

Farmakologia wykład 1 – 15.05.2026

Spis zagadnień

1. Informacje organizacyjne i zasady zaliczenia
2. Cukrzyca – definicja, podział i patomechanizm
3. Rola insuliny i mechanizm transportu glukozy do komórek
4. Diagnostyka cukrzycy i monitorowanie leczenia
5. Niefarmakologiczne leczenie cukrzycy – dieta i aktywność fizyczna
6. Leki doustne w cukrzycy typu 2 – metformina, pochodne sulfonilomocznika i akarboza
7. Flozyny – inhibitory SGLT2
8. Leki inkretynowe – agoniści GLP-1 i inhibitory DPP-4
9. Insulinoterapia – rodzaje insulin i modele leczenia
10. Powikłania cukrzycy i zasady monitorowania leczenia

1. Informacje organizacyjne i zasady zaliczenia

Wykład jest pierwszym z trzech zaplanowanych wykładów z farmakologii. Prowadzący zapowiedział, że wszystkie prezentacje omawiane w trakcie wykładów zostaną udostępnione na platformie **eduportal**, a wiedza wymagana na zaliczeniu końcowym nie będzie wykraczała poza materiał zawarty w tych prezentacjach.

Struktura zaliczenia końcowego

Zaliczenie końcowe składa się z **50 pytań jednokrotnego wyboru** w formacie A–E (pięć możliwych odpowiedzi, jedna prawidłowa). Na rozwiązanie całego testu przeznaczone jest **50 minut** (jedna minuta na pytanie), przy czym każda tura egzaminacyjna trwa godzinę, co daje 10 minut zapasu. Egzamin odbywa się na komputerach, na platformie eduportal.

Prowadzący zalecił, aby dzień przed egzaminem zalogować się na platformę i sprawdzić poprawność działania loginu oraz hasła, tak by uniknąć problemów technicznych w dniu egzaminu.

Podział pytań egzaminacyjnych

Pytania na zaliczeniu końcowym obejmują dwa obszary tematyczne:

- **70% pytań** (35 pytań) pochodzi z materiału omawianego na wykładach, czyli z farmakologii internistycznej: farmakoterapia cukrzycy, leki hipotensyjne, leki stosowane w niewydolności serca, w przewlekłej chorobie nerek, w chorobie wieńcowej, leki bronchodylatory oraz podstawy farmakoterapii przewodu pokarmowego.
- **30% pytań** (15 pytań) pochodzi z bazy pytań dotyczącej **ośrodkowego układu nerwowego**, która zostanie udostępniona studentom z odpowiednim wyprzedzeniem. Baza ta obejmuje zagadnienia takie jak: leczenie choroby Alzheimera, leczenie przeciwdepresyjne, leczenie przeciwpsychotyczne i pokrewne tematy. Pytania z OUN są opracowane pod kątem podręcznika **Farmakologia Rang i Dale**, który prowadzący poleca jako źródło uzupełniające. Prezentacje z zakresu OUN nie będą udostępniane – studenci samodzielnie rozwiązują bazę pytań, korzystając z podręcznika.

Terminy i forma egzaminu

Egzamin zaplanowany jest na **5 lipca (niedziela), godzina 14:30**, z podziałem studentów na trzy tury. Termin zerowy nie jest przewidziany ze względów technicznych i organizacyjnych – część studentów będzie jeszcze w trakcie ćwiczeń, co uniemożliwia przeprowadzenie terminu zerowego dla wszystkich jednocześnie.

Prowadzący poinformował, że na Wydziale Pielęgniarstwa z reguły istnieje możliwość cofania się do poprzednich pytań w trakcie egzaminu, jednak zalecił weryfikację tej informacji bezpośrednio w dziekanacie przed sesją egzaminacyjną.

Co jest ważne na egzaminie – wskazówki prowadzącego

Prowadzący wielokrotnie podkreślał, że na zaliczeniu końcowym najważniejsze są trzy elementy:

1. **Mechanizm działania leku** – w jaki sposób dany lek działa na poziomie komórkowym lub narządowym.
2. **Wskazania do stosowania leku** – w jakich jednostkach chorobowych dany lek jest stosowany i dlaczego.
3. **Działania niepożądane** – szczególnie te charakterystyczne i klinicznie istotne, na które prowadzący zwraca uwagę w trakcie wykładu.

Dawkowanie leków co do zasady nie jest wymagane na egzaminie, z wyjątkiem metforminy (dawka minimalna terapeutyczna i maksymalna) oraz podstawowych zasad doboru dawki insuliny bazowej w insulinoterapii prostej.

2. Cukrzyca – definicja, podział i patomechanizm

Definicja cukrzycy

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną charakteryzującą się **hiperglikemią**, czyli podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Hiperglikemia może wynikać z dwóch zasadniczo różnych mechanizmów patofizjologicznych, co stanowi podstawę podziału cukrzycy na dwa główne typy.

Cukrzyca typu 1 – patomechanizm

Cukrzyca typu 1 jest chorobą **autoimmunologiczną**. W wyniku procesu autoimmunologicznego, który może być wywołany przez różne czynniki środowiskowe – w tym infekcje wirusowe – dochodzi do **niszczenia komórek beta wysp trzustkowych**, czyli komórek odpowiedzialnych za produkcję insuliny.

Konsekwencją tego procesu jest **bezwzględny niedobór insuliny** w organizmie. Oznacza to, że mimo obecności glukozy we krwi i prawidłowej budowy receptorów insulinowych oraz transporterów glukozy na błonach komórkowych, glukoza nie może przedostać się do wnętrza komórek, ponieważ brakuje insuliny, która otwiera kanały transportujące (transportery GLUT4).

Obraz kliniczny cukrzycy typu 1 jest zwykle wyraźny i dynamiczny. Wynika z następującego łańcucha zdarzeń:

- Brak insuliny → glukoza nie wnika do komórek → stężenie glukozy we krwi rośnie.
- Gdy glikemia przekracza **próg nerkowy** (~180 mg/dl), transporter SGLT2 nie jest w stanie odzyskać całej glukozy z moczu pierwotnego → glukoza pojawia się w moczu ostatecznym (**glukozuria**, czyli **cukromocz**).
- Glukoza jest cząsteczką aktywną osmotycznie → za glukozą podąża woda na drodze osmozy → **wielomocz (poliuria)**.
- Wielomocz prowadzi do odwodnienia → **wzmoczone pragnienie (polidypsja)**.
- Narastający niedobór energii wewnątrzkomórkowej → wzrost produkcji **ciał ketonowych** jako alternatywnego źródła energii.

Triada objawów: **wielomocz, wzmoczone pragnienie, odwodnienie** jest charakterystyczna dla cukrzycy typu 1.

Groźnym powikłaniem nieleczonej lub zbyt późno rozpoznanej cukrzycy typu 1 jest **kwasica ketonowa i śpiączka ketonowa** lub **zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny**, przebiegający z gwałtowną poliurią i szybkim odwodnieniem.

Epidemiologia: cukrzyca typu 1 jest typowa dla dzieci i osób młodych. Postać o późnym początku określana jest jako **cukrzyca LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).

Leczenie: jedyną skuteczną metodą leczenia cukrzycy typu 1 jest **insulinoterapia**, ponieważ organizm nie produkuje własnej insuliny.

Cukrzyca typu 2 – patomechanizm

Cukrzyca typu 2 ma zupełnie inny mechanizm patofizjologiczny. W tym przypadku trzustka **produkuje insulinę prawidłowo** – przynajmniej na początku choroby. Problem leży na poziomie komórek docelowych i dotyczy **insulinooporności**.

Insulinooporność polega na zmniejszeniu ilości receptorów insulinowych oraz transporterów GLUT4 na błonach komórkowych. Oznacza to, że mimo obecności zarówno glukozy, jak i insuliny we krwi, glukoza nie może efektywnie przedostawać się do wnętrza komórek.

Mechanizm powstawania insulinooporności – lipotoksyczność

Chorobą wyjściową prowadzącą do cukrzycy typu 2 jest **otyłość**. Mechanizm jest następujący:

1. Duża ilość tkanki tłuszczowej → ciągła przemiana metaboliczna tkanki tłuszczowej → do krwioobiegu uwalniane są duże ilości **kwasów tłuszczowych i triglicerydów**.
2. Kwasy tłuszczowe są wychwytywane przez komórki i utleniane w procesie **beta-oksydacji**, co generuje dużą ilość **ATP**.
3. Nadmiar ATP na poziomie komórkowym **hamuje proces glikolizy** (rozkładu glukozy) – jest to mechanizm biochemiczny, w którym nadmiar produktu końcowego hamuje szlak metaboliczny.
4. Komórka, mając nadmiar energii, nie potrzebuje więcej glukozy → na poziomie transkrypcyjnym **zmniejsza produkcję transporterów GLUT4 i receptorów insulinowych**.

5. Efektem jest insulinooporność – zmniejszona wrażliwość komórek na insulinę.

Trzy główne czynniki prowadzące do insulinooporności:

Czynnik	Mechanizm
Otyłość	Lipotoksyczność → nadmiar ATP → hamowanie glikolizy → zmniejszenie GLUT4 i receptorów insulinowych
Brak aktywności fizycznej	Brak zużycia ATP → brak odblokowania glikolizy → utrzymująca się insulinooporność
Dodatni bilans energetyczny	Nadmiar kalorii → nadmiar substratów energetycznych → nadmiar ATP → insulinooporność

Progresja cukrzycy typu 2

W odpowiedzi na insulinooporność i narastającą hiperglikemię trzustka reaguje **kompensacyjną hiperinsulinemią** – produkuje coraz więcej insuliny, by „na siłę” przepchnąć glukozę do komórek. Jednak przy długotrwałej hiperinsulinemii możliwości produkcyjne trzustki mogą ulec wyczerpaniu, co prowadzi do konieczności włączenia insulinoterapii u części pacjentów z cukrzycą typu 2.

Epidemiologia: cukrzyca typu 2 jest typowa dla osób starszych, otyłych, z zespołem metabolicznym. Obraz kliniczny jest często **bezobjawowy** przez długi czas – pacjenci mogą nie wiedzieć o chorobie przez wiele lat.

Porównanie cukrzycy typu 1 i typu 2

Cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
Patomechanizm	Autoimmunologiczne niszczenie komórek beta	Insulinooporność
Produkcja insuliny	Bezwzględny niedobór	Zachowana (początkowo nadmierna)
Typowy wiek zachorowania	Dzieci, młodzi dorośli	Osoby starsze
Typowa budowa ciała	Szczupli	Otyłość, zespół metaboliczny
Obraz kliniczny	Wyraźny (poliuria, polidypsja, odwodnienie)	Często bezobjawowy
Leczenie	Wyłącznie insulinoterapia	Modyfikacja stylu życia + leki doustne ± insulina

Dlaczego cukrzyca jest niebezpieczna – glikacja białek

Cukrzyca prowadzi do **glikacji białek**, czyli nieenzymatycznego łączenia cząsteczek glukozy z białkami. Białka glikowane są białkami uszkodzonymi, które organizm stara się usunąć za pomocą makrofagów posiadających odpowiednie receptory. Proces ten generuje **przewlekły stan zapalny** w organizmie.

Im wyższe stężenie glukozy i im dłużej trwa hiperglikemia, tym większa glikacja białek i tym większy stan zapalny. Przewlekły stan zapalny jest bezpośrednią przyczyną powikłań naczyniowych cukrzycy, w tym zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennej mózgu i miażdżycy tętnic kończyn dolnych.

3. Rola insuliny i mechanizm transportu glukozy do komórek

Insulina jako hormon anaboliczny

Insulina jest hormonem produkowanym przez komórki beta wysp trzustkowych. Jest to hormon o działaniu **anabolicznym**, co oznacza, że pobudza procesy budowania i magazynowania substancji w organizmie.

Działania insuliny na poziomie komórkowym obejmują:

Działania pobudzające (anaboliczne):

- wychwyt glukozy przez komórki
- synteza glikogenu (magazynowanie glukozy)
- synteza DNA
- wychwyt aminokwasów
- synteza białek
- synteza kwasów tłuszczowych

Działania hamujące:

- hamowanie lipolizy (rozkładu tłuszczów)
- hamowanie glukoneogenezy (syntezy glukozy z niecukrowych substratów)
- hamowanie apoptozy (programowanej śmierci komórkowej)

Warto zwrócić uwagę, że **przewlekła hiperinsulinemia** (zbyt duże stężenie insuliny przez długi czas) jest niekorzystna – poprzez hamowanie apoptozy i stymulację syntezy DNA zwiększa ryzyko chorób nowotworowych. Otyłość i hiperinsulinemia są uznanymi czynnikami ryzyka nowotworów.

Cztery elementy niezbędne do transportu glukozy do komórki

Aby glukoza mogła przedostać się z krwi do wnętrza komórki, konieczne są jednocześnie cztery elementy:

1. **Glukoza** – obecna we krwi
2. **Insulina** – hormon inicjujący transport
3. **Receptor insulinowy** – białko na błonie komórkowej, do którego przyłącza się insulina
4. **Transporter GLUT4** – kanał w błonie komórkowej, przez który glukoza przemieszcza się do wnętrza komórki; otwierany przez insulinę za pośrednictwem receptora insulinowego

W cukrzycy typu 1 brakuje insuliny (element 2). W cukrzycy typu 2 brakuje receptorów insulinowych i transporterów GLUT4 (elementy 3 i 4).

Rola glukozy w metabolizmie energetycznym komórki

Glukoza jest niezbędna do syntezy **ATP** (adenozynotrójfosforanu) – podstawowej cząsteczki energetycznej komórki. Proces pozyskiwania energii z glukozy przebiega następująco:

1. **Glikoliza** – rozkład glukozy do pirogronianu, a następnie do acetylo-koenzymu A
2. **Cykl Krebsa i łańcuch oddechowy** – acetylo-koenzym A ulega całkowitemu utlenieniu (spaleniu) do dwutlenku węgla i wody
3. Konsekwencją jest synteza dużej ilości **ATP**

ATP jest wykorzystywane do wszystkich procesów wymagających energii w organizmie, w tym do pracy mięśni, przewodzenia impulsów nerwowych i syntezy makrocząsteczek.

Transporter SGLT2 i próg nerkowy

W nerkach, w trakcie filtracji kłębuszkowej, glukoza przechodzi do moczu pierwotnego. Następnie jest odzyskiwana z powrotem do krwioobiegu przez **transporter sodowo-glukozowy typu 2 (SGLT2)**, zlokalizowany w kanalikach proksymalnych nerek.

Transporter SGLT2 ma ograniczoną wydajność, określaną jako **próg nerkowy**, który fizjologicznie wynosi około **180 mg/dl**. Oznacza to, że gdy stężenie glukozy we krwi przekracza 180 mg/dl, transporter nie jest w stanie odzyskać całej glukozy z moczu pierwotnego, a nadmiar glukozy pojawia się w moczu ostatecznym (**glukozuria**). Ta właściwość SGLT2 jest farmakologicznie wykorzystywana przez grupę leków zwanych flozynami.

4. Diagnostyka cukrzycy i monitorowanie leczenia

Kryteria rozpoznania cukrzycy

Rozpoznanie cukrzycy opiera się na kilku metodach diagnostycznych:

Pomiar glikemii na czczo

- **Poniżej 100 mg/dl** – wynik prawidłowy
- **100–125 mg/dl** – **nieprawidłowa glikemia na czczo** (stan przedcukrzycowy) → wskazanie do wykonania testu OGTT
- **126 mg/dl lub powyżej, stwierdzone dwukrotnie** → rozpoznanie cukrzycy

Glikemia przygodna (w dowolnej porze dnia)

- **200 mg/dl lub powyżej** + obecność objawów hiperglikemii (wielomocz, wzmożone pragnienie, odwodnienie) → rozpoznanie cukrzycy

Test OGTT (doustny test tolerancji glukozy, krzywa cukrowa)

Wskazany przy nieprawidłowej glikemii na czczo (100–125 mg/dl). Procedura:

1. Pomiar glikemii na czczo
2. Pacjent wypija **75 g glukozy** rozpuszczonej w wodzie
3. Po **2 godzinach** ponowny pomiar glikemii
4. W trakcie testu pacjent musi pozostawać w spoczynku (siedzieć, nie spacerować)

Interpretacja wyniku po 2 godzinach:

- **Poniżej 140 mg/dl** – nadal nieprawidłowa glikemia na czczo (nie można uznać za prawidłowy)
- **140–199 mg/dl** – **nieprawidłowa tolerancja glukozy** (stan przedcukrzycowy)
- **200 mg/dl lub powyżej** → rozpoznanie cukrzycy

Zarówno nieprawidłowa glikemia na czczo, jak i nieprawidłowa tolerancja glukozy określane są łącznie jako **stan przedcukrzycowy**.

Hemoglobina glikowana (HbA1c)

Hemoglobina glikowana to hemoglobina, która uległa **glikacji** – nieenzymatycznemu połączeniu z cząsteczkami glukozy. Im wyższe stężenie glukozy we krwi i im dłużej trwa hiperglikemia, tym wyższy odsetek hemoglobiny glikowanej.

- **HbA1c $\geq$ 6,5%** → rozpoznanie cukrzycy

Hemoglobina glikowana odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi z ostatnich **2–3 miesięcy** (tyle wynosi czas życia erytrocytu). Jest to podstawowy parametr monitorowania leczenia cukrzycy.

Cele terapeutyczne hemoglobiny glikowanej

Grupa pacjentów	Docelowa wartość HbA1c
Ogólna populacja chorych na cukrzycę	< 7%
Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2	< 6,5%
Kobiety w ciąży	< 6%
Starsi pacjenci z wielochorobowością	< 8%

Różnicowanie cukrzycy typu 1 i typu 2

Samo oznaczenie insuliny nie jest w pełni wiarygodne, ponieważ insulina ulega szybkiemu metabolizmowi. Lepszym parametrem jest **peptyd C**.

Peptyd C jest produktem metabolizmu insuliny – powstaje w równomolowych ilościach z insuliną podczas jej syntezy w trzustce. Jego stężenie odzwierciedla endogenną produkcję insuliny:

- **Wysokie stężenie peptydu C** → duża produkcja insuliny przez trzustkę → przemawia za **cukrzycą typu 2**
- **Nieoznaczalne stężenie peptydu C** → brak produkcji insuliny → przemawia za **cukrzycą typu 1**

Za cukrzycą typu 1 przemawiają również **przeciwciała autoimmunologiczne**: przeciwiinsulinowe, przeciwwyspowe (anty-ICA) oraz przeciwciała anty-GAD.

5. Niefarmakologiczne leczenie cukrzycy – dieta i aktywność fizyczna

Trzy filary leczenia cukrzycy typu 2

Leczenie cukrzycy typu 2 opiera się na trzech równorzędnych filarach, z których każdy odpowiada za około 30% sukcesu terapeutycznego:

1. **Dieta** – 30% sukcesu
2. **Aktywność fizyczna** – 30% sukcesu
3. **Farmakoterapia** – 30% sukcesu

Pozostałe 10% to edukacja pacjenta – pacjent musi rozumieć swoją chorobę, znać jej powikłania i wiedzieć, jak postępować.

Leczenie dietetyczne

Najważniejszym elementem diety w cukrzycy typu 2 jest **ograniczenie kaloryczności** – zastosowanie ujemnego bilansu energetycznego prowadzącego do redukcji masy ciała. Dieta powinna być odpowiednio zbilansowana, bogata w surowe warzywa. Prowadzący wskazał **dieta śródziemnomorską** jako wzorcowy model żywienia – opiera się ona na dużej ilości ryb, świeżych warzyw i owoców.

Obliczanie zapotrzebowania kalorycznego

Zapotrzebowanie kaloryczne oblicza się na podstawie **należnej masy ciała** (nie aktualnej masy ciała pacjenta z otyłością):

Rodzaj pracy	Zapotrzebowanie kaloryczne
Praca siedząca (np. praca biurowa)	20–25 kcal/kg należnej masy ciała
Praca umiarkowanie aktywna	25–30 kcal/kg należnej masy ciała
Ciężka praca fizyczna	30–40 kcal/kg należnej masy ciała

Przykład: pacjent z otyłością, wzrost 180 cm, masa ciała 100 kg, praca siedząca. Należna masa ciała wynosi około 70 kg. Zapotrzebowanie kaloryczne = $70 \times 20\text{--}25 = 1400\text{--}1750$ kcal/dobę. Aby uzyskać efekt redukcyjny, od obliczonego zapotrzebowania odejmuje się **250–500 kcal**.

Kliniczne znaczenie redukcji masy ciała

- Ubytek masy ciała **ponad 5%** w stosunku do masy wyjściowej już wiąże się z zauważalną poprawą kontroli glikemii.
- Redukcja każdego **1 kg masy ciała** wydłuża życie pacjenta o **5%** – podkreśla to ogromne znaczenie leczenia otyłości w cukrzycy typu 2.

Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna jest **naturalnym sposobem zwiększenia insulinowrażliwości** i stanowi bezpośrednie leczenie insulinoooporności. Mechanizm działania aktywności fizycznej na poziomie komórkowym:

1. Praca mięśni → **zużycie ATP**
2. Spadek stężenia ATP → **odblokowanie procesu glikolizy**
3. Odblokowanie glikolizy → na poziomie transkrypcyjnym wzrasta produkcja **transporterów GLUT4 i receptorów insulinowych**
4. Więcej GLUT4 i receptorów insulinowych → glukoza łatwiej wnika do komórek
5. Mniej glukozy we krwi → mniejsza stymulacja trzustki → **zmniejszenie hiperinsulinemii**

Aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 aż o **60%**, ponieważ bezpośrednio leczy insulinoooporność.

Aktywność fizyczna a cukrzyca typu 1

U pacjentów z cukrzycą typu 1 aktywność fizyczna jest korzystna (zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych), ale wymaga szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko **hipoglikemii wysiłkowej**. Aktywność fizyczna zmniejsza zapotrzebowanie tkanek na insulinę, co przy stałej dawce insuliny bazowej może prowadzić do hipoglikemii.

Zasady postępowania przy aktywności fizycznej u chorych na cukrzycę typu 1:

- Kontrola glikemii przed wysiłkiem, w trakcie i przez kilka godzin po zakończeniu
- Spożycie dodatkowych porcji węglowodanów prostych przed wysiłkiem, co godzinę podczas wysiłku i po jego zakończeniu
- Zmniejszenie dawki insuliny doposiłkowej (krótkodziałającej) o **30–50%** w zależności od nasilenia wysiłku i wartości glikemii
- Unikanie ciężkiego wysiłku w czasie szczytu działania insuliny
- Każdy chory na cukrzycę typu 1 powinien mieć przy sobie **glukagon** w ampułkostrzykawce oraz **węglowodany proste**

Różnica między metodą wielokrotnych wstrzyknięć a pompą insulinową przy wysiłku fizycznym:

W metodzie wielokrotnych wstrzyknięć można zmniejszyć dawkę insuliny doposiłkowej przed planowanym wysiłkiem, ale nie można zmodyfikować insuliny bazowej (działa przez całą dobę). W pompie insulinowej można zmniejszyć wlew analogu szybko działającego o **20–80%** na czas wysiłku, co istotnie zmniejsza ryzyko hipoglikemii.

6. Leki doustne w cukrzycy typu 2 – metformina, pochodne sulfonylmocznika i akarboza

Ogólny podział leków stosowanych w cukrzycy typu 2

Leki stosowane w cukrzycy typu 2 można podzielić na dwie zasadnicze grupy:

Leki hipoglikemizujące – mogą przy przedawkowaniu lub braku posiłku prowadzić do hipoglikemii:

- pochodne sulfonilomocznika

Leki antyhiperglikemiczne – obniżają glikemię, ale nie prowadzą do hipoglikemii nawet przy przedawkowaniu:

- metformina
- flozyny (inhibitory SGLT2)
- agoniści GLP-1
- inhibitory DPP-4

Metformina – lek pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2

Metformina jest **lekiem pierwszego rzutu** u pacjentów z cukrzycą typu 2. Jest to informacja kluczowa, która może pojawić się na zaliczeniu końcowym.

Mechanizm działania metforminy

Metformina działa poprzez **zwiększenie beztlenowego przekształcania glukozy do kwasu mlekowego** (nasilenie beztlenowej glikolizy). Mechanizm ten jest analogiczny do działania aktywności fizycznej – uruchamia szlak metaboliczny glukozy, co na poziomie transkrypcyjnym prowadzi do:

- **wzrostu ilości transporterów GLUT4** na błonie komórkowej
- **wzrostu ilości receptorów insulinowych** na błonie komórkowej

Efektom jest poprawa **insulinowrażliwości** – metformina działa dokładnie w tym miejscu, w którym leży problem w cukrzycy typu 2.

Dlaczego metformina nie powoduje hipoglikemii?

Wraz z poprawą transportu glukozy do komórek, mniejsza ilość glukozy dociera do trzustki → trzustka produkuje mniej insuliny. Bez insuliny glukoza nie może wnikać do komórek. Zatem wraz ze spadkiem glikemii siła działania metforminy maleje – istnieje wbudowany mechanizm hamujący, który zapobiega hipoglikemii.

Korzyści ze stosowania metforminy

1. **Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego** – metformina zmniejsza stan zapalny w organizmie, co przekłada się na **30% redukcję ryzyka** zawału serca i udaru mózgu.
2. **Poprawa insulinowrażliwości** – leczenie przyczynowe insulinooporności.
3. **Zmniejszenie hiperinsulinemii** – poprzez zmniejszenie stymulacji trzustki.
4. **Działanie przeciwnowotworowe** – metformina zmniejsza ryzyko raka wątrobowo-komórkowego, raka jelita grubego i raka endometrium.

Wskazania do stosowania metforminy

- **Cukrzyca typu 2** – lek pierwszego rzutu
- **Stan przedcukrzycowy** – ze względu na wczesne ryzyko sercowo-naczyniowe już na tym etapie
- **Zespół metaboliczny**
- **Zespół policystycznych jajników (PCOS)**

Dawkowanie metforminy – ważne na egzaminie

- **Dawka minimalna terapeutyczna: 1500 mg/dobę** – dawki poniżej tej wartości (np. 500 mg raz lub dwa razy dziennie) są subterapeutyczne i nie przynoszą efektu leczniczego.
- **Dawka maksymalna: 3000 mg/dobę** – do tej dawki należy dążyć u każdego pacjenta przy dobrej tolerancji.
- **Dawka początkowa: 1000 mg/dobę** (np. 2 × 500 mg) – stopniowe zwiększanie dawki pozwala uniknąć działań niepożądanych.

Działania niepożądane metforminy

Przejściowe działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego:

- biegunka
- nudności i wymioty
- wzdęcia brzucha
- metaliczny posmak w ustach

Są to objawy niegroźne, ale mogące zniechęcić pacjenta do terapii. Dlatego dawkę zwiększa się stopniowo.

Przeciwwskazania do stosowania metforminy

Metformina jest przeciwwskazana w stanach **zaostrzenia chorób przewlekłych**, ponieważ zwiększa beztlenowy metabolizm glukozy do kwasu mlekowego, co może pogarszać niedotlenienie narządów:

- zaostrzenie niewydolności oddechowej
- zaostrzenie niewydolności serca
- zaostrzenie niedokrwienia dużych narządów
- progresja przewlekłej choroby nerek do niewydolności nerek
- zaostrzenie marskości wątroby

Ważne: u pacjentów **wyrównanych** (stabilna POCHP, wyrównana niewydolność serca, wyrównana marskość wątroby) metformina jest wskazana i powinna być kontynuowana.

Metformina a badania kontrastowe: metformina w niewielkim stopniu zwiększa ryzyko nefropatii kontrastowej, dlatego przy planowych badaniach z kontrastem (np. TK z kontrastem) należy ją odstawić na **24–48 godzin** przed badaniem. W stanach nagłych (np. ostry zawał serca wymagający koronarografii) nie jest to kwestia priorytetowa.

Metformina w ciąży: metformina jest dopuszczona do stosowania u kobiet w ciąży i nie musi być odstawiana.

Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika są jedyną grupą leków **hipoglikemizujących** stosowanych w cukrzycy typu 2.

Mechanizm działania

Pochodne sulfonilomocznika **zwiększają wydzielanie insuliny przez trzustkę**, niezależnie od aktualnego stężenia glukozy we krwi.

Dlaczego pochodne sulfonilomocznika są lekiem ostatniego wyboru?

1. **Ryzyko hipoglikemii** – jeśli pacjent przyjmie lek, ale nie zje posiłku, trzustka i tak wydzieli więcej insuliny, co może prowadzić do niebezpiecznej hipoglikemii.
2. **Nasilenie hiperinsulinemii** – pochodne sulfonilomocznika nie leczą przyczyny cukrzycy typu 2 (insulinooporności), lecz nasilają hiperinsulinemię, co jest niekorzystne.
3. **Utrudnienie redukcji masy ciała** – im więcej insuliny, tym trudniej schudnąć (insulina jest hormonem anabolicznym, sprzyjającym magazynowaniu energii).
4. **Brak redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego** – w przeciwieństwie do metforminy, pochodne sulfonilomocznika nie wydłużają życia pacjentów z cukrzycą typu 2.

Kiedy stosuje się pochodne sulfonilomocznika?

- U pacjentów, którzy **źle tolerują metforminę** i nie mogą sobie pozwolić na nowsze leki ze względu na koszty.
- Jako **lek dołączany** do terapii wielolekowej, gdy inne leki nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.
- Jako lek **ostatniego wyboru** ze względu na profil bezpieczeństwa.

Najważniejsze działanie niepożądane do zapamiętania: ryzyko hipoglikemii i przyrost masy ciała.

Akarboza – inhibitor alfa-glukozydazy

Akarboza jest inhibitorem enzymu **alfa-glukozydazy**, który trawi dwucukry (maltozę) do cukrów prostych. Poprzez zablokowanie tego enzymu akarboza spowalnia wchłanianie węglowodanów z przewodu pokarmowego.

Kliniczne znaczenie akarbozy jest **niewielkie** z dwóch powodów:

1. Mała skuteczność terapeutyczna.
2. Nieprzyjemne działania niepożądane – niestrawione dwucukry przemieszczają się do jelita grubego, gdzie są rozkładane przez bakterie jelitowe z wytworzeniem dużych ilości gazów. Objawy są podobne do nietolerancji laktozy: wzdęcia, bóle brzucha, biegunka.

Akarboza jest stosowana sporadycznie jako kolejny lek dołączany do terapii wielolekowej.

7. Flozyny – inhibitory SGLT2

Mechanizm działania flozyn

Flozyny (inhibitory SGLT2) to leki, które **blokują transporter sodowo-glukozowy typu 2 (SGLT2)** w kanalikach proksymalnych nerek. SGLT2 jest odpowiedzialny za odzyskiwanie glukozy z moczu pierwotnego do

krwioobiegu.

Zablokowanie SGLT2 przez flozynę powoduje **obniżenie progu nerkowego** z fizjologicznych ~180 mg/dl do około **130 mg/dl**. Oznacza to, że gdy stężenie glukozy we krwi przekracza 130 mg/dl, glukoza nie jest odzyskiwana z moczu i pojawia się w moczu ostatecznym (**glukozuria**).

W ten sposób organizm **wydała nadmiar glukozy z moczem**, co prowadzi do obniżenia glikemii.

Dlaczego flozyny nie powodują hipoglikemii?

Transporter SGLT2 nadal działa poniżej progu 130 mg/dl – odzyskuje glukozę z moczu, gdy jej stężenie we krwi jest niskie. Zatem mechanizm działania flozyn jest zależny od aktualnego stężenia glukozy i nie prowadzi do hipoglikemii.

Efekt kaloryczny flozyn

Flozyny powodują utratę około **250–300 kcal/dobę** wraz z moczem. Jednak jako leki odchudzające sprawdziły się słabiej niż oczekiwano, ponieważ usuwanie kalorii z moczem uruchamia mechanizmy kompensacyjne – delikatnie zwiększa uczucie głodu i apetyt.

Trzy główne wskazania do stosowania flozyn – do zapamiętania

To jest informacja kluczowa, która z dużym prawdopodobieństwem pojawi się na zaliczeniu końcowym:

1. **Cukrzyca typu 2** – lek pierwszego rzutu (na równi z metforminą i agonistami GLP-1)
2. **Niewydolność serca** – flozyny działają jako tzw. **inteligentne diuretyki**: poprzez glukozurię wywołują efekt osmotyczny, za glukozą podąża woda, co zwiększa diurezę. Ten efekt moczopędny jest dyskretny i nie aktywuje układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron), co jest korzystne w niewydolności serca.
3. **Przewlekła choroba nerek** – flozyny mają działanie **nefroprotektoryjne**: zmniejszają hiperfiltrację kłębuszkową poprzez zwężenie tętniczki doprowadzającej do kłębuszka nerkowego, co zmniejsza ciśnienie filtracyjne i zwalnia progresję przewlekłej choroby nerek.

Flozyny a przewlekła choroba nerek – mechanizm nefroprotekcji

Przewlekła choroba nerek polega na stopniowym uszkodzaniu nefronów. Uszkodzone nefrony są zastępowane przez zdrowe, które przejmują ich funkcję, ale są przez to nadmiernie obciążone – dochodzi do **hiperfiltracji**. Hiperfiltracja przyspiesza zużycie zdrowych nefronów i progresję choroby.

Aby zahamować hiperfiltrację, należy zmniejszyć ciśnienie filtracyjne w kłębuszku nerkowym. Można to osiągnąć na dwa sposoby:

Mechanizm	Lek
Zwężenie tętniczki doprowadzającej → zmniejszenie ciśnienia filtracyjnego	Flozyny
Rozszerzenie tętniczki odprowadzającej → zmniejszenie ciśnienia filtracyjnego	ACE inhibitory (omawiane na kolejnym wykładzie)

Obie grupy leków są podstawowymi lekami nefroprotektoryjnymi.

Flozyny a siła działania przeciwcukrzycowego

Siła działania przeciwcukrzycowego flozyn **maleje wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej** (GFR). U pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek efekt hipoglikemizujący jest słabszy. Jednak nie oznacza to, że flozyny są przeciwwskazane u tych pacjentów – wręcz przeciwnie, są wskazane ze względu na działanie nefroprotektoryjne i kardioprotektoryjne.

Działania niepożądane flozyn

Najważniejsze działanie niepożądane: zakażenia układu moczowego i narządów płciowych.

Glukoza w moczu stanowi doskonałą pożywkę dla bakterii i grzybów. Flozyny zwiększają ryzyko:

- zakażeń dolnych dróg moczowych
- zakażeń grzybiczych narządów płciowych (szczególnie u kobiet)

Z tego powodu flozyny wymagają **rygorystycznej higieny intymnej** i mogą być mniej odpowiednie dla starszych pacjentów, którzy mają trudności z utrzymaniem higieny osobistej.

Przeciwwskazania do stosowania flozyn

Cukrzyca typu 1 – flozyny są przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą typu 1, ponieważ zwiększają ryzyko **kwasyicy ketonowej** (nawet przy prawidłowym stężeniu glukozy – tzw. euglicemiczna kwasica ketonowa).

Nazwy flozyn i dawkowanie

- **Empagliflozyna** – 10 mg raz na dobę
- **Dapagliflozyna** – 10 mg raz na dobę
- **Kanagliflozyna** – 100 mg raz na dobę

Trzy leki pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2 – podsumowanie

Na zaliczeniu końcowym może pojawić się pytanie o leki pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Są to trzy grupy leków:

1. **Metformina**
2. **Flozyny** (inhibitory SGLT2)
3. **Agoniści GLP-1**

8. Leki inkretynowe – agoniści GLP-1 i inhibitory DPP-4

Układ inkretynowy – podstawy

Inkretyny to hormony produkowane przez komórki jelitowe w odpowiedzi na spożycie posiłku. Najważniejszą inkretyną stanowi **GLP-1** (glukagonopodobny peptyd 1). GLP-1 jest fizjologicznie produkowany w organizmie, ale jest szybko rozkładany przez enzym **DPP-4** (dipeptydylopeptydaza IV), co ogranicza czas jego działania.

Farmakologicznie układ inkretynowy można modyfikować na dwa sposoby:

1. **Podanie analogu GLP-1 z zewnątrz** – agoniści GLP-1 (np. semaglutyd, dulaglutyd, liraglutyd)
2. **Zahamowanie enzymu DPP-4** – inhibitory DPP-4 (gliptyny), co przedłuża działanie endogennego GLP-1

Agoniści GLP-1 – mechanizm działania i wskazania

Mechanizm działania

Agoniści GLP-1 działają poprzez pobudzenie receptorów dla GLP-1, które znajdują się w wielu tkankach:

1. **Przewód pokarmowy** – opóźnienie opróżniania żołądka i zmniejszenie motoryki → pokarm dłużej zalega w żołądku → **dłuższe uczucie sytości i mniejsze uczucie głodu** → pacjent spożywa mniej kalorii → redukcja masy ciała.
1. **Trzustka** – stymulacja wydzielania insuliny zależna od glikemii (tylko gdy glikemia jest podwyższona) → poprawa kontroli glikemii bez ryzyka hipoglikemii.
1. **Śródbłonek naczyniowy** – receptory GLP-1 w śródbłonku → silne działanie **przeciwwtleniające i przeciwzapalne** → redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wskazania do stosowania agonistów GLP-1

1. **Cukrzyca typu 2** – lek pierwszego rzutu
2. **Otyłość** – zarejestrowane do leczenia otyłości (np. semaglutyd w wyższych dawkach jako Wegovy, liraglutyd jako Saxenda)
3. **Choroba wieńcowa i wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe** – zarejestrowane do stosowania u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, po udarze niedokrwinnym mózgu, nawet bez cukrzycy i otyłości, w celu redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej

Przykłady preparatów agonistów GLP-1

- **Raz w tygodniu:** semaglutyd (Ozempic, Wegovy), dulaglutyd (Trulicity), tirzepatyd (Mounjaro)
- **Raz dziennie:** liraglutyd (Victoza, Saxenda)

Działania niepożądane agonistów GLP-1

- **Zwiększone ryzyko kamicy pęcherzyka żółciowego** → zwiększone ryzyko kamicy przewodowej
- **Zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki**
- Nudności, wymioty (wynikają ze zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego)

Ważna interakcja: połączenie agonistów GLP-1 z pochodnymi sulfonilomocznika zwiększa ryzyko hipoglikemii. Agoniści GLP-1 zwalniają opróżnianie żołądka i wchłanianie posiłku, natomiast pochodne sulfonilomocznika stymulują wydzielanie insuliny niezależnie od posiłku – połączenie tych mechanizmów może prowadzić do hipoglikemii.

Inhibitory DPP-4 (gliptyny)

Inhibitory DPP-4 (gliptyny) działają poprzez **zahamowanie enzymu DPP-4**, który rozkłada endogenne GLP-1. W efekcie endogenne GLP-1 produkowane po posiłku działa dłużej i silniej.

Mechanizm działania jest podobny do agonistów GLP-1, ale efekt jest **zdecydowanie słabszy**, ponieważ opiera się na wzmocnieniu działania endogennego GLP-1, a nie na podaniu dużych dawek analogu z zewnątrz.

Zalety inhibitorów DPP-4

- Leki doustne (w przeciwieństwie do agonistów GLP-1, które są podawane podskórnie)
- Dobry profil bezpieczeństwa
- **Niższy koszt** niż agonistów GLP-1 – ważna zaleta praktyczna
- Dobrze do dołączenia do metforminy jako drugi lek

Linagliptyna – szczególny przypadek

Linagliptyna jest jedynym lekiem doustnym stosowanym w cukrzycy typu 2, który może być stosowany u pacjentów z **ciężką niewydolnością nerek**, w tym u pacjentów **dializowanych**. Jest to informacja klinicznie istotna, ponieważ większość leków doustnych stosowanych w cukrzycy jest przeciwwskazana lub wymaga modyfikacji dawki przy obniżonym GFR.

Porównanie agonistów GLP-1 i inhibitorów DPP-4

Cecha	Agoniści GLP-1	Inhibitory DPP-4
Mechanizm	Podanie analogu GLP-1 z zewnątrz	Zahamowanie rozkładu endogennego GLP-1
Siła działania	Silna	Słabsza
Droga podania	Podskórna (wstrzyknięcia)	Doustna
Redukcja masy ciała	Znacząca	Minimalna
Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego	Udowodniona, znacząca	Umiarkowana
Koszt	Wysoki	Niższy
Działania niepożądane	Kamica żółciowa, ostre zapalenie trzustki	Podobne, ale rzadsze

Algorytm wyboru leku w cukrzycy typu 2 – podsumowanie

Gdy sama modyfikacja stylu życia i metformina nie wystarczają, wybór kolejnego leku zależy od obrazu klinicznego pacjenta:

Dominujący problem kliniczny	Preferowany lek
Miażdżyca tętnic (choroba wieńcowa, stan po zawale, stan po udarze)	Agoniści GLP-1 (silne działanie przeciwzapalne w śródbłonku)
Niewydolność serca lub przewlekła choroba nerek	Flozyny (nefroprotekcja, efekt diuretyczny)
Priorytet: koszt terapii	Pochodne sulfonilomocznika (lek ostatniego wyboru)
Priorytet: redukcja masy ciała	Agoniści GLP-1, flozyny, inhibitory DPP-4
Priorytet: unikanie hipoglikemii	Wszystkie leki z wyjątkiem pochodnych sulfonilomocznika

9. Insulinoterapia – rodzaje insuliny i modele leczenia

Wskazania do insulinoterapii

Bezwzględne wskazanie:

- **Cukrzyca typu 1** – insulinoterapia jest jedyną formą leczenia; brak własnej insuliny uniemożliwia jakiegokolwiek inne postępowanie farmakologiczne

Wskazania w cukrzycy typu 2:

- Nieskuteczność dotychczasowego leczenia doustnego (HbA1c powyżej celu terapeutycznego mimo stosowania kombinacji leków doustnych)
- Przeciwwskazania do leków doustnych

- Znaczna hiperglikemia przy rozpoznaniu – do opanowania stanu metabolicznego (glukotoksyczności); po wyrównaniu należy wrócić do leków doustnych
- Zaostrzenia chorób przewlekłych (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny mózgu, zaostrzenie niewydolności serca, zaostrzenie POCHP)
- Ciąża – metformina jest dopuszczona, ale insulinoterapia może być rozważona na życzenie pacjentki

Ważna zasada: w cukrzycy typu 2 insulinoterapia jest **uzupełnieniem** leczenia doustnego, nie jego zastąpieniem. Leki doustne (szczególnie metformina) powinny być kontynuowane równolegle z insulinoterapią.

Podział insulin

Insuliny doposiłkowe

Rodzaj	Czas do działania	Szczyt działania	Czas działania	Kiedy podawać
Insulina krótkodziałająca (ludzka)	30–60 min	2–4 h	6–8 h	30 minut przed posiłkiem
Analog szybko działający	10–15 min	1–2 h	3–5 h	Bezpośrednio przed, w trakcie lub po posiłku

Analog szybko działający jest **wygodniejszy** dla pacjenta ze względu na możliwość podania tuż przed posiłkiem lub nawet po posiłku.

Insuliny bazowe

Rodzaj	Szczyt działania	Czas działania	Ryzyko hipoglikemii nocnej
Insulina ludzka długodziałająca (insulina N)	4–12 h od podania	18–20 h	Wysokie – szczyt ok. 2–6 rano
Analog długodziałający (np. glargina, detemir, degludek)	Brak szczytu (insulina bezszczytowa)	24 h	Niskie

Kluczowa różnica do zapamiętania na egzamin: analogi długodziałające są **insulinami bezszczytowymi** – działają równomiernie przez całą dobę, co istotnie zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnej w porównaniu z insuliną ludzką N, która ma wyraźny szczyt działania przypadający na godziny nocne.

Insulina ludzka N nie obejmuje pełnych 24 godzin (działa 18–20 h), co oznacza, że zawsze pozostają godziny bez pokrycia insulinowego.

Modele insulinoterapii

Insulinoterapia prosta

Polega na połączeniu leków doustnych z **insuliną bazową** podawaną raz na dobę (najczęściej wieczorem).

Dawka początkowa insuliny bazowej:

- **10 jednostek na dobę** lub
- **0,2 jednostki/kg masy ciała**

Zasada doboru dawki insuliny bazowej – ważne na egzaminie:

Dawkę insuliny bazowej ustala się na podstawie **glikemii porannej** (nie wieczornej!). Jest to częsty błąd w praktyce klinicznej.

- Cel terapeutyczny: glikemia poranna **110–130 mg/dl**
- Jeśli przez 4–5 dni glikemia poranna > 130 mg/dl → **zwiększ dawkę o 2–4 jednostki**
- Jeśli glikemia poranna < 110 mg/dl → ryzyko hipoglikemii → **zmniejsz dawkę o 2–4 jednostki**

Jeśli dobową dawkę insuliny bazowej przekracza **30 jednostek**, należy rozważyć intensyfikację leczenia.

Mieszanki insulinowe

Mieszanki insulinowe zawierają zarówno insulinę krótkodziałającą, jak i o przedłużonym czasie działania w jednym wstrzyknięciu.

Charakterystyka:

- Stosowane **2 razy dziennie** o stałych porach
- Jedno wstrzyknięcie wywołuje **dwa szczyty działania** (jeden z insuliny krótkodziałającej, drugi z insuliny długodziałającej)
- Dwa wstrzyknięcia dziennie = **cztery szczyty działania** insuliny

- W czasie każdego szczytu pacjent **musi zjeść posiłek** – wymaga to regularnego trybu życia
- Nie można stosować zbyt dużych dawek (ryzyko hipoglikemii w szczytach)
- Trudno uzyskać dobrą kontrolę glikemii

Wskazania: starsi pacjenci z regularnym, przewidywalnym trybem życia.

Wady: nieodpowiednie dla aktywnych, dynamicznych pacjentów; rzadko pozwala na dobre wyrównanie cukrzycy.

Intensywna insulinoterapia

Intensywna insulinoterapia polega na stosowaniu zarówno insuliny bazowej, jak i insuliny doposiłkowej przed każdym głównym posiłkiem.

Proporcje:

- Insulina bazowa: **~40%** dobowej dawki
- Insulina doposiłkowa: **~60%** dobowej dawki (rozłożona na 3 główne posiłki)

Przykład: pacjent z zapotrzebowaniem 50 jednostek/dobę:

- Insulina bazowa: ~20 jednostek wieczorem
- Insulina doposiłkowa: np. 8 j. do śniadania + 12 j. do obiadu + 8 j. do kolacji = 28 j.

Model Baza Plus – wariant pośredni: insulina bazowa + insulina doposiłkowa tylko przed największym posiłkiem dnia (np. przed obiadem). Stosowany jako etap przejściowy przed pełną intensywną insulinoterapią.

Intensywna insulinoterapia czynnościowa (IIC)

Stosowana przede wszystkim w **cukrzycy typu 1**. Różni się od standardowej intensywnej insulinoterapii tym, że **pacjent samodzielnie ustala dawki insuliny** w zależności od:

- aktualnej glikemii
- planowanej aktywności fizycznej
- ilości wymienników węglowodanowych w posiłku

Wymaga doskonałej edukacji pacjenta. Lekarz pełni rolę doradcy i nauczyciela, ale to pacjent jest głównym podmiotem leczenia.

Osobista pompa insulinowa

Pompa insulinowa jest najbardziej zaawansowaną formą insulinoterapii, zapewniającą największy komfort życia i najlepszą kontrolę glikemii.

Zasada działania:

- Ciągły wlew **analogu szybko działającego** (nie insuliny bazowej!) przez całą dobę – naśladuje fizjologiczne podstawowe wydzielanie insuliny
- Przed posiłkiem pacjent podaje **bolus doposiłkowy** analogu szybko działającego
- Wlew bazowy można **zmniejszyć o 20–80%** przed planowaną aktywnością fizyczną → istotna redukcja ryzyka hipoglikemii wysiłkowej
- Wlew bazowy można zwiększyć przy niedostatecznej kontroli glikemii

Wskazania: cukrzyca typu 1, ale korzyści odnoszą wszyscy pacjenci wymagający intensywnej insulinoterapii.

Zasada leczenia skojarzonego w cukrzycy typu 2

Leczenie cukrzycy typu 2 powinno być **wielolekowe** – stosowanie kolejnych leków doustnych o różnych mechanizmach działania jest preferowane przed wczesnym włączeniem insulinoterapii. Algorytm postępowania:

1. Modyfikacja stylu życia + metformina
2. Jeśli niewystarczające → dodanie drugiego leku doustnego (flozyna, agonista GLP-1 lub inhibitor DPP-4)
3. Jeśli niewystarczające → dodanie trzeciego, czwartego lub nawet piątego leku doustnego
4. Jeśli kombinacja leków doustnych nie pozwala osiągnąć celu ($HbA1c < 7\%$) → **insulinoterapia prosta** (insulina bazowa + leki doustne)
5. Jeśli niewystarczające → **intensyfikacja insulinoterapii** (mieszanki lub intensywna insulinoterapia)

Kluczowa zasada: włączenie insulinoterapii nie oznacza odstawienia leków doustnych. Metformina i inne leki doustne powinny być kontynuowane.

10. Powikłania cukrzycy i zasady monitorowania leczenia

Ostre powikłania cukrzycy

Ostre powikłania dotyczą przede wszystkim cukrzycy typu 1, choć mogą wystąpić również w cukrzycy typu 2:

1. **Kwasica ketonowa i śpiączka ketonowa** – wynika z bezwzględnego niedoboru insuliny; komórki nie mogą korzystać z glukozy, więc metabolizują kwasy tłuszczowe, co prowadzi do nadprodukcji ciał ketonowych i zakwaszenia organizmu.
1. **Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny** – przebiegający z bardzo gwałtowną poliurią i szybkim odwodnieniem; typowy dla cukrzycy typu 2 przy bardzo wysokiej glikemii.
1. **Kwasica mleczanowa** – rzadkie powikłanie, może być związane ze stosowaniem metforminy w stanach zaostrzenia chorób przewlekłych.
1. **Hipoglikemia polekowa** – najczęściej w przebiegu stosowania pochodnych sulfonilomocznika lub insulinoaterapii; szczególnie niebezpieczna hipoglikemia nocna.

Przewlekłe powikłania cukrzycy

Przewlekłe powikłania wynikają z długotrwałej hiperglikemii i glikacji białek, prowadzącej do uszkodzenia naczyń krwionośnych i nerwów.

Powikłania makroangiopatyczne (najważniejsze klinicznie)

Dotyczą dużych naczyń krwionośnych i są bezpośrednią przyczyną zgonów u chorych na cukrzycę:

- **Choroba wieńcowa** – zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego
- **Udar niedokrwienny mózgu** – zwiększone ryzyko
- **Miażdżycza tętnic kończyn dolnych** – niedokrwienie kończyn dolnych

Cukrzyca jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego tak ważne jest równoczesne leczenie innych czynników ryzyka: nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i otyłości.

Nefropatia cukrzycowa

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek – to ważna informacja do zapamiętania.

Mechanizm: hiperglikemia → uszkodzenie kłębuszków nerkowych → hiperfiltracja zdrowych nefronów → postępujące uszkodzenie nerek → przewlekła choroba nerek → schyłkowa niewydolność nerek.

Wczesnym objawem nefropatii cukrzycowej jest **albuminuria** (białkomocz) – wydalanie albumin z moczem.

Retinopatia cukrzycowa

Uszkodzenie naczyń siatkówki oka prowadzące do zaburzeń widzenia, a w zaawansowanych przypadkach do ślepoty. Wymaga regularnych kontroli okulistycznych.

Neuropatia cukrzycowa (polineuropatia)

Uszkodzenie obwodowych zakończeń nerwowych. Objawy:

- mrowienia i drętwienia kończyn górnych i dolnych
- zaburzenia czucia
- bóle neuropatyczne

Neuropatia cukrzycowa jest jednym z elementów prowadzących do **zespołu stopy cukrzycowej**.

Zespół stopy cukrzycowej

Wynika z nakładania się dwóch mechanizmów:

1. **Neuropatia cukrzycowa** – pacjent nie czuje podłoża dostatecznie dobrze, co zwiększa ryzyko urazów mechanicznych stóp
2. **Miażdżycza tętnic kończyn dolnych** – upośledzone ukrwienie → zmniejszona zdolność regeneracyjna tkanek → trudno gojące się rany

Połączenie tych dwóch czynników prowadzi do powstawania trudno gojących się owrzodzeń, które mogą wymagać amputacji.

Zasady monitorowania leczenia cukrzycy

Hemoglobina glikowana (HbA1c)

Podstawowy parametr monitorowania leczenia. Mierzona co **3 miesiące** u pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego, co **6 miesięcy** u pacjentów dobrze wyrównanych.

Cele terapeutyczne (powtórzenie):

- Ogólna populacja: HbA1c < 7%
- Młodzi pacjenci: HbA1c < 6,5%
- Kobiety w ciąży: HbA1c < 6%
- Starsi pacjenci z wielochorobowością: HbA1c < 8%

Inne parametry monitorowania

- **Lipidogram** – ze względu na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe
- **Ciepłota tętnicza** – nadciśnienie jest częstym współistniejącym czynnikiem ryzyka
- **Albuminuria** (białkomocz) – wczesny marker nefropatii cukrzycowej; wydalanie albumin z moczem
- **Kontrola okulistyczna** – wykrywanie retinopatii cukrzycowej
- **Ocena stóp** – profilaktyka zespołu stopy cukrzycowej

Profil glikemii

Pełny profil glikemii jest wskazany u pacjentów stosujących insulinoterapię. Obejmuje pomiary:

- rano na czczo
- przed każdym głównym posiłkiem
- 120 minut po posiłku
- przed snem
- w nocy

Celem jest zapobieganie hipoglikemii i optymalizacja dawek insuliny. Aktualnie coraz powszechniej stosowane są **sensory ciągłego monitorowania glikemii (CGM)**, które odczytują stężenie glukozy na żywo, co znacznie ułatwia prowadzenie insulinoterapii.

Postępowanie wieloczynnikowe w cukrzycy typu 2

Rozpoznanie cukrzycy typu 2 zobowiązuje do kompleksowego postępowania obejmującego:

1. **Leczenie hiperglikemii** – modyfikacja stylu życia + farmakoterapia
2. **Leczenie nadciśnienia tętniczego** – wczesne rozpoznanie i leczenie
3. **Leczenie dyslipidemii** – zaburzenia lipidowe są częstym współistniejącym czynnikiem ryzyka
4. **Leczenie otyłości** – redukcja masy ciała jako leczenie przyczynowe insulinooporności
5. **Leczenie powikłań** – gdy już wystąpią, odpowiednie postępowanie specjalistyczne

Takie wieloczynnikowe podejście pozwala istotnie zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe i wydłużyć życie pacjentów z cukrzycą typu 2.

— KONIEC —