

Dr hab. med. Mariusz Jasik

*Postępy terapii w cukrzycy -
leki inkretynowe*



Czwartkowe obiady u diabetyków
Warszawa 04.11.2010

*Stanisław August Poniatowski - ostatni król Polski
panował w latach 1764-1795*



1732-1798

W latach 1770-1777 król organizował „obiady czwartkowe”

Na obiady czwartkowe król zapraszał naukowców i literatów.



*Spotkanie rozpoczynało się o godzinie piętnastej.
Jeśli tematy rozmów były interesujące obiad trwał do osiemnastej.*

*Po biesiadnikach Obiadów Czwartkowych Król spodziewał się wiele:
dowcipu, rozumu, intelektualnej stymulacji...*

Gdy poziom spotkania nie dorównywał oczekiwanemu,

Król dawał sygnał do jego zakończenia -

do sali jadalnej wnoszono na porcelanowym talerzyku

trzy śliwki - ulubione owoce królewskie.

Był to znak, że czas się grzecznie pożegnać i opuścić pałac.



Cukrzyca - schorzeniem znanym od czasów starożytnych



Cukrzyca należy do niewielu chorób, których pierwsze opisy objawów podkreślające słodki smak moczu i obecność wielomoczu zachowały się na papirusie napisanym około 1550 r. p.n.e. znalezionym przez Ebersa.

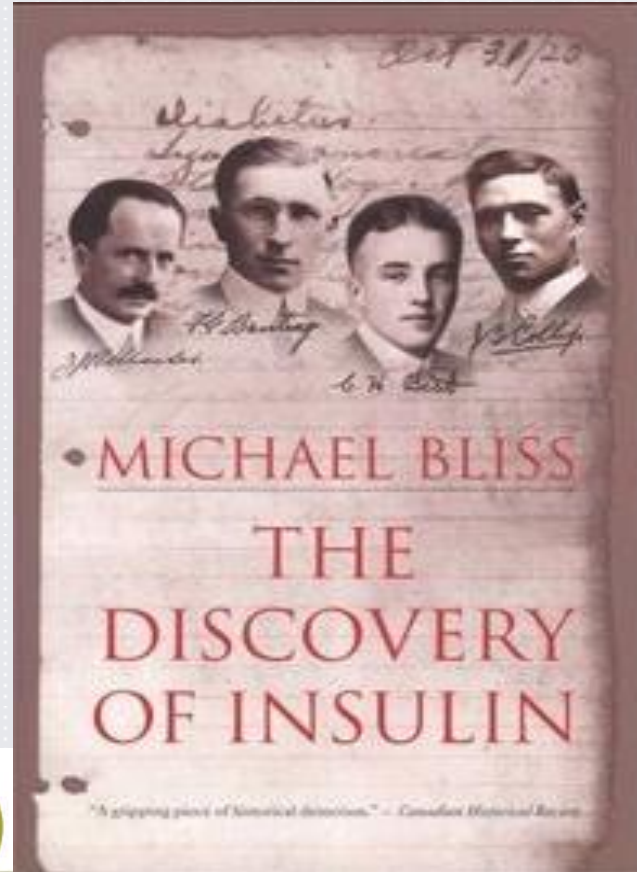
Odkrycie insuliny - olbrzymi krok w kierunku skutecznej terapii insuliną "Chwały wystarczy dla wszystkich..."



Best i Banting (1921-1922)

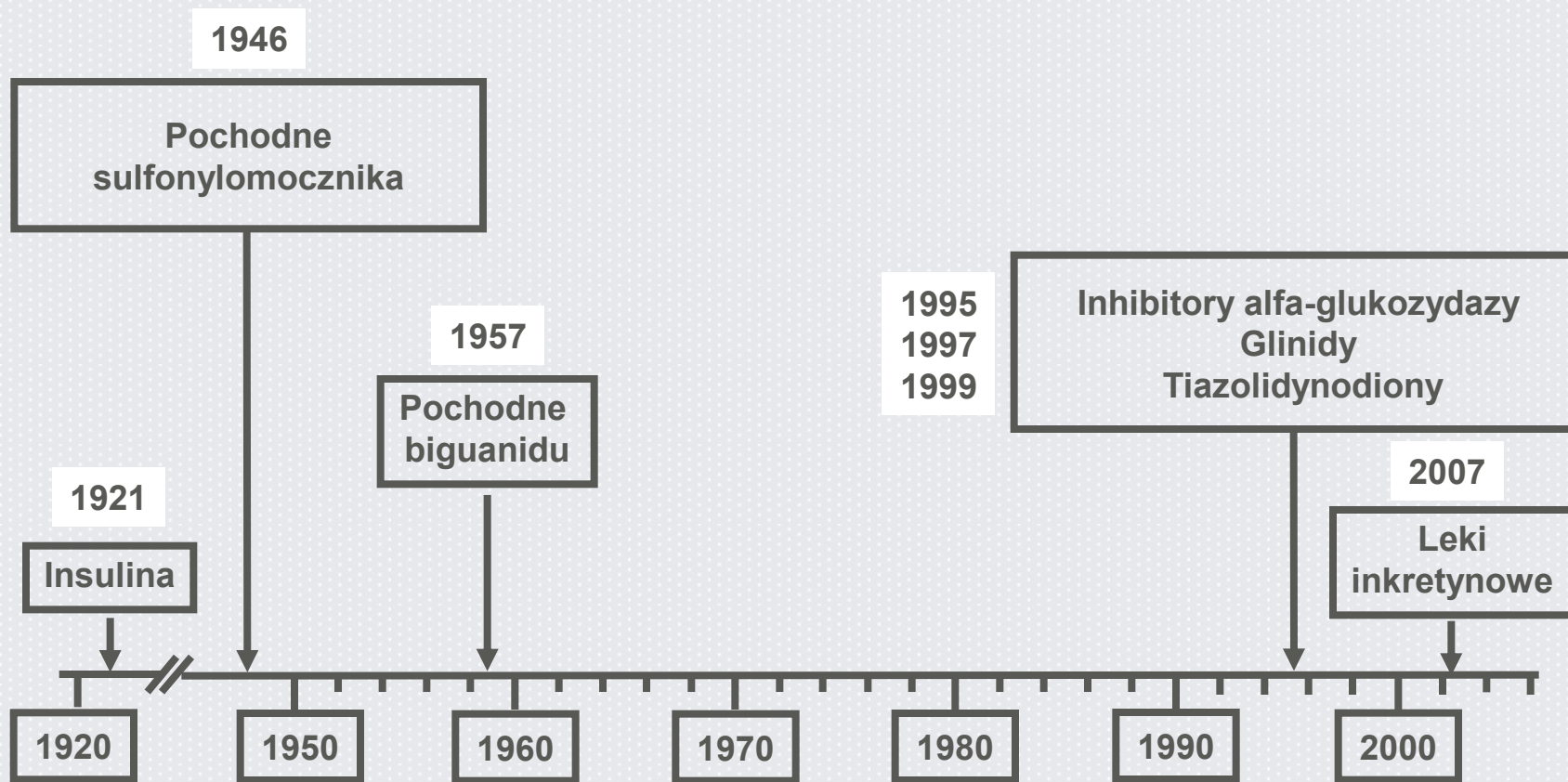


Banting i Macleod
(1923)



Macleod, Banting, Best, Collip
(1923)

Historia wprowadzania insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych i leków inkretynowych



Skala problemu - występowanie cukrzycy w Polsce

Liczba chorych na cukrzycę w Polsce:

> 2.760.000 osób

Chorzy, którzy nie wiedzą że mają cukrzycę:

około 40-60%

Liczba chorych ze stanami przedcukrzycowymi:

> 4.000.000 osób

Epidemiologia zespołu metabolicznego

Występowanie zespołu metabolicznego

Europa: 20%

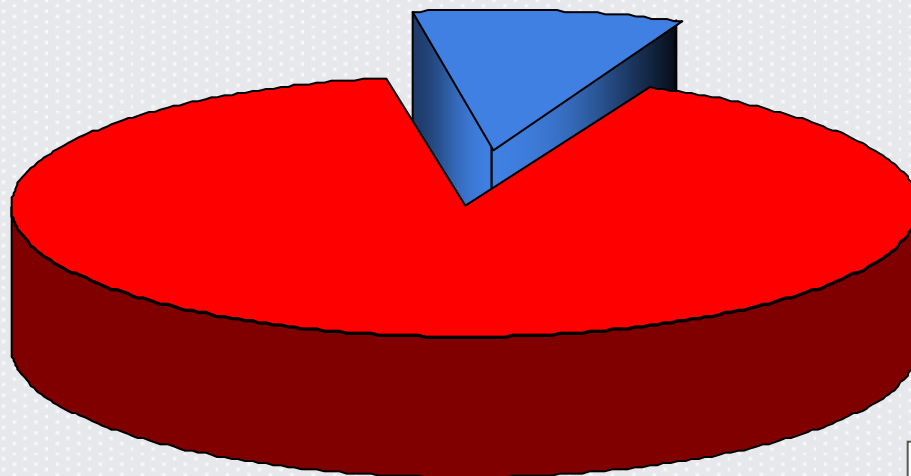
Polska: 20% (5,8 mln)

Warszawa: 30% *

Osoby > 60 r.ż.: 40%



Skala problemu - wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 2 w Polsce

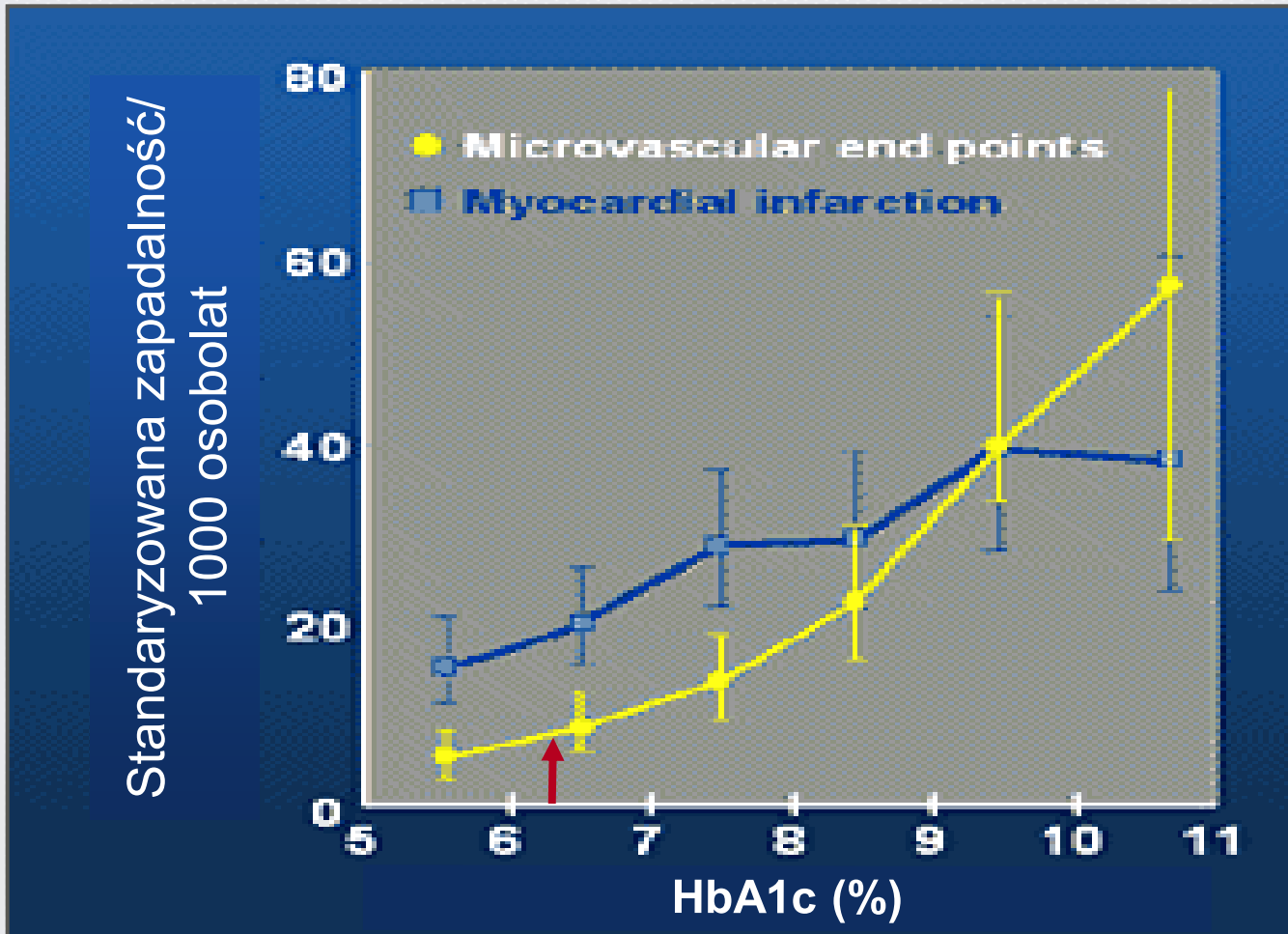


PolDiab

Ponad 8% - średnie wartości HbA1c w cukrzycy typu 2

Poniżej 1/4 chorych na cukrzycę typu 2 osiągnęło wyrównanie HbA1c $\leq 7,0\%$

Lepsza kontrola glikemii ogranicza występowanie mikro- i makroangiopatii cukrzycowej



Główną przyczynę zgonów w cukrzycy typu 2 stanowią powikłania układu sercowo-naczyniowego

Zawał serca



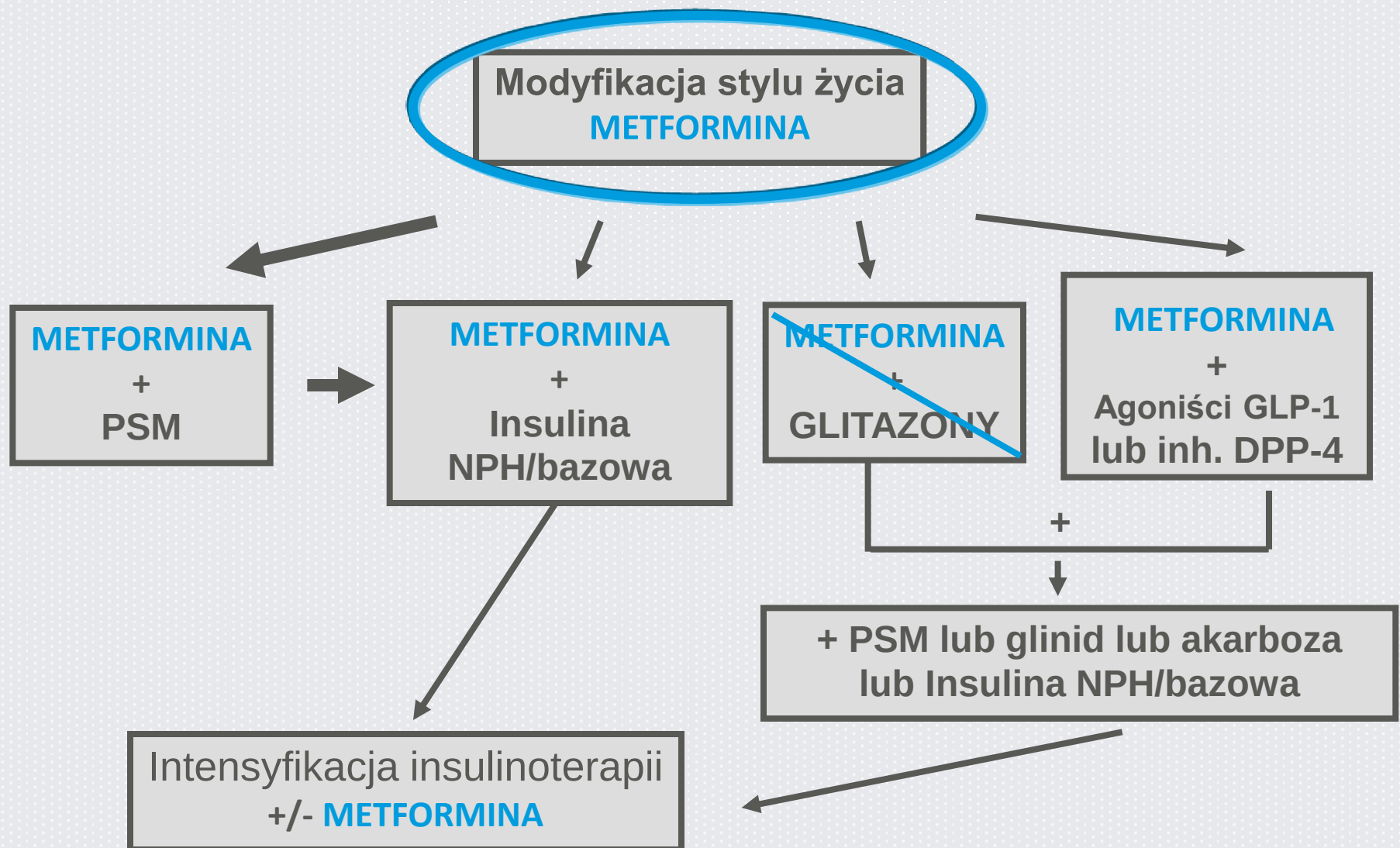
60%

Udar mózgu



20%

Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2





Wybrane aspekty rozwoju cukrzycy typu 2 w przebiegu otyłości

Porównanie typowych porcji pożywienia typu fast-food (USA) w 1977 vs. 1996r:

Słone przekąski: 132 vs 225 kcal.

Frytki: 188 vs 256 kcal.

Hamburgery: 389 vs 486 kcal.

Napoje bezalkoholowe: 144 vs 193 kcal.

Nielsen SJ, Popkin BM. Patterns and trends in food portion sizes, 1977-1998. JAMA 2003;289: 450-3.

Dzieci spożywając posiłek w restauracji (770 kcal) zjadają prawie dwukrotnie więcej kalorii niż w domu (420 kcal).

Zoumas-Morse C, Rock CL, Sobo EJ, Neuhouser ML. Children's patterns of macronutrient intake and associations with restaurant and home eating. J Am Diet Assoc 2001;101:923-5.

Przeciętne dziecko w USA spędza poza szkołą ok. 45 godz. tygodniowo korzystając z mediów (komputer, telewizor). tj. 6¹/₂ godz/dziennie!

Generation M: Media in the Lives of 8-18 Year Olds. Menlo Park, Calif.: Kaiser Family Foundation, 2005.

Prawie 1/4 dzieci i prawie 1/2 dorosłych spędza wolny czas bez jakiegokolwiek aktywności fizycznej.

Physical activity levels among children aged 9-13 years - United States. MMWR 2003; 52(33):785-8. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey, 1999-2001.

Zalecenia żywieniowe

Zalecenia dietetyczne dla chorych na cukrzycę powinny zmierzać do normalizacji masy ciała. Polegają one na eliminacji węglowodanów prostych, stosowaniu pieczywa z dużą zawartością ziaren zbóż, zwiększeniu spożycia warzyw (błonnik), ograniczeniu tłuszczów zwierzęcych, spożywaniu ryb, zwłaszcza morskich zawierających znaczne ilości kwasów tłuszczowych wielonienasyconych omega-3. Należy ograniczyć spożycie sodu w diecie. Zaleca się dzielenie
dobowej racji pokarmowej na kilka posiłków dostosowanych do trybu życia pacjenta.
Podstawowe zapotrzebowanie kaloryczne chorych na cukrzycę wynosi 20-25 kcal/kg należnej
masy ciała. Zapotrzebowanie kaloryczne zwiększa się dodatkowo o około 30% u osób z
siedzącym trybem życia i o około 50-100% u osób wykonujących umiarkowany bądź bardzo
aktywny wysiłek fizyczny. Przyrost masy ciała około 2 kg/miesiąc występuje w przypadku
zwiększenia podaży o 500 kcal /dzień i analogicznie ubytek masy ciała 2kg/miesiąc podczas
redukcji spożywanych posiłków o 500 kcal/dzień.

Spożywanie alkoholu, palenie tytoniu

Spożywanie alkoholu przez chorych na cukrzycę nie jest zalecane. Kobiety chore na cukrzycę nie powinny spożywać więcej niż 20 g alkoholu na dobę a mężczyźni do 30 g na dobę (10 g czystego alkoholu = 250 ml piwa o mocy 5%, 100 ml wina o mocy 12%, lub 30 ml wódki o mocy 40%). Spożycie alkoholu należy traktować jako część dziennej podaży kalorii a w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii zawsze spożywać łącznie z posiłkami. Alkohol może nie tylko nasilać działanie leków, ale zwiększać także prawdopodobieństwo wystąpienia ich działań niepożądanych. Palenie tytoniu jest szczególnie szkodliwe ponieważ powoduje przyspieszenie rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, w szczególności sercowo-naczyniowych. Ponadto zwiększać może ryzyko rozwoju procesów nowotworowych.

Wysiłek fizyczny

Zalecany jest codzienny, umiarkowany wysiłek fizyczny, uwzględniający możliwości i współistniejące schorzenia. Powinien on być wykonywany regularnie, co najmniej co 2-3 dni. Zaleca się wykonywać 5-10 minutowe ćwiczenia wstępne a na zakończenie ćwiczenia uspokajające. Wysiłek fizyczny potęguje ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Podczas wysiłku wzrasta ryzyko uszkodzenia stóp, zwłaszcza u osób z neuropatią obwodową.

Samokontrola

Chory na cukrzycę powinien prowadzić systematyczną samokontrolę, przede wszystkim okresowo oznaczać glikemię na czczo, przed głównymi posiłkami, 2 godziny po głównych posiłkach, czasami również o godzinie 24.00 i 3.30. Pacjent powinien umieć zinterpretować wyniki pomiarów cukru we krwi i potrafić zastosować właściwą dietę. Wskazane jest aby pacjent potrafił ustalić należną dawkę insuliny, która zależy między innymi od zawartości węglowodanów w spożywanym posiłku, wartości glikemii przed posiłkiem, pory dnia, planowanego wysiłku. Samokontrola pozwala na uzyskanie optymalnych wskaźników skuteczności leczenia cukrzycy. Stanowi również cenną pomoc dla lekarza w podejmowaniu decyzji dotyczących dalszej insulinoterapii.

Postępowanie psychologiczne w cukrzycy

Michał Jeliński (ur. 1980) - wioślarz (czwórka podwójna), czterokrotny mistrz świata (2005, 2006, 2007, 2009), mistrz olimpijski (Pekin 2008), mistrz Europy (2010)

Podwójna walka o medal Michała Jeleńskiego -

"Kiedy dowiedziałem się o diagnozie, nie wiedziałem, co ze mną będzie. Byłem oszołomiony, załamany - wspomina Michał Jeliński o swoim pierwszym dniu z cukrzycą".

Interwencje psychologiczne u chorego na cukrzycę obejmują:

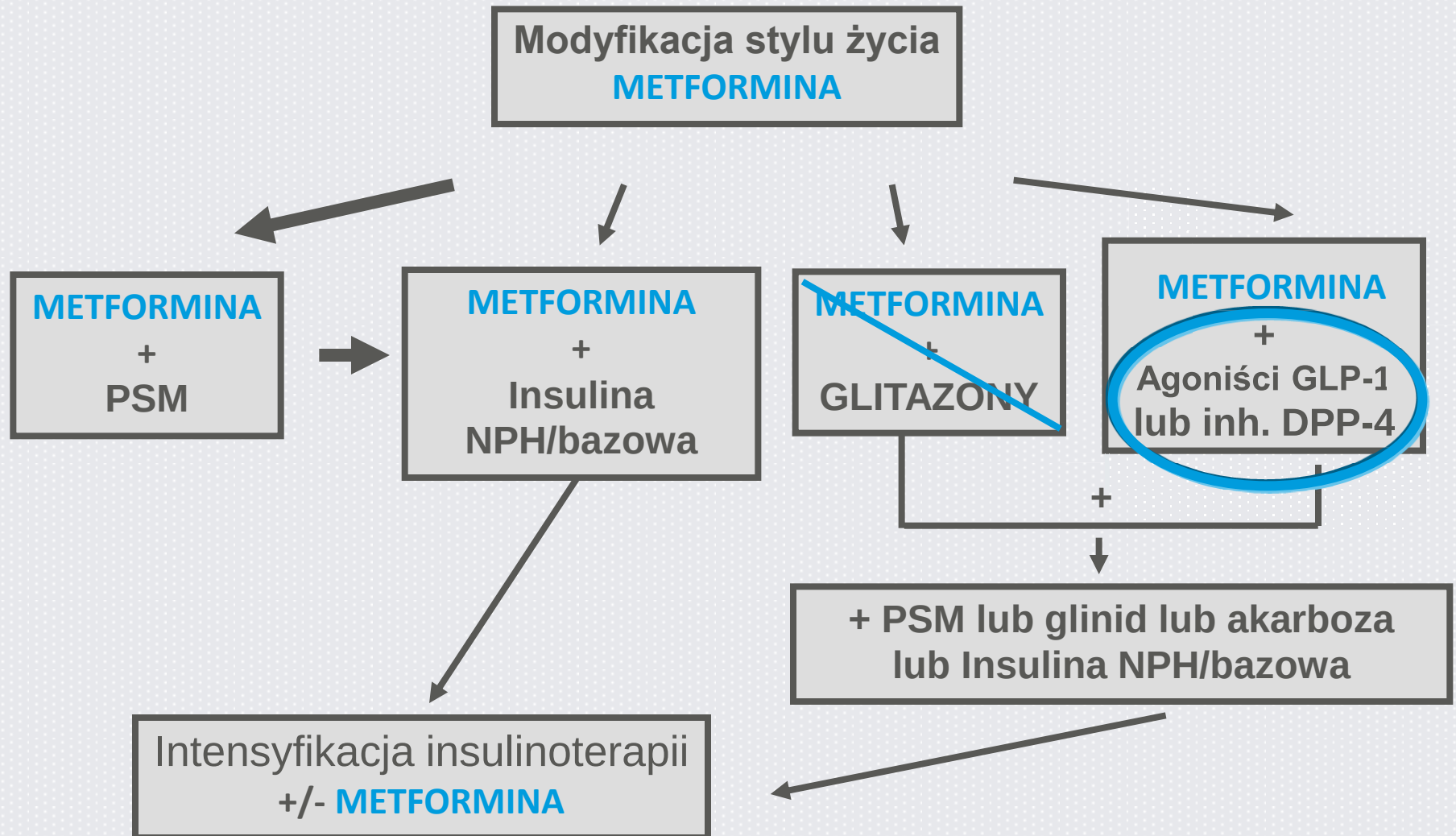
- rozwijanie poczucia wpływu na przebieg choroby;
- kształtowanie stylu radzenia sobie z cukrzycą zorientowanego na rozwiązywanie problemów związanych z chorobą.



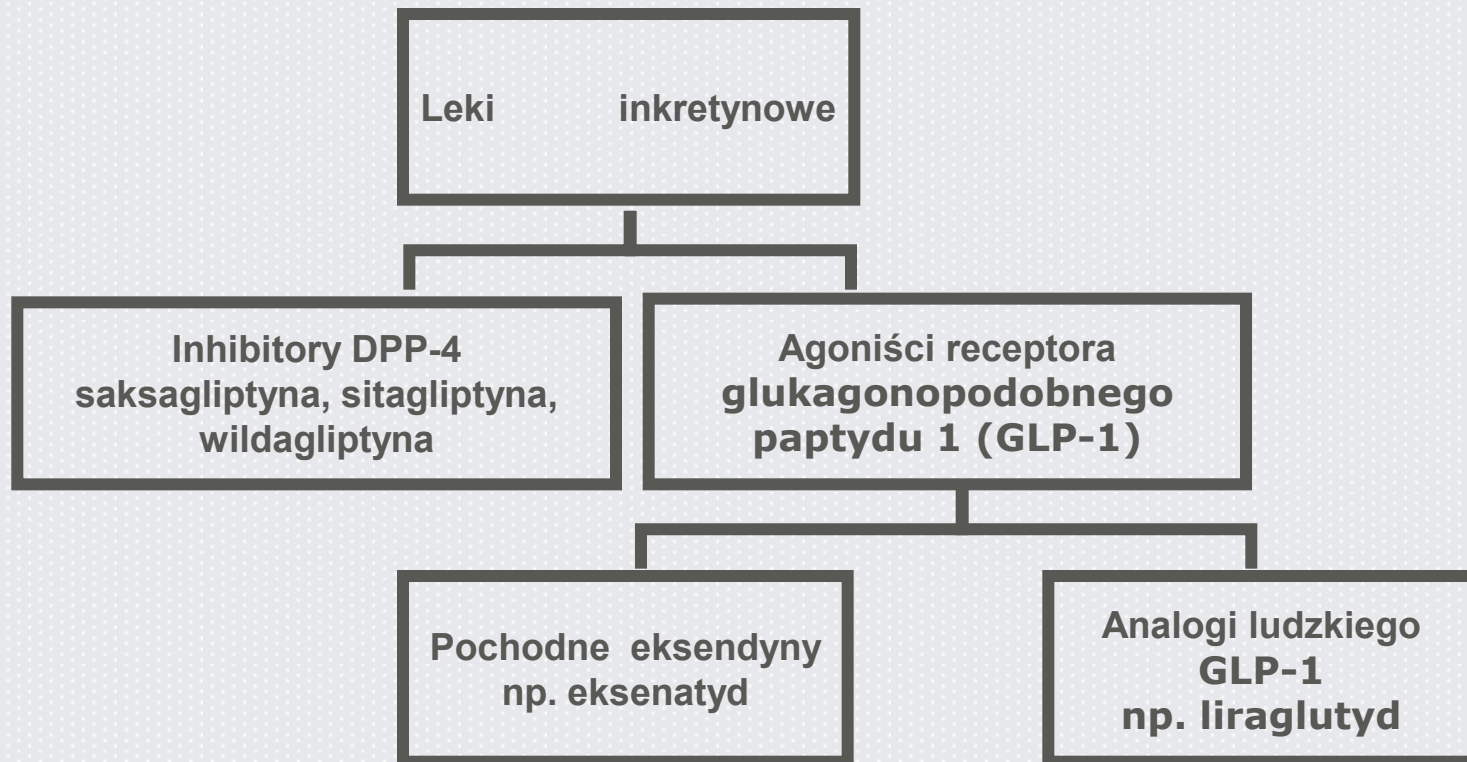
Cele leczenia cukrzycy

Parametr	Cukrzyca w starszym wieku, choroby współistniejące	Cukrzyca typu 1; Cukrzyca typu 2 krótkotrwała
Glikemia na czczo i przed posiłkami w osoczu żylnym (w tym również w samokontroli) (mg/dl)	70- 110	70- 110
Glikemia 2 godziny po posiłku - podczas samokontroli (mg/dl)	<160	<140
HbA1c (%)	≤ 7	≤ 6,5

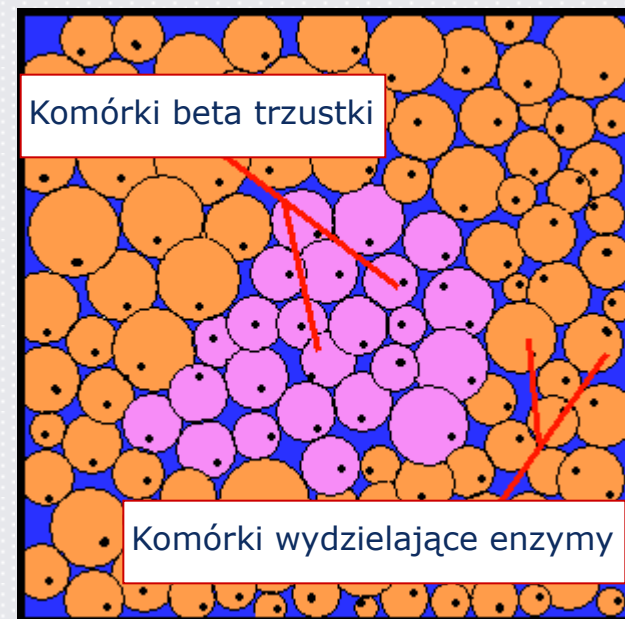
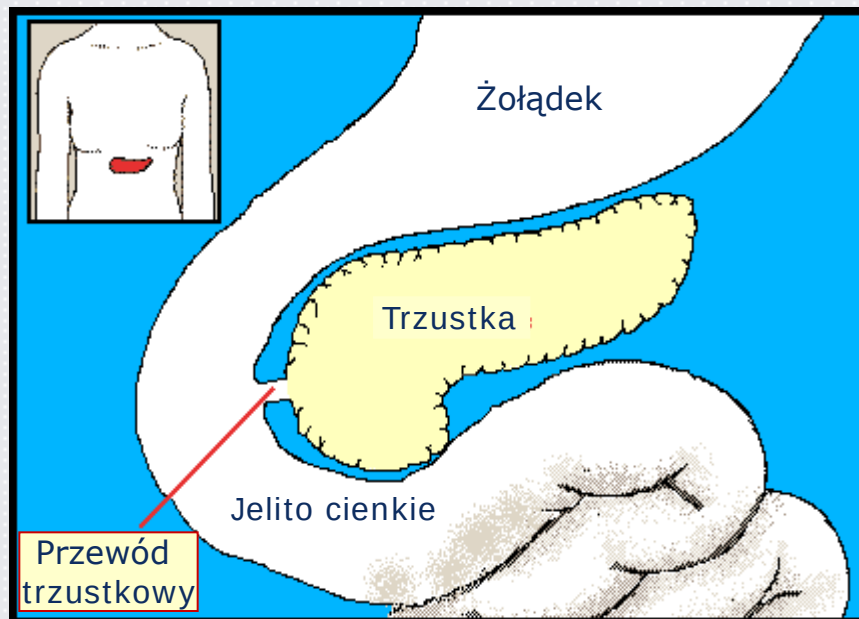
Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2



Rodzina leków inkretynowych

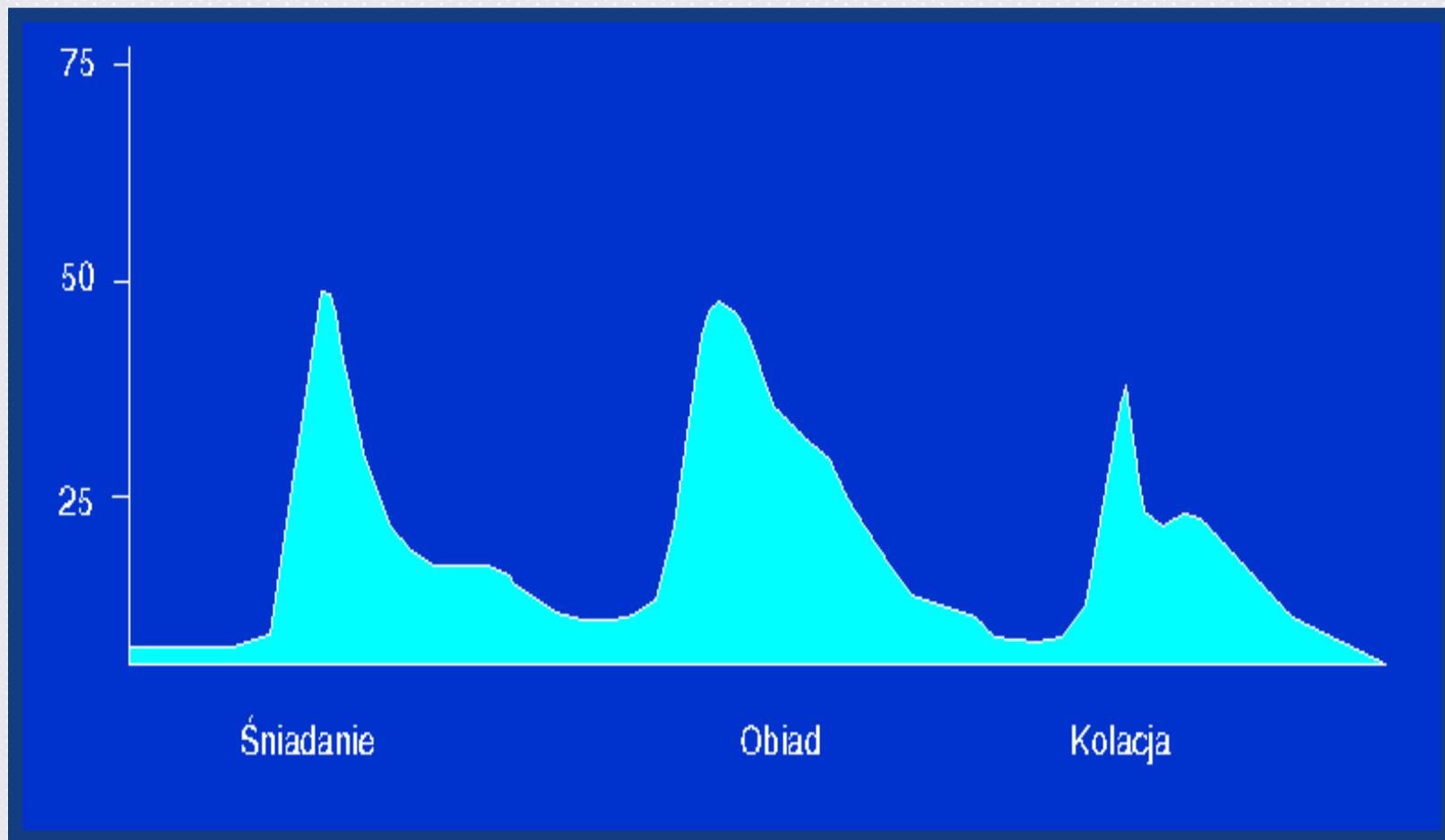


Znaczenie trzustki - wydzielanie insuliny i enzymów trzustkowych



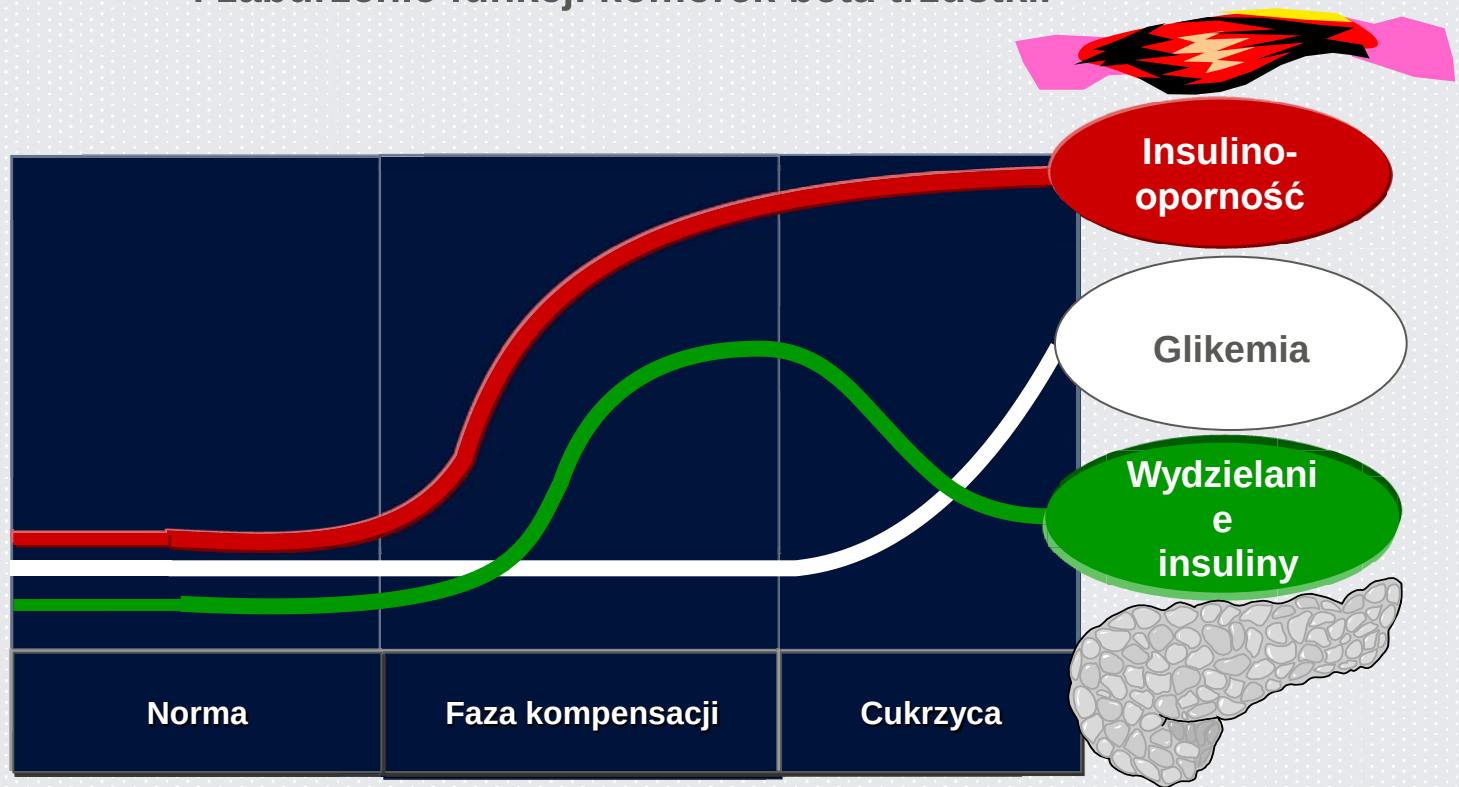
Dobowe zmiany stężenia insuliny u osoby zdrowej

Stężenie insuliny we krwi (uU/ml)



Rozwój cukrzycy typu 2 w przebiegu otyłości

Do powstania cukrzycy typu 2 prowadzi -
oporność tkanek obwodowych na insulinę (mięśnie, tkanka tłuszczowa)
i zaburzenie funkcji komórek beta trzustki.



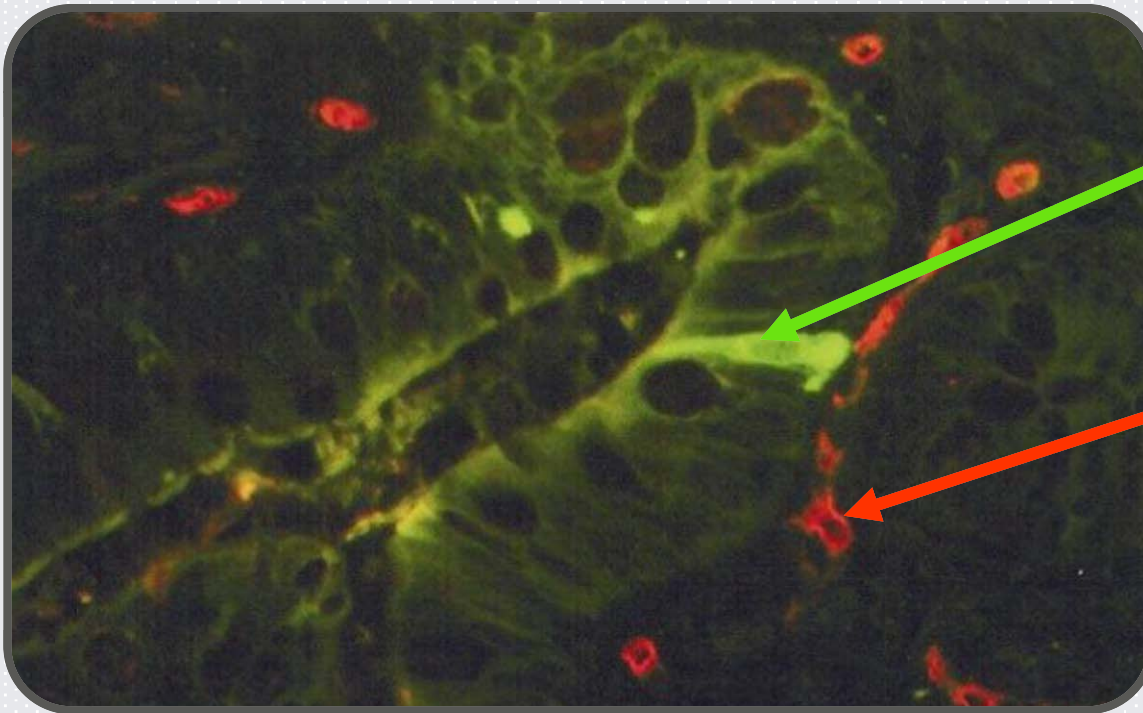
Następstwa cukrzycy typu 2 u osób z nadwagą lub otyłością:

- **postępujące ograniczanie wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki**
- **narastająca insulinooporność.**

Szczegółowe poznanie przyczyn rozwoju cukrzycy typu 2 umożliwiło ustalenie, że istotne znaczenie w przebiegu tego schorzenia mają również **zaburzenia wytwarzania inkretyn**, co pozwoliło na zastosowanie w terapii **leków inkretynowych**.

Najważniejszym hormonem (inkretyną) produkowanym przez jelito jest GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1)

U osób zdrowych GLP-1 odpowiada za 70% wydzielania insuliny podczas posiłku.



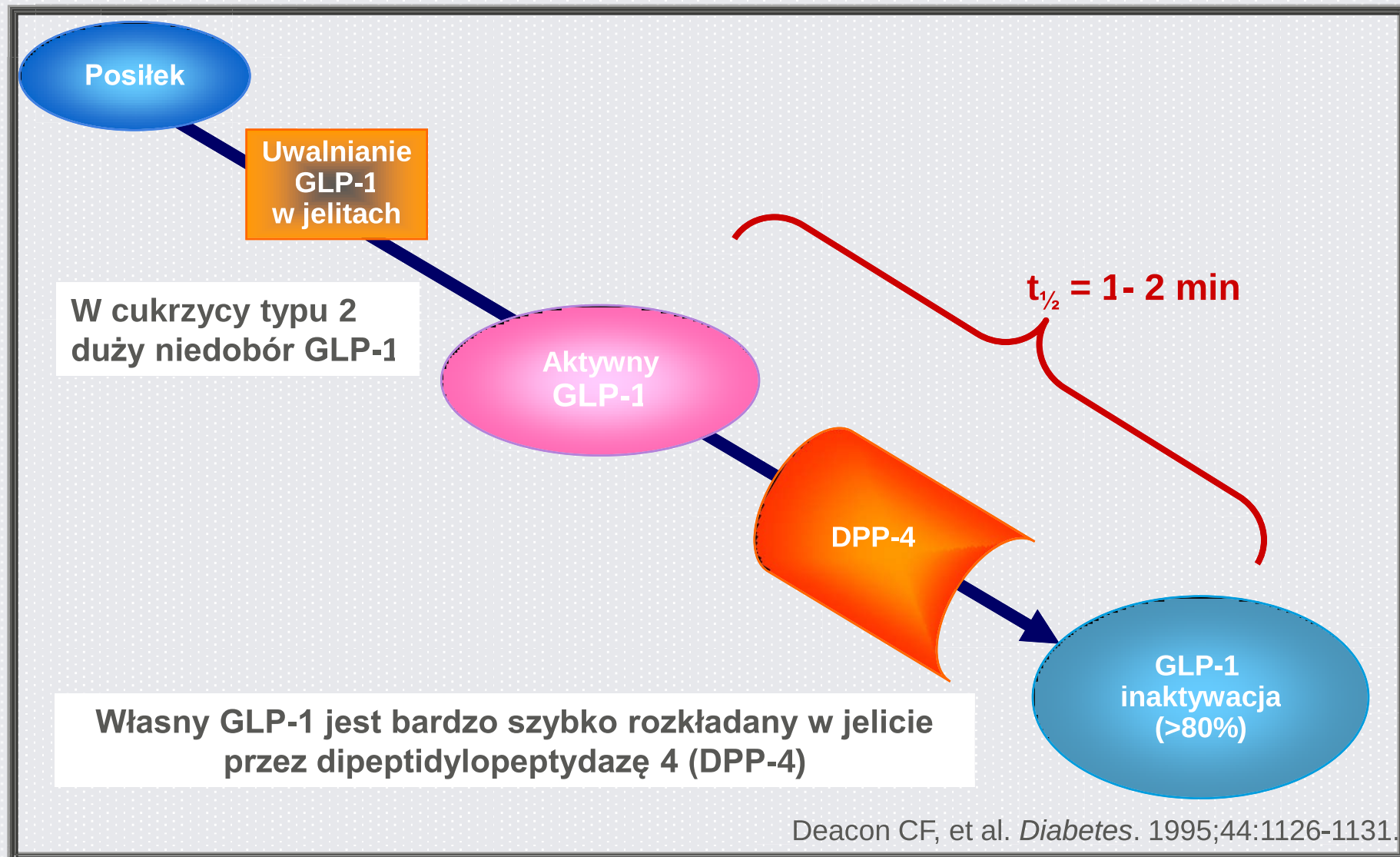
GLP-1 produkowany przez komórki L jelita cienkiego

Naczynia włosowate -
dipeptydylopeptydaza-4
(DPP-4)

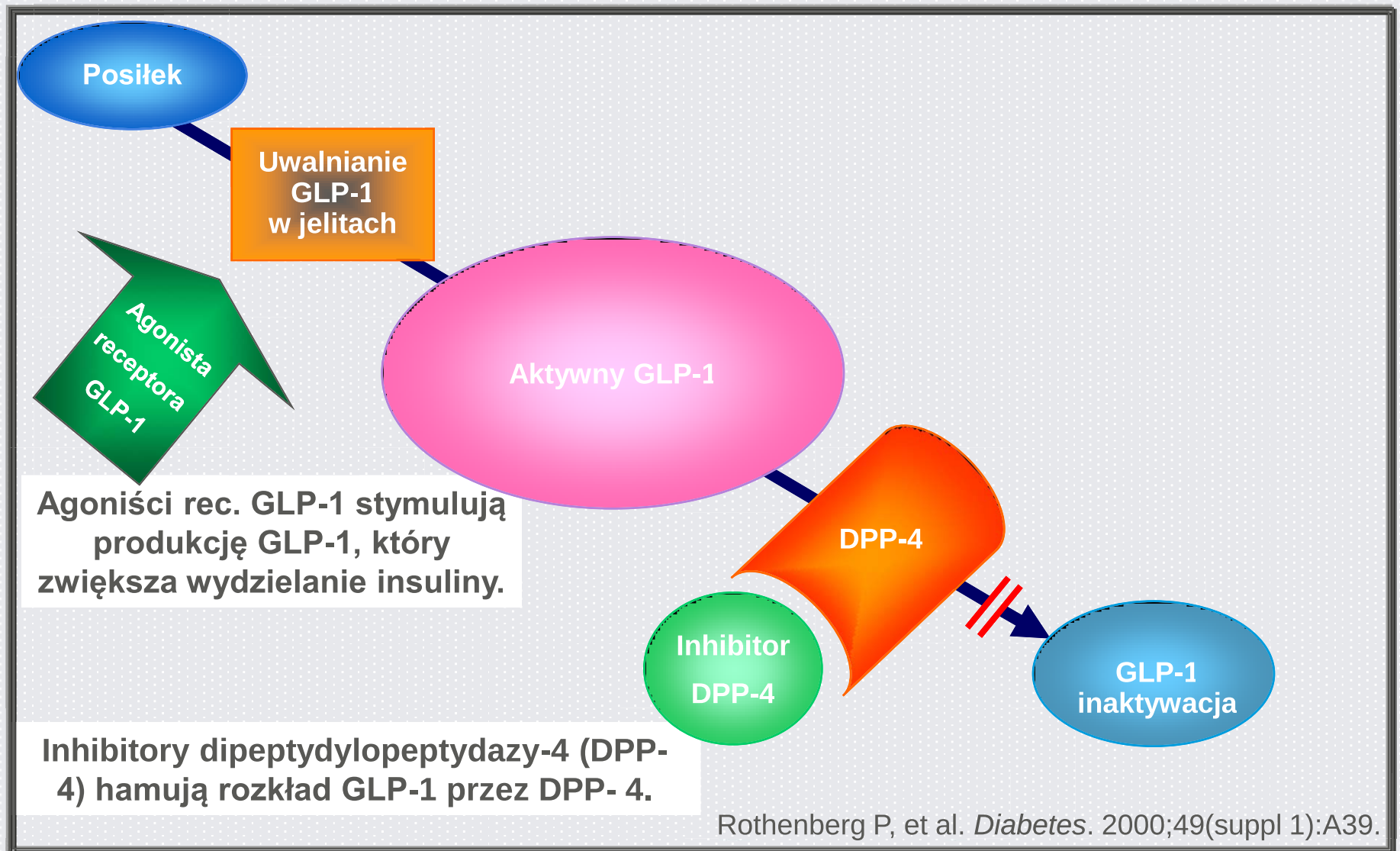
Podwójne barwienie metodą immunohistochemiczną

Hansen et al. Endocrinology 1999;140:5356–5363.

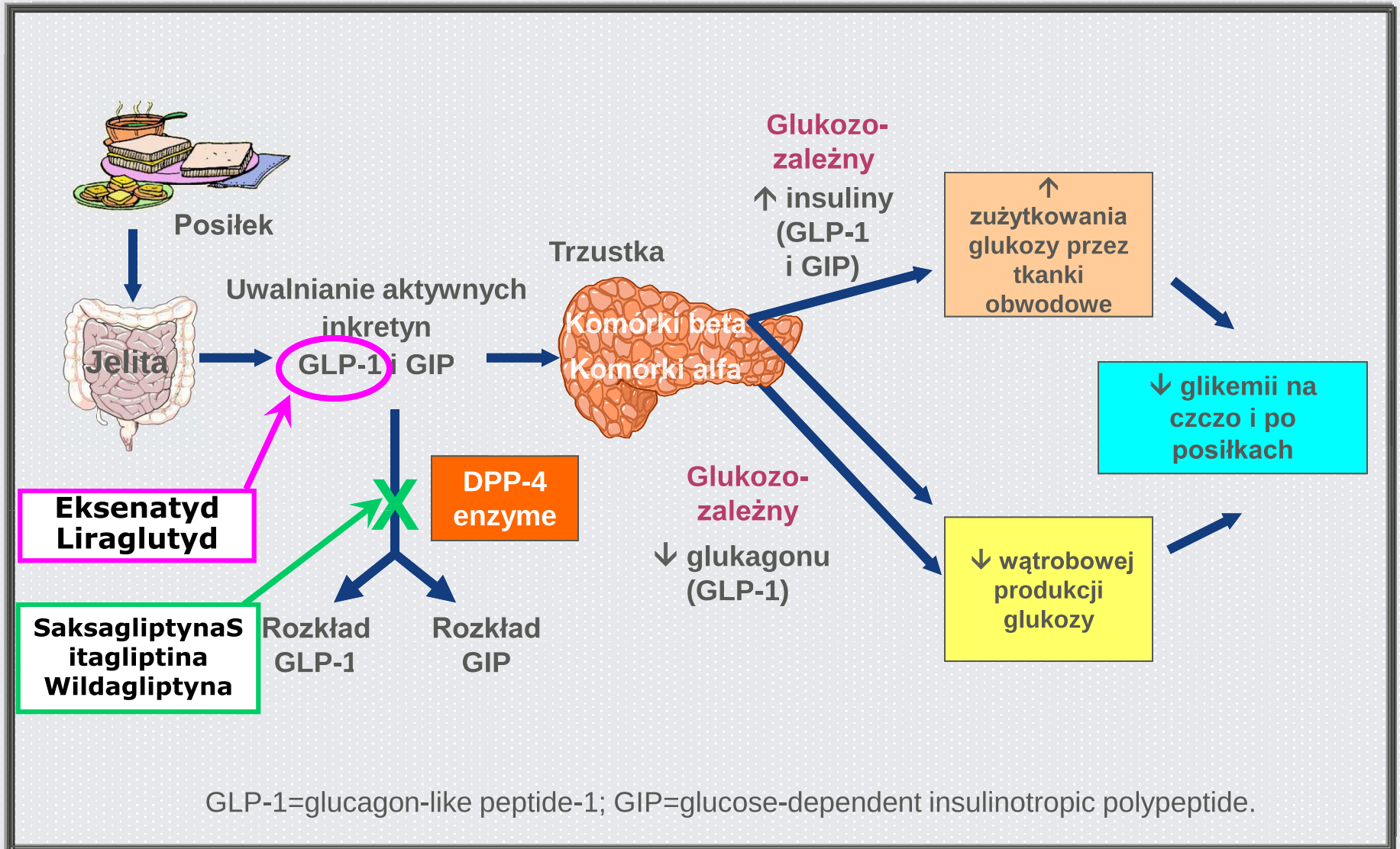
W cukrzycy typu 2 występują zaburzenia wytwarzania inkretyn



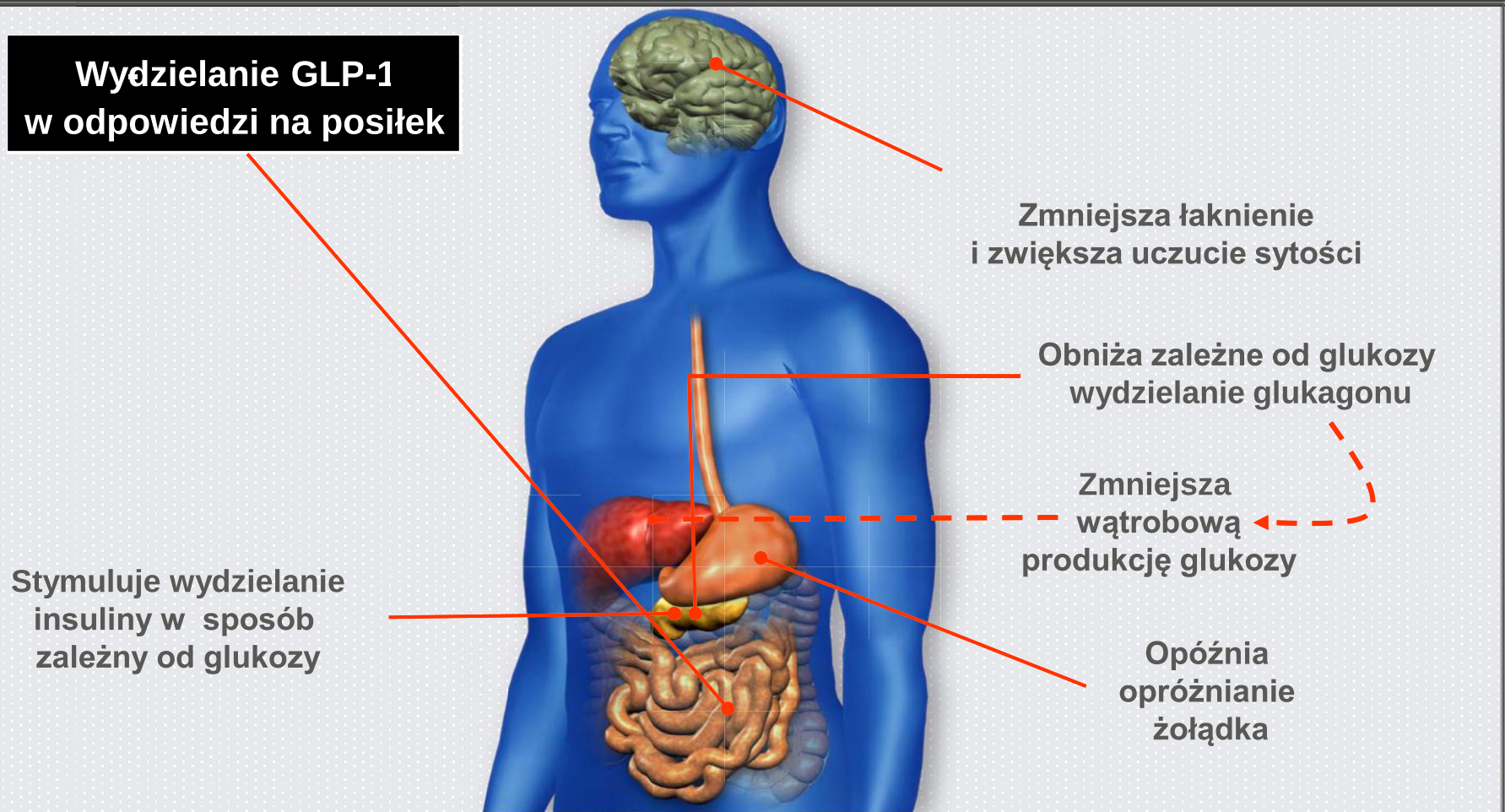
Leki inkretynowe znalazły zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2



Leki inkretynowe w terapii cukrzycy typu 2



Leki inkretynowe - wielokierunkowy wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 2



Flint et Al. *J Clin Invest.* 1998;101:515-520.; Larsson et Al. *Acta Physiol Scand.* 1997;160:413-422.; Nauck MA et Al. *Diabetologia.* 1996;39:1546-1553.; Drucker DJ *Diabetes.* 1998;47:159-169.

Porównanie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4

Parametr	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4
Leki zarejestrowane w Polsce	eksenatyd, liraglutyd	sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna
Droga podania	podskórnie	doustnie
Obniżenie hemoglobiny glikowanej	1,0-1,5%	0,5-1,0%
Funkcja komórek beta trzustki	prawdopodobnie poprawa	prawdopodobnie poprawa
Korzyści niezwiązane z obniżeniem glikemii	obniżenie ciśnienia tętniczego poprawa parametrów gospodarki lipidowej poprawa czynności lewej komory serca	poprawa parametrów gospodarki lipidowej
Ryzyko hipoglikemii	bardzo niewielkie	bardzo niewielkie
Wpływ na masę ciała	obniżenie	brak wpływu
Opróżnianie żołądka	spowolnione	brak wpływu
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	częste, zależne od dawki, zmniejszające się z czasem	rzadko

Podsumowanie

Farmakoterapia cukrzycy typu 2 powinna:

- uwzględniać zaburzenia wydzielania insuliny,
- występującą insulinooporność,
- wywierać wpływ na poprawę efektu inkretynowego,
- wykazywać dobrą skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję,
- uwzględniać koszty leczenia.