



Algorytmy leczenia cukrzycy

Irina Kowalska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób
Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w
Białymstoku



Etiologiczny podział cukrzycy (1997)

I. Cukrzyca typu 1

A) Wywołana czynnikiem immunologicznym

B) Idiopatyczna

II. Cukrzyca typu 2

III. Inne specyficzne typy cukrzycy

A. Genetyczne zaburzenia funkcji komórek β trzustki

B. Genetyczne zaburzenia działania insuliny

C. Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki

D. Endokrynopatie

E. Cukrzyca wywołana lekami lub/i chemikaliami

F. Infekcje

G. Rzadkie formy cukrzycy spowodowanej reakcją immunologiczną

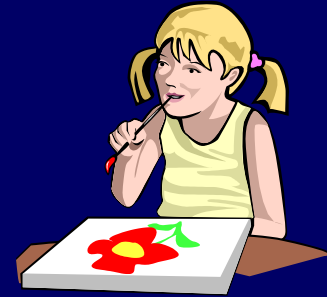
H. Inne zespoły genetyczne czasami związane z cukrzycą

IV. Cukrzyca ciężarnych (GDM)

*Report of the Expert Committee on the Diagnosis
and Classification of Diabetes Mellitus 1997*

Typ 1 cukrzycy

1. Bezwzględny niedobór insuliny w wyniku zniszczenia komórek β
2. Obecność markerów immunologicznych
3. Kliniczna insulinozależność
4. Wczesny początek choroby: 1-2 dekada
5. Typowo bez otyłości
6. Gwałtowny początek, krótki wywiad
7. Nasilone objawy polidypsji, poliurii, utraty masy ciała
8. Skłonność do ketoacidozy
9. Częstsze występowanie niektórych alleli HLA



Cukrzyca- ostre objawy hiperglikemii

Pragnienie

Polidypsja

Poliuria

Utrata masy ciała

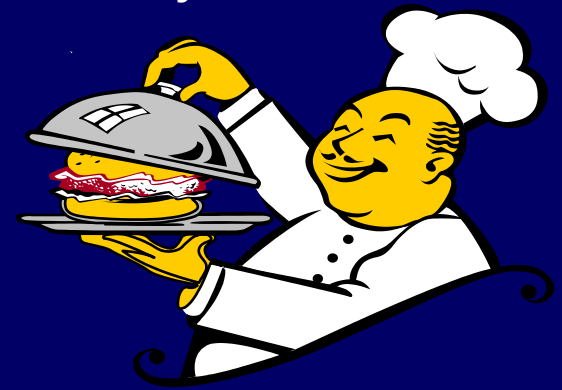
Ogólne osłabienie

Cukrzyca typu 1- choroba śmiertelna przed erą insuliny



Typ 2 cukrzycy

1. Współistnienie insulinooporności i względnego deficytu insuliny.
2. Kliniczna insulinoniezależność.
3. Początek w wieku średnim lub późnym
4. Bardzo często towarzysząca otyłość
5. Objawy kliniczne umiarkowane lub nieobecne.
6. Ketoacidoza może wystąpić.
7. Nieobecność markerów immunologicznych
8. Brak związku z HLA.

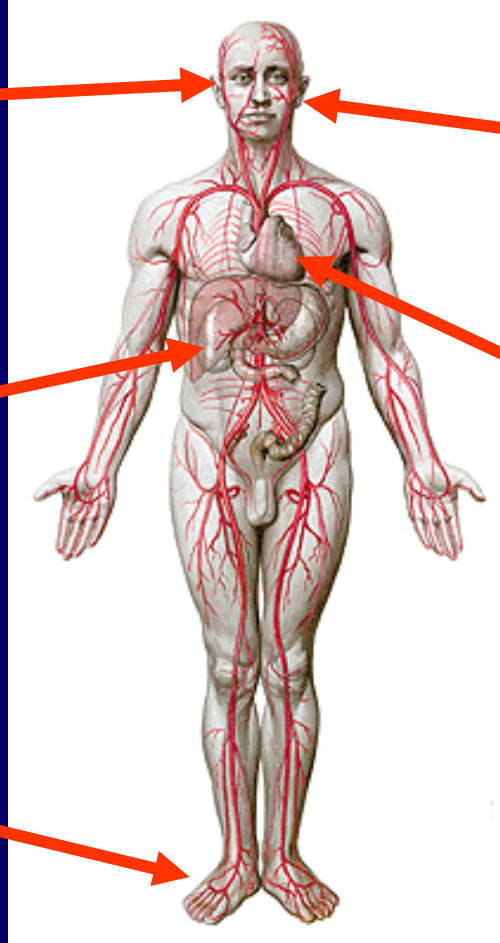
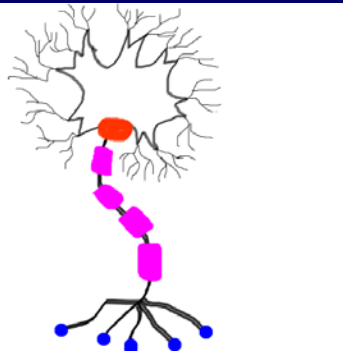
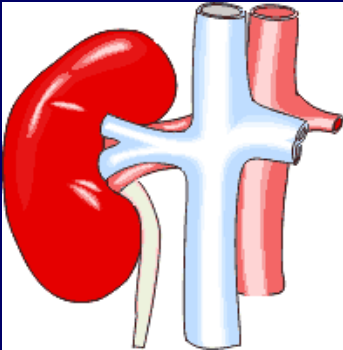
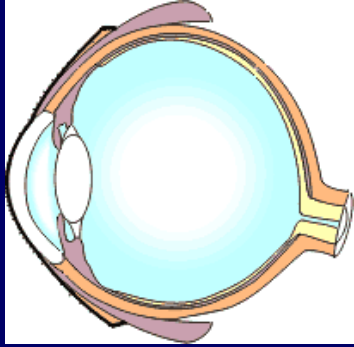


CUKRZYCA

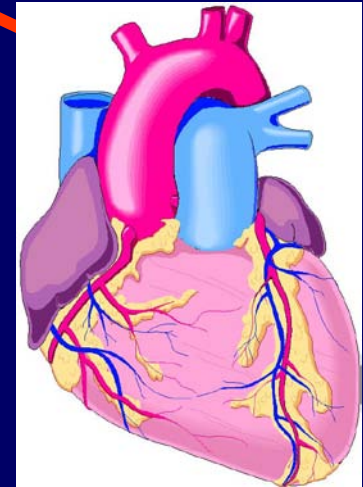
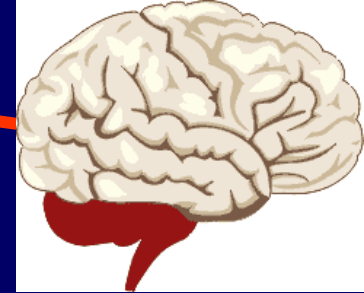


Powikłania cukrzycy

Mikroangiopatia

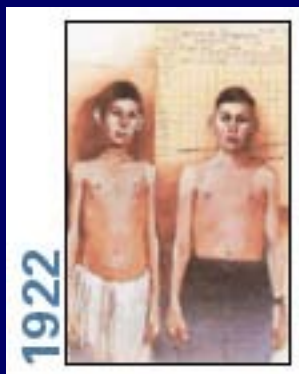


Makroangiopatia



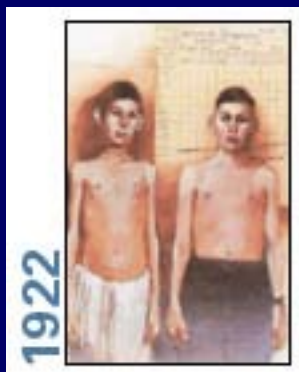
Przewlekłe powikłania cukrzycy

- mikroangiopatia cukrzycowa
 - nefropatia
 - retinopatia
- neuropatia
 - neuropatia czuciowo-ruchowa
 - neuropatia autonomiczna
- makroangiopatia cukrzycowa
 - naczynia wieńcowe, mózgowie, obwodowe



Leonard Thompson, insulinoterapia w 1922 r

Cukrzyca typu 1 – bezwzględny niedobór insuliny, w wyniku autoimmunologicznej destrukcji komórek β trzustki u osób genetycznie predysponowanych



Cele leczenia cukrzycy

Dążymy do podawania insuliny w sposób jak najbardziej zbliżony do jej fizjologicznej sekrecji, mając na celu uzyskanie optymalnego poziomu wyrównania metabolicznego i zapobieżenie rozwojowi przewlekłych i ostrych powikłań cukrzycy (w tym hipoglikemii).

Leczenie cukrzycy typu 1

- Leczenie nefarmakologiczne

dieta cukrzycowa

wysiłek fizyczny

edukacja

- Leczenie farmakologiczne

insulinoterapia

Leczenie cukrzycy typu 1 - dieta

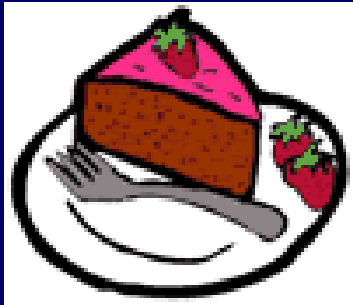
Indeks glikemiczny

Zawartość węglowodanów w diecie

Aktualne wyrównanie metaboliczne cukrzycy

Nawyki żywieniowe odnośnie liczby posiłków

Indeks glikemiczny- definicja pojęcia



Indeks Glikemiczny - IG – wyraża wzrost glikemii pod wpływem 50 g określonych produktów spożywczych w porównaniu ze wzrostem stężenia glukozy we krwi po spożyciu 50 g glukozy indeks glukozy = 100

Indeks glikemiczny- potencjalne znaczenie

- Produkty spożywcze zawierające węglowodany różnią się między sobą przyswajalnością i tempem wchłaniania, a w konsekwencji tym jak szybko po ich spożyciu rośnie we krwi poziom cukru (glukozy).
- Indeks glikemiczny jest parametrem, który o tych różnicach informuje. Opisuje on skutki, jakie na nasz organizm wywiera spożycie określonego typu węglowodanów. Im wyższy IG danego produktu, tym szybciej po ich spożyciu rośnie poziom cukru we krwi

Indeks glikemiczny- lista pokarmów

IG<50

brokuły
brukselka
buraki czerwone
fasola biała
kalafior
kapusta
ogórki
pomidory
oliwki
orzechy, migdały
chleb sojowy
awokado
czekolada
bakłażan

IG 51-70

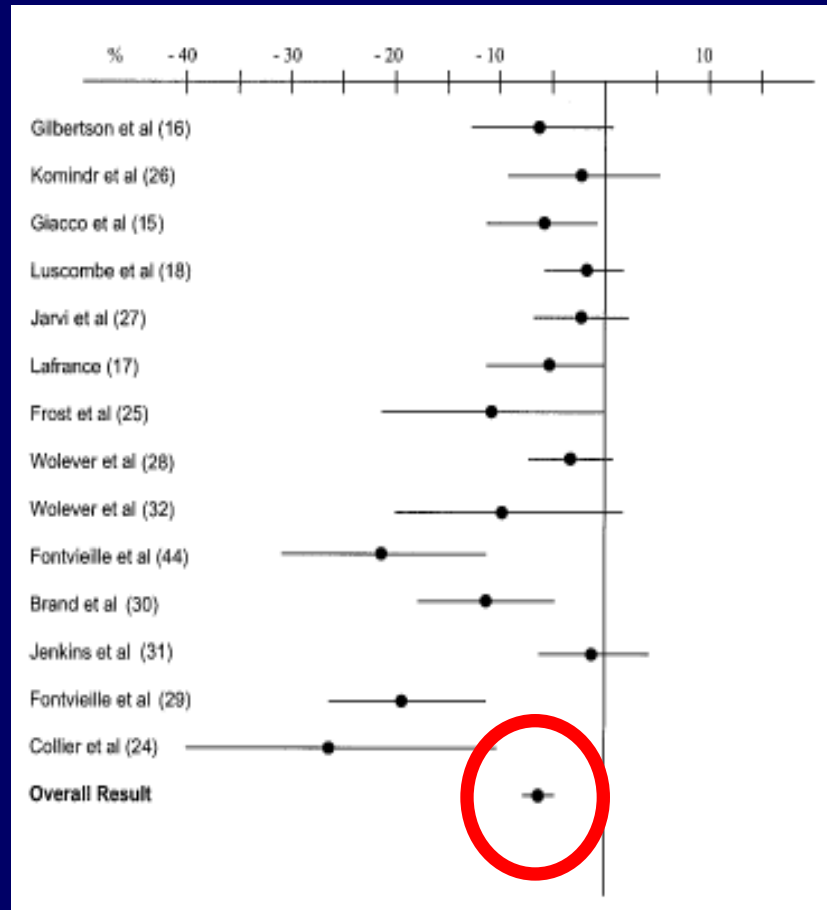
kukurydza gotowana
chleb żytni
pełnoziarnisty
chleb Graham
ziemniaki „na parze”
ziemniaki w łupinach
makaron „al dente”
ryż niełuskany
marcepan
pumpernikiel
frytki

IG>70

kasza manna
groszek konserwowy
chleb żytnio-pszenny
chleb pszenny
mąka
ziemniaki rozgotowane
chleb biały
chleb tostowy
makaron rozgotowany
ryż łuskany
czekoladki „Michałki”
karmelki

Dieta o niskim GI w leczeniu cukrzycy-

metaanaliza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych



Dieta o niskim IG- redukcja HbA1c o 0.43%

Węglowodany- rekomendacje dietetyczne głównych towarzystw diabetologicznych

	ADA EASD, CDA AACE Diabetes UK	Joslin	PTD
Węglowodany:	40-65% kalorii	40%	45-50%
Białka:	10-20% kalorii	30%	15-10%
Tłuszcze:	30-35% kalorii	30%	30-35%

Przykład prawidłowego rozkładu kaloryczności posiłków – dieta oparta na 5 posiłkach

- I śniadanie: 25%
- II śniadanie: 10%
- Obiad: 25-30%
- Podwieczorek: 10-15%
- Kolacja: 25%

Zalecamy równomierny rozkład posiłków i kalorii pochodzących z węglowodanów.

Unikajmy jednego posiłku zdecydowanie dominującego objętościowo.

Leczenie cukrzycy typu 1

- Leczenie nefarmakologiczne

dieta cukrzycowa

wysiłek fizyczny

edukacja

- Leczenie farmakologiczne

insulinoterapia

Leczenie cukrzycy typu 1 – aktywność fizyczna

- **zwiększa wrażliwość na insulinę**
- **umożliwia zmniejszenie dawki dobowej insuliny**
 - o 20-30%
- **korzystnie wpływa na ciśnienie tętnicze i profil lipidowy**

Leczenie cukrzycy typu 1 – aktywność fizyczna

WAŻNE!

Podczas wysiłku fizycznego glukoza jest wykorzystywana przez mięsień szkieletowy bez udziału insuliny



Znaczenie kliniczne!!!

Leczenie cukrzycy typu 1 – aktywność fizyczna

systematyczne ćwiczenia fizyczne

- energiczne chodzenie przez 30 min dziennie
- pływanie przez 1 godzinę 3 razy w tygodniu

zachować ostrożność

jeżeli poziom cukru przekracza 250mg/dl lub jest niższy od 70mg/dl

w przypadku zaawansowanej retinopatii, nefropatii czy neuropatii

Leczenie cukrzycy typu 1 – aktywność fizyczna

Regularna aktywność fizyczna, sport
wyczynowy



konieczne prowadzenie samokontroli

Leczenie cukrzycy typu 1

- Leczenie nefarmakologiczne

dieta cukrzycowa

wysiłek fizyczny

edukacja

- Leczenie farmakologiczne

insulinoterapia

Leczenie cukrzycy typu 1 – edukacja

- zrozumienie patogenezy choroby
- wiedza o powikłaniach cukrzycy
- prowadzenie samokontroli

Leczenie cukrzycy typu 1

- Leczenie nefarmakologiczne

dieta cukrzycowa

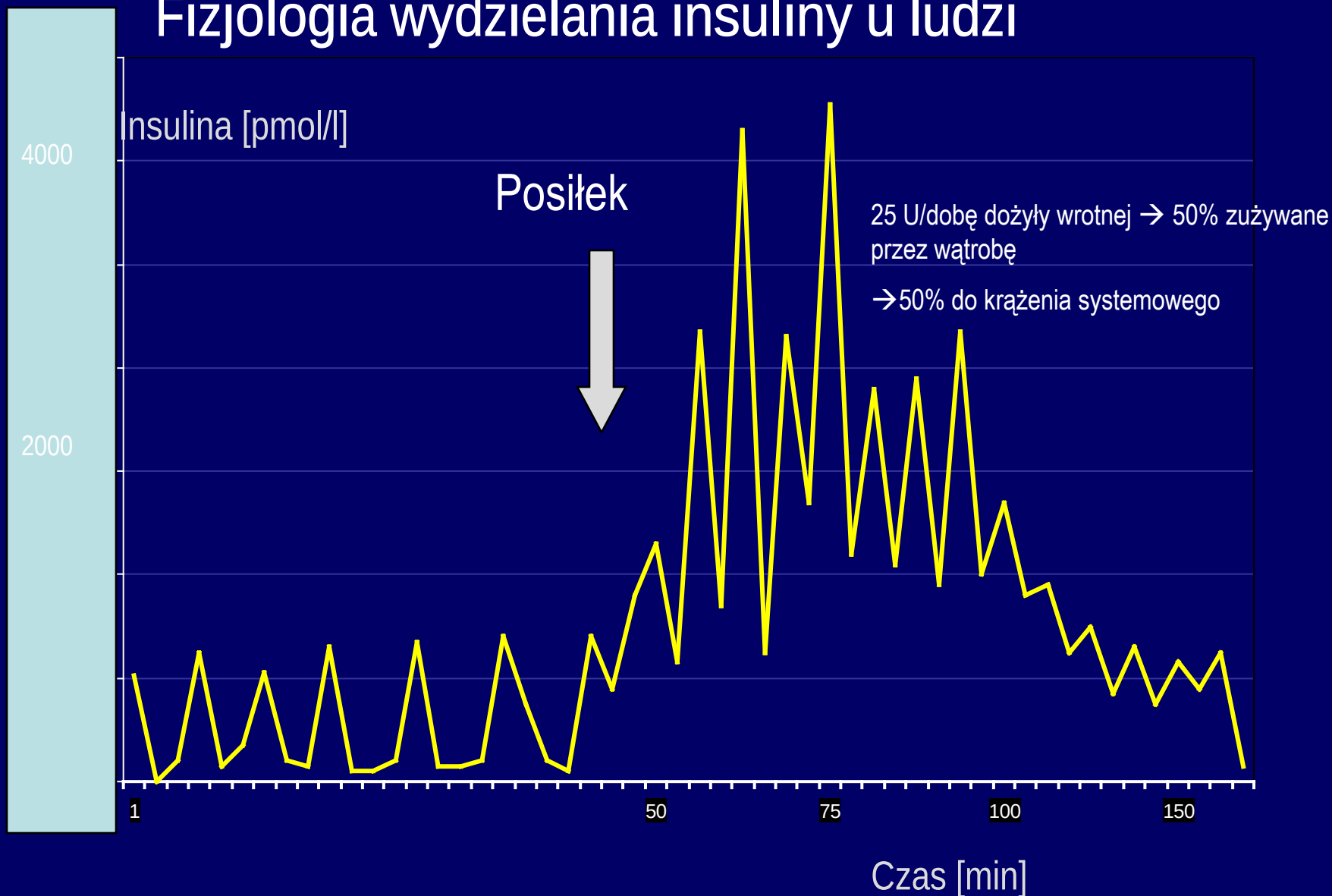
wysiłek fizyczny

edukacja

- Leczenie farmakologiczne

insulinoterapia

Fizjologia wydzielania insuliny u ludzi

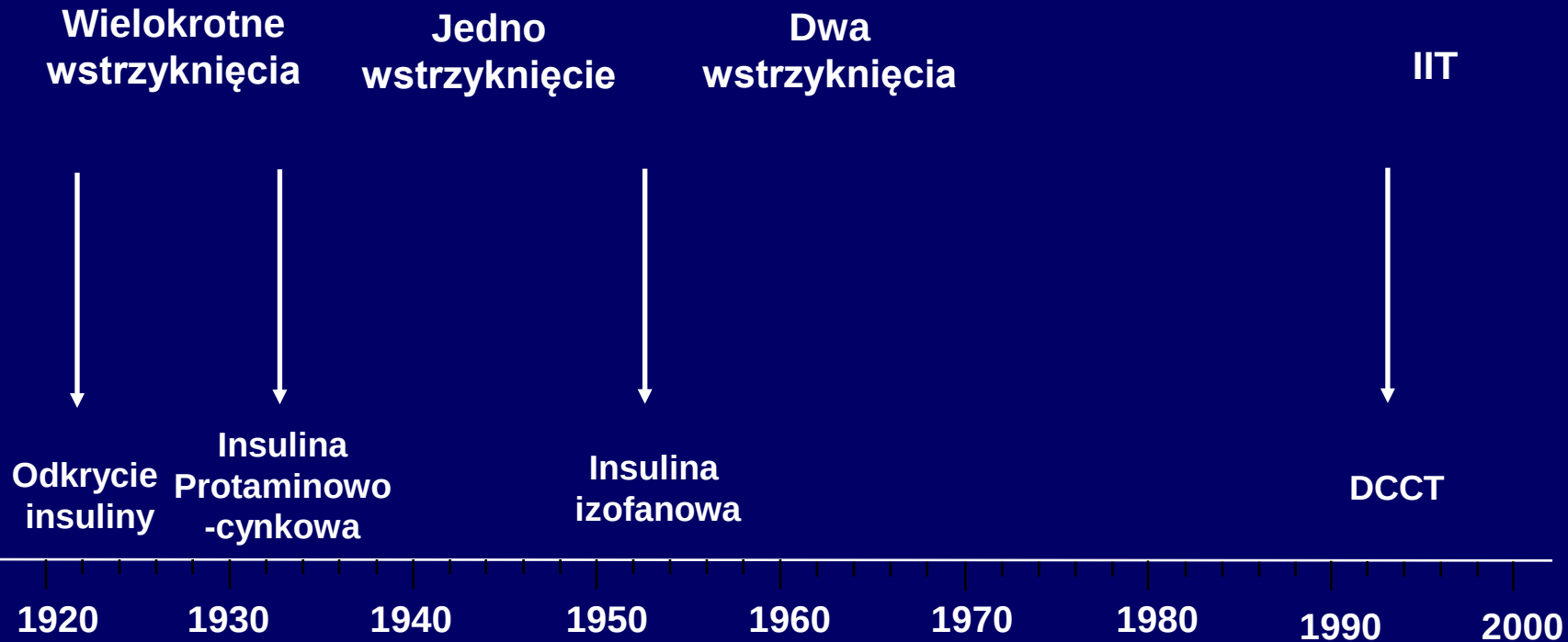


Pulsacyjne wydzielanie insuliny- zmiany stężenia insuliny w żyłę wrotnej

Insulinoterapia- najważniejsze daty

1922	Izolacja insuliny, leczenie pierwszego pacjenta
1936	Insulina protaminowo-cynkowa
1951	Zawiesina insuliny cynkowej
1972	Insuliny monokomponentne
1977	Pierwsza pompa insulinowa
1980	Rekombinowana insulina ludzka zastosowana u człowieka
1981	Peny insulinowe
1987	Krótkodziałające analogi insulinowe
2000	Długodziałające analogi insulinowe

Preferowana liczba wstrzyknień insuliny cukrzyca typu 1 - XX wiek



Metody insulinoterapii

1. Intensywna (3-4 wstrzyknięcia podskórne lub więcej)
2. Konwencjonalna (2 wstrzyknięcia podskórne)
3. Pompy insulinowe- ciągły wlew podskórny
4. Insulina doustna ?
5. Transplantacje wysp trzustkowych/trzustki ?

Intensywna insulinoterapia

- insulina podawana s.c. przed każdym posiłkiem (insulina krótko/szybkodziałająca) + insulina o pośrednim czasie działania/długodziałająca zapewniająca podstawowy poziom między posiłkami
 - zmniejsza ograniczenia w stylu życia , pozwala na „liberalniejsze” stosowanie diety
- insulinoterapia za pomocą pomp insulinowych

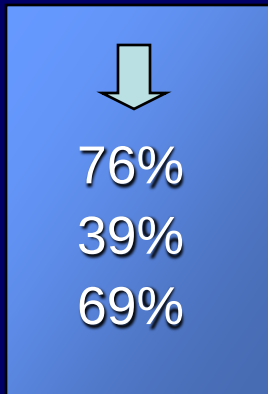
Czy warto intensywnie leczyć cukrzycę ?

Diabetes Control and Complications Trial-DCCT

Intensywna insulinoterapia vs konwencjonalna terapia insuliną;

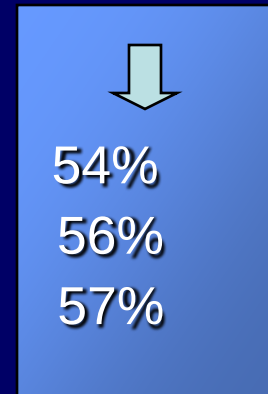
n=1441 pacjentów (cukrzyca typu 1)
średni czas obserwacji -6.5 roku

Prewencja pierwotna



Retinopatia
Nefropatia
Neuropatia

Prewencja wtórna



NEJM,1993,329,977-896

Makroangiopatia - o 42% (p=0.08)

Am J Cardiol 1995;75:894-903

ROZPOCZYNANIE TERAPII INSULINĄ w cukrzycy typu 1

**Natychmiastowe włączenie insulinoterapii po
rozpoznaniu cukrzy typu 1 !!!**

Początkowa dawka dobową - 10-15 U/dobę (0.2-0.6 U/kg)

Średnia dobową dawka w typie 1 cukrzycy

0.5-1 U/kg

(w okresie bez dodatkowych infekcji/chorób)

ROZPOCZYNANIE TERAPII INSULINĄ w cukrzycy typu 1

Natychmiastowe włączenie insulinoterapii po rozpoznaniu cukrzy typu 1

Początkowa dawka dobową:
10-15 U/dobę (0.2-0.6 U/kg)

Przed posiłkami:

insulina krótko(szybko)działająca
największa dawka – przed śniadaniem
najmniejsza dawka – przed obiadem
pośrednia dawka – przed kolacją
(np. 12j-6j-8j)

Przed snem:

insulina o przedłużonym działaniu
30-40% dobowego zapotrzebowania na insulinę



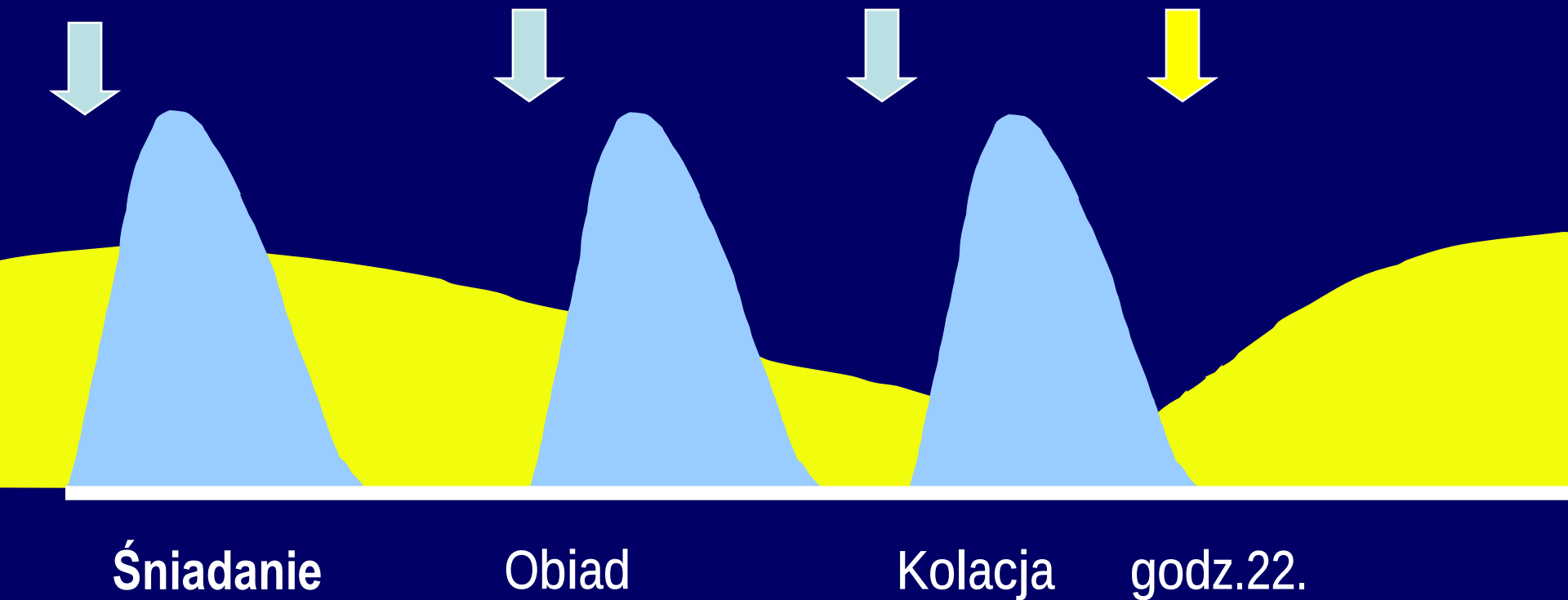
Intensywna insulinoterapia – insuliny podawane przed/ w trakcie posiłków („Do-Posiłkowe”)

Insulina	Początek	Szczyt	Czas podawania
O KRÓTKIM okresie działania (5-7 godz.)			
(Gensulin R, Polhumin R Humulin R, Actrapid	30-60 min.	2-4 godz	30- 45 min przed posiłkiem
SZYBKO-działające (3-5 godz.)			
Lispro  Łańcuch B:Lis28 ↔ Pro29	5-15 min.	30min.-1.5 godz.	15 min przed lub w trakcie lub zaraz po
Aspart  Łańcuch B:Lis28 → Kw.asparaginy28	5-15 min	1-2 godz.	15 min przed, lub w trakcie lub zaraz po

Intensywna insulinoterapia – insuliny zapewniające podstawowe (międzyposiłkowe) stężenia insuliny we krwi.

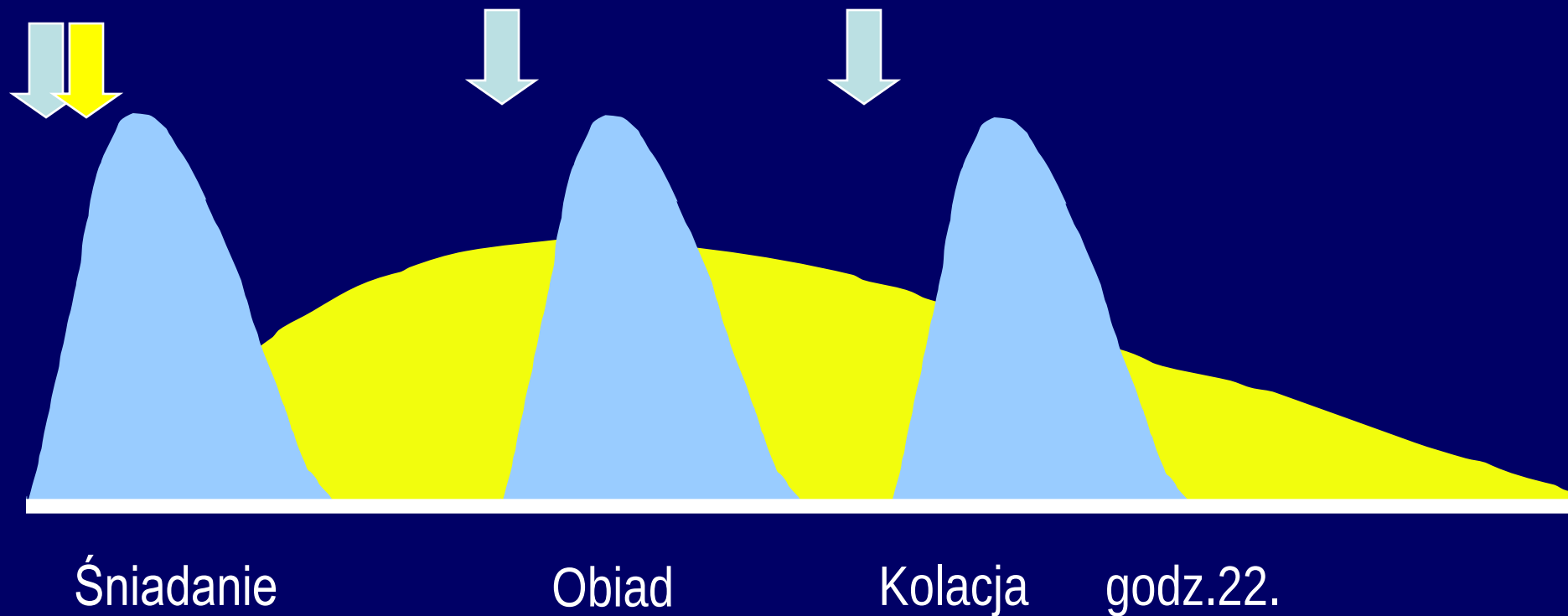
Insulina	Początek	Szczyt	Sposób podawania
O „pośrednim czasie” działania (14-20, 13-18 godz.)			
NPH (izofanowa), Gensulin N, Polhumin N, Humulin N, Insulatard	45min-3 godz.	4.5-7 godz	2x/dz.
Lente	1-3 godz.	6-8(10) godz.	2x/dz
Insuliny długo-działające (24-28 godz.)			
Ultralente,	1-4 godz.	8-14 godz.	1-2x/dz
Insulina bezszczytowa	1.5-2 godz.	brak	1x/dz
Glargina (przezroczysta, pH 4.0) Łańcuch A 21Gly→Asn, B→+Arg-Arg Detemir- wiąże się z Alb, można mieszać z innymi insulinami			

Intensywna insulinoterapia



↓ Insulina „krótkodziałająca” ↓ Insulina o „pośrednim” czasie działania

Intensywna insulinoterapia



↓ Insulina „krótkodziałająca” ↓ Insulina o „pośrednim” czasie działania

Intensywna insulinoterapia za pomocą pomp infuzyjnych

Wskazania do pomp:

- wysoka motywacja chorego
- stosowanie częste samokontroli
- zdolność do samodzielnego ustalania dawek insuliny



CSII lepiej obniża HbA1C niż intensywna insulinoterapia i poprawia jakość życia.

Insulinoterapia za pomocą pomp infuzyjnych



Wskazania do pomp:

- $HbA1C > 6.5\%$
- częste hipoglikemie
- hiperglikemia poranna (dawn phenomenon)
- intensywne uprawianie sportu/ćwiczeń fizycznych
- k. ciężarne, dzieci, świeżo wykryta cukrzyca typu 1

Średnie dobowe dawki insuliny/kg w cukrzycy typu 1

(Wpływ trybu życia, wieku, stresu, ch.dodatkowych)

0.5 u/kg trenujący sportowcy

0.6 u/kg osoby z umiarkowaną aktywnością fizyczną

0.7 u/kg siedzący tryb życia/pracy, faza lutealna u kobiet

0.8 u/kg drugi trymestr ciąży, umiarkowany „stres”

0.9 u/kg dość silny „stres”, trzeci trymestr ciąży

1.0 u/kg silny stres, okres okołoporodowy

1.5-2.0 u/kg – okres dojrzewania, terapia sterydami, posocznica bakteryjna, kwasica ketonowa

Najczęstsze przyczyny trudności z wyrównaniem cukrzycy

1. Niedostosowywanie dawki insuliny do spożywanych posiłków i wysiłku fizycznego
2. Powtarzające się epizody hipoglikemii i hiperglikemii z odbicia
3. Nieprawidłowe podawanie insuliny
4. Niezdiagnozowane dodatkowe choroby
5. Stosowane dodatkowego leczenia (np. sterydy)
6. Alkoholizm, zaburzenia funkcji poznawczych, choroby psychiczne, niskie IQ

Leczenie insuliną

1. INDYWIDUALIZOWANE

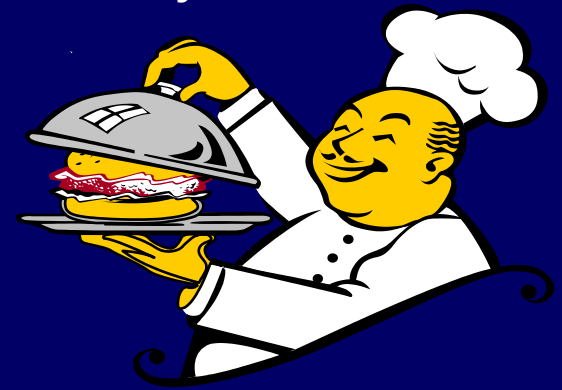
2. Dążymy do jak najlepszego wyrównania metabolicznego i unikania hipoglikemii.
3. Insulinoterapia musi być dostosowana do wieku, chorób współistniejących, zdolności poznawczych pacjenta oraz (niestety) statusu materialnego.

„Insulin is a remedy primarily for wise and not for the foolish, be they patients or doctors”

Elliot P. Joslin
(1923)

Typ 2 cukrzycy

1. Współistnienie insulinooporności i względnego deficytu insuliny.
2. Kliniczna insulinoniezależność.
3. Początek w wieku średnim lub późnym
4. Bardzo często towarzysząca otyłość
5. Objawy kliniczne umiarkowane lub nieobecne.
6. Ketoacidoza może wystąpić.
7. Nieobecność markerów immunologicznych
8. Brak związku z HLA.



Nowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane

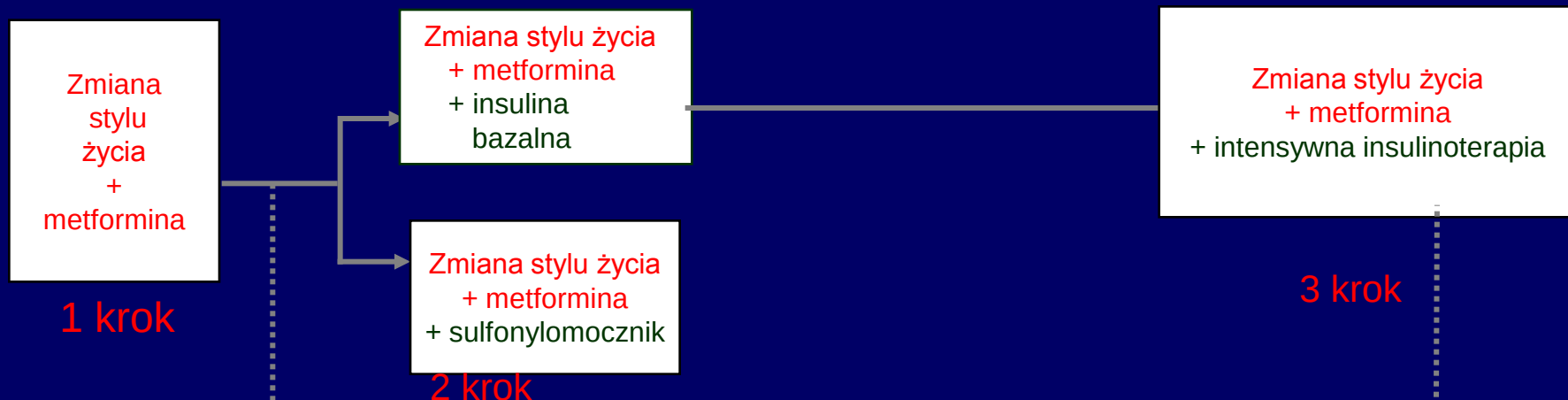


Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane

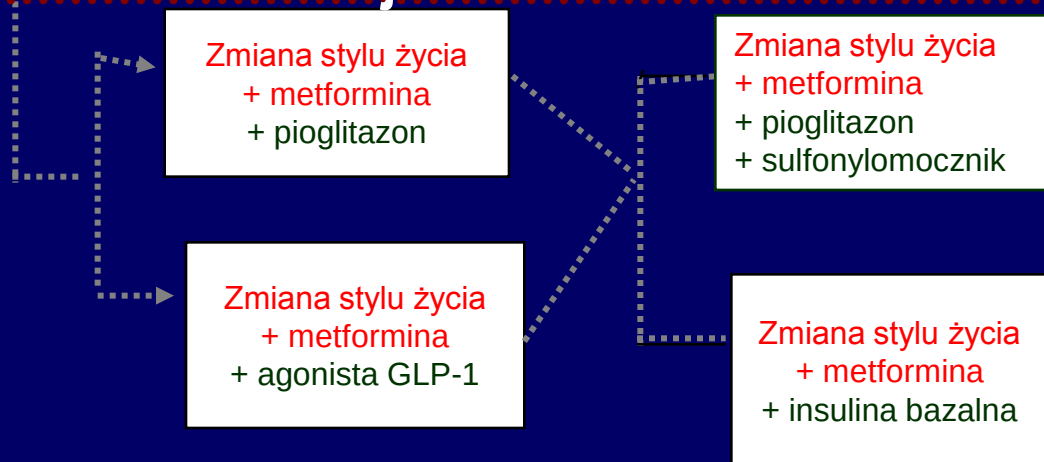


Nowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane



KORZYSTNY WPŁYW SYSTEMATYCZNEGO WYSIŁKU FIZYCZNEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

- **Zwiększenie tkankowej wrażliwości na insulinę**
- **Poprawa tolerancji glukozy**
- **Normalizacja masy ciała**
- **Obniżenie ryzyka rozwoju miażdżycy**
- **Obniżenie ciśnienia tętniczego**
- **Wzrost stężenia HDL – cholesterolu**
- **Normalizacja stężenia triglicerydów**
- **Obniżenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu**
- **Prewencja cukrzycy typu 2, szczególnie u osób z grupy wysokiego ryzyka**

METFORMINA

- dawkowanie – od 1-2x dz. 500mg, do 3x850mg, max. do 3g/d
- lek z wyboru u osób z cukrzycą typu 2
- może być stosowany w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy
- wystąpienie pełnego efektu terapeutycznego może pojawić się nawet po 14 dniach leczenia

Metformina

- dobrze kontroluje glikemię, również na czczo
- obniża hiperglikemię bez wzrostu stężenia insuliny
- mniejsze ryzyko hipoglikemii niż w przypadku innych terapii
- nie powoduje przyrostu masy ciała
- zmniejsza insulinooporność komórkową
- ma działanie przeciwnowotworowe
- zmniejsza stężenie WKT w osoczu oraz ich utlenianie
- zmniejsza stężenie LDL i TG (również u osób bez cukrzycy)
- zwiększa poziom PAI-1 (inhibitora aktywatora plazminogenu-1)

Nowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane



INSULINA CZY SULFONYLOMOCZNIK ?

	Insulina	Pochodne sulfonylomocznika
skuteczność	największa	HbA1C 1,5 - 2%
koszt	niski	niski
przyrost masy ciała	tak	tak
ryzyko hipoglikemii	tak	tak
sposób podawania	iniekcje	tabletki

Nowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2

Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



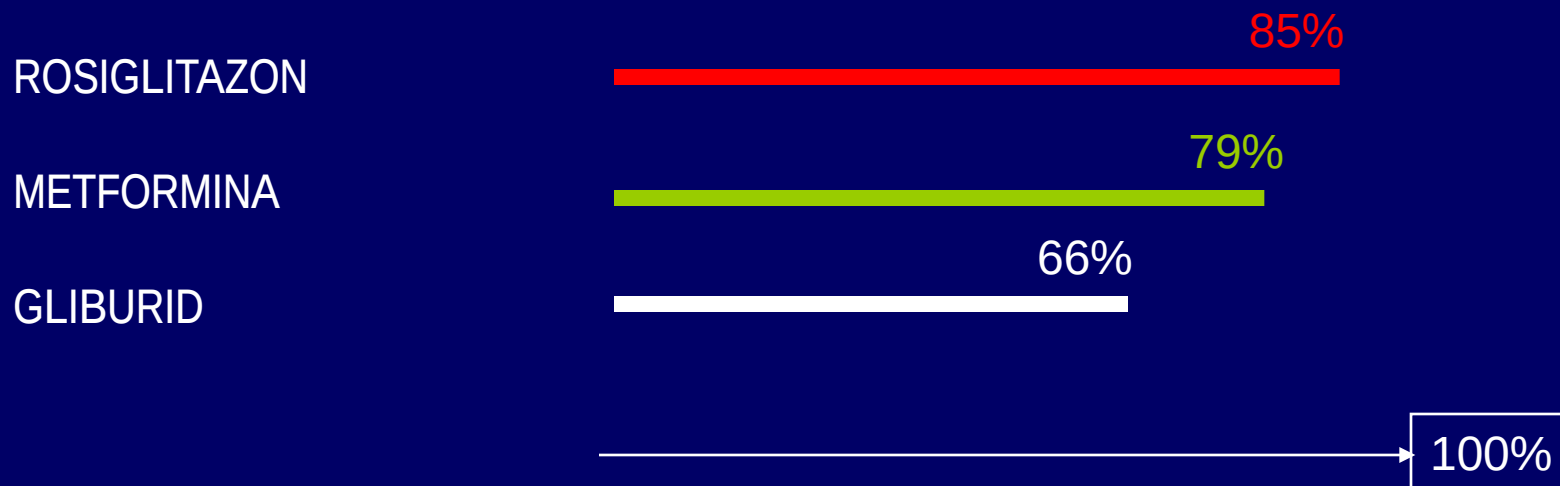
Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane



Tiazolidinediony – rosiglitazon pioglitazon

- **agoniści receptorów jądrowych PPAR-gamma**
- **zmniejszają insulinooporność**
- **sprzyjają normalizacji lipidemii i obniżeniu masy ciała**
- **skutecznie zmniejszające glikemię, zwłaszcza w skojarzeniu z insuliną i lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny (PSM, glinidy)**
- **wymagają monitorowania czynności wątroby**

WYNIKI BADANIA ADOPT



4360 pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą
typu 2, obserwacja 4-letnia

Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes

S.E. Nissen, K. Wolski, N Engl J Med, 2007, 356

analiza 42 badań z RSG, czas obs. – min. 24 tyg., randomizowane, śr. wiek – 56 lat, śr. HbA1c – 8.2%

Wnioski:

w grupie RSG - OR (iloraz szans) wystąpienia zawału serca **1.43** ($p=0.03$), śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych 1.64 ($p=0.06$)

Rosiglitazon			Grupa kontrolna		
N	Zawał	Zgon z CVD	N	Zawał	Zgon z CVD
15.560	86	39	12.283	72	22

	Insulino- oporność	wydzielanie insuliny	HbA _{1c} zmniejszenie
PSM	0/++	++++	1% to 2%
Meglitynydy	0	++	0.9 to 1.9%
Biguanidy	+++	0	1% to 2%
Glitazony	++++	0	0.5% to 1.6%
Inhibitory α - glukozydazy	0	0	0.5% to 1,3%

Data from Henry. *Endocrinol Metab Clin.* 1997;26:553-573 - Gitlin, et al. *Ann Intern Med.* 1998;129:36-38 - Neuschwander-Tetri, et al. *Ann Intern Med.* 1998;129:38-41
 Medical Management of Type 2 Diabetes. 4th ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 1998:1-139 - Fonseca, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3169-3176
 Data from Bell & Hadden. *Endocrinol Metab Clin.* 1997;26:523-537 - De Fronzo, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:541-549 - Bailey & Turner. *N Engl J Med.* 1996;334:574-579
 Medical Management of Type 2 Diabetes. 4th ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 1998:1-139 - Goldberg, et al. *Diabetes Care* 21:1897-1903

Nowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2

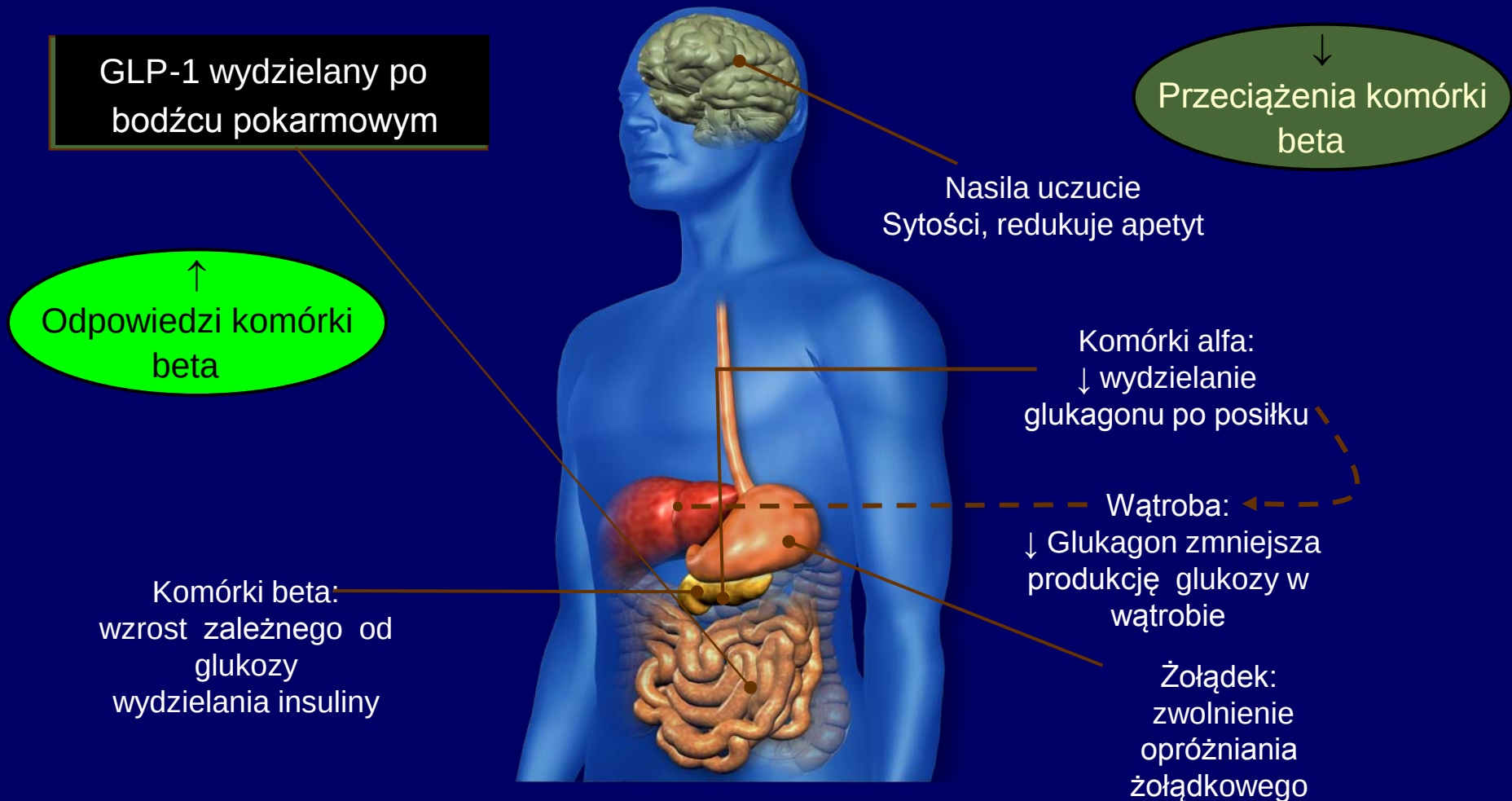
Poziom pierwszy – leczenie dobrze udokumentowane



Poziom drugi – leczenie słabiej udokumentowane



Efekt działania GLP-1- u ludzi



Efekty GLP-1



Zależne od glukozy wydzielanie insuliny



Glukagonu w osoczu



Glikemię



Wrażliwość komórek B i A na glukozę



HbA1c



Opróżnianie żołądkowe



Apetyt i przyjmowanie pokarmów

Wykorzystywanie Potencjału Terapeutycznego GLP-1

Aktualne Strategie

- Produkty naśladujące działanie GLP-1 (inkretynomimetyki)
 - Pochodne GLP-1 odporne na działanie DPP-IV
 - Przykłady: analogi GLP-1, GLP-1 związany z albuminą
 - Nowe peptydy naśladujące niektóre glukoregulujące działania GLP-1
- Produkty wydłużające aktywność endogennego GLP-1
 - Inhibitory DPP-IV

Dwa podejścia do przedłużenia efektu inkretynowego

Inhibitory DPP

Redukcja HbA1c

Waga: obojętna

Doustne

Dolegliwości gastryczne
-brak

Rzadkie hipoglikemie

Różne cele: GLP-1, GIP

Bez ryzyka przedawkowania

Mimetyki inkretyn

Redukcja HbA1c

Waga: redukcja

Iniekcje

Wyraźne dolegliwości
gastryczne

Częstsze hipoglikemie

Pojedynczy cel: GLP-1

Nieznany efekt przedawkowania

Nowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2

- **Cel terapeutyczny w T2DM należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta uwzględniając bilans korzyści/ryzyko**
- **Takie czynniki jak przewidywana długość życia, ryzyko hipoglikemii oraz obecność CHSN należy uwzględnić u każdego chorego przed intensyfikacją leczenia hipoglikemizującego**

“ Dobrą rzeczą jest pomagać innym,
ale jeszcze lepiej jest uczyć ich jak mają pomagać sobie
sami”

George Orwell