

UNIwersytet JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH
COLLEGIUM MEDICUM

Agnieszka Tuszyńska-Chyży

**Nowoczesne leczenie cukrzycy typu 2 w odniesieniu do aktualnych
wytycznych a powikłania sercowo-naczyniowe w praktyce ambulatoryjnej
w Polsce w latach 2011-2024**

Rozprawa doktorska
napisana pod kierunkiem
**Prof. dr hab. n. med.
Zbigniewa Siudaka**

Praca przyjęta pod względem
merytorycznym i formalnym
w formie papierowej i elektronicznej

.....
/data i podpis promotora/

Kielce 2025

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Panu Prof. dr hab. n. med. Zbigniewowi Siudakowi
za zaangażowanie oraz cenne uwagi w opracowaniu niniejszej rozprawy.*

*Składam podziękowania moim Rodzicom za pomoc,
dzięki której możliwe było ukończenie niniejszej pracy.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW.....	5
1. WSTĘP.....	11
1.1 Definicja cukrzycy i jej klasyfikacja	11
1.2 Epidemiologia cukrzycy w Polsce i na świecie.....	12
1.3 Wytyczne diagnostyki i leczenia wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.....	22
1.4 Aktualne leczenie cukrzycy i istotne zmiany w ostatnich latach	25
1.4.1 Leczenie nefarmakologiczne	30
1.4.2 Leczenie farmakologiczne.....	34
1.4.3 Rola i znaczenie inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1	39
1.5 Podgrupa ryzyka szczególnego znaczenia – chorzy kardiologiczni	44
2. HIPOTEZA BADAWCZA I CELE BADANIA	49
3. MATERIAŁ I METODYKA	50
3.1. Kryteria włączenia	50
3.2 Kryteria wyłączenia	51
3.3 Analizowane parametry	51
3.4 Analizowane podgrupy	52
3.5 Schemat badania	53
4. METODYKA STATYSTYCZNA	54
5. WYNIKI	56
5.1 Charakterystyka populacji badanej	56
5.2 Główne trendy w farmakoterapii w trakcie badania	57
5.3 Zmiany parametrów klinicznych i biochemicznych w trakcie obserwacji	60
5.3.1 Zmiany w całej populacji	60
5.3.2 Zmiany według płci	62
5.3.3 Zmiany według wieku	65
5.3.4 Zmiany według wskaźnika masy ciała (BMI)	68
5.3.5 Zmiany według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)...	71
5.4 Schematy farmakoterapii	74
5.5 Parametry laboratoryjne jako niezależne predyktory stosowania poszczególnych grup leków przeciwcukrzycowych	75

5.6 Analiza czynników wpływających na zmiany masy ciała, hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c) i wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) – wyniki modelu GLM (<i>Generalized Linear Model</i>)	78
5.7 Podsumowanie wyników	81
6. DYSKUSJA	84
6.1 Dyskusja wyników badania na tle dostępnej literatury	84
6.2 Ograniczenia badania	90
6.3 Przyszłe kierunki badań	92
7. WNIOSKI	93
8. STRESZCZENIE	95
8.1 Streszczenie w języku polskim	95
8.2 Streszczenie w języku angielskim	96
9. PIŚMIENNICTWO	98
10. SPIS TABEL	110
11. SPIS RYCIN	111

WYKAZ SKRÓTÓW

ACCORD (ang. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) - badanie kliniczne dotyczące kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy

ADA (ang. American Diabetes Association) - Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne

AFR (ang. Africa) – Afryka

AGEs (ang. Advanced Glycation End Products) – końcowe produkty glikacji

AMP (ang. adenosine monophosphate) - monofosforan adenozyliny

apoB - apolipoproteina B

ARETAEUS1 (ang. Cardiovascular Risk Factors Control in Polish Patients with Type 2 Diabetes Within the First Two Years of Diagnosis) – badanie oceniające kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u polskich pacjentów z cukrzycą typu 2 w ciągu pierwszych dwóch lat od rozpoznania

ASCVD (ang. atherosclerotic cardiovascular disease) - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa

AST (ang. aspartate aminotransferase) - aminotransferaza asparaginianowa

AWARD-7 (ang. Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes) - badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz umiarkowaną lub ciężką przewlekłą chorobą nerek w porównaniu do glarginy

BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała

CANVAS (ang. Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) – badanie kliniczne oceniające wpływ kanagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe

CGM (ang. continuous glucose monitoring) - system ciągłego monitorowania glikemii

CGM-RT (ang. Continuous Glucose Monitoring – Real Time) - system ciągłego monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym

CI (ang. Confidence Interval) – przedział ufności

CREDENCE (ang. Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) – badanie kliniczne oceniające wpływ kanagliflozyny na ryzyko powikłań nerkowych u pacjentów z cukrzycą i nefropatią

CVOT (ang. Cardiovascular Outcome Trials) – badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

DALY (ang. disability-adjusted life years) - lata życia skorygowane o niepełnosprawność

DAPA-HF (ang. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) – badanie kliniczne oceniające wpływ dapagliflozyny na zapobieganie niekorzystnym zdarzeniom sercowym u pacjentów z niewydolnością serca

DASH (ang. Dietary Approaches to Stop Hypertension) - model żywienia wspomagający leczenie i prewencję nadciśnienia tętniczego

DCCT (ang. Diabetes Control and Complications Trial) - Badanie Kontroli Cukrzycy i Powikłań

DECLARE–TIMI 58 (ang. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis In Myocardial Infarction 58) – badanie kliniczne oceniające wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe

DiRECT (ang. Diabetes Remission Clinical Trial) - badanie kliniczne dotyczące remisji cukrzycy

DISCOVER (ang. DISCOVER Global Prospective Study of Treatment Patterns in Type 2 Diabetes) - globalne prospektywne badanie dotyczące schematów leczenia cukrzycy typu 2 w codziennej praktyce klinicznej

DOAC (ang. direct oral anticoagulants) - doustne bezpośrednie antykoagulanty

DPP 4 (ang. dipeptidyl peptidase 4) – dipeptydylopeptydaza 4

EASD (ang. European Association for the Study of Diabetes) – Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą

eGFR (ang. estimated glomerular filtration rate) – estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

EHR (ang. Electronic Health Record) – system elektronicznej dokumentacji medycznej

EMPA-REG OUTCOME (ang. Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) – badanie kliniczne oceniające wpływ empagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2

EMPEROR-Reduced (ang. Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) – badanie kliniczne oceniające wpływ empagliflozyny na rokowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

EORP (ang. EURObservational Research Programme) - Program Badań Obserwacyjnych

ESC (ang. European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

EUROASPIRE (ang. European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) – europejski program badający wdrażanie wytycznych ESC w prewencji chorób sercowo-naczyniowych

exp(B) (ang. Exponentiated Coefficient) - przekształcony współczynnik regresji logistycznej, interpretowany jako iloraz szans

EXSCCEL (ang. Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) – badanie kliniczne oceniające wpływ eksenatydu na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2

FDA (ang. Food and Drug Administration) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FGM (ang. Flash Glucose Monitoring) – system monitorowania glikemii metodą flash

GAD (ang. glutamic acid decarboxylase) – dekarboksylaza kwasu glutaminowego

GCK (ang. glucokinase) - glukokinaza

GDM (ang. gestational diabetes mellitus) – cukrzyca ciążowa

GIP (ang. glucose-dependent insulinotropic polypeptide) - glukozozależny peptyd insulinotropowy

GLM (ang. Generalized Linear Model) – uogólniony model liniowy

GLP-1 (ang. glucagon-like peptide 1) - glukagonopodobny peptyd 1

HARMONY Outcomes (ang. Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease) – badanie kliniczne oceniające wpływ albiglutynu na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową

HbA1c – hemoglobina glikowana A1c

HCL (ang. hybrid closed loop) - hybrydowa zamknięta pętla

HDL (ang. high-density lipoprotein) - lipoproteiny o wysokiej gęstości

HIV (ang. Human Immunodeficiency Virus) - ludzki wirus niedoboru odporności

HNF1A (ang. Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha) - czynnik transkrypcyjny hepatocytów 1 α

HNF4A (ang. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha) - czynnik transkrypcyjny hepatocytów 4 α

IA-2 (ang. insulinoma - associated autoantigen 2) – białko receptorowe fosfatazy tyrozynowej 2

IAA (ang. insulin autoantibodies) – przeciwciała przeciwko insulinie

IBM SPSS Statistics (ang. International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences) – pakiet statystyczny IBM do analizy danych w naukach społecznych i biomedycznych

ICA (ang. islet cell antibodies) – przeciwciała przeciwwyspowe

ICD (ang. International Classification of Diseases) - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

ICD – E11 – kod Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych oznaczający cukrzycę typu 2

IDF (ang. International Diabetes Federation) - Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna

IFG (ang. impaired fasting glucose) - nieprawidłowa glikemia na czczo

IGT (ang. impaired glucose tolerance) - nieprawidłowa tolerancja glukozy

IQR (ang. Interquartile Range) – rozstęp międzykwartyłowy

LDL (low-density lipoprotein) - lipoproteiny o niskiej gęstości

LEADER (ang. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) – badanie kliniczne oceniające wpływ liraglutylu na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2

Look AHEAD (ang. (Action for Health in Diabetes) - program działań na rzecz zdrowia w cukrzycy

LUX MED - Grupa LUX MED - sieć placówek medycznych w Polsce należąca do międzynarodowej grupy Bupa

MDRD (ang. Modification of Diet in Renal Disease) - równanie służące do szacowania wskaźnika filtracji kłębuszkowej

MENA (ang. Middle East and North Africa) – Bliski Wschód i Afryka Północna

MODY (ang. Maturity Onset Diabetes of the Young) - monogenowa postać cukrzycy z początkiem w młodym wieku

MR-BRT (ang. Meta-Regression – Bayesian, Regularized, Trimmed) - metoda meta-regresji

NAC (ang. North America and Caribbean) - Ameryka Północna i Karaiby

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NGSP (ang. National Glycohemoglobin Standardization Program) - Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny

NHANES (ang. National Health and Nutrition Examination Survey) – Narodowe Badanie Zdrowia i Stanu Odżywienia (USA)

NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) - Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii

NIZP-PZH – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny

NPH (ang. Neutral Protamine Hagedorn) - insulina izofanowa

NT-proBNP (ang. N-terminal pro B-type natriuretic peptide) - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

OECD (ang. Organisation for Economic Co-operation and Development) - Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju

OGTT (ang. oral glucose tolerance test) – doustny test tolerancji glukozy

OR (ang. Odds Ratio) – iloraz szans

p (ang. p-value - probability value) – wartość p określająca poziom istotności statystycznej

PALY (ang. productivity-adjusted life years) - lata życia skorygowane o produktywność

PGDM (ang. pregestational diabetes mellitus) – cukrzyca w ciąży

PPAR- γ (ang. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) - receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

PURE Poland (ang. Prospective Urban and Rural Epidemiological Study – Poland) - polska część prospektywnego badania epidemiologicznego populacji miejskiej i wiejskiej (PURE)

r (ang. Pearson's correlation coefficient) – współczynnik korelacji Pearsona

R (ang. Spearman's Rank Correlation Coefficient) – współczynnik korelacji rang Spearmana

RAGE (ang. Receptor for Advanced Glycation End Products) – receptor dla końcowych produktów glikacji

REWIND (ang. Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) – badanie kliniczne oceniające wpływ dulaglutynu na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2

SACA (ang. South and Central America) - Ameryka Południowa i Środkowa

SCORE2 (ang. Systematic Coronary Risk Estimation 2) – system oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (wersja 2)

SCORE2-Diabetes (ang. Systematic Coronary Risk Estimation 2 for People with Type 2 Diabetes) – system oceny ryzyka sercowo-naczyniowego dla osób z cukrzycą typu 2

SCORE2-OP (ang. Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons) – system oceny ryzyka sercowo-naczyniowego dla osób w podeszłym wieku

SEA (ang. South-East Asia) - Azja Południowo-Wschodnia

SELECT (ang. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity) – badanie kliniczne oceniające wpływ semaglutynu na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy typu 2

SGLT-2 (ang. sodium-glucose cotransporter 2) – kotransporter sodowo-glukozowy 2

SUSTAIN-6 (ang. Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) – badanie kliniczne oceniające sercowo-naczyniowe i inne odległe wyniki leczenia semaglutydem u pacjentów z cukrzycą typu 2

TG (ang. triglycerides) – triglicerydy

TIR (ang. Time in Range) – czas w zakresie docelowym

UKPDS (ang. UK Prospective Diabetes Study) - Brytyjskie Prospektywne Badanie nad Cukrzycą

USA (ang. United States of America) – Stany Zjednoczone Ameryki

USD (ang. United States Dollar) – dolar amerykański

VADT (ang. Veterans Affairs Diabetes Trial) - badanie kliniczne dotyczące kontroli glikemii u weteranów z cukrzycą typu 2

VKA (ang. Vitamin K antagonists) - antagoniści witaminy K

WHO (ang. World Health Organisation) - Światowa Organizacja Zdrowia

WP (ang. Western Pacific) – Zachodni Pacyfik

ZnT8 (ang. zinc transporter family member 8) - transporter cynku 8

1. WSTĘP

1.1 Definicja cukrzycy i jej klasyfikacja

Cukrzyca należy do najczęstszych chorób przewlekłych na świecie i stanowi istotny problem zdrowotny, społeczny oraz ekonomiczny. Definicje cukrzycy przedstawiane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association*, ADA) oraz Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organisation*, WHO) są porównywalne i wykazują wysoką zgodność pod względem podstawowych założeń i kryteriów diagnostycznych. Cukrzyca stanowi grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią, której konsekwencją jest uszkodzenie narządów, zwłaszcza serca, naczyń krwionośnych, oczu, nerek i nerwów. Hiperglikemia wynika z defektu wydzielania i/lub działania insuliny [1, 2, 3]. Obowiązujące w Polsce standardy rozpoznawania i leczenia cukrzycy określa Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.

Zgodnie z klasyfikacją PTD wyróżnia się kilka podstawowych typów cukrzycy, zróżnicowanych pod względem etiologii, patogenezy oraz strategii terapeutycznych. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, w którym dochodzi do destrukcji komórek β wysp trzustkowych przez autoreaktywne limfocyty T. Proces ten prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Choroba najczęściej ujawnia się w młodym wieku, choć może wystąpić również u dorosłych. Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie obniżonego stężenia peptydu C i/lub obecności przeciwciał. W pierwszej kolejności oznaczane są przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (*glutamic acid decarboxylase*, anty-GAD), a w dalszej przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozynowej 2 (*insulinoma - associated autoantigen 2*, anty-IA2) i/lub transporterowi cynku 8 (*zinc transporter family member 8*, anty-ZnT8). U dzieci dodatkowo oznaczane mogą być przeciwciała przeciw antygenom wyspowym (*islet cell antibodies*, ICA) oraz przeciw insulinie (*insulin autoantibodies*, IAA). Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią choroby, stanowiącą około 90% przypadków, charakteryzującą się insulinoopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny. Wśród czynników ryzyka jej rozwoju wyróżnia się zarówno niemodyfikowalne, takie jak wiek i predyspozycje genetyczne, jak i te zależne od stylu życia, w tym brak aktywności fizycznej oraz nieprawidłową dietę prowadzącą do nadwagi i otyłości. Kolejną kategorią zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest hiperglikemia w ciąży obejmująca cukrzycę ciążową (*gestational diabetes mellitus*,

GDM), czyli hiperglikemię rozpoznaną po raz pierwszy w trakcie ciąży oraz cukrzycę w ciąży (*pregestational diabetes mellitus*, PGDM), czyli chorobę istniejącą już przed zajściem w ciążę. Cukrzyca ciążowa jest wynikiem zmian hormonalnych prowadzących do insulinooporności, a nieleczona zwiększa ryzyko powikłań zarówno dla matki, jak i płodu, w tym makrosomii, nadciśnienia indukowanego ciążą oraz przyszłego rozwoju cukrzycy typu 2.

W klasyfikacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego specyficzne typy cukrzycy obejmują różnorodne jednostki chorobowe, w których hiperglikemia ma wyraźnie określoną przyczynę. Wyróżnia się wśród nich: genetyczne defekty czynności komórki β , takie jak cukrzyce monogenowe (np. *Maturity Onset Diabetes of the Young*, MODY), genetyczne defekty działania insuliny, choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki (np. przewlekłe zapalenie trzustki, nowotwory trzustki, hemochromatoza), a także endokrynopatie, takie jak zespół Cushinga, akromegalia czy guz chromochłonny. Istotną grupę stanowią również przypadki cukrzycy wywołanej przez leki i inne substancje chemiczne – m.in. glikokortykosteroidy, tiazidy, leki immunosupresyjne i przeciwpsychotyczne. W klasyfikacji uwzględnia się także infekcje, które mogą prowadzić do uszkodzenia trzustki (np. wirus różyczki czy cytomegalii), rzadkie postaci cukrzycy o podłożu immunologicznym, niezwiązane z klasyczną cukrzycą typu 1, a także inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą, takie jak zespół Downa, Klinefeltera, Turnera czy Wolframa. Ustalenie etiologii w tych przypadkach ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż wpływa na strategię terapeutyczną, prognozowanie oraz możliwość diagnostyki i leczenia członków rodziny chorego [1].

1.2 Epidemiologia cukrzycy w Polsce i na świecie

Cukrzyca na świecie

Według Światowej Organizacji Zdrowia liczba chorych na cukrzycę wzrosła w ostatnich dekadach w alarmującym tempie, co czyni ją globalnym problemem zdrowotnym. *Atlas Cukrzycy (Diabetes Atlas)* opracowywany przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation*, IDF) stanowi najbardziej kompleksowe i wiarygodne źródło danych epidemiologicznych dotyczących cukrzycy na świecie. Publikacja ta zawiera standaryzowane względem wieku wskaźniki częstości występowania choroby w ponad 200 krajach i terytoriach, uwzględniając zarówno dane aktualne, jak i prognozy sięgające 2050 roku. Regularna aktualizacja, metodologia oparta na szerokim zakresie badań populacyjnych oraz międzynarodowe uznanie w środowisku naukowym i zdrowia

publicznego czynią Atlas IDF narzędziem o kluczowym znaczeniu dla monitorowania globalnego obciążenia cukrzycą i planowania strategii zdrowotnych. Z danych IDF z 2011 roku wynikało, że na cukrzycę choruje około 366 milionów dorosłych (w wieku 20–79 lat), co stanowiło około 8,5% całej dorosłej populacji [4]. W najnowszej edycji atlasu z 2025 roku, (który przywołuje dane na rok 2024) oszacowano, że liczba ta wzrosła do 589 milionów, co oznacza, że już 11,1% dorosłych na świecie choruje na cukrzycę [5]. Wzrost o 223 miliony przypadków w ciągu 14 lat, odpowiadający przyrostowi rzędu ponad 60%, jest szczególnie widoczny w krajach o niskim i średnim dochodzie. Tak gwałtowna eskalacja jest wynikiem wielu czynników, w tym starzenia się populacji, urbanizacji, globalnych zmian w stylu życia oraz wzrostu częstości występowania czynników ryzyka takich jak otyłość i brak aktywności fizycznej. Równolegle zmieniła się sytuacja dotycząca nierozpoznanej cukrzycy. W 2011 roku szacowano, że aż 50% dorosłych z cukrzycą nie było świadomych swojej choroby - odpowiadało to około 183 milionom osób. W 2025 roku odsetek nierozpoznanych przypadków spadł do 42,8%, jednak w wartościach bezwzględnych liczba dorosłych z nierozpoznaną cukrzycą wzrosła do 252 milionów. Oznacza to, że mimo postępu w diagnostyce i zwiększania świadomości zdrowotnej, systemy opieki zdrowotnej nadal nie nadążają za szybko rosnącą liczbą zachorowań. Dane te znajdują potwierdzenie w badaniu przeprowadzonym przez Zhou i współautorów, opublikowanym w *The Lancet* w 2024 roku, które dostarcza kompleksowej analizy trendów w występowaniu cukrzycy i dostępie do leczenia na świecie w latach 1990–2022 [6]. Na podstawie danych pochodzących z 1108 badań populacyjnych, obejmujących łącznie 141 milionów uczestników, autorzy oszacowali, że w 2022 roku na świecie żyło około 529 milionów dorosłych z cukrzycą. Biorąc pod uwagę wszystkie grupy wiekowe od 18 lat wzwyż, całkowita liczba chorych wynosiła aż 828 milionów. Częstość występowania cukrzycy u dorosłych w wieku 20 lat i więcej wzrosła z 4,3% w 1990 roku do 9,3% w 2022 roku. Największy wzrost częstości zachorowań zaobserwowano w krajach o niskim i średnim dochodzie, szczególnie w Azji Południowej, Azji Południowo-Wschodniej, na Bliskim Wschodzie, w Afryce Północnej oraz w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach. Porównanie danych z *IDF Diabetes Atlas 2025* i badania Zhou i wsp. ujawnia istotne różnice metodologiczne wpływające na szacunki liczby osób z cukrzycą. IDF analizuje populację dorosłych w wieku 20–79 lat, podczas gdy Zhou i wsp. uwzględniają osoby od 18 roku życia, a w niektórych analizach nawet młodsze, co ma znaczenie w świetle rosnącej zachorowalności wśród młodych dorosłych. IDF bazuje głównie na danych krajowych ekspertów i oficjalnych rejestrach, natomiast Zhou i wsp. przeprowadzili własną

analizę 1108 badań populacyjnych, co zwiększa różnorodność, ale też zmienność danych. Różni się także definicja cukrzycy: IDF stosuje jednolite kryteria diagnostyczne, podczas gdy w badaniu Zhou uwzględniono także dane oparte na wywiadzie i leczeniu. W modelowaniu brakujących danych IDF wykorzystuje proste modele regresyjne oparte na danych z sąsiadujących krajów, natomiast Zhou i wsp. stosują zaawansowane podejście bayesowskie (MR-BRT), pozwalające lepiej uwzględnić niepewność. Ponadto IDF przedstawia stan na określony rok, podczas gdy Zhou analizuje zmiany trendów w latach 1990–2022. Podsumowując, metodologia IDF jest bardziej zunifikowana i dostosowana do celów polityki zdrowotnej, natomiast podejście Zhou i wsp. jest naukowo bardziej złożone, ale trudniejsze do bezpośredniego porównania. Oba źródła jednak zgodnie wskazują na gwałtowny wzrost liczby osób z cukrzycą oraz potrzebę intensyfikacji działań prewencyjnych i terapeutycznych.

Według najnowszych danych zawartych w *IDF Diabetes Atlas 2025* prognozuje się, że do 2050 roku liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do 853 milionów, czyli 13% populacji dorosłych. [5]. Szacunkowe dane wskazują, że w populacji osób w wieku 20–79 lat częstość występowania cukrzycy jest zbliżona u kobiet i mężczyzn, wynosząc odpowiednio 10,9% i 11,3%. Według estymacji IDF na rok 2024, liczba mężczyzn żyjących z cukrzycą przewyższała liczbę kobiet o 9,8 miliona.

Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy, na co również wskazuje IDF [5]. Starzenie się populacji światowej przyczynia się do wzrostu częstości występowania tej choroby, skutkując zwiększającym się odsetkiem osób z cukrzycą w grupie powyżej 60. roku życia. W 2024 roku najniższą częstość występowania cukrzycy odnotowano wśród dorosłych w wieku 20–24 lat, wynoszącą 1,9%, z prognozowanym wzrostem do 2,2% w roku 2050. Odwrotną tendencję zaobserwowano w najstarszej analizowanej grupie wiekowej, obejmującej osoby w wieku 75–79 lat, w której w 2024 roku szacunkowa częstość występowania cukrzycy wynosiła 24,8%, a według prognoz do 2050 roku wzrośnie do 25,4%.

W 2024 roku liczba osób żyjących z cukrzycą była wyższa na obszarach miejskich (399,6 miliona) niż na terenach wiejskich (189,1 miliona) [5]. Częstość występowania cukrzycy wynosiła odpowiednio 12,7% w populacji miejskiej oraz 8,8% w populacji wiejskiej. Prognozy wskazują, że do 2050 roku liczba osób z cukrzycą zamieszkujących obszary miejskie wzrośnie do 654,7 miliona, podczas gdy liczba chorych na terenach wiejskich pozostanie na względnie stabilnym poziomie. Przewiduje się, że wskaźnik częstości występowania cukrzycy osiągnie 14,5% w populacji miejskiej oraz 9,6% w populacji wiejskiej. Wyższa częstość występowania cukrzycy w środowiskach miejskich może być

wynikiem wielu nakładających się czynników. Urbanizacja wiąże się z siedzącym trybem życia, ograniczoną aktywnością fizyczną, zmianami w diecie (większe spożycie wysoko przetworzonych produktów i napojów słodzonych) oraz zwiększonym narażeniem na stres, które razem sprzyjają rozwojowi nadwagi i otyłości — kluczowych czynników ryzyka cukrzycy typu 2. Dodatkowo, mimo lepszego dostępu do opieki zdrowotnej w miastach, wzrost zachorowań często wyprzedza skuteczność programów prewencji i wczesnej diagnostyki. Z kolei na terenach wiejskich niższe wskaźniki występowania mogą częściowo wynikać z bardziej aktywnego trybu życia i mniejszego dostępu do wysoko przetworzonej żywności, choć w wielu regionach brak dostępu do właściwej opieki zdrowotnej może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej liczby przypadków.

Z uwagi na to, że wiek jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy, opracowano szacunki i prognozy występowania tej choroby standaryzowane względem wieku, umożliwiające porównania pomiędzy regionami i krajami według klasyfikacji IDF. Standaryzacja została przeprowadzona na podstawie szacunków rozkładu wieku populacji światowej według Organizacji Narodów Zjednoczonych, przyjmując tzw. „światowy standard” dla każdego analizowanego roku. W 2024 roku najwyższy standaryzowany względem wieku wskaźnik częstości występowania cukrzycy w populacji dorosłych w wieku 20–79 lat odnotowano w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej (*Middle East and North Africa*, MENA), wynoszący 19,9%. Prognozy wskazują, że w 2050 roku region ten utrzyma pozycję lidera, osiągając standaryzowaną częstość na poziomie 22,8%. Region Afryki (*Africa*, AFR) cechuje się natomiast najniższymi standaryzowanymi wskaźnikami występowania cukrzycy – 5,0% w 2024 roku oraz prognozowanymi 5,9% w 2050 roku. Niższe wskaźniki w regionie AFR można częściowo przypisać niższemu stopniowi urbanizacji oraz mniejszej częstości występowania nadwagi i otyłości. Jednakże przewidywany wzrost w tym regionie, choć mniejszy niż w innych obszarach, może być niedoszacowany ze względu na szybko postępującą urbanizację oraz zmiany w stylu życia i środowisku, które mogą istotnie wpłynąć na epidemiologię cukrzycy w nadchodzących dekadach. W 2024 roku największą liczbę dorosłych w wieku 20–79 lat żyjących z cukrzycą odnotowano w Chinach (148 milionów), Indiach (89,8 miliona) oraz Stanach Zjednoczonych (38,5 miliona). Prognozy wskazują, że do 2050 roku Pakistan wyprzedzi Stany Zjednoczone, zajmując trzecie miejsce pod względem liczby osób z rozpoznaną cukrzycą. Należy jednak podkreślić, że ze względu na różnice w liczebności populacji, kraje o najwyższej liczbie chorych nie zawsze charakteryzują się najwyższą częstością występowania choroby. Ponadto,

różnice w strukturze wieku populacji poszczególnych państw istotnie wpływają zarówno na liczbę osób chorych, jak i na wartości standaryzowane względem wieku. W 2024 roku najwyższe standaryzowane względem wieku wskaźniki częstości występowania cukrzycy odnotowano w Pakistanie (31,4%), na Wyspach Marshalla (25,7%) oraz w Kuwejcie (25,6%). Prognozy na 2050 rok wskazują, że kraje te pozostaną w czołówce pod względem rozpowszechnienia cukrzycy, przy czym przewidywana standaryzowana częstość występowania wyniesie 34,2% w Pakistanie, 28,7% na Wyspach Marshalla oraz 28,5% w Kiribati [5].

Cukrzyca pozostaje istotną przyczyną zgonów na świecie, przy czym jej wpływ na śmiertelność różni się w zależności od regionu, co odzwierciedla zróżnicowanie w częstości występowania choroby, strukturze wieku populacji oraz udziale innych współistniejących przyczyn zgonów. W 2024 roku szacunkowo około 3,4 miliona dorosłych w wieku 20–79 lat zmarło w wyniku cukrzycy lub jej powikłań, w tym 2,4 miliona osób z rozpoznaną cukrzycą oraz 1 milion osób z nierozpoznaną chorobą [5]. Stanowiło to 9,3% wszystkich zgonów w tej grupie wiekowej na świecie. Istotnym problemem jest fakt, że niemal 40% wszystkich zgonów związanych z cukrzycą wystąpiło w najbardziej produktywnie ekonomicznie grupie wiekowej (20–59 lat). W tej populacji cukrzyca odpowiadała za niemal co dziesiąty zgon (9,3%), co podkreśla jej poważne konsekwencje zdrowotne i ekonomiczne. W 2024 roku region Zachodniego Pacyfiku wg IDF (*Western Pacific, WP*) odnotował najwyższą szacowaną liczbę zgonów związanych z cukrzycą wśród dorosłych w wieku 20–79 lat (spośród wszystkich regionów IDF) wynoszącą około 1,2 miliona. Na drugim miejscu uplasował się region Ameryki Północnej i Karaibów (*North America and Caribbean, NAC*) z liczbą około 530 tysięcy zgonów. Najniższą liczbę zgonów związanych z cukrzycą odnotowano w regionie Afryki oraz w regionie Ameryki Południowej i Środkowej (*South and Central America, SACA*), gdzie liczba ta wyniosła po około 220 tysięcy w każdym z regionów. Występujące między regionami różnice wynikają głównie z odmiennej liczebności populacji osób z cukrzycą oraz różnic w strukturze wieku populacji. Udział cukrzycy w ogólnej liczbie zgonów stanowi istotny wskaźnik względnego obciążenia śmiertelnością w poszczególnych regionach IDF. Najwyższy odsetek zgonów związanych z cukrzycą odnotowano w regionie Ameryki Północnej i Karaibów, gdzie odpowiadały one za 21,4% wszystkich zgonów. Drugim regionem pod względem obciążenia śmiertelnością był Bliski Wschód i Afryka Północna, gdzie cukrzyca przyczyniła się do 16,7% wszystkich zgonów. Najniższy udział zgonów związanych z cukrzycą stwierdzono w regionie Afryki wynoszący

4%. Ze względu na dużą liczebność populacji, Chiny odnotowują najwyższą szacowaną liczbę zgonów związanych z cukrzycą, wynoszącą około 760 tysięcy. Drugie miejsce pod względem liczby zgonów zajmują Stany Zjednoczone, z około 360 tysiącami zgonów, co wynika zarówno z dużej populacji, jak i wysokiej częstości występowania cukrzycy. Kolejne pozycje zajmują Indie (330 tysięcy), Pakistan (230 tysięcy), Indonezja (130 tysięcy) oraz Meksyk (120 tysięcy). Analiza odsetka wszystkich zgonów związanych z cukrzycą wskazuje, że najwyższe wartości odnotowano na Guam (36%), w Nowej Kaledonii (34%), Polinezji Francuskiej (31%), Izraelu (30%) oraz we Włoszech (29%). Z kolei najniższe odsetki stwierdzono w Rosji (0,42%), a także w Zimbabwie i Rwandzie, gdzie szacunkowo około 1,3% wszystkich zgonów było związanych z cukrzycą. Zaobserwowane różnice w bezwzględnej liczbie zgonów oraz w ich odsetku w stosunku do wszystkich zgonów są odzwierciedleniem nie tylko wielkości populacji i częstości występowania cukrzycy, ale również struktury wiekowej społeczeństw, dostępności opieki zdrowotnej oraz skuteczności systemów wczesnej diagnostyki i leczenia cukrzycy.

Cukrzyca stanowi istotne obciążenie ekonomiczne dla państw, systemów opieki zdrowotnej, osób chorych oraz ich rodzin [7]. Koszty bezpośrednie obejmują wydatki zdrowotne ponoszone w wyniku leczenia cukrzycy, niezależnie od źródła finansowania — zarówno ze środków własnych pacjentów, jak i przez prywatnych lub publicznych płatników, w tym instytucje rządowe. Wydatki na leczenie cukrzycy na świecie wzrosły w sposób znaczący — z poziomu 232 miliardów dolarów amerykańskich (*United States Dollar, USD*) w 2007 roku do ponad 1,015 biliona dolarów w 2024 roku w populacji dorosłych w wieku 20–79 lat. Wzrost ten, wynoszący 338% w ciągu 17 lat, odzwierciedla zarówno rzeczywisty wzrost liczby przypadków cukrzycy, jak i poprawę jakości gromadzonych danych epidemiologicznych oraz ekonomicznych. Szacunki IDF przewidują, że do 2050 roku całkowite wydatki zdrowotne związane z cukrzycą osiągną 1,043 biliona dolarów amerykańskich [5]. Prognoza ta jest jednak ostrożna ponieważ uwzględnia jedynie przewidywane zmiany demograficzne, takie jak wzrost liczby ludności, starzenie się populacji, zmiany w rozkładzie płci oraz urbanizację, przy założeniu stałej częstości występowania cukrzycy oraz niezmiennych kosztów leczenia w określonych grupach wiekowych i płciowych. W 2024 roku region Ameryki Północnej i Karaibów odnotował najwyższe całkowite wydatki zdrowotne związane z cukrzycą spośród wszystkich siedmiu regionów IDF, wynoszące 438,6 miliarda USD, co stanowiło 43,2% globalnych wydatków zdrowotnych przypisanych tej chorobie. Drugie miejsce pod względem wydatków zajmował

region Zachodniego Pacyfiku z kwotą 246,3 miliarda USD, a następnie region Europy z 192,9 miliarda USD, co odpowiadało odpowiednio 24,3% oraz 19,0% światowych nakładów na cukrzycę. Pomimo że regiony Ameryki Południowej i Środkowej, Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej, Azji Południowo-Wschodniej (*South-East Asia, SEA*) oraz Afryki zamieszkuje łącznie 42,7% wszystkich osób żyjących z cukrzycą, ich udział w globalnych wydatkach zdrowotnych związanych z tą chorobą wynosi jedynie 13,5%. Region Ameryki Północnej i Karaibów charakteryzuje się również najwyższymi wydatkami zdrowotnymi przypadającymi na jedną osobę chorującą na cukrzycę, które w 2024 roku wyniosły 7 811 USD. Kolejne miejsca zajmowały: region Europy (2 950 USD), region Ameryki Południowej i Środkowej (2 417 USD) oraz region Zachodniego Pacyfiku (1 173 USD). Dla porównania, wydatki te wyniosły 429 USD w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej, 414 USD w regionie Afryki oraz 108 USD w regionie Azji Południowo-Wschodniej. Wydatki zdrowotne przypadające na jednego pacjenta różniły się między regionami IDF ponad 70-krotnie. Koszty leczenia cukrzycy stanowią istotne obciążenie dla globalnych systemów ochrony zdrowia, odpowiadając za 11,9% światowych wydatków na zdrowie. W regionie Ameryki Południowej i Środkowej średnio 22,4% całkowitych wydatków zdrowotnych przypisuje się cukrzycy — był to najwyższy odsetek wśród regionów IDF — podczas gdy w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej odsetek ten wynosił 17,0%. Najniższy udział wydatków związanych z cukrzycą odnotowano w regionie Europy, gdzie stanowiły one 8,8% wszystkich wydatków na zdrowie. W 2024 roku najwyższe wydatki zdrowotne związane z cukrzycą na poziomie krajowym odnotowano w Stanach Zjednoczonych i wyniosły one 404,5 miliarda USD. Na kolejnych miejscach znalazły się Chiny, z wydatkami rzędu 168,9 miliarda USD, oraz Brazylia, gdzie wydatki te osiągnęły 45,1 miliarda USD. Z kolei najniższe całkowite wydatki zdrowotne związane z cukrzycą w 2024 roku odnotowano w Niue i Nauru, wynoszące odpowiednio 0,8 miliona USD oraz 1,7 miliona USD. Zaobserwowano istotne zróżnicowanie w zakresie wydatków zdrowotnych związanych z cukrzycą na osobę dorosłą w wieku 20–79 lat w poszczególnych krajach. Najwyższe roczne wydatki na jednego chorego odnotowano w Szwajcarii (12 234 USD), Stanach Zjednoczonych (10 497 USD) oraz Norwegii (10 226 USD). Najniższe roczne wydatki na osobę z cukrzycą stwierdzono natomiast w Bangladeszu (74 USD), Pakistanie (79 USD) oraz Demokratycznej Republice Konga (81 USD). Spośród dziesięciu państw o najwyższych wydatkach zdrowotnych na osobę chorującą na cukrzycę, dziewięć należało do regionu Europy, a jedno do regionu Ameryki Północnej i Karaibów.

Zgodnie z danymi opublikowanymi w 11. edycji *IDF Diabetes Atlas*, cukrzyca pozostaje poważnym problemem zdrowia publicznego w Regionie Europejskim [5]. W 2024 roku liczba dorosłych w wieku 20–79 lat żyjących z tą chorobą wynosiła 65,6 miliona, co odpowiadało szacunkowej częstości występowania na poziomie 9,8%. Prognozy wskazują na dalszy wzrost obciążenia chorobowego, przy przewidywanej liczbie 72,4 miliona przypadków do 2050 roku, co stanowi wzrost o około 10% w stosunku do roku 2024. Krajami o największej liczbie dorosłych chorych na cukrzycę w roku 2024 były Turcja (9,6 miliona), Rosja (7,6 miliona) oraz Niemcy (6,5 miliona), natomiast najwyższe standaryzowane względem wieku wskaźniki częstości występowania cukrzycy odnotowano w Turcji (16,5%), Czarnogórze (10,7%) oraz w Albanii (10,6%). Pomimo postępu w zakresie diagnostyki, znaczny odsetek przypadków cukrzycy pozostaje nierozpoznany. W 2024 roku szacunkowo 33,6% dorosłych pacjentów w regionie (około 22 milionów osób) nie miało postawionej diagnozy. Region Europejski odnotowuje również najwyższy na świecie odsetek przypadków cukrzycy typu 1, z liczbą pacjentów wynoszącą około 2,7 miliona. Spośród nich 15% stanowią osoby poniżej 20. roku życia, co odpowiada około 419 tysiącom dzieci i młodzieży. Istotnym problemem pozostają także stany przedcukrzycowe. Liczba osób z nieprawidłową glikemią na czczo wynosiła 39,7 miliona (5,3% populacji dorosłych), a z nieprawidłową tolerancją glukozy - 45,9 miliona (5,9% populacji dorosłych). Z kolei hiperglikemia w przebiegu ciąży wystąpiła u 14,2% kobiet w wieku 20–49 lat. W 2024 roku zarejestrowano 433 tysiące zgonów z powodu cukrzycy. Obciążenie ekonomiczne wynikające z leczenia cukrzycy w Regionie Europejskim również jest znaczące. W 2024 roku całkowite wydatki zdrowotne związane z cukrzycą wyniosły 193 miliardy dolarów amerykańskich, co stanowiło 19% globalnych nakładów na tę chorobę. Region ten plasuje się na drugim miejscu na świecie pod względem najwyższych średnich kosztów leczenia cukrzycy na osobę, które wyniosły 2 951 USD rocznie.

Cukrzyca w Polsce

Cukrzyca w Polsce stanowi istotny problem zdrowotny o narastającym znaczeniu, wymagający działań ukierunkowanych na profilaktykę, wczesną diagnostykę oraz optymalizację leczenia. Dane epidemiologiczne wskazują na niepokojący wzrost liczby osób chorujących na cukrzycę w populacji dorosłych i dzieci, a także na rosnące obciążenie systemu opieki zdrowotnej. W Polsce dane te opierają się głównie na Atlasie Cukrzycy IDF

oraz raportach Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ są to najczęściej aktualizowane, ogólnodostępne i wiarygodne źródła informacji.

Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej, w 2000 roku liczba dorosłych osób w Polsce w wieku 20–79 lat chorujących na cukrzycę wynosiła około 1,5 miliona. W 2011 roku liczba ta wzrosła do 3,05 miliona, a w 2024 roku osiągnęła poziom 3,098 miliona, co odpowiada standaryzowanej częstości występowania na poziomie 8,1% w populacji dorosłych [4, 5, 8]. Prognozy Ministerstwa Zdrowia wskazują, że do 2030 roku liczba osób chorujących na cukrzycę wzrośnie do 4,2 miliona, co stanowi istotne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia oraz gospodarki [9]. Szacuje się, że 18,9% przypadków cukrzycy w Polsce pozostaje niezdiagnozowanych, co odpowiada około 586,9 tysiąca osób. Jeśli chodzi o stany przedcukrzycowe, standaryzowane względem wieku wskaźniki częstości występowania nieprawidłowej glikemii i nieprawidłowej tolerancji glukozy wynosiły odpowiednio 4,1% oraz 7,9% [5]. Tak wysoki odsetek niezdiagnozowanych przypadków cukrzycy oraz obecność stanów przedcukrzycowych w znacznej części populacji podkreślają potrzebę rozszerzenia działań przesiewowych, zwłaszcza w grupach ryzyka. Brak wczesnej diagnozy sprzyja rozwojowi powikłań, zwiększając zarówno obciążenie zdrowotne, jak i koszty leczenia.

Częstość występowania cukrzycy wzrasta wraz z wiekiem. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2019 roku, w 2018 roku odsetek chorych w grupie wiekowej 36–50 lat wynosił 1,4%, w grupie 51–55 lat – 5,1%, w grupie 56–60 lat – 6,4%, natomiast w grupie powyżej 60. roku życia osiągał 11,4%. W 2018 roku wśród osób dorosłych z rozpoznaną cukrzycą było 1,3 miliona mężczyzn i 1,6 miliona kobiet. Mimo że liczba kobiet z rozpoznaną cukrzycą była większa, tempo wzrostu liczby nowych przypadków w latach 2013–2018 było wyższe wśród mężczyzn — odpowiednio 14,6% u mężczyzn i 12,1% u kobiet [10].

Analiza regionalna przeprowadzona w 2018 roku wykazała zróżnicowanie występowania cukrzycy w poszczególnych województwach. Najwyższe wskaźniki odnotowano w województwie śląskim (103 przypadki na 1000 mieszkańców) oraz łódzkim (101,4 przypadków na 1000 mieszkańców). Najniższe wartości stwierdzono w województwach podlaskim (78,5 przypadków na 1000 mieszkańców) oraz podkarpackim (79,5 przypadków na 1000 mieszkańców) [11]. Różnice regionalne mogą wynikać z odmiennych uwarunkowań społeczno-ekonomicznych, poziomu urbanizacji, dostępności świadczeń medycznych oraz stylu życia mieszkańców. Wysokie wskaźniki w regionach

uprzemysłowionych mogą być konsekwencją wyższej ekspozycji na czynniki środowiskowe i mniej aktywnego trybu życia.

Na tle państw Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (*Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD), Polska odnotowuje standaryzowaną względem wieku częstość występowania cukrzycy wynoszącą 6,8%, co plasuje kraj nieco poniżej średniej dla OECD wynoszącej 7,0%. Należy jednak zauważyć, że 27 spośród 38 państw OECD wykazuje niższą częstość występowania cukrzycy niż Polska, co wskazuje na potrzebę intensyfikacji działań profilaktycznych i systemowych [12]. Mimo wyniku nieco poniżej średniej OECD, Polska pozostaje w grupie krajów o wysokim ryzyku, co wskazuje na niewystarczającą skuteczność dotychczasowych działań profilaktycznych. Konieczne są interwencje dostosowane do specyfiki lokalnych uwarunkowań zdrowotnych i społecznych.

Cukrzyca ma istotny wpływ nie tylko na zdrowie publiczne, ale także na sytuację ekonomiczną kraju. W 2024 roku odnotowano 20 326 zgonów z powodu cukrzycy, co odpowiadało 8% wszystkich zgonów w grupie wiekowej 20–79 lat. Średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł 1234,8 USD, co przełożyło się na łączne wydatki zdrowotne w wysokości 3,8 miliarda USD [5]. Zgodnie z raportem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) z 2019 roku, w 2017 roku łączny koszt leczenia cukrzycy w Polsce, obejmujący terapię choroby podstawowej, leczenie powikłań oraz chorób współistniejących, wyniósł około 6,1 miliarda złotych. Średnie wydatki na leczenie pacjenta z cukrzycą były o 82,5% wyższe w porównaniu z osobami bez rozpoznania tej choroby. Tylko 47% tego wzrostu kosztów wiązało się bezpośrednio z leczeniem cukrzycy, natomiast pozostałe 53% wynikało z leczenia jej powikłań oraz kosztów pośrednich [13]. Struktura kosztów wskazuje, że znaczna część wydatków wiąże się z leczeniem powikłań cukrzycy, co sugeruje niedostateczną skuteczność działań prewencyjnych i terapeutycznych w zakresie zapobiegania progresji choroby. Inwestycje we wczesną diagnostykę, edukację pacjentów oraz dostęp do nowoczesnych terapii mogłyby ograniczyć rozwój powikłań i przynieść długofalowe oszczędności.

Cukrzyca negatywnie wpływa również na aktywność zawodową osób chorych. Wykorzystanie wskaźnika PALY (ang. productivity-adjusted life years) pozwoliło ocenić, w jakim stopniu choroba obniża liczbę lat przeżytych z zachowaną produktywnością. Analizy wykazały, że osoby z cukrzycą w wieku 20–65 lat przeżywają przeciętnie krócej i z niższym poziomem produktywności niż osoby zdrowe. Liczba PALY zmniejszyła się o 11,6% u mężczyzn oraz o 10,5% u kobiet, przy czym największe straty odnotowano w grupie

wiekowej 20–24 lata. Obciążenie mierzone wskaźnikiem DALY (ang. disability-adjusted life years) wynosi w Polsce 1277, co jest wyraźnie powyżej średniej dla Europy Zachodniej (1043 DALY) oraz całej Unii Europejskiej (1099 DALY). Wysoki poziom DALY odzwierciedla nie tylko skutki zdrowotne cukrzycy, ale także jej wpływ na produktywność, zdolność do pracy oraz obciążenia społeczne [12].

Raport Forum Ekspertów ds. Cukrzyca zwraca także uwagę na niewystarczającą liczbę specjalistów diabetologii w Polsce. W 2022 roku liczba lekarzy tej specjalizacji wynosiła 1552 osoby, z czego 27% było w wieku emerytalnym, co przekładało się na średni wskaźnik 4,1 diabetologa na 100 tys. mieszkańców, z dużym zróżnicowaniem regionalnym [12]. Niedobór specjalistów diabetologii, zwłaszcza w niektórych regionach, może prowadzić do nierówności w dostępie do specjalistycznej opieki, co dodatkowo pogłębia problem późnej diagnozy i niedostatecznej kontroli choroby.

Cukrzyca pozostaje jednym z najważniejszych wyzwań zdrowotnych na świecie i w Polsce, z tendencją wzrostową zarówno pod względem liczby zachorowań, jak i obciążeń systemowych. Wysoki odsetek nierozpoznanych przypadków oraz rosnące koszty leczenia i powikłań podkreślają potrzebę wdrożenia skutecznych strategii profilaktyki, wczesnej diagnostyki oraz optymalizacji opieki diabetologicznej.

1.3 Wytyczne diagnostyki i leczenia wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Cukrzyca znacząco zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, udarów mózgu, niewydolności nerek oraz powikłań neuropatycznych i okulistycznych, co prowadzi do pogorszenia jakości życia pacjentów i wyższej śmiertelności. Jej leczenie, obejmujące hospitalizacje, farmakoterapię oraz opiekę specjalistyczną, generuje wysokie koszty, stanowiąc istotne obciążenie dla budżetu państwa. Dodatkowo choroba przyczynia się do wzrostu absencji zawodowej, obniżenia produktywności i przejścia na przedwczesną emeryturę, co negatywnie odbija się na gospodarce. Wczesna diagnostyka i odpowiednie leczenie cukrzycy są kluczowe dla zapobiegania powikłaniom oraz poprawy jakości życia pacjentów. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w najnowszych zaleceniach na rok 2024 przedstawiło wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii cukrzycy, które stanowią podstawę postępowania klinicznego w Polsce [1].

Ponieważ cukrzyca typu 2 stanowi zdecydowaną większość przypadków tej choroby istotne jest wyszczególnienie grup ryzyka, do których należą pacjenci: z nadwagą i otyłością, wywiadem rodzinnym cukrzycy typu 2, mało aktywni fizycznie, z grup etnicznych części

narażonych na cukrzycę, ze stanem przedcukrzycowym, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, chorobą układu sercowo-naczyniowego, a także kobiety z zespołem policystycznych jajników, wywiadem przebytej cukrzycy ciążowej lub które urodziły dziecko z masą powyżej 4000g. Badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy - stężenie glukozy na czczo - u pacjentów z grup ryzyka przeprowadzane jest raz w roku (bez względu na wiek), natomiast wśród pozostałych pacjentów powyżej 45 r.ż. raz na 3 lata [1].

Rozpoznanie cukrzycy opiera się na kryteriach biochemicznych, obejmujących dwukrotne oznaczenie stężenia glukozy na czczo, które wynosi ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) w osoczu krwi żyłnej, przypadkowe stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) u pacjenta z objawami hiperglikemii (wielomocz, wzmożone pragnienie, utrata masy ciała, osłabienie, senność, występowanie zakażeń dróg moczowo-płciowych), wynik doustnego testu tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test*, OGTT) po 2 godzinach wynoszący ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lub odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (oznaczenia HbA1c należy wykonywać w laboratorium za pomocą metod certyfikowanych w Narodowym Programie Standaryzacji Glikohemoglobiny [*National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP]) [1]. W diagnostyce cukrzycy oznaczenie hemoglobiny glikowanej nie powinno być stosowane u pacjentów, u których istnieją czynniki mogące zaburzać korelację między wartością HbA1c a rzeczywistym poziomem glikemii. Do stanów tych zalicza się m.in. niedokrwistości różnego pochodzenia, wybrane hemoglobinopatie, okres ciąży i porodu, terapię erytropoetyną, przewlekłą dializoterapię, a także zakażenie wirusem HIV oraz leczenie przeciwretrowirusowe. W takich przypadkach zaleca się opieranie diagnostyki na oznaczeniach stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi. W przypadku natomiast przyjmowania przez pacjenta leków przeciwhiperglikemicznych z innych przyczyn niż cukrzyca (np. inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego, agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1) rozpoznanie powinno opierać się o wartość HbA1c $\geq 6,5\%$. Diagnostyka cukrzycy ciążowej polega na wykonaniu doustnego testu tolerancji glukozy między 24. a 28. tygodniem ciąży, a u kobiet z grup ryzyka już na pierwszej wizycie u lekarza. Rozpoznanie stawia się, gdy przynajmniej jeden z poniższych parametrów jest nieprawidłowy: glikemia na czczo ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l), po 1 godzinie ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l), po 2 godzinach ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l).

Różnicowanie typów cukrzycy wymaga uwzględnienia wielu czynników klinicznych i laboratoryjnych. Cukrzyca typu 1 ujawnia się nagle, najczęściej u dzieci, młodzieży lub młodych dorosłych, często z objawami kwasicy ketonowej. Charakteryzuje się obecnością

przeciwciał i niskim stężeniem peptydu C. Cukrzyca typu 2 rozwija się zazwyczaj stopniowo u osób dorosłych, zwłaszcza z nadwagą lub otyłością, często w przebiegu zespołu metabolicznego. W tym typie przeciwciała są nieobecne, a wydzielanie endogennej insuliny zachowane. Objawy mogą być długo skąpe lub niespecyficzne, a choroba często rozpoznawana jest przypadkowo. Inne typy cukrzycy, takie jak monogenowa, występują rzadziej i mają charakter dziedziczny. MODY rozwija się zazwyczaj przed 25. rokiem życia, często bez cech insulinooporności i bez obecności przeciwciał, a różnicowanie opiera się na szczegółowym wywiadzie rodzinnym i testach genetycznych. W przypadku cukrzyc wtórnych (np. w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki, steroidoterapii, endokrynopatii) kluczowe jest zidentyfikowanie przyczyny pierwotnej i jej leczenie równoległe z kontrolą glikemii.

Warto zwrócić uwagę na znaczenie rozpoznawania stanów przedcukrzycowych, które stanowią istotny etap w progresji zaburzeń gospodarki węglowodanowej i są czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyróżnia się dwie główne formy tych zaburzeń: nieprawidłową glikemię na czczo (*impaired fasting glucose*, IFG) oraz nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance*, IGT). IFG rozpoznaje się, gdy stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo mieści się w zakresie od 100 do 125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l), natomiast IGT stwierdza się, gdy glikemia w 120. minucie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy wynosi od 140 do 199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l). W przypadku oznaczania hemoglobiny glikowanej, wartości w zakresie 5,7–6,4% (39–46 mmol/mol) mogą również wskazywać na obecność stanu przedcukrzycowego, o ile pomiar został wykonany metodą certyfikowaną (NGSP) i są wskazaniem do wykonania testu OGTT. Rozpoznanie stanów przedcukrzycowych stanowi podstawę do wdrożenia intensywnej prewencji pierwotnej cukrzycy typu 2, w tym modyfikacji stylu życia i monitorowania metabolicznego

Terapia cukrzycy ma na celu osiągnięcie i utrzymanie normoglikemii, zapobieganie powikłaniom oraz poprawę jakości życia pacjentów. PTD w zaleceniach na 2024 rok zwraca uwagę na indywidualizację leczenia, uwzględniającą wiek, czas trwania choroby, obecność powikłań oraz preferencje pacjenta. Podstawą leczenia jest edukacja terapeutyczna i modyfikacja stylu życia. Wybór leczenia farmakologicznego zależy od typu cukrzycy oraz indywidualnych cech pacjenta. W przypadku cukrzycy typu 1 podstawą terapii jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia, prowadzona za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny lub osobistej pompy insulinowej. Wprowadzenie systemów hybrydowych zamkniętej pętli (*hybrid closed loop*, HCL) pozwala na automatyzację podaży insuliny w odpowiedzi na

zmieniające się stężenia glukozy. PTD zaleca stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia pacjentów. Ponadto preferowane jest monitorowanie glikemii za pomocą systemów ciągłego monitorowania (*continuous glucose monitoring*, CGM). Farmakoterapia cukrzycy typu 2 powinna być indywidualizowana i ukierunkowana nie tylko na kontrolę glikemii, ale również na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego. Metformina pozostaje lekiem pierwszego wyboru, jeśli nie ma przeciwwskazań. U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, preferowane są inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT-2) lub agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (*glucagon like peptide-1*, GLP-1). Jeśli cele terapeutyczne nie są osiągnięte, można dołączyć inne leki z dostępnych klas: inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (*dipeptidyl peptidase 4*, DPP-4), pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon lub insulinę, kierując się efektem glikemicznym, ryzykiem hipoglikemii, wpływem na masę ciała oraz kosztami i preferencjami pacjenta. Leczenie cukrzycy monogenowej zależy od typu mutacji genetycznej. W przypadku najczęstszych postaci MODY (np. HNF1A-MODY, HNF4A-MODY) skuteczne są niskie dawki pochodnych sulfonilomocznika, które często pozwalają uniknąć insuliny. W GCK-MODY (mutacja glukokinazy), zwykle nie stosuje się leczenia farmakologicznego, ponieważ hiperglikemia jest łagodna i stabilna, a ryzyko powikłań niewielkie. Leczenie cukrzycy ciążowej natomiast zaczyna się od diety, aktywności fizycznej i monitorowania glikemii. Gdy te metody są nieskuteczne, wprowadza się insulinę.

Kluczową rolę w leczeniu odgrywa również monitorowanie glikemii oraz długoterminowa opieka nad pacjentem, obejmująca regularne wizyty kontrolne, ocenę skuteczności terapii oraz dostosowanie leczenia do zmieniających się potrzeb pacjenta.

1.4 Aktualne leczenie cukrzycy i istotne zmiany w ostatnich latach

Współczesne podejście do leczenia cukrzycy koncentruje się na maksymalizacji skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa pacjenta. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne od 2005 roku opracowuje i publikuje coroczne zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą. Stanowią one podstawowy dokument wyznaczający standardy diagnostyki, leczenia i monitorowania tej choroby w Polsce. Zalecenia PTD są szeroko akceptowane i stosowane w praktyce klinicznej, stanowiąc punkt odniesienia zarówno dla lekarzy specjalistów, jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Uwzględniają one aktualny stan wiedzy medycznej, wyniki badań klinicznych

oraz specyfikę opieki diabetologicznej w Polsce, promując jednocześnie indywidualizację terapii i wykorzystanie nowoczesnych technologii. Kluczowym założeniem strategii terapeutycznej jest indywidualizacja leczenia z uwzględnieniem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego. Zastosowanie innowacyjnych leków oraz zaawansowanych technologii medycznych umożliwia precyzyjne dostosowanie terapii do potrzeb chorego, co znajduje potwierdzenie zarówno w aktualnych wytycznych PTD, jak i w najnowszych doniesieniach naukowych. Fundamentalne znaczenie mają: wczesne rozpoznanie, kompleksowa ocena kliniczna oraz edukacja i zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest osiągnięcie i utrzymanie wartości glikemii jak najbliższych normie w sposób bezpieczny dla pacjenta, co zmniejsza ryzyko ostrych powikłań metabolicznych oraz odległych powikłań narządowych. Najważniejszym parametrem oceny długoterminowej efektywności leczenia jest wartość hemoglobiny glikowanej. Hemoglobina glikowana została po raz pierwszy opisana w 1968 roku przez Rahbara i współpracowników jako nieenzymatycznie glikowana frakcja hemoglobiny, występująca w podwyższonych odsetkach u osób z cukrzycą. Początkowo miała jedynie znaczenie badawcze, jednak już w latach 70. XX wieku zaczęto podejmować próby wykorzystania jej jako wskaźnika długoterminowej kontroli glikemii, ze względu na jej zdolność do odzwierciedlania średniego stężenia glukozy we krwi w okresie poprzednich 2–3 miesięcy. Przełomowym momentem było opublikowanie wyników badania DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) w 1993 roku, które wykazało ścisłą zależność między odsetkiem HbA1c a ryzykiem rozwoju powikłań mikroangiopatycznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 [14]. Wyniki tego badania przyczyniły się do powszechnego uznania HbA1c za kluczowy parametr oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy, co znalazło odzwierciedlenie w międzynarodowych i krajowych wytycznych. Od lat 90. XX wieku HbA1c została włączona do standardów monitorowania leczenia cukrzycy również w Polsce, a jej rola została dodatkowo ugruntowana w kolejnych dekadach przez badania takie jak UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), dotyczące cukrzycy typu 2 [15]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne na przestrzeni lat stopniowo modyfikowało zalecane wartości docelowe wyrównania metabolicznego cukrzycy, dostosowując je do aktualnych dowodów naukowych i standardów międzynarodowych. Podstawowa zmiana dotyczyła wartości frakcji A1c hemoglobiny glikowanej. W zaleceniach z 2006 roku rekomendowano docelową wartość HbA1c na poziomie $\leq 6,1\%$. [16]. W kolejnym roku, w 2007 roku, cel ten został złagodzony

do wartości $\leq 6,5\%$ [17]. Ostatecznie, od 2009 roku aż do chwili obecnej, obowiązuje wartość $HbA1c \leq 7\%$ jako ogólny cel terapeutyczny dla większości pacjentów z cukrzycą [1,18]. W przypadku pacjentów młodych, z krótkim czasem trwania choroby, bez powikłań i ryzyka hipoglikemii, można rozważyć zaostrenie celu do $< 6,5\%$. W 2011 roku do celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy wprowadzono dodatkowy, mniej restrykcyjny próg docelowej hemoglobiny glikowanej wynoszący $< 8\%$ [19]. Odnosi się on do pacjentów w wieku powyżej 70 lat, z wieloletnim przebiegiem choroby (ponad 20 lat) oraz obecnością istotnych powikłań makroangiopatycznych, takich jak przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Włączenie takiego celu terapeutycznego do zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 roku stanowiło reakcję na wyniki badań ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) i VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), które wykazały, że największe korzyści z intensywnej kontroli glikemii odnoszą pacjenci z niedawno rozpoznaną cukrzycą i bez rozwiniętych powikłań naczyniowych [20,21]. Natomiast u osób z długotrwałą cukrzycą i zaawansowanymi powikłaniami narządowymi ściśle obniżanie glikemii przynosi ograniczone korzyści i może nie być priorytetem terapeutycznym. U kobiet w ciąży natomiast, cele kontroli glikemii są bardziej restrykcyjne. Docelowe wartości $HbA1c$ powinny wynosić $< 6,0\%$, jeśli można je osiągnąć bez ryzyka hipoglikemii. W przypadku kobiet z cukrzycą typu 1 lub 2, które planują ciążę, zaleca się dążenie do $HbA1c < 6,5\%$ przed poczęciem. U kobiet w ciąży z cukrzycą ciążową celem leczenia jest osiągnięcie wartości glikemii: na czczo < 92 mg/dl, 1 godz. po posiłku < 140 mg/dl, a 2 godz. po posiłku < 120 mg/dl. Oprócz $HbA1c$, coraz większą rolę odgrywa wskaźnik czasu w zakresie docelowym (*Time in Range, TIR*), możliwy do oceny przy użyciu systemów ciągłego monitorowania glikemii. Standardowym celem terapeutycznym dla TIR u dorosłych jest $\geq 70\%$ czasu z glikemią w zakresie 70–180 mg/dl (3,9–10,0 mmol/l), co odpowiada $HbA1c$ około 7%. U osób starszych z wieloma schorzeniami, upośledzoną sprawnością lub krótką oczekiwaną długością życia, dopuszcza się niższy TIR (np. $\geq 50\%$) oraz wyższy udział czasu w hiperglikemii, o ile pozwala to uniknąć ryzykownych epizodów hipoglikemii. U kobiet w ciąży cele TIR są bardziej wymagające: $\geq 70\%$ czasu z glikemią 63–140 mg/dl (3,5–7,8 mmol/l) oraz $< 25\%$ czasu powyżej i $< 4\%$ poniżej zakresu docelowego. Wartości te zostały opracowane przez międzynarodowe zespoły ekspertów (Battelino T. et al., Danne T. et al.) i są rekomendowane przez PTD 2024 jako uzupełnienie klasycznego monitorowania $HbA1c$, umożliwiając dokładniejszą ocenę zmienności glikemii, indywidualizację terapii oraz skuteczne unikanie hipoglikemii [1, 3, 22, 23].

Kolejnym celem leczenia cukrzycy jest wyrównanie gospodarki lipidowej. Dla cukrzycy typu 2 typowa jest aterogenna dyslipidemia, objawiająca się podwyższonym stężeniem trójglicerydów, obniżonym stężeniem frakcji HDL (*high-density lipoprotein*, lipoproteiny o wysokiej gęstości) i często podwyższonym stężeniem frakcji LDL (*low-density lipoprotein* - lipoproteiny o niskiej gęstości). Wynika ona z insulinooporności i względnego niedoboru insuliny, a pojawia się już na etapie stanu przedcukrzycowego [24]. Na przestrzeni lat Polskie Towarzystwo Diabetologiczne regularnie aktualizowało kryteria wyrównania gospodarki lipidowej u pacjentów z cukrzycą, dostosowując je do najnowszych dowodów naukowych i międzynarodowych wytycznych. W początkowych zaleceniach PTD (2006-2008), głównym celem terapii lipidowej było obniżenie stężenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u większości pacjentów z cukrzycą typu 2 [16, 17, 25]. Dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, takich jak osoby po zawale serca czy z obecnością innych powikłań, zalecano jeszcze niższe wartości LDL, choć konkretne progi nie były jednoznacznie określone. W kolejnych latach PTD zaczęło wprowadzać bardziej zindywidualizowane cele lipidowe, uwzględniając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta, a także zaczęło zwracać uwagę na inne parametry lipidowe, takie jak cholesterol HDL, triglicerydy, nie-HDL i apolipoproteina B (apoB). Zgodnie z zaleceniami na rok 2024 pierwszym celem leczenia hipolipemizującego jest LDL, natomiast u chorych z otyłością oraz wysokim stężeniem trójglicerydów, niskim stężeniem LDL należy oznaczyć nie-HDL lub apoB [1]. W zależności od kategorii ryzyka, wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL, nie-HDL oraz apoB zostały zróżnicowane: bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe: LDL < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej, nie-HDL < 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l), apoB < 65 mg/dl; wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe: LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oraz redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej, nie-HDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), apoB < 80 mg/dl; umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe: LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), nie-HDL < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l), apoB < 100 mg/dl.

Następnym filarem prawidłowej kontroli metabolicznej cukrzycy jest optymalizacja leczenia nadciśnienia tętniczego. W badaniach ankietowych EUROASPIRE, prowadzonych w ramach Programu Badań Obserwacyjnych ESC/EORP (*European Society Of Cardiology/EURObservational Research Programme*), nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 80% mężczyzn i 87% kobiet z wcześniej rozpoznaną cukrzycą oraz u 74% mężczyzn i 81% kobiet z nowo zdiagnozowaną cukrzycą, będących jednocześnie pacjentami z chorobą

wieńcową [26]. Skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą jest kluczowa dla redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu oraz dla opóźnienia progresji przewlekłej choroby nerek. Zgodnie zaleceniami PTD na rok 2024 celem terapii nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą jest obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości ≤ 130 mmHg, o ile obniżenie to jest dobrze tolerowane przez pacjenta, gdyż przynosi wymierne korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka udaru mózgu [1]. W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego za optymalne uznaje się osiągnięcie wartości poniżej 80 mmHg. U osób powyżej 65. roku życia zalecany przedział ciśnienia skurczowego wynosi 130–139 mmHg. Jednocześnie u wszystkich należy unikać obniżenia wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mmHg, a u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – poniżej 130 mmHg. Ciśnienie rozkurczowe nie powinno osiągać niższych wartości niż 70 mmHg. U ciężarnych z cukrzycą zalecane wartości docelowego ciśnienia tętniczego wynoszą 110–139 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz 81–85 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. W przypadku występowania powikłań naczyniowych, rekomenduje się bardziej restrykcyjne cele, z ciśnieniem tętniczym poniżej 130/80 mmHg. Podstawą tych rekomendacji są wyniki licznych badań klinicznych, które wykazały korzyści z intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą. W badaniu UKPDS wykazano, że intensywna kontrola ciśnienia tętniczego (średnie ciśnienie 144/82 mmHg) w porównaniu z mniej intensywną kontrolą (średnie ciśnienie 154/87 mmHg) prowadziła do istotnego zmniejszenia ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 [15]. Z kolei w badaniu ACCORD stwierdzono, że intensywne obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 120 mmHg nie przynosiło istotnych korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z celem < 140 mmHg, ale wiązało się z większym ryzykiem działań niepożądanych [27].

Redukcja masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłością stanowi kolejny kluczowy element wyrównania metabolicznego w cukrzycy, przyczyniając się do poprawy kontroli glikemii, parametrów lipidowych oraz ciśnienia tętniczego, a także zmniejszenia ryzyka powikłań naczyniowych. Wieloletnie randomizowane badanie kliniczne Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*), które analizowało wpływ intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia (dieta, aktywność fizyczna) na wyniki metaboliczne i sercowo-naczyniowe u osób z cukrzycą typu 2, wykazało, że redukcja masy ciała o 5–10% wiązała się z istotną poprawą kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego oraz zmniejszeniem zapotrzebowania na leki hipoglikemizujące [28]. W badaniu DiRECT (*Diabetes Remission*

Clinical Trial) wykazano, że intensywna interwencja dietetyczna, polegająca na stosowaniu niskokalorycznej diety, pozwoliła niemal połowie uczestników osiągnąć remisję cukrzycy typu 2 po roku leczenia [29]. Szczególnie skuteczna okazała się utrata masy ciała przekraczająca 15 kg, która wiązała się z remisją u 86% pacjentów. Podstawowym narzędziem służącym do osiągnięcia redukcji masy ciała pozostaje modyfikacja stylu życia, obejmująca zmiany nawyków żywieniowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej. W przypadku niewystarczającej skuteczności interwencji behawioralnych, istotną rolę odgrywa farmakoterapia oparta na lekach inkretynowych, takich jak agoniści receptora GLP-1 i agoniści receptora GLP-1 i GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, glukozależny peptyd insulinotropowy) W sytuacjach, gdy zarówno leczenie zachowawcze, jak i farmakologiczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, rozważana jest chirurgia bariatryczna.

1.4.1 Leczenie nefarmakologiczne

Modyfikacja stylu życia jest kluczowym elementem leczenia cukrzycy, niezależnie od jej typu i wieku pacjenta. Obejmuje ona przede wszystkim zdrowe odżywianie oraz regularną aktywność fizyczną, które wspólnie przyczyniają się do poprawy kontroli metabolicznej, zapobiegania powikłaniom i poprawy jakości życia osób chorujących na cukrzycę. Każdy pacjent powinien otrzymać indywidualnie dostosowaną edukację żywieniową, prowadzoną przez kompetentnych specjalistów, takich jak lekarze, dietetycy czy pielęgniarki diabetologiczne. W procesie edukacji warto wykorzystywać różnorodne metody, w tym materiały multimedialne, interaktywne narzędzia edukacyjne oraz telemedycynę, aby zwiększyć jej dostępność i skuteczność.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na rok 2024, dieta stanowi fundament leczenia nefarmakologicznego cukrzycy typu 2 [1]. Planowanie diety u osób z cukrzycą powinno zawsze uwzględniać ich indywidualne potrzeby, preferencje kulinarne, uwarunkowania kulturowe, wiek, płeć, poziom aktywności fizycznej oraz sytuację ekonomiczną. Niezwykle istotne jest, aby edukacja żywieniowa była prowadzona w sposób praktyczny i dostosowany do realiów życia codziennego, tak aby pacjent mógł łatwo przełożyć zdobytą wiedzę na konkretne działania. Edukacja żywieniowa powinna być integralną częścią opieki diabetologicznej od momentu rozpoznania choroby [30]. Osoby z cukrzycą powinny przestrzegać zasad zdrowego żywienia, takich jak kontrola wielkości spożywanych porcji, świadome zarządzanie ilością węglowodanów w diecie i poszczególnych

posiłkach, ograniczenie produktów bogatych w cukry dodane i wolne, regularne spożywanie posiłków (w tym śniadania) oraz jedzenie w wolnym, uważnym tempie. W leczeniu cukrzycy nie ma jednego uniwersalnego modelu diety - skuteczne mogą być różne strategie, takie jak dieta śródziemnomorska, DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), fleksytariańska czy diety roślinne. Wspólnym mianownikiem tych modeli jest wysoka zawartość warzyw nieskrobiowych, ograniczenie cukrów dodanych i przetworzonych produktów oraz preferowanie żywności nisko przetworzonej. W przypadku osób z cukrzycą typu 1 szczególną uwagę należy zwrócić na ograniczenie spożycia łatwo przyswajalnych węglowodanów oraz przestrzeganie zasad prawidłowego bilansowania diety. Schemat leczenia insuliną powinien być indywidualnie dostosowany do stylu życia, zwyczajów żywieniowych oraz zawartości węglowodanów, białek i tłuszczów w posiłkach. Kluczowym elementem planowania diety jest nauka szacowania ilości przyswajalnych węglowodanów (np. przy użyciu wymienników węglowodanowych), a także korzystanie z indeksu i ładunku glikemicznego produktów spożywczych [31]. Warto również zwrócić uwagę na indywidualne różnice w odpowiedzi glikemicznej na te same produkty oraz na znaczenie kolejności spożywania składników posiłku - z korzyścią dla kontroli glikemii jest zjadanie warzyw i produktów białkowych przed skrobiowymi. U osób starszych dieta powinna być szczególnie prosta i zrozumiała, a jednocześnie zapewniać odpowiednią podaż białka, aby zapobiegać utracie masy mięśniowej. Choć węglowodany stanowią podstawowy czynnik wpływający na zapotrzebowanie na insulinę, pacjenci powinni być również edukowani na temat wpływu białka i tłuszczu na glikemię. Pomocne w codziennym monitorowaniu wpływu diety na glikemię są systemy ciągłego monitorowania glukozy oraz dedykowane aplikacje, których wybór powinien być zgodny z rekomendacjami towarzystw diabetologicznych. U osób z cukrzycą typu 2 głównymi celami leczenia żywieniowego są osiągnięcie i utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz kontrola metaboliczna choroby. Dlatego dieta powinna być dostosowana energetycznie do wieku, masy ciała i poziomu aktywności fizycznej. W celu uzyskania stopniowej redukcji masy ciała zaleca się dzienny deficyt kaloryczny wynoszący 500–750 kcal, co pozwala na utratę około 0,5–1 kg tygodniowo. Redukcja masy ciała o co najmniej 5% w ciągu roku przynosi istotną poprawę kontroli glikemii, jednak optymalnie powinna wynosić co najmniej 7%. Redukcję masy ciała można osiągnąć przy użyciu diet o obniżonej wartości energetycznej i różnych proporcjach makroskładników, przy czym nie rekomenduje się długotrwałego stosowania diet bardzo niskowęglowodanowych ani głodówek. Osoby z nadwagą i otyłością powinny być zachęcane do kontroli wielkości porcji spożywanych

produktów, aby wspomóc proces odchudzania i utrzymania uzyskanych efektów. Zaleca się, aby węglowodany stanowiły około 45% wartości energetycznej diety, z możliwością zwiększenia ich udziału przy niskim indeksie glikemicznym i wysokiej zawartości błonnika. Główne źródła węglowodanów powinny pochodzić z pełnoziarnistych produktów zbożowych, a spożycie cukrów prostych oraz dodanych należy ograniczyć do minimum. Udział tłuszczu w diecie może wynosić 25–40% energii, przy czym preferowane są tłuszcze nienasycone, a tłuszcze nasycone powinny dostarczać mniej niż 10% energii. Zaleca się także ograniczenie spożycia tłuszczów trans oraz cholesterolu, zwłaszcza u osób z dyslipidemią. Udział białka powinien wynosić 15–20% energii, z możliwością zwiększenia do 20–30% w dietach redukcyjnych u osób z cukrzycą typu 2. Nie zaleca się suplementacji witamin ani minerałów, jeśli nie stwierdzono ich niedoborów, z wyjątkiem witaminy D, kwasu foliowego u kobiet ciężarnych i witaminy B12 u osób długotrwale stosujących metforminę. Spożycie alkoholu nie jest zalecane, a jeśli występuje, nie powinno przekraczać 20 g/dzień u kobiet i 30 g/dzień u mężczyzn, przy zachowaniu ostrożności z powodu ryzyka hipoglikemii [3]. Dodatkowo spożycie soli powinno być ograniczone do 5 g/dzień [32].

Aktywność fizyczna stanowi nieodłączny element kompleksowego leczenia cukrzycy, przynosząc szerokie korzyści zdrowotne [1]. Regularny wysiłek fizyczny przyczynia się do zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę, poprawy kontroli glikemii, normalizacji profilu lipidowego, redukcji masy ciała, a także pozytywnie wpływa na samopoczucie psychiczne, co może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z objawami depresji. Zalecenia dotyczące podejmowania aktywności fizycznej powinny być dostosowane do indywidualnych możliwości chorego. Na początku rekomenduje się umiarkowany wysiłek, którego intensywność można stopniowo zwiększać w miarę poprawy kondycji i tolerancji pacjenta. Najlepsze efekty przynosi regularna aktywność, wykonywana codziennie lub co najmniej co 2–3 dni. Każdą sesję ćwiczeń warto rozpocząć od kilkuminutowej rozgrzewki, a zakończyć ćwiczeniami wyciszającymi. Należy pamiętać, że aktywność fizyczna wiąże się z ryzykiem hipoglikemii, zarówno w trakcie, jak i po jej zakończeniu, zwłaszcza jeśli spożycie posiłku było niewystarczające lub doszło do spożycia alkoholu. Istotne jest również dbanie o odpowiednie nawodnienie, zwłaszcza podczas ćwiczeń w wysokich temperaturach, oraz ochrona stóp, szczególnie u osób z neuropatią, poprzez stosowanie odpowiedniego obuwia i pielęgnację. Dobór intensywności wysiłku powinien być oparty na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego. W przypadku osób starszych lub z nadwagą doskonałą formą aktywności jest energiczny marsz (aż do zadyszki) wykonywany 3–5 razy w tygodniu, co daje łącznie około

150 minut tygodniowo [33]. Nordic walking stanowi alternatywę dla osób w różnym wieku i kondycji fizycznej. Pacjenci młodszy, bez przeciwwskazań, mogą podejmować bardziej intensywne aktywności, w tym uprawianie sportu, jednak wymagają oni dodatkowej edukacji dotyczącej wpływu różnych rodzajów wysiłku – aerobowego, siłowego czy interwałowego – na glikemię. W monitorowaniu i dostosowywaniu leczenia pomocne są systemy ciągłego monitorowania glukozy, które pozwalają na ocenę wpływu aktywności na glikemię zarówno w czasie rzeczywistym, jak i retrospektywnie. Przydatnym narzędziem mogą być również dedykowane aplikacje mobilne, które wspierają kontrolę glikemii w kontekście aktywności fizycznej. Ważnym aspektem profilaktyki jest także ograniczenie długotrwałego siedzenia – przerywanie czasu spędzanego w pozycji siedzącej co najmniej co 30 minut może przynieść korzyści w zakresie kontroli glikemii, szczególnie u osób z cukrzycą typu 2. Jednocześnie należy być świadomym potencjalnych zagrożeń związanych z aktywnością fizyczną. U niektórych pacjentów, np. z proliferacyjną retinopatią cukrzycową, wysiłek może zwiększać ryzyko wylewów do siatkówki, a u osób z nefropatią – nasilać białkomocz. Dodatkową ostrożność trzeba zachować u pacjentów z neuropatią autonomiczną (ze względu na ryzyko hipotonii ortostatycznej) oraz z chorobą niedokrwienną serca.

W ramach kompleksowej opieki nad osobą z cukrzycą istotnym elementem jest poradnictwo antynikotynowe. Należy regularnie uświadamiać pacjentom ryzyko związane z paleniem tytoniu oraz stosowaniem e-papierosów, zachęcać do całkowitego zerwania z nałogiem, a także oferować wsparcie psychologiczne i, w razie potrzeby, farmakologiczne. Temat ten powinien być poruszany podczas każdej wizyty lekarskiej, a brak zgody pacjenta na rzucenie palenia odnotowywany w dokumentacji medycznej [1].

Równie ważna jest dbałość o jakość i odpowiednią długość snu, która ma istotny wpływ na kontrolę glikemii. U osób z cukrzycą sen może być zaburzony zarówno z powodu samej choroby, jak i czynników behawioralnych czy działań niepożądanych leczenia. Niewystarczający lub niskiej jakości sen sprzyja pogorszeniu wyrównania metabolicznego, dlatego w zaleceniach podkreśla się konieczność edukacji pacjenta w zakresie higieny snu – obejmującej m.in. odpowiednią porę i skład ostatniego posiłku, monitorowanie glikemii z wykorzystaniem alarmów w systemach CGM oraz unikanie sytuacji prowadzących do hipoglikemii czy hiperglikemii nocnych [1].

Wsparcie psychologiczne stanowi ważny element leczenia cukrzycy, ponieważ stan emocjonalny pacjenta wpływa na jego zaangażowanie w terapię i przestrzeganie zaleceń. Ocena kondycji psychicznej powinna być prowadzona od momentu rozpoznania choroby i

kontynuowana podczas każdej wizyty, z wykorzystaniem ankiet przesiewowych lub wywiadu. Kluczowe jest indywidualne podejście, uwzględniające sytuację życiową pacjenta, wspólne ustalanie realistycznych celów terapeutycznych, rozwijanie motywacji oraz unikanie metod opartych na zastraszaniu. W razie potrzeby należy wdrożyć interwencje psychologiczne lub skierować chorego do specjalisty. Obecność psychologa w zespole diabetologicznym zwiększa skuteczność leczenia, wspierając pacjenta w radzeniu sobie z chorobą i zapobiegając problemom psychicznym, takim jak depresja czy zaburzenia adaptacyjne [1, 3].

1.4.2 Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne cukrzycy w Polsce przeszło znaczącą ewolucję w ostatnich latach, co znajduje odzwierciedlenie w corocznych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Jeszcze dekadę temu leczenie cukrzycy typu 2 w Polsce i na świecie było oparte głównie na tzw. "klasycznym modelu" stopniowania leczenia. Oznaczało to rozpoczęcie terapii od monoterapii metforminą — leku o dobrze znanym profilu bezpieczeństwa i korzystnym działaniu metabolicznym. W sytuacji, gdy monoterapia nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii, zalecano dodanie kolejnych leków doustnych lub w dalszym etapie insulinoterapię. Jednak takie podejście miało swoje ograniczenia, ponieważ skupiało się głównie na obniżaniu stężenia glukozy we krwi, nie biorąc dostatecznie pod uwagę ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych, które są głównymi przyczynami zgonów i hospitalizacji w tej grupie chorych. Coraz więcej dowodów naukowych wykazywało, że kontrola glikemii to nie wszystko — ważne są również działania protekcyjne na układ sercowo-naczyniowy i nerkowy. Te odkrycia doprowadziły do odejścia od schematu "glukozycentrycznego" na rzecz "podejścia holistycznego", gdzie leczenie dobiera się nie tylko pod kątem wartości HbA_{1c}, ale także obecności chorób współistniejących, wieku pacjenta, ryzyka hipoglikemii, preferencji i stylu życia.

Metformina, należąca do klasy biguanidów, od dekad stanowi lek pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 dzięki udokumentowanej skuteczności i korzystnemu profilowi bezpieczeństwa. Jej główny mechanizm działania opiera się na hamowaniu wątrobowej glukoneogenezy poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej AMP (*adenosine monophosphate*, monofosforan adenozyliny), co prowadzi do obniżenia produkcji glukozy w wątrobie oraz zwiększenia obwodowego wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych [34]. Badanie UKPDS wykazało, że metformina nie tylko poprawia kontrolę glikemii, ale także wiąże się z istotną redukcją ryzyka zawału serca (o 39%) i ogólnej śmiertelności (o 36%) u

pacjentów z nadwagą [35]. Ponadto metformina wykazuje działanie plejotropowe, obejmujące poprawę profilu lipidowego, działanie przeciwzapalne oraz potencjalne działanie przeciwnowotworowe [36]. Ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej jej stosowanie wymaga ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek, choć według aktualnych wytycznych dopuszczalne jest jej stosowanie przy eGFR (*estimated glomerular filtration rate*, estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej) ≥ 30 ml/min/1,73 m² [37].

Pochodne sulfonilomocznika to najstarsza grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, dostępna od lat 50. XX wieku. Ich działanie polega na stymulacji wydzielania insuliny z komórek β trzustki poprzez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP, co prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej i otwarcia kanałów wapniowych [38]. Choć skutecznie obniżają HbA1c o około 1–2%, ich stosowanie wiąże się z ryzykiem hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała [39]. Ze względu na mechanizm działania oraz zwiększone ryzyko hipoglikemii, pochodnych sulfonilomocznika nie należy łączyć z insuliną [1]. Współczesne wytyczne zalecają ich ostrożne stosowanie, szczególnie u osób starszych oraz z zaburzeniami czynności nerek.

Akarboza to doustny lek przeciwcukrzycowy z grupy inhibitorów α -glukozydazy, który działa poprzez hamowanie enzymów rozkładających węglowodany w jelicie cienkim, co opóźnia wchłanianie glukozy i ogranicza poposiłkowe hiperglikemie [40]. Jej skuteczność w obniżaniu HbA1c jest umiarkowana (ok. 0,5–0,8%), a częstym działaniem niepożądanym są objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wzdęcia i biegunki [41]. Ze względu na mniejszą skuteczność oraz brak udowodnionych korzyści sercowo-naczyniowych, akarboza stopniowo traciła znaczenie w wytycznych, aż do usunięcia jej z zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2021 roku [42].

Tiazolidinediony (glitazony), np. pioglitazon, to leki doustne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę poprzez aktywację receptora PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*, receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma), obniżające glikemię bez ryzyka hipoglikemii [43]. Ze względu na działania niepożądane, takie jak przyrost masy ciała, retencja płynów i ryzyko zaostrzenia niewydolności serca, w zaleceniach PTD nie są rekomendowane jako leki pierwszego wyboru i stosowane jedynie w wybranych przypadkach [1, 44].

Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, zwane także gliptynami, to doustne leki przeciwcukrzycowe, które działają poprzez hamowanie enzymu rozkładającego inkretyny (GLP-1 i GIP), co prowadzi do zwiększenia poposiłkowego wydzielania insuliny i

zahamowania wydzielania glukagonu w sposób zależny od glukozy [45]. Leki tej grupy, takie jak sitagliptyna, wildagliptyna czy linagliptyna, obniżają HbA1c o ok. 0,5–0,8% oraz charakteryzują się niskim ryzykiem hipoglikemii i neutralnym wpływem na masę ciała [46]. Inhibitory DPP-4 zostały wprowadzone do leczenia cukrzycy typu 2 na początku XXI wieku. Pierwszym zarejestrowanym lekiem była sitagliptyna, zatwierdzona przez FDA (*Food and Drug Administration*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) w 2006 roku, a w Europie i Polsce dostępna od około 2007 roku. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2024 rok inhibitory DPP-4 są uznawane za jedną z opcji terapeutycznych, szczególnie u osób starszych lub z podwyższonym ryzykiem hipoglikemii, jednak ustępują miejsca lekom o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym i nefroprotekcyjnym, takim jak inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1 [1].

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, znane również jako flozyny, to nowoczesna grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu kotransportera sodowo-glukozowego 2 w kanalikach proksymalnych nerek, co prowadzi do zwiększonego wydalania glukozy z moczem i w efekcie obniżenia glikemii niezależnie od insuliny [47]. Leki tej grupy, takie jak dapagliflozyna, empagliflozyna czy kanagliflozyna, obniżają odsetek HbA1c średnio o 0,5–1%, a dodatkowo przyczyniają się do redukcji masy ciała i obniżenia ciśnienia tętniczego [48]. Oprócz efektów metabolicznych, inhibitory SGLT-2 wykazują udowodnione działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne, zmniejszając ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz progresji przewlekłej choroby nerek, co potwierdziły badania naukowe. Inhibitory SGLT-2 zostały po raz pierwszy uwzględnione w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2014 roku jako opcja terapeutyczna [49]. W 2021 roku zyskały jednak znacznie większe znaczenie, pojawiając się w pierwszej linii leczenia, w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [42]. Od 2023 roku zalecenia PTD poszły o krok dalej, rekomendując inhibitory SGLT-2 (oraz agonistów receptora GLP-1) jako leki pierwszego wyboru – przed metforminą – w tej grupie pacjentów [50].

Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 to nowoczesna grupa leków inkretynowych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Ich działanie opiera się na naśladowaniu endogennego hormonu GLP-1, który naturalnie wydziela się w przewodzie pokarmowym w odpowiedzi na przyjmowanie pokarmu. GLP-1 zwiększa zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamuje sekrecję glukagonu, spowalnia opróżnianie żołądka i zmniejsza apetyt, co sprzyja kontroli glikemii i redukcji masy ciała [51]. Drugą kluczową inkretyną jest

glukozależny peptyd insulintropowy, który również zwiększa wydzielanie insuliny w odpowiedzi na glukozę [52]. W ostatnich latach pojawiły się leki dualnie agonistyczne, aktywujące zarówno receptor GLP-1, jak i receptor GIP, takie jak tirzepatyd. Badania wykazały, że jednoczesna aktywacja obu receptorów przynosi korzyści w zakresie lepszej kontroli glikemii oraz istotnej redukcji masy ciała, przewyższającej efekt klasycznych agonistów receptora GLP-1 [53]. Agoniści receptora GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd) wykazują skuteczność w obniżaniu HbA1c o 0,8–1,5%, niskie ryzyko hipoglikemii i udowodnione działanie kardioprotekcyjne, potwierdzone w badaniach naukowych [54]. Agoniści receptora GLP-1 i nowi agoniści GLP-1/GIP wpisują się w coraz bardziej holistyczne podejście do leczenia cukrzycy, łączące kontrolę glikemii z redukcją masy ciała i ochroną narządów, a nie tylko obniżanie stężenia glukozy. Agoniści receptora GLP-1 od lat obecni w zaleceniach PTD stopniowo zyskiwali na znaczeniu, aż od 2023 roku – podobnie jak flozyny – zostali rekomendowani jako leki pierwszego wyboru u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [50]. W 2024 roku do tych zaleceń dołączył również tirzepatyd [1].

Insuliny odgrywają kluczową rolę w leczeniu cukrzycy, szczególnie typu 1, ale także typu 2, gdy terapia doustna jest niewystarczająca. W leczeniu stosuje się insuliny ludzkie i analogi, różniące się czasem działania (krótko-, średnio- i długodziałające). Celem insulinoterapii jest naśladowanie fizjologicznego wydzielania insuliny, zapewnienie kontroli glikemii i zapobieganie powikłaniom. W cukrzycy typu 2 insulina bywa wdrażana na późniejszych etapach leczenia, zwłaszcza przy wysokiej hiperglikemii lub w stanach ostrych [55]. Analogi insuliny to zmodyfikowane cząsteczki insuliny ludzkiej, które zachowują powinowactwo do receptora insulinowego, ale mają zmieniony profil farmakokinetyczny, co pozwala na bardziej fizjologiczne odwzorowanie naturalnego wydzielania insuliny [56]. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego analogi szybko działające (np. aspart, lispro, glulizyna) rekomendowane są jako preferowana opcja w intensywnej insulinoterapii i w pompach insulinowych, ze względu na szybszy początek działania i krótszy czas działania w porównaniu z insuliną ludzką krótkodziałającą [57]. Umożliwia to większą elastyczność w planowaniu posiłków i mniejsze ryzyko hipoglikemii późnopołudniowej. Z kolei analogi długodziałające (np. glargina, detemir, degludec) są rekomendowane do stosowania jako insuliny bazalne u pacjentów wymagających terapii z jedną lub dwiema dawkami insuliny na dobę. Ich zaletą jest bardziej przewidywalny profil działania, mniejsze dobowe wahania insulinemii oraz niższe ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza nocnej, w porównaniu z insuliną NPH

(*Neutral Protamine Hagedorn*, insulina izofanowa). Zgodnie z zaleceniami PTD 2024, analogi insuliny są rekomendowane jako preferowana opcja szczególnie u pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, nieregularnym trybem życia, u osób starszych oraz u kobiet planujących ciążę i w ciąży. Ich stosowanie poprawia jakość życia i ułatwia osiągnięcie celów terapeutycznych przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych, takich jak hipoglikemia [1, 58].

Leczenie cukrzycy w Polsce opiera się na aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które zalecają indywidualizację terapii, kontrolę glikemii oraz profilaktykę powikłań. W procesie doboru optymalnego leczenia niezbędne jest uwzględnienie nie tylko aktualnych rekomendacji klinicznych, lecz także aspektów ekonomicznych, w tym dostępności i zakresu refundacji poszczególnych leków oraz technologii medycznych. Refundacja stanowi istotny czynnik warunkujący realną możliwość stosowania nowoczesnych terapii, dlatego decyzje terapeutyczne powinny opierać się na równowadze między rekomendacjami medycznymi a możliwościami finansowymi pacjenta, tak aby zapewnić skuteczne, bezpieczne i jednocześnie dostępne ekonomicznie leczenie, adekwatne do indywidualnych potrzeb chorego. W latach 2018–2025 w Polsce odnotowano istotny postęp w zakresie refundacji nowoczesnych technologii medycznych stosowanych w diagnostyce i leczeniu cukrzycy, choć dostęp do części terapii został ograniczony przez zawężone kryteria refundacyjne, nie zawsze zgodne z rekomendacjami klinicznymi [12]. W 2018 roku publicznym finansowaniem objęto systemy ciągłego monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym (*Continuous Glucose Monitoring – Real Time*, CGM-RT) dla dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 do ukończenia 26. roku życia. W kolejnym roku, w listopadzie 2019, refundację rozszerzono o inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę, dapagliflozynę, kanagliflozynę), sensory do monitorowania glikemii metodą flash (*Flash Glucose Monitoring*, FGM) dla pacjentów w wieku 4–18 lat z cukrzycą typu 1 oraz specjalistyczne opatrunki wspomagające leczenie stopy cukrzycowej. W styczniu 2020 roku refundacją objęto analogi GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), natomiast w 2021 roku do refundacji włączono leki stosowane w terapii cukrzycowego obrzęku płamki w ramach programu lekowego B.120: aflibercept, bewacyzumab, implant deksametazonu i ranibizumab. Rok 2022 przyniósł rozszerzenie refundacji o inhibitory DPP-4 (widagliptyna, sitagliptyna, preparat złożony sitagliptyna z metforminą) oraz igły do penów insulinowych. W 2024 roku zniesiono wcześniejsze ograniczenia refundacji długodziałających analogów insuliny, m.in. wymóg wcześniejszego stosowania insuliny NPH, występowania hipoglikemii czy rozpoznania

określonego typu cukrzycy. Analizy opublikowane w 2021 roku wskazały, że refundacja inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 stanowiła przełom w terapii cukrzycy typu 2, umożliwiając dostęp do skutecznych i bezpiecznych leków redukujących ryzyko powikłań. Jednocześnie zwrócono uwagę, że restrykcyjne kryteria refundacyjne ograniczyły populację beneficjentów tych terapii, co wskazuje na potrzebę liberalizacji wskazań refundacyjnych w celu zwiększenia ich dostępności i potencjalnych korzyści zdrowotnych w szerszej grupie pacjentów.

1.4.3 Rola i znaczenie inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1

W ostatnich latach istotnym przełomem w leczeniu cukrzycy typu 2 było wprowadzenie nowych klas leków o udokumentowanym korzystnym wpływie nie tylko na kontrolę glikemii, ale również na redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 oraz agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 stanowią innowacyjne podejście terapeutyczne, które wykracza poza tradycyjne działania leków przeciwcukrzycowych. Włączenie tych grup do terapii umożliwia nie tylko poprawę kontroli metabolicznej, ale również redukcję masy ciała, ciśnienia tętniczego oraz ochronę narządową, co znajduje odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych klinicznych. Ich rola w strategii leczenia cukrzycy stale rośnie, jednak dostęp do tych terapii może być ograniczony przez kryteria refundacyjne i aspekty ekonomiczne. Warto podkreślić, że prowadzenie badań oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe nowych leków przeciwcukrzycowych, tzw. *cardiovascular outcome trials* (CVOT), stało się wymogiem prawnym wprowadzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 2008 roku [59]. Decyzja ta była następstwem kontrowersji związanych z bezpieczeństwem stosowania roziglitazonu, którego wyniki metaanaliz sugerowały zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. W obawie przed potencjalnym negatywnym wpływem nowych leków hipoglikemizujących na układ sercowo-naczyniowy, FDA zaktualizowała wytyczne rejestracyjne, wymagając od producentów przeprowadzenia badań klinicznych dużej skali, z randomizacją i długoterminową obserwacją, w celu oceny wpływu leków na główne punkty końcowe sercowo-naczyniowe (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu). Obowiązek ten miał na celu zapewnienie, że nowe terapie nie tylko skutecznie obniżają glikemię, ale również nie zwiększają, a potencjalnie redukują ryzyko sercowo-naczyniowe, które stanowi główną przyczynę zgonów u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 stanowią jedną z najważniejszych innowacji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w ostatnich latach. Leki te, poprzez hamowanie reabsorpcji glukozy w kanalikach proksymalnych nerek, prowadzą do zwiększonego wydalania glukozy z moczem, co skutkuje obniżeniem stężenia glukozy we krwi niezależnie od działania insuliny. Co istotne, liczne randomizowane badania kliniczne na dużych populacjach wykazały, że efekty działania inhibitorów SGLT-2 wykraczają poza kontrolę glikemii, obejmując redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Mechanizmy kardioprotekcyjne inhibitorów SGLT-2 obejmują przede wszystkim redukcję objętości wewnątrznaczyniowej, wynikającą z indukcji natriurezy i diurezy osmotycznej. Skutkuje to obniżeniem ciśnienia tętniczego, zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego serca, co zmniejsza ryzyko przeciążenia objętościowego i rozwoju niewydolności serca [60]. Dodatkowo, inhibitory SGLT-2 prowadzą do umiarkowanej redukcji ciśnienia tętniczego (średnio o 3–5 mmHg) oraz masy ciała (ok. 2–3 kg) bez aktywacji układu współczulnego, co sprzyja poprawie ogólnego profilu hemodynamicznego [61]. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych zaobserwowano również zmianę substratów energetycznych serca – pod wpływem inhibitorów SGLT-2 dochodzi do zwiększonej produkcji ciał ketonowych, które stanowią bardziej wydajne źródło energii dla mięśnia sercowego w warunkach przewlekłego stresu metabolicznego, co może poprawiać jego funkcję i wydolność [62]. Ponadto wykazano, że flozyny zmniejszają ekspresję markerów zapalnych oraz procesów włóknienia w mięśniu sercowym, co potencjalnie ogranicza procesy przebudowy i progresję niewydolności serca [63]. Mechanizmy kardioprotekcyjne inhibitorów SGLT-2 obejmują także pośrednie efekty wynikające z ochrony funkcji nerek i redukcji albuminurii, które same w sobie są czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [64]. Nefroprotekcyjne działanie inhibitorów SGLT-2 wynika przede wszystkim z ich wpływu na hemodynamikę nerkową. Poprzez zwiększenie stężenia sodu docierającego do płamki gęstej w aparacie przykłębuszkowym dochodzi do aktywacji mechanizmu sprężenia kanalikowo-kłębuszkowego, co skutkuje zwężeniem tętniczki doprowadzającej i obniżeniem ciśnienia śródkłębuszkowego. Prowadzi to do zmniejszenia hiperfiltracji kłębuszkowej i przeciwdziała uszkodzeniom kłębuszków [65]. Istotnym elementem nefroprotekcji jest również redukcja albuminurii, niezależna od kontroli glikemii, co wykazano w badaniach klinicznych [66]. Dodatkowo, inhibitory SGLT-2 hamują procesy zapalne i włóknienie w obrębie tkanki nerkowej, co przyczynia się do spowolnienia postępu przewlekłej choroby nerek [67, 68].

Pierwszym badaniem, które wykazało korzyści sercowo-naczyniowe tej grupy leków, było EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), w którym oceniano empagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [69]. Wyniki wykazały istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38%, ogólnej śmiertelności o 32% oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 35% w porównaniu z placebo. Potwierdziło to, że empagliflozyna nie tylko poprawia kontrolę metaboliczną, ale także znacząco wpływa na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych u tej populacji. Kolejnym kluczowym badaniem był CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*). Program obejmujący dwa równoległe badania z zastosowaniem kanagliflozyny [48]. Wykazano w nim 14-procentową redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego (obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem oraz udar nie zakończony zgonem) oraz 33-procentową redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Wyniki te potwierdziły kardioprotekcyjne działanie kanagliflozyny, choć jednocześnie odnotowano nieco zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych. W badaniu DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis In Myocardial Infarction*) z udziałem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 zarówno z chorobą sercowo-naczyniową, jak i z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazano 17-procentową redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, przy czym istotny efekt odnotowano głównie w zakresie zmniejszenia hospitalizacji [70]. Co istotne, działanie to było niezależne od wcześniejszej obecności choroby sercowo-naczyniowej, co poszerzyło potencjalną populację beneficjentów terapii. Znaczenie nefroprotekcyjne inhibitorów SGLT-2 potwierdziło badanie CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), w którym oceniano kanagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek [67]. Wykazano 30-procentową redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego progresję choroby nerek, schyłkową niewydolność nerek lub zgon z przyczyn nerkowych bądź sercowo-naczyniowych. Wyniki tego badania przyczyniły się do zmiany paradygmatu leczenia cukrzycy, uznając inhibitory SGLT-2 za leki działające ochronnie na nerki, niezależnie od ich właściwości hipoglikemizujących. Dalsze badania, takie jak DAPA-HF (*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*) oraz EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*),

wykazały skuteczność dapagliflozyny i empagliflozyny w redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności cukrzycy [71, 72]. Wyniki te otworzyły drogę do stosowania inhibitorów SGLT-2 nie tylko w leczeniu cukrzycy typu 2, ale również jako element terapii niewydolności serca. Meta-analizy obejmujące powyższe badania wykazały, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 prowadzi do około 30-procentowej redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zmniejszenia ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek oraz obniżenia ogólnej i sercowo-naczyniowej śmiertelności. Efekty te obserwowane są zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i bez niej, co podkreśla szeroki zakres wskazań dla tej grupy leków.

Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 stanowią grupę leków inkretynowych, które odgrywają istotną rolę nie tylko w leczeniu cukrzycy typu 2, ale również w redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz w ochronie funkcji nerek. Mechanizmy działania kardioprotekcyjnego agonistów receptora GLP-1 są wieloaspektowe i obejmują zarówno efekty pośrednie, wynikające z poprawy kontroli metabolicznej, jak i działania bezpośrednie na układ sercowo-naczyniowy. Wykazano, że leki te poprawiają funkcję śródbłonna poprzez zwiększenie biodostępności tlenu azotu, co prowadzi do rozszerzenia naczyń i poprawy przepływu naczyniowego [73]. Ten efekt jest częściowo zależny od aktywacji szlaku sygnałowego fosfatydyloinozytolo-3-kinazy, co hamuje także procesy prozapalne i adhezję monocytów do śródbłonna. [74]. Ponadto agoniści receptora GLP-1 wykazują działanie przeciwzapalne poprzez redukcję poziomu prozapalnych cytokin, takich jak interleukina-6 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa, co przyczynia się do spowolnienia procesów miażdżycowych [75]. W kontekście działania przeciwutleniającego, agoniści receptora GLP-1 zmniejszają produkcję reaktywnych form tlenu oraz zwiększają aktywność enzymów antyoksydacyjnych, co ogranicza stres oksydacyjny – kluczowy czynnik w rozwoju dysfunkcji śródbłonna i uszkodzeń mięśnia sercowego [76]. Istotnym elementem działania kardioprotekcyjnego jest również redukcja masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego, co zmniejsza obciążenie serca i ogranicza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [77]. Co więcej, niektóre badania sugerują, że receptory GLP-1 są obecne bezpośrednio w kardiomiocytach, a ich aktywacja może poprawiać metabolizm substratów energetycznych oraz chronić przed apoptozą i niekorzystną przebudową mięśnia sercowego po epizodach niedokrwienia [78]. Agoniści receptora GLP-1 wykazują również działanie nefroprotecyjne, które wynika z kilku mechanizmów. Jednym z nich jest redukcja

hiperfiltracji kłębuszkowej poprzez zmniejszenie ciśnienia śródkłębuszkowego, co ogranicza uszkodzenie bariery filtracyjnej i spowalnia postęp albuminurii [79]. Leki te działają także przeciwzapalnie i przeciwfibrotycznie na poziomie nerek, m.in. poprzez hamowanie ekspresji transformującego czynnika wzrostu beta i czynnika wzrostu tkanki łącznej, co redukuje proces włóknienia śródmiąższowego [80].

Wyniki głównych badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że agoniści receptora GLP-1 zmniejszają ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, a niektóre z nich wykazują również korzystny wpływ na funkcję nerek. Efekty te występują niezależnie od redukcji stężenia glukozy we krwi, co sugeruje dodatkowe, plejotropowe mechanizmy działania. Jednym z najważniejszych badań klinicznych, które miało kluczowe znaczenie dla zrozumienia efektów kardioprotekcyjnych tej grupy leków, było badanie LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) [54]. Przeprowadzono je na grupie ponad 9300 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wykazano w nim, że stosowanie liraglutylu prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównych incydentów sercowo-naczyniowych (obejmujących zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał serca oraz udar mózgu) w porównaniu z placebo. Kolejne istotne dowody dostarczyło badanie SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*), w którym oceniano semaglutylid u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [81]. Wyniki wykazały, że terapia semaglutylidem zmniejszyła ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o ponad jedną czwartą w porównaniu z placebo, co potwierdziło działanie ochronne tego leku. Warto również zwrócić uwagę na badanie REWIND (*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), które wyróżniało się spośród wcześniejszych badań tym, że obejmowało pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [82]. W badaniu tym zastosowanie dulaglutylidu wiązało się z istotną, dwunastoprocentową redukcją ryzyka głównych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo, a efekt ten utrzymywał się podczas wieloletniej obserwacji. Do ważnych badań należy także HARMONY Outcomes (*Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease*), w którym oceniano albiglutylid u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Wyniki wykazały istotne zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej albiglutylidem w porównaniu z placebo, co dodatkowo potwierdziło efekt klasy leków [83]. Nieco inne wyniki

przyniosło badanie EXSCCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), w którym analizowano działanie przedłużonego uwalniania eksenatydu. W tym badaniu, obejmującym ponad 14 000 pacjentów, obserwowano trend w kierunku redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak efekt ten nie osiągnął istotności statystycznej [84]. Mimo to wyniki sugerowały potencjalne korzyści stosowania leku w tej populacji. W kontekście ochrony nerek kluczowe było badanie AWARD-7 (*Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes*), w którym oceniano dulaglutyd u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Wyniki wykazały, że dulaglutyd spowalniał tempo pogarszania się filtracji kłębuszkowej oraz zmniejszał progresję albuminurii w porównaniu z insuliną glarginą, niezależnie od kontroli glikemii [85]. Do najnowszych i przełomowych badań należy SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity*), w którym oceniano semaglutyd u osób z nadwagą lub otyłością, ale bez rozpoznanej cukrzycy, z już istniejącą chorobą sercowo-naczyniową [86]. Wyniki badania pokazały, że stosowanie semaglutynu prowadziło do istotnej redukcji ryzyka wystąpienia głównych incydentów sercowo-naczyniowych, co po raz pierwszy potwierdziło, że korzyści kardioprotekcyjne tego leku nie są ograniczone wyłącznie do pacjentów z cukrzycą typu 2.

Inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 to klasy leków o udokumentowanym działaniu kardioprotekcyjnym i nefroprotekcyjnym, wykraczającym poza efekt przeciw-hiperglikemiczny. Ich zastosowanie stanowi istotny element współczesnego podejścia do leczenia cukrzycy typu 2, ukierunkowanego na redukcję ryzyka powikłań narządowych.

1.5 Podgrupa ryzyka szczególnego znaczenia – chorzy kardiologiczni

Cukrzyca typu 2, jako przewlekła choroba metaboliczna, istotnie zwiększa ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, będących główną przyczyną zgonów w tej populacji pacjentów. Związek ten wynika z wielu współdziałających mechanizmów patofizjologicznych, które przyczyniają się do przyspieszonej miażdżycy, dysfunkcji śródbłonna, zmian w mięśniu sercowym oraz zaburzeń w układzie hemostazy i regulacji neurohormonalnej [87]. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do wzrostu produkcji wolnych rodników tlenowych w mitochondriach oraz aktywacji licznych szlaków metabolicznych, w tym szlaku polioloowego, heksozaminowego, kinazy białkowej C oraz nieenzymatycznej glikacji białek, czego efektem jest powstawanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (*Advanced Glycation End Products*, AGEs). AGEs, poprzez wiązanie się

z receptorami dla końcowych produktów glikacji (*Receptor for Advanced Glycation End Products*, RAGE), aktywują kaskady sygnałowe prowadzące do stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i apoptozy komórek śródbłonna, co sprzyja uszkodzeniu naczyń i progresji miażdżycy [88]. Uszkodzenie śródbłonna, będące skutkiem stresu oksydacyjnego i przewlekłego stanu zapalnego, skutkuje zaburzeniem równowagi między czynnikami rozszerzającymi i zwężającymi naczynia – przede wszystkim spadkiem biodostępności tlenu azotu oraz zwiększeniem ekspresji endoteliny-1. W efekcie dochodzi do nasilenia adhezji leukocytów, agregacji płytek krwi oraz proliferacji mięśni gładkich naczyń, co sprzyja tworzeniu niestabilnych blaszek miażdżycowych. W cukrzycy obserwuje się także przewlekły stan zapalny, objawiający się podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych, które przyczyniają się do aktywacji komórek śródbłonna i napływu monocytów do ściany naczyń, gdzie różnicują się one w makrofagi piankowate i tworzą rdzeń lipidowy blaszki miażdżycowej [89]. Charakterystyczna dla cukrzycy typu 2 dyslipidemia, obejmująca zwiększenie stężenia triglicerydów, obniżenie stężenia cholesterolu HDL oraz obecność małych, gęstych cząsteczek LDL, sprzyja ich oksydacji i penetracji przez uszkodzony śródbłonek. Zmieniony profil lipidowy w połączeniu z zapalnym środowiskiem naczyniowym nasila proces miażdżycowy i zwiększa ryzyko destabilizacji blaszek. Kolejnym istotnym czynnikiem jest insulinooporność, która leży u podstaw patogenezy cukrzycy typu 2. Powoduje ona wzrost stężenia insuliny endogennej, która w nadmiarze wykazuje działanie prozapalne, prozakrzepowe, a także pobudza układ współczulny oraz sprzyja retencji sodu, prowadząc do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Zjawiska te dodatkowo pogłębiają dysfunkcję naczyń i mięśnia sercowego [90]. Cukrzyca prowadzi również do aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron, co skutkuje podwyższeniem stężenia angiotensyny II – silnego czynnika wazokonstrykcyjnego i prozapalnego. Angiotensyna II promuje stres oksydacyjny, ekspresję cząsteczek adhezyjnych oraz remodelowanie naczyń i mięśnia sercowego poprzez indukcję przerostu i włóknienia [91]. U pacjentów z cukrzycą obserwuje się także zaburzenia w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, polegające na podwyższeniu stężenia fibrynogenu, czynnika von Willebranda, inhibitorów aktywatora plazminogenu oraz czynników krzepnięcia, co skutkuje zwiększoną skłonnością do zakrzepicy, zwłaszcza w przypadku destabilizacji blaszek miażdżycowych [92].

Chorzy na cukrzycę typu 2 stanowią populację szczególnie narażoną na powikłania sercowo-naczyniowe, a jednocześnie osoby z już rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego stanowią podgrupę o najwyższym ryzyku powikłań i zgonu z przyczyn

sercowo-naczyniowych. W świetle aktualnych danych epidemiologicznych, nawet 30–40% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma współistniejącą miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (*atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD*), a dalszy odsetek (ok. 20–30%) wykazuje objawy przewlekłej niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek [93]. Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyko udaru mózgu jest u pacjentów z cukrzycą typu 2 dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [94]. Z tego względu aktualne zalecenia zarówno międzynarodowe - Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (*European Association for the Study of Diabetes, EASD*) - jak i krajowe (PTD) rekomendują szczególne podejście terapeutyczne w tej populacji, wskazując na konieczność indywidualizacji leczenia nie tylko pod kątem kontroli glikemii, ale również redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe odnosi się do prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, nagły zgon sercowy czy potrzeba rewaskularyzacji, w określonym czasie – najczęściej w perspektywie 10 lat. Ocena tego ryzyka jest kluczowym elementem prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia czy przewlekła choroba nerek. W populacji ogólnej i wśród chorych na cukrzycę typu 2, ryzyko to może być znacznie podwyższone ze względu na obecność złożonych zaburzeń metabolicznych, hemodynamicznych i zapalnych [95, 96]. W praktyce klinicznej stosuje się różne modele szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego, które uwzględniają podstawowe czynniki demograficzne i kliniczne, takie jak wiek, płeć, ciśnienie tętnicze, profil lipidowy oraz palenie tytoniu. Jednym z najczęściej wykorzystywanych narzędzi w Europie jest zaktualizowany system SCORE2 (*Systematic Coronary Risk Estimation 2*), rekomendowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [97]. SCORE2 umożliwia oszacowanie 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz poważnych incydentów nieśmiertelnych u osób w wieku 40–69 lat, z kolei SCORE2-OP (*Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons*) przeznaczony jest dla osób ≥ 70 . roku życia. Na podstawie wartości uzyskanej w kalkulatorze SCORE2, pacjenci są klasyfikowani do jednej z czterech kategorii ryzyka: niskiego (<5%), umiarkowanego (5–10%), wysokiego (10–20%) i bardzo wysokiego (>20%). Do grupy bardzo wysokiego ryzyka należą m.in. pacjenci z już rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (np. przebyłym zawałem serca lub

udarem mózgu), przewlekłą chorobą nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi lub ≥ 3 głównymi czynnikami ryzyka [98]. W ostatnich latach, wraz z rosnącą świadomością znaczenia prewencji sercowo-naczyniowej w cukrzycy typu 2, podjęto próby opracowania dokładniejszych narzędzi oceny ryzyka w tej specyficznej populacji pacjentów. Jednym z najnowszych i najbardziej zaawansowanych narzędzi jest model SCORE2-Diabetes (*Systematic Coronary Risk Estimation 2 for People with Type 2 Diabetes*), opracowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą w 2023 roku [99]. Narzędzie to stanowi rozszerzenie klasycznego modelu SCORE2 i zostało zaprojektowane z myślą o osobach z cukrzycą typu 2, które nie mają jeszcze rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, a więc znajduje zastosowanie wyłącznie w prewencji pierwotnej. W odróżnieniu od ogólnej wersji SCORE2, model SCORE2-Diabetes uwzględnia dodatkowe zmienne kliniczne charakterystyczne dla populacji diabetologicznej, takie jak czas trwania cukrzycy, wartość HbA1c, wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), obecność powikłań mikroangiopatycznych (np. retinopatii lub albuminurii). Dzięki temu możliwe jest dokładniejsze oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu, z uwzględnieniem specyfiki metabolicznej chorych z cukrzycą typu 2. Model został zatwierdzony w oparciu o dane pochodzące z dużych, wielonarodowych europejskich kohort i wykazał wysoką trafność predykcyjną w walidacji zewnętrznej. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2023 roku, osoby z cukrzycą typu 2, które w ocenie SCORE2-Diabetes osiągają $\geq 10\%$ ryzyka poważnego incydentu sercowo-naczyniowego w perspektywie 10-letniej, powinny być kwalifikowane do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nawet w przypadku braku rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej [97]. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na rok 2024 wprowadzono zaktualizowaną klasyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, opartą na nowoczesnym modelu oceny SCORE2-Diabetes, wyodrębniając cztery kategorie ryzyka [1]. Do grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaliczani są pacjenci z cukrzycą typu 2 nie spełniający kryteriów bardzo wysokiego ryzyka oraz 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym $< 5\%$ wg SCORE2-Diabetes. Umiarkowane ryzyko dotyczy chorych nie spełniających kryteriów bardzo wysokiego ryzyka oraz 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym 5-10% wg SCORE2-Diabetes. Wysokie ryzyko obejmuje pacjentów nie spełniających kryteriów bardzo wysokiego ryzyka oraz 10-letnim ryzykiem sercowo-

naczyniowym 10-20% wg SCORE2-Diabetes Do kategorii bardzo wysokiego ryzyka zaliczani są chorzy z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub uszkodzeniem narządów docelowych (ciężkie uszkodzenie narządów docelowych: eGFR < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i albuminuria - współczynnik albumina-do-kreatyniny w moczu 30–300 mg/g lub białkomocz, lub obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria, retinopatia, neuropatia) lub 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes [1]. Takie podejście ma istotne znaczenie praktyczne, ponieważ przekłada się na intensyfikację leczenia — obejmującą nie tylko farmakoterapię przeciwhiperlikemiczną (preferencyjnie z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1), ale również agresywną terapię statynami, ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego i wdrożenie działań behawioralnych.

2. HIPOTEZA BADAWCZA I CELE BADANIA

Wprowadzenie nowych leków do leczenia cukrzycy typu 2 wiąże się często z modyfikacją dotychczasowych schematów terapeutycznych, wynikającą nie tylko ze zmian rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i innych towarzystw naukowych, lecz również z uwarunkowań lokalnych, takich jak dostępność preparatów czy zasady ich refundacji.

Celem badania była ocena dynamiki zmian w stosowaniu nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, w lecznictwie ambulatoryjnym w Polsce w latach 2011–2024. Dodatkowo, analizie poddano częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, czynniki wpływające na decyzje terapeutyczne lekarzy oraz stopień zgodności podejmowanych interwencji z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w warunkach codziennej praktyki ambulatoryjnej.

Hipotezy badawcze

- 1) W latach 2011–2024 w Polsce zaobserwowano istotne zmiany w farmakoterapii cukrzycy typu 2, ze szczególnym wzrostem zastosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1.
- 2) Leki z grup inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 są preferencyjnie stosowane w wybranych podgrupach pacjentów, zwłaszcza u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zgodnie z ich udokumentowanym profilem korzyści terapeutycznych.
- 3) Agoniści receptora GLP-1 prowadzą do istotniejszej redukcji masy ciała, natomiast inhibitory SGLT-2 spowalniają pogarszanie się funkcji nerek.
- 4) Stopień zgodności farmakoterapii cukrzycy typu 2 z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego pozostaje umiarkowany.

3. MATERIAŁ I METODYKA

Przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe wykorzystując zanonimizowane dane z systemu elektronicznej dokumentacji medycznej (*Electronic Health Record*, EHR) LUX MED (Grupa Bupa, Polska), obejmującego 300 przychodni ambulatoryjnych w całej Polsce. Do badania włączono indywidualnych dorosłych pacjentów, którzy mieli podczas wizyty w placówce rozpoznaną po raz pierwszy przez lekarza cukrzycę typu 2 w okresie od 1 listopada 2011r. do 30 kwietnia 2024r. Stosowaną farmakoterapię określono na podstawie recept wystawionych przez lekarzy w systemie EHR na poszczególne leki w okresie obserwacji, począwszy od pierwszej wizyty. Należy podkreślić, że dane te odnoszą się do przepisanych recept na leki, a nie potwierdzonych wydań w aptekach, z uwagi na brak dostępu do zewnętrznych danych o rozszczeniach aptecznych. Przyjęto założenie, że przepisane leki zostały zrealizowane, choć rzeczywiste wydanie i odbiór przez pacjentów nie zostały zweryfikowane – jest to ograniczenie charakterystyczne dla badań opartych na EHR. Dane demograficzne (wiek, płeć) określono w dniu indeksowania (pierwsza wizyta). Charakterystykę kliniczną (BMI, choroby współistniejące) ustalono na podstawie maksymalnie 24-miesięcznego okresu przed indeksowaniem. W przypadku wielu pomiarów BMI wybrano wartość najbliższą dniu indeksowania. Choroby współistniejące oznaczono jako obecne, jeśli kody Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Classification of Diseases*, ICD) pojawiły się przynajmniej raz w 24-miesięcznym oknie wstecz lub prospektywnie w czasie obserwacji. Wyniki badań laboratoryjnych analizowano w dwóch punktach czasowych: wartości wyjściowe pochodziły z pierwszej dostępnej usługi po wizycie inicjującej, natomiast wartości kontrolne – z ostatniej dostępnej usługi w okresie obserwacji. Badanie otrzymało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach (uchwała nr 21/2025 z dnia 26.03.2025r.) i zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Zgoda pacjentów nie była wymagana ze względu na retrospektywny i zanonimizowany charakter danych. Uzyskano zgodę Grupy LUX MED na udostępnienie zanonimizowanych danych pacjentów celem realizacji projektu badawczego.

3.1. Kryteria włączenia

- a) cukrzyca typu 2 (ICD – E11),
- b) wiek ≥ 18 lat,

c) pełna dokumentacja medyczna w zakresie badanych parametrów.

3.2 Kryteria wyłączenia

- a) cukrzyca typu 1,
- b) cukrzyca typu innego,
- c) brak kompletnych danych dotyczących analizowanych zmiennych opisanych w punkcie poniżej.

3.3 Analizowane parametry

I. Parametry antropometryczne:

- wiek,
- płeć,
- masa ciała,
- wzrost,
- BMI.

II. Parametry laboratoryjne oznaczane w próbkach krwi żyłnej:

- odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c [%],
- stężenie glukozy na czczo [mg/dL],
- aktywność AST (*aspartate aminotransferase*, aminotransferaza asparaginianowa) [U/L],
- stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dL],
- stężenie cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*, lipoproteiny o wysokiej gęstości) [mg/dL],
- stężenie cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*, lipoproteiny o niskiej gęstości) [mg/dL],
- stężenie triglicerydów [mg/dL],
- stężenie kreatyniny [mg/dL],
- wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR (*estimated glomerular filtration rate*, estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, wyliczony wg MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]) [mL/min/1,73 m²],
- stężenie NT-proBNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B) [pg/dL].

III. Choroby współistniejące:

- nadciśnienie tętnicze,
- hiperlipidemia,
- niedoczynność tarczycy,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- choroba wieńcowa,
- przebyty zawał serca,
- przewlekła niewydolność serca,
- nikotynizm,
- przewlekła choroba nerek,
- migotanie przedsionków,
- przebyty udar mózgu,
- zespół stopy cukrzycowej,
- owrzodzenia,
- neuropatia.

IV. Farmakoterapia:

- statyny,
- doustne bezpośrednie antykoagulanty (*direct oral anticoagulants*, DOAC),
- antagoniści witaminy K (*Vitamin K antagonists*, VKA),
- pochodne sulfonilomocznika,
- inhibitory DPP-4,
- agoniści receptora GLP-1,
- metformina,
- insulina,
- inhibitory SGLT-2.

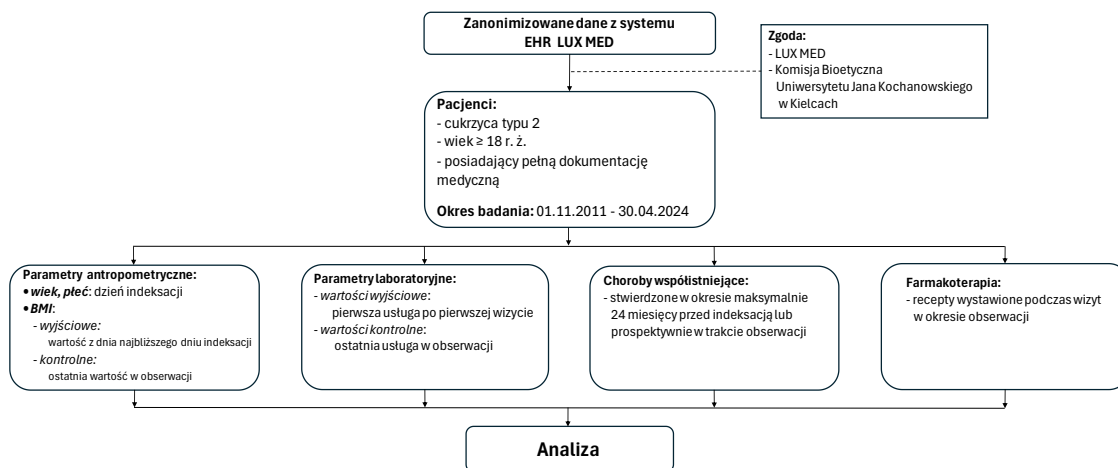
3.4 Analizowane podgrupy

Badaną populację podzielono na podgrupy ze względu na:

- płeć: kobiety vs mężczyźni,
- wiek: < 65 r.ż. vs \geq 65 r.ż.,
- BMI: < 30 kg/m² vs \geq 30 kg/m²,

- obecność miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) rozumianej jako występowanie choroby wieńcowej i/lub przebytego zawału serca, i/lub przebytego udaru mózgu: nieobecna - ASCVD (-) vs obecna - ASCVD (+).

3.5 Schemat badania



Ryc. 1. Schemat badania

4. METODYKA STATYSTYCZNA

Do opisu danych dotyczących cech wyjściowych, stosowanej farmakoterapii oraz parametrów laboratoryjnych wykorzystano statystyki opisowe. Zmienne ciągłe przedstawiono jako mediany wraz z rozstępem międzykwartylowym (*Interquartile Range*, IQR), natomiast zmienne kategoryczne jako liczby i odsetki. Porównań zmiennych ciągłych pomiędzy grupami dokonywano za pomocą testu U Manna–Whitneya z uwagi na brak normalnego rozkładu danych, a zmienne kategoryczne porównywano przy użyciu testu chi-kwadrat.

Zmiany pomiędzy wartościami wyjściowymi a wartościami określonymi w trakcie obserwacji analizowano z wykorzystaniem testu rang Wilcozona dla prób zależnych. Wartości zmian podano jako mediany wraz z IQR. W celu oceny zależności pomiędzy użyciem poszczególnych rodzajów leków przeciwcukrzycowych obliczono współczynniki korelacji rang Spearmana (R) a wyniki przedstawiono przy użyciu analizy sieciowej z pominięciem $r < 0,10$.

Dla identyfikacji niezależnych czynników związanych ze stosowaniem poszczególnych leków przeciwcukrzycowych (m.in. inhibitorów SGLT-2, agonistów receptora GLP-1, inhibitorów DPP-4, pochodnych sulfonylomocznika, insuliny i metforminy) zastosowano modele regresji logistycznej wieloczynnikowej. Do modeli włączano wszystkie dostępne czynniki demograficzne, parametry antropometryczne, współistniejące choroby, a także parametry biochemiczne. Wstępna selekcja zmiennych opierała się na analizach jednoczynnikowych (z uwzględnieniem wartości $p < 0,10$), a ostateczny model budowano metodą krokową (ang. *stepwise selection*) w trybie do przodu lub wstecz, w zależności od modelu, z kryterium istotności wejścia i pozostania w modelu ustawionym na poziomie $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono jako ilorazy szans (*Odds Ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (*Confidence Interval*, CI).

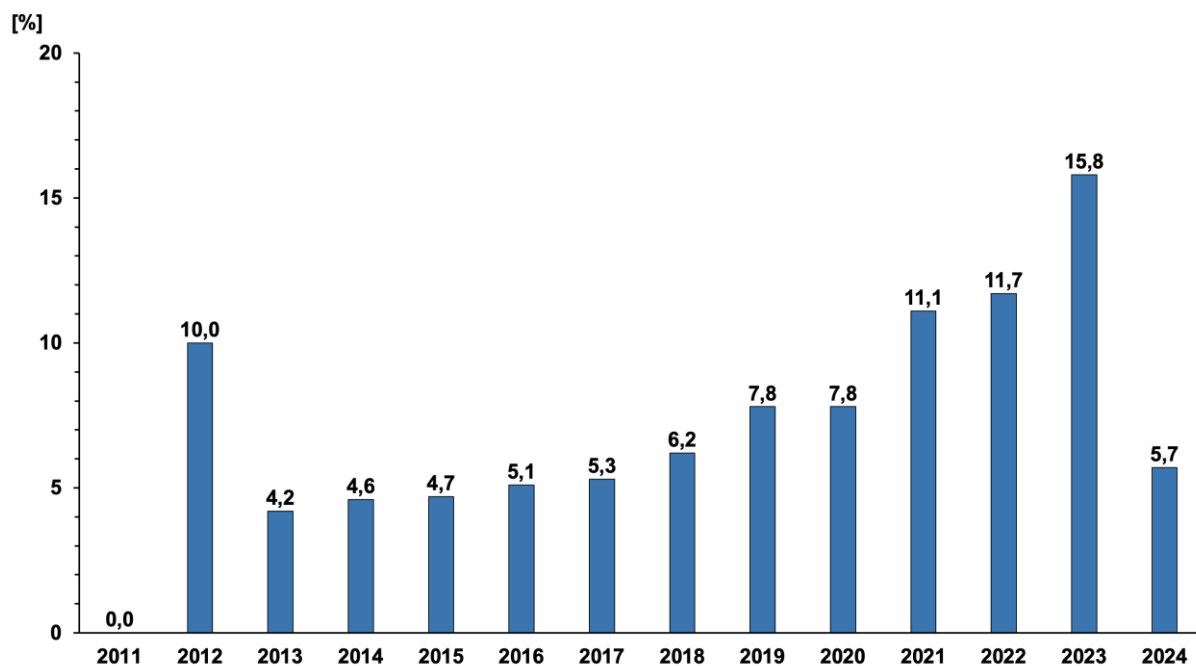
Dodatkowo, do analizy czynników wpływających niezależnie na względne zmiany masy ciała (Δ masa ciała), stężenia hemoglobiny glikowanej (Δ HbA1c) oraz szacunkowego przesączania kłębuszkowego (Δ eGFR, wg wzoru MDRD), wykorzystano modele uogólnionej regresji liniowej (*Generalized Linear Model*, GLM) z funkcją łączącą logarytmiczną. Przekształcone wykładniczo współczynniki regresji [$\exp(B)$] interpretowano jako względne zmiany. Do modeli włączono zmienne demograficzne, kliniczne i dotyczące stosowanej farmakoterapii.

We wszystkich analizach za istotny statystycznie uznawano poziom istotności $p < 0,05$ (dwustronny). Analizy przeprowadzono na parach danych z kompletnymi wartościami; nie stosowano imputacji brakujących danych. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania statystycznego IBM SPSS Statistics w wersji 29.0.2.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

5. WYNIKI

5.1 Charakterystyka populacji badanej

Badanie objęło populację 34 139 pacjentów w okresie od listopada 2011 roku do kwietnia 2024 roku. Szczegółowy rozkład rekrutacji w poszczególnych latach został przedstawiony na rycinie 2.



Ryc. 2. Odsetek pacjentów włączonych do badania każdego roku od listopada 2011 do kwietnia 2024

Mediana wieku uczestników wynosiła 66 lat, przy czym 28,1% stanowili pacjenci w wieku ≥ 65 lat. Kobiety stanowiły 40,5% populacji. Otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) była obecna u 52,6% badanych. Do najczęściej stwierdzanych chorób współistniejących należały: nadciśnienie tętnicze (26,4%), hiperlipidemia (21,6%), nikotynizm (17,2%) oraz neuropatia (11,2%). Szczegółową charakterystykę populacji przedstawia tabela 1.

Tab. 1. Charakterystyka wyjściowa badanej populacji

Zmienna	N = 34139
Wiek, lata, mediana (IQR)	66,0 (60,0 - 72,0)
Wiek ≥ 65 lat, %	28,1

Kobiety, n (%)	40,5
Wzrost, cm, mediana (IQR)	170,0 (160,0 - 176,0)
Masa ciała, kg, mediana (IQR)	85,0 (76,0 - 100,0)
Wskaźnik masy ciała, kg/m ² , mediana (IQR)	30,1 (27,1 - 34,0)
Wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m ² , %	52,6
Nadciśnienie tętnicze, %	26,4
Hiperlipidemia, %	21,6
Niedoczynność tarczycy, %	1,9
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, %	0,3
Choroba wieńcowa, %	3,0
Przebyty zawał serca, %	1,0
Przewlekła niewydolność serca, %	0,6
Nikotynizm, %	17,2
Przewlekła choroba nerek, %	1,0
Migotanie przedsionków, %	0,9
Przebyty udar mózgu, %	0,0
Zespół stopy cukrzycowej, %	1,8
Owrzodzenia, %	1,8
Neuropatia, %	11,2

Adnotacja. IQR - rozstęp międzykwartyłowy.

W zakresie badanych parametrów laboratoryjnych wyjściowych (przedstawionych w tabeli 3) odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) mieścił się w przedziale od 5,9% do 7,2%, przy wartości mediany wynoszącej 6,4%. Mediana stężenia cholesterolu LDL wynosiła 79,8 mg/dl. Mediana stężenia kreatyniny oraz wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosiły odpowiednio 0,9 mg/dl i 73,9 ml/min/1,73 m².

5.2 Główne trendy w farmakoterapii w trakcie badania

W populacji badanej ponad jedna trzecia (33,4%) pacjentów otrzymywała leczenie hipolipemizujące w postaci statyn. Leczenie przeciwkrzepliwe, obejmujące doustne bezpośrednie antykoagulanty oraz antagonistów witaminy K stosowano u 3,7% uczestników. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi były metformina (67,3% pacjentów) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (17,1%), najrzadziej natomiast –

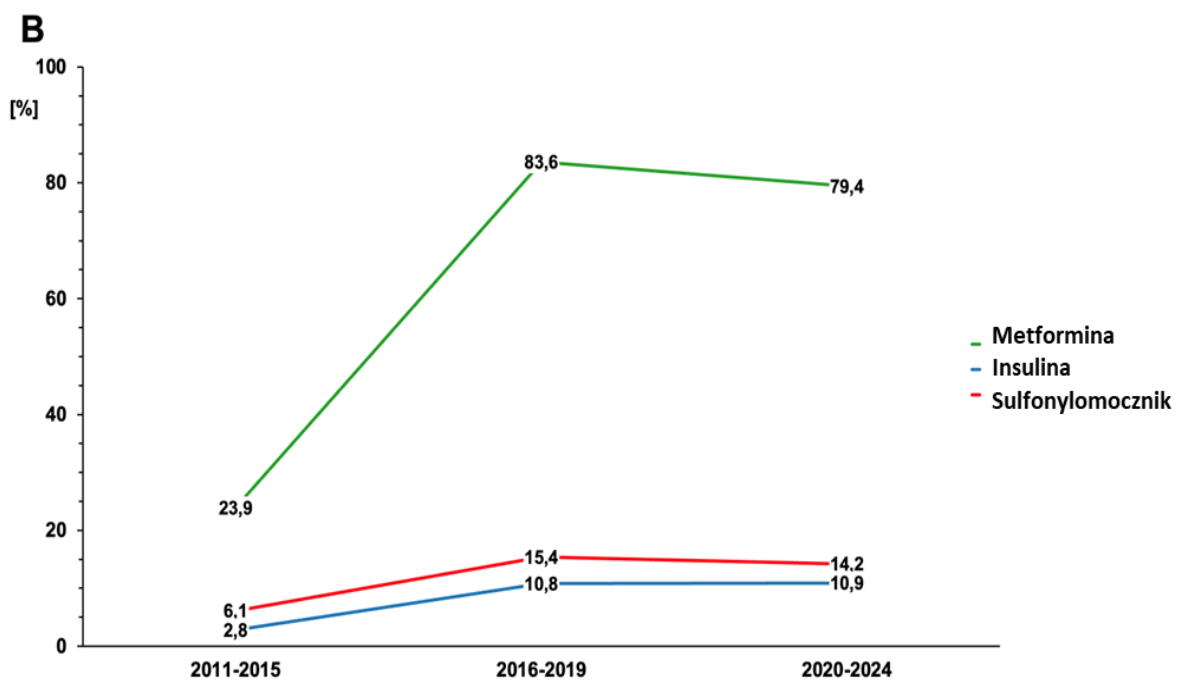
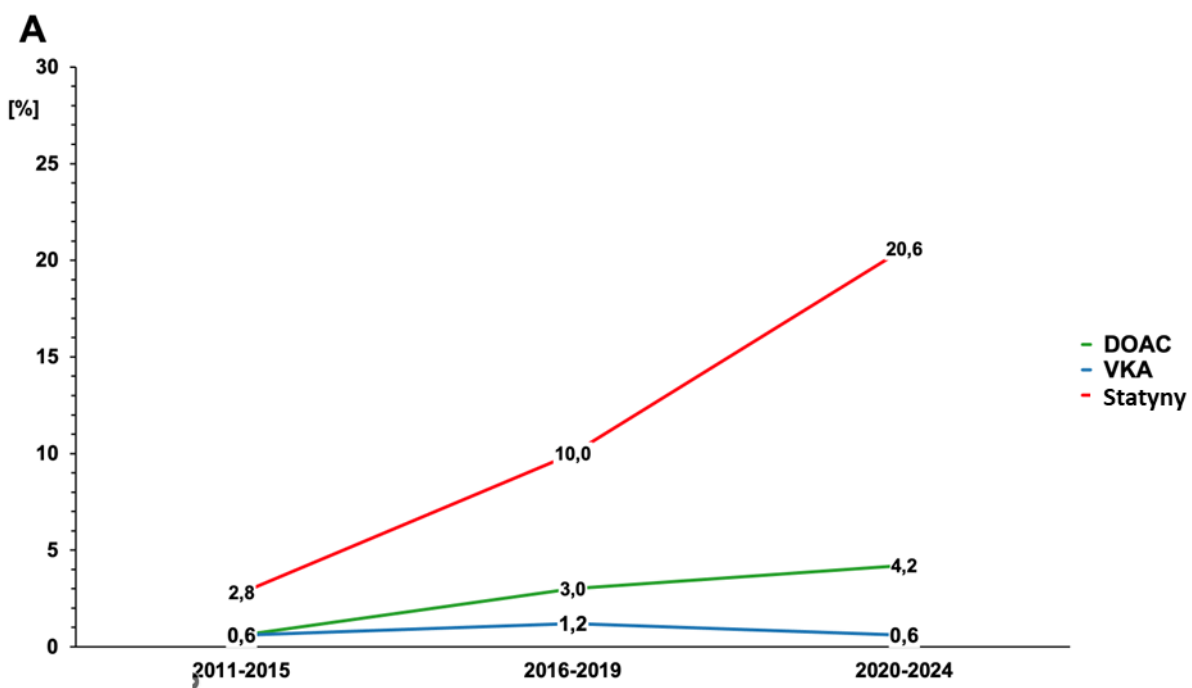
insulina (9%). Szczegółową charakterystykę stosowanej farmakoterapii w badanej kohorcie przedstawia tabela 2.

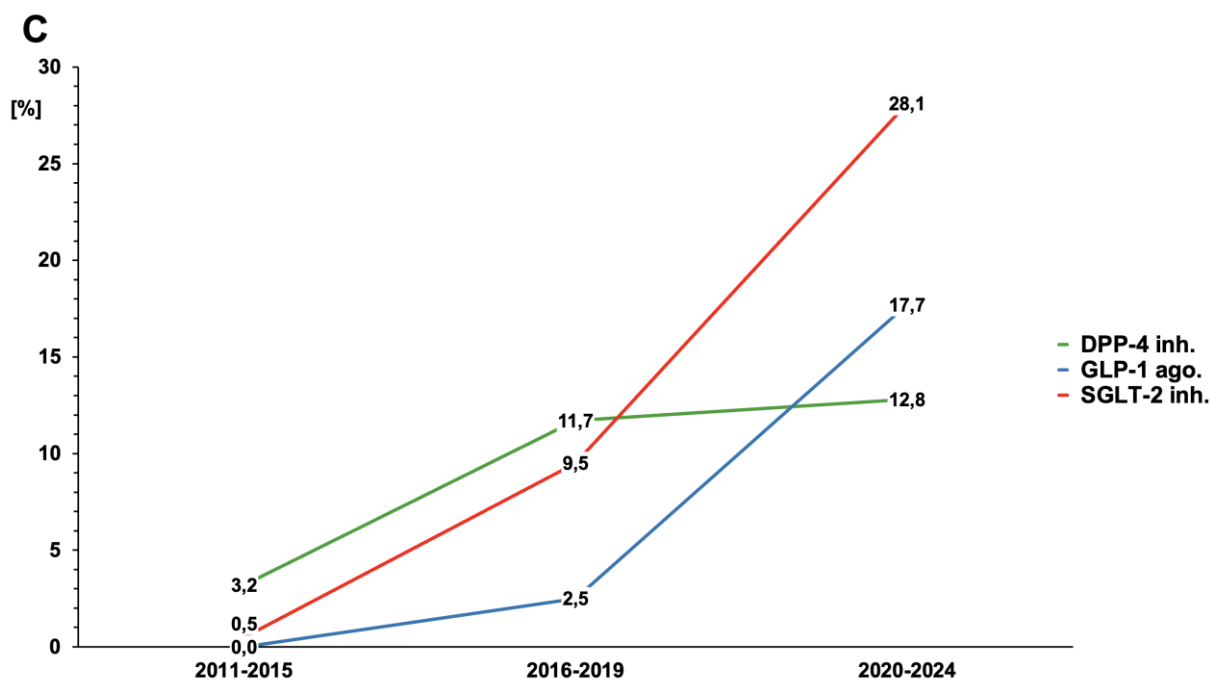
Tab. 2. Farmakoterapia podczas badania

Zmienna	N=34139
Statyny, %	33,4
Doustne bezpośrednie antykoagulanty, %	3,0
Antagoniści witaminy K, %	0,7
Pochodne sulfonilomocznika, %	12,6
Inhibitory DPP-4, %	10,3
Agoniści receptora GLP-1, %	9,8
Metformina, %	67,3
Insulina, %	9,0
Inhibitory SGLT-2, %	17,1

Adnotacja. DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) - dipeptydylopeptydaza-4; GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) - glukagonopodobny peptyd 1; SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) - kotransporter sodowo-glukozowy 2.

Rycina 3 przedstawia zmieniające się trendy w stosowaniu głównych grup leków w populacji badanej w okresie od 2011 do 2024 roku. Dane zaprezentowano w trzech wykresach (3A, 3B i 3C), które obrazują dynamikę w przepisywaniu poszczególnych klas leków. W ciągu badanych lat obserwowano stabilny wzrost częstości przepisywania statyn. Udział pacjentów przyjmujących DOAC wykazywał umiarkowany wzrost, odzwierciedlający zmianę praktyki klinicznej w kierunku preferowania tych leków zamiast antagonistów witaminy K, których stosowanie pozostawało niskie (Ryc. 3A). Metformina utrzymywała stabilną, dominującą pozycję jako podstawowy lek w leczeniu cukrzycy typu 2 w całym okresie obserwacji. Stosowanie insuliny i pochodnych sulfonilomocznika wykazywało niewielkie wahania w czasie, jednak bez wyraźnego trendu wzrostowego ani spadkowego (Ryc. 3B). Rycina 3C obrazuje rosnące zainteresowanie nowoczesnymi terapiami przeciwcukrzycowymi. W szczególności zaobserwowano istotny wzrost udziału inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 w farmakoterapii cukrzycy typu 2 po 2015 roku, przy stabilnym udziale inhibitorów DPP-4 w tym okresie.





Ryc. 3. Trendy w przepisywaniu leków w okresie 2011-2024

A: Trendy w stosowaniu statyn, doustnych bezpośrednich antykoagulantów (DOAC) oraz antagonistów witaminy K (VKA).

B: Trendy w stosowaniu metforminy, insuliny, i pochodnych sulfonilomocznika (sulfonilomocznik).

C: Trendy w stosowaniu inhibitorów DPP-4 (DPP-4 inh.), agonistów receptora GLP-1 (GLP-1 ago.) i inhibitorów SGLT-2 (SGLT-2 inh.).

5.3 Zmiany parametrów klinicznych i biochemicznych w trakcie obserwacji

W trakcie okresu obserwacyjnego (2011–2024) liczba odbytych wizyt kontrolnych mieściła się w przedziale od 0 do 114, z wartością mediany równą 9.

5.3.1 Zmiany w całej populacji

Podczas obserwacji odnotowano istotne statystycznie zmiany w masie ciała oraz we wskaźniku masy ciała (BMI). Kontrolna mediana masy ciała w czasie obserwacji wynosiła 84 kg (IQR: 75,0 – 100,0); $p < 0,001$, co odpowiadało wartościom zbliżonym do wartości wyjściowych, przy jednoczesnym spadku w niektórych przypadkach (mediana różnic masy ciała: 0,0 (IQR: –3,0 – 0,0)). Podobny trend zaobserwowano dla wskaźnika BMI, którego kontrolna mediana w trakcie obserwacji wynosiła 29,8 kg/m² (IQR: 26,8 – 33,6); $p < 0,001$.

Różnica między wartościami początkowymi i końcowymi również była niewielka (mediana różnic wskaźnika BMI: 0,0 (IQR: -0,8 - 0,0), jednak zmiany te były istotne statystycznie.

Tabela 3 przedstawia zmiany w parametrach laboratoryjnych w czasie obserwacji w całej populacji badanej. Mediana wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pozostała stabilna. W zakresie profilu lipidowego zaobserwowano korzystne istotne statystycznie spadki stężeń cholesterolu całkowitego, LDL oraz trójglicerydów, przy wzroście stężenia HDL. Odnotowano niewielkie, ale istotne obniżenie eGFR, wskazujące na pogorszenie funkcji nerek w populacji badanej.

Zaobserwowano istotne statystycznie, ale słabe korelacje między zmianami masy ciała a zmianami różnych parametrów laboratoryjnych. Współczynniki korelacji wynosiły odpowiednio: dla HbA1c ($r = 0,103$, $p < 0,001$), AST ($r = 0,044$, $p < 0,001$), cholesterolu całkowitego ($r = 0,021$, $p = 0,011$), LDL ($r = 0,021$, $p = 0,014$), HDL ($r = -0,063$, $p < 0,001$), trójglicerydów ($r = 0,064$, $p < 0,001$), glukozy ($r = 0,062$, $p < 0,001$), kreatyniny ($r = 0,031$, $p < 0,001$) oraz eGFR ($r = -0,032$, $p < 0,001$).

Podobne istotne statystycznie, ale słabe korelacje stwierdzono pomiędzy zmianami wskaźnika masy ciała (BMI) a zmianami wybranych parametrów laboratoryjnych: HbA1c ($r = 0,104$, $p < 0,001$), AST ($r = 0,045$, $p < 0,001$), cholesterolu całkowitego ($r = 0,020$, $p = 0,018$), LDL ($r = 0,020$, $p = 0,022$), HDL ($r = -0,062$, $p < 0,001$), trójglicerydów ($r = 0,060$, $p < 0,001$), glukozy ($r = 0,059$, $p < 0,001$), kreatyniny ($r = 0,032$, $p < 0,001$) oraz eGFR ($r = -0,033$, $p < 0,001$).

Tab. 3. Zmiany parametrów laboratoryjnych

Zmienna	Dane wyjściowe	Dane kontrolne	Różnica mediany	Wartość <i>p</i>
HbA1C, %	6,4 (5,9 - 7,2)	6,4 (6,0 - 7,1)	0,0 (-0,1 - 0,2)	0,48
Glukoza, mg/dL	113,1 (102,0 - 133,0)	113,8 (101,3 - 136,3)	0,0 (-10,6 - 8,9)	0,035
AST, U/L	22,0 (18,0 - 29,0)	22,0 (18,0 - 27,0)	0,0 (-2,0 - 2,0)	< 0,001
Całkowity cholesterol, mg/dL	164,7 (137,3 - 193,0)	148,0 (126,0 - 179,4)	-2,0 (-26,8 - 15,1)	< 0,001
HDL, mg/dL	48,9 (40,0 - 58,1)	49,2 (40,4 - 58,3)	0,0 (-4,0 - 5,7)	< 0,001
LDL, mg/dL	79,8 (59,6 - 113,0)	68,6 (54,5 - 95,0)	-2,5 (-24,5 - 11,0)	< 0,001

TG, mg/dL	134,4 (101,0 - 181,0)	127,2 (94,4 - 171,0)	-4,1 (-39,0 - 23,6)	< 0,001
Kreatynina, mg/dL	0,9 (0,7 - 1,1)	1,0 (0,8 - 1,2)	0,0 (-0,1 - 0,1)	< 0,001
eGFR, mL/min/1,73 m ²	73,8 (62,1 - 85,4)	68,4 (55,2 - 82,5)	-1,9 (-9,8 - 6,2)	< 0,001
NT-pro-BNP, pg/dL	146,7 (67,3 - 312,1)	142,4 (69,8 - 349,4)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,044

Adnotacja. HbA1c (*glycosylated hemoglobin A1c*) - hemoglobina glikowana A1c; AST (*aspartate aminotransferase*) - aminotransferaza asparaginianowa; HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*) - lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*) - lipoproteiny o niskiej gęstości; TG (*triglycerides*) - triglicerydy; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) - estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wyliczony wg MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]); NT-pro-BNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B.

5.3.2 Zmiany według płci

Tabela 4 prezentuje charakterystykę wyjściową uczestników badania w podziale według płci. Mediana wieku była nieco wyższa w grupie kobiet niż w grupie mężczyzn (59 lat wobec 57 lat). Mediana wskaźnika masy ciała (BMI) była porównywalna między płciami, wynosząc odpowiednio 30,5 kg/m² u kobiet oraz 30,2 kg/m² u mężczyzn. Odsetek osób z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) był istotnie wyższy w populacji kobiet (53,6% wobec 51,8%). Najczęściej występującymi chorobami współistniejącymi w obu grupach były nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia oraz nikotynizm, przy czym schorzenia te istotnie częściej diagnozowano u mężczyzn. W tej grupie odnotowano również istotnie wyższą częstość choroby wieńcowej, przebytego zawału serca, migotania przedsionków, zespołu stopy cukrzycowej oraz owrzodzeń. Natomiast w populacji kobiet istotnie częściej stwierdzano niedoczynność tarczycy oraz neuropatię.

Tab. 4. Charakterystyka wyjściowa według płci

Zmienna	Kobiety N = 13820	Mężczyźni N = 20319	Wartość <i>p</i>
Wiek, lata, mediana (IQR)	59,0 (49,0 - 67,0)	57,0 (48,0 - 64,0)	< 0,001
Wiek ≥ 65 lat, %	34,1	24,1	< 0,001

Wzrost, cm, mediana (IQR)	164,0 (160,0 - 168,0)	177,0 (173,0 - 182,0)	< 0,001
Masa ciała, kg, mediana (IQR)	80,0 (70,0 - 94,0)	95,0 (84,0 - 108,0)	< 0,001
Wskaźnik masy ciała, kg/m ² , mediana (IQR)	30,5 (26,8 - 34,7)	30,2 (27,1 - 34,0)	0,17
Wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m ² , %	53,6	51,8	0,021
Nadciśnienie tętnicze, %	23,7	28,3	< 0,001
Hiperlipidemia, %	19,3	23,2	< 0,001
Niedoczynność tarczycy, %	3,6	0,7	< 0,001
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, %	0,3	0,3	0,86
Choroba wieńcowa, %	1,9	3,7	< 0,001
Przebyty zawał serca, %	0,6	1,2	< 0,001
Przewlekła niewydolność serca, %	0,5	0,7	0,14
Nikotynizm, %	14,1	17,6	< 0,001
Przewlekła choroba nerek, %	1,1	0,9	0,05
Migotanie przedsionków, %	0,7	1,0	0,006
Przebyty udar mózgu, %	0,1	0,0	0,1
Zespół stopy cukrzycowej, %	1,4	2,0	< 0,001
Owrzodzenia, %	1,4	2,0	< 0,001
Neuropatia, %	14,6	8,9	< 0,001

W trakcie obserwacji mediana masy ciała (kontrolna masa ciała) była istotnie niższa u kobiet w porównaniu z mężczyznami wynosząc odpowiednio 78,0 kg (IQR: 68,0 – 86,0) u kobiet oraz 97,0 kg (IQR: 85,0 – 110,0) u mężczyzn ($p < 0,001$). Natomiast różnice zmiany masy ciała w okresie obserwacji nie były istotne między płciami (mediana różnic masy ciała u kobiet: 0,0 [IQR: -4 – 0,0] w stosunku do mężczyzn: 0,0 [IQR: -1,4 – 0,0]; $p = 0,39$). Mediana wskaźnika masy ciała (kontrolny BMI) była podobna w grupie kobiet i mężczyzn, wynosząc odpowiednio 29,9 kg/m² (IQR: 26,0 – 33,6) u kobiet oraz 30,5 kg/m² (IQR: 28,1 – 34,9) u mężczyzn ($p = 0,24$). Różnice w zmianie BMI w trakcie obserwacji (mediana różnic BMI) również nie były istotne statystycznie – zarówno u kobiet, jak i mężczyzn mediana wynosiła 0,0, a przedziały międzykwartylowe wskazywały na minimalny spadek (-1,5 do 0,0 u kobiet i -0,6 do 0,0 u mężczyzn; $p = 0,69$).

Jeśli chodzi o farmakoterapię częstość stosowania statyn była zbliżona u kobiet i mężczyzn (33,1% vs 33,5%; $p = 0,39$). Kobiety rzadziej przyjmowały doustne bezpośrednie

antykoagulanty oraz antagonistów witaminy K. Metformina była najczęściej stosowanym lekiem przeciwcukrzycowym w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic między płciami. Kolejną grupą leków były inhibitory SGLT-2, które w populacji mężczyzn przepisywano istotnie częściej. Mężczyźni również częściej otrzymywali pochodne sulfonilomocznika. Wśród kobiet natomiast zauważalna była wyższa częstość stosowania agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów DPP-4. W przypadku insuliny nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości jej stosowania w zależności od płci. Powyższe wyniki przedstawione są w tabeli 5.

Tab. 5. Farmakoterapia podczas badania według płci

Zmienna	Kobiety N = 13820	Mężczyźni N = 20319	Wartość <i>p</i>
Statyny, %	33,1	33,5	0,39
Doustne bezpośrednie antykoagulanty, %	2,6	3,3	< 0,001
Antagoniści witaminy K, %	0,5	0,8	0,001
Pochodne sulfonilomocznika, %	11,5	13,3	< 0,001
Inhibitory DPP-4, %	10,9	9,8	0,002
Agoniści receptora GLP-1, %	11,9	8,4	< 0,001
Metformina, %	67,8	66,9	0,07
Insulina, %	8,9	9,0	0,78
Inhibitory SGLT-2, %	14,8	18,6	< 0,001

W tabeli 6 zamieszczono zmiany parametrów laboratoryjnych w trakcie obserwacji w podziale według płci. Nie stwierdzono istotnych różnic w dynamice zmian większości parametrów za wyjątkiem stężenia cholesterolu całkowitego, którego bardziej wyraźny spadek stwierdzono wśród kobiet.

Tab. 6. Zmiany parametrów laboratoryjnych według płci

Zmienna	Kobiety N = 13820	Mężczyźni N = 20319	Wartość <i>p</i>
HbA1C, %	0,0 (-0,1 - 0,3)	0,0 (-0,3 - 0,3)	0,71
Glukoza, mg/dL	0,0 (-8,9 - 8,5)	0,0 (-11,3 - 9,4)	0,55
AST, U/L	0,0 (-3,0 - 2,0)	0,0 (-1,0 - 2,0)	0,39

Całkowity cholesterol, mg/dL	-7,3 (-28,3 - 13,9)	0,0 (-24,3 - 15,3)	0,025
HDL, mg/dL	-0,2 (-5,9 - 5,7)	0,6 (-1,9 - 5,7)	0,17
LDL, mg/dL	-5,6 (-18,7 - 11,2)	0,0 (-29,0 - 10,1)	0,06
TG, mg/dL	-8,1 (-40,3 - 15,1)	0,0 (-37,1 - 30,0)	0,87
Kreatynina, mg/dL	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,84
eGFR, mL/min/1.73 m ²	-2,6 (-9,6 - 5,4)	-1,6 (-10,2 - 6,9)	0,41
NT-pro-BNP, pg/dL	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,65

5.3.3 Zmiany według wieku

Tabela 7 przedstawia charakterystykę wyjściową uczestników badania w podziale na dwie grupy wiekowe: osoby poniżej 65. roku życia oraz osoby w wieku 65 lat i starsze. W grupie starszej kobiety stanowiły 49% uczestników, podczas gdy w grupie młodszej odsetek ten wynosił 37,1% ($p < 0,001$). Mediana wskaźnika masy ciała (BMI) była wyższa w młodszej grupie, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Odsetek osób z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) natomiast, był istotnie wyższy wśród pacjentów poniżej 65. roku życia. U osób starszych istotnie częściej występowały choroby współistniejące, w tym nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, choroba wieńcowa czy przewlekła choroba nerek. Z kolei częstość palenia papierosów była w tej grupie istotnie niższa (10,7% vs 18,5%; $p < 0,001$).

Tab. 7. Charakterystyka wyjściowa według wieku

Zmienna	Wiek < 65 lat N = 24546	Wiek \geq 65 lat N = 9593	Wartość p
Wiek, lata, mediana (IQR)	56,5 (51,0 - 61,0)	70,0 (67,0 - 75,0)	< 0,001
Kobiety, n %	37,1	49,0	< 0,001
Wzrost, cm, mediana (IQR)	170,0 (163,0 - 178,0)	167,0 (160,0 - 176,0)	< 0,001
Masa ciała, kg, mediana (IQR)	97,0 (82,0 - 110,0)	82,0 (75,0 - 95,0)	< 0,001
Wskaźnik masy ciała, kg/m^2 , mediana (IQR)	32,4 (28,4 - 37,2)	29,8 (27,1 - 32,9)	0,17
Wskaźnik masy ciała $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, %	57,4	42,1	< 0,001
Nadciśnienie tętnicze, %	25,1	30,0	< 0,001

Hiperlipidemia, %	20,8	23,9	< 0,001
Niedoczynność tarczycy, %	1,8	2,3	0,001
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, %	0,2	0,6	< 0,001
Choroba wieńcowa, %	1,9	5,8	< 0,001
Przebyty zawał serca, %	0,7	1,7	< 0,001
Przewlekła niewydolność serca, %	0,4	1,3	< 0,001
Nikotynizm, %	18,5	10,7	< 0,001
Przewlekła choroba nerek, %	0,4	2,5	< 0,001
Migotanie przedsionków, %	0,4	2,0	< 0,001
Przebyty udar mózgu, %	0,0	0,1	0,035
Zespół stopy cukrzycowej, %	1,5	2,5	< 0,001
Owrzodzenia, %	1,5	2,5	< 0,001
Neuropatia, %	11,1	11,4	0,46

W trakcie obserwacji mediana masy ciała (kontrolna masa ciała) była istotnie wyższa w młodszej grupie wiekowej w porównaniu z grupą osób starszych (mediana [IQR]: 95 kg [83–113] vs. 82 kg [74–93]; $p < 0,001$). Natomiast różnica zmiany masy ciała w okresie obserwacji, choć minimalna, była bardziej wyrażona w grupie starszej (mediana różnic masy ciała w grupie poniżej 65. roku życia: 0 [IQR: -2–0] vs. w grupie ≥ 65 roku życia: 0 [IQR: -3–0]; $p = 0,005$). Mediana wskaźnika masy ciała (kontrolny wskaźnik BMI) była istotnie wyższa w grupie osób poniżej 65. roku życia niż u pacjentów starszych (32,2 kg/m² [IQR: 28,6–36,8] vs 29,4 kg/m² [26,6–32,9]; $p < 0,001$). Pomimo tej różnicy, zmiana BMI w czasie obserwacji (mediana różnic BMI) była minimalna i wynosiła w obu grupach 0, przy czym w grupie młodszej przedział międzykwartyłowy obejmował wartości od -0,7 do 0, a w grupie starszej od -1 do 0 ($p = 0,041$).

W zakresie farmakoterapii w populacji osób starszych częściej wykorzystywano statyny, doustne antykoagulanty bezpośrednie oraz antagonistów witaminy K. Metformina pozostawała podstawowym lekiem przeciwcukrzycowym w obu grupach wiekowych, jednak była istotnie częściej stosowana u pacjentów młodszych. W tej grupie odnotowano również częstsze wykorzystanie agonistów receptora GLP-1. Pozostałe grupy leków, w tym inhibitory SGLT-2, insulina, inhibitory DPP-4 i pochodne sulfonilomocznika, były preferowane w populacji starszej. Powyższe wyniki przedstawione są w tabeli 8.

Tab. 8. Farmakoterapia podczas badania według wieku

Zmienna	Wiek < 65 lat N = 24546	Wiek ≥ 65 lat N = 9593	Wartość p
Statyny, %	28,5	46,1	< 0,001
Doustne bezpośrednie antykoagulanty, %	1,5	7,0	< 0,001
Antagoniści witaminy K, %	0,4	1,7	< 0,001
Pochodne sulfonilomocznika, %	11,5	15,5	< 0,001
Inhibitory DPP-4, %	9,2	13,2	< 0,001
Agoniści receptora GLP-1, %	11,1	6,5	< 0,001
Metformina, %	68,5	64,5	< 0,001
Insulina, %	8,6	9,9	< 0,001
Inhibitory SGLT-2, %	16,3	19,2	< 0,001

Tabela 9 przedstawia zmiany parametrów laboratoryjnych w czasie obserwacji w podziale według wieku pacjentów. Nie odnotowano istotnych różnic w dynamice zmian większości parametrów biochemicznych (w tym lipidogramu) między grupą młodszą a starszą, z wyjątkiem parametrów nerkowych – w populacji powyżej 65. roku życia zaobserwowano bardziej wyraźny spadek wartości eGFR.

Tab. 9. Zmiany parametrów laboratoryjnych według wieku

Zmienna	Wiek < 65 lat N = 24546	Wiek ≥ 65 lat N = 9593	Wartość p
HbA1C, %	0,0 (-0,3 - 0,3)	0,0 (-0,2 - 0,3)	0,08
Glukoza, mg/dL	0,0 (-10,6 - 11,9)	0,0 (-10,7 - 8,5)	0,02
AST, U/L	0,0 (-1,3 - 3,0)	0,0 (-2,0 - 1,3)	0,002
Całkowity cholesterol, mg/dL	-3,3 (-35,0 - 13,9)	-1,9 (-22,5 - 15,4)	0,22
HDL, mg/dL	1,2 (-2,1 - 5,7)	-0,1 (-4,7 - 5,2)	0,19
LDL, mg/dL	-4,1 (-35,8 - 11,0)	-2,2 (-16,6 - 11,1)	0,41
TG, mg/dL	0,0 (-30,5 - 27,1)	-7,5 (-40,3 - 13,7)	0,85
Kreatynina, mg/dL	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,0 (-0,1 - 0,1)	< 0,001

eGFR, mL/min/1.73 m ²	-0,6 (-10,5 - 8,4)	-2,3 (-9,3 - 6,0)	< 0,001
NT-pro-BNP, pg/dL	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,005

5.3.4 Zmiany według wskaźnika masy ciała (BMI)

Tabela 10 przedstawia charakterystykę wyjściową uczestników badania, uwzględniającą podział na dwie grupy według wskaźnika masy ciała (BMI): pacjentów z BMI < 30 kg/m² oraz z BMI ≥ 30 kg/m². W populacji z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) mediana wieku była nieco niższa, a odsetek osób powyżej 65. roku życia istotnie mniejszy w porównaniu z grupą o BMI poniżej 30 kg/m². Odsetek kobiet był zbliżony w obu grupach. W grupie osób z otyłością istotnie częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, przewlekłą niewydolność serca, zespół stopy cukrzycowej, owrzodzenia i neuropatię. Natomiast wśród pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m² istotnie częściej występowała choroba wieńcowa oraz nikotynizm. W odniesieniu do pozostałych chorób współistniejących nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Tab. 10. Charakterystyka wyjściowa według wskaźnika masy ciała BMI

Zmienna	BMI < 30 kg/m ² N = 16182	BMI ≥ 30 kg/m ² N = 17957	Wartość p
Wiek, lata, mediana (IQR)	67,0 (63,0 - 72,0)	66,0 (57,0 - 71,0)	< 0,001
Wiek ≥ 65 lat, (%)	38,3	25,2	< 0,001
Kobiety, n (%)	42,8	44,6	0,2
Wzrost, cm, mediana (IQR)	170,0 (160,0 - 177,0)	168,0 (160,0 - 176,0)	0,019
Masa ciała, kg, mediana (IQR)	77,0 (68,0 - 84,0)	98,0 (88,0 - 112,0)	< 0,001
Wskaźnik masy ciała, kg/m ² , mediana, (IQR)	26,9 (24,8 - 28,4)	34,2 (31,6 - 37,9)	< 0,001
Nadciśnienie tętnicze, %	23,3	27,8	< 0,001
Hiperlipidemia, %	21,0	22,6	0,01
Niedoczynność tarczycy, %	1,9	2,2	0,16
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, %	0,3	0,3	0,61
Choroba wieńcowa, %	3,4	2,5	< 0,001

Przebyty zawał serca, %	1,0	0,8	0,08
Przewlekła niewydolność serca, %	0,4	0,8	0,001
Nikotynizm, %	16,9	15,4	0,016
Przewlekła choroba nerek, %	1,2	1,1	0,38
Migotanie przedsionków, %	1,0	1,1	0,41
Przebyty udar mózgu, %	0,0	0,0	0,99
Zespół stopy cukrzycowej, %	1,6	2,4	< 0,001
Owrzodzenia, %	1,6	2,4	< 0,001
Neuropatia, %	13,0	14,5	0,004

W trakcie obserwacji mediana masy ciała (kontrolna masa ciała) była istotnie niższa w grupie z BMI < 30 kg/m² w porównaniu z osobami z BMI ≥ 30 kg/m² (mediana [IQR]: 77 kg [66 – 83] vs. 96,5 kg [85 – 112]; *p* < 0,001). Różnica w zmianie masy ciała w okresie obserwacji, choć minimalna, była bardziej wyrażona w grupie osób z BMI ≥ 30 kg/m² (mediana różnic masy ciała w grupie z BMI < 30 kg/m²: 0 [IQR: -2 – 0] w porównaniu do grupy z BMI ≥ 30 kg/m²: 0 [IQR: -4 – 0]; *p* < 0,001). Mediana wskaźnika masy ciała (kontrolny wskaźnik BMI) była istotnie wyższa w grupie pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² w porównaniu z grupą z BMI poniżej 30 kg/m². Wartość mediany BMI w grupie osób z otyłością wynosiła 33,8 [IQR: 31,2 - 36,8], natomiast w grupie o niższej masie ciała – 26,6 [IQR 24,6 - 28,5]; *p* < 0,001. Pomimo tej różnicy, zmiana BMI w czasie obserwacji (mediana różnic BMI) była minimalna i wynosiła w obu grupach 0, przy czym w grupie z BMI poniżej 30 kg/m² przedział międzykwartylowy obejmował wartości od -0,6 do 0, a w grupie z BMI ≥ 30 kg/m² od -1,6 do 0; *p* < 0,001.

W analizie farmakoterapii w badanej populacji, w grupie osób z BMI < 30 kg/m² częściej wykorzystywano statyny, doustne bezpośrednie antykoagulanty oraz antagonistów witaminy K, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. Metformina pozostawała podstawowym lekiem przeciwcukrzycowym, przy czym jej zastosowanie było istotnie częstsze u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m². W tej grupie również odnotowano częstsze wykorzystanie agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2. W populacji bez otyłości natomiast istotnie częściej stosowano inhibitory DPP-4 oraz insulinę. Pochodne sulfonilomocznika były częściej przepisywane osobom z otyłością, jednak różnice te nie miały istotnego znaczenia statystycznego. Powyższe dane przedstawia tabela 11.

Tab. 11. Farmakoterapia podczas badania według wskaźnika masy ciała BMI

Zmienna	BMI < 30 kg/m ² N = 16182	BMI ≥ 30 kg/m ² N = 17957	Wartość p
Statyny, %	40,3	40,1	0,78
Doustne bezpośrednie antykoagulanty, %	4,2	4,1	0,94
Antagoniści witaminy K, %	0,9	0,8	0,69
Pochodne sulfonilomocznika, %	13,1	13,4	0,55
Inhibitory DPP-4, %	11,9	10,3	< 0,001
Agoniści receptora GLP-1, %	4,9	19,4	< 0,001
Metformina, %	69,0	77,1	< 0,001
Insulina, %	9,2	8,3	0,035
Inhibitory SGLT-2, %	16,7	23,0	< 0,001

Szczegółowy zakres zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie obserwacji w podziale według wskaźnika masy ciała (BMI) przedstawia tabela 12. W grupie pacjentów z BMI < 30 kg/m² zaobserwowano niewielki, ale istotny statystycznie wzrost wartości odsetka hemoglobiny glikowanej. U chorych z BMI ≥ 30 kg/m² natomiast wykazano większy, istotny statystycznie spadek eGFR. W grupie bez otyłości zaobserwowano większy spadek stężenia LDL, natomiast wśród osób z otyłością bardziej wyraźnie obniżyły się stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, przy czym wszystkie te różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 12. Zmiany parametrów laboratoryjnych według wskaźnika masy ciała BMI

Zmienna	BMI < 30 kg/m ² N = 16182	BMI ≥ 30 kg/m ² N = 17957	Wartość p
HbA1C, %	0,06 (-0,1 - 0,32)	0,0 (-0,3 - 0,3)	< 0,001
Glukoza, mg/dL	-0,7 (-10,9 - 6,1)	0,0 (-9,5 - 11,4)	0,61
AST, U/L	0,0 (-2,0 - 3,0)	0,0 (-2,0 - 1,0)	0,005
Całkowity cholesterol, mg/dL	0,0 (-30,9 - 15,1)	-3,25 (-24,3 - 15,2)	0,87
HDL, mg/dL	0,0 (-5,0 - 6,0)	0,0 (-3,5 - 5,6)	0,85
LDL, mg/dL	-3,7 (-26,6 - 11,1)	-1,73 (-21,6 - 10,5)	0,54

TG, mg/dL	-4,1 (-33,7 - 20,1)	-4,25 (-45,9 - 24,0)	0,31
Kreatynina, mg/dL	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,0 (-0,1 - 0,1)	< 0,001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	-1,7 (-9,6 - 7,3)	-2,3 (-10,4 - 5,5)	< 0,001
NT-pro-BNP, pg/dL	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,39

5.3.5 Zmiany według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (*atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD*)

Badana kohorta została podzielona na dwie grupy: z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD+) oraz bez jej obecności (ASCVD-). Za miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową uznano występowanie choroby wieńcowej i/lub przebytego zawału serca, i/lub przebytego udaru mózgu.

W tabeli 13 przedstawiono charakterystykę wyjściową uczestników w podziale na powyższe grupy. Grupa pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD+) wyróżniała się wyższą medianą wieku oraz większym odsetkiem osób w wieku \geq 65 lat. W tej populacji udział kobiet był istotnie niższy. Odsetek osób z otyłością był natomiast istotnie większy w grupie bez rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD-). W podgrupie ASCVD+ istotnie częściej współwystępowały takie choroby, jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, przewlekła niewydolność serca, migotanie przedsionków, zespół stopy cukrzycowej oraz owrzodzenia. Częściej stwierdzano również przewlekłą chorobę nerek i niedoczynność tarczycy. Odsetek osób z nikotynizmem również był wyższy w tej grupie, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tab. 13. Charakterystyka wyjściowa według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)

Zmienna	ASCVD (-) N = 33122	ASCVD (+) N = 1017	Wartość p
Wiek, lata, mediana (IQR)	66,0 (59,0 - 72,0)	67,5 (65,0 - 73,5)	< 0,001
Wiek \geq 65 lat, %	27,3	54,8	< 0,001
Kobiety, n (%)	40,9	26,0	< 0,001
Wzrost, cm, mediana (IQR)	169,0 (160,0 - 176,5)	173,5 (164,5 - 178,5)	< 0,001
Masa ciała, kg, mediana (IQR)	88,0 (77,0 - 103,0)	85,5 (80,0 - 92,5)	< 0,001

Wskaźnik masy ciała, kg/m ² , mediana (IQR)	30,8 (27,7 - 34,7)	29,0 (26,9 - 32,0)	0,17
Wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m ² , %	52,8	44,7	< 0,001
Nadciśnienie tętnicze, %	25,3	63,1	< 0,001
Hiperlipidemia, %	20,5	58,8	< 0,001
Niedoczynność tarczycy, %	1,8	4,5	< 0,001
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, %	0,3	0,3	0,86
Choroba wieńcowa, %	0,0	99,1	< 0,001
Przebyty zawał serca, %	0,0	33,5	< 0,001
Przewlekła niewydolność serca, %	0,4	7,0	< 0,001
Nikotynizm, %	16,0	17,1	0,39
Przewlekła choroba nerek, %	0,9	5,2	< 0,001
Migotanie przedsionków, %	0,7	5,0	< 0,001
Przebyty udar mózgu, %	0,0	1,0	< 0,001
Zespół stopy cukrzycowej, %	1,7	2,8	0,015
Owrzodzenia, %	1,7	2,8	0,015
Neuropatia, %	11,2	9,6	0,11

W trakcie obserwacji mediana masy ciała (kontrolna masa ciała) była istotnie wyższa w grupie pacjentów bez rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD-) w porównaniu z grupą z obecnością tej choroby (ASCVD+) i wynosiła odpowiednio 85,0 kg [IQR: 75,0–101,8] vs. 84,5 kg [IQR: 80,0–92,5]; $p = 0,002$. Różnica zmiany masy ciała (mediana różnic masy ciała) w okresie obserwacji nie była statystycznie istotna pomiędzy grupami i w obu przypadkach mediana wynosiła 0,0, przy czym przedział międzykwartylowy wynosił -3,0 do 0,0 kg w grupie ASCVD- oraz -2,7 do 0,0 kg w grupie ASCVD+ ($p = 0,53$). Mediana wskaźnika masy ciała (kontrolny wskaźnik BMI) była istotnie wyższa u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej i wynosiła 30,3 kg/m² [IQR: 27,1–34,6] w porównaniu do 29,6 kg/m² [IQR: 27,6–32,4] w grupie ASCVD+ ($p < 0,001$). Zmiana wskaźnika BMI w czasie obserwacji (mediana różnic BMI) była minimalna i nieistotna statystycznie, z medianą 0,0 w obu grupach. Przedział międzykwartylowy wynosił -0,8 do 0,0 w grupie ASCVD- oraz -1,0 do 0,0 w grupie ASCVD+ ($p = 0,17$).

Analiza farmakoterapii wykazała, że w grupie chorych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD+) istotnie częściej stosowano statyny, doustne bezpośrednie antykoagulanty oraz antagonistów witaminy K. Podstawowym lekiem przeciwcukrzycowym w badanej populacji była metformina, której częstsze stosowanie obserwowano w grupie pacjentów bez rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD-). W tej samej podgrupie istotnie częściej włączano do terapii agonistów receptora GLP-1. Inhibitory DPP-4 również wykazywały tendencję do częstszego wykorzystania w grupie ASCVD-, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Natomiast w grupie ASCVD+ istotnie częściej sięgano po inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonilomocznika oraz insulinę. Powyższe dane przedstawia tabela 14.

Tab. 14. Farmakoterapia podczas badania według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)

Zmienna	ASCVD (-) N = 33122	ASCVD (+) N = 1017	Wartość p
Statyny, %	32,8	52,3	< 0,001
Doustne bezpośrednie antykoagulanty, %	2,9	6,1	< 0,001
Antagoniści witaminy K, %	0,7	1,8	< 0,001
Pochodne sulfonilomocznika, %	12,5	15,7	0,002
Inhibitory DPP-4, %	10,3	9,9	0,72
Agoniści receptora GLP-1, %	9,9	7,7	0,021
Metformina, %	67,4	63,0	0,003
Insulina, %	8,8	14,7	< 0,001
Inhibitory SGLT-2, %	16,8	26,5	< 0,001

Tabela 15 przedstawia zmiany parametrów laboratoryjnych w czasie obserwacji w podziale według wyżej wymienionych grup. Odsetek HbA1c wykazywał w grupie ASCVD+ nieznaczny, lecz nieistotny statystycznie wzrost. W zakresie lipidogramu w tej podgrupie stwierdzono istotne statystycznie podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego, podczas gdy w grupie bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej odnotowano istotny spadek tego parametru. Obniżenie stężenia LDL oraz triglicerydów również było bardziej wyraźne w grupie ASCVD-, jednak nie osiągnęło istotności statystycznej. Wśród pacjentów z

rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową zaobserwowano istotnie większe obniżenie wartości eGFR.

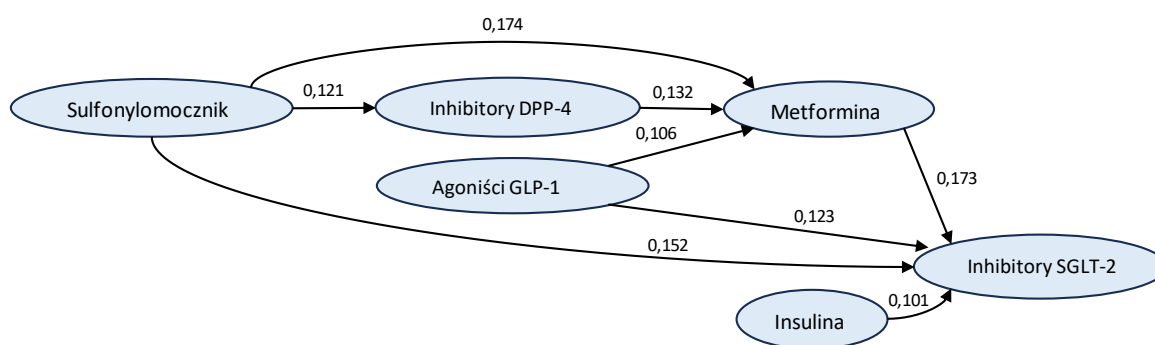
Tab. 15. Zmiany parametrów laboratoryjnych według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)

Zmienna	ASCVD (-) N = 33122	ASCVD (+) N = 1017	Wartość <i>p</i>
HbA1C, %	0,0 (-0,2 - 0,3)	0,1 (-0,1 - 0,3)	0,51
Glukoza, mg/dL	0,0 (-10,2 - 10,0)	-8,0 (-11,2 - 0,9)	0,9
AST, U/L	0,0 (-2,0 - 2,0)	0,0 (-2,3 - 3,0)	0,17
Całkowity cholesterol, mg/dL	-3,8 (-28,2 - 13,9)	4,2 (-3,7 - 22,6)	0,044
HDL, mg/dL	0,0 (-4,3 - 5,7)	0,4 (-2,7 - 6,0)	0,84
LDL, mg/dL	-3,1 (-24,5 - 10,3)	0,0 (-6,5 - 15,3)	0,33
TG, mg/dL	-4,1 (-39,9 - 21,6)	-2,7 (-23,1 - 38,8)	0,29
Kreatynina, mg/dL	0,0 (-0,1 - 0,1)	0,1 (0,0 - 0,2)	< 0,001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	-1,6 (-9,3 - 6,6)	-7,7 (-17,3 - -0,2)	< 0,001
NT-pro-BNP, pg/dL	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,55

5.4 Schematy farmakoterapii

Analiza przedstawionej na rycinie 4 sieci współzastosowania różnych klas leków przeciwcukrzycowych ujawnia istotne wzorce terapeutyczne w badanej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Metformina, będąca podstawowym lekiem w terapii tej choroby, wykazuje silne powiązania z innymi grupami leków, w tym z pochodnymi sulfonilomocznika (współczynnik korelacji Spearmana R równy 0,174), inhibitorami SGLT-2 ($R = 0,173$), inhibitorami DPP-4 ($R = 0,132$) oraz agonistami receptora GLP-1 ($R = 0,106$). Wskazuje to na jej kluczową rolę w strategiach leczenia skojarzonego. Inhibitory SGLT-2 również pełnią istotną rolę w farmakoterapii, wykazując największą liczbę powiązań, m.in. z metforminą ($R = 0,173$), pochodnymi sulfonilomocznika ($R = 0,152$), agonistami receptora GLP-1 ($R = 0,123$) oraz insuliną ($R = 0,101$), co odzwierciedla ich rosnące znaczenie w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego. Umiarkowane korelacje między inhibitorami SGLT-2 a agonistami receptora GLP-1 sugerują, że niektórzy pacjenci korzystają z zaawansowanych terapii skojarzonych, zwłaszcza w przypadku

współistniejącej choroby sercowo-naczyniowej lub przewlekłej choroby nerek. Insulina wykazuje słabsze korelacje z innymi lekami doustnymi (np. współczynnik korelacji z inhibitorami SGLT-2 wynosi 0,101), co najprawdopodobniej odzwierciedla jej zastosowanie w bardziej zaawansowanych stadiach cukrzycy.



Ryc. 4. Schemat jednoczesnego stosowania różnych klas leków przeciwcukrzycowych w populacji pacjentów z wykorzystaniem współczynnika korelacji Spearmana R

5.5 Parametry laboratoryjne jako niezależne predyktory stosowania poszczególnych grup leków przeciwcukrzycowych

W tabelach 16A-F przedstawiono wyniki analizy wieloczynnikowej, identyfikującej czynniki determinujące stosowanie poszczególnych klas leków przeciwcukrzycowych. Analiza wieloczynnikowa (Tab. 16A) wykazała, że wyższe stężenie skorygowanego LDL było istotnym predyktorem mniejszego prawdopodobieństwa stosowania metforminy – każdy wzrost tego parametru o 1 mg/dL zmniejszał szanse na włączenie tego leku o 1,1%. Ponadto wyższa wyjściowa wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) była istotnie związana z częstszym stosowaniem tego leku – wzrost eGFR o 1 mL/min/1,73 m² wiązał się z 2,8% większym prawdopodobieństwem jego włączenia.

Tab. 16A. Niezależne predyktory zastosowania metforminy

Zmienna	B	Wartość p	$exp(B)$	95% CI
LDL-skor	-0,011	0,003	0,989	0,981 - 0,996
Wyjściowy eGFR	0,028	0,002	1,028	1,010 - 1,046

Adnotacja. LDL-skor - skorygowany LDL; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) - estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wyliczony wg MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]).

W tabeli 16B przedstawiono wyniki analizy wieloczynnikowej dla stosowania inhibitorów SGLT-2. Wykazano, że wyższa masa ciała była istotnym predyktorem stosowania inhibitorów SGLT-2 – każdy dodatkowy kilogram masy ciała zwiększał szanse włączenia tej klasy leków o 2,2%. Podobnie, wyższy odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wiązał się z istotnie częstszym stosowaniem inhibitorów SGLT-2 – wzrost HbA1c o 1% zwiększał prawdopodobieństwo ich zastosowania o 32,9%. Odwrotny związek stwierdzono między skorygowanym stężeniem cholesterolu całkowitego a decyzją o zastosowaniu inhibitorów SGLT-2. Wyższe stężenie skorygowanego cholesterolu całkowitego było istotnym predyktorem mniejszego prawdopodobieństwa stosowania inhibitorów SGLT-2 – każdy wzrost tego parametru o 1 mg/dL zmniejszał szanse wdrożenia tej klasy leków o 0,8%.

Tab. 16B. Niezależne predyktory zastosowania inhibitorów SGLT-2

Zmienna	B	Wartość <i>p</i>	<i>exp(B)</i>	95% CI
Wyjściowa masa ciała	0,022	0,005	1,022	1,007 - 1,037
HbA1c	0,285	0,023	1,329	1,041 - 1,698
Całkowity cholesterol - skor	-0,008	0,035	0,992	0,984 - 0,999

Adnotacja. HbA1c - hemoglobina glikowana A1c; Całkowity cholesterol- skor - skorygowany całkowity cholesterol.

Jeśli chodzi o agonistów receptora GLP-1 (Tabl. 16C) wykazano, wyższa masa ciała była istotnie związana z częstszym włączaniem do terapii agonistów receptora GLP-1 – wzrost masy ciała o 1 kg zwiększał szanse zastosowania tych leków o 2,7%.

Tab. 16C. Niezależne predyktory zastosowania agonistów receptora GLP-1

Zmienna	B	Wartość <i>p</i>	<i>exp(B)</i>	95% CI
Wyjściowa masa ciała	0,027	0,003	1,027	1,009 - 1,046

W analizie wieloczynnikowej zastosowania inhibitorów DPP-4 (Tabl. 16D) stwierdzono, że niższa wyjściowa wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) była istotnie związana z rzadszym stosowaniem tych leków – spadek eGFR o 1 mL/min/1,73 m² wiązał się z 2,7% mniejszym prawdopodobieństwem ich włączenia.

Tab. 16D. Niezależne predyktory zastosowania inhibitorów DPP-4

Zmienna	B	Wartość <i>p</i>	<i>exp(B)</i>	95% CI
Wyjściowy eGFR	-0,027	0,001	0,973	0,957 – 0,989

W tabeli 16E przedstawiono wyniki analizy dla pochodnych sulfonilomocznika. Wykazano, że wyższy wiek pacjenta był istotnym predyktorem częstszego stosowania pochodnych sulfonilomocznika – każdy dodatkowy rok życia zwiększał prawdopodobieństwo zastosowania tych leków o 4,6%. Ponadto wyższy odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) również był istotnie związany z częstszym włączaniem do terapii tej grupy leków – wzrost HbA1c o 1% zwiększał szanse na jej zastosowanie aż o 75,7%.

Tab. 16E. Niezależne predyktory zastosowania pochodnych sulfonilomocznika

Zmienna	B	Wartość <i>p</i>	<i>exp(B)</i>	95% CI
Wiek	0,045	0,04	1,046	1,002 - 1,091
HbA1c	0,564	< 0,001	1,757	1,339 - 2,305

Analiza wieloczynnikowa w zakresie zastosowania insuliny (Tab. 16F) wykazała, że wyższy odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) był istotnym predyktorem częstszego stosowania insuliny – wzrost HbA1c o 1% zwiększał prawdopodobieństwo włączenia insuliny aż o 178,6%.

Tab. 16F. Niezależne predyktory zastosowania insuliny

Zmienna	B	Wartość <i>p</i>	<i>exp(B)</i>	95% CI
HbA1c	1,025	< 0,001	2,786	1,988 – 3,904

5.6 Analiza czynników wpływających na zmiany masy ciała, hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c) i wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) – wyniki modelu GLM (*Generalized Linear Model*)

Analiza wyników modelu GLM dotyczącego predyktorów zmiany masy ciała (Tab. 17A) wykazała, że wiek pacjentów, nieobecność nadciśnienia tętniczego oraz brak stosowania agonistów receptora GLP-1 były istotnie związane z wielkością tej zmiany. Pacjenci w wieku poniżej 65 lat wykazywali średnio o 26% większą zmianę masy ciała w porównaniu z pacjentami w wieku 65 lat lub starszym. Brak nadciśnienia tętniczego był związany z 11% mniejszą zmianą masy ciała, natomiast niestosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z 17% mniejszą zmianą masy ciała w porównaniu z pacjentami, którzy te leki stosowali. Pozostałe czynniki, takie jak płeć, obecność innych chorób towarzyszących czy stosowanie innych grup leków przeciw cukrzycowych nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na zmianę masy ciała.

Tab. 17A. Wyniki analizy GLM dla predyktorów zmiany masy ciała (masadelta)

Predyktor	<i>exp(B)</i>	95% CI	Wartość <i>p</i>
Wiek < 65 lat vs ≥ 65 lat	1,26	1,17 – 1,36	< 0,001
Płeć: Kobiety vs Mężczyźni	1,00	0,94 – 1,07	0,983
Nadciśnienie tętnicze: Nie vs Tak	0,89	0,82 – 0,97	0,009
Hiperlipidemia: Nie vs Tak	1,07	0,98 – 1,17	0,121
Niedoczynność tarczycy: Nie vs Tak	0,94	0,78 – 1,14	0,539
Przewlekła obturacyjna choroba płuc: Nie vs Tak	0,69	0,35 – 1,36	0,282
Choroba wieńcowa: Nie vs Tak	1,11	0,87 – 1,41	0,408
Przebyty zawał serca: Nie vs Tak	0,90	0,59 – 1,37	0,61
Przewlekła niewydolność serca: Nie vs Tak	0,86	0,50 – 1,49	0,594
Migotanie przedsionków: Nie vs Tak	0,87	0,60 – 1,27	0,467
Przewlekła choroba nerek: Nie vs Tak	0,92	0,64 – 1,32	0,641
Przebyty udar mózgu: Nie vs Tak	1,05	0,20 – 5,53	0,951
Pochodne sulfonilomocznika: Nie vs Tak	0,98	0,89 – 1,09	0,768
Inhibitory DPP-4: Nie vs Tak	1,03	0,92 – 1,15	0,601
Agoniści receptora GLP-1: Nie vs Tak	0,83	0,75 – 0,91	< 0,001
Metformina: Nie vs Tak	0,94	0,88 – 1,02	0,146

Insulina: Nie vs Tak	0,95	0,85 – 1,06	0,361
Inhibitory SGLT-2: Nie vs Tak	0,92	0,84 – 1,01	0,075

W zakresie analizy zmian odsetka hemoglobiny glikowanej (Tabl. 17B) wykazano, że parametry takie jak wiek, płeć, nieobecność nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków oraz brak zastosowania leków z grup pochodnych sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4 oraz insuliny istotnie związane były z wielkością tej zmiany. Pacjenci wieku poniżej 65. roku życia wykazywali o 35% większą zmianę odsetka HbA1c niż ci z grupy starszej. Kobiety natomiast charakteryzowała średnio o 16% mniejsza zmiana tego parametru. Brak obecności nadciśnienia tętniczego czy migotania przedsionków wiązał się z istotnie większą zmianą odsetka HbA1c, wynoszącą odpowiednio 8,8% i 46%. Niestosowanie w/w grup leków wiązało się z mniejszą zmianą tego parametru wynoszącą odpowiednio: 35% dla pochodnych sulfonylomocznika, 17% dla inhibitorów DPP-4 oraz 35% dla insuliny.

Tab. 17B. Wyniki analizy GLM dla predyktorów zmiany hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1cdelta)

Predyktor	<i>exp(B)</i>	95% CI	Wartość <i>p</i>
Wiek < 65 lat vs ≥ 65 lat	1,351	1,273 – 1,435	< 0,001
Płeć: Kobiety vs Mężczyźni	0,84	0,795 – 0,89	< 0,001
Nadciśnienie tętnicze: Nie vs Tak	1,088	1,01 – 1,171	0,026
Hiperlipidemia: Nie vs Tak	0,942	0,874 – 1,015	0,117
Niedoczynność tarczycy: Nie vs Tak	0,885	0,72 – 1,088	0,244
Przewlekła obturacyjna choroba płuc: Nie vs Tak	0,875	0,488 – 1,57	0,655
Choroba wieńcowa: Nie vs Tak	1,051	0,851 – 1,298	0,644
Przebyty zawał serca: Nie vs Tak	0,865	0,589 – 1,27	0,459
Przewlekła niewydolność serca: Nie vs Tak	0,794	0,506 – 1,246	0,316
Migotanie przedsionków: Nie vs Tak	1,461	1,033 – 2,067	0,032
Przewlekła choroba nerek: Nie vs Tak	1,005	0,766 – 1,317	0,973
Przebyty udar mózgu: Nie vs Tak	0,279	0,044 – 1,756	0,174
Pochodne sulfonylomocznika: Nie vs Tak	0,649	0,599 – 0,704	< 0,001
Inhibitory DPP-4: Nie vs Tak	0,828	0,76 – 0,901	< 0,001
Agoniści receptora GLP-1: Nie vs Tak	1,03	0,935 – 1,134	0,548
Metformina: Nie vs Tak	1,036	0,955 – 1,124	0,398
Insulina: Nie vs Tak	0,652	0,59 – 0,72	< 0,001

Inhibitory SGLT-2: Nie vs Tak	0,984	0,915 – 1,059	0,675
-------------------------------	-------	---------------	-------

W tabeli 17C przedstawiono wyniki analizy zmian wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej, które wykazały istotne powiązania z różnymi zmiennymi klinicznymi. Kobiety charakteryzowały się średnio o 19% mniejszą zmianą eGFR w porównaniu z mężczyznami. Nieobecność nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej oraz migotania przedsionków skutkowało mniejszą zmianą tego parametru – odpowiednio o 12%, 21% i 32%. Ponad dwukrotnie mniejsza zmiana eGFR występowała u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek. Natomiast brak hiperlipidemii oraz przebytego zawału serca wiązało się z istotnie większą zmianą wskaźnika filtracji kłębuszkowej – odpowiednio o 8% i 50%. Największy efekt odnotowano w przypadku udaru mózgu – brak tego schorzenia był związany z ponad sześciokrotnie wyższą zmianą eGFR, choć szeroki przedział ufności wymaga ostrożnej interpretacji. W odniesieniu do leczenia farmakologicznego wykazano, że pacjenci niestosujący pochodnych sulfonilomocznika oraz insuliny mieli istotnie mniejszą zmianę eGFR (odpowiednio o 11% i 54%), natomiast brak stosowania metforminy oraz inhibitorów SGLT-2 skutkowało większą zmianą tego parametru – odpowiednio o 47% i 16%.

Tab. 17C. Wyniki analizy GLM dla predyktorów zmiany wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFRdelta)

Predyktor	<i>exp(B)</i>	95% CI	Wartość <i>p</i>
Wiek < 65 lat vs ≥ 65 lat	1,027	0,973 – 1,084	0,322
Płeć: Kobiety vs Mężczyźni	0,81	0,77 – 0,852	< 0,001
Nadciśnienie tętnicze: Nie vs Tak	0,879	0,824 – 0,937	< 0,001
Hiperlipidemia: Nie vs Tak	1,081	1,01 – 1,156	0,024
Niedoczynność tarczycy: Nie vs Tak	1,127	0,956 – 1,328	0,154
Przewlekła obturacyjna choroba płuc: Nie vs Tak	1,24	0,788 – 1,952	0,352
Choroba wieńcowa: Nie vs Tak	0,794	0,66 – 0,955	0,014
Przebyty zawał serca: Nie vs Tak	1,502	1,124 – 2,006	0,006
Przewlekła niewydolność serca: Nie vs Tak	1,358	0,992 – 1,857	0,056
Migotanie przedsionków: Nie vs Tak	0,682	0,526 – 0,884	0,004
Przewlekła choroba nerek: Nie vs Tak	0,462	0,373 – 0,573	< 0,001
Przebyty udar mózgu: Nie vs Tak	6,814	1,707 – 27,167	0,007
Pochodne sulfonilomocznika: Nie vs Tak	0,893	0,829 – 0,963	0,003

Inhibitory DPP-4: Nie vs Tak	0,934	0,856 – 1,018	0,122
Agoniści receptora GLP-1: Nie vs Tak	1,091	0,998 – 1,194	0,057
Metformina: Nie vs Tak	1,471	1,392 – 1,556	< 0,001
Insulina: Nie vs Tak	0,457	0,414 – 0,504	< 0,001
Inhibitory SGLT-2: Nie vs Tak	1,161	1,081 – 1,246	< 0,001

5.7 Podsumowanie wyników

1. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 objętych analizą szczególnie istotne jest wysokie rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego - otyłość występowała u ponad połowy badanych, nadciśnienie tętnicze u ponad jednej czwartej, a hiperlipidemia u co piątego chorego. Dodatkowo 17,2% pacjentów paliło tytoń. Miażdżycową chorobę sercowo – naczyniową stwierdzono natomiast u 3% badanych, co świadczy o obecności zaawansowanych powikłań naczyniowych i podkreśla bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych.

2. W badanym okresie 2011–2024 zaobserwowano istotne zmiany w praktyce farmakoterapeutycznej cukrzycy typu 2 oraz chorób współistniejących, odzwierciedlające aktualizację zaleceń klinicznych i rosnącą dostępność nowoczesnych terapii — szczególnie widoczny był wzrost częstości stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1, stabilne utrzymanie dominującej roli metforminy wzrost częstości przepisywania statyn oraz stopniowe zastępowanie antagonistów witaminy K przez doustne antykoagulanty bezpośrednio. Wzorce współzastosowania leków wskazują na centralną rolę metforminy w leczeniu skojarzonym cukrzycy typu 2 oraz na coraz szersze wykorzystanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1, szczególnie u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi.

3. Inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 były częściej stosowane u pacjentów z wyższą masą ciała, co odzwierciedla ich preferencyjne wykorzystanie w leczeniu osób z otyłością. Inhibitory SGLT-2 częściej wdrażano u chorych w starszym wieku (≥ 65 lat), z gorszą kontrolą glikemii oraz z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, co jest zgodne z ich udokumentowanymi korzyściami w populacjach wysokiego ryzyka. Natomiast agoniści receptora GLP-1 byli istotnie częściej stosowani u pacjentów młodszych

(< 65 lat) i bez wcześniejszego rozpoznania miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, przy czym w obu tych grupach obserwowano wyższy odsetek osób z otyłością, co mogło stanowić istotny czynnik decydujący o wyborze terapii.

4. Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z bardziej wyraźną redukcją masy ciała, natomiast terapia inhibitorami SGLT-2 korelowała z mniejszym spadkiem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), co podkreśla istotną rolę obu klas leków w ograniczaniu ryzyka powikłań metabolicznych i nefrologicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Największą redukcję wartości odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) zaobserwowano u pacjentów leczonych insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika, co potwierdza ich wysoką skuteczność hipoglikemizującą zgodnie z dotychczasowymi danymi klinicznymi.

5. W analizowanej populacji, w trakcie trwania badania, odnotowano umiarkowaną poprawę wybranych parametrów metabolicznych. Zaobserwowano redukcję masy ciała, szczególnie wyraźną u pacjentów z otyłością oraz obniżenie wskaźnika BMI, bardziej zaznaczone wśród osób starszych. Zmiany w profilu lipidowym w całej populacji miały korzystny charakter, choć nie wykazano istotnych różnic po uwzględnieniu analizowanych czynników predykcyjnych. Równocześnie stwierdzono niewielki, ale statystycznie istotny spadek eGFR, który dotyczył głównie pacjentów powyżej 65. roku życia, z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oraz z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. Odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pozostawał stabilny, przy czym niewielki wzrost jego wartości odnotowano w grupie pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m^2 .

6. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że młodszy pacjenci (poniżej 65. roku życia) z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się większą redukcją masy ciała, co może odzwierciedlać bardziej intensywne podejście terapeutyczne oraz lepszą adherencję do zaleceń dotyczących stylu życia w tej grupie. W przypadku pacjentów starszych, obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi, obserwowano mniejszą zmianę wartości odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c), co pozostaje zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi dopuszczającymi mniej restrykcyjne cele glikemiczne u osób z powikłaną cukrzycą. Ponadto, obecność chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa czy migotanie przedsionków była istotnie związana z mniej korzystną

dynamiką zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), co potwierdza negatywny wpływ schorzeń układu sercowo-naczyniowego na funkcję nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2.

6. DYSKUSJA

6.1 Dyskusja wyników badania na tle dostępnej literatury

Cukrzyca typu 2 stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny, ze względu na jej rosnącą częstość występowania, przewlekły charakter oraz poważne konsekwencje zdrowotne i społeczno-ekonomiczne. W kontekście czynników ryzyka sercowo-naczyniowego szczególną uwagę zwraca wysokie rozpowszechnienie otyłości, stwierdzonej u ponad połowy analizowanej populacji. Podobne wyniki odnotowano w badaniach międzynarodowych – w Stanach Zjednoczonych Ameryki (*United States of America, USA*) częstość występowania otyłości wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 61,3% [100], w Zjednoczonych Emiratach Arabskich - 49,5% [101], a w krajach europejskich przekraczała 50% [102]. Nadciśnienie tętnicze również jest jednym z najczęstszych schorzeń współistniejących u pacjentów z cukrzycą typu 2. Częstość jego występowania na świecie w tej grupie chorych szacuje się na 50–80% [103], natomiast w Polsce dotyczy ono ponad 60% pacjentów z cukrzycą, co potwierdzają dane z badań populacyjnych, takich jak PURE Poland (*Prospective Urban and Rural Epidemiological Study – Poland*) [104]. W analizowanej kohorcie jedynie 26,4% pacjentów miało zarejestrowane rozpoznanie nadciśnienia tętniczego, co jest istotnie niższym odsetkiem niż raportowany w badaniach populacyjnych. Tak niska częstość może wynikać z ograniczeń charakterystycznych dla analiz opartych na elektronicznej dokumentacji medycznej, w tym niedostatecznego kodowania schorzeń współistniejących lub nieuwzględnienia danych spoza systemu ambulatoryjnego LUX MED. Podobna sytuacja dotyczy hiperlipidemii, którą stwierdzono u 21,6% badanej populacji, co znacząco odbiega od wyników innych polskich analiz szacujących jej częstość na około 61% [105,106]. Dane międzynarodowe wskazują natomiast, że zaburzenia lipidowe występują nawet u 60–90% osób z cukrzycą typu 2 [107, 108, 109]. Obserwowany odsetek pacjentów palących tytoń (17,2%) jest zbliżony do wartości raportowanych w danych światowych, gdzie częstość palenia w populacji osób z cukrzycą typu 2 wynosi około 15% [100]. W odniesieniu do miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, dane globalne szacują jej występowanie u 32,2% pacjentów z cukrzycą typu 2 [110], podczas gdy w niniejszej analizie rozpoznanie to stwierdzono jedynie u 3% badanych. Niski odsetek rozpoznań miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej może wynikać z niedoszacowania w dokumentacji EHR – m.in. braku kodowania podczas wizyt ambulatoryjnych, niepełnej historii medycznej pacjentów oraz pominięcia przypadków rozpoznanych w innych ośrodkach. Warto podkreślić, że system

elektronicznej dokumentacji medycznej LUX MED obliuguje lekarza do uzupełnienia danych dotyczących masy ciała, wzrostu oraz statusu nikotynizmu przed zakończeniem wizyty, co może przekładać się na wysoką kompletność tych informacji i częściowo tłumaczyć zbliżone do danych światowych odsetki występowania otyłości oraz palenia tytoniu w analizowanej populacji.

Na przestrzeni analizowanego okresu zaobserwowano istotne zmiany w zakresie farmakoterapii cukrzycy typu 2 oraz chorób współistniejących. W kolejnych latach obserwacji odnotowano stopniowy wzrost częstości stosowania statyn, które były przepisywane ponad jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą typu 2. Leki te były częściej stosowane u chorych w starszym wieku oraz z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. Trend ten może wskazywać na coraz lepsze dostosowanie praktyki klinicznej do aktualnych wytycznych dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej u pacjentów z cukrzycą typu 2. Na podstawie analizy danych z badania NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) przeprowadzonej przez Fang i wsp. wykazano, że pomimo obowiązujących rekomendacji dotyczących szerokiego stosowania statyn u osób z cukrzycą typu 2, odsetek pacjentów objętych tą terapią w USA pozostaje niższy, niż wynikałoby to z zaleceń – w latach 2015–2018 statyny stosowało zaledwie 53% dorosłych chorych [111]. W świetle aktualnej wiedzy medycznej oraz danych epidemiologicznych dotyczących wysokiego rozpowszechnienia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji chorych na cukrzycę typu 2, zakres stosowania statyn powinien być szerszy niż odnotowany w niniejszym badaniu. Warto jednak podkreślić, że odsetek pacjentów otrzymujących statyny przewyższał odsetek osób z udokumentowaną hiperlipidemią lub rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, co może świadczyć o stosunkowo dobrej zgodności praktyki klinicznej z obowiązującymi zaleceniami i profilaktycznym podejściu lekarzy, uwzględniającym całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. W zakresie leków przeciwkrzepliwych w analizowanym okresie obserwacji odnotowano rosnącą częstość stosowania doustnych antykoagulantów bezpośrednich przy jednoczesnym spadku zastosowania antagonistów witaminy K, co pozostaje zgodne z obserwowanymi trendami międzynarodowymi [112, 113]. Odsetek pacjentów stosujących leczenie przeciwkrzepliwe był proporcjonalny do częstości występowania schorzeń stanowiących wskazanie do takiej terapii. W całym okresie obserwacji metformina pozostawała najczęściej stosowanym lekiem przeciwcukrzycowym, zachowując dominującą pozycję terapeutyczną zarówno w populacji ogólnej, jak i we wszystkich analizowanych podgrupach klinicznych. Tę tendencję

potwierdzają również dane międzynarodowe — w badaniu przeprowadzonym w Indiach była ona przepisywana w 80% przypadków leczenia cukrzycy typu 2 [114], natomiast według Tyrolskiego Rejestru Cukrzycy- odpowiadała za niemal połowę wszystkich recept na leki przeciwhiperglykemiczne [115]. Aktualne przeglądy potwierdzają, że metformina nadal odgrywa kluczową rolę w terapii cukrzycy typu 2, mimo dostępności nowoczesnych leków inkretynowych i flozyn [116]. Pozostaje to zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego [1,3]. W okresie analizy odnotowano wyraźny wzrost częstości stosowania inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 po 2015 roku, co jest spójne z aktualizacjami zaleceń PTD [1]. Tendencja ta zbiega się czasowo z publikacją wyników przełomowych badań klinicznych, takich jak EMPA-REG OUTCOME i LEADER, które wykazały istotne korzyści sercowo-naczyniowe wynikające ze stosowania wspomnianych klas leków u pacjentów z cukrzycą typu 2 [54, 69]. Globalne dane epidemiologiczne również potwierdzają rosnący udział inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2. W wielonarodowym prospektywnym badaniu DISCOVER (*DISCOVER Global Prospective Study of Treatment Patterns in Type 2 Diabetes*), obejmującym ponad 14 000 pacjentów z 37 krajów, zaobserwowano istotny wzrost częstości stosowania flozyn w ciągu trzyletniego okresu obserwacji – z 8,7% na początku badania do 16,1% na jego zakończenie [117]. W niniejszym badaniu inhibitory SGLT-2 stanowiły drugą najczęściej stosowaną grupę leków przeciwcukrzycowych. Wysoka pozycja tej grupy terapeutycznej zasługuje na szczególną uwagę w kontekście danych międzynarodowych, zgodnie z którymi – jak wykazano m.in. w badaniu dotyczącym trendów terapeutycznych w USA i Wielkiej Brytanii – drugą najczęściej stosowaną klasę leków nadal stanowią pochodne sulfonilomocznika [118]. W analizowanej kohorcie zastosowanie inhibitorów SGLT-2 było istotnie częstsze wśród pacjentów ≥ 65 . roku życia, z nieoptymalną kontrolą glikemii, otyłością oraz rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. Preferencyjne wdrażanie flozyn w populacjach wysokiego ryzyka jest zgodne z ich udokumentowanym działaniem kardioprotekcyjnym. Uzyskane wyniki pozostają spójne z obserwacjami z innych krajów, które również potwierdzają częstsze stosowanie tej klasy leków w tych populacjach pacjentów [119, 120, 121]. Drugą istotną grupę leków w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego stanowią agoniści receptora GLP-1, których zastosowanie w analizowanej kohorcie obejmowało około 10% pacjentów. Zbliżoną częstość stosowania tej klasy farmakologicznej odnotowano w Japonii (9,6%) [122] natomiast dostępne dane z populacji amerykańskich i europejskich wskazują na niższe wartości,

wynoszące odpowiednio 4,4% w Stanach Zjednoczonych [123] oraz 2,1–7% w Europie [117], w zależności od kraju i źródła danych. W analizowanej populacji agonisci receptora GLP-1 byli zdecydowanie częściej stosowani wśród pacjentów z otyłością, co pozostaje zgodne z ich profilem terapeutycznym oraz obowiązującymi wskazaniami klinicznymi, jak również ze światowymi obserwacjami z badań populacyjnych [124, 125]. W niniejszym badaniu agonisci receptora GLP-1 byli częściej przepisywani pacjentom poniżej 65. roku życia oraz osobom bez rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Choć może to wydawać się nie w pełni zgodne z udokumentowanymi właściwościami kardioprotekcyjnymi tej klasy leków, obserwacja ta najprawdopodobniej odzwierciedla większy odsetek pacjentów z otyłością w tych grupach. Warto podkreślić, że zastosowanie agonistów receptora GLP-1 w tej populacji może odgrywać istotną rolę w profilaktyce pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [1, 126]. Częstość zastosowania nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych w analizowanej kohorcie wydaje się porównywalna, a miejscami nawet wyższa niż w danych globalnych. Niemniej jednak, odsetek pacjentów otrzymujących te leki, pomimo obecności jednoznacznych wskazań klinicznych, pozostaje nadal niezadowolająco niski. Do podobnych wniosków doszli autorzy szwedzkiego badania populacyjnego - Lim i wsp. - obejmującego ponad 435 000 pacjentów z cukrzycą typu 2 w latach 2020-2021, analizując zgodność rzeczywistego stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2019r., Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą z 2019 roku [127]. Analiza wykazała, że według wytycznych ESC aż 79,5% pacjentów z cukrzycą typu 2 kwalifikowało się do leczenia inhibitorami SGLT-2 i/lub agonistami receptora GLP-1, a zgodnie z konsensusem ADA/EASD – 48,8%. Mimo to, jedynie 33,7% pacjentów spełniających kryteria ESC i 25,4% tych kwalifikujących się według ADA/EASD rzeczywiście otrzymało zalecane leczenie. W warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej niewystarczający odsetek pacjentów otrzymujących zalecane leczenie może być konsekwencją restrykcyjnych kryteriów refundacyjnych oraz wysokich kosztów nowoczesnych terapii. Dodatkowo, istotnym czynnikiem może być również ograniczona implementacja aktualnych wytycznych przez część lekarzy praktyków.

W analizowanej populacji obserwowano zróżnicowane efekty terapeutyczne poszczególnych klas leków, zgodne z ich charakterystyką kliniczną. Terapia agonistami receptora GLP-1 przyczyniała się do istotniejszej redukcji masy ciała, natomiast leczenie

inhibitorami SGLT-2 wiązało się z mniejszym spadkiem wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Obserwacje te podkreślają komplementarne znaczenie obu grup leków w prewencji powikłań metabolicznych i nefrologicznych, znajdując jednocześnie potwierdzenie w dostępnych danych literaturowych o zasięgu międzynarodowym [67, 77, 128, 129]. Z kolei największą redukcję odsetka hemoglobiny glikowanej odnotowano u pacjentów leczonych insuliną oraz pochodnymi sulfonylomocznika, co potwierdza ich wysoki potencjał hipoglikemizujący [130].

Zaobserwowana w niniejszym badaniu umiarkowana poprawa wybranych parametrów metabolicznych, w tym redukcja masy ciała i obniżenie wskaźnika BMI, znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie dotyczącym skuteczności nowoczesnych terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 [77]. Wyniki badania klinicznego DiRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*) wykazały, że nawet niewielka redukcja masy ciała, wynosząca co najmniej 5%, może istotnie poprawiać insulinowrażliwość, a także korzystnie wpływać na parametry gospodarki lipidowej i wartości ciśnienia tętniczego, co ma kluczowe znaczenie w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych [29]. Co istotne, w analizowanej populacji odnotowano bardziej wyraźną redukcję masy ciała wśród pacjentów z otyłością w porównaniu do osób bez otyłości. Zjawisko to jest zgodne zarówno z mechanizmami fizjopatologicznymi, jak i wynikami badań klinicznych, które wskazują, że osoby z wyższym wyjściowym BMI mają większy potencjał do redukcji masy ciała w odpowiedzi na interwencje terapeutyczne – zwłaszcza przy zastosowaniu agonistów receptora GLP-1, dedykowanych leczeniu pacjentów z otyłością [131]. Warto zauważyć, że w analizowanej kohorcie odnotowano większą redukcję masy ciała wśród osób powyżej 65. roku życia w porównaniu do młodszych pacjentów, u których częściej stosowano agonistów receptora GLP-1. Zjawisko to znajduje odzwierciedlenie w danych literaturowych, które wskazują, że pacjenci starsi często osiągają lepsze efekty w programach redukcji masy ciała, zwłaszcza opartych na interwencjach nefarmakologicznych [132]. Może to wynikać z wyższego poziomu motywacji do poprawy stanu zdrowia oraz lepszej współpracy z personelem medycznym. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*), osoby starsze biorące udział w programach kontroli masy ciała uzyskują większy spadek masy ciała niż osoby młodsze, co może świadczyć o ich większym zaangażowaniu w proces terapeutyczny [133]. Obserwowane w badaniu korzystne zmiany w profilu lipidowym mają istotne znaczenie kliniczne w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i pozostają zgodne

z aktualnymi zaleceniami towarzystw naukowych dotyczącymi kompleksowego postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2. [1, 24]. Zmiany te są najprawdopodobniej wynikiem zarówno redukcji masy ciała, jak i zastosowania leczenia obejmującego nie tylko klasyczne leki hipolipemizujące, lecz również nowoczesne terapie z wykorzystaniem inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, które wykazują korzystny wpływ na gospodarkę lipidową [134, 135]. Obserwowany w badaniu niewielki, lecz statystycznie istotny spadek wartości eGFR, który dotyczył głównie pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia), osób z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oraz z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, znajduje potwierdzenie w danych literaturowych [136]. Zjawisko to jest dobrze udokumentowane i uznawane za przewidywalne w tej populacji pacjentów, co wynika ze współistnienia czynników fizjologicznych, takich jak postępujące z wiekiem pogarszanie się funkcji nerek, oraz patologicznych – w tym otyłości i chorób sercowo-naczyniowych – które istotnie zwiększają ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej i innych postaci przewlekłej choroby nerek. Niewykluczone, że szersze i wcześniejsze zastosowanie leków o udokumentowanym działaniu nefroprotekcijnym, takich jak inhibitory SGLT-2 mogłoby przyczynić się do spowolnienia tego niekorzystnego procesu. W analizowanej populacji odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie, jednak wśród pacjentów z $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ odnotowano niewielką tendencję wzrostową. Zjawisko to może być związane z niższą częstością stosowania w tej grupie nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2, jak również rzadziej wdrażaną terapią pochodnymi sulfonilomocznika. Warto również zaznaczyć, że w grupie chorych bez otyłości odsetek pacjentów w wieku powyżej 65 lat był istotnie wyższy, co mogło dodatkowo wpływać na mniej intensywne podejście do kontroli glikemii. Należy również zauważyć, że w ostatnich latach podejście do intensywności obniżania odsetka HbA1c uległo liberalizacji – zgodnie z aktualnymi wytycznymi coraz większy nacisk kładzie się na indywidualizację celów terapeutycznych, zwłaszcza u pacjentów starszych, z chorobami współistniejącymi lub zagrożonych hipoglikemią, co może przekładać się na akceptowanie nieco wyższych wartości odsetka hemoglobiny glikowanej w praktyce klinicznej [1].

W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że pacjenci w wieku poniżej 65 lat z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym osiągnęli większą redukcję masy ciała, co może odzwierciedlać większą intensywność działań terapeutycznych w tej grupie. Takie postępowanie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi prewencji sercowo-naczyniowej, które

rekomendują wczesną i kompleksową kontrolę czynników ryzyka u młodszych pacjentów z cukrzycą typu 2 [137]. Z kolei u pacjentów starszych z chorobami sercowo-naczyniowymi odnotowano mniejszą redukcję HbA1c, co jest zgodne z zaleceniami dopuszczającymi łagodniejsze cele glikemiczne w powikłanej cukrzycy [1]. Ponadto, u badanych pacjentów z cukrzycą typu 2 współwystępowanie chorób układu sercowo-naczyniowego – takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa czy migotanie przedsionków – wiązało się z większym spadkiem wartości wskaźnika eGFR. Zależność tę można tłumaczyć nakładającymi się mechanizmami patofizjologicznymi, obejmującymi przewlekłe przeciążenie hemodynamiczne, aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz nasilony stan zapalny, które przyspieszają postęp przewlekłej choroby nerek u osób z cukrzycą typu 2. Dodatkowo, dane te pozostają spójne z wynikami wcześniejszych badań podkreślających ścisłą interakcję między układem sercowo-naczyniowym a nerkowym w przebiegu cukrzycy [138].

W kontekście uzyskanych wyników warto odnieść się do obserwacji przedstawionych w polskim badaniu ARETAEUS 1 (*Cardiovascular Risk Factors Control in Polish Patients with Type 2 Diabetes Within the First Two Years of Diagnosis*) z 2009 r., którego celem była ocena sposobu leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz stopnia realizacji celów terapeutycznych zgodnych z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [139]. Wyniki tego badania wskazały, że już w momencie rozpoznania u ponad jednej trzeciej pacjentów występowały późne powikłania cukrzycy. Dodatkowo wykazano, że zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego są wdrażane jedynie częściowo, co odzwierciedla niedostateczne wykorzystanie potencjału wczesnej interwencji terapeutycznej.

Powyższa analiza wykazała postępującą poprawę w zakresie stosowania rekomendowanych terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, niemniej ujawniła obszary wymagające dalszej optymalizacji, szczególnie w zakresie identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz adekwatnego doboru leczenia. Wyniki podkreślają konieczność lepszej implementacji wytycznych, zwłaszcza w odniesieniu do terapii o udowodnionym działaniu kardiometabolicznym oraz dalszego doskonalenia opieki z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjentów.

6.2 Ograniczenia badania

Kompleksowy charakter analizy, obejmujący liczną kohortę pacjentów oraz szeroki zakres parametrów klinicznych, istotnie podnosi wartość poznawczą niniejszego badania.

Niemniej jednak, pomimo wspomnianych atutów, badanie nie jest wolne od ograniczeń, które należy uwzględnić przy interpretacji uzyskanych wyników.

Badanie ma charakter retrospektywny, co wyklucza możliwość ingerencji w przebieg terapii, standaryzacji leczenia oraz kontrolowania ekspozycji na wybrane czynniki. Analiza ogranicza się zatem do oceny istniejących zależności pomiędzy zmiennymi, bez możliwości jednoznacznej weryfikacji wpływu zastosowanych strategii terapeutycznych na obserwowane wyniki kliniczne.

Choć dane wykorzystane w analizie pochodzą z rozbudowanego systemu EHR obejmującego ponad 300 placówek ambulatoryjnych LUX MED w całej Polsce, należy uwzględnić, że dotyczą one wyłącznie pacjentów korzystających z usług tej konkretnej sieci medycznej. Może to ograniczać możliwość uogólniania wyników na całą populację kraju, zwłaszcza w kontekście różnic w profilu demograficzno-społecznym, dostępie do opieki zdrowotnej oraz strukturze zachorowalności.

Jednym z istotnych ograniczeń badań opartych na elektronicznej dokumentacji medycznej jest niepełne lub niejednolite kodowanie chorób współistniejących. Dane EHR powstają przede wszystkim na potrzeby prowadzenia bieżącej opieki klinicznej, a nie z myślą o analizach epidemiologicznych. Może to prowadzić do pomijania w dokumentacji tych jednostek chorobowych, które nie stanowią bezpośredniego celu wizyty. Konsekwencją tego zjawiska może być zaniżona estymacja rozpowszechnienia chorób współistniejących w analizowanej populacji.

Stosowaną farmakoterapię określono na podstawie recept wystawionych w systemie EHR, bez możliwości weryfikacji ich realizacji, co stanowi typowe ograniczenie tego typu analiz.

Ze względu na ograniczenia dostępnych danych, analiza nie obejmowała informacji dotyczących stylu życia, nawyków żywieniowych ani czasu trwania cukrzycy, co mogło wpłynąć na pełność oceny czynników ryzyka.

Pomimo wymienionych ograniczeń, wyniki niniejszej analizy dostarczają istotnych i praktycznie użytecznych informacji na temat rzeczywistej opieki nad pacjentami z cukrzycą typu 2 w warunkach ambulatoryjnych, stanowiąc wartościowy punkt wyjścia do dalszych badań.

6.3 Przyszłe kierunki badań

W świetle uzyskanych wyników, obejmujących analizę trendów farmakoterapii oraz zmian klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w praktyce ambulatoryjnej w Polsce w latach 2011–2024, zasadne staje się wskazanie obszarów wymagających dalszej eksploracji badawczej.

W przyszłości szczególne znaczenie będą mieć badania prospektywne, oparte na wiarygodnych źródłach danych klinicznych i administracyjnych, obejmujących nie tylko zalecenia terapeutyczne, lecz także ich faktyczną realizację – w tym potwierdzone wykupienie i stosowanie przepisanych leków. Pozwoli to na bardziej precyzyjną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych, w tym inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, w kontekście twardych punktów końcowych.

W dalszych analizach wskazane jest również uwzględnienie czynników socjoekonomicznych, stylu życia, sposobu odżywiania oraz dostępu do opieki zdrowotnej, które istotnie wpływają na przebieg choroby, poziom kontroli metabolicznej oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Niezbędna jest także pogłębiona ewaluacja skuteczności dotychczasowych programów zdrowotnych i kampanii edukacyjnych, ukierunkowanych na poprawę wykrywalności cukrzycy, wczesną interwencję oraz redukcję powikłań sercowo-naczyniowych. Uwzględnienie zmiennych takich jak liczba dostępnych specjalistów diabetologii oraz ich rozmieszczenie geograficzne pozwoli zidentyfikować potencjalne nierówności w dostępie do opieki i skutecznej terapii.

Wreszcie, dalsze badania powinny koncentrować się na optymalizacji i indywidualizacji leczenia, z uwzględnieniem zróżnicowanych potrzeb pacjentów, wieku, chorób współistniejących oraz preferencji terapeutycznych.

7. WNIOSKI

Cel badania został zrealizowany poprzez szczegółową analizę trendów terapeutycznych w cukrzycy typu 2, ich zgodności z wytycznymi oraz częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych w praktyce ambulatoryjnej w latach 2011–2024. Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski, odnoszące się bezpośrednio do postawionych hipotez i uzyskanych wyników:

1. W badanym okresie nastąpiła wyraźna zmiana w strukturze farmakoterapii cukrzycy typu 2, ze stopniowym wzrostem częstości zastosowania nowoczesnego leczenia opartego o inhibitory SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1. Trend ten pozostaje zgodny z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
2. W analizowanej kohorcie leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 były istotnie częściej stosowane u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co koresponduje z ich profilem farmakologicznym oraz rekomendowanym zastosowaniem w tych populacjach.
3. Zastosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z istotniejszą redukcją masy ciała, natomiast stosowanie inhibitorów SGLT-2 – ze spowolnieniem pogarszania się funkcji nerek, co pozostaje zgodne z ich udokumentowanym działaniem kardioprotekcyjnym i nefroprotekcijnym.
4. Pomimo zaobserwowanych korzystnych tendencji w zakresie wzrostu częstości stosowania nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych oraz ich częstszej implementacji w populacjach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, odsetek pacjentów faktycznie otrzymujących leczenie zgodne z aktualnymi rekomendacjami pozostaje niesatysfakcjonujący. Zjawisko to odzwierciedla jedynie częściową zgodność praktyki klinicznej z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczącymi optymalizacji farmakoterapii u chorych na cukrzycę typu 2.

Prezentowane badanie wnosi istotny wkład do aktualnego stanu wiedzy na temat praktyki klinicznej leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce. Jako jedna z nielicznych, a zarazem

największych dostępnych analiz tego typu, opartych na danych z rzeczywistej praktyki medycznej (real-world data), pozwala na kompleksową ocenę stopnia zgodności postępowania terapeutycznego z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Niniejsza analiza obejmuje dużą, zróżnicowaną populację pacjentów i dostarcza reprezentatywnych danych na temat długoterminowych trendów w farmakoterapii oraz ich związku z profilami klinicznymi chorych. Brak innych aktualnych badań o podobnej skali i zakresie czyni uzyskane wyniki szczególnie cennym źródłem informacji dla praktyki klinicznej, a także punktem wyjścia dla dalszych analiz nad efektywnością i adekwatnością wdrażania rekomendacji w polskich warunkach systemowych.

8. STRESZCZENIE

8.1 Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Cukrzyca typu 2 stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny z uwagi na jej rosnącą częstość występowania, przewlekły przebieg oraz powikłania o charakterze sercowo-naczyniowym i metabolicznym. W ostatnich latach do praktyki klinicznej wprowadzono nowe klasy leków przeciwcukrzycowych o udokumentowanym działaniu kardiometabolicznym, jednak zakres ich zastosowania w codziennych warunkach opieki medycznej w Polsce nie został dotychczas kompleksowo oceniony.

Cel pracy

Celem pracy była analiza trendów w farmakoterapii cukrzycy typu 2, zwłaszcza w odniesieniu do inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1, w populacji pacjentów ambulatoryjnych w Polsce w latach 2011–2024 oraz ocena zgodności decyzji terapeutycznych z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w codziennej praktyce.

Material i metodyka

Badanie miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone na podstawie zanonimizowanych danych z systemu elektronicznej dokumentacji medycznej z sieci 300 placówek LUX MED. Do analizy włączono osoby dorosłe z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, z danymi dotyczącymi parametrów antropometrycznych, stosowanej farmakoterapii oraz wybranych parametrów klinicznych. Badaną populację podzielono na podgrupy w oparciu o płeć, wiek, BMI oraz obecność miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.

Wyniki

W populacji 34 139 pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdzono wysoką częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W analizowanym okresie obserwowano wzrost częstości stosowania statyn oraz nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych (inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1). Obie klasy leków przeciwhiperglykemicznych były częściej wdrażane u pacjentów z otyłością, a ich zastosowanie różnicowało się w zależności od wieku, kontroli glikemii i obecności powikłań sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano umiarkowaną poprawę wybranych parametrów metabolicznych, zwłaszcza redukcję masy ciała, obniżenie wskaźnika BMI oraz korzystne zmiany w profilu lipidowym. Odnotowano spadek eGFR, szczególnie w populacjach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wnioski

W analizowanym okresie zaobserwowano wzrost częstości zastosowania nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Leki te przynosiły korzystne efekty kliniczne, w tym redukcję masy ciała i spowolnienie pogorszenia funkcji nerek. Mimo pozytywnych trendów, zgodność terapii z zaleceniami PTD pozostaje ograniczona., co podkreśla konieczność skuteczniejszej implementacji wytycznych w codziennej praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, farmakoterapia, ryzyko sercowo-naczyniowe, rekomendacje kliniczne

8.2 Streszczenie w języku angielskim

Abstract

Introduction

Type 2 diabetes mellitus represents a major challenge in contemporary medicine due to its rising global prevalence, chronic nature, and strong association with cardiovascular and metabolic complications. In recent years, novel classes of glucose-lowering agents with well-documented cardiometabolic benefits have been incorporated into clinical practice. However, the extent to which these therapies are utilized in routine outpatient care in Poland has not yet been comprehensively evaluated.

Objective

This study aimed to assess temporal trends in the pharmacological management of type 2 diabetes, with a particular focus on the use of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, in the Polish ambulatory care setting from 2011 to 2024. Additionally, it sought to evaluate the degree of concordance between real-world prescribing patterns and the clinical practice guidelines issued by the Polish Diabetes Association.

Materials and Methods

A retrospective cohort study was conducted using anonymized data derived from the electronic health records of the LUX MED network, comprising 300 outpatient clinics across Poland. Adult patients diagnosed with type 2 diabetes were included, provided that relevant anthropometric, pharmacotherapeutic, and clinical data were available. The study population was stratified by sex, age, BMI, and the presence of atherosclerotic cardiovascular disease.

Results

Among the 34,139 patients analyzed, a high prevalence of cardiovascular risk factors was observed. Over the study period, the use of statins and modern antidiabetic agents—particularly SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists—steadily increased. These antihyperglycemic medications were more frequently prescribed to individuals with obesity, and their use varied according to age, glycemic control, and cardiovascular comorbidities. A moderate improvement in metabolic parameters was noted, especially in terms of body weight, BMI, and lipid profile. A decline in eGFR was observed, particularly in high-risk cardiovascular subgroups.

Conclusions

Throughout the study period, a notable increase in the use of modern glucose-lowering therapies was observed, particularly among patients with cardiovascular comorbidities. These agents were associated with clinically meaningful benefits, including weight reduction and attenuation of renal function decline. Nevertheless, the overall adherence to the Polish Diabetes Association guidelines remained suboptimal, indicating a need for improved implementation in routine clinical practice.

Key words: type 2 diabetes, pharmacotherapy, cardiovascular risk, clinical guidelines

9. PIŚMIENNICTWO

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024. *Diabetol Klin* 2024; 13(Supl. A):A1-A160.
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021: Results. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2024.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* 2024 Jan; 47 (Suppl 1):S19–S38.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2011.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
6. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Moran AE, Taddei C, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet* 2024; 404(10467):2077–93.
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018; 41(5):917–28.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 1st ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2000.
9. Ministerstwo Zdrowia. Epidemiologia cukrzycy w Polsce [Internet]. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2024 <https://archiwum.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/choroby-cywilizacyjne/cukrzyca-2025.03.01>.
10. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Warszawa: NFZ; 2019.
11. Ministerstwo Zdrowia. Cukrzyca w liczbach – dane epidemiologiczne w Polsce [Internet]. [Pacjent.gov.pl](https://www.pacjent.gov.pl); 2019 <https://www.pacjent.gov.pl/aktualnosc/cukrzyca-w-liczbach-2025.03.01>.
12. Forum Ekspertów ds. Cukrzycy. *Diabetologia w Polsce na tle Unii Europejskiej: bilans z okazji polskiej prezydencji w Radzie Unii Europejskiej*. Warszawa: INFARMA; 2025.
13. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. *Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ a.d. 2017*. Warszawa: NIZP-PZH; 2019.

14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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; 329(14):977–86.
15. 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* 1998; 352(9131):837–53.
16. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. *Diabetol Prakt* 2006; 7(Suppl A):1–36.
17. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetol Prakt* 2007; 8(Suppl A):1–38.
18. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. *Diabetol Prakt* 2009; 10(Suppl A):1–45.
19. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. *Diabetol Prakt* 2011; 12(Suppl A):1–82.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2545–59.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2):129–39.
22. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42(8):1593–603.
23. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12):1631–40.
24. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2021; 7(3):113–207.
25. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabetol Prakt* 2008; 9(Suppl A):1–44.

26. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6):636–48.
27. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575–85.
28. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170(17):1566–75.
29. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120):541–51.
30. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42(5):731–54.
31. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(23):2742–53.
32. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012.
33. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39(11):2065–79.
34. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9):1577–85.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854–65.
36. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122(6):253–70.

37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98(4S):S1–S115.
38. Sola D, Rossi L, Schianca GP, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015; 11(4):840–8.
39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach—update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1):140–9.
40. Van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(6):1189–95.
41. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290(4):486–94.
42. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021. *Diabetol Klin* 2021; 7(1 Suppl):A1–A121.
43. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351(11):1106–18.
44. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2784–9.
45. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review. *Drugs* 2010; 70(8):1079–88.
46. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of DPP-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014; 35(6):992–1019.
47. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32(4):515–31.
48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–657.
49. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę – 2014. *Diabetol Prakt* 2014; 15(1):1–80.

50. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2023. *Diabetol Klin* 2023; 24(Suppl A):A1–A140.
51. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27(4):740–56.
52. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(Suppl 1):5–21.
53. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6):503–15.
54. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311–22.
55. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(12):2669–701.
56. Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin – long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(5):333–49.
57. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins: an overview of the basal insulin analogs. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(6):648–659.
58. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1):S135–53.
59. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring (MD): FDA; 2008.
60. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134(10):752–72.
61. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34.

62. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7):1108-14.
63. Verma S, McMurray JJV. The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure: new insights from DECLARE-TIMI 58. *Circulation* 2019; 139(8):2537-41.
64. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59(9):1860–70.
65. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZI, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9):1988-93.
66. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from DECLARE-TIMI 58. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8):606-17.
67. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295-306.
68. Cherney DZI, Bjornstad P, Perkins BA, Rosenstock J, Neubacher D, Marquard J, et al. Kidney effects of empagliflozin in people with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(11):1715-9.
69. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-28.
70. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-357.
71. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008.
72. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413-1424.

73. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2338–43.
74. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Abdalla MA, Sathyapalan T, Banach M, Jamialahmadi T, et al. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure and cardiovascular complications in diabetes. *J Diabetes Res* 2021; 2021:6680545.
75. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:3094642.
76. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(8):2346–50.
77. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11):989–1002.
78. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117(18):2340–50.
79. Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(6):233.
80. Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(4):965–78.
81. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–44.
82. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193):121–30.
83. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and

- cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157):1519–29.
84. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1228–39.
 85. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8):605–17.
 86. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(20):1904–15.
 87. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(19):2570–81.
 88. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab* 2013; 17(1):20–33.
 89. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9):2045–51.
 90. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *Diabetologia* 2010; 53(7):1270–87.
 91. Batista JP, de Faria AOV, Ribeiro TFS, Simões e Silva AC. The role of renin–angiotensin system in diabetic cardiomyopathy: a narrative review. *Life (Basel)* 2023; 13(7):1598.
 92. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262(2):157–72.
 93. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7):633–44.
 94. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res* 2016; 118(11):1771–85.
 95. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37(29):2315–81.
 96. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and

- cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2):255–323.
97. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42(25):2439–54.
 98. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227–337.
 99. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023; 44(28):2544–56.
 100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report 2020. Atlanta (GA): CDC; 2020.
 101. Bawady N, Aldafrawy O, Zobair ME, Suliman W, Alzaabi A, Ahmed SH. Prevalence of overweight and obesity in type 2 diabetic participants visiting PHC in the Dubai Health Authority. *Dubai Diabetes Endocrinol J* 2022; 28(1):20–4.
 102. Newson RS, Divino V, Boye KS, Chen J, DeKoven M, Vallarino C, et al. Glycemic control and obesity among people with type 2 diabetes in Europe and Australia: a retrospective cohort analysis. *Diabetes Ther* 2024; 15(6):1435–49.
 103. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021; 78(4):1197–1205.
 104. Zatońska K, Basiak-Rasała A, Różańska D, Karczewski M, Wołyniec M, Szuba A, et al. Changes in diabetes prevalence and corresponding risk factors – findings from 3- and 6-year follow-up of PURE Poland cohort study. *BMC Public Health* 2020; 20(1):843.
 105. Prejbisz A, Dobrowolski P, Doroszko A, Olszanecka A, Tycińska A, Tykarski A, et al. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024: the position paper of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society experts. *Kardiologia Polska* 2025; 83(3):370–411.
 106. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, Puch-Walczak A, Zdrojewski T, Bielecki W, et al. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiologia Polska* 2016; 74(7):681–90.
 107. Gaita L, Timar B, Timar R, Fras Z, Gaita D, Banach M. Lipid disorders management strategies (2024) in prediabetic and diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024; 17(2):219.

108. Al Quran TM, Bataineh ZA, Al-Mistarehi AH, Zein Alaabdin AM, Allan H, Al Qura'an A, et al. Prevalence and pattern of dyslipidemia and its associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan: a cross-sectional study. *Int J Gen Med* 2022; 15:7669–83. doi:10.2147/IJGM.S379430.
109. Neves JS, Newman C, Bostrom JA, Buyschaert M, Newman JD, Medina JL, et al. Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 190:109980.
110. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1):83.
111. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Changes in statin use among U.S. adults with diabetes: a population-based analysis of NHANES 2011–2018. *Diabetes Care* 2020; 43(12):3110–18.
112. Zhang Y, Wang Y, Liu Z, Liu Z, Yang Y, Xu H, et al. Real-world national trends and influencing factors preference of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in China. *Br J Clin Pharmacol* 2024; 90(5):1602–13.
113. Sur NB, Wang K, Di Tullio MR, Gutierrez CM, Dong C, Koch S, et al. Disparities and temporal trends in the use of anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Stroke* 2019; 50(6):1452–9.
114. Nandy M, Mandal A, Banerjee S, Ray K. A prescription survey in diabetes assessing metformin use in a tertiary care hospital in Eastern India. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(3):273–5.
115. Lunger L, Melmer A, Oberaigner W, Leo M, Juchum M, Pözl K, et al. Prescription of oral antidiabetic drugs in Tyrol – data from the Tyrol diabetes registry 2012–2015. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129(1–2):46–51.
116. Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: past, present, and future. *Curr Diabetes Rep* 2024; 24(4):119–30.
117. Arnold SV, Tang F, Cooper A, Chen H, Gomes MB, Rathmann W, et al. Global use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: results from DISCOVER. *BMC Endocr Disord* 2022; 22(1):111.
118. Abrahami D, D'Andrea E, Yin H, Kim SC, Paik J, Wexler D, et al. Contemporary trends in the utilization of second-line pharmacological therapies for type 2 diabetes in the United States and the United Kingdom. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(10):2980–8.

119. Han SJ, Ha KH, Lee N, Kim DJ. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(3):682–91.
120. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs* 2019; 79(3):219–30.
121. Scheen AJ. Real-life underuse of SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes at high cardiorenal risk. *Diabetes Epidemiol Manag* 2024; 13:100184.
122. Ohsugi M, Eguchi K, Mortensen JT, Yamamoto Y, Ueki K. Real-world use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Japanese patients with type 2 diabetes: a retrospective database study (DEFINE-G). *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110756.
123. Limonte CP, Hall YN, Trikudanathan S, Tuttle KR, Hirsch IB, de Boer IH, et al. Prevalence of SGLT2i and GLP1RA use among US adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2023; 7(2):108403.
124. Michos ED, Lopez-Jimenez F, Gulati M. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in achieving weight loss and improving cardiovascular outcomes in people with overweight and obesity. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(11):e029282.
125. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46:101102.
126. Wang Y, Wang J, Gong Q, Wu H, Yang S, He J, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in elderly versus non-elderly patients with type 2 diabetes mellitus: insights from a systematic review. *Endocr J* 2024; 71(6):571–82.
127. Lim CE, Pasternak B, Eliasson B, Danaei G, Ueda P. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists according to the 2019 ESC guidelines and the 2019 ADA/EASD consensus report in a national population of patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30(8):634–43.
128. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(7):687–99.
129. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436–46.

130. DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, Filippaios A, Sternthal E, Katsiki N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: an update and future directions. *Metabolism* 2022; 137:155332.
131. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9):2210–9.
132. Burgess E, Hassmén P, Pumpa KL. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin Obes* 2017; 7(3):123-35.
133. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing overweight and obesity in adults—lifestyle weight management services. London: NICE 2023; p. 27, 49.
134. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto M, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:8.
135. Chae Y, Kwon SH, Nam JH, Kang E, Im J, Kim HJ, et al. Lipid profile changes induced by glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2024; 17(8):721-9.
136. Julián MT, Codina P, Lupón J, de Antonio M, Santiago-Vacas E, Roura G, et al. Long-term trajectory of estimated glomerular filtration rate in ambulatory patients with type 2 diabetes and heart failure: clinical insights and prognostic implications. *Cardiovasc Diabetol* 2025; 24:104.
137. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44(39):4043-140.
138. Oshima M, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Woodward M, Lambers Heerspink HJ, et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 2019; 62(11):1988-97.
139. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, et al. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. ARETAEUS Study Group. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(1-2):7-17.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa badanej populacji	56
Tabela 2. Farmakoterapia podczas badania	58
Tabela 3. Zmiany parametrów laboratoryjnych	61
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa według płci	62
Tabela 5. Farmakoterapia podczas badania według płci	64
Tabela 6. Zmiany parametrów laboratoryjnych według płci.....	64
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa według wieku	65
Tabela 8. Farmakoterapia podczas badania według wieku	67
Tabela 9. Zmiany parametrów laboratoryjnych według wieku	67
Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa według wskaźnika masy ciała BMI	68
Tabela 11. Farmakoterapia podczas badania według wskaźnika masy ciała BMI	70
Tabela 12. Zmiany parametrów laboratoryjnych według wskaźnika masy ciała BMI	70
Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)	71
Tabela 14. Farmakoterapia podczas badania według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)	73
Tabela 15. Zmiany parametrów laboratoryjnych według obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD)	74
Tabela 16A. Niezależne predyktory zastosowania metforminy	75
Tabela 16B. Niezależne predyktory zastosowania inhibitorów SGLT-2	76
Tabela 16C. Niezależne predyktory zastosowania agonistów receptora GLP-1	76
Tabela 16D. Niezależne predyktory zastosowania inhibitorów DPP-4	77
Tabela 16E. Niezależne predyktory zastosowania pochodnych sulfonilomocznika	77
Tabela 16F. Niezależne predyktory zastosowania insuliny	77
Tabela 17A. Wyniki analizy GLM dla predyktorów zmiany masy ciała (masadelta)	78
Tabela 17B. Wyniki analizy GLM dla predyktorów zmiany hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1cdelta)	79
Tabela 17C. Wyniki analizy GLM dla predyktorów zmiany wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFRdelta)	80

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat badania	53
Rycina 2. Odsetek pacjentów włączonych do badania każdego roku od listopada 2011 do kwietnia 2024	56
Rycina 3. Trendy w przepisywaniu leków w okresie 2011-2024	60
Rycina 4. Schemat jednoczesnego stosowania różnych klas leków przeciwcukrzycowych w populacji pacjentów z wykorzystaniem współczynnika korelacji Spearmana R	75