

Władysław Grzeszczak

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

# Indywidualizacja doustnej terapii przeciwcukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2

Individualization of oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes

## STRESZCZENIE

Cukrzyca powoduje znaczące pogorszenie jakości życia oraz przyczynia się do skrócenia czasu przeżycia chorych. W związku z powyższym należy dołożyć wszelkich starań, aby w pierwszej kolejności zapobiegać lub opóźnić wystąpienie cukrzycy, a po rozpoznaniu choroby — jak najskuteczniej ją leczyć. Leczenie musi być indywidualizowane. W indywidualizacji postępowania u chorych na cukrzycę, w tym chorych na cukrzycę typu 2, należy uwzględnić zapobieganie lub opóźnianie wystąpienia cukrzycy, w tym cukrzycy typu 2, określić indywidualne cele w leczeniu oraz niezwykle starannie dobierać leki przeciwcukrzycowe, obniżające ciśnienie tętnicze oraz obniżające stężenie lipidów, uwzględniające potrzeby kliniczne chorego. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 1: 14–22)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, doustne leki przeciwcukrzycowe, indywidualizacja postępowania

## ABSTRACT

Diabetes causes significant deterioration in the quality of life and contributes significantly to shorten survival. Therefore, efforts should be made to in the first place to prevent or delay the onset of diabetes, and after diagnosis of the disease as effectively as possible to treat it. Treatment of diabetic patients must be indi-

vidualized. The individualized management of patients with diabetes, including patients with type 2 diabetes should be considered to prevent or delay the onset of diabetes including type 2 diabetes, set individual targets for the treatment of diabetes and very carefully selected medications for diabetes, blood pressure-lowering and lipid-lowering taking into account the needs of clinical patient. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 1: 14–22)

**Key words:** type 2 diabetes, oral antidiabetic agents, individualization procedure

## Wstęp

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. W atlasie *International Diabetes Federation* (IDF) [1] można znaleźć informację, iż obecnie na świecie na cukrzycę choruje 366,2 mln osób. Przewiduje się, że w 2030 roku będzie na świecie chorowało 551,8 mln osób. Około 85–90% tych chorych to chorzy na cukrzycę typu 2. Nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy występują dodatkowo u 280 mln osób. Przewiduje się również, że w roku 2030 roku te dwa stany metaboliczne, które istotnie zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy (u 2–10% osób z tej grupy cukrzyca rozwinię się w ciągu jednego roku), będą występowały u 398 mln osób.

Jak podano w ostatnim atlasie IDF [1], w Polsce obecnie na cukrzycę choruje 3,1 mln osób — 1,6 mln mężczyzn i 1,5 mln kobiet. W badaniu przeprowadzonym przez Wittek i wsp. [2] wykazano, że chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 w Polsce wynosi  $8,06 \pm 0,9\%$  (w tym u mężczyzn  $7,15 \pm 1,25$ , zaś u kobiet  $8,94 \pm 1,3$ ). Autorzy pracy sugerują, że liczba osób z rozpoznaną

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak  
Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl  
*Diabetologia Kliniczna* 2013, tom 2, 1, 14–22

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 07.01.2013

Przyjęto do druku: 12.02.2013

cukrzycą w Polsce wynosi  $5,56 \pm 0,77\%$ , zaś osób z cukrzycą nierozpoznaną —  $2,52 \pm 0,55\%$ . Zakładając, że Polskę zamieszkuje 38,5 mln mieszkańców, okazuje się, na podstawie powyższego badania epidemiologicznego, iż chorych na cukrzycę w Polsce jest ponad 3 mln. Wyniki te są zgodne z danymi IDF [1].

Cukrzyca powoduje znaczące pogorszenie jakości życia oraz w znacznym stopniu przyczynia się do jego skrócenia (w zależności od wieku zachorowania na cukrzycę o 10 do nawet 20 lat!) [3]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne corocznie, od 2004 roku, wydaje zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Przedstawione w niniejszej pracy omówienie zasad indywidualizacji leczenia chorych na cukrzycę typu 2 oparto na zaleceniach PTD na rok 2013 [4]. W indywidualizacji postępowania u chorych na cukrzycę, w tym chorych na cukrzycę typu 2, należy uwzględnić:

- zapobieganie lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy, w tym cukrzycy typu 2;
- indywidualne cele leczenia cukrzycy;
- staranne dobranie leków przeciwcukrzycowych, obniżających ciśnienie tętnicze oraz normalizujących stężenie lipidów, uwzględniające potrzeby kliniczne chorego.

### Zapobieganie lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy (wg [4])

Postępowanie u chorych na cukrzycę, u których stwierdzono stan przedcukrzycowy, polega na zaleceniu umiarkowanego zmniejszenia masy ciała (o 10%) i zwiększeniu aktywności fizycznej (30–45 minut/dobę). W celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia cukrzycy należy osoby, u których rozpoznano *prediabetes*, poinformować o korzyściach związanych z umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała oraz regularnej aktywności fizycznej. Nieco mniejszą lub porównywalną skuteczność w hamowaniu progresji stanów przedcukrzycowych do jawnej cukrzycy można osiągnąć, podając metforminę lub akarbozę. W Polsce dotychczas nie zarejestrowano żadnego preparatu przeciwcukrzycowego do stosowania w prewencji cukrzycy u osób, u których rozpoznano *prediabetes*.

U osób, u których występuje stan przedcukrzycowy, badania w kierunku rozpoznania cukrzycy powinno się przeprowadzać co roku. U tych osób powinno się jak najszybciej wdrożyć postępowanie terapeutyczne — bardzo indywidualne w zależności od stanu klinicznego osoby obciążonej ryzykiem rozwoju cukrzycy. Przede wszystkim należy udzielać porad w zakresie zmiany stylu życia. Istotne jest również, aby u takich osób przeprowadzić badanie pod kątem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i innych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie

tętnicze, zaburzenia lipidowe) oraz ich leczenia. Osoby te należy poinformować o konieczności unikania leków o działaniu potencjalnie diabetogennym oraz poddać odpowiedniej edukacji na temat zasad zdrowego stylu życia. To bardzo istotne. Ważne jest również przeszkolenie partnera osoby chorej. Dotychczas nie zakończono badań populacyjnych w zakresie zapobiegania cukrzycy typu 2, jednak w niektórych krajach takie badania trwają.

### Indywidualne cele w leczeniu cukrzycy

W zaleceniach PTD z 2013 roku [4] czytamy, że obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). Intensywność dążenia do wartości docelowych należy indywidualizować. W postępowaniu zindywidualizowanym należy wziąć pod uwagę typ cukrzycy, wiek chorego, czas trwania choroby, ewentualnie występujące powikłania cukrzycy oraz choroby współistniejące. Nie należy zapominać również o warunkach socjalno-ekonomicznych pacjenta przy omawianiu z nim zaleceń (ceny leków!). Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Stosowanie postępowania nefarmakologicznego i farmakologicznego powinno prowadzić do obniżenia glikemii, jak również zmniejszać ryzyko rozwoju późnych powikłań cukrzycy. Leczenie powinno być ponadto bezpieczne i dobrze tolerowane oraz łatwe do zastosowania przez chorego. Indywidualizacja leczenia polega na stawianiu sobie różnych celów terapeutycznych w zależności od stanu klinicznego.

### Monitorowanie glikemii (wg [4])

Bieżące monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii są integralną częścią poprawnego leczenia cukrzycy. Samokontrola glikemii jest nierozdzielnie związana z leczeniem cukrzycy. Zaleca się ją, by osiągnąć cele terapeutyczne, u chorych leczonych insuliną, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, dietą i dozowanym wysiłkiem fizycznym. Chorego należy przeszkolić w zakresie obsługi glukometru, interpretacji wyników i dalszego postępowania w zależności od wartości glikemii. Drugim niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ).

Zasady kontroli glikemii u chorych są indywidualizowane w zależności od wdrożonego wcześniej po-

stępowania terapeutycznego. Osoby leczone wyłącznie dietą powinny raz w miesiącu wykonać skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach). Chorzy stosujący doustne leki przeciw cukrzycowe i/lub analogi GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) powinni wykonywać raz w tygodniu skrócony profil glikemii, zaś chorzy na cukrzycę typu 2, u których stosuje się insulinę, powinni codziennie przeprowadzać 1–2 pomiarów glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii. Z kolei chorym na cukrzycę leczonym metodą intensywnej insulinoterapii zaleca się wykonywanie wielokrotnych pomiarów glikemii w ciągu doby.

Badanie HbA<sub>1c</sub> zaleca się 2 razy w roku. Glukometry używane do samokontroli glikemii powinny być kontrolowane 2 razy w roku w placówce, w której chory jest leczony ambulatoryjnie. To bardzo ważne, ale niestety niezbyt często stosowane w praktyce.

### Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2

Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej (tab. 1), gospodarki lipidowej (tab. 2) oraz ciśnienia tętniczego (tab. 3) powinny być indywidualizowane.

### Leczenie mające na celu obniżenie stężenia glukozy (wg [4])

Należy starannie dobierać leki przeciw cukrzycowe, obniżające ciśnienie tętnicze oraz obniżające stężenie lipidów, uwzględniając indywidualne potrzeby kliniczne chorego.

Leczenie zmniejszające stężenie glukozy we krwi należy podzielić na nefarmakologiczne i farmakologiczne. Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje zalecenia dietetyczne, stosowanie wysiłku fizycznego i zwalczanie palenia tytoniu oraz edukację.

W leczeniu należy uwzględnić wiek:

- u osób w starszym wieku i w sytuacji współistnienia chorób towarzyszących, jeśli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania, do stopnia który nie pogorszy jakości życia chorego;
- jeżeli u chorego na cukrzycę > 65. rż. przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> < 7%;
- u chorych > 70 lat z wieloletnim wywiadem cukrzycy (> 20 lat), z obecnością powikłań o typie makroangiopatii (przebyty zawał i/lub udar mózgu) — HbA<sub>1c</sub> < 8%.

U chorych na cukrzycę w wieku podeszłym najlepiej stosować leki charakteryzujące się niskim ryzykiem

### Tabela 1. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej (wg [4])

- Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej powinny być indywidualizowane
- Przyjmuje się ogólne kryterium wyrównania glikemii na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%
- Indywidualizując postępowanie terapeutyczne, należy u chorych z krótko trwającą cukrzycą typu 2, bez późnych powikłań dążyć do HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%
- U chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu), kryteria powinny być mniej ambitne. Należy w tej sytuacji dążyć do HbA<sub>1c</sub> < 8,0%. U tych chorych dobra jakość życia jest większą wartością niż dążenie do ścisłego wyrównania cukrzycy

### Tabela 2. Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej (wg [4])

U chorych na cukrzycę typu 2 należy dążyć do następujących wartości parametrów gospodarki lipidowej:

- stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l)
- stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
- stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l)
- stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)]
- stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l)
- stężenie triglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)

### Tabela 3. Kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego (wg [4])

U chorych na cukrzycę typu 2 należy dążyć do następujących wartości ciśnienia tętniczego:

- ciśnienie skurczowe: < 140 mm Hg
- ciśnienie rozkurczowe: < 90 mm Hg

wystąpienia: hipoglikemii, niewydolności serca, niewydolności nerek, złamań, interakcji z innymi lekami. Informacje na temat doboru leków przedstawiono w dalszej części pracy.

### Leczenie nefarmakologiczne — zalecenia dietetyczne u chorych na cukrzycę typu 2

Podstawowe zalecenia dietetyczne dla chorych na cukrzycę typu 2 to: unikanie węglowodanów prostych, aż do ich zupełnego wykluczenia; częste spożywanie posiłków. Dieta chorego na cukrzycę nie powinna odbiegać od podstawowych zaleceń dietetycznych dotyczących zdrowego żywienia.

W przypadku cukrzycy typu 2 podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcja/utrzymanie prawidłowej masy ciała chorego. W związku z tym — poza wyżej wymienionymi zaleceniami minimalnymi — podstawowe znaczenie ma ogólna kaloryczność diety, która powinna umożliwić choremu powolną, ale systematyczną redukcję masy ciała. Umiarkowane zmniejszenie bilansu kalorycznego (o 500–1000 kcal/d.) spowoduje stopniową utratę masy ciała (ok. 1 kg/tydzień). Redukcję masy ciała można osiągnąć zarówno stosując dietę o zredukowanej ilości węglowodanów, jak i dietę niskotłuszczową.

Warto podkreślić, że suplementacja witamin lub mikroelementów u chorych, u których nie stwierdza się ich niedoborów, jest niewskazana.

Nie zaleca się również spożywania alkoholu. Chorego należy poinformować, że alkohol hamuje uwalnianie glukozy z wątroby i w związku z tym jego spożycie (zwłaszcza bez przekąski) może sprzyjać rozwojowi niedocukrzenia. Dopuszcza się spożywanie nie więcej niż 20 g/d. alkoholu przez kobiety i 30 g/d. alkoholu przez mężczyzn. Nie powinni go spożywać chorzy, u których rozpoznano dyslipidemię, hipertriglicerydemię, neuropatię i zapalenie trzustki w wywiadzie.

Spożycie soli kuchennej w diecie powinno być ograniczone do 5000–6000 mg/d.; u osób z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym  $\leq 4800$  mg/dobę, zaś u chorych, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze i nefropatię  $\leq 4000$  mg/d.

## Leczenie nefarmakologiczne

### — wysiłek fizyczny (wg [4])

Wysiłek fizyczny jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy. Należy jednak pamiętać, że musi być on bardzo precyzyjnie dobrany do stanu klinicznego chorego i występujących u niego późnych powikłań oraz innych chorób niezwiązanych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W celu uzyskania optymalnego efektu wysiłek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2–3 dni, jednak najkorzystniejszy jest codzienny (30–45 minut). Początkowe zalecenia dotyczące aktywności fizycznej powinny być umiarkowane i uzależnione od możliwości pacjenta do wykonywania wysiłku. Rozpoczynając intensywną aktywność fizyczną, należy wykonywać ćwiczenia wstępne trwające 5–10 minut, a na zakończenie ćwiczenia uspokajające. Trzeba pamiętać, że wysiłek fizyczny może zwiększać ryzyko ostrej lub opóźnionej hipoglikemii. Również alkohol może wzmacniać ryzyko wystąpienia hipoglikemii po wysiłku. Należy także zwracać uwagę na zapobieganie odwodnieniu organizmu w warunkach wysokiej

temperatury otoczenia. Ryzyko związane z wysiłkiem fizycznym dotyczy także chorych, u których doszło do rozwoju przewlekłych powikłań, retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, nefropatii cukrzycowej, neuropatii autonomicznej. Grozi też wystąpieniem niemego niedokrwienia mięśnia sercowego, ryzykiem uszkodzenia stóp podczas wysiłku, zwłaszcza przy współistniejącej neuropatii obwodowej oraz obniżeniu proggu czucia bólu i niewygodnym obuwiu. U chorych na cukrzycę przed zaleceniem wysiłku fizycznego wskazane jest wykonanie testu wysiłkowego w następujących przypadkach:

- typowe lub atypowe dolegliwości sercowe;
- spoczynkowy zapis EKG wskazujący na niedokrwienie mięśnia sercowego;
- miażdżyca tętnic szyjnych lub obwodowych;
- siedzący tryb życia, wiek  $\geq 35$  lat i zamiar intensyfikacji wysiłku fizycznego;
- współistnienie oprócz cukrzycy co najmniej dwóch czynników ryzyka, w tym mikroalbuminurii.

Najbardziej odpowiednią formą wysiłku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w wieku  $> 65$ . rż. i/lub u których doszło do rozwoju nadwagi jest szybki (do zadyszki) spacer, 3–5 razy w tygodniu (ok. 150 minut tygodniowo).

### Leczenie nefarmakologiczne — palenie tytoniu

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów u chorych na cukrzycę. Palenie prowadzi do ogromnej progresji miażdżycy oraz innych powikłań. W przypadku każdego chorego na cukrzycę palącego tytoń obecnie lub w przeszłości należy ustalić: wiek w momencie rozpoczęcia palenia, czas palenia, liczbę wypalanych papierosów, ewentualne próby przerwania palenia i czas ich trwania oraz czas, w którym pacjent zaprzestał palić tytoń. Dyskusję na temat palenia powinno się podejmować w trakcie każdej wizyty lekarskiej, zaś w dokumentacji medycznej powinna znaleźć się pisemna adnotacja, jeśli pacjent odmawia zaprzestania palenia tytoniu.

### Leczenie nefarmakologiczne — edukacja

Edukacja powinna być realizowana w ustrukturyzowany sposób, obejmując edukację w okresie rozpoczynania terapii, a następnie reedukację na podstawie corocznej oceny potrzeb szkoleniowych pacjenta bądź na jego prośbę. Program edukacji powinien być tworzony przy udziale pacjenta i jego lekarza oraz pozostawać w ścisłym związku z zalecanym sposobem leczenia cukrzycy. Pacjent jest aktywnym członkiem zespołu terapeutycznego. Program ten powinien być indywidualizowany w zależności od potrzeb chorego, ale powinien również uwzględniać jego możliwości poznawcze.

Zaleca się wprowadzanie nowych programów edukacyjnych o udokumentowanej skuteczności, potwierdzonej wynikami badań.

## Leczenie farmakologiczne — doustne leki przeciwcukrzycowe w terapii cukrzycy typu 2

W Polsce do leczenia chorych na cukrzycę typu 2 zarejestrowane i stosowane są następujące grupy leków przeciwcukrzycowych:

- metformina;
- pochodne sulfonilomocznika;
- akarboza;
- blokery dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

W Polsce nie są natomiast zarejestrowane leki z grupy agonistów PPAR-gamma, zaś glinidy, mimo że są zarejestrowane, nie są dostępne na rynku. Z tego powodu tych grup leków nie omówiono w opracowaniu.

### Metformina

Metformina to dimetylowa pochodna guanidyny. Obniża stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie zwiększa wydzielania insuliny, nie powoduje hipoglikemii i przyrostu masy ciała [5]. Metformina poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [6]. Hamuje glukoneogenezę i glikoneogenezę. Zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośredni wpływa korzystnie na profil lipidowy osocza [7–9]. Lek ten korzystnie wpływa również na zaburzone w cukrzycy procesy krzepnięcia krwi i fibrynolizy.

Metformina zastosowana w leczeniu cukrzycy w monoterapii powoduje obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1–2% oraz znamienne obniżenie stężenia glukozy na czczo [10]. Jej stosowaniu w monoterapii zwykle nie towarzyszy hipoglikemia [11]. Efekty działania leku są proporcjonalne do stosowanej dawki. Terapia metforminą nie powoduje przyrostu masy ciała, a nawet ułatwia jej redukcję [12].

W aktualnych algorytmach leczenia cukrzycy typu 2 metforminę zaleca się jako lek pierwszego rzutu już w chwili rozpoznania cukrzycy i na każdym etapie leczenia w skojarzeniu ze wszystkimi grupami leków hipoglikemizujących, w tym również z insuliną.

W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że leczenie metforminą zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca o 39%, ryzyka zgonu o 36% i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 42% w stosunku do grup leczonych tzw. metodami konwencjonalnymi. Stwierdzono również, że terapia tym lekiem poprawia mikrokąźnienie wieńcowe u osób charakteryzujących się insulinopornością [12].

Metformina zastosowana u osób cechujących się upośledzoną tolerancją glukozy powoduje zahamowa-

nie lub opóźnienie rozwoju cukrzycy typu 2. W Polsce lek ten nie jest zarejestrowany do stosowania u wymienionych chorych. Należy jednak podkreślić, że zmiana stylu życia, zwłaszcza zwiększenie aktywności fizycznej, powoduje lepsze efekty w tym zakresie niż farmakoterapia.

Działania niepożądane metforminy obserwuje się u 20–30% chorych otrzymujących ten lek. Do najczęstszych należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe: suchość w jamie ustnej, uczucie metalicznego smaku, brak apetytu, nudności, wzdęcia, biegunka lub zaparcia. Ustępują one zwykle po zmniejszeniu dawki i/lub przyjmowaniu leku równocześnie z posiłkiem. Metforminy nie toleruje mniej niż 4–5% pacjentów [13].

Innym niepożądanym działaniem metforminy jest zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i kwasu foliowego [10]. Kwasica mleczanowa po zastosowaniu tego leku występuje wyjątkowo rzadko.

Przeciwwskazania do stosowania metforminy są następujące: uczulenie na ten lek, wiek powyżej 75 lat, cukrzyca typu 1, obecność ostrych powikłań cukrzycy, obecność zaawansowanych, przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy o typie mikro- i makroangiopatii.

Obecnie dostępna jest również, od niedawna także w Polsce, postać metforminy konfekcjonowana w formie XR [14]. Skrót „XR” w nazwie leku pochodzi od angielskiego określenia *extended release*, oznaczającego unikalny system uwalniania substancji czynnej, zapewniający jej stałe stężenie w ciągu doby.

### Pochodne sulfonilomocznika

Wszystkie pochodne sulfonilomocznika są sulfonamidami o ogólnym wzorze chemicznym: R1-SO<sub>2</sub>NHOC-NH-R2. Pochodne sulfonilomocznika pierwszej generacji, takie jak tolbutamid, posiadają na końcu R1 pierścień fenolowy, zaś na drugim końcu (R2) — pierścień alifatyczny. Pochodne sulfonilomocznika drugiej generacji, takie jak glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, glikwidon i glipepityryd, zarówno na końcu R1, jak i R2 posiadają pierścienie aromatyczne. Zastąpienie na końcu R2 ugrupowania alifatycznego ugrupowaniem aromatycznym znamienne zwiększa swoistość wiązania danej pochodnej sulfonilomocznika z podjednostką SUR kanału potasowego na komórce β, zwiększa jej aktywność wewnętrzną oraz siłę działania. Leki z tej grupy działają poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami znajdującymi się na komórkach β trzustki oraz wywieranie wpływu pozatrzustkowego, różnie wyrażonego w przypadku poszczególnych pochodnych [15]. Zwiększają one wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki.

Pochodne sulfonilomocznika, oprócz bezpośredniego wpływu pobudzającego wydzielanie insuliny przez komórki β, charakteryzują się również zróżni-



cowanym działaniem pozatrzustkowym. Działanie to obejmuje wpływ na wątrobę, mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy oraz adipocyty. Aktualnie na polskim rynku dostępne są następujące pochodne sulfonilomocznika: tolbutamid, glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, glimepiryd, glikwidon. Nie wszystkie spośród leków z tej grupy mają podobne działanie pozatrzustkowe. Dlatego przy doborze leku, biorąc pod uwagę ich różny wpływ na mięsień sercowy, należy dobrać lek z tej grupy o działaniu korzystniejszym na mięsień sercowy.

Wykazano, że stosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 tolbutamidu wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [16, 17]. Monami i wsp. [18] wykazali, że stosując w terapii u chorych na cukrzycę typu 2 glibenklamid ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych oraz nowotworowych jest istotnie większe niż w przypadku gliklazynu lub glimepirydu.

W badaniu przeprowadzonym przez Johnsen i wsp. [19] wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 trzydziestodniowe ryzyko zgonu po przebytych zawałach serca było bardzo wysokie i wynosiło 24,6%. Było ono jednak istotnie niższe u leczonych nowymi pochodnymi sulfonilomocznika (gliklazyn, glimepiryd) niż u leczonych starymi pochodnymi sulfonilomocznika (odpowiednio 9,5% i 37,0%).

Prowadząc badania w północnej Jutlandii, naukowcy wykazali, że u chorych na cukrzycę leczonych glibenklamidem, tolbutamidem lub glipizydem ryzyko wystąpienia zawału serca jest większe niż u osób przyjmujących gliklazyn lub glimepiryd w porównaniu z chorymi bez cukrzycy (odpowiednio OR = 2,07, 95% CI 1,81–2,37, OR = 1,37, 95% CI 1,01–1,84) [20]. Wykazano również, że ryzyko zgonu w przebiegu zawału serca u leczonych starymi pochodnymi sulfonilomocznika w stosunku do leczonych gliklazynem i glimepirydem w porównaniu z osobami bez cukrzycy jest większe i wynosi odpowiednio OR = 1,29, 95% CI 1,00–1,67 i OR = 1,00, 95% CI 0,53–1,90.

Wiele nowych informacji na temat efektu stosowania różnych pochodnych sulfonilomocznika wniosły ukraińskie badania kohortowe [21]. W badaniach tych wykazano, że ryzyko zgonu zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych jest istotnie wyższe u leczonych glibenklamidem lub glimepirydem w porównaniu z przyjmującymi gliklazyn. Co ciekawe, ryzyko wystąpienia zawału serca u leczonych gliklazynem (w przeciwieństwie do innych pochodnych sulfonilomocznika) było na tym samym poziomie jak u leczonych metforminą [22]. Bardzo ciekawe są wyniki badań dotyczących całej populacji duńskich chorych na cukrzycę typu 2 [17]. Autorzy w tym artykule podkreślają, że w porównaniu z metforminą wszystkie pochodne

sulfonilomocznika (glimepiryd, glibenklamid, glipizyd i tolbutamid) z wyjątkiem gliklazynu zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. To bardzo ważne stwierdzenie.

Z przedstawionych wyników badań wynika, że pomimo takiego samego mechanizmu działania nie wszystkie pochodne sulfonilomocznika w podobny sposób chronią chorego przed przyspieszonym ryzykiem zgonu zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych. Z przedstawionych wyników badań dość jasno wynika, że spośród pochodnych sulfonilomocznika gliklazyn jest lekiem najlepiej chroniącym chorych przed wymienionymi powikłaniami.

Wśród potencjalnych mechanizmów dających przewagę gliklazynu nad innymi pochodnymi sulfonilomocznika wymienia się:

- swoistość wiązania z ATP-zależnymi kanałami potasowymi [23–26];
- mniejszą możliwość wystąpienia incydentów hipoglikemii po zastosowaniu gliklazynu w porównaniu z innymi lekami z tej grupy [27–30];
- korzystne działanie plejotropowe gliklazynu w stosunku do innych leków tej grupy [23, 31].

Podsumowując, należy stwierdzić, że pochodne sulfonilomocznika powodują zwiększone wydzielanie insuliny. Przyczynia się to do obniżenia HbA<sub>1c</sub> o 1–2% oraz glikemii na czczo o 60–70 mg/dl. Przy stosowaniu leków z tej grupy nie dochodzi do zmian stężenia lipidów (cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów). Wśród działań niepożądanych wymienia się hipoglikemię i przyrost masy ciała (głównie pod wpływem glibenklamidu). Pochodnych sulfonilomocznika nie należy stosować w przebiegu śpiączek cukrzycowych. W grupie tych leków przewagę nad innymi specyfikami ma gliklazyn.

### Leki blokujące $\alpha$ -glukozydazę

Wskutek kompetencyjnego blokowania  $\alpha$ -glukozydazy przez akarbozę i inne blokery  $\alpha$ -glukozydaz, trawione zwykle w początkowej połowie jelita cienkiego, węglowodany są rozkładane wolniej, przesuwają się do dalszej części jelita i są wchłaniane na całej jego długości. Powoduje to zwolnioną absorpcję spożywanych węglowodanów i w efekcie „spłaszczenie” krzywej glikemii po przyjęciu posiłku węglowodanowego. Miejscem działania akarbozy jest światło jelita cienkiego, ponieważ preparat nie wchłania się praktycznie z jelita. Podstawowym mechanizmem działania antyhiperglikemicznego blokerów  $\alpha$ -glukozydaz jest, jak już powiedziano, hamowanie rozkładu oligocukrów do jednocukrów. Nie wpływają one na wchłanianie jednocukrów, a więc nie hamują wnikania na przykład glukozy i fruktozy.

Tabela 4. Wykaz doustnych leków i agonistów GLP-1 stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg [36])

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor $\alpha$ -glukozydazy	Inhibitory DPP-4
Efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie Poprawa wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii
HbA <sub>1c</sub> (%)	↓ 1–2%	↓ 1–2% (SU)	↓ 0,5–1,0%	↓ 0,5–0,8%
Glikemia na czczo [mg/dl]	↓ 60–70	↓ 60–70	↓ 20–30 (głównie poposiłkowa)	↓ 50
Insulina w osoczu	↓	↑ ↑	↔	↑
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓ lub ↔
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Istotnie nie występują
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Śpiączki cukrzycowe, niewydolność narządów (serca, wątroby, nerek), ciąża	Choroby przewodu pokarmowego, ciąża	Niewydolność nerek, niewydolność wątroby

Wskazaniem do stosowania leków hamujących  $\alpha$ -glukozydazę jest cukrzyca typu 2 w okresie rozpoczęcia leczenia preparatami doustnymi, terapii skojarzonej kilkoma lekami doustnymi, a także w czasie insulinoterapii. Te preparaty można również stosować u leczonych insuliną chorych na cukrzycę typu 1. W przypadku nieskuteczności diety wykazano, że akarboza obniża stężenie HbA<sub>1c</sub> o 0,74%, glikemię na czczo o 1,2 mmol/l (21,6 mg/dl), a glikemię poposiłkową o 2,71 mmol/l (48,78 mg/dl) u ponad 1700 chorych na cukrzycę typu 2. Dodanie jej do dotychczasowej terapii pochodną sulfonilomocznika lub metforminą pozwalało na obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,7–1,0%. Akarboza, jak i miglitol zmniejszają stężenie insuliny na czczo i po posiłku. Powoduje ona również obniżanie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów. Warto też podkreślić, że inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy są skuteczne w leczeniu reaktywnej hipoglikemii, często poprzedzającej jawną cukrzycę typu 2. Warto wspomnieć także o zastosowaniu tych leków w *dumping syndrome*. Stwierdzono również, że akarboza podawana chorym na cukrzycę typu 2 powodowała zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca w tej grupie pacjentów.

#### Blokery DPP-4

W ostatnim czasie bardzo dużo mówi się o nowej klasie leków — gliptynach — blokerach dipeptydyl-

peptydazy 4 (DPP-4). Na polskim rynku dostępne są następujące blokery DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna oraz linagliptyna.

Biodostępność blokerów DPP-4 przebadano, wykazując brak wpływu rodzaju pokarmu na efektywność tych leków [32]. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny i linagliptyny w monoterapii. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych blokerami była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo [33].

W kontrolowanych placebo badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo blokerów DPP-4 w skojarzeniu z metforminą. Leki te powodują znaczącą poprawę odsetka HbA<sub>1c</sub> [34]. Przeprowadzono badania efektywności DPP-4 u chorych na cukrzycę typu 2 nieskutecznie leczonych pochodnymi sulfonilomocznika [35]. W grupie leczonych blokerami DPP-4 wykazano, że HbA<sub>1c</sub> obniżyło się o 0,47% w stosunku do placebo ( $p < 0,0001$ ) [36].

Blokery DPP-4 można stosować:

- u chorych na cukrzycę w monoterapii (sitagliptyna i linagliptyna); u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek;

- w terapii skojarzonej: w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, a także w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z wykorzystaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Podsumowanie najważniejszych danych na temat doustnych leków przeciwcukrzycowych przedstawiono w tabeli 4.

### Podsumowanie

Cukrzyca to plaga XXI wieku. Powoduje znaczące pogorszenie jakości życia, jak również istotnie skracając czas przeżycia chorych. Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (poza leczeniem nadciśnienia, dyslipidemii, zmianą stylu życia, leczeniem przeciwpłytkowym) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy. Leczenie tej choroby powinno być indywidualizowane. W pracy przedstawiono metody indywidualnej terapii chorych na cukrzycę typu 2, opierając się w głównej mierze na stanowisku Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

### PIŚMIENNICTWO

- IDF Diabetes Atlas, 2011-12-06.
- Wittek A., Sokolski B., Strojek K., Grzeszczak W. Prevalance of diabetes and cardiovascular risk factor in industrial area in Southern Poland. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009; 117: 350-353.
- Gale E.A. Is there really an epidemic of type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 362: 503-504.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 2 (supl.): A1-A48.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621-629.
- Johnson A.B., Webster J.M., Sum L.F. i wsp. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glucogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993; 42: 1217-1222.
- Lewrence J.M., Reid J., Taylor G.J., Stirling L., Reckless J.P. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 41-46.
- Charbonnel B., Schemthaler G., Brunetti P. i wsp. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1093-1104.
- Ponssen H.H., Elte J.W., Leher P., Schouten J.P., Lets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2000; 22: 709-718.
- Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 574-583.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393-403.
- UK Prospective Diabetes Study 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.
- Weight A.D., Cull C.A., Meekleod K.M., Hollman R.R. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS 73. *J. Diab. Comp.* 2006; 20: 395-401.
- Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Study state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin. Pharmacol.* 2005; 44: 721-729.
- Aguilar-Bryan L., Bryan J., Nakazaki M. Of mice and men:  $K_{ATP}$  channels and insulin secretion. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001; 56: 47-68.
- Hu S., Wang S., Fanelli B. i wsp. Pancreatic beta-cell  $K_{ATP}$  channels activity and membrane — binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 444-452.
- Meinert C.L., Knatterud G.L., Prout T.E., Klimt C.R. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (supl.): 789-830.
- Schramm T.K., Gilason G.H., Vaag A. i wsp. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1900-1908.
- Monami M., Balzi D., Lamanna C. i wsp. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007; 23: 479-484.
- Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. i wsp. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am. J. Ther.* 2006; 13: 134-140.
- Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risk: Data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabet. Res and Clinical Practice* 2009; 86: 247-255.
- Horsdal H.T., Sondergaard F., Johnsen S.P., Rungby J. Antidiabetic treatments and risk of hospitalization with myocardial infarction: a nationwide case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011; 20: 331-337.
- Klepzig H., Kober G., Matter C. i wsp. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide and glibenclamide. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 439-446.
- Gribble F.M., Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J. Diabetes Complications* 2003; 17: 11-15.
- Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F., Lawrence C.L., Standen N.B., Yellon D.M. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103: 3111-3116.
- Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C. i wsp. Gliclazide produces high-affinity block of  $K_{ATP}$  channels in mouse isolated pancreatic  $\beta$  cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 2001; 44: 1019-1025.
- Scherthaler G., Grimaldi A., Di Mario V. i wsp. GUIDE Study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 535-542.
- Patel A., MacMahon S.P., Chalmers J. i wsp. ADVANCE Collaborative Group: intensive blood glucose control and vascular



- outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
29. Aronow W.S., Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin, metformin, and diet alone. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 556–567.
30. Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L., Grill D.E., Terzie A., Holmes Jr D.R. Sulfonylureas drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 119–124.
31. Gram J., Jespersen J. Increased fibrinolytic potential induced by gliclazide in types I and II diabetic patients. *Am. J. Med.* 1991; 90: 625–665.
32. Gomis R., Espadero R.M., Jones R., Woerle H.J., Dugi K.A. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, placebo controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 653–661.
33. Del Prato S., Bernett A.H., Huismann H., Neubacher D., Woerle H.J., Dugi K.A. Effect of linagliptin monotherapy on glycemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 258–267.
34. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 65–74.
35. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. i wsp. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 939–946.
36. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. Safety and efficacy as add-on therapy to sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes, Poster 821-P, European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 20–24 September 2010, Stockholm, Sweden.