD: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Diabetologia kliniczna 2013, t.1, supl. A.
- Cukrzyca- Koziarska-Rościszewska M: Profilaktyka cukrzycy. Niefarmakologiczne metody leczenia cukrzycy (dieta, wysiłek fizyczny, styl życia); w: Strojek K (red.nauk.), Fabian W, Koziarska-Rościszewska M, Szymczyk I: Cukrzyca. Poradnik dla lekarzy rodzinnych. PZWL 2009, 103-111.
- Koziarska-Rościszewska M: Cukrzyca u osób w starszym wieku; w: Kostka T, Koziarska-Rościszewska M: Choroby wieku podeszłego. PZWL Warszawa 2009, 109-123.
- Mannucci E, Dicembrini I i wsp.: Incretin-based therapies and cardiovascular risk. Curr. Med. Res. Opin., 2012; 28: 715-721.
- European Medicines Agency: Forxiga. www.ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports; akces 07.03.2013.
- Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA i wsp.: Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. Diab.Care 2008; 31: 1305-1310.

dr n.med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska
malgorzata.koziarska-rosciszewska@umed.lodz.pl

Aktualna lista refundacyjna

ZGODNA Z PUBLIKACJĄ:  Ministerstwa Zdrowia



Bezpłatna wersja elektroniczna do pobrania na www.lekwpolsce.pl

Wersja papierowa dla prenumeratorów „Leku w Polsce” cena 15 zł (wraz z kosztami wysyłki)

Zamów już teraz: www.medyk.com.pl / infolinia 801 55 45 42