

Intensywna kontrola ciśnienia tętniczego i stężenia glukozy we krwi chorych na cukrzycę typu 2

Intensive treatment of hypertension and hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes

Jerzy Gluszek, Teresa Kosicka

Streszczenie

Dotychczasowe obserwacje epidemiologiczne i badania kliniczne wskazują, że im wyższe wartości ciśnienia tętniczego i większe stężenie glukozy (lub hemoglobiny glikowanej) w surowicy, tym ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych jest większe. Również badania kliniczne przekonują, że leczenie hipotensyjne i zmniejszające stężenie glukozy we krwi zmniejsza częstość zawałów serca, udarów mózgu i niewydolności nerek. Nie do końca rozstrzygniętym natomiast problemem pozostawało, jak bardzo można obniżyć ciśnienie krwi i stężenie glukozy w surowicy, aby nie narażać chorego na objawy hipotonii i hipoglikemii, a jednocześnie zmniejszyć występowanie powikłań i wydłużyć życie chorych na cukrzycę. Na powyższe pytania można szukać odpowiedzi w wynikach zakończonych w 2008 r. badań ADVANCE i ACCORD. Badanie ADVANCE składało się z dwóch ramion – jednego oceniającego dodanie do istniejącej terapii preparatu złożonego składającego się z perindoprilu i indapamidu oraz drugiego ramienia, w którym za pomocą m.in. gliklazydu starano się zmniejszyć stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) poniżej 6,5%. W badaniu ACCORD w grupie aktywnie leczonej starano się zmniejszyć stężenie HbA_{1c} poniżej 6%, podając m.in. tiazolidynediony. Wyniki badania ADVANCE przekonały, że leczenie hipotensyjne do wartości 134/75 mm Hg istotnie zmniejszyło śmiertelność ogólną chorych na cukrzycę o 14% ($p < 0,025$), a śmiertelność z przyczyn sercowych o 18% ($p < 0,027$). Ryzyko niedokrwienia serca zmniejszyło się statystycznie znamienne o 14% ($p < 0,02$), a chorób nerek o 21% ($p < 0,001$). Intensywne leczenie hipoglikemizujące spowodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego makroangiopatycznego punktu końcowego o 10%, ryzyko powikłań mikroangiopatycznych w tej grupie zmniejszyło się o 14% ($p < 0,01$), a częstość występowania nefropatii o 21% w stosunku do grupy standardowej. Pojawiła się tendencja do zmniejszenia śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej w grupie chorych intensywnie leczonych, lecz nie uzyskała ona cech istotności statystycznej. W badaniu ACCORD intensywna terapia hipoglikemiczna spowodowała istotne statystycznie zwiększenie ogólnej śmiertelności o 22% i o 35% śmiertelności wywołanej przyczynami sercowo-naczyniowymi. W pracy próbowano wytłumaczyć przyczynę rozbieżnych wyników dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego w czasie intensywnej terapii hipoglikemicznej. Terapia hipotensyjna i hipolipemiczna jest nieodzowną składową postępowania u chorych na cukrzycę typu 2.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, leczenie nadciśnienia, leczenie hipoglikemiczne.

Abstract

The findings of several recent epidemiological and clinical trials have suggested that higher levels of blood pressure and hyperglycaemia (or high glycated haemoglobin level) are associated with higher risk of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. However, large clinical trials have shown that antihypertensive and hypoglycaemic treatment diminish the risk of myocardial infarction, stroke and end-stage renal disease. This is an important problem from a therapeutic point of view and the question is unanswered regarding the lowest blood pressure level and blood glucose level which we can safely reach without risk of arterial hypotension and hypoglycaemia. Two studies – ACCORD and ADVANCE – have sought answers to these questions. The ADVANCE trial had two parts: one part of the study evaluated the lowering of blood pressure using perindopril and indapamide, which added to previous therapy, and the second part of the study, in which all patients were required to receive sulfonylurea gliclazide treatments to reach glycated haemoglobin targets below 6.5%. In the ACCORD trial rosiglitazone was used in nearly all of the intensive therapy group to reach a mean glycated haemoglobin level below 6%. The ADVANCE study showed that antihypertensive treatment to achieve blood pressure reduction to a level of 134/75 mm Hg was associated with a 14% ($p < 0.025$) reduction in the relative risk of death from any cause in patients with diabetes and an 18% ($p < 0.027$) reduction in the relative risk of death from cardiovascular diseases. The ADVANCE trial reconfirmed the predicted reduction in cardiovascular events of about 14% ($p < 0.02$) and in new-onset microalbuminuria and nephropathy of about 21% ($p < 0.001$). The effect of intensive glucose-lowering treatment was reported to produce a relative reduction of 10% in the primary composite outcome of major macrovascular and a 21% reduction in nephropathy in comparison with the standard therapy group. In the ADVANCE trial, the intensive therapy group had a decreased, but not significantly, rate of death from cardiovascular disease and of death from any cause. In contrast in the ACCORD trial, the intensive

therapy group had an increase in rate of death from any cause of about 22% and rate of death from cardiovascular causes of about 35%. In this paper we try to explain the differences in clinical outcomes in these two trials. Thus, neither study provides a definitive answer to the problem of glycaemic control. However, all patients with type 2 diabetes need antihypertensive and lipid-lowering therapy.

Key words: diabetes type 2, antihypertensive treatment, hypoglycaemic treatment.

Cukrzyca typu 2 występuje coraz częściej, obecnie w Polsce dotyczy 5–7% osób dorosłych [1]. Aktywne wykrywanie cukrzycy na podstawie testu obciążenia glukozą osób losowo wybranych z populacji wykazało, że cukrzyca występuje faktycznie u 10–15% osób w populacji w wieku powyżej 35 lat [1]. Zwiększa ona ryzyko złamań kości, depresji, obniżenia zdolności poznawczych z otępieniem włącznie, lecz przede wszystkim wystąpienia zawału i niewydolności serca, udaru mózgu, amputacji kończyn, niewydolności nerek, upośledzenia ostrości wzroku, a nawet ślepoty. Powikłania te są przyczyną wielu cierpień i większej śmiertelności wśród chorych na cukrzycę. Pomimo współczesnej terapii cukrzycy ww. powikłania obserwowane są znacznie częściej u cukrzyków niż u osób bez tego schorzenia i znacznie skracają one życie chorych.

Dotychczasowe obserwacje wykazały, że powikłania cukrzycy ściśle korelują zarówno z wysokością ciśnienia tętniczego, jak również ze stężeniem glukozy w surowicy [2–8]. Im wyższe wartości ciśnienia tętniczego i większe stężenie glukozy w surowicy, tym ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych jest większe. Można się więc spodziewać, że terapia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę i zmniejszenie zwiększonego stężenia glukozy w surowicy lub próby jego normalizacji istotnie zredukują częstość powikłań. Czy terapia taka zawsze zmniejszy ryzyko wystąpienia zmian makro- i mikroangiopatycznych? Jakie są wartości bezpiecznego obniżania ciśnienia tętniczego, jak agresywna może być terapia hipoglikemiczna? W celu wyjaśnienia tych problemów zaplanowano duże, wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją.

Wpływ redukcji podwyższonych wartości ciśnienia na ryzyko powikłań u chorego na cukrzycę typu 2

W badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u chorych, którym obniżono ciśnienie rozkurczowe do wartości 80 mm Hg lub niższej, było o połowę mniejsze, niż gdy wartość docelowa ciśnienia rozkurczowego była równa lub poniżej 90 mm Hg [2]. W badaniu HOPE obserwowano również istotny spadek liczby powikłań sercowo-naczyniowych u cukrzyków leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny [9]. Porównywano stosowanie perindoprilu z indapamidem w stosunku do enalaprilu u chorych na cukrzycę typu 2 [10]. Po 12 miesiącach takiej terapii obserwowano istotnie większe obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie leczonej preparatem złożonym (indapamid/perindopril) niż w grupie leczonej enalapri-

lem. Skutkowało to bardziej wyrażonym zmniejszeniem wydalania albumin z moczem u chorych leczonych preparatem złożonym [10]. Stwierdzono także istotnie mniejszą częstość występowania takich powikłań sercowo-naczyniowych, jak zawał serca, udar mózgu, przewlekła niewydolność serca i nagły zgon. Obniżenie ciśnienia tętniczego w badaniu UKPDS do wartości 144/82 mm Hg w porównaniu z grupą kontrolną, w której wartości ciśnienia kształtowały się na poziomie 154/87 mm Hg, spowodowało redukcję zawałów serca o 21%, niewydolności serca o 56%, udarów mózgu o 44%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, a śmiertelność zmniejszyła się o 32% [3, 11]. W celu odpowiedzi na pytanie, czy bezpieczne jest jeszcze większe obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2, zaplanowano badanie ADVANCE.

Wpływ redukcji zwiększonych stężeń glukozy na ryzyko powikłań u chorych na cukrzycę typu 2

W prospektywnym, wieloletnim badaniu UKPDS stwierdzono, że zarówno powikłania makro-, jak i mikroangiopatyczne zależą od wyjściowego stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), a każde zwiększenie stężenia HbA_{1c} o 1% wiąże się z 14-procentowym wzrostem ryzyka zawału serca, 21-procentowym zgonu i 37-procentowym powikłań mikroangiopatycznych. Autorzy tego badania [11] we wnioskach sugerują, że terapia cukrzycy prowadząca do zmniejszenia stężenia HbA_{1c} do wartości prawidłowych, tj. nawet poniżej 6%, powinna przynieść istotną redukcję powikłań cukrzycy. Stosunkowo niewielkie badania kliniczne sprawdzające tę sugestię u chorych na cukrzycę typu 2 nie przyniosły jednak rozstrzygających wyników [12–15]. W metaanalizie obejmującej 1800 chorych na cukrzycę typu 1 Stettler i wsp. wykazali jednak, że intensywna kontrola stężenia glukozy w surowicy w porównaniu z chorymi leczonymi standardowo prowadziła do zmniejszenia powikłań makroangiopatycznych o 62%, a u chorych na cukrzycę typu 2 (4472 osoby) o 19% [8]. Redukcja powikłań była większa u osób młodych i z krótszym wywiadem cukrzykowym. Z wielkim zainteresowaniem czekano więc na wyniki dwóch dużych, wielośrodkowych badań klinicznych, a mianowicie badania ADVANCE i ACCORD, gdyż podejmowały one próbę odpowiedzi na pytanie odnośnie do wpływu leczenia hipoglikemizującego na ryzyko powikłań i obejmowały największą liczbę chorych na cukrzycę typu 2, znacznie przewyższającą liczbę wszystkich chorych w metaanalizie Stettlera.

Badanie ADVANCE objęło 11 140 chorych zamieszkałych w Chinach, Australii, Nowej Zelandii oraz krajach europejskich [16, 17]. Ośrodki polskie również aktywnie włączyły się do tej pracy i leczeniem objęły 604 osoby. Do badania włączono chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 55 lat lub więcej, charakteryzujących się wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (rozpoznanie cukrzycy ustalone zostało 10 lub więcej lat przed włączeniem do badania, a w wywiadzie stwierdzono jedno z takich powikłań, jak udar mózgu, zawał serca, przemijające niedokrwienie mózgu lub niestabilna choroba wieńcowa, rewerskularyzacja tętnic wieńcowych lub obwodowych, amputacja kończyn w wyniku choroby naczyń, mikroalbuminuria, retinopatia proliferacyjna lub laseroterapia siatkówki, obrzęk płamki nerwu wzrokowego, ślepotą jednego oka w wyniku cukrzycy lub inny poważny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, np. palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego większe niż 6 mmol/l, stężenie frakcji HDL cholesterolu poniżej 1 mmol/l lub mikroalbuminurię). Badanie to składało się z dwóch ramion. W pierwszym porównywano stosowanie perindoprilu (2 mg) z indapamidem (0,625 mg) *vs* placebo (inne leki hipotensyjne). W drugim ramieniu zakładano intensywną kontrolę glikemii (cel – obniżyć HbA_{1C} <6,5%), podając gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawkach 30–120 mg *vs* standardową kontrolę glikemii. Badanie trwało 4,5 roku. Głównym złożonym punktem końcowym był: niezakończony zgonem udar mózgu, niezakończony zgonem zawał serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a drugim złożonym punktem końcowym – rozwój lub progresja nefropatii oraz zmian o charakterze mikroangiopatii w siatkówce. Za dodatkowe punkty końcowe przyjęto zdarzenia mózgowo naczyniopochodne, chorobę wieńcową, niewydolność serca, chorobę naczyń obwodowych, mikroalbuminurię, pogorszenie wzroku, neuropatię, demencję oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny [16, 17].

Podsumowując, celem badania ramienia nadciśnieniowego było ustalenie, czy redukcja skurczowego nadciśnienia poniżej 145 mm Hg za pomocą skojarzonej terapii perindoprilem i indapamidem przyniesie dodatkowe korzyści kliniczne, a także czy terapia taka u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym okaże się również korzystna. W ramieniu glukozowym oczekiwano odpowiedzi na pytanie, czy bardziej intensywna terapia hipoglikemizująca zmniejszy ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych.

Ponad 4-letnia terapia indapamidem i perindoprilem (średnio 4,3 roku) spowodowała zmniejszenie ciśnienia tętniczego do 134,7/74,8 mm Hg, tj. o 5,6/2,2 mm Hg więcej niż w grupie placebo [16]. Śmiertelność całkowita chorych na cukrzycę w grupie leczonej aktywnie zmniejszyła się o 14% ($p < 0,025$), śmiertelność z przyczyn sercowych o 18% ($p < 0,027$). Ryzyko incydentów sercowych zmniejszyło się statystycznie znamienne o 14% ($p < 0,02$), a chorób nerek o 21% ($p < 0,0001$). Złożony punkt końcowy (dotyczący powikłań makro- i mikroangiopatycznych) został zredukowany o 9% ($p < 0,041$).

Nie obserwowano natomiast zmniejszenia ryzyka powikłań naczyniowo-mózgowych i ocznych [16]. Wieloletni przebieg cukrzycy sprzyja rozwojowi jaskry [18–21]. W piśmiennictwie okulistycznym podkreśla się, że agresywne leczenie hipotensyjne pogarsza niedokrwienie nerwu wzrokowego i przyspiesza progresję jaskry. Autorzy badania ADVANCE nie wspominają jednak, aby takie niepożądane działania terapii hipotensyjnej wystąpiły w grupie chorych poddanych bardziej intensywnemu leczeniu hipotensyjnemu. Wyniki badania ADVANCE potwierdzają słuszność wytycznych Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, które u chorych na cukrzycę zalecają zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. W ramieniu glukozowym badania ADVANCE po 5-letniej obserwacji średnie stężenie HbA_{1C} zmniejszyło się w grupie intensywnie leczonej z 7,51% do 6,53 ± 0,91%, w grupie standardowo leczonej do 7,30 ± 1,26%, stężenie glukozy na czczo wynosiło odpowiednio 6,56 ± 1,88 mmol/l i 7,75 ± 2,34 mmol/l [17]. W pierwszych 6 miesiącach intensywnej terapii stężenie HbA_{1C} zmniejszyło się o 0,5%, dalszy spadek stężenia HbA_{1C} był rozłożony w czasie. Podobnie spadek stężenia glukozy na czczo następował stopniowo przez 4 lata, a następnie pozostawał na tym samym poziomie. W grupie intensywnie leczonej ryzyko wystąpienia złożonego makroangiopatycznego punktu końcowego zmniejszyło się istotnie ($p < 0,01$) o 10%, a ryzyko powikłań mikroangiopatycznych o 14% ($p < 0,01$). Nie obserwowano zmniejszenia się częstości wystąpienia retinopatii, natomiast o 21% zmniejszyła się częstość występowania nefropatii w stosunku do grupy standardowej [17]. Pojawiła się tendencja do spadku śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej, lecz nie uzyskała ona cech istotności statystycznej. Objawy ciężkiej hipoglikemii istotnie częściej wystąpiły w grupie intensywnie leczonej (2,7%) niż w grupie poddanej standardowej terapii cukrzycy (1,5%, $p < 0,001$).

W kolejnym dużym, wielośrodkowym badaniu z randomizacją ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*) oceniano intensywną terapię hipoglikemizującą w porównaniu z terapią standardową cukrzycy typu 2 [22]. Badanie objęło 10 251 chorych w średnim wieku 62,2 roku, zamieszkujących Stany Zjednoczone i Kanadę. Wyjściowa mediana stężenia HbA_{1C} wynosiła 8,1%, a stężenie glukozy na czczo 175 ± 56 mg/dl. Średni wskaźnik masy ciała kształtował się na poziomie 32 kg/m², a ciśnienie tętnicze 136/75 mm Hg. W wywiadzie 35% badanych podawało schorzenia sercowo-naczyniowe. Celem terapii było zmniejszenie stężenia HbA_{1C} poniżej 6% [22]. Grupa chorych intensywnie leczona częściej otrzymywała repaglinid, rosiglitazon, inkretynę oraz insulinę. W ciągu 4 miesięcy w grupie intensywnie leczonej stężenie HbA_{1C} zmniejszyło się z 8,1% do 6,7%. W grupie chorych leczonych standardowo stężenie HbA_{1C} zmniejszyło się tylko do 7,5%. Wartości ciśnienia tętniczego w obu porównywanych grupach chorych zmniejszyły się, w grupie intensywnie leczonej do

126/66,9 mm Hg, a w grupie leczonej standardowo do 127/67,7 mm Hg. Badanie przerwano przed czasem z uwagi na istotne statystycznie zwiększenie ogólnej śmiertelności o 22% w grupie chorych intensywnie leczonych. O 35% wzrosła też w tej grupie chorych śmiertelność wywołana przyczynami sercowo-naczyniowymi [22]. Zmniejszyło się natomiast istotnie ryzyko wystąpienia zawału serca niezakończono zgonem (RR – 0,76). Intensywna terapia hipoglikemiczna spowodowała większą retencję płynów i znacznie większy przyrost masy ciała. Szczegółowa analiza danych wykazała, że liczba powikłań była statystycznie istotnie mniejsza w podgrupie osób intensywnie leczonych, którzy w wywiadzie nie mieli schorzeń sercowo-naczyniowych i charakteryzowali się wyjściowym mniejszym stężeniem HbA_{1C}. Hipoglikemia pojawiła się u 16% osób intensywnie leczonych i u 5% osób w grupie kontrolnej.

Porównanie wyników terapii hipotensyjnej i hipoglikemicznej wskazuje, że intensywna terapia obniżająca ciśnienie tętnicze bardziej redukuje ryzyko powikłań zarówno makro-, jak i mikroangiopatycznych. Obniżanie wartości ciśnienia u chorych na nadciśnienie i cukrzycę oraz u chorych na cukrzycę bez nadciśnienia do poziomu 130/80 mm Hg jest bezpieczne i przynosi wymierną korzyść kliniczną. Natomiast terapia, której celem było intensywne zmniejszenie zwiększonego stężenia glukozy we krwi i zmniejszenie stężenia HbA_{1C} do wartości poniżej 6,5%, przyniosła rozbieżne i niejednoznaczne wyniki [17, 22–25]. W badaniu ADVANCE obserwowano 10-procentową redukcję powikłań sercowo-naczyniowych i 21-procentową redukcję częstości występowania nefropatii, zaznaczyła się także tendencja (nieistotna co prawda statystycznie) do zmniejszenia śmiertelności, natomiast w badaniu ACCORD terapia taka spowodowała istotne zwiększenie ogólnej śmiertelności o 22% i o 35% zwiększenie śmiertelności wywołanej przyczynami sercowo-naczyniowymi. Czy można wyjaśnić różne wyniki obu porównywanych badań? W badaniu ACCORD chorzy byli średnio o 4 lata młodsi, mieli wyższy wskaźnik BMI, a czas trwania cukrzycy 2 lata dłuższy. Wyjściowe stężenie HbA_{1C} w badaniu ACCORD wynosiło 8,1%, a w badaniu ADVANCE 7,2%. Założeniem badania ACCORD było zmniejszenie stężenia HbA_{1C} do wartości poniżej 6% (pod koniec badania ten poziom osiągnęło jedynie 6,5% leczonych), natomiast badania ADVANCE poniżej 6,5% (ten poziom osiągnęło 6,49% leczonych).

W badaniu ACCORD u chorych z grupy intensywnie leczonej w bardzo krótkim czasie, bo w ciągu 4 miesięcy, zmniejszono stężenie HbA_{1C} o 1,4%, natomiast w badaniu ADVANCE o 0,5% w ciągu pierwszych 6 miesięcy i 0,6% w ciągu 12 miesięcy. Dotychczas nie przeprowadzono badań mających na celu ustalenie szybkości spadku HbA_{1C} na zmniejszenie ryzyka powikłań w cukrzycy, lecz nie można wykluczyć, że zbyt gwałtowne obniżenie tego parametru może mieć istotny niekorzystny wpływ na stan zdrowia chorego na cukrzycę. Po drugie, strategia terapii w obu badaniach znacznie się różniła. W badaniu ADVANCE le-

czenie opierało się na stosowaniu gliklazylu u ponad 90% chorych, w badaniu ACCORD stosowano przede wszystkim tiazolidynediony oraz w większym stopniu insulinę. Metaanaliza Nissena i wsp. wskazywała, że stosowanie tiazolidynedionów może zwiększać ryzyko zawału serca [26]. Po trzecie, w badaniu ADVANCE przyrost masy ciała w grupie intensywnie leczonej wynosił 0,7 kg, w badaniu ACCORD zaś średnio 3,5 kg, a u 27% leczonych przekroczył 10 kg. U wielu chorych zauważono ponadto retencję płynów, która prawdopodobnie częściowo tłumaczy zwiększenie masy ciała. Nadwaga jest uznanym czynnikiem zwiększonego ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Zdaniem Ungera w patogenezie cukrzycy typu 2 zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w organizmie osoby z cukrzycą jest ważniejsze niż stężenie glukozy w surowicy [27].

Na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego w San Francisco w 2008 r. ogłoszono wyniki badania *Veteran Affairs* (VA) [28], w którym uczestniczyło 1791 weteranów, cukrzyków ze Stanów Zjednoczonych, w wieku średnio 60 lat. Większość (80%) z nich miała dodatkowo nadciśnienie tętnicze, a 40% chorych przebyło incydent sercowy, większość była otyła. Przez 6 lat połowa chorych otrzymywała leczenie standardowe, u pozostałej połowy intensywnie zmniejszono stężenie glukozy w surowicy. W chwili włączenia do badania średnie stężenie HbA_{1C} było duże i wynosiło 9,5%. W grupie leczonej w sposób standardowy HbA_{1C} zmniejszyło się do 8,4%, w grupie leczonej intensywnie do 6,9% w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Częstość wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (pojawienie się zdarzeń sercowo-naczyniowych) nie różniła się w grupie leczonej intensywnie i grupie otrzymującej terapię standardową. Obserwowana liczba incydentów sercowo-naczyniowych w obu grupach była mniejsza niż pierwotnie oczekiwano, co wynikało najprawdopodobniej z dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i stosowania aspiryny. Badanie to potwierdziło bardzo niekorzystny wpływ niedocukrzenia na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Wnioski wypływające z wyników omawianych badań wskazują, że terapia cukrzycy musi być zindywidualizowana, a stężenie HbA_{1C} wynoszące 7% jest bezpieczne dla chorych wysokiego ryzyka. U osób młodszych, bez schorzeń sercowo-naczyniowych, terapia może być bardziej agresywna, lecz nie dopuszczająca do hipoglikemii. Ważny jest także udział innych czynników, takich jak hiperlipidemia i zwiększona skłonność do zakrzepicy.

Takie wnioski znajdują potwierdzenie w wynikach opublikowanego w 2008 r. badania Gaede i wsp., którzy przez ponad 13 lat obserwowali chorych na cukrzycę typu 2 zakwalifikowanych pierwotnie do badania Steno-2 [29]. Stwierdzili oni, że leczenie hipotensyjne (do wartości 130–140/73 mm Hg) i zmniejszające stężenie HbA_{1C} do wartości średniej 7,7%, redukcja stężenia cholesterolu całkowitego do 150 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL do wartości 70 mg/dl i zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL do 50 mg/dl oraz stosowanie małych dawek

kwasy acetylosalicylowego istotnie statystycznie zmniejszyło śmiertelność ogólną aż o 46%, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 57%. O 59% zmniejszyła się liczba chorób serca, obserwowano również redukcję dializ pozanerkowych i fotokoagulacji siatkówki. Wyniki tego badania obejmowały niewielką liczbę chorych, lecz wykazały, że tylko wieloczynnikowa interwencja dotycząca intensywnego leczenia hipotensyjnego, hipolipemicznego i nefarmakologicznego w długim czasie (ponad 10 lat) przyniosła zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych o 50%, pomimo że stężenie glukozy w surowicy wahało się między 130 a 160 mg/dl, a stężenie HbA_{1c} w zakresie 7,7–7,9%. Autorzy tego badania sugerują, że odpowiednie leczenie obniżające wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów w surowicy mają największy wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy, a dopiero w drugiej kolejności stosowanie leków zmniejszających stężenie glukozy oraz podanie kwasu acetylosalicylowego [29]. Zdaniem kilku autorów odpowiednia terapia hipotensyjna już po kilku miesiącach [30, 31], a terapia zmniejszająca stężenie lipidów po 1–2 latach zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [32, 33]. Zauważalne kliniczne korzyści z terapii zmniejszającej stężenie HbA_{1c} wymagają znacznie dłuższego leczenia [29].

Przekładając powyższe obserwacje na codzienną praktykę kliniczną, należy podkreślić, że konieczna jest intensywna terapia nadciśnienia, hiperglikemii, zaburzeń lipidowych od wczesnych okresów rozwoju cukrzycy. Zbyt szybkie zmniejszenie stężenia glukozy (i HbA_{1c}) u starszych chorych z wieloletnim wywiadem cukrzycowym i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych często prowadzi natomiast do groźnych objawów hipoglikemii oraz nie zmniejsza już istotnie śmiertelności (jak w badaniu ADVANCE) lub nawet ją zwiększa (jak w badaniu ACCORD). Tylko nieprzerwana, wieloletnia terapia nefarmakologiczna i farmakologiczna może w bardzo istotny sposób zmniejszyć zagrożenie makro- i mikroangiopatyczne [29, 34].

Piśmiennictwo

- Majkowska L, Czekalski S. Cukrzyca. W: Choroby wewnętrzne. Januszewicz W, Kokot F (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
- 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 MICRO-HOPE SUBSTUDY. *Lancet* 2000; 355: 253.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect on the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851.
- Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trial. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38.
- HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Mogensen CE, Viberti G, Halami S, et al. Effect of low dose perindopril/indapamid on albuminuria in diabetes. Pretrax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
- 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: 405-12.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Abaira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157: 181-8.
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 Suppl: 789-830.
- Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 104-9.
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- Muzyka M, Nizankowska MH, Koziorowska M, Zając-Pytrus H. Występowanie nocnej hipotonii tętniczej u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta i jaskrę z normalnym ciśnieniem. *Klinika Oczna* 1997; 99: 109-14.
- Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 380-5.
- Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica* 1999; 213: 76-96.
- Bresson-Dumont H, Bechettoille A. Arterial hypotension in glaucoma of normal or moderately high pressure. *J Fr Ophthalmol* 1995; 18: 128-34.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2633-5.
- Karalliedde J, Gnudi L. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1796-8.
- Dluhy RG, McMahan GT. Intensive glycaemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-3.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.

27. Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. JAMA 2008; 299: 1185-7.
28. Badanie Weteran Affairs. Konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego w San Francisco 6-10 czerwca 2008.
29. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580-591.
30. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-838.
31. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. Lancet 2004; 363: 2049-51.
32. LIPID Study Group (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease). Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. Lancet 2002; 359: 1379-87.
33. Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med 2007; 357: 1477-86.
34. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Preventions Study: A 20-year follow-up study. Lancet 2008; 371: 1783-9.

*prof. dr hab. n. med. Jerzy Gluszek
dr n. med. Teresa Kosicka
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Jerzy Gluszek*