

# Strategie optymalizacji kontroli glikemii i poprawy rokowania sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2

James H. O'Keefe, MD<sup>1</sup>

Mohammad Abuannadi, MD<sup>1</sup>

Carl J. Lavie, MD<sup>2</sup>

David S.H. Bell, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mid America Heart and Vascular Institute and University of Missouri – Kansas City

<sup>2</sup> John Ochsner Heart and Vascular Institute and Ochsner Clinical School – The University of Queensland School of Medicine

<sup>3</sup> University of Alabama – Birmingham

Strategies for Optimizing Glycemic Control and Cardiovascular Prognosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Mayo Clin Proc. 2011;86(2):128-138

Tłum. lek. Emilia Sopolirńska

## W SKRÓCIE

Cukrzyca typu 2 jest głównym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i pod tym względem jest uważana za ekwiwalent choroby wieńcowej. Choć badania epidemiologiczne wykazały, że prawidłowa kontrola glikemii ma wpływ na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych, dane pochodzące z wielu prospektywnych badań klinicznych nie potwierdzają, że intensywna kontrola glikemii poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2, szczególnie u tych z długotrwałą chorobą. W terapii cukrzycy typu 2 stosuje się wiele leków o bardzo różnych mechanizmach działania. Część z nich nie tylko zmniejsza stężenie glukozy, ale również może ograniczać lub zwiększać częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Leki, które zmniejszają insulinooporność i hiperglikemię poposiłkową, a jednocześnie nie wywołują epizodów hipoglikemii, mogą mieć korzystne działanie na układ krążenia. W artykule omówiono wpływ leków i prawidłowej kontroli glikemii na poprawę niekorzystnego rokowania sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2. Dokonano przeglądu artykułów anglojęzycznych pochodzących z medycznych baz danych MEDLINE i Cochrane Controlled Trials Register (1970-2010). Artykuły wyszukiwano wg następujących słów kluczowych: choroba wieńcowa (*cardiovascular disease*), badania z randomizacją (*randomized trials*), hipoglikemia (*hypoglycemia*) oraz insulinooporność (*insulin resistance*).

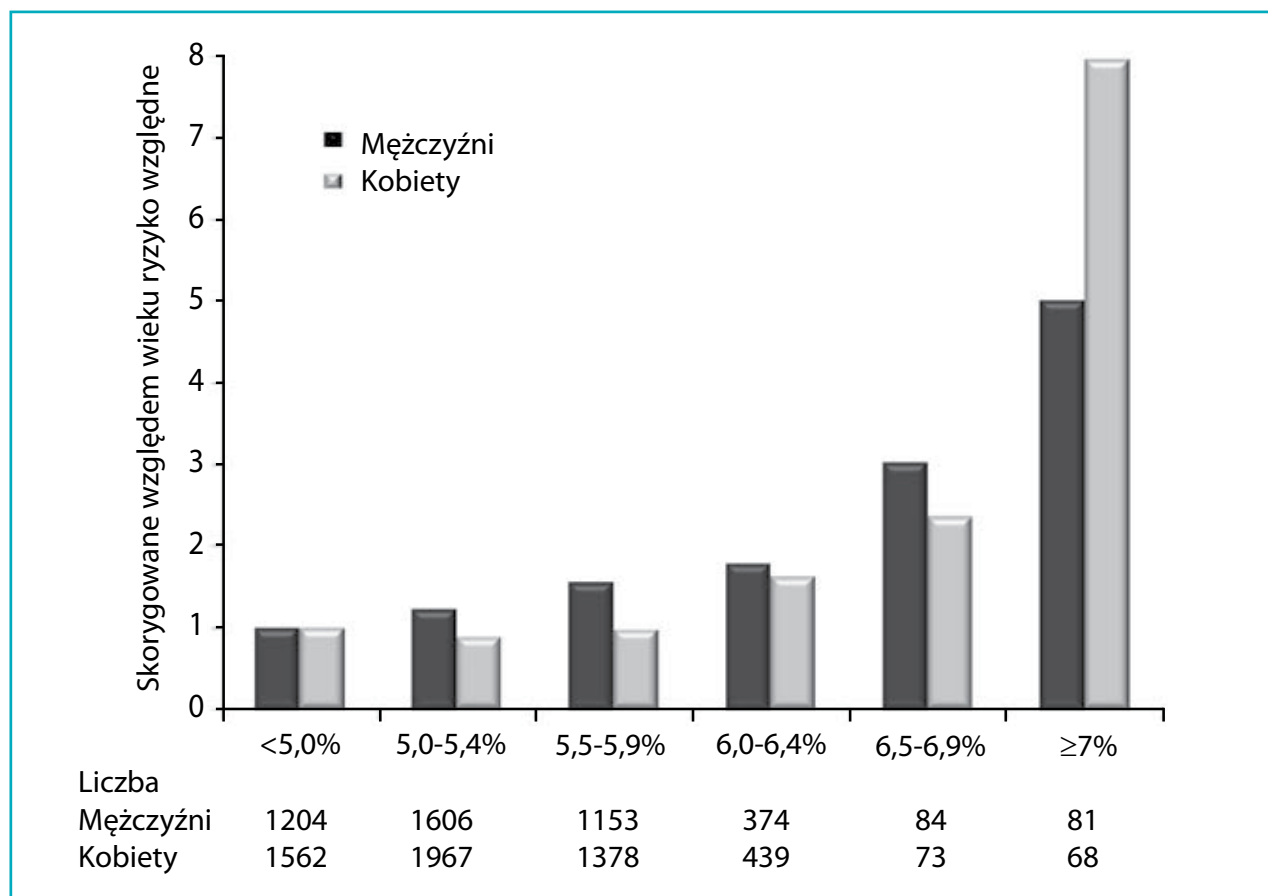
**B**adania epidemiologiczne wykazały, że zwiększone stężenie glukozy jest ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>1-4</sup> Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), będący wskaźnikiem długoterminowego wyrównania cukrzycy, jest bezpośrednio związany z ryzykiem sercowo-naczyniowym<sup>2</sup> i śmiertelnością (ryc. 1).<sup>3</sup> W badaniu UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), obejmującym pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego o 14% dla każdego zmniejszenia średniego odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) o 1%.<sup>2</sup> Podobną zależność wykazano w innym badaniu, do którego włączono 48 444 pacjentów z cukrzycą typu 2 bez rozpoznanej choroby wieńcowej. W ciągu 2,4 roku obserwacji stwierdzono, że wzrost odsetka HbA<sub>1c</sub> o 1% powoduje zwiększenie ryzyka zawału mięśnia sercowego o 8% i udaru mózgu o 9%.<sup>4</sup>

## Czy mniej oznacza lepiej?

Do badania UKPDS włączono 3867 pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, których przydzielono losowo do grupy leczonej intensywnie (pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) albo standardowo (w większości przypadków tylko za pomocą diety).<sup>5</sup>

Poziom HbA<sub>1c</sub> oznaczony w trakcie badania wynosił średnio 7,0% w grupie pacjentów leczonych intensywnie i 7,9% u pacjentów leczonych standardowo.<sup>6</sup> W grupie leczonej intensywnie stwierdzono redukcję ryzyka powikłań mikroangiopatycznych o 25%, co związane było głównie z mniejszą częstością występowania retinopatii wymagającej fotokoagulacji siatkówki. W grupie leczonej intensywnie odnotowano ponadto w ciągu 10 lat obserwacji nieistotny statystycznie trend w kierunku redukcji przypadków zawału mięśnia sercowego.<sup>5</sup>

Natomiast w innej podgrupie z badania UKPDS, obejmującej otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2, wśród leczonych metforminą stwierdzono mniejszą częstość zgonów z dowolnej przyczyny niż wśród pacjentów leczonych standardowo (głównie dietą).<sup>7</sup> Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w grupie leczonej metforminą wyniosła 7,4%, a w grupie stosującej dietę – 8,0%.<sup>7</sup> W 10-letniej obserwacji stwierdzono zmniejszenie częstości zgonów związanych z cukrzycą i zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 leczonych metforminą.<sup>7</sup> Mimo że metformina okazała się mniej skuteczna w obniżaniu poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną, zmniejszała ryzyko zgonu i udaru mózgu (ale nie

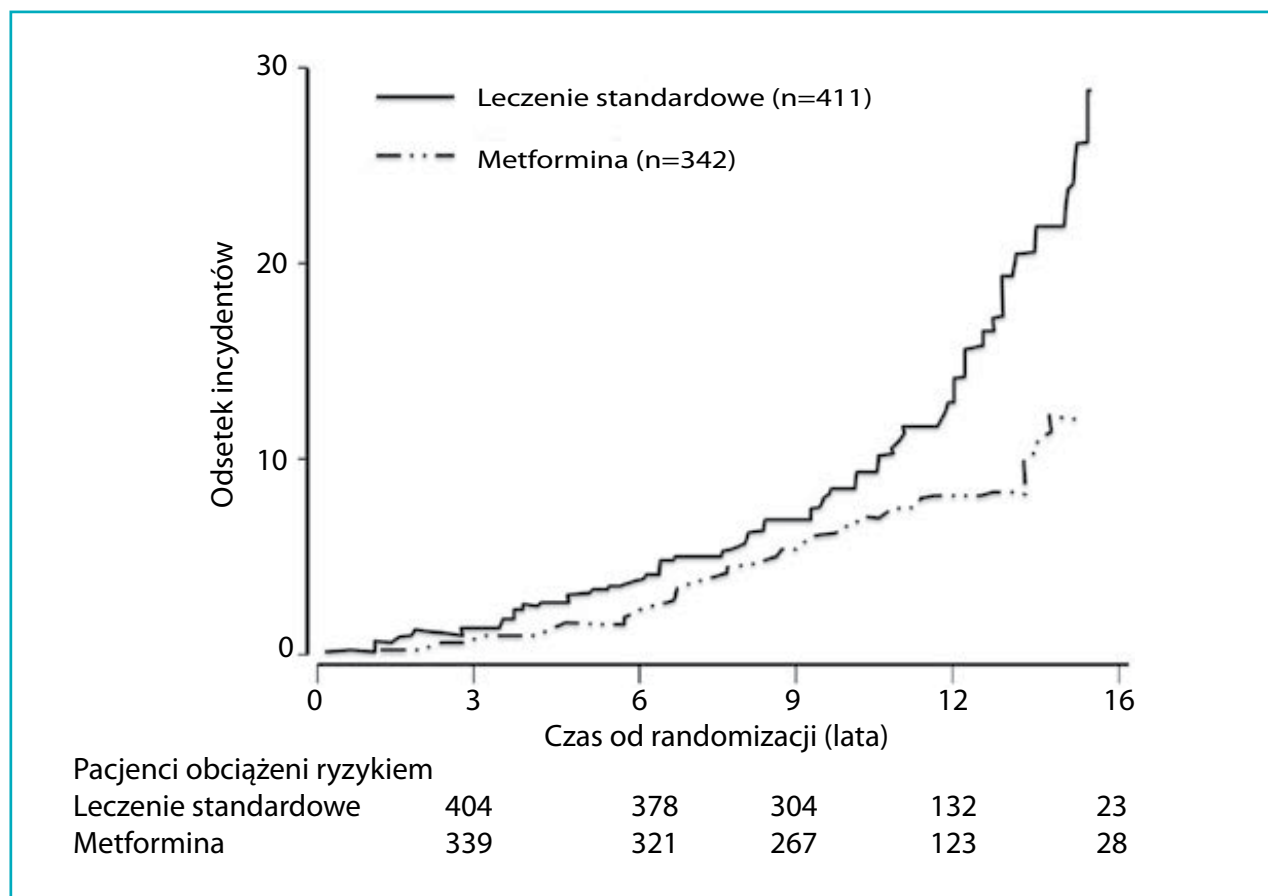


Rycina 1. Skorygowane względem wieku ryzyko względne wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu hemoglobiny glikowanej (dane pochodzą z badania European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk).<sup>3</sup>

zawału mięśnia sercowego) oraz – co ważne – wiązała się z dużo mniejszym ryzykiem hipoglikemii (ryc. 2).<sup>7</sup> Kontrowersyjna jest natomiast obserwacja dotycząca zwiększenia liczby zgonów w grupie pacjentów, u których do leczenia opartego na pochodnych sulfonylomocznika w maksymalnych dawkach dołączono metforminę, ze względu na zbyt małą liczebność tej grupy.<sup>7</sup> W ciągu 10-letniej obserwacji, po zakończeniu części interwencyjnej badania UKPDS, pacjenci byli poddawani corocznym badaniom kontrolnym. W grupie leczonej intensywnie (insuliną/pochodnymi sulfonylomocznika) stwierdzono redukcję o 15% ryzyka zawału mięśnia sercowego ( $p=0,01$ ) i o 13% zgonów z jakiegokolwiek przyczyny ( $p=0,007$ ) w porównaniu z grupą leczoną standardowo, natomiast wartości  $HbA_{1c}$  były podobne w obu grupach.<sup>8</sup> Mimo podobnego poziomu  $HbA_{1c}$  wśród pacjentów leczonych metforminą obserwowano również zmniejszenie częstości występowania zawału mięśnia sercowego o 33% ( $p=0,005$ ), zgonów z dowolnej przyczyny o 27% ( $p=0,002$ ) w porównaniu z pacjentami leczonymi standardowo.<sup>8</sup> Wyniki badania DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), w którym oceniano rolę intensywniej i standardowej kontroli glikemii oraz poziomu  $HbA_{1c}$  u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych insuliną, sugerują istnienie pamięci metabolicznej. U pacjentów le-

czonych intensywnie, mających niższy poziom  $HbA_{1c}$  niż grupa leczona standardowo w ciągu 6,5 roku trwania badania, stwierdzono znacznie mniej niekorzystnych zdarzeń w okresie kolejnych 10 lat obserwacji po zakończeniu badania, pomimo podobnych wartości  $HbA_{1c}$  w obu grupach w tym okresie.<sup>9</sup>

W przeciwieństwie do badania UKPDS wyniki trzech dużych badań klinicznych z randomizacją wykazały, że intensywna kontrola glikemii nie zmniejsza częstości incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z leczeniem standardowym. Przyczyną tego mógł być dłuższy średni czas trwania cukrzycy typu 2 i krótszy czas obserwacji pacjentów po zakończeniu tych badań.<sup>6,10,11</sup> Po 3,5 roku obserwacji w badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) stwierdzono znacząco większą liczbę zgonów z dowolnej przyczyny w grupie leczonej intensywnie niż w grupie leczonej standardowo; z tego powodu tę część badania przerwano.<sup>6</sup> Jednak po dokładnej analizie wyników stwierdzono, że wyższe wartości  $HbA_{1c}$  są czynnikiem predykcyjnym zgonu w grupie leczonej intensywnie i więcej przypadków śmiertelnych miało miejsce w podgrupie pacjentów, u których poziom  $HbA_{1c}$  był wysoki, pomimo prób intensywniej kontroli glikemii.<sup>12</sup> Co więcej, obserwacje podgrupy pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie sugerowały, że intensywna kontrola glikemii zmniejsza



□ Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca częstość zgonów związanych z cukrzycą typu 2 w zależności od zastosowanego leczenia (metformina lub leczenie standardowe) w badaniu UKPDS. Opracowano na podstawie *Lancet*,<sup>7</sup> za zgodą Elsevier.

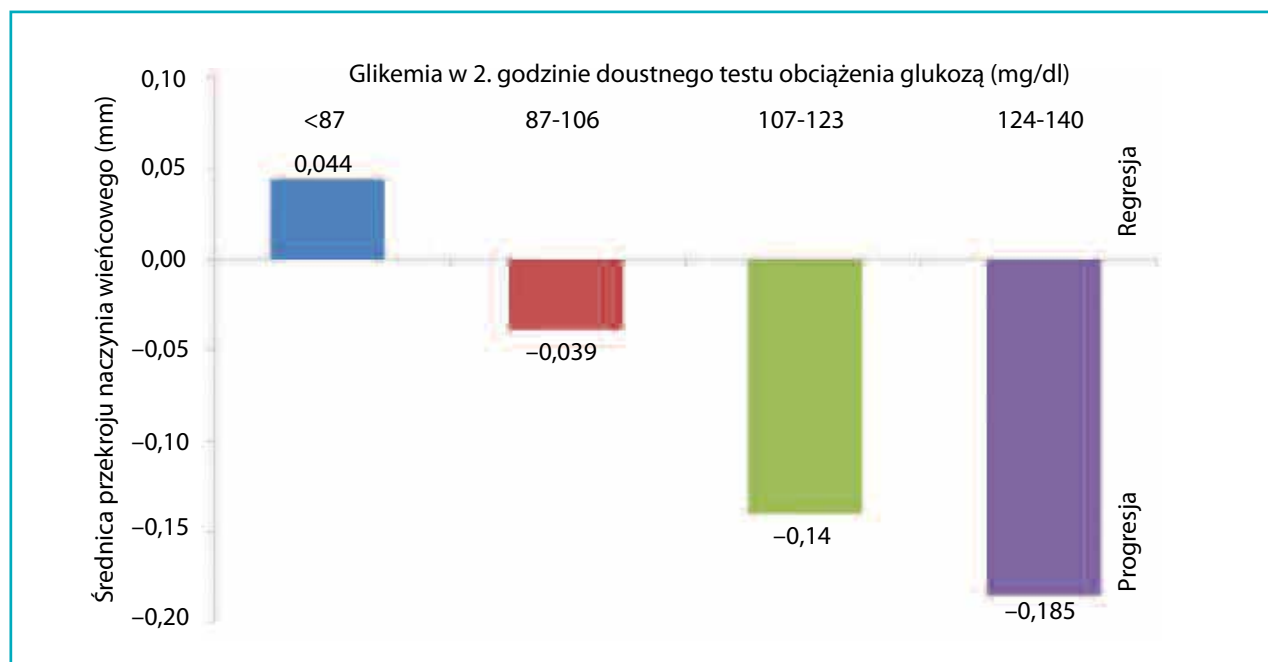
ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem.<sup>6</sup>

W badaniu VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), w którym porównywano leczenie intensywne i standardowe u pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu obserwacji trwającej średnio 5,6 roku.<sup>10</sup> W grupie leczonej intensywnie osiągnięto poziom HbA<sub>1c</sub> 6,9%, a w grupie leczonej standardowo – 8,4%.<sup>10</sup> Nie było zaskoczeniem to, że w grupie leczonej intensywnie aż 8,5% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego epizodu hipoglikemii, a w grupie leczonej standardowo tylko 3,1%.<sup>10</sup> W subanalizie badania VADT u pacjentów bez istotnej miażdżycy naczyń wieńcowych (wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych <100) w grupie leczonej intensywnie stwierdzono mniejszą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych niż w grupie leczonej standardowo.<sup>13</sup> Wyniki badań VADT i ACCORD wstępnie sugerują, że intensywna kontrola glikemii może zmniejszyć ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów chorujących na cukrzycę krócej i tych, u których wyjściowo nie stwierdza się znaczących zmian miażdżycowych.<sup>7,14</sup>

W ciągu dalszej, trwającej średnio 5 lat obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniu ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Con-

trolled Evaluation) nie stwierdzono różnic w zakresie występowania powikłań makroangiopatycznych pomiędzy grupą leczoną intensywnie a standardowo.<sup>13-15</sup> Średni poziom HbA<sub>1c</sub> osiągnięty w tym badaniu wynosił 6,5% w grupie intensywnej terapii i 7,3% u pacjentów poddanych terapii standardowej.<sup>11</sup> Podobnie jak w badaniach ACCORD i VADT częstość wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego (który obejmował powikłania mikro- i makroangiopatyczne) u pacjentów bez potwierdzonej choroby wieńcowej była znacznie niższa w grupie leczonej intensywnie niż w grupie poddanej leczeniu standardowemu.

W porównaniu z UKPDS badania ACCORD, ADVANCE i VADT trwały krócej, uczestniczący w nich pacjenci byli starsi, chorowali dłużej na cukrzycę typu 2 (8-10 lat) i większy ich odsetek obciążony był chorobą wieńcową. Korzyści z wcześniej wdrożonej intensywnej kontroli glikemii mogą ujawniać się dopiero po kilku latach, co może tłumaczyć to, że w badaniach o dłuższym czasie trwania (UKPDS, EDIC,<sup>12</sup> STENO-2<sup>16</sup>) wykazano większe korzyści z intensywniejszej normalizacji hiperglikemii niż w badaniach trwających krócej. Poziom HbA<sub>1c</sub> osiągnięty przy zakończeniu badania w grupie leczonej intensywnie był wyższy w badaniu UKPDS niż w badaniach ACCORD, ADVANCE i VADT. Przyczyną takiego wyniku mogła być mniejsza liczba opcji terapeutycznych dostępnych w pierwszym badaniu.<sup>5,6,10,11</sup>



□ Rycina 3. Wartości glikemii w 2. godzinie doustnego testu obciążenia glukozą i progresja zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Regresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych stwierdzono tylko u kobiet z glikemią <87 mg/dl (mmol/l = mg/dl × 0,0555). Przekształcono z *J Am Coll Cardiol*,<sup>28</sup> za zgodą Elsevier.

Mannucci i wsp.<sup>17</sup> dokonali metaanalizy badań UKPDS, ACCORD, ADVANCE i PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), w której oceniali wpływ intensywnej kontroli glikemii na incydenty sercowo-naczyniowe. Wykazała ona, że całkowite zmniejszenie poziomu HbA<sub>1c</sub> o 0,9% skutkowało umiarkowaną redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego u pacjentów leczonych intensywnie (dla incydentów sercowo-naczyniowych: iloraz szans [OR – odds ratio] 0,89; 95% przedział ufności [CI – confidence interval]: 0,83-0,95; dla zawału mięśnia sercowego: OR 0,86; 95% CI: 0,78-0,93) i nieistotnym zmniejszeniem liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udarów mózgu. W podobnej metaanalizie Ray i wsp.<sup>18</sup> wykazali redukcję o 17% liczby przypadków zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem w grupie leczonej intensywnie w porównaniu z leczoną standardowo, bez istotnej różnicy w śmiertelności pomiędzy grupami. W retrospektywnym badaniu kohortowym, przeprowadzonym na podstawie danych z UK General Practice Research Database, analizowano przeżycie wśród 47 970 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których intensyfikowano leczenie hipoglikemizujące – od monoterapii lekiem doustnym do leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub do insulinoterapii. W badaniu tym wykazano, że poziom HbA<sub>1c</sub> 7,5% korelował z najmniejszą umieralnością.<sup>19</sup>

Dane pochodzące z ww. badań sugerują, że potencjalne korzyści lub szkody wynikające z intensywnej kontroli glikemii mogą zależeć od współistnienia znaczących zmian miażdżycowych

w momencie włączenia leczenia,<sup>5,6,10,11</sup> a mniej radykalne podejście, mające na celu osiągnięcie poziomu HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,0-7,5%, wydaje się właściwą strategią w przypadku pacjentów z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową albo z długotrwałą cukrzycą typu 2 (u których stwierdza się również zaawansowaną miażdżycę tętnic wieńcowych). Młodszy pacjenci z krótkotrwałą cukrzycą typu 2 i bez rozpoznanej choroby wieńcowej są natomiast lepszymi kandydatami do leczenia opartego na intensywniejszym wyrównaniu glikemii.

### Szkodliwy wpływ hipoglikemii na układ krążenia

Hipoglikemia jest częstym działaniem niepożądanym leczenia insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach ACCORD, ADVANCE, VADT i UKPDS obserwowano jej częstsze występowanie u pacjentów leczonych intensywnie.<sup>5,6,10,11</sup> Hipoglikemia, szczególnie ciężka, jest silnym aktywatorem autonomicznego układu współczulnego, przez co może przyczynić się do wystąpienia niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zaburzenia rytmu serca, nagłe zatrzymanie krążenia i zawał mięśnia sercowego.<sup>20,21</sup> Wykazano również związek pomiędzy epizodami hipoglikemii a wydłużeniem odstępu QT, wystąpieniem komorowych zaburzeń rytmu i zaburzeń funkcji układu autonomicznego.<sup>20-23</sup> Hipoglikemia ma ponadto działanie prozapalne i może prowadzić do pęknięcia blaszki miażdżycowej odpowiadającej za wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>24,25</sup>

W metaanalizie przeprowadzonej przez Manucciego i wsp.<sup>17</sup> zasugerowano związek pomiędzy zgonem z przyczyn sercowo-

-naczyniowych i epizodami ciężkiej hipoglikemii w grupie leczonej intensywnie. Ponadto w jednym z niedawnych badań kliniczno-kontrolnych wykazano, że pacjenci z cukrzycą typu 2 po przebytych pierwszym w życiu zawałach mięśnia sercowego częściej doznawali epizodu ciężkiej hipoglikemii w okresie roku poprzedzającego incydent sercowo-naczyniowy, szczególnie w czasie ostatnich 2 tygodni przed zawałem mięśnia sercowego, w porównaniu z grupą kontrolną.<sup>26</sup>

Choć pozostaje to dyskusyjne, niekorzystny wpływ na układ krążenia nawracającej lub ciężkiej hipoglikemii wywołanej intensywnym leczeniem (szczególnie z zastosowaniem insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika) może niwelować korzyści płynące z samej poprawy kontroli glikemii. Takie działanie może ujawniać się szczególnie u osób mających predyspozycje do wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, np. u tych ze znaczącą miażdżycą lub organiczną chorobą serca (przerostem lewej komory, dysfunkcją skurczową lub rozkurczową). Nie dziwi więc to, że pacjenci z długotrwałą cukrzycą typu 2 (współistniającą z miażdżycą oraz strukturalnymi i funkcjonalnymi zaburzeniami miokardium) lub chorobą wieńcową mogą być bardziej podatni na szkodliwe działanie hipoglikemii na układ krążenia.

### Szkodliwy wpływ hiperglikemii poposiłkowej na układ krążenia

Innym prawdopodobnym powodem nieskuteczności leczenia intensywnie obniżającego stężenie glukozy w zakresie poprawy rokowania sercowo-naczyniowego jest stosowanie terapii mających na celu redukcję głównie glikemii na czczo i przedposiłkowej, a mniej poposiłkowej. Wykazano, że hiperglikemia poposiłkowa koreluje ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i osób bez tej choroby.<sup>27-30</sup> Zwyczajki glikemii poposiłkowej, szczególnie ze współistniejącym poposiłkowym wzrostem stężenia triglicerydów, są powiązane patofizjologicznie z nasileniem stresu oksydacyjnego, ogólnoustrojową reakcją zapalną i dysfunkcją śródbłonna – stanami obserwowanymi również w miażdżycy i incydentach sercowo-naczyniowych.<sup>31,32</sup> Istotne jest spostrzeżenie, że nawet przy prawidłowej glikemii na czczo poposiłkowe zwyczajki glikemii znacząco zwiększają ryzyko progresji miażdżycy i incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>27-30</sup>

W badaniu dotyczącym kobiet w okresie pomenopauzalnym z chorobą wieńcową, bez cukrzycy, w ciągu 3 lat obserwacji wykazano, że zmiany średnicy małych naczyń, oceniane za pomocą ilościowej analizy koronarograficznej (QCA – *quantitative coronary angiography*), były odwrotnie proporcjonalne do wartości glikemii w 2. godzinie testu doustnego obciążenia glukozą [OGTT – *oral glucose tolerance test* – przyp. tłum.], ale nie glikemii na czczo (ryc. 3).<sup>33</sup> Wartość glikemii oznaczonej 2 h po posiłku <87 mg/dl (mmol/l = mg/dl × 0,0555) była związana z regresją zmian miażdżycowych.<sup>33</sup>

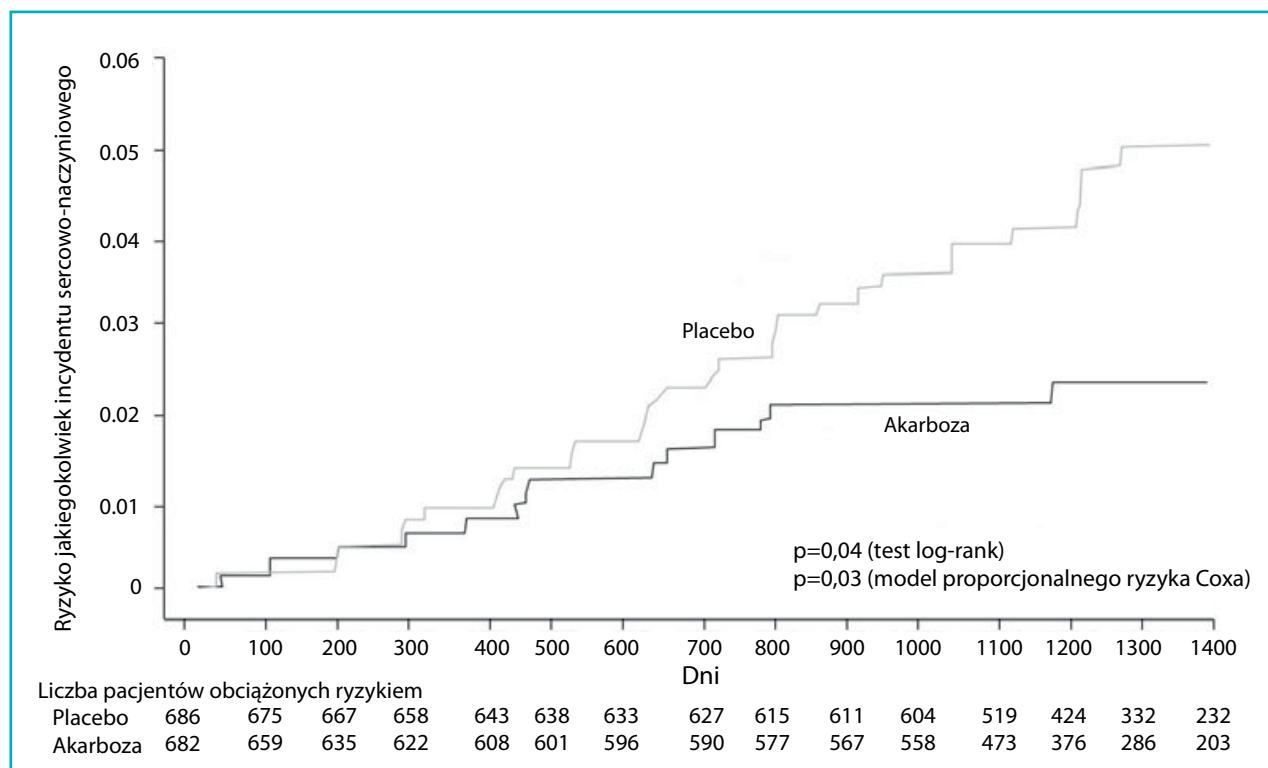
Wykazano, że farmakologiczne obniżenie glikemii poposiłkowej zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczynio-

wych.<sup>34</sup> W dużym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją – STOP-NIDDM (STOP Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) – oceniano rolę akarbozy w prewencji rozwoju cukrzycy typu 2 u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy.<sup>34</sup> Akarboza, będąca inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy, blokuje proces trawienia skrobi oraz sacharozy i w ten sposób wpływa prawie wyłącznie na glikemię poposiłkową. Zastosowanie tego leku było związane nie tylko ze zmniejszeniem o 25% progresji do cukrzycy typu 2, ale również z 49% redukcją incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 3,3 roku trwania badania (ryc. 4).<sup>34</sup> Chociaż w grupie leczonej akarbozą większa liczba pacjentów zaprzestała terapii (głównie z powodu działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, np. wzdęć) niż w grupie otrzymującej placebo, wyniki i tak były statystycznie istotne.<sup>34</sup> W celu dalszej oceny wpływu akarbozy na redukcję występowania incydentów sercowo-naczyniowych przeprowadzono metaanalizę siedmiu badań, w których stosowano ten lek u chorych na cukrzycę typu 2. Stwierdzono, że akarboza w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w cukrzycy typu 2 zmniejsza o 35% względne ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek incydentu sercowo-naczyniowego. Ta istotna statystycznie różnica wynika w głównej mierze ze znacznej redukcji ryzyka zawału mięśnia sercowego (OR 0,36; 95% CI: 0,16-0,80).<sup>35</sup> Ponadto analiza podgrupy pacjentów z badania STOP-NIDDM wykazała, że lek ten w porównaniu z placebo spowalnia pogrubienie kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej o 50% i efekt ten słabnie po zaprzestaniu podawania leku.<sup>36</sup>

Nie wszystkie jednak leki obniżające glikemię poposiłkową zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Badanie NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) wykazało, że nateglinid, lek o podobnym mechanizmie działania jak pochodne sulfonilomocznika i obniżający glikemię poposiłkową, nie był skuteczny w powstrzymaniu progresji nieprawidłowej tolerancji glukozy do jawnej cukrzycy typu 2 i nie miał istotnego wpływu na redukcję częstości incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>37</sup> Co więcej, z niewiadomych powodów nie obniżał glikemii oznaczonej w 2. godzinie testu doustnego obciążenia glukozą u pacjentów uczestniczących w tym badaniu.

### Szkodliwy wpływ insulinooporności na układ krążenia

Oporność na insulinę wiąże się z występowaniem licznych czynników ryzyka choroby wieńcowej, takich jak nadciśnienie tętnicze,<sup>38</sup> niskie stężenie cholesterolu HDL,<sup>38,39</sup> wysokie stężenie triglicerydów,<sup>38,39</sup> zwiększenie liczby i zmniejszenie rozmiarów cząstek cholesterolu LDL,<sup>39</sup> wyższe stężenie CRP,<sup>40</sup> zmniejszona aktywność fibrynolityczna<sup>39</sup> i dysfunkcja śródbłonna.<sup>41</sup> Obserwacje epidemiologiczne dowodzą, że insulinooporność koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych,<sup>42</sup> dlatego też jej zmniejszenie może spowodować zahamowanie progresji miażdżycy i redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych.



□ Rycina 4. Incydenty sercowo-naczyniowe w badaniu STOP-NIDDM (STOP Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) – prawdopodobieństwo niewystąpienia choroby układu krążenia (przewlekłej choroby serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, incydentu naczyniowo-mózgowego i choroby naczyń obwodowych). Przedrukowano za zgodą JAMA.<sup>34</sup> Prawa autorskie © 2003 American Medical Association. Wszystkie prawa zastrzeżone.

## Obiecujące sposoby poprawy rokowania sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2

Omówione dotychczas dane z piśmiennictwa sugerują, że logicznym i obiecującym sposobem poprawy rokowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 byłoby zastosowanie terapii, które: (1) poprawiają kontrolę glikemii bez wywoływania stanów hipoglikemii, (2) skutecznie obniżają zwyżki glikemii poposiłkowej (lub obniżają glikemię zarówno na czczo, jak i po posiłku), (3) zmniejszają insulinooporność. Zgodnie z wynikami badań prospektywnych strategie terapeutyczne oparte na zastosowaniu leków o wszystkich tych właściwościach wydają się obiecujące, jeśli chodzi o redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Takimi lekami są metformina, akarboza, żywice jonowymiennie, inkretynomimetyki i inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4 – *dipeptidyl peptidase 4*). Dyskusyjną sprawą pozostaje natomiast zastosowanie pioglitazonu, który ma co prawda wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, ale powoduje jednocześnie retencję płynów w organizmie oraz wzrost masy ciała i ma niekorzystne działanie na układ kostny.<sup>43</sup> Operacje bariatryczne u pacjentów z otyłością patologiczną obniżają glikemię i poprawiają insulinooporność. W tabeli przedstawiono względny wpływ leków hipoglikemizujących na glikemię poposiłkową, oporność na insulinę i hipoglikemię. Mimo że insulinoterapia wymaga wykonywania wstrzyknięć i może powodować hipoglikemię, wielu pacjentów z cukrzycą typu 2, szczególnie

trwającą 10 lat lub więcej, wymaga stosowania takiego leczenia, aby osiągnąć zadowalającą kontrolę glikemii. U tych pacjentów, podobnie jak u chorych na cukrzycę typu 1, zastosowanie nowoczesnych preparatów insuliny w połączeniu z częstym monitorowaniem glikemii i systematyczną opieką medyczną poprawia rokowanie.<sup>12,16</sup>

### Metformina

Działanie hipoglikemizujące metforminy polega na obniżeniu oporności wątroby i nerek na działanie insuliny, co powoduje zmniejszenie wątrobowej i nerkowej syntezy glukozy.<sup>44</sup> Dodatkowo poprzez osłabienie łaknienia i w rezultacie spadek masy ciała metformina zmniejsza insulinooporność tkanek obwodowych, przy czym jej stosowanie jest związane z małym ryzykiem hipoglikemii. Lek ten w niewielkim jednak stopniu redukuje ryzyko epizodów hiperglikemii poposiłkowej.<sup>45</sup>

Tzoulaki i wsp.<sup>46</sup> w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym na podstawie danych pochodzących z rejestru UK General Practice Research Database wykazali, że stosowanie metforminy, w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu zawału mięśnia sercowego; jednak w tym drugim przypadku ten związek nie był istotny statystycznie.<sup>46</sup> Różnice pomiędzy działaniem metforminy i pochodnymi sulfonilomocznika wynikają z niższego ryzy-

Tabela. Wpływ leków przeciwcukrzycowych na glikemię poposiłkową, insulinooporność i hipoglikemię

Grupa leków	Obniżenie glikemii poposiłkowej	Zmniejszenie oporności na insulinę	Zapobieganie epizodom hipoglikemii
Pochodne sulfonilomocznika	+	-	-
Metformina	-	+	+
Tiazolidynediony	+	+	+
Leki inkretynowe	+	-	+
Żywice jonowymienne	+	-	+
Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy	+	-	+

ka hipoglikemii w przypadku terapii metforminą.<sup>7</sup> Ponadto pochodne sulfonilomocznika hamują proces hartowania mięśnia sercowego przez niedokrwienie (*ischemic preconditioning*) w wyniku blokowania kanałów potasowych zależnych od ATP (*adenosine triphosphate*), co powoduje gorszy przebieg niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zwiększenie obszaru objętego martwicą, więcej przypadków zaburzeń rytmu i niewydolności serca.<sup>47</sup> Mimo to pochodne sulfonilomocznika są powszechnie stosowane ze względu na niskie koszty terapii, szczególnie u pacjentów, którzy nie mogą sobie pozwolić na zakup innych leków przeciwcukrzycowych.

### Tiazolidynediony

Tiazolidynediony zmniejszają insulinooporność<sup>45</sup> i zwiększają stężenie adiponektyny,<sup>48</sup> wpływając w ten sposób na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (stan zapalny,<sup>49</sup> zaburzenia funkcji śródbłonna,<sup>50</sup> albuminurię,<sup>51</sup> stężenie cholesterolu HDL<sup>49</sup> i triglicerydów,<sup>49</sup> stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu<sup>52</sup> i agregację płytek krwi<sup>53</sup>). Zarówno rozyglitazon, jak i pioglitazon zmniejszają grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej, ale tylko pioglitazon spowalnia rozwój blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych oceniany za pomocą ultrasonografii wewnątrz-naczyniowej (IVUS – *intravascular ultrasonography*).<sup>54-57</sup>

Ważniejsze jest jednak, czy korzystne działanie pioglitazonu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i tworzenie się blaszek miażdżycowych przekłada się na zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Do badania PROACTIVE przydzielono losowo 5238 pacjentów z chorobą układu krążenia i suboptymalnie kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których do dotychczasowej terapii dołączono pioglitazon lub placebo.<sup>58</sup> Po 3 latach w grupie leczonej pioglitazonem zaobserwowano korzystny, lecz niestatystycznie trend w kierunku zmniejszenia częstości głównego złożonego punktu końcowego, na który składały się incydenty sercowo-naczyniowe i zdarzenia związane z chorobą tętnic obwodowych.<sup>58</sup> W grupie leczonej pioglitazonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo odnotowano natomiast istotną statystycznie (16%) redukcję ryzyka wystąpienia złożonego drugorzędowego punktu końcowego, na który składał się zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu (ryc. 5).<sup>58</sup> Pioglitazon

zmniejszył również częstość nawrotów zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu.<sup>59,60</sup> Jak się spodziewano, w porównaniu z placebo częściej powodował wystąpienie objawów niewydolności serca i konieczność hospitalizacji z tego powodu.<sup>61</sup>

Mimo udowodnionego wpływu rozyglitazonu na redukcję niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zahamowanie rozwoju blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej (ale nie w naczyniach wieńcowych) nie wykazano, aby lek ten zmniejszał częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>62</sup> W kontrolowanych badaniach z randomizacją – RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Outcomes and Regulation of Glycaemia In Diabetes), ACCORD, VADT i BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes),<sup>63</sup> w których zastosowano rozyglitazon, nie wykazano wpływu tego leku na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>64</sup> W szeroko publikowanej metaanalizie przeprowadzonej przez Nissena i Wolski,<sup>65</sup> a także w kilku innych, dużych badaniach retrospektywnych<sup>66-68</sup> odnotowano możliwy związek pomiędzy stosowaniem rozyglitazonu a zwiększeniem ryzyka zawału mięśnia sercowego. W ostatnim czasie [we wrześniu 2010 – przyp. red.] European Medicines Agency (EMA) zaleciła zaprzestanie sprzedaży i stosowania rozyglitazonu na terenie Europy, a Food and Drug Administration (FDA) wprowadziła obostrzenia dotyczące zastosowania leku (rozyglitazon jest dopuszczony do stosowania tylko w przypadku braku możliwości osiągnięcia pożądanej kontroli glikemii przy użyciu innych leków, w tym pioglitazonu).

Leki z grupy tiazolidynedionów powodują wzrost objętości osocza o blisko 5%, co objawia się obrzękami i wzrostem masy ciała. W populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wśród których u 70% stwierdza się przerost lewej komory, a u 50-60% jej dysfunkcję rozkurczową, zwiększenie objętości płynów wewnątrz-ustrojowych powodowane przez tiazolidynediony może przyspieszyć rozwój niewydolności serca. Do leków diuretycznych najskuteczniejszych w zapobieganiu retencji płynów związanej z leczeniem tiazolidynedionami należą antagoniści receptorów dla aldosteronu (spironolakton i eplerenon).<sup>69</sup> Mimo że tiazolidynediony nie wpływają na funkcję lewej komory, tendencja do zatrzymywania płynów w organizmie może przyspieszyć rozwój niewydolności serca.<sup>67,68,70</sup>

Posumowując, spośród tiazolidynedionów tylko pioglitazon może być przydatny w hamowaniu progresji zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych i wieńcowych oraz redukcji incydentów sercowo-naczyniowych; rozyglitazon nie ma natomiast takiego działania. Tiazolidynediony z pewnością zwiększają jednak ryzyko niewydolności serca i mogą również zwiększać ryzyko złamań kości.<sup>43</sup> Pioglitazon, którego preparaty generyczne będą dostępne na rynku prawdopodobnie w 2012 r., może być skuteczny u wybranej grupy pacjentów z cukrzycą typu 2, szczególnie w skojarzeniu z metforminą. Pacjenci z niewydolnością serca nie powinni być leczeni tiazolidynedionami. Rozyglitazonu nie należy stosować ze względu na niekorzystne działanie na układ krążenia.

### Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy

Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy blokują trawienie skrobi i disacharydów do glukozy, zmniejszając zarówno hiperglikemię poposiłkową, jak i hipertriglicydemię.<sup>71</sup> Jak już wspomniano, akarboza zmniejsza przyrost grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych, a także redukuje ryzyko zawału mięśnia sercowego i innych incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>34-36</sup> Korzystne działanie tej grupy leków dotyczące incydentów sercowo-naczyniowych wynika prawdopodobnie z obniżenia glikemii poposiłkowej i stężenia triglicydów, a dodatkową ich zaletą jest to, że nie powodują hipoglikemii.<sup>35</sup>

### Żywice jonowymienne

Żywice jonowymienne, czyli leki wiążące kwasy żółciowe, nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego. Leki te zmniejszają stężenie we krwi zarówno cholesterolu LDL, jak i glukozy, dwóch głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>72,73</sup> Redukcja częstości incydentów sercowo-naczyniowych została udowodniona w przypadku stosowania cholestyraminy. W trwającym 7 lat kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją dotyczącym prewencji pierwotnej u 3800 pacjentów cholestyramina zmniejszyła ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24% i zawału mięśnia sercowego o 18%, pomimo obniżenia stężenia cholesterolu LDL zaledwie o 12,6%.<sup>72</sup> Nowszym i lepiej tolerowanym lekiem wiążącym kwasy żółciowe jest kolesewelam. Udowodniono, że obniża stężenie glukozy i lipidów, a także działa przeciwzapalnie, szczególnie gdy jest stosowany w skojarzeniu ze statynami.<sup>73,74</sup> Dlatego też lek ten został dopuszczony przez FDA do leczenia cukrzycy typu 2 [Kolesewelam jest także dopuszczony przez EMEA do stosowania w Europie. Wskazania obejmują leczenie hipercholesterolemii – przyp. red.]. Wykazano, że obniża glikemię poposiłkową i nie powoduje hipoglikemii.<sup>75</sup> Nie przeprowadzono jednak dotąd długoterminowych badań interwencyjnych z randomizacją oceniających występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących kolesewelam.

### Inkretynomimetyki i inhibitory DPP-4

Leki działające na układ inkretynowy, takie jak inkretynomimetyki (eksenatyd i liraglutyd), spowalniają opróżnianie żołądka,

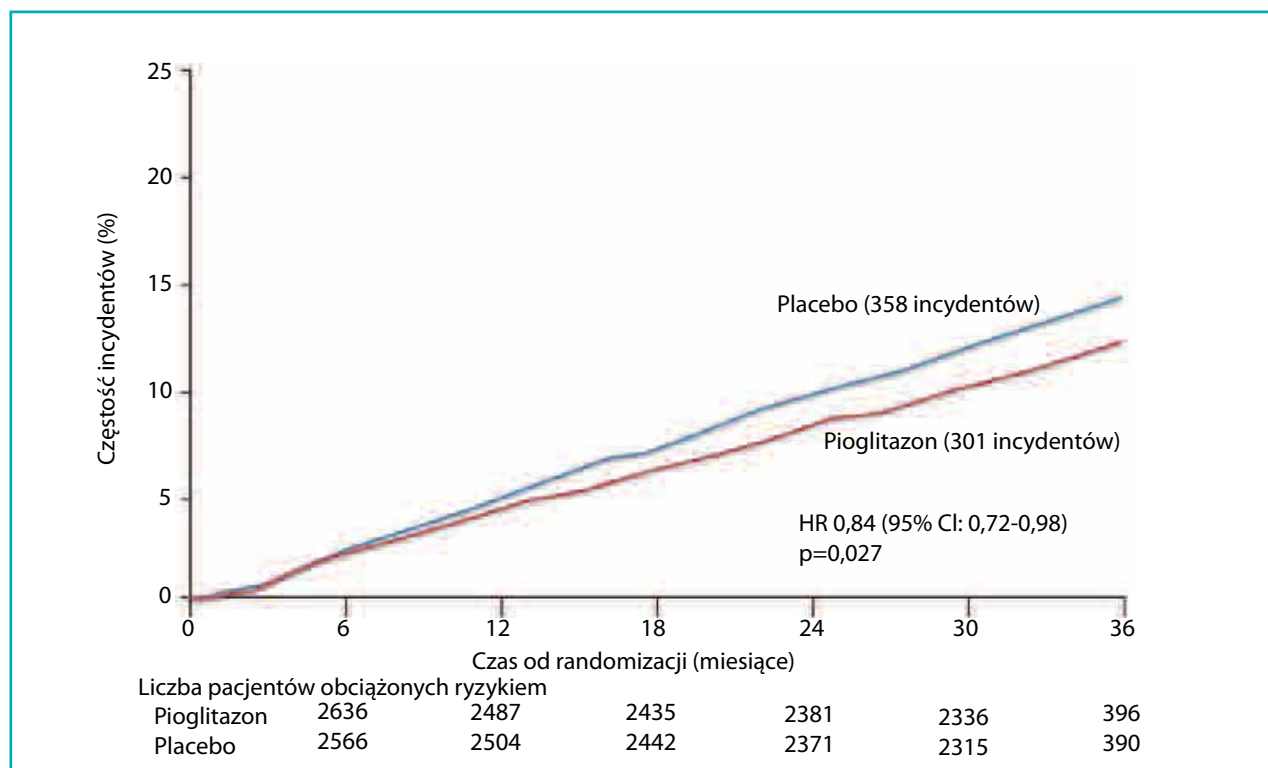
zmniejszają wydzielanie glukagonu i zwiększają wydzielanie insuliny stymulowane glukozą, dzięki czemu skutecznie zmniejszają glikemię poposiłkową, a ryzyko hipoglikemii związane z ich stosowaniem jest niskie.<sup>76</sup> Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (sytagliptyna i saksagliptyna) również nasilają glukozozależną sekrecję insuliny i zmniejszają wydzielanie glukagonu, nie spowalniają natomiast opróżniania żołądka<sup>76</sup> i dlatego skutecznie obniżają glikemię poposiłkową, bez wywoływania hipoglikemii.<sup>76</sup> Leki wpływające na układ inkretynowy są obiecującą alternatywą terapeutyczną, której celem jest poprawa niekorzystnego rokowania sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2. Dzięki zwiększeniu stężenia glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*) lub naśladowaniu jego działania leki te poprawiają funkcję lewej komory serca i redukują niektóre czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>76</sup> W grupie pacjentów z niewydolnością serca w III/IV klasie wykazano, że ciągle dożylny wlew GLP-1 stosowany przez 5 tygodni poprawiał frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) i funkcjonowanie chorych.<sup>77</sup> Ponadto u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i ciężką dysfunkcją lewej komory (LVEF <40%) wykazano, że 72-godzinny wlew GLP-1, zastosowany po skutecznej pierwotnej angioplastyce, spowodował poprawę LVEF.<sup>78</sup> W metaanalizie obejmującej 41 kontrolowanych badań z randomizacją, w których oceniano związek incydentów sercowo-naczyniowych ze stosowaniem inhibitorów DPP-4, zasugerowano, że leki te nie tylko nie zwiększają ryzyka sercowo-naczyniowego i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, ale wykazują trend w kierunku zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>79</sup> Obecnie trwa badanie TECOS (Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control; numer identyfikacyjny w bazie ClinicalTrials.gov: NCT00790205), oceniające wpływ sytagliptyny na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, a jego zakończenie jest planowane w 2015 r.<sup>80</sup>

Inkretynomimetyki i inhibitory DPP-4 mogą okazać się skuteczne w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych dzięki temu, że obniżają hiperglikemię poposiłkową, redukują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawiają funkcję lewej komory i nie powodują hipoglikemii. Na obecnym etapie wiedzy korzyści ze stosowania tych leków nie zostały zweryfikowane w badaniach klinicznych. Głównym działaniem niepożądanym terapii inkretynomimetykami są nudności; odnotowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki związane z leczeniem zarówno inkretynomimetykami, jak i inhibitorami DPP-4.<sup>79</sup>

### Chirurgia bariatryczna

Nadmiar tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej zwiększa insulinooporność, wywołuje stan zapalny i znacznie zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 oraz wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>81-83</sup> Zabiegi bariatryczne powodują zwiększenie stężenia GLP-1, prawdopodobnie na skutek szybkiego przechodzenia treści pokarmowej do jelita





□ Rycina 5. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca częstość występowania incydentów (zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu) w zależności od czasu, jaki upłynął od randomizacji pacjentów. CI (*confidence interval*) – przedział ufności; HR (*hazard ratio*) – wskaźnik ryzyka. Przedrukowano z „Lancet”,<sup>58</sup> za zgodą Elsevier.

cienkiego, dzięki czemu stanowią opcję terapeutyczną dla pacjentów z otyłością olbrzymią chorujących na cukrzycę typu 2.<sup>84</sup> Wykazano, że korzystne efekty przeciwcukrzycowe operacji polegającej na wytworzeniu zespolenia omijającego żołądek metodą Roux-en-Y ujawniają się zwykle wcześniej niż utrata masy ciała.<sup>85</sup> Obserwacje te sugerują, że na ustąpienie objawów cukrzycy typu 2 ma wpływ alternatywny mechanizm, polegający na wzroście stężenia GLP-1, który poprawia czynność komórek trzustkowych  $\beta$  i wytwarzanie insuliny.<sup>85</sup> W dużym, prospektywnym, kontrolowanym badaniu bez randomizacji wykazano, że zabiegi bariatryczne powodowały ustąpienie objawów cukrzycy typu 2; po 2 latach od zabiegu wolnych od objawów cukrzycy było 72% badanych, a po 10 latach 36%.<sup>86</sup> W innym dużym, retrospektywnym badaniu kohortowym w ciągu 7,1 lat obserwacji u pacjentów z otyłością olbrzymią, u których wytworzono zespolenie omijające żołądek, stwierdzono redukcję o 40% liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, płci i wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index*).<sup>87</sup> Ze względu na zwiększone wydzielanie insuliny spowodowane wytworzeniem zespolenia omijającego żołądek metodą Roux-en-Y problemem może być hipoglikemia.<sup>85</sup> Do innych powikłań operacji bariatrycznych zalicza się zespół poposiłkowy (*dumping syndrome*) i zaburzenia wchłaniania ważnych składników pokarmowych, takich jak witamina B<sub>12</sub>, żelazo i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach.<sup>85</sup>

## Podsumowanie

Cukrzyca typu 2 jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Głównym działaniem mającym na celu zapobieganie chorobie wieńcowej jest ścisła kontrola najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego mających tendencję do współwystępowania z cukrzycą typu 2 – w szczególności nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii.<sup>16</sup> Kontrola glikemii odgrywa ważną rolę w zapobieganiu powikłaniom mikroangiopatycznym: retinopatii, nefropatii i neuropatii. Jej poprawa może również wpływać korzystnie na zmiany makroangiopatyczne, szczególnie u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, bez rozpoznanej choroby wieńcowej, u których zastosowano leczenie obniżające hiperglikemię poposiłkową niepowodujące hipoglikemii. Terapie zmniejszające insulinooporność mogą również, niezależnie, zredukować ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wytycznymi American Diabetes Association (ADA), American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA) docelowa wartość HbA<sub>1c</sub> u pacjentów z cukrzycą typu 2 powinna być niższa niż 7%.<sup>88</sup> Dane z piśmiennictwa sugerują, że intensywne leczenie, mające na celu obniżenie wartości HbA<sub>1c</sub> poniżej tej wartości, nie przynosi korzyści i może być szkodliwe, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, z dłuższą trwającą cukrzycą typu 2 i z rozpoznaną chorobą wieńcową. Natomiast w grupie młodszych pacjentów, ze świeżo rozpoznaną cukrzycą ty-

pu 2 i nieobciążonych chorobą wieńcową, intensywniejsze wyrównanie glikemii może przynieść korzyści.

Metody leczenia poprawiające wyrównanie glikemii są głównym czynnikiem wpływającym na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych. Preferowane są leki, które nie powodują hipoglikemii (metformina, pioglitazon, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, inkretynomimetyki i substancje wiążące kwasy żółciowe), a nie insulina lub pochodne sulfonilomocznika, których stosowanie wiąże się z większym ryzykiem takich epizodów. Jeśli to możliwe, pochodne sulfonilomocznika powinny być lekami ostatniego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 – w razie konieczności można je pominąć i przejść do stosowania insuliny. W przypadkach wymagających podawania insuliny preferowane są te analogi insuliny, których stosowanie wiąże się z niższym ryzykiem hipoglikemii. W leczeniu pierwszeństwo powinny mieć leki mające korzystny wpływ na insulinoporność, glikemię poposiłkową, miążdżycę i incydenty sercowo-naczyniowe. U niektórych

pacjentów korzyści sercowo-naczyniowe płynące z leczenia pioglitazonem mogą przewyższać ryzyko działań niepożądanych, ale lek ten nie powinien być stosowany u osób z niewydolnością serca. Nie zaleca się również stosowania rozylglitazonu ze względu na kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tego leku. Rokowanie sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 może zależeć mniej od poziomu HbA<sub>1c</sub> niż od sposobu, w jaki został on osiągnięty.

Autrzy pragną podziękować Lori J. Wilson, BA, za pomoc w przygotowaniu pracy.

Dr O'Keefe jest wykładowcą firm AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Takeda i Merck. Dr Lavie jest wykładowcą i konsultantem firm GlaxoSmithKline, Pfizer i Abbott, w dziedzinach niezwiązanych z leczeniem hipoglikemizującym. Dr Bell jest konsultantem i wykładowcą firm Bristol-Meyer Squibb, AstraZeneca, Novo Nordisk i Takeda.

Adres do korespondencji: David S.H. Bell, MD, University of Alabama and Southside Endocrinology, 1020 26th St S, Room 204, Birmingham, AL 35205, USA; e-mail: dshbell@yahoo.com

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

#### Piśmiennictwo:

1. O'Keefe JH, Abuannadi M, Lavie CJ. Role of oral agents in improving cardiovascular prognosis in diabetes mellitus [letter reply]. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):99-101.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-412.
3. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-420.
4. Elley CR, Kenealy T, Robinson E, et al. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a large prospective cohort study. *Diabet Med* 2008;25(11):1295-1301.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet* 1999;354(9178):602]. *Lancet* 1998;352(9131):837-853.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-2559.
7. 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):854-865.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-1589.
9. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33(5):1090-1096.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2): 129-139.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-2572.
12. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year followup of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33(5):983-990.
13. Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, et al. Relationship between glyco-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2009;52(7):1419-1425.
14. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58(11):2642-2648.
15. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-426.
16. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-393.
17. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):604-612.
18. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-1772.
19. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375(9713):481-489.
20. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77(1):45-54.
21. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(1):E32-E41.
22. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med* 1997;14(8):648-654.
23. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58(2):360-366.
24. Dotson S, Freeman R, Failing HJ, et al. Hypoglycemia increases serum interleukin-6 levels in healthy men and women. *Diabetes Care* 2008;31(6):1222-1223.
25. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54(1):24-38.
26. Miller DR, Fincke G, LaFrance JP, et al. Hypoglycaemia and risk of myocardial infarction in U.S. veterans with diabetes [abstract]. Presented at: European Association for the Study of Diabetes 45th Annual Meeting; Vienna, Austria; September 29, 2009-October 2, 2009.
27. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):813-819.
28. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):249-255.
29. Bell DS, O'Keefe JH, Jellinger P. Postprandial dysmetabolism: the missing link between diabetes and cardiovascular events? *Endocr Pract* 2008;14(1):112-124.
30. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2007;100(5):899-904.
31. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295(14):1681-1687.
32. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53(3):701-710.
33. Mellen PB, Bittner V, Herrington DM. Post-challenge glucose predicts coronary atherosclerotic progression in non-diabetic, post-menopausal women. *Diabet Med* 2007;24(10):1156-1159.
34. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-494.
35. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25(1):10-16.

36. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;35(5):1073-1078.
37. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16):1463-1476.
38. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320(11):702-706.
39. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22(4):562-568.
40. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-47.
41. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, et al. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity: a physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93(7):1331-1333.
42. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334(15):952-957.
43. Habibi ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):592-600.
44. Kiersztan A, Modzelewska A, Jarzyna R, et al. Inhibition of gluconeogenesis by vanadium and metformin in kidney-cortex tubules isolated from control and diabetic rabbits. *Biochem Pharmacol* 2002;63(7):1371-1382.
45. Ceriello A, Johns D, Widel M, et al. Comparison of effect of pioglitazone with metformin or sulfonylurea (monotherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):266-272.
46. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
47. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006;174(2):185-186.
48. Aso Y, Hara K, Ozeki N, et al. Low-dose pioglitazone increases serum high molecular weight adiponectin and improves glycemic control in Japanese patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85(2):147-152.
49. Pflutzner A, Marx N, Lubben G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):1925-1931.
50. Lu YL, Jimbu YM, Chen Y, et al. The effects of rosiglitazone on renal artery endothelium in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(9):537-540.
51. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, et al. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2007;72(11):1367-1373.
52. Zirlik A, Leugers A, Lohmann J, et al. Direct attenuation of plasminogen activator inhibitor type-1 expression in human adipose tissue by thiazolidinediones. *Thromb Haemost* 2004;91(4):674-682.
53. Li D, Chen K, Sinha N, et al. The effects of PPAR-gamma ligand pioglitazone on platelet aggregation and arterial thrombus formation. *Cardiovasc Res* 2005;65(4):907-912.
54. Lonn EM, Gerstein HC, Sheridan P, et al. Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (Study of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol* 2009;53(22):2028-2035.
55. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296(21):2572-2581.
56. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(13):1561-1573.
57. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 2010;121(10):1176-1187.
58. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-1289.
59. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1772-1780.
60. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-873.
61. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30(11):2773-2778.
62. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373(9681):2125-2135.
63. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-2515.
64. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:859-871.
65. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-2471.
66. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298(22):2634-2643.
67. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality [published online ahead of print June 28, 2010]. *Arch Intern Med* doi:10.1001/archinternmed.2010.1207.
68. Graham DJ, Ouellet-Helstrom R, Macurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone [published online ahead of print June 28, 2010]. *JAMA* doi:10.1001/jama.2010.1920.
69. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):3482-3490.
70. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8):2433-2441.
71. Kado S, Murakami T, Aoki A, et al. Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41(1):49-55.
72. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Investigators. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I: reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251(3):351-364.
73. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, et al. Results of the glucose-lowering effect of Welchol study (GLOWS): a randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colestevam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007;29(1):74-83.
74. Bays HE, Davidson M, Jones MR, et al. Effects of colestevam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1198-1205.
75. Bell DS, O'Keefe JH. Rediscovering bile acid sequestrants. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(12):1114-1121.
76. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2009;124(1):113-138.
77. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagonlike peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12(9):694-699.
78. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109(8):962-965.
79. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(4):224-235.
80. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (NCT00790205). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00790205>. Accessed October 25, 2010.
81. Hanley AJ, Wagenknecht LE, Norris JM, et al. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetologia* 2009;52(10):2079-2086.
82. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366(9492):1197-1209.
83. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *Am J Cardiol* 2009;103(10):1403-1407.
84. Nakatani H, Kasama K, Oshiro T, et al. Serum bile acid along with plasma incretins and serum high-molecular weight adiponectin levels are increased after bariatric surgery. *Metabolism* 2009;58(10):1400-1407.
85. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150(6):2518-2525.
86. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-2693.
87. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357(8):753-761.
88. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(3):298-304.



#### **Komentarz:**

**Prof. dr hab. med.  
Liliana Majkowska  
Klinika Diabetologii i Chorób  
Wewnętrznych Pomorskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
w Szczecinie**

**L**ecząc chorych na cukrzycę typu 2, należy pamiętać o indywidualizacji terapii. U osób starszych, chorujących długo, ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia oraz tych, u których przewidywany czas przeżycia jest krótki, wartości docelowe HbA<sub>1c</sub> powinny być nieco bardziej liberalne (ok. 7%, a niekiedy nawet 8%). Należy do nich dążyć bardzo ostrożnie, stosunkowo wolno, zdecydowanie unikając hipoglikemii. Zalecenia dotyczące docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> u chorych na cukrzycę typu 2, oparte na wynikach wymienionych w artykule badań UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE, zostały zamieszczone w standardach postępowania z chorymi na cukrzycę przygotowanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne na rok 2011.<sup>1</sup>

W warunkach polskich problemem jest dobranie dla tej grupy chorych odpowiedniego leku. Skuteczne, powszechnie dostępne i tanie są różnego rodzaju insuliny oraz pochodne sulfonylomocznika, jednak ich stosowanie pociąga za sobą istotne ryzyko hipoglikemii. Metformina, lek również skuteczny i tani, a przy tym niepowodujący hipoglikemii, u wielu starszych osób nie może być stosowany ze względu na upośledzenie funkcji nerek związane z wiekiem (przeciwskazaniem jest GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub współistnienie schorzeń prowadzących do hipoksji (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zmian niedokrwiennych w obrębie kończyn dolnych). Nowe leki przeciwcukrzycowe wpływające na oś inkretynową, takie jak agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4, mogłyby być dla tej grupy pacjentów idealne, jako wystarczająco skuteczne i proste w stosowaniu, a przy tym niezwiększające ryzyka hipoglikemii (ryzyko podobne jak przy stosowaniu placebo). Jednak ze względu na wysoką cenę oraz brak refundacji w Polsce nie mogą być powszechnie wykorzystywane. Wspomniany w artykule przedstawiciel tiazolidynedionów – pioglitazon – nie był w Polsce praktycznie dostępny. Drugi lek należący do tej grupy – rozglitazon – był stosowany w naszym kraju bardzo rzadko. Powodem tego była z jednej strony wysoka cena wynikająca z braku refundacji, z drugiej znaczące działania niepożąda-

ne związane ze stosowaniem leków tej grupy, polegające na retencji płynów ustrojowych i nasileniu niewydolności serca, często stanowiącej istotny problem u osób starszych. Leki tej grupy w Polsce nie są obecnie brane pod uwagę przy leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 ze względu na nowe niekorzystne dane medyczne dotyczące ich działania. Doniesienia na temat zwiększonej częstości incydentów sercowo-naczyniowych u osób stosujących rozyglitazon sprawiły, że w roku 2010 European Medicines Agency (EMA) zaleciła wstrzymanie stosowania tego leku w Europie, natomiast informacje o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka pęcherza moczowego u osób zażywających pioglitazon doprowadziły do wycofania leku we Francji i wstrzymania się ze stosowaniem go w Niemczech.

Wydaje się, że zasada ostrożnego osiągania celów terapeutycznych u pacjentów dłużej chorujących na cukrzycę została przez lekarzy ogólnie zaakceptowana. Problemem w warunkach polskich jest natomiast wyjątkowo rzadkie oznaczanie HbA<sub>1c</sub> przez lekarzy POZ, pod których opieką pozostaje większość pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leki doustne.

Innym, całkowicie niedocenianym problemem jest leczenie chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Istnienie tak zwanej pamięci metabolicznej, wykazanej w wieloletnich obserwacjach pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach UKPDS i DCCT i odnotowanej w komentowanym artykule, sprawia, że dobre wyrównanie cukrzycy w pierwszych latach jej trwania przekłada się na mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe i mniejszą częstość powikłań o typie mikroangiopatii w okresie dużo późniejszym, nawet jeśli wyrównanie metaboliczne ulegnie z czasem pogorszeniu.<sup>2,3</sup> Niestety na ten właśnie aspekt leczenia chorych z cukrzycą świeżo rozpoznaną kładzie się bardzo mały nacisk – zarówno w literaturze medycznej, jak i w praktyce.

Świeżo rozpoznana cukrzyca typu 2, najczęściej przebiegająca bezobjawowo, traktowana jest zwykle jako choroba łagodna, a leczenie prowadzone jest z pewną pobłażliwością. Zgodnie z danymi przytoczonymi w zamieszczonym artykule właśnie ta grupa chorych powinna być leczona szczególnie uważnie i intensywnie. Opinię taką potwierdzają opublikowane niedawno wyniki badania przeprowadzonego w dużej grupie pacjentów (ponad 3000 osób) z cukrzycą wykrytą w cza-

sie badań przesiewowych (glikemia na czczo, doustny test tolerancji glukozy lub HbA<sub>1c</sub>), których następnie leczono przez blisko 5 lat intensywnie, wyrównując glikemię, ciśnienie tętnicze, stężenie lipidów i stosując kwas acetylosalicylowy w dawkach kardioprotekcyjnych.<sup>4</sup> Wielokierunkowe, intensywne leczenie pozwoliło na istotną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, których częstość była zdecydowanie mniejsza niż w populacji pacjentów leczonych standardowo i jedynie nieznacznie większa niż u osób bez cukrzycy. Wytyczenie celów terapii zbliżonych do wartości prawidłowych w zakresie wszystkich wymienionych parametrów pozwoliło na osiągnięcie dobrych efektów, niezależnie od formy sprawowania opieki nad chorymi. Uzyskano je zarówno u pacjentów leczonych przez lekarzy rodzinnych, jak i przez jednostki specjalistyczne.

W świetle przytoczonych danych wydaje się, że w warunkach polskich najistotniejsze byłoby propagowanie intensywnego, wielokierunkowego leczenia chorych na cukrzycę typu 2 prowadzonego przez lekarzy rodzinnych od chwili jej rozpoznania, z równoczesnym położeniem nacisku na wczesne wykrywanie cukrzycy (badania przesiewowe), a następnie prowadzenie leczenia z odpowiednim monitorowaniem parametrów laboratoryjnych. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć jednak, że sama edukacja lekarzy w tym zakresie nie przyniesie odpowiednich efektów. Wydaje się, że znacznie lepsze wyniki można byłoby uzyskać, wprowadzając odpowiedni system motywacji i kontroli.

#### Piśmiennictwo:

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zespół ds. oprac. zaleceń: Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, Grzeszczak W, Gumprecht J, Idzior-Waluś B, Jarosz-Chobot P, Kar-nafel W, Kokoszka A, Koblik T, Loba J, Majkowska L, Małeckie M, Mirkiewicz-Sieradzka B, Noczyńska A, Sieradzki J, Solnica B, Strojek K, Szlachowska M, Wender-Ożegowska E, Wierusz-Wysocka B. Diabetol Dośw Klin 2011;11 supl. A:A1- A48.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-2653.
4. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. Lancet 2011;378:156-167.