

# Farmakoterapia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w zespole metabolicznym u chorych w wieku podeszłym

## *Pharmacological treatment of carbohydrate disorders in elderly patients with metabolic syndrome*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Maciej Banach<sup>2</sup>, Anna Kapica<sup>3</sup>, Urszula Bujacz-Jędrzejczak<sup>1</sup>, Ewa Serwa-Stępień<sup>1</sup>, Anna Jacoń<sup>3</sup>, Katarzyna Świderek<sup>1</sup>, Jan Kowalski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej UM w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM w Łodzi

<sup>3</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Polityki Ochrony Zdrowia UM w Łodzi

### Streszczenie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób na tle miażdżycy u ludzi w wieku podeszłym. W pracy przedstawiono aktualne poglądy oraz strategie postępowania farmakologicznego w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u starszych pacjentów. Chociaż nadal brak jednoznacznych danych, pozwalających na wypracowanie jednolitych metod leczenia, to panuje przekonanie, że terapia obniżająca stężenie glukozy we krwi daje korzystne efekty bez względu na wiek. *Geriatrics 2007; 1: 45-54.*

*Słowa kluczowe: zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zespół metaboliczny, pacjenci w starszym wieku*

### Summary

Carbohydrate disorders increase the risk of atherogenic diseases in elderly patients. In article actual views and methods for pharmacological therapy of carbohydrate disorders in elderly patients are presented. Although still there is no unambiguous data allowing uniform treatment, particularly pharmacological, conviction that lowering glucose level has beneficial effects regardless of age is very strong. *Geriatrics 2007; 2: 45-54.*

*Keywords: carbohydrate disorders, metabolic syndrome, elderly patients*

### Wstęp

#### Epidemiologia cukrzycy w Polsce

W Polsce na cukrzycę choruje około 2 milionów osób, a nieprawidłową glikemię na czczo lub upośledzoną tolerancję glukozy stwierdza się u kolejnych 4 milionów. Najczęściej pojawia się ona u osób po 55. roku życia. Aż 10-15% ludzi powyżej 65. roku jest dotkniętych tą chorobą. Jeżeli ponadto uwzględnimy tych, którzy mają podwyższone stężenie glukozy, nie osiągające jednak jeszcze wartości charakterystycznych dla cukrzycy (zjawisko to dotyczy 25-30% populacji w tym wieku), to okaże się, że prawie połowa osób po 65. roku życia ma kłopoty z gospodarką węglowoda-

nową. Wśród chorych hospitalizowanych z powodu powikłań cukrzycy ponad 60 proc. stanowią pacjenci zbliżający się do 70. roku życia [1].

#### Patofizjologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób w wieku podeszłym

Cukrzyca w tym wieku jest między innymi wynikiem naturalnego procesu starzenia. Ten proces zmian wstecznych, zachodzący w starzejącym się organizmie, obejmuje również trzustkę i inne organy odpowiedzialne za prawidłowe zużytkowanie glukozy. Zmienia się też stosunek tkanki tłuszczowej do mięśniowej (niestety, na korzyść tej pierwszej). Wynikiem tego jest między innymi

oporność receptorów insuliny na jej działanie, co jest centralnym zjawiskiem wiodącym do cukrzycy typu 2 i zjawisko to na wiele lat poprzedza jej rozpoznanie. Na insulinooporność wpływają również inne czynniki często występujące w okresie starości: otyłość, niska aktywność ruchowa, inne przewlekłe choroby i przyjmowanie dużej ilości leków, które często zaburzają procesy utrzymujące równowagę węglowodanową w organizmie.

Na powstanie cukrzycy w tym wieku mają także wpływ hormony wydzielane przez przysadkę mózgową, nadnercza i trzustkę. Obok insuliny regulują one stężenie glukozy we krwi. Te tzw. hormony stresu działają odwrotnie niż insulina, gdyż podnoszą poziom glukozy. W starzejącym się organizmie występuje nadmiar najważniejszego z tych hormonów - kortyzolu, tworząc stan określany jako przewlekła hiperkortyzolemia. Powoduje to stałe podwyższone stężenie glukozy i sprzyja wystąpieniu jawnej cukrzycy [2].

### Cukrzyca a zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny (ZM) jest silnym determinantem cukrzycy typu 2 oraz czynnikiem ryzyka miażdżycowych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Do najpopularniejszych kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego w ostatnich kilku latach należą te, które zostały przyjęte w 2001 roku w ramach trzeciego panelu *Narodowego Programu*

*Edukacji Cholesterolowej* (National Cholesterol Education Program - NCEP) na temat Wykrywania, Oceny i Leczenia Wysokiego Poziomu Cholesterolu u Dorosłych (Adult Treatment Panel III) -NCEP/ATP III [3] oraz w 2005 roku przez *International Diabetes Federation* (IDF) [4]. Kryteria rozpoznawania ZM wg NCEP/ATP III oraz IDF przedstawiono w tabeli 1.

### Ryzyko związane z cukrzycą oraz kryteria jej wyrównania

Podwyższone stężenia insuliny i glukozy są niezależnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Istnieje zależność typu ciągłego między ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych a glikemią. W cukrzycy zapadalność i śmiertelność na choroby układu krążenia jest ok. 3-krotnie większa niż w ogólnej populacji. Obniżenie stężenia glikowanej hemoglobiny o 1% skutkuje 25% redukcją częstości zgonów związanych z cukrzycą, 7% redukcją zgonów z wszystkich przyczyn oraz 18% redukcją częstości zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem.

Warunkiem zapobiegania powikłaniom naczyniowym cukrzycy, jest wczesne rozpoznanie choroby, które umożliwi rozpoczęcie leczenia zanim rozwiną się przewlekłe powikłania. Wyrównanie cukrzycy u chorych z zespołem metabolicznym, oprócz normalizacji ciśnienia tętniczego krwi oraz gospodarki lipidowej, sprowadza się do oceny normalizacji gospodarki

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg NCEP/ATP III (2001)

Definicja NCEP/ATP III - 2001		Definicja IDF - 2005	
Składnik zespołu	Nasilenie	Składnik zespołu	Nasilenie
<b>3 lub więcej z poniższych czynników ryzyka:</b>		<b>warunek niezbędny do rozpoznania:</b>	
<b>Otyłość centralna: obwód brzucha</b>	mężczyźni > 102 cm kobiety > 88 cm	<b>Otyłość centralna: obwód brzucha:</b>	mężczyźni ≥ 94 cm kobiety ≥ 80 cm
<b>Triglicerydy</b>	≥ 150 mg/dl lub leczenie	<b>oraz 2 spośród 4 następujących czynników:</b>	
		<b>Cholesterol-HDL</b>	mężczyźni < 40 mg/dl kobiety < 50 mg/dl lub leczenie
		<b>Triglicerydy</b>	≥ 150 mg/dl lub leczenie
<b>HDL-cholesterol</b>	mężczyźni < 40 mg/dl kobiety < 50 mg/dl lub leczenie	<b>Ciśnienie tętnicze</b>	≥130/≥85 mmHg lub leczenie
<b>Ciśnienie tętnicze</b>	≥ 130/85 mmHg lub leczenie	<b>Glikemia na czczo</b>	≥100 mg/dl lub leczenie
<b>Glikemia na czczo</b>	≥ 110 mg/dl lub leczenie		

Tabela 2. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej

	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2007	European Diabetes Policy Group 1998-1999	American Diabetes Association 2004
HbA <sub>1c</sub>	zalecany zakres od ≤6,5 % do ≤6,1%	zalecany zakres ≤6,5 %	zalecany zakres ≤7%
Glikemia na czczo w osoczu żylnym	≤110 mg%	<110 mg%	90-130 mg%
Glikemia na czczo (glukometr)	70-90 mg%	<100 mg%	-
Glikemia po posiłku	70-135 mg%	<135 mg%	<180 mg%

węglowodanowej. Najnowsze kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej przedstawiono w tabeli 2. Zwraca uwagę fakt, że polskie normy są bardziej rygorystyczne niż kryteria europejskie, a zwłaszcza amerykańskie.

Chorych w podeszłym wieku obowiązują nieco łagodniejsze kryteria wyrównania cukrzycy, aby nie tylko zmniejszyć stężenie glukozy we krwi i zapobiec powikłaniom, ale również nie dopuścić do hipoglikemii, która może powstać na skutek nieodpowiedniej dawki leków doustnych czy insuliny. Takie niedocukrzenie organizmu jest bardziej niebezpieczne w starszym wieku niż u młodszych osób. Starzejący się organizm może bowiem z opóźnieniem lub niewłaściwie zareagować na spadek stężenia glukozy. U osób w podeszłym wieku zalecane jest nieprzekraczanie wartości 140 mg/dl na czczo i 180 mg/dl po posiłku.

## Leczenie farmakologiczne zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Doustna terapia farmakologiczna zaburzeń węglowodanowych u osób z zespołem metabolicznym, opiera się na stosowaniu leków:

1. zmniejszających wytwarzanie glukozy i/lub powodujących jej zużycie („uczulacze” insuliny) - pochodne biguanidu (np. metformina) i tiazolidynodiony (pioglitazon, rosiglitazon),

2. hamujących hydrolizę węglowodanów złożonych - inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza, miglitol).

Uwzględniając mechanizm działania, jego miejsce, efekt terapeutyczny (obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej - HbA<sub>1c</sub>) oraz wpływ na masę ciała, w tabeli 3. przedstawiono ogólną charakterystykę powyższych grup leków.

### A. Pochodne biguanidu

W leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej zastosowanie znalazły trzy pochodne biguanidu: fenformina, buformina i metformina. Ze względu na niewielkie działanie przeciwcukrzycowe i częste wywoływanie objawów niepożądanych przez fenforminę i buforminę, w większości krajów praktycznie stosuje się wyłącznie **metforminę** (dimetylobiguanid).

Tabela 3. Charakterystyka leków przeciwcukrzycowych z grupy biguanidów oraz inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy\*

	Biguanidy	Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy
Mechanizm działania	↑ obwodowego zużycia glukozy ↓↓ wątrobowej produkcji glukozy	↓ jelitowego wchłaniania glukozy
Miejsce działania	wątroba i mięśnie	jelito
Obniżenie HbA <sub>1c</sub> **	1,2-2,0%	0,7-1,0%
Stężenie insuliny	↓	↔
Objawy niepożądane	żołądkowo-jelitowe	nadmierne wydalanie gazów, biegunka
Wpływ na masę ciała	↓ ↔	↔

\* zmodyfikowano wg Campell JW.: Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Br J Cardiol 2000; 7: 625-31

\*\* stężenie hemoglobiny glikowanej

nid). Zaleca się ją do stosowania w pierwszej kolejności przede wszystkim chorym z cukrzycą typu 2 i objawami insulinooporności, na równi z lekami hamującymi wchłanianie jelitowe glukozy (pseudooligosacharydy) [5,6].

Mechanizm antyhiperglikemicznego (a nie hipoglikemizującego) działania pochodnych biguanidu nie został w pełni wyjaśniony, ale pod uwagę bierze się:

- zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy (hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy oraz oddawania glukozy do krwi),
- zwiększenie tkankowego zużycia glukozy - zmniejszenie insulinooporności poprzez działanie receptorowe (pobudzanie aktywności i zwiększanie powinowactwa receptorów insulinowych) i pozareceptorowe (aktywacja przenośników glukozy GLUT-4 i GLUT-1 z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do błony komórkowej),
- hamowanie (opóźnianie) jelitowego wchłaniania glukozy, innych heksoz, aminokwasów, witaminy B12, kwasu foliowego i kwasów żółciowych,
- potencjalizację wewnątrzkomórkowego działania insuliny (szczególnie hiperinsulinemii poposiłkowej).

Biguanidy mają także właściwości metaboliczne i naczyniowe. Wpływają na przemianę lipidów (zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów, cholesterolu VLDL i LDL, wolnych kwasów tłuszczowych i podwyższają stężenie cholesterolu HDL) oraz nasilają fibrylizację (zmniejszają stężenie inhibitora plazminogenu - PAI-1 i zwiększają aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu t-PA). Ponadto metformina obniża ciśnienie tętnicze krwi zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe oraz powoduje utratę masy ciała.

Metformina redukuje średnie wartości glikemii o około 25% obniżając przede wszystkim glikemii

poposiłkową, w mniejszym stopniu wpływając na glikemii na czczo. Skuteczność leku jest większa u chorych z insulinoopornością i tylko nieznacznie zmniejszonym wydzielaniem insuliny. Nie obniża glikemii poniżej wartości prawidłowych, praktycznie nie powodując hipoglikemii.

Metformina zalecana jest u chorych na cukrzycę typu 2 świeżo rozpoznaną i/lub o krótkim okresie trwania, skojarzoną z nadwagą i/lub otyłością, hiperlipidemią i hipercholesterolemią oraz przebiegającą z powikłaniami zakrzepowymi o etiologii miażdżycowej i w cukrzycy chwiejnej. Pochodne biguanidu mogą być także stosowane w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika (różny mechanizm działania) i insuliną (szczególnie u chorych z insulinoopornością), a także u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy i innymi objawami zespołu metabolicznego [5].

Dowodów na korzystne działanie metforminy w leczeniu cukrzycy dostarczyły badania UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Metformina stosowana w monoterapii u chorych otyłych istotnie zmniejszyła ryzyko jakichkolwiek powikłań związanych z cukrzycą ( $p=0,0034$ ), ryzyko całkowitej śmiertelności ( $p=0,021$ ) oraz udarów mózgowych ( $p=0,032$ ) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę. Natomiast w porównaniu do grupy chorych leczonych dietą zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko jakichkolwiek zdarzeń związanych z cukrzycą ( $p=0,002$ ), zgonu związanego z cukrzycą ( $p=0,017$ ), a także istotną redukcję ryzyka zawału mięśnia sercowego ( $p=0,01$ ) [7].

W badaniu Diabetes Prevention Program (DPP) badano wpływ zmiany stylu życia (dieta, aktywność fizyczna) oraz stosowania metforminy na rozwój zespołu metabolicznego u osób z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT). Grupę odniesienia (placebo)

Tabela 4. Zespół metaboliczny u osób z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT) – obserwacja 3 letnia

Osoby badane	Zmiana stylu życia	Metformina
1523 osoby z upośledzoną tolerancją glukozy	↓ 41% vs placebo nowych rozpoznań ZM	↓ 17% vs placebo nowych rozpoznań ZM
Nieprawidłowa glikemia na czczo	↓ 43% vs placebo nowych przypadków	
Obniżony HDL	↓ 15% vs placebo $p>0.05$	↓ 13% vs placebo $p>0.05$
Liczba nowych przypadków otyłości centralnej	↓ 78% vs placebo nowych rozpoznań	↓ 50% vs placebo nowych rozpoznań

stanowiły osoby z IGT bez specjalnych zaleceń lekarskich odnośnie stylu życia i stosowania metforminy. Zarówno zmiana stylu życia jak i stosowanie metforminy zmniejszyły ryzyko rozwoju ZM w obserwacji 3-letniej, przy czym ta pierwsza była ponad dwa razy bardziej efektywna [8] (Tabela 4.).

### B. Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy – Akarboza

**Akarboza** jest uzyskiwana z drobnoustrojów rodziny *Actinoplanes*. Hamuje aktywność glikozydaz jelitowych, enzymów rozkładających końcowe produkty trawienia węglowodanów: polisacharydów, oligosacharydów i niektórych disacharydów (maltozy, sacharozy). Najsilniej hamuje aktywność maltazy i sacharazy (cukrzy), w mniejszym stopniu izomaltazy. Nie wpływa na cukry proste (glukozę, fruktozę), ani na trawienie i wchłanianie tłuszczów i białek. Ze względu na zahamowanie i zwolnienie rozkładu sacharydów w jelicie uwalnia się mniej glukozy. Powoduje to mniejszą poposiłkową glikemii oraz mniejszy przyrost insulinemii, poziomu peptydu C oraz triglicydemii w surowicy niż wynikać by to mogło z ilości spożytych węglowodanów. Może to mieć duże znaczenie w zmniejszeniu występowania i rozwoju powikłań naczyniowych. Lek działa wyłącznie w jelicie i tylko w niewielkich ilościach (1-2%) wchłania się do krwi i dlatego też może być stosowany w schorzeniach narządowych, z wyjątkiem chorób przewodu pokarmowego. Charakterystykę preparatu przedstawiono w tabeli 3.

Zastosowanie akarbozy powoduje obniżenie poposiłkowej glikemii o 20-35 mg% i jest najbardziej efektywne u chorych z niewielką hiperglikemią i znacznym spożyciem węglowodanów.

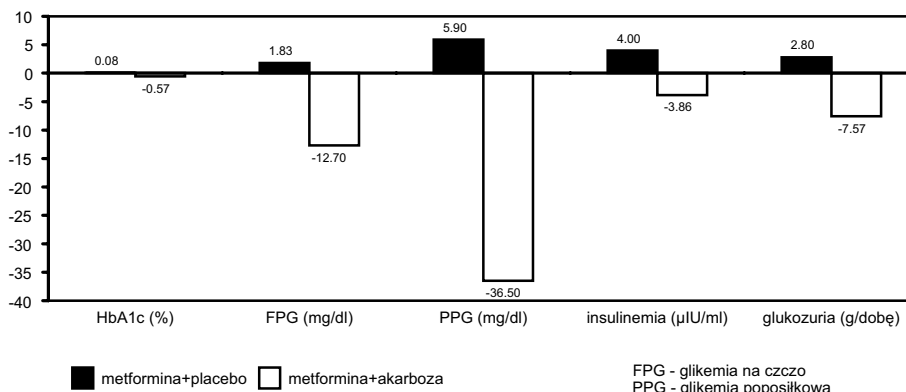
Wskazania do stosowania akarbozy wynikają z efektów metabolicznych jej działania. Może być stosowana w monoterapii, szczególnie w cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością i hipertriglicydemią, jako lek wspomagający leczenie dietetyczne lub w terapii skojarzonej łącznie z lekami zwiększającymi sekrecję insuliny lub też łącznie z insuliną.

### **Akarboza + metformina = korzyści kliniczne**

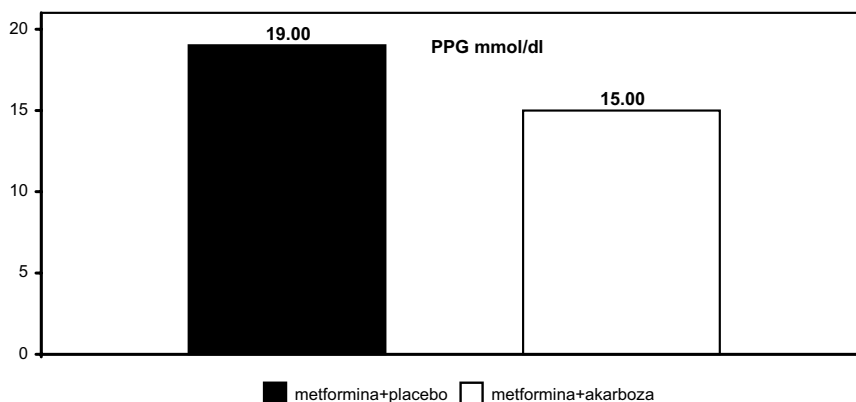
Dzięki odrębnym, lecz uzupełniającym się mechanizmom działania akarboza i metformina w terapii skojarzonej mogą okazać się skuteczne u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, u których leczenie za pomocą jednego z tych leków nie przyniosło pożądanego rezultatu.

Badanie kliniczne Rosenstocka i wsp. (Diabetes Care, 1998) jednoznacznie wskazuje, że dołączenie akarbozy (50-100 mg 3 razy dziennie) u pacjentów, u których nie udało się uzyskać zadowalających rezultatów za pomocą metforminy (2000-2500 mg na dobę) może przynieść korzystne efekty terapeutyczne. Zastosowanie akarbozy spowodowało znamiennej statystycznie spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,57% i obniżyło poziom glikemii na czczo o 12,7 mg/dl. Poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy spadło zaś o 36,5 mg/dl. Dodatkowo zaobserwowano spadek insulinemii na czczo (-10,35  $\mu$ U/ml) oraz obniżenie glukozy w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie metforminę [9] (Rycina 1.).

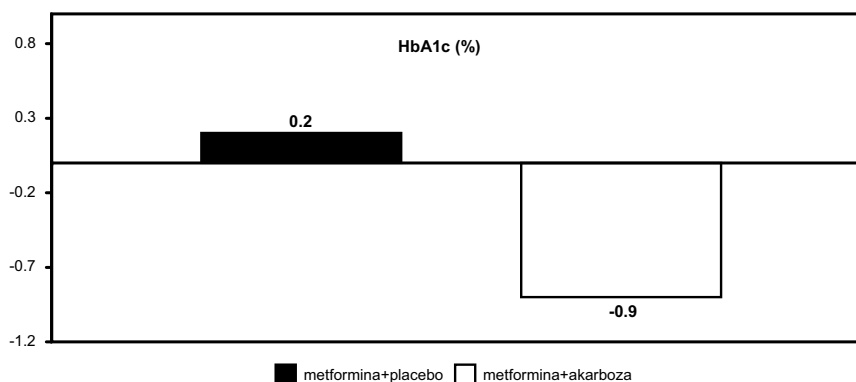
W innym badaniu, opublikowanym przez Josse, dołączenie akarbozy (50 mg 3 x na dobę) u chorych leczonych metforminą spowodowało po roku spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,8%. Zaobserwowano ponadto 21% spadek glikemii poposiłkowej [10] (Rycina 2., 3.).



Rycina 1. Skuteczność dołączenia akarbozy u chorych leczonych metforminą (zmodyfikowano wg Rosenstock i wsp. Diabetes Care 1998 21 2050-2055)



Rycina 2. Wpływ dołączenia akarbozy na stężenie HbA<sub>1c</sub> u chorych leczonych metforminą (zmodyfikowano wg Josse R. Diabet Res Clin Pract 1995 28 (Supl.) S167- S172)



Rycina 3. Wpływ dołączenia akarbozy na wartość glikemii poposiłkowej (PPG) (zmodyfikowano wg Josse R. 1995)

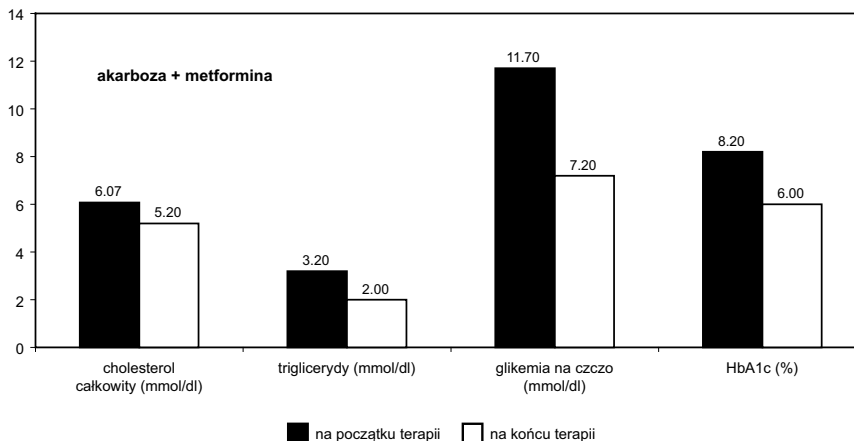
Powszechnie wiadomo, że cukrzyca typu 2 wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka choroby wieńcowej. Dane opublikowane przez Caparevicia i wsp. wykazały, że u pacjentów leczonych za pomocą akarbozy (3 x 100 mg na dobę) i metforminy (3 x 850 mg na dobę) przez 2 lata nastąpiła znaczna poprawa profilu lipidowego. Stężenie cholesterolu całkowitego spadło o 15%, cholesterolu LDL o 13%, triglicerydów o 37%. Osiągnięto znamienne statystycznie wzrost stężenia frakcji HDL o 16%. Terapia za pomocą akarbozy i metforminy dodatkowo spowodowała 12% spadek wskaźnika BMI. Uzyskano też poprawę kontroli glikemii: stężenie hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub> spadło o 1,3%, a glikemia na czczo obniżyła się z 11,7 mmol/l do 7,2 mmol/l (-38%).

Autorzy badania wnioskują, że długotrwała terapia skojarzona: akarboza z metforminą powoduje poprawę profilu lipidowego i kontroli glikemii [11] (Ryciny 4., 5.).

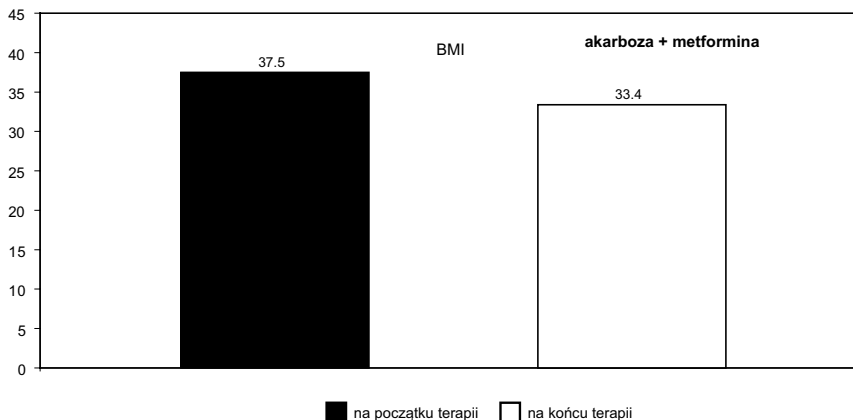
W świetle tych faktów wydaje się, że połączenie akarbozy i metforminy może przynieść korzystne efekty z punktu widzenia kontroli glikemii oraz profilaktyki choroby niedokrwiennej serca. Słuszność takiego postępowania dodatkowo potwierdza fakt, że wtórna nieskuteczność metforminy może dotyczyć 5-10% pacjentów rocznie. Według Rosenstocka i wsp. większość pacjentów leczonych metforminą wymaga włączenia dodatkowego leku po kilku latach od rozpoczęcia terapii.

### C. Tiazolidynodiony (Glitazony)

Leki z tej grupy zwiększają komórkowe działanie insuliny, nie wpływając na jej sekrecję. Z tego powodu (podobnie jak biguanidy) określa się je mianem „uwrażliwiający insuliny”. Stanowią one najnowszą grupę leków przeciwhiperglykemicznych. Działają na poziomie genomu, powodując modyfika-



Rycina 4. Wpływ terapii skojarzonej akarbozą i metforminą na profil lipidowy, wartość glikemii na czczo oraz stężenie HbA<sub>1c</sub> (zmodyfikowano wg Caparevic Z. i wsp. 1999)



Rycina 5. Wpływ terapii skojarzonej akarbożą i metforminą na wskaźnik masy ciała (BMI) (Caparevic i wsp. 1999)

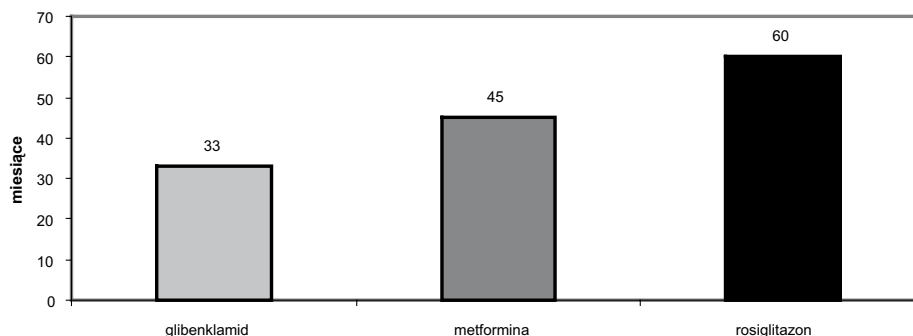
cję transkrypcji licznych genów, które regulują białka zaangażowane w działanie insuliny oraz metabolizm lipidów. Klinicznie tiazolidynodiony nasilają działanie insuliny, powodując zwiększenie wychwytu glukozy przez komórki mięśniowe. Są one mniej skuteczne niż metformina pod względem nasilania działania insuliny w wątrobie. Około 25-40-procentowy wzrost wrażliwości na insulinę powoduje poprawę wyrównania glikemii przy jej niższych wartościach u chorych na cukrzycę typu 2. Glitazony zmniejszają więc insulinooporność, insulinemię i zapotrzebowanie na glukozę egzogenną.

Tiazolidynodiony stosuje się w monoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 (szczególnie u chorych z nadwagą), u których nie uzyskano wystarczającej kontroli

glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych. Ponadto są stosowane w leczeniu skojarzonym z metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika, w przypadku gdy nie uzyskano właściwej kontroli glikemii za pomocą największych tolerowanych dawek w/w leków.

Leki z tej grupy zwiększają tendencję do przyrostu masy ciała oraz powodują obrzęki kończyn dolnych (dochodzi do zwiększenia objętości osocza i pobudzenia układu współczulnego, co prowadzi do nasilenia zwrotnego wchłaniania sodu w kanalikach nerkowych, rozkurczu naczyń obwodowych i ich zwiększonej przepuszczalności). Glitazony są przeciwwskazane w niewydolności serca.

Badanie kliniczne DREAM (*Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone*)



Rycina 6. Trwałość wyrównania cukrzycy do poziomu HbA1c < 7% (liczona w miesiącach) w odniesieniu do glibenklamidu, metforminy oraz rosiglitazonu

*Medication*), w którym badano wpływ tiazolidynodionu (rozyglitazonu) na ryzyko rozwoju cukrzycy u osób ze stanami przedcukrzycowymi wykazało: (1) zmniejszenie glikemii na czczo i w doustnym teście tolerancji glukozy, (2) zwiększenie szansy normalizacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ciągu 3 lat oraz (3) istotnie statystycznie - niemal 60-procentowe względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego: cukrzycy lub zgonu [12].

W 2005 roku, podczas 41-go zjazdu *Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą* (European Association for the Study of Diabetes - EASD), przedstawiono wyniki badania PROACTIVE (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) [10]. Miało ono na celu sprawdzenie czy leczenie pioglitazonem w porównaniu z placebo, skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano istotną redukcję punktu końcowego złożonego ze zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca niezakończonym zgonem (z wyłączeniem niemego klinicznie zawału serca) i udaru mózgu w grupie leczonej pioglitazonem w stosunku do placebo ( $p=0,027$ ), znamiennej różnicę w częstotliwości stosowania insulinoaterapii - 183 chorych leczonych pioglitazonem w porównaniu z 362 w grupie placebo ( $p<0.0001$ ), rzadsze stosowanie metforminy w grupie badanej ( $p=0,0001$ ), korzystny wpływ pioglitazonu na poziom HbA1C, TG i HDL-C oraz wzrost stężenia LDL-C w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą placebo [13]. Jednym z nielicznych badań porównujących kilka leków przeciwcukrzycowych pod kątem czasokresu ich skuteczności dla wyrównania cukrzycy, a więc jak najdłuższego utrzymywania sprawności komórek B, było badanie ADOPT (A Diabetes Outcome

Progression Trial) [14]. Miało ono na celu porównanie skuteczności trzech leków pod kątem trwałości wyrównania cukrzycy: pochodnej sulfonilomocznika - glibenklamidu (Euclamin), szeroko stosowanej metforminy oraz tiazolidinodionu - rosiglitazonu. Badanie wykazało, że w ciągu 4 lat badania najmniejszy odsetek pacjentów, którzy przekroczyli w badaniu na czczo wartość >140 mg/dl dotyczył leczonych rosiglitazonem, następnie metforminą, a największy zarejestrowano w odniesieniu do glibenklamidu. W ten sposób również średnie wartości glikemii na czczo oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wykazano kolejno najniższe u leczonych rosiglitazonem, potem metforminą, a najwyższe w grupie leczonej glibenklamidem. Najciekawszy bodaj wynik stwierdzono przy ocenie czasu trwania w miarę dobrego wyrównania cukrzycy, tj. poziomu HbA1c poniżej 7 proc. Trwałość efektu wyrównania cukrzycy do poziomu poniżej 7 proc. HbA1c wynosiła w przypadku rosiglitazonu 60 miesięcy, metforminy 45, a glibenklamidu 33 miesiące (Rycina 6.).

Podsumowując wyniki badania ADOPT, należy stwierdzić, że potwierdziło ono istotne miejsce rosiglitazonu w leczeniu cukrzycy typu 2 i wskazało, że preparat ten można by stosować także w początkowym leczeniu cukrzycy typu 2. Dzięki temu można byłoby uzyskać przedłużenie czasu skuteczności leków doustnych w leczeniu tej postaci cukrzycy. Wydaje się jednak, że wnioski z tego badania można przenieść na leczenie skojarzone z innymi lekami, bowiem i tutaj rosiglitazon będzie odgrywał rolę ochronną dla komórki B, zmniejszając jej obciążenie wydzielnicze poprzez poprawę obwodowego działania insuliny. Otwarte pozostaje pytanie, w jakim stopniu wyniki dotyczące rosiglitazonu można przenieść na inne



preparaty z grupy tiazolidinodionów, a więc czy jest to tzw. efekt klasy.

W części badania z rosiglitazonem wykazano wysoce istotne statystycznie niemal 60% względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego: cukrzyca lub zgonu. Znamienne częściej (o 71%) dochodziło do przywrócenia normoglikemii (dodatkowy punkt końcowy). Redukcja ryzyka wystąpienia cukrzyca lub zgonu związana z przyjmowaniem rosiglitazonu była duża, zarówno w całej badanej populacji, jak i w podgrupach: u kobiet i mężczyzn, u osób starszych i młodszych oraz w różnych grupach etnicznych. Ponadto względna redukcja wystąpienia cukrzyca była największa w grupie o największej masie ciała (BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>), w porównaniu z osobami z BMI  $< 28$  (60% vs 35%,  $p < 0,001$ ).

Przytoczone powyżej badania wykazują, że rosiglitazon jako przedstawiciel tiazolidinodionów, jest wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu cukrzyca typu 2. Nie bez znaczenia jest fakt, że obniżanie przez rosiglitazon insulinooporności i wpływanie korzystne na cechy zespołu metabolicznego odgrywa istotną rolę w zapobieganiu makroangiopatii cukrzycowej, czyli zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Można więc wysnuć wniosek nie tylko dotyczący skuteczności rosiglitazonu w leczeniu cukrzyca typu 2, ale też o znaczeniu tego preparatu dla poprawy rokowania w powikłaniach kardiologicznych cukrzyca typu 2.

### Leczenie skojarzone

Bardzo istotne z punktu widzenia lekarza prowadzącego jest umiejętne leczenie skojarzone, często nieodzowne by utrzymać prawidłową kontrolę glikemii.

#### Drugi lek należy włączyć:

1. W razie braku dobrego wyrównania glikemii za pomocą metforminy do leczenia chorych z zespołem metabolicznym należy włączyć glitazon,
2. U chorych leczonych dotychczas pochodną sulfonilomocznika można podawać metforminę lub inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy.

Leczenie takie jest w pełni uzasadnione, ponieważ pochodne sulfonilomocznika zwiększają wydzielanie insuliny endogennej, natomiast metformina obniża oporność tkanek docelowych na ten hormon. Pozwala to niekiedy na obniżenie dawki sulfonilomocznika nawet o 60%. Wydaje się jednak, że monoterapia pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą, jak i połączenie tych leków uniemożliwiają długotrwałe

wyrównanie metaboliczne cukrzyca. Świadczą o tym także wyniki badań UKDPS, w czasie których obserwowano o 96% większą umieralność spowodowaną powikłaniami cukrzyca w grupie chorych, u których stosowano leczenie skojarzone, w porównaniu z grupą leczonych wyłącznie metforminą [15]. Potwierdzono to także w innych dostępnych badaniach [16,17]. Obserwacje te wymagają dalszych badań, gdyż przyczyna tego zjawiska nie jest dotychczas dokładnie poznana.

3. Skojarzone podawanie metforminy i akarbozy może być uzasadnione w leczeniu insulinooporności i hiperinsulinemii mimo, że obie grupy leków zmniejszają wchłanianie jelitowe glukozy.

#### Trzeci lek należy włączyć:

1. W przypadku braku dobrego wyrównania glikemii przy stosowaniu dwóch leków przeciwcukrzycowych (pochodna sulfonilomocznika, metformina i inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy). Do leczenia można włączyć także lek doustny z innej grupy niż dotychczas stosowane leki.
2. Jeżeli skojarzone leczenie doustnymi lekami w maksymalnych dawkach i o różnym mechanizmie działania przez 2-3 tygodnie nie przynosi zadawalającego efektu. Należy wówczas rozpocząć leczenie insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi. Skojarzone leczenie pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną poprawia wydzielanie insuliny endogennej i wyrównuje glikemię zazwyczaj na krótki czas (1-2 lata), ale po tym okresie zapotrzebowanie na insulinę wzrasta i konieczne staje się leczenie wyłącznie tym hormonem.

Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z ZM oraz insulinooporność zmniejszają nie tylko leki zarejestrowane do leczenia cukrzyca typu 2. Wrażliwość tkanek na działanie insuliny korygują również inhibitory ACE. W wielu badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszają one ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, ryzyko zgonu z ich przyczyny, a także ryzyko rozwoju cukrzyca typu 2 [18].

Podobnie działają statyny, fibraty oraz orlistat wykorzystywany w leczeniu otyłości. Niekiedy leczenie wymaga także stosowania leków opóźniających opróżnianie żołądka i powodujących zwolnienie trawienia oraz wchłaniania węglowodanów (np. analogu amyliny - pramlintydynę i glukagonopodobny peptyd jelitowy 1 - GLP-1) [19,20].

## Podsumowanie

Czynniki ryzyka, będące składową zespołu metabolicznego klasyfikują pacjentów z ZM do grupy najwyższego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ich współwystępowanie stanowi główną siłę szkodliwego działania na organizm człowieka przez przyspieszenie rozwoju miażdżycy oraz znamienne zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę niedokrwinną serca czy udar mózgu.

Leczenie osób w wieku podeszłym z ZM oraz towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej powinno uwzględniać podstawowe mechanizmy patogenetyczne, różnie wyrażone w poszczególnych okresach choroby, a mianowicie: nieprawidłowe wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, tkan-

kową insulinooporność oraz nadmierne wątrobowe uwalnianie glukozy. Dobre metaboliczne wyrównanie cukrzycy u osób z ZM decyduje nie tylko o jakości życia, ale i zapobiega powikłaniom naczyniowym, głównie o charakterze mikroangiopatii i makroangiopatii oraz powikłaniom neurologicznym. Powikłania te są główną przyczyną inwalidztwa i przedwczesnej umieralności.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 5 w Łodzi  
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź  
E-mail: mbarylski3@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Jasik M, Rosiński G. Cukrzyca u osób w podeszłym wieku. *Terapia* 2001; 4 (106): 32-4.
2. Czyżyk A. *Patofizjologia i klinika cukrzycy*. Wyd. 2. Warszawa: PZWL 2000.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
5. Barylski M, Kowalski J, Banach M. *Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z zespołem metabolicznym*. W: Zespół metaboliczny – prewencja i leczenie. Warszawa: Wydawnictwo Akademia Medycyny 2007; 117-41.
6. Czech A. Leczenie nadciśnienia tętniczego skojarzonego z otyłością. *Terapia* 2005; 13: 45-7. 7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
8. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE I wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention on metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
9. Rosenstock J. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050-5.
10. Josse R. Acarbose for the treatment of type II diabetes: the results of a Canadian multi-centre study. *Diabet Res Clin Pract* 1995; 28 (Suppl.) S 167-72.
11. Caparevic Z. Long-term effect of metformin combined with acarbose on glycemie control and atherogenic lipid profiles in obese type 2 diabetes patients without coronary artery disease. Int Symp on Multirisk Factors of Cardiovascular Disease, 1999, Venice, Italy. Abstracts. p. 71.
12. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
13. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279- 89.
14. Sieradzki J. Badanie ADOPT: rosiglitazon jest wartościową opcją terapeutyczną. *Puls Medycyny* 2007; 4: 1-2.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
16. Olson J. Increase mortality in Type II diabetes patients using sulphonylureas and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 556-60.
17. Ohkubo Y. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
18. Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537-65.
19. Janeczko D, Janeczko-Sosnowska E. Leczenie chorych na cukrzycę typu 2. *Terapia* 2001; 4 (106): 12-17.
20. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H. Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z zespołem metabolicznym. *Kardiologia Pol* 2005; 62: Supl.II. 41-4.