

Hiperglikemia poposiłkowa i jej znaczenie w praktyce klinicznej

Bogumił Wolnik, Elżbieta Orłowska-Kunikowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Wyniki badań epidemiologicznych dowodzą jednoznacznie, że to wartości glikemii poposiłkowej (PPG, *postprandial plasma glucose*), a nie glikemii na czczo czy też dobową średnią glikemii wskazują na stopień zagrożenia powikłaniami o charakterze makroangiopatii. W najnowszych stanowiskach towarzystw naukowych zgodnie zaleca się monitorowanie tego parametru i kontrolę terapeutyczną. W niniejszym artykule przedstawiono definicję PPG, wzajemny związek między PPG, glikemią na czczo oraz hemoglobina glikowaną (HbA_{1c}), udział glikemii poposiłkowej w rozwoju przewlekłych powikłań, a także możliwości terapii PPG z uwzględnieniem najnowszych preparatów.

Słowa kluczowe: *hiperglikemia poposiłkowa, hemoglobina glikowana, 1,5-anhydro-D-glucitol, makroangiopatia*

WSTĘP

W ostatnich latach nastąpiła zmiana strategii leczenia cukrzycy ze względu na wciąż rozszerzającą się wiedzę dotyczącą wczesnych stadiów tej choroby. Pod koniec XX wieku koncentrowano się na wykrywaniu i terapii jej powikłań, aby zminimalizować śmiertelność i chorobowość. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że istnieje zależność między przewlekłą hiperglikemią a ryzykiem powikłań, zwłaszcza o charakterze mikroangiopatii, a w mniejszym stopniu — makroangiopatii. W badaniach interwencyjnych dowiedziono, że redukcja glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju i opóźnia progresję już istniejących powikłań [1, 2].

Z tego powodu w 1997 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) obniżyła progową wartość glikemii, powyżej której rozpoznaje się cu-

krzycę, ze 140 mg/dl na 126 mg/dl. Z kolei kilka lat potem towarzystwa międzynarodowe, opracowując wytyczne leczenia, wprowadziły bardzo rygorystyczne cele terapii hiperglikemii, praktycznie nakazujące dążenie do prawidłowych wartości stężenia glukozy. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w 2005 roku po raz pierwszy opracowało zalecenia dotyczące terapii cukrzycy. Rygorystyczne cele leczenia, nie tylko hiperglikemii, ale także nadciśnienia tętniczego czy hiperlipidemii, są spójne z zaleceniami europejskimi. W tabeli 1 przedstawiono aktualne zalecenia PTD opublikowane w 2007 roku [3].

W ocenie skuteczności leczenia przez długie lata kierowano się przede wszystkim stężeniem glukozy na czczo i przed posiłkami, obecnością glukozy w moczu oraz stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). W projektowanym w latach 70. badaniu *United Kingdom Diabetes Study* (UKPDS), którego wyniki były podstawą standardów leczenia cukrzycy, monitorowano jedynie glikemię na czczo oraz HbA_{1c}.

Poposiłkowym stężeniem glukozy (PPG, *postprandial plasma glucose*) zaczęto interesować się dużo później, gdy

Adres do korespondencji:

dr med. Elżbieta Orłowska-Kunikowska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
tel.: 0 58 349 25 34
e-mail: e.kunikowska@wp.pl

Tabela 1. Kryteria wyrównania cukrzycy według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Stężenie HbA _{1c}	≤ 6,1% do ≤ 6,5%*
Glikemia na czczo w osoczu żylnym	≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/l)
Glikemia na czczo, podczas samokontroli	70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l)
Glikemia po posiłku, podczas samokontroli	Do 135 mg/dl (7,5 mmol/l)

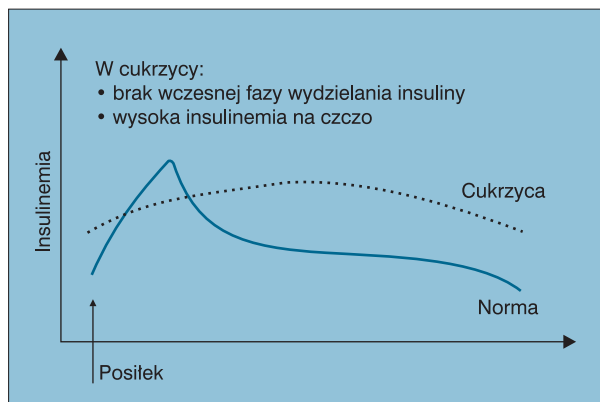
*Należy dążyć do osiągnięcia zakresu HbA_{1c} od ≤ 6,5% do < 6,1%, przy czym drugi cel może być zaakceptowany u wyedukowanego pacjenta, nieobciążonego zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. W grupach pacjentów wymagających osiągnięcia normoglikemii rekomenduje się wartość HbA_{1c} < 6,1%

na podstawie badań *Diabetes Intervention Study* (DIS) okazało się, że w cukrzycy typu 2 to właśnie glikemia po posiłku, a nie glikemia na czczo, koreluje z występowaniem zawału serca i śmiertelnością w jego przebiegu [4]. W niniejszej pracy zaprezentowano aktualny stan wiedzy na temat glikemii poposiłkowej; jej definicję, związek między glikemią poposiłkową, glikemią na czczo i HbA_{1c} oraz udział glikemii w rozwoju późnych powikłań cukrzycy. Ponadto, co wydaje się najważniejsze z punktu widzenia lekarza praktyka, przedstawiono okoliczności, w których należy kontrolować PPG, oraz możliwości terapii.

MECHANIZMY REGULUJĄCE GLIKEMIĘ POPOSIŁKOWĄ. DEFINICJA POPOSIŁKOWEGO STĘŻENIA GLUKOZY

U zdrowego człowieka glikemia i insulinemia są zmienne i zależą od wielu czynników, które trzeba uwzględnić w planie leczenia chorego na cukrzycę. Glikemia na czczo nie przekracza 100 mg/dl. Stężenie glukozy wzrasta po około 10 minutach od rozpoczęcia spożywania posiłku (początek wchłaniania węglowodanów). Wzrost glikemii poposiłkowej zależy od szybkości wchłaniania węglowodanów oraz od zmian stężeń insuliny i glukagonu w krążeniu. U osób bez cukrzycy maksymalna glikemia po spożyciu posiłku występuje w około 60. minucie od jego rozpoczęcia, zwykle nie przekraczając 140 mg/dl. Glikemia powraca do wartości poprzedzającej posiłek po 2–3 godzinach. Mimo powrotu glikemii do wartości wyjściowej zakończenie wchłaniania węglowodanów następuje po 5–6 godzinach. Ponadto szybkość wchłaniania węglowodanów zależy także od czynności motorycznej żołądka. Charakter tej zależności nie jest do końca poznany. Z jednej strony wiadomo, że wysokie wartości glikemii, tak zwana ostra hiperglikemia, wpływa na czynność mioelektryczną żołądka, powodując zwolnienie jego opróżniania po pokarmach stałych. Z drugiej strony, zaburzona motoryka żołądka istotnie wpływa na wchłanianie węglowodanów, co utrudnia terapię chorych z enteropatią cukrzycową [5].

U chorych na cukrzycę typu 1 z bezwzględnym niedoborem insuliny czas osiągnięcia i wartość szczytowego stę-



Rycina 1. Insulinemia — norma a cukrzyca

żenia insuliny, a tym samym — stężenia glukozy po posiłku, zależą od dawki, rodzaju i drogi podania insuliny. W cukrzycy typu 2 przyczyną nadmiernego poposiłkowego wzrostu glikemii jest zniesienie wydzielania insuliny w pierwszej, szybkiej fazie (ryc. 1).

ZWIĄZEK MIĘDZY GLIKEMIĄ POPOSIŁKOWĄ, GLIKEMIĄ NA CZCZO I HbA_{1c}

Powszechnie stosowanym wskaźnikiem biochemicznym skuteczności kontroli metabolicznej cukrzycy jest HbA_{1c}. Jest ona miarą stopnia glikacji hemoglobiny w erytrocytach, wyrażoną jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny, i stanowi wskaźnik przeciętnego stężenia glukozy we krwi w ciągu ostatnich 2–3 miesięcy. Stężenie HbA_{1c} zależy zarówno od glikemii na czczo, jak i od poposiłkowych stężeń glukozy we krwi. W badaniach El-Kebbi [6], w których uczestniczyło ponad 1800 pacjentów, obserwowano liniową korelację między HbA_{1c} a glikemią poposiłkową. Związek między odsetkiem HbA_{1c} i średnim stężeniem glukozy w osoczu (w przypadku stosowania metod oznaczania HbA_{1c} certyfikowanych przez Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny (NGSP) przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Związek między odsetkiem HbA_{1c} a średnim stężeniem glukozy w osoczu

Wartość HbA _{1c} (%)	Średnie stężenie glukozy w osoczu [mg/dl]	Średnie stężenie glukozy w osoczu [mmol/l]
6	135	7,5
7	170	9,4
8	205	11,4
9	240	13,3
10	275	15,3
11	310	17,2
12	345	19,2

Według Monniera [7] wpływ PPG na wartość HbA_{1c} jest zmienny i zależy od stopnia metabolicznego wyrównania cukrzycy. U chorych z wyrównaną cukrzycą, najlepiej przy stężeniu HbA_{1c} poniżej 7,3%, udział PPG jest największy i sięga 70%. Przy stężeniu HbA_{1c} powyżej 10% udział PPG wynosi tylko około 30%, co przedstawiono na rycinie 2.

Wartości hemoglobiny glikowanej nie odzwierciedlają w pełni długoterminowej kontroli glikemii. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że pomiar HbA_{1c} nie daje pełnego obrazu wyrównania cukrzycy, ponieważ nie uwzględnia szczególnie krótkotrwałych wzrostów wartości glikemii. Ponadto jakość i wiarygodność wyniku zależy od metody, jaką wykonano pomiar. Najlepsza metoda, chromatografia wysokociśnieniowa (HPLC, *high-pressure liquid chromatography*), jest dostępna w niewielu laboratoriach, natomiast powszechnie stosowane w poradniach diabetologicznych metody paskowe nie zawsze dają wiarygodny wynik.

Nie ulega obecnie wątpliwości, że wartości glikemii poposiłkowych mają istotne znaczenie w prawidłowym leczeniu cukrzycy. Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnie obowiązujących standardach leczenia cukrzycy — zarówno europejskich, jak i amerykańskich. Trwa jednak dyskusja, kiedy należy kontrolować glikemię po posiłku i jakich wartości nie powinna przekraczać, co przedstawiono w tabeli 3.

Monitorowanie PPG jest stosunkowo proste — wystarczy wykonać pełen profil glikemii z uwzględnieniem pomiarów po posiłkach (2 h po rozpoczęciu posiłku). W szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak cukrzyca ciężarnych lub ciąża u chorej na cukrzycę, zaleca się pomiar glikemii godzinę po posiłku. Jest to oczywiście pewne uproszczenie, ponieważ czas wystąpienia najwyższej wartości glikemii zależy między innymi od ilości i jakości pożywienia spożytego przez pacjenta. Pokarmy bogate w węglowodany o wysokim indeksie glikemicznym znacznie szybciej powodują wzrost glikemii niż potrawy



Rycina 2. Procentowy udział poposiłkowej wartości glikemii w całkowitym odsetku HbA_{1c}. Na podstawie Monnier i wsp. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885; PPG (*postprandial plasma glucose*) — poposiłkowe stężenie glukozy; FPG (*fasting plasma glucose*) — stężenie glukozy na czczo

Tabela 3. Cele PPG według różnych towarzystw naukowych

Organizacja	Cel PPG	Kiedy
IDF 2005 ¹	< 145 mg/dl (< 8,0 mmol/l)	1–2 h PP
AACE 2005 ²	< 140 mg/dl (< 8,0 mmol/l)	2 h PP
European Cardiovascular Prevention Guidelines 2004 ³	70–135 mg/dl (4,0–7,5 mmol/l)	Brak danych
CDA 2003 ⁴	90–180 mg/dl (5,0–10,0 mmol/l)	2 h PP
ADA 2005 ⁵	< 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l)	Maksymalne PPG

¹IDF Global guidelines 2005. http://idf.org/webdata/docs/IDF_GGT2D.pdf

²AACE 2005 <http://www.aace.com/pub/odimplementation>

³de Backer i wsp. *Neurologia* 2004; 19: 440–450

⁴CDA clinical practice guidelines. *Can. J. Diabetes* 2003; 27: S1–S151

⁵ADA clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2005; 28: S4–S36
PPG (postprandial plasma glucose) — poposiłkowe stężenie glukozy; PP (postprandial) — po posiłku; IDF — International Diabetes Foundation; AACE — American Association Of Clinical Endocrinologists; CDA — Canadian Diabetes Association; ADA — American Diabetes Association

bogate w węglowodany o niskim indeksie glikemicznym, co wykorzystuje się w programach edukacyjnych dla chorych na cukrzycę.

Na wchłanianie węglowodanów wpływają ponadto białka i tłuszcze oraz błonnik zawarty w pokarmie. W praktyce klinicznej większość chorych, zwłaszcza pacjenci z cukrzycą typu 2, wykonuje to badanie niezmiernie rzadko. Nieco częściej przeprowadzają je chorzy na cukrzycę typu 1 leczeni metodą intensywnej insulinoterapii. Choć wartość HbA_{1c} stanowi metodę referencyjną w ocenie długoterminowej kontroli cukrzycy, nie wystarcza do pełnej oceny wyrównania metabolicznego, gdyż nie uwzględnia poposiłkowych epizodów krótkotrwałej hiperglikemii, które, jak wiadomo z badań epidemiologicznych, mogą się przyczyniać do rozwoju powikłań makroangiopatycznych.

W ocenie całodobowych profilów glikemii przydatne są także urządzenia monitorujące ambulatoryjnie glikemię w sposób ciągły. Przykładem jest CGMS (continuous glucose monitoring system) — urządzenie wielkości pompy insulinowej połączone przewodem z elektrodą umieszczoną w tkance podskórnej. Zwykle pomiar trwa 72 godziny (czas badania jest limitowany żywotnością elektrody) i uzyskuje się ciąg wyników uśrednionych co 5 minut. Urządzenie to jest niezwykle przydatne szczególnie w przypadkach detekcji hipoglikemii nocnych, które, jak wiadomo, w około 80% przypadkach są nierozpoznawane przez chorych. Jednak CGMS jest głównie wykorzystywany w celach naukowych z uwagi na wysoki koszt jednorazowych elektrod (ryc. 3).

**Rycina 3. Continuous glucose monitoring system**

Nic zatem dziwnego, że poszukuje się nowych wskaźników, które byłyby silniejszymi niż HbA_{1c} detektorami poposiłkowej hiperglikemii. Jednym z nich jest 1,5-anhydro-D-glucitol (1,5-AG). Substancja ta jest w niewielkich ilościach produkowana wewnątrzustrojowo, a jej głównym źródłem w ludzkim ciele jest pożywienie. Z klinicznego punktu widzenia najważniejszymi cechami tego związku są:

- znikomy udział w przemianach wewnątrzustrojowych — ilość pobieranego i wytwarzanego 1,5-AG w ciągu doby jest równoważona przez ilość związku wydalanego w tym samym czasie;
- wydalanie przez nerki — wchłanianie zwrotne 1,5-AG w kanalikach nerkowych zachodzi z udziałem mechanizmu transportowego dla glukozy.

Ponieważ wydalanie 1,5-AG ściśle wiąże się w czasie z epizodami hiperglikemii, ocenę tego parametru zastosowano do jej wykrywania. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że obniżenie stężenia anhydroglucitolu w osoczu stanowi czuły wskaźnik ostrej, krótkotrwałej hiperglikemii, a w tym — hiperglikemii poposiłkowej [8].

UDZIAŁ GLIKEMII POPOSIŁKOWEJ W ROZWOJU PÓŹNYCH POWIKŁAŃ CUKRZYCY

Wysoka glikemia poposiłkowa sprzyja glikacji białek, niektórych frakcji lipidowych, zwiększa reaktywność płytek krwi oraz nasila stres oksydacyjny, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń. W konsekwencji stanowi czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Istnieje wiele ba-

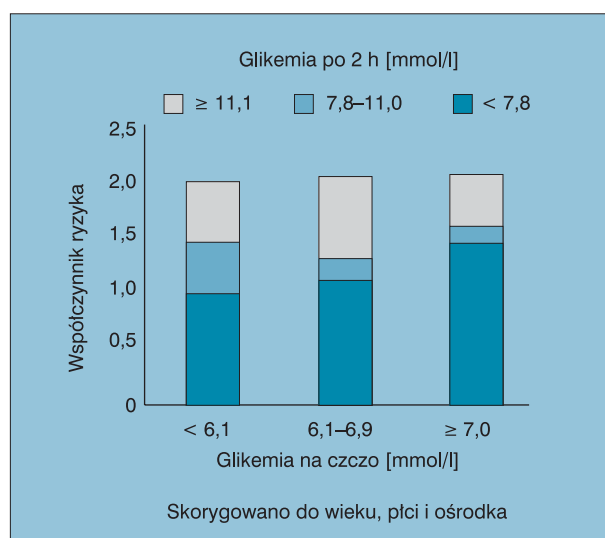
Tabela 4. Powikłania sercowo-naczyniowe związane z pogorszeniem kontroli glikemii poposiłkowej

Badanie	Parametr (okres obserwacji w latach)	Grupa	OR/HR/RR (95% CI)
Bedford Study	CVD zakończona zgonem (10)	IGT w porównaniu z grupą kontrolną: mężczyźni kobiety	OR 1,42 OR: 5,16
Honolulu Heart Program	CVD zakończona zgonem (12)	Glikemia po 1 h; kwintyl 5. w porównaniu z kwintylem 1.	RR: 2,4* (1,3–4,6)
Islington Diabetes Survey	CVD	Glikemia po 2 h	OR: 1,44 (1,06–2,00)
Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study	CVD zakończona zgonem (22)	Glikemia po 1 h: biali czarni	RR: 1,18 (1,01–1,37); RR: 1,29 (0,61–2,72)
Whitehall, Paris Prospective & Helsinki Policeman Study	CVD zakończona zgonem (20)	Glikemia po 2 h: $\leq 80\%$ vs. $\geq 97,5\%$	RR: 1,3 (1,01–1,67)
Hoom Study	CVD zakończona zgonem (8)	Glikemia po 2 h: zwiększenie o 5,8 mmol/l (105 mg/dl)	RR: 3,0†
Funagata Diabetes Study	CVD zakończona zgonem (7)	IGT vs. NGT	HR: 2,22 (1,08–4,58)
DECODE meta-analysis	CVD zakończona zgonem (5)	Glikemia po 2 h	HR: 1,27 (0,86–1,88)

* $p < 0,001$; † $p < 0,005$; OR (odds ratio) — ilorzaz szans; HR (hazard ratio) — hazard względny; RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; IGT (impaired glucose tolerance) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; NGT (normal glucose tolerance) — prawidłowa tolerancja glukozy

dań epidemiologicznych wskazujących na związek między wartościami glikemii po posiłku a ryzykiem i śmiertelnością z powodu chorób układu krążenia, co obrazuje tabela 4.

Szeroko cytowanym badaniem epidemiologicznym jest także DECODE Study, w którym wykazano wzrost ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej u chorych z wyższymi stężeniami glukozy 2 godziny po obciążeniu glukozą w porównaniu z glikemią na czczo [9] (ryc. 4).



Rycina 4. Badanie DECODE. Glikemia po 2 godzinach od obciążenia glukozą, a nie glikemia na czczo jako predyktor zgonu. Na podstawie: DECODE Study Group. *Lancet* 1999; 354: 617–621

Do tej pory nie znaleziono niepodważalnych dowodów pochodzących z badań interwencyjnych, że korekta glikemii po posiłku przyniesie korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności czy też obniżenia ryzyka powikłań makroangiopatycznych. Jednak liczne dane teoretyczne skłoniły wszystkie większe towarzystwa diabetologiczne do zmiany stanowiska i uwzględnienia tej problematyki w nowych zaleceniach dotyczących terapii hiperglikemii w cukrzycy.

Dotychczas nie rozstrzygnięto wielu aspektów związanych z glikemią poposiłkową, jak choćby tego, czy wpływa ona na występowanie powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy. Aktualne zalecenia dotyczące terapii cukrzycy, zarówno typu 1, jak i 2, opierają się na wynikach randomizowanych badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej. W najważniejszych z nich, badaniach *Diabetes Control And Complications Trial* (DCCT), dotyczącym cukrzycy typu 1, oraz UKPDS, dotyczącym cukrzycy typu 2, jednoznacznie wykazano istnienie ścisłej korelacji między wartościami glikemii a ryzykiem wystąpienia powikłań mikronaczyniowych. W badaniu DCCT, chociaż u pacjentów wykonywano pełen profil glikemii, w analizach brano pod uwagę przede wszystkim glikemię na czczo i wartość HbA_{1c} . Wobec coraz częściej pojawiających się wątpliwości w zakresie znaczenia HbA_{1c} w ocenie pełnego wyrównania metabolicznego cukrzycy, ponownie analizuje się dane pochodzące z badania DCCT, uwzględniając tym razem średnią wartość glikemii (MBG, *mean blood glucose*)

i glikemię po posiłku (analizy tego typu nie można przeprowadzić na podstawie badania UKPDS, ponieważ ograniczono się w nim wyłącznie do glikemii na czczo i nie określano dobowego profilu glikemii). Wykazano w tym badaniu, że wartości glikemii przed posiłkiem i po posiłku są porównywalnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia mikroangiopatii w cukrzycy typu 1, a wahania wartości glikemii prawdopodobnie są dodatkowym czynnikiem prognostycznym jej rozwoju [10].

Ostatnio w przekrojowych badaniach nad cukrzycą typu 2 leczoną insuliną zasugerowano, że glikemia poposiłkowa może być lepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia retinopatii (w przeciwieństwie do neuropatii i neuropatii) w tej grupie pacjentów [11, 12]. Jednak obecne rekomendacje nie wykazują wyższości pomiarów glikemii poposiłkowej nad pomiarami wykonywanymi przed posiłkiem. Dotychczasowe dane z piśmiennictwa sugerują, że nie jest konieczne wykonywanie oznaczeń glikemii po posiłku w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia mikroangiopatii.

INTERWENCJA TERAPEUTYCZNA

Leczenie niefarmakologiczne

Zasady leczenia dietą ulegały licznym modyfikacjom. W ostatnich latach, w związku z coraz większym zainteresowaniem hiperglikemią poposiłkową, ponownie zainteresowano się indeksem glikemicznym. Definiuje się go jako pole pod krzywą glikemiczną po podaniu porcji produktu spożywczego zawierającego 50 gramów węglowodanów przyswajalnych w porównaniu z analogicznym polem po podaniu tej samej ilości węglowodanów produktu standardowego (glukozy lub białego chleba). Z punktu widzenia praktycznego im niższa jest wartość indeksu, tym mniejszy jest przyrost glikemii po posiłku. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnego badania randomizowanego, udowadniającego korzyści płynące z zastosowania diety o niskim indeksie glikemicznym. Istnieją jednak badania epidemiologiczne, w których wykazano większe ryzyko zachorowania na cukrzycę w grupach osób stosujących dietę o wysokim indeksie glikemicznym. Ponadto w badaniu EURODIAB IDDM *Complications Study* [13] wykazano wyraźny związek między indeksem glikemicznym a stężeniem HbA_{1c}. U osób stosujących dietę charakteryzującą się niskim całkowitym indeksem glikemicznym obserwowano niższe wartości HbA_{1c} [14]. Waga problemu znalazła odzwierciedlenie w najnowszych zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę, opracowanych przez PTD. Dodatkowe korzyści

może przynieść obliczanie wskaźnika glikemicznego lub obciążenia glikemicznego.

Dieta o niskim indeksie glikemicznym można w uproszczeniu opisać jako zawierającą głównie: rośliny strączkowe, makarony, ciemne pieczywo, ryż preparowany termicznie, grube kasze. W diecie o wysokim indeksie przeważają ziemniaki, białe pieczywo, produkty mączne z drobnego przemiału oraz biały ryż i płatki śniadaniowe.

Doustne leki hipoglikemizujące

W grupie leków doustnych w farmakoterapii cukrzycy typu 2 istnieją preparaty, które głównie wpływają na wartość glikemii po posiłku. Do leków tych należą inhibitory α -glukozydazy jelitowej i leki z grupy meglitynidów. Pierwsze z wymienionych zwalniają wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego na skutek zwolnienia procesu trawienia węglowodanów w jelicie cienkim. Wadą tych preparatów jest stosunkowo mała skuteczność w odniesieniu do obniżania glikemii (średnie obniżenie wartości HbA_{1c} o 0,5–0,8%) oraz stosunkowo częste występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, które są przyczyną częstego odstawiania tych leków przez pacjentów. Pochodne meglitynidów są bardzo obiecującą grupą leków, ponieważ korygują jeden z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za hiperglikemię w cukrzycy typu 2 — przywracają pierwszą fazę wydzielania insuliny i w ten sposób szczególnie silnie obniżają glikemię po posiłku. Skuteczność leków z tej grupy jest minimalnie słabsza w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika (SU, *sulfonylurea*) i wynosi średnio 1–1,5% w odniesieniu do odsetka HbA_{1c} [15]. Obecnie toczą się interwencyjne badania prospektywne, które mają pomóc w odpowiedzi na pytanie, czy zastosowanie tych leków w długotrwałej terapii doprowadzi do redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej w cukrzycy typu 2. W Polsce, niestety, zastosowanie tych leków jest marginalne z uwagi na brak refundacji i wysokie koszty terapii.

Jak wskazują wyniki badań, także SU nowych generacji w istotny sposób przywracają wczesną fazę wydzielania insuliny, obniżając zarówno glikemię na czczo, jak i po posiłku. Leki z tej grupy są szeroko stosowane w terapii cukrzycy typu 2 w Polsce, szczególnie w połączeniu z metforminą.

Insulinoterapia

Leczenie insuliną jest wpisane w terapię zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Zgodnie z aktualną wiedzą insulinoterapię należy wdrożyć znacznie wcześniej w cukrzycy typu 2. Obecnie uważa się, że stężenie HbA_{1c} utrzymujące się powyżej 7%, po wykluczeniu innych czynni-

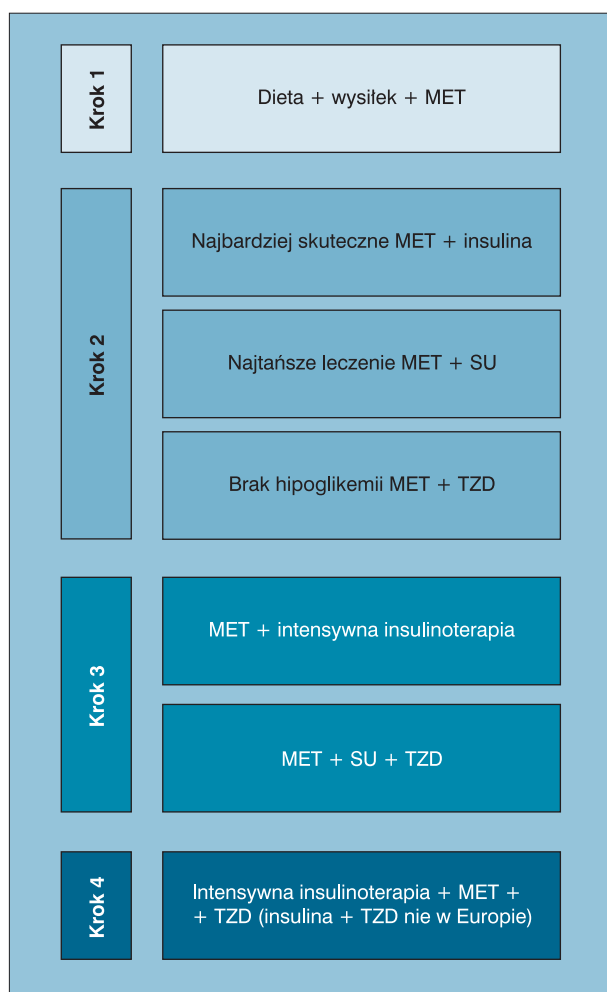
ków pogarszających wyrównanie cukrzycy, jest już wskazaniem do włączenia insuliny. Najnowsze wytyczne w leczeniu hiperglikemii w cukrzycy typu 2 umiejscawiają insulinoterapię jeszcze wcześniej. Za najbardziej skuteczne postępowanie w początkowej fazie leczenia niefarmakologicznego oraz terapii metforminą uważa się włączenie insuliny już w drugim kroku [16] (ryc. 5).

Wprowadzenie do leczenia przed ponad 10 laty szybko działających analogów insuliny ludzkiej stanowiło istotny postęp w leczeniu cukrzycy, zarówno typu 1, jak i typu 2. Znacznie szybsze wchłanianie się tych preparatów z tkanki podskórnej powoduje, że — w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką w równoważnych dawkach — analogi insuliny osiągają wyższe stężenie w osoczu w znacznie krótszym czasie, a całkowity czas ich działania nie przekracza 5 godzin. Z profilu tego wynikają istotne implikacje terapeutyczne — insuliny te można podawać bezpośrednio

przed posiłkiem, a ponadto pacjent może zrezygnować z przekąsek w okresie między posiłkami. Ma to istotne znaczenie szczególnie dla aktywnych chorych odżywiających się nieregularnie, a także dla otyłych pacjentów, którym zaleca się uzyskanie prawidłowej masy ciała. Z farmakokinetycznego punktu widzenia analogi szybko działające są wręcz idealnym narzędziem do walki z hiperglikemią poposiłkową i, jak wykazano w wielu badaniach klinicznych, powodują mniejsze przyrosty glikemii po posiłkach w porównaniu z tradycyjną insuliną ludzką [17].

W ostatnich latach pojawiło się stosunkowo dużo danych, że wprowadzenie do terapii dwufazowych analogów insuliny ludzkiej (mieszanek analogowych) może istotnie zmienić terapię cukrzycy typu 2. Jak wiadomo, do tej pory większość chorych na cukrzycę typu 2 stosowała w insulinoterapii klasyczne mieszanki insuliny ludzkiej. Preparaty te powinno się wstrzykiwać około 30 minut przed posiłkiem, a zdecydowana większość pacjentów nie przestrzega tego zalecenia. Skutkuje to oczywiście znacznymi zwyczajami glikemii po posiłkach z uwagi na zbyt niskie stężenia insuliny wkrótce po iniekcjach. Analogi dwufazowe, których frakcję wolną stanowią analogi szybko działające, wstrzyknięte bezpośrednio przed, a nawet wkrótce po posiłku, pozwalają na znacznie lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej, co w perspektywie wieloletniej może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie bez znaczenia jest także zmniejszenie ryzyka hipoglikemii w okresie między posiłkami i w godzinach nocnych. Analogi dwufazowe są preparatami umożliwiającymi stosunkowo prostą i bezpieczną alternatywę insulinoterapii w cukrzycy typu 2 i wdrażanie ich u chorych dotychczas nieleczonych insuliną czy też leczonych insulinami tradycyjnymi jest możliwe w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w oparciu o nieskomplikowane algorytmy [18].

Do nowych preparatów, jeszcze niedostępnych w Polsce, a wpływających głównie na stężenie glukozy po posiłku, należą syntetyczne analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glukagon-like peptide 1*). Peptyd ten w warunkach fizjologicznych jest produkowany przez komórki L nabłonka jelitowego. Jego mechanizm działania jest złożony i polega nie tylko na zwiększeniu sekrecji insuliny szczególnie w pierwszej fazie, ale także na supresji wydzielania glukagonu oraz zwolnieniu opróżniania żołądka. Jedynym dostępnym na rynku w Stanach Zjednoczonych analogiem GLP-1 jest preparat znany pod nazwą handlową *Exenatide*. Wadą tego preparatu jest konieczność podawania w iniekcjach podskórnych.



Rycina 5. Zalecany algorytm leczenia; MET — metformina; SU (*sulfonylurea*) — pochodne sulfonilomocznika; TZD (*thiazolidinediones*) — tiazolidinediony

PODSUMOWANIE

Mimo wprowadzenia w ostatnich 2 dekadach do leczenia cukrzycy wielu nowych generacji leków, nie udało się, szczególnie w cukrzycy typu 2, znacząco poprawić wyrównania metabolicznego. Niewątpliwie jednym z powodów jest konserwatywne i zbyt ostrożne podejście do osiągnięcia bardzo rygorystycznych celów leczenia. Jednym z parametrów, na które w starych schematach leczenia nie zwracano należytej uwagi, jest stan poposiłkowy. Wydaje się, że może to być jeden z powodów niedostatecznie dobrego wyrównania glikemii w minionych latach. Bardzo ważne jest, aby wszyscy lekarze zajmujący się chorymi na cukrzycę mieli świadomość, że zwrócenie uwagi na ten element wyrównania glikemii i próba korekty w przypadku zbyt wysokich wartości glikemii może mieć bardzo istotne znaczenie w całościowym wyrównaniu cukrzycy. Podobnie jak w leczeniu każdej przewlekłej choroby metabolicznej, pewien problem polega na tym, że efekty starań lekarzy nie są widoczne natychmiast i wydaje się, że można uchronić chorego przed komplikacjami za 10–15 lat. Bardzo ważne jest także uświadomienie wagi problemu samym chorym i akcentowanie na każdej wizycie

kontrolnej konieczności monitorowania stężenia glukozy we krwi nie tylko na czczo, ale także po posiłkach. Zgodnie z obowiązującymi standardami całodobowy profil glikemii obejmuje następujące oznaczenia:

- rano, na czczo;
- przed każdym głównym posiłkiem;
- 120 minut po każdym głównym posiłku;
- przed snem;
- o godzinie 24.00;
- w godzinach 2.00–4.00.

Oznaczenia pełnego profilu glikemii pacjenci leczeni insuliną powinni dokonywać przynajmniej raz w tygodniu, a wyniki wpisywać w dzienniczku samokontroli. Chorzy na cukrzycę typu 2 nieleczeni insuliną powinni wykonywać pełny profil glikemii raz w miesiącu.

Obecnie wśród leków hipoglikemizujących jest dostępnych kilka preparatów doustnych oraz szybko działających analogów insuliny ludzkiej, które mogą bardzo skutecznie wpływać na glikemię po posiłku. Dodatkowo są to preparaty bardzo nowoczesne, umożliwiające bezpieczną poprawę wyrównania cukrzycy i w konsekwencji — zmniejszenie ryzyka przewlekłych powikłań tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
2. UK Diabetes Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetol. Prakt.* 2007; 8 (supl. A): A1–A49.
4. Hanefeld M., Julius U. i wsp. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
5. Bień A. Wpływ chwilowych wartości glikemii na czynność mioelektryczną żołądka ocenianą w badaniu elektrogastrograficznym u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetol. Prakt.* 2006; 7: 353–365.
6. El-Kebbi I.M., Ziemer D.C., Cook C.B. i wsp. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004; 27: 335–339.
7. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 881–885.
8. Dworacka M. Nowy cel terapeutyczny — poposiłkowa hiperglikemia. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2004; 4: 407–412.
9. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group (2001). Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–404.
10. Kilpatrick E.S. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1486–1490.
11. Shiraiwa T. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 336: 339–345.
12. Shiraiwa T. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA_{1c} in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2806–2807 [list].
13. EURODIAB Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278–285.
14. Ciok J. Indeks glikemiczny w patogenezie i leczeniu dietetycznym cukrzycy. *Diabetol. Prakt.* 2006; 7: 78–85.
15. Sierdzki J. (red.). Cukrzyca. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2006.
16. Nathan D. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972.
17. Bretzel R.A. Direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1023–1028.
18. Malecki M. Praktyczne podejście do intensyfikacji leczenia mieszankami insuliny ludzkiej za pomocą dwufazowych analogów insuliny aspart w cukrzycy typu 2. *Diabetol. Prakt.* 2006; 7: 295–300.