

Mariusz Dąbrowski

Zakład Patofizjologii Człowieka, Uniwersytet Rzeszowski

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024, czyli ochrona sercowo-naczyniowo-nerkowa z metaboliką w tle

Wstęp

Tegoroczne Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) były oczekiwane z dużym zainteresowaniem przez rodzimych diabetologów, ale także lekarzy innych specjalności (kardiologów, nefrologów, endokrynologów) i lekarzy rodzinnych, ponieważ w minionym roku wydarzyło się kilka rzeczy, które – jak oczekiwano i przypuszczano – znajdą odzwierciedlenie w nowych wytycznych. Oczywiście największym zainteresowaniem zawsze cieszą się zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego (naszym pacjentom, niestety, zdecydowanie łatwiej jest wprowadzić nowy lek niż zaimplementować zmiany behawioralne dotyczące nawyków dietetycznych i aktywności fizycznej). I tutaj też mamy pewne zmiany, a niektóre znane już wcześniej wytyczne zyskały nowy *entourage*. Ale do rzeczy...

Co nowego i ciekawego dla lekarza POZ w wytycznych PTD 2024

Na wstępie chciałbym zauważyć i podkreślić, że dostęp do porady specjalisty diabetologa jest w naszych warunkach ograniczony. Możliwość skorzystania z niej ma co najwyżej jedna na 3–4 osoby z cukrzycą typu 2, dlatego ogromna większość cho-

rych pozostaje pod wyłączną opieką lekarzy POZ. Najważniejsze zmiany z punktu widzenia lekarza praktyka przedstawiam poniżej w formie odrębnych punktów dla lepszej ich czytelności:

- Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy nie uległy zmianie, również wytyczne dotyczące prewencji cukrzycy pozostały niezmienione – odniosę się do nich w dalszej części artykułu.
- W rozdziale 3 ujednolicono nazewnictwo systemów ciągłego monitorowania glikemii (CGM), rezygnując z podziału na działające w czasie rzeczywistym i metodą skanowania, gdyż tak naprawdę najpowszechniejszy system CGM działa *de facto* w czasie rzeczywistym.
- W rozdziale 4, poświęconym celom terapeutycznym w cukrzycy, uwzględniono nowe zalecenia dotyczące docelowego stężenia lipidów u osób z cukrzycą, skorygowano także docelową wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u osób, których przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat.
- W rozdziale 5 wśród zaleceń dotyczących monitorowania osób dorosłych z cukrzycą dodano wers o konieczności badania przynajmniej raz do roku stóp w kierunku neuropatii cukrzycowej.

- W rozdziale 11 zmodyfikowano wytyczne dotyczące farmakoterapii cukrzycy typu 2 – będzie to przedmiotem rozważań w dalszej części tego artykułu.
- Rozdział 12 został zmodyfikowany w ten sposób, że przeniesiono zagadnienia odnoszące się do insulinoterapii w cukrzycy typu 1 do rozdziału 10 i zmieniono jego tytuł na „Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 i innych specyficznych typach cukrzycy”. W nowym rozdziale podkreślono, że przed rozpoczęciem insulinoterapii w cukrzycy typu 2 należy najpierw wykorzystać możliwości innych leków, w tym agonistów receptora GLP-1 oraz podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, które po uwzględnieniu możliwości finansowych pacjenta powinny być pierwszą terapią iniekcyjną w cukrzycy typu 2.
- W rozdziale 13, poświęconym leczeniu nadciśnienia tętniczego, zmodyfikowano wartości docelowe ciśnienia tętniczego zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension – ESH*) z 2023 r. i dodano rycinę ilustrującą schemat postępowania.
- Rozdział 14, poświęcony leczeniu dyslipidemii, uległ istotnym modyfikacjom – zmieniono tabelę, w której podano kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i zalecane docelowe stężenia lipidów według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) 2023, usunięto z najważniejszych rekomendacji kategorię ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, skorygowano zalecenia dotyczące farmakoterapii dyslipidemii.
- W rozdziale 17 dodano podrozdział poświęcony zasadom rozpoznawania i leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącą cukrzycą oraz zmieniono tytuł całego rozdziału na „Zasady rozpoznawania i leczenia chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym oraz przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącą cukrzycą”. Ta zmiana jest o tyle istotna, że gros naszych pacjentów nie zginie z powodu hiperglikemii, ale z powodu chorób sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną hospitalizacji, chorobowości i umieralności chorych na cukrzycę.
- W rozdziale 19 dodano rycinę ilustrującą holistyczne podejście do ryzyka sercowo-nerko-

wego, zgodne z aktualnymi wytycznymi *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO). Uaktualniono też tabelę prezentującą zalecenia dotyczące dawkowania doustnych leków przeciwcukrzycowych i agonistów receptora GLP-1 w zależności od zaawansowania choroby nerek w cukrzycy typu 2.

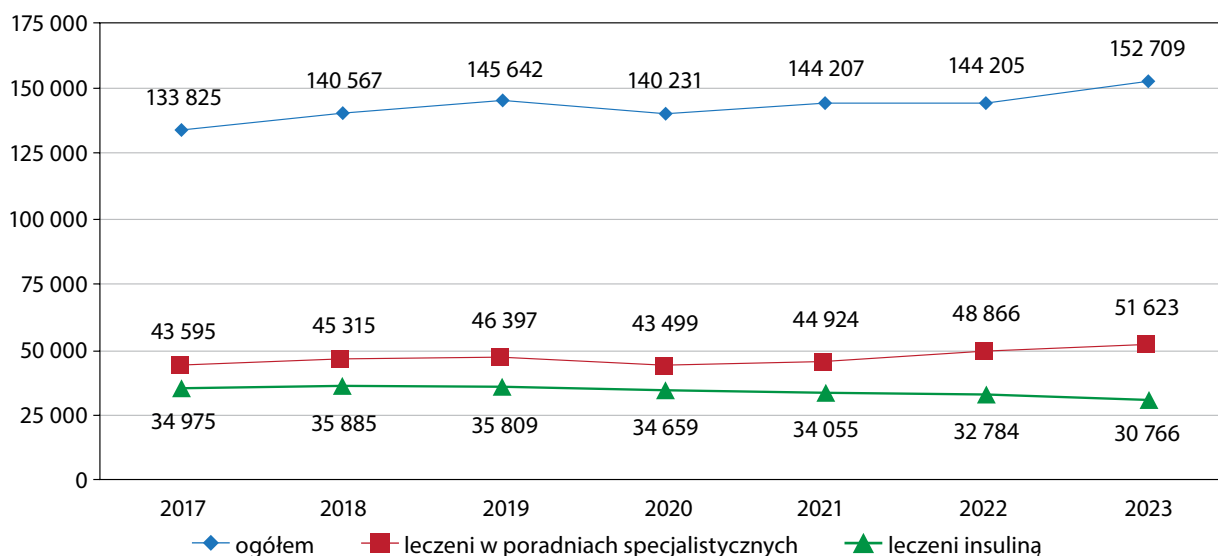
- W rozdziałach 21 i 22 uwypuklono potrzebę badania stężenia witaminy B₁₂ u osób leczonych metforminą, podkreślono też konieczność systematycznego corocznego badania w kierunku zaburzeń czucia, wskazując, że powinno być ono wykonywane z zastosowaniem monofilamentu 10 g oraz stroika 128 Hz [1].

Oczywiście lista zmian w zaleceniach klinicznych PTD nie kończy się na wypunktowanych przeze mnie zagadnieniach. Nie wymieniłem modyfikacji związanych z leczeniem cukrzycy typu 1, ciąży u kobiet z cukrzycą, jak też cukrzycy ciążowej, gdyż ta terapia jest „zarezerwowana” dla poradni specjalistycznych. Niemniej wiele zmian, szczególnie w zakresie farmakoterapii, odnosi się też do leczenia najpowszechniejszej formy cukrzycy – cukrzycy typu 2, w związku z czym postaram się je przedstawić nieco szerzej, aby czytający te słowa mogli wdrożyć te rekomendacje do własnej codziennej praktyki klinicznej.

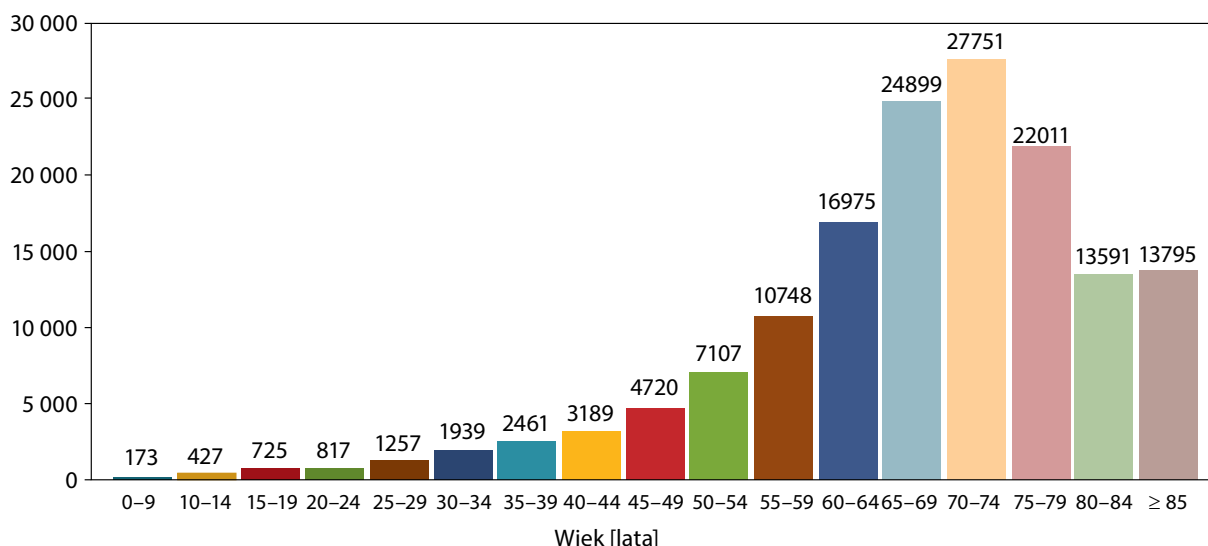
Rola lekarza POZ w diagnostyce i terapii pacjenta z cukrzycą

Zanim przejdę do meritum, na wstępie chciałbym się odnieść do epidemiologii cukrzycy na przykładzie Podkarpacia. Według danych z Podkarpackiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ liczba wszystkich osób stosujących leki przeciwcukrzycowe wyniosła ponad 152 tys. (ok. 7,1% całej populacji województwa), z czego z porady diabetologa skorzystało nieco powyżej 51 tys. pacjentów. Jak z tego wynika, pod wyłączną opieką lekarzy POZ pozostawało ponad 100 tys. osób z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym (ryc. 1). Co więcej, chorzy w wieku > 65 lat stanowili ponad 3/4 tej populacji (ryc. 2). Te dane jednoznacznie wskazują, jak istotną rolę w opiece nad chorymi na cukrzycę odgrywają lekarze medycyny rodzinnej.

Według tegorocznych (jak też ubiegłorocznych) zaleceń PTD do zadań lekarzy POZ należy szeroko rozumiana promocja zdrowia, ocena czynników ryzyka u pacjentów pozostających pod opieką lekarza POZ, profilaktyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz edukacja w zakresie stanów przedcukrzycowych i cukrzycy typu 2.



Rycina 1. Liczba osób stosujących leki przeciwcukrzycowe leczonych w poradniach specjalistycznych i stosujących insulinę na Podkarpaciu (opracowanie własne na podstawie danych Podkarpackiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ)



Rycina 2. Liczba osób stosujących leki przeciwcukrzycowe w poszczególnych przedziałach wiekowych na Podkarpaciu (opracowanie własne na podstawie danych Podkarpackiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ)

Szczegółowe zadania lekarzy POZ w opiece nad chorymi na cukrzycę na podstawie zaleceń PTD można przedstawić następująco:

- diagnostyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej;
- leczenie stanów przedcukrzycowych;
- inicjacja i kontynuacja leczenia cukrzycy typu 2, w tym także inicjowanie terapii iniekcyjnej (agoniści receptora GLP-1 lub podwójni agoniści receptorów GIP/GLP-1 i/lub proste modele insulinoterapii, w tym preparaty złożone zawierające agonistę receptora GLP-1 i długodziałający analog insuliny);
- kierowanie na konsultację diabetologiczną (niekoniecznie na przewlekłe leczenie) lub leczenie w ramach opieki koordynowanej w przypadku:
 - » gdy cele terapeutyczne nie są osiągnięte pomimo stosowania zalecanych modeli terapeutycznych, w tym terapii iniekcyjnej z użyciem agonistów receptorów inkretynowych i/lub prostych modeli insulinoterapii (w tym ostatnim przypadku w celu intensyfikacji leczenia insuliną),
 - » wystąpienia chorób współistniejących utrudniających leczenie,
 - » wystąpienia powikłań cukrzycy,
 - » wystąpienia powikłań farmakoterapii,
 - » innych, nieopisanych wyżej, szczególnych sytuacji;

- » innych specyficznych typów cukrzycy,
- » trudności w ustaleniu typu cukrzycy,
- » każdego typu cukrzycy u dzieci i młodzieży,
- » kobiet planujących ciążę i kobiet w ciąży.

Jak diagnozować cukrzycę i stan przedcukrzycowy?

Jak już wspomniałem, zasady diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie uległy zmianie. Należy jednak pamiętać, że oznaczenie glikemii musi być wykonane w laboratorium z osocza krwi żyłnej (nie na glukometrze!). Także oznaczenie HbA_{1c} musi być wykonane w certyfikowanym laboratorium. Cukrzycę można rozpoznać na cztery sposoby:

- na podstawie glikemii przygodnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) przy współistnieniu klinicznych objawów hiperglikemii,
- na podstawie glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) zmierzonej dwukrotnie,
- na podstawie doustnego testu obciążenia 75 g glukozy, gdy wartość glikemii w drugiej godzinie testu wynosi ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l),
- na podstawie oznaczenia HbA_{1c}, gdy jej wartość wynosi $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).

Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, gdy glikemia na czczo mieści się w zakresie 100–125 mg/dl włącznie (5,6–6,9 mmol/l) i/lub glikemia w 2. godzinie doustnego obciążenia 75 g glukozy wynosi 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l). Stany te określamy odpowiednio jako nieprawidłową glikemię na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG) i nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT).

Czym się kierować przy wyborze farmakoterapii cukrzycy typu 2?

W 2022 r. w czasie dorocznego kongresu Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (*European Association for the Study of Diabetes* – EASD) przedstawiono wspólne zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association* – ADA) i EASD [2]. Szczególny nacisk położono w nich na klasy leków modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying drugs* – DMD), do których zaliczono inhibitory SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (GLP-1 RA). Znalazło to szybkie odzwierciedlenie w zaleceniach PTD na rok 2023. Mogłoby się wydawać, że tegoroczne zmiany mają jedynie charakter kosmetyczny, ale po publikacji jesienią ubiegłego roku nowych zaleceń ESC dotyczących leczenia chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD) u osób z cukrzycą na

podstawie obecności zmian narządowych i kalkulatora 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentów SCORE2-Diabetes, zmieniło się przede wszystkim nasze podejście do inicjacji farmakoterapii cukrzycy typu 2 [3, 4].

Zmienne, które są brane pod uwagę przy ocenie ryzyka incydentu CVD w SCORE2-Diabetes, obejmują klasyczne czynniki używane w SCORE2, tj. płeć, wiek, palenie tytoniu, ciśnienie tętnicze, cholesterol całkowity i frakcji HDL, oraz dodatkowo zmienne związane z cukrzycą, takie jak wiek w chwili rozpoznania cukrzycy, wartość HbA_{1c} oraz wielkość filtraacji kłębuszkowej [3]. W wytycznych ESC jest także uwzględniana obecność ciężkich powikłań narządowych cukrzycy (*target organ damage* – TOD). Osoby z cukrzycą i jawną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (*atherosclerotic cardiovascular disease* – ASCVD) lub TOD są automatycznie traktowane jako pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Gdy nie stwierdza się ASCVD ani TOD, stosuje się ocenę ryzyka według skali SCORE2-Diabetes. Osoby z ryzykiem $< 5\%$ są traktowane jako grupa niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego, $5\% - < 10\%$ – umiarkowanego ryzyka, $10\% - < 20\%$ wysokiego ryzyka, a osoby z punktacją SCORE2-Diabetes $> 20\%$ jako grupa bardzo wysokiego ryzyka [4].

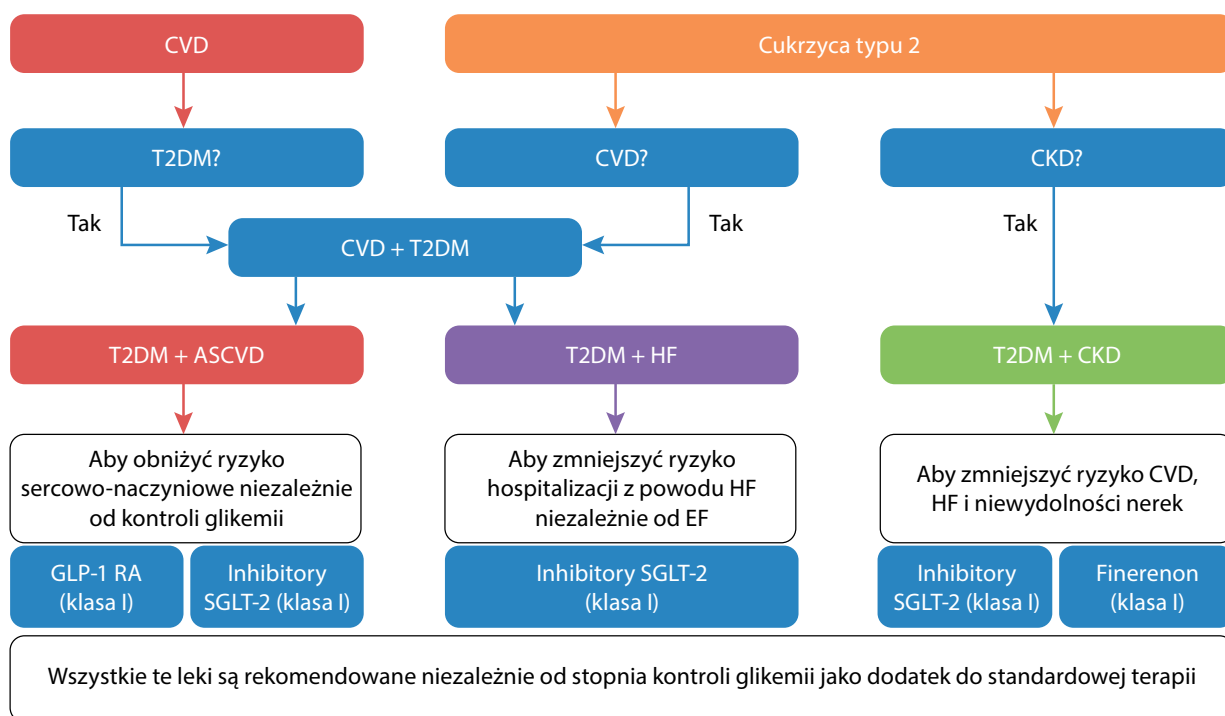
Obecność jawnej ASCVD u mieszkańców Europy Środkowej i Wschodniej z cukrzycą typu 2 jest powszechna, stwierdza się ją u ponad 35% pacjentów poradni diabetologicznych, endokrynologicznych i kardiologicznych, co udokumentowano w badaniu Cordially [5]. W tym samym badaniu wykazano też, że przewlekła choroba nerek rozumiana jako obniżony eGFR (< 60 ml/min/1,73 m²) i/lub stwierdzenie w badaniu moczu albuminurii rozumianej jako stosunek stężenia albuminy do kreatyniny (*albumin/creatinin ratio* – ACR) przekraczający 30 mg/g, była obecna u ponad 1/4 badanej populacji [5]. W bardzo dużym badaniu kohortowym, obejmującym prawie 1 180 000 pacjentów z cukrzycą typu 2 w 6 krajach, w tym ponad 770 000 bez wyjściowej obecności chorób sercowo-naczyniowych i przewlekłej choroby nerek (*chronic kidney disease* – CKD), okazało się, że pierwszą manifestacją powikłań sercowo-nerkowych były niewydolność serca (*heart failure* – HF) (24%) lub CKD (36%). Wystąpienie HF zwiększało ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny prawie trzykrotnie, a CKD prawie dwukrotnie. Oba te powikłania były też wzajemnie powiązane ze sobą – zwiększały ryzyko wystąpienia drugiego z powikłań ponad dwukrotnie [6].

Jak wynika z powyższego, kluczową determinantą wyboru leków przy inicjacji farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest stopień ryzyka sercowo-naczyniowego według kalkulatora SCORE2-Diabetes, obecność chorób sercowo-naczyniowych i/lub CKD u osoby ze świeżo rozpoznaną lub też dotychczas nieleczoną farmakologicznie cukrzycą, a także obecność powikłań narządowych. Te same kryteria należy brać pod uwagę przy intensyfikacji terapii cukrzycy. I właśnie w tym kierunku poszły zmiany w zaleceniach ESC, a co za tym idzie – także najnowsze zalecenia PTd. Algorytm decyzji terapeutycznych według ESC na podstawie obecności ASCVD, HF i CKD oraz oceny ryzyka sercowo-

-naczyniowego według SCORE2-Diabetes ilustrują ryciny 3 i 4 [4].

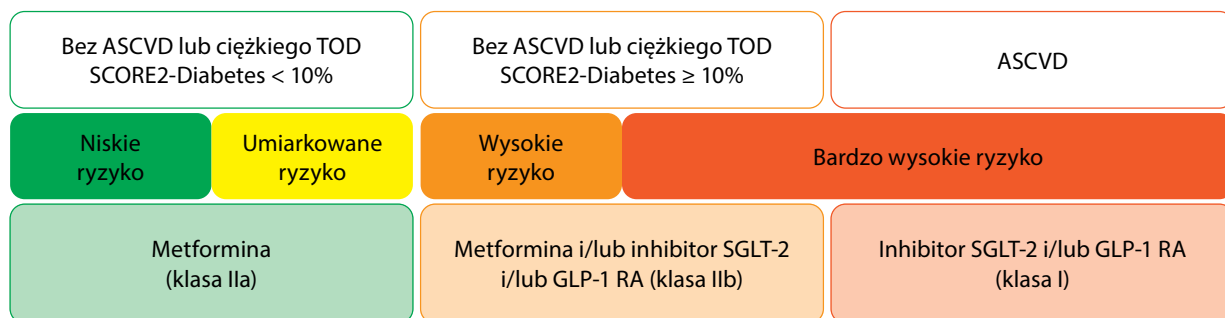
Jak inicjować terapię cukrzycy typu 2?

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich tegorocznych zaleceniach uwzględniło w pełni takie podejście, rekomendując inicjację i/lub intensyfikację terapii na podstawie obecności CVD, HF i CKD oraz stratyfikacji ryzyka CVD u osób, u których nie stwierdza się jawnej CVD lub TOD, według SCORE2-Diabetes. Oczywiście pierwszym krokiem przy inicjacji terapii cukrzycy typu 2, szczególnie u osób z nadmierną masą ciała, powinny być zmiany



Rycina 3. Podejście do diagnostyki i leczenia osób z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2

Na podstawie [4]. T2DM (type 2 diabetes mellitus) – cukrzyca typu 2, CVD (cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa, ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy, HF (heart failure) – niewydolność serca, CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek.



Rycina 4. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u osoby z cukrzycą typu 2 na podstawie obecności ASCVD/TOD i oceny 10-letniego ryzyka CVD na podstawie SCORE2-Diabetes oraz rekomendowana farmakoterapia cukrzycy

Na podstawie [1, 4]. ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy, TOD (target organ damage) – powikłania narządowe cukrzycy.

behawioralne polegające na zmniejszeniu kaloryczności posiłków i zwiększeniu aktywności fizycznej do 30–45 minut dziennie. Jeśli chodzi o farmakoterapię, to PTD rekomenduje jej rozpoczęcie od monoterapii lub (w pewnych okolicznościach) terapii skojarzonej:

- jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, GLP-1 RA oraz metforminę;
- GLP-1 RA i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z CVD, licznymi czynnikami ryzyka, HF lub CKD:
 - » u pacjentów z CKD i HF należy preferować wybór flozyn (w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji alternatywą są GLP-1 RA),
 - » u pacjentów z ASCVD lub licznymi czynnikami ryzyka można stosować obie klasy leków;
- efektywność terapii można oceniać dopiero po kilku tygodniach jej stosowania;
- rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinno być rozważone w szczególności u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CVD, a także przy nasilonej hiperglikemii ($HbA_{1c} > 8,5\%$). U pacjentów z wymienionych powyżej grup w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub GLP-1 RA.

Jak intensyfikować terapię cukrzycy typu 2?

Przy nieskuteczności dotychczasowego modelu terapeutycznego (podlegającego regularnej ocenie, optymalnie co 3–4 miesiące) należy zintensyfikować leczenie cukrzycy poprzez dołączenie do dotychczasowej monoterapii lub terapii dwulekowej kolejnego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana:

- metformina,
- inhibitor SGLT-2,
- lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1),
- pochodna sulfonilomocznika,
- agonista PPAR- γ .

Na każdym etapie wybór leku powinien uwzględniać choroby współistniejące (w tym takie, które pojawiły się już w trakcie leczenia cukrzycy), w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną HF, CKD i ASCVD, jak również współwystępowanie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. Warto pamiętać, że jeśli w trakcie terapii u pacjenta

rozwinęła się HF lub CKD, jego ryzyko zgonu wzrosło 2-krotnie, a jeśli oba te schorzenia, to ponad 3-krotnie [6].

- U pacjentów z ASCVD, HF i CKD, jak też licznymi czynnikami ryzyka CVD należy zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i CVD.
 - » Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 (najszerszym zakresem korzyści wykazały się dapagliflozyna i empagliflozyna) i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd i niedostępny na naszym rynku efpeglenatyd).
 - » Wczesna terapia skojarzona flozynami i/lub niektórymi GLP-1 RA, i/lub metforminą powinna być w powyższych przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego (jak też wskazań refundacyjnych).
- Przy współistnieniu otyłości wskazane jest preferowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, lub inhibitorów SGLT-2.
- Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć wszystkie powyższe grupy leków oraz dodatkowo inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR- γ .

W następnych etapach intensyfikacji leczenia można dołączać kolejne leki z wymienionych wcześniej grup, pamiętając, aby miały one różne mechanizmy działania (sam mam pacjentów leczonych czterema klasami leków doustnych + GLP-1 RA w iniekcji lub w formie doustnej). W przypadku utraty efektywności tego modelu leczenia i nieosiągnięcia założonych celów glikemicznych konieczne staje się dołączenie insuliny. Można to zrobić poprzez zastosowanie w pierwszym kroku insuliny bazowej.

- Może nią być insulina izofanowa (*neutral protamin Hagedorn* – NPH), długodziałający lub ultradługodziałający analog (w polskich warunkach ze względów refundacyjnych, jest to najczęściej insulina NPH, ale to może się zmienić).
 - » Nie należy przerywać podawania metforminy oraz innych leków doustnych lub GLP-1 RA w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości.
 - » W przypadku stosowania leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika celowa może być redukcja jego dawki.

- » U pacjentów, którzy już stosują iniekcyjną formę GLP-1 RA, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i GLP-1 RA (preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną).
- » Przy nieosiąganiu celów glikemicznych niezbędne mogą się stać bardziej złożone modele insulinoterapii: baza plus, gotowe mieszanki o stałych proporcjach (lub insulina dwuanalogowa), czy wreszcie model wielokrotnych wstrzyknięć insuliny – przydatna może być wówczas konsultacja specjalistyczna, objęcie pacjenta opieką koordynowaną lub skierowanie do poradni diabetologicznej w celu objęcia dalszą opieką.
- » u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenie cholesterolu LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej i/lub stężenie cholesterolu nie-HDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l),
- » u osób z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (osoby z cukrzycą typu 2 < 50. roku życia, z czasem trwania cukrzycy < 10 lat, bez innych czynników ryzyka) stężenie cholesterolu LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) i/lub stężenie cholesterolu nie-HDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l),
- » stężenie triglicerydów < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l);
- kontrola ciśnienia tętniczego:
 - » ciśnienie skurczowe ≤ 130 mm Hg, jeżeli jest tolerowane, ale nie < 120 mm Hg (klasa IA),
 - » u osób ≥ 65. roku życia rekomendowane jest utrzymywanie ciśnienia skurczowego w zakresie 130–139 mm Hg (klasa IA),
 - » ciśnienie rozkurczowe < 80 mm Hg.

Jakie są docelowe wartości HbA_{1c}, lipidów i ciśnienia u osób z cukrzycą typu 2 (do zastosowania w gabinecie lekarza POZ)?

Czasami zastanawiam się, czy to, o czym będę poniżej pisał, jest aż tak istotne. Bo czy zawsze musimy dojść do z góry określonego celu? Ale w takich chwilach nieodparcie nasuwa mi się zdanie, które wypowiedział dawno temu amerykański baseballista Yogi Berra: *If you don't know where you going, you might not get there*. W wolnym tłumaczeniu: „Jeśli nie wiesz, dokąd idziesz, nigdy tam nie dojdiesz”. Stąd wniosek, że jednak celowe, by nie rzec – konieczne, jest określenie pewnych wartości, które będą „policzalnymi” celami naszych (i pacjenta) starań terapeutycznych. Cele terapeutyczne:

- kontrola glikemii:
 - » cel ogólny: HbA_{1c} ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/l),
 - » cele szczegółowe:
 - HbA_{1c} ≤ 6,5% (≤ 48 mmol/l) – krótkotrwała cukrzyca typu 2 (< 5 lat od rozpoznania),
 - HbA_{1c} 8,0–8,5% – osoby w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami makroangiopatycznymi i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat;
- kontrola lipidów:
 - » u osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenie cholesterolu LDL < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej i/lub stężenie cholesterolu nie-HDL < 85 mg/dl (2,2 mmol/l),

Jak w praktyce stosować te wytyczne w gabinecie lekarza POZ?

Zalecenia kliniczne są swego rodzaju światem idealnym, w którym możemy na chwilę zapomnieć o codziennych problemach, takich jak dostępność leków, ich cena (przystępna lub niedostępna dla portfela naszego pacjenta), forma podania (iniekcja), zasady refundacji, które do tej pory zmieniały się co 2 miesiące, a teraz będą modyfikowane co kwartał. W tym idealnym świecie możemy pacjentowi poświęcić czas, dokładnie go zbadać, wykonać całą listę badań, które pokażą nam w sposób precyzyjny aktualny obraz jego stanu zdrowia. Dzięki badaniom laboratoryjnym i konsultacjom specjalistów możemy szybko i sprawnie ocenić obecność lub brak ASCVD, HF czy CKD, obecność lub brak TOD, możemy określić ryzyko sercowo-naczyniowo-nerkowe, stopień kontroli glikemii i opierając się na tych danych i wytycznych, podjąć najtrafniejszą decyzję terapeutyczną. Niestety w realnym życiu borykamy się z brakiem czasu na dokładne zbadanie pacjenta, na zdobywanie wiedzy i doskonalenie umiejętności, nadmiarem obowiązków, w tym administracyjnych, i szeregiem innych problemów, które utrudniają wypełnianie naszych powinności względem pacjentów.

Warto więc sobie uświadomić pewne proste prawdy, które ułatwią nam podejmowanie trafnych decyzji terapeutycznych:

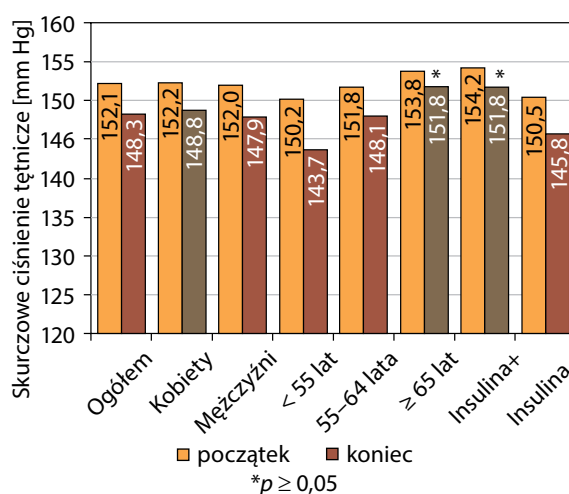
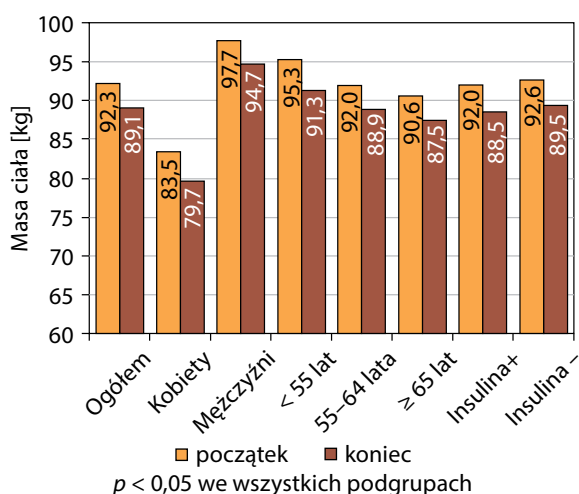
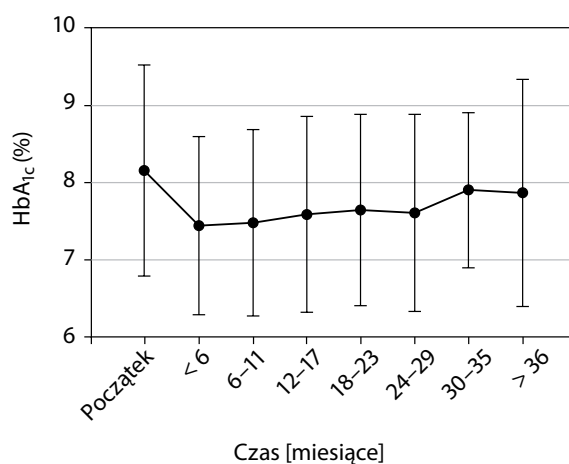
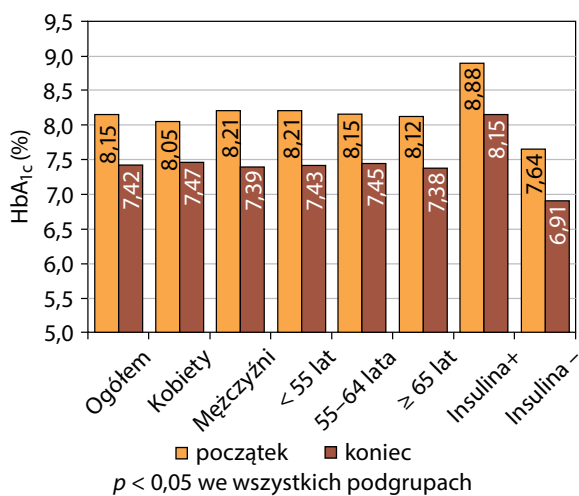
1. Ponad 75% pacjentów z cukrzycą (zazwyczaj typu 2) to osoby po 65. roku życia. W związku z tym niejako z automatu mają one bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, gdyż ogromna większość jest też leczona z powodu nadciśnienia, aterogennej dyslipidemii, ma nadmierną masę ciała, związaną z dysfunkcją metabolizmu tłuszczeniową chorobę wątroby (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD*), a częstokroć też jawną CVD, CKD czy też kliniczne objawy niewydolności serca.
 - Te ostatnie warto sprawdzić w laboratorium (kreatynina, eGFR, ACR, NT-proBNP, profil lipidowy, HbA_{1c}) i poprzez konsultacje specjalistyczne (echokardiografia, holter ciśnieniowy itd.).
 - Pamiętajmy o celach terapeutycznych: glikemicznych, lipemicznych i dotyczących ciśnienia tętniczego dla tej najczęstszej w gabinecie lekarza POZ grupy pacjentów z cukrzycą.
2. Kontrola glikemii jest w tej grupie oczywiście ważna, ale na pierwszy plan wysuwa się ochrona narządowa, czyli stosowanie leków, które oprócz działania antyhiperglikemicznego charakteryzują się też pewną wartością dodaną, czyli działają ochronnie na serce, naczynia krwionośne, nerki, ale również – na co są już pewne dowody – na wątrobę czy choroby neurodegeneracyjne.
 - Na pierwszy plan w tej grupie wysuwa się stosowanie leków DMD. W praktyce najbardziej dostępną klasą takich leków są inhibitory SGLT-2. Przy okazji mają one najszersze wskazania w rekomendacjach PTD: jawną ASCVD (współ z GLP-1 RA), niewydolność serca (preferencyjnie), przewlekła choroba nerek (preferencyjnie) i wreszcie, o czym warto jednak pamiętać, poprawa kontroli glikemii średnio o ok. 0,7%. Ważne jest pytanie, który z dostępnych na naszym rynku preparatów wybrać. Najszerszy wachlarz korzyści udokumentowanych w randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych w zakresie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, ale także w niewydolności serca z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową, jak też w CKD wykazano dla dapagliflozyny i empagliflozyny. Jednakże pomimo wielu podobieństw nie są to leki bliźniacze. W badaniach bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego (*cardiovascular outcome trials – CVOT*) populacje objęte badaniem istotnie się od siebie różniły. W badaniu EMPA-REG Outcome Trial z użyciem empagliflozyny 99%

pacjentów miało potwierdzoną jawną chorobę sercowo-naczyniową, czyli była to populacja wtórnej prewencji, podczas gdy w badaniu DECLARE-TIMI 58 z zastosowaniem dapagliflozyny populacja objęta badaniem była znacznie bliższa tej, którą spotykamy w codziennej praktyce, i prawie 60% uczestników nie miało jawnej ASCVD, tylko czynniki jej ryzyka, a obniżony eGFR miało zaledwie 7,4% uczestników, podczas gdy w badaniu EMPA-REG Outcome ponad 1/4. Mimo to także w badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano znamienne korzyści z zastosowania dapagliflozyny, szczególnie w zakresie powstania i progresji HF, jak też powstania i progresji CKD, dlatego w tym przypadku możemy mówić o udokumentowanej skuteczności tego leku także w prewencji pierwotnej [7, 8]. Kolejne badania, które obejmowały pacjentów z niewydolnością serca (HF_{rEF}, HF_{mrEF} i HF_{pEF}) [9–12], jak też z przewlekłą chorobą nerek [13–16], dały nieco rozbieżne wyniki. Stąd bierze się różny zakres kryteriów refundacyjnych. Ale tak na dobrą sprawę, to te kryteria spełnia niemalże każdy pacjent z cukrzycą typu 2 w wieku 65+ (praktycznie każdy z nich spełnia 2 kryteria uzupełniające: ma BMI ≥ 30 kg/m² i/lub jest leczony z powodu nadciśnienia i/lub dyslipidemii). Jedynie kryterium kontroli glikemii (odsetek HbA_{1c} $\geq 7,5\%$) jest pewnym elementem dyskryminującym. Ale nawet w takim przypadku możemy „rozejrzeć się” za kryteriami kardiologicznymi: dapagliflozyna – HF z obniżoną frakcją wyrzutową (EF < 40%) lub umiarkowanie obniżoną frakcją wyrzutową (EF 40–50%), empagliflozyna – w chwili, gdy piszę te słowa, tylko HF z obniżoną frakcją wyrzutową (EF < 40%), lub kryteriami nefrologicznymi – obecnie takie wskazania refundacyjne ma tylko dapagliflozyna – eGFR < 60 ml/min/1,73 m² + białkomocz lub albuminuria. Ale pamiętajmy, że jeśli pacjent ma kliniczne wskazania do zastosowania flozyn, należy je zastosować niezależnie od kontroli glikemii i wskazań refundacyjnych. Pacjent 65+, który otrzymuje większość stosowanych leków hipotensyjnych czy hipolipemicznych nieodpłatnie, na pewno będzie gotowy ponieść pewne koszty. Chciałbym tutaj przytoczyć wyniki własnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego przez studentów kierunku lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego w warunkach codziennej praktyki klinicznej w latach 2017–2020

(jeszcze w erze przed refundacją flozyn), które objęło 249 pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 (w pełnej odpłatności). W czasie średnio 20-miesięcznej obserwacji uzyskano wysoce zmienną redukcję HbA_{1c} o 0,73%, masy ciała o 3,2 kg i skurczowego ciśnienia tętniczego o 3,8 mm Hg. Korzyści te były niezależne od płci, wieku i sposobu leczenia (z insuliną i bez) (ryc. 5). Leczenie przerwało jedynie 5 osób, w tym 4 powodu działań niepożądanych, a jedna z powodu zbyt wysokiej ceny. Pozostali pacjenci deklarowali chęć kontynuacji leczenia ze względu na zauważone u siebie korzyści – lepsze samopoczucie, poprawę tolerancji wysiłku, dobrą tolerancję leku i brak istotnych działań niepożądanych (w późniejszym okresie, w związku z wprowadzeniem refundacji flozyn i zmianami w zakresie kryteriów refundacyjnych, wielu z tych pacjentów uzyskało prawo do refundacji).

Warto w tym miejscu podkreślić, że inhibitory SGLT-2 oprócz dobrej tolerancji charakteryzują

się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Nie zwiększają ryzyka hipoglikemii w monoterapii, nie wymagają też po dołączeniu do terapii redukcji dawki insuliny czy pochodnych sulfonilomocznika. Jedynym problemem może być wystąpienie kwasicy ketonowej, co obserwowano w badaniach klinicznych. Ja w swojej praktyce nie zaobserwowałem tego powikłania u żadnego z moich pacjentów. Na zakończenie tego akapitu chciałbym podkreślić, że inhibitory SGLT-2 to nie są leki, które zapisujemy tylko w celu obniżenia glikemii. Stosujemy je w celu zmniejszenia u pacjenta ryzyka powstania *de novo* i progresji już istniejącej HF i CKD, redukcji ryzyka incydentów CVD, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i z wszystkich przyczyn, a co za tym idzie – w celu wydłużenia życia i poprawy lub podtrzymania jego jakości oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji (szczególnie z powodu HF) i konieczności leczenia nerkozastępczego. I jeszcze jedno – nie są to leki „zastrzeżone” dla specjalistów. Wprost przeciwnie, to Państwo powinniście jako pierwsi inicjować terapię flozynami, bo tylko jeden na 3–4



Rycina 5. Wpływ stosowania inhibitorów SGLT-2 na kontrolę glikemii, masę ciała i skurczowe ciśnienie tętnicze w warunkach codziennej praktyki (jeszcze przed wprowadzeniem refundacji flozyn). Na podstawie [17]

Waszych pacjentów będzie miał szansę trafić do diabetologa, a pozostałych nie można pozbawiać szansy na leczenie, które wydłuży życie i poprawia jego jakość.

- Kolejną klasą leków DMD są GLP-1 RA. Mają one szereg dowodów z badań CVOT na korzyści w zakresie CVD [18–20]. Bardzo cennym efektem ubocznym stosowania tych leków jest redukcja masy ciała. Po ubiegłorocznej liberalizacji kryteriów refundacyjnych znacznie szersze grono pacjentów mogło stać się beneficjentami ich stosowania, a osoby w wieku 65+ mają dodatkowo szansę korzystania z semaglutydu i dulaglutydu nieodpłatnie.
- Nie zapominajmy o metforminie. Jest sporo argumentów za jej stosowaniem w pierwszym rzucie terapii cukrzycy typu 2, i to nie tylko u osób bez CVD i CKD [21]. Razem z wymienionymi powyżej klasami powinna ona stanowić fundament terapii cukrzycy typu 2, na którym możemy stawiać kolejne cegiełki w postaci przedstawicieli innych klas leków, takich jak:
 - » pochodne sulfonilomocznika – w obrębie tej klasy preferujemy leki o jak najmniejszym ryzyku hipoglikemii (gliklazyd), której unikanie jest także jednym z celów terapeutycznych;
 - » agonści receptora PPAR- γ – klasa leków nieco zapomniana, może mniej lubiana ze względu na przyrost masy ciała, ale mająca udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe (szczególnie redukcja ryzyka udaru mózgu) i hepatologiczne (korzystny wpływ na stłuszczenie wątroby);
 - » podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 (myślę, że tę klasę leków czeka świetlana przyszłość, o ile staną się bardziej dostępne cenowo);
 - » inhibitory DPP-4 – szczególnie u osób jeszcze starszych, ze względu na bardzo dobry profil bezpieczeństwa, relatywnie niezłą efektywność i dobrą tolerancję (jakość życia!);
 - » insulina – w różnych modelach terapeutycznych, zaczynając od jednej iniekcji insuliny bazowej (ewentualnie preparat złożony o stałej proporcji insuliny bazowej i GLP-1 RA).
- 3. Nie zapominajmy przy tym, że u osób w wieku 65+ (a szczególnie 75+) oprócz kontroli glikemii, ciśnienia, lipidów i dążenia w tym zakresie do wartości docelowych równie ważne (o ile nie najważniejsze) jest bezpieczeństwo terapii. W tym kontekście triada DMD (flozyny, GLP-1 RA i w pewnym zakresie też metformina) jawi

się jako leki o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

4. Nie zapominajmy, że jednym z najważniejszych priorytetów w leczeniu cukrzycy typu 2 jest poprawa, a przynajmniej utrzymanie dobrej/akceptowalnej jakości życia (co jest szczególnie istotne wśród pacjentów w starszym wieku, z objawami zespołu „kruchości”). Dlatego ważne jest zwrócenie uwagi na to, czy nasze leki nie mają negatywnego wpływu na ten, jakże ważny, parametr, unikanie nadmiernie złożonych modeli terapeutycznych, które mogą prowadzić do pomyłek w stosowaniu leków (szczególnie insuliny czy pochodnych sulfonilomocznika), unikanie nadmiernie ambitnych celów terapeutycznych, które mogą prowadzić do epizodów hipoglikemii i skutecznie rujnować jakość życia naszych pacjentów).

Podsumowanie

Jako nie tylko człowiek nauki, ale przede wszystkim lekarz praktyk (prawie 34 lata w poradni diabetologicznej) starałem się „opowiedzieć” o leczeniu cukrzycy w sposób jak najbardziej przystępny i zrozumiały dla lekarza praktyka, który na co dzień musi zmagać się z ogromną liczbą obowiązków (uwzględniając też liczbę pacjentów). Starałem się też (co mam nadzieję widać) unikać przytaczania dziesiątków pozycji literatury. Mam głęboką nadzieję, że mi się to choć po części udało i zechcą Państwo wykorzystać moje porady (chcę wierzyć, że praktyczne) w swojej praktyce dla dobra i korzyści pacjentów, którzy ufnie oddali się Waszej opiece. Ale także dla własnej satysfakcji z dobrze wykonanej pracy i dobrych efektów leczenia Waszych pacjentów. Czego na zakończenie szczerze życzę.

Piśmiennictwo

1. Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes* 2023; 4: 1-155
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS i wsp. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786; *Diabetologia* 2022; 65: 1925-1966.
3. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023; 44: 2544-2556.
4. Marx N, Federici M, Schütt K i wsp. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44: 4043-4140.

5. Prázný M, Suplotova L, Gumprecht J i wsp. Real-world characteristics, modern antidiabetic treatment patterns, and comorbidities of patients with type 2 diabetes in central and Eastern Europe: retrospective cross-sectional and longitudinal evaluations in the CORDIALLY® study. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 203.
6. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW i wsp. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1607-1618.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP i wsp. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE i wsp. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J i wsp. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424.
11. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B i wsp. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G i wsp. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461.
13. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R i wsp. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW i wsp. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B i wsp. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
16. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C i wsp. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127.
17. Oleszko M, Zarańska J, Liszka A i wsp. Ocena działania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2 i typu 1 w warunkach codziennej praktyki klinicznej w Polsce. *Diabetologia Prakt* 2020; 6 (Supl. 1): 16.
18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A i wsp. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844.
20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR i wsp. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR
Zakład Patofizjologii Człowieka
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Rejtana 16C
35-959 Rzeszów
e-mail: mdabrowski@ur.edu.pl