

John B. Buse

# Progresywne leczenie cukrzycy typu 2

## Progressive use of medical therapies in type 2 diabetes

### WSTĘP

Korzyści wynikające z bardziej intensywnego leczenia hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i nadkrzepliwości u chorych na cukrzycę typu 2 są oczywiste. Wciąż nowe doniesienia i rozwój badań klinicznych sprawiają, że kryteria wyrównania metabolicznego stają się coraz bardziej wymagające. Artykuł ten zawiera przegląd metod leczenia skojarzonego, prowadzących do minimalizacji czynników ryzyka u chorych na cukrzycę typu 2.

W ostatniej dekadzie nastąpiły rewolucyjne zmiany dotyczące leczenia cukrzycy, spowodowane postępowaniem w wielu dziedzinach. Wyniki 4 znaczących badań klinicznych [1–8] udowodniły hipotezę hiperglikemii, wskazując, że optymalna glikemia u osób chorych na cukrzycę powinna być tak niska, jak to możliwe, bez nadmiernego ryzyka hipoglikemii i innych działań niepożądanych. Do 1995 roku insulina i pochodne sulfonylomocznika były jedynymi lekami w Stanach Zjednoczonych, dopuszczonymi do stosowania w leczeniu cukrzycy. Następnie zaakceptowano analogi insuliny, nowe pochodne sulfonylomocznika oraz 4 inne grupy leków [9]. Towarzyszyły temu także znaczne postępy technologiczne dotyczące monitorowania glikemii, ułatwiające prowadzenie samokontroli [10].

Wyniki badań klinicznych potwierdziły korzyści interwencji eliminujących czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w leczeniu makroangiopatii — głównej przyczyny śmierci i niepełnosprawności chorych na cukrzycę [11, 12].

Zmiany systemu ubezpieczeń zdrowotnych oraz federalnych i stanowych aktów prawnych przyczyniły się do

poprawy finansowania leków, zaopatrzenia medycznego i edukacji, co pozwoliło na obniżenie docelowych wartości glikemii, ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów. Artykuł ten opisuje praktyczne i konstruktywne wytyczne dotyczące opieki diabetologicznej. Cele kontroli glikemii i metody modyfikacji trybu życia nie są tu przedmiotem dyskusji. Na początku zostały omówione dostępne klasy leków stosowanych w cukrzycy oraz sugerowane sposoby progresywnego leczenia hiperglikemii. Następnie przedstawiono poglądy na temat zwalczania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z krótkim omówieniem leków i ich zastosowania.

### Leczenie hiperglikemii: dostępne leki

#### Insuliny [13]

Insulina stała się ogólnie dostępna od 1920 roku. W cukrzycy typu 2 podskórne wstrzyknięcia insuliny uzupełniają własną produkcję, zarówno w zakresie wydzielania podstawowego, jak i okołoposiłkowego. W warunkach podstawowych insulina egzogenna moduluje wątrobowe wytwarzanie glukozy. Po posiłku wspiera własną insulinę, ułatwiając transport glukozy do mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie glukoza jest magazynowana i metabolizowana w okresach międzyposiłkowych.

Większa część obecnie stosowanych insuliny to rekombinowane insuliny ludzkie. Farmakokinetyka dostępnych preparatów znacznie się różni (tab. 1). Lispro i aspart to szybko działające analogi insuliny z początkiem działania po 5–15 minutach, szczytem działania po około 1 godzinie i czasem działania około 4 godzin. Czas działania insuliny typu regular wynosi około 50% czasu działania analogów insuliny, z początkiem działania po 30 minutach, szczytem działania po 2–4 godzinach i okresem działania 6–8 godzin lub więcej. Insuliny o pośrednim czasie działania (NPH lub lente) działają 2-krotnie wolniej od insuliny regular, z początkiem

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Spectrum*, 2000, 13, 4  
 Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.  
 American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2000, tom 2, nr 1, 1–14  
 Tłumaczenie: dr med. Marek Przeździak  
 Wydanie polskie: Via Medica

Tabela 1. Farmakologia insuliny

	Początek działania [h]	Szczyt [h]	Czas działania [h]	Mieszalność* z analogami lispro lub insuliną regular	Zmienność czasu wchłaniania
Lispro aspart	0,10–0,25	0,75–2,0	4,0–5,0		Minimalna
Regular	0,10–1,0	1,0–4,0	4,0–10		Umiarkowana
NPH	1,0–3,0	5,0–7,0	13–18	Tak - z regular ± - z lispro	Wysoka
Gotowe mieszanki insulinowe regular/NPH 30/70, 50/50 i lispro mix 25/75 odpowiadają sumie wyżej wymienionych składowych					
Lente	1,5–4,0	4,0–8,0	13–20	±	Wysoka
Ultralente	2–6	8,0–12	18–30	±	Bardzo wysoka
Glargine	2–4	Brak	~24	NIE!!! - wytrąca się	Umiarkowana do wysokiej

\*Dotyczy mieszanek sporządzanych w strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem

działania po około 1–2 godzinach, szczytem działania po około 4–8 godzinach i czasem działania 12–16 godzin. Insuliny ultralente określa się jako długodziałające, ale farmakokinetyka insuliny ultralente nie różni się istotnie od farmakokinetyki insuliny NPH lub lente u przeciętnego chorego. Glargine jest nowym, długodziałającym analogiem insuliny, który posiada szczególne właściwości. Profil działania jest bardzo równomierny, bez wyraźnego szczytu; u większości chorych trwa ponad 24 godziny.

Gotowe mieszanki insulinowe są wygodniejsze, ich składniki są połączone w dokładniejszych proporcjach niż w mieszkankach sporządzanych przez chorego bezpośrednio przed wstrzyknięciem. W Stanach Zjednoczonych dostępne są jedynie gotowe mieszanki insuliny regular i NPH w proporcjach 30/70 i 50/50 oraz mieszanki analogów lispro i NPH-podobnych w proporcjach 25/75. Profil działania gotowych mieszanek jest wypadkową czasu działania obu składowych.

Działania niepożądane — wzrost masy ciała i hipoglikemia — związane z leczeniem insuliną są dobrze znane. Wiadomo, że całkowite ryzyko ciężkiej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 jest małe. Ryzyko to można jeszcze zmniejszyć poprzez właściwą edukację oraz samokontrolę glikemii w okresach, kiedy występowanie nierozpoznanej hipoglikemii jest najbardziej prawdopodobne — podczas snu oraz w czasie nieplanowanego, znacznego wysiłku fizycznego. Bardzo rzadko zdarzają się alergie na insulinę lub podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia (w przypadku glarginy są one nieco częstsze, ale zwykle zależne od dawki).

Nowoczesne igły są bardzo wygodne w porównaniu ze stosowanymi wcześniej, ze względu na mniejszą grubość i długość, ostrzejszy grot oraz gładszą powierzchnię. Wstrzykiwacze insulinowe

(peny) znacznie ułatwiają chorym samodzielne podawanie leku, a ponadto są wygodniejsze i dokładniejsze. Większość chorych ocenia insulinoterapię jako łatwiejszą niż sobie wyobrażali.

#### Pochodne sulfonilomocznika [14]

Pochodne sulfonilomocznika, dostępne od 1940 roku, są jedną z 2 klas leków zwiększających sekrecję insuliny. Wiążą się ze specyficznym receptorem dla sulfonilomocznika na powierzchni komórek  $\beta$  wysp trzustkowych, prowadząc do zmian elektrofizjologicznych błony komórkowej. Powoduje to zwiększone uwalnianie insuliny bez względu na stężenie glukozy we krwi.

Zasadnicze różnice między dostępnymi preparatami wynikają z czasu ich działania oraz z możliwości wywołania przez nie hipoglikemii. Preferowanymi preparatami są glipizyd GITS oraz glimepiryd ze względu na dawkowanie 1 raz dziennie (bez dodatkowego efektu przy podawaniu 2 razy dziennie), a także ze względu na stosunkowo niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała.

Interesujące jest, że najpowszechniej na świecie stosowany jest gliburyd, pomimo faktu, że wiele innych środków zwiększających uwalnianie insuliny znacznie rzadziej wywołuje hipoglikemię. Powody takiej popularności gliburydu nie są znane.

Obecnie nie zaleca się często pochodnych sulfonilomocznika pierwszej generacji ze względu na ich słabsze działanie, większe ryzyko działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami.

Niezwykłą właściwością pochodnych sulfonilomocznika jest to, że ich maksymalne stosowane dawki są 2–4-krotnie wyższe od maksymalnych dawek efektywnych. Ponadto sugeruje się, że pochodne sulfonilomocznika mogą powodować zaostrzenie choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę poprzez ich działanie na specyficzne receptory w sercu; wydaje się

jednak, że dotyczy to w mniejszym stopniu glimepirydu niż gliburydu [15], chociaż ogólnie należy unikać stosowania dużych dawek tych leków.

Pochodne sulfonylomocznika bez wątplenia są lekami najskuteczniej obniżającymi stężenie glukozy we krwi z punktu widzenia ekonomicznego, dlatego opłaca się ich szerokie stosowanie. Autor zaleca ograniczanie dawek do 1/4 dawki maksymalnej, chyba że zostaną udokumentowane kliniczne korzyści wynikające ze stosowania większych dawek. Małe dawki pochodnych sulfonylomocznika (tzn. 0,5–1,0 mg glimepirydu lub 2,5 mg glipizydu GITS) są bardzo skuteczne, szczególnie u chorych stosujących równolegle leki uwrażliwiające na działanie insuliny, a ponadto prawie zawsze dobrze tolerowane.

### Meglitinidy

Leki tej grupy również wiążą się z receptorem sulfonylomocznika i mechanizm ich działania jest podobny do pochodnych sulfonylomocznika. Ze względu na szybsze wchłanianie, krótszy okres półtrwania i różnice w charakterystyce wiązania bodziec do wydzielania insuliny jest szybszy i krótszy — z tego powodu zwykle stosuje się wymienione leki bezpośrednio przed posiłkami. Ponadto skuteczniej obniżają one glikemię poposiłkową i rzadziej wywołują hipoglikemię w porównaniu z gliburydem.

Repaglinid jest jedynym dopuszczonym do obrotu preparatem w Stanach Zjednoczonych. Trwają badania nad jeszcze szybciej i krócej działającym nateglinidem. Uzasadnienie dla stosowania leków stymulujących sekrecję insuliny bez wywoływania hiperinsulinemii na czczo i dobrze kontrolujących glikemię poposiłkową jest oczywiste, jednak w Stanach Zjednoczonych częstość zastosowania repaglinidu jest umiarkowana ze względu na konieczność przyjmowania wielokrotnych dawek i wyższą od pochodnych sulfonylomocznika cenę. W badaniach klinicznych nie wykazano również istotnych korzyści w bezpośrednim porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika.

### Biguanidy [16]

Metformina jest jedynym lekiem z tej grupy dostępnym w Stanach Zjednoczonych. Fenforminę wycofano z rynku amerykańskiego w latach 70. z powodu zgonów wywołanych kwasicą mleczanową, natomiast fenformina i buformina są dostępne w niektórych innych krajach. Metformina była sprzedawana w Europie od ponad 30 lat, natomiast w Stanach Zjednoczonych dopiero od 1995 roku.

Dokładny mechanizm działania tego leku nie jest znany. Jego zasadniczy efekt polega na zmniej-

szaniu wątrobowej insulinooporności i, co się z tym wiąże, wątrobowej glukoneogenezy. Ponadto, prawdopodobnie zwiększa on wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę. Z powodu umiarkowanej siły działania wymaga podawania przynajmniej 2 razy dziennie. Preparaty o przedłużonym działaniu powinny pojawić się na rynku w najbliższym czasie.

Ponieważ biguanidy nie zwiększają stężenia insuliny we krwi, z ich stosowaniem nie wiąże się ryzyko hipoglikemii. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, biegunka, bóle brzucha i nieprzyjemny posmak w ustach. Około 1/3 chorych doświadcza zaburzeń żołądkowo-jelitowych, na ogół w początkowym okresie leczenia. Działania niepożądane można zminimalizować, rozpoczynając leczenie od małych dawek, podawanych w trakcie posiłków, zwiększając je stopniowo (w ciągu kilku tygodni) do dawki skutecznej. Większość chorych zgłasza niewielkie działania niepożądane, 90% pacjentów dobrze je toleruje. Prawdopodobnie ze względu na kliniczne i podkliniczne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, leczenie metforminą jest związane z mniejszym przyrostem masy ciała niż w wypadku innych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Innym istotnym faktem w wypadku stosowania metforminy jest występowanie kwasicy mleczanowej, do której dochodzi rzadko i prawie wyłącznie u chorych obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju tego powikłania, niezależnie od leczenia metforminą. W tej grupie chorych powinno się unikać stosowania metforminy [17]. Metformina jest absolutnie przeciwwskazana u osób z niewydolnością nerek, ponieważ eliminacja leku odbywa się właśnie za pośrednictwem tego narządu [18]. Ulotka zawiera informacje, że metformina nie powinna być stosowana u mężczyzn ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $\geq 1,5$  mg% i u kobiet ze stężeniem kreatyniny  $\geq 1,4$  mg%.

Oczywiście, relacja między kreatyniną a funkcją nerek jest złożona. Autor na ogół zaleca więc unikanie stosowania metforminy u chorych z obliczonym według równania Cockrofta-Gaulta klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Nie stosuje dawek większych niż połowa dawki maksymalnej u osób z klirensiem kreatyniny 50–70 ml/min. Dla przypomnienia — równanie Cockrofta-Gaulta to:

$$\frac{[(140 - \text{wiek}) \times (\text{masa ciała w kg})]}{(72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy w mg\%})}$$

dla mężczyzn, dla kobiet wynik należy pomnożyć przez 0,85.

Trzydziestoletni mężczyzna o masie ciała 110 kg, pracownik fizyczny, ze stężeniem kreatyniny 1,6 mg% ma więc prawidłowy klirens kreatyniny 103 ml/min, podczas gdy 80-letnia kobieta ważąca 55 kg, ze stężeniem kreatyniny 0,8 mg%, ma obniżony klirens kreatyniny 44 ml/min.

Metformina jest także przeciwwskazana u chorych z przewlekłą niewydolnością serca wymagającą leczenia, z niewydolnością wątroby lub nadużywających alkoholu. Należy zachować ostrożność w wypadku osób w podeszłym wieku, ostrych chorób, źle kontrolowanych chorób przewlekłych oraz przy równoczesnym stosowaniu leków nefrotoksycznych (np. barwniki kontrastujące).

Skuteczność działania i występowanie działań niepożądanych wzrastają proporcjonalnie w zakresie dawek 500–2000 mg dziennie. Dawka maksymalna 2550 mg nie przynosi dalszych korzyści. Nowy lek złożony, składający się z metforminy i gliburydu, mający na celu maksymalizację efektu przy jednoczesnym zmniejszeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, jest dostępny w dawkach 250 mg metforminy i 1,25 mg gliburydu, 500 mg metforminy i 2,5 mg gliburydu oraz 500 mg metforminy i 5 mg gliburydu. Preparaty zawierające mniejsze ilości gliburydu (250/1,25 mg; 500/2,5 mg) działają podobnie do zawierających większe ilości i powinny być preferowane. Okazało się, że metformina ma w badaniach klinicznych najlepsze wyniki skuteczności wśród leków stosowanych w leczeniu cukrzycy. Wśród badanych z nadwagą, objętych programem UKPDS (*United Kingdom Diabetes Prospective Study*), osoby randomizowane do leczenia metforminą miały nie tylko podobne wyniki dotyczące zmniejszenia mikroangiopatii jak osoby randomizowane do leczenia pochodnymi sulfonilomocznika czy insuliną, ale także wykazano u nich zmniejszenie śmiertelności z powodu cukrzycy i zawału serca [7]. Rzetelność tego doniesienia kwestionowano ze względu na nietypowe wyniki w trakcie kolejnych subrandomizacji. Korzystny wpływ metforminy na zapobieganie makroangiopatii poprzez mechanizmy niezależne od kontroli glikemii jest możliwy, co potwierdzają obserwacje dotyczące zależnej od metforminy redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, ciśnienia tętniczego i czynników prokoagulacyjnych.

### Tiazolidinediony (glitazony) [19]

Grupa glitazonów wywołała spory entuzjazm i kontrowersje od czasu dopuszczenia do stosowania pierwszego leku z tej grupy — troglitazonu — w 1997 roku. Troglitazon wycofano z rynku amerykańskiego

w 2000 roku przede wszystkim dlatego, że nowsze preparaty (pioglitazon, rosiglitazon) nie zwiększały bezpieczeństwa leczenia w odniesieniu do rzadkich wprawdzie przypadków hepatotoksyczności stwierdzonej podczas stosowania troglitazonu.

Uważa się, że glitazony działają poprzez wiązanie i modulację aktywności rodziny jądrowych czynników transkrypcyjnych, określaną nazwą PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*). Leki te powodują powolną poprawę wyrównania glikemii w ciągu tygodni do miesięcy, równoległe z poprawą wrażliwości na insulinę i redukcją wolnych kwasów tłuszczowych.

Leki z grupy glitazonów różnią się znacznie pod względem siły działania, farmakokinetyki, metabolizmu, charakterystyki wiązania i wpływu na stężenie lipidów. Mimo to, wszystkie efektywnie obniżają stężenie glukozy we krwi, są nadzwyczaj dobrze tolerowane, z jedynymi znaczącymi działaniami niepożądanymi pod postacią wzrostu masy ciała i zatrzymywania płynów (co jest przyczyną obrzęków i hemodylucji).

W zasadzie nie istnieje żaden dowód na to, że glitazony powodują toksyczne uszkodzenie wątroby, ale takie zastrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa było wnioskiem z uważnego monitorowania parametrów funkcji wątroby. Niezmiernie ważne jest, aby nie stosować glitazonów u osób z aktywną chorobą wątroby lub w przypadku niewyjaśnionego podwyższenia stężenia aminotransferazy alaninowej ( $> 2,5 \times$  górna granica normy). Należy kontrolować stężenie aminotransferazy alaninowej jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 2 miesiące przez pierwszy rok i regularnie później. Wokół problemu istotnych klinicznie różnic między dwoma dostępnymi glitazonami trwają ożywione dyskusje, ale ostateczną odpowiedź przyniosą wyniki porównawczych badań klinicznych, które są w toku.

Duże nadzieje wiążą się z faktem, że glitazony mogą potencjalnie przeciwdziałać negatywnemu wpływowi insulinooporności na duże naczynia oraz jednocześnie zwiększać wrażliwość tkanek na insulinę. Prawie wszystkie dane dotyczące wpływu tej klasy leków na naczynia pochodzą z badań nad troglitazonem i zawierają informacje o nadzwyczajnych efektach, takich jak: zmniejszenie grubości błony środkowej tętnicy szyjnej, normalizacja funkcji śródbłonna, poprawa profilu lipidowego, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, poprawa parametrów fibrynolizy i koagulacji. Wykazano również, że troglitazon poprawia dynamikę wydzielania insuliny u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy i zapobiega rozwojowi cukrzycy u kobiet, które przebyły

cukrzycę ciężarnych. Na podstawie tych obserwacji można mieć nadzieję, że stosowanie glitazonu pozwoli zapobiegać cukrzycy lub hamować jej postęp, a więc jednocześnie opóźnić konieczność dodatkowego leczenia. Jednak jak dotąd, w przypadku pioglitazonu i roziglitazonu udokumentowano jedynie ich korzystny wpływ na kontrolę glikemii i poprawę profilu lipidowego.

Działanie niepożądane, na które zwraca się szczególną uwagę, to przyrost masy ciała. Dokładniejsze badania wskazują, że towarzyszy on leczeniu glitazonami pod wpływem gromadzenia podskórnego (a nie trzewnego) tkanki tłuszczowej oraz że rzeczywiście zmniejsza się ilość tkanki tłuszczowej także w wątrobie i mięśniach. Związany z leczeniem glitazonami przyrost masy ciała może więc być korzystny lub najwyżej może być traktowany jako problem kosmetyczny, a nie czynnik większego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Przyrost masy ciała i retencja płynów występują częściej i intensywniej u chorych z najlepszą odpowiedzią glikemiczną, wówczas zwykle konieczne jest leczenie tych działań niepożądanych. Wszystkim, którzy przyjmują glitazony, zaleca się intensywną modyfikację trybu życia, co pozwala uniknąć przyrostu masy ciała. Obrzęki, przy zachowaniu ostrożności, nie powinny być przyczyną przerwania leczenia z powodu retencji płynów. Najczęściej występują one u osób, które miały do nich skłonność przed rozpoczęciem leczenia (kobiety, chorzy z nadwagą, niewydolnością nerek oraz rozkurczową dysfunkcją mięśnia sercowego).

Chorym ze skłonnością do obrzęków autor sugeruje coveczorną samoocenę obrzęków poprzez ucisk palcem. U tych, u których obrzęki narastają w domu, zaleca ograniczenie sodu w diecie i samodzielne zwiększenie dawki leków moczopędnych.

U chorych z obrzękami oraz z istotnym ryzykiem retencji płynów autor zawsze zaczyna leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Można zwiększyć dawkę 2-krotnie przy braku obniżenia stężenia glukozy we krwi po 2 lub 3 tygodniach leczenia i przy braku nasilenia obrzęków. Przy okazji kontroli aminotransferazy alaninowej po 2 miesiącach leczenia, jeśli obniżenie glikemii jest niewielkie, dawkę należy zwiększyć do maksymalnej i leczyć obrzęki, zależnie od potrzeby. Większość chorych z łagodnymi obrzękami dobrze reaguje na małe dawki tiazydów (np. 25 mg). Pacjenci ze znacznymi obrzękami wymagają czasem kombinowanego leczenia małymi dawkami tiazydów i pętlowych leków moczopędnych.

## Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy [20]

Leki te hamują końcowy etap rozpadu węglowodanów w rąbku szczoteczki nabłonka jelitowego. W wyniku tego wchłanianie węglowodanów odbywa się w bardziej dystalnych odcinkach jelita i jest opóźnione, co pozwala na dostosowanie do ilości wchłanianej glukozy upośledzonego wydzielania insuliny, charakterystycznego dla cukrzycy typu 2.

Dostępne są 2 leki tej klasy — akarboza i miglitol, których stosowanie na rynku amerykańskim jest ograniczone przez wiele czynników — w tym: konieczność przyjmowania bezpośrednio przed każdym posiłkiem, wzdęcia jako częste działanie niepożądane i niewielka skuteczność w obniżaniu glikemii. Tym ograniczeniom należy przeciwstawić specyficzny sposób działania, pozwalający na obniżenie glikemii poposiłkowej, a więc poprawiający kontrolę glikemii bez ryzyka przyrostu masy ciała i hipoglikemii.

Aby uzyskać dobrą tolerancję leczenia, należy rozpocząć leczenie od małych dawek — 1/4 dawki maksymalnej dziennie — stopniowo zwiększając przy każdym posiłku przez kilka tygodni lub miesięcy aż do 1/2 maksymalnej dawki.

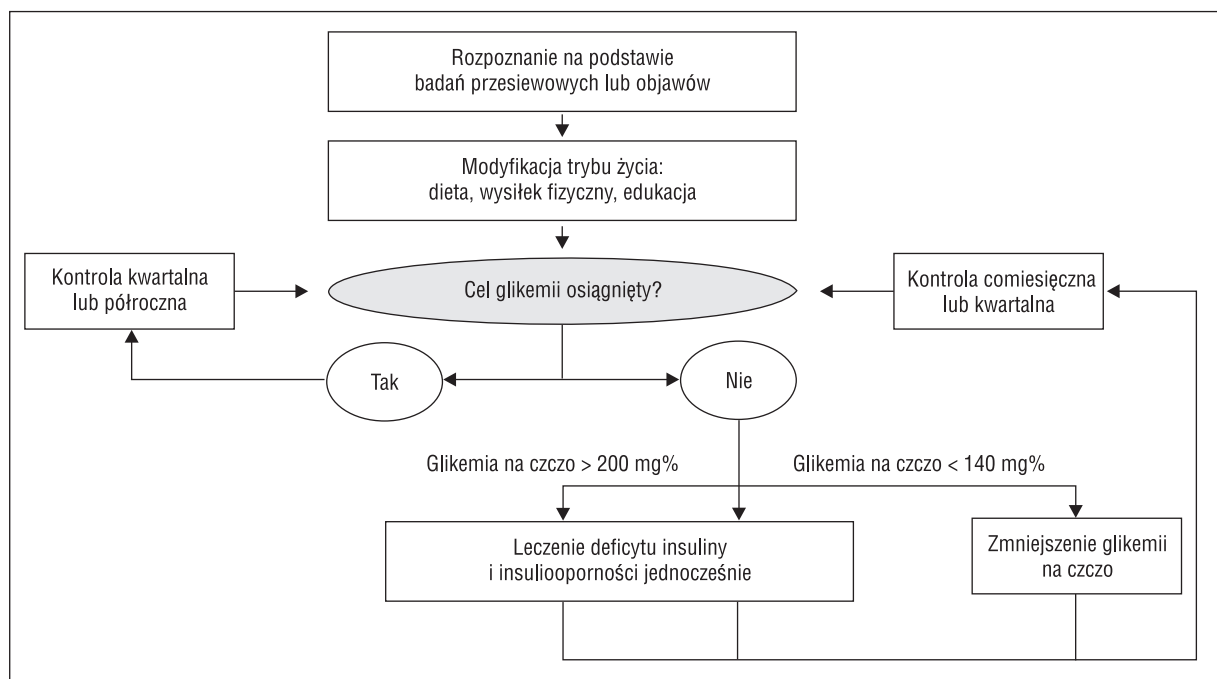
## Rozpoczynanie i modyfikacja leczenia cukrzycy typu 2

Największe ograniczenie decyzji klinicznych stanowi postęp technologiczny w leczeniu cukrzycy, która znacznie wyprzedza wyniki prospektywnych badań klinicznych. Nie jest możliwe sformułowanie jednolitych stanowisk dotyczących preferowanych leków w cukrzycy typu 2, zarówno na początku terapii, jak i w późniejszym okresie. Każda grupa leków i oczywiście również leki wewnątrz każdej klasy mają swoje zalety i ograniczenia. Podobnie, indywidualne problemy chorych mogą się okazać ważniejsze niż niewielkie różnice w działaniu poszczególnych leków przeciwcukrzycowych stwierdzone w badaniach porównawczych dotyczących tych zagadnień. Tabela 2 podsumowuje niektóre główne różnice pomiędzy dostępnymi lekami. Nie ma idealnego leku stosowanego w terapii cukrzycy. Niektórzy klinicyści stwarzają własne, często nieuzasadnione teorie, podejmując decyzje terapeutyczne. Autor przedstawia własne poglądy, pragnie jednak oświadczyć, że największym błędem lekarzy jest niedostatecznie głęboka analiza, często najważniejszych, problemów chorego.

Przy dobrej współpracy z chorym autor zwykle postępuje według schematu przedstawionego na rycinie 1. Coraz więcej danych przemawia za tym, że leczenie ukierunkowane na poprawę działania insuli-

Tabela 2. Porównanie różnych metod leczenia cukrzycy typu 2

	Tryb życia	Insulina	Pochodna sulfonilomocznika	Metformina	Inhibitor $\alpha$ -glukozydazy	Tiazolidinediony „glitazony”	Repaglinid
<b>Tkanka docelowa</b>	Mięśnie/tłuszcz	Suplementacja komórki $\beta$	Komórka $\beta$	Wątroba	Przewód pokarmowy	Mięśnie	Komórka $\beta$
$\Delta$ HbA <sub>1c</sub> (monoterapia)	Różnie	1–2%	1–2%	1–2%	0,5–1%	0,5–2%	1–2%
Wpływ na glikemię na czczo	Dobry	Bardzo dobry	Dobry	Dobry	Niewielki	Dobry	Dobry
Wpływ na glikemię popositkową	Dobry	Bardzo dobry	Dobry	Dobry	Bardzo dobry	Dobry	Bardzo dobry
Hipoglikemia	Rzadko	Tak	Tak	Rzadko	Nie	Rzadko	Tak
Dawkowanie (na dobę)	Ciągle	1 – do ciągłego	1–3	2–3	2–3	1–2	2–3
$\Delta$ Masa ciała (kg/rok)	0,5	1,4	1,4	0–2,7	0–4,5	0,5–5,9	0,5
$\Delta$ Insulina	Różnie	Wzrost	Wzrost	Umiarkowany spadek	Umiarkowany spadek	Spadek	Wzrost
$\Delta$ LDL	Minimalny spadek	Minimalny spadek	Brak	Spadek	Minimalny spadek	Brak lub wzrost	Brak
$\Delta$ HDL	Minimalny wzrost	Brak	Brak	Wzrost	Brak	Wzrost	Brak
$\Delta$ Triglicerydy	Minimalny spadek	Spadek	Brak	Spadek	Minimalny spadek	Brak lub spadek	Brak
Częste problemy	Nawroty, kontuzje	Hipoglikemia, wzrost masy ciała	Hipoglikemia, wzrost masy ciała	Przejęciowe zaburzenia przewodów pokarmowego	Wzdęcia	Wzrost masy ciała, obrzęki, niedokrwistość	Hipoglikemia
Rzadkie problemy				Kwasica mleczanowa		Hepatotoksyczność?	
Przeciwwskazania	Brak	Brak	Alergia	Niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niewydolność serca, wiek > 80 lat	Choroby jelit	Niewydolność serca	
Koszt leczenia (\$/miesiąc)	0–200	15–45	5–40	40–80	25–50	75–200	30–60
Maksymalna skuteczna dawka dziennie	–	1–2j./kg/d.	1/2 maksymalnej lub podwójna początkowa	1000 mg 2 x dziennie	Akarboza 50 mg 3 x dziennie Miglitol 25 mg 3 x dziennie	Maksymalna dawka wg załączonej ulotki	2 mg



Rycina 1. Schemat leczenia cukrzycy (szczególne uwzględnienie glikemii)

ny, to znaczy stosowanie metforminy, tiazolidinedionów, dieta i wysiłek fizyczny, prawdopodobnie lepiej wpływa na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych niż leczenie prowadzące do zwiększenia stężenia insuliny. Wszyscy chorzy w zasadzie powinni być więc leczeni metforminą i/lub tiazolidinedionami. Skojarzone podawanie tych leków może prowadzić do znaczącego obniżenia glikemii przy niewielkim ryzyku hipoglikemii (przy braku insuliny, pochodnych sulfonilomocznika i meglinitydów), a więc leczenie może być bardziej intensywne.

Chorzy z wyższą glikemią na czczo (> 200 mg%) prawie zawsze wymagają dodatkowych leków w celu zwiększenia stężenia insuliny. Insulina, pochodne sulfonilomocznika i meglinitydy powodują szybsze wyrównanie kontroli cukrzycy niż metformina, glitazon czy inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, są więc preferowane u chorych ze złą kontrolą glikemii. Mogą być stosowane jako monoterapia albo jako składnik leczenia skojarzonego. Jednoczesne włączenie małych dawek glimepirydu czy glipizydu GITS razem z metforminą lub glitazonem czy inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy to uzasadnione wstępne postępowanie u osób ze złą kontrolą glikemii.

W wypadku chorych, którzy mają stosunkowo dobrą glikemię zarówno na czczo, jak i przed posiłkami (> 50% wartości < 130 mg%), ale wartość  $HbA_{1c}$  pozostaje większa od pożądaných (ponad 6% lub 8%), problem zwykle związany jest z niewłaściwą samokontrolą lub ze zbyt wysokimi stęże-

niami glukozy po posiłku. Ponieważ czasem trudno jest nakłonić chorych do sprawdzania glikemii po posiłkach, należy pamiętać, że bez ukierunkowanego leczenia u prawie wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 może być podwyższone stężenie glukozy po posiłku. U tych osób występują szczególne wskazania do leczenia inhibitorami  $\alpha$ -glukozydazy, krótkodziałającymi analogami insuliny lub, okresowo, repaglinidem.

Największe znaczenie dla długotrwałego wyrównania cukrzycy ma systematyczne omawianie z chorymi wyników ich samokontroli na podstawie zapisów glikemii (co najmniej 1 pomiar dziennie) oraz stężenia  $HbA_{1c}$ . Na podstawie tych danych można tak dostosowywać leczenie, aby uzyskać optymalną kontrolę przy najmniejszych dawkach niezbędnych leków.

Większość pacjentów poradni specjalistycznych zwykle wymaga 2 lub więcej leków, aby uzyskać zamierzone efekty. U wielu z nich konieczne jest podawanie 3 lub więcej leków (szczególnie, jeśli potraktuje się insuliny długo- i krótkodziałające jako osobne leki). Na szczęście, większa część preparatów złożonych z 2 lub 3 leków okazała się bezpieczna i efektywna w badaniach klinicznych. Autor rozpoczyna leczenie jednym środkiem, w razie potrzeby dodając kolejne, następnie próbuje jeden z nich odstawić, optymalizując leczenie po osiągnięciu docelowych wartości glikemii.

Wybór początkowego leczenia powinien opierać się na wspólnie (przez chorego i lekarza) określonych priorytetach. Autor stosuje submaksymalne

dawki, aby podnieść wskaźnik skuteczność/działania niepożądane i ocenić potencjalne możliwości skojarzonego działania leków uwrażliwiających na działanie insuliny i zwiększających jej sekrecję, a także skuteczność obniżania glikemii poposiłkowej.

Dodając insulinę u chorych z niezadowolającą kontrolą glikemii, niektórzy lekarze wolą odstawić leki doustne. Autor kontynuuje podawanie leków doustnych, dodając wieczorne wstrzyknięcie insuliny. W przeszłości zwykle stosował insulinę NPH przed snem, obecnie u osób z nadwagą (120% prawidłowej masy ciała) stosują raczej mieszankę 30/70 lub ostatnio analog lispro 25/75 przed kolacją.

Uzasadnienie takiego postępowania jest proste — obfite posiłki wieczorem i brak aktywności fizycznej. Krótkodziałająca składowa mieszanka obniża więc glikemię po kolacji. Przynosi to efekty u większości chorych, chociaż czasami pojawia się problem nocnej hipoglikemii, która występuje znacznie rzadziej przy stosowaniu mieszanki lispro. Sugeruje się, że insulina glargine podawana przed snem, również może obniżać poranną glikemię, przy mniejszym ryzyku nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH, szczególnie u osób otyłych.

Wielu chorych z czasem wymaga bardziej złożonych schematów leczenia: 2 iniekcje dziennie mieszanki insulinowych, wielokrotne iniekcje insuliny lub, rzadko, leczenie za pomocą pompy. Na ogół większość chorych na cukrzycę typu 2 lepiej reaguje na wstrzyknięcia wieczorne niż poranne.

Ponieważ chorzy zwykle sami nadzorują leczenie cukrzycy w domu, a lekarze i inne osoby zajmujące się edukacją pacjentów jedynie doradzają im, w jaki sposób to robić, ważne jest, aby obie strony dobrze się rozumiały przy ustalaniu planu i celów leczenia. Trzeba brać pod uwagę wątpliwości i uwagi pacjentów, rozważając włączenie określonego leku lub zmianę strategii leczenia.

## Strategie leczenia cukrzycy typu 2

### Strategia minimalnych kosztów

Dla wielu chorych, szczególnie w podeszłym wieku, istotny problem stanowią koszty leczenia. Dieta i wysiłek fizyczny mogą być bardzo efektywną i tanią metodą leczenia. Spośród leków najtańsze są pochodne sulfonilomocznika. Z minimalnymi kosztami wiąże się więc rozpoczęcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika, następnie uzupełnienie wstrzyknięciem insuliny przed kolacją lub przed snem i — ostatecznie — stosowanie 2 lub więcej wstrzyknięć insuliny dziennie. Taką strategię stosowano z

powodzeniem w *Veterans Cooperative Study*, w którym uzyskano bardzo dobrą kontrolę glikemii przy udziale prostego programu edukacyjnego.

Chociaż insulina jest stosunkowo tania, nie znaczy to, że jej stosowanie nie wiąże się z żadnymi kosztami. Ze względu na koszty, uzasadnione wydaje się rozważenie dodania metforminy lub tiazolidinedionów, jeśli dzienna dawka insuliny osiągnie 1j./kg masy ciała.

### Strategia minimalnego wzrostu masy ciała

Wzrost masy ciała, związany z leczeniem cukrzycy, stanowi problem wielu klinicystów i często również chorych. Stosując strategię minimalnego wzrostu masy ciała, sugeruje się, aby leczenie rozpocząć od metforminy lub akarbozy, dodając w razie potrzeby inny lek. Ponieważ leczenie pochodnymi sulfonilomocznika lub repaglinidem ma pewien wpływ na utrzymanie masy ciała przy jednoczesnym podawaniu insuliny, jeden z tych leków mógłby być dodawany przed jej włączeniem. Należy pamiętać, że choć wzrost masy ciała w trakcie leczenia tiazolidinedionami, może posiadać znaczenie kosmetyczne, nie powoduje istotnego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

### Strategia najmniejszej liczby wstrzyknięć

Chęć uniknięcia wstrzyknięć insuliny, bez względu na koszty, jest niestety dość częsta wśród chorych na cukrzycę. Według tej strategii, pochodne sulfonilomocznika, metforminę, akarbozę i tiazolidinediony stosuje się dowolnie. Podawanie insuliny przed snem lub przed kolacją dla zmniejszenia dyskomfortu traktuje się jako niezbędną ostateczność. Włączenie tiazolidinedionów na początku leczenia w nadziei na zmniejszenie tempa destrukcji komórek  $\beta$  wydaje się logiczne, ale nie jest udowodnione.

Należy przezwyciężyć obawy, że leczenie insuliną jest trudne i pełne niebezpieczeństw, trzeba natomiast akcentować jego skuteczność i wielkie postępy, jakie poczyniono w opracowywaniu nowych typów insuliny i sposobu jej podawania. Większość chorych będzie wymagała insulinoterapii przez całe życie, aby utrzymać zamierzone cele leczenia.

### Strategia minimalnej hiperinsulinemii

Obawy dotyczące potencjalnego działania atrogenego hiperinsulinemii były szczegółowo rozważane w prasie medycznej i w publikacjach firm farmaceutycznych. Zależność między poziomem krążącej insuliny a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych wśród osób bez cukrzycy nie budzi kontrowersji, ale wynika ona prawdopodobnie z insulinooporności, a nie z działania insuliny *per se*. Nie ma natomiast



żadnych dowodów na to, że insulina egzogenna jest toksyczna. W każdym razie ta strategia jest analogiczna do strategii najmniejszej liczby wstrzyknięć z wyjątkiem określonej kolejności włączania leków. Tiazolidinediony wykazują największą skuteczność w zmniejszeniu insulinooporności, na drugim miejscu jest metformina, następnie akarboza, a w dalszej kolejności leki zwiększające sekrecję insuliny, niewywołujące jednak tak wysokich stężeń krążącej insuliny jak insulina egzogenna.

### Strategia minimalnego wysiłku chorego

Pewna liczba chorych nie jest w stanie podjąć większego wysiłku w celu lepszej kontroli cukrzycy. Duże znaczenie posiadają informacje od chorych na temat przyjmowanych leków i rzeczywistych możliwości realizacji proponowanego leczenia. Najmniejszego wysiłku wymaga przyjmowanie raz dziennie pochodnych sulfonylomocznika i/lub tiazolidinedionów. Również insulina wstrzykiwana przed snem jest obecnie stosunkowo dobrze akceptowana przez chorych. Długofalowym celem terapii w tej grupie pacjentów jest poprawa współpracy i zwiększenie motywacji do leczenia.

### Strategia unikania hipoglikemii

Hipoglikemia wywołuje niepokój u wielu chorych. W niewielkich badaniach klinicznych oceniono inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy jako leki zmniejszające „reaktywną” hipoglikemię. Inne leki doustne można dodawać dowolnie z wyjątkiem tych, które zwiększają sekrecję insuliny i które należy stosować jako ostatnie, zmniejszając dawkę i raczej unikając gliburydu.

### Strategia glikemii poposiłkowej

Uzyskanie dobrej glikemii poposiłkowej sprawia, że kontrola cukrzycy jest znacznie lepsza niż w wypadku koncentracji jedynie na glikemii przed posiłkiem. Można to osiągnąć przy założeniu szczególnych celów leczenia, które często wymagają monitorowania glukozy po posiłkach. Działania poprawiające stężenie glukozy po jedzeniu obejmują zmniejszenie zawartości węglowodanów w posiłkach, wzbogacenie diety w nierozpuszczalny błonnik, zastąpienie węglowodanów jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, zwiększenie aktywności fizycznej po jedzeniu, przyjmowanie akarbozy przed posiłkiem oraz stosowanie insuliny krótkodziałających zamiast insuliny o pośrednim czasie działania i szybko działających analogów insuliny (np. lispro) zamiast insuliny typu regular [21]. Nie jest pewne, czy repaglinid poprawia glikemię poposiłkową skuteczniej niż glibepiryd czy glipizyd GITS, ale wymaga to bar-

dziej indywidualnego sprawdzenia u określonego pacjenta.

## Zwalczanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Jak wskazują obliczenia, znaczna chorobowość, śmiertelność i wysokie koszty leczenia cukrzycy typu 2 związane są z makroangiopatią. Rzeczywiście, nawet doskonała kontrola glikemii nie jest w stanie zmniejszyć częstości incydentów naczyniowych u chorych na cukrzycę do stwierdzonej wśród osób bez cukrzycy. Wynika to z różnorodności czynników ryzyka, które są częścią zespołu metabolicznego, składającego się na cukrzycę. U wielu chorych na cukrzycę występuje nadciśnienie tętnicze. Niektóre dane wskazują, że u prawie wszystkich chorych na cukrzycę występują wykrywalne zaburzenia lipidowe. Z cukrzycą wiąże się także zwiększona gotowość prokoagulacyjna. Zaburzenia funkcji śródbłonna mogą być czynnikiem etiologicznym zarówno obwodowej insulinooporności, jak i chorób sercowo-naczyniowych. Palenie tytoniu, siedzący tryb życia i stały przyrost masy ciała to czynniki wymagające stałego nadzoru, leczenia behawioralnego, edukacji i doradztwa obejmującego wielu chorych [22].

Szczegółowe omówienie każdego z tych tematów wykracza poza ramy tego artykułu. Przedstawione są natomiast ogólnie zaakceptowane zalecenia terapeutyczne i sugerowane metody całościowego podejścia do leczenia każdego czynnika. Uwagi dotyczące znaczenia modyfikacji trybu życia, diety i wysiłku fizycznego w zwalczaniu czynników ryzyka autor ogranicza jedynie do stwierdzenia, że są one efektywne, jeśli stosuje się je właściwie jako część ogólnego postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Korzyści fizjologiczne wynikające nawet z niewielkiej zmiany sposobu żywienia, masy ciała, poziomu aktywności i zaprzestania palenia tytoniu są niezaprzeczalne.

### Kwas acetylosalicylowy [23]

Zespół polimetaboliczny, na który składają się: insulinooporność, cukrzyca i otyłość centralna, jest związany ze wzrostem czynników krzepnięcia i zmianami układu fibrynolizy prowadzącymi do stanu nadkrzepliwości. Ponieważ powstanie skrzepliny w miejscu niestabilnej blaszki miażdżycowej stanowi ostatni etap rozwoju zawału serca, wydaje się logiczne, że leczenie kwasem acetylosalicylowym może przynieść korzyści w cukrzycy. Dokumentują to wyniki co najmniej 3 badań klinicznych.

Wszyscy pacjenci powyżej 18 roku życia, od dłuższego czasu chorujący na cukrzycę lub z licznymi czynnikami ryzyka miażdżycy powinni otrzymywać kwas acetylosalicylowy w dawkach 81–650 mg/d., z wyjątkiem osób, u których występują przeciwwskazania (skaza krwotoczna, przewlekła koagulopatia, czynna choroba wrzodowa, alergja). Autor stosuje leczenie małymi dawkami u osób bez objawów choroby naczyniowej, u których kontrola glikemii jest dobra, natomiast większe dawki — u osób z obecną chorobą naczyniową, szczególnie jawną klinicznie, z niezadowalającym wyrównaniem glikemii. Chociaż znaczenie leczenia przeciwkrzepliwego i lekami przeciwplatekowymi innymi niż kwas acetylosalicylowy, takimi jak: klopidogrel, tiklopidyna czy persantyna, jest mało poznane, należy rozważyć ich stosowanie u chorych z zaawansowanymi zmianami naczyniowymi.

### Nadciśnienie tętnicze

W ostatnich rekomendacjach narodowego programu leczenia nadciśnienia tętniczego zaleca się, aby u wszystkich chorych na cukrzycę wartość ciśnienia tętniczego wynosiła poniżej 130/85 mm Hg [24–26].

Celem leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego (> 160 mm Hg) powinno być jego obniżenie przynajmniej o 20 mm Hg — do poziomu < 150 mm Hg. U osób z potwierdzonym ciśnieniem skurczowym > 135 mm Hg i rozkurczowym > 85 mm Hg wskazane jest leczenie farmakologiczne, chociaż przy wartościach granicznych uzasadnione jest stosowanie do 6 miesięcy jedynie modyfikacji trybu życia.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają korzyści wynikające z obniżenia ciśnienia skurczowego do poziomu 140 mm Hg [27] i rozkurczowego do poziomu 80 mm Hg [28]. Tak jak w przypadku glikemii, analizy epidemiologiczne wskazują, że nie ma dolnej granicy lub proggu obniżania ciśnienia tętniczego w cukrzycy [29]. Celem badania ACCORD jest określenie, czy obniżenie ciśnienia skurczowego do 120 mm Hg zmniejszy częstość wydarzeń sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż obniżenie do 140 mm Hg.

Na podstawie wyników ostatnich badań klinicznych autor stosuje raz dziennie inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) jako leczenie wstępne (najczęściej ramipryl, chinapryl, benazepryl), zwiększając dawkę najwyższą do połowy dawki maksymalnej. Jeśli to nie wystarczy do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, włącza małą dawkę tiazyd (hydrochlorotiazyd 12,5–25 mg dziennie). U pacjentów

z chorobą wieńcową stosuje selektywny lek  $\beta$ -adrenolityczny raz dziennie (atenolol, metoprolol-XL) ze względu na jego potwierdzone działanie kardioprotekcyjne (z wyjątkiem przypadków ciężkiej hipoglikemii). Leki z grupy długodziałających dihydropirydynowych antagonistów wapnia (np. amlodypina, felodypina) w połączeniu z inhibitorami ACE okazały się efektywne w zmniejszaniu ryzyka choroby wieńcowej; oba leki są bardzo efektywne i dobrze tolerowane.

W przypadku tych 4 grup leków (wymienionych w nieprzypadkowej kolejności) dowiedziono szczególnych korzyści dla chorych na cukrzycę. W razie potrzeby autor stosuje również leki dodatkowe lub alternatywne (np. centralnie działające leki adrenergiczne,  $\alpha$ -adrenolityczne, niedihydropirydynowi antagoniści wapnia, blokery receptora angiotensyny II). Bardzo skuteczne są pętlowe leki moczopędne pomocne w osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych z mikroalbuminurią czy obrzękami.

Autor zwykle zwiększa dawkowanie co miesiąc przynajmniej do połowy maksymalnej dawki (lub do największej tolerowanej dawki) przed włączeniem kolejnego leku. Niezmiernie ważne jest, aby po każdorazowym włączeniu nowego leku lub zwiększeniu dawki dotychczasowego i przynajmniej raz w roku sprawdzać objawy hipotonii ortostatycznej, mierząc ciśnienie tętnicze po 2 minutach od pionizacji. Nadciśnienie tętnicze występuje u wielu chorych w pozycji leżącej, czemu można zapobiegać poprzez uniesienie wezgłowa. Ponadto, być może dlatego, że autor często stosuje leki moczopędne, u wielu osób występują zaburzenia ortostatyczne bez klasycznych objawów, ale skarżą się oni na złe samopoczucie lub osłabienie. U chorych leczonych inhibitorami ACE lub lekami moczopędnymi należy sprawdzić stężenie potasu i kreatyniny w surowicy w 2–6 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, po zwiększeniu dawki oraz okresowo (1–4 razy w roku).

### Lipidy

U chorych na cukrzycę stwierdza się dwa charakterystyczne zaburzenia profilu lipidowego. Pierwsze z nich występuje z jednakową częstością u osób zdrowych i u chorych na cukrzycę i polega na podwyższeniu stężenia cholesterolu frakcji LDL lub apolipoproteiny B. Większość autorów zaleca uznanie cukrzycy za czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i sugeruje, że wszystkich chorych na cukrzycę powinno się leczyć w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg% [30–32]. U około 70% chorych w trakcie wstępnych badań stężenie cholesterolu frakcji LDL przekracza 100 mg%, a więc

są oni kandydatami do leczenia farmakologicznego. Leczenie dietetyczne jest mało skuteczne, może być stosowane u osób z nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL.

Po stwierdzeniu podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, autor rozpoczyna leczenie inhibitorami reduktazy HMG CoA — „statynami”. Leki te są dobrze tolerowane, chociaż czasem chorzy skarżą się na bóle mięśniowe lub niespecyficzne zaburzenia neuropsychologiczne. Wtedy, jeśli nie występują ostre działania niepożądane, próbuje drugiego leku z tej grupy — po odstawieniu pierwszego. Statyny zmniejszają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelność u chorych na cukrzycę. Żywice są umiarkowanie skuteczne w zmniejszaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL i mogą być stosowane jako leczenie alternatywne u osób źle tolerujących statyny bądź jako leczenie uzupełniające. Nowa żywica (kolesewelam) jest lepiej tolerowana niż starsze preparaty, które często wywołują, zależne od dawki, objawy ze strony przewodu pokarmowego. Zaleca się okresowe badanie parametrów funkcji wątroby oraz dużą ostrożność w ich stosowaniu u osób z chorobami wątroby.

Drugie częste zaburzenie lipidowe w cukrzycy to tak zwana „dyslipidemia cukrzycowa”. Do jej obrazu klinicznego należą: wysokie stężenie triglicerydów, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL lub apolipoproteiny A i fenotypowo nieprawidłowe małe, gęste cząstki frakcji LDL. Aby właściwie ocenić ten fenotyp, należy zbadać frakcje lipidowe na czczo, optymalnie po 14 godzinach od ostatniego posiłku.

Wyniki randomizowanych badań prospektywnych wśród osób bez cukrzycy wskazują, że specyficzne leczenie tego typu zaburzenia zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, chociaż żadne z tych badań nie jest dostatecznie duże, aby dać definitywną odpowiedź dotyczącą chorych na cukrzycę [33]. Większość autorów zaleca wartości cholesterolu frakcji HDL  $> 45$  mg%, inni proponują zwiększenie tego poziomu u kobiet o 10 mg%. Taki cel może być wyjątkowo trudny do osiągnięcia. Na przykład, w badaniu VA-HIT, w którym stosowano gemfibrozil, przeciętne stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosiło 34 mg%. Obserwuje się jednak znaczne zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nawet przy braku osiągnięcia wartości docelowych.

Zaleca się, aby stężenie triglicerydów było  $< 200$  mg%. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że aterogenne, małe, gęste cząstki LDL występują często przy stężeniu triglicerydów  $> 140$  mg%. Dlatego właściwe może okazać się zaostrożenie kryteriów. W badaniu VA-HIT osiągnięte dzięki leczeniu stężenie triglicerydów wynosiło około 115 mg%.

W wypadku dyslipidemii cukrzycowej często stosuje się leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny i dobrą kontrolę glikemii. Autor nie stosuje specyficznego leczenia w wypadku hipertriglicerydemii i obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL dopóki nie poprawi się wyrównanie glikemii. W zakończonych dotąd badaniach stosowano gemfibrozil lub niacynę. Ostatnio wprowadzono nowe preparaty tych leków, stosowanych raz dziennie i znacznie lepiej tolerowanych. Zaliczają się do nich fenofibrat i niacyna o przedłużonym uwalnianiu [34, 35].

Fibraty są stosowane w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej ze względu na niekorzystny wpływ wysokich dawek niacyny na wyrównanie cukrzycy. Wyniki ostatnich badań nad niacyną i jej postacią o przedłużonym uwalnianiu wskazują, że są one dobrze tolerowane i nie powodują wzrostu glikemii [36]. Umiarkowana dawka niacyny (500–1500 mg dziennie) powoduje znaczący wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL i spadek stężenia triglicerydów.

Kombinację niacyny, fibratów i statyn stosowano w praktyce, ale nie ma danych na ten temat. Są doniesienia o rabdomiolizie w przebiegu leczenia skojarzonego. Autor zaleca chorym, aby zwracali uwagę na bóle mięśni i ich tkliwość, szczególnie w dużych grupach mięśniowych, a także aby wykonywali badania kontrolne stężenia kinazy kreatyninowej (CK, *creatinine kinase*), jeśli takie dolegliwości wystąpią. Często, kiedy dolegliwości narastają, a wzrost CK jest umiarkowany ( $2-10 \times$  powyżej górnej granicy normy), może się on zmniejszyć samoistnie, jeśli był związany z nadmiernym wysiłkiem fizycznym.

Wskazane jest okresowe monitorowanie parametrów funkcji wątroby w trakcie leczenia fibratami czy niacyną. Hormonalna terapia zastępcza estrogenami i leczenie niektórymi selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Często towarzyszy temu niewielki wzrost stężenia triglicerydów. Chociaż nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych oceniających wpływ estrogenów na zdarzenia naczyniowe u kobiet chorych na cukrzycę, wielu autorów zaleca ich stosowanie. Na pytanie, czy fibraty są bezpieczne i czy zmniejszają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u osób już leczonych w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, mają odpowiedzieć wyniki badania ACCORD.

### Palenie tytoniu

Metody zaprzestania palenia tytoniu stanowią nie mniejsze wyzwanie niż kompleksowe leczenie cukrzycy. Ocena liczby interwencji zakończonych powo-

dzeniem ma duże znaczenie. Stosowanie metod sprzyjających zaprzestaniu palenia tytoniu zawiera ostatnio opracowany konsensus [37, 38]. Zawarte w nim główne zalecenia dla lekarzy, to: 1) pytaj (podczas każdej wizyty, czy chory pali); 2) radź (nakłaniaj podczas każdej wizyty); 3) oceniaj (określ chęć chorego do podjęcia próby rzucenia palenia); 4) pomagaj; 5) planuj (określ działania na przyszłość).

### Zmniejszenie masy ciała

Nie udokumentowano, jak dotąd, zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez modyfikację żywienia i leczenie farmakologiczne, prowadzące do zmniejszenia masy ciała. Ponadto ryzyko i korzyści ze stosowania obecnie dostępnych leków nie są do końca jasne w ocenie długoterminowej. Takie leczenie budzi jednak duże nadzieje, które być może potwierdzi randomizowane, prospektywne badanie SHOW (*Study of Health Outcomes od Weight-Loss*).

### Inhibitory konwertazy angiotensyny

Ostatnio w badaniu HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) wykazano, że stosowanie półmaksymalnej dawki ramiprylu (10 mg raz dziennie) prowadzi do znamienego — około 25-procentowego zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Dlatego wielu lekarzy zaleca stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich osób powyżej 55 roku życia z chorobą naczyniową lub obciążonych innym czynnikiem ryzyka. (Nadciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu całkowitego > 200 mg%, stężenie cholesterolu frakcji HDL < 35 mg%, mikroalbuminuria lub palenie tytoniu stanowią kryteria włączenia do badania HOPE).

### Inne czynniki ryzyka powikłań naczyniowych

Istnieje bogata literatura na temat licznych potencjalnych czynników ryzyka chorób sercowo-

-naczyniowych, od wskaźników zapalenia czy oksydacji do czynników krzepnięcia czy specyficznych zmian stwierdzanych w badaniach radiologicznych [40]. Nie wiadomo jednak, w jaki sposób uwzględnić te czynniki ryzyka w praktycznej ocenie chorego na cukrzycę. Tym bardziej nie wiadomo, jak i czy te czynniki ryzyka powinny być eliminowane.

### Podsumowanie

Właściwe ukierunkowanie leczenia na czynniki ryzyka w cukrzycy jest procesem złożonym, ale optymalnym dla chorego i lekarzy. Aby osiągnąć założone cele, które przedstawia tabela 3, konieczne jest wielokierunkowe działanie polegające na właściwym odżywianiu, stosowaniu wysiłku fizycznego, zmianie trybu życia, przeprowadzaniu badań laboratoryjnych i leczeniu farmakologicznym. Chory na cukrzycę potrzebuje kompleksowego postępowania obejmującego złożone leczenie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych.

Uważana i rzetelna pomoc, szczegółowa edukacja i dobra komunikacja są niezbędne, aby utrzymać motywację chorego i lekarza do osiągnięcia tak wielorakich celów. Do właściwej oceny podejmowanych interwencji konieczna jest stała kontrola wyników leczenia, najlepiej za pomocą komputerów.

Dowody z badań klinicznych i epidemiologicznych, potwierdzające cele leczenia i zasadność podejmowanych interwencji, są obiecujące. Obecnie trwające badania określą dalsze korzyści z coraz szerszych działań. Rewolucja w leczeniu cukrzycy, która nastąpiła w 1993 roku po zakończeniu DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), trwa do dzisiaj. Przyszłość wiąże się z nadziejami na łatwiejsze wprowadzanie takich metod leczenia i możliwość dłuższego i lepszego życia chorych na cukrzycę.

Tabela 3. Podsumowanie celów leczenia cukrzycy typu 2

Parametr	Cel leczenia	Dowody z prospektywnych badań klinicznych
HbA <sub>1c</sub>	< 7% [41]	7,4 % (UKPDS, metformina) [7]
Ciśnienie skurczowe	< 130 mm Hg [25]	143 mm Hg [27]
Ciśnienie rozkurczowe	< 85 mm Hg [25]	81 mm Hg [28]
LDL	< 100 mg% [31]	98 mg%, interwencja wtórna [42] 115 mg% interwencja pierwotna [43]
HDL	> 45 mg% [31]	34 mg%, interwencja wtórna [33]
Triglicerydy	< 200 mg% [31]	115 mg%, interwencja wtórna [33]
Kwas acetylosalicylowy	Wszyscy pacjenci powyżej 18 rż. bez przeciwwskazań [23]	ETDRS [44]
Inhibitory ACE	Wszyscy pacjenci z chorobą naczyniową lub czynnikami ryzyka	Badanie HOPE [39]

## PIŚMIENICTWO

1. Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist U.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
2. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–1298.
3. The DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381–389.
4. The DCCT 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.
5. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
8. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
9. Buse J.: Combining insulin and oral agents. *Am. J. Med.* 2000; 108 (supl. 6a): 23–325.
10. Bloomgarden Z.T.: American Diabetes Association Annual Meeting, 1999: new approaches to insulin treatment and glucose monitoring. *Diabetes Care* 1999; 22: 2078–2082.
11. Marks J.B., Raskin P.: Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. *J. Diabetes Compl.* 2000; 14: 108–115.
12. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L., Chait A., Eckel R.H., Howard B.V., Mitch W., Smith S.C. Jr., Sowers J.R.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
13. Burge M.R., Schade D.S.: Insulins. *Endocrinol. Metab. Clinics North. Am.* 1997; 26: 575–598.
14. Zimmerman B.R.: Sulfonylureas. *Endocrinol. Metab. Clinics North. Am.* 1997; 26: 511–522.
15. Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.W., Gruber D., Harris S., Burger W.: Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 439–446.
16. Bell P.M., Hadden D.R.: Metformin. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1997; 26: 523–537.
17. Chan N.N., Brain H.P., Feher M.D.: Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet. Med.* 1999; 16: 273–281.
18. Glucophage (metformin hydrochloride tablets) Package Insert. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, December 1999.
19. Horikoshi H., Hashimoto T., Fujiwara T.: Troglitazone and emerging glitazones: new avenues for potential therapeutic benefits beyond glycemic control. *Progress Drug. Res.* 2000; 54: 191–212.
20. Lebovitz H.E.: Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol. Metab. Clinics North. Am.* 1997; 26: 539–552.
21. Buse J.B., Hroschikowski M.: The case for a role for postprandial glucose monitoring in diabetes management. *J. Family Pract.* 1998; 47 (supl. 5): S29–S36.
22. Herlitz J., Malmberg K.: How to improve the cardiac prognosis for diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 2): B89–B96.
23. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 1): S61–S62.
24. World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertension* 1999; 17: 151–183.
25. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
26. Cooper M.E., Johnston C.I.: Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. *JAMA* 2000; 283: 3177–3179.
27. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
28. HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
29. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A., Wright A.D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Brit. Med. J.* 2000; 321: 412–419.
30. Haffner S.M.: Patients with type 2 diabetes: the case for primary prevention. *Am. J. Med.* 1999; 107 (supl. 2A): 43–45S.
31. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 1): S57–S60.
32. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015–3023.
33. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410–418.
34. Steiner G.: Lipid intervention trials in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): B49–B53.
35. Niaspan-Gemfibrozil Study Group: Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1177–1184.
36. Elam M.B., Hunninghake D.B., Davis K.B., Garg R., Johnson C., Egan D., Kostis J.B., Sheps D.S., Brinton E.A.: Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT Study, a randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 1263–1270.
37. American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 1): S63–S65.
38. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives: A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a U.S. Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283: 3244–3254.
39. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
40. Pahor M., Elam M.B., Garrison R.J., Kritchevsky S.B., Applegate W.B.: Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 237–245.
41. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 1): S32–S42.

42. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
43. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Group: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
44. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–1300.