

# Intensywna insulinoterapia jako leczenie pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2

Lubaina S. Presswala, BS, Jay H. Shubrook, DO, FACOFP

## Przypadek kliniczny

Czterdziestosiedmioletni otyły biały mężczyzna ze stanem przedcukrzycowym i zaburzeniami lipidowymi w wywiadzie zgłosił się do swojego lekarza pierwszego kontaktu na rutynową kontrolę. Jego masa ciała wynosi 142 kg, a BMI 39,8 kg/m<sup>2</sup>. Palił tytoń, w wywiadzie 30 paczolat, i pił słodkie napoje Mountain Dew całymi dniami. Okazjonalnie spożywał alkohol, bardzo rzadko uprawiał aktywność fizyczną i niegował używanie nielegalnych substancji.

Chory przyjmował w razie potrzeby naproksen 500 mg i cyklobenzaprynę 10 mg. W wywiadzie rodzinnym było wiele przypadków cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. W badaniu przedmiotowym, oprócz otyłości trzewnej, nie stwierdzono innych odchyłeń. W wynikach najnowszych badań laboratoryjnych z odchyłeń od normy stwierdzono glikemię przygodną 264 mg/dl, cholesterol całkowity 225 mg/dl, triglicerydy 459 mg/dl, HDL 27 mg/dl, LDL 144 mg/dl. Wartość hemoglobiny glikowanej była tak duża, że nie mogła być oznaczona, a stężenie peptydu C wynosiło 2,6 ng/ml.

Poinformowaliśmy chorego o nowym rozpoznaniu i zaprezentowaliśmy kilka opcji terapeutycznych. Chory zgodził się wdrożyć dietę i modyfikacje stylu życia, jednak nie wyrażał chęci przyjmowania dwóch lub trzech leków doustnych. Opowiedział się jednak za wdrożeniem intensywnej insulinoterapii w celu uzyskania optymalnej kontroli. Chory przeszedł edukację diabetologiczną, został poinstruowany w zakresie prowadzenia samokontroli, używania pena insulinowego oraz rozpoznawania objawów hiper- i hipoglikemii.

Rozpoczęto terapię analogami insulin w algorytmie: insulina podstawowa plus bolusy przedposiłkowe z użyciem 16 jednostek glarginy w ciągu doby i stałej dawki insuliny aspart, 6 jednostek przed każdym posiłkiem. Zalecono także zaprzestanie spożywania napoju Mountain Dew. Wyjściowe stężenia glukozy chorego przedstawiono w tabeli 1. Zalecane docelowe wartości glikemii na czczo wynosiły

80-150 mg/dl, a przygodnej 80-20 mg/dl. Każde stężenie glukozy <70 mg/dl było uznawane za łagodny epizod hipoglikemii, a <60 mg/dl za ciężki.

Przez pierwsze 12 dni wartości glikemii u chorego pozostawały w zakresie hiperglikemii z największymi wartościami glikemii przed snem. Zwiększono dawkę glarginy do 20 jednostek na dobę, natomiast dawki przedposiłkowe pozostawiono na poziomie 6 jednostek przed posiłkiem. Stężenia glukozy u chorego w ciągu następnych 2 tygodni przedstawiono w tabeli 2.

Glikemie przed snem znacznie się poprawiły, a pomiary na czczo i przygodne mieściły się w granicach wartości docelowych. Chory przestał pić Mountain Dew. Przez kolejne dwa tygodnie nie zmieniano dawek insuliny. Wyniki pomiarów glikemii z 4 i 5 tygodnia przedstawiono w tabeli 3.

Pod koniec 5 tygodnia zwiększono dawki insuliny do 22 jednostek glarginy i 8 jednostek insuliny aspart przed kolacją. Przed śniadaniem i obiadem pozostawiono dawkę 6 jednostek. Glikemie osiągnęte przy tym reżimie przedstawiono w tabeli 4.

Jak wynika z pomiarów glikemii, od momentu wprowadzenia intensywnej insulinoterapii żadna z wartości glikemii na czczo nie przekroczyła 150 mg/dl, większość pomiarów w ciągu dnia mieściło się w granicach 80-120 mg/dl, a wartości glikemii przed snem znacznie się poprawiły w porównaniu do wyjściowych mieszczących się w granicach 250-350 mg/dl.

Pod koniec 7 tygodnia zalecono choremu odstawienie insuliny krótkodziałającej aspart i stopniowe zmniejszanie dawki glarginy o 4 jednostki co tydzień przez 5 tygodni. Całkowity czas insulinoterapii u tego chorego wynosił 12 tygodni. W trakcie leczenia nigdy nie wystąpiła hipoglikemia.

Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) po 15 tygodniach intensywnej insulinoterapii wynosiła 6,4%. Kontrola po roku wykazała HbA<sub>1c</sub> 6,0% oraz wzrost stężenia peptydu C do 3,4 ng/ml. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych wynosiły: stężenie cholesterolu całkowitego 186 mg/dl, triglicerydów 197 mg/dl, HDL 30 mg/dl i LDL 116 mg/dl, bez zastosowania jakiegokolwiek leku hipolipemizującego.

Podczas ostatniej wizyty, 27 tygodni od zakończenia intensywnej insulinoterapii, wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 6,7% bez stosowania dodatkowej insuliny egzogennej lub jakichkolwiek doustnych leków hipoglikemizujących. Pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości, z wyjątkiem zwiększenia masy ciała w ostatnim czasie, co wiąże ze stresem związanym ze zwolnieniem z pracy.

*Lubaina S. Presswala, BS, jest studentką trzeciego roku medycyny na Ohio University Heritage College of Osteopathic Medicine, Athens, Ohio. Jay H. Shubrook, DO, FACOFP, jest adiunktem medycyny rodzinnej i kierownikiem programu stypendialnego w dziedzinie diabetologii w tej samej instytucji.*

*Dr Shubrook pracował w Komitecie Doradczym firmy Sanofi-Aventis i otrzymywał wsparcie finansowe na badania od firm Sanofi-Aventis i Eli Lilly. Obie firmy farmaceutyczne produkują preparaty insuliny wykorzystywane w leczeniu cukrzycy.*

**TABELA 1. Wstępne wyniki pomiarów samokontroli glikemii (mg/dl) z zastosowaniem insulinoterapii**

	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5	Dzień 6	Dzień 7	Dzień 8	Dzień 9	Dzień 10	Dzień 11	Dzień 12
Na czczo	–	–	203	–	196	215	227	222	184	213	–	–
Przed obiadem	–	204	–	182	–	–	–	211	–	190	–	–
Przed kolacją	225	233	322	256	174	149	301	248	–	169	–	264
Przed snem	293	285	296	306	341	303	260	311	226	260	–	168

**TABELA 2. Wyniki pomiarów samokontroli glikemii (mg/dl) w 2 i 3 tygodniu**

	Dzień 13	Dzień 14	Dzień 15	Dzień 16	Dzień 17	Dzień 18	Dzień 19	Dzień 20	Dzień 21	Dzień 22	Dzień 23	Dzień 24	Dzień 25	Dzień 26
Na czczo	162	163	165	193	159	132	168	141	155	118	141	134	160	173
Przed obiadem	–	136	–	–	140	131	115	104	174	–	138	–	166	112
Przed kolacją	130	279	123	127	172	142	121	114	260	95	–	114	89	111
Przed snem	294	293	280	158	–	270	223	152	192	216	150	199	267	260

## Pytania

1. Jaka jest korzyść z zalecania intensywnej insulinoterapii jako wstępnego leczenia rozpoczynającego terapię cukrzycy typu 2?
2. Czy istnieją dowody uzasadniające stosowanie insuliny jako leczenia inicjującego terapię cukrzycy typu 2?
3. Co decyduje o dawkowaniu insuliny i jaki ma ono wpływ na wartość hemoglobiny glikowanej?
4. Jakie są potencjalne krótko- i długoterminowe korzyści płynące z wczesnej insulinoterapii podczas progresji choroby?

## Komentarz

W naturalnym przebiegu cukrzycy typu 2 następuje nieustający z upływem czasu spadek czynności komórek  $\beta$ .<sup>1</sup> Postępujące zaburzenie wydzielania i działania insuliny prowadzi do niekontrolowanej hiperglikemii, nasilającej się insulinooporności i upośledzenia czynności komórek  $\beta$ .<sup>1</sup>

American Diabetes Association dawniej rekomendowało w cukrzycy typu 2 wprowadzenie modyfikacji stylu życia, a następnie doustnych leków hipoglikemizujących, a suplementację insuliny dla tych, którzy nie odpowiadali w wystarczającym stopniu na to leczenie.<sup>2</sup> Do momentu rozpoznania cukrzycy czynność komórek  $\beta$  maleje już o 50%.<sup>3</sup> Wraz z postępowaniem choroby obserwuje się stałe zmniejszenie masy komórek  $\beta$ , ze względu na zwiększoną apoptozę, która prowadzi do bezwzględnie niedoboru in-

suliny.<sup>3</sup> Kiedy insulina staje się niezbędna, czynnych pozostaje <10% komórek  $\beta$ .

Przesłanką do wczesnego wprowadzania insulinoterapii na wczesnych etapach choroby jest możliwość zachowania i opóźnienia wyczerpania zdolności wydzielniczych komórek  $\beta$ . U chorych na cukrzycę może to potencjalnie pomóc w zachowaniu endogennej wytwarzania insuliny i wywołać remisję (utrzymanie normoglikemii bez stosowania leków). Konkretny wpływ stosowania insuliny na czynność komórek  $\beta$  nie jest w pełni zrozumiały.<sup>4</sup> Uważa się, że insulina zmniejsza glukotoksyczność i zapobiega nadmiernej stymulacji wydzielania insuliny z trzustki, a dzięki temu daje podstawy do poprawy czynności komórek  $\beta$ .<sup>3</sup>

W badaniu Ryana i wsp.<sup>1</sup> 16 chorych ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 stosowało przez 2-3 tygodnie intensywną insulinoterapię i pozostawało pod kontrolą przez rok. Stężenie glukozy na czczo u wszystkich 16 chorych wynosiło >200 mg/dl w momencie ustalenia rozpoznania. Insulinoterapię rozpoczęto od stosowania insuliny krótkodziałającej w dawkach 5 jednostek przed posiłkami i insuliny NPH w dawce 10-15 jednostek przed snem.

Stężenia glukozy na czczo po włączeniu insulinoterapii zmniejszyły się do  $125 \pm 8$  mg/dl ( $p < 0,01$ ), a uzyskaną poprawę obserwowano przez rok. Po roku wszystkich badanych charakteryzowała zadowolająca kontrola glikemii ze średnią wartością  $HbA_{1c}$  na poziomie  $6,6 \pm 0,3\%$ . Siedmiu chorych pozostało bez leczenia, sześciu przepisano glibenklamid, dwóch poddano terapii skojarzonej gliben-

**TABELA 3. Wyniki pomiarów samokontroli glikemii (mg/dl) w 4 i 5 tygodniu**

	Dzień 27	Dzień 28	Dzień 29	Dzień 30	Dzień 31	Dzień 32	Dzień 33	Dzień 34	Dzień 35	Dzień 36	Dzień 37	Dzień 38	Dzień 39	Dzień 40
Na czczo	145	124	149	–	148	–	174	147	141	142	–	146	135	103
Przed obiadem	106	–	200	162	–	–	131	122	–	–	–	–	119	117
Przed kolacją	94	108	110	110	–	131	105	–	113	–	–	126	110	98
Przed snem	250	182	–	–	–	240	250	249	119	–	–	183	254	–

**TABELA 4. Wyniki pomiarów samokontroli glikemii (mg/dl) w 6 i 7 tygodniu**

	Dzień 41	Dzień 42	Dzień 43	Dzień 44	Dzień 45	Dzień 46	Dzień 47	Dzień 48	Dzień 49	Dzień 50	Dzień 51	Dzień 52	Dzień 53	Dzień 54
Na czczo	134	123	119	134	95	130	111	113	120	107	109	109	112	117
Przed obiadem	131	–	126	–	–	110	76	95	86	83	82	89	90	–
Przed kolacją	83	107	125	86	88	116	116	108	105	85	82	85	113	85
Przed snem	96	137	105	89	–	151	179	128	128	88	113	79	108	–

klamidem i metforminą, a u każdego stosowano terapię insuliną po zakończeniu wstępnej 3-tygodniowej terapii. Wyniki te pokazują sukces w postaci szybkiej korekty stężenia glukozy u większości chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą.

W omawianym powyżej opisie przypadku do wstępnego leczenia cukrzycy typu 2 wykorzystano insulinoterapię z zastosowaniem analogów insuliny w algorytmie bazal-bolus. Dawki insuliny do osiągnięcia jak najściślejszej kontroli glikemii były ustalane na podstawie samodzielnych pomiarów. U chorego wykazano przedłużoną poprawę w zakresie utrzymania zredukowanej wartości HbA<sub>1c</sub> przez 27 tygodni od włączenia insulinoterapii bez stosowania dodatkowych doustnych leków hipoglikemizujących czy podawania insuliny.

Przedstawiona analiza przypadku popiera zastosowanie intensywnej insulinoterapii we wczesnych stadiach choroby w celu osiągnięcia lepszej kontroli glikemii, dając potencjalną możliwość dłuższego zachowania czynności i masy komórek β i zainicjowania remisji (nawet jeśli jedynie przejściowej). Potencjalne krótkoterminowe korzyści nie ograniczają się do zmniejszenia hiperglikemii, ale obejmują także zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, stężenia tłuszczów i endogennego wytwarzania glukozy. Badanie to jest, jak na razie, pierwszym,

które wykorzystuje intensywną terapię insulinową w warunkach ambulatoryjnych jako pierwotne, wstępne leczenie cukrzycy typu 2.

### Wskazówki kliniczne

- Krótkokurminowa insulinoterapia jako leczenie inicjujące w cukrzycy typu 2 może prowadzić do istotnej poprawy wartości HbA<sub>1c</sub> i lipidów.
- Podczas leczenia nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii.
- Pierwotne leczenie cukrzycy typu 2 za pomocą intensywnej insulinoterapii daje możliwość szybkiego osiągnięcia i utrzymania zalecanych wartości HbA<sub>1c</sub> <7%<sup>2</sup> lub <6,5%<sup>5</sup>.
- Utrzymanie prawidłowych wartości glikemii przez dłuższy czas bez konieczności stosowania doustnych leków hipoglikemizujących lub egzogennej insuliny po okresie intensywnej insulinoterapii znane jest jako „efekt spuścizny”.
- Korzyści z tego postępowania obejmują zmniejszenie hiperglikemii, utrzymanie czynności komórek β i prawdopodobnie zachowanie prawidłowego wydzielania insuliny dla długotrwałej kontroli glikemii.

Clinical Diabetes, Vol. 29, No. 4, 2011, p.151. Intensive Insulin Therapy as the Primary Treatment for Type 2 Diabetes.

piśmiennictwo na str. 26