

Rola insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2

Elżbieta Orłowska-Kunikowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kluczowe znaczenie w uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy i prewencji późnych powikłań tej choroby ma odpowiedni moment włączenia insuliny. Jak wykazano w najnowszych badaniach, wczesne włączenie insuliny może znacząco wpłynąć na korekcję zaburzeń metabolicznych cukrzycy typu 2 i zapewnić długoterminową kontrolę glikemii. Dotyczy to szczególnie osób z niedawno wykrytą cukrzycą typu 2, u których krótkotrwała, intensywne insulinoterapia pozwala uzyskać normoglikemię, dzięki której poprawia się rezerwa sekcyjna komórek β i wzrasta wrażliwość na insulinę. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) nowe strategie leczenia powinny koncentrować się na intensywnej kontroli metabolicznej i dlatego u coraz liczniejszej grupy pacjentów konieczne jest włączenie do terapii insuliny, ponieważ często jest to jedyny sposób na skuteczną poprawę glikemii.

W artykule przedstawiono rozszerzone wskazania do insulinoterapii w cukrzycy typu 2 i podano wiele praktycznych uwag mających ułatwić rozpoczynanie leczenia insuliną tej grupy chorych.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, insulina, glukotoksyczność

WSTĘP

Cukrzyca typu 2 to stan przewlekłej hiperglikemii, do której dochodzi wskutek zaburzeń wydzielania i/lub działania insuliny. Hiperglikemia, niezależnie od nasilenia (łagodna, umiarkowana czy ciężka), działa toksycznie, przyczyniając się do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, głównie w wyniku nasilenia procesu glikacji. Ponadto wpływa na rozwój powikłań cukrzycy poprzez: zwiększenie szybkości przesączania kłębuszkowego i przepływu osocza przez nerki, zwiększenie przepływu krwi przez siatkówkę, zmniejszenie prędkości przewodzenia w ruchowych i czuciowych nerwach obwodowych, pobudzenie układu krzepnięcia i nasilenie procesu utleniania.

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

W badaniach epidemiologicznych udowodniono, że szczególnie toksycznie działa hiperglikemia poposiłkowa.

W badaniu *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe* (DECODE) [1] wykazano, że u osób bez cukrzycy glikemia 2 godziny po posiłku, ale nie glikemia na czczo, istotnie koreluje ze wskaźnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej. Toksycznie działa zarówno hiperglikemia stała, jak i pojawiająca się tylko jako upośledzenie tolerancji glukozy po spożyciu posiłków („cukrzyca prandialna”).

Zaburzenia wydzielania i działania insuliny nasilają się pod wpływem hiperglikemii. Zjawisko to określa się jako glukotoksyczność. Pod wpływem ekspozycji na wysokie wartości glikemii pogarsza się funkcja sekcyjna komórek β oraz maleje insulinowrażliwość. Zatem u chorego z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 2 i znaczną hiperglikemią występują zaburzenia wydzielania i działania insuliny, które częściowo mogą być spowodowane glukotoksycznością. Obniżenie glikemii może zmniejszyć te zaburzenia [2].

W niniejszym artykule omówiono zalety wczesnego włączenia insuliny do terapii cukrzycy na podstawie badań klinicznych i dowodów z patofizjologii. Ponadto z uwagi na opory, zarówno ze strony lekarzy, jak i pacjentów, przed rozpoczęciem insulinoterapii przedstawiono praktyczne aspekty związane z tym zagadnieniem.

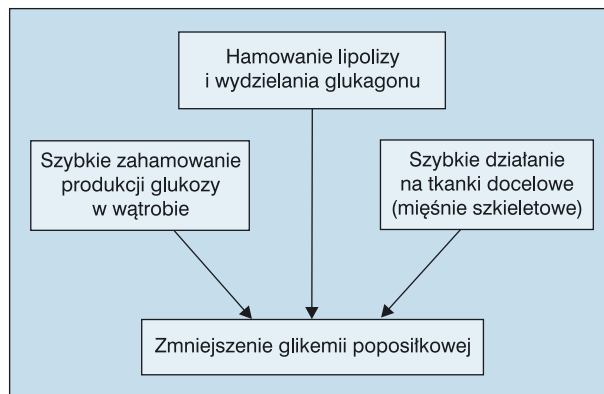
KRÓTKOTRWAŁA INSULINOTERAPIA W NIEDAWNO WYKRYTEJ CUKRZYCY

Lekarz, rozpoznając cukrzycę typu 2, może zalecić leczenie wyłącznie dietą, lekami doustnymi lub rzadko (w przypadku znacznej hiperglikemii) — insuliną. Alternatywą dla takiego postępowania jest szybkie doprowadzenie glikemii do wartości prawidłowych za pomocą krótkotrwałej, intensywnej insulinoterapii, prowadzonej od momentu rozpoznania choroby [3]. Insulinoterapia często jest jedyną metodą pozwalającą uzyskać normoglikemię. Następnie chory wymaga obserwacji, czy możliwe jest utrzymanie prawidłowych glikemii przez dłuższy czas po odstawieniu insuliny. Opublikowane niedawno badania wskazują, że taki schemat postępowania może być skuteczny u niektórych pacjentów.

Li i wsp. [4] w grupie 138 osób z niedawno rozpoznaną cukrzycą i glikemią na czczo ponad 200 mg/dl zastosowali przez 2 tygodnie ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą pompy (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*). Po odstawieniu insuliny stosowano terapię wyłącznie dietą. Po 2 latach 58 osób nadal leczono wyłącznie dietą. W tym przypadku zjawisko glukotoksyczności potwierdzono klinicznie. W warunkach zbliżonych do euglikemii poprawia się wydzielanie insuliny. Ta poprawa polega na przywróceniu I fazy wydzielania, tak zwanej fazy ostrej. Zanik wczesnego „szczytu” wydzielania insuliny (I fazy) należy do najwcześniejszych zaburzeń sekrecji insuliny w cukrzycy typu 2. Fizjologiczne znaczenie wczesnego szczytu wydzielania przedstawiono na rycinie 1.

Ilkova i wsp. [5] również stosowali krótkotrwałą intensywną insulinoterapię za pomocą CSII u osób, u których po 3–6 tygodniach leczenia samą dietą nie udało się uzyskać dobrego wyrównania glikemii. U znacznego odsetka chorych stwierdzono także dobrą reakcję na 2-tygodniową terapię za pomocą CSII, jednak niektórzy wymagali jej powtórzenia.

Ryan i wsp. [6] podjęli próbę określenia cech pacjentów z nowo wykrytą cukrzycą typu 2 i glikemią na czczo powyżej 200 mg/dl, u których krótkotrwałą, intensywną insulinoterapią mogłaby spowodować długotrwałe wy-



Rycina 1. Fizjologiczne znaczenie wczesnego szczytu wydzielania insuliny

równanie glikemii. Przebadano łącznie 16 chorych z nowo wykrytą cukrzycą typu 2, których przez 2–3 tygodnie leczono metodą intensywnej insulinoterapii typu *basal/bolus*. Insulinoterapię rozpoczynano od dawki 5 jednostek insuliny krótkodziałającej przed każdym posiłkiem oraz 10–15 jednostek insuliny NPH o godzinie 22:00. Pomiar glikemii wykonywano przed posiłkami oraz 2 godziny po posiłkach. Celem leczenia było uzyskanie wartości glikemii poniżej 6 mmol/l (110 mg/dl) na czczo oraz poniżej 7 mmol/l (126 mg/dl) po posiłkach. Dawkę insuliny codziennie zwiększano o 2–5 jednostek, aż do osiągnięcia założonego celu terapii. Po roku u wszystkich uczestników badania wyrównanie glikemii było zadowalające, a średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło 6,6% ± 0,3 (przed leczeniem 11,8% ± 0,3).

Spośród chorych 7 nie wymagało farmakoterapii, 6 przyjmowało tylko glibenklamid, 2 — glibenklamid i metforminę, a w 1 przypadku konieczne było leczenie insuliną. Przeanalizowano różne parametry (glikemię na czczo, stężenia: HbA_{1c}, insuliny na czczo, C-peptydu na czczo, wolnych kwasów tłuszczowych, wartość BMI, stosunek talia/biodra), oznaczone na początku badania, oraz reakcję na insulinoterapię, aby określić, które z nich mogłyby służyć jako cechy pozwalające przewidzieć, kiedy krótkotrwałe, intensywne leczenie insuliną przyniosłoby długoterminową korzyść. Chorzy, którym wystarczała terapia samą dietą, w fazie aktywnego leczenia insuliną charakteryzowali się mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę niż pacjenci wymagający farmakoterapii (odpowiednio 0,37 ± 0,05 i 0,73 ± 0,07 j.m. kg/d.) i możliwe było u nich utrzymanie niższej glikemii na czczo pod koniec fazy aktywnej insulinoterapii (odpowiednio 5,9 ± 0,3 i 7,7 ± 0,4 mmol/l). Łatwość, z jaką udaje się uzyskać normoglikemię, stano-

wi czynnik pozwalający przewidzieć, u których pacjentów skuteczne będzie leczenie wyłącznie dietą.

Zastosowanie krótkotrwałej intensywnej insulinoterapii u chorych z wtórną nieskutecznością leków doustnych powoduje jedynie krótkotrwałą poprawę, co oznacza brak rezerwy czynnościowej komórek β trzustki [2]. Ocenia się, że w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 około 50% komórek β jest zniszczonych, a funkcja pozostałych może ulec poprawie po włączeniu insuliny.

Alvarsson i wsp. [7] wykazali przewagę insuliny (podawanej w postaci gotowych mieszanek 2 razy/d.) nad glibenklamidem w leczeniu niedawno rozpoznanej cukrzycy typu 2. Po 2 latach kontrola metaboliczna była gorsza u osób otrzymujących glibenklamid. Zdaniem autorów leczenie insuliną nowo wykrytej cukrzycy lepiej chroni komórki β , umożliwiając im częściową regenerację.

NOWE WSKAZANIA DO LECZENIA INSULINĄ W CUKRZYCY TYPU 2

Zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) leczenie insuliną w cukrzycy typu 2 rozpoczyna się w następujących sytuacjach klinicznych:

- wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii niezależnie od wartości glikemii:
 - ciąża;
 - cukrzyca typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*);
 - zawał serca; terapia przez co najmniej 3 miesiące po wystąpieniu epizodu;
 - uzasadnione życzenie pacjenta;
- kryterium rozpoczęcia leczenia insuliną:
 - stężenie HbA_{1c} ponad 7% po nieskutecznej terapii lekami doustnymi;
- wskazania do czasowej insulinoterapii:
 - dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami typu: infekcja, uraz, kortykoterapia itp.);
 - zabieg chirurgiczny;
 - udar mózgu;
 - zabieg przeszłokornej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*);
- kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną:
 - niedawno rozpoznana cukrzyca: glikemia około 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi cukrzycy;
 - cukrzyca długotrwała.

Biorąc pod uwagę patofizjologię cukrzycy oraz wciąż rosnącą liczbę dowodów naukowych, należy rozważyć nowe wskazania do leczenia insuliną, to znaczy:

- cukrzycę „prandialną” (wzrost glikemii po spożyciu posiłków, glikemia na czczo i między posiłkami prawidłowa);
- nowo rozpoznaną cukrzycę typu 2 z umiarkowaną i znaczną hiperglikemią w celu odwrócenia glukotoksyczności.

Cukrzyca „prandialna” stanowi podtyp cukrzycy typu 2, pojawia się też u osób z cukrzycą typu 3 powstałą jako powikłanie leczenia steroidami.

Decyzja o rozpoczęciu leczenia insuliną w cukrzycy typu 2 pozostaje nadal jednym z najpoważniejszych dylematów w diabetologii. Często zarówno lekarze, jak i pacjenci zbyt długo zwlekają z włączeniem insuliny. Najczęstsze przyczyny opóźniające leczenie insuliną to:

- ze strony pacjentów:
 - traktowanie insulinoterapii jako oznaki ciężkości przebiegu cukrzycy;
 - obawa przed bólem spowodowanym wstrzyknięciami insuliny i pobieraniem krwi do samokontroli;
 - strach przed hipoglikemią;
 - brak edukacji i doświadczenia;
 - ograniczenia organizacyjne;
- ze strony lekarzy:
 - brak edukacji w zakresie znaczenia insulinoterapii w prognozowaniu długotrwałej cukrzycy typu 2, w celu ochrony serca i naczyń;
 - konieczność poświęcenia choremu więcej czasu i uwagi (organizowanie dodatkowych wizyt, edukacji);
 - dodatkowe koszty.

Należy pamiętać, że w związku z bardzo rygorystycznymi kryteriami wyrównania cukrzycy zaleconymi przez PTD (tab. 1) coraz więcej pacjentów wymaga włączenia insuliny do terapii cukrzycy [8]. Takie postępowanie nie zapobiega rozwojowi późnych powikłań naczyniowych.

Tabela 1. Kryteria wyrównania glikemii

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

Jednak często insulinoterapia jest jedyną metodą pozwalającą uzyskać normoglikemię, co z kolei stanowi działanie zmniejszające ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy.

RODZAJE ALGORYTMÓW INSULINOTERAPII A INDYWIDUALNE POTRZEBY CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

W leczeniu chorych należy dążyć do możliwie jak najwierniejszego odtworzenia fizjologicznego wydzielania insuliny. Fizjologicznie insulina jest wydzielana bezpośrednio do krążenia wrotnego w sposób ciągły w ilości 0,5–1,0 j.m./h. Jest to tak zwane wydzielanie podstawowe. Jego głównym zadaniem jest regulacja podstawowej wątrobowej homeostazy glukozy w okresie postzczenia i między posiłkami. Dodatkowo insulina jest wydzielana w odpowiedzi na posiłek w postaci wyrzutu szybkiego (faza I) trwającego 2–5 minut, po której następuje wolne, ale narastające wydzielanie hormonu trwające 5–52 minut (faza II). Stężenie insuliny powraca do wartości wyjściowych w ciągu 2–4 godzin. W historii naturalnej cukrzycy typu 2 utrata zdolności wydzielania następuje powoli, jak już wspomniano — początkowo zanika I faza wydzielania, a w miarę trwania choroby trzustka przestaje całkowicie produkować hormon.

Substytucyjne leczenie insuliną w cukrzycy typu 2 należy rozpocząć od ustalenia na podstawie profilu dobowego glikemii, czy chory wymaga uzupełnienia insuliny podstawowej czy prandialnej (okołoposiłkowej). Chorzy z niedoborem insuliny podstawowej najczęściej są kwalifikowani do terapii skojarzonej (leki doustne + insulina). Ten rodzaj terapii może być skuteczny u chorych z jawną cukrzycą typu 2, trwającą krócej niż 10 lat, która rozwinęła się po 35. roku życia, jeżeli nie obserwuje się wzrostów glikemii w ciągu dnia powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Wstępną pojedynczą dawkę insuliny można wybrać na zasadzie formuły: wartość glikemii w mmol/l na czczo odpowiada wstępnej dawce insuliny izofanowej podanej wieczorem, na przykład przy glikemii na czczo równej 8 mmol/l wstępna dawka NPH wynosi 8 j.m. Jeżeli dawka okaże się zbyt mała, zwiększa się ją o 2–3 j.m., co 3–4 dni, aż do uzyskania ustalonej indywidualnie dla każdego pacjenta docelowej glikemii na czczo (najczęściej, w pomia-

rach domowych, do 90–100 mg/dl). Dawki leków doustnych, które podaje się w ciągu dnia, są zazwyczaj zbliżone do maksymalnych. W razie potrzeby można je odpowiednio zmniejszyć. Analogi insuliny podstawowej lepiej naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, gdyż wykazują dłuższy czas działania i płaski profil w porównaniu z tradycyjnymi insulinami średnio- i długodziałającymi.

Zatem włączenie do terapii insuliny Lantus (długodziałający analog — glargina) w niewielkiej ilości 8–12 j.m. poprawia kontrolę metaboliczną, a przede wszystkim zmniejsza ryzyko hipoglikemii.

Przy nieskuteczności terapii skojarzonej należy rozważyć podanie tradycyjnych mieszanek insulinowych w algorytmie 2 wstrzyknięć i odstawić leki doustne, a w razie trudności z obniżeniem glikemii poposiłkowej lub przy nawracających niedocukrzeniach leczeniem z wyboru są mieszanki analogowe (Humalog Mix i NovoMix).

U osób otyłych zaleca się kontynuację podawania metforminy, ewentualnie dodanie jej, aby ograniczyć przyrost masy ciała, który na ogół zawsze towarzyszy włączeniu insuliny. Zmieniając chorem terapię z tradycyjnych mieszanek insulinowych na mieszanki analogowe, stosuje się identyczne dawki.

Chorzy z niedoborem insuliny prandialnej są kwalifikowani do leczenia bolusami insuliny krótkodziałającej podawanymi przed głównymi posiłkami. Szybkodziałające analogi insuliny (Humalog, NovoRapid) w porównaniu z insulinami krótkodziałającymi charakteryzują się 2-krotnie szybszym początkiem działania oraz skróceniem czasu maksymalnego działania o połowę, dlatego skuteczniej obniżają glikemię poposiłkową. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że glikemia poposiłkowa jest w większym stopniu odpowiedzialna za rozwój powikłań sercowo-naczyniowych niż glikemia na czczo — z tego względu powinna być aktywnie leczona. Przy niedoborze zarówno insuliny podstawowej, jak i prandialnej leczeniem z wyboru jest intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. Umożliwia ona osiągnięcie „prawie normoglikemii” przy możliwie najmniejszym ryzyku hipoglikemii oraz pozwala uniknąć niekorzystnego przyrostu masy ciała, zwłaszcza gdy zastępuje się analogi insuliny.

PIŚMIENNICTWO

1. Decode Study Group. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
2. Garvey W.T., Olefsky J.M., Griffin J., Hamman R.F., Kolterman O.G. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222–234.
3. Nathan D.M. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1342–1349.
4. Li Y., Xu W., Liao Z. i wsp. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of (beta)-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597.
5. Ilkova H., Glaser B., Tunckale A., Bagriacik N., Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353–1356.
6. Ryan E.A., Imes S., Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1028–1032.
7. Alvarsson M., Sundkvist G., Lager I., Henricsson M., Berntorp K., Fernqvist-Forbes E. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2231–2237.
8. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7 (supl. A).