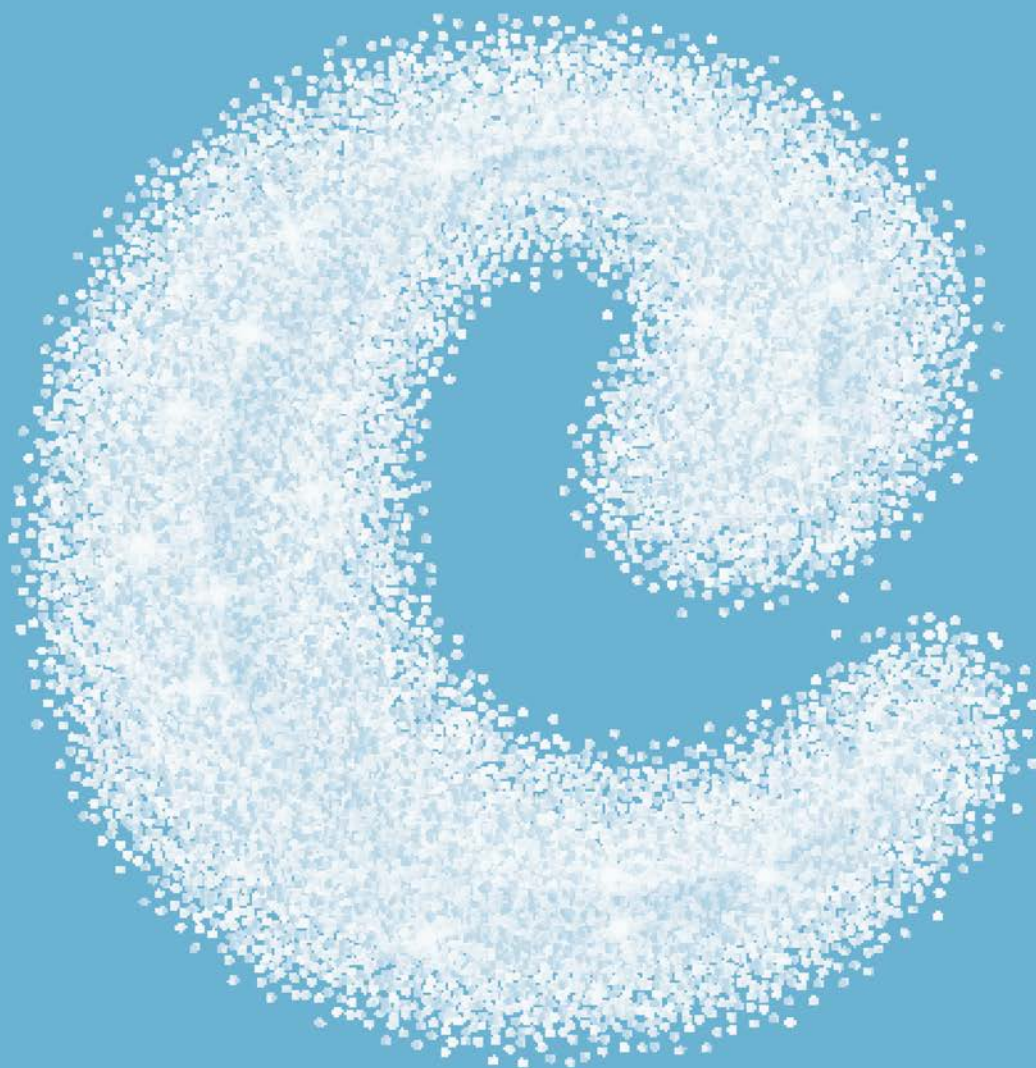




Raport
Instytutu
Ochrony
Zdrowia

CUKRZYCA

GDZIE JESTEŚMY?
DOKĄD ZMIERZAMY?





Raport Instytutu Ochrony Zdrowia

978-83-944863-7-2

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia. Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia. Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.

Instytut Ochrony Zdrowia

ul. Filtrowa 70 lok. 5

02-057 Warszawa

e-mail: biuro@ioz.org.pl

www.ioz.org.pl

Warszawa 2018

CUKRZYCA

GDZIE JESTEŚMY? DOKĄD ZMIERZAMY?

Redaktor naukowy i autor raportu

Witold Paweł Kalbarczyk

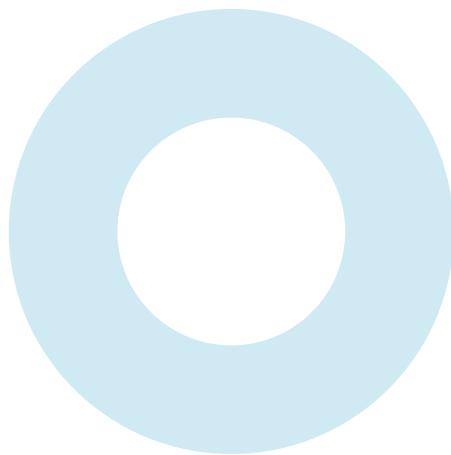
Nowe insuliny w terapii cukrzycy

prof. dr hab. med. Bogusław Okopień

Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych

prof. dr hab. med. Bogusław Okopień

CUKRZYCA



SPIS TREŚCI

- 1. Cukrzyca – analiza i ocena sytuacji w Polsce /21**
 - 1.1. Definicja, czynniki ryzyka, powikłania, epidemiologia /21**
 - 1.2. Organizacja systemu opieki diabetologicznej /31**
 - 1.3. Dostęp do leczenia i doradztwa dla pacjentów /36**

- 2. Indywidualizacja leczenia wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego /44**
 - 2.1. Insulinoterapia /45**
 - 2.2. Leczenie cukrzycy typu 2 /46**
 - 2.3. Nowe insuliny w terapii cukrzycy /50**
 - 2.4. Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych /56**

- 3. Najważniejsze sukcesy, problemy i wyzwania polskiej diabetologii /67**
 - 3.1. Sukcesy /67**
 - 3.2. Problemy i wyzwania /68**

- 4. Konsekwencje leczenia cukrzycy stosowanego w ramach obecnych świadczeń /78**

- 5. Wnioski i rekomendacje /81**

- 6. Literatura /84**

WSTĘP

Powodem powstania niniejszego raportu była potrzeba dążenia do stałej poprawy jakości opieki diabetologicznej w Polsce zgłaszana zarówno przez pacjentów chorych na cukrzycę, jak i przez opiekujących się nimi lekarzy oraz edukatorów zdrowotnych. Opisana w nim sytuacja wskazuje, że cukrzyca w Polsce wciąż nie może doczekać się priorytetowego traktowania, pomimo że choroba ta uznana została przez Światową Organizację Zdrowia za pierwszą niezakaźną pandemię, a walka z nią wymaga wielkiego zaangażowania państw i ich społeczeństw.

Dlatego Instytut Ochrony Zdrowia, niezależna fundacja typu think tank, działająca w polskim systemie ochrony zdrowia od ponad 5 lat, zaprosiła do współpracy grono ekspertów z zakresu diabetologii, polityki zdrowotnej, zdrowia publicznego, farmakologii klinicznej oraz ekonomii zdrowia, aby – opierając się na niezależnych opiniach i przeprowadzonych wywiadach, a także po dokonaniu analiz dostępnych publikacji i danych – zaprezentować szerokiej opinii publicznej raport na temat obrazu cukrzycy w Polsce w 2017 r., jej rosnącego rozpowszechnienia, a także pól walki, na których odnosimy sukcesy oraz tych, które – ze względu na niezaspokojenie potrzeb chorych – wciąż stanowią wyzwanie na przyszłość. Raport zakończono propozycjami konkretnych rozwiązań, które powinni rozważyć decydenci.

Raport „Cukrzyca – Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy?” powstał dzięki współpracy z Radą Naukową, w której skład weszli:

- **prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek** – kierownik Oddziału Klinicznego Chorób Wewnętrznych Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, przewodniczący Oddziału Śląskiego PTD;
- **prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień** – kierownik Katedry Farmakologii – Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach;
- **prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki** – kierownik Katedry i Kliniki Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;
- **prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak** – kierownik Kliniki Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, poprzedni prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;

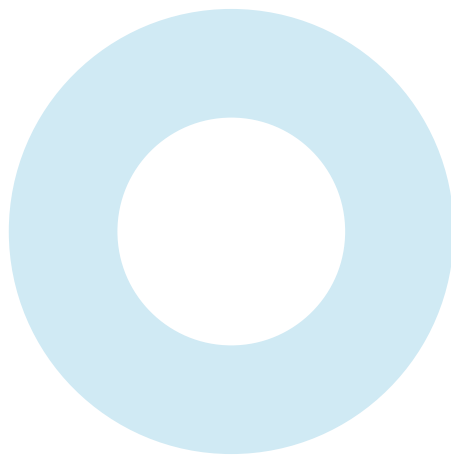
- **prof. dr hab. n. med. Tomasz Klupa** – Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;
- **dr n. med. Krzysztof Chlebus** – adiunkt I Katedry i Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku;
- **mgr Beata Stepanow** – doktorantka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydział Nauk o Zdrowiu, prezes Stowarzyszenia Edukacji Diabetologicznej;
- **mgr Anna Śliwińska** – prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków.

W imieniu zarządu Instytutu Ochrony Zdrowia dziękujemy członkom Rady Naukowej za cenne uwagi, informacje i publikacje naukowe przekazane na etapie przeprowadzania wywiadów, a także czas, jaki poświęcili w procesie konsultacji, aby mógł powstać ten raport. Szczególne podziękowania kierujemy do **prof. Bogusława Okopienia**, który jest autorem dwóch podrozdziałów raportu poświęconych nowym insulinom oraz nowym nieinsulinowym lekom przeciwcukrzycowym.

Mamy nadzieję, że raport przyczyni się do uzyskania lepszych wyników leczenia i podniesienia jakości życia ponad trzech milionów Polaków chorujących obecnie na cukrzycę, a także wpłynie na spadek dynamiki nowych zachorowań.

Witold Paweł Kalbarczyk
wraz zespołem IOZ

CUKRZYCA



Co to jest cukrzyca?



Człowiek chory na cukrzycę ma **podwyższony poziom glukozy we krwi** z dwóch powodów – **braku produkcji insuliny przez komórki β trzustki** albo **nieprawidłowej reakcji organizmu na insulinę nazywanej insulinoopornością.**

Cukrzyca typu 1



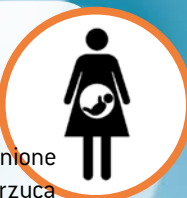
- Czynniki ryzyka:
 - cukrzyca w rodzinie,
 - genetyczne,
 - infekcje,
 - inne czynniki środowiskowe.
- Rozpoczyna się gwałtownie, nieleczona prowadzi do śmierci.
- Obecnie umiemy ją leczyć dzięki podawaniu egzogennej insuliny lub jej analogów (insulinoterapia).
- Bez insulinoterapii chory umiera.



Cukrzyca typu 2

- Czynniki ryzyka:
 - nadwaga i otyłość,
 - brak aktywności fizycznej,
 - nieprawidłowa dieta,
 - genetyczne,
 - cukrzyca w rodzinie,
 - cukrzyca ciążowa,
 - starszy wiek.
- Rozwija się latami, niezauważana i niediagnozowana.
- Może (i powinna) być leczona zmianą diety oraz większą aktywnością fizyczną.
- Wraz z postępem choroby wymaga leczenia lekami obniżającymi poziom glukozy we krwi lub insuliną.

Hiperglikemia rozpoznana po raz pierwszy w ciąży



- Może dotyczyć sytuacji, kiedy u ciężarnej spełnione są ogólne kryteria rozpoznania cukrzycy (cukrzyca w ciąży) lub kiedy spełnione są kryteria rozpoznania wg doustnego testu obciążenia glukozą (cukrzyca ciążowa).
- Może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych dla matki i dziecka.
- Jest czynnikiem ryzyka rozwoju w przyszłości cukrzycy typu 2 zarówno u matki, jak i u dziecka.
- Wymaga podawania egzogennej insuliny lub jej analogów (insulinoterapii).



Świat*

CUKRZYCA

Na świecie żyje

542 000 dzieci

w wieku 0–14 lat z cukrzycą typu 1

Rocznie z powodu
cukrzycy umiera

5 mln

osób

2015

415 mln

osób dorosłych w wieku
20–79 lat choruje
na cukrzycę

2040

642 mln

osób dorosłych w wieku
20–79 lat będzie chorować
na cukrzycę

2015

1 na 11

dorosłych jest chory
na cukrzycę

2040

1 na 10

dorosłych będzie chory
na cukrzycę

25–30%

osób dorosłych z cukrzycą
nie wie, że choruje



CUKRZYCA

Polska*

2015

Ponad **3 mln**
osób dorosłych choruje
na cukrzycę

2040

Ponad **4 mln**
osób dorosłych będzie
chorych na cukrzycę

2015

ok. 8%
ludności Polski jest
chorych na cukrzycę

2040

ok. 11%
ludności Polski będzie
chorych na cukrzycę

Rocznie z powodu
cukrzycy umiera

21 500

osób**

* W Wyliczenie wg oszacowań IDF 2015, które oparte są na przyczynach bezpośrednich z kart zgonów. Rzeczywista liczba zgonów może być większa – w podanej wartości niedoszacowany może być udział powikłań spowodowanych cukrzycą.

W Polsce na cukrzycę typu 1 choruje

6 400 dzieci w wieku 0–14 lat

oraz **ok. 180 000 osób**

powyżej 14. r.ż.



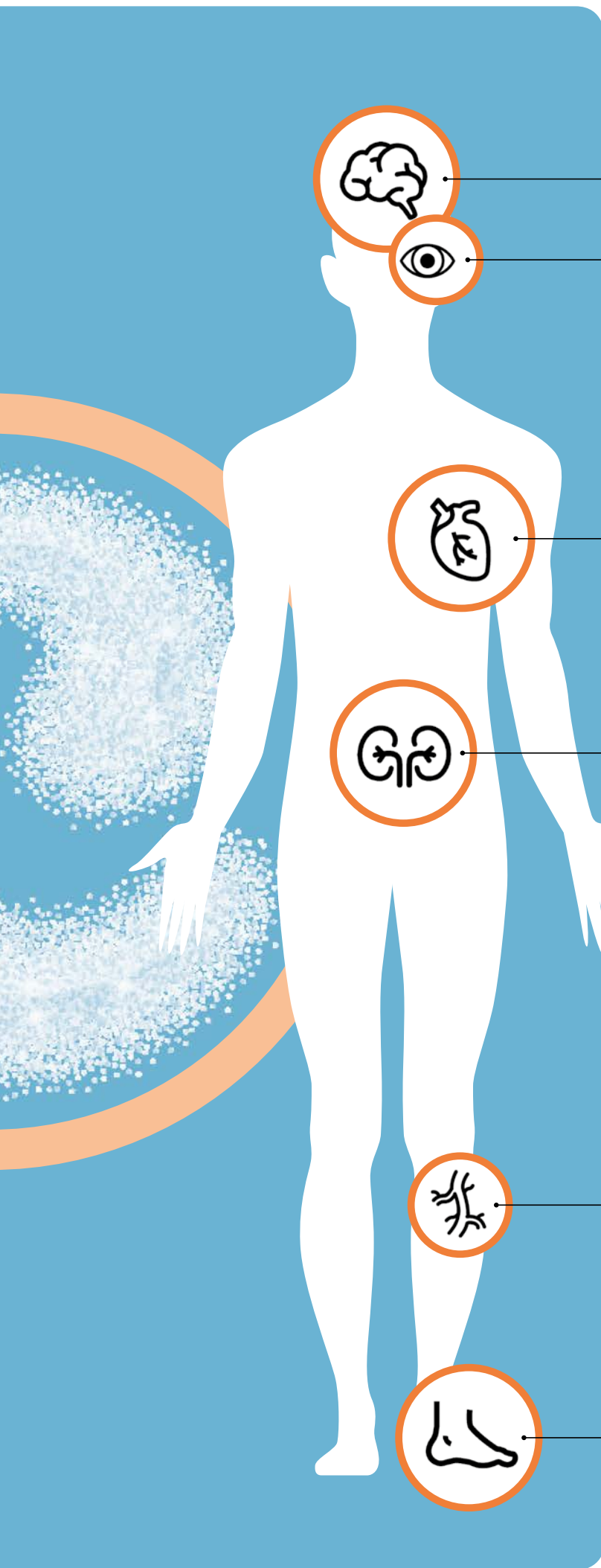
25–30%

osób dorosłych z cukrzycą
nie wie, że choruje

* Źródło: Opracowanie własne [za:] *IDF Diabetes Atlas, Seventh edition, 2015* oraz kompleksową analizą danych rozliczeniowych bazy Narodowego Funduszu Zdrowia, badania RECEPTOMETR Sequence™ oraz badania NATPOL 2011.

POWIKŁANIA cukrzycy

- Nieleczona lub niewłaściwie leczona cukrzyca prowadzi do **poważnych powikłań i przedwczesnej śmierci.**
 - Powikłania cukrzycy dzieli się na **ostre** oraz **przewlekłe.**
 - Najpoważniejszymi **ostrymi** powikłaniami cukrzycy, nieleczonej lub źle kontrolowanej, są: **nasilona hiperglikemia, kwasica** oraz **ciężka hipoglikemia.** Są to **stany zagrażające życiu** chorych na cukrzycę.
 - Najpoważniejszymi **przewlekłymi** powikłaniami cukrzycy są **zawał serca i udar mózgu**, a także **niewydolność nerek, ślepotą oraz martwica dystalnych części nóg** jako skutek zespołu stopy cukrzycowej. To skutki przewlekłej hiperglikemii uszkadzającej naczynia krwionośne i nerwy, co przyspiesza rozwój miażdżycy.
- 



udar mózgu

retinopatia i ślepotą

miażdżycę naczyń
wieńcowych i zawał

uszkodzenie kłębuszków
nerkowych (nefropatia)
i niewydolność nerek

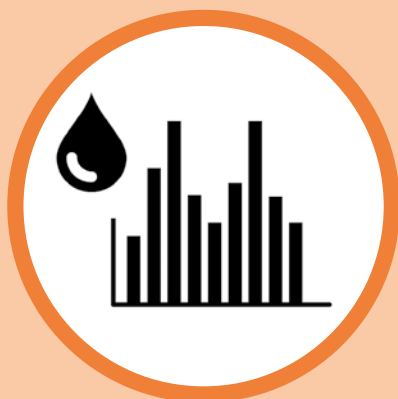
uszkodzenie nerwów
i różne rodzaje neuropatii

owrzodzenia i infekcje stóp
– zespół stopy cukrzycowej (ZSC),
nieleczony lub źle leczony
prowadzi do martwicy i konieczności
amputacji podudzia

Powikłaniom cukrzycy można zapobiec

Wymaga to dobrej kontroli poziomu glukozy we krwi, ciśnienia tętniczego oraz poziomu cholesterolu LDL i triglicerydów.

Jest to możliwe dzięki:



- wiedzy chorego o cukrzycy



- dostępowi do indywidualnie dobranej terapii za pomocą leków przeciwcukrzycowych, insuliny i urządzeń monitorujących poziom glukozy we krwi

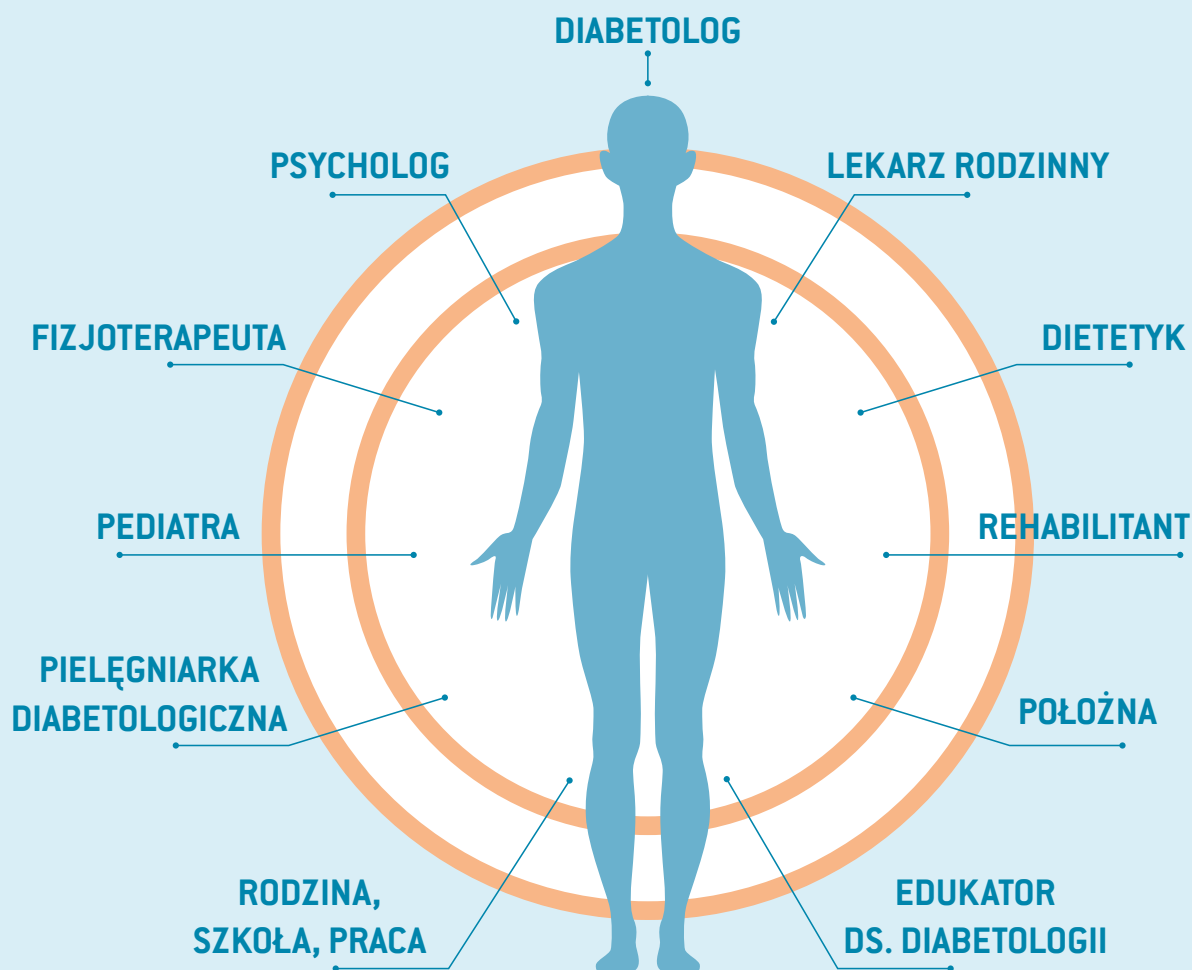


- samokontroli i zdrowemu stylowi życia chorego – diecie i codziennej aktywności fizycznej dostosowanej do wieku



Osoby chore na cukrzycę powinny uzyskiwać wsparcie ze strony systemu opieki zdrowotnej dzięki łatwemu dostępowi do dobrze wyszkolonego zespołu profesjonalistów medycznych (lekarzy, pielęgniarek, edukatorów diabetologicznych, podologów, psychologów) oraz regularnych badań – poziomu glukozy i cholesterolu we krwi oraz ciśnienia tętniczego, a także dna oka oraz stóp.

Dzięki osobistemu zaangażowaniu i samokontroli oraz profesjonalnemu wsparciu przez zespół terapeutyczny (lekarz, pielęgniarka, dietetyk, edukator diabetologiczny, psycholog), a także najbliższych (rodzinę, przyjaciół) osoby chore na cukrzycę mogą dobrze i zdrowo przeżyć życie.



Koszty cukrzycy

KOSZTY CUKRZYCY NA ŚWIECIE



Bezpośrednie koszty leczenia cukrzycy i jej powikłań (chorób sercowo-naczyniowych, nefropatii i niewydolności nerek, retinopatii i ślepoty, różnych postaci neuropatii czy zespołu stopy cukrzycowej) stanowią ok. 50% całkowitych kosztów cukrzycy.

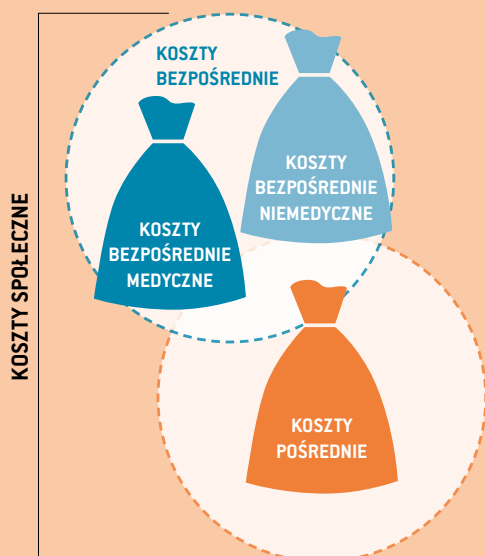
Choroba ta ma ogromny wpływ na gospodarkę krajów, w których żyją chorzy – jest przyczyną wysokich kosztów społecznych, a także powoduje, że gospodarka rozwija się wolniej. **Koszty społeczne stanowią drugie 50% całkowitych kosztów cukrzycy.**

Już obecnie większość krajów przeznaczają **na walkę z cukrzycą od 5 do 20% wydatków na zdrowie.**

Przy prognozowanej większej liczbie chorych, wzrost tych kosztów jest nieuchronny i może być zagrożeniem dla stabilności gospodarczej świata*.

* Źródło: Opracowanie własne [za:] IDF Diabetes Atlas, Seventh edition, 2015.

Kategorie kosztów cukrzycy



Bezpośrednie medyczne:

a. koszty świadczeń:

- I podstawowej opieki zdrowotnej
- II ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- III leczenia szpitalnego
- IV świadczeń kontraktowanych odrębnie (np. kosztów refundacji osobistych pomp insulinowych i zestawów do infuzji)

b. koszty refundacji:

- I leków (doustnych oraz insulin)
- II pasków do glukometrów

Pośrednie:

- a. utrata wydajności spowodowanej przedwczesnym wyjściem z rynku pracy (wcześniejsze przechodzenie na rentę lub emeryturę z powodu cukrzycy, rezygnacja z aktywności zawodowej, przedwczesna śmierć chorego w wieku aktywności zawodowej)
- b. nieobecność pracownika w pracy w związku z cukrzycą (absenteizm)
- c. zmniejszenie wydajności pracownika obecnego w pracy z powodu odczuwania objawów cukrzycy (prezenteizm)

W Polsce wg analiz przeprowadzonych na podstawie kosztów cukrzycy poniesionych w 2013 roku

całkowite koszty cukrzycy liczone wg różnych metodologii wahały się **między 7 a blisko 12 mld zł***.

Patrząc na dynamikę wzrostu kosztów cukrzycy w latach 2009–2013 branych do analiz przeprowadzonych przed 4 laty, można szacować, że **w 2017 roku koszty cukrzycy to już co najmniej 9 mld zł.**

* Źródło: Raport Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014.

Cukrzyca

– cele i rekomendacje dla Polski

Podstawowymi celami poprawy jakości leczenia cukrzycy w naszym kraju winno być jej wczesne wykrywanie oraz uzyskiwanie przez jak największą liczbę chorych indywidualnych, możliwych do osiągnięcia celów terapeutycznych. Narzędziami do osiągnięcia tych celów są:

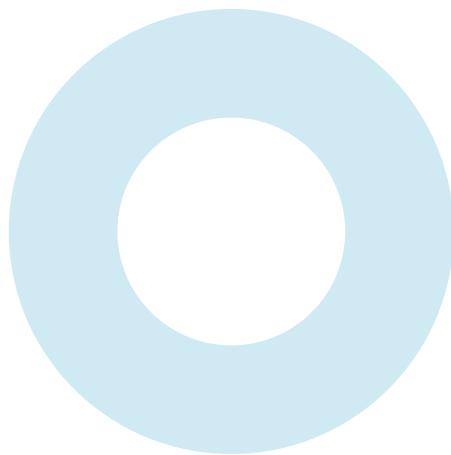
- upowszechnienie wiedzy o czynnikach ryzyka cukrzycy oraz samej cukrzycy w polskim społeczeństwie oraz prowadzenie na poziomie POZ oraz w ramach świadczeń medycyny pracy badań przesiewowych w grupach ryzyka w kierunku cukrzycy
- wprowadzenie porady edukacyjnej w opiece diabetologicznej oraz nadanie wysokiego priorytetu edukacji terapeutycznej dostosowanej do różnych grup wiekowych pacjentów z cukrzycą i finansowanie ze środków NFZ programów i konsultacji edukacyjnych pacjentów prowadzonych przez pielęgniarki, edukatorów i psychologów
- zwiększenie dostępności leków diabetologicznych na listach refundacyjnych, w szczególności nowoczesnych leków obniżających ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko hipoglikemii, a także podnoszących jakość życia pacjentów wymagających insulinoterapii
- zabezpieczenie kontynuacji finansowania ze środków publicznych w ramach Świadczeń Odrębnie Kontraktowanych leczenia osobistą pompą insulinową, co najmniej na dotychczasowych zasadach kwalifikacji oraz poprawa finansowania osprzętu do pomp insulinowych i finansowanie systemów do ciągłego monitorowania glikemii, w tym typu Flash
- poprawa finansowania procedur leczenia zespołu stopy cukrzycowej i konsekwentne rozwijanie sieci gabinetów zajmujących się pacjentami z ZSC.

Aby to osiągnąć, rekomenduje się:

- nadanie walce z cukrzycą najwyższego priorytetu polityki zdrowotnej i postawienie jej na czele – obok walki z nowotworami oraz chorobami układu krążenia – w zakresie decyzji refundacyjnych oraz inwestycyjnych państwa
- stworzenie rejestrów medycznych chorych na cukrzycę pozwalających na ocenę i monitoring jakości leczenia cukrzycy w Polsce, a także podejmowanie decyzji w zakresie polityki zdrowotnej, refundacyjnej i inwestycyjnej opartych na danych
- zbudowanie sprawnego systemu opieki diabetologicznej dla chorych z cukrzycą typu 2, w którym istotną rolę odgrywać będzie profilaktyka, wczesne wykrywanie, edukacja diabetologiczna i indywidualizacja leczenia, ukierunkowana na wysoką jakość życia chorych z cukrzycą oraz redukcję przewlekłych powikłań zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
- uwzględnienie w systemie opieki diabetologicznej dla chorych z cukrzycą typu 2 potrzeb zdrowotnych osób w podeszłym wieku, których liczba w nadchodzących dekadach zwiększy się nawet o 100%.

Walka z cukrzycą to zdrowotna racja stanu Polski i najlepiej rozumiany interes Polaków jako wspólnoty. Tylko takie podejście zapewni pacjentom z cukrzycą pełnię respektowania ich praw, a nam wszystkim da poczucie, że w imię solidarności międzypokoleniowej robimy to, co do nas należy i tak jak trzeba.

CUKRZYCA



1

CUKRZYCA – ANALIZA I OCENA SYTUACJI W POLSCE

1.1

Definicja, czynniki ryzyka, powikłania, epidemiologia

Cukrzyca – definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, która – na skutek defektu wydzielania i/lub działania insuliny – charakteryzuje się podwyższeniem poziomu glukozy we krwi, czyli hiperglikemią¹. Przewlekły i postępujący charakter choroby sprawia, że długotrwała hiperglikemia powoduje uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz nerwów. Jako skutek uszkodzenia małych naczyń krwionośnych (mikroangiopatia) dochodzi do uszkodzenia oczu (retinopatia) i nerek (nefropatia), co może doprowadzić do ślepoty oraz niewydolności nerek. Przyspieszony przez hiperglikemię proces miażdżycy w dużych naczyniach krwionośnych prowadzi do ich uszkodzenia (makroangiopatia), co skutkuje zawałami serca oraz udarami mózgu. Uszkodzenie nerwów prowadzi z kolei do różnych postaci neuropatii.

Powikłania cukrzycy podzielić można na ostre oraz przewlekłe. Najpoważniejszymi późnymi powikłaniami cukrzycy są zawał serca i udar mózgu, a także niewydolność nerek, ślepotą oraz zespół stopy cukrzycowej (ZSC). Powikłania sercowo-naczyniowe są głównymi przyczynami zgonów i niepełnosprawności pacjentów z tą chorobą². Cukrzyca i jej inne, ostre powikłania mogą być także przyczyną śmierci. Według

IDF (*International Diabetes Federation*) w 2015 r. na całym świecie cukrzyca była przyczyną zgonów 5 mln osób. W Polsce z jej powodu zmarło ok. 21 500³ osób (dane z kart zgonów, które zawierają jedynie bezpośrednie przyczyny śmierci – liczba uwzględniająca wpływ cukrzycy na zgony sercowo-naczyniowe jest znacznie wyższa).

Objawy i rozpoznanie cukrzycy

W większości przypadków cukrzyca rozwija się przez wiele lat bezobjawowo lub jej objawy są przez chorego ignorowane. To jedna z przyczyn częstego rozpoznawania choroby na etapie wystąpienia powikłań, w tym tak poważnych jak zawał serca czy udar mózgu.

Objawy cukrzycy ze znaczną hiperglikemią to:

- zmniejszenie masy ciała,
- wzmożone pragnienie,
- wielomocz,
- osłabienie i wzmożona senność,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych.

Występowanie takich objawów nakazuje wykonać oznaczenie glikemii przygodnej, a następnie przeprowadzić diagnostykę w kierunku cukrzycy, zgodnie z zasadami z Tabeli 1.

Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG – *impaired fasting glucose*) oraz nieprawidłowa tolerancja gluko-

¹ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica, 2017.

² Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014, Warszawa 2014, s. 62.

³ IDF *Diabetes Atlas, Seventh edition*, 2015.

CUKRZYCA

Tabela 1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

| Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku | Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku | Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) według WHO |
|---|--|---|
| Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej | | |
| ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) – cukrzyca (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie) | 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) – prawidłowa glikemia na czczo 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) – nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) – cukrzyca | <140 mg/dl (7,8 mmol/l) – prawidłowa tolerancja glukozy (NGT) 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) – nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) – cukrzyca |

Źródło: Opracowanie własne [za:] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica, 2017.

zy (IGT – *impaired glucose tolerance*) to dwa stany określane jako przedcukrzycowe. Osoby, u których występują, zalicza się do grupy zagrożonych cukrzycą. Prawidłowa tolerancja glukozy to NGT – *normal glucose tolerance*.

Przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia). Warto także pamiętać, że do diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej należy pobrać krew żylną i oznaczyć jej poziom w laboratorium analitycznym, a nie robić tego za pomocą glukometrów.

Typy cukrzycy

Cukrzycę – ze względu na przyczynę wystąpienia – od 1997 r. dzieli się na 4 typy:

- cukrzycę typu 1,
- cukrzycę typu 2,
- inne specyficzne typy cukrzycy (tzw. cukrzyca typu 3),
- cukrzycę ciążową.

Cukrzyca typu 1 to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działa-

niu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę.

Chorzy z cukrzycą typu 1, aby żyć, bezwzględnie wymagają podawania insuliny. Zalecany model leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia za pomocą wielokrotnych, podskórnych wstrzyknięć insuliny – w możliwie optymalnych do zapotrzebowania dawkach – lub jej ciągłego podskórnego wlewu prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*). Ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia chorych, obecnie u chorych z cukrzycą typu 1 rekomendowane jest stosowanie analogów insuliny.

Historycznie cukrzyca typu 1 była nazywana „cukrzycą młodzieńczą”, gdyż najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci albo młodych dorosłych. Spadek zachorowalności na cukrzycę typu 1 obserwuje się w 3. dekadzie życia, ale może ona wystąpić u osób w każdym wieku.

Po 35. r.ż. obserwuje się jednak powolniejszy rozwój choroby, mniej nasilone objawy kliniczne. Taki typ „późnej” cukrzycy typu 1 nazywamy jest typem LADA [ang. *latent autoimmune diabetes in adults*]. W odróżnieniu od osób z typem 2 cukrzycy, chorzy z typem cukrzycy LADA są najczęściej szczupli⁴.

⁴ <http://cukrzyca.pl/porady/typy-cukrzycy/cukrzyca-typu-1/> [Dostęp: 21.08.2017].

Obecnie nie istnieje żadna skuteczna metoda zapobiegania cukrzycy typu 1 zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z grup ryzyka.

Cukrzyca typu 2 to choroba wynikająca z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością tkanek. Typ 2 stanowi ok. 80–90% przypadków cukrzycy i dotyczy głównie osób dorosłych, szczególnie w wieku podeszłym. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się jednak u chorych coraz młodszych, nawet u dzieci i nastolatków. W tym typie cukrzycy, przy trwającej przez wiele lat i narastającej z wiekiem insulinooporności tkanek, szczególnie u osób otyłych, wyczerpuje się zdolność komórek β trzustki do produkcji insuliny i pacjenci ci z czasem muszą także przejść na insulinoterapię. Do tego momentu chorzy z cukrzycą typu 2 wymagają terapii behawioralnej (dieta, aktywność fizyczna) oraz, w zależności od etapu zaawansowania choroby, stałego przyjmowania leków przeciwcukrzycowych zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem, w terapii jedno-, dwu- lub trójlekowej.

Inne specyficzne typy cukrzycy (tzw. cukrzyca typu 3) spowodowane są genetycznymi defektami funkcji komórek β lub działania insuliny (np. cukrzyca monogenowa), chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, endokrynopatiami, niektórymi lekami lub środkami chemicznymi, infekcjami, rzadko występującymi procesami immunologicznymi oraz zespołami genetycznymi z towarzyszącą cukrzycą (np. cukrzyca związana z mukowiscydozą – CFRD).

Cukrzyca w ciąży może występować jako:

Cukrzyca przedciążowa – gdy w ciążę zachodzi kobieta chorująca już na cukrzycę (niezależnie od typu choroby) lub jako hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w trakcie ciąży, która wymaga dalszej diagnostyki. W tej drugiej sytuacji, jeśli spełnione są ogólne kryteria rozpoznania cukrzycy, rozpoznawana jest cukrzyca w ciąży. W innej sytuacji, przy spełnieniu specyficznych kryteriów doustnego testu obciążenia glukozą, rozpoznawana jest cukrzyca ciążowa.

Cukrzyca ciążowa, nazywana także cukrzycą ciężarnych (ang. *gestational diabetes mellitus*, GDM), rozpoznawana jest u kobiet w ciąży. Glukoza, w przeciwieństwie do insuliny, przenika z krwiobiegu matki do krwi płodu. Dlatego skutkiem hiperglikemii matki jest pobudzenie i przerost płodowych wysp Langerhansa. Zwiększona produkcja insuliny powoduje makrosomię płodu, co zwiększa zagrożenie powikłaniami położniczymi. Podobnie jak każdy inny typ cukrzycy, także cukrzyca ciężarnych wymaga leczenia. Rozpoczyna się je zwykle od diety cukrzycowej, a jeśli jej skrupulatne przestrzeganie przez ciężarną przez 5–7 dni nie prowadzi do uzyskania normoglikemii, stosuje się intensywną insulinoterapię.

Wczesne wykrycie cukrzycy to szansa na lepsze wyniki leczenia i lepszą jakość życia chorych

Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz na 3 lata u każdej osoby powyżej 45. r.ż. oraz, niezależnie od wieku, co roku u osób z następujących grup ryzyka:

- z nadwagą lub otyłością [BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)],
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo),
- mało aktywnych fizycznie,
- z grupy środowiskowej lub etnicznej części narazonej na cukrzycę,
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy,
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową,
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała >4 kg,
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mm Hg),
- z dyslipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów >150 mg/dl (>1,7 mmol/l)],
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników,
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Stale rosnąca liczba chorych na cukrzycę (głównie typu 2) na świecie dowodzi, że siedzący styl życia

bez aktywności fizycznej oraz dieta bogata w tłuszcze i cukry proste, prowadząc do nadwagi i otyłości, jest największym wyzwaniem zarówno dla każdego z nas indywidualnie, jak i dla całej ludzkości. Wiemy także, czego dowodzą coraz liczniejsze badania naukowe, że przestrzeganie prostych zasad dotyczących codziennej diety (ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych i cukrów prostych, szczególnie w formie przetworzonej) oraz aktywność fizyczna (co najmniej 30 min umiarkowanej aktywności fizycznej dziennie, głównie ćwiczeń tlenowych – marsz, jazda na rowerze, pływanie) – mogą uchronić nas nie tylko przed cukrzycą, ale także, w przypadku jej wystąpienia, przed odległymi powikłaniami tej choroby, jakimi są m.in. zawał serca czy udar mózgu. Wprowadzenie w życie takich zasad jest zalecane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością oraz Polskie Towarzystwo Diabetologiczne⁵. Trwała zmiana stylu życia pacjentów chorych na cukrzycę jest bowiem niezbędnym elementem terapii cukrzycy.

Nadwaga i otyłość są jednymi z najpoważniejszych czynników ryzyka cukrzycy, ale wiemy także, że otyli pacjenci z cukrzycą typu 2 stanowią grupę szczególnie narażoną na powikłania tej choroby, w tym przewlekłe powikłania sercowo-naczyniowe. Wiemy także, że nadwaga i otyłość bez współistnienia cukrzycy jest ryzykiem chorób układu krążenia. A zatem wszystkie działania skutecznie redukujące masę ciała pacjenta z cukrzycą są dla niego korzystne – wydłużając życie i podnosząc jego jakość, pomimo przewlekłej choroby.

Liczne publikacje wskazują, że wzrost BMI o 1 kg/m² związany jest ze wzrostem ryzyka:

- powikłań sercowo-naczyniowych o 2% (HR = 1,02 [1,01; 1,02]),
- choroby wieńcowej o 3% (HR = 1,03 [1,02; 1,04]),

- zawału serca o 5% (HR = 1,05 [1,03; 1,09]),
- niewydolności serca o 5% (HR = 1,05 [1,04; 1,06]),
- choroby naczyń obwodowych o 5% (HR = 1,05 [1,03; 1,07]),
- zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 3% (HR = 1,03 [1,02; 1,05])⁶.

Na świecie już od ok. 10 lat dostępna jest grupa leków przeciwcukrzycowych, które – oprócz efektu hipoglikemicznego – powodują także redukcję masy ciała chorych, co w istotny sposób podnosi dodatkowo skuteczność i trwałość terapii przeciwcukrzycowej. Mowa przede wszystkim o agonistach receptora GLP-1, które szczególnie korzyści z zastosowania przynoszą pacjentom z nadwagą i otyłością, wykazując w efekcie ich stosowania największą spośród leków przeciwcukrzycowych redukcję masy ciała.

Powikłania cukrzycy

Polskie dane epidemiologiczne dowodzą, że u 30% chorych z zawałem serca współistnieje cukrzyca, co siódmy chory z nowo rozpoznaną cukrzycą w ciągu 10 lat rozwija ostry zespół wieńcowy, 60% chorych z cukrzycą trwającą ponad 15 lat ma zmiany na dnienie oka, a 15% cukrzycową chorobę nerek.

Najczęstszym powikłaniem cukrzycy i główną przyczyną zwiększonej śmiertelności są **choroby układu sercowo-naczyniowego**, przede wszystkim choroba niedokrwienności serca i zawał mięśnia sercowego jako skutek zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Szacuje się, że z powodu choroby wieńcowej umiera ponad 50% chorych na cukrzycę. Współistnienie cukrzycy i choroby wieńcowej zwiększa ryzyko zgonu u mężczyzn 2–3-krotnie, a u kobiet aż 3–5-krotnie. Badania wykazały, że ryzyko śmierci sercowej w grupie chorych na cukrzycę, którzy nie

⁵ Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w sprawie stosowania niskokalorycznych substancji słodzących, Aneks 5 [w:] *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica, 2017, A74–A75.

⁶ *Raport Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014*, Warszawa 2014.

⁷ Snarska K., Kapica-Topczewska K., Sawicka J., Drozdowski W., Bachórzewska-Gajewska H., *Cukrzyca jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu*, „Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii” 2010, tom 6, nr 2, Via Medica, 93–100.

przebyli zawału serca, jest podobne jak u chorych bez cukrzycy po przebytych zawałach.

Obok choroby niedokrwiennej serca i zawału, do najcięższych powikłań cukrzycy zalicza się udar mózgu, który prowadzi często do trwałego kalectwa lub przedwczesnej śmierci. Jedno z badań wykazało, że cukrzyca zwiększa ryzyko udaru o 3% z każdym rokiem. Z kolei u osób, które chorują na cukrzycę od ponad 10 lat prawdopodobieństwo udaru rośnie aż trzykrotnie⁷.

Ostrymi powikłaniami cukrzycy są:

- nasiloną hiperglikemię – najczęstszy skutek źle leczonej cukrzycy – np. przyjmowania niewłaściwych leków, źle dobranej dawki insuliny w stosunku do rzeczywistego zapotrzebowania lub zaniechania leczenia;
- hipoglikemię – to obniżenie ilości cukru we krwi, do której u chorych na cukrzycę najczęściej dochodzi na skutek wstrzyknięcia zbyt dużej dawki insuliny lub dużo rzadziej z powodu przyjęcia zbyt dużej dawki doustnego leku przeciwcukrzycowego starej generacji – zwłaszcza pochodnych sulfonylomocznika;
- kwasica ketonowa – zwykle jako konsekwencja nieleczonej lub źle leczonej cukrzycy każdego typu, jednak najczęściej stanowi zagrożenie dla życia chorych na cukrzycę typu 1. Jeśli nie zostanie podjęte leczenie, dochodzi do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci pacjenta;
- kwasica mleczanowa – jest wynikiem nadmiernego gromadzenia się mleczanów w organizmie; występuje rzadko, a u chorych z cukrzycą może towarzyszyć kwasicy ketonowej, niewydolności nerek lub wątroby, niekiedy jest skutkiem przyjmowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (biguanidów) pomimo przeciwwskazań do ich stosowania.

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy. Rozpoznaje się ją przy obniżeniu stężenia glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl, niezależnie od występowania objawów klinicznych.

Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenie, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca. U części osób, szczególnie od wielu lat chorujących na cukrzycę typu 1, objawy hipoglikemii mogą pojawiać się dopiero przy jeszcze niższych wartościach glikemii. Jednak, gdy dochodzi do zbyt szybkiego obniżenia glikemii, objawy hipoglikemii mogą wystąpić także przy wyższych wartościach glikemii (>100 mg/dl). Ciężka hipoglikemia, ze względu na bezpośrednie zagrożenie życia chorego, jest dla niego nie tylko niebezpieczna, ale stanowi jeden z głównych czynników przewlekłego stresu, na jaki narażeni są chorzy z cukrzycą wymagającą leczenia za pomocą insuliny. Łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Dlatego jednym z ważniejszych zaleceń edukacyjnych chorych na cukrzycę – szczególnie tych, u których stosuje się insulinoterapię – jest, aby zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i/lub drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Ciężka hipoglikemia wymaga interwencji osób trzecich i może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym, lub glukozą podaną dożylnie przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta, zalecane jest podanie mu węglowodanów doustnie w celu zapobieżenia nawrotowi hipoglikemii.

U wielu chorych leczonych insuliną, hipoglikemia jest stanem, który z różnych powodów nie występuje jedynie jednorazowo czy sporadycznie, ale z różnym natężeniem towarzyszy im w różnych okresach

choroby, w różnych porach dnia – na tyle często, że stanowi permanentne zagrożenie dla życia i zdrowia chorego. Niektórzy diabetycy, szczególnie ci dobrze wyedukowani i świadomi swojej choroby, a także umiejący samodzielnie rozpoznawać zwiastuny hipoglikemii, potrafią sobie poradzić w takich sytuacjach, sami lub z pomocą osób trzecich. Niemniej, są również tacy, którzy nie umieją rozpoznać hipoglikemii lub z czasem tracą taką zdolność, a tym samym ich zdrowie i życie są stale narażone. Poważnym powikłaniem jest tak zwana nieświadomość hipoglikemii, czyli stan nieodczuwania patologicznie niskich (<70 mg/dl, tj. <3,9 mmol/l) wartości glikemii. Jest ona związana z częstym występowaniem epizodów hipoglikemii, może być związana z neuropatią autonomiczną.

W stanie hipoglikemii może dojść do zaburzenia koncentracji i wydłużenia czasu reakcji pacjenta, więc np. w przypadku prowadzenia pojazdu mechanicznego lub korzystania z maszyn w takim stanie może dojść do wypadku, z wszelkimi możliwymi konsekwencjami dotyczącymi zarówno osoby chorej, jak i osób trzecich. Dlatego szczególnie tacy chorzy winni być leczeni za pomocą długo działających analogów insuliny, które istotnie zmniejszają występowanie hipoglikemii. Powinni oni mieć także swobodny dostęp do osobistych pomp insulinowych, których działanie jest wspomagane przez systemy ciągłego monitorowania glikemii.

Cukrzyca – epidemiologia

Ze względu na ogólnoświatowy zasięg, liczbę chorych na całym świecie oraz tempo ich przyrostu, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała cukrzycę za pierwszą niezakaźną pandemię. Od ponad 3 dekad, a szczególnie w XXI w. liczba chorych na cukrzycę na świecie dynamicznie rośnie⁸. Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation – IDF*) w 2015 r. na świecie żyło 415 mln osób dorosłych (w wieku 20–79 lat) z cukrzycą. Dane epidemiologiczne i demograficzne wskazują, że liczba chorych będzie systematycznie wzrastać i w 2040 r. może wynosić nawet 642 mln. Na różnych kontynentach częstość występowania cukrzycy jest różna, w zależności od występowania czynników ryzyka, ale także odmienności genetycznych związanych z występowaniem tej choroby. Np. cukrzyca typu 1 w Europie występuje częściej niż na innych kontynentach – w 2015 r. na naszym kontynencie żyło 140 000 dzieci (w wieku od 0 do 14 lat) chorych na cukrzycę typu 1, a rocznie diagnozuje się ok. 21 600 nowych przypadków zachorowań. W skali światowej dynamika nowych zachorowań na cukrzycę typu 1 rośnie o 3% rocznie⁹.

Europa

W Europie w 2015 r. chorowało 59,8 mln osób, a prognozuje się, że w 2040 r. będzie to już 71,1 mln. Jest to związane głównie ze starzeniem się populacji, a także takimi czynnikami ryzyka jak nadwaga i otyłość. Dane dotyczące cukrzycy w Europie prezentuje Tabela 2. Jednym z głównych powodów rosnącej chorobowości cukrzycy w Europie jest starzenie się ludności. Niektóre kraje, w tym Polska, w ciągu najbliższych dekad odczują to bardzo mocno, dlatego już teraz należy podejmować działania na różnych polach, aby móc zmierzyć się ze skutkami większych potrzeb zdrowotnych w przyszłości.

⁸ WHO, <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/> (Dostęp: 25.07.2017).

⁹ IDF *Diabetes Atlas, Seventh edition*, 2015.

Tabela 2. Cukrzyca w Europie

| | 2015 | 2040 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Populacja dorosłych (20–79) | 660 mln | 663 mln |
| Cukrzyca (20–79) | | |
| Chorobowość | 9,1% (6,8–13%) | 10,7% (8,2–14,9%) |
| Chorobowość standaryzowana wiekiem | 7,3% (5,5–10,9%) | 7,6% (5,7–11,2%) |
| Liczba chorych | 59,8 mln (45,1–85,6 mln) | 71,1 mln (54,4–98,7 mln) |
| Liczba zgonów z powodu cukrzycy | 627 000 | |
| Nieprawidłowa tolerancja glukozy (20–79) | | |
| Chorobowość | 4,8% (3,1–11,4%) | 5,5% (3,6–11,9%) |
| Chorobowość standaryzowana wiekiem | 4,1% (2,6–10,6%) | 4,3% (2,7–10,4%) |
| Liczba chorych | 31,7 mln (20,3–75,2 mln) | 36,6 mln (23,9–79,1 mln) |
| Cukrzyca typu 1 (0–14) | | |
| Liczba chorych dzieci | 140 000 | |
| Liczba nowych przypadków rocznie | 21 600 | |

Źródło: Opracowanie własne [za:] IDF *Diabetes Atlas, Seventh edition, 2015.*

Polska

Według danych opublikowanych w raporcie „Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014”¹⁰ w 2013 r. liczbę chorych na cukrzycę w Polsce szacowano na 3 mln. Potwierdzają to dane IDF zaprezentowane w Tabeli 3. Warto zwrócić w niej uwagę na grupę chorych z nierozpoznaną cukrzycą – to niemal 848 tys. osób, czyli ponad 1/4 Polaków dotkniętych tą chorobą. Osoby te często latami żyją w nieświadomości hiperglikemii wyniszczającej narządy takie jak nerki czy oczy, a także naczynia krwionośne i nerwy. To w tej grupie, z powodu braku jakiegokolwiek leczenia przeciwcukrzycowego, szczególnie wysokie jest ryzyko wystąpienia śmiertelnych powikłań sercowo-naczyniowych w postaci zawału serca i udaru mózgu.

Informacji o liczbie chorych na cukrzycę w Polsce w 2013 r. dostarcza także badanie oparte na kompleksowej, łącznej analizie danych rozliczeniowych bazy Narodowego Funduszu Zdrowia, rejestru cukrzycy dzieci, badania RECEPTOMETR Sequence™ oraz bada-

nia NATPOL 2011, pierwszego w Polsce opartego na najlepszych, uznanych na świecie wzorcach, takich jak np. amerykańskie Framingham Heart Study. Baza NFZ posłużyła w nim za źródło informacji o liczbie świadczeń zdrowotnych związanych z cukrzycą wg kodów E10–E14 (ICD-10) oraz liczbie sprzedanych leków refundowanych z grupy A10 lub testów cukrzycowych z grupy V (wg ATC). Na podstawie analizy danych ustalono, że liczba chorujących na cukrzycę w Polsce w 2013 r. to ok. 2,174 mln osób (ok. 1,22 mln kobiet oraz ok. 0,96 mln mężczyzn). Są to osoby, które z powodu cukrzycy korzystały z porad lub innych świadczeń zdrowotnych, a także te, które kupowały leki przeciwcukrzycowe lub paski do glukometrów. Stanowi to 5,6% łącznej liczby mieszkańców Polski, 6,1% kobiet oraz 5,1% mężczyzn.

Badanie RECEPTOMETR Sequence™ – gromadzące dane ze sprzedaży w prawie 600 aptekach, stanowiących reprezentatywną próbę dla całego kraju – pozwoliło na weryfikację informacji z bazy danych NFZ o pacjentach korzystających z leków przeciw-

¹⁰ Raport *Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014*, Warszawa 2014.

Tabela 3. Cukrzyca w Polsce

| Chorobosc standaryzowana wiekiem w grupie wiekowej 20–79 lat (%) [przedzial niepewnosci] | Dorośli chorzy w grupie wiekowej 20–79 lat (w tys.) [przedzial niepewnosci] | Dorośli w grupie wiekowej 20–79 lat z nierozpoznaną cukrzyca (w tys.) [przedzial niepewnosci] | Liczba zgonów z powodu cukrzycy w grupie wiekowej 20–79 lat | Liczba dzieci w wieku 0–14 lat z cukrzyca typu 1 |
|--|---|---|---|--|
| 6,2 [4,4–22,0] | 2229,9 [1637,6–6290,6] | 847,5 [848,6–3259,8] | 21 483 | 6400 |

Źródło: Opracowanie własne [za:] IDF *Diabetes Atlas, Seventh edition*, 2015.

cukrzycowych. Liczba osób korzystających z porad lekarskich związanych z cukrzyca w 2013 r. wynosiła – 1,77 mln, w tym 0,98 mln kobiet oraz 0,79 mln mężczyzn. Z kolei liczba osób wykupujących leki lub paski do glukometrów była większa niż liczba porad o 0,35 mln osób i wynosiła w tym samym roku łącznie 2,13 mln osób (1,19 mln kobiet oraz 0,94 mln mężczyzn). Analizy porównawcze obu baz wykazały, że wśród osób z rozpoznaniem cukrzycy korzystających z porad finansowanych przez NFZ są osoby, które nie kupowały leków, ani pasków do glukometrów. Stąd w 2013 r. łączna liczba osób świadomych tego, że chorują na cukrzyca w Polsce wynosiła ok. 2,17 mln.

Badanie NATPOL obejmujące losową próbę dorosłych Polaków – jako jedyne dotąd polskie badanie, w którym diagnostykę cukrzycy przeprowadzono zgodnie z zasadami zalecanymi w praktyce klinicznej, tj. na podstawie dwukrotnego oznaczenia glikemii na czczo – było źródłem informacji o liczbie chorych na cukrzyca, którzy są tego nieświadomi. Według NATPOL 2011 w Polsce w 2013 r. 26% osób w wieku 18–79 lat, a więc ponad 0,56 mln, pomimo podwyższonego poziomu glukozy we krwi, nie było świadomych swojej choroby.

Dane z powyższych analiz dają w Polsce w 2013 r. łączną liczbę 2,93 mln osób, świadomych i nieświadomych

tego, że chorują na cukrzyca¹¹. To około 8% dorosłej populacji Polski. Odsetek ten jest wyższy niż europejska średnia (7,3%)¹².

Dane IDF dotyczą dzieci chorych na cukrzyca typu 1 w wieku 0–14 oraz osób dorosłych w wieku 20–79 lat chorujących w ponad 90% przypadków na cukrzyca typu 2. Ten typ cukrzycy, jak napisano wcześniej, w sposób niejako naturalny w większym stopniu dotyczy osób starszych, także tych po 80. r.ż., a grupy tej dane IDF nie obejmują. W latach 90. XX wieku szacowano, że cukrzyca typu 2 występuje u około 20% mężczyzn i 30% kobiet w szóstej i siódmej dekadzie życia¹³. Obecnie uważa się, że częstość występowania cukrzycy w populacji osób po 65. r.ż. sięga ponad 40%. U osób starszych wykazano także częste występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej odpowiadające stanowi przedcukrzycowemu – upośledzonej tolerancji glukozy lub nieprawidłowej glikemii na czczo¹⁴.

Ludność Polski jest jedną z najszybciej starzejących w Europie, więc liczba chorych na cukrzyca w wieku starczym, wymagających nie tylko pomocy w terapii, a często także stałej opieki w najprostszych nawet czynnościach dnia codziennego będzie rosła. Według danych GUS w 2015 r. w Polsce żyło 1 560 081 osób w wieku 80 lat i starszych. Według pro-

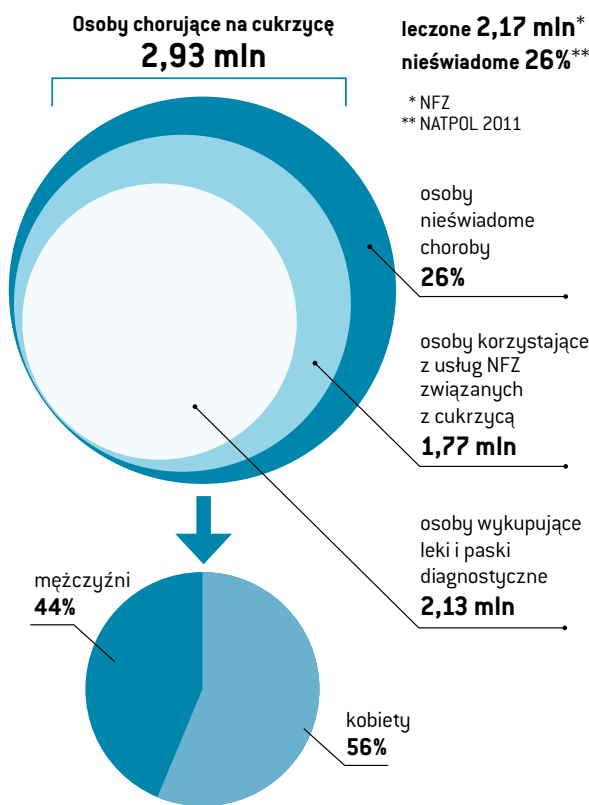
¹¹ <http://mojacukrzyca.pl/dane-o-cukrzycy-w-polsce/>. Badanie Zespołu ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. Tomasza Zdrojewskiego (przewodniczącego Komitetu) i prof. Krzysztofa Strojka (konsultanta krajowego ds. cukrzycy). Pierwszy autor opracowania: dr med. Roman Topór-Mądry, Instytut Zdrowia Publicznego Collegium Medicum UJ.

¹² <http://www.mp.pl/cukrzyca/aktualnosci/141399,8-polakow-cierpi-na-cukrzyce> [Dostęp: 04.08.2017].

¹³ Weingard D.L., Sinsheimer P., Barrett-Connor E.L., McPhillip J.B., *Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults*, „Diabetes Care” 1990; 13 (supl. 2): 3–8.

¹⁴ Pupek-Musialik D., Kujawska-Luczak M., *Leczenie cukrzycy u osób w podeszłym wieku*, http://diabetologiaonline.pl/lekarz_diabeto_adoz,info,85,0.html [Dostęp: 25.07.2017].

Wykres 1. Liczba osób chorujących na cukrzycę w Polsce w 2013 roku



Źródło: Opracowanie własne za <http://mojacukrzyca.pl/dane-o-cukrzycy-w-polsce/> oraz prezentacja *Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce – szacunki w oparciu o kompletne dane*, Topór-Mądry R., Instytut Zdrowia Publicznego Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Zdrojewski T., Gdański Uniwersytet Medyczny [w imieniu Zespołu ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk].

gnozy GUS¹⁵ w 2040 r. osób w wieku 80 lat i starszych będzie żyło około 3,4 mln. Na podstawie aktualnych danych chorobowości można prognozować, że tylko w grupie osób 65+ liczba chorych na cukrzycę typu 2 przekroczy o blisko 800 tys. aktualną szacowaną liczbę chorujących i będzie wynosić około 3,8 mln. W tej grupie około 36% stanowić będą osoby w wieku 80 lat i starsze. Prognozowaną liczbę chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 65+ i 80+ w nadchodzących latach prezentują Tabela 5 i Wykres 2.

Jeśli przyjąć, że ludność Polski, naśladowując zachodni styl życia, w nadchodzących dekadach osiągnie średnią europejską chorobowość cukrzycy, to w 2040 r. w Polsce na cukrzycę będzie chorowało łącznie około 4 mln osób, a więc ponad 11% prognozowanej na ten rok ludności naszego kraju. Oznacza to około 30-proc. przyrost liczby chorych w okresie zaledwie 25 lat.

Dane o liczbie chorych na cukrzycę w Polsce z 2014 r. – zaczerpnięte z siódmego wydania „IDF Diabetes Atlas” (2015), jak i z polskiego badania Zespołu ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk – na podsta-

¹⁵ Prognoza ludności na lata 2014–2050, GUS, Warszawa 2014.

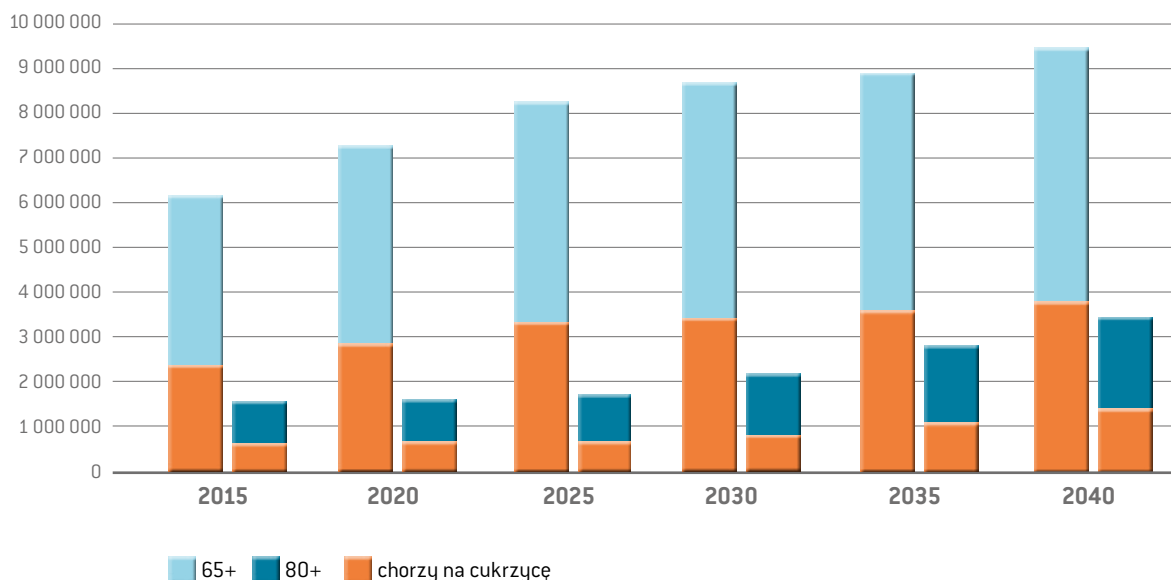
Tabela 4. Liczba chorych na cukrzycę wg danych z NFZ oraz szacunek na podstawie odsetka osób niezdiagnozowanych (wg danych NATPOL 2011)

| Kategoria chorych na cukrzycę | Liczba (w mln) | Procent | Źródło |
|--|----------------|---------|------------------------------|
| Korzystający z porad NFZ kod ICD10 E10–E14 | 1,77 | | NFZ baza usług |
| Wykupujący leki na recepty (kod ATC: A10 oraz V) otrzymane podczas wizyty w ramach kontraktu NFZ | 2,13 | | NFZ baza leków refundowanych |
| Korzystający z usług lub wykupujący leki (łącznie) | 2,17 | | NFZ |
| Nieświadomi | 0,56 | 26% | NATPOL 2011 |
| Chorzy na cukrzycę łącznie | 2,93 | | |

Źródło: Prezentacja *Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce – szacunki w oparciu o kompletne dane*, Topór-Mądry R., Instytut Zdrowia Publicznego Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Zdrojewski T., Gdański Uniwersytet Medyczny [w imieniu Zespołu ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk].

CUKRZYCA

Wykres 2. Prognozowana liczba chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 65+ i 80+ w latach 2015–2040



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS.

Tabela 5. Prognozowana liczba chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 65+ i 80+ w latach 2015–2040

| | 2015 | 2020 | 2025 | 2030 | 2035 | 2040 |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 65+ | 6 070 655 | 7 193 635 | 8 188 974 | 8 646 477 | 8 916 903 | 9 429 485 |
| w tym chorzy na cukrzycę | 2 428 262 | 2 877 454 | 3 275 590 | 3 458 591 | 3 566 761 | 3 771 794 |
| 80+ | 1 560 081 | 1 684 420 | 1 679 808 | 2 205 866 | 2 869 309 | 3 372 587 |
| w tym chorzy na cukrzycę | 624 032 | 673 768 | 671 923 | 882 346 | 1 147 724 | 1 349 035 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS.

wie analiz danych z 2013 r. pozwalają na oszacowanie liczby osób chorujących na cukrzycę przy użyciu danych jednostkowych (pacjentów). I choć oba są wysoce wiarygodne, to nie są jednak oparte na rejestrze chorych na cukrzycę i są tylko szacunkowe. Wydaje się, na podstawie wywiadów z ekspertami diabetologii i zdrowia publicznego, przeprowadzonych podczas opracowywania tego raportu, że dopiero stworzenie rejestru chorych na cukrzycę w Polsce pozwoliłoby na w pełni wiarygodne określenie liczby osób chorujących na cukrzycę. Dane z rejestru posłużyłyby do lepszego niż dotychczas prognozowania chorobowości

w przyszłości, a także, co najważniejsze, pozwoliłyby na monitorowanie nie tylko sytuacji epidemiologicznej cukrzycy, ale przede wszystkim jakości i skuteczności leczenia pacjentów. Taki monitoring byłby punktem wyjścia do racjonalnego planowania zadań opieki zdrowotnej oraz alokacji zasobów zgodnie z zasadami Evidence-Based Decision Making (EBDM), czego w Polsce, jak dotąd, brakuje. A nie ulega kwestii, że jest to niezbędne, aby system opieki zdrowotnej mógł sprostać wyzwaniom, jakie niesie ze sobą starzenie się ludności naszego kraju. Szczególnie wobec faktu, że obecnie wiadomo, że zasoby systemu opieki

zdrowotnej, jakimi będzie dysponować Polska, znajdują się w znacznej dysproporcji w stosunku do potrzeb zdrowotnych ludności.

Duża liczba chorujących na cukrzycę, jak i prognozowany dynamiczny wzrost liczby zachorowań w najbliższych latach, powinny skłaniać osoby odpowiedzialne za politykę zdrowotną w Polsce do intensyfikacji działań zmierzających do ograniczenia prognozowanych trendów zachorowalności. Według prognoz, same koszty leczenia cukrzycy – w cenach stałych – do roku 2030 wzrosną dwukrotnie. W 2013 r. całkowite koszty cukrzycy oraz jej powikłań – bezpośrednio (związane z leczeniem) oraz pośrednio (koszty społeczne i gospodarcze) – oszacowano na co najmniej 7 mld zł¹⁶.

1.2 Organizacja systemu opieki diabetologicznej

Współczesna opieka diabetologiczna powinna być skoncentrowana na pacjencie, uwzględniać jego indywidualną sytuację, potrzeby i preferencje. Opiekę taką może sprawować wyłącznie wieloosobowy kompetentny zespół profesjonalistów składający się z lekarzy, pielęgniarek lub edukatorów prowadzących edukację pacjenta oraz dietetyków i psychologów mających doświadczenie w pracy z osobami chorymi na cukrzycę. Ze względu na charakter późnych powikłań cukrzycy, opieka taka musi uwzględniać także szybki dostęp pacjentów do specjalistów z różnych dziedzin medycyny, takich jak kardiologia, okulistyka, chirurgia naczyniowa, neurologia czy nefrologia, a także do diagnostyki i w razie potrzeby do specjalistycznego leczenia na wszystkich szczeblach systemu opieki zdrowotnej. Chorzy na cukrzycę w Polsce są leczeni przez lekarzy różnych specjalności. Są wśród nich pediatrzy, lekarze chorób wewnętrznych, medycyny rodzinnej oraz oczywiście diabetolodzy. Ta ostatnia grupa specjalistów, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, jest odpowiedzialna przede wszystkim za prowadzenie ponad 600 tys. pacjentów wymagających leczenia insuliną – chorych na cukrzycę typu 1, zaawansowaną cukrzycę typu 2, cukrzycę ciężarnych lub inne rzadkie postaci cukrzycy. Są oni także konsultantami w procesie leczenia cukrzycy dla lekarzy POZ.

Podstawowa Opieka Zdrowotna

Ze względu na powszechność występowania czynników ryzyka cukrzycy, stanów przedcukrzycowych oraz cukrzycy różnych typów w populacji Polski – największy ciężar promocji zdrowego stylu życia, identyfikacji czynników ryzyka oraz podstawowej diagnostyki tej choroby spoczywa na podstawowej opiece zdrowotnej (POZ). Do lekarzy pracujących na tym szczeblu systemu należy – zgodnie z zaleceniami PTD – prowadzenie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych behawioralnie (dieta, aktywność fizyczna) oraz

¹⁶ Raport *Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014*, Warszawa 2014.

za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych, a także w razie potrzeby rozpoczęcie i prowadzenie insulinoterapii w skojarzeniu z lekami doustnymi (w praktyce jednak lekarze POZ rzadko inicjują insulinoterapię). Oznacza to także obowiązek diagnozowania przez nich wczesnych stadiów późnych powikłań cukrzycy na podstawie oceny zagrożenia pojawienia się ich u chorych z cukrzycą typu 2. Przy okazji każdej wizyty pacjent z cukrzycą typu 2 w POZ powinien być edukowany przez lekarza i/lub pielęgniarkę w ramach terapii behawioralnej cukrzycy.

W przypadku dzieci pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych i pediatrów w POZ, wykrycie objawów cukrzycy oznacza konieczność pilnego skierowania ich do szpitala w celu ustalenia przez diabetologów jej typu. Najczęściej jest to cukrzyca typu 1, drugą pod względem częstości postacią cukrzycy w populacji pediatrycznej w Polsce jest cukrzyca monogenowa, a u otyłych dzieci coraz częściej występuje nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub upośledzona tolerancja glukozy, poprzedzająca często rozwój cukrzycy typu 2. Zwiększa się także liczba dzieci z zaburzeniami tolerancji glukozy lub bezobjawową cukrzycą w przebiegu mukowiscydozy, choć wciąż są to bardzo rzadkie przypadki. Dlatego na lekarzach POZ mających pod opieką dzieci spoczywa obowiązek przeprowadzania badań poziomu glikemii zgodnie z „Zaleceniami klinicznymi postępowania u chorych na cukrzycę 2017” PTD oraz – w razie stwierdzenia nieprawidłowości – skierowania ich wraz rodzicami do diabetologa lub szpitalnego oddziału diabetologicznego.

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

Specjaliści diabetologii pracujący na poziomie Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) służą lekarzom POZ jako konsultanci w procesie oceny wyrównania metabolicznego pacjentów z cukrzycą typu 2, oceny stopnia zaawansowania późnych powikłań cukrzycy, leczenia ich w razie potrzeby, a także ustalania celów terapeutycznych oraz określania sposobu ich osiągnięcia. Ważnym elementem pracy poradni diabetologicznych jest edukacja pacjentów w zakresie modyfikacji stylu życia.

Na diabetologach pracujących w AOS w Polsce spoczywa ciężar prowadzenia chorych z cukrzycą typu 1 oraz innych typów, którzy wymagają insulinoterapii lub iniekcji agonistów receptora GLP-1, a także diagnostyka różnicowa typów cukrzycy, w tym rozpoznania i leczenia cukrzyc monogenowych oraz skojarzonych z innymi chorobami. To oni, we współpracy z ginekologami-położnikami, prowadzą kobiety z cukrzycą ciążnych oraz kobiety z cukrzycą typu 2, które planują ciążę. Na diabetologach spoczywa ciężar diagnostyki, monitorowania i zapobiegania progresji późnych powikłań cukrzycy, a także leczenia pacjentów z jawnymi klinicznie powikłaniami. Z uwagi na fakt, że dla bardzo dużej grupy chorych na cukrzycę diabetolog z czasem staje się „specjalistą pierwszego kontaktu”, to on prowadzi diagnostykę wielu chorób współistniejących z cukrzycą.

Edukacja diabetologiczna

Cukrzyca to schorzenie przewlekłe, które znacząco zmienia życie chorego. Edukacja diabetologiczna pacjenta ma niezwykle istotne znaczenie. Dzięki niej pacjent staje się świadomy zarówno swojej choroby, jak i zagrożeń, które ona za sobą niesie. Taki pacjent, wdrażając właściwe nawyki wykształcone na skutek edukacji, wspomaga proces leczenia oraz zwiększa komfort swojego życia. Żadne broszury ani książki nie są w stanie skutecznie wyedukować pacjenta z cukrzycą. Do tego potrzebni są odpowiednio wykwalifikowani edukatorzy do spraw diabetologii.

Niestety, w naszym kraju edukacja diabetologiczna realizowana przez edukatorów do spraw diabetologii nie jest odrębnie finansowana. Sytuacja ta budzi niepokój, bo w Polsce zarówno lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalista diabetolog nie mają czasu ani możliwości, żeby edukować chorego i przekazać wiedzę na temat, jak radzić sobie z cukrzycą. Przeprowadzone przez SED badania ankietowe, rozmowy z organizacjami skupiającymi pacjentów, wreszcie bezpośrednie rozmowy edukatorów ds. diabetologii jednoznacznie formułują opinie pacjentów – zapewnienie dostępu do edukacji diabetologicznej jest uzasadnioną potrzebą w zakresie systemu ochrony zdrowia.

W tym celu poradnie diabetologiczne winny dysponować kwalifikowanym personelem pielęgniarskim/położniczym – edukatorami ds. diabetologii oraz dietetykami, a także psychologami z doświadczeniem w pracy z osobami chorymi na cukrzycę w różnym wieku. Brak adekwatnie do potrzeb wycenionych porad edukacyjnych wśród produktów kontraktowych NFZ powoduje, że w polskim systemie opieki diabetologicznej edukację pacjentów nazywa się „brakującym ogniwem sukcesu”¹⁷. Jest tak pomimo ogromnego zapotrzebowania w tym zakresie oraz istnienia gotowych programów edukacyjnych dla pacjentów, a także Zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego¹⁸, Standardów Holistycznej Edukacji Diabetologicznej Stowarzyszenia Edukacji Diabetologicznej¹⁹ opartych na dowodach naukowych oraz najlepszych rozwiązaniach programowych i organizacyjnych.

Kluczowym znaczeniem dla zdrowia obywateli ma wczesne rozpoznanie choroby, do czego niezbędna jest edukacja o zasięgu krajowym. Równie istotne jest prawidłowe leczenie od chwili rozpoznania, co można osiągnąć tylko dzięki wspierającym je działaniom edukacyjnym. Wykonywane przez wysoko wyspecjalizowanych edukatorów ds. diabetologii, dają gwarancje ustabilizowania, a w kilkuletniej perspektywie nawet zmniejszenie kosztów leczenia powikłań towarzyszących cukrzycy, rokując ograniczenie zapadalności na cukrzycę²⁰.

EASD (European Association for the Study of Diabetes), podczas zjazdu w Wiedniu w 2014 r., opublikowało listę zaleceń dla Polski, dających szansę udoskonalić opiekę diabetologiczną (większość z nich możliwa jest do realizacji w ramach świadczenia edukacyjnego w zakresie diabetologii):

- poprawa trybu życia ludności,
- raportowanie zakresu procedur, takich jak regularne wizyty kontrolne,
- zwiększenie liczby pacjentów przechodzących coroczne badania kontrolne,
- stworzenie narodowego rejestru chorych na cukrzycę,
- lepsza dystrybucja pasków testowych i pomp insulinowych,
- wprowadzenie ujednocionej edukacji pacjentów.

Opracowanie i złożenie 31.05.2016 r. w Ministerstwie Zdrowia Karty Problemu Zdrowotnego (KPZ) w sprawie Świadczenia edukacyjnego z zakresu diabetologii u pacjentów z cukrzycą było kolejnym krokiem SED Stowarzyszenia Edukacji Diabetologicznej postulującego standaryzowanie i refundowanie edukacji diabetologicznej w Polsce, bowiem o skutecznej prewencji i właściwej opiece diabetologicznej decyduje odpowiednio ukierunkowana i prowadzona edukacja. W chwili obecnej dokument weryfikuje Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Model Edukacji Diabetologicznej na podstawie Standardów Holistycznej Edukacji Diabetologicznej®

Edukator do spraw diabetologii

Zgodnie z obowiązującym prawem od 2011 roku mamy w Polsce stanowisko edukatora do spraw diabetologii. Pierwszym krokiem, stanowiącym jednocześnie podwaliny dla stanowiska edukatora do spraw diabetologii, było przygotowanie w porozumieniu z Naczelną Radą Pielęgniarek i Położnych programu kursu specjalistycznego w zakresie „Edukator

¹⁷ Wojciechowski P., Kulik M., Małowicka M., Mucha E., Górka A., Ziobro M., Chudzicka A., *Edukacja w cukrzycy. Brakujące ogniwo do osiągnięcia sukcesu*, HTA Consulting, Kraków.

¹⁸ *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, „Diabetologia Praktyczna.” 2018, tom 4, nr 1.

¹⁹ Model Edukacji Diabetologicznej zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego złożoną w Ministerstwie Zdrowia przez SED Stowarzyszenie Edukacji Diabetologicznej 31 maja 2016 r. [w:] Standard opieki nad pacjentem z cukrzycą typu 2 ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. Oszczędności dla płatnika, korzyści dla pacjenta, SED, grudzień 2016.

²⁰ ExpAND – Pakiet narzędziowy dotyczący strategii postępowania w zakresie cukrzycy – Europejska sieć na rzecz zmian w polityce zdrowotnej dotyczącej cukrzycy (The European Policy Action Network on Diabetes) powstała w 2011 r., aby zjednoczyć parlamentarzystów i głównych interesariuszy w zakresie cukrzycy z całej Europy w celu stworzenia strategii nowej generacji w zakresie cukrzycy. Pakiet narzędziowy ExpAND dotyczący strategii postępowania w zakresie cukrzycy (The ExpAND Policy Toolkit for Diabetes) jest wynikiem dyskusji pomiędzy członkami ExpAND, jakie miały miejsce w latach 2012–2013.

CUKRZYCA

w cukrzycy⁷. W lutym 2011 roku Departament Pielęgniarek i Położnych Ministerstwa Zdrowia zatwierdził ramowy program tego kursu. Stanowisko edukatora do spraw diabetologii zostało wprowadzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lipca 2011 r. w sprawie kwalifikacji wymaganych od pracowników na poszczególnych rodzajach stanowisk pracy w podmiotach leczniczych niebędących przedsiębiorcami (Dz.U. Nr 151, poz. 896).

Optymalny model edukacji²¹

- a. edukacja ogólna – dotyczy okresu przed rozpoznaniem cukrzycy oraz obejmuje stopień wykształcenia pacjenta, znajomość problematyki cukrzycy, chorób przewlekłych i prozdrowotnych zachowań w danym społeczeństwie (grupie wiekowej), co może zależeć od programów szkolnych, środków masowego przekazu itp.
- b. edukacja wstępna – to kompleksowe oddziaływanie na pacjenta w początkowym okresie od rozpoznania choroby,
- c. reedukacja – kontynuowanie szkolenia, okresowe powtarzanie oraz zwiększanie wiedzy i umiejętności; reedukacja powinna trwać przez całe życie.

Poziomy edukacji²²

- a. poziom minimalny „przeżycia” – minimum informacji i umiejętności; zapewnia bezpieczeństwo w codziennym życiu, tak aby uniknąć ostrych powikłań,
- b. edukacja podstawowa – pełne uczestniczenie w procesach leczenia i samokontroli,
- c. edukacja zaawansowana – samodzielna modyfikacja leczenia i przyswajanie umiejętności,
- d. rozwiązywanie problemów.

Czynniki wpływające na skuteczność edukacji²¹

- a. cechy pacjenta,
- b. czynniki psychiczne,
- c. czynniki zależne od zespołu edukacyjnego,
- d. czynniki socjoekonomiczne.

Skuteczność metod edukacji²²

- wykład – 5%,
- analiza tekstu – 10%,
- techniki audiowizualne – 20%,
- demonstracja, pokaz – 30%,
- dyskusja – 50%,
- nauka w działaniu – 70%,
- bezpośrednie zastosowanie wiedzy – 90%.

Formy szkolenia²¹

- a. wykłady – są najmniej efektywną formą,
- b. pokazy i ćwiczenia praktyczne są szczególnie ważne, bo pozwalają rozwinąć określone umiejętności,
- c. grupy dyskusyjne, warsztaty i inne formy zajęć interaktywnych.

Pomoce dydaktyczne²¹

- a. materiały drukowane (książki, czasopisma, foldery, broszury, plakaty, zdjęcia),
- b. pomoce audiowizualne (slajdy, filmy wideo, płyty CD, DVD),
- c. programy komputerowe i Internet (prezentacje multimedialne, programy edukacyjne, serwisy internetowe, fora dyskusyjne),
- d. atrapy (np. produktów spożywczych),
- e. zestawy do edukacji.

Zakres edukacji w cukrzycy²²

- a. przekazanie wiedzy na temat cukrzycy,
- b. zwiększenie motywacji chorego do aktywnego udziału w procesie leczenia,
- c. modyfikowanie zaburzeń psychoemocjonalnych,
- d. umacnianie osobowości pacjenta,
- e. zwiększenie odporności psychospołecznej.

Prowadzenie działań, związanych z holistyczną edukacją, przez edukatorów ds. diabetologii jest koniecznym warunkiem do poprawy sytuacji osób z cukrzycą w Polsce. Przy dokonywaniu zmian warto pamiętać o słowach twórcy diabetologii – Elliotta Joslina – „chorzy, którzy wiedzą najwięcej [o swojej chorobie], żyją najdłużej”.

Edukacja chorego i jego rodziny jest podstawowym elementem w terapii cukrzycy. Dzięki niej zwiększ-

²¹ Sieradzki J., Tracz M. (red.), Cukrzyca, t.2.

²² Szewczyk A., Kościńska E. (red.), Pielęgniarstwo diabetologiczne.

sza się prawdopodobieństwo słuszności decyzji, które musi podejmować pacjent w zmiennych realiach codziennego życia. Istotę edukacji stanowi możliwe najlepszy kompromis między koniecznością terapii a sposobem życia możliwym do zaakceptowania przez pacjenta²¹. Musi mieć miejsce w samodzielnym gabinecie do edukacji osób chorych na cukrzycę. Może się odbywać w formie indywidualnej, jak i grupowej. Holistyczna edukacja diabetologiczna może wpływać na stabilizację stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie występowania powikłań związanych z cukrzycą, poprawę jakości życia pacjenta i obniżenie kosztów opieki.

Blisko 95% postępowania w cukrzycy to zaangażowanie się pacjenta w leczenie, dlatego też edukacja i wzmocnienie roli chorego mają fundamentalne znaczenie dla poprawy stanu zdrowia i większej skuteczności świadczonej opieki zdrowotnej.

Projekt Stowarzyszenia Edukacji Diabetologicznej dotyczący tworzenia w Polsce Centrów Edukacji Diabetologicznej® (CED®) stwarza możliwości objęcia profesjonalną i holistyczną edukacją diabetologiczną pacjentów chorych na cukrzycę, ich rodzin oraz środowiska społeczno-zawodowego.

Diabetolodzy

W całej Polsce diabetologów jest około 1100, a według stopnia zaspokojenia obecnych potrzeb określonych przez Konsultanta krajowego ds. diabetologii, prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Strojka, powinno być około 1500. Deficyt pogłębia nierównomierne rozmieszczenie specjalistów. Najlepsza dostępność jest w dużych miastach, najgorsza w małych miastach oraz na wsiach. Coroczne specjalizacje z zakresu diabetologii uzyskuje 60–80 lekarzy, co nie wystarcza, by dostępność ulegała poprawie. Tempo kształcenia specjalistów oraz ich liczbę ogranicza także niedostatek miejsc specjalizacyjnych, których liczba zależy m.in. od możliwości i wydolności poszczególnych

ośrodków uprawnionych do prowadzenia kształcenia w poszczególnych województwach²³.

Specjalistyczna opieka szpitalna

Obecnie najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób z cukrzycą jest zła kontrola glikemii, która skutkuje jej ostrymi powikłaniami w postaci hipoglikemii i hiperlikemii, rzadziej kwasocami i śpiączkami cukrzycowymi. Według danych NFZ służących do opracowania „Map potrzeb zdrowotnych” w roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Województwa różnią się między sobą, jeżeli chodzi o liczbę hospitalizacji na 100 tys. ludności – najniższą wartość zaobserwowano w województwie pomorskim – (160,6), a najwyższą w województwie łódzkim (291,3)²⁴. Ogromna większość pacjentów zarówno z ostrymi, jak i przewlekłymi powikłaniami cukrzycy trafia na oddziały, które niekoniecznie w swojej nazwie mają słowa „diabetologia” lub „cukrzyca”. Hospitalizacje dorosłych z powodu cukrzycy odbywają się głównie (ok. 77%) na oddziałach chorób wewnętrznych oraz diabetologicznych, ale w tej grupie dominują oddziały internistyczne. W większości zatrudnieni są w nich specjaliści chorób wewnętrznych, a tylko w nielicznych, głównie tych z „diabetologią” lub „cukrzycą” w nazwie, specjaliści diabetologii. Zakresy leczenia są rozliczane przez szpitale przede wszystkim w ramach chorób wewnętrznych oraz diabetologii (ok. 84%).

Do zadań lecznictwa szpitalnego, zgodnie z zaleceniami klinicznymi postępowania u pacjentów z cukrzycą Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, należy potwierdzenie diagnozy i wdrożenie leczenia przypadków nowo wykrytej cukrzycy typu 1, a także wdrożenie leczenia metodą intensywnej terapii z użyciem osobistej pompy insulinowej i/lub systemu ciągłego monitorowania glikemii, rozpoczęcie insulinoterapii w cukrzycy ciężłowej lub przedciążłowej nieleczonej uprzednio insuliną. Zalecenia PTD za wskazaną hospitalizację uznają także trudności

²³ Pismo KKD/34/16 Konsultanta krajowego w dziedzinie diabetologii, prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Strojka w sprawie projektu nowej organizacji specjalizacji lekarskich.

²⁴ Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Projekt współfinansowany z Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza, Edukacja, Rozwój. Ministerstwo Zdrowia (Dostęp: 22.08.2017).

w uzyskaniu normoglikemii u ciężarnych pacjentek z cukrzycą przedciążową.

Z związku z przyjętym w Polsce modelem opieki diabetologicznej nad dziećmi, dominującymi oddziałami lub zakresami rozliczanych świadczeń są diabetologia dziecięca lub oddział/zakres endokrynologii dziecięcej. Z uwagi na brak ujednoczenia zasad nazewnictwa istnieją istotne różnice pomiędzy województwami. Model opieki diabetologicznej nad dziećmi sprawia, że ok. 66% ich hospitalizacji ma charakter planowy. W przypadku dorosłych jest odwrotnie – w 2014 roku 67% ich hospitalizacji odbyło się w trybie nagłym. W tym samym roku przeciętna długość pobytu z powodu hospitalizacji cukrzycy wynosiła w Polsce 7,8 dnia w przypadku dorosłych oraz 4,6 dnia w przypadku dzieci. Przeważający wiek hospitalizowanego pacjenta dorosłego to 62,7 lat.

Z danych NFZ wykorzystanych do opracowania „Mapy potrzeb zdrowotnych dla Polski” wynika, że cukrzyca jest chorobą, która towarzyszy wielu innym rozpoznaniom. Cukrzycę najczęściej wykazano jako rozpoznanie współistniejące w hospitalizacjach z rozpoznaniem (wg klasyfikacji ICD-10) E66 – Otyłość [24% hospitalizacji], E78 – Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie [18% hospitalizacji]²⁵.

Według obowiązujących „Zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę 2017” do zadań leczenia szpitalnego należy także przeprowadzenie drobnych zabiegów oraz modyfikacja schematu terapii chorych, u których nie ma możliwości uzyskania efektów terapeutycznych w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

Analiza danych NFZ wskazuje, że większość hospitalizacji dorosłych w Polsce dotyczy źle kontrolowanej cukrzycy, gdy tymczasem przyjęcia do szpitala z tego powodu w innych krajach europejskich stanowią nieznaczny procent chorych na cukrzycę. Liczebność tej grupy chorych powinna być istotnie zmniejszona, a także leczona, tak jak w innych krajach, nie w oddziałach stacjonarnych, ale w oddziałach dziennych. Takich oddziałów obecnie w Polsce brak.

1.3

Dostęp do leczenia i doradztwa dla pacjentów

Każdy typ cukrzycy wymaga leczenia, którego celem jest uzyskanie normoglikemii lub przynajmniej obniżenie poziomu glukozy we krwi. Jednak w zależności od przyczyny tej choroby i stopnia niewydolności komórek β trzustki, w różnych typach lub na różnych etapach zaawansowania cukrzycy, obniżenie poziomu glikemii uzyskuje się za pomocą doustnych leków hipoglikemizujących, insuliny lub jej analogów. Dla sukcesu terapii – oprócz wczesnego rozpoznania oraz wdrożenia leków adekwatnych do etapu rozwoju choroby oraz indywidualnych potrzeb, cech i preferencji chorego – kluczowym elementem powodzenia leczenia jest świadoma postawa pacjenta, rozumiejącego charakter schorzenia. Stanowi ona punkt wyjścia do sukcesu terapii behawioralnej związanej z codzienną dietą oraz aktywnością fizyczną.

Terapia behawioralna jest niezbędnym elementem leczenia wszystkich pacjentów w każdym wieku z rozpoznaną cukrzycą, niezależnie od typu i stopnia zaawansowania choroby. Dlatego taka terapia powinna być prowadzona na wszystkich szczeblach opieki diabetologicznej, z różną intensywnością i w zależności od potrzeb, z położeniem nacisku na różne zagadnienia. Jej celem jest uzyskanie w stylu życia pacjenta trwałych zmian związanych z codzienną dietą oraz regularną aktywnością fizyczną.

Prawidłowe żywienie oraz aktywność fizyczna mają istotne znaczenie dla poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów oraz w prewencji i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy. Dlatego wszyscy pacjenci powinni być edukowani w zakresie ogólnych zasad prawidłowego żywienia w cukrzycy przez osoby do tego uprawnione – lekarzy POZ i diabetologów przy okazji każdej wizyty, a także dietetyków, pielęgniarki diabetologiczne i edukatorów diabetologicznych w ramach odrębnych konsultacji i programów edukacyjnych na poziomie AOS. Miej-

²⁵ Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Projekt współfinansowany z Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza, Edukacja, Rozwój. Ministerstwo Zdrowia.

scem edukacji powinny być także oddziały szpitalne diagnozujące i leczące pacjentów z cukrzycą. W tym celu powinny być wykorzystywane różne metody i techniki, w tym także telemedycyna, adekwatnie do wieku i poziomu intelektualnego chorych. W leczeniu wszystkich chorych z cukrzycą należy uwzględnić terapeutyczny styl życia, na który, oprócz urozmaiconej diety i regularnej aktywności fizycznej, składają się także: unikanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu, optymalny czas snu oraz unikanie stresu.

Pacjentów w stanach przedcukrzycowych oraz z różnymi typami cukrzycy leczą w Polsce lekarze różnych specjalności.

Większość chorych na cukrzycę typu 2, zgodnie z zaleceniami PTD, jest leczona lekami doustnymi, w zależności od etapu choroby, metforminą w monoterapii (etap 1) lub metforminą w skojarzeniu z drugim lekiem albo dwoma lekami o innym mechanizmie działania (etap 2). Pacjenci, których etap rozwoju choroby wymaga tzw. insulinoterapii prostej (etap 3), czyli przyjmowania doustnie metforminy oraz podskórnego wstrzykiwania insuliny bazowej, powinni pozostawać pod opieką lekarzy rodzinnych i internistów pracujących w POZ, z okresowymi konsultacjami u diabetologa. W praktyce jednak, wielu chorych z tej grupy prowadzonych jest przez diabetologów.

Niemal wszyscy pacjenci w Polsce z cukrzycą typu 1, czyli ci, którzy od samego początku choroby wymagają podawania insuliny są pod stałą opieką i kontrolą diabetologów (do 18. r.ż. diabetologów dziecięcych, a następnie diabetologów dla dorosłych). Podobnie jest z kobietami, u których w czasie ciąży stwierdza się cukrzycę ciężarnych, a także z kobietami z cukrzycą typu 2 leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, które planują zajście w ciążę. Ze względu na fakt, że doustne leki przeciwcukrzycowe nie są obecnie rekomendowane do leczenia cukrzycy w ciąży (przechodzą przez łożysko i brak jest badań nad ich długoterminowym wpływem na potomstwo), u kobiet stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe w okresie planowania ciąży lub będących w ciąży zaleca się jak najszybciej po

jej rozpoznaniu rozpocząć insulinoterapię. W związku z tym kobiety te także przechodzą pod opiekę diabetologów. Zgodnie z „Zaleceniami klinicznymi postępowania u chorych na cukrzycę 2017” PTD diagnostyka i leczenie cukrzycy u kobiet w ciąży winno odbywać się we współpracy z ginekologiem-położnikiem.

Cele leczenia cukrzycy

Cukrzyca, ze względu na swój ogólnoustrojowy destrukcyjny i przewlekły charakter, a także postępujący przebieg, szczególnie przy nieadekwatnym leczeniu, w procesie terapii wymaga nie tylko dążenia do normoglikemii, ale także osiągnięcia trzech innych celów – utrzymania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, masy ciała oraz cholesterolu i triglicerydów. Cele te określa się jako ogólne. Jednak, ze względu na indywidualny przebieg choroby każdego pacjenta, występowania i stopnia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz różny stopień stosowania się przez poszczególnych pacjentów w codziennym życiu do zaleceń terapeutycznych związanych głównie z dietą i aktywnością fizyczną, wymagają one indywidualizacji i każdorazowo omówienia z chorym, w jaki sposób mogą być osiągnięte. W procesie leczenia cukrzycy chodzi bowiem o to, aby – monitorując jej przebieg wraz z leczącym zespołem profesjonalistów medycznych – pacjent dążył do celów, które są możliwe do osiągnięcia przez niego samego. Pacjent musi być zatem świadomy tego, że każdego dnia, stosując się do zaleceń otrzymywanych od lekarza, pielęgniarki, dietetyka czy edukatora diabetologicznego, ma wpływ na to, jak rozwijać się będzie jego choroba w ciągu kolejnych lat. Oznacza to, że lekarze – wraz ze wspomagającym ich zespołem – oraz pacjenci, stosując się do zalecanych algorytmów leczenia cukrzycy obejmujących terapię behawioralną, gospodarkę węglowodanową, ciśnienie tętnicze oraz gospodarkę lipidową (cholesterol i triglicerydy), spowalniają lub nawet zapobiegają rozwojowi przewlekłych powikłań cukrzycy. Obecnie wiemy już, na podstawie licznych

CUKRZYCA

Tabela 6. Cele leczenia cukrzycy

| | CEL OGÓLNY | CEL INDYWIDUALNY | KOGO DOTYCZY |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|
| Gospodarka węglowodanowa | HbA _{1c} ≤7% | HbA _{1c} ≤6,5% | <p>chorych z cukrzycą typu 1, gdy dążenie do celu nie zwiększa ryzyka hipoglikemii i obniżenia jakości życia</p> <p>chorych z krótkotrwałą cukrzycą typu 2</p> <p>dzieci i młodzież, niezależnie od typu cukrzycy</p> <p>kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę (w II i III trymestrze ciąży HbA_{1c} ≤6%, jeśli dążenie do celu nie zwiększa ryzyka hipoglikemii)</p> |
| | | HbA _{1c} ≤8% | chorych w zaawansowanym wieku i/lub z cukrzycą z makroangiopatią (po przebytych zawałach i/lub udarach mózgu) i/lub wielochorobowością |
| Gospodarka lipidowa | Cholesterol frakcja LDL | <70 mg/dl lub redukcja o co najmniej 50% | chorych z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, jeśli wyjściowe stężenie LDL-C między 70–135 mg/dl |
| | | <100 mg/dl lub redukcja o co najmniej 50% | chorych z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, jeśli wyjściowe stężenie LDL-C między 100–200 mg/dl |
| | Cholesterol LDL-C | <115 mg/dl | chorych małego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (osoby <40 r.ż. z cukrzycą typu 1 bez przewlekłych powikłań i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) |
| | Cholesterol „nie-HDL” | <100 mg/dl | chorych z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego |
| <130 mg/dl | | chorych z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego | |
| | | <145 mg/dl | chorych małego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (osoby <40 r.ż. z cukrzycą typu 1 bez przewlekłych powikłań i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) |
| Ciśnienie tętnicze | | <140/<90 mmHg | każdego chorego niezależnie od typu cukrzycy |
| Masa ciała | BMI | 25 kg/m ² | każdego chorego niezależnie od typu cukrzycy |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, „Diabetologia Praktyczna”, 2017, tom 3, suplement A.

badan, że mimo iż cukrzyca jest chorobą przewlekłą i nieleczona lub źle leczona – śmiertelną, to leczona adekwatnie do stopnia jej zaawansowania, a także indywidualnych potrzeb i możliwości pacjenta, daje szansę na w miarę normalne życie prywatne, społeczne i zawodowe chorych, niezależnie od typu cukrzycy, na którą cierpią. Dlatego tak ważna jest świadomość celów leczenia cukrzycy na każdym jej etapie. Cele te mogą być jednak osiągnięte tylko pod warunkiem realnego dostępu do profesjonalnego doradztwa i leków pozwalających na lepsze krótko- oraz długoterminowe rezultaty terapii.

Podstawowym pośrednim wskaźnikiem skuteczności leczenia cukrzycy jest poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Jej wartość odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających badanie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia. Dlatego w celu monitorowania skuteczności leczenia oznaczenie HbA1c należy wykonywać raz w roku u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia, a u pacjentów nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, oznaczenia HbA1c co najmniej raz na kwartał²⁶.

Wiemy, jak leczyć, ale niekiedy brak nam narzędzi

Analizy i wywiady przeprowadzone podczas prac nad raportem wskazują, że o ile ogólne i indywidualne cele leczenia cukrzycy są znane lekarzom dzięki wytycznym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, to możliwość ich osiągnięcia przez wielu pacjentów jest bardzo utrudniona lub wręcz niemożliwa ze względu na brak realnego dostępu do narzędzi służących terapii. Narzędzia, których brak – co podkreślają zarówno lekarze, jak i przede wszystkim

pacjenci – to system edukacji diabetologicznej dla chorych na cukrzycę typu 2, a także brak refundacji nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych dla chorych o określonych wskazaniach klinicznych do ich stosowania. Leki te są rekomendowane do stosowania zarówno przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, ale brak refundacji kosztów zakupu tych leków w bardzo istotny sposób ogranicza grupę chorych, którzy mogą z nich korzystać. Tym samym – wbrew interesom samych chorych, ale także całego systemu opieki zdrowotnej oraz wbrew interesowi publicznemu, który można określić zdrowotną racją stanu – pacjenci o niższych dochodach są w Polsce pozbawieni możliwości leczenia cukrzycy stosownie do swoich zdrowotnych potrzeb i wskazań klinicznych.

Ograniczenia lub brak dostępu do nowoczesnych skutecznych leków

Leki, które dla przytłaczającej większości polskich pacjentów są poza zasięgiem ze względu na ekonomiczne ograniczenia dostępności – to leki o inkretynowym mechanizmie działania. Stosowane są z bardzo dobrymi skutkami terapeutycznymi w terapiach dwulekowych II etapu leczenia cukrzycy typu 2. Również flozyny, a także nowe generacje analogów insuliny, takie jak długo działający analog insuliny – insulina degludec oraz ultraszybko działający analog – *faster aspart*. Oba analogi mogą być stosowane przez chorych zarówno z 1, jak i 2 typem cukrzycy. Insulina degludec sprawdza się u chorych, u których często występuje hipoglikemia, zaś insulina *faster aspart* – daje większą redukcją glikemii poposiłkowej w porównaniu do szybko działającego analogu insuliny u pacjentów z typem 1 i typem 2 cukrzycy, co owocować może redukcją powikłań.

²⁶ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica 2017, A9.

CUKRZYCA

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2017²⁷, w ramach leczenia cukrzycy ze środków publicznych refundowane są leki z następujących grup (liczba produktów wg liczby kodów EAN):

- doustne leki przeciwcukrzycowe, w tym:
 - metformina (59 produktów leczniczych),
 - pochodne sulfonilomocznika:
 - gliklazyd (18 produktów),
 - glimepiryd (47 produktów),
 - glipizyd (1 produkt),
- inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza (5 produktów);
- hormony trzustki (insuliny), w tym:
 - insulina bazalna (NPH, 7 produktów leczniczych),
 - mieszanki insulinowe (18 produktów),
 - preparaty szybko działające (13 produktów),
 - analogi długo działające (6 produktów).

Obecnie obowiązujący system refundacji leków w Polsce zalicza produkty zawierające metforminę, pochodną sulfonilomocznika oraz hormony trzustki jako dostępne dla pacjentów za odpłatnością ryczałtową. Produkty zawierające akarbozę są dostępne dla pacjenta z 30-proc. odpłatnością. Ponadto z uwagi na konieczność samokontroli poziomu glikemii pacjentom refundowane są testy paskowe do glukometrów, z odpłatnością ryczałtową we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 1, pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej trzech wstrzyknięć insuliny na dobę oraz leczenia za pomocą pompy insulinowej oraz z 30-proc. odpłatnością we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2.

System refundacyjny obowiązujący w naszym kraju na leki i paski do glukometrów dla pacjentów z wszystkimi typami cukrzycy przeznaczona obecnie rocznie kwotę blisko 1,4 mld zł (w roku 2015 było to 1 224 860 zł)²⁸.

Warto zwrócić w tym miejscu uwagę, że zmiany w zakresie dostępności leków na listach leków re-

²⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2017 r.

²⁸ Jachimowicz M., *Analiza konsekwencji finansowych. Oszczędności związane z redukcją kosztów świadczeń po umożliwieniu dostępu do analogów GLP-1*, [w:] *Standard opieki nad pacjentem z cukrzycą typu 2 ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. Oszczędności dla płatnika, korzyści dla pacjenta*, SED, grudzień 2016.

Tabela 7. Nowe insuliny dostępne w Polsce, w podziale na refundowane i nierefundowane ze środków publicznych

| Rodzaj insuliny | Refundowane | Nier refundowane |
|-------------------------------------|--|--|
| Insuliny bazowe | Długo działające analogi insulin: <ul style="list-style-type: none"> • Insulina glargine o różnych stężeniach • Insulina detemir Insuliny ludzkie o pośrednim czasie działania | Długo działające analogi insulin: <ul style="list-style-type: none"> • Insulina degludec |
| Insuliny doposażkowe (bolus) | Szybko działające analogi insulin <ul style="list-style-type: none"> • Insulina aspart • Insulina lispro • Insulina glulizynowa Krótko działające insuliny ludzkie | Szybko działające analogi insulin: <ul style="list-style-type: none"> • Szybciej działająca insulina aspart (ang. <i>faster aspart</i>) |
| Mieszanki insulinowe | Mieszanki analogowe Mieszanki ludzkie | – |

Źródło: Opracowanie własne.

fundowanych w odniesieniu do leków stosowanych w cukrzycy są jednymi z rzadszych w stosunku do zmian zachodzących na listach leków stosowanych w wielu innych chorobach. Dla porównania – od listopada 2016 r. do listopada 2017 r. na listach leków stosowanych w cukrzycy pojawił się zaledwie 5 produktów starej generacji zawierający gliklazyd (pochodną sulfonilomocznika) stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz 2 długo działające analogi insuliny. Problem z dostępnością tych ostatnich polega na zawężającym i niebezpiecznym dla pacjentów kryterium ich stosowania w ramach systemu refundacji. Długo działające analogi insuliny zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi mogą być stosowane:

- u chorych z cukrzycą typu 1,
- u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$,
- u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- u pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)²⁹.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający leczenia insulina NPH i niestety borykają się z problemem groźnej dla życia ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, a także leczący ich lekarze rodzinni oraz diabetolodzy zwracają uwagę, że kryterium kwalifikujące pacjentów do leczenia długo działającym analogiem insuliny wymagające okresu 6 miesięcy nawracających ciężkich i nocnych hipoglikemii jest dość ryzykowne. Nawet bowiem pojedynczy ciężki incydent hipoglikemii, a szczególnie nocna hipoglikemia może prowadzić do nieodwracalnych zmian w mózgu, a nawet śmierci chorego. Ponadto, do standardów leczenia diabetologicznego na świecie wkraczają powoli produkty złożone, zawierające w jednym wstrzykiwaczu dwa rodzaje insuliny lub insulinę i analog GLP-1. Produkty te nie są obecnie dostępne na polskim rynku.

Edukacja – brakujące ogniwo sukcesu

Zarówno wywiady przeprowadzone w okresie pracy nad tym raportem z ekspertami diabetologii – jak i doświadczenia własne autora tego raportu związane z cukrzycą typu 2 u członków najbliższej rodziny – potwierdzają wyniki ogólnopolskiego badania pt. „Organizacja opieki i edukacji diabetologicznej nad pacjentem z cukrzycą w leczeniu ambulatoryjnym i stacjonarnym”, zrealizowanego przez Polską Federację Edukacji w Diabetologii od stycznia do maja 2015 roku. Wzięło w nim udział 1390 przedstawicieli środowiska pielęgniarskiego, z których ponad 70 proc. stanowiły pielęgniarki ze specjalizacją w pielęgniarstwie diabetologicznym lub z odbytym kursem specjalistycznym „Eduktor w cukrzycy”. Wyniki badania dowodzą, że o ile w przypadku cukrzycy typu 1 system edukacji, mimo niedoskonałości, działa – to w przypadku cukrzycy typu 2 praktycznie, choć formalnie istnieje, z powodu bardzo licznych przyczyn (głównie organizacyjno-finansowych) nie spełnia swoich zadań. Edukację diabetologiczną u większości pacjentów rozpoczyna się stosunkowo późno, u wielu dopiero na etapie powikłań w postaci stopy cukrzycowej (90%), retinopatii (88%) oraz hipoglikemii (87%).

Główną przyczyną dalece niedostatecznej edukacji pacjentów diabetologicznych w Polsce jest brak świadczeń z zakresu edukacji terapeutycznej w cukrzycy jako odrębnie kontraktowanego świadczenia przez NFZ. Drugą, która jest pochodną pierwszej, jest ograniczony dostęp do specjalistów edukatorów obowiązkowo zatrudnionych w placówkach medycznych określonego typu – np. w poradniach diabetologicznych czy też w większych podmiotach POZ.

Według cytowanego badania zaledwie 9% pielęgniarek realizuje edukację diabetologiczną w ramach godzin pracy, a aż 91% ankietowanych stwierdziło, że edukacja pacjentów nie należy do podstawowych obowiązków pielęgniarki i stanowi jedynie zajęcie dodatkowe, wykonywane w wolnych chwilach, między

²⁹ Zakres wskazań objętych refundacją wg załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2017 r., <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2017/>, [Dostęp: 28.08.2017].

CUKRZYCA

licznymi innymi obowiązkami. To jeden z powodów, że najczęściej szkolenia dla pacjentów są realizowane w postaci spontanicznych, indywidualnych sesji edukacyjnych trwających krócej niż godzinę, jednak aż 51% z takich „szkoleń” to zaledwie 15-minutowa rozmowa. Szkolenia grupowe – najskuteczniejsze – stanowią nieco ponad 2%³⁰.

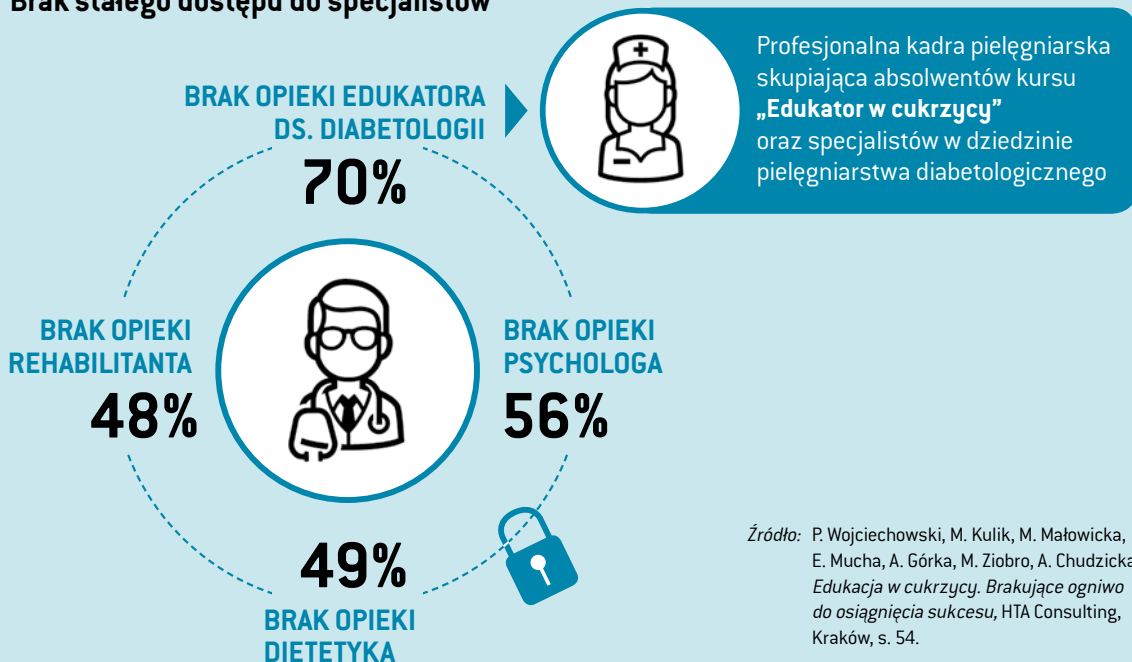
Wiele faktów, jak choćby liczba amputacji z powodu stopy cukrzycowej (samiych tzw. dużych amputacji wykonuje się ponad 4,5 tys. rocznie – wg Czeletko T. et al., *Występowanie dużych amputacji kończyn dolnych w przebiegu cukrzycy w Polsce w latach 2009–2012, na podstawie bazy danych*

Narodowego Funduszu Zdrowia. Medycyna Metaboliczna 17, 20–26, 2013), czy kilkadziesiąt tysięcy chorych rocznie hospitalizowanych z powodu hiperglikemii lub ostrej hipoglikemii w przebiegu cukrzycy dużo częściej typu 1, a rzadziej typu 2 wskazuje na to, że wyniki przywołanego badania pokazują prawdziwy obraz edukacji i doradztwa diabetologicznego w Polsce. Zamieszczone niżej ryciny prezentują teoretyczny kształt systemu edukacji diabetologicznej w Polsce (Rysunek 2), a także – dla porównania – wyniki z badania na temat stanu tejże edukacji i dostępu w jej ramach do specjalistów wymaganych wg tych wytycznych (Rysunek 1).

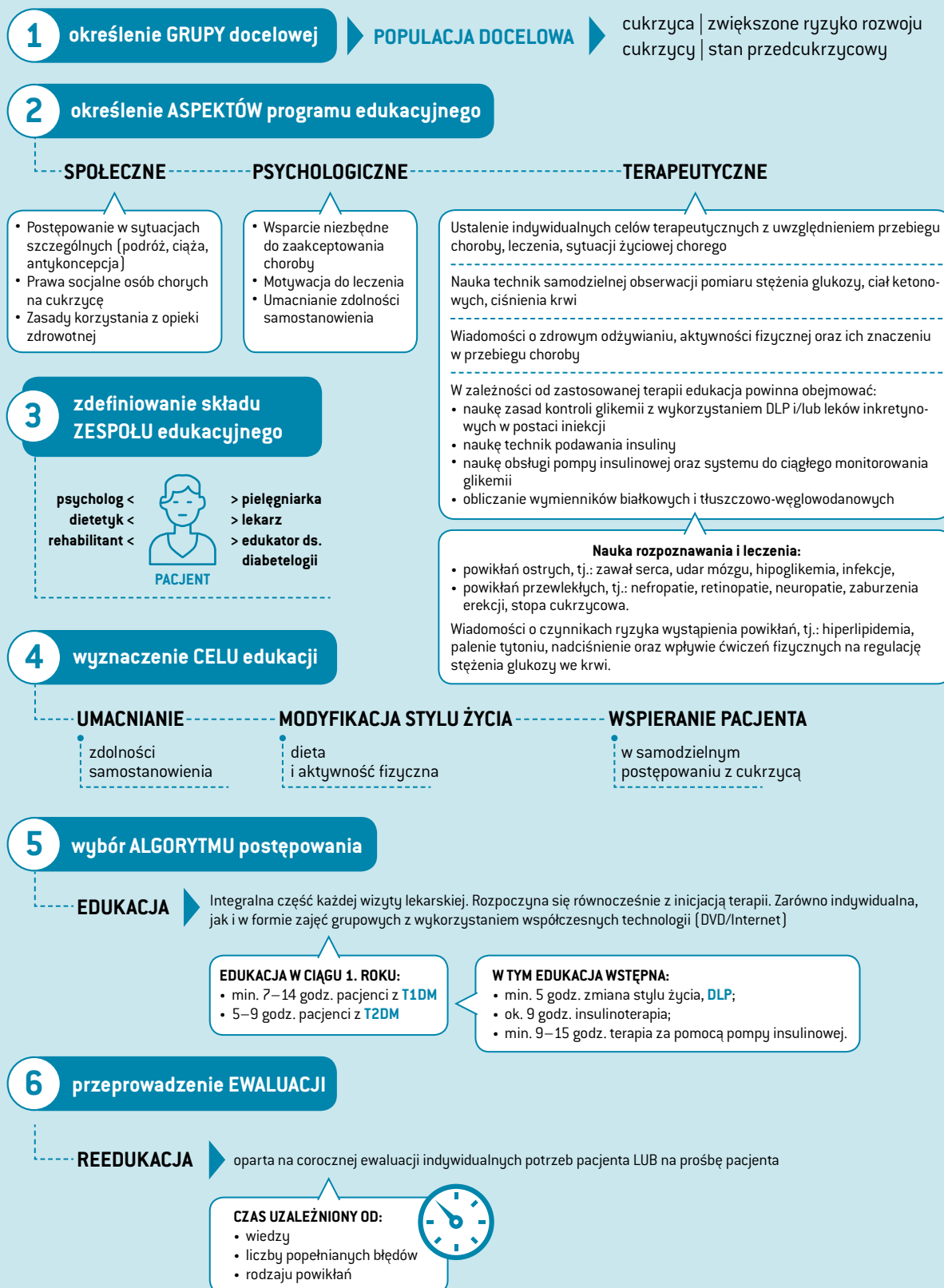
³⁰ Wojciechowski P., Kulik M., Małowicka M., Mucha E., Górka A., Ziobro M., Chudzicka A., *Edukacja w cukrzycy. Brakujące ogniwo do osiągnięcia sukcesu*, HTA Consulting, Kraków.

Rysunek 1. Stan dostępności do specjalistów edukacji diabetologicznej w Polsce

Brak stałego dostępu do specjalistów



Rysunek 2. Ścieżka edukacji diabetologicznej pacjenta wg PTD



DLP – doustne leki przeciwcukrzycowe; T1DM – cukrzyca typu 1; T2DM – cukrzyca typu 2

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. [2015] Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015, „Diabetologia Kliniczna” [4] supl. A

2

INDYWIDUALIZACJA LECZENIA WG WYTYCZNYCH POLSKIEGO TOWARZYSTWA DIABETOLOGICZNEGO

Współczesna medycyna dysponuje wieloma lekami, o różnym mechanizmie działania, które pozwalają na obniżanie wysokiego poziomu glukozy we krwi. Obok insuliny ludzkiej, do kontroli glikemii stosuje się jej analogi o różnym czasie działania, a także szerokie spektrum leków doustnych. Dzięki połączeniu terapii behawioralnej i farmakoterapii, pacjenci z cukrzycą mogą spełniać się w życiu prywatnym, społecznym i zawodowym, tak samo jak osoby zdrowe. Wymaga to jednak indywidualizacji leczenia i stałej, dobrej współpracy pomiędzy pacjentem a diabetologicznym zespołem terapeutycznym, a także wysokiej samoświadomości chorego oraz wiedzy na temat cukrzycy oraz jej powikłań.

Jednym z warunków skutecznej indywidualizacji leczenia jest dostęp do nowych leków, często o innowacyjnym charakterze, których stosowanie jest wskazane przy określonych, nierzadko wąskich, kryteriach klinicznych. Takie podejście do leczenia cukrzycy jest rekomendowane zarówno przez międzynarodowe towarzystwa i stowarzyszenia zajmujące się cukrzycą, jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Dostępność terapii oznacza m.in. brak bariery finansowej dla pacjentów, bez względu na ich status materialny, co równa się wpisaniu określonych leków na listy refundacyjne. W tym zakresie polska diabetologia wciąż znacznie odstaje od większości krajów europejskich, nawet tych, które – podobnie jak Polska – wciąż doganiają gospodarczo kraje zachodniej Europy.

2.1 Insulinoterapia

Insulina to najsilniejsza i najskuteczniejsza substancja ze wszystkich aktualnie dostępnych preparatów przeciwcukrzycowych. **Jest niezbędna u chorych na cukrzycę typu 1 i wielu chorych na cukrzycę typu 2** (szczegółowe informacje na ten temat stosowania insuliny w cukrzycy typu 2 zawarto w podrozdziałach 2.2 i 2.3).

Insulinoterapia musi odbywać się w sposób **zindywidualizowany**. Musi być oparta na aktualnym zapotrzebowaniu chorego na insulinę oraz na algorytmie bazującym na doświadczeniach EBM. Osiągnięcie celu terapeutycznego dla hemoglobiny glikowanej jest możliwe u znacznej większości chorych, natomiast czynnikiem ograniczającym intensyfikację leczenia jest obawa o powikłania, przede wszystkim niedocukrzenia i wzrost masy ciała.

W przypadku cukrzycy typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Insulinoterapię stosuje się także do uzyskiwania normoglikemii – bez względu na wyjściowy poziom glikemii – u kobiet w ciąży (z cukrzycą typu 2 lub ciążową), o podłożu autoimmunologicznym (typu 1/LADA, ang. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), w przypadku cukrzycy związanej z mukowiscydozą, a także na uzasadnione życzenie pacjenta.

W insulinoterapii mogą być używane różne insuliny, ich analogi lub mieszanki. Według zaleceń PTD wybór preparatu powinien uwzględniać preferencje pacjenta dotyczące liczby posiłków oraz kosztów terapii. Obecnie dostępne są następujące rodzaje preparatów insuliny, podzielone na grupy wg czasu ich działania:

1. insuliny krótko działające (czas działania: 6–8 godz.),
2. insuliny o pośrednim czasie działania (czas działania: 16–18 godz.),
3. szybko działające analogi insuliny (czas działania: 3–5 godz.),
4. długo działające analogi insuliny (czas działania: ok. 24 godz.),
5. mieszanki insulinowe (czas działania zależny od czasu działania insulin wchodzących w ich skład).

Szczegółowe informacje na temat typów insuliny i ich właściwości znajdują się w podrozdziale 3.3.

Modele insulinoterapii zależą od typu cukrzycy, etapu zaawansowania choroby, ale także wieku czy sprawności i samodzielności pacjentów.

W cukrzycy typu 1 rozróżnia się następujące modele insulinoterapii:

- Podstawową metodą jest intensywna insulinoterapia, która polega na wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny w ciągu dnia. Stosuje się w niej analog długo działający lub preparat o przedłużonym działaniu, a potrzebny poposiłkowy wzrost poziomu insuliny zapewniają preparaty insuliny krótko działających lub szybko działających analogów insuliny. Bardziej zindywidualizowana forma intensywnej insulinoterapii polega na samodzielnym określaniu dawki insuliny i czasu jej podania przez pacjenta w zależności od pory i rodzaju posiłku oraz planowanego wysiłku fizycznego. Dzięki temu metoda ta najlepiej naśladuje naturalny model wydzielania insuliny przez trzustkę, pozwala uzyskać optymalne wyrównanie metaboliczne choroby, zmniejszając ryzyko i łagodząc epizody hiperglikemii i hipoglikemii oraz poprawiając komfort życia pacjentów. Wymaga też od nich samodzielności i wiedzy nt. metabolizmu spożywanych węglowodanów, tłuszczów i białek oraz zachowania się organizmu w zależności od diety, intensywności wysiłku, a także miejsca wstrzyknięcia insuliny.
- Osobiste pompy insulinowe. Zapewniają one ciągły wlew insuliny krótko działającej lub analogu szybko działającego. Pompy są dobrym rozwiązaniem u osób z dużymi wahaniami poziomu cukru, przy występowaniu tzw. zjawiska brzasku, czyli znacznego wzrostu stężenia glukozy w godzinach porannych, a także u kobiet w ciąży i w trakcie leczenia zespołu stopy cukrzycowej. Metoda ta wiąże się z ryzykiem infekcji w miejscu stałego wkłucia do tkanki podskórnej, ale także hipoglikemii przy zbyt dużej dawce wlewu podstawowego, a także z ryzykiem kwasicy przy przerwaniu wlewu. Wymaga zatem częstej kontroli glikemii – samodzielnie lub za pomocą systemu ciągłego monitoringu glikemii (CGM).

2.2

Leczenie cukrzycy typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 w procesie wieloczynnikowego leczenia, oprócz trwałej modyfikacji stylu życia i diety, oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii i leczenia przeciwkrwotkowego, muszą uzyskiwać stałe obniżenie hiperglikemii. Tylko niewielka grupa chorych, w początkowym jej okresie, może być leczona za pomocą zmiany diety. Każdy następny okres, kiedy choroba ze względu na swój progresywny i przewlekły charakter pogłębia się, wymaga również progresywnej zmiany i wprowadzania etapami adekwatnego leczenia. Leczenie farmakologiczne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z rekomendacjami PTD, to leczenie, które prowadzi się przez korektę obu mechanizmów patogenetycznych tego typu cukrzycy, tj. insulinooporności oraz niewydolności wydzielniczej komórek β .

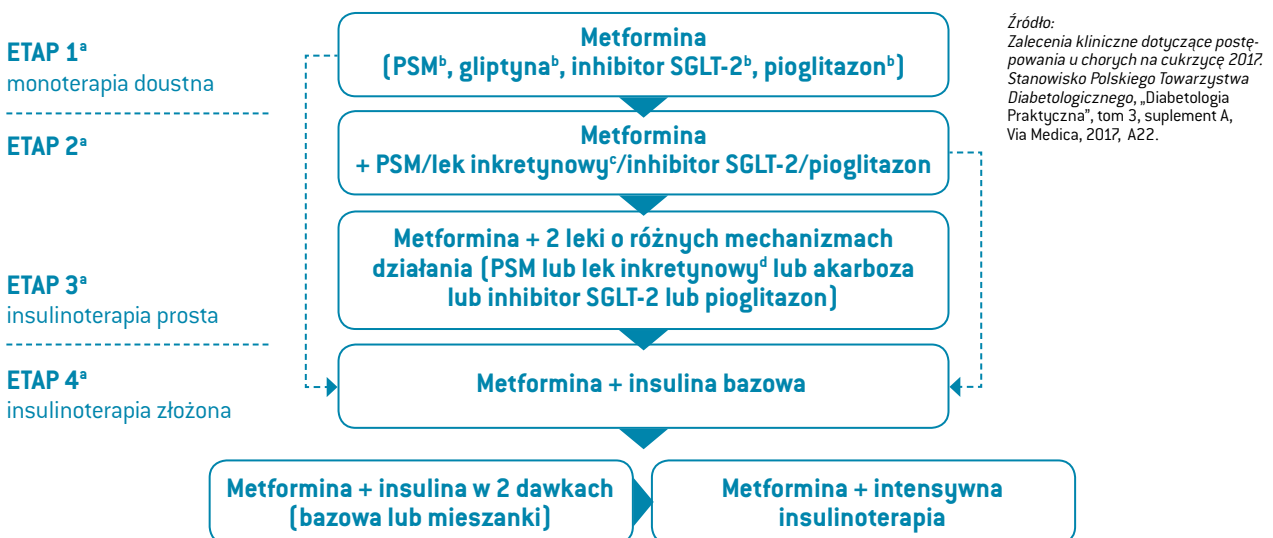
Na Rysunku 3 zaprezentowany jest w praktyczny sposób algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 zalecany do stosowania przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zgodnie z nim metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru leczenia farmakolo-

gicznego w cukrzycy typu 2. W kolejnych etapach leczenia – indywidualnie dostosowanych do każdego chorego – powinno się ją stosować w kombinacji z innymi lekami o odmiennych mechanizmach działania. Insulinę wprowadza się u chorych na cukrzycę typu 2 zwykle dopiero po wyczerpaniu innych metod leczenia (dieta, doustne leki przeciwhiperglikemiczne).

Etap 1 – monoterapia

Warunkiem stosowania metforminy jest brak przeciwwskazań i dobra tolerancja (brak dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego). Dlatego monoterapię tym lekiem rozpoczyna się od małych dawek, a następnie, monitorując skuteczność terapii, stopniowo zwiększa się ją do maksymalnej tolerowanej dawki. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania zalecane jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu). Inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób ze znaczną otyłością lub dużym ryzykiem hipoglikemii. Agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.

Rysunek 3. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2



PSM – pochodna sulfonilomocznika

^a Na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia.

^b W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy.

^c Agonista receptora GLP-1 lub gliptyna.

^d Istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych zgodnie z rejestracją.

Etap 2 – terapia dwu- lub trójlekowa

Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA1c, należy dodać drugi lek lub trzeci lek doustny. Bardzo ważne jest, aby decyzji o zmianie terapii nie odwlekać dłużej niż 6 miesięcy. Wybór kolejnych leków trzeba w maksymalny możliwy sposób zindywidualizować w stosunku do każdego pacjenta. Należy przy tym uwzględnić skuteczność leku oraz jego objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. Dlatego właśnie u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, w pierwszej kolejności rekomendowane jest stosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, głównie powodujących zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn kardiologicznych. Oprócz metforminy, efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i jednego leku z grupy inhibitorów SGLT-2. Potwierdzają to wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych, opisanych w podrozdziale 2.4.

Etap 2 doustnego leczenia cukrzycy typu 2, w zależności od indywidualnych wskazań i potrzeb chorego, może być terapią dwulekową (opcja 2a), z których pierwszym lekiem zawsze jest metformina, a drugim pochodna sulfonylomocznika, lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), inhibitor SGLT-2, lub agonista PPAR-γ.

Oprócz agonistów receptora GLP-1, redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej uzyskuje się także przy stosowaniu na tym etapie leczenia inhibitorów SGLT-2. Skuteczność terapeutyczna tych leków, potwierdzona badaniami klinicznymi, również została omówiona w podrozdziale 2.4.

Kolejną opcją jest terapia trójlekowa (opcja 2b) w algorytmie farmakoterapii PTD, która polega na stosowaniu metforminy i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisty receptora

GLP-1, inhibitory SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej i bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b. Wiemy, niestety, że postępujący charakter cukrzycy typu 2 (szczególnie u chorych z nadwagą, którzy nie przestrzegają zasad terapii behawioralnej), powoduje, że insulinoterapia w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na cukrzycę typu 2.

Intensyfikacja leczenia – oparta na wiedzy personalu medycznego, ale także samego pacjenta, świadomego swojej choroby dzięki edukacji i samokontroli sprzyjającej koniecznej modyfikacji stylu życia – a także odpowiednio dobrane leki na etapie 2a terapii przeciwcukrzycowej mogą „uchronić” niejednego chorego na cukrzycę przed obciążającą psychicznie (a dla wielu trudną czy wręcz niemożliwą do samodzielnego stosowania) insulinoterapią. Jednak po wyczerpaniu się możliwości terapeutycznych i braku osiągania indywidualnych celów terapii przeciwhiperglykemicznej za pomocą leków wymienionych dotychczas, przychodzi czas na insulinoterapię.

Etap 3 – insulinoterapia prosta i etap 4 – insulinoterapia złożona

W etapie 3 stosuje się insulinę bazową (insulina NPH, analog długo działający), w różnych modelach, także z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze chorego.

Etap 4 to insulinoterapia złożona, która – podobnie jak we wcześniejszych etapach – może być stosowana wraz metforminą, o ile pacjent ma utrzymującą się nadwagę.

Rekomendowane przez PTD modele insulinoterapii w cukrzycy typu 2 obejmują:

– Stosowanie insuliny wspólnie z lekami doustnymi, kiedy insulinę o przedłużonym działaniu, insulinę izofanową (NPH lub analog długo działający) stosuje się raz dziennie – wieczorem (przy występowaniu hiperglikemii porannej) lub rano (jeśli na czczo jest normoglikemia, a hiperglikemia występuje w ciągu dnia). Ten model leczenia ma zwykle charakter przejściowy.

CUKRZYCA

- Stosowanie mieszanek insulinowych jako głównego modelu insulinoterapii w tym typie cukrzycy. Insulina podawana jest zwykle 2 razy dziennie. Wymogiem tej metody jest konieczność przyjmowania posiłków o stałych, z góry wyznaczonych porach.
- Stosowanie modelu intensywnej insulinoterapii, który polega na wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny lub jej analogów. W modelu tym stosuje się insulinę bazalną, której celem jest „odtworzenie” podstawowego wydzielania insuliny oraz insuliny o krótkim czasie działania, stosowanej przed posiłkami, których celem jest „naśladowanie” okołoposiłkowego wydzielania insuliny występującego u osób zdrowych.
- Wlew podskórny za pomocą osobistej pompy insulinowej nie jest postępowaniem rutynowym w cukrzycy typu 2.

Coraz częściej stosowanym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2 jest algorytm *treat to target*, w którym jako insulina bazalna stosowany jest analog insuliny o długim czasie działania. W tym modelu insulinę bazalną podaje się w jednym wstrzyknięciu na dobę, o dowolnej porze, ale codziennie o tej samej godzinie, wybranej przez pacjenta (najlepiej ok. 22.00). Długo działający analog insuliny nie tylko zabezpiecza pacjenta przed hiperglikemią, prowadząc przy stopniowo zwiększanej dawce, do normoglikemii, która jest celem terapii (stąd angielska nazwa *treat to target*), ale także istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

W niektórych przypadkach cukrzycy typu 2, przy prawidłowej glikemii na czczo wystarczające jest stosowanie jedynie insulin krótko działających lub analogu szybko działającego okołoposiłkowo.

Tabela 8. Wykaz nieinsulinowych leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2

| | Metformina | Pochodne sulfonilomocznika | Inhibitor alfa-glukozydazy |
|-------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Efekt/mechanizm | Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę | Zwiększenie wydzielania insuliny | Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie |
| Siła działania hiperglikemizującego | Duża | Duża | Słaba |
| Insulina w osoczu | ↓ | ↑↑ | ↔ |
| Cholesterol frakcji LDL | ↓ | ↔ | ↔ |
| Cholesterol frakcji HDL | ↑ | ↔ | ↔ |
| Triglicerydy | ↓ | ↔ | ↔ |
| Masa ciała | ↓ lub ↔ | ↑ | ↔ |
| Ryzyko hipoglikemii | ↔ | ↑ | ↔ |
| Działania niepożądane | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Hipoglikemia, przyrost masy ciała | Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy) |
| Przeciwwskazania | Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm | Niewydolność serca, wątroby, nerek | Choroby przewodu pokarmowego |

Istnieją również wskazania do czasowego stosowania insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2, jak np. dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.), zabieg chirurgiczny lub inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej, ale także udar mózgu czy ostry zespół wieńcowy, które mogą być późnymi powikłaniami cukrzycy.

Insulinoterapia pacjentów z cukrzycą typu 2 powinna być oparta na insulinach i jej analogach charakteryzujących się dużym bezpieczeństwem, gdyż w większości przypadków dotyczy osób starszych, których samodzielność oraz umiejętność rozpoznawania zwiastunów hipoglikemii może być zaburzona. Dlatego szczególnie u tych osób wskazane jest stosowanie długo działających analogów insuliny oraz

insulin szybko działających, o początku i szczycie działania możliwie najbliższym fizjologicznej (endogennej) insulynie. Ze względów ekonomicznych, wciąż nie są one dostępne dla tych chorych, chyba że spełnią kryterium zawężające do refundowanego stosowania np. długo działającego analogu insuliny i szczęśliwie przeżyją 6 miesięcy nawracających hipoglikemii.

W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, PTD zaleca stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.

| Agoniści receptora GLP-1 | Inhibitory DPP-4 | Agonista PPAR-γ | Inhibitory SGLT-2 |
|--|---|--|---|
| Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia | Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii | Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę | Indukcja cukromoczu |
| Duża | Duża | Duża | Duża |
| ↑↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| ↓ | ↓ lub ↔ | ↔ | ↔ lub ↑ |
| ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| ↓ | ↔ | ↓ | ↔ |
| ↓↓ | ↔ | ↑ | ↓ |
| ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) | Istotnie nie występują | Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich | Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia |
| Neuropatia żołądkowo-jelitowa | Niewydolność wątroby | Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego | Niewydolność nerek |

Źródło: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica, 2017, Tabela 10, 1, A 23.

2.3

Nowe insuliny w terapii cukrzycy

Autor: prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień

Proponowane obecnie nowoczesne schematy insulinoterapii oraz prace badawcze koncentrują się na nowych analogach lub postaciach farmaceutycznych insulin już stosowanych, które przy niezmienionej skuteczności będą bezpieczniejsze z punktu widzenia ryzyka hipoglikemii. Obecnie na rynku dostępne są zasadniczo trzy grupy insulin: doposiłkowe (krótko/szybko działające), bazalne (o długim działaniu) oraz mieszanki dwóch powyższych. Do pierwszej grupy należy klasyczna insulina ludzka, szybko działające analogi ludzkich insulin (aspart, lispro, glulizyna) oraz jeszcze szybciej działające preparaty dotychczas dostępnego analogu insuliny (z ang. *faster aspart*). Analogi insulin doposiłkowych mają przewagę nad ludzką insuliną w zakresie lepszej kontroli glikemii poposiłkowej, co ma szczególne znaczenie w terapii cukrzycy typu 1. Do insulin bazalnych zalicza się insulinę protaminową (NPH), a ponadto długo działające analogi insulin (glargine U100, detemir) oraz jeszcze nowsze dłużej działające analogi (degludec) lub nowe postaci farmaceutyczne znanych insulin wydłużające ich działanie (glargine U300). Stopniowo na rynek farmaceutyczny wprowadzane są produkty biopodobne (np. insulina glargine).

Insuliny bazalne

Pierwszymi nowoczesnymi analogami insulin ludzkich o długim okresie półtrwania były insulina glargine U100 i detemir. Ich zaletą było stabilne i równomierne działanie pokrywające niemal całą dobę. Okres półtrwania tych preparatów wynosił odpowiednio 12,5 godz. i 6–8 godz.³¹. W porównaniu do dotych-

czas stosowanej insuliny NPH zapewniały one lepszą kontrolę glikemii i większe bezpieczeństwo (mniej epizodów hipoglikemii). Stały się one podstawą leczenia chorych na cukrzycę typu 1 oraz poprawiły wyniki chorych na cukrzycę typu 2, u których często pojawiały się hipoglikemie nocne w czasie stosowania insuliny NPH³². Pomimo znacznego postępu w leczeniu cukrzycy typu 2, jaki dokonał się po wprowadzeniu tych analogów insuliny, część problemów wciąż wymagała rozwiązania. Lepsze wyrównanie glikemii na czczo oraz zmniejszenie ryzyka hipoglikemii można osiągnąć poprzez jeszcze większą stabilizację profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego insuliny, głównie wydłużenie okresu półtrwania i spłaszczenie krzywej działania w czasie. Zaproponowano dwie drogi do osiągnięcia tego celu. Pierwsza polega na zagęszczeniu znanej insuliny glargine do postaci U300 (czyli 300 j/ml, w przeciwieństwie do 100 j/ml w dostępnym dotychczas preparacie), co spowalnia uwalnianie substancji aktywnej z miejsca podania (okres półtrwania – 19 godz.)³³. Druga opiera się na stworzeniu nowej cząsteczki analogu insuliny (degludec), która również będzie powoli uwalniać się z miejsca iniekcji (okres półtrwania – 25 godz.)³⁴, przez co zapewnią stały, stabilny poziom stymulacji receptorów dla insuliny, który naśladuje podstawowe wydzielanie insuliny z wysp trzustkowych.

Insuliny doposiłkowe

Są stosowane przed posiłkami w ramach modelu basal-bolus lub w urządzeniach do ciągłego wlewu insuliny (pompach insulinowych). Rekombinowane insuliny ludzkie wymagają podawania 20–45 min przed posiłkiem i nie zawsze wystarczająco zapobiegają wzrostowi stężenia glukozy we krwi. Ich względnie długi czas działania może też wiązać się z później-

³¹ Atkin S., Javed Z., Fulcher G., *Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus*, „Ther Adv Chronic Dis.” 2015 Nov; 6(6):375–88.

³² Pettus J., Santos Cavaola T., Tamborlane W.V., Edelman S., *The past, present, and future of basal insulins*, „Diabetes Metab Res Rev.” 2016 Sep; 32(6):478–96.

³³ Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A., Jax T., Heise T., *New Insulin Glarginee 300 units{middle dot}mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glarginee 100 units{middle dot}mL-1*, „Diabetes Care” [Internet]. 2014 Aug 22 [cited 2017 Aug 30]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc14-0006>.

³⁴ Atkin S., Javed Z., Fulcher G., *Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus*, „Ther Adv Chronic Dis.” 2015 Nov;6(6):375-88.

szymi hipoglikemiami. Odpowiedzią na te problemy kliniczne były analogi insuliny szybko działających, różniących się nieznacznie zmienioną sekwencją aminokwasów w cząsteczce (lispro, aspart, glulizyna), które zaczynają działać w czasie krótszym niż 15 min, a ich całkowity czas działania nie przekracza 5 godzin. Można je stosować nawet tuż przed posiłkiem, a mimo to zapewniają lepsze wyrównanie metaboliczne niż insulina ludzka³⁵. Niedawno zaprezentowano nową postać insuliny aspart (z ang. *faster aspart*) – szybciej działającą insulinę aspart, która błyskawicznie uwalnia się z miejsca podania, co spowodowane jest dodatkiem nikotynamidu (witaminy B3)³⁶. Ten nowy, szybciej działający analog insuliny daje większą redukcję glikemii poposiłkowej (PPG) w porównaniu do stosowanego do tej pory szybko działającego analogu insuliny u pacjentów z typem 1 i typem 2 cukrzycy, co owocuje redukcją powikłań cukrzycy.

Produkty biopodobne

Z czasem stopniowo wygasają patenty na nowoczesne analogi insuliny. Wiąże się to z możliwością wytwarzania ich przez innych producentów niż pierwotnie. Proces ten jest jednak trudniejszy niż w przypadku preparatów odtwórczych, gdyż synteza insuliny jako substancji jest złożona i produkt finalny może nieznacznie różnić się od produktu oryginalnego. Wiąże się to z bardziej rygorystycznymi procedurami wprowadzania tego typu leków na rynek, niemniej jednak – podobnie jak w przypadku preparatów odtwórczych – może to poprawić ich dostępność dla pacjentów³⁷.

2.3.1

Skuteczność kliniczna insuliny

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Dane dotyczące wpływu insuliny na śmiertelność globalną, sercowo-naczyniową oraz częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych są dość skąpe. Wynika to m.in. z jej niezastępowalnej skuteczności hipoglikemizującej i oczywistego braku możliwości wykonania badań z placebo. Dostępne dane pochodzą w większości sprzed wydania zaleceń FDA i EMA (ang. *European Medicines Agency*) dotyczących przeprowadzania badań z lekami przeciwcukrzycowymi i konieczności wykazania ich bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego³⁸. Zalecenia te zostały opracowane i wdrożone z powodu kontrowersji dotyczących rosiglitazonu, leku przeciwcukrzycowego, który po uzyskaniu dopuszczenia do stosowania u ludzi w pewnych podgrupach chorych wykazywał niekorzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe³⁹. Opis odnoszący się do tej sytuacji oraz zaleceń dotyczących badań klinicznych wydanych wówczas przez FDA, a następnie przez EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, od 2004 roku – EMA) znajduje się w dalszej części raportu, w podrozdziale „Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych”, gdyż dotyczył on badań nad doustnym lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2.

Zalecenia te, wydane w celu zmniejszenia ryzyka związanego z rejestracją preparatu, który pomimo korzystnego wpływu na parametry zastępcze (glikemia, HbA1c) będzie pogarszał rokowanie chorych, wiążą się z koniecznością zaplanowania i przeprowadzenia dużych, kosztownych programów badawczych, co

³⁵ Hermansen K., Bohl M., Schioldan A.G., *Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience*, „Drugs.” 2016 Jan;76(1):41–74.

³⁶ Fath M., Danne T., Biester T., Erichsen L., Kordonouri O., Haahr H., *Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*, „Pediatr Diabetes.” 2017 Feb 6.

³⁷ FDA's Overview of the Regulatory Guidance for the Development and Approval of Biosimilar Products in the US. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm428732.pdf>.

³⁸ Guidance for Industry. *Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes* [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/.../.../Guidances/ucm071627.pdf>.

³⁹ Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Curtis P.S., Gomis R., Hanefeld M. et al., *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial*, „Lancet Lond Engl.” 2009 Jun 20;373(9681):2125–35.

dotatkowo rzutuje na finalną cenę leków przeciwcukrzycowych, w tym nowych insulin.

Badanie UKPDS, którego pierwsze wyniki przedstawiono w latach 90. XX wieku, wskazało na potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe w czasie stosowania insuliny względem innych leków hipoglikemizujących^{40, 41}. Jednak nowsze metaanalizy badań klinicznych wskazują raczej na neutralny wpływ insuliny względem innych leków przeciwcukrzycowych na zdarzenia sercowo-naczyniowe⁴². Stwierdzono porównywalny wpływ na umieralność ogólną [HR = 0,99 (95% CI 0,91–1,07)], jak również na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z powodów sercowo-naczyniowych [HR = 1,02 (95% CI 0,92–1,13)], niezakończony zgonem zawały serca [HR = 1,07 (95% CI 0,93–1,24)] i udary mózgu [HR = 1,04 (95% CI 0,9–1,21)] oraz niewydolność serca [0,9 (95% CI 0,77–1,04)]. Wyniki te właściwie wypełniają wymagania stawiane przez FDA i EMA, dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla nowych leków przeciwcukrzycowych, jednak nie pochodzą z badań zaplanowanych a priori w tym celu.

Badanie ORIGIN miało na celu ocenę wpływu insuliny bazalnej (glargine U100) na zdarzenia sercowo-naczyniowe w szerokiej grupie chorych zarówno z cukrzycą (ponad 80% populacji badanej), jak również z łagodniejszymi zaburzeniami glikemii (nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja metaboliczna glukozy). Glargine U100, w porównaniu ze standardową opieką diabetologiczną, nie wpłynęła na częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego (składającego się z zawału serca,

udar mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) [HR = 1,02 (95% CI 0,94–1,11)] oraz na umieralność ogólną [HR = 0,98 (95% CI 0,9–1,08)], co spełnia kryteria bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego wymagane przez FDA⁴³.

Niedawno opublikowane wyniki badania DEVOTE⁴⁴ wskazują także na w pełni zachowane parametry bezpieczeństwa nowej insuliny degludec o ultradługim czasie działania. Porównania dokonano względem również nowoczesnego preparatu insuliny długo działającej – glargine U100. Stwierdzono, że główny punkt końcowy obejmujący zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawały serca i udary mózgu wystąpił z porównywalną częstością w obu grupach [HR = 0,91 (95% CI 0,78–1,06)].

Skuteczność oceniana poprzez wpływ na parametry zastępcze

Stosując insulinoterapię, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2, należy dążyć do osiągnięcia celów terapeutycznych dla glikemii na czczo i poposiłkowej, co przekłada się na uzyskiwany odsetek hemoglobiny glikowanej. Można w zasadzie z dużym przekonaniem stwierdzić, że skuteczność insulin bazalnych (insuliny NPH, demir, glargine i degludec) w aspekcie kontroli HbA1c jest porównywalna⁴⁵. W badaniach z serii BEGIN (trwających do 52 tygodni) nie stwierdzono różnic pomiędzy insuliną degludec a glargine U100 w zakresie wpływu na HbA1c⁴⁶. Natomiast dzięki nowym preparatom o wydłużonym okresie półtrwania udaje się uzyskać niższe glikemie na czczo, jak miało to miejsce m.in. w badaniu DEVOTE⁴⁷, w którym stosując insulinę

⁴⁰ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), 13: *Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years*, „BMJ.” 1995 Jan 14;310(6972):83–8.

⁴¹ 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 Sep 12;352(9131):854–65.

⁴² Anyanwagu U., Mamza J., Donnelly R., Idris I., *Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials*, „Diabetes Res Clin Pract.” 2016 Nov;121:69–85.

⁴³ ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., Diaz R., Jung H. et al., *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*, „N Engl J Med.” 2012 Jul 26;367(4):319–28.

⁴⁴ Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R. et al., *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 24;377(8):723–32.

⁴⁵ Russell-Jones D., Gall M.A., Niemeyer M., Diamant M., Del Prato S., *Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials*, „Nutr Metab Cardiovasc Dis NCMCD.” 2015 Oct;25(10):898–905.

⁴⁶ Pettus J., Santos Cavaioia T., Tamborlane W.V., Edelman S., *The past, present, and future of basal insulins*, „Diabetes Metab Res Rev.” 2016 Sep;32(6):478–96.

⁴⁷ Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R. et al., *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 24;377(8):723–32.

degludec osiągnięto lepsze wyniki niż w trakcie terapii glargine U100, tj. 128+/-56 vs. 136 mg/dl+/-57 mg/dl ($p < 0,001$). Również z danych pochodzących z badań rejestrowych, w krajach, w których dostępna jest insulina degludec, wyłania się obraz leku skuteczniego o mniejszym ryzyku hipoglikemii nocnej i ciężkiej w porównaniu do insuliny glargine U100⁴⁸.

Skuteczność insuliny glargine U300 została natomiast poddana ocenie w cyklu badań klinicznych EDITION⁴⁹. Stwierdzono porównywalną lub nieznacznie wyższą skuteczność insuliny glargine U300 względem U100, natomiast wyraźnie się poprawiły parametry bezpieczeństwa, w tym hipoglikemie nocne.

Nowe insuliny o szybszym działaniu, takie jak aspart (*faster aspart*) poprawiają wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę w porównaniu do klasycznej insuliny aspart. Szybciej działająca insulina aspart skuteczniej redukowała glikemię poposiłkową (o 21 mg/dl; $p < 0,0001$) od klasycznej insuliny aspart. Przekłada się to na statystycznie istotne zmniejszenie odsetka hemoglobiny glikowanej pomiędzy grupą leczoną szybciej działającą insuliną aspart a klasyczną insuliną aspart⁵⁰.

Na potwierdzenie skuteczności hipoglikemizującej insuliny warto również przytoczyć wyniki jednej z metaanaliz badań klinicznych, która dobitnie pokazuje najwyższą ich skuteczność w zmniejszaniu odsetka HbA1c w porównaniu do innych stosowanych leków przeciwcukrzycowych (średnio o 0,2%)⁵¹.

2.3.2 Bezpieczeństwo terapii

Podstawowe parametry bezpieczeństwa dotyczące stosowania insuliny odnoszą się do częstości i ciężkości hipoglikemii (zwłaszcza nocnych) oraz przyrostu masy ciała. Dane o zwiększeniu częstości nowotworów nie znalazły potwierdzenia w wynikach dużych badań klinicznych^{52,53}.

Hipoglikemia

Stosowanie insuliny niewątpliwie wiąże się z największym ryzykiem hipoglikemii w czasie leczenia cukrzycy. Hipoglikemie, zwłaszcza nocne, mogą pogarszać rokowanie chorych⁵⁴, a przede wszystkim w wielu przypadkach powodują utrudnioną współpracę z chorym, który w obawie przed ich wystąpieniem stosuje subterapeutyczne dawki leków hipoglikemizujących. Stosowanie pierwszej generacji analogów insuliny o długim czasie działania (detemir, glargine) wiązało się ze zmniejszaniem częstości epizodów hipoglikemii nocnej w porównaniu do insuliny protaminy (NPH)⁵⁵. Podobnie obiecujące wyniki pochodzą z badania DEVOTE z ultradługo działającą insuliną bazalną (degludec), która znamienne zmniejszyła częstość epizodów ciężkiej hipoglikemii z 6,6% do 4,9% ($p < 0,001$) względem stosowanej w grupie kontrolnej glargine U100⁵⁶. Częstość hipoglikemii, zwłaszcza nocnych, w czasie terapii insulinami jest niższa

⁴⁸ Kaku K., Wolden M.L., Hyllested-Winge J., Nørtoft E., *Insulin Degludec in Clinical Practice: A Review of Japanese Real-World Data*, „Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.” 2017 Feb;8(1):189–95.

⁴⁹ Pettus J., Santos Cavaiola T., Tamborlane W.V., Edelman S., *The past, present, and future of basal insulins*, „Diabetes Metab Res Rev.” 2016 Sep;32(6):478–96.

⁵⁰ Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C., Franek E., Heller S.R., Mathieu C. et al., *Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1)*, „Diabetes Care.” 2017 Jul;40(7):943–50.

⁵¹ Anyanwagu U., Mamza J., Donnelly R., Idris I., *Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials*, „Diabetes Res Clin Pract.” 2016 Nov;121:69–85.

⁵² ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., Díaz R., Jung H. et al., *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*, „N Engl J Med.” 2012 Jul 26;367(4):319–28.

⁵³ Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R. et al., *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 24;377(8):723–32.

⁵⁴ Yakubovich N., Gerstein H.C., *Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia*, „Circulation.” 2011 Jan 25;123(3):342–8.

⁵⁵ Home P.D., Bolli G.B., Mathieu C., Deerochanawong C., Landgraf W., Candelas C. et al., *Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes*, „Diabetes Obes Metab.” 2015 Jan;17(1):15–22.

⁵⁶ Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R. et al., *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 24;377(8):723–32.

w czasie terapii nowoczesnymi analogami insuliny (degludec)⁵⁷.

Wzrost masy ciała

Wzrost masy ciała po zastosowaniu insuliny zawiera się zwykle w przedziale 1 do 4 kg^{58, 59}. Wzrost masy ciała towarzyszy także leczeniu pochodnymi sulfonilomocznika i glitazonami. Niezależnie od zastosowanego leczenia, chorym zawsze należy udzielać porad dietetycznych, a w przypadku stosowania insuliny uczulać na adekwatne jej dawkowanie, aby nie napędzać błędnego koła: za dużo insuliny – posiłek – hipoglikemia – kolejny posiłek – hiperglikemia – kolejna zbyt duża dawka insuliny – znów hipoglikemia po posiłku itd. Ma to szczególnie istotne znaczenie, ponieważ wzrost masy ciała może w perspektywie czasu pogarszać rokowanie chorych⁶⁰.

2.3.3

Koszt insulinoterapii

Koszty terapii insulinami pozostają wysokie ze względu na złożony proces produkcji. Nowe analogi insuliny dodatkowo podwyższają bezpośrednie koszty leczenia. Ich cena (bez refundacji) kształtuje się na poziomie mniej więcej dwu-, trzykrotnie wyższym niż insuliny ludzkiej, zarówno w Polsce, jak i na świecie (m. in. w USA)^{61, 62}. Warto odnotować, że potencjalne korzyści ze stosowania bezpieczniejszej terapii mogą pojawić się kilka, a nawet kilkanaście lat po wdrożeniu leczenia⁶³. Ponadto coraz powszechniej na rynku aptecznym dostępne są preparaty biopodobne (np. insu-

lina glargine). Ich niższa cena sprzyja upowszechnieniu stosowania nowoczesnej insulinoterapii.

Ważąc koszty terapii lekowych i oszczędności finansowe możliwe do uzyskania w zakresie innych świadczeń zdrowotnych (konsultacje, badania, hospitalizacje), nie można jednak zapominać o najważniejszych korzyściach, jakie możemy uzyskać, stosując nowe analogi insuliny. To zdecydowanie większy komfort życia tysięcy chorych na cukrzycę, którym dajemy większą elastyczność w przyjmowaniu insuliny (co ma szczególne znaczenie dla osób aktywnych zawodowo) oraz – przede wszystkim – wyższe bezpieczeństwo insulinoterapii. Wydaje się, że w dobie polityki zdrowotnej zogniskowanej na prawach i potrzebach pacjenta, jest to argument najważniejszy.

2.3.4

Podsumowanie

Insulina to najskuteczniejszy lek hipoglikemizujący, skuteczny w terapii niemal każdego rodzaju cukrzycy, w każdym stadium choroby. Na kliniczne efekty w największym stopniu mogą rzutować potencjalne powikłania związane szczególnie z wahaniami stężenia glukozy we krwi (największe ryzyko hipoglikemii). Długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) oraz kolejne nowsze (degludec) istotnie zmniejszają to ryzyko i dlatego z ich szerszym stosowaniem wiąże się nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia chorych na cukrzycę. Insuliny o jeszcze szybszym początku działania skuteczniej walczą z hiperglikemiami poposiłkowymi w porównaniu do dotychczas stosowanych insuliny, co przekłada się

⁵⁷ Zinman B., Phillis-Tsimikas A., Cariou B., Handelsman Y., Rodbard H.W., Johansen T. et al., *Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)*, „Diabetes Care.” 2012 Dec;35(12):2464–71.

⁵⁸ Pettus J., Santos Cavaioia T., Tamborlane W.V., Edelman S., *The past, present, and future of basal insulins*, „Diabetes Metab Res Rev.” 2016 Sep;32(6):478–96.

⁵⁹ Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R. et al., *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 24;377(8):723–32.

⁶⁰ Kannel W.B., D'Agostino R.B., Cobb J.L., *Effect of weight on cardiovascular disease*, „Am J Clin Nutr.” 1996 Mar;63(3 Suppl):419S–422S.

⁶¹ Marathe P.H., Gao H.X., Close K.L., *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017*, „J Diabetes.” 2017 Apr;9(4):320–4.

⁶² *Lista refundacyjna leków MZ* [lipiec 2017] [Internet]. Available from: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/71/journal/3918.

⁶³ Russell-Jones D., Heller S.R., Buchs S., Sandberg A., Valentine W.J., Hunt B., *Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting*, „Diabetes Obes Metab.” 2017 Jun 1.

na lepsze wyrównanie glikemiczne w dłuższej perspektywie czasu. Ich stosowanie wiąże się z poprawą *compliance* terapii i komfortu pacjenta – stosowanie bezpośrednio przed posiłkiem i do 20 min od jego rozpoczęcia.

Rola insuliny w leczeniu cukrzycy jest niepodważalna, a w przyszłości z dużą uwagą należy obserwować przebieg prac nad kolejnymi modyfikacjami

cząsteczki insuliny poprawiającymi jej właściwości farmakokinetyczne oraz nowe drogi podawania insuliny (przezskórna, doustna czy wziewna, a także do stosowania na błonę śluzową). Są to badania, których celem jest poszukiwanie kolejnych korzyści – tak dla indywidualnych pacjentów, jak i dla całej, rosnącej z roku na rok, grupy chorych na cukrzycę na całym świecie.

2.4

Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych

Autor: prof. dr hab.n. med. Bogusław Okopień

Przyczynowa terapia cukrzycy sięga odkrycia przez Bantinga i Besta insuliny oraz możliwości jej stosowania u chorych na cukrzycę typu 1⁶⁴. Miało to miejsce niemal 100 lat temu i stanowiło przełom w terapii chorych, dla których pojawiała się nadzieja na dłuższe życie. Początkowo leczenie dotyczyło głównie chorych na cukrzycę typu 1, którzy w obliczu braku endogennej insuliny umierali z powodu kwasicy ketonowej. Wraz z poprawą sytuacji materialnej, sanitarnej i wynikającym z tego wydłużeniem czasu życia coraz większym problemem terapeutycznym stawała się cukrzyca typu 2. Rozpoczęto intensywne badania nad patofizjologią choroby, a w jej leczeniu odnotowywano milowe kroki zasadniczo zmieniające rokowanie chorych. Były to wprowadzone do terapii w latach 50. biguanidy, takie jak metformina⁶⁵ i pochodne sulfonilomocznika⁶⁶. Późniejsze etapy rozwoju leków przeciwcukrzycowych ukierunkowane były na inne mechanizmy powodujące powstawanie zaburzeń glikemicznych, niemniej jednak nie odnotowano spektakularnej poprawy, była to raczej ewolucja niż rewolucja w leczeniu chorych. Wiele z tych preparatów jest wciąż obecnie stosowanych (glinidy, inhibitory alfa-glukozydazy). Problemami, z którymi borykano się podczas wprowadzania nowych grup farmakologicznych, były albo znacznie mniejszy potencjał hipoglikemizujący (akarboza)⁶⁷, albo ujawnia-

jące się po jakimś czasie działania niepożądane, które na pewien czas ograniczyły częstość ich stosowania (gliitazoni)⁶⁸.

Dopiero początek XXI wieku przyniósł duże zmiany w terapii. Pojawiły się leki o odmiennych mechanizmach działania, które na nowych płaszczyznach uderzały w proces chorobowy. Są to leki o inkretynowym mechanizmie działania (agoniści GLP-1 oraz inhibitory DPP-4) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2). Pierwsze dwa ingerują silnie w tzw. jelitową oś hormonalną, a te z trzeciej grupy prowadzą do wydalania glukozy z moczem. Wyniki dużych programów badawczych nad tymi lekami wskazują, że mamy do czynienia z przełomem w terapii cukrzycy.

Od zarania badań nad cukrzycą poszukiwano wyznaczników skuteczności terapii. Wykorzystywano i wciąż wykorzystuje się do tego tzw. parametry zastępcze, do których zalicza się glikemię na czczo, glikemię poposiłkową, odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Kontrolowanie wyrównania metabolicznego cukrzycy za pomocą tych prostych badań laboratoryjnych owocuje zmniejszeniem częstości powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy⁶⁹. Niemniej jednak to powikłania makronaczyniowe odpowiadają za zwiększoną umieralność chorych na cukrzycę typu 2. Dlatego przedmiotem wielu badań nad skutecznością nowych terapii jest poszukiwanie takich leków, które wpłyną na redukcję powikłań, szczególnie sercowo-naczyniowych, a tym samym zmniejszenie przedwczesnej umieralności chorych na cukrzycę.

Na podstawie badania UKPDS⁷⁰ stwierdzono poprawę rokowania chorych, u których stosowana jest met-

⁶⁴ *The Discovery of Insulin* [Internet]. Available from: <https://www.nobelprize.org/educational/medicine/insulin/discovery-insulin.html>.

⁶⁵ Gottlieb B., Auld W.H., *Metformin in treatment of diabetes mellitus*, „Br Med J.” 1962 Mar 10;1(5279):680–2.

⁶⁶ Brown F.R., Friskey R.W., Grindle L., Kinsell L.W., Splitter S., *Treatment of diabetic patients; observations on the use of carbutamide and tolbutamide*, „Calif Med.” 1956 Nov;85(5):285–8.

⁶⁷ Göke B., *German Pioglitazone Study Group, Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus*, „Treat Endocrinol.” 2002;1(5):329–36.

⁶⁸ Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Curtis P.S., Gomis R., Hanefeld M. et al., *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial*, „Lancet Lond Engl.” 2009 Jun 20;373(9681):2125–35.

⁶⁹ Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*, „N Engl J Med.” 1993 30;329(14):977–86.

⁷⁰ 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 Sep 12;352(9131):854–65.

formina. Biguanid ten jest obecnie stosowany przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 2, w której dla większości chorych jest lekiem pierwszego wyboru⁷¹. Inne doustne leki przeciwcukrzycowe (akarboza i pochodne sulfonilomocznika I generacji) również skutecznie zmniejszają glikemię, odsetek hemoglobiny glikowanej, ale nie wpływają korzystnie na powikłania sercowo-naczyniowe^{72,73}. Także nowsze pochodne sulfonilomocznika, takie jak gliklazyd w mniejszym stopniu wpływają na powikłania makronaczyniowe, choć istotnie zmniejszają częstość powikłań mikronaczyniowych⁷⁴. Podobne wyniki leczenia obserwuje się podczas stosowania pioglitazonu⁷⁵. Niemniej jednak agoniści PPAR- γ , czyli rosiglitazon (w badaniu RECORD) i pioglitazon w badaniu (PROACTIVE) zwiększały retencję płynów oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca a rosiglitazon dodatkowo nasilał osteoporozę pomimo neutralnego wpływu na główny punkt końcowy⁷⁶.

Zalecenia instytucji nadzorujących proces badawczy i rejestrację leków

Podwyższone ryzyko działań niepożądanych oraz uprzednia rejestracja rosiglitazonu spowodowały dwa zasadnicze posunięcia FDA (ang. *Food and Drug Administration*), które miały ograniczyć potencjalne ryzyko chorych związane z leczeniem nowymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Po pierwsze wydano nakaz ograniczenia stosowania tego leku w grupie podwyższonego ryzyka (tzw.

black box warning), a po drugie opracowano zalecenia dla firm farmaceutycznych, dotyczące przeprowadzania badań klinicznych nad nowymi lekami przeciwcukrzycowymi⁷⁷. **Wskazano w nich na konieczność przeprowadzenia analizy wpływu substancji badanej na zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach II i III fazy badań klinicznych. Dla substancji, których górna wartość 95% przedziału ufności we wpływie na zdarzenia sercowo-naczyniowe nie przekracza 1,3 nie są konieczne dodatkowe badania po wprowadzeniu leku na rynek. Dla wartości pomiędzy 1,3 a 1,8 po rejestracji konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych, których wyniki zawężą przedział ufności poniżej 1,3. W związku z powyższym badania kliniczne powinny być a priori projektowane tak, aby uzyskać górną wartość przedziału ufności poniżej 1,8. Podobne zalecenia wkrótce wystosowała Europejska Agencja ds. Leków (EMA)⁷⁸.**

Do osiągnięcia takich założeń konieczne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych, w których udział biorą tysiące pacjentów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym lub po incydentach sercowo-naczyniowych.

Podkreślić należy jednak, że w praktyce badania takie różnią się pomiędzy sobą w zakresie metodyki, tzn. różne są kryteria włączania i wykluczania pacjentów z badania, a także szczegółowe definicje punktów końcowych. Niemniej jednak **dzięki zaleceniom FDA i EMA dotyczącym badań klinicznych nowych leków przeciwcukrzycowych, zwiększyło się bez-**

⁷¹ Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Curtis P.S., Gomis R., Hanefeld M. et al., *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial*, „Lancet Lond Engl.” 2009 Jun 20;373(9681):2125–35.

⁷² Holman R.R., Cull C.A., Turner R.C., *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44)*, „Diabetes Care.” 1999 Jun;22(6):960–4.

⁷³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*, „Lancet Lond Engl.” 1998 Sep 12;352(9131):837–53.

⁷⁴ ADVANCE Collaborative Group: Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*, „N Engl J Med.” 2008 Jun 12;358(24):2560–72.

⁷⁵ Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al., *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 Lond Engl.” 2005 Oct 8;366(9493):1279–89.

⁷⁶ Göke B., German Pioglitazone Study Group, *Improved glycaemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus*, „Treat Endocrinol.” 2002;1(5):329–36.

⁷⁷ Guidance for Industry. *Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes* [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/.../Guidances/ucm071627.pdf>.

⁷⁸ Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

pieczeństwo stosowania tych leków u pacjentów z cukrzycą, ale także, co nie mniej ważne, dało możliwość daleko idącej indywidualizacji terapii i dostosowania jej do potrzeb pacjentów.

2.4.1 Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych

Intensywne badania kliniczne dotyczące oceny wpływu leczenia hipoglikemizującego na zdarzenia sercowo-naczyniowe koncentrują się obecnie na lekach z grupy inhibitorów DPP-4, agonistów receptora dla GLP-1 i inhibitorów SGLT-2. Podobnym rygorom są w tej chwili także poddawane wszystkie wprowadzane do leczenia analogi insuliny⁷⁹. Wśród nowych preparatów przeciwcukrzycowych wymienia się także pioglitazon, należący do agonistów receptora dla PPAR- γ .

Agoniści receptorów PPAR- γ

Zasadniczo na rynku farmaceutycznym pozostał już tylko pioglitazon. Rosiglitazon, który przez kilka lat był opatrzony ostrzeżeniem o możliwym zwiększaniu częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w zasadzie przestał być stosowany.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy typu 4 (DPP-4)

Leki należące do grupy inhibitorów DPP-4 to obecnie dostępne sitagliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna i wildagliptyna. Ponadto trwają badania kliniczne nad omarigliptyną i kolejnymi związkami. Efektem działania tych preparatów jest zwiększenie dostępności naturalnie występującego w organizmie „hormonu jelitowego” – GLP-1, który fizjologicznie ulega szybkiemu trawieniu przez DPP-4.

Następstwem jest nasilenie efektu inkretynowego, w tym zwiększenie wydzielania endogennej insuliny i zmniejszenie syntezy glukagonu, co manifestuje się poprawą kontroli metabolicznej cukrzycy. Leki z tej grupy stosowane są doustnie, uważane są one za dość bezpieczne pod względem działań niepożądanych, jednak ich efekt hipoglikemizujący jest nieco słabszy niż pozostałych dwóch grup i nie przekracza zmniejszenia odsetka HbA1c o 1%, a zwykle oscyluje w granicach 0,5%⁸⁰. Pierwsze preparaty zostały wprowadzone do terapii w 2002 r., ale po wydanych przez FDA zaleceniach zostały poddane procedurze oceny ich wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Agoniści receptora dla peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)

Preparaty należące do tej grupy wywołują silny efekt inkretynowy przez bezpośrednie pobudzenie receptorów dla GLP-1. Są one odporne na trawienie przez DPP-4. Wśród leków zarejestrowanych należy wymienić eksenatyd, liraglutyd, liksisenatyd, dulaglutyd, albiglutyd. Spektrum działania obejmuje zwiększenie wydzielania insuliny, zmniejszenie wydzielania glukagonu, a także zwolnienie opróżniania żołądkowego, zmniejszenie apetytu i towarzyszący im spadek masy ciała, szczególnie pożądanym w cukrzycy typu 2. Okupione jest to jednak zwiększeniem częstości działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (nudności) oraz koniecznością podawania leku pozajelitowo (iniekcje podskórne). Kliniczny efekt hipoglikemizujący jest większy niż inhibitorów DPP-4. W wielu badaniach przekracza zmniejszenie odsetka HbA1c o 1%⁸¹. Leki z tej grupy zostały po raz pierwszy zarejestrowane w 2005 r. i część z nich jest poddawana ocenie wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe w ramach IV fazy badań klinicznych – podobnie jak inhibitory DPP-4.

⁷⁹ Rydén L., Shahim B., Mellbin L., *Clinical Implications of Cardiovascular Outcome Trials in Type 2 Diabetes: From DCCT to EMPA-REG*, „Clin Ther.” 2016 Jun;38(6):1279–87

⁸⁰ Ahuja V., Chou C.H., *Novel Therapeutics for Diabetes: Uptake, Usage Trends, and Comparative Effectiveness*, „Curr Diab Rep.” 2016 Jun;16(6):47.

⁸¹ Ibidem.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2)

W przeciwieństwie do powyższych grup, inhibitory SGLT-2 mają całkowicie inny mechanizm działania. Leki te – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna – blokują kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 w cewce proksymalnej nefronu, a w następstwie prowadzą do wystąpienia glukozurii. Jednocześnie dochodzi również do utraty sodu, co może mieć pewne znaczenie dla skuteczności klinicznej⁸². Preparaty z tej grupy leków przyjmuje się doustnie. Do działań niepożądanych zalicza się zakażenia układu moczowo-płciowego, przede wszystkim grzybicze. Zmniejszają one odsetek hemoglobiny glikowanej w granicach 1%. Pierwsze leki z tej grupy zostały zarejestrowane w 2012 r. i dlatego od początku planowane były duże badania kliniczne mające ocenić wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe.

2.4.2 Wpływ na powikłania makroangiopatyczne (zdarzenia sercowo-naczyniowe)

Agoniści receptorów PPAR-γ

Największe badanie kliniczne oceniające wpływ pioglitazonu na umieralność i zdarzenia sercowo-naczyniowe zostało opublikowane w 2005 r., czyli jeszcze przed wydaniem przedstawionych powyżej zaleceń FDA. Badanie PROACTIVE⁸³ nie wykazało przewagi

pioglitazonu nad placebo w zakresie głównego punktu końcowego (szerszego niż w nowszych badaniach). Ale per analogiam można przyjąć spełnienie założenia *non-inferiority* dla pioglitazonu, ponieważ górna wartość 95% CI wyniosła 1,02. Ważne jest ponadto, że drugorzędowy punkt końcowy, obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca lub udar, występował znamienne rzadziej w grupie leczonej pioglitazonem – HR=0,84 [95% CI [0,72–0,98]]. Pomimo korzystnych wyników badania PROACTIVE nad pioglitazonem lek ten nie jest powszechnie stosowany. Zaważyły na tym analizy wyników badań rejestracyjnych rosiglitazonu, w których stwierdzono zwiększoną częstość powikłań sercowo-naczyniowych (zawału). Obawiano się, że może być to efekt działania całej klasy leków.

Inhibitory DPP-4

Dostępne są wyniki badań nad wpływem na zdarzenia sercowo-naczyniowe dla trzech leków z tej grupy – alogliptyny (badanie EXAMINE)⁸⁴, saksagliptyny (badanie SAVOR TIMI 53)⁸⁵ i sitagliptyny (badanie TECOS)⁸⁶. Trwają badania nad dwoma kolejnymi preparatami z tej grupy – linagliptyną (badanie CAROLINA) [NCT01243424]⁸⁷ i omarigliptyną (badanie OMNEON) [NCT02906709]⁸⁸.

W badaniu EXAMINE główny punkt badania był złożony i składał się z sumy zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów niezakończonych zgonem i udarów mózgu niezakończonych zgonem. Wynik badania potwierdził neutralny wpływ na ww. punkt końcowy, który wystąpił u 11,3% leczonych alogliptyną i 11,8% otrzymujących placebo. Co przekłada

⁸² Sattar N., Petrie M.C., Zinman B., Januzzi J.L., *Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist*, „J Am Coll Cardiol.” 2017 May 30;69(21):2646–56.

⁸³ Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al., *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 Lond Engl.” 2005 Oct 8;366(9493):1279–89.

⁸⁴ White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al., *Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2013 Oct 3;369(14):1327–35.

⁸⁵ Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al., *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, „N Engl J Med.” 2013 Oct 3;369(14):1317–26.

⁸⁶ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2015 Jul 16;373(3):232–42.

⁸⁷ CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>.

⁸⁸ Omarigliptin Add-on to Insulin in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus [T2DM, MK-3102-039] [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906709>.

się na HR=0,96, przy górnej granicy 95% przedziału ufności (CI) wynoszącym 1,16 i spełnienie warunków organów nadzorujących proces wprowadzania leków do terapii w zakresie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

Bezpieczeństwo saksagliptyny zostało przeanalizowane w badaniu SAVOR TIMI 53. Głównym punktem końcowym badania, podobnie jak w EXAMINE, były zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca niezakończone zgonem i udary niedokrwienne niezakończone zgonem. Wystąpiły one u 7,3% pacjentów leczonych saksagliptyną i 7,2%, którzy otrzymali placebo. Również w tym badaniu spełniono wymagania organów rejestracyjnych, ponieważ ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych wyniosło HR=1,0, a górna wartość 95% CI sięgnęła 1,12 [HR=1,0; {95% CI 0,89–1,12}].

Ostatnim, z opublikowanych, badaniem oceniającym bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe było badanie TECOS z sitagliptyną. Główny punkt końcowy badania rozszerzono w porównaniu do badania EXAMINE i SAVOR TIMI 53 o hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Wystąpił on u 9,6% badanych zarówno otrzymujących lek, jak i przyjmujących placebo. Przełożyło się to na HR=0,98, a górna wartość 95% CI osiągnęła 1,09 [HR=0,89; {95% CI 0,88–1,09}].

Podsumowując wyniki badań nad inhibitorami DPP-4, można z dużą pewnością stwierdzić, że są to leki bezpieczne z punktu widzenia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozostaje jednak pewien niedosyt. Mianowicie żaden z tych preparatów nie zmniejszył ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do placebo.

Agoniści receptora GLP-1

Agoniści GLP-1, w których ukończono duże badania nad ich wpływem na zdarzenia sercowo-naczyniowe, to liksisenatyd (ELIXA)⁸⁹, liraglutyd (LEADER)⁹⁰ i eksenatyd (wyniki częściowe badania EXSCCEL)⁹¹. Ponadto trwają badania nad dulaglutydem (REWIND) [NCT01394952]⁹² i albiglutydem (HARMONY) [NCT02465515]⁹³. Dodatkowo w procesie rejestracji znajdują się też inne analogi GLP-1, dla których przeprowadzono badanie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pierwsze wyniki opublikowano dla liksisenatyd (ELIXA). W badaniu tym jako główny punkt końcowy określono zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca bądź udar niedokrwienno mózgu oraz hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (czyli tak jak w badaniu TECOS). Stwierdzono, że wystąpił on u 13,4% chorych poddanych leczeniu liksisenatydem i 13,2% w grupie placebo. Przełożyło się to na HR=1,02, a górna wartość 95% CI wyniosła 1,17 [HR=1,02; {95% CI 0,89–1,17}].

Pół roku później zaprezentowano wyniki badania LEADER z liraglutydem. Za główny punkt końcowy przyjęto zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem. Wystąpił on u 13% chorych leczonych liraglutydem i u 14,9% otrzymujących placebo. Analiza statystyczna wskazała na HR=0,87 z górnym przedziałem 95% CI sięgającym 0,97 [HR=0,87 {95% CI 0,78–0,97}]. W związku z tym **liraglutyd okazał się pierwszym lekiem z grupy inkretynowych, który zredukował częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie nowej terapii. Warto nadmienić także, że było to badanie, do którego włączono zarówno pacjentów z wcześniejszym incydentem sercowo-naczyni-**

⁸⁹ Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al., *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*, „N Engl J Med.” 2015 Dec 3;373(23):2247–57.

⁹⁰ Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F.E., Nauck M.A. et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2016 Jul 28;375(4):311–22.

⁹¹ *Bydureon EXSCCEL trial meets primary safety objective in type-2 diabetes patients at wide range of cardiovascular risk* [Internet]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-exscel-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>.

⁹² *Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>.

⁹³ *Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465515>.

wym, jak i tych z wysokim ryzykiem takich zdarzeń, ale bez ich wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Częściowo dostępne są wyniki badania EXSCEL z eksenatydem w postaci do stosowania 1 raz w tygodniu. Sponsorska notka prasowa wskazuje, że wcześniejsza analiza danych pozwala uznać, iż zostało spełnione założenie non-inferiority dla eksenatydu⁹⁴. Publikacja pełnych danych ma nastąpić w niedalekiej przyszłości. Natomiast z dostępnych analiz medycznych baz danych wysuwa się korzystny obraz działania eksenatydu również w postaci do podawania dwa razy dziennie. Stwierdzono zmniejszenie częstości złożonego punktu końcowego o 19% ($p=0,01$) w grupie leczonej eksenatydem w porównaniu do innych terapii⁹⁵. Pewną ostrożność przy analizie tych danych nakazuje ich nieprospektywny charakter oraz związany z obserwacyjnym charakterem badania brak randomizacji, co może powodować znaczące obciążenie błędem. W związku z powyższym dane te nie powinny służyć bezpośredniemu porównaniu z wynikami badań randomizowanych dla innych leków.

Inhibitory SGLT-2

Najpóźniej rozpoczęto badania kliniczne nad inhibitorami SGLT-2. Leki te okazały się skuteczne w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obecnie dostępne są wyniki badań dla empagliflozyny (EMPA-REG OUTCOME)⁹⁶, i kanagliflozyny (CANVAS i CANVAS-R)⁹⁷. W przyszłości oczekiwane są wyniki

dotychczasowych badań nad kanagliflozyna (CREDESCENCE) (NCT02065791)⁹⁸ i dapagliflozyna (DECLARE TIMI 58) (NCT01730534)⁹⁹.

Wyniki badania EMPA-REG OUTCOME okazały się pozytywnym zaskoczeniem. Wykazano, że empagliflozyna jest pierwszym lekiem od czasów badania UKPDS (po 17 latach)¹⁰⁰, w którym stwierdzono poprawę rokowania chorych będących w grupie aktywnie leczonej. Główny punkt końcowy badania składał się z sumy zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca oraz udarów niedokrwiennych mózgu niezakończonych zgonem. Wystąpił on u 10,5% z grupy leczonej empagliflozyna i 12,1% otrzymujących placebo. Na podstawie analizy statystycznej obliczono HR, który wyniósł 0,86, a górna wartość 95% CI sięgnęła 0,99 [HR=0,86; (95% CI 0,74–0,99)]. **Pozwoliło to na spełnienie nie tylko warunku o braku negatywnego wpływu, ale także wskazało na znamienne statystycznie zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych. O 34% zmniejszyła się też częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca.** Populację badania stanowili jedynie pacjenci z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową (w odróżnieniu np. od badań dla analogów GLP-1 lub innego leku z grupy SGLT-2 – kanagliflozyny). Zaznaczyć należy, iż pewne wątpliwości dotyczące metodyki badania EMPA-REG OUTCOME przedstawiła w swej ocenie agencja FDA¹⁰¹. Kwestie te dotyczyły braku uwzględnienia „cichego” zawału serca w definicji pierwszorzędowego punktu końcowego (dane dotyczące tego rodzaju zawału zebrano jedynie dla części pacjentów) oraz przypisania

⁹⁴ *Bydureon EXSCEL trial meets primary safety objective in type-2 diabetes patients at wide range of cardiovascular risk* [Internet]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-exscele-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>.

⁹⁵ Best J.H., Hoogwerf B.J., Herman W.H., Pelletier E.M., Smith D.B., Wenten M. et al., *Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients With Type 2 Diabetes Prescribed the Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A retrospective analysis of the LifeLink database*, „Diabetes Care.” 2011 Jan 1;34(1):90–95.

⁹⁶ Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2015 Nov 26;373(22):2117–28.

⁹⁷ Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 Jun 12.

⁹⁸ *Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDESCENCE)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>.

⁹⁹ *Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.

¹⁰⁰ 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 Sep 12;352(9131):854–65.

¹⁰¹ FDA Briefing Document Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting June 28, 2016 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/UCM508422.pdf>.

zgonów, które trudno było jednoznacznie zaliczyć do kategorii zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Choć FDA wskazuje, iż nie można jednoznacznie ocenić wpływu powyższych założeń na końcowe wnioskowanie, to analizy wrażliwości dowodzą braku redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku zmiany tych założeń.

Niedawno ukazało się drugie badanie nad lekiem z tej grupy – kanagliflozyną (CANVAS). Główny punkt końcowy badania był złożony i tożsamy z tym, który określono w badaniu EMPA-REG OUTCOME. W publikacji nie podano bezwzględnej liczby zdarzeń, a jedynie pod postacią przelicznika na 1000 pacjentolat. Niemniej jednak finalnie stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego, głównego punktu końcowego przez kanagliflozynę. Obliczony HR wyniósł 0,86 przy górnej granicy 95% CI równej 0,97 [HR=0,86; (95% CI 0,75–0,97)]. **Co istotne, również kanagliflozyna istotnie, o 33%, zmniejszyła częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca.**

2.4.3

Wpływ na powikłania mikroangiopatyczne (nefropatia, neuropatia, retinopatia)

Z punktu widzenia populacyjnego największe znaczenie dla skuteczności klinicznej leków ma ich wpływ na najtwardsze punkty końcowe. Jednak osiągnięcie pozostałych celów w trakcie leczenia jest nie mniej ważne. Dzięki temu zmniejsza się chorobowość i spadają koszty leczenia, a także co najważniejsze poprawia się jakość życia chorych. Wśród dostępnych wyników badań na temat celów dodatkowych dominują te, które dotyczą uszkodzenia nerek. Wynika to m.in. z faktu najbardziej dostępnych metod oceny

progresji nefropatii oraz jej względnie szybkiego postępu. Neuropatia i retinopatia rozwijają się wolniej, stąd dane na ten temat będą zapewne pojawiać się stopniowo.

Empagliflozyna skutecznie spowalnia progresję choroby nerek, którą określono jako wystąpienie albuminurii >300 mg/d, podwojenie kreatyninemii, rozpoczęcie dializoterapii lub zgon spowodowany chorobą nerek¹⁰². Określone ryzyko względne dla stosowanej terapii wyniosło HR=0,61 z 95% CI zawierającym się pomiędzy 0,53 a 0,7. Nie stwierdzono natomiast, aby empagliflozyna zmniejszyła częstość świeżo rozpoznanej albuminurii. Korzystny wpływ na albuminurię miała również kanagliflozyna, a ponadto w istotny sposób ograniczała progresję nefropatii (określoną jako wzrost kreatyninemii o 40%, konieczność wdrożenia dializoterapii lub zgon z powodu choroby nerek) o 40% [HR=0,6 95% CI (0,47–0,77)]¹⁰³. Zaznaczyć należy, że – zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych obydwu leków – ze względu na ich mechanizm działania nie powinno się rozpoczynać terapii tymi lekami u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, a bezwzględnie nie powinno się ich stosować u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek ani dializowanych. W związku z powyższym przedstawione powyżej dane nie dotyczą tych grup pacjentów, ponieważ nie byli oni włączani do cytowanych badań.

Wpływ glitazonów na powikłania nerkowe jest niejednoznaczny. W badaniach retrospektywnych stwierdzano poprawę eGFR w czasie stosowania rosiglitazonu, natomiast w badaniu PROACTIVE zanotowano większy spadek eGFR po pioglitazonie. Dostępne są również wyniki wskazujące na neutralny wpływ pioglitazonu na przesączanie kłębuszkowe¹⁰⁴. Warto nadmienić o zmniejszeniu albuminurii w czasie stosowania tego leku¹⁰⁵.

¹⁰² Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M. et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2016 Jul 28;375(4):323–34.

¹⁰³ Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 Jun 12.

¹⁰⁴ Chen Y.H., Tarnag D.C., Chen H.S., *Renal Outcomes of Pioglitazone Compared with Acarbose in Diabetic Patients: A Randomized Controlled Study*, Atkin S.L., editor, „PLOS ONE.” 2016 Nov 3;11(11):e0165750.

¹⁰⁵ Morikawa A., Ishizeki K., Iwashima Y., Yokoyama H., Muto E., Oshima E. et al., *Pioglitazone reduces urinary albumin excretion in renin-angiotensin system inhibitor-treated type 2 diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the APRIME study*, „Clin Exp Nephrol.” 2011 Dec;15(6):848–53.

Dane na temat pozostałych powikłań mikronaczyniowych (neuro- i retinopatii) pochodzą zwykle z małych badań klinicznych, w których oceniano parametry zastępcze uszkodzeń drobnych naczyń, takie jak przepływy naczyniowe czy wskaźniki oporu naczyniowego. Niestety, ich wyniki nie dają jeszcze jednoznacznych odpowiedzi. Dotychczas stwierdzono, że już 6-tygodniowe leczenie dapagliflozyną znacząco obniża opór naczyniowy i ciśnienie tętnicze o 3,0/2,2 mmHg ($p=0,035$ i $p=0,02$)¹⁰⁶. Na przepływy w siatkówce i opór naczyniowy korzystnie wpływała saksagliptyna, ponadto zaobserwowano jej znamienny statystycznie wpływ na centralne ciśnienie tętnicze ($119 \pm 2,3$ vs. $124 \pm 2,3$ mmHg; $p = 0,038$)¹⁰⁷. Poprawę parametrów mikrokążenia stwierdzono także po krótkotrwałej, 4-tygodniowej terapii linagliptyną, nie stwierdzono natomiast wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego¹⁰⁸. Podobne obserwacje dotyczące systemowego ciśnienia tętniczego pochodzą z 12-tygodniowego badania z sitagliptyną i liraglutidem, w których nie wykazano ich wpływu na łożysko mikronaczyniowe¹⁰⁹. Natomiast pioglitazon poprawia niektóre funkcje śródbłonna (m.in. wydzielanie acetylocholino przez endotelium) i parametry reologiczne (takie jak rozkurcz naczyń po bodźcu cieplnym)¹¹⁰.

2.4.4 Bezpieczeństwo terapii

Nowe i skuteczne leki przeciwcukrzycowe są bardzo potrzebne, niemniej jednak oprócz swojej skuteczności muszą one cechować się profilem bezpieczeństwa, który będzie zachęcał do ich stosowania w porównaniu do leków dotychczas stosowanych. Najważniejsze z punktu widzenia każdego leczonego na cukrzycę jest ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Wydaje się, że na podstawie przeprowadzonych dużych programów badawczych ryzyko to w przypadku agonistów receptora PPAR- γ , agonistów GLP-1, inhibitorów DPP-4 i inhibitorów SGLT-2 jest zdecydowanie mniejsze niż podczas stosowania pochodnych sulfonilomocznika¹¹¹.

Oprócz hipoglikemii, która może wystąpić w czasie stosowania każdego leku przeciwcukrzycowego (w tym metforminy uważanej za szczególnie bezpieczną), nowe leki przeciwcukrzycowe cechują się pewnym swoistym spektrum działań niepożądanych, które uzależnione jest przede wszystkim od mechanizmu działania.

Agoniści receptora PPAR- γ

Najbardziej niepokojące doniesienia dotyczące działań niepożądanych były związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, które doprowadziły do zna-

¹⁰⁶ Ott C., Jumar A., Striepe K., Friedrich S., Karg M.V., Bramlage P. et al., *A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation*, „Cardiovasc Diabetol” [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Jul 5];16(1). Available from: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0510-1>.

¹⁰⁷ Ott C., Raff U., Schmidt S., Kistner I., Friedrich S., Bramlage P. et al., *Effects of saxagliptin on early microvascular changes in patients with type 2 diabetes*, „Cardiovasc Diabetol.” 2014;13(1):19.

¹⁰⁸ Jax T., Stirban A., Terjung A., Esmaili H., Berk A., Thiemann S. et al., *A randomised, active- and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on macro- and microvascular endothelial function in type 2 diabetes*, „Cardiovasc Diabetol” [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Jul 5];16(1). Available from: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0493-3>.

¹⁰⁹ Smits M.M., Tonneijck L., Muskiet M.H.A., Hoekstra T., Kramer M.H.H., Diamant M. et al., *GLP-1 – Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus Highlights: An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*, „Arterioscler Thromb Vasc Biol.” 2016 Oct;36(10):2125–32.

¹¹⁰ Forst T., Lübken G., Hohberg C., Kann P., Sachara C., Gottschall V. et al., *Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2*, „Microcirc N Y N” 1994. 2005 Nov;12(7):543–50.

¹¹¹ Saulsberry W.J., Coleman C.I., Mearns E.S., Zaccaro E., Doleh Y., Sobieraj D.M., *Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes*, „Int J Clin Pract.” 2015 Nov;69(11):1221–35.

czącego spadku stosowania rosiglitazonu. Pioglitazon wydaje się pod tym względem bezpieczniejszy¹¹². Niemniej jednak praktycznie w każdym podsumowaniu badań klinicznych podkreśla się istotny klinicznie przyrost masy ciała po agonistach PPAR-γ, który sięga średnio 2,5 kg¹¹³.

Inhibitory DPP-4

Inhibitory DPP-4 należą do dobrze tolerowanych preparatów o dużym profilu bezpieczeństwa. Dominują przede wszystkim dolegliwości z przewodu pokarmowego, ale są one znacznie mniej nasilone niż po agonistach GLP-1. Ponadto opisywano przypadki pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego¹¹⁴ oraz wiązano stosowanie inhibitorów DPP-4 z ostrymi zapaleniami trzustki i rakami tego narządu, niemniej jednak wyniki badań TECOS, EXAMINE, SAVOR TIMI 53 nie potwierdziły tych podejrzeń^{115, 116, 117}.

Agoniści receptora GLP-1

Do najczęstszych działań niepożądanych w czasie stosowania agonistów GLP-1 należą nudności i wymioty, które wynikają z mechanizmu działania tych leków powodujących spowolnienie opróżniania żołądkowego¹¹⁸. Nieznacznie podwyższone jest również ryzyko zapalenia trzustki, natomiast nie potwierdziły

się pierwsze doniesienia o zwiększeniu częstości nowotworów trzustki i raka rdzeniastego tarczycy^{119, 120}. W tym miejscu warto nadmienić o istotnym „działaniu niepożądanym” w czasie stosowania agonistów GLP-1 jakim jest utrata masy ciała, która oczywiście w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 jest bardzo pożądana i stała się podstawą do wystąpienia o nowe wskazanie rejestracyjne dla liraglutytu – leczenia otyłości¹²¹.

Inhibitory SGLT-2

Inhibitory SGLT-2 powodują glukozurię, która może sięgać nawet 90 g na dobę¹²². Utrata takiej ilości węglowodanów (to niemal 400 kcal) u części chorych sprzyja utracie masy ciała (takie zjawisko u większości chorych na cukrzycę typu 2 jest bardzo pożądanym), ale także zwiększa tendencję do zakażeń układu moczowo-płciowego (przede wszystkim grzybiczych infekcji sromu, pochwy i napletka, a w mniejszym stopniu bakteryjnych zakażeń układu moczowego)¹²³. Ponadto wszystkie leki z tej grupy mogą maskować typowy objaw kwasicy ketonowej – wysoką hiperglikemię w czasie niedoboru insuliny. Natomiast prawdopodobnie same nie wpływają na częstość kwasicy ketonowej. Zmusza to lekarzy i pacjentów do aktywnego poszukiwania kwasicy ketonowej przez szczegółowe zbieranie wywiadu lub bezpośrednie

¹¹² Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al., *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 Lond Engl.” 2005 Oct 8;366(9493):1279–89.

¹¹³ Liu S.C., Tu Y.K., Chien M.N., Chien K.L., *Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis*, „Diabetes Obes Metab.” 2012 Sep;14(9):810–20.

¹¹⁴ Ahuja V., Chou C.H., *Novel Therapeutics for Diabetes: Uptake, Usage Trends, and Comparative Effectiveness*, „Curr Diab Rep.” 2016 Jun;16(6):47.

¹¹⁵ White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al., *Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2013 Oct 3;369(14):1327–35.

¹¹⁶ Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al., *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, „N Engl J Med.” 2013 Oct 3;369(14):1317–26.

¹¹⁷ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2015 Jul 16;373(3):232–42.

¹¹⁸ Sattar N., Petrie M.C., Zinman B., Januzzi J.L., *Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist*, „J Am Coll Cardiol.” 2017 May 30;69(21):2646–56.

¹¹⁹ Monami M., Nreu B., Scatena A., Cresci B., Andreozzi F., Sesti G. et al., *Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists [pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis]: Data from randomized controlled trials*, „Diabetes Obes Metab.” 2017 Feb 28.

¹²⁰ Lunati M.E., Grancini V., Colombo C., Palmieri E., Resi V., Perrino M. et al., *Basal and stimulated calcitonin levels in patients with type 2 diabetes did not change during 1 year of Liraglutide treatment*, „Metabolism.” 2016 Jan;65(1):1–6.

¹²¹ *FDA Approves Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss* [Internet]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/837147>.

¹²² Hardman T.C., Dubrey S.W., *Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes*, „Diabetes Ther.” 2011 Sep;2(3):133-45.

¹²³ Thong K.Y., Yadagiri M., Barnes D.J., Morris D.S., Chowdhury T.A., Chuah L.L. et al., *Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit*, „Prim Care Diabetes.” 2017 Jun 29.

oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi i moczu¹²⁴. W jednym z badań (CANVAS) stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości amputacji kończyn dolnych (HR=1,97)¹²⁵. Obserwacja ta wystąpiła tylko w badaniu dotyczącym kanagliflozyny. Nie ma danych, które wskazywałyby na taki efekt innych leków z tej grupy, czyli empagliflozyny i dapagliflozyny. Przyczyna takiej obserwacji pozostaje niejasna, w związku z powyższym w każdym następnym badaniu częstość amputacji będzie szczegółowo analizowana.

2.4.5 Analiza kosztów

Stosowanie nowych leków zwykle wiąże się początkowo z wyższym kosztem terapii, co bezpośrednio wynika z dużych nakładów poniesionych na wymagane przez agencje regulujące programy badawcze. Dlatego zwykle wkrótce po wprowadzeniu leków na rynek dokonywane są analizy opłacalności. Wśród preparatów inhibitorów DPP-4 najniższe koszty terapii są związane ze stosowaniem sitagliptyny¹²⁶. Agoniści GLP-1, pomimo wyższego kosztu jednostkowego na dawkę, powodują poprawę rokowania i jakości życia w porównaniu do analogów długo działających insuliny¹²⁷. Wydaje się, że najbardziej korzystnie spośród analogów GLP-1 przedstawia się liraglutyd w pośredniej dawce (1,2 mg dziennie)¹²⁸. Inhibitory SGLT-2 skutecznie poprawiają rokowanie i jakość życia chorych, a ich koszt jest porównywalny do stosowa-

nia sitagliptyny¹²⁹. Oczywiście na chwilę obecną nowe leki przeciwcukrzycowe są droższe, jeżeli porównywane są do stosowania monoterapii obejmującej metforminę lub pochodną sulfonilomocznika¹³⁰. Jednak, analizując koszty stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1, w dłuższej perspektywie możliwe jest osiągnięcie podobnych wyników przy porównywalnych kosztach terapii dwu- i trzylekowej¹³¹.

2.4.6 Podsumowanie

Analizując wyniki dostępnych badań klinicznych oraz ich metaanaliz, można dojść do wniosku, że nareszcie mamy dostęp do dużej liczby skutecznych leków przeciwcukrzycowych. Ich wpływ na kontrolę glikemii jest istotny i wydaje się, że największy dla antagonistów SGLT-2 i agonistów GLP-1 i nieco mniejszy dla glitazonów i gliptyn. Terapie są ponadto bezpieczne dla chorych, a w niektórych przypadkach poprawiają rokowanie sercowo-naczyniowe chorych na cukrzycę (np. liraglutyd, empagliflozyna, kanagliflozyna). W tym zakresie podkreślić jednak należy różnice w szczegółowych kryteriach włączenia pacjentów do badań nad ryzykiem sercowo-naczyniowym dla poszczególnych leków. W przypadku liraglutylu i kanagliflozyny byli to pacjenci z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (w przypadku kanagliflozyny uwzględniono dodatkowe ograniczenia w zakresie np. czynności nerek oraz HbA1c), natomiast w przypad-

¹²⁴ Kelmenson D.A., Burr K., Azhar Y., Reynolds P., Baker C.A., Rasouli N., *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With Prolonged Glucosuria Associated With the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Canagliflozin*, „J Investig Med High Impact Case” Rep. 2017 Jun;5(2):2324709617712736.

¹²⁵ Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N. et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 Jun 12.

¹²⁶ Cazarim M.S., da Cruz-Cazarim E.L.C., Baldoni A.O., Dos Santos T.B.E., de Souza P.G., Silva I. de A. et al., *Cost-effectiveness analysis of different dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor drugs for treatment of type 2 diabetes mellitus*, „Diabetes Metab Syndr.” 2017.

¹²⁷ Gu S., Wang X., Qiao Q., Gao W., Wang J., Dong H., *Cost-Effectiveness of Exenatide twice daily versus Insulin Glargine as add-on Therapy to Oral Anti-diabetic Agents in Type 2 Diabetes in China*, „Diabetes Obes Metab.” 2017 Apr 28.

¹²⁸ Hunt B., Ye Q., Valentine W.J., Ashley D., *Evaluating the Long-Term Cost-Effectiveness of Daily Administered GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes in the United Kingdom*, „Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.” 2017 Feb;8(1):129–47.

¹²⁹ Johnston R., Uthman D., Cummins E., Clar C., Royle P., Colquitt J. et al., *Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation*, „Health Technol Assess Winch Engl.” 2017 Jan;21(2):1–218.

¹³⁰ Johnston R., Uthman D., Cummins E., Clar C., Royle P., Colquitt J. et al., *Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation*, „Health Technol Assess Winch Engl.” 2017 Jan;21(2):1–218.

¹³¹ Vega-Hernandez G., Wojcik R., Schlueter M., *Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK*, „Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.” 2017 Jun;8(3):513–30.

CUKRZYCA

ku empagliflozyny wyłącznie z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową (i również z dodatkowymi ograniczeniami w zakresie niektórych parametrów, jak czynności nerek czy poziom HbA1c lub BMI). W tym zakresie uznać zatem należałoby, że w przypadku analogów GLP-1 istnieją dowody na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u najszerszej grupy pacjentów. Fakt, że znacząca większość badań klinicznych wykazała najwyżej równowagę z placebo oddaje jedynie część prawdy. Mianowicie w grupach placebo dozwolone było najczęściej stosowanie wszystkich dostępnych terapii hipoglikemizujących, co manifestowało się względnie małą różnicą HbA1c na koniec badań w przeważającej większości oscylującej w granicach 0,3–0,5%.

Oczywiście nie można zapominać o możliwych działaniach niepożądanych, które są najczęściej swoiste dla danej grupy leków. Ale biorąc pod uwagę tak dużą dostępność nowych i starych grup leków przeciwcukrzycowych, wydaje się, że nareszcie można dopasować terapię do konkretnego chorego, a nie odwrotnie. Oprócz personalizacji farmakoterapii uzyskujemy duży wachlarz możliwości leczenia cukrzycy, które opóźniają konieczność stosowania insulinoterapii, co ma istotne znaczenie dla leczonych i jakości ich życia. W tej perspektywie istotne wydaje się umożliwienie dostępu do nowoczesnego leczenia polskim pacjentom w praktyce, tzn. umieszczenie w wykazie leków refundowanych szerokiej gamy skutecznych preparatów wykazujących efektywność kosztową.

3

NAJWAŻNIEJSZE SUKCESY, PROBLEMY I WYZWANIA POLSKIEJ DIABETOLOGII

3.1 Sukcesy

Organizacja leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 w Polsce – szczególnie dzieci do 18. r.ż. oraz kobiet z cukrzycą ciężarnych – jest oceniana bardzo wysoko.

Nie znaczy to bynajmniej, że nie ma w niej obszarów do poprawy oraz wprowadzania nowych systemowych rozwiązań, które – dzięki większej indywidualizacji leczenia – podniosłyby jego jakość.

Ważnym osiągnięciem dla jakości leczenia cukrzycy typu 1 w naszym kraju było wprowadzenie refundacji indywidualnych pomp insulinowych dla dzieci i młodzieży do 26. r.ż. spełniających określone kryteria zgodnie z ogólnymi zasadami dotyczącymi wskazań i przeciwwskazań do takiej terapii. Wskazania to: konieczność zastosowania małych dawek insuliny (np. u dzieci); nawracające, nieprzewidywalne epizody hipoglikemii; nieświadomość hipoglikemii; nieregularny styl życia i nieregularne spożywanie posiłków; hiperglikemia o brzasku; cukrzyca przedciążowa, trudna do wyrównania metodą wielokrotnych wstrzyknięć; preferencje chorego przy założeniu akceptacji poniesienia kosztów leczenia pompą. Przeciwwskazaniami są niski poziom intelektualny lub edukacyjny pacjenta, a także brak współdziałania chorego lub brak kontaktu z poradnią specjalistyczną.

Podawanie insuliny za pomocą pomp zintegrowanych z glukometrem monitorującym poziom gli-

kemii, które od niedawna mogą być także zintegrowane z systemem ciągłego monitorowania glikemii (ang. CGM), a który jest integralną częścią urządzenia do podawania insuliny daje wiele korzyści pacjentowi. Przede wszystkim zmniejsza ryzyko występowania powikłań i ryzyko płynące z hipo- i hiperglikemii, a także poprawia ogólną jakość życia cukrzyków. Dzięki wielu pomiarom w ciągu godziny, sensor daje możliwość powstrzymania hiperglikemii oraz zatrzymania hipoglikemii na poziomie 70 mg%. Większość systemów ciągłego monitorowania glikemii jest wyposażona w alarmy dźwiękowe informujące o gwałtownych spadkach i skokach glikemii, ale są też takie, które same zwiększają lub zatrzymują podawanie insuliny. Pompy z systemem CGM gromadzą dane o krzywej glikemii z całego dnia, tygodnia czy miesiąca, a to – wraz z systemem informowania o aktualnej glikemii – korzystnie wpływa na przebieg cukrzycy w perspektywie wielu lat do przodu. Z badań wynika, że terapia z użyciem sensora poprawia wyniki HbA1c. Perspektywy życiowe osób z cukrzycą z dobrze wyrównaną glikemią (a osiągnięcie tego ułatwia stosowanie pomp insulinowych, szczególnie wyposażonych w system CGM) są niemal takie same jak osób zdrowych. Dlatego, mimo że leczenie takie wymaga dodatkowej nauki ze strony pacjenta, a także wysiłku organizacyjnego ze strony personelu medycznego, to możliwość bezpłatnego korzystania z pomp wraz z wszystkimi benefitami krótko- i długoterminowymi, jakie daje taka insulinoterapia, przewyższa wszyst-

kie minusy. Decyzja o refundacji pomp insulinowych dla dzieci i młodzieży do 26. r.ż., mimo że z pewnymi wyłączeniami, została przyjęta z dużym entuzjazmem, zarówno przez pacjentów, jak i środowisko medyczne zaangażowane w leczenie cukrzycy.

W zgodnej opinii diabetologów i pacjentów diabetologicznych refundacja osobistych pomp insulinowych dla dzieci i młodzieży do 26. r.ż. powinna być kontynuowana. Wśród grupy pacjentów objętych taką formą finansowania świadczeń ze środków publicznych powinny znaleźć się między innymi kobiety w ciąży chore na cukrzycę, niezależnie od jej typu, także te po 26. r.ż. Obecnie mogą one korzystać z osobistych pomp insulinowych w ramach finansowania przez organizacje charytatywne. W miarę rosnących możliwości finansowych płatnika lub budżetu państwa osobiste pompy insulinowe powinny być dostępne dla osób tego wymagających, także tych po 26. roku życia.

Za sukces należy uznać także stworzenie w krótkim czasie systemu kształcenia specjalistów diabetologii w zakresie korzystania przez pacjentów z osobistych pomp insulinowych. Szkolenia te są rekomendowane dla lekarzy, którzy w swojej praktyce mogą mieć styczność z pacjentami leczonymi insuliną za pomocą tych urządzeń, a ośrodki lecznicze, które udostępniają pacjentom pompy, muszą zatrudniać lekarzy z takim przeszkoleniem – potwierdzonym odpowiednim certyfikatem. Ma to duże znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów i świadczy o tym, że środowisko diabetologów dba o możliwie najwyższą jakość świadczonych przez siebie usług zdrowotnych.

Takie podejście wpisuje się w filozofię działania Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które jako jedno z pierwszych w Polsce i wciąż jedno z nielicznych, co roku wydaje uaktualnione zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Tegoroczne są już 12. edycją takich wytycznych, od samego początku tworzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*).

3.2 Problemy i wyzwania

W wywiadach z diabetologami, jako wyzwanie dla ich własnego środowiska, pojawił się problem wciąż niedoskonałego systemowego przekazywania sobie pod opiekę pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy przechodzą spod opieki diabetologicznej dzieci i młodzieży pod opiekę diabetologów dorosłych. W tym zakresie PTD opracowało własne zalecenia i specjalny formularz służący do przekazania najważniejszych informacji o chorym, ale codzienna praktyka wskazuje, że – jak zwykle – „wszystko zależy od ludzi”, a zatem ich wzajemnych relacji i wynikającej z tego komunikacji. Wydaje się jednak, że stosowana od lat w ramach PTD zasada ciągłego dążenia do lepszej jakości opieki poprzez upowszechnianie dobrych praktyk, daje nadzieję, że wkrótce ta niedoskonałość przejdzie do historii.

Grozi nam deficyt diabetologów

Obecnie trwają prace w Ministerstwie Zdrowia nad zmianami w organizacji szkolenia specjalizacyjnego. Zgodnie z nimi planuje się umieszczenie diabetologii w grupie podspecjalizacji (bez bezwzględnego warunku kontraktowania świadczeń przez płatnika), co w opinii konsultanta krajowego ds. diabetologii wydłuży okres szkolenia nawet o 2,5 roku (do 7,5 roku). Przy rosnących potrzebach pacjentów i kurczących się zasobach kadrowych (emerytury, zgony) grozi to pogłębieniem się deficytu diabetologów w Polsce. Dlatego konsultant krajowy postuluje, aby przesunąć diabetologię z podspecjalności do grupy specjalizacji lekarskich, co pozwoli na zapewnienie chorym na cukrzycę w Polsce kwalifikowanej, koordynowanej opieki¹³². Na podstawie wypowiedzi publicznych przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia można mieć nadzieję, że argumentacja ta trafiła do decydentów i pierwotnie proponowana zmiana nie znajdzie odzwierciedlenia w praktyce, a dostęp do specjalizacji z zakresu diabetologii będzie zwiększany zgodnie z rosnącymi potrzebami zdrowotnymi Polaków.

¹³² Pismo Konsultanta krajowego w dziedzinie diabetologii, prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Strojka do ministra zdrowia, KKD/34 /16 Zabrze, 14.11.2016 r. w sprawie nowej organizacji specjalizacji lekarskich (Dostęp: 29.06.2017).

Koordynowana opieka diabetologiczna, czyli jaka?

Zarówno w środowisku diabetologów, jak i pacjentów diabetologicznych z cukrzycą, można spotkać się z obawami o jakość opieki diabetologicznej w kontekście zapowiedzi wprowadzenia zasady koordynacji opieki specjalistycznej przez lekarzy POZ. Niepokój ten wynika głównie z braku przejrzystych zasad, na jakich owa koordynacja ma się opierać. Jest on wywołany niepewnością czy diabetolodzy, dotychczas pracujący w AOS w ramach własnych kontraktów z NFZ z limitami przyjęć oraz płatnych *fee for service*, nie stracą finansowo, kiedy ich konsultacje będą finansowane przez lekarzy rodzinnych i innych pracujących w POZ, w ramach tzw. budżetów powierzonych. Dotychczasowe, wciąż bardzo skąpe informacje o zasadach, które mają być testowane w ramach trwających co najmniej 2 lata pilotaży, dają nadzieję, że celem opieki koordynowanej w POZ i AOS jest poprawa jakości opieki diabetologicznej, a nie jej pogorszenie. Wiadomo już, że cukrzyca znajduje się na liście chorób, które na styku POZ–AOS mają być zarządzane w programach zarządzania chorobą tzw. DMP (ang. *disease management program*), w ramach których lekarzy POZ oraz specjalistów obowiązywać będą algorytmy postępowania, zgodne z aktualną wiedzą medyczną i zaleceniami towarzystw naukowych. Co prawda algorytmów tych jeszcze nie ogłoszono, a pilotaże mają ruszyć na początku 2018 roku, ale zacieśnianie współpracy pomiędzy PTD a Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz innymi towarzystwami naukowymi i stowarzyszeniami działającymi w podstawowej opiece zdrowotnej, pozwala mieć nadzieję, że koordynowana opieka diabetologiczna będzie wzorcem do naśladowania przez lekarzy innych specjalności.

Nie ulega kwestii, że dynamicznie rosnąca liczba pacjentów z cukrzycą typu 2, ale także, choć w dużo mniejszym stopniu z cukrzycą typu 1, będzie wyzwaniem tak dla POZ, jak i specjalistów diabetologii. Dlatego już teraz reprezentanci PTD oraz medycyny rodzinnej podejmują działania na wielu polach opieki diabetologicznej, aby dotychczasowe luki i niedosko-

ności systemu poprawić możliwie szybko we współpracy i dialogu, a nie konflikcie o środki finansowe, niestety zawsze niewystarczające w stosunku do potrzeb. Z wywiadów, które przeprowadzono w trakcie pracy nad tym raportem, można wnioskować, że taka współpraca i obustronne uczenie się na błędach, może nas ustrzec w przyszłości przed zagrożeniami opisanymi w dalszej części rozdziału.

Trudności z dostępnością do poradni specjalistycznych poza dużymi miastami

Kolejną bolączką polskiej diabetologii są błędy kontraktowania popełniane przez NFZ. Poprawnie działająca poradnia diabetologiczna powinna, oprócz specjalisty, zatrudniać również okulistę i pielęgniarkę do opieki nad cukrzykami. Poradnia taka musi też współpracować z innymi specjalistami. Aby stworzyć taką placówkę, należy podpisać kontrakt z NFZ, który pozwoli na wypełnienie wizytami pięć dni w tygodniu. Tymczasem małe poradnie – z powodu zbyt niskiej wartości kontraktu z NFZ – czynne są 1–2 razy w tygodniu, co skutkuje zmniejszeniem dostępności diabetologów dla chorych z małych miast i wsi.

Duża liczba chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą

Analiza danych NFZ wskazuje, że większość hospitalizacji dorosłych chorych na cukrzycę w Polsce wynika ze źle kontrolowanej cukrzycy, podczas gdy w innych krajach europejskich jest to przyczyną znacznie mniejszego odsetka przyjęć do szpitala osób z cukrzycą. Liczebność tej grupy chorych powinna być istotnie zmniejszona, a samo leczenie powinno – wzorem innych krajów – odbywać się nie w oddziałach stacjonarnych, ale dziennych. Wymaga to zmian organizacyjnych oraz zmian zasad finansowania takich oddziałów, co wydaje się możliwe do osiągnięcia w szpitalach, które weszły do „sieci szpitali” w ramach systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (PSZ). Na razie nie są jeszcze prowadzone takie działania, ale wydaje

się, że podjęte już wkrótce pozwolą zoptymalizować liczbę specjalistycznych oddziałów zajmujących się leczeniem ostrych i zaostrzonych przewlekłych powikłań cukrzycy, a także umożliwią lepszą koordynację świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych w ramach kompleksowej opieki diabetologicznej.

Wyceny procedur diabetologicznych nie pokrywają kosztów

Istotny problem dla szpitali stanowi obecnie fakt, że wyceny procedur diabetologicznych są takie same, niezależnie od tego, czy pacjent jest leczony w oddziale internistycznym, czy diabetologicznym, a przy tym ich poziom jest wysoce nieadekwatny do ponoszonych kosztów leczenia ostrych powikłań choroby (ciężkich hipoglikemii, kwasicy i śpiączek cukrzycowych), przewlekłych powikłań choroby (przede wszystkim zespołu stopy cukrzycowej, zbyt późno rozpoznanej cukrzycy u pacjentów, którzy są przyjmowani z powodu znacznej hiperglikemii i zaburzeń wodno-elektrolitowych). W ocenie ekonomistów zdrowia nie jest możliwe leczenie za sumę zaledwie 2448 złotych¹³³ np. stanu hiperlikemiczno-hipermolarnego, który wymaga przedłużonej hospitalizacji, podania przeciętnie dwudziestu litrów płynów dożylnie, długotrwałej insulinoaterapii dożylnie, często też stosowania antybiotyków. Problem wycen świadczeń szpitalnych w diabetologii powinien być skorelowany z rozwiązaniami organizacyjnymi, o których napisano wcześniej – wiele z nich mogłoby być realizowanych w trybie szpitala jednego dnia lub nawet w trybie ambulatoryjnym, ale te, które ze względu na stan zagrożenia życia pacjenta muszą być realizowane w warunkach intensywnego nadzoru medycznego, nie mogą „rujnować” budżetu oddziałów zajmujących się pacjentami z ciężkimi powikłaniami cukrzycy.

Zespół stopy cukrzycowej

W Polsce z powodu zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) w ciągu roku przeprowadza się amputacje u około 16 tys. osób. Jest to skutek zakażenia, owrzodzenia lub destrukcji tkanek głębokich stopy (np. kości), do którego dochodzi u chorych na cukrzycę z powodu uszkodzenia nerwów obwodowych i/lub naczyń stopy.

Zespół stopy cukrzycowej jest istotnym problemem w opiece diabetologicznej – gdyż dotyczy 6–10% pacjentów z cukrzycą. Oznacza to, że obecnie w Polsce jest między 180 a 300 tys. chorych zagrożonych rozwojem tego powikłania (w roku 2007 liczbę tę szacowano na 150–200 tys. osób przy ówczesnych szacunkowych 2 mln osób chorych na cukrzycę)¹³⁴. ZSC rozwija się u 0,6–2% osób z cukrzycą typu 1 oraz 12–18% osób z cukrzycą typu 2¹³⁵. Częstość amputacji u tych chorych nie przekracza 6,2%¹³⁶. W tej grupie ok. 40–60% amputacji kończyny dolnej nie jest następstwem urazu, ale rozwija się w innym mechanizmie. Aż u 85% chorych amputację poprzedza pojawienie się owrzodzenia¹³⁷.

Tak duża liczba amputacji kończyn dolnych świadczy o tym, że w naszym kraju nie umieliśmy dotąd radzić sobie dobrze z tym przewlekłym powikłaniem cukrzycy, pomimo że wśród diabetologów niemal powszechna jest świadomość, że w opiece diabetologicznej ważne jest nie tylko dobre wyrównanie poziomu glikemii, ciśnienia tętniczego i cholesterolu, ale także rozpoznanie i eliminowanie czynników ryzyka prowadzących do rozwoju owrzodzenia stopy, a w następstwie do jej zgorzeli i amputacji.

Przyczyn dużej liczby amputacji z powodu ZSC jest wiele, w tym: przeoczenie (przez pacjenta czy lekarza) zmian zwiastujących zakażenie, niewłaściwa higiena stóp, niewłaściwe obuwie, obecność modzeli, zniekształcenia stopy czy zwiększony nacisk na stonę podeszwową stopy, ale także wieloletnia, źle kon-

¹³³ Interpelacja poselska nr 4819 do ministra zdrowia w sprawie opieki nad chorymi na cukrzycę. Zgłaszający poseł: Kamila Gasiuk-Pihowicz.

¹³⁴ Ducka B., Strojek K., *Rola diabetologa w zapobieganiu rozwojowi stopy cukrzycowej*, Diabetologia, Przewodnik lekarza, 2007, s. 43–50.

¹³⁵ Krakowiecki A., *Diagnostyka zespołu stopy cukrzycowej*, „Przew Lek” 2005; 3: 54–7.

¹³⁶ Rosiński G., *W trosce o stopę cukrzycową*, Marketing & Media, Warszawa 2004.

¹³⁷ *Stopa cukrzycowa. Uzgodnienia Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Stopy Cukrzycowej*, Via Medica, Gdańsk 1999.

troLOWANA cukrzyca świadcząca o niedostatecznej jakości leczenia. Jedną z przyczyn, której nie można nie wymienić, jest także trwające od lat nieadekwatne finansowanie leczenia zespołu stopy cukrzycowej przez NFZ. Leczenie zespołu stopy cukrzycowej jest wymagające, ale – jak pokazują doświadczenia wielu krajów europejskich – możliwe. Liczba amputacji w tych krajach z powodu ZSC jest znikoma (w Danii rocznie dokonuje się 2 takie amputacje na 100 tys. mieszkańców, a w Hiszpanii i Holandii po jednej¹³⁸).

Skuteczne leczenie zespołu stopy cukrzycowej możliwe jest jedynie w ramach wielodyscyplinarnych poradni. Pojęcie to obejmuje strukturę organizacyjną pozwalającą na zapewnienie choremu możliwości wymaganych konsultacji specjalistów mających wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia stopy cukrzycowej oraz tworzących zespół, który pozostaje w stałej komunikacji.

Dla prewencji ZSC konieczne jest systematyczne badanie stóp w celu wczesnego wykrywania i leczenia niedokrwienia kończyn. Raz w roku u wszystkich chorych winno być wykonywane badanie w kierunku zaburzeń czucia (badanie fizykalne) i niedokrwienia (ocena tętna na tętnicy grzbietowej stopy i piszczelowej tylnej, a w niektórych przypadkach należy rozważyć badanie wskaźnika kostka–ramię).

Niezmierznie ważna jest systematyczna edukacja pacjentów dotycząca właściwej i bezpiecznej pielęgnacji oraz higieny stóp i prewencji owrzodzeń. Potrzebna jest także ta podstawowa edukacja dotycząca innych czynników ryzyka, takich jak wyrównanie metaboliczne cukrzycy, palenie tytoniu, nadwaga, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia lipidowe. Pacjenci z cukrzycą winni wiedzieć i móc korzystać z obuwia oraz wkładek dostosowanych do kształtu stopy oraz odpowiednich skarpet. Wydaje się, że przynajmniej w dużych miastach to wszystko nie powinno stanowić problemu, a jednak statystyki mówią co innego.

Do utrzymania higieny stóp przez pacjentów konieczna jest łatwa dostępność do regularnie wykonywanych zabiegów podiatrycznych (usuwania modzelei i hiperkeratozy), co w wielu miejscach w Polsce jest obecnie praktycznie niemożliwe.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich zaleceniach klinicznych rekomenduje, aby w regionalnych (wojewódzkich, uniwersyteckich) ośrodkach diabetologicznych tworzyć wielospecjalistyczne gabinety stopy cukrzycowej (tzw. gabinety referencyjne), a przy poradniach diabetologicznych podstawowe gabinety stopy cukrzycowej, zajmujące się kontynuacją terapii ustalonej w poradni wielospecjalistycznej. Struktura i zadania tych gabinetów winny być zgodne z Programem Wsparcia Ambulatoryjnego Leczenia Zespołu Stopy Cukrzycowej opracowanym przez Ministerstwo Zdrowia. Na stronie ministerstwa poświęconej temu programowi napisano: „Właściwa profilaktyka i wielodyscyplinarne postępowanie terapeutyczne (leczenie zachowawcze, wewnątrznaczyniowe, chirurgiczne, terapia podciśnieniowa) ZSC poprawiają zasadniczo rokowanie w tej grupie chorych z cukrzycą. Leczenie ZSC jest kosztowne, czasochłonne i wymaga interdyscyplinarnej opieki, jednak właściwie prowadzone zwykle przynosi dobre efekty. W szeregu krajów Unii Europejskiej właściwie funkcjonujący system opieki nad chorymi na cukrzycę z ZSC pozwolił na poprawę wyników klinicznych. W Polsce istnieje pilna potrzeba wdrożenia kompleksowych działań, mających na celu wsparcie obecnego systemu ambulatoryjnego leczenia pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej”¹³⁹.

Gabinety stopy cukrzycowej powstają i działają w coraz większej liczbie lokalizacji, ale jaki będzie rezultat ich pracy i czy dzięki temu istotnie zmniejszy się liczba osób, które są poddawane amputacjom podudzi, ocenić będzie można nie wcześniej niż po 5 latach ich działalności.

¹³⁸ *Amputacja nogi najgorszym rozwiązaniem* – wywiad z dr. Grzegorzem Rosińskim, diabetologiem w Poradni Stopy Cukrzycowej warszawskiego szpitala na Banacha, <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=1647> [Dostęp: 08.10.2017].

¹³⁹ <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i--profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/program-wsparcia-ambulatoryjnego-leczenia-zespołu--stopy-cukrzycowej/> – [Dostęp: 31.08.2017].

Brak refundacji leków dostępnych dla pacjentów w innych państwach europejskich i zasady refundacji niebezpieczne dla pacjentów

W opinii wielu diabetologów w Polsce mamy do czynienia z dużą rozbieżnością między polityką refundacyjną w odniesieniu do cukrzycy typu 1 i typu 2. Większość nowoczesnych terapii dla cukrzycy typu 1 jest w pełni lub przynajmniej częściowo refundowanych, natomiast żadna z nowoczesnych nieinsulinywowych terapii hipoglikemizujących stosowanych w cukrzycy typu 2 nie znajduje się na liście refundacyjnej.

Opisane w podrozdziale 2.4 leki z grupy agonistów receptora GPL-1, inhibitorów DPP-4 oraz inhibitorów SGLT-2 – pomimo ewidentnych korzyści, jakie może uzyskiwać pacjent a także system ochrony zdrowia i całe społeczeństwo – wciąż nie są w Polsce (jako jednym z nielicznych krajów w Europie) refundowane. Nie trafiły one jak dotąd na listy refundacyjne pomimo pozytywnych rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę.

4 maja oraz 11 września 2017 r. Rada Przejrzystości AOTMiT wydała łącznie trzy pozytywne rekomendacje dotyczące objęcia refundacją nowych leków przeciwcukrzycowych – 4 maja Jardiance (empagliflozyny), a 11 września Trulicity (dulaglutyd) oraz Victoza (liraglutyd).

W maju Rada Przejrzystości uznała za zasadne – w ramach nowej grupy limitowej – objąć refundacją produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyny) jako lek dostępny na receptę i wydawany za 30-proc. odpłatnością, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny

z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Wśród tych chorób w stanowisku Rady wymienione są: zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udar mózgu oraz choroba zarostowa tętnic obwodowych. Warunkiem objęcia refundacją jest obniżenie ceny tego leku do spełniającej warunki ustawy refundacyjnej. Podstawą wydania przez Radę Przejrzystości pozytywnej opinii refundacyjnej w sprawie empagliflozyny były wyniki randomizowanego badania klinicznego wobec placebo EMPA-REG OUTCOME, którego jakość oceniono na 5/5 w skali Jadad. Wykazało ono, że empagliflozyna zmniejszyła statystycznie znacząco śmiertelność zarówno ogólną, jak też z przyczyn sercowo-naczyniowych. Po 3 latach obserwacji całkowita śmiertelność pacjentów przyjmujących ten lek była niższa niż w grupie placebo i wynosiła dla populacji mITT 5,7% vs 8,3%, $p < 0,0001$, z powodu redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, głównie niewydolności serca¹⁴⁰.

11 września 2017 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją dwóch produktów z grupy analogów GLP-1, w ramach wspólnej grupy limitowej jako dostępnych w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową – produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd)¹⁴¹ oraz ponownie produktu leczniczego Victoza (liraglutyd)¹⁴². Oba analogi GLP-1 są rekomendowane do objęcia z najkorzystniejszym dla pacjentów poziomem refundacji (tj. za odpłatnością ryczałtową) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg.

¹⁴⁰ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 w sprawie leku Jardiance (empagliflozyna), KOD EAN 5909991138509, w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, załącznik do Protokołu nr 17/2017 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 4 maja 2017 r. w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2017_RP/Protokol_RP_17_2017.pdf [Dostęp: 06.09.2017].

¹⁴¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku TRULICITY (dulaglutyd) kod EAN: 5909991219161, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m², Stanowisko RP do Zlecenia 78/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/SRP/U_35_373_stanowisko_89_TRULICITY_art_35.pdf [Dostęp 15.10.2017]

¹⁴² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku VICTOZA (liraglutyd) kod EAN: 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, Stanowisko RP do Zlecenia 80/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/SRP/U_35_372_stanowisko_88_VICTOZA_art_35.pdf

Rada wskazała za konieczne wprowadzenie kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3%), nie po 12, ale po 6 miesiącach leczenia). W obu przypadkach Rada wskazała na konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka ze względu na fakt, iż refundacja tych produktów może się wiązać ze znaczącymi obciążeniami budżetowymi. Ponadto, w przypadku dulaglutynu, Rada wskazała, że konieczne jest jasne zdefiniowanie pojęcia nieskuteczności leczenia w aspekcie poziomu HbA1c (np. potwierdzone co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy) warunkujące możliwość zastosowania tego leku w terapii cukrzycy typu 2 wg wskazań opisanych powyżej.

W ślad za powyższymi stanowiskami Rady Przejrzystości, prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał pozytywne rekomendacje dla ministra zdrowia dotyczące objęciem refundacją tych nowych, skutecznych i bardzo oczekiwanych przez pacjentów i lekarzy leków przeciwcukrzycowych. Do czasu zakończenia prac nad niniejszym raportem, minister zdrowia nie podjął decyzji o refundacji, żadnego z tych leków, w tym leków o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Z kolei poprawa dostępu do leczenia redukującego ryzyko hipoglikemii wydaje się możliwa natychmiast. Wystarczy przyjąć do wiadomości, że hipoglikemia (szczególnie nawracająca i nocna) jest – zgodnie z EBM – stanem zagrażającym życiu. Ponadto brak jest na liście refundacyjnej nowych produktów wykazujących znaczną redukcję ryzyka w zakresie hipoglikemii. Dane statystyczne mówią, że 1 na 10 zgonów w cukrzycy związanych jest z epizodem hipoglikemii, a występowanie ciężkich epizodów hipoglikemii u osób z cukrzycą zwiększa ryzyko zgonu ponad dwukrotnie¹⁴³. Należy mieć więc nadzieję, że wspólny głos pacjentów i lekarzy w tej sprawie zostanie usłyszany przez ministra zdrowia.

Wobec świadomości stale ograniczonych środków finansowych, jakie mogą być przeznaczone ze środków publicznych na nowe leki, wydaje się, że w pierwszej kolejności na listy refundacyjne leków stosowanych w cukrzycy powinny zostać wpisane te, które nie zwiększą obciążenia płatnika, a podniosą jakość leczenia i życia pacjentów z cukrzycą.

W drugiej kolejności, ale możliwie jak najszybciej, finansowanie ze środków publicznych winny zyskać te leki, które w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych wykazały swoją wysoką skuteczność w zakresie istotnej redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym przedwczesnych zgonów. Ta grupa leków, w miarę możliwości, przy wynegocjowaniu przez ministra zdrowia godziwej ceny zarówno dla płatnika publicznego, jak i produkujących je firm farmaceutycznych, dla pacjentów spełniających określone kryteria kliniczne winna znaleźć się także na liście leków dla seniorów, tzw. liście 75+.

W dalszej kolejności na listach refundacyjnych, np. z 30% refundacją limitu, powinny znaleźć się te leki, które mimo że są skuteczne i przynoszą pacjentom lepszą kontrolę glikemii, dają lepszą jakość życia, i dla których wykazano efektywność kosztową – stanowią duże obciążenie dla budżetu. Dlatego być może powinny być one finansowane najpierw dla węższych grup pacjentów o określonych wskazaniach klinicznych lub wspólnie z ich producentami powinno się szukać rozwiązań, które pozwolą na bezpieczeństwo budżetowe płatnika (tzw. mechanizmy lub instrumenty dzielenia ryzyka).

Jak wskazują wywiady zarówno z diabetologami, jak i osobami chorymi na cukrzycę, szczególnie tymi w wieku emerytalnym, bariera ekonomiczna, jaką napotykać pacjenci, którzy ze względu na stan zaawansowania choroby i wyczerpania się możliwości leczenia dotychczasowymi, refundowanymi lekami, wymagają rozszerzenia terapii o leki ze 100% odpłatnością pacjenta, dla ogromnej większości chorych jest tak dużym obciążeniem finansowym, a nierzadko także psychicznym, że nie podejmują oni albo rezygnują z takiej kosztownej terapii. W takiej sytuacji wielu chorych zmuszonych jest do relatywnie wczesnego rozpoczęcia insulinoterapii – leczenia,

¹⁴³ Raport Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014.

CUKRZYCA

które przy wszystkich swoich zaletach wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, sprzyja przyrostowi masy ciała, a także wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia chorych. Takie sytuacje w grupie chorych 65+ są częste. I dlatego wiele osób z tej grupy ma poczucie niesprawiedliwości i wykluczenia. To wszystko nie sprzyja ich zdrowiu, szczególnie że są to osoby obciążone ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze wszystkimi tego konsekwencjami. W świetle dowodów o skuteczności redukcji zgonów sercowo-naczyniowych, jaką uzyskuje się dzięki lekom inkretynowym (liraglutyd) oraz flozynom (empagliflozyna, kanagliflozyna) nie sposób nie określić takich

przedwczesnych zgonów, jako tych, których można uniknąć.

Opisana sytuacja w zakresie dostępności w Polsce do indywidualnie dobranej i adekwatnej do jednoznacznie określonych wskazań klinicznych terapii przeciwhiperqlikemicznej wskazuje, że pomimo istnienia licznych dowodów EBM i zaleceń klinicznego postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, setki tysięcy chorych z powodu ekonomicznej bariery dostępności – braku refundacji ze środków publicznych – nie jest leczonych zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, a także interesem społecznym, nie mówiąc już o poszanowaniu ich praw jako pacjentów.

Tabela 9. Przykłady oczekujących na decyzję MZ wniosków refundacyjnych dla leków inkretynowych z grupy GLP-1, DPP-4 oraz inhibitorów z grupy SGLT-2

| Grupa leków | Substancja (Lek) | Wskazania zgodne z rekomendacjami towarzystw naukowych | Stanowisko Rady Przejrzystości |
|-------------|---|--|--------------------------------|
| GLP-1 | Eksenatyd (Bydureon) | Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ² | Pozytywne |
| | Liraglutyd (Victoza) | Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² | Pozytywne |
| DPP-4 | Linagliptyna | Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii | Negatywne |
| | Sitagliptyna +/- metformina (Ristfor, Ristaben) | 1. U pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c $>7\%$ ($>8\%$ w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych 2. U pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c $>7\%$ ($>8\%$ w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) | Pozytywne |

| | | | |
|--------|--------------------------------------|--|-----------|
| DPP-4 | Sitagliptyna + metformina (Janumet) | <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych 2. U pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) | Pozytywne |
| | Sitagliptyna (Januvia) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu Hb1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych 2. Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) | Pozytywne |
| | Wildagliptyna + metformina (Eucreas) | Wildagliptyna i metformina w terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 | Pozytywne |
| | Wildagliptyna (Galvus) | Wildagliptyna w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach dostępności w aptece na receptę | Pozytywne |
| | Saksagliptyna (Onglyza) | <p>Dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii • Pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe <p>Trójlekowa terapia doustna, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii | Pozytywne |
| SGLT-2 | Kanogliflozyna (Invokana) | <p>Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c≥8% oraz z BMI ≥35 kg/m² • w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥35 kg/m² | Negatywne |
| | Dapagliflozyna (Forxiga) | Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii | Negatywne |

Źródło: M. Jachimowicz, *Analiza konsekwencji finansowych. Oszczędności związane z redukcją kosztów świadczeń po umożliwieniu dostępu do analogów GLP-1*, Tabela 6. [w:] *Standard opieki nad pacjentem z cukrzycą typu 2 ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. Oszczędności dla płatnika, korzyści dla pacjenta*, SED, grudzień 2016.

Brak refundacji systemów ciągłego monitoringu glikemii

Dotychczas w Polsce nie są jeszcze refundowane systemy ciągłego monitoringu glikemii, a dla osób po 26. r.ż. NFZ refunduje 70% kosztów zakupu zestawów infuzyjnych do leczenia za pomocą osobistej pompy insulinowej. Dostępne na rynku osobiste pompy insulinowe dla pacjentów z tej grupy wiekowej kosztują od kilku do kilkunastu tysięcy złotych (od ok. 4000 do ok. 18 000 zł), a miesięczny koszt, jaki musi ponieść pacjent decydujący się na leczenie za pomocą osobistej pompy insulinowej z systemem do ciągłego monitorowania glikemii to ok. 1200 zł. Pacjenci do 26. r.ż., którzy chcą korzystać z pompy insulinowej z systemem do ciągłego monitorowania glikemii, na materiały medyczne, sensory i środki dezynfekcyjne zabezpieczające przed infekcją miejsca wkłucia co miesiąc z własnej kieszeni muszą wydać około 900 zł.

Finansowanie ze środków publicznych systemów do ciągłego monitorowania glikemii ma uzasadnienie ekonomiczne. Efektywność kosztowa czy inaczej koszt-efektywność stosowania takich rozwiązań w przypadku osób pracujących, szczególnie młodych, jest ewidentna. Także poprawa jakości życia i rokowań co do ryzyka ostrych oraz rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy jest na tyle istotna, że wydaje się, iż nie należy odkładać w czasie decyzji o finansowaniu systemów CGM dla pacjentów, którzy tego potrzebują.

Problem z diagnostyką cukrzycy monogenowej

Obecnie uważa się, że prowadzenie diagnostyki specjalistycznej i różnicowej typów cukrzycy – w tym rozpoznania i leczenia cukrzyc monogenowych oraz skojarzonych z innymi chorobami – jest w Polsce domeną diabetologów. Ma to szczególnie duże znaczenie w przypadku cukrzycy monogenowej. Zgodnie z nazwą rozwija się ona w wyniku mutacji pojedynczego genu. Większość jej form związanych jest z defektem wydzielania insuliny,

a najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), mitochondrialna oraz noworodkowa.

Uwzględnienie w diagnostyce różnicowej cukrzycy jej form monogenowych jest o tyle ważne, że może przyczynić się do optymalizacji leczenia oraz ustalenia właściwego rokowania u pacjenta i u członków jego rodziny. Jest coraz więcej dowodów, że stanowi ona od 2% do nawet 10% wszystkich przypadków cukrzycy. To oznacza, że wśród blisko 3 mln polskich diabetyków, cukrzycę spowodowaną mutacją pojedynczego genu ma kilkadziesiąt tysięcy osób. Mają one błędnie rozpoznany typ cukrzycy 1 lub 2 i tym samym nie są optymalnie leczone. Jest to tym bardziej ważne, że w przypadku najczęstszych form cukrzycy monogenowej związanej z mutacjami w czynnikach transkrypcyjnych u znacznej części pacjentów rozwijają się przewlekłe powikłania cukrzycy. Dlatego tak ważne jest, aby możliwie jak najwcześniej od zachorowania dążyć do optymalnego leczenia i wyrównania choroby. W przypadku cukrzycy monogenowej MODY z mutacją genu *HNF 1A* lekiem z wyboru, przynoszącym dobre rezultaty kliniczne, są tanie pochodne sulfonilomocznika (dalej PSM), a dopiero po wyczerpaniu się ich skuteczności należy rozważyć terapię skojarzoną z insuliną, metforminą lub inhibitorów DPP-4 albo monoterapię insuliną. Z kolei w przypadku stwierdzenia monogenetycznego defektu glukokinazy postępowaniem z wyboru jest zdrowe żywienie z wyłączeniem z diety cukrów prostych.

Rozstrzygający o diagnozie jest wynik badania genetycznego, natomiast wskazania do diagnostyki genowej winny być oparte na potwierdzeniu przez diabetologów typowego dla tych postaci cukrzycy obrazu klinicznego. Problem polega na tym, że dotychczas nie są one finansowane ze środków NFZ, a jedynie w ramach grantów badań naukowych. W Polsce takie badania, jak na razie dla chorych z podejrzeniem cukrzycy monogenowej oraz najbliższych członków ich rodzin, są wykonywane tylko w jednym ośrodku w Polsce. Wydaje się, że gdyby w dalszym ciągu kwalifikacja do badań genetycznych w kierunku cukrzycy monogenowej – oraz

ewentualne decyzje terapeutyczne, będące konsekwencją postawienia takiej diagnozy – pozostawały, jak obecnie, w ośrodkach mających duże doświadczenie w tej dziedzinie, to NFZ nie utraciłby kontroli nad wydatkowaniem środków przeznaczonych na takie badania. Korzyści ekonomiczne dla płatnika – w związku z optymalizacją leczenia i ograniczeniem

kosztów przewlekłych powikłań cukrzycy – można liczyć w milionach złotych rocznie. Korzyści dla pacjentów, dotychczas niewłaściwie leczonych, są bezcenne. Poprawa jakości leczenia i tym samym jakości życia dziesiątków tysięcy osób w Polsce ma z pewnością dużą wartość zarówno materialną, jak i przede wszystkim niematerialną.

4 KONSEKWENCJE LECZENIA CUKRZYCY STOSOWANEGO W RAMACH OBECNYCH ŚWIADCZEŃ

Konsekwencje nieoptymalnego leczenia cukrzycy w Polsce – a o takim można mówić z racji na ograniczenia w dostępności świadczeń – mają swój wymiar finansowy. Według danych z 2013 roku szacuje się, że całkowite roczne koszty cukrzycy przekroczyły wtedy 7 mld zł.

Na koszty cukrzycy, jak każdej innej choroby, składają się koszty bezpośrednie i pośrednie. Koszty bezpośrednio to koszty leczenia, koszty pośrednie to koszty społeczne – zasiłków i rent, a także koszty utraconej produktywności jako skutku mniejszej wydajności mimo obecności osoby chorej w pracy (prezenteizm), nieobecności w pracy z powodu choroby (absenteizm) czy też przedwczesnych zgonów osób pracujących.

Dane uzyskane z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, Narodowego Funduszu Zdrowia i Głównego Urzędu Statystycznego pozwoliły na oszacowanie, że łączne koszty cukrzycy i jej powikłań w 2013 r. wyniosły co najmniej 7 mld zł. Autorzy raportu *Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014* podkreślają jednak, że kwota ta nie uwzględnia dodatkowych kosztów związanych z utraconą produktywnością z powodu prezenteizmu osób, a również że za miarę utraconej produktywności w obliczeniach przyjęto ostrożne podejście co do średniego wynagrodzenia w gospodarce brutto. Inne podejście, w którym miarą jest PKB na osobę pracującą, wskazuje na łączne koszty w kwocie 9 mld zł, a w najbardziej kompleksowym, ale najmniej konserwatywnym ze scenariuszy, uwzględniającym także koszty związa-

ne z prezenteizmem – wydatki związane z cukrzycą i jej powikłaniami mogą sięgać nawet blisko 12 mld zł.

Patrząc na dynamikę wzrostu kosztów cukrzycy w latach 2009–2013 można oszacować, że w 2017 r. koszty cukrzycy to już co najmniej 9 mld zł. W kwocie tej (przy uwzględnieniu tych samych kategorii kosztowych dostępnych dla cukrzycy i jej powikłań) przeważającą część stanowią koszty powikłań. Według danych z 2013 r. zdecydowanie przekraczają one 50% łącznych wydatków związanych z chorobą.

Stąd jednoznaczny wniosek, że walka z cukrzycą nie powinna ograniczać się tylko do behawioralnej czy farmakologicznej terapii hiperglikemii, ale mieć charakter kompleksowy i wielopłaszczyznowy, tak by obejmować nią wszystkie pola destrukcyjnego działania tej choroby. Jest to zgodne ze światowymi i polskimi zaleceniami towarzystw naukowych i organizacji pacjentów diabetologicznych. Czy tak jest w Polsce? Wiele faktów, przywołanych jako przykłady w tym raporcie, wskazuje, że nie.

Dane dotyczące powikłań sercowo-naczyniowych i hipoglikemii potwierdzają, że w konsekwencji przyjętej polityki zdrowotnej, w której walka z cukrzycą nie ma priorytetowego znaczenia, ponosimy koszty mierzone wartością pieniędzy, ale także niemierzalne, związane z cierpieniem chorych i ich najbliższych. Są to koszty, których można uniknąć, albo przynajmniej znacznie je ograniczyć:

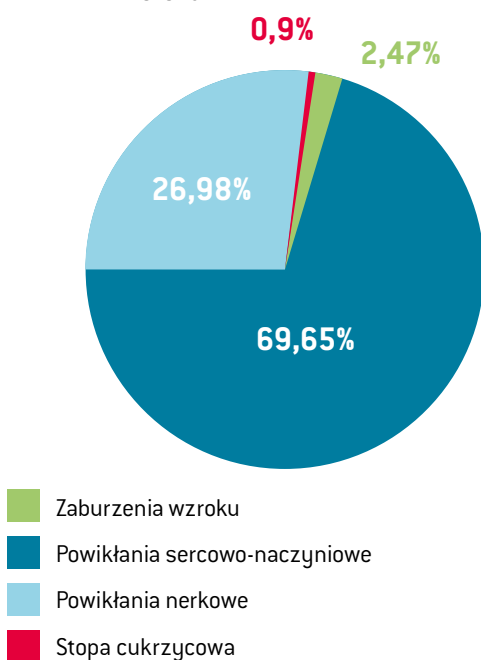
– ponad 50% kosztów cukrzycy w Polsce stanowią koszty powikłań;

Tabela 10. Koszty cukrzycy w Polsce w 2013 roku

| Warianty | Kategorie kosztów bezpośrednich | | | | Metodyka oszacowań KP | Kategorie kosztów pośrednich | | | | | Suma kosztów |
|----------|---------------------------------|------|---------|-----|-----------------------|------------------------------|-------------|-----------------|-------|----------------------|-------------------|
| | Świadczenia | Leki | Dopłaty | POZ | | Absenteizm | Prezenteizm | Renty społeczne | Zgony | Niezdolność do pracy | |
| 1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | PKB | ✓ | — | ✓ | ✓ | ✓ | 9 092 737 205 zł |
| 2 | | | | | Wynagrodzenie | | | | | | 7 035 457 136 zł |
| 3 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | PKB | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 11 795 552 394 zł |
| 4 | | | | | Wynagrodzenie | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 8 596 635 375 zł |

Źródło: Cukrzyca. Ukryta pandemia. Edycja 2014.

Wykres 3. Struktura kosztów powikłań cukrzycy w Polsce w 2013 roku



Źródło: Cukrzyca. Ukryta pandemia, edycja 2014.

– 70% tych kosztów ponosimy w związku z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym zawałami serca i udarami, których liczbę można istotnie zmniejszyć, dając możliwość leczenia pacjentów za pomocą leków zmniejszających ryzyko sercowo-naczyniowe i zgony z tego powodu.

Dynamika kosztów leczenia zawałów serca i udarów mózgu w latach 2009–2013 wskazuje, że przy zmianach demograficznych, które zachodzą i nieuchronnie zmienią w najbliższych 3 dekadach strukturę ludności Polski, koszty te mogą zwiększyć się o 100% już do 2020 roku. Łączne koszty leczenia tych dwóch chorób (koszty bezpośrednie), wymagających hospitalizacji, a w przypadku przeżycia rehabilitacji i kontynuacji leczenia ambulatoryjnego do końca życia pacjenta, w 2013 r. wyniosły ok. 0,5 mld zł. Czy w 2020 muszą wynieść aż 1 mld zł?

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2013 r. odnotowano 1471 hospitalizacji spowodowanych hipoglikemią. Według dostępnych badań, osoby z cukrzycą w Polsce doświadczają około 220 000 ciężkich epizodów hipoglikemii w ciągu roku. Całkowite koszty tego poważnego, ostrego powikłania cukrzycy w 2015 r. wyniosły w Polsce ok. 20,2 mln euro (z czego koszty bezpośrednie stanowiły 17,0 mln euro, a koszty pośrednie 3,2 mln euro). W przeliczeniu na złotówki mówimy więc o kosztach ponad 80 mln rocznie¹⁴⁴.

¹⁴⁴ Jakubczyk M., Lipka I., Pawęska J., Niewada M., Rdzanek E., Zaletel J., Ramírez de Arellano A., Doležal T., Chekurova-Mitreva B., Nagy B., Petrova G., Šarić T., Yfantopoulos J., Czech M., *Cost of Severe Hypoglycaemia in Nine European Countries*, „Journal of Medical Economics”, 19:10, 973–982, DOI:10.1080/13696998.2016.1188823.

CUKRZYCA

U pacjentów regularnie doświadczających epizodów hipoglikemii wykazuje się sześciokrotnie większy wzrost ryzyka zgonu spowodowanego cukrzycą niż u osób, które nie doświadczają ciężkich epizodów hipoglikemii¹⁴⁵.

¹⁴⁵ Sanjay Kalra, Jagat Jyoti Mukherjee, Subramaniam Venkataraman, Ganapathi Bantwal, Shehla Shaikh, Banshi Saboo, Ashok Kumar Das, Ambady Ramachandran, *Hypoglycemia: The neglected complication*, „Indian J Endocrinol Metab.” 2013 Sep-Oct; 17 (5): 819–834.

Ograniczanie dostępu do bezpiecznych dla pacjentów [tj. zmniejszających ryzyko wystąpienia hipoglikemii] długo działających analogów insuliny, które naraża na śmierć tysiące chorych na cukrzycę w Polsce, a nas wszystkich na koszty idące w dziesiątki milionów złotych, można zmienić jedną decyzją refundacyjną ministra zdrowia. Korzyść z jej podjęcia da nam wszystkim wymierną wartość – oszczędności w kosztach cukrzycy i komfort życia pacjentów, co bez wątpienia także ma swoją dużą wartość.

Tabela 11. Koszty leczenia zawałów serca wg kodów ICD-10 u chorych z cukrzycą w latach 2009–2013

| ZAWAŁ SERCA | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| I21 Ostry zawał mięśnia sercowego | 119 204 770 zł | 183 720 676 zł | 213 579 794 zł | 245 107 116 zł | 292 248 079 zł |
| I22 Ponowny zawał serca | 776 252 zł | 1 118 924 zł | 663 948 zł | 827 775 zł | 946 361 zł |
| I23 Niektóre powikłania występujące w czasie ostrego zawału mięśnia sercowego | 205 940 zł | 294 994 zł | 282 149 zł | 224 683 zł | 256 870 zł |
| Suma | 120 186 962 zł | 185 134 594 zł | 214 525 891 zł | 246 159 573 zł | 293 451 310 zł |
| Udział w powikłaniach sercowo-naczyniowych | 19% | 20% | 20% | 20% | 20% |
| Udział w powikłaniach cukrzycy ogółem | 14% | 14% | 14% | 14% | 14% |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Tabela 12. Koszty leczenia udarów mózgu wg kodów ICD-10 u chorych z cukrzycą w latach 2009–2013

| UDAR | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| I61 Krwotok śródczaszkowy | 7 460 375 zł | 10 562 257 zł | 12 935 208 zł | 14 893 406 zł | 17 627 898 zł |
| I63 Zawał mózgu | 77 462 027 zł | 112 216 974 zł | 129 402 455 zł | 147 881 590 zł | 173 825 438 zł |
| I64 Udar mózgu, nieokreślony jako krwotoczny lub zawałowy | 7 056 741 zł | 8 967 761 zł | 10 428 324 zł | 12 076 749 zł | 13 762 540 zł |
| Suma | 91 979 143 zł | 131 746 992 zł | 152 765 986 zł | 174 851 745 zł | 205 215 876 zł |
| Udział w powikłaniach sercowo-naczyniowych | 15% | 14% | 14% | 14% | 14% |
| Udział w powikłaniach cukrzycy ogółem | 11% | 10% | 10% | 10% | 10% |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

5

WNIOSKI I REKOMENDACJE

Nie ulega kwestii, że podstawowym celem poprawy jakości leczenia cukrzycy w naszym kraju powinno być jej wczesne wykrywanie oraz uzyskiwanie przez jak największą liczbę chorych indywidualnych, możliwych do osiągnięcia celów terapeutycznych. Narzędziami do osiągnięcia tych celów są:

- upowszechnienie wiedzy o czynnikach ryzyka cukrzycy oraz samej cukrzycy w polskim społeczeństwie oraz prowadzenie na poziomie POZ oraz w ramach świadczeń medycyny pracy badań przesiewowych w grupach ryzyka w kierunku cukrzycy
- wprowadzenie porady edukacyjnej w opiece diabetologicznej oraz nadanie wysokiego priorytetu edukacji terapeutycznej dostosowanej do różnych grup wiekowych pacjentów z cukrzycą i finansowanie ze środków NFZ programów i konsultacji edukacyjnych pacjentów prowadzonych przez pielęgniarki, edukatorów i psychologów
- zwiększenie dostępności leków diabetologicznych na listach refundacyjnych, w szczególności nowoczesnych leków obniżających ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko hipoglikemii, a także podnoszących jakość życia pacjentów wymagających insulinoterapii
- zabezpieczenie kontynuacji finansowania ze środków publicznych w ramach Świadczeń Odrębnie Kontraktowanych leczenia osobistą pompą insulinową, co najmniej na dotychczasowych zasadach kwalifikacji
- poprawa finansowania osprzętu do pomp insulinowych oraz finansowanie systemów do ciągłego monitorowania glikemii oraz urządzeń typu Flash
- poprawa finansowania procedur leczenia zespołu stopy cukrzycowej i konsekwentne rozwijanie sieci gabinetów zajmujących się pacjentami z ZSC.

W dobie realizowanych już i zapowiadanych reform systemu opieki zdrowotnej w Polsce, aby poprawić jakość opieki diabetologicznej dla ponad 3 mln osób chorujących na cukrzycę w naszym kraju, należy zapewnić pacjentom:

- realną, a nie deklaratywną dostępność ambulatoryjnego leczenia specjalistycznego w zakresie diabetologii zarówno obecnie, jak i szczególnie w ramach koordynowanej opieki zdrowotnej POZ-AOS
- lepszą organizację referencyjnych oddziałów diabetologicznych w szpitalach wchodzących w skład systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej [PSZ] tzw. sieci szpitali
- utrzymanie i poprawę programu Kompleksowej Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej – KAOS

Narzędziami służącymi poprawie jakości opieki nad pacjentami z cukrzycą są:

- adekwatne do kosztów finansowanie opieki – np. w szpitalach i gabinetach ZSC
- zasoby kadrowe diabetologicznych zespołów terapeutycznych w odpowiedniej liczebności oraz o wysokich kwalifikacjach
- informacja o jakości leczenia dostępna zarówno dla środowiska medycznego, jak i pacjentów.

Obecnie żadne z powyższych narzędzi nie jest dostępne na zadowalającym poziomie, aby jakość opieki diabetologicznej w Polsce była adekwatna do oczekiwań pacjentów. W wielu obszarach brak jest nawet zdefiniowanych mierników jakości, tak w obszarze zasobów, procesów, jak i wyników. Wydaje się zatem, że szczególnie w okresie, kiedy planuje się zmiany, warto zdefiniować, co i jak będzie się monito-

CUKRZYCA

rować, aby wiedzieć, czy podąża się właściwą drogą, a osiągnane rezultaty są zgodne z oczekiwaniami lub celami. Wiemy, że obecnie w Polsce liczba chorych na cukrzycę przekracza już 3 mln osób, z czego około 800 tys. do miliona nie jest tego świadoma. Wiemy także, że w starzejącym się społeczeństwie o powszechnie złych nawykach żywieniowych i siedzącym stylu życia częstotliwość występowania cukrzycy będzie rosła. Oznacza to nieuchronnie większe niż dotychczas koszty leczenia cukrzycy oraz jej powikłań. W 2013 r. cukrzyca rocznie kosztowała nas co najmniej 7 mld zł, a wg prognoz, przy rosnącej liczbie nowych chorych i rosnących kosztach leczenia w ciągu nadchodzących dwóch dekad, kwota ta zwiększy się o 100%. Jednocześnie nie ulega kwestii, że chcąc zmniejszyć te koszty w nieodległej przyszłości, już teraz należy podejmować decyzje, które zredukują liczbę nowych zachorowań oraz przyszłych, przewlekłych powikłań cukrzycy.

Aby to osiągnąć rekomenduje się:

- nadanie walce z cukrzycą najwyższego priorytetu polityki zdrowotnej i postawienie jej na czele – obok walki z nowotworami oraz chorobami układu krążenia – w zakresie decyzji refundacyjnych oraz inwestycyjnych państwa – celem takich decyzji winno być zredukowanie kosztów ostrych i przewlekłych powikłań cukrzycy, szczególnie dotyczących układu sercowo-naczyniowego;
- stworzenie rejestrów medycznych chorych na cukrzycę – aby nie tylko zdobyć rzetelną wiedzę o liczbie chorych, obecnie jedynie szacowanej, ale przede wszystkim, aby uzyskać wiedzę na temat jakości leczenia cukrzycy w Polsce, co pozwoli na podejmowanie decyzji w zakresie polityki zdrowotnej, refundacyjnej i inwestycyjnej opartych na danych, a nie na hipotezach lub sile nacisku różnych interesariuszy systemu opieki zdrowotnej;
- zbudowanie sprawnego systemu opieki diabetologicznej dla chorych z cukrzycą typu 2, w którym istotną rolę odgrywać będzie profilaktyka, wczesne wykrywanie, edukacja diabetologiczna i indywidualizacja leczenia ukierunkowana na wysoką jakość życia chorych z cukrzycą oraz redukcję przewlekłych powikłań tej choroby zgodnie z najnowszymi

- wytocznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego – tylko takie podejście pozwoli nam zmierzyć się z rosnącą liczbą nowych chorych oraz przewlekłymi powikłaniami cukrzycy występującymi u wciąż zbyt dużej liczby osób w Polsce;
- uwzględnienie w systemie opieki diabetologicznej dla chorych z cukrzycą typu 2 potrzeb zdrowotnych osób w podeszłym wieku, których liczba w nadchodzących dekadach zwiększy się nawet o 100% – bez uwzględnienia tego faktu dotychczasowe struktury POZ oraz opieki diabetologicznej nie będą w stanie sprostać potrzebom osób w wieku senioralnym.

Wobec świadomości stale ograniczonych środków finansowych, jakie mogą być przeznaczone ze środków publicznych na nowe leki, które bez wątpienia są potrzebne dla poprawy wyników leczenia i jakości opieki diabetologicznej w Polsce rekomenduje się, aby:

1. W pierwszej kolejności na listy refundacyjne leków stosowanych w cukrzycy zostały wpisane te, które nie zwiększą obciążenia płatnika, a podniosą jakość leczenia i życia pacjentów z cukrzycą. Można tutaj wyróżnić 2 podgrupy:
 - leki o zbliżonej lub niższej odpłatności pacjenta w porównaniu do obecnie refundowanych,
 - pozostałe leki o większej skuteczności lub korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do obecnie refundowanych leków o podobnym mechanizmie działania – zasadne wydaje się udostępnienie leku nawet przy nieco wyższej dopłacie pacjenta, gdyż poprawi to dostępność do takich leków.
2. W drugiej kolejności, ale możliwie jak najszybciej, finansowanie ze środków publicznych winny uzyskać te leki, które w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych wykazały swoją wysoką skuteczność w zakresie istotnej redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, w tym przedwczesnych zgonów ze względu na powikłania sercowo-naczyniowe – dla leków tych wykazano efektywność kosztową, a koszt dla płatnika pu-

blicznego przy uwzględnieniu rekomendacji Rady Przejrzystości AOTMiT to kilkadziesiąt milionów złotych rocznie.

3. Kolejne na listach refundacyjnych, np. z 30% refundacją limitu, w zależności od możliwości płatnika publicznego, winny znaleźć się te leki, które mimo że są skuteczne i przynoszą pacjentom lepszą kontrolę glikemii i tym samym dają lepszą jakość życia, dla których wykazano efektywność kosztową, lecz stanowią wciąż duże obciążenie dla budżetu płatnika, by nawet dla zawężonych grup pacjentów finansować je w pełnym zakresie ze środków publicznych.

W świetle przytoczonych w raporcie dowodów z dużych badań klinicznych o skuteczności redukcji zgonów sercowo-naczyniowych, jaką uzyskuje się dzięki lekom inkretynowym oraz flozynom, a także redukcji hipoglikemii zagrażających życiu (dzięki nowym analogom insuliny) nie sposób mówić o poprawie jakości opieki diabetologicznej w Polsce bez objęcia tych leków refundacją ze środków publicznych.

Wydaje się, że argument o braku środków finansowych w wysokości kilkudziesięciu milionów złotych rocznie na sfinansowanie leków, które mogą wydłużyć życie tysięcy osób, co potwierdzają nie tylko wyniki badań, ale przede wszystkim praktyka kliniczna w większości krajów europejskich, nie powinien być już podnoszony przez decydentów polityki refundacyjnej w Polsce. Biorąc pod uwagę przedstawione w raporcie koszty leczenia powikłań cukrzycy, oczywiście wydaje się, że bardziej opłacalne jest zapobieganie powikłaniom niż ich leczenie. Refundacja skutecznych terapii cukrzycy jest inwestycją, która spowoduje w przyszłości nie tylko oszczędności w zakresie systemu ochrony zdrowia, ale będzie także istotna z perspektywy całej gospodarki ze względu na redukcję kosztów pośrednich związanych z utraconą produktywnością spowodowaną przez powikłania. Oceniając aspekt ekonomiczny nie wolno oczywiście zapomnieć o poprawie jakości życia pacjentów z cukrzycą, którzy przy braku optymalnego leczenia narażeni są stale na wysokie ryzyko powikłań i związane z tym ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym.

6 LITERATURA

1. ADVANCE Collaborative Group: Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*, „N Engl J Med.” 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
2. Ahmann A.J., *Ultra-Long-Acting Basal Insulin: Who Benefits?* Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/884072?src=MKM_endo_170824_MSCPMRK_medscapeonly&implID=1417584&faf=1#vp_1.
3. Ahuja V., Chou C.H., *Novel Therapeutics for Diabetes: Uptake, Usage Trends, and Comparative Effectiveness*, „Curr Diab Rep.” 2016 Jun;16(6):47.
4. *Amputacja nogi najgorszym rozwiązaniem – wywiad z dr. Grzegorzem Rosińskim, diabetologiem w Poradni Stopy Cukrzycowej warszawskiego szpitala na Banacha*, <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=1647> [Dostęp: 08.10.2017].
5. Anyanwagu U., Mamza J., Donnelly R., Idris I., *Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials*, „Diabetes Res Clin Pract.” 2016 Nov;121:69–85.
6. Atkin S., Javed Z., Fulcher G., *Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus*, „Ther Adv Chronic Dis.” 2015 Nov;6(6):375–88.
7. Badanie Zespołu ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. Tomasza Zdrojewskiego (przewodniczący Komitetu) i prof. Krzysztofa Strojka (Konsultanta krajowego ds. cukrzycy). Pierwszy autor opracowania: dr med. Roman Topór-Mądry, Instytut Zdrowia Publicznego Collegium Medicum UJ.
8. Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A., Jax T., Heise T., *New Insulin Glarginee 300 units{middle dot} mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glarginee 100 units{middle dot}mL-1*, „Diabetes Care” [Internet]. 2014 Aug 22 [cited 2017 Aug 30]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc14-0006>.
9. Bergenstal R.M., Bailey T.S., Rodbard D., Ziemien M., Guo H., Muehlen-Bartmer I. et al., *Comparison of Insulin Glarginee 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections*, „Diabetes Care.” 2017 Apr;40(4):554–60.
10. Best J.H., Hoogwerf B.J., Herman W.H., Pelletier E.M., Smith D.B., Wenten M. et al., *Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients With Type 2 Diabetes Prescribed the Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A retrospective analysis of the LifeLink database*, „Diabetes Care.” 2011 Jan 1;34(1):90–95.
11. Bowering K., Case C., Harvey J., Reeves M., Sampson M., Strzinek R., Bretler D.M., Beck Bang R., Bode B.W., *Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial*, „Diabetes Care” 2017;40:951–957, <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>.

12. Brown F.R., Friskey R.W., Grindle L., Kinsell L.W., Splitter S., *Treatment of diabetic patients; observations on the use of carbutamide and tolbutamide*, „Calif Med.” 1956 Nov;85(5):285–8.
13. *Bydureon EXSCEL trial meets primary safety objective in type-2 diabetes patients at wide range of cardiovascular risk* [Internet]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-exscele-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>.
14. *CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>.
15. Cazarim M.S., da Cruz-Cazarim E.L.C., Baldoni A.O., Dos Santos T.B.E., de Souza P.G., Silva I. de A. et al., *Cost-effectiveness analysis of different dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor drugs for treatment of type 2 diabetes mellitus*, „Diabetes Metab Syndr.” 2017 Jul 3.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fiasp.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Toujeo.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba.
19. Chen Y.H., Tarnag D.C., Chen H.S., *Renal Outcomes of Pioglitazone Compared with Acarbose in Diabetic Patients: A Randomized Controlled Study*, Atkin S.L., editor, „PLOS ONE.” 2016 Nov 3;11(11):e0165750.
20. Davis T.M., Millns H., Stratton I.M. et al., *Risk factor for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Study (UKPDS)*, „Arch. Intern. Med.” 1999; 159: 1097–103.
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*, „N Engl J Med.” 1993 30;329(14):977–86.
22. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al., *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 Lond Engl.” 2005 Oct 8;366(9493):1279–89.
23. Ducka B, Strojek K., *Rola diabetologa w zapobieganiu rozwojowi stopy cukrzycowej*, Diabetologia, Przewodnik lekarza, 2007, s. 43–50.
24. *Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465515>.
25. *Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDESCENCE)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>.
26. Fath M., Danne T., Biester T., Erichsen L., Kordonouri O., Haahr H., *Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*, „Pediatr Diabetes.” 2017 Feb 6.
27. *FDA Approves Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss* [Internet]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/837147>.
28. *FDA Briefing Document Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting June 28, 2016* [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/UCM508422.pdf>
29. *FDA's Overview of the Regulatory Guidance for the Development and Approval of Biosimilar Products in the US*. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm428732.pdf>.

30. Forst T., Lübben G., Hohberg C., Kann P., Sachara C., Gottschall V. et al., *Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2*, „Microcirc N Y N” 1994. 2005 Nov;12(7):543–50.
31. Göke B., *German Pioglitazone Study Group, Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus*, „Treat Endocrinol.” 2002;1(5):329–36.
32. Gottlieb B., Auld W.H., *Metformin in treatment of diabetes mellitus*, „Br Med J.” 1962 Mar 10;1(5279):680–2.
33. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2015 Jul 16;373(3):232–42.
34. Gu S., Wang X., Qiao Q., Gao W., Wang J., Dong H., *Cost-Effectiveness of Exenatide twice daily versus Insulin Glargine as add-on Therapy to Oral Anti-diabetic Agents in Type 2 Diabetes in China*, „Diabetes Obes Metab.” 2017 Apr 28.
35. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/.../Guidances/ucm071627.pdf>.
36. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/.../Guidances/ucm071627.pdf>.
37. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
38. Hardman T.C., Dubrey S.W., *Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes*, „Diabetes Ther.” 2011 Sep;2(3):133–45.
39. Hermansen K., Bohl M., Schioldan A.G., *Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience*, „Drugs.” 2016 Jan;76(1):41–74.
40. Holman R.R., Cull C.A., Turner R.C., *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44)*, „Diabetes Care.” 1999 Jun;22(6):960–4.
41. Home P.D., Bolli G.B., Mathieu C., Deerochanawong C., Landgraf W., Candelas C. et al., *Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glarginee versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes*, „Diabetes Obes Metab.” 2015 Jan;17(1):15–22.
42. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Curtis P.S., Gomis R., Hanefeld M. et al., *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial*, „Lancet Lond Engl.” 2009 Jun 20;373(9681):2125–35.
43. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i--profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/program-wsparcia-ambulatoryjnego-leczenia-zespołu--stopy-cukrzycowej/> – [Dostęp: 31.08.2017].
44. Hunt B., Ye Q., Valentine W.J., Ashley D., *Evaluating the Long-Term Cost-Effectiveness of Daily Administered GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes in the United Kingdom*, „Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.” 2017 Feb;8(1):129–47.
45. Jachimowicz M., *Analiza konsekwencji finansowych. Oszczędności związane z redukcją kosztów świadczeń po umożliwieniu dostępu do analogów GLP-1 [w:] Standard opieki nad pacjentem z cukrzycą typu 2 ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. Oszczędności dla płatnika, korzyści dla pacjenta*, SED, grudzień 2016.
46. Jakubczyk M., Lipka I., Pawęska J., Niewada M., Rdzanek E., Zaletel J., Ramírez de Arellano A., Doleżał T., Chekorova-Mitreva B., Nagy B., Petrova G., Šarić T., Yfantopoulos J., Czech M., *Cost of Severe Hypoglycaemia in Nine European Countries*, „Journal of Medical Economics”, 19:10, 973–982, DOI:10.1080/13696998.2016.1188823.

47. Janghorbani M., Hu F.B., Wiolett W.C., Li T.Y., Manson J.E., Logroscino G., Rexrode K.M., *Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes*, „Diab. Care” 2007; 30, 7: 1730–1735.
48. Jax T., Stirban A., Terjung A., Esmaeili H., Berk A., Thiemann S. et al., *A randomised, active- and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on macro- and microvascular endothelial function in type 2 diabetes*, „Cardiovasc Diabetol” [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Jul 5];16(1). Available from: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0493-3>.
49. Johnston R., Uthman O., Cummins E., Clar C., Royle P., Colquitt J. et al., *Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation*, „Health Technol Assess Winch Engl.” 2017 Jan;21(2):1–218.
50. Kaku K., Wolden M.L., Hyllested-Winge J., Nørtoft E., *Insulin Degludec in Clinical Practice: A Review of Japanese Real-World Data*, „Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.” 2017 Feb;8(1):189–95.
51. Kannel W.B., D’Agostino R.B., Cobb J.L., *Effect of weight on cardiovascular disease*, „Am J Clin Nutr.” 1996 Mar;63(3 Suppl):419S–422S.
52. Kausik K.R., *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials*, „Lancet” 2009; 373:1765.
53. Kelmenson D.A., Burr K., Azhar Y., Reynolds P., Baker C.A., Rasouli N., *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With Prolonged Glucosuria Associated With the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Canagliflozin*, „J Investig Med High Impact Case” Rep. 2017 Jun;5(2):2324709617712736.
54. Krakowiecki A., *Diagnostyka zespołu stopy cukrzycowej*, „Przew Lek” 2005; 3:54–7.
55. Lane W., Bailey T.S., Gerety G., Gumprecht J., Phillis-Tsimikas A., Hansen C.T., Nielsen T.S.S., Warren M., *Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes, The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial*, „JAMA” 2017;318(1):33–44. doi:10.1001/jama.2017.7115.
56. Lista refundacyjna leków MZ [Lipiec 2017] [Internet]. Available from: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/71/journal/3918.
57. Liu S.C., Tu Y.K., Chien M.N., Chien K.L., *Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis*, „Diabetes Obes Metab.” 2012 Sep;14(9):810–20.
58. Lunati M.E., Grancini V., Colombo C., Palmieri E., Resi V., Perrino M. et al., *Basal and stimulated calcitonin levels in patients with type 2 diabetes did not change during 1 year of Liraglutide treatment*, „Metabolism.” 2016 Jan;65(1):1–6.
59. *Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski*, Projekt współfinansowany z Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza, Edukacja, Rozwój, Ministerstwo Zdrowia.
60. Marathe P.H., Gao H.X., Close K.L., *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017*, „J Diabetes.” 2017 Apr;9(4):320–4.
61. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2016 10;375(19):1834–44.
62. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F.E., Nauck M.A. et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2016 Jul 28;375(4):311–22.
63. Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R., Pratley R.E., Haahr P.M., Lange M., Brown-Frandsen K., Moses A., Skibsted S., Kvist K., Buse J.B. for the DEVOTE Study Group, *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, June 12, 2017, at NEJM.org.
64. Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R., et al., *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 24;377(8):723–32.

CUKRZYCA

65. Model Edukacji Diabetologicznej zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego złożonej w Ministerstwie Zdrowia przez SED Stowarzyszenie Edukacji Diabetologicznej 31 maja 2016 r. [w:] *Standard opieki nad pacjentem z cukrzycą typu 2 ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. Oszczędności dla płatnika, korzyści dla pacjenta*, SED, grudzień 2016.
66. Monami M., Nreu B., Scatena A., Cresci B., Andreozzi F., Sesti G. et al., *Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials*, „Diabetes Obes Metab.” 2017 Feb 28.
67. Morikawa A., Ishizeki K., Iwashima Y., Yokoyama H., Muto E., Oshima E. et al., *Pioglitazone reduces urinary albumin excretion in renin-angiotensin system inhibitor-treated type 2 diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the APRIME study*, „Clin Exp Nephrol.” 2011 Dec;15(6):848–53.
68. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K et al., *Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*, „Diabetologia” 2001; 44 (supl. 2): 14–21.
69. *Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
70. Munnee K., Bundhun P.K., Quan H., Tang Z., *Comparing the Clinical Outcomes Between Insulin-treated and Non-insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis*, „Medicine” (Baltimore). 2016 Mar;95(10):e3006.
71. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondy N. et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2017 Jun 12.
72. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2017 r.
73. *Omarigliptin Add-on to Insulin in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM, MK-3102-039)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906709>.
74. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., Díaz R., Jung H. et al., *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*, „N Engl J Med.” 2012 Jul 26;367(4):319–28.
75. Ott C., Jumar A., Striepe K., Friedrich S., Karg M.V., Bramlage P. et al., *A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation*, „Cardiovasc Diabetol” [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Jul 5];16(1). Available from: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0510-1>.
76. Ott C., Raff U., Schmidt S., Kistner I., Friedrich S., Bramlage P. et al., *Effects of saxagliptin on early microvascular changes in patients with type 2 diabetes*, „Cardiovasc Diabetol.” 2014;13(1):19.
77. Pettus J., Santos Cavaola T., Tamborlane W.V., Edelman S., *The past, present, and future of basal insulins*, „Diabetes Metab Res Rev.” 2016 Sep;32(6):478–96.
78. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al., *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*, „N Engl J Med.” 2015 Dec 3;373(23):2247–57.
79. Prezentacja „Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce – szacunki w oparciu o kompletne dane” Topór-Mądry R., Instytut Zdrowia Publicznego Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Zdrojewski T., Gdański Uniwersytet Medyczny (w imieniu Zespołu ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk).
80. *Prognoza ludności na lata 2014–2050*, GUS, Warszawa 2014.
81. Pupek-Musialik D., Kujawska-Łuczak M., *Leczenie cukrzycy u osób w podeszłym wieku*, http://diabetologiaonline.pl/lekarz_diabeto_adoz,info,85,0.html [Dostęp: 25.07.2017].
82. *Raport Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2014*, Warszawa 2014.

83. *Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>.
84. Riddle M.C., *Lessons From Peglispro: IMAGINE How to Improve Drug Development and Affordability*, „Diabetes Care.” 2016 Apr;39(4):499–501.
85. Rosiński G., *W trosce o stopę cukrzycową*, Marketing & Media, Warszawa 2004.
86. Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C., Franek E., Heller S.R., Mathieu C., Philis-Tsimikas A., Rose L., Woo V.C., Birk Østerskov A., Graungaard T., Bergenstal R.M., *Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1)*, „Diabetes Care” 2017;40:943–950, <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>.
87. Russell-Jones D., Gall M.A., Niemeier M., Diamant M., Del Prato S., *Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glarginee: A meta-analysis of seven clinical trials*, „Nutr Metab Cardiovasc Dis NMC.” 2015 Oct;25(10):898–905.
88. Russell-Jones D., Heller S.R., Buchs S., Sandberg A., Valentine W.J., Hunt B., *Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting*, „Diabetes Obes Metab.” 2017 Jun 1.
89. Rydén L., Shahim B., Mellbin L., *Clinical Implications of Cardiovascular Outcome Trials in Type 2 Diabetes: From DCCT to EMPA-REG*, „Clin Ther.” 2016 Jun;38(6):1279–87.
90. Sanjay Kalra, Jagat Jyoti Mukherjee, Subramaniam Venkataraman, Ganapathi Bantwal, Shehla Shaikh, Banshi Saboo, Ashok Kumar Das, Ambady Ramachandran, *Hypoglycemia: The neglected complication*, „Indian J Endocrinol Metab.” 2013 Sep–Oct; 17(5): 819–834.
91. Sattar N., Petrie M.C., Zinman B., Januzzi J.L., *Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist*, „J Am Coll Cardiol.” 2017 May 30;69(21):2646–56.
92. Saulsberry W.J., Coleman C.I., Mearns E.S., Zaccaro E., Doleh Y., Sobieraj D.M., *Comparative efficacy and safety of anti-diabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes*, „Int J Clin Pract.” 2015 Nov;69(11):1221–35.
93. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al., *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, „N Engl J Med.” 2013 Oct 3;369(14):1317–26.
94. Smits M.M., Tonneijck L., Muskiet M.H.A., Hoekstra T., Kramer M.H.H., Diamant M. et al., *GLP-1–Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus Highlights: An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*, „Arterioscler Thromb Vasc Biol.” 2016 Oct;36(10):2125–32.
95. Snarska K., Kapica-Topczewska K., Sawicka J., Drozdowski W., Bachórzewska-Gajewska H., *Cukrzyca jako czynnik ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu*, „Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii”, tom 6, nr 2, Via Medica 2010, 93–100.
96. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w sprawie stosowania niskokalorycznych substancji słodzących, Aneks 5 [w:] *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica 2017, A74–A75.
97. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 w sprawie leku Jardiance (empagliflozyna), KOD EAN 5909991138509, w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, załącznik do Protokołu nr 17/2017 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 4 maja 2017 r. w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2017_RP/Protokol_RP_17_2017.pdf [Dostęp: 06.09.2017].

CUKRZYCA

98. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku VICTOZA (liraglutyd) kod EAN: 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, Stanowisko RP do Zlecenia 80/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/SRP/U_35_372_stanowisko_88_VICTOZA_art_35.pdf.
99. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku TRULICITY (dulaglutyd) kod EAN: 5909991219161, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m², Stanowisko RP do Zlecenia 78/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/SRP/U_35_373_stanowisko_89_TRULICITY_art_35.pdf [Dostęp 15.10.2017].
100. *Stopa cukrzycowa. Uzgodnienia Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Stopy Cukrzycowej*, Via Medica, Gdańsk 1999.
101. Tanne D., Goldbourt U., Zion M., Reicher-Reis H., Kapliński E., Behar S. for the SPRINT Study Group, *Frequency and Prognosis of Stroke/TIA among 4808 Survivors of Acute Myocardial Infarction*, „Stroke” 1993; 24: 1490–1495.
102. *The Discovery of Insulin* [Internet]. Available from: <https://www.nobelprize.org/educational/medicine/insulin/discovery-insulin.html>.
103. Thong K.Y., Yadagiri M., Barnes D.J., Morris D.S., Chowdhury T.A., Chuah L.L. et al., *Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit*, „Prim Care Diabetes.” 2017 Jun 29.
104. 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)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*, „Lancet.” 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
105. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*, *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*, „Lancet Lond Engl.” 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
106. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), *13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years*, „BMJ.” 1995 Jan 14;310(6972):83–8.
107. Vega-Hernandez G., Wojcik R., Schlueter M., *Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK*, „Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.” 2017 Jun;8(3):513–30.
108. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M. et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2016 Jul 28;375(4):323–34.
109. Weingard D.L., Sinsheimer P., Barrett-Connor E.L., McPhillip J.B., *Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults*, „Diabetes Care” 1990; 13 (supl. 2): 3–8.
110. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al., *Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2013 Oct 3;369(14):1327–35.
111. WHO, <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/>, [Dostęp: 05.08.2017].
112. Wojciechowski P., Kulik M., Małowicka M., Mucha E., Górka A., Ziobro M., Chudzicka A., *Edukacja w cukrzycy. Brakujące ogniwo do osiągnięcia sukcesu*, HTA Consulting, Kraków.
113. Wysham C., Bhargava A., Chaykin L., de la Rosa R., Handelsman Y., Troelsen L.N., Kvist K., Norwood P., *Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial*, „JAMA” 2017;318(1):45–56. doi:10.1001/jama.2017.7117.
114. Yakubovich N., Gerstein H.C., *Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia*, „Circulation.” 2011 Jan 25;123(3):342–8.

115. Zakres wskazań objętych refundacją wg załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2017 r., <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2017/>, [Dostęp: 28.08.2017].
116. *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, „Diabetologia Praktyczna”, tom 3, suplement A, Via Medica 2017.
117. Zalisz M., *Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej na udar mózgu – czy efekt addycyjny?*, „Udar mózgu” 2006; 8: 33–41.
118. Zinman B., Philis-Tsimikas A., Cariou B., Handelsman Y., Rodbard H.W., Johansen T., et al., *Insulin degludec versus insulin glarginee in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)*, „Diabetes Care.” 2012 Dec;35(12):2464–71.
119. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*, „N Engl J Med.” 2015 Nov 26;373(22):2117–28.

CUKRZYCA

