

Mikro- i makronaczyniowe powikłania cukrzycy

Michael J. Fowler, MD

NOTA WYDAWCY

Artykuł stanowi siódmą część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii publikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Cukrzyca stanowi grupę przewlekłych chorób charakteryzujących się hiperglikemią. Przewlekła hiperglikemia uszkadza organizm człowieka na różne sposoby. Współczesna medycyna wykorzystuje dlatego szeroki zestaw interwencji dotyczących stylu życia oraz farmakologicznych, mających na celu zapobieganie i opanowanie hiperglikemii. Jednym z głównych powikłań wynikającym z hiperglikemii jest uszkodzenie naczyń, klasyfikowane albo jako uszkodzenie małych naczyń (mikroangiopatia), albo dużych naczyń organizmu (makroangiopatia). W miarę postępu nauk medycznych w kierunku zapobiegania powikłaniom cukrzycy dla klinicysty istotne staje się zapoznanie ze związkiem między kontrolą cukrzycy a uszkodzeniem naczyń.

Mikronaczyniowe powikłania cukrzycy

RETINOPATIA CUKRZYCOWA

Retinopatia cukrzycowa może być najczęstszym powikłaniem mikronaczyniowym cukrzycy. Corocznie odpowiedzialna jest za około 10 000 nowych przypadków utraty wzroku w samych Stanach Zjednoczonych.¹

Ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej lub innych mikronaczyniowych powikłań cukrzycy zależy zarówno od czasu trwania, jak i stopnia hiperglikemii. W brytyjskim badaniu Prospective Diabetes Study (UKPDS) wykazano, że rozwój retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 związany jest zarówno ze stopniem hiperglikemii, jak i obecnością nadciśnienia tętniczego, a u większości chorych na cukrzycę typu 1 oznaki retinopatii pojawiają się w ciągu 20 lat od rozpoznania.^{2,3} U chorych na cukrzycę typu 2 retinopatia może zacząć się rozwijać nawet 7 lat przed ustaleniem rozpoznania.¹ Istnieje kilka proponowanych mechanizmów patologicznych, w jakich cukrzyca może prowadzić do rozwoju retinopatii cukrzycowej.

W powstawaniu powikłań cukrzycy rolę może odgrywać reduktaza aldehydowa, która jest początkowym enzymem na

szlaku przemian polioli. Szlak ten obejmuje konwersję glukozy w alkohol heksahydroksylowy (sorbitol). Duże stężenia glukozy zwiększają przepływ cząsteczek cukrów przez szlak przemiany polioli, co powoduje akumulację sorbitolu w komórkach. Uważano, że stres osmotyczny wynikający z nagromadzenia sorbitolu jest mechanizmem leżącym u podłoża rozwoju mikronaczyniowych powikłań cukrzycowych, w tym retinopatii. W modelach zwierzęcych akumulacja sorbitolu wiązała się z powstawaniem mikrotętniaków, ścięć błon podstawnych oraz utratą pericytów. Badania dotyczące zastosowania leczenia inhibitorami reduktazy aldozy dały jednak rozczarowujące wyniki.^{1,4,5}

Uważa się, że komórki są również uszkodzane przez glikoproteiny. Duże stężenia glukozy mogą też ułatwiać nieenzymatyczne tworzenie zaawansowanych końcowych produktów glikacji (advanced glycation end product, AGE). W modelach zwierzęcych te substancje wiązały się również z tworzeniem mikrotętniaków i utratą pericytów. Obecnie trwa ocena inhibitorów AGE.¹

Ważną rolę w uszkodzeniu komórek wynikającym z hiperglikemii może również odgrywać stres oksydacyjny. Duże stężenia glukozy mogą stymulować wytwarzanie wolnych rodników i tworzenie reaktywnych form tlenu. Badania na zwierzętach sugerują, że leczenie antyoksydantami, takimi jak witamina E, może do pewnego stopnia łagodzić dysfunkcję naczyń związaną z cukrzycą, jednak do tej pory nie wykazano, aby takie leczenie hamowało powstawanie lub postęp retinopatii lub innych powikłań mikronaczyniowych cukrzycy.^{1,6}

Postulowano również, że istotną rolę w rozwoju retinopatii cukrzycowej odgrywają czynniki wzrostu, w tym czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), hormon wzrostu i transformujący czynnik wzrostu β . Wytwarzanie VEGF jest nasilone w retinopatii cukrzycowej, prawdopodobnie w odpowiedzi na hipoksję. W modelach zwierzęcych hamowanie wytwarzania VEGF jest związane z zahamowaniem progresji retinopatii.^{1,3,7}

Retinopatia cukrzycowa zasadniczo klasyfikowana jest jako prosta albo proliferacyjna. Istotne jest ogólne zrozumienie cech każdej z nich, aby umieć zinterpretować opisy badania okulistycznego i poinformować pacjenta o postępie choroby i rokowaniu.

Michael J. Fowler, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt Eskind Diabetes Clinic przy Vanderbilt University Medical Center w Nashville, w Tennessee, a także jednym z redaktorów *Clinical Diabetes*.

Retinopatia prosta obejmuje takie zjawiska, jak małe wylewy w środkowych warstwach siatkówki. Klinicznie widoczne są one jako punkciki i dlatego często nazywane wylewami punktowymi. Wysięki twarde są powodowane przez depozyty lipidów, które typowo pojawiają się na brzegach krwawych wylewów. Mikrotętniaki są małymi poszerzeniami naczyń, które pojawiają się w siatkówce, często jako pierwsza oznaka retinopatii. Klinicznie w badaniu dna oka widoczne są jako czerwone kropki. Obrzęk siatkówki może wynikać z wysięku z mikrokrążenia i jest wskaźnikiem upośledzenia bariery krew-siatkówka. Objawia się on jako szarawe obszary siatkówki. Obrzęk siatkówki może wymagać interwencji, ponieważ czasami wiąże się z pogorszeniem wzroku.⁸

Retinopatia proliferacyjna charakteryzuje się tworzeniem nowych naczyń krwionośnych na powierzchni siatkówki i może prowadzić do wylewów do ciała szklistego. Białe obszary na siatkówce („kłębki waty”) mogą wskazywać na rozwój retinopatii proliferacyjnej. Jeśli proliferacja postępuje, może dojść do ślepoty wywołanej krwawieniem do ciała szklistego lub odwarstwieniem siatkówki z pociągania. W przypadku braku interwencji może dojść do utraty wzroku. Progresji retinopatii proliferacyjnej do ślepoty można często zapobiec, stosując fotokoagulację laserową, u chorych na cukrzycę kluczowe znaczenie ma zatem ścisła kontrola dotycząca pojawienia się i postępu retinopatii.⁸

NEFROPATIA CUKRZYCOWA

W Stanach Zjednoczonych nefropatia cukrzycowa jest wiodącą przyczyną niewydolności nerek. Definiuje się ją jako białkomocz dobowy >500 mg przy współistnieniu cukrzycy, ale poprzedzana jest białkomoczem mniejszego stopnia, nazywanym mikroalbuminurią. Mikroalbuminurią określa się wydalanie albumin w ilości 30-299 mg/24 h. U chorych na cukrzycę nieleczona mikroalbuminuria zazwyczaj nasila się do białkomoczu i jawnej nefropatii cukrzycowej. Progresa występuje zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2.

Mikroalbuminuria może występować nawet u 7% chorych na cukrzycę typu 2 w momencie rozpoznania cukrzycy.⁹ W European Diabetes Prospective Complications Study skumulowana częstość występowania mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 1 wynosiła około 12% w ciągu 7 lat.^{9,10} W UKPDS zapadalność na mikroalbuminurię u chorych na cukrzycę typu 2 wynosiła 2% rocznie, a w ciągu 10 lat od rozpoznania – 25%.^{9,11}

Zmiany patologiczne w nerkach obejmują pogrubienie błony podstawnej kłębuszków, tworzenie mikrotętniaków, tworzenie guzków w mezangium (ciałka Kimmelsteila-Wilsona) oraz inne. U podłoża uszkodzeń może leżeć część lub wszystkie mechanizmy występujące w retinopatii cukrzycowej.

Badania przesiewowe w kierunku nefropatii cukrzycowej mogą być przeprowadzone na podstawie dobowej zbiórki moczu lub oznaczenia mikroalbuminurii w pojedynczej próbce moczu. Stosunek mikroalbumin do kreatyniny może pomóc uwzględnić stopień zagęszczenia bądź rozcieńczenia moczu, a oznaczenia z pojedynczej próbki są dla pacjenta wygodniejsze niż 24-godzinna zbiórka moczu. Należy pamiętać, że fałszywie zwiększone stężenie białka w moczu może wystąpić w takich przypadkach, jak zakażenia układu moczowego, wysięk fizyczny czy krwimocz.

Początkowym leczeniem nefropatii cukrzycowej, podobnie jak innych powikłań cukrzycy, jest zapobieganie. Podobnie jak w przypadku innych mikronaczyniowych powikłań cukrzycy, istnieje silny związek między kontrolą glikemii (mierzoną za pomocą HbA_{1c}) a ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej. W celu zapobiegania i kontroli nefropatii cukrzycowej chorzy powinni być leczeni tak, aby osiągnąć najmniejsze bezpieczne stężenie glukozy.^{9,11,12} Nie wykazano, aby leczenie inhibitorami konwertazy zapobiegało pojawieniu się mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 1, wykazano jednak, że zmniejszają one ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej oraz powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.^{9,13}

Poza agresywnym postępowaniem w przypadku zwiększonego stężenia glukozy we krwi chorych z nefropatią cukrzycową odnoszą korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego. W przypadku chorych z nefropatią cukrzycową blokada układu renina-angiotensyna niesie dodatkowe korzyści poza samym obniżeniem ciśnienia tętniczego. W kilku badaniach wykazano nefroprotektoryjny wpływ leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) oraz antagonistami receptora angiotensyny (ARB), który wydaje się istnieć niezależnie od ich działania obniżającego ciśnienie tętnicze, prawdopodobnie z powodu obniżenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. Wykazano, że zarówno inhibitory ACE, jak i same ARB zmniejszają ryzyko progresji do makroalbuminurii u chorych z mikroalbuminurią nawet o 60-70%. Leki te są zalecane jako farmakologiczne leczenie pierwszego rzutu w mikroalbuminurii, nawet u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego.⁹

Chorzy z makroalbuminurią również odnoszą korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego. Kontrola ciśnienia tętniczego u chorych z makroalbuminurią wynikającą z nefropatii cukrzycowej spowalnia zmniejszanie współczynnika filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Wykazano, że leczenie inhibitorami ACE lub stosowanie ARB dodatkowo zmniejsza ryzyko postępu choroby nerek niezależnie od działania obniżającego ciśnienie tętnicze. Wykazano, że jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny ma dodatkowe działanie nefroprotektoryjne. Należy zaznaczyć, że u pacjentów leczonych tymi lekami (szczególnie w połączeniu) na początku może dojść do wzrostu stężenia kreatyniny i należy ich obserwować w kierunku hiperkaliemii. Istotny wzrost stężenia kreatyniny po włączeniu tych leków nakazuje przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zwężenia tętnic nerkowych.^{9,14}

NEUROPATIA CUKRZYCOWA

Neuropatia cukrzycowa jest określana przez American Diabetes Association (ADA) jako „obecność dolegliwości lub objawów dysfunkcji nerwów obwodowych u chorych na cukrzycę po wykluczeniu innych przyczyn”.¹⁵ Jak w przypadku innych powikłań mikronaczyniowych, ryzyko rozwoju neuropatii cukrzycowej jest proporcjonalne zarówno do stopnia, jak i czasu trwania hiperglikemii. U niektórych osób mogą występować cechy genetyczne, które wpływają na ich predyspozycję do tego typu powikłań.

Dokładna natura uszkodzenia nerwów obwodowych spowodowanego hiperglikemią nie jest znana, ale prawdopodobnie jest związana z takimi mechanizmami, jak gromadzenie

polioli, uszkodzenie spowodowane AGE oraz stresem oksydacyjnym. Neuropatia obwodowa w cukrzycy może objawiać się na kilka sposobów, w tym jako czuciowa, ogniskowa/wielogniskowa oraz autonomiczna. Ponad 80% przypadków amputacji wykonywanych jest po owrzodzeniu lub zranieniu stopy, które mogą być wynikiem neuropatii cukrzycowej.¹⁶ Z powodu istotnej zachorowalności oraz śmiertelności, które mogą wynikać z neuropatii cukrzycowej, dla lekarzy ważne jest zrozumienie jej objawów oraz poznanie sposobów zapobiegania i leczenia.

Najczęstszą formą neuropatii w cukrzycy jest przewlekła dystalna neuropatia czuciowo-ruchowa. Zazwyczaj chorzy odczuwają piekący, mrowiący i elektryzujący ból, ale czasami mogą doświadczać jedynie drętwienia. U chorych odczuwających ból może się on nasilać w nocy. Chorzy odczuwający tylko drętwienie mogą mieć bezbolesne owrzodzenia stóp. Należy więc pamiętać, że brak objawów nie wyklucza neuropatii.

Badanie przedmiotowe ujawnia utratę czucia lekkiego dotyku, wibracji i temperatury. Stwierdzenie nieprawidłowości w więcej niż jednym teście czucia obwodowego ma >87% czułość w wykrywaniu neuropatii. U chorych dochodzi również do zaniku odruchu skokowego.¹⁶ U chorych, którzy utracili czucie monofilamentowe o nacisku 10 g, istnieje istotnie zwiększone ryzyko rozwoju owrzodzenia stopy.¹⁷

Izolowana neuropatia czuciowa występuje stosunkowo rzadko i wiąże się z okresami złej kontroli glikemii lub znacznymi wahaniami kontroli cukrzycy. Charakteryzuje się izolowanymi objawami w zakresie czucia, bez cech neuropatii ruchowej. Objawy są zazwyczaj bardziej nasilone w nocy.¹⁶

Mononeuropatie mają zazwyczaj bardziej nagły początek i mogą obejmować dosłownie każdy nerw, jednak najczęściej zajęte są nerwy pośrodkowy, łokciowy i promieniowy. Opisano neuropatie nerwów czaszkowych, jednak zdarzają się one rzadko. Należy zauważyć, że często w cukrzycy dochodzi do ucisku nerwu. Badanie elektrofizjologiczne w neuropatii cukrzycowej wykazuje zmniejszenie zarówno amplitudy impulsów nerwowych, jak i przewodnictwa, ale może pomóc w lokalizacji ucisku na nerw. Cukrzycowy zanik mięśni może być objawem mononeuropatii cukrzycowej i charakteryzuje się silnym bólem, osłabieniem siły mięśniowej i atrofią, zazwyczaj dużych mięśni uda.¹⁶

Wiele innych form neuropatii może naśladować objawy cukrzycowej neuropatii czuciowej oraz mononeuropatii. W procesie diagnostyki obwodowej neuropatii cukrzycowej należy wykluczyć neuropatię w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych, z niedoboru witaminy B₁₂, niedoczynności tarczycy oraz mocznicy.¹⁶

U chorych na cukrzycę znaczącą zachorowalność, a nawet śmiertelność, powoduje także autonomiczna neuropatia cukrzycowa. Zaburzenia neurologiczne mogą pojawić się w większości układów narządowych i objawiać gastroparęzą, zaparciami, biegunką, anhidrozą (zahamowaniem wydzielania potu), dysfunkcją pęcherza moczowego, zaburzeniami wzroku, nietolerancją wysiłku, tachykardią spoczynkową, niemyim niedokrwieniem, a nawet nagłym zgonem sercowym.¹⁶ Dysfunkcja układu autonomicznego w zakresie układu krążenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nie-mego niedokrwienia mięśnia sercowego i śmiertelnością.¹⁸

Nie ma swoistego leczenia neuropatii cukrzycowej, choć dostępnych jest wiele preparatów leczących jej objawy.

Głównym celem leczenia jest kontrolowanie objawów oraz zapobieganie nasileniu neuropatii przez poprawę kontroli glikemii. Niektóre badania sugerują, że opanowanie hiper-glikemii oraz unikanie wahań glikemii mogą złagodzić objawy neuropatii obwodowej. W leczeniu bólu były również stosowane amitryptylina, imiprymina, paroksetyna, citalopram, gabapentyna, pregablina, karbamazepina, topiramata, duloksetyna, tramadol i oksykodon, ale tylko duloksetyna i pregablina są oficjalnie zarejestrowane do leczenia bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.¹⁶ Leczenie niektórymi z wyżej wymienionych leków może być ograniczone przez działania niepożądane, a żaden pojedynczy lek nie jest uniwersalnie skuteczny. Leczenie neuropatii autonomicznej jest ukierunkowane na zaatakowany układ narządów, ale obejmuje również poprawę kontroli glikemii.

Makronaczyniowe powikłania cukrzycy

Głównym mechanizmem patologicznym chorób dużych naczyń jest proces miażdżycowy, który prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych w całym organizmie. Uważa się, że miażdżycy wynika z przewlekłego stanu zapalnego oraz uszkodzenia ścian tętnic w obwodowym lub wieńcowym układzie naczyniowym. W odpowiedzi na uszkodzenie śródbłonka i zapalenie dochodzi do gromadzenia utlenionych lipidów z cząsteczek LDL w śródbłonku ściany tętnicy. Angiotensyna II może nasilać utlenianie tych cząsteczek. Następnie monocyty wnikają w ścianę tętnicy i ulegają różnicowaniu do makrofagów, które gromadzą utlenione lipidy, tworząc komórki piankowate. Wytworzone komórki piankowate pobudzają proliferację makrofagów i przyciągają limfocyty T, które z kolei indukują proliferację mięśni gładkich oraz odkładanie kolagenu w ścianie naczyń krwionośnych. Wynikiem tego procesu jest tworzenie bogatych w lipidy zmian miażdżycowych z pokrywą włóknistą. Rozerwanie takiej zmiany prowadzi do ostrego zawału naczyniowego.¹⁹

W cukrzycy typu 2 poza tworzeniem zmian miażdżycowych istnieją mocne dowody na nasilenie adhezji płytek krwi oraz nadkrzepliwość. Upośledzenie wytwarzania tlenu azotu, zwiększenie wytwarzania wolnych rodników w płytkach krwi oraz zmiany w gospodarce wapniowej mogą nasilać agregację płytek. Zwiększone stężenie inhibitora aktywacji plazminogenu typu 1 u chorych na cukrzycę może również upośledzać fibrynolizę. Połączenie zwiększonej krzepliwości i upośledzenia fibrynolizy prawdopodobnie w jeszcze większym stopniu zwiększa ryzyko zamknięcia naczyń i powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2.²⁰

Cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu krążenia (cardiovascular disease, CVD). Chociaż dokładny mechanizm, w jakim cukrzyca zwiększa ryzyko tworzenia blaszek miażdżycowych, nie został określony, związek ten jest bardzo wyraźny. Choroby układu krążenia są najważniejszą przyczyną śmiertelności zarówno wśród chorych na cukrzycę typu 1, jak i 2.^{21,22} W rzeczywistości leczenie CVD pochłania największą część wydatków na opiekę zdrowotną u chorych na cukrzycę.^{22,23}

Wśród makronaczyniowych powikłań cukrzycy związek choroby niedokrwiennej serca z cukrzycą udowodniono w licznych badaniach, począwszy od Framingham Study.²⁴ Nowsze badania wykazały, że ryzyko zawału serca, u chorych

na cukrzycę jest równoważne ryzyku u osób bez cukrzycy, które przeżyły już zawał serca.²⁵ Odkrycia te doprowadziły do nowych rekomendacji ADA oraz American Heart Association mówiących, że cukrzycę należy uważać za ekwiwalent ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a nie za czynnik ryzyka.²⁶

Cukrzyca typu 2 zazwyczaj występuje wraz z zespołem metabolicznym, który obejmuje również otyłość brzuszna, nadciśnienie, hiperlipidemię oraz zwiększoną krzepliwość. Te inne czynniki też mogą przyczyniać się do chorób układu krążenia. Nawet wobec istniejących wielu czynników ryzyka cukrzyca typu 2 działa jako niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej, udaru i zgonu.²⁷ Wśród chorych na cukrzycę typu 2 kobiety mogą być bardziej zagrożone chorobą niedokrwinną serca niż mężczyźni. Mikroangiopatia także jest czynnikiem predykcyjnym powikłań wieńcowych.²⁸

Cukrzyca jest też silnym niezależnym czynnikiem predykcyjnym udaru mózgu oraz chorób naczyń mózgowych.²⁹ U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko udaru mózgu jest znacznie większe i wzrasta o 150-400%. W cukrzycy zwiększone jest ryzyko demencji związanej z udarem oraz ponownego udaru, jak również związanej z udarem śmiertelności.²⁰

Chorzy na cukrzycę typu 1 są nieproporcjonalnie obciążeni chorobą niedokrwinną serca. Badania wykazały, że śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród tych chorych jest większa niż w populacji ogólnej we wszystkich grupach wiekowych. Wśród osób w wieku >40 roku życia śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca w grupie kobiet jest większa niż u mężczyzn.²¹ Badania obserwacyjne wykazały, że u chorych na cukrzycę typu 1 śmiertelność z powodu chorób naczyń mózgowych w każdym wieku jest zwiększona.³⁰

Zwiększone ryzyko chorób układu krążenia doprowadziło do intensywniejszego leczenia tych schorzeń w celu zapewnienia pierwotnej lub wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca. Badania dotyczące cukrzycy typu 1 wykazały, że ścisła kontrola cukrzycy wiąże się z wolniejszą spoczynkową czynnością serca oraz że chorzy z bardziej nasiloną hiperglikemią mają tendencję do szybszej spoczynkowej czynności serca, co wiąże się z większym ryzykiem chorób układu krążenia.²² Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study wykazało bardziej jednoznacznie, że w ciągu 17 lat prospektywnej analizy intensywne leczenie cukrzycy typu 1, obejmujące zmniejszenie wartości HbA_{1c}, wiąże się z 42% redukcją ryzyka wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych oraz 57% redukcją ryzyka zawału serca niezakończonym zgonem, udaru i zgonu z powodu chorób układu krążenia.³¹

Nie przeprowadzono dużego długoterminowego kontrolowanego badania pokazującego zmniejszenie częstości powikłań o charakterze makroangiopatii z powodu poprawy kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. W licznych badaniach wykazano jednak, że modyfikacja innych składowych zespołu metabolicznego istotnie zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się ze zmniejszeniem częstości powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności. UKPDS było jednym z pierwszych i najbardziej znaczących

badan wykazujących zmniejszenie częstości makroangiopatii związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2.^{32,33}

Istnieją dodatkowe korzyści z obniżenia ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny. Blokada układu renina-angiotensyna wywołana albo przez inhibitory ACE, lub ARB zmniejsza częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż inne leki hipotensyjne.^{13,20,34} Należy zaznaczyć, że stosowanie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny może również spowolnić postęp mikroangiopatii cukrzycowej w nerkach (jak opisano powyżej). Zazwyczaj u chorych na cukrzycę typu 2 do kontroli ciśnienia tętniczego konieczna jest jednak terapia wielolekowa.

Kolejnym celem leczenia jest stężenie lipidów we krwi. Liczne badania wykazały zmniejszenie ryzyka makroangiopatii u chorych na cukrzycę leczonych preparatami zmniejszającymi stężenie lipidów, szczególnie statynami. Leki te są skuteczne zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji chorób układu krążenia, jednak chorzy na cukrzycę oraz z wcześniejszą i obecną chorobą układu krążenia mogą odnieść największe korzyści. Chociaż przegląd wszystkich istotnych badań wykracza poza ramy niniejszego artykułu, należy wspomnieć, że korzyści ze zmniejszenia stężenia lipidów oraz obniżenia ciśnienia krwi są stosunkowo dobrze udokumentowane i prawdopodobnie dotyczą również chorych na cukrzycę typu 1.

Poza leczeniem statynami korzystne działanie mają pochodne kwasu fibrynowego. Zwiększają one stężenie HDL i zmniejszają stężenie triglicerydów, a w Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial wykazano, że u chorych na cukrzycę zmniejszają ryzyko zawału serca.^{20,26,35-39}

Zalecenia praktyczne

Chorzy na cukrzycę typu 1 trwającą >5 lat powinni być raz w roku badani w kierunku mikroalbuminurii, a wszyscy chorzy na cukrzycę typu 2 poddani takiemu badaniu przesiewowemu w chwili rozpoznania i później raz w roku. U wszystkich chorych na cukrzycę należy raz w roku oznaczać stężenie kreatyniny. Osoby z mikroalbuminurią lub makroalbuminurią powinny być leczone inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistami receptora angiotensyny. Leczenie takie jest przeciwwskazane w czasie ciąży lub przy nietolerancji na lek. Chorzy nietolerujący jednego z powyższych leków mogą tolerować inny. U leczonych w taki sposób należy kontrolować stężenie potasu. Chorzy z GRF <60 ml/min lub z niekontrolowanym nadciśnieniem, lub hiperkaliemią mogą odnieść korzyści z konsultacji nefrologa.^{15,40}

Chorzy na cukrzycę typu 1 powinni być poddani kompleksowemu badaniu okulistycznemu, z rozszerzeniem źrenicy, po 3-5 latach od rozpoznania choroby. Chorzy na cukrzycę typu 2 powinni przejść takie badanie przesiewowe w chwili rozpoznania choroby. Chorzy powinni dążyć do optymalnej kontroli glikemii i ciśnienia krwi w celu zmniejszenia ryzyka progresji retinopatii cukrzycowej.^{15,40}

Wszyscy chorzy na cukrzycę powinni przejść badania przesiewowe w kierunku symetrycznej dystalnej polineuropatii

w chwili rozpoznania i potem corocznie. Nietypowe objawy mogą skłonić do wykonania badania elektrofizjologicznego lub diagnostyki w kierunku innych przyczyn neuropatii. Chorzy z neuropatią obwodową powinni zacząć szczególnie dbać o stopy, w tym nosić specjalne obuwie w celu zmniejszenia ryzyka owrzodzeń. Mogą oni również wymagać skierowania do podiatry. Badania przesiewowe w kierunku neuropatii autonomicznej powinny być przeprowadzone w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2, a w przypadku cukrzycy typu 1 rozpocząć się 5 lat po ustaleniu rozpoznania. Leczenie objawowe bólu w neuropatii obwodowej może skutecznie poprawić jakość życia chorych, jednak nie wydaje się zmieniać naturalnego przebiegu choroby. Z tego powodu chorzy i lekarze powinni nieustannie dążyć do możliwie najlepszej kontroli glikemii.

W świetle powyższych silnych dowodów łączących cukrzycę z chorobami układu krążenia oraz w celu kontroli i zapobiegania mikroangiopatii cukrzycowej ADA wydało praktyczne zalecenia dotyczące prewencji i leczenia powikłań cukrzycy.

Ciśnienie krwi powinno być mierzone rutynowo. Wartości docelowe ciśnienia wynoszą <130/80 mm Hg. Chorzy z ciśnieniem tętniczym $\geq 140/90$ mm Hg, poza dietą i zmianą stylu życia, powinni być leczeni farmakologicznie. Chorzy z ciśnieniem 130-139/80-89 mm Hg mogą podjąć próbę zmiany stylu życia i terapii behawioralnej trwającą 3 miesiące, a następnie mieć włączone leczenie farmakologiczne, jeśli nie zostaną osiągnięte docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć od leków, wobec których wykazano, że zmniejszają ryzyko chorób układu krążenia, jednak wszyscy chorzy na cukrzycę i nadciśnienie powinni w schemacie leczenia hipotensyjnego otrzymywać inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny.^{15,40}

Oznaczenie stężenia lipidów powinno być wykonywane u dorosłych chorych na cukrzycę co najmniej raz w roku. Docelowe wartości stężenia lipidów dla tych chorych powinny wynosić: LDL <100 mg/dl (lub <70 przy jawnej chorobie układu krążenia), HDL >50 mg/dl oraz triglicerydów na czczo <150 mg/dl.

Wszystkich chorych na cukrzycę należy zachęcać do ograniczenia spożycia tłuszczów nasyconych, tłuszczów trans i cholesterolu. Leczenie statynami w celu zmniejszenia stężenia LDL o 30-40% zalecane jest niezależnie od wartości wyjściowych u chorych >40 roku życia, aby zmniejszyć ryzyko chorób układu krążenia. Można rozważać leczenie również u chorych <40 roku życia. U chorych z jawną chorobą układu krążenia należy szczególną wagę przykładac do leczenia zmniejszającego stężenie triglicerydów lub zwiększającego stężenie HDL. Do osiągnięcia idealnej kontroli stężenia lipidów konieczne może być leczenie skojarzone statyną z innym lekiem, takim jak fibrat lub niacyna, jednak należy ściśle kontrolować chorych pod kątem możliwych działań niepożądanych.^{15,40}

Leczenie kwasem acetylosalicylowym (75-162 mg/24 h) jest wskazane we wtórnej prewencji chorób układu krążenia i powinno być stosowane u chorych na cukrzycę w wieku >40 lat oraz w wieku 30-40 lat, jeśli występują inne czynniki ryzyka. Chorzy w wieku <21 roku życia nie powinni otrzymywać kwasu acetylosalicylowego z powodu ryzyka zespołu Reye'a. U chorych, którzy nie tolerują leczenia kwasem ace-

tylosalicylowym z powodu uczulenia lub działań niepożądanych, można rozważyć inne leki przeciwplatekcyjne.^{15,40}

Poza powyższymi zaleceniami farmakologicznymi należy przekonywać chorych, aby nie rozpoczęli palenia tytoniu lub tego zaprzestali, co pozwoli na zmniejszenie ryzyka wystąpienia u nich chorób układu krążenia i ogólnie wpłynie korzystnie na ich zdrowie. Należy również zaznaczyć, że statyny, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny są zdecydowanie przeciwwskazane w czasie ciąży.

Clinical Diabetes, Vol. 29, No. 3, 2011, p. 116. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes.

Piśmiennictwo

- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27:2540-2553, 2004
- U.K. Prospective Diabetes Study 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* 352: 837-853, 1998
- Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavellerano J, Coney J, Orchard TJ, Aiello LP, King GL: Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. *Diabetes Care* 30:1995-1997, 2007
- Gabbay KH: Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 26:521-536, 1975
- Gabbay KH: Aldose reductase inhibition in the treatment of diabetic neuropathy: where are we in 2004? *Curr Diab Rep* 4:405-408, 2004
- Kunishi M, Bursell SE, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, Umeda F, Nawata H, King GL: Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 269:E239-E246, 1995
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE: Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:10457-10461, 1995
- Watkins PJ: Retinopathy. *BMJ* 326:924-926, 2003
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28:164-176, 2005
- Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH: Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycaemic threshold. *Kidney Int* 60:219-227, 2001
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-232, 2003
- DCCT 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* 329:977-986, 1993
- HOPE Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259, 2000
- Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving H: Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 26:2268-2274, 2003
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC, King AC: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 297:969-977, 2007
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956-962, 2005
- Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ: The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 19:377-384, 2002
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1895-1901, 2003
- Boyle PJ: Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 120 (9 Suppl. 2):S12-S17, 2007

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 16