

Jak należy postępować z pacjentem z nowo rozpoznaną cukrzycą

Małgorzata Saryusz - Wolska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

Centralny Szpital Kliniczny

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

CUKRZYCA TO CHOROBA INTERDYSCYPLINARNA,

na którą cierpi w Polsce już ponad 3 000 000 osób.

3 000 000



9,03%
CHOROBY
W POLSCE

6,7%
CHOROBY
W EUROPIE

Tylko **około 2 mln** jest aktualnie leczonych, pozostali nie zostali jeszcze zdiagnozowani.

1,0
MLN LUDZI
NIEZDIAGNOZOWANYCH

Koszty cukrzycy w Polsce to blisko **6 000 000 000 zł**. Składają się na to koszty bezpośrednie leczenia (refundacja leków, opieka specjalistyczna) i koszty pośrednie związane z utratą produktywności.

Połowę kosztów cukrzycy generują koszty powikłań – **3 000 000 000 zł**.

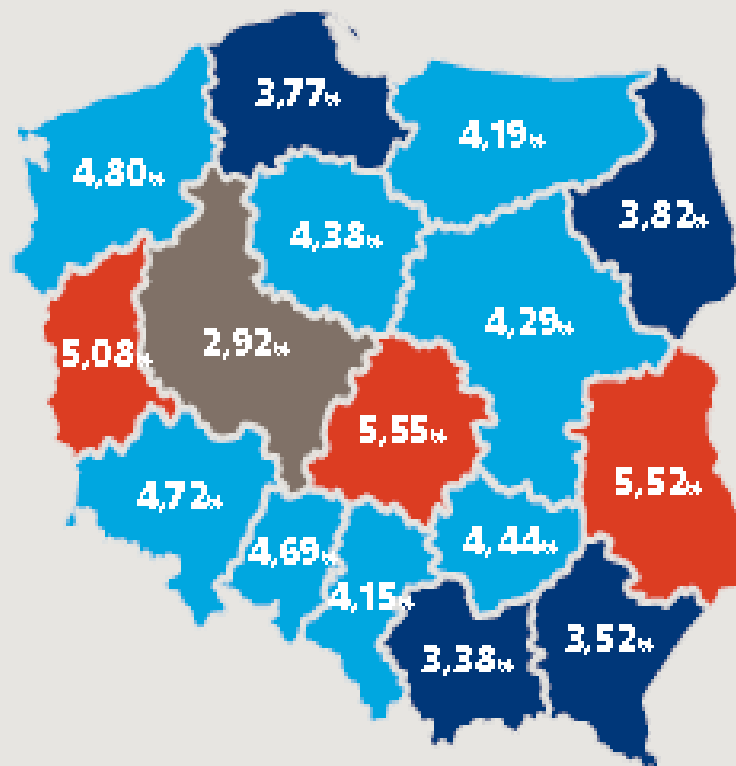
6 000 000 000

Chorobowość w Polsce w podziale na województwa²¹

Chorobowość w Polsce w podziale na województwa²¹

Województwo	Liczba chorych na cukrzycę*	Liczba mieszkańców w województwie*	Chorobowość [liczba chorych/100 tysięcy mieszkańców]
Dolnośląskie	110 308	2 335 554	4,72%
Kujawsko-pomorskie	71 875	1 640 332	4,38%
Lubelskie	20 449	1 701 042	5,52%
Lubuskie	40 058	800 744	5,08%
Łódzkie			5,08%
Małopolskie			3,77%
Mazowieckie			4,19%
Opolskie			3,82%
Podkarpackie			4,38%
Podlaskie			2,92%
Pomorskie			4,29%
Śląskie			5,55%
Świętokrzyskie			4,72%
Warmińsko-mazurskie			4,69%
Wielkopolskie			4,15%
Zachodniopomorskie			4,44%

Na największą chorobowość odnotowaną została w województwach łódzkim, lubelskim i lubuskim.



* drożli pacjenci
† na podstawie danych GUS

Objawy cukrzycy

- zmniejszenie masy ciała
- wzmożone pragnienie
- wielomocz
- osłabienie, senność
- zmiany ropne na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych
- skłonność do częstych infekcji
- zaburzenia widzenia
- bóle kończyn górnych lub dolnych (neuropatia, fibromialgia)

Jak rozpoznać cukrzycę?

Tabela 1.1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Glikemia przygodna — oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo — oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) według WHO
	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej	
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → → prawidłowa glikemia na czczo (NGT)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)
	100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)
	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → → cukrzyca*	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → → cukrzyca*

IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

*Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia)

W diagnostyce cukrzycy nie należy używać wyników oznaczeń glikemii przy użyciu glukometrów – wszystkie pomiary glikemii należy wykonywać w osoczu krwi żyłnej tj. w laboratorium.

Nierozpoznanie cukrzycy jest łatwe

- Choroba rozwija się w początkowym okresie bez objawów klinicznych
- Klasycznie cukrzyca nie wywołuje bólu, a nawet prowadzi do zaburzeń w jego odczuwaniu
- Świadomość zagrożeń związanych z cukrzycą jest nadal niewystarczająca (wśród pacjentów i lekarzy)

Nr ks. gł.

KARTA WYPISOWA

Pacjent: [redacted]
Adres: [redacted]
Przebieg: [redacted]

Rozpoznanie: Choroba wieńcowa. Zespół metaboliczny. Hyperurykemia. Kamica nerkowa prawostronna. POChP.

Grupa krwi:	A	Rh:	plus
-------------	---	-----	------

Morfologia krwi:

Leukocyty 10 ⁹ /l	Erytrocyty 10 ¹² /l
12,6	3,65

Badania biochemiczne:

Na+	K+
mEq/dl	mEq/dl
133	4,14
ALAT	ASPAT
U/l	U/l
20	18

<p>Glukoza</p> <p>mg/dl</p> <hr/> <p>128</p>

Ciśnienie tętnicze krwi: 130/80

EKG: w załączeniu

RTG klatki piersiowej: opis w załączeniu

Stosowane leczenie: Operacyjne: CABG: Pomost tętniczy (LITA) do gał. LAD, pomosty żyłne do gał. Mg2 i RPD w KPU

Epikryza:

opóźnione gojenie się rany naciek na pośladku lewym

Zalecenia:

Kontrola w Poradni Kardiologicznej ok. 30 dni po wypisaniu z Kliniki
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi, poziomu lipidów, poziomu glukozy.

- Rp.:** Polocard 1x150mg
Atenolol 3x25mg
Zocor 1x20mg wiecz.
Lipanthyl 215 supra 1x1 rano
- Tritace 1x2,5mg wiecz.
Serevent 2x2 wdechy
Flixotide 2x2 wdechy
Milurit 2x1

U kogo >45 rż. oznaczać glikemię raz w roku?

- nadwaga (BMI ≥ 25 kg/m²)
- cukrzyca występująca w rodzinie
- mało aktywnych fizycznie
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo lub nietolerancję glukozy
- przebyta cukrzyca ciążowa
- urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg
- nadciśnienie tętnicze
- hiperlipidemia
- zespół policystycznych jajników
- choroby układu sercowo-naczyniowego

...czyli niemal u wszystkich!

Cukrzyca typu 2 – istotne fakty

- ~ 3 000 000 chorych w Polsce
- długi okres bezobjawowy, choroba przewlekła (= nieuleczalna)
- złożona etiopatogeneza
- charakter postępujący = stała kontrola i modyfikacja leczenia
- skrócenie życia o ok. 10 lat
- naczynia krwionośne biologicznie starsze o ~10 lat
- 2-5 x częściej zawały serca i udary mózgu
- liczne choroby towarzyszące + powikłania
- dobra kontrola metaboliczna wymaga ograniczeń dietetycznych
- niezbędne leczenie wielokierunkowe
- cel leczenia: redukcja częstości późnych powikłań

Interwencja prewencyjna- zlecenia PTD

- Modyfikacja stylu życia:
 - Redukcja masy ciała – dieta !!
 - Aktywność fizyczna
- Interwencja farmakologiczna:
 - metformina

Dieta cukrzycowa



"Your diet should be your first medicine."

Hippocrates (400 BC)

- Wszyscy pacjenci z cukrzyca powinni być edukowani w zakresie ogólnych zasad prawidłowego żywienia w cukrzycy
- Nie ma diety uniwersalnej dla wszystkich pacjentów z cukrzycą, dieta powinna być ustalana indywidualnie z uwzględnieniem wieku, aktywności fizycznej, obecności powikłań cukrzycy, schorzeń dodatkowych.



Nic nie jest w stanie zastąpić ćwiczeń fizycznych... Ćwiczeniami można zwalczyć wszystko to złe, co dzieje się z ludźmi w wyniku niewłaściwych zachowań.

Nie każdy ruch to ćwiczenie. Ćwiczeniem jest każde gwałtowne i silne poruszenie się, takie, które zmienia oddech i powoduje jego przyspieszenie.

Każdy kto prowadzi siedzący tryb życia i nie ćwiczy lub odkłada na później wypróżnienie lub ma zaparcia, nawet jeżeli dobrze się odżywia i dba o siebie przestrzegając zaleceń lekarskich – będzie żył w bólu i straci siły.

**Mojżesz Majmonides
1198**

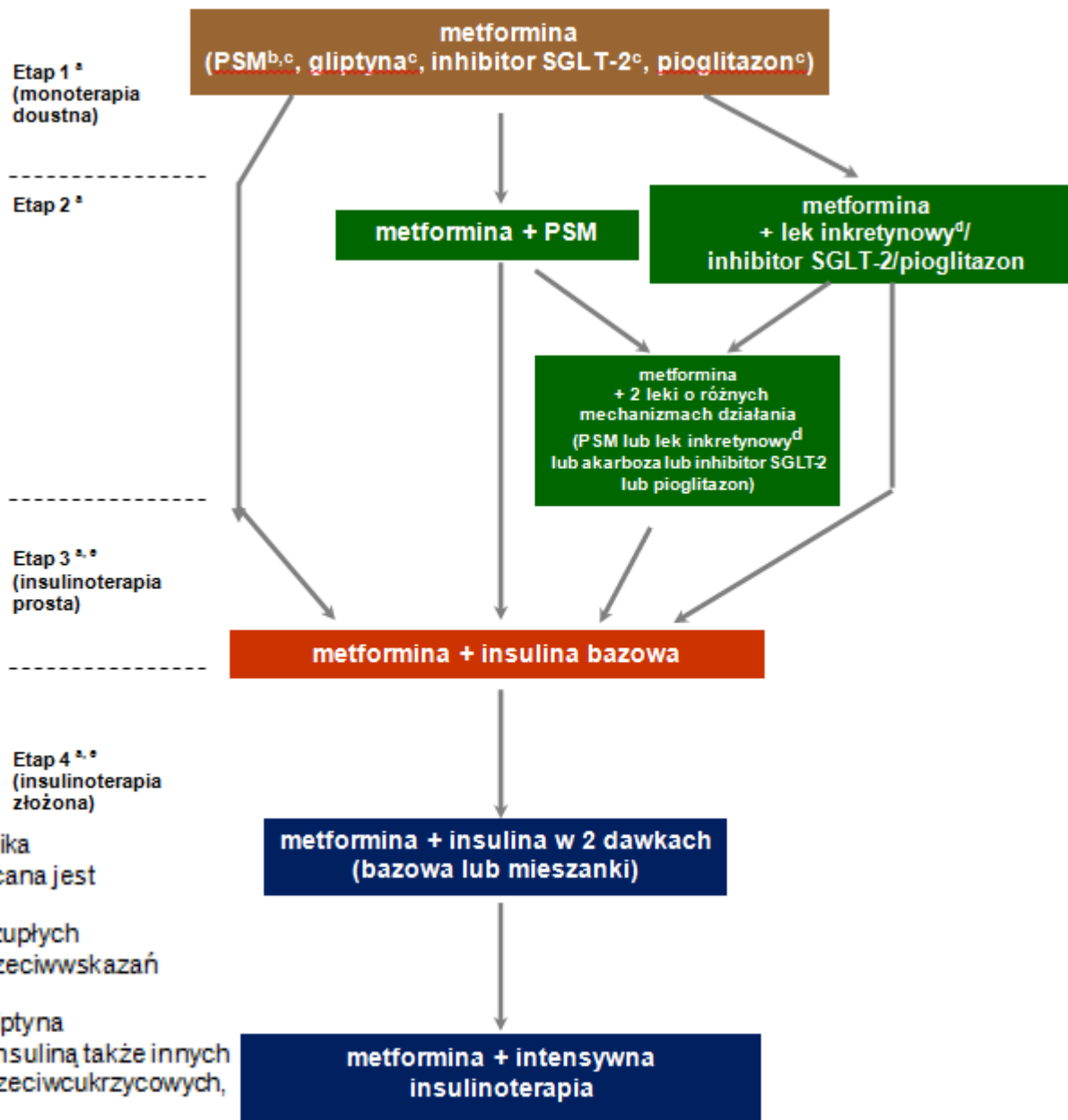
- Wysiętek fizyczny –ze względu na wielokierunkowe korzyści jakie przynosi jego wykonanie –jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy.
- W celu uzyskania optymalnego efektu wysiętek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2-3 dni, jednak najlepiej codziennie

Duże badanie dotyczące prewencji cukrzycy typu 2 przeprowadzone z randomizacją pacjentów.

Badanie	Liczba badanych	Postępowanie	Okres badania (lata)	Średni wiek badanych (lata)	Średni wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	Redukcja ryzyka wystąpienia cukrzycy
<i>Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS)</i>	523	Zmiana trybu życia/konwencjonalne porady	3,2	55	31	58% (tryb życia)
<i>Diabetes Prevention Program (DPP)</i>	3234	Placebo/zmiana trybu życia/metformina	2,8	51	34	58% (tryb życia) 31% (metformina)
STOP-NIDDM	1429	Placebo/akarboza	3,3	55	>31	25% (akarboza)
XENDOS	3304	Placebo + zmiana trybu życia/orlistat = zmiana trybu życia	4	30-60	>30	37% (orlistat)
DREAM	5269	Placebo/rosiglitazon	3	55	31	60% (rosiglitazon)

Metformina w prewencji cukrzycy

Pacjentom charakteryzującym się obecnością stanu przedcukrzycowego (IFG lub IGT) należy zalecać zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. **U osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy.**



PSM – pochodna sulfonilomocznika

^a na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

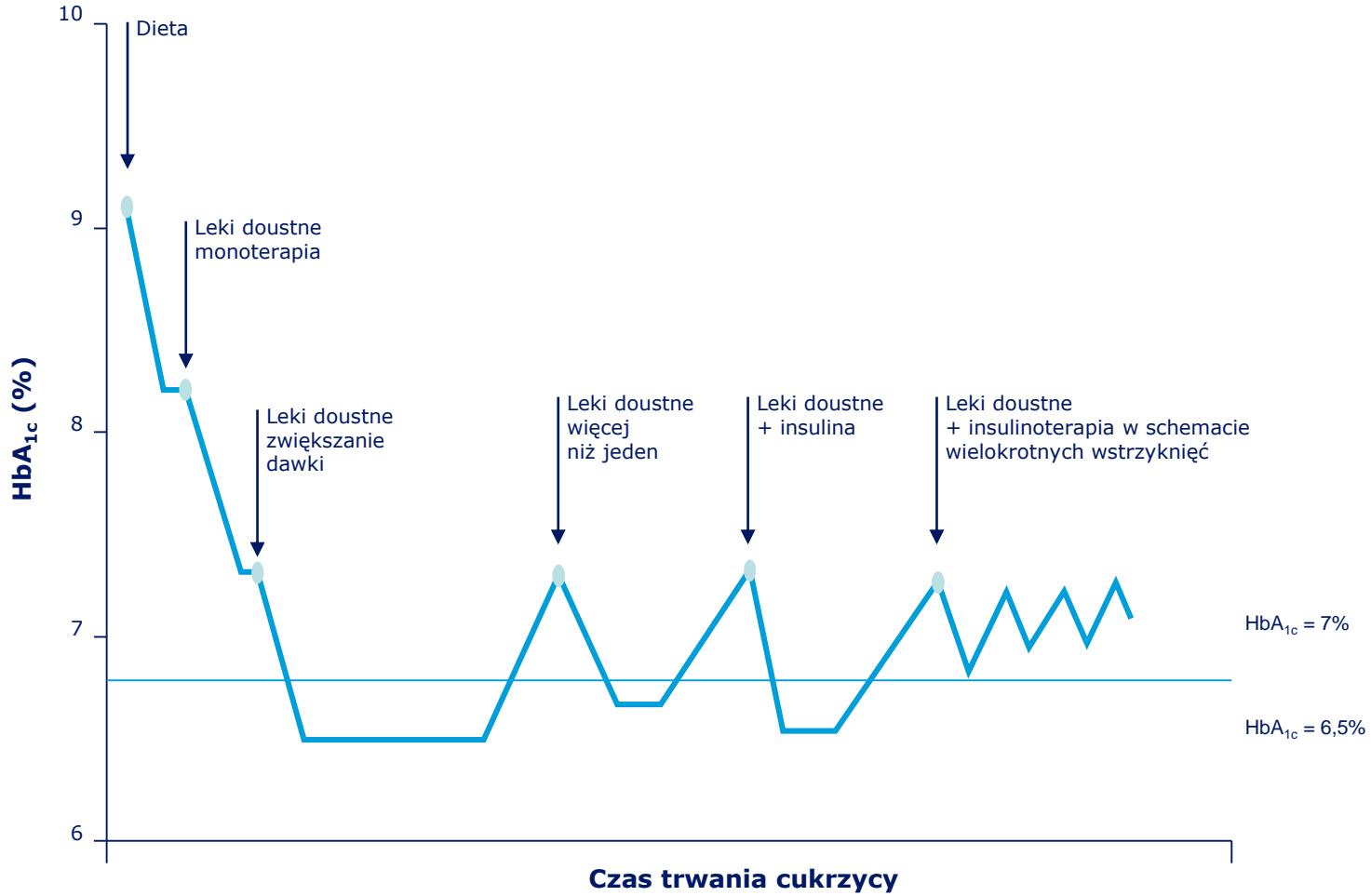
^b rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

^c w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

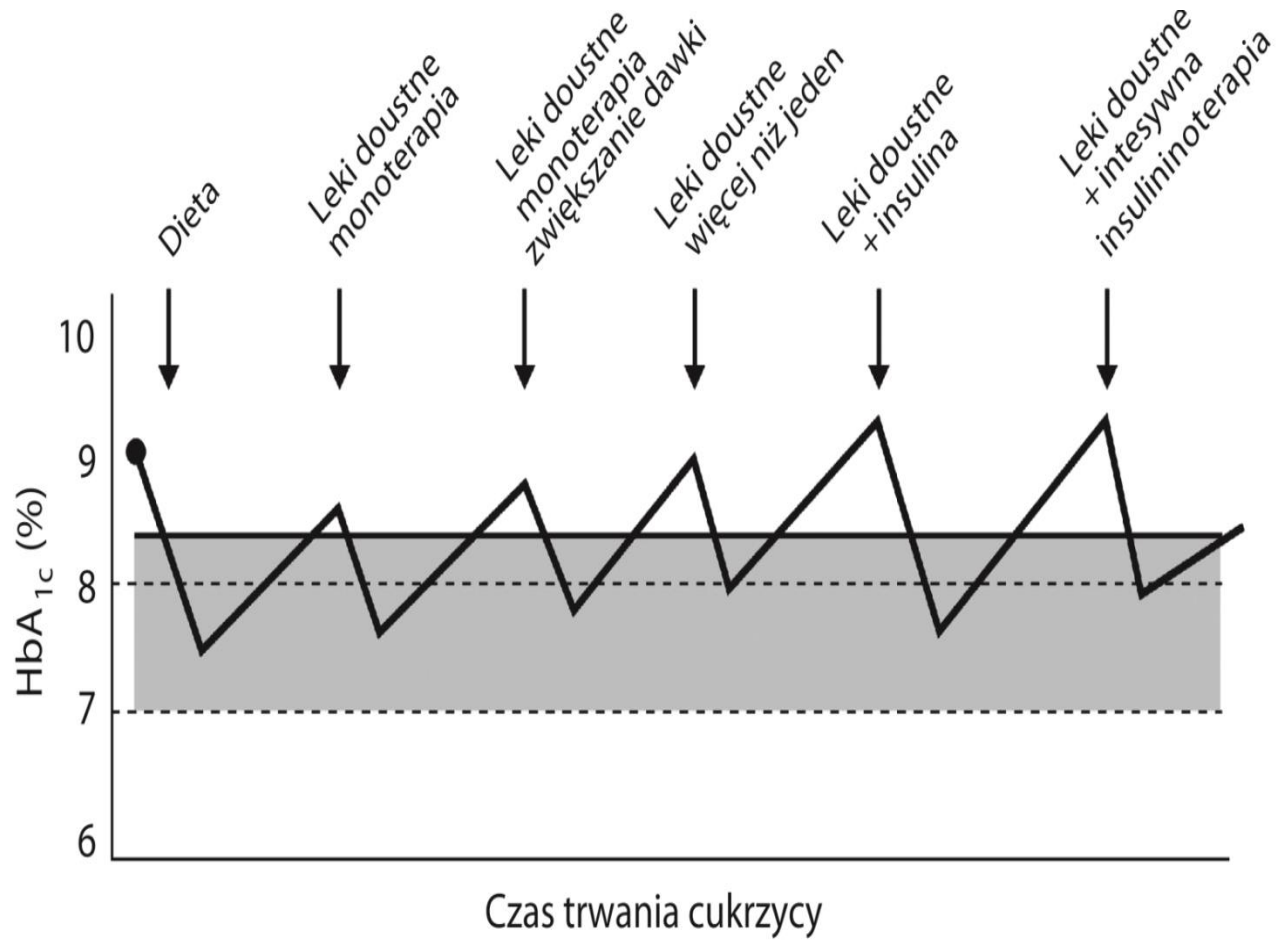
^d agonista receptora GLP-1 lub gliptyna

^e istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

Model terapii cukrzycy typu 2



Terapia cukrzycy typu 2 w praktyce



Indywidualizacja celów

Kryteria wyrównania glikemicznego – PTD 2017

Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej		
Kryterium ogólne	HbA1c \leq 7% (\leq 53mmol/mol)	
Kryteria szczegółowe	HbA1c \leq 6,5% (\leq 48mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> — w odniesieniu do cukrzycy typu 1 — w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2; — u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby.
	HbA1c \leq 8% (\leq 64mmol/mol)	— w przypadku chorych z wieloletnią cukrzycą u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu);
	HbA1c \leq 6,0% (\leq 42mmol/mol)	u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży.

Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku > 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1c \leq 7%.

• Ale również...

- Wartość RR < 140/90
- Redukcja frakcji LDL –cholesterolu <70 mg/dl u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, <100 mg/dl z wysokim ryzykiem, < 115 mg/dl z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- Redukcja masy ciała

Aktualne leki doustne

- Biguanidy
 - Metformina – w 2018r kończy 60 lat**
- Pochodne sulfonilomocznika
 - Diaprel MR, Amaryl,**
- Inhibitory α -glukozydazy
 - Glucobay**
- Glitazony
 - Pioglitazon Bioton**
- Leki inkretynowe:
 - ❖ Analogi GLP-1
 - ❖ Inhibitory DPP-4
 - Victoza, Baydurion**
- Inhibitory SGLT-2 (flozyny)
 - Trajenta, Januvia, Onglyza, Galvus**
 - Jardiance, Forxiga, Invocana**

Nietolerancja metforminy

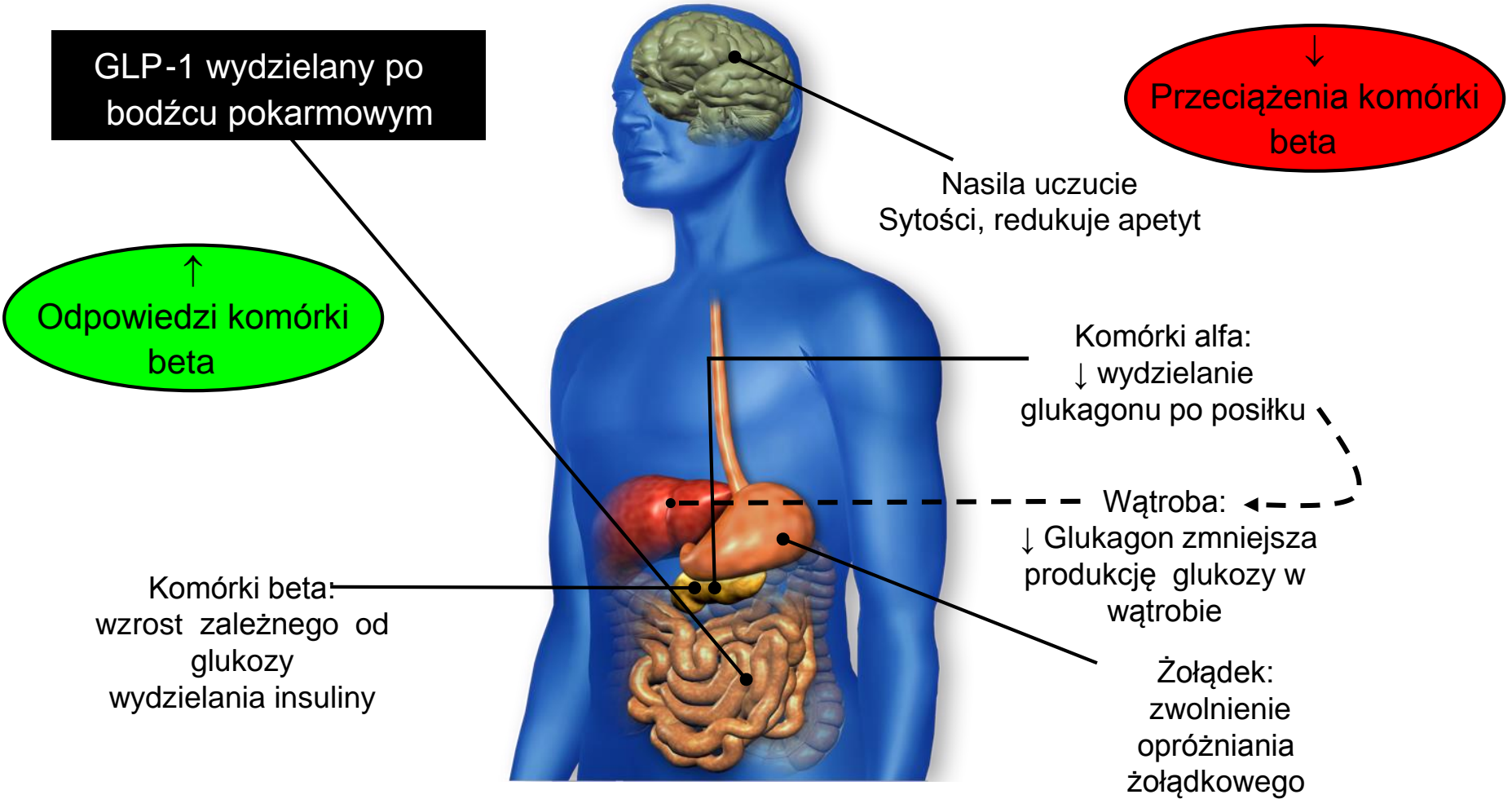
- w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii) lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub agonisty PPAR-gamma (pioglitazonu)
- w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-gamma nie należy stosować u osób z niewydolnością serca

Metformina a zaawansowanie niewydolności nerek

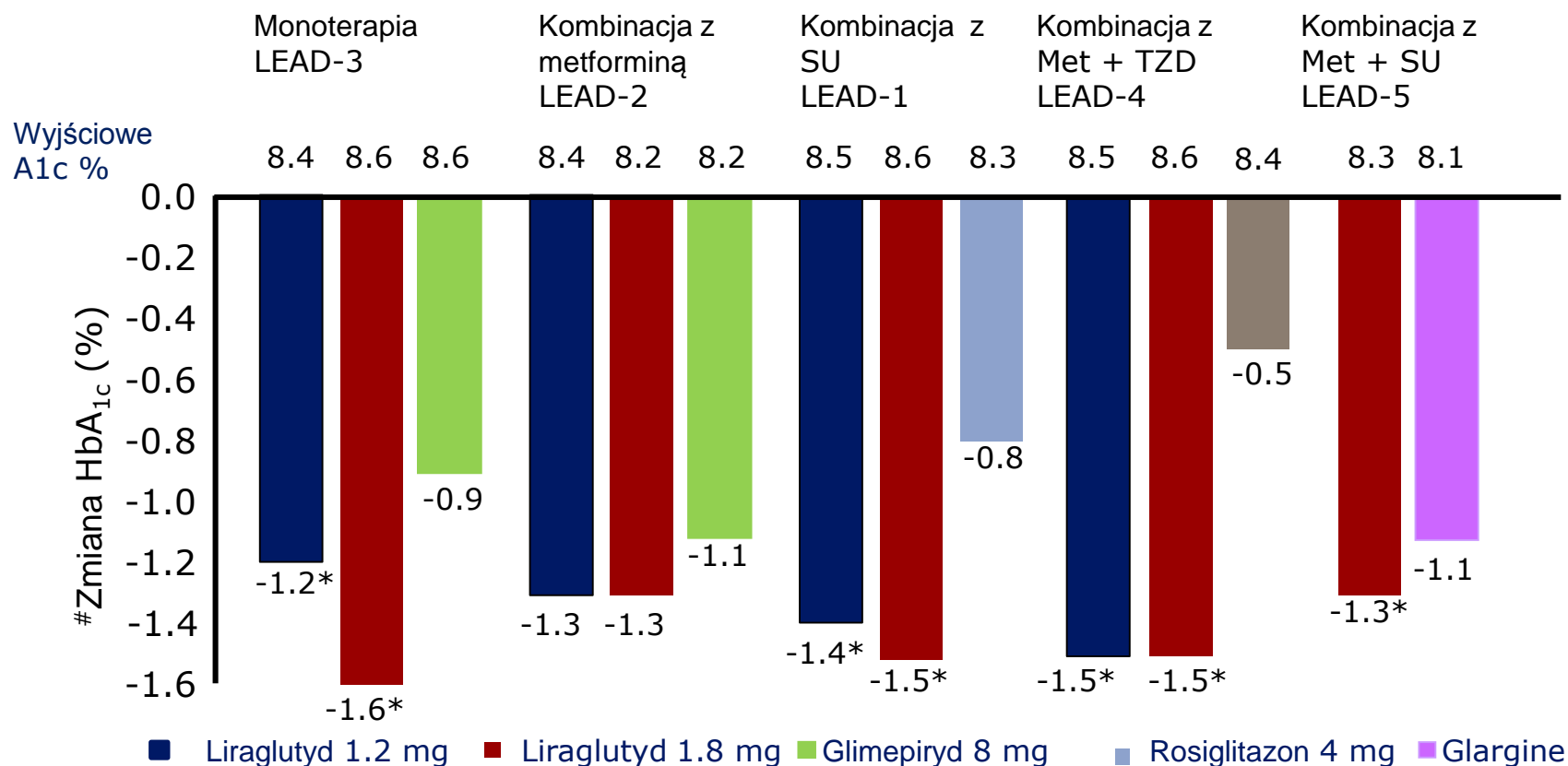
eGFR (ml/min/1,73 m²)

- ≥ 60 - bez przeciwwskazań do metforminy, należy monitorować czynność nerek raz w roku
- 45-59 - można kontynuować stosowanie metforminy, należy monitorować czynność nerek co 3-6 miesięcy
- 30-44 - wskazane zachowanie szczególnej uwagi przy stosowaniu metforminy, możliwe kontynuowanie stosowania metforminy w zmniejszonej (do 50%) dawce, należy monitorować czynność nerek co 3 miesiące, nie należy rozpoczynać leczenia metforminy u nowych chorych
- < 30 - nie należy stosować metforminy

Efekt działania GLP-1- u ludzi



Program LEAD: zmniejszenie HbA_{1c} podczas stosowania liraglutynu

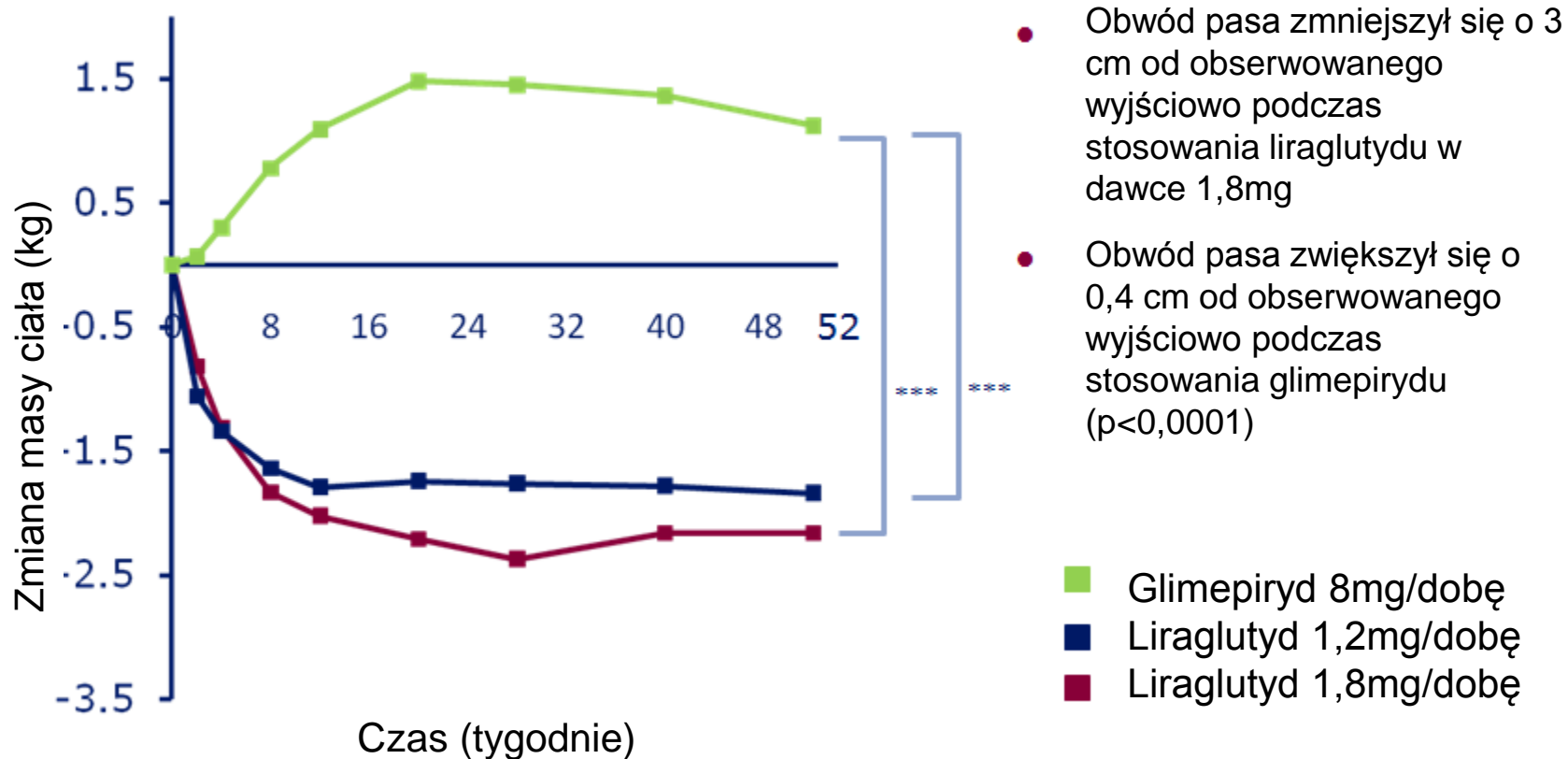


Różnica istotna*vs. komparator; #Zmiana HbA1c w całej populacji (LEAD-4,-5) u pacjentów niewyrównanych na diecie / wysiłku (LEAD-3); po dołączeniu do poprzedniego leczenia doustnego (LEAD-2,-1).

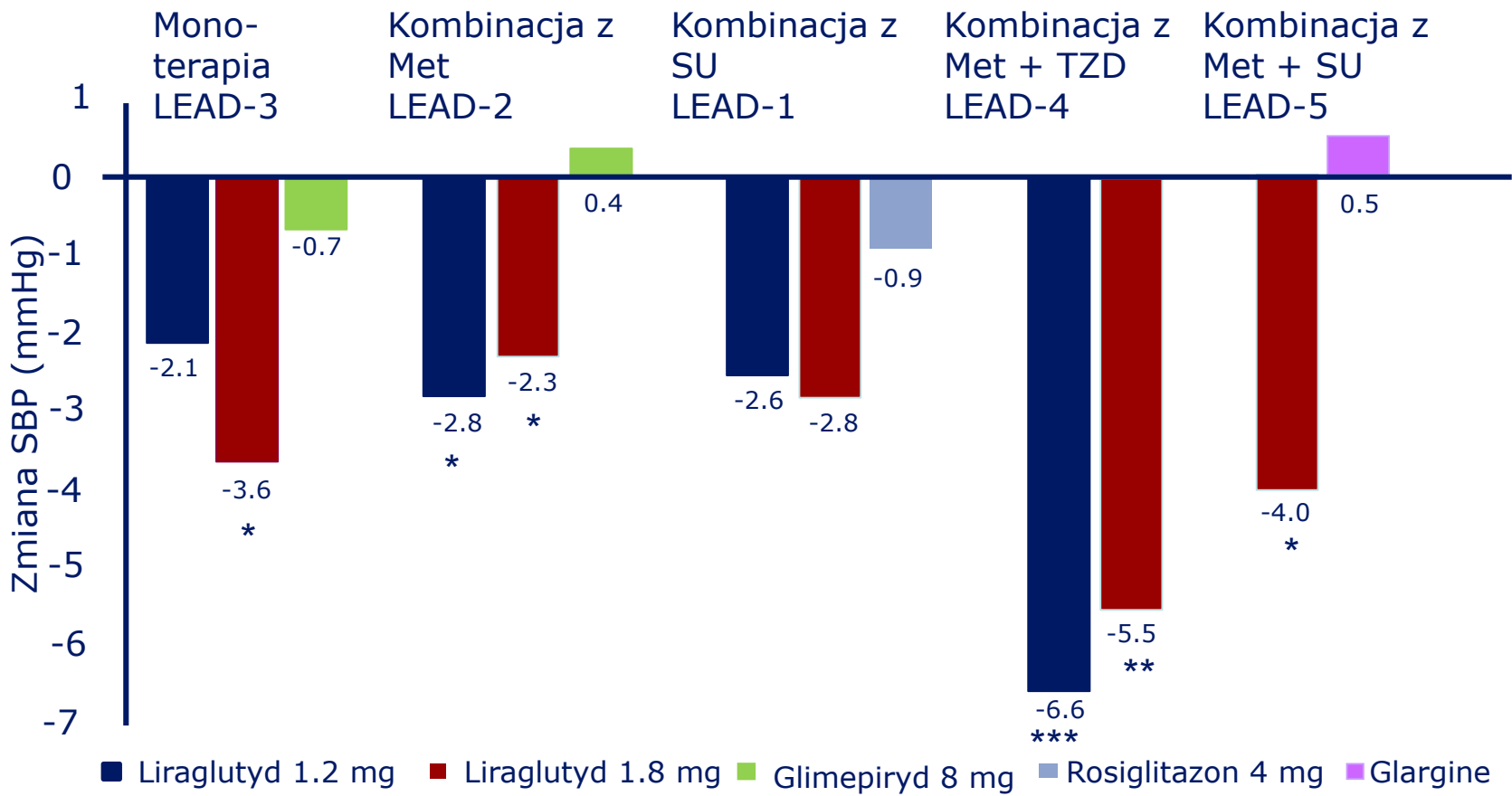
Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009;26:268–78 (LEAD-1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009;32:84–90 (LEAD-2); Garber *et al. Lancet* 2009;373:473–81 (LEAD-3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009; DOI:10.2337/dc08-2124 (LEAD-4); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A159 (LEAD-5)

Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się przez 52 tygodnie leczenia liraglutydem

*** $p < 0.0001$ dla zmiany od poziomu wyjściowego



W czasie leczenia cukrzycy typu 2 liraglutydem obserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego



*** $p < 0.0001$ ** $p < 0.001$ * $p < 0.05$ vs. poziom wyjściowy
 Dane prezentowane przez Colagiuri *et al.* *Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A16

Inhibitory DPP-4

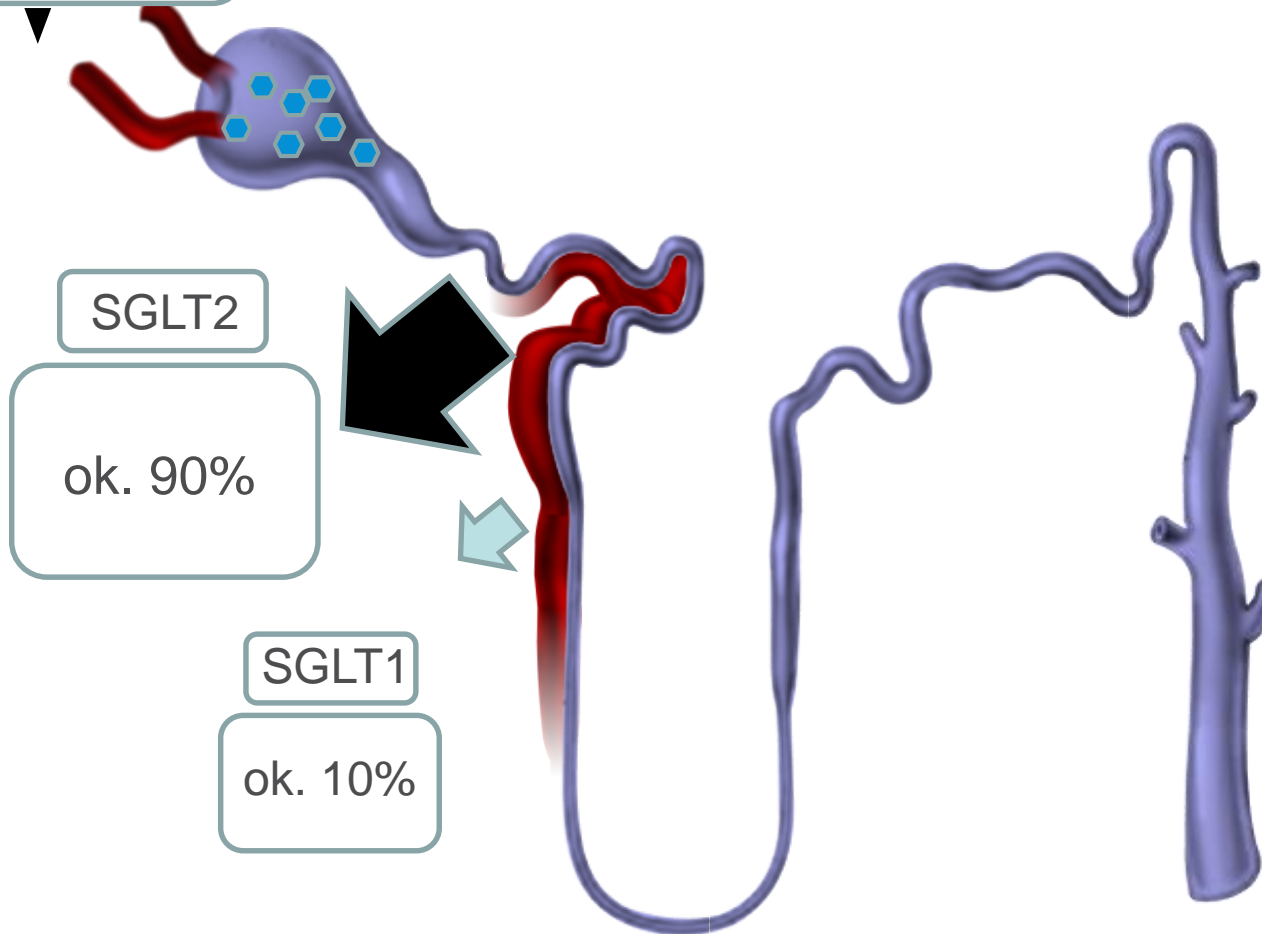
- Terapia inhibitorami DPP4 obniża skutecznie stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2
- Inhibitory DPP4 mogą być stosowane na każdym etapie terapii cukrzycy*
- Inhibitory DPP4 mogą być stosowane u pacjentów w podeszłym wieku
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych inhibitorami DPP4
- **WAŻNE** - Inhibitory DPP4 - niskie ryzyko hipoglikemii, neutralny wpływ na masę ciała
- Nie zwiększają ryzyka OZT

*zgodnie z rejestracją leku

Hamowanie SGLT2 – mechanizm działania

Reabsorpcja glukozy w nerce w prawidłowych warunkach^{1,2}

Ilość filtrowanej glukozy:
180 g/dobę



Praktycznie cała ilość glukozy filtrowanej w nerce ulega reabsorpcji z udziałem SGLT2 i SGLT1 w kanalikach proksymalnych; SGLT2 – ok. 90%, SGLT1 – ok. 10%.

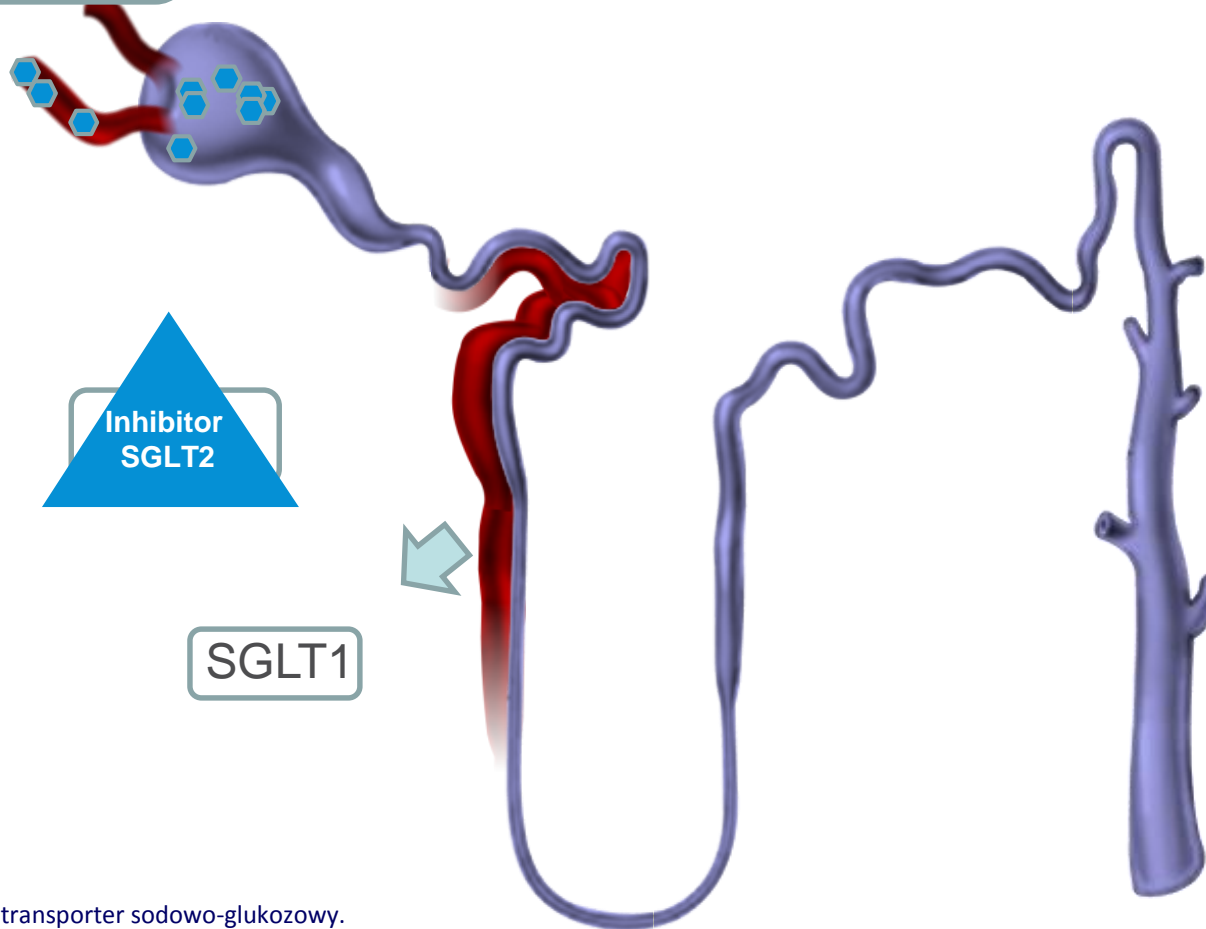
SGLT, kotransporter sodowo-glukozowy.

1. Na podstawie: Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136–142; 2. Bakris GL i wsp. *Kidney Int.* 2009;75:1272–1277.

Wydalanie glukozy w moczu

Próg hamowania SGLT¹

Ilość filtrowanej
glukozy:
> 180 g/dobę



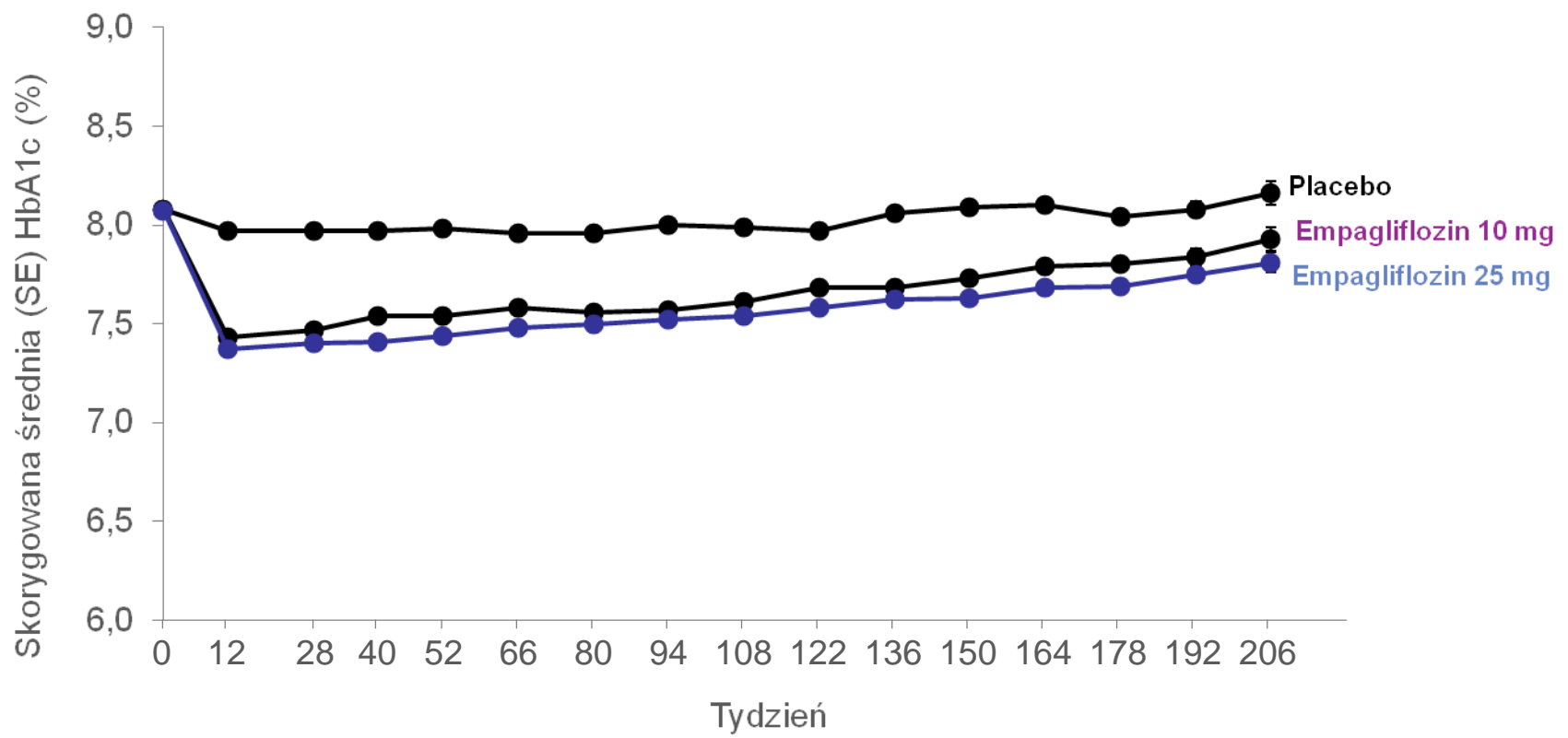
Inhibitory SGLT2 ograniczają reabsorpcję glukozy w kanalikule proksymalnym, prowadząc do wydalania glukozy w moczu* i diurezy osmotycznej.

SGLT, kotransporter sodowo-glukozowy.

* Dobowa utrata ok. 80 g glukozy = 320 kcal na dobę.

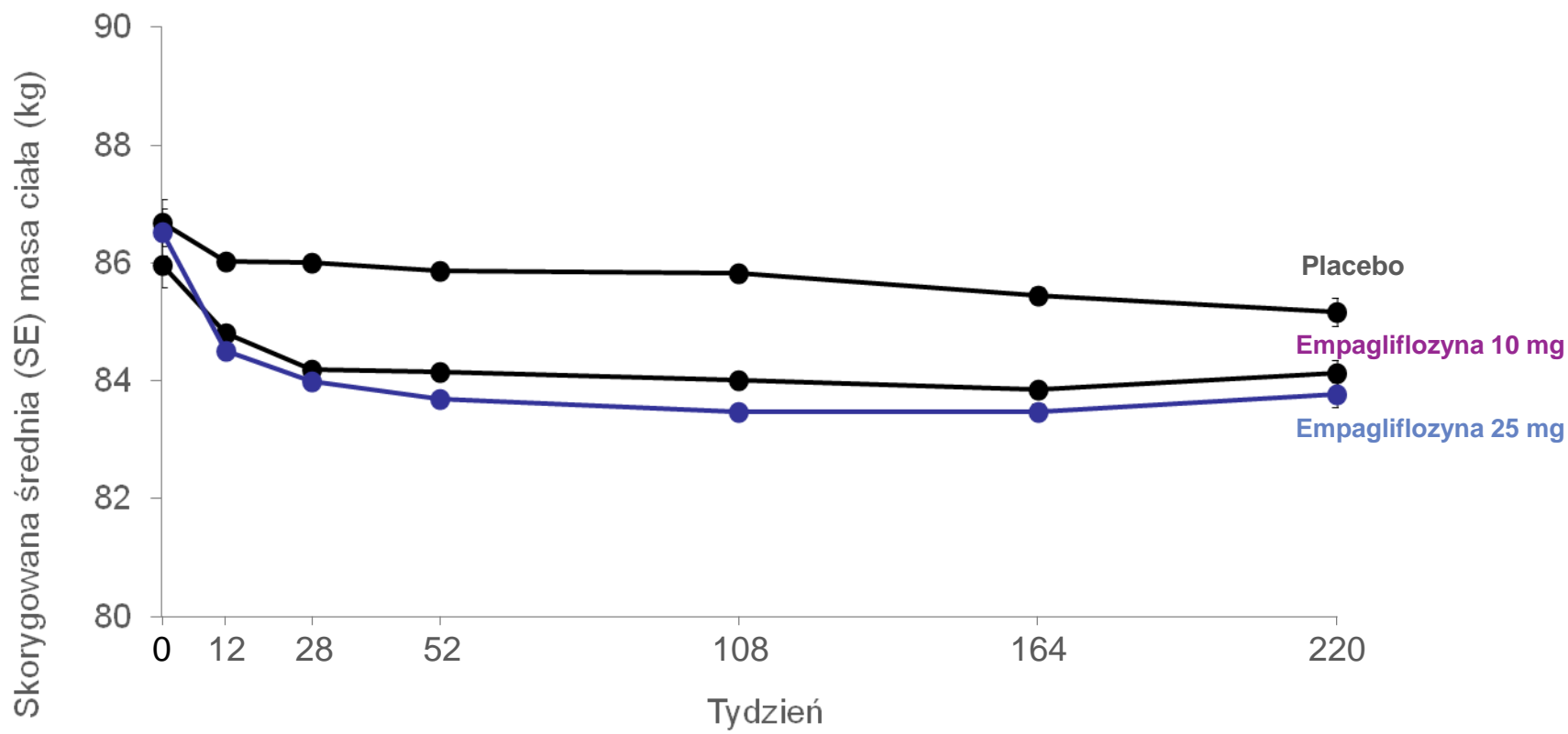
1. Bakris GL i wsp. *Kidney Int.* 2009;75;1272–1277.

HbA1c



Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozyna 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozyna 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

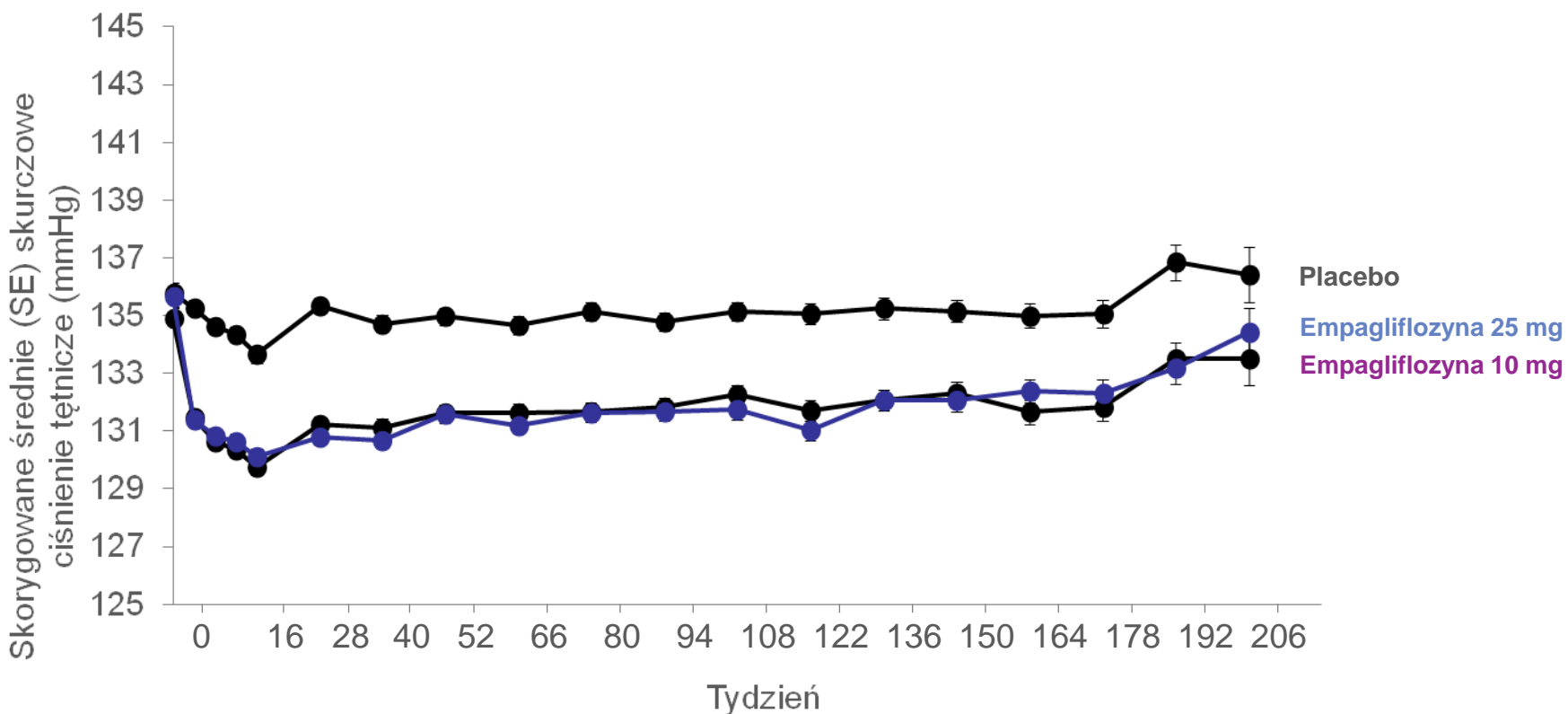
Masa ciała



Placebo	2285	1915	2215	2138	1598	1239	425
Empagliflozyna 10 mg	2290	1893	2238	2174	1673	1298	483
Empagliflozyna 25 mg	2283	1891	2226	2178	1678	1335	489

W tej analizie powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym (ang. mixed model repeated measures)

Skurczowe ciśnienie krwi



Placebo	2322	2235	2203	2161	2133	2073	2024	1974	1771	1492	1274	1126	981	735	450	171
Empagliflozyna 10 mg	2322	2250	2235	2193	2174	2125	2095	2072	1853	1556	1327	1189	1034	790	518	199
Empagliflozyna 25 mg	2323	2247	2221	2197	2169	2129	2102	2066	1878	1571	1351	1212	1070	842	528	216

Rekomendacje PTD – 2017

- Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana
- Kiedy monoterapia zalecanych lub tolerowanych dawek jest niewystarczająca, należy dodać drugi lek doustny, lub antagonistę GLP-1, lub insuliny basalną, Decyzji nie należy odwlekać na okres dłuższy niż 3-6 m-cy
- Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględnić ich skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta
- **U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć zastosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe.**
- Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje że terapia insulina w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na cukrzycę typu 2

Jakość leczenia (HbA1c) i rodzaje powikłań	Zmniejszenie się	występowania	w różnych badaniach
	typ 1 DCCT	typ 2 Kumamoto	typ 2 UKPDS
HbA1c	9 -> 7%	9 -> 7%	8 -> 7%
Retinopatia	63%	69%	17-21%
Nefropatia	54%	70%	24-33%
Neuropatia	60%	-	-
Choroba sercowo-naczyniowe	41%	52%	16%



1512

GRECO