

Intensywne leczenie hiperglikemii – im wcześniej, tym lepiej

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Grupa badaczy chińskich przeprowadziła próbę kliniczną, której celem było określenie wpływu intensywnej kontroli glikemii na insulinowrażliwość i czynność komórek β trzustki u osób ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) w porównaniu do osób z prawidłową (NGT) i nieprawidłową (IGT) tolerancją glukozy.¹ Ze względu na duże znaczenie praktyczne tego badania postanowilem przybliżyć je czytelnikom *Diabetologii po Dyplomie*.

Do badania zakwalifikowano 48 chorych (34 mężczyzn i 14 kobiet) w wieku $50,6 \pm 7,9$ roku, ze świeżo zdiagnozowaną, dotychczas nieleczoną lekami hipoglikemizującymi, cukrzycą typu 2, z BMI $25,7 \pm 3,3$ kg/m², u których nie stwierdzono ketonów w moczu oraz przeciwciał przeciwko komórkom β . Kryteria wykluczenia obejmowały występowanie ostrych oraz ciężkich przewlekłych powikłań cukrzycy.

Grupy odniesienia składały się z:

- 28 osób z IGT (17 mężczyzn i 11 kobiet) w wieku $51,1 \pm 7,6$ roku z BMI $25,0 \pm 2,6$ kg/m² oraz glikemią na czczo (FPG) wynoszącą średnio $8,8 \pm 1,3$ mmol/l.
- 12 osób z NGT (9 mężczyzn i 3 kobiety) w wieku $39,5 \pm 9,2$ roku z BMI $24,7 \pm 2,1$ kg/m² oraz FPG wynoszącą średnio $4,6 \pm 0,5$ mmol/l i glikemią poposiłkową (PPG) wynoszącą średnio $5,0 \pm 0,5$ mmol/l.

Nie stwierdzono różnic statystycznych między grupą z IGT i NGT w odniesieniu do BMI i FPG, wykazano je natomiast w odniesieniu do wieku i PPG.

Chorych ze świeżo rozpoznaną T2DM randomizowano do trzech grup. W każdej z nich wdrożono intensywną terapię hiperglikemii, przy czym w dwóch grupach stosowano insulinę, a w jednej doustny lek (lub leki) hipoglikemizujący (OHD). Określone leki hipoglikemizujące podawano według poniższych schematów:

A. Insulina:

- ciągły podskórny wlew (CSII) – chorym podawano insulinę Novolin R (Novo-Nordisk, Dania) przy użyciu pompy insulinowej
- wielokrotne wstrzyknięcia insuliny w ciągu dnia (MDI) – chorym podawano podskórnie przed każdym posiłkiem insulinę Novolin R oraz Novolin N przed snem

B. Leki doustne:

- chorym z BMI 20-25 kg/m² podawano gliklazyd (Servier, Tianjin, Chiny) początkowo w dawce 80 mg, a w przypadku braku pożądanego wyniku dawkę podwajano

- chorym z BMI 25-35 kg/m² podawano metforminę (Glucophage, Bristol-Myers Squibb, USA) w dawce początkowej 2 razy po 500 mg i w razie potrzeby stopniowo zwiększano do dawki maksymalnej – 2,0 g/24 h
- chorym, u których nie udało się opanować hiperglikemii jednym z tych dwóch leków, wdrażano terapię złożoną z gliklazylu i metforminy.

Za punkt docelowy leczenia hiperglikemii przyjęto: FPG $< 6,1$ mmol/l i PPG < 8 mmol/l. Leczenie, które doprowadziło do uzyskania celu terapeutycznego, utrzymywano przez następne 2 tygodnie. Po tym czasie leki hipoglikemizujące odstawiono i zalecono chorym 30-minutowe spacerowanie po posiłkach, spożywanie posiłków ubogotłuszczowych, bogatych w warzywa i błonnik.

Za remisję przyjęto utrzymywanie optymalnej kontroli glikemii po zaprzestaniu przyjmowania leków przez 12 miesięcy. Za jej brak uznawano nawrót hiperglikemii podczas rocznej obserwacji wymagający ponownego leczenia OHD lub insuliną. Stężenie glukozy we krwi kontrolowano co miesiąc w pierwszym kwartale obserwacji, a następnie w przedziałach trzymiesięcznych. Nawrót hiperglikemii definiowano jako FPG $> 7,0$ mmol/l i PPG $> 11,0$ mmol/l, przy czym dla potwierdzenia niepowodzenia prowadzonej terapii pomiary powtarzano po tygodniu.

U każdej osoby przed rozpoczęciem obserwacji określano profil lipidowy, mierzono FPG, PPG, HbA_{1c} i stężenie insuliny. U osób z NGT, IGT i T2DM wykonywano doustny test obciążenia glukozą (25 g glukozy) i w określonych odstępach czasu pobierano próbki krwi do pomiaru stężenia insuliny. Pomiary służyły do określenia pierwszej fazy wydzielania tego hormonu (acute insulin response of insulin, AIRins). Obliczano ponadto wskaźniki: insulinoporności (HOMA-IR), insulinowrażliwości, czynności komórek β trzustki – HOMA- β oraz rozmieszczenia glukozy stymulowanego insuliną (disposition index, DI). Wszystkie wymienione pomiary powtarzano po 2 tygodniach od uzyskania normoglikemii oraz po roku obserwacji.

Wyniki

Remisję uzyskano u 21 (44%) z 48 chorych na T2DM, z czego u 8 w grupie leczonej metodą CSII i u 6 – MDI. Normalizację glikemii zanotowano również u 7 chorych leczonych OHD.

Cel terapeutyczny w grupie leczonych metodą CSII osiągnięto po $6,4 \pm 3,4$ dnia, po $7,1 \pm 3,1$ dnia w grupie leczonej MDI oraz po $11,6 \pm 5,5$ dnia w grupie leczonej OHD. U osób, u których uzyskano remisję, stwierdzono istotnie niższe wartości FPG, PPG i HbA_{1c} niż u osób bez remisji ($p < 0,01$).

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie

HOMA-IR w grupie, która uzyskała i nie uzyskała remisji, był przed rozpoczęciem leczenia istotnie wyższy niż u osób z IGT i NGT. W grupie chorych, u których uzyskano remisję, HOMA-IR zbliżył się do wartości obserwowanych u osób z IGT i NGT (zmniejszenie z $3,12 \pm 1,4$ do $1,72 \pm 0,80$). Nie obserwowano tego w grupie bez remisji.

HOMA- β w grupie chorych, u których uzyskano remisję, zwiększył się z 18,4 do 44,6. Zwiększyła się również odpowiedź insulinowa na bodziec glukozowy z $1,50 \pm 2$ do $1,83 \pm 0,19 \mu\text{IU/ml}$. Wartości obu wskaźników były jednak niższe niż u osób z NGT i IGT. W wyniku intensywnej terapii związek o charakterze hiperboli (odwrotna, nieliniowa zależność między stopniem insulinooporności a funkcją wydzielniczą komórek β) między HOMA- β i HOMA-IR przybliżył się do relacji obserwowanej u osób z IGT. Odbiegał jednak od charakteru krzywej zależności stwierdzanej u osób z NGT. Stwierdzono również, że u chorych z remisją DI był istotnie wyższy niż w grupie, w której nie uzyskano remisji.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano wniosek, że intensywne leczenie hiperglikemii u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 przywraca częściowo czynność komórek β oraz w dużym stopniu poprawia insulino-wrażliwość. U chorych, u których uzyskano remisję zanotowano, w porównaniu do osób z IGT i NGT, mniejszy stopień poprawy czynności komórek β niż insulino-wrażliwości.

Komentarz

U chorych ze świeżo rozpoznawaną T2DM intensywne leczenie hipoglikemii nie jest podejmowane zbyt często. Wynika to z powodów zależnych zarówno od lekarza, jak i chorego. Stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na czczo, mogą być w początkowym okresie tej podstępnej choroby niezbyt duże. U znacznego odsetka chorych nie przekraczają 180 mg/dl. Umiarkowanej hiperglikemii mogą nie towarzyszyć klasyczne objawy kliniczne cukrzycy lub są one łagodne. Taki obraz kliniczny nie skłania do wdrożenia intensywnej strategii terapeutycznej tym bardziej, że zarówno lekarz, jak i chory obawiają się wystąpienia ciężkich hipoglikemii. Dlatego też wielu lekarzy w pierwszym etapie leczenia nadal zaleca chorym jedynie stosowanie diety, zwiększenie aktywności fizycznej i redukcję masy ciała. Nie jest to do końca zgodne z rekomendacjami towarzystw diabetologicznych, które podkreślając niewielką skuteczność postępowania nefarmakologicznego (10-30%), zalecają rozpoczęcie leczenia od równoczesnego stosowania zasad prozdrowotnego stylu życia oraz monoterapii metforminą.

Na marginesie przytaczanego badania pragnąłbym zwrócić uwagę, że jego autorzy stosowali metforminę u chorych na T2DM z BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, natomiast u chorych z BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ wdrażali intensywne leczenie gliklazidem. W moim odczuciu to postępowanie realizuje, tak mocno ostatnio podkreślane, zasady indywidualizacji leczenia T2DM. Niektórzy sugerują od dawna, że u osób z nadwagą, a zwłaszcza otyłością brzusznią, zmniejsza się insulino-wrażliwość. Wybór metforminy, jako leku pierwszego rzutu, u chorych o takim fenotypie jest zatem w pełni uzasadniony. Natomiast u osób szczupłych, u których dominującym defektem wydaje się niesprawność komórek β trzustki, pierwszą

linię terapeutyczną powinny stanowić raczej leki zwiększające wydzielanie insuliny, a wśród nich głównie pochodne sulfonylomocznika drugiej generacji: gliklazyd i glimepiryd. Według mojego doświadczenia znaczny odsetek lekarzy chińskich, których pacjenci chorzy na T2DM są często szczupli, zaleca rozpoczynanie leczenia od pochodnych sulfonylomocznika.

Zasada doboru doustnego leku pierwszego rzutu w zależności od fenotypu pacjenta nie jest zawsze przestrzegana. Wynika to prawdopodobnie z niedostatecznie krytycznego podejścia lekarzy do rekomendacji terapeutycznych. Skutkuje to ograniczeniem możliwości wyboru optymalnego, zindywidualizowanego leczenia hipoglikemizującego. Scherthaner i wsp. zwracają uwagę, że powszechnie stosowane zalecenia leczenia hiperglikemii zostały opracowane przez wąskie, siedmioosobowe grono ekspertów powołanych przez ADA/EASD. Eksperci, jak sami przyznają, przy uzgadnianiu schematu postępowania leczniczego nie zawsze wykorzystywali jedynie mocne dowody medyczne. Uwzględniali również wpływ innych czynników, w tym własne doświadczenie kliniczne z określonym lekiem hipoglikemizującym, a więc element o ograniczonym stopniu wiarygodności.²

Dyskusja dotycząca roli i miejsca insulinooporności i dysfunkcji wydzielniczej komórek β w naturalnym rozwoju T2DM toczy się od kilkadziesiąt lat i nie przynosi jednolitego stanowiska. Istnieje duże grono zwolenników inicjującej roli insulinooporności, ale równie duże dysfunkcji komórek β trzustki. Coraz większą liczbę zwolenników zdobywa jednak pogląd, że obie nieprawidłowości rozwijają się równolegle. Potwierdza to w pewnym stopniu omawiany artykuł, wynika bowiem z niego, że u chorych ze świeżo rozpoznaną T2DM zarówno stopień insulinooporności, jak i dysfunkcji wydzielniczej komórek β był wyższy niż u osób z NGT i IGT.

Autorzy wykazali, że zastosowanie krótkoterminowego, intensywnego leczenia hipoglikemizującego niezależnie, co należy podkreślić, od metody jego prowadzenia – insulino-terapia lub leki doustne – poprawiało czynność komórek β określaną wskaźnikiem HOMA- β oraz ilością wydzielanej insuliny w pierwszej fazie po dożylnym podaniu glukozy. Głównym wynikiem intensywnej terapii u chorych, u których uzyskano remisję, było przede wszystkim znaczne zmniejszenie insulinooporności. Wpływ na czynność wydzielniczą komórek β był znacznie słabszy. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że wartości HOMA- β i AIRins były wyższe w grupie chorych, u których uzyskano remisję niż w grupie bez remisji. Spostrzeżenie to potwierdza w pewnym stopniu obserwacje niektórych badaczy sugerujące, że zarówno insulina, jak i gliklazyd oraz metformina mogą hamować postępującą utratę masy komórek β u chorych na T2DM.

W opisywanym badaniu stwierdzono, że wartość HOMA-IR w grupie chorych z remisją zbliżyła się do poziomu notowanego u osób z NGT i IGT. Podobną reakcją na intensyfikację leczenia hiperglikemii obserwowali już wcześniej inni badacze.^{3,4}

Mechanizmy odpowiedzialne za istotne zwiększenie insulino-wrażliwości i umiarkowaną poprawę czynności komórek β w wyniku wczesnej, intensywnej terapii hiperglikemii nie są w pełni wyjaśnione. Dominuje hipoteza, że u podstaw leży zmniejszenie narażenia tkanek i narządów, w tym wątroby, mięśni szkieletowych, tkanki tłuszczowej i komórek β

trzustki, na toksyczne działania dużych stężeń glukozy we krwi (glukotoksyczność).⁵

Podsumowanie

To interesujące i ważne badanie kliniczne potwierdza zasadność wczesnej, intensywnej interwencji hipoglikemizującej u chorych ze świeżo zdiagnozowaną T2DM. Szybka normalizacja glikemii (najszybsza przy stosowaniu intensywnej insulinoterapii) stwarza dużą szansę na długotrwałą remisję, a może nawet na całkowite wyleczenie. Warto podkreślić, że uzyskanie dobrej kontroli metabolicznej w najwcześniejszym okresie choroby utrwała tzw. dobrą pamięć metaboliczną,^{6,7} co zmniejsza ryzyko wystąpienia późnych powikłań cukrzycy. Niestety, wiele danych wskazuje, że ciągle występuje zjawisko tzw. inercji klinicznej. Opóźnianie intensyfikacji leczenia hiperglikemii przez niektórych lekarzy, zwłaszcza insuliną, przynosi oczywistą szkodę chorym. Dlatego też dla dobra chorych na cukrzycę zasada im wcześniej, tym lepiej powinna być szeroko stosowana we współczesnej opiece diabetologicznej.^{8,9}

Piśmiennictwo

1. Hu Y, et al. Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and b-cell function in subjects with long-term remission. *Diabetes Care*. 2011;34:1848-1845.
2. Scherthner G, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*. 2010;53:1258-1269.
3. Yki-Jarvinen H, et al. Clinical benefits and mechanisms of a sustained response to intermittent insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary drug failure. *Am J Med*. 1998;84:185-192.
4. Glaser B et al. Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988;118:365-373.
5. Pratipanawatr T, et al. Normalization of plasma glucose concentration by insulin therapy improves insulin-stimulated glycogen synthesis in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:462-468.
6. Ceriello A. Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86(suppl 1):S2-6.
7. Drzewoski J, Kasznicki J, Trojanowski Z. The role of „metabolic memory” in the natural history of diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;19:493-500.
8. Harris SB. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician*. 2010;56:418-424.
9. Zafar A, et al. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim Care Diabetes*. 2010;4:203-207.