

**Kontrowersje dotyczące  
leczenia cukrzycy typu 2  
w świetle najnowszych donesień**

**Małgorzata Szlachowska**

**Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

## ✓ Metformina

- czy metformina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 ?
- czy metformina powoduje kwasicę mleczanową ?

## ✓ Rosiglitazon (Avandia)

- czy rosiglitazon zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych ?

## ✓ Insulina

- kiedy rozpoczynać leczenie insuliną ?
- czy stosować w leczeniu cukrzycy analog insuliny długodziałającej - glarginę – Lantus ?

Czy metformina  
jest lekiem pierwszego rzutu  
w leczeniu cukrzycy typu 2 ?

Etap 1

W chwili rozpoznania:  
modyfikacja stylu życia + metformina  
(wyjątkowo PSM)

Etap 2 a

HbA<sub>1c</sub> > 7%

Etap 2 b

modyfikacja stylu życia + metformina

- lub + PSU
- lub + insulina bazalna
- lub + glinid

modyfikacja stylu życia + metformina

- lub + agonista GLP-1/lub I-DPP-IV
- lub + glitazon
- lub + inny 3-ci lek
- lub + insulina bazalna

Etap 3

HbA<sub>1c</sub> > 7%

modyfikacja stylu życia + metformina  
+ insulinoterapia

PTD 2009

# Metformina – mechanizmy działania w zakresie przemiany węglowodanów

---

- ✓ **Nasila biologiczne skutki działania insuliny:**
  - **zmniejsza produkcję glukozy w wątrobie**
  - **zwiększa zużycie glukozy w mięśniach (wysiłek fizyczny !!)**
- ✓ **Zmniejsza wchłanianie glukozy w jelicie**
- ✓ **Zwiększa wrażliwość na własną insulinę**

**Obniża stężenie glukozy we krwi  
i ułatwia działanie insuliny**

# Metformina – wpływ na gospodarkę lipidową - pośredni, bezpośredni?

---

- ✓ **Obniża stężenie triglicerydów**
- ✓ **Obniża stężenie cholesterolu VLDL i LDL**
- ✓ **Zwiększa stężenie cholesterolu HDL?**
- ✓ **Zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych**

# BIGUANIDY –

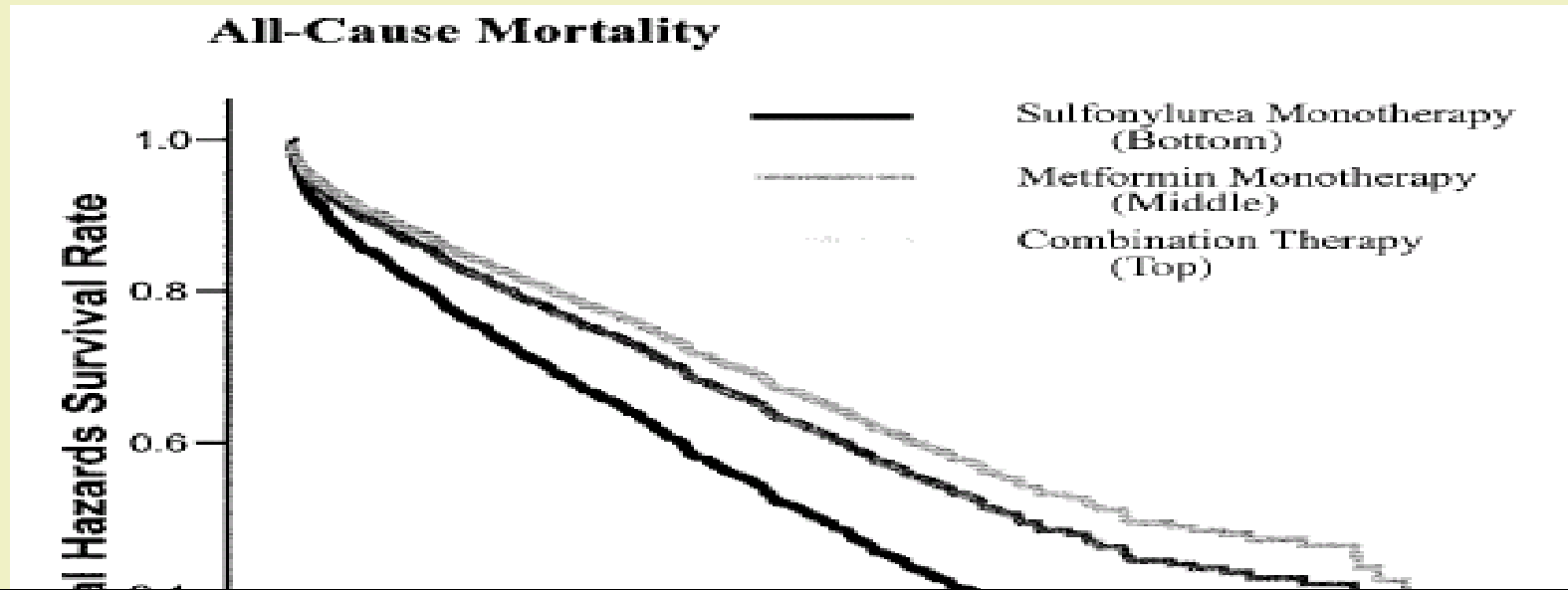
Siofor, Metformax, Glucophage - tabl. 500mg, 850mg, 1000mg

Glucophage – tabl. 1000mg, Glucophage XR – 500 mg, 750mg

---

- ✓ 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** hipoglikemizującymi i insuliną
- ✓ wystąpienie pełnego efektu terapeutycznego może pojawić się nawet **po 14 dniach leczenia**

# Leki doustne a śmiertelność całkowita



**U osób leczonych metforminą  
obserwowanych ponad 8 lat  
stwierdzono najniższą śmiertelność**



# Metformina

## - redukcja ryzyka nowotworów w cukrzycy

---

DARTS Scotland  
Świeża cukrzyca t. 2 = 11876

Metformina	L-ba (%) 1993-2001 z nowotworem <sup>1</sup> (n=923)	L-ba (%) kontrola <sup>2</sup> (n=1846)
Nie	547 (59.3)	996 (54.0)
Tak	376 (40.7)	850 (46.0)

**U osób leczonych metforminą  
stwierdzono mniejszą zapadalność na nowotwory**

# HbA<sub>1c</sub> a redukcja ryzyka przy stosowaniu metforminy

## Spadek HbA<sub>1c</sub> o 0,6% na przestrzeni 10 lat

Kliniczny punkt końcowy	Redukcja ryzyka przy metforminie		Korzyść
	Oczekiwana 1 (Epidemiologia)	Rzeczywista 2 (Badanie kliniczne)	
Zgony sercowo-naczyniowe	13%	42%	x 3
Zawał mięśnia serca	8%	39%	x 5
Udar mózgu	7%	41%	x 6

Średnia dawka 2500mg/dobę

1 UKPDS 35. BMJ 2000; 321: 405-12

2 UKPDS 34. Lancet 1998; 352: 854-65

# UKPDS 80 po 10 latach

- wpływ wcześniejszego wyrównania glikemii metforminą

Punkty końcowe		1997	2007
Wszystkie związane z cukrzycą	<i>RRR:</i>	32%	21%
	<i>p:</i>	0.0023	0.013
Zawał serca	<i>RRR:</i>	39%	33%
	<i>p:</i>	0.010	0.014

**Bardzo ważne jest dobre wyrównanie cukrzycy  
od początku jej rozpoznania !!!**

**Czy metformina  
powoduje  
kwasicę mleczanową**

## Metformina – skutki niepożądane

---

- ✓ **dolegliwości żołądkowo-jelitowe u 20 – 30% leczonych - można je ograniczyć zwiększając powoli dawkę**
- ✓ **długotrwałe stosowanie – zmniejszenie wchłaniania wit. B12**
- ✓ **kwasicza mleczanowa występuje z częstością 3/100 000 leczonych na rok, najczęściej u osób z innymi poważnymi chorobami – niewydolność nerek lub wątroby, niedotlenienie tkanek, wstrząs kardiogeny lub septyczny**

# Kwasica mleczanowa

---

- ✓ ciężkie zaburzenie metaboliczne wynikające z niedostatecznego dowozu tlenu lub jego zużycia przez organizm człowieka
- ✓ w sytuacji braku tlenu w komórkach proces metabolizmu glukozy przesuwa się na tor beztlenowy (tworzy się kwas mlekowy)
- ✓ obniża się **pH krwi tętniczej** poniżej **7.35** (kwasica)
- ✓ zwiększa się stężenie **kwasy mlekowego** powyżej **7 mmol/l**

# Metformina – przeciwwskazania

wg J.C. Nisbet, J.M. Sturtevant, J.B. Prins, MJA, 2004; 2:53-54

---

- ✓ klirens kreatyniny < 30 ml/min (**zmniejszyć dawkę przy klirensie < 60ml/min**)
- ✓ b. ostrożnie w chorobach zmieniających funkcję nerek: odwodnienie, wstrząs, zakażenia
- ✓ b. ostrożnie w chorobach przebiegających z niedotlenieniem i kwasicią: zawał serca, zatorowość płucna, niewydolność krążenia
- ✓ ostrożnie przy podawaniu kontrastów jodowych (**koronarografia, tomografia komputerowa !**) i zabiegami chirurgicznymi (odstawić na 24-48 godz. przed i włączyć 48 godz. po badaniu)

# Ryzyko kwasicy mleczanowej w czasie stosowania metforminy

---

*S.R. Salpeter i wsp. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006; 25*

- ✓ **analiza 206 badań** (Cochrane meta-analiza – do sierpnia 2005)
- ✓ n = 47 096 chorych (86 067 pacjento-lat): **30 294 – metformina** (47 846 pacjento-lat) i 16 782 – inne leki p/cukrzycowe bez metforminy (38 221 pacjento-lat)

**Nie obserwowano  
przypadków kwasicy mleczanowej w żadnej  
z badanych grup**



# Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports.

*A.M.E. Stades i wsp. J Intern Med., 2004; 255: 179-187*

---

- ✓ analiza 37 prac z lat 1957 – 1999
- ✓ znaleziono 80 przypadków kwasicy mleczanowej ( $\text{pH} \leq 7.5$ , mleczaony  $\geq 5\text{mmol/l}$ ) u chorych na cukrzycę t. 2 leczonych metforminą
  - ⇒ analizowano 47 przypadków
  - ⇒ **tylko 1 osoba nie miała żadnego czynnika ryzyka kwasicy mleczanowej (!!)**

**Metformina**  
jest lekiem pierwszego rzutu  
w cukrzycy typu 2

# Pochodne tiazolidynedionu

---

**Czy rosiglitazon – Avandia  
zwiększa  
ryzyko wystąpienia powikłań  
sercowo-naczyniowych ?**

# Wpływ rosiglitazonu na ryzyko wystąpienia zawału serca i śmierć z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego

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

- analiza 42 badań z Rosiglitazonem, czas obs. – min. 24 tyg., śr. wiek – 56 lat, śr. HbA<sub>1c</sub> – 8.2%

Wnioski:

- w grupie z Rosiglitazonem wystąpienia zawału serca i śmierci z przyczyn chorób sercowo-naczyniowych większe niż leczonych innymi lekami [1.43 (95% CI, p=0.03) i 1.64 (95% CI, p=0.06)]

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

# **Stanowisko Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności**

C.J. Rosen, N Eng J Med, August 30, 2007; 357; 9: 844-846

---

**Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych  
przy zastosowaniu rosiglitazonu lub pioglitazonu  
u osób z cukrzycą typu 2  
nie jest większe  
niż w czasie stosowania innych leków przeciwcukrzycowych**

# Badanie RECORD – wyniki wstępne

F.D. Home i wsp. Lancet 2009, 373: June 20: 2125-2135

---

- ✓ badanie prospektywne, wieloośrodkowe (364 ośrodki w 25 krajach), randomizowane, open-label
- ✓ od 2001 do 2008 roku
- ✓ **4458 osób z cukrzycą typu 2** – początek badania
- ✓ ukończyło badanie około 4000 osób
- ✓ średni czas obserwacji – 6 lat

**Cel pierwszorzędowy**  
– pierwsza hospitalizacja lub śmierć  
z przyczyn sercowo – naczyniowych

# Hospitalizacja i śmierć z powodu CVD

	RSG (n=2220)	MET+SU (n=2227)	HR	Różnica na 1000pacj./rok	p
Śmierć lub hospitalizacja z powodu CV	321	323	0,99	- 0,2 (-4,5-4,1)	0,93
Wszystkie przyczyny śmierci	136	157	0,86	- 0,9 (-2,7-0,9)	0,19
Śmierć z powodu CV	60	71	1,14	0,6 (- 1,1-2,4)	0,32
Zawał serca	64	56	1,14	0,6 (-1,1-2,4)	0,47
Udar mózgu	46	63	0,72	-1,4 (-3,1-0,2)	0,10
Śmierć (CV, MI, udar)	154	165	0,93	-1,0(-3,9-1,9)	0,50
<b>Niewydolność serca</b>	61	29	2,1	2,6 (1,1-4,1)	<b>0,0010</b>

# RECORD – kliniczne implikacje

---

- ✓ Rosiglitazon nie jest zalecany osobom z wywiadem niewydolności krążenia oraz schorzeniami prowadzącymi do zaburzeń dysfunkcji mięśnia sercowego
- ✓ Rosiglitazon powinien być ostrożnie stosowany u kobiet z ryzykiem złamań

**Rosiglitazon nie zwiększa  
całkowitej zachorowalności  
i śmiertelności  
z przyczyn sercowo-naczyniowych**

**Kiedy rozpoczynać  
leczenie insuliną ?**



# Insulin therapy should be started early in the course of diabetes

Rury R. Holman, ADA, 7.06.2008

1976 rok, New Delhi, International Diabetes Federation:

**„Cukrzyca  
jest chorobą z niedoboru insuliny,  
a więc należy jak najszybciej  
uzupełnić jej niedobór”**

# Zalecenia ADA, EASD, IDF i PTD

---

**U chorych na cukrzycę typu 2,  
insulina  
powinna być włączana  
przy  $\text{HbA}_{1c} > 7\%$  !!!**

ADA 2009  
EASD 2009  
IDF 2009  
PTD 2009

**Cukrzyca dobrze wyrównana**

**HbA1c <7%**

**Obniżenie poziomu HbA1c o 1%  
zmniejsza ryzyko powikłań o 21%**

# HbA<sub>1c</sub> a glikemia w profilu dobowym

---

<b>średnia dobowa glikemia (mg/dl)</b>	<b>śr. HbA<sub>1c</sub> (%)</b>
135	6
170	7
205	8
240	9
275	10
310	11
345	12

# Bariery przed włączeniem insulinoterapii

## Bariery ze strony lekarza

- ryzyko hipoglikemii
- zwiększenie częstości wizyt lekarskich i badań laboratoryjnych
- niepewne potencjalne korzyści z insulinoterapii
- obawa przed nie przestrzeganiem przez pacjentów zalecanej terapii
- przyrost masy ciała wywołane stosowaniem insuliny
- pogląd, że jest to „ostateczny” sposób leczenia
- pogląd, że postępowanie terapeutyczne będzie skomplikowane
- przekonanie, że zwiększa się ryzyko chorób sercowo- naczyniowych
- przekonanie, że z powodu zwiększenia się częstotliwości i ciężkości epizodów hipoglikemii, zwiększy się czas poświęcany pacjentowi

# Bariery przed włączeniem insulinoterapii

## Bariery ze strony pacjenta

- pogląd, że insulinoterapia oznacza postęp choroby i groźbę wystąpienia poważnych powikłań (np. ślepoty)
- przekonanie, że rozpoczęcie insulinoterapii wskazuje na brak dbania o własne zdrowie
- strach przed bólem związanym z iniekcją (szczególnie kilka razy dobowo)
- obawa przed poprawną techniką wstrzykiwań
- obawa przed wystąpieniem hipoglikemii i przyrostu masy ciała
- niepewność co do korzyści ze stosowania insuliny
- błędne przekonanie, że insulina nie jest konieczna, ponieważ inne stosowane wcześniej leki są skuteczne
- strach przed napiętnowaniem przez rodzinę i współpracowników
- koszt leczenia

# UKPDS 80 po 10 latach

- wpływ wcześniejszego wyrównania glikemii

**Insulina**

**jest zbyt późno włączana**

**do leczenia**

**u osób z cukrzycą typu 2**

**Czy stosować w leczeniu cukrzycy  
analog insuliny długodziałającej**

**- glarginę – Lantus ?**



# Wpływ różnych metod leczenia cukrzycy t. 2 na ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych

---

- ✓ Cztery publikacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 i występowania nowotworów zostały zamieszczone na stronie internetowej „Diabetologii” w dniu **26 czerwca 2009**

Wniosek ogólny:

- badanie niemieckie i szwedzkie może sugerować, że stosowanie glarginy może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka (szczególnie raka sutka)
- badanie szkockie i brytyjskie – nie potwierdzają takiej zależności

# Oświadczenie EASD - Prof. E. Gale i Prof. U. Smith

---

- ✓ **W porównaniu do pacjentów stosujących podobne dawki ludzkich insulin wśród każdego 100 pacjentów stosujących Lantus przez średnio półtora roku zdiagnozowano jeden przypadek nowotworu więcej podkreślają niedoskonałości tych badań**
- ✓ **Osoby leczone Lantusem były starsze, z wyższym ciśnieniem krwi i bardziej otyłe niż osoby stosujące inne insuliny**
- ✓ **Ryzyko rozwoju nowotworów może wynikać z różnic w charakterystyce grup pacjentów bardziej niż z zastosowanego leczenia**

# Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

---

- ✓ **W cukrzycy typu 2 – zazwyczaj związanej z otyłością i insulinoopornością – częstość występowania chorób nowotworowych jest większa niż populacji ogólnej**
- ✓ **Opublikowane analizy nie mają charakteru badań prospektywnych (przedstawiają w większości dane z rejestru firm ubezpieczeniowych)**
- ✓ **Autorzy publikacji przyznają, że prace mają wiele ograniczeń i formułowanie jednoznacznych i wiążących wniosków na ich podstawie jest nieuprawnione**
- ✓ **Rozstrzygnięcie problemu w celu rozwiania wszelkich wątpliwości wymaga przeprowadzenia dalszych, właściwie zaplanowanych badań**

# Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

---

- ✓ **Wobec przedstawionych badań PTD nie widzi podstaw, aby rekomendować zmianę dotychczasowych wskazań do stosowania, a zwłaszcza insuliny glarginy lub innych insulin analogowych**
- ✓ **PTD nie dostrzega uzasadnienia zalecenia przerywania leczenia insuliną glarginą, zwłaszcza w sytuacji, gdy dzięki jej stosowaniu uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy**

**Pogląd ten jest zbieżny ze stanowiskiem EASD, Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA)**

# Podsumowanie

---

**Nie może budzić kontrowersji, stwierdzenie że...**

**Wczesne rozpoznanie cukrzycy (!),  
a następnie wczesna i stała intensyfikacja leczenia  
lekami doustnymi i/lub insuliną,  
od momentu rozpoznania  
opóźniają wystąpienie  
przewlekłych powikłań cukrzycy**

