

# Leczenie cukrzycy typu 2

Treatment of type 2 diabetes mellitus

dr n. med. Krzysztof Dębne, dr n. med. Przemysław Krasnodębski,  
dr n. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska, dr hab. n. med. Mariusz Jasik,  
dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. n. med. Leszek Czupryniak

## WSTĘP

Cukrzyca jest zaliczana do chorób społecznych. Z danych wynika, że w 2013 r. na świecie liczba chorych na cukrzycę wynosiła 382 mln, do 2035 r. zaś ma się zwiększyć o 55%, sięgnie zatem 592 mln. Dla porównania – w Polsce w 2013 r. w populacji między 20. a 79. r.ż. na cukrzycę chorowało 1 879 690 osób, w tym u 659 020 osób choroba ta nie była rozpoznana [1].

Etiologia cukrzycy typu 2, w której głównymi zaburzeniami są insulinooporność i nieprawidłowe wydzielanie insuliny przez trzustkę, jest złożona i nie do końca poznana. Wskazuje się na predyspozycję genetyczną i wpływ czynników środowiskowych, takich jak: otyłość, starzenie się organizmu, zmniejszona aktywność fizyczna, przebyte cięższe czy działanie niektórych leków.

O roli czynników genetycznych świadczą m.in. badania bliźniąt monozygotycznych. Jeśli cukrzyca wystąpiła u jednego z nich po 40. r.ż., to ryzyko rozwoju tej choroby u drugiego wynosi 70–90%. Przyjmuje się, że genetyczna predyspozycja do rozwoju cukrzycy typu 2 jest uwarunkowana zespołem zmutowanych genów umiejscowionych w różnych *loci* tego samego lub różnych chromosomów. Penetracja „genotypu cukrzycowego” wydaje się mieć ograniczone znaczenie, natomiast większy udział przypisuje się czynnikom środowiskowym, które w odpowiednich warunkach prowadzą do zaburzeń wydzielania i działania insuliny [2, 3].

Zaburzenia wydzielania insuliny w cukrzycy typu 2 obejmują upośledzenie pierwszej fazy wydzielania insuliny, czyli wyrzutu insuliny zdeponowanej w ziarnistościach cytoplazmatycznych komórek  $\beta$  wysp trzustkowych, co ma zasadnicze znaczenie dla zachowania prawidłowej homeostazy glukozy po posiłku oraz zahamowania endogennej syntezy glukozy przez wątrobę. Zaburzenia pierwszej fazy wydzielania insuliny występują już w okresie *prediabetes*, natomiast druga faza wydzielania insuliny ulega upośledzeniu w znacznie mniejszym stopniu. W początkowym okresie choroby obserwujemy hiperinsulinemię, która jest reakcją kompensacyjną na zwiększającą się insulinooporność. W miarę upływu czasu czynność komórek  $\beta$  obniża się i wraz z narastaniem hiperglikemii zaburzeniu ulega również druga faza wydzielania insuliny. Dobowa krzywa insulinemii wykonana w tym okresie może być praktycznie płaska. Upośledzeniu ulega także pulsacyjne i oscylacyjne wydzielanie insuliny, które wykazuje silniejszy efekt hipoglikemizujący, głównie w zakresie hamowania wątrobowej glukoneogenezy, niż uwalnianie insuliny w sposób ciągły [3]. Także czynniki metaboliczne, takie jak hiperglikemia oraz podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, mogą wpływać na pogorszenie funkcji komórek  $\beta$ , co określa się jako tzw. glukotoksyczność i lipotoksyczność. Z praktyki klinicznej wiadomo, że intensywne wyrównanie metaboliczne cukrzycy może poprawić czynność komórek  $\beta$ . W cukrzycy typu 2 stwierdza się także zwiększone w stosunku do insuliny wydzielanie

glukagonu, który jest wytwarzany przez komórki  $\alpha$  wysp trzustkowych i działa antagonistycznie wobec insuliny. Komórki  $\alpha$  wysp trzustkowych wykazują pewną oporność na supresyjne działanie insuliny i przedłużającą się hiperglikemię.

Insulinooporność oznacza brak odpowiedzi tkanek lub zmniejszoną ich odpowiedź na działanie insuliny. Zmniejszona wrażliwość tkanek docelowych obok zaburzeń wydzielania insuliny odgrywa podstawową rolę w patogenezie cukrzycy. Hiperinsulinemia może w mechanizmie *down regulation* wpływać na zmniejszenie liczby receptorów insulinowych błon komórkowych. Na poziomie tkankowym największy wpływ na insulinooporność wykazują mięśnie szkieletowe, tkanka tłuszczowa i wątroba. Odporność mięśni szkieletowych na działanie insuliny ma duże znaczenie w patogenezie cukrzycy typu 2, ponieważ w warunkach spoczynkowych odpowiadają one za ok. 20% dystrybucji glukozy, po obciążeniu glukozą zaś proporcje te wzrastają do 80% [2, 3]. Tkanka tłuszczowa w istotny sposób wpływa na powstanie insulinooporności. Zwłaszcza trzewna tkanka tłuszczowa wykazuje oporność na antylipolityczne działanie insuliny, co wiąże się z nadmiernym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych (FFA). Wolne kwasy tłuszczowe dostają się przez krążenie wrotne do wątroby, gdzie wpływają na upośledzenie metabolizmu glukozy (tzw. cykl Randle'a: glukoza–kwasy tłuszczowe). Tkanka tłuszczowa wykazuje bardzo dużą aktywność metaboliczną, wytwarza wiele substancji hormonalnych i cytokin, które mogą oddziaływać na metabolizm glukozy, m.in.: leptynę, adiponektynę, rezystynę, czynnik martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukinę 6 (IL-6), czynnik transformujący wzrost  $\beta$  (TFG- $\beta$ ), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) czy angiotensynogen [2, 4].

Podkreśla się także rolę wątroby w powstawaniu insulinooporności, co wynika głównie ze zwiększonej produkcji glukozy w procesie glukoneogenezy wyrażającej się hiperglikemią na czczo. DeFronzo opisał „złowieszczy oktet” wpływający na rozwój cukrzycy, na który składają się: dysfunkcja wydzielania insuliny, osłabiony efekt inkretynowy, zwiększona lipoliza, zwiększona reabsorpcja glukozy w obrębie nerek, zmniejszone zużycie glukozy w obrębie mięśni, zwiększona wątrobowa produkcja glukozy, zwiększone wydzielanie glukagonu oraz dysfunkcja neurotransmiterów [4].

## ROZPOZNAWANIE CUKRZYCY

Wyróżnia się trzy kryteria rozpoznania cukrzycy:

- glikemię przygodną  $\geq 200$  mg/dl, gdy występują typowe objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz czy osłabienie
- glikemię na czczo  $\geq 126$  mg/dl – badanie powinno być wykonane dwukrotnie, w różnych dniach
- glikemię w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)  $\geq 200$  mg/dl.

Należy podkreślić, że stężenie glukozy powinno być oznaczane w osoczu krwi żyłnej, zaś wyniki z oznaczeń wykonanych za pomocą glukometru nie mogą stanowić kryterium rozpoznania cukrzycy. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) jako kryterium rozpoznania cukrzycy przyjmuje również wartość hemoglobiny glikowanej  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  [5, 6].

Określając cele leczenia cukrzycy, należy indywidualizować kryteria wyrównania, biorąc pod uwagę wiele czynników, m.in.: stopień ryzyka hipoglikemii, występowanie powikłań cukrzycy i obecność chorób towarzyszących, oczekiwaną długość życia, stopień edukacji czy możliwość realizacji zaleceń. Jako kryterium ogólne celu leczenia przyjmuje się wartość  $HbA_{1c} \leq 7\%$ , jednak u osób młodszych, z cukrzycą krótkotrwałą, można przyjąć wartość  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ , natomiast u osób w zaawansowanym wieku lub ze współistniejącymi chorobami –  $HbA_{1c} \leq 8\%$ . Najważniejszym czynnikiem ograniczającym optymalne wyrównanie metaboliczne cukrzycy jest niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii. Wieloośrodkowe randomizowane badania ADVANCE, VADT, ACCORD wykazały konieczność indywidualizacji celów terapeutycznych u każdego pacjenta. W badaniu ACCORD stwierdzono zwiększoną śmiertelność w grupie intensywnie leczonej hipoglikemizująco. Intensywne obniżenie glikemii ma znaczenie u pacjentów z cukrzycą bez istniejących powikłań, z nieuszkodzonym układem krążenia [7–9].

## LECZENIE CUKRZYCY

Cukrzyca typu 2 jest chorobą heterogenną o progresywnym przebiegu i złożonej etiopatogenezie, w związku z czym w jej leczeniu powinno się uwzględnić główne mechanizmy patogenetyczne. W początkowym okresie cukrzycy typu 2 stosuje się leki doustne, natomiast w dalszym przebiegu procesu chorobowego, z powodu zwiększania się defektu komórek  $\beta$  wysp trzustkowych,

konieczne jest kojarzenie różnych leków hipoglikemizujących, a następnie wdrożenie insulinoterapii. Na każdym etapie rozwoju cukrzycy kluczową rolę odgrywa terapia behawioralna obejmująca leczenie dietetyczne oraz podejmowanie wysiłku fizycznego. Integralnym elementem leczenia cukrzycy jest edukacja, która powinna być realizowana w pewnym zakresie podczas każdej wizyty lekarskiej oraz w sposób planowy zgodnie z potrzebami szkoleniowymi pacjenta w celu wspierania go w samodzielnym postępowaniu z cukrzycą oraz w modyfikacji stylu życia [10, 11].

### Leczenie behawioralne

Zasadniczo dieta pacjenta z cukrzycą powinna odpowiadać tak zwanej diecie zdrowego człowieka (dużo warzyw, mało tłuszczów nasyconych) i nie powinna odbiegać od podstawowych zaleceń dietetycznych dotyczących zdrowego żywienia. Według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) **węglowodany powinny stanowić 40–50%** wartości energetycznej diety, przy założeniu, że są to węglowodany o niskim indeksie glikemicznym (< 50 IG). Wskazane jest, aby zawartość błonnika pokarmowego w diecie wynosiła ok. 25–40 g/24 h. **Tłuszcze powinny zapewniać 30–35%** wartości energetycznej diety, w tym tłuszcze nasycone powinny stanowić mniej niż 10% wartości energetycznej diety. U chorych ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,6$  mmol/l) odsetek ten powinien być mniejszy niż 7%; tłuszcze jednonienasycone powinny stanowić 10–15% wartości energetycznej diety, tłuszcze wielonienasycone zaś – ok. 6–10%, w tym kwasy tłuszczowe omega-6 – 5–8% oraz kwasy tłuszczowe omega-3 – 1–2%. Zawartość cholesterolu w diecie nie powin-

na przekraczać 300 mg/dl; u chorych ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,6$  mmol/l) ilość ta powinna być mniejsza niż 200 mg/dl. Należy ograniczyć spożycie izomerów trans kwasów tłuszczowych. Udział energetyczny **białek w diecie powinien wynosić 15–20%**, zaś stosunek białka zwierzęcego do białka roślinnego – co najmniej 50% : 50%. Należy ograniczyć spożycie białka do 0,8–1,0 g/kg mc. w przypadku 1. i 2. stadium cukrzycowej choroby nerek i poniżej 0,8 g/kg mc. (ok. 10% dobowej podaży kalorii) w stadium bardziej zaawansowanym. Chorem na cukrzycę nie zaleca się picia alkoholu. Dopuszcza się spożycie nie więcej niż 20 g/24 h alkoholu przez kobiety i 30 g/24 h alkoholu przez mężczyzn. Nie powinni spożywać alkoholu pacjenci z dyslipidemią (hipertriglicydemią), neuropatią i chorzy z zapaleniem trzustki w wywiadzie. Rekomendowana ilość spożywanej soli kuchennej to 5000–6000 mg/24 h, natomiast pacjenci z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym powinni spożywać jej mniej niż 4800 mg/24 h, a osoby z nadciśnieniem tętniczym i nefropatią – poniżej 4000 mg/24 h. Systematyczny wysiłek fizyczny dostosowany indywidualnie do każdego pacjenta powinien stanowić integralny element leczenia cukrzycy i być podejmowany co najmniej co 2–3 dni, a najlepiej codziennie.

### Schematy farmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2

Leczenie cukrzycy typu 2 powinno być wielokierunkowe i oprócz stosowania leków hipoglikemizujących obejmować także terapię nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz włączenie leków przeciwplatek. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne wyróżnia cztery etapy leczenia

**Tabela 1.** Etapy terapii cukrzycy typu 2 według PTD.

Etap terapii	Zastosowanie preparatów
Etap 1. (monoterapia doustna)	metformina (pochodne sulfonilomocznika, gliptyna, inhibitor SGLT-2, pioglitazon)*
Etap 2.	<b>Opcja 2a</b> metformina + pochodne sulfonilomocznika lub metformina + lek inkretynowy/inhibitor SGLT-2/pioglitazon
	<b>Opcja 2b</b> metformina + 2 leki o różnych mechanizmach działania (pochodne sulfonilomocznika lub lek inkretynowy lub akarboza lub inhibitor SGLT-2 lub pioglitazon)
Etap 3. (insulinoterapia prosta)	metformina + insulina bazowa
Etap 4. (insulinoterapia złożona)	metformina + insulina w dwóch dawkach (bazowa lub mieszanki) lub metformina + intensywna insulinoterapia

\* W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy.

cukrzycy, przy czym w każdym z nich obowiązuje zwiększenie aktywności fizycznej oraz leczenie żywieniowe.

**Na pierwszym etapie leczenia należy włączyć metforminę.** To najszerzej stosowany lek w cukrzycy typu 2. Metformina hamuje wątrobową produkcję glukozy, zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny, a co za tym idzie – wpływa korzystnie na mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 [2, 5, 12]. Hamuje również glukoneogenezę w hepatocytach i stymuluje wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK). Lek ten działa niezwykle korzystnie u chorych na cukrzycę typu 2 skojarzoną z otyłością bądź u osób z zespołem metabolicznym, powoduje bowiem umiarkowaną utratę masy ciała, bez wzrostu insulinemii, oraz korzystnie wpływa na profil lipidowy. Metformina nie zwiększa ryzyka hipoglikemii. Nie należy jej stosować w przypadku współistnienia innych chorób zwiększających ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (kwasica mleczanowa po podaniu metforminy występuje nadzwyczaj rzadko), takich jak: zaawansowana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niewydolność wątroby czy niewydolność nerek (wskaźnik filtracji nerkowej  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Przeciwwskazaniem do stosowania tego leku jest także nadużywanie alkoholu. Podczas terapii metforminą może wystąpić niewielkie obniżenie stężenia witaminy B<sub>12</sub>. Aby uniknąć działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, np.  $2 \times 500 \text{ mg}$  podawanych do śniadania i kolacji bądź  $1 \times 750 \text{ mg}$  preparatu o przedłużonym uwalnianiu (SR, *sustained release*) po kolacji. W przypadku dobrej tolerancji leku można stopniowo zwiększać dawkę do maksymalnej, wynoszącej  $3000 \text{ mg/24 h}$ . Istnieją także preparaty metforminy o przedłużonym czasie działania, które przyjmuje się raz dziennie w porze kolacji z ostatnim kęsem posiłku, co może się wiązać z lepszą tolerancją. Metformina powinna być stosowana na każdym etapie leczenia cukrzycy i może być kojarzona ze wszystkimi grupami leków przeciwcukrzycowych, z analogami GLP-1 oraz insuliną. Lek należy odstawić 24 h przed badaniem radiologicznym przy użyciu środków kontrastowych z jodem i wznowić terapię po 48 h od badania po potwierdzeniu prawidłowej czynności nerek. W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazano, że metformina działa korzystnie w przypadku powikłań sercowo-naczyniowych [13].

**Drugi etap terapii** według zaleceń PTD obejmuje (opcja 2a) dołączenie do metforminy jednego leku spośród następujących: pochodna sulfonilomocznika, lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), inhibitor SGLT-2 oraz pioglitazon. W przypadku nieskuteczności terapii dwulekowej należy zastosować terapię trójlekową (opcja 2b), która polega na dołączeniu do metforminy dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania spośród następujących: pochodna sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, inhibitory DPP-4 oraz agonista receptora GLP-1. Nie powinno się łączyć inhibitorów DPP-4 i agonistów GLP-1. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej (etap 3.) z pominięciem etapów 2a i 2b [6].

### Pochodne sulfonilomocznika

Leki z tej grupy farmakologicznej zwiększają wydzielenie insuliny poprzez zamknięcie ATP-zależnego kanału potasowego w błonie komórkowej komórek  $\beta$  wysp trzustki. Mogą być stosowane w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub nietolerancji metforminy oraz w terapii złożonej. W Polsce stanowią po metforminie najczęściej stosowaną grupę leków hipoglikemizujących. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się pochodne sulfonilomocznika o długim okresie działania (glimepirid, gliklazyd o modyfikowanym uwalnianiu [MR, *modified release*]), które podaje się raz dziennie. Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika powinno się rozpoczynać od najmniejszej dawki, którą następnie można zwiększać przy kontroli glikemii. Działania niepożądane, które można zaobserwować podczas terapii tymi lekami, obejmują: możliwość wystąpienia hipoglikemii, przyrost masy ciała oraz rzadziej stwierdzane skórne objawy uczuleniowe.

**Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy** (akarboza) zwalniają szybkość trawienia węglowodanów złożonych poprzez hamowanie aktywności tego enzymu, który odpowiada za rozkład cukrów złożonych i dwucukrów do monosacharydów, co prowadzi do obniżenia hiperglikemii poposiłkowej. Towarzyszy temu obniżenie stężenia insuliny. Leki z tej grupy nie powodują hipoglikemii ani przyrostu masy ciała. Niestety dosyć często wywołują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego pod postacią luźnych stolców, nadmiernego wytwarzania gazów, wzdęć czy niewielkich bólów brzucha. Terapia powinna się rozpoczynać od dawki  $50 \text{ mg}$  podawanej przed posiłkiem lub podczas niego, a następnie, aby uniknąć dzia-

łań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, należy stopniowo zwiększać podawanie leku do dawki maksymalnej, wynoszącej 300 mg/24 h. Nie powinno się stosować akarbozy u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego, marskością wątroby i niewydolnością nerek (GFR < 25 ml/min). Akarbozę można zalecać chorym na cukrzycę typu 2 z towarzyszącymi zaparciami stolca.

**Leki inkretynowe** stanowią kolejną grupę farmakologiczną stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2. Efekt inkretynowy, który jest zaburzony w cukrzycy typu 2, polega na tym, że hormony przewodu pokarmowego – glukagonopodobny peptyd typu 1 (GLP-1) wytwarzany przez komórki L w jelicie krętym i glukozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP) wydzielany przez komórki K w jelicie cienkim – powodują zwiększenie wydzielania insuliny w sytuacji wzrostu glikemii. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (eksenatyd i liraglutyd, liksysenatyd, albiglutyd) łączą się ze specyficznym receptorem GLP-1, którego stymulacja prowadzi do zależnego od glikemii wydzielania insuliny. Leki inkretynowe hamują także wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$  wysp trzustkowych, spowalniają opróżnianie żołądka, zmniejszają łaknienie oraz mogą zwiększać masę komórek  $\beta$  wysp trzustkowych wskutek hamowania ich apoptozy i zwiększenia replikacji. Agoniści receptora GLP-1 wpływają na obniżenie masy ciała. Podaje się je w iniekcjach podskórnych. Najczęstsze działania uboczne tych leków to nudności i wymioty. Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), zwane gliptynami (sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna, linagliptyna), stanowią drugą grupę leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym poprzez hamowanie rozpadu endogennego GLP-1. Hamują one aktywność enzymu DPP-4, który fizjologicznie rozkłada GLP-1. Leki te zwiększają wydzielanie insuliny po posiłku oraz zmniejszają wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$ , nie powodują przyrostu masy ciała ani hipoglikemii. U wybranych pacjentów niemogących przyjmować metforminy stosuje się je zarówno w monoterapii, jak i w politerapii. Szczególnie zaleca się ich podawanie w połączeniu z metforminą (dostępne są preparaty łączące te dwa leki w jednej tabletkie). Ponadto mogą być one stosowane z pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, gliflozyną lub insuliną. Inhibitory DPP-4 są na ogół dobrze tolerowane i nie wywołują hipoglikemii. Linagliptyna może być stosowana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek bez zmiany dawki, ponieważ jest wydalana z żółcią [1, 6, 12].

**Inhibitory transportera sodowo-glukozowego 2 (inhibitory SGLT-2)**, zwane gliflozynami, powodują wystąpienie cukromoczu poprzez blokadę kotransportera sodowo-glukozowego SGLT-2 w cewkach nerek [1, 6, 12]. W Polsce dostępne są dapagliflozyna i kanagliflozyna. Leki te mogą być stosowane w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do podawania metforminy, a także w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi oraz z insuliną. Gliflozyny powodują redukcję masy ciała, nie prowadzą do wystąpienia hipoglikemii. Z działań niepożądanych obserwuje się zwiększone ryzyko zakażeń narządów płciowych oraz wystąpienia euglikemicznej kwasicy ketonowej. Leki te są nieskuteczne przy obniżonym szacunkowym współczynniku filtracji kłębuszkowej (eGFR). Nie powinno się ich łączyć z diuretykami pętłowymi. Gliflozyny powodują obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, ponadto mogą prowadzić do nieznacznego odwodnienia organizmu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

**Agoniści receptora jądrowego PPAR- $\gamma$  (pochodne tiazolidynodionu)** – jedynym dostępnym w Polsce przedstawicielem tej grupy leków jest pioglitazon. Leki z tej grupy aktywują receptory PPAR- $\gamma$  głównie w tkance tłuszczowej i mięśniowej, co skutkuje zwiększoną ekspresją enzymów i białek zależnych od insuliny, zmniejszeniem insulinooporności oraz poprawą parametrów gospodarki lipidowej. Pioglitazon może być wykorzystywany w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do podawania insuliny, a także może być stosowany z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, oraz z insuliną. Lek ten może powodować retencję wody i obrzęki. Jest przeciwwskazany w przypadkach niewydolności serca (I–IV stopnia według NYHA), raka pęcherza moczowego oraz uszkodzenia wątroby. Pioglitazon zwiększa ryzyko złamań kości, głównie u kobiet. Poważnym problemem jest obserwowany wzrost masy ciała [1, 6, 12].

### Insulinoterapia

W przebiegu cukrzycy typu 2 jako choroby o charakterze progresywnym dochodzi do nasilania się zaburzeń wydzielania insuliny i po pewnym czasie u niektórych pacjentów doustne leki przeciwcukrzycowe okazują się nieskuteczne, co powoduje konieczność włączenia insulinoterapii. Trzeci i czwarty etap leczenia cukrzycy typu 2 wiąże się z dołączeniem insulinoterapii prostej (insulina bazalna) lub insulinoterapii złożonej. Możliwe jest tak-

że dołączenie od razu do metforminy insuliny bazalnej. W leczeniu cukrzycy typu 2 rekomendowanym modelem insulinoterapii jest skojarzenie jej z lekami doustnymi, głównie metforminą.

Według zaleceń PTD terapia insuliną powinna rozpocząć się od podania insuliny o przedłużonym działaniu (NPH, insulina izofanowa; analog długo działający) w jednym wstrzyknięciu:

- w przypadku hiperglikemii porannej przed snem
- w przypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia) [6].

**Ustalanie dawki:** dawka początkowa insuliny NPH lub analogu bezszczytowego jako insuliny bazowej powinna wynosić 0,2 j./kg mc. lub 10 jednostek. Innym sposobem obliczania dawki jest pomnożenie najwyższej wartości glikemii na czczo (mg/dl) z 7 ostatnich dni przez współczynnik 0,055. Dawkę tę należy stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia pożądanych wartości glikemii.

Można także podawać mieszanki insulinowe dwa razy dziennie przed śniadaniem i kolacją, natomiast przed obiadem insulinę krótko działającą lub analog szybko działający (insulinoterapia złożona) – bądź stosować insulinę krótko działającą lub analog szybko działający przed śniadaniem i obiadem, natomiast przed kolacją mieszankę insulin ludzkich lub analogowych.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne przewiduje u wybranych pacjentów z cukrzycą niewyrównaną metabolicznie, u których opóźniono włączenie insulinoterapii, z odsetkiem hemoglobiny glikowanej znacznie przekraczającym cel terapeutyczny, wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii. Wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków [5, 14].

U chorych na cukrzycę typu 2 ze świeżo rozpoznaną glikemią  $\geq 300$  mg/dl i współistniejącymi objawami klinicznymi wynikającymi z hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, odwodnienie, wielomocz) leczenie należy rozpocząć od intensywnej insulinoterapii, a następnie po wyrównaniu metabolicznym możliwe jest włączenie doustnych leków i zaprzestanie stosowania insuliny. Insulinoterapia powinna być także stosowana u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do podawania doustnych leków hipoglikemizujących (np. ostre stany zagrożenia życia, niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek).

## PODSUMOWANIE

W leczeniu cukrzycy od początku powinniśmy intensywnie obniżać glikemię. Z uwagi na progresywny charakter choroby konieczne jest kojarzenie leków. Należy dążyć do unikania hipoglikemii. Terapia cukrzycy musi mieć charakter wielokierunkowy.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Krzysztof Dębce – 60%; Przemysław Krasnodębski – 10%;  
Beata Mroziakiewicz-Rakowska – 10%; Mariusz Jasik – 10%;  
Leszek Czupryniak – 10%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**dr n. med. Krzysztof Dębce**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
tel.: (22) 599-28-37

## STRESZCZENIE

W patogenezie cukrzycy typu 2 najistotniejszą rolę odgrywają insulinooporność oraz zaburzenia wydzielania insuliny, przy czym wraz z upływem czasu następuje nasilenie sekrecji insuliny. Najważniejsze czynniki środowiskowe wpływające na zwiększenie ryzyka wystąpienia cukrzycy to: nadmierne spożywanie pokarmów oraz siedzący tryb życia, skutkujące nadwagą i otyłością. Leczenie behawioralne cukrzycy typu 2 obejmuje stosowanie diety i zwiększenie aktywności fizycznej, co prowadzi do redukcji masy ciała. Niezmiernie ważne jest zaprzestanie palenia papierosów. Farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2 należy rozpocząć od podawania metforminy, jeśli nie istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. W przypadku nieskuteczności metforminy dołącza się leki należące do innych grup farmakologicznych, takie jak: pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, leki inkretynowe i flozyny.

Jeśli nie uda się osiągnąć zakładanych celów terapeutycznych, można wdrożyć terapię trójlejkową. Z uwagi na progresywny charakter cukrzycy typu 2 u części pacjentów występuje konieczność włączenia insulinoterapii, najczęściej w postaci bazalnej w połączeniu z metforminą lub z innym lekiem niewpływającym na wydzielanie insuliny.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, leczenie cukrzycy, insulina, metformina

## ABSTRACT

Increased insulin resistance and impaired insulin secretion, are the main pathophysiological features of type 2 diabetes, but impaired insulin secretion is generally progressive. The major environmental factors that increase the risk of type 2 diabetes are overnutrition and a sedentary lifestyle, with consequent overweight and obesity. Lifestyle changes including diet modification, increase in physical activity, weight reduction in the overweight and smoking cessation are essential components of the management of type 2 diabetes. Metformin is generally considered the first choice oral medication, unless contraindicated. A second oral agent of another class or insulin may be added if metformin is not sufficient. Other classes of medications include: sulfonylureas, thiazolidinediones-pioglitazone, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and glucagon-like peptide-1 analog.

If A1C target not achieved of dual therapy proceed to 3-drug combination. Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. Basal insulin alone is the most convenient initial insulin regimen and insulin is usually prescribed in conjunction with metformin and possibly one additional noninsulin agent.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, treatment of diabetes mellitus, insulin, metformin

## Piśmiennictwo:

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels 2013.
2. Sieradzki J., Czupryniak L., Małeckii M.: *Cukrzyca*, tom 1. Via Medica, Gdańsk 2015.
3. Polonsky K., Given B., Van Cauter E.: Twenty-four profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J. Clin. Invest.* 1988; 81(2): 442-448.
4. DeFronzo R.A.: From the triumvirate to the ominous octet a new paradigm of the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773-795.
5. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2015; 4(supl. A).
7. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129-139.
8. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.; ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560-2572.
9. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al.; ACCORD trial group: Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-430.
10. Haas L., Maryniuk M., Beck J. et al.: National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2013; 37(supl. 1): S144-S153.
11. Marrero D.G., Ard J., Delamater A.M. et al.: Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2013; 36: 463-470.
12. Strojek K.: *Diabetologia. Praktyczny poradnik*. Termedia, Poznań 2014.
13. 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.
14. Raskin P., Allen E., Hollander P.: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-265.