

Ryzyko sercowo-naczyniowe i prewencja u pacjentów z cukrzycą

Aled W. Roberts

Consultant physician and honorary lecturer, University Hospital of Wales and Wales College of Medicine, Wielka Brytania

Cardiovascular risk and prevention in diabetes mellitus

Clinical Medicine 2010;10(5):495-499

Tłum. lek. Łukasz Cedzyński

Schorzenia układu krążenia są przyczyną 70% zgonów w populacji chorych z cukrzycą (DM – *diabetes mellitus*).¹ Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (CVD – *cardiovascular disease*) 2-4-krotnie.² Cukrzyca typu 1 również znacząco zwiększa ryzyko rozwoju przedwczesnych schorzeń tego układu.³

Podłoże patofizjologiczne choroby układu krążenia obserwowanej u pacjentów z cukrzycą jest złożone i nie zależy wyłącznie od wpływu hiperglikemii. W cukrzycy typu 2 wiele czynników ryzyka, w tym nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, przyczynia się do rozwoju wczesnej postaci CVD. Powoduje to powstawanie zmian w metabolizmie organizmu, które w połączeniu z mało aktywnym trybem życia, otyłością i paleniem tytoniu zwiększają szkodliwy wpływ hiperglikemii i przyspieszają rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach. U osób z cukrzycą typu 1 rozpoznanie jest często stawiane w młodym wieku, a tym samym narażenie na stany hiperglikemii jest u nich dłuższe niż w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2. Choroby układu krążenia u osób z cukrzycą typu 1 mogą w większym stopniu być związane ze stanami hiperglikemii oraz jej powikłaniami.⁴

Ponad 90% osób z cukrzycą to pacjenci z typem 2 tej choroby, którego częstość występowania wzrasta w rozwiniętych i rozwijających się krajach. Częstość występowania cukrzycy u osób dorosłych mieszkających w Wielkiej Brytanii szacuje się na 7,4%,⁵ choć wartości te mogą być wyższe w niektórych grupach etnicznych. W artykule omówiono aspekty patofizjologii chorób układu krążenia u osób z cukrzycą typu 2, kontrolę ryzyka sercowo-naczyniowego oraz narzędzia dostępne dla jego oceny w populacji tych chorych. Przedstawione zostało również krótkie podsumowanie aspektów patofizjologicznych, oceny i kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 1. Osoby z cukrzycą odnoszą korzyść z zastosowania strategii prewencji wtórnej co najmniej w takim samym stopniu, jak osoby bez niej. W niniejszym artykule skupiono uwagę na prewencji pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2

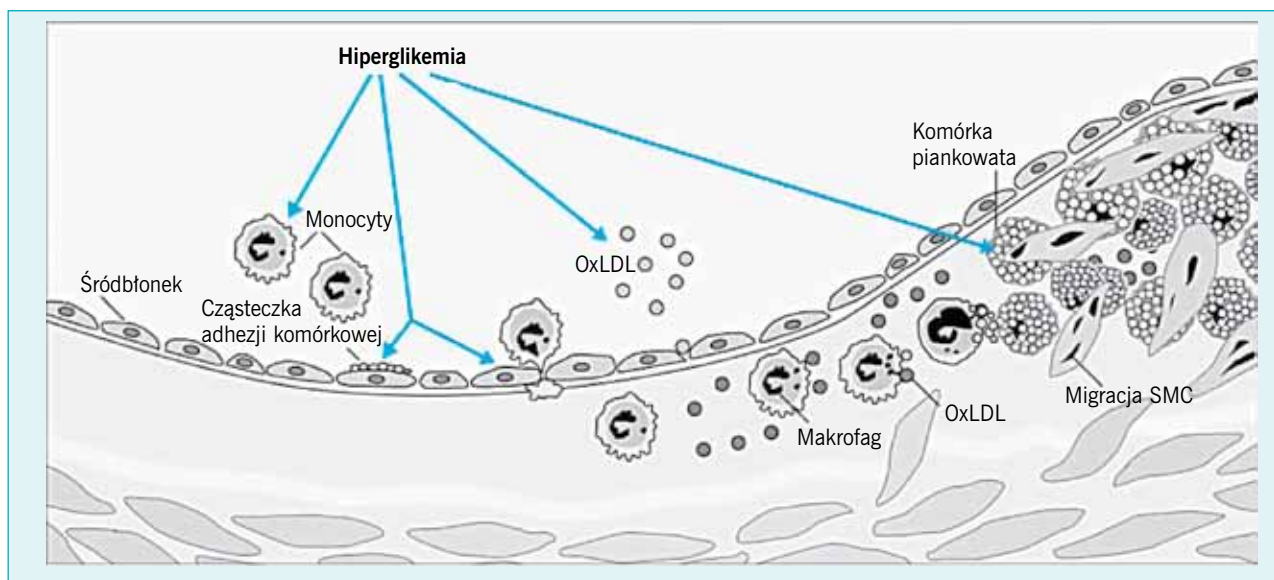
Patofizjologia

Najwcześniejszą fazą w rozwoju miażdżycy jest adhezja monocytów do komórek śródbłonna, a następnie ich migracja do błony wewnętrznej naczynia.

Usposabia do tego cukrzyca przez działanie prozapalne, prozapalne i obkurczające naczynia krwionośne. W błonie wewnętrznej naczyń monocyty przekształcają się w makrofagi, w których odkładają się utlenowane LDL, co powoduje powstanie komórek piankowatych. Kumulacja komórek tego typu prowadzi do utworzenia pasm tłuszczowo-lipidowych. Błazka miażdżycowa powstaje w wyniku dalszych procesów w ścianie naczynia, gdzie nagromadzone zostały lipidy. Do procesów tych należą migracja komórek mięśni gładkich naczynia, rozwój przewlekłego procesu zapalnego o niewielkim natężeniu i zmiany w strukturze macierzy zewnątrzkomórkowej. Błazka miażdżycowa składa się z bogatego w lipidy rdzenia, powleczonego od strony łożyska krwi czapeczką włóknistą. Pęknięcie lub erozja czapeczki włóknistej powoduje ekspozycję krwi na aktywne podłoże lipidowe, co prowadzi do aktywacji

Kluczowe zagadnienia

- U osób z cukrzycą (DM – *diabetes mellitus*) ryzyko sercowo-naczyniowe wykazuje liniowy związek ze stanami hiperglikemii.
- Odwrócenie stanów hiperglikemii – skuteczne leczenie farmakologiczne hiperglikemii nie prowadzi do wyraźnego zmniejszenia ryzyka występowania chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Liczne czynniki ryzyka przyczyniają się do występowania chorób układu krążenia u chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Efektywne strategie kontroli ryzyka wymagają zastosowania interwencji w zakresie zmiany stylu życia, intensywnej kontroli glikemii oraz innych sercowo-naczyniowych czynników.
- Wczesne, staranne prowadzenie kontroli glikemii u chorych z cukrzycą może pozostawić ślad metaboliczny w postaci zmniejszenia liczby odległych powikłań sercowo-naczyniowych.
- Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją pokazują, iż strategie mające na celu obniżenie stężenia lipidów i ciśnienia tętniczego niezależnie zmniejszają liczbę powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.



▣ Rycina. Wpływ hiperglikemii na proces rozwoju miażdżycy obejmuje: ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej, rekrutację i migrację makrofagów w kierunku błony wewnętrznej naczynia, działanie oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (OxLDL – oxidised low-density lipoprotein), tworzenie komórek piankowych oraz migrację i proliferację naczyniowych komórek mięśni gładkich (SMC – smooth muscle cell), co prowadzi do powstawania pasm tłuszczowo-lipidowych. Opracowano na podst. pozycji 7. piśmiennictwa.

i agregacji płytek krwi, aktywacji kaskady krzepnięcia i w konsekwencji do ostrych zespołów niedokrwienych. Proces aterogenezy ulega przyspieszeniu u chorych na cukrzycę typu 2 (ryc.).

Wiele osób z cukrzycą typu 2 choruje również na nadciśnienie tętnicze,⁶ co przyczynia się do przedwczesnego rozwoju chorób układu krążenia. Cukrzyca wiąże się z występowaniem typowej dyslipidemii obejmującej niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (LDL – *low-density lipoprotein*), obniżone stężenie i zmieniony skład cholesterolu HDL (HDL – *high-density lipoprotein*) oraz zwiększone stężenie triglicerydów. Obecność glikowanych, małych gęstych LDL wiąże się ze wzrostem poziomu stresu oksydacyjnego w układzie naczyniowym, a występujący w obniżonych stężeniach cholesterol HDL o zmienionym składzie może w mniejszym stopniu pełnić funkcję przeciwmiażdżycową pod postacią odwrotnego transportu cholesterolu.

Insulinooporność jest wczesnym i głównym objawem cukrzycy typu 2 oraz niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia.⁸ Ich wczesnymi, odwracalnymi cechami mogą być dysfunkcja śródbłoka naczyniowego⁹ oraz zwiększona grubość kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej.¹⁰ Parametry te można oceniać nieinwazyjnie. Wczesne rozpoznanie insulinooporności oraz upośledzonej funkcji śródbłoka może zatem pomóc w identyfikacji osób o szczególnym ryzyku występowania chorób układu krążenia oraz umożliwić wprowadzenie docelowej, intensywnej kontroli czynników ryzyka u pacjentów, którzy mogą odnieść z takiego postępowania najwięcej korzyści.

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2

Zastosowanie danych epidemiologicznych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest dobrze ugruntowaną metodą postępowania.

Karty oceny ryzyka na podstawie badania Framingham¹¹ są często wykorzystywane i można posługiwać się nimi przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia przeciwnadciśnieniowego i hipolipemizującego u pacjentów z cukrzycą. Zastosowanie dostępnego online kalkulatora oceny ryzyka, pochodzącego z badania UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), jest zalecane w wytycznej CG66 opracowanej przez brytyjski NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence).¹² Algorytm QRISK¹³ może mieć większe zastosowanie w przypadku populacji pacjentów z Anglii i Walii ze względu na ujęte w ocenie ryzyka czynniki dotyczące pochodzenia etnicznego oraz nierówności społecznych.

Kontrola ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2

Pierwszym krokiem powinno być wprowadzenie usystematyzowanego programu edukacyjnego obejmującego wskazówki dietetyczne oraz właściwy plan ćwiczeń.

Kontrola glikemii

Wzrost stężenia glukozy na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2 związany jest ze zwiększeniem częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych,¹⁴ ale związek pomiędzy obniżeniem stężenia glukozy a redukcją ryzyka występowania chorób układu krążenia jest złożony (tab. 1). W badaniu UKPDS wykazano zmniejszenie wskaźników występowania zawału mięśnia sercowego podczas stosowania metforminy w niewielkich podgrupach otyłych pacjentów.¹⁵ Domniemany korzystny wpływ działania metforminy na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych sprawił, iż stała się ona lekiem pierwszego rzutu u chorych z cukrzycą typu 2. W badaniu UKPDS ani w pozostałych badaniach kli-

Tabela 1. Badania wpływu kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Streszczenie
Kontrola glikemii	
UKPDS 34 ¹⁵	Obniżenie poziomu glikemii za pomocą metforminy u osób otyłych z cukrzycą typu 2 zmniejsza zapadalność na choroby na tle makroangiopatycznym (n=342)
UKPDS 10-letni okres obserwacji klinicznej ¹⁷	Zmniejszenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych pojawiających się w okresie obserwacji klinicznej pacjentów z oryginalnych badań UKPDS dotyczących stosowania leczenia hipoglikemizującego w ciągu 5 lat od zakończenia badań (n=3277)
ACCORD ¹⁸	Porównanie intensywnej (mającej na celu osiągnięcie poziomu HbA _{1c} <6,0%) ze standardową kontrolą glikemii Badanie zakończono przed czasem ze względu na wzrost umieralności w grupie, w której stosowano intensywną kontrolę glikemii (n=10 251)
ADVANCE ¹⁹	Porównanie intensywnej i standardowej kontroli glikemii (HbA _{1c} 6,5% v. 7,3%) Brak istotnego spadku liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w ramieniu z intensywną kontrolą glikemii (n=11 140)
VADT ²⁰	Porównanie intensywnej i standardowej kontroli glikemii (HbA _{1c} 8,4% v. 6,9%) Brak istotnej poprawy w zakresie sercowo-naczyniowych parametrów końcowych pomiędzy grupami (n=1791)
Kontrola gospodarki lipidowej	
MRC/BHF Heart Protection Study ²⁵	Liczba poważnych powikłań sercowo-naczyniowych mniejsza o jedną czwartą u pacjentów z cukrzycą przydzielonych losowo do grupy leczonej symwastatyną podawaną w dawce 40 mg/24h w porównaniu z placebo bez względu na wyjściowe stężenie cholesterolu (n=5963)
Kontrola ciśnienia tętniczego	
UKPDS 38 ²³	Liczba poważnych powikłań sercowo-naczyniowych mniejsza o jedną trzecią u pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej według intensywnego schematu w porównaniu ze standardowym schematem kontroli ciśnienia tętniczego (n=1148)
HOPE (MICRO-HOPE) ²⁴	Liczba powikłań sercowo-naczyniowych mniejsza u pacjentów z cukrzycą przydzielonych losowo do grupy otrzymującej ramipryl w porównaniu z placebo (n=3577)
ALLHAT ²⁶	Liczba powikłań sercowo-naczyniowych mniejsza w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą leczonej diuretykiem tiazydowym lub inhibitorem ACE/antagonistą wapnia (n=12 063)

nicznych nie wykazano jednak, by inny lek hipoglikemizujący stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym przyczyniał się do istotnego zmniejszenia liczby poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie zasugerowano jednak, że intensywne obniżanie glikemii przy pomocy licznych hipoglikemizujących strategii terapeutycznych zmniejsza liczbę poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, ale nie zmniejsza umieralności.¹⁶ Niemniej jednak w sprawozdaniu obejmującym dane z 10-letniego okresu obserwacji klinicznej grupy z badania UKPDS¹⁷ przedstawiono hipotezę, iż wczesne intensywne leczenie hipoglikemizujące wpływa na wytworzenie efektu pamięci metabolicznej – istotnie obniżając liczbę powikłań sercowo-naczyniowych, ale z dużym opóźnieniem w długim okresie czasu.

Wyniki niedawno przeprowadzonego badania ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes),¹⁸ mającego na celu zbadanie wpływu intensywnej kontroli glikemii u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 z grupy wysokiego ryzyka (przy założeniu dotyczącym uzyskania poziomu hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} <6%), wzbudziły obawy, kiedy w grupie chorych stosujących intensywne leczenie hipoglikemizujące zaobserwowano wzrost występowania chorób układu krążenia. Badania ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease)¹⁹ oraz VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)²⁰ nie wykazały, aby intensywna kontrola glikemii miała wpływ korzystniejszy niż standardowa na wskaźniki występowania chorób układu krążenia.

W metaanalizie wykazano związek terapii z zastosowaniem tiazolidynedionu – rozyglitazonu z wzrostem ryzyka powikłań

Tabela 2. Docelowe wartości parametrów metabolicznych w cukrzycy typu 2 (uproszczona wersja wytycznej CG66 opracowanej przez National Institute for Health and Clinical Excellence: pełna wytyczna znajduje się w poz. 12. piśmiennictwa)

	Docelowa wartość	Dla kogo
HbA _{1c}	<6,5% <7,5%	Jeśli mono- lub podwójna terapia Jeśli potrójna terapia lub insulina
Ciśnienie tętnicze	<140/80 mmHg <130/80 mmHg	Wszyscy pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, jeśli występuje uszkodzenie dna oka, nerek lub naczyń mózgowych
Lipidy	Cholesterol całkowity <4 mmol/l Lipoproteiny o niskiej gęstości <2 mmol/l	Leczenie statyną – dotyczy pacjenta w wieku >40 lat i z prawidłowym do wysokiego ryzykiem sercowo-naczyniowym lub <40 lat z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym U pacjenta >40 lat z niskim ryzykiem należy wykonać ocenę przy użyciu narzędzia z badania UKPDS

sercowo-naczyniowych.²¹ Rozyglitazon nie jest obecnie zalecany u pacjentów z chorobami układu krążenia. Niedawno uzyskane dane retrospektywne również wzbudziły obawy dotyczące zwiększonej liczby powikłań sercowo-naczyniowych podczas stosowania pochodnych sulfonylomocznika w porównaniu z innymi lekami hipoglikemizującymi.²²

Ścisła kontrola glikemii w momencie rozpoznania choroby jest prawdopodobnie bardziej korzystna od zwiększenia kontroli w późniejszym okresie, kiedy lata podwyższonego stężenia glukozy we krwi przyczyniły się do nagromadzenia w organizmie zmian i powstania subklinicznej choroby naczyniowej. Wybór leku hipoglikemizującego może również stanowić ważny czynnik w zmniejszeniu liczby powikłań sercowo-naczyniowych w dłuższej perspektywie.

Ciśnienie tętnicze

Obniżanie ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2 w niezależny sposób zmniejsza ryzyko występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (tab. 1).²³ Wytyczna CG66 opracowana przez NICE zaleca utrzymywanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego na poziomie 140/80 mmHg (tab. 2), choć u chorych ze zmianami nerkowymi, dna oka czy mózgowymi sugeruje się utrzymywanie wartości na poziomie 130/80 mmHg. Przy mikroalbuminurii zaleca się inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE – *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistów receptorów dla angiotensyny II, czyli sartany (ARB – *angiotensin II receptor blockers*) bez względu na obecność nadciśnienia tętniczego.²⁴ Inhibitory ACE powinny być stosowane jako początkowe leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli zmiana stylu życia nie przyczynia się do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. U osób pochodzenia afrykańsko-karaibskiego inhibitory ACE należy przepisywać w skojarzeniu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym. U większości osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 konieczne jest stosowanie wielu leków. Wytyczne w następnej kolejności po inhibitorach ACE lub sartanach zalecają stosowanie

antagonistów wapnia, dalej – diuretyku tiazydowego, β-adrenolityku, α-adrenolityku czy diuretyku oszczędzającego potas.

Lipidy

U pacjentów z cukrzycą typu 2 można zmniejszyć liczbę poważnych powikłań sercowo-naczyniowych dzięki obniżeniu stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL.²⁵ Kontrola gospodarki lipidowej pełni najważniejszą funkcję w kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 >40. r.ż. (tab. 2). U osób >40. r.ż. z cukrzycą z szacowanym wstępnie niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy je ocenić przy użyciu narzędzia z badania UKPDS.²⁷ Jeśli jest większe niż 20% w ciągu 10 lat, należy wdrożyć leczenie hipolipemizujące. Wytyczna CG66 opracowana przez NICE zaleca utrzymywanie docelowych stężeń 4 mmol/l i 2 mmol/l odpowiednio dla cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL [Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca, aby stężenie cholesterolu całkowitego utrzymywać na poziomie < 175 mg/dl. Stężenie cholesterolu LDL powinno być utrzymywane na poziomie < 100 mg/dl, a u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca na poziomie < 70 mg/dl – przyp. red.]. Leczenie początkowe powinno obejmować stosowanie symwastatyny w dawce 40 mg/24h. Silniejszą statynę należy zastosować (lub dołączyć ezetyminy), jeśli podczas standardowego leczenia nie udaje się uzyskać docelowych wartości stężeń lipidów.

Wytyczne NICE sugerują, że stężenie triglicerydów >4,5 mmol/l (400 mg/dl) powinno być aktywnie leczone za pomocą fibratów, jeśli zmiana stylu życia oraz optymalizacja kontroli glikemii nie wpłyną odpowiednio na kontrolę hipertriglicydemii, choć dane na temat opisywanego wpływu na wskaźniki występowania chorób układu krążenia są ograniczone.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Aktualne wytyczne NICE zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (75 mg) u pacjentów z cukrzycą >50. r.ż. oraz ciśnieniem tętniczym <145/75 mmHg oraz u osób <50. r.ż. w przypadku obecności istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowe-

go. Stosunek ryzyka do korzyści leczenia kwasem acetylosalicylowym stosowanym w ramach prewencji pierwotnej należy rozważyć dla każdej osoby indywidualnie, przy czym u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia leczenie kwasem acetylosalicylowym może nie przynosić korzyści.

Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 1

Kontrola stanów hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 tradycyjnie ma na celu zmniejszenie liczby powikłań mikroangiopatycznych. Niemniej u tych chorych ryzyko sercowo-naczyniowe jest znacznie podwyższone, a ryzyko względne wystąpienia chorób układu krążenia zależne od wieku jest wyższe u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z chorymi z cukrzycą typu 2.²⁸ Powikłania cukrzycy typu 1 – nefropatia cukrzycowa, jak również nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia – przyczyniają się do podwyższenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Podobnie jak w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 tak i tutaj hiperglikemia indukuje rozwój miażdżycy, zwiększając stres oksydacyjny, prowadząc do dysfunkcji komórek śródbłonna, pojawienia się stanu zapalnego i zmian zakrzepowych. Dane z okresu obserwacji klinicznej badania EDIC/DCCT (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications/Diabetes and Complications Trial) świadczą o tym, iż ścisła kontrola glikemii u chorych z cukrzycą typu 1 ogranicza liczbę zdarzeń naczyniowych przez wiele lat, nawet jeśli z czasem stanie się mniej intensywna.²⁹ Obecnie w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą typu 1 zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, unikając stanów istotnej hipoglikemii.

Osoby z cukrzycą typu 1 w mniejszym stopniu uczestniczą w dużych badaniach sprawdzających strategie stosowania leczenia hipolipemizującego i przeciwnadciśnieniowego. W badaniu Heart

Protection Study²⁵ nie stwierdzono jednak istotnego obniżenia liczby powikłań naczyniowych w małej podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 1. Badanie nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej potrzebnej do wykazania korzyści wynikającej ze stosowania leczenia hipolipemizującego u tych pacjentów, dlatego też potrzebne są dalsze badania. Kontrola ciśnienia tętniczego oraz białkomoczu za pomocą inhibitorów ACE może również przynieść istotne korzyści sercowo-naczyniowe. Zaprzestanie palenia papierosów oraz zmiana stylu życia pozostają centralnym punktem w kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Wnioski

Cukrzyca związana jest z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wynikającym z licznych czynników. Wczesne, intensywne leczenie hipoglikemizujące przyczynia się do jego obniżenia u chorych z cukrzycą typu 2, ale opisywany wpływ może nie być dostrzegalny przez wiele lat terapii. Niemniej modulacja licznych czynników ryzyka, w tym zmiany stylu życia, leczenie przeciwnadciśnieniowe oraz kontrola gospodarki lipidowej w połączeniu z kontrolą glikemii może przyczynić się do istotnego i wczesnego zmniejszenia liczby powikłań ze strony układu krążenia. Uzyskane dane sugerują, że leczenie hipoglikemizujące obniża ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą typu 1. Leczenie hipolipemizujące i kontrola wartości ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitora ACE oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych również może wpływać na zmniejszenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 1 oraz podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Adres do korespondencji: Dr AW Roberts, Ward B7, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff CF14 4 XW, UK. E-mail: aled.roberts2@wales.nhs.uk

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

Piśmiennictwo:

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
3. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984;33:271-6.
4. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, et al. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006;29:2528-38.
5. Yorkshire and Humber Public Health Observatory (YHPO). PBS Phase 3 Diabetes Population Prevalence Model, 1 April 2008. www.yhpo.org.uk/resource/view.aspx?RID=81090. Accessed July 2010.
6. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al (eds). *Diabetes in America*, 2nd edn. Washington, DC: US Government Printing Office, 1995:429-48.
7. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation* 2004;109:2617-25.
8. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991;14:461-9.
9. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
10. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-303.
11. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WV. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes; the management of type 2 diabetes. London: NICE, 2008.
13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.
14. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycaemia on all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 1998;21:1167-72.
15. 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;352:854-65.
16. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
17. 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.
18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
19. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
21. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006063.
22. 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.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
24. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

25. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
26. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
27. University of Oxford, Diabetes Trials Unit Website: UKPDS Risk Engine. www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php. Accessed July 2010.
28. Libby P, Nathan DM, Abraham K, et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005;111:3489-93.
29. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. 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;353:2643-53.



Komentarz:

prof. dr hab. med.
Krzysztof Strojek
 Katedra i Klinika Chorób
 Wewnętrznych, Diabetologii
 i Nefrologii, Śląski Uniwersytet
 Medyczny, Zabrze

Postęp w medycynie, jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, sprawił, że zmieniły się problemy zdrowotne związane z cukrzycą. Śmierć w przebiegu śpiączek cukrzycowych stała się w diabetologii zjawiskiem marginalnym. Obecnie głównym wyzwaniem są tzw. późne powikłania – zarówno mikroangiopatyczne (np. retinopatia, nefropatia, neuropatia), jak i makroangiopatyczne (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, miażdżycza naczyń obwodowych). O ile te pierwsze występują tylko u chorych na cukrzycę, o tyle zmiany miażdżycowe – także u pacjentów bez nietolerancji glukozy. Zdarza się, że znaczenie cukrzycy dla przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych jest bagatelizowane. Dotyczy to szczególnie pacjentów z typem 2 choroby, u których zawał mięśnia sercowego jest podstawowym powikłaniem, bowiem w ciągu 10 lat od chwili rozpoznania cukrzycy doznaje go co szósty chory (17%).

Należy zwrócić uwagę, że zaburzenia w przebiegu cukrzycy typu 2 nie dotyczą tylko przemiany glukozy. Chorobie towarzyszą m.in.: nadwaga lub otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zaburzenia krzepności czy dysfunkcja śródbłonka. Cukrzyca typu 2 jest jedną ze składowych zespołu metabolicznego – grupy zaburzeń wpływających na ryzyko rozwoju miażdżycy. Ich nagromadzenie powoduje, że praktycznie każdy pacjent z cukrzycą typu 2 znajduje się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Prezentowany artykuł Roberta stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na temat patogenezы powikłań sercowo-naczy-

niowych, a także zasad prewencji pierwotnej. W opisie zasad prewencji autor oparł się na analizie dużych badań klinicznych, które wyznaczyły trendy w leczeniu i stanowiły podstawę do opracowania wytycznych brytyjskich (NICE).

Niezwykle interesujące jest to, jak przebiegała zmiana docelowych wartości glikemii w ciągu ostatnich 10 lat. Początkowe stanowisko „im niżej, tym lepiej” – dotyczące poziomu HbA_{1c} – ulegało korekcie w miarę publikacji wyników kolejnych badań. Obecnie coraz więcej badaczy skłania się ku koncepcji określonej przez dr. hab. Leszka Czupryniaka, Prezesa Elekta Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, jako „dywersyfikacja intensyfikacji”, według której jest więcej niż jedna wartość docelowa HbA_{1c} dla różnych grup chorych. Komitet Ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w rekomendacjach na rok 2011 określił wartość docelową HbA_{1c} na 7%, a w grupach szczególnych:

- dla pacjentów z krótkotrwałą cukrzycą typu 2 lub cukrzycą typu 1 – 6,5%
- dla pacjentów >70. r.ż. po epizodzie sercowo-naczyniowym – 8%.

Zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym obejmuje nie tylko normalizację glikemii – jest to terapia wieloczynnikowa, na którą składają się uzyskanie normalizacji dyslipidemii, ciśnienia tętniczego oraz stosowanie inhibitorów ACE i aspiryny. Taki sposób postępowania pozwala na 50% redukcję umieralności i dodatkowo 50% redukcję epizodów sercowo-naczyniowych w ciągu 16 lat obserwacji.

W Polsce w 2011 r. określono wartości docelowe ciśnienia tętniczego na <140/90 mmHg, zaś jako kryteria wyrównania gospodarki lipidowej przyjęto stężenia cholesterolu całkowitego <175 mg/dl; cholesterolu LDL 100 mg/dl; cholesterolu HDL >40 mg/dl (u kobiet o 10% wyższe); triglicerydów <150 mg/dl.

Porównanie wartości rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne z rekomendacjami NICE opisanymi przez Roberta pokazuje, że stanowiska gremiów ekspertów zajmujących się populacjami o zbliżonym stopniu zagrożenia powikłaniami sercowo-naczyniowymi są bardzo zbieżne. Osobnym – jak dotychczas nierozwiązanym – problemem jest realizacja tych zaleceń i uzyskanie rekomendowanych wartości docelowych w codziennej praktyce.