

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej

The aims of type 2 diabetes therapy as based on international guidelines. The possibilities of its fulfilling in clinical practice

W chwili obecnej jest już jednoznacznie ustalony związek stopnia wyrównania cukrzycy z zahamowaniem postępu zmian naczyniowych. Klasyczne już badanie DCCT [1] w cukrzycy typu 1 i badanie brytyjskie UKPDS [2] w cukrzycy typu 2 wykazały wyraźnie, że intensywne leczenie cukrzycy zdecydowanie przyczynia się do zmniejszenia dynamiki rozwoju zarówno mikroangiopatii, jak i makroangiopatii cukrzycowej. Szczegółowa analiza badania UKPDS wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego [3]. Na rycinie 1 przedstawiono właśnie liniowy związek odsetka hemoglobiny i przewlekłych powikłań cukrzycy we wspomnianej analizie UKPDS. Również inne badania prospektywne, jak *Stockholm Study* [4] i tak zwane *Kumamoto Study* [5], potwierdziły znaczenie wyrównania cukrzycy w zapobieganiu lub zahamowaniu rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.

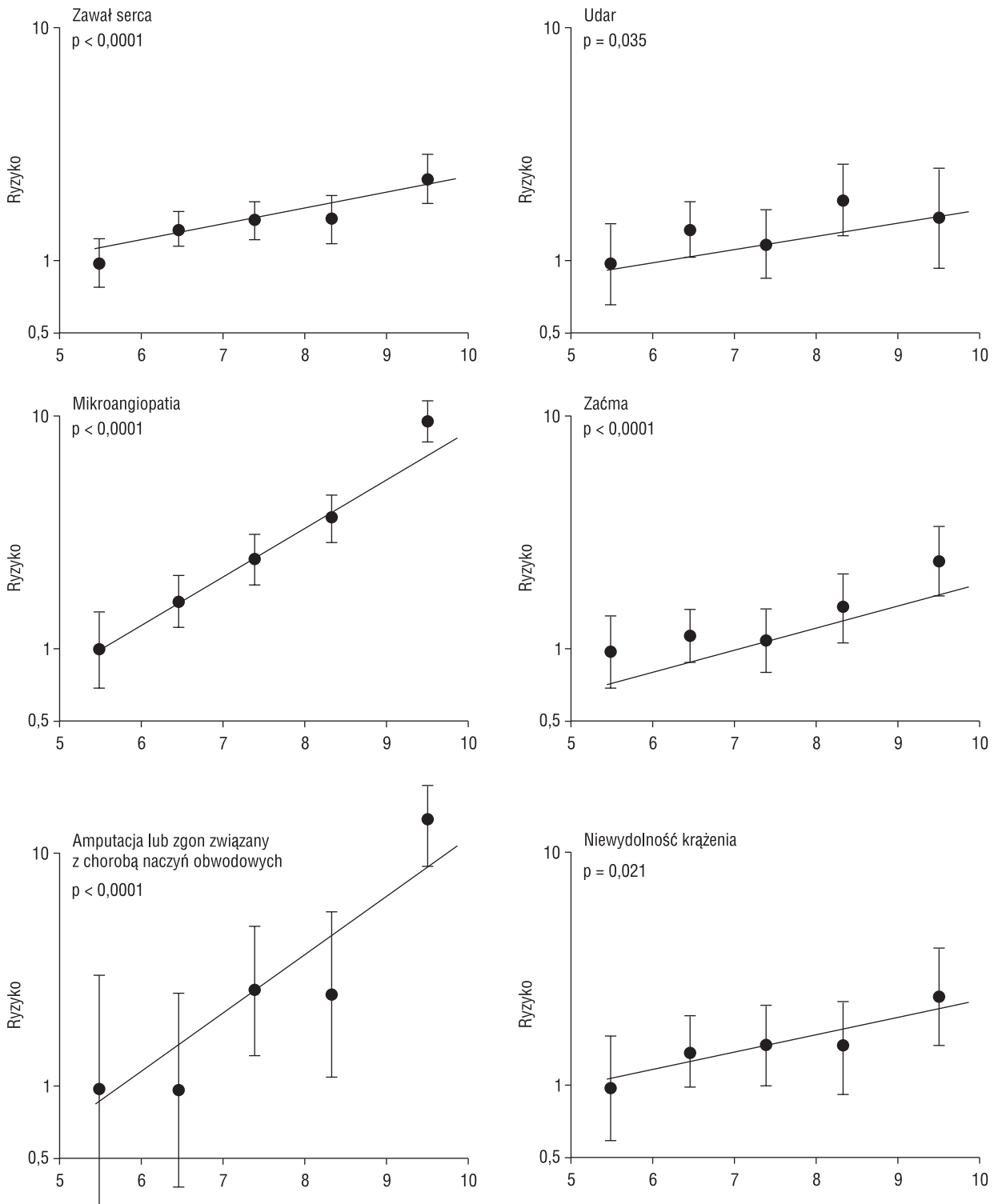
W świetle przedstawionych badań szczególnego znaczenia nabiera zarówno wczesne rozpoznanie cukrzycy chroniące chorych przed niewykrytą hiperglikemią generującą zmiany naczyniowe, jak kon-

strukcja kryteriów wyrównania cukrzycy, która nie powoduje nasilenia powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Dlatego właśnie Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA-6), następnie Europejska Grupa ds. Postępowania w Cukrzycy (EDPG-7), a w końcu Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) [8] przygotowały wytyczne dotyczące wczesnej diagnostyki, a EDPG również kryteria wyrównania cukrzycy. Istotnym osiągnięciem w zakresie wczesnej diagnostyki było obniżenie granicy glikemii na czczo, która służy do rozpoznania cukrzycy, do wartości 126 mg/dl oraz wprowadzenia pojęcia nieprawidłowej glikemii na czczo, według którego, po zweryfikowaniu testem doustnego obciążenia glukozą, zakres glikemii na czczo 110–125 mg/dl powinno się traktować jako wartość zagrożenia rozwojem powikłań naczyniowych.

W świetle wyników badań DCCT i UKPDS szczególną wagę należy przywiązywać do rygorystycznej realizacji kryteriów wyrównania cukrzycy. Europejska Grupa ds. Postępowania w Cukrzycy podała szczegółowe uaktualnione kryteria dla cukrzycy typu 2, które można podzielić na trzy człony. Pierwszy człon to kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej przedstawione w tabeli 1, w której przyporządkowano wartości docelowe glikemii i hemoglobiny glikowanej stopniowi i rodzajowi ryzyka powikłań naczyniowych. Przy najniższych docelowych wartościach odsetka hemoglobiny glikowanej ($\leq 6,5\%$) ryzyko rozwoju powikłań naczyniowych jest małe, podobnie jak w przypadku glikemii na czczo ≤ 110 mg/dl oraz 135 mg/dl po posiłkach, a także glikemii na czczo w wyniku samokontroli ≤ 100 mg/dl. Wyższe wartości tych wskaźników mogą już stanowić ryzyko roz-

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15
tel. (0 12) 421 39 72

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, supl. C, 17–23
Copyright ©2001 Via Medica



Rycina 1. Związek odsetka hemoglobiny glikowanej i przewlekłych powikłań cukrzycy [3]

woju miażdżycy, podczas gdy wartości zdecydowanie niezadowalające (np. $HbA_{1c} > 7,5\%$) powodują już ryzyko zarówno makro-, jak i mikroangiopatii cukrzycowej. Taka „stratyfikacja” ryzyka zmian naczyniowych w pewnym sensie jest odpowiedzią na pytanie

o celowość obniżania wartości diagnostycznych glikemii, bowiem wcześniejsze kryterium 140 mg/dl odpowiadało właśnie wartościom, które chroniły jeszcze przed rozwojem mikroangiopatii, ale nie zabezpieczały przed powstawaniem miażdżycy tętnic. Jako

Tabela 1. Kryteria wyrównania cukrzycy typu 2 w zakresie gospodarki węglowodanowej [7]

	Kryteria kontroli glikemii		
	Małe ryzyko	Ryzyko miażdżycy	Ryzyko mikroangiopatii
HbA _{1c} (standaryzacja wg DCCT) (% Hb)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo/przed posiłkami			
[mmol/l]	≤ 6,0	> 6,0	≥ 7,0
[mg/dl]	< 110	≥ 110	> 125
Samodzielnie oznaczane stężenie glukozy we krwi na czczo/przed posiłkami			
[mmol/l]	≤ 5,5	> 5,5	> 6,0
[mg/dl]	< 100	≥ 100	≥ 110
Po posiłkach (szczyt)			
[mmol/l]	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0
[mg/dl]	< 135	≥ 135	> 160

ciekawostkę należy dodać, że w latach 60., zanim wprowadzono dawne kryteria rozpoznawania cukrzycy WHO [9], obowiązywała wartość rozpoznawcza glikemii wynosząca 130 mg/dl, a więc bliższa najnowszemu kryteriom diagnostycznym. Przedstawione w tabeli 1 kryteria wyrównania cukrzycy zawierają również drugi ważny nowy zapis, a mianowicie akceptację pomiarów glikemii wynikających z samo-kontroli chorych. W ten sposób EDPG zaakceptowała prognostyczne i terapeutyczne znaczenie wyników badań wykonywanych przez wyedukowanego chorego i przyznała mu wartość kryterium wyrównania cukrzycy. Takie sformułowanie z jednej strony podkreśla rolę samego pacjenta w procesie leczenia i profilaktyki, z drugiej zaś nakłada na zespoły leczące obowiązek precyzyjnej, kompetentnej i wyczerpującej edukacji. Niewątpliwie, z tego obowiązku mogą się wywiązać ośrodki specjalistyczne przygotowane merytorycznie, kadrowo i sprzętowo. Powstaje jednak pytanie, na ile z takiego obowiązku wobec chorego na cukrzycę może się wywiązać lekarz podstawowej opieki zdrowotnej nieprzygotowany do prowadzenia edukacji, niedysponujący specjalistycznym zespołem leczącym (diabetolog, pielęgniarka edukacyjna, dietetyczka) ani odpowiednimi warunkami czasowymi i lokalowymi. Zatem istnieje ryzyko, że w praktyce kryteria wyrównania cukrzycy nie będą realizowane ze względu na brak edukacji i zespołu terapeutycznego.

W tabeli 2 zestawiono kryteria wyrównania gospodarki lipidowej, stanowiące drugi element wytycz-

nych EDPG [7]. Również i tutaj, w zależności od stopnia realizacji docelowych wartości lipidów w surowicy, stopień ryzyka powikłań miażdżycowych w cukrzycy może być różny. Należy podkreślić także, że w zakresie niektórych wartości stężenia lipidów zalecane przez ADA są bardziej rygorystyczne [10]. Dotyczy to w szczególności stężenia triglicerydów wynoszącego według EDPG < 150 mg/dl, a według ADA aż 100 mg/dl.

Trzecim elementem kryteriów wyrównania cukrzycy są wartości ciśnienia tętniczego. Jak wspomniano, według UKPDS istnieje liniowa zależność między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym a śmiertelnością w przebiegu cukrzycy [3]. Na rycinie 2 przedstawiono zależność śmiertelności ogólnej i śmiertelności związanej z cukrzycą od wartości ciśnienia skurczowego, obliczoną na podstawie wyników badania UKPDS [3]. Taki właśnie obraz tych zależności spowodował, że również wartości ciśnienia tętniczego jako kryterium wyrównania cukrzycy ulegały obniżaniu. W 2001 roku ADA jako kryterium wyrównania przyjęło dla wszystkich typów cukrzycy wartość 130/85 mm Hg [10]. Wartość ta jest niższa od zalecanej przez EDPG [7]. Takie obniżenie kryterium wskazuje na konieczność energicznego leczenia nadciśnienia tętniczego w przebiegu cukrzycy, często metodą kojarzenia leków o różnym mechanizmie działania [12].

Analiza przedstawionych kryteriów wyrównania cukrzycy nasuwa jeszcze jedną istotną refleksję. O wyrównaniu cukrzycy nie można mówić jedynie

Tabela 2. Kryteria wyrównania cukrzycy typu 2 w zakresie gospodarki lipidowej [7]

	Kryteria kontroli stężenia lipidów we krwi		
	Małe ryzyko	Ryzyko	Duże ryzyko
Cholesterol całkowity w surowicy			
[mmol/l]	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
[mg/dl]	< 185	185–230	> 230
Cholesterol frakcji LDL w surowicy			
[mmol/l]	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
[mg/dl]	< 115	115–155	> 155
Cholesterol frakcji HDL w surowicy			
[mmol/l]	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
[mg/dl]	> 46	39–46	< 39
Triglicerydy w surowicy			
[mmol/l]	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
[mg/dl]	< 150	150–200	> 200

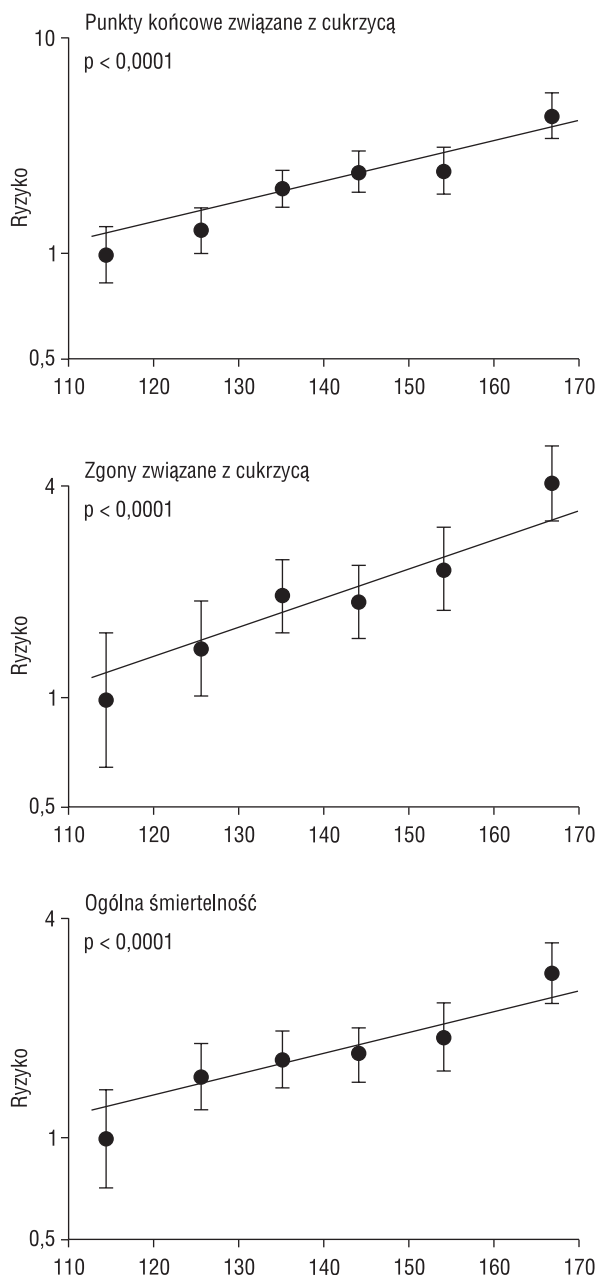
na podstawie parametrów wyrównania gospodarki węglowodanowej, nawet traktowanych zbiorowo i obejmujących różne metody pomiarowe. Dopiero uwzględnienie wszystkich kryteriów, a więc biochemicznych, zarówno dotyczących gospodarki węglowodanowej jak i lipidowej, a także kryterium ciśnienia tętniczego pozwoli stwierdzić, że cukrzyca jest wyrównana. Nie ulega wątpliwości, że osiągnięcie tych wyników wymaga znacznego wysiłku terapeutycznego i edukacyjnego.

W związku z tak ustalonymi kryteriami wyrównania cukrzycy powstają dwa pytania. Po pierwsze, na ile realne jest spełnienie tych kryteriów i po drugie, czy we wszystkich przypadkach cukrzycy typu 2 istnieje konieczność dążenia do ich pełnej realizacji. W odpowiedzi na kwestię możliwości zrealizowania wytycznych dotyczących wyrównania cukrzycy typu 2 należy stwierdzić, że w ostatnim dziesięcioleciu nastąpił wyraźny postęp w zakresie możliwości terapeutycznych. Obecnie dostępnych jest wiele leków działających zarówno na mechanizm upośledzonej sekrecji insuliny, jak i wpływających na obniżoną wrażliwość na insulinę. Wzbogaciły się również formy farmaceutyczne wielu preparatów. Ponadto wprowadzono koncepcję leczenia skojarzonego z zastosowaniem różnych leków doustnych, a także preparatów doustnych hipoglikemizujących i insuliny, zalecono leczenie skojarzone w postępowaniu hipotensyjnym i wreszcie opracowano wiele leków hipolipemizujących. Należy podkreślić dużą skuteczność leczenia hipolipemizującego w cukrzycy w zakresie obniżenia ryzyka powikłań miażdżycy, wykazaną

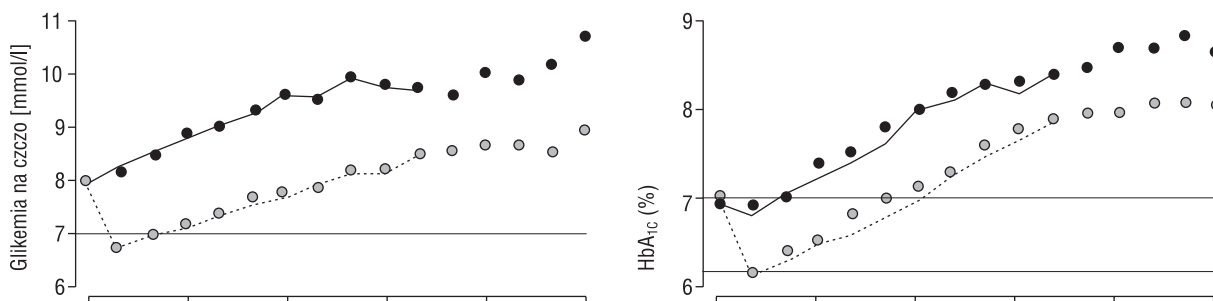
w badaniach prospektywnych, większą niż w populacji niechorującej na cukrzycę [13]. Standardy i wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 omówiono poniżej, można jednak stwierdzić, że szeroka paleta leków stworzyła większe możliwości uzyskania kryteriów wyrównania cukrzycy. Należy dodać, że rygorystyczne kryteria wyrównania cukrzycy opierają się na faktach wynikających z badań prospektywnych i dotyczą poziomów docelowych, w znacznej mierze zabezpieczających chorego przed rozwojem przewlekłych powikłań. Ponieważ zależność wystąpienia powikłań od stopnia wyrównania cukrzycy ma charakter liniowy, więc im uzyskiwane wartości wskaźników wyrównania są bliższe kryteriom docelowym, tym ryzyko przewlekłych powikłań jest mniejsze. Stwarza to możliwość traktowania kryteriów i wytycznych jako pewnego rodzaju celu terapeutycznego, do którego należy dążyć, choć w niektórych sytuacjach jego osiągnięcie może być trudne. Należy tutaj dodać, że w pewnych grupach chorych rygorystyczne dążenie do osiągnięcia tych kryteriów może być nawet niecelowe. Dotyczy to w szczególności osób w starszym wieku, u których cukrzyca typu 2 występuje przeciwieście często, zwłaszcza jeżeli chorobę stwierdzono dopiero w bardziej podeszłym wieku (np. powyżej 75 rż.). W takiej sytuacji często przewidywany okres przeżycia nie uzasadnia rygorystycznego zapobiegania rozwojowi powikłań (chyba że występowały one już w chwili wykrycia cukrzycy), a podeszły wiek pacjenta utrudnia jego edukację i uniemożliwia pełną akceptację zaleceń leczniczych i dietetycznych [14]. Należy wówczas wziąć pod uwagę moż-

liwości realizacji przez chorego wymagań terapeutycznych, stopień jego ogólnej sprawności i styl życia, a przede wszystkim wiek w momencie wykrycia cukrzycy. Najogólniej można stwierdzić, że przy wykryciu cukrzycy w wieku poniżej 65–70 roku życia należy dążyć do spełnienia kryteriów wyrównania zabezpieczających chorego przed rozwojem przewlekłych powikłań, w wieku 70–75 lat, w wypadku świeżego wykrycia cukrzycy, należy dążyć do takiego stopnia wyrównania, aby zapewnić dobrą jakość życia i brak negatywnych wpływów hiperglikemii na samopoczucie. Natomiast w wypadku wykrycia cukrzycy w wieku powyżej 75 roku życia należy dążyć do usunięcia dolegliwości związanych z wysokimi wartościami glikemii. Oczywiście, jak wspomniano, kryteria wiekowe mają charakter względny, związany z ogólnym stanem zdrowia, aktywnością życiową i możliwościami realizacji programu leczniczego.

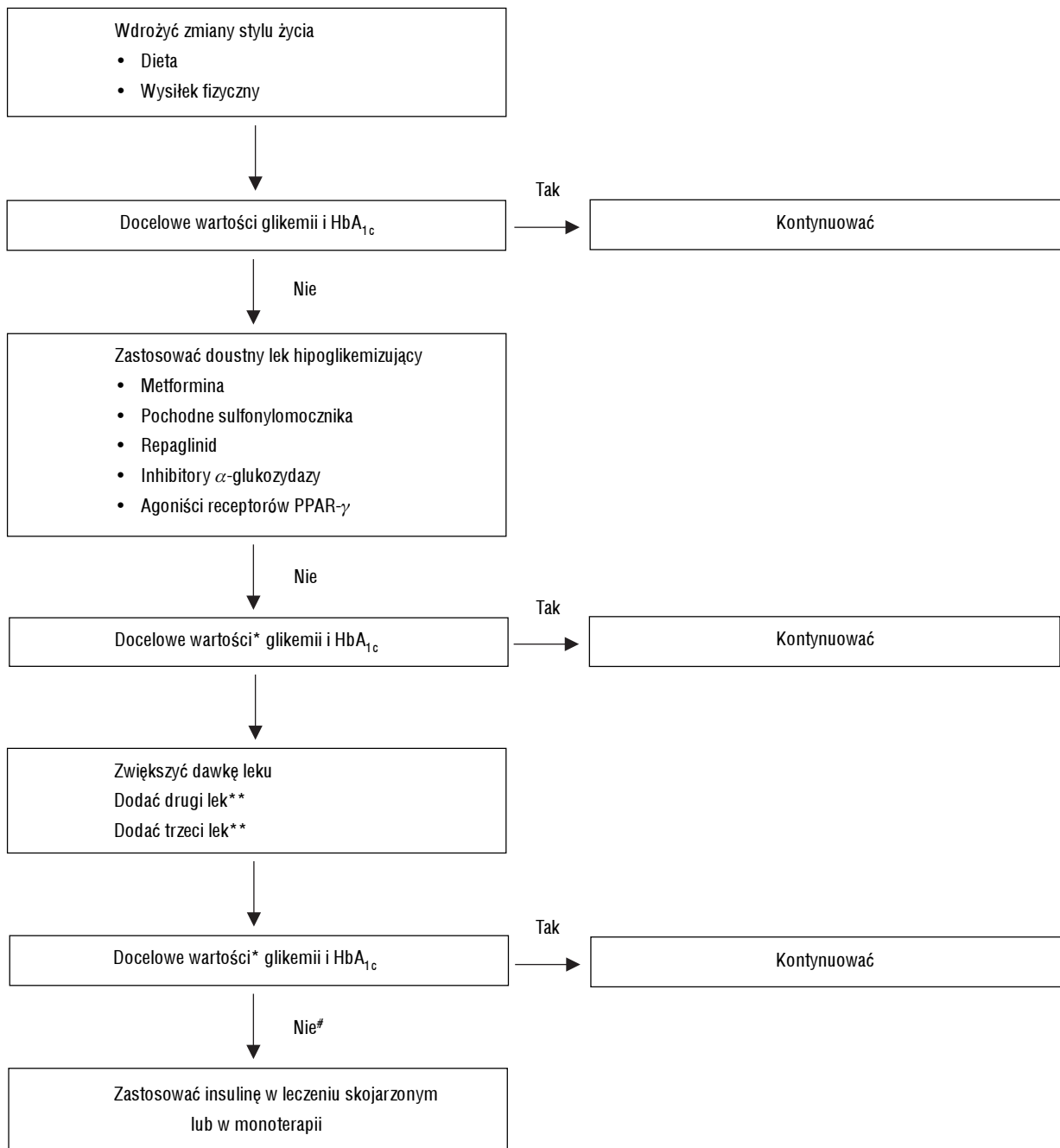
Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym i utrzymanie kryteriów wyrównania wymaga stałego kontrolowania i modyfikacji leczenia. Taki wniosek wypływa głównie z wyników badania UKPDS, które wykazały, że zarówno w grupie leczonej konwencjonalnie, jak i w grupie leczonej intensywnie następuje w warunkach stosowania stałego leczenia stopniowe pogarszanie wyrównania gospodarki węglowodanowej [2]. Przebieg wartości hemoglobiny glikowanej i glikemii na czczo w obu grupach chorych przedstawiono na rycinie 3. Wynika z niej, że zarówno w grupie leczonej konwencjonalnie (tzn. mniej rygorystycznie), w której nie doszło do przejściowego nawet polepszenia wyrównania, jak i w grupie leczonej intensywnie, w której początkowo uzyskano poprawę, w miarę upływu lat stopień wyrównania cukrzycy istotnie się pogarszał. Jako konsekwencję tego zjawiska można przyjąć zalecenie etapowego wdrażania kolejnych metod terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2. Europejska Grupa ds. Postępowania w Cukrzycy zaleca w tej sytuacji



Rycina 2. Zależność przebiegu cukrzycy typu 2 od wartości ciśnienia skurczowego [11]



Rycina 3. Przebieg wartości hemoglobiny glikowanej i glikemii na czczo w czasie badania UKPDS [2]. —●— leczenie konwencjonalne, -○- leczenie intensywne



* Patrz tabela, jeśli osoba jest szczupła i nie ma innych czynników ryzyka miażdżycy, można rozważyć zastosowanie leczenia farmakologicznego od wartości: HbA_{1c} > 7,5%, stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (> 125 mg/dl)

** Po uprzednim osiągnięciu maksymalnej tolerowanej dawki dotychczas stosowanego leku; kolejne dołączone leki z innych grup

i HbA_{1c} > 7,5%

Rycina 4. Schemat leczenia cukrzycy typu 2 według EDPG [7]

schemat leczenia przedstawiony na rycinie 4 [7], z którego wynika, że postępowanie wstępne polega na modyfikacji stylu życia i żywienia, redukcji masy ciała oraz zwiększonej aktywności fizycznej. Brak skuteczności tego postępowania, wyrażający się niespełnianiem kryteriów wyrównania cukrzycy, musi powodować zasto-

sowanie farmakoterapii. W zakresie farmakoterapii obowiązują też kolejne etapy: monoterapia z wyborem leku działającego u danego chorego na główny mechanizm patogenetyczny, a następnie leczenie skojarzone dwoma i wreszcie trzema preparatami hipoglikemizującymi. Kojarzenie leków doustnych nie jest

obecnie trudnym problemem, zwłaszcza że na przykład w zakresie pochodnych sulfonilomocznika wprowadzono preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu, jak gliklazyd MR czy o przedłużonym uwalnianiu, jak glipizyd GITS, poprawiające akceptację leczenia poprzez zmniejszenie liczby tabletek. W leczeniu skojarzonym należy jedynie zwracać uwagę na niekojarzenie ze sobą preparatów z tej samej grupy lub o zbliżonym mechanizmie działania (np. pochodnych sulfonilomocznika z glinidami). Według wytycznych EDPG po wyczerpaniu się możliwości leczenia skojarzonego preparatami doustnymi trzeba rozpocząć leczenie preparatami doustnymi i insuliną [7]. Wśród preparatów insulinowych w zasadzie w tej fazie dominują preparaty o działaniu przedłużonym lub mieszanki (jest to jedyna sytuacja, kiedy celowe jest stosowanie tylko jednej iniekcji insuliny). Kojarzenie z insuliną może dotyczyć wszystkich grup preparatów, choć zawsze należy odpowiedzieć sobie na pytanie, jaki mechanizm leku doustnego jest istotny we wsparciu insulinoterapii: uzupełnienie wydzielania insuliny czy poprawa jej działania obwodowego [15]. Następnym etapem tego stopniowania metody leczenia cukrzycy typu 2 jest zastosowanie monoterapii insuliną według różnych modeli: mieszanek insulinowych, uzupełniania terapii mieszankami za pomocą dostrzyknięć insuliny krótko- lub szybko działającej (intensyfikowana insulinoterapia) czy też wprowadzenie modelu terapii intensywnej *basal-bolus* [16].

Opisane powyżej wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wskazują na wielorakie możliwości terapeutyczne, które służą realizacji kryteriów i celów w postępowaniu lekarskim. Wykorzystanie tych różnych metod i sukcesywne ich wdrażanie może zapewnić nie tylko uzyskanie kryteriów wyrównania cukrzycy, ale i ich długotrwałe utrzymanie. Postępowanie to powinno być wsparte energicznym leczeniem hipolipemizującym (wyłącznie dietetycznym lub farmakoterapią) oraz hipotensyjnym (z reguły leczeniem skojarzonym).

Zalecenia te można spełnić w warunkach dobrze działającego zespołu terapeutyczno-edukacyjnego. Ponieważ w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej utworzenie takiego zespołu nie jest, poza wyjątkami, możliwe, należy skorzystać z wytycznych EDPG, mówiących o tak zwanej corocznej kontroli [7]. Wprowadzenie systematycznej kontroli w zakresie wybranych parametrów w poradniach diabetologicznych przynajmniej raz w roku, jak sugeruje EDPG, w ramach tak zwanej opieki łączonej, mogłoby w pewnym sensie umożliwić specjalistyczny nadzór i ewentualne korygowanie postępowania terapeutycznego.

Cukrzyca typu 2 jest poważnym problemem społecznym. Jej leczenie wymaga utrzymania wysokich standardów, bowiem w przeciwnym razie grozi nasileniem rozwoju powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych. Tylko dążenie do spełnienia kryteriów wyrównania i realizacja złożonego, ciągle aktualizowanego planu leczniczego pozwoli na zmniejszenie zagrożeń wynikających z cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. 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. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 977.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 33: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837.
3. Stratton I.M., Adler A., Neil H.A. i wsp.: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405.
4. Reichard P., Pihl M., Rosenqvist V., Sule J.: Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10 year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1483.
5. Ohkuba Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-years study. *Diab. Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103.
6. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183.
7. European Diabetes Policy Group: Poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. *Diabetologia Prakt.* 2001; (supl. A) 2.
8. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. WHO Geneva 1999.
9. WHO Study Group on Diabetes Mellitus: Technical Report Series 727, Genewa 1985.
10. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2001; (supl. 1): 24.
11. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A.W. i wsp.: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 412.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *Br. Med. J.* 1998; 317: 703.
13. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J., Faergeman O. i wsp.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614.
14. Sieradzki J.: Cukrzyca u ludzi w wieku podeszłym. *Gerontologia Pol.* 1998; 6: 13.
15. Sieradzki J.: Combined treatment with insulin and oral agents in type 2 diabetes mellitus. *Dialogue* 1998; 5: 15.
16. Trznadel-Morawska I., Małecki M., Sieradzki J.: Próba oceny różnych modeli insulinoterapii w cukrzycy nieinsulinozależnej. *Przegl. Lek.* 1997; 54: 308.