

# Intensyfikacja leczenia cukrzycy typu 2 – wytyczne a codzienna praktyka

Iwona Kazimierska

Głównym celem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 jest zwalczenie hiperglikemii prowadzącej do powikłań. Dziś już wiadomo, że równie istotne jest unikanie hipoglikemii. Kolejny bardzo ważny cel to wczesna intensyfikacja leczenia. Kiedy i jak intensyfikować terapię?

Znane są dwa główne czynniki sprzyjające powstaniu cukrzycy typu 2: insulinooporność oraz przewlekły stan zapalny. Insulinooporność, mówiąc najprościej, polega na słabym działaniu insuliny. Jeśli chodzi o przewlekły stan zapalny w patogenezie cukrzycy, nie wynika on z infekcji patogenami chorobotwórczymi, ale ze zmian metabolicznych w komórkach tłuszczowych i mięśniowych.

– Definicja cukrzycy typu 2 pozostaje niezmieniona mimo wielu odkryć w ostatnich czasach dotyczących jej patofizjologii. Cukrzyca typu 2 zawsze zaczyna się od insulinooporności i prowadzi do zaburzeń w uwalnianiu insuliny. Jeżeli tak, to objawem tych dwóch stanów jest hiperglikemia. Należy pamiętać, że leczenie cukrzycy na etapie tylko insulinooporności jest inne niż wtedy, kiedy już dochodzi do upośledzenia uwalniania insuliny z komórek beta – wyjaśnia dr hab. n. med. Marianna Bąk z Katedry i Kliniki Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Insulinooporność jest zależna od białka, które znajduje się w błonie komórkowej komórek mięśniowych i tłuszczowych. Białko to jest receptorem insulinowym, który w cukrzycy typu 2 gorzej się łączy z insuliną, a skutkiem tego jest nie tylko hiperglikemia, lecz także wyższa insulinemia. Prowadzą do tego dwie sytuacje. Pierwsza to długie przerwy między posiłkami – wątroba w procesie glukoneogenezy produkuje wtedy glukozę i dochodzi do hiperglikemii. Drugim bardzo ważnym czynnikiem jest brak ruchu. Wówczas białko receptora nie łączy się prawidłowo z insuliną i znów efektem jest hiperglikemia.

## Cele terapeutyczne

Głównym celem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 jest zwalczenie hiperglikemii prowadzącej do powikłań. Dziś już wiado-

mo, że równie istotne jest unikanie hipoglikemii. Kolejny bardzo ważny cel to wczesna intensyfikacja leczenia. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) zaleca intensyfikację już po 3 miesiącach, jeżeli nie udało się osiągnąć właściwego obniżenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>).

– Nie można zapominać, że w cukrzycy typu 2 konieczna jest kompleksowa terapia, a więc także leczenie zaburzeń lipidowych czy nadciśnienia tętniczego. Jest jeszcze jeden cel związany z odkryciami ostatnich lat – powinniśmy się starać tak leczyć, żeby nie

wyczerpać całkowicie czynności sekrecyjnej insuliny. Chodzi o to, żeby sekrecja utrzymywała się stale i jak najdłużej. Okazało się bowiem, że po wielu latach choroby, jeżeli trzustka nadal, choćby śladowo, produkuje insulinę, to pacjenci mają rzadziej powikłania przewlekłe, np. mikroangiopatie – przypomina dr hab. Marianna Bąk.

## Leczenie behawioralne ma znaczenie prewencyjne

Leczenie chorych na cukrzycę typu 2 należy rozpocząć od terapii behawioralnej, chyba

najtrudniejszej do zastosowania w praktyce. Takie postępowanie ma m.in. cel beta-centryczny, czyli oszczędzanie zdolności produkcji insuliny przez komórki beta.

W terapii behawioralnej najważniejsza jest dieta. Bardzo istotne jest odpowiednie śniadanie oraz regularność posiłków. – Chory nie może jednego dnia jeść śniadanie o godz. 7, a następnego o godz. 12. Takie postępowanie całkowicie zmienia metabolizm tkanek, które są odpowiedzialne za hiperglikemię. Jedno z badań opublikowanych prawie 20 lat temu pokazuje, że jeżeli osoby jeszcze zdrowe, ale mające predyspozycje do cukrzycy, zastosowały zmianę trybu życia, u ponad 50 proc. z nich nie doszło do rozwoju choroby. Leczenie behawioralne ma więc znaczenie prewencyjne – mówi dr hab. Marianna Bąk.



## KARDIOLOGIA

”

dr hab. Marianna Bąk: *Gdy spojrzymy na różne leki stosowane w cukrzycy typu 2, to tylko gliklazyd po 8 miesiącach wyraźnie redukuje masę lewej komory serca, czyli poprawia jej czynność skurczową*

► Śniadanie chorego na cukrzycę musi być bogatobiałkowe. Wysokoenergetyczne śniadanie to o 20 proc. niższe glikemie w ciągu dnia. Pierwszy posiłek powinien być zjedzony przed godz. 8. Jeżeli jest późno, wątroba wspomaga organizm, produkując glukozę. Chory ma wtedy na czczo wyższą glikemię. Każdego dnia śniadanie powinno być o tej samej porze. Udowodniono, że jeżeli tylko w weekendy jest ono zjadane zbyt późno, to przez kolejne 3 dni glikemie są znacznie wyższe. Jest jeszcze jedna konsekwencja nieregularnych posiłków. Osoby, które nie mają w zwyczaju jeść śniadanie o tej samej porze, zwiększają masę ciała.

Kolejny element postępowania behawioralnego to wysiłek fizyczny. Nawet niewielki wysiłek obniża glikemię i oddala rozpoznanie cukrzycy czy wręcz powstrzymuje jej wystąpienie.

– *To nie musi być ekstremalny wysiłek. Należy też unikać okresowych nadmiernych wysiłków przeplatanych bezruchem. Najważniejsze jest, żeby aktywność fizyczna była regularna. Wystarczy po posiłkach 10 minut spaceru dziarskim krokiem i już średnia dobowa glikemia obniża się o 27 proc.* – wyjaśnia dr hab. Marianna Bąk.

#### Kiedy czas na intensyfikację terapii

Farmakoterapię cukrzycy typu 2 zwykle rozpoczyna się od metforminy. Zalecenia polskie (2019 r.) i amerykańskie (2020 r.) mówią, że jeśli monoterapia metforminą w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, to należy dodać drugi lek doustny. Amerykanie twierdzą, że powinno się to zrobić już po 3 miesiącach niesku-

”

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, celem leczenia cukrzycy typu 2 jest nie tylko dążenie do normoglikemii, ale również unikanie hipoglikemii, dlatego że prowadzi ona do powikłań sercowych i w ośrodkowym układzie nerwowym. Hipoglikemia wywołuje istotne konsekwencje narządowe po latach



Fot. iStockphoto

tecznej terapii, polscy eksperci są bardziej liberalni i uważają, że intensyfikację należy zastosować maksymalnie po pół roku braku zamierzonych celów.

– *Nadchodzi moment, gdy musimy wybrać drugi lek. Mamy bogate armamentarium – nowe leki, czyli agonistów GLP-1, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2, a także stare leki, takie jak akarboza czy pochodne sulfonilomocznika. Z pochodnych sulfonilomocznika obecnie, według danych naukowych, został właściwie tylko gliklazyd, który jest najbardziej skuteczny i bezpieczny oraz – co istotne – tani* – mówi dr hab. Marianna Bąk. – *Leki, które zmieniają sekrecję insuliny, podzieliłam na glukozozależne i glukozoniezależne. Gliklazyd i glinidy są glukozozależne, co oznacza, że działają przy wyższych glikemiach, gdy pacjent jest po posiłku. Natomiast pozostałe leki, również te najnowsze, a więc inhibitory DPP-4, agonści GLP-1, są glukozoniezależne, czyli działają niezależnie od tego, czy pacjent zjadł czy nie. To jest bardzo ważne rozróżnienie – uważa ekspertka.*

#### Różnice w grupie pochodnych sulfonilomocznika

Gliklazyd – pochodna sulfonilomocznika – wciąż uznawany jest za lek o dużej skuteczności (metaanaliza z 2018 r.) – obniża HbA<sub>1c</sub> o ponad 1 proc., zwykle 1,5–2 proc. Do tego gwarantuje najniższy procent epizodów objawowej hipoglikemii (największy jest po stosowaniu glimepirydu), co wykazano w wielu badaniach.

Dlaczego tak się dzieje, skoro gliklazyd i glimepiryd należą do tej samej grupy leków? – *Wszystkie pochodne sulfonilomocznika działają na kanały potasowe w błonie komórkowej komórki beta i to prowadzi do depolaryzacji tej błony, a następnie uwalniania insuliny. Ale obecnie wiemy również, że pochodne sulfonilomocznika różnią się efektem oddziaływania na kanały potasowe. Gliklazyd nie wpływa destrukcyjnie na komórkę beta, zapewnia znacznie mniejszą apoptozę, czyli dłużej utrzymuje się sekrecja insuliny, a więc to, na czym*

”

Nie można zapominać, że w cukrzycy typu 2 konieczna jest kompleksowa terapia, a więc także leczenie zaburzeń lipidowych czy nadciśnienia tętniczego. Jest jeszcze jeden cel związany z odkryciami ostatnich lat – powinniśmy się starać tak leczyć, żeby nie wyczerpać całkowicie czynności sekrecyjnej insuliny. Chodzi o to, żeby sekrecja utrzymywała się stale i jak najdłużej

*nam bardzo zależy* – odpowiada dr hab. Marianna Bąk.

Dla pacjentów leczonych gliklazydem ma on jeszcze jedną niezaprzeczalną zaletę – nie powoduje wzrostu masy ciała.

#### Trzeba chronić serce, ośrodkowy układ nerwowy i nerki

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, celem leczenia cukrzycy typu 2 jest nie tylko dążenie do normoglikemii, ale również unikanie hipoglikemii, dlatego że prowadzi ona do powikłań sercowych i w ośrodkowym układzie nerwowym. Hipoglikemia wywołuje istotne konsekwencje narządowe po latach.

Liczne obserwacje pokazały, że spadki glikemii powodują wydłużenie odcinka QTc, co jest bardzo niebezpieczne, bo sprzyja powstawaniu zaburzeń rytmu serca. – *Nie możemy doprowadzać do glikemii poniżej 70 mg/dl, bo już wtedy najczulszy element ośrodkowego układu nerwowego, jakim jest hipokamp, ma zaburzenia metaboliczne* – ostrzega dr hab. Marianna Bąk.

Mitochondria odpowiadają za to, ile komórka beta jest w stanie wyprodukować insuliny. W sercu mitochondria są potrzebne dla odpowiedniego skurczu i rozkurczu, czyli prawidłowej syntezy ATP. – *Badania pokazały, że serce, które w cukrzycy typu 2 przerasta, nie jest w stanie produkować*

#### O tym warto pamiętać

Najważniejsze w zmniejszeniu ryzyka zgonów i epizodów sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 jest:

- wczesne rozpoznanie cukrzycy – badania przesiewowe,
- pilna intensyfikacja terapii, jeżeli obserwowana jest stale podwyższona wartość HbA<sub>1c</sub>,
- wczesne rozpoczęcie leczenia nadciśnienia tętniczego,
- wyrównywanie zaburzeń lipidowych zgodnie z zaleceniami,
- leczenie II i III rzutu dobrane do pacjenta i uwzględniające patogenezę cukrzycy oraz schorzenia towarzyszące.

*odpowiedniej ilości ATP, jeżeli występuje hiperglikemia albo dochodzi do wybitnych wahań glikemii. Potwierdzono to klinicznie w badaniu STINO-2. Pokazało ono, że kompleksowe leczenie i intensyfikacja leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą gliklazydu prowadzi do znaczącego zmniejszenia zarówno liczby zgonów ogólnie, jak i zgonów zależnych od powikłań sercowych oraz zmniejszenia liczby incydentów stenokardialnych. Wieloletnia obserwacja pokazała, że intensyfikacja leczenia na początku terapii za pomocą gliklazydu spowalnia rozwój nefropatii cukrzycowej, zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wydłuża życie chorych o 8 lat* – komentuje dr hab. Marianna Bąk.

W miarę trwania cukrzycy jednym z objawów jest kardiomiopatia cukrzycowa. – *Gdy spojrzymy na różne leki stosowane w cukrzycy typu 2, to tylko gliklazyd po 8 miesiącach wyraźnie redukuje masę lewej komory serca, czyli poprawia jej czynność skurczową* – mówi dr hab. Marianna Bąk. Terapia gliklazydem daje też bardzo dobry efekt nefroprotektyny. Badania Advance i przedłużone Advance-ON pokazały, że chorzy leczeni gliklazydem mieli nie tylko mniejsze ryzyko rozwoju białkomoczu, lecz także zredukowane o 46 proc. ryzyko wystąpienia terminalnej niewydolności nerek.

– *Dlaczego tak się dzieje? Na to pytanie nie można jeszcze odpowiedzieć, ale badania eksperymentalne bezwzględnie pokazują, że gliklazyd ma wpływ na jeden element nefropatii cukrzycowej. Niektóre leki zmieniają funkcjonowanie cewki nerkowej, nie tylko kłębka. Tylko gliklazyd obniża apoptozę, czyli śmierć komórek w cewce proksymalnej. Poza tym redukuje powstawanie wolnych rodników i zwiększa syntezę tlenu azotu, czyli poprawia ukrwienie tych komórek. Wydaje się, że to może być bardzo pożądaną cechą tego leku – działanie już nie na komórkę beta, ale na komórkę cewki proksymalnej, co dało efekt w tych dużych badaniach klinicznych* – podsumowuje dr hab. Marianna Bąk. ■