

Powikłania mikroangiopatyczne: patofizjologia i postępowanie

Karunakaran Vithian¹

Steven Hurel²

¹ Specialist registrar endocrinology, Department of Diabetes and Endocrinology, University College London Hospitals, Londyn, Wielka Brytania

² Consultant in diabetes/endocrinology, Department of Diabetes and Endocrinology, University College London Hospitals, Londyn, Wielka Brytania

Microvascular complications: pathophysiology and management

Clinical Medicine 2010;10(5):505-509

Tłum. lek. Emilia Sopolńska

Wcukrzycy występują dysfunkcje narządów spowodowane bezpośrednio lub pośrednio przewlekłą hiperglikemią. Przewlekłe powikłania cukrzycy tradycyjnie dzieli się na makro- i mikroangiopatyczne w zależności od leżących u ich podłoża mechanizmów patofizjologicznych. Triada mikroangiopatyczna, obejmująca retinopatię, nefropatię i neuropatię, jest charakterystyczna wyłącznie dla cukrzycy.¹ Większość pacjentów chorujących na cukrzycę doświadczy jawnych lub subklinicznych objawów przynajmniej jednej z wyżej wymienionych mikroangiopatii. W niniejszym artykule szeroko omówiono powikłania mikroangiopatyczne (mikronaczyniowe) związane z cukrzycą.

Patofizjologia

Czynnikiem leżącym u podłoża powikłań mikroangiopatycznych (mikronaczyniowych) jest ekspozycja tkanek na przewlekłą hiperglikemię. Badania kliniczne UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) i DCCT (Diabetes Control of Complications Trial) stały się punktem zwrotnym w ustaleniu wyraźnego związku pomiędzy zmianami mikroangiopatycznymi a kontrolą poziomu glikemii.^{2,3} Powikłania mikroangiopatyczne dotyczą głównie tkanek i narządów insulinozależnych (np. nerek, siatkówki i śródbłónka), ponieważ stężenie glukozy koreluje w nich ze stężeniem glukozy we krwi.¹ Rozwój zmian mikroangiopatycznych jest wynikiem współistnienia kilku czynników: bezpośredniego uszkodzenia śródbłónka przez glukozę, stresu oksydacyjnego spowodowanego zwiększoną produkcją nadtlenu, wytwarzania sorbitolu i tzw. końcowych produktów zaawansowanej glikacji, będących wynikiem hiperglikemii.^{1,4} Te zmiany metaboliczne powodują zaburzenia przepływu krwi i przepuszczalności śródbłónka, pozanaczyniowe odkładanie się złogów białkowych oraz zmiany zakrzepowe, a w rezultacie doprowadzają do dysfunkcji narządów. Aktualne dane dowodzą związku pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a progresją nefropatii⁵ i retinopatii.⁶ Te z kolei zostały uznane za niezależne czynniki ryzyka progresji zmian mikroangiopatycznych.

Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku u osób w wieku produkcyjnym w krajach rozwiniętych. Utrata wzroku jest konsekwencją zaburzeń mikrokrążenia w siatkówce

spowodowanych hiperglikemią. Uszkodzenie to polega na pogrubieniu błony podstawnej, zwiększeniu przepuszczalności naczyń włosowatych i powstawaniu mikrotętniaków. Zmiany te prowadzą do zakrzepicy wewnątrznaczyniowej, czego następstwem jest niedokrwienie siatkówki stymulujące proces nowotworzenia naczyń (neowaskularyzacji). Nowe naczynia są kruche i przez to podatne na uszkodzenie, co może skutkować krwawieniem siatkówkowym. Ponadto brak drenażu limfatycznego w obrębie siatkówki przy współistniejącej hiperglikemii prowadzi do gromadzenia się płynu i w rezultacie do obrzęku plamki żółtej. Obrzęk plamki żółtej może towarzyszyć również każdemu z wyżej wymienionych stadiów retinopatii. W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację rodzajów retinopatii cukrzycowej.

W badaniu UKPDS u ok. 40% pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdzono obecność retinopatii w momencie rozpoznania choroby, co wskazuje na późne wystąpienie powikłania w tej grupie. Natomiast dane epidemiologiczne wskazują, że retinopatia występuje u 16-95% chorych, w zależności od czasu trwania choroby.⁷

Kluczowe zagadnienia

- W przebiegu cukrzycy występują istotne powikłania mikroangiopatyczne: retinopatia, neuropatia i nefropatia.
- Retinopatia cukrzycowa pozostaje najczęstszą przyczyną utraty wzroku u osób w wieku produkcyjnym w krajach rozwiniętych.
- Wczesne, intensywne leczenie mikroalbuminurii zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.
- Neuropatia może mieć różnorodny obraz kliniczny i sprawa trudności w leczeniu.
- Zapobieganie i zmniejszenie progresji powikłań mikroangiopatycznych wymaga intensywnego postępowania terapeutycznego dotyczącego kontroli ciśnienia tętniczego oraz wyrównania poziomu glikemii i kontroli gospodarki lipidowej.

Tabela 1. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej

Stadium	Charakterystyka
Retinopatia nieproliferacyjna	Mikrotętniaki (workowate uwypuklenia spowodowane rozcięciem naczyń kapilarnych) Punkcikowate/plamkowate wylewy krwi Twarde wysięki (złogi lipidów spowodowane przeciekami zewnątrznaczyniowymi)
Retinopatia przedproliferacyjna	Ogniska waty (niedokrwione obszary siatkówki) Paciorkowate poszerzenia żył Śródsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe
Retinopatia proliferacyjna	Tworzenie się nowych naczyń (neowaskularyzacja): <ul style="list-style-type: none"> • w obrębie tarczy nerwu wzrokowego • w innych miejscach
Zaawansowana choroba oczu	Krwotok do ciała szklistego Trakcyjne odwarstwienie siatkówki Rubeoza tęczówki Jaskra neowaskularna
Makulopatia	Obrzęk plamki żółtej Twarde wysięki w obrębie plamki żółtej

Retinopatia rzadko występuje u pacjentów z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1, przejawiająca się ostrymi objawami klinicznymi. Czas trwania cukrzycy, nieprawidłowa kontrola glikemii i ciśnienia tętniczego są najsilniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju i progresji retinopatii. Istnieją dowody na to, że szybkie wyrównanie glikemii może spowodować przejściowe nasilenie objawów retinopatii.⁸ W związku z tym należy dążyć do stopniowego wyrównywania poziomu glikemii u pacjentów z zaawansowaną retinopatią.^{9,10} Powszechnie wiadomo, że podczas ciąży może dojść do nasilenia retinopatii,^{11,12} dlatego kobiety ciężarne chore na cukrzycę powinny zostać poddane badaniom kontrolnym na początku i w 28. tygodniu ciąży.¹³

Postępowanie

Panfotokoagulacja laserowa siatkówki, wprowadzona do praktyki na początku lat 70. ub. wieku, jest metodą z wyboru w leczeniu retinopatii proliferacyjnej i przedproliferacyjnej. Koagulacja ognisk niedokrwienych w siatkówce powstrzymuje proces nowotworzenia naczyń prawdopodobnie na skutek ograniczenia wpływu naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF – *vascular endothelial growth factor*). Ogniskową fotokoagulację laserową stosuje się w cukrzycowym obrzęku plamki żółtej, a jej zadaniem jest zmniejszenie przepuszczalności naczyń. Laseroterapia może zmniejszyć częstość występowania ślepoty z 50 do 5%¹⁴ w ciągu 5 lat, ale kosztem utraty widzenia obwodowego w 50% przypadków,¹⁰ co może mieć niekorzystne następstwa u osób kierujących pojazdami mechanicznymi.

Nefropatia

Nefropatia cukrzycowa jest spowodowana uszkodzeniem kłębuszków nerkowych pod wpływem hiperglikemii i nadciśnienia

tętniczego. U podłoża tych zmian leżą następujące procesy patofizjologiczne: pogrubienie błony podstawnej, zmiany atroficzne, zwłóknienie śródmiąższowe i zmiany miażdżycowe.¹⁵ Prowadzą one do hiperfiltracji kłębuszkowej i stopniowej progresji niewydolności nerek.¹⁶ Objawy nefropatii cukrzycowej pojawiają się u 30-40% pacjentów w ciągu 25 lat trwania choroby.¹⁷ Nie wyjaśniono natomiast, jakie mechanizmy protekcyjne sprawiają, że u niektórych pacjentów ze złą kontrolą wyrównania metabolicznego cukrzycy nie stwierdza się choroby nerek.

Mikroalbuminuria

Przyczyną albuminurii, czynnika napędowego cukrzycowej choroby nerek, jest zwiększone ciśnienie filtracji kłębuszkowej.¹⁶ Mikroalbuminuria (ryc.) to pierwszy etap rozwoju jawnego białkomoczu, ale tylko u 20% pacjentów z mikroalbuminurią rozwinię się nefropatia z towarzyszącym białkomoczem.¹⁵ Rokowanie pacjentów z nefropatią powikłaną białkomoczem jest złe – większość z nich umiera z powodu chorób układu krążenia lub schyłkowej niewydolności nerek. Ponadto białkomocz jest uważany za marker dysfunkcji śródbłonka, a jego natężenie dobrze koreluje ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecność mikroalbuminurii powinna skłaniać lekarzy do zdecydowanej eliminacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W celu optymalizacji opieki medycznej należy zdefiniować kryteria kierowania pacjentów do ośrodków nefrologicznych na odpowiednio wczesnym etapie choroby.

Postępowanie

Ważną rolę w terapii cukrzycowej choroby nerek odgrywa intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe. U pacjentów z mikroalbuminurią zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego $\leq 125/75$ mmHg [wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego uzyskanie

Tabela 2. Kliniczny obraz różnych rodzajów neuropatii cukrzycowej

Rodzaj neuropatii	Cechy kliniczne
Neuropatia spowodowana hiperglikemią	Odwracalna, zależna od poziomu glikemii
Symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa	Najczęstsza, zaburzenia czucia o typie rękawiczek i skarpetek
Neuropatia ogniskowa	Zespoły uciskowe (zespół cieśni nadgarstka/meralgia parestetyczna) Porażenia nerwów czaszkowych Amiotrofia cukrzycowa
Neuropatia autonomiczna	Hipotonia ortostatyczna Zaburzenia erekcji Gastropareza Zespół nerwu uszno-skroniowego (ang. <i>gustatory sweating</i>)

wartości ciśnienia tętniczego $< 125/75$ mmHg jest wskazane w przypadku dobowej utraty białka z moczem > 19 – przyp. tłum.].¹⁸ Inhibitory ACE (*angiotensin-converting enzyme*) i sartany są lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono, że skutecznie zmniejszają stopień białkomoczu oraz spowalniają postęp cukrzycowej choroby nerek.¹⁹⁻²¹ Mimo to w wielu przypadkach w celu uzyskania pożądanego ciśnienia tętniczego konieczne jest zastosowanie terapii wielolekowej. Wcześniejsze badania sugerowały, że skojarzenie inhibitorów ACE z sartanami jest korzystniejsze niż monoterapia w redukcji białkomoczu,²² ale obecnie podkreśla się zwiększoną częstość występowania objawów niepożądanych terapii skojarzonej (hiperkaliemia, uszkodzenie nerek) przy niewielkich korzyściach klinicznych.^{23,24}

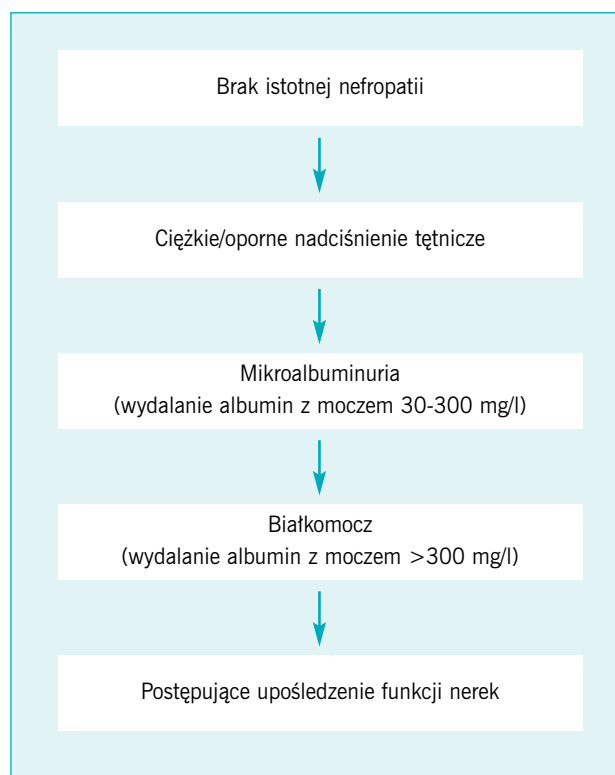
W badaniach UKPDS i DCCT udowodniono, że dobre wyrównanie glikemii opóźnia progresję nefropatii cukrzycowej, natomiast podobny wpływ normalizacji stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) nie został w pełni potwierdzony. Wraz z nasileniem stopnia białkomoczu oraz postępem upośledzenia czynności nerek pacjentów należy kierować do nefrologa w celu odpowiedniego przygotowania do leczenia nerkozastępczego.

Neuropatia

Neuropatia cukrzycowa obejmuje szerokie spektrum zaburzeń funkcji nerwów obwodowych występujących w przebiegu cukrzycy. Hiperglikemia może powodować objawy ostrej neuropatii, które rzadko są odwracalne w chwili poprawy kontroli metabolicznej choroby. Przewlekła neuropatia dystalna czuciowo-ruchowa jest najczęstszą postacią neuropatii cukrzycowej i w 50% przypadków może przebiegać bezobjawowo.²⁵ Szczegółowy podział kliniczny przedstawiono w tabeli 2. Charakterystycznym następstwem neuropatii jest zespół stopy cukrzycowej, na który składają się między innymi deformacja stopy, owrzodzenie i artropatia Charcota. Neuropatia, miażdżyca tętnic kończyn dolnych oraz zakażenia stopy są głównymi przyczynami wykonywania amputacji stopy cukrzycowej.

Postępowanie

Leczenie neuropatii polega głównie na postępowaniu objawowym. Dobra kontrola metaboliczna cukrzycy zapobiega postępowi zmian w układzie nerwowym. Mimo to, gdy dojdzie do utrwalenia zmian neuropatycznych, kontrola glikemii nie wpływa na stopień kontroli dolegliwości bólowych. Powszechnie stosowane leki przeciwbólowe są skuteczne jedynie w łagodnych przypadkach, natomiast w cięższych stanach bólowych konieczne może być podawanie opioidów. W leczeniu bólu towarzyszącego neuropatii cukrzycowej wykazano przewagę amitriptyliny, duloksetyny, gabapentyny i pregabaliny nad placebo.²⁵ Lekami pierwszego



□ Rycina. Progresja nefropatii

Tabela 3. Kryteria kierowania pacjentów z retinopatią cukrzycową na konsultację okulistyczną²⁶

Poziom istotności	Objawy
Tryb nagły (konsultacja tego samego dnia)	Nagła ślepota Rubeoza tęczówki Krwotok przedsiatkówkowy/do ciała szklстого Odwarstwienie siatkówki
Tryb pilny	Retinopatia proliferacyjna
Tryb planowy	Makulopatia (wysięki/pogrubienie siatkówki <1 średnicy tarczy nerwu wzrokowego od dołka środkowego) Jakikolwiek mikrotętniak/krwotok <1 średnicy tarczy nerwu wzrokowego od dołka środkowego, z towarzyszącą ślepotą Retinopatia przedproliferacyjna z: <ul style="list-style-type: none"> • paciorkowatym poszerzeniem żył • pętelkowatym przebiegiem naczyń żylnych • mnogimi plamkowatymi wylewami krwi • śródsiatkówkowymi nieprawidłowościami mikronaczyniowymi

rzutu są trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina. Stosuje się też lek przeciwpadaczkowy – pregabalinę, której zaletą jest szybkie działanie prowadzące do pożądanego efektu terapeutycznego. Należy podkreślić, że u wielu pacjentów konieczne jest podawanie analgetyków w dużych dawkach. Postępowanie z chorymi dotkniętymi neuropatią cukrzycową wymaga od lekarzy empatii oraz holistycznego podejścia do zagadnienia. Ze względu na wysokie ryzyko powstania owrzodzeń pacjenci z neuropatią powinni być informowani o konieczności przestrzegania zasad właściwej higieny stóp i noszenia dobrze dobranego obuwia. Należy również zapewnić im możliwość regularnej kontroli u lekarza podiatry i wykonywania zabiegów na stopach.

Ciężkie objawy

Neuropatia autonomiczna może znacznie ograniczać codzienną aktywność pacjentów. Hipotonia ortostatyczna zwiększa ryzyko upadków. W leczeniu farmakologicznym tej postaci zaburzeń neurologicznych zalecany jest fludrokortyzon, ale jego zastosowanie może być ograniczone przez współistniejące nadciśnienie tętnicze. W ciężkich przypadkach zaburzeń opróżniania żołądka, czyli gastroparezy cukrzycowej, mogą występować nudności i wymioty odporne na leczenie. Opóźnione wchłanianie pokarmów może powodować wahania glikemii u pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię w modelu wielokrotnych wstrzyknięć (baza/bolus). Cechy gastroparezy stwierdzono u wielu pacjentów z tzw. chwiejną cukrzycą. W łagodnych przypadkach gastroparezy stosuje się leki prokinetyczne (metoklopramid, domperidon, erytromycynę) i modyfikację diety. W cięższych przypadkach konieczna może być stymulacja aktywności elektrycznej żołądka, polegająca na wszczępieniu elektrod funkcjonujących jako rozrusznik żołądka i stymulujących jego czynność skurczową. Niestety, procedury te wykonuje się tylko w ośrodkach specjalistycznych. Nawet u 50% mężczyzn chorujących na cukrzycę występują zabu-

żenia erekcji. Ze względu na ich złożoną etiologię (wpływ czynników psychogennych, neuropatii, działań niepożądanych leków, choroby małych naczyń) postępowanie terapeutyczne wymaga wieloaspektowego podejścia do pacjenta.

Zapobieganie chorobie mikroangiopatycznej

Czynniki ryzyka

Zapobieganie chorobie mikroangiopatycznej polega na zidentyfikowaniu obciążających czynników ryzyka oraz przeprowadzeniu badań przesiewowych mających na celu poprawę ich wczesnego wykrywania. W badaniach UKPDS i DCCT udowodniono, że postęp retinopatii i nefropatii jest powiązany z kontrolą glikemii, a osiągnięcie przez pacjentów poziomu $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ jest niezbędnym warunkiem spowolnienia postępu powikłań. Należy podkreślić, że nie udowodniono takiej zależności pomiędzy kontrolą glikemii i ciśnienia tętniczego a progresją neuropatii.

Ciśnienie tętnicze

U chorych na cukrzycę obniżenie ciśnienia tętniczego <140/80 mmHg zmniejsza ryzyko powikłań mikroangiopatycznych. Jeśli jednak one się pojawiają, wskazane jest bardziej radykalne leczenie mające na celu uzyskanie wartości <125/75 mmHg.²⁶

Inhibitory ACE

Inhibitory ACE i sartany są lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. W wielu badaniach klinicznych udowodniono, że leki te zmniejszają białkomocz oraz spowalniają postęp cukrzycowej choroby nerek. W badaniu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ramipryl zmniejszył ryzyko rozwoju jawnej klinicznie nefropatii o 24%.¹⁹ Badanie RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) wykazało, że stosowanie losartanu o 25% zmniejszyło ryzyko progresji retinopatii i o 28% ryzyko schyłkowej niewydol-

ności nerek w porównaniu z placebo.²⁰ Blokada układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) poprzez zastosowanie inhibitorów ACE odgrywa również istotną rolę w zapobieganiu retinopatii i zmniejsza jej postęp o 50%.²⁷ Ze względu na potencjalne działanie teratogenne tych leków istotne jest jednak zachowanie szczególnej rozwagi podczas stosowania ich u kobiet w wieku reprodukcyjnym.

Statyny

Statyny hamują progresję zaburzeń czynności nerek między innymi dzięki zmniejszeniu białkomoczu.²⁸ Priorytetem leczenia hipolipemizującego u chorych z nefropatią cukrzycową jest osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy <2 mmol/l [wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego stężenie cholesterolu LDL u chorych na cukrzycę i choroby układu krążenia powinno wynosić $<1,9$ mmol/l, czyli <70 mg/dl – przyp. tłum.]. W modelach zwierzęcych wykazano pozytywny wpływ statyn na zmniejszenie objawów retinopatii,^{29,30} ale danych tych nie potwierdzono wiarygodnymi badaniami klinicznymi. W badaniu FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) stwierdzono pozytywny wpływ terapii fibratem na rozwój retinopatii cukrzycowej.³¹ [Udowodniono, że zastosowanie fenofibratu, w porównaniu z placebo, zmniejszyło ryzyko konieczności stosowania laseroterapii z powodu retinopatii cukrzycowej – przyp. tłum.]

Badania przesiewowe

Powikłania mikroangiopatyczne u pacjentów z cukrzycą powinno się wykrywać na wczesnym etapie zaawansowania poprzez przeprowadzanie odpowiednich badań przesiewowych. Wprowadzenie w Wielkiej Brytanii, w latach 90. ub. wieku, badań przesiewowych dotyczących retinopatii przyczyniło się do zmniejszenia liczby przypadków utraty wzroku u pacjentów z cukrzycą.³² W tabeli 3 przedstawiono zalecane schematy kontroli okulistycznych w zależności od objawów i stopnia zaawansowania retinopatii (wg wytycznych brytyjskich). Wczesne wykrycie nefropatii cukrzycowej jest możliwe dzięki badaniom przesiewowym w kierunku mikroalbuminurii. Z kolei coroczne szczegółowe badanie stóp podczas badań kontrolnych pacjentów z cukrzycą pozwala na uchwycenie pierwszych objawów neuropatii.

Wnioski

Leczenie kompleksowe, mające na celu optymalizację kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego oraz redukcję stężenia cholesterolu, pomoże zmniejszyć nasilenie objawów progresji nefropatii i retinopatii cukrzycowej. W przypadku neuropatii dążenie do pełnego wyrównania metabolicznego cukrzycy wydaje się mieć mniejsze znaczenie. Zarówno pacjenci z cukrzycą, jak i lekarze powinni czujnie obserwować objawy powikłań mikroangiopatycznych we wczesnym stadium, co pozwoli uniknąć potencjalnie destrukcyjnych skutków.

Adres do korespondencji: Dr S. Hurel, Department of Diabetes and Endocrinology, University College Hospital, 250 Euston Road, London NW1 2PQ, UK. E-mail: s.hurel@ucl.ac.uk

© Copyright 2011 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

- Goh K, Tooke J. Abnormalities of the microvasculature. In: Wass J, Shalet S (eds). Oxford textbook of endocrinology and diabetes. Oxford: Oxford University Press, 2002:1749-55.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837-53.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813-20.
- Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy: role of hypertension. Hypertension 2006;48:519-26.
- Rassam S, Patel V, Kohner EM. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. Exp Physiol 1995;80:53-68.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.
- Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hansen KF et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. BMJ(Clin Res Ed) 1985;290:811-5.
- Chantelau E, Kohner EM. Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves. BMJ 1997;315:1105-6.
- Royal College of Ophthalmologists. Guideline for diabetic retinopathy. Executive summary. 2005.
- Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. Ophthalmology 1996;103:1815-9.
- Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990;13:34-40.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. London: NCCWCH, 2008.
- Early photocoagulation for diabetic retinopathy, ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98:766-85.
- Williams G, Pickup JC. The handbook of diabetes, 3rd edn. Oxford Blackwell Publishing, 2004.
- Gnudi L, Gruden G, Viberti GC. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pickup JC, Williams G (eds). Textbook of diabetes, 3rd edn. Oxford: Blackwell Publishing, 2003:52.1-22.
- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-33.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 1995;123:754-62.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. Lancet 2000;355:253-9.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain R, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000;321:1440-4.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
- Bakris GL, Rulope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. Kidney Int 2007;72:879-85.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-62.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
- Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet 1998;351:28-31.
- Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a metaanalysis. J Am Soc Nephrol 2006;17:2006-16.
- Medina RJ, O'Neill CL, Devine A, et al. The pleiotropic effects of simvastatin on retinal microvascular endothelium has important implications for ischaemic retinopathies. PLoS One 2008;3:e2584.
- Kawahara S, Hata Y, Kita T, et al. Potent inhibition of cicatricial contraction in proliferative vitreoretinal disease by statins. Diabetes 2008;57:2784-93.
- Keetch AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:1687-97.
- Bachmann MO, Nelson SJ. Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model. J Epidemiol Community Health 1998;52:45-52.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób
Metabolicznych, Collegium
Medicum, Uniwersytet
Jagielloński, Kraków

Od kilku lat, a dokładnie od czasu ogłoszenia wyników szeregu dużych badań klinicznych dotyczących wyników leczenia cukrzycy typu 2 (ACCORD, ADVANCE, VADT), uwaga środowiska diabetologicznego koncentruje się – i słusznie – na dyskusji o powikłaniach makroangiopatycznych, pozostawiając w cieniu klasyczne powikłania dotyczące małych naczyń. Powikłania te, jak retinopatia czy neuropatia, ciągle jednak prowadzą do ciężkiego inwalidztwa, a nefropatia również do zgo-

nów, często z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dobrze się więc stało, że w artykule omówiono aktualną koncepcję zarówno patogenezy, jak i leczenia tych powikłań.

Skoro jednak wspomniano o dużych badaniach klinicznych, zwłaszcza oceniających skuteczność terapii przeciw cukrzycowej w cukrzycy typu 2, porównując leczenie intensywne, a więc z bardziej rygorystycznymi celami, i standardowe, mniej „ambitne”, warto przytoczyć właśnie wyniki badania ACCORD. Dotyczyło ono bowiem także analizy wpływu tych dwóch tendencji terapeutycznych na rozwój retinopatii cukrzycowej w cukrzycy typu 2.¹ Ciekawe, że w tej części badania uzyskano wyniki inne niż w pierwotnej wersji badania ACCORD, tak w odniesieniu do kontroli glikemii, jak i kontroli stężenia lipidów.² Otóż w badaniu ACCORD-Eye¹ wykazano, że intensywna kontrola glikemii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu rozwojowi retinopatii cukrzycowej, a skojarzone leczenie statyną i fibratem skutecznie opóźnia jej rozwój. W odniesieniu do znaczenia fibratów w hamowaniu rozwoju retinopatii potwierdziło ono zresztą wnioski z częściowo cytowanego badania FIELD, potem szczegółowo analizowanego w odniesieniu do retinopatii.³ Natomiast wnioski z badania ACCORD-Eye¹ dotyczące leczenia nadci-

śnienia tętniczego są niejako zgodne z wnioskami z ogólnego badania ACCORD na temat nadciśnienia.⁴ W badaniu ACCORD nie dowiedziono celowości intensywnego obniżania ciśnienia dla zapobieżenia postępowi powikłań sercowo-naczyniowych. W cytowanym zaś badaniu ACCORD-Eye, dotyczącym retinopatii, również, co bardzo zaskakujące, nie wykazano skuteczności intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego w zapobieganiu retinopatii cukrzycowej. Wniosek ten nie zgadza się z ogólnie przyjętym poglądem, wyrażonym także w komentowanym artykule, dotyczącym kontroli ciśnienia tętniczego jako jednego z najważniejszych działań prewencyjnych dotyczących retinopatii cukrzycowej. Jak powiedziano z kolei w komentarzu redakcyjnym dotyczącym badania ACCORD-Eye, wydaje się, że w tej kwestii konieczne są dalsze badania, bowiem być może czas badania i gradacja oceny retinopatii były niewłaściwe.⁵

W odniesieniu do leczenia retinopatii cukrzycowej w artykule słusznie podkreślono ciągle aktualne znaczenie postępowania operacyjnego (laser, witrektomia), ale może warto wspomnieć już teraz o coraz skuteczniejszych próbach farmakoterapii dogątkowej (steroidy, pegaptanib, bewacyzumab i inne),^{6,7} a także doustnej (ruboksystauryna⁸), czy wreszcie działaniach hamujących regresję zdrowych naczyń siatkówki.⁹

Kwestia kontroli ciśnienia tętniczego pojawia się także w dyskusji o nefropatii cukrzycowej. W artykule zaleca się obniżanie go nawet <125/75 mmHg. Do podobnych wniosków, ale w kontekście skojarzonego postępowania przeciwnadciśnieniowego i hipoglikemizującego, prowadzą wyniki badania ADVANCE. Stoi to jednak w sprzeczności z rekomendacjami ADA, wskazującymi na bardziej łagodny cel leczenia nadciśnienia $\leq 130/80$ mmHg.¹⁰ Na podstawie wyników wspomnianego porównania leczenia przeciwnadciśnieniowego w badaniu ACCORD⁴ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca kontrolę ciśnienia do wartości <140/90 mmHg, jednak w wypadku białkomoczu >1,0 g zaleca właśnie obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości <125/75 mmHg.¹¹ Wydaje się, że niezbędna jest tutaj indywidualizacja celów leczenia przeciwnadciśnieniowego, bowiem cele te często mogą być odmienne w działaniach wymierzonych przeciw powikłaniom mikro- i makroangiopatycznym.

Zgodnie z pewną tradycją autorzy komentowanego artykułu zaliczają do grupy schorzeń mikroangiopatycznych także neuropatię cukrzycową. Warto jednak chyba podkreślić, że w patogenezie tego powikłania, oprócz patologii małych naczyń, bardzo istotną, jeśli nie pierwszoplanową rolę odgrywa patologia metabolizmu tkanki nerwowej ze znanym defektem szlaku pentozowego. W tym miejscu więc warto także przypomnieć teorię Michaela Brownlee cytowaną zresztą w innym kontekście w omawianym artykule, dotyczącą jednolitości patogenetycznej wszystkich powikłań przewlekłych cukrzycy.¹² Jej autor stara się udowodnić, że patologia wszystkich czterech szlaków metabolicznych odpowiedzialnych za powstawanie przewlekłych powikłań, a więc wspomnianego szlaku polioowego, aktywacji

kinazy białkowej C, generacji końcowych produktów glikacji oraz zwiększonego napływu metabolitów glukozy przez szlak heksozaminowy sprowadza się właściwie do jednego procesu nadprodukcji nadtlenu przez mitochondria. Prowadzi to w końcu do uszkodzenia komórek wskutek stresu oksydacyjnego.¹² Przy omawianiu neuropatii warto byłoby poruszyć kwestię bardzo ważnej diagnostyki i leczenia neuropatii sercowo-naczyniowej, która ostatnio, także właśnie w kontekście badania ACCORD, urasta do ważnej przyczyny zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą typu 2 intensywnie leczonych hipoglikemizująco.¹³

Ponieważ wszystkie te zjawiska występujące w powikłaniach mikronaczyniowych związane są z hiperglikemią, postulat dobrej kontroli cukrzycy od momentu jej wykrycia nabiera praktycznego znaczenia – ochrony przed tymi powikłaniami. Niewątpliwie również upowszechnienie badań przesiewowych, jak to postuluje omawiany artykuł, będzie mogło uchronić pacjentów przed ryzykiem powikłań w małych naczyniach. Dlatego konieczne jest przypominanie o aktualnym zagrożeniu inwalidztwem ze strony przewlekłych mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy.

Podsumowując, podkreślić należy, że problematyka powikłań mikronaczyniowych nadal ma bardzo duże znaczenie kliniczne. Należy też zwrócić uwagę, że cele terapeutyczne zapobiegania powikłaniom mikro- i makroangiopatycznym oraz ich leczenia mogą różnić się w kwestiach szczegółowych. Wpisuje się to w dyskusję o konieczności indywidualizacji i personalizacji celów leczniczych, a także metod postępowania w cukrzycy, której to dyskusji ostatnio jesteśmy świadkami.

Piśmiennictwo:

1. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group: Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *NEJM* 2010;363:233-2442.
2. The ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2010;362:1563-1574.
3. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-1697.
4. The ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2010;362:1575-1585
5. Klein BEK. Reduction in risk of progression of diabetic retinopathy. *NEJM* 2010;363:287-288.
6. Massin P, Bandello F, Garweg JG. Safety and efficacy of ramibuzumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). *Diabetes Care* 2010;33:2399-2405.
7. Simo R, Hernandez C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2009;32:1556-1562.
8. PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the protein kinase C beta inhibitor study (PKC-DRS). Multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188-2197.
9. Hammes H-P, Feng Y, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes* 2011;60:9-16.
10. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2011;34 (suppl.1):S27-S29.
11. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Praktyczna* 2011;12 (supl.A):A17-A18.
12. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications, a unifying mechanism. *Banting lecture* 2004. *Diabetes* 2005;54:1615-1625.
13. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein GW, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-1584.