



Oficjalne czasopismo
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Polish Cardiac Society
the Official Peer Review Journal
since 1957

Indexed in:
ISI Master Journal List, ISI Science Citation
Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),
Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica,
Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),
KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ),
Polish Medical Library (GBL)

Polish Heart Journal

KARDIOLOGIA POLSKA



Listopad 2013, tom 71
November 2013, volume 71

SUPPLEMENT XI



WYTYCZNE ESC DOTYCZĄCE CUKRZYCY, STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO I CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO OPRACOWANE WE WSPÓŁPRACY Z EASD

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa
Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy,
stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-
naczyniowego we współpracy z Europejskim
Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD)

KARDIOLOGIA POLSKA

Polish Heart Journal

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957

Indexed in: ISI Master Journal List, ISI Science Citation Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),

Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),

KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Polish Medical Library (GBL)

redaktor naczelny
Kardiologii Polskiej/
editor-in-chief
of the Polish Heart Journal
Krzysztof J. Filipiak

zastępca redaktora naczelnego/
deputy editor
Bronisław Bednarz

sekretarz redakcji/
managing editor
Urszula Grochowicz

redaktorzy konsultanci/
associate editors
Dariusz Dudek
Przemysław Mitkowski
Edyta Płońska-Gościniak
Jerzy K. Wranicz

ustępujący redaktor/
past editor-in-chief
Piotr Kułakowski

biuro redakcji/
office manager
Sylwia Skibińska

adres redakcji/address
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
ul. Stawki 3a, lok. 3, 00-193 Warszawa
tel./faks: +48 22 887 20 56-7
<http://www.kardiologiapolska.pl>
e-mail: kardiologiapolska@ptkardio.pl

konsultant ds. statystyki/
statistical consultant
Marcin Dąda

międzynarodowa rada naukowa/ **international scientific board**

Eugene Braunwald (US)
Michel Bertrand (FR)
Günter Breithardt (DE)
John Camm (GB)
William McKenna (GB)
Lionel H. Opie (ZA)
Eric Prystowsky (US)
Borys Surawicz (US)
Patric Serruys (NL)
John Taylor (GB)
Frans Van de Werf (BE)
Salim Yusuf (CND)

krajowa rada naukowa/ **national scientific board**

Andrzej Beręsewicz
Andrzej Bochenek
Grażyna Brzezińska-Rajszyś
Andrzej Budaj
Stefan Chłopicki
Andrzej Cieśliński
Barbara Cybulska
Jarosław Drożdż
Jacek Dubiel
Dariusz Dudek
Robert J. Gil
Ryszard Gryglewski
Piotr Hoffman
Włodzimierz Januszewicz
Zbigniew Kalarus
Jarosław D. Kasprzak
Jerzy Korewicki
Zdzisława Kornacewicz-Jach
Maria Krzemińska-Pakuła
Piotr Kułakowski
Bohdan Lewartowski
Andrzej Lubiński
Bohdan Maruszewski
Przemysław Mitkowski
Krzysztof Narkiewicz
Grzegorz Opolski
Tomasz Pasiński
Ryszard Piotrowicz
Edyta Płońska-Gościniak
Piotr Podolec
Lech Poloński
Piotr Ponikowski
Witold Rużyłło
Andrzej Rynkiewicz
Tomasz Siminiak
Janina Stępińska
Marek Sznajderman
Michał Tendera
Adam Torbicki
Wiesława Tracz
Maria Trusz-Gluza
Franciszek Walczak
Adam Witkowski
Jerzy K. Wranicz
Henryk Wysocki
Tomasz Zdrojewski
Marian Zembala

wydawca/publisher



„Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (58) 320 94 94, faks (58) 320 94 60
www.viamedica.pl, wap.viamedica.pl

redaktor prowadzący/publisher editor

Joanna Niezgoda

Kardiologia Polska (ISSN 0022-9032) jest czasopismem wydawanym 12 razy w roku. Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami redakcji.

Ceny prenumerat w 2013 r. Odbiorcy z Polski (wersja papierowa): indywidualni — 160 zł, instytucje — 320 zł. Odbiorcy z zagranicy (wersja elektroniczna): indywidualni — 100 USD, instytucje — 200 USD.

Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru: tel. (58) 320 94 53,
e-mail: prenumerata@viamedica.pl.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150.

Za prenumeratę czasopisma przysługuje 5 punktów edukacyjnych.

Reklamy: Należy kontaktować się z działem reklam wydawnictwa „Via Medica sp. z o.o.” sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel. (58) 320 94 57, e-mail: dsk@viamedica.pl

Za treść reklam redakcja nie ponosi odpowiedzialności. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Zaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane na drodze karnej.


Nota prawna: <http://czasopisma.pl/KP/about/legalNote>

instrukcja dla autorów/instruction for authors:
www.kardiologiapolska.pl
przysyłanie prac drogą elektroniczną/
electronic submission:
www.kardiologiapolska.pl

Nakład 5000 egz.

www.viamedica.pl, wap.viamedica.pl

Copyright © 2013 Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy  **Abbott**
A Promise for Life

Firma Abbott nie była zaangażowana w powstanie tej publikacji i w żaden sposób nie wpłynęła na jej treść.



**WYTYCZNE ESC DOTYCZĄCE CUKRZYCY,
STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO I CHORÓB
UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO
OPRACOWANE WE WSPÓŁPRACY Z EASD**

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw cukrzycy, stanu przedcukrzycowego
i chorób układu sercowo-naczyniowego we współpracy
z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD)

Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z EASD

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Lars Rydén, przewodniczący ESC (Szwecja)*, Peter J. Grant, przewodniczący EASD (Wielka Brytania)*, Stefan D. Anker (Niemcy), Christian Berne (Szwecja), Francesco Cosentino (Włochy), Nicolas Danchin (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Javier Escaned (Hiszpania), Hans-Peter Hammes (Niemcy), Heikki Huikuri (Finlandia), Michel Marre (Francja), Nikolaus Marx (Niemcy), Linda Mellbin (Szwecja), Jan Ostergren (Szwecja), Carlo Patrono (Włochy), Petar Seferovic (Serbia), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Marja-Riita Taskinen (Finlandia), Michał Tendera (Polska), Jaakko Tuomilehto (Finlandia), Paul Valensi (Francja), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Wytycznych Postępowania (ESC CPG, *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Çetin Erol (Turcja), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy, Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Czechy), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Guy De Backer, koordynator recenzentów (Belgia), Per Anton Sirnes, koordynator recenzentów z ramienia CPG (Norwegia), Eduardo Alegria Ezquerro (Hiszpania), Angelo Avogaro (Włochy), Lina Badimon (Hiszpania), Elena Baranova (Rosja), Helmut Baumgartner (Niemcy), John Beteridge (Wielka Brytania), Antonio Ceriello (Hiszpania), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Francja), Dietrich C. Gulba (Niemcy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), John K. Kjekshus (Norwegia), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Eli Lev (Izrael), Christian Mueller (Szwajcaria), Ludwig Neyses (Luksemburg), Peter M. Nilsson (Szwecja), Joep Perk (Szwecja), Piotr Ponikowski (Polska), Željko Reiner (Chorwacja), Naveed Sattar (Wielka Brytania), Volker Schächinger (Niemcy), André Scheen (Belgia), Henrik Schirmer (Norwegia), Anna Strömberg (Szwecja), Svetlana Sudzhaeva (Białoruś), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Margus Viigimaa (Estonia), Charalambos Vlachopoulos (Grecja), Robert G. Xuereb (Malta)

Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC www.escardio.org/guidelines.

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję. Obaj przewodniczący przyczynili się w jednakowym stopniu do powstania niniejszego dokumentu.**

Przewodniczący z ramienia ESC: profesor Lars Rydén, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Solna SE-171, 76 Stockholm, Sweden, tel.: +46 8 5177 2171, faks: +46 8 34 49 64, e-mail: lars.ryden@ki.se

Przewodniczący z ramienia EASD: profesor Peter J. Grant, Division of Cardiovascular & Diabetes Research, University of Leeds, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, United Kingdom, tel.: +44 113 343 7721, faks: +44 113 343 7738, e-mail: p.j.grant@leeds.ac.uk

W opracowaniu niniejszego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:

Stowarzyszenia: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Grupy Robocze: *Coronary Pathophysiology and Microcirculation*, *Thrombosis*, *Cardiovascular Surgery*

Rady: *Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Cardiovascular Imaging*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal*, które w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowiska ESC oraz EASD i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej do pełnego korzystania z tych zaleceń w praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia pracowników opieki zdrowotnej z indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z przedstawicielem prawnym lub opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© *The European Society of Cardiology* 2013. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska, dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultacja tłumaczenia: dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Słowa kluczowe: wytyczne, cukrzyca, choroba sercowo-naczyniowa, nieprawidłowa tolerancja glukozy, leczenie chorych, prewencja, epidemiologia, rokowanie, diagnostyka, czynniki ryzyka, farmakoterapia, interwencje wieńcowe

Spis treści

1. Wprowadzenie	S 324
2. Wstęp	S 325
3. Zaburzenia metabolizmu glukozy a choroby sercowo-naczyniowe.....	S 326
3.1. Definicja, klasyfikacja i rozpoznanie cukrzycy ..	S 326
3.2. Epidemiologia.....	S 328
3.3. Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń metabolizmu glukozy.....	S 328
3.4. Zaburzenia metabolizmu glukozy a choroba sercowo-naczyniowa	S 330
3.5. Opóźnianie progresji do cukrzycy typu 2 ...	S 331
3.6. Zalecenia dotyczące rozpoznawania zaburzeń metabolizmu glukozy.....	S 333
4. Molekularne podstawy choroby sercowo- -naczyniowej w cukrzycy	S 333
4.1. Kontinuum ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy	S 333
4.2. Patofizjologia insulinooporności w cukrzycy typu 2.....	S 333
4.3. Dysfunkcja śródbłonna, stres oksydacyjny i zapalenie naczyń krwionośnych	S 333
4.4. Zaburzenia czynności makrocząstek	S 335
4.5. Aterogenna dyslipidemia	S 335
4.6. Procesy krzepnięcia i czynność płytek krwi ...	S 335
4.7. Kardiomiopatia cukrzycowa	S 335
4.8. Zespół metaboliczny	S 336
4.9. Progenitorowe komórki śródbłonna i procesy naprawcze naczyń krwionośnych.....	S 336
4.10. Wnioski.....	S 336
5. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z dysglukemią.....	S 336
5.1. Skale ryzyka opracowane dla osób niechorujących na cukrzycę	S 336
5.2. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u osób ze stanem przedcukrzycowym	S 337
5.3. Systemy oceny ryzyka opracowane dla osób chorych na cukrzycę	S 337
5.4. Ocena ryzyka na podstawie biomarkerów i badań obrazowych	S 337
5.5. Luki w wiedzy.....	S 338
5.6. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo- -naczyniowego w cukrzycy	S 338
6. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę	S 338
6.1. Styl życia.....	S 338
6.1.1. Dieta	S 339
6.1.2. Aktywność fizyczna.....	S 340
6.1.3. Palenie tytoniu.....	S 340
6.1.4. Luki w wiedzy.....	S 340
6.1.5. Zalecenia dotyczące zmiany stylu życia u chorych na cukrzycę	340
6.2. Kontrola glikemii	S 341
6.2.1. Choroba mikronaczyniowa (retinopatia, nefropatia i neuropatia)..	S 341
6.2.2. Choroba makronaczyniowa (choroba naczyń mózgowych, choroba wieńcowa i choroba naczyń obwodowych).....	S 341
6.2.3. Wpływ kontroli glikemii w perspektywie średniookresowej.....	S 341
6.2.4. Odległe efekty kontroli glikemii	S 342
6.2.5. Docelowe wartości glikemii	S 343
6.2.6. Leki hipoglikemizujące	S 343
6.2.7. Szczególne sytuacje	S 345
6.2.8. Luki w wiedzy	S 345
6.2.9. Zalecenia dotyczące kontroli glikemii w cukrzycy	S 346
6.3. Ciśnienie tętnicze.....	S 346
6.3.1. Cele terapeutyczne	S 346
6.3.2. Postępowanie w celu obniżenia ciśnienia tętniczego	S 347
6.3.3. Wnioski	S 348
6.3.4. Luki w wiedzy.....	S 348
6.3.5. Zalecenia dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego w cukrzycy	S 348
6.4. Dyslipidemia	S 348
6.4.1. Patofizjologia	S 348
6.4.2. Epidemiologia.....	S 349
6.4.3. Leczenie dyslipidemii.....	S 350
6.4.4. Luki w wiedzy.....	S 352
6.4.5. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w cukrzycy.....	S 352
6.5. Czynność płytek krwi	S 353
6.5.1. Kwas acetylosalicylowy	S 353
6.5.2. Inhibitory receptorów P2Y ₁₂	S 354
6.5.3. Luki w wiedzy.....	S 354
6.5.4. Zalecenia dotyczące leczenia przeciw- płytkowego u chorych na cukrzycę ..	S 354
6.6. Podejście wieloczynnikowe	S 355
6.6.1. Zasady postępowania wieloczynnikowego	S 355
6.6.2. Luki w wiedzy.....	S 356
6.6.3. Zalecenia dotyczące wieloczynnikowego leczenia czynników ryzyka w cukrzycy...S	356
7. Leczenie stabilnej i niestabilnej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę	S 357
7.1. Optymalne leczenie zachowawcze u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i cukrzycą... S	357
7.1.1. Leki beta-adrenolityczne.....	S 357
7.1.2. Inhibitory układu renina-angiotensyna- aldosteron.....	S 357
7.1.3. Leki hipolipemizujące	S 358
7.1.4. Azotany i antagoniści wapnia	S 358
7.1.5. Iwabradyna.....	S 358

7.1.6. Leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe (patrz również części 6.5 i 7.2).....	S 358	11.4. Zalecenia dotyczące leczenia	S 379
7.1.7. Kontrola glikemii w ostrych zespołach wieńcowych	S 358	choroby mikronaczyniowej w cukrzycy	
7.1.8. Luki w wiedzy.....	S 360	12. Opieka ukierunkowana na pacjenta.....	S 380
7.1.9. Zalecenia dotyczące leczenia osób ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową i cukrzycą.....	S 360	12.1. Aspekty ogólne.....	S 380
7.2. Rewaskularyzacja	S 360	12.2. Luki w wiedzy	S 381
7.2.1. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego w stabilnej i niestabilnej chorobie wieńcowej.....	S 360	12.3. Zalecenia dotyczące opieki ukierunkowanej na pacjenta w przypadku chorych na cukrzycę	S 381
7.2.2. Rodzaj interwencji: pomostowanie tętnic wieńcowych w porównaniu z przeszskórną interwencją wieńcową.....	S 361	Piśmiennictwo	S 381
7.2.3. Szczególne aspekty rewaskularyzacji przeszskórnej i chirurgicznej w cukrzycy..	S 362		
7.2.4. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego a leczenie hipoglikemizujące	S 363		
7.2.5. Luki w wiedzy.....	S 364		
7.2.6. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę...	S 364		
8. Niewydolność serca i cukrzyca	S 365		
8.1. Niewydolność serca w cukrzycy typu 2 i cukrzyca typu 2 w niewydolności serca — częstość występowania i zapadalność....	S 365		
8.2. Cukrzyca i niewydolność serca: chorobowość i śmiertelność	S 366		
8.3. Leczenie farmakologiczne niewydolności serca w cukrzycy typu 2.....	S 366		
8.4. Leczenie nefarmakologiczne niewydolności serca w cukrzycy.....	S 367		
8.5. Leczenie hipoglikemizujące u chorych z niewydolnością serca	S 367		
8.6. Luki w wiedzy	S 368		
8.7. Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca w cukrzycy.....	S 368		
9. Zaburzenia rytmu serca: migotanie przedsionków i nagły zgon sercowy	S 369		
9.1. Cukrzyca i migotanie przedsionków	S 369		
9.2. Nagły zgon sercowy	S 370		
9.3. Luki w wiedzy.....	S 372		
9.4. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń rytmu serca u chorych na cukrzycę	S 372		
10. Choroba tętnic obwodowych i choroba naczyniowo-mózgowa	S 373		
10.1. Choroba tętnic obwodowych	S 373		
10.2. Choroba tętnic kończyn dolnych	S 373		
10.3. Choroba tętnic szyjnych	S 376		
10.4. Luki w wiedzy	S 377		
10.5. Zalecenia dotyczące leczenia choroby tętnic obwodowych w cukrzycy...	S 377		
11. Choroba mikronaczyniowa oczu i nerek	S 377		
11.1. Patofizjologia choroby mikronaczyniowej....	S 377		
11.2. Leczenie i jego cele.....	S 378		
11.3. Luki w wiedzy.....	S 379		
		2hPG	stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po obciążeniu glukozą
		ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny
		ACCOMPLISH	<i>Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension</i>
		ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
		ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny
		ACS	ostry zespół wieńcowy
		ACTIVE	<i>Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events</i>
		ACTIVE A	<i>Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events Aspirin</i>
		ACTIVE W	<i>Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events Warfarin</i>
		ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
		ADDITION	<i>Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care</i>
		ADP	difosforan adenozyliny
		ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation</i>
		AF	migotanie przedsionków
		AGE	zaawansowane produkty glikacji
		AIM-HIGH	<i>Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes</i>
		ALTITUDE	<i>Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints</i>
		Apo	apolipoproteina
		ARB	antagonista receptora angiotensynowego
		ARIC	<i>Atherosclerosis Risk In Communities</i>
		ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i>
		ASA	kwas acetylosalicylowy
		ASCOT	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i>
		ATLAS	<i>Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival</i>

Skróty i akronimy

AVERROES	<i>Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOKES</i>	eNOS	śródbłonkowa syntaza tlenu azotu
AWESOME	<i>Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation</i>	EPC	komórki progenitorowe śródbłonka
BARI 2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i>	ERFC	<i>Emerging Risk Factor Collaboration</i>
BEST	<i>BEta blocker STroke trial</i>	EUROASPIRE	<i>European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events</i>
BMS	stent metalowy niepowlekany	EUROPA	<i>EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease</i>
BP	ciśnienie tętnicze	FDA	Agencja ds. Żywności i Leków
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych	FFA	wolne kwasy tłuszczowe
CAC	uwapnienie tętnic wieńcowych	FIELD	<i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i>
CAD	choroba wieńcowa	FINDRISC	<i>FINnish Diabetes Risk SCore</i>
CAN	autonomiczna neuropatia serca	FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo
CAPRIE	<i>Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events</i>	FREEDOM	<i>Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease</i>
CARDia	<i>Coronary Artery Revascularization in Diabetes</i>	GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej
CARDS	<i>Collaborative Atorvastatin Diabetes Study</i>	GIK	glukoza-insulina-potas
CETP	białko transportujące estry cholesterolu	GLP-1	peptyd glukagonopodobny typu 1
CHA ₂ DS ₂ -VASc	niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 (2 punkty), cukrzyca, udar mózgu (2 punkty), choroba naczyniowa, wiek 65–74 i płeć (żeńską)	GLUT-4	transporter glukozy 4
CHADS2	niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 punkty)	HAS-BLED	nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek/wątroby (1 punkt każde), udar mózgu, krwawienia w wywiadzie lub skłonność do krwawień, wahania INR, podeszły wiek (> 65), leki/alkohol (1 punkt każde)
CHARISMA	<i>Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance</i>	HbA _{1c}	stężenie hemoglobiny glikowanej
CHARM	<i>Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity</i>	HDL	lipoproteina o dużej gęstości
CI	przedział ufności	HDL-C	cholesterol frakcji HDL
CIBIS	<i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study</i>	HF	niewydolność serca
CLI	krytyczne niedokrwienie kończyn	HI-5	<i>Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction</i>
COMET	<i>Carvedilol Or Metoprolol European Trial</i>	HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
COPERNICUS	<i>Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival</i>	HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
COX-1, COX-2	cyklooksygenazy typu 1 i 2	HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>
CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists</i>	HPS	<i>Heart Protection Study</i>
CVD	choroba sercowo-naczyniowa	HPS-2-THRIVE	<i>Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>	HR	hazard względny
DECODE	<i>Diabetes Epidemiology: COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe</i>	HSP	szlak heksozaminy
DES	stent uwalniający lek	IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo
DETECT-2	<i>The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for T2DM and IGT</i>	IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy
DIABHYCAR	<i>Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril</i>	IMMEDIATE	<i>Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care</i>
DIAMOND	<i>Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide</i>	IMPROVE-IT	<i>IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial</i>
DIG	<i>Digitalis Investigation Group</i>	INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
DIGAMI	<i>Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction</i>	IR	insulinooporność
DIRECT	<i>Diabetic REtinopathy Candesartan Trials</i>	IRS-1	substrat receptora insulinowego typu 1
DPP-4	dipeptydylopeptydaza-4	ISAR-REACT	<i>Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment</i>
EKG	elektrokardiogram	ITA	tętnica piersiowa wewnętrzna
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>	LDL	lipoproteina o małej gęstości
		LDL-C	cholesterol frakcji LDL

LEAD	choroba tętnic kończyn dolnych	RAGE	receptor dla zaawansowanych produktów glikacji
Lp a	lipoproteina a	RCT	badanie z randomizacją
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	RE-LY	<i>Randomized Evaluation of the Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate</i>
MACCE	poważne niepożądane zdarzenia sercowe i naczyniowo-mózgowe	REGICOR	<i>Myocardial Infarction Population Registry of Girona</i>
MAIN	<i>Revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous coronary angioplasty versus surgical revascularization</i>	RESOLVE	<i>Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema Study</i>
COMPARE	<i>Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i>	RESTORE	<i>Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema</i>
MERIT-HF	zespół metaboliczny	RIDE	<i>Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus</i>
MetS	zawał serca	RISE	<i>Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus</i>
MI	antagoniści receptora mineralokortykoidowego	ROCKET	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition, compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
MRA	niacyna	ROS	reaktywne formy tlenu
N-ER	fosforan dinukleotydu nikotynoamido-adeninowego (forma zredukowana)	RR	ryzyko względne
NAPDH	<i>National Diabetes Register</i>	RRR	względne zmniejszenie ryzyka
NDR	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>	SCD	nagły zgon sercowy
NHANES	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania)</i>	SCORE®	<i>European Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
NICE	liczba osób, które należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu przypadkowi choroby	SGLT2	kotransporter 2 sodowo-glukozowy
NNT	tlenek azotu	SHARP	<i>Study of Heart and Renal Protection</i>
NO	nowe doustne leki przeciwkrzepliwe	SMI	nieme niedokrwienie mięśnia sercowego
NOAC	<i>New York Heart Association</i>	SR-B	receptor wymiatający typu B
NYHA	<i>Occluded Artery Trial</i>	SOLVD	<i>Studies Of Left Ventricular Dysfunction</i>
OAT	doustny test tolerancji glukozy	STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
OGTT	optymalne leczenie zachowawcze	SYNTAX	<i>SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery</i>
OMT	<i>ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>	TACTICS-TIMI 18	<i>Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
ONTARGET	iloraz szans	TIA	przemijający napad niedokrwienia mózgu
OR	<i>Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial</i>	tPA	tkankowy aktywator plazminogenu
ORIGIN	choroba tętnic obwodowych	TRL	lipoproteiny bogate w triglicerydy
PAD	inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1	UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
PAI-1	przezskórna interwencja wieńcowa	VADT	<i>Veterans Administration Diabetes Trial</i>
PCI	kinaza 3-fosfatydyloinozytolu	VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyń
PI3K	kinaza proteinowa C	VKA	antagoniści witaminy K
PKC	<i>PLATelet inhibition and patient Outcomes trial</i>	VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości
PLATO	receptor alfa aktywowany przez proliferatory peroksyzomów	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
PPARalfa	receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksyzomów		
PPARgamma	<i>Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet</i>		
PREDIMED	<i>PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events</i>		
PROActive	<i>Prospective Cardiovascular Munster</i>		
PROCAM	układ renina-angiotensyna-aldosteron		
RAAS			

1. Wprowadzenie

Już po raz drugi specjaliści z Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) połączyli siły w celu napisania wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i choroby sercowo-naczyniowej, mających pomóc lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, opierając się na dowodach naukowych. Coraz większa świadomość istnienia silnych biologicznych zależności między cukrzycą a chorobą sercowo-naczyniową (CVD) skłoniła te dwie duże organizacje do współpracy w celu stworzenia wytycznych dotyczących obszaru ich wspólnych zainteresowań. Pierwsze wydanie tych wytycznych ukazało się w 2007 r. Niektórzy twierdzą, że powstaje zbyt wiele zaleceń, jednak w tej rozwijającej się dziedzinie 5 lat badań zarówno w zakresie nauk podstawowych, jak i klinicznych to długi okres. Ponadto ogłoszono w tym czasie wyniki dużych badań klinicznych. Wszystko to sprawiło, że konieczna stała się aktualizacja wcześniejszych wytycznych.

Proces tworzenia tych wytycznych, opisany wcześniej, można znaleźć na stronie internetowej <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. W skrócie, EASD i ESC wyznaczyły przewodniczących mających za zadanie reprezentować obie organizacje oraz kierować pracami Grupy Roboczej. Członkowie tej Grupy zostali wybrani ze względu na wiedzę i doświadczenie w zakresie określonych zagadnień omawianych w niniejszych wytycznych oraz osiągnięcia w swojej specjalności, a także w celu reprezentowania zróżnicowania cechującego współczesną Europę. Każdy z członków Grupy Roboczej zobowiązał się do złożenia i regularnego aktualizowania oświadczenia dotyczącego konfliktu interesów, które zostało zdeponowane w *European Heart House* i jest dostępne na stronie internetowej: <http://www.escardio.org/guidelines>. Członkowie Grupy Roboczej zwykle przygotowawali swoje części wytycznych w dwuosobowych zespołach, przestrzegając zaleceń ESC dotyczących tworzenia wytycznych i używając standardowych klas zaleceń w celu zapewnienia zgodności z zaleceniami komisji (tab. 1 i 2).

Manuskrypt był wstępnie redagowany i weryfikowany w czasie spotkań Grupy Roboczej, a następnie systematycznie przeglądany i komentowany przez Komisję ESC do spraw Wytycznych Postępowania oraz panel EASD ds. Nadzorowania Wytycznych i Oświadczeń.

Niniejsze wytyczne są rezultatem wielu godzin ciężkiej pracy, czasu poświęconego nieodpłatnie i bez zastrzeżeń przez członków Grupy Roboczej, pracowników administracyjnych i recenzentów oraz komisje nadzorcze obu organizacji. Autorzy mają nadzieję, że ten

ogromny wysiłek zaowocował powstaniem wytycznych, które umożliwią lepsze zrozumienie zależności między tymi dwiema złożonymi chorobami oraz zapewnią dostępną i przydatną pomoc w procesie podejmowania decyzji klinicznych, a także przyczynią się do dalszego wyjaśnienia/wyklarowania i poprawy w leczeniu.

Powstawanie wytycznych to zadanie polegające nie tylko na zebraniu najbardziej aktualnych danych klinicznych, lecz również na stworzeniu narzędzi edukacyjnych i programów ich rozpowszechniania.

W tym celu wydaje się wersje kieszonkowe wytycznych, slajdy, broszury z najważniejszymi zagadnieniami i wersje elektroniczne w formie aplikacji (np. do smartfonów itd.). Są to wersje skrócone, dlatego też w razie potrzeby należy zapoznać się z pełną wersją dokumentu, która jest darmowo dostępna na stronie internetowej ESC.

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasy zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/ /jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ /skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/ /skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

2. Wstęp

Częstość występowania cukrzycy na całym świecie stale się zwiększa. W 2011 r. liczba chorych na cukrzycę wynosiła około 360 milionów, z czego ponad 95% to osoby chore na cukrzycę typu 2. Jak wskazują prognozy, do 2030 r. liczba chorych wzrośnie do 552 milionów, a u ponad połowy z nich cukrzyca pozostanie nierozpoznana. Ponadto szacuje się, że u kolejnych 300 milionów osób występują cechy wskazujące na ryzyko zachorowania w przyszłości na cukrzycę typu 2, do których należą hiperglikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT), cukrzyca ciążowa i euglikemiczna insulinooporność (IR) [1]. Większość nowych przypadków cukrzycy typu 2 wiąże się z zachodnim stylem życia, wysokotłuszczową dietą i małą aktywnością fizyczną, prowadzącymi do zwiększenia otyłości, insulinooporności, kompensacyjnej hiperinsulinemii i ostatecznie do niewydolności komórek beta i cukrzycy typu 2. Współwystępowanie wielu czynników ryzyka naczyniowego w połączeniu z insulinoopornością, często nazywane zespołem metabolicznym, stało się podstawą poglądu, że ryzyko sercowo-naczyniowe pojawia się wcześniej, przed rozwojem cukrzycy typu 2, natomiast silna zależność między hiperglikemią a chorobami mikronaczyniowymi (retinopatia, nefropatia, neuropatia) wskazuje, że to ryzyko nie jest widoczne aż do wystąpienia jawnej hiperglikemii. Te koncepcje podkreślają progresywny charakter zarówno cukrzycy typu 2, jak i związanego z nią ryzyka sercowo-naczyniowego, co powoduje, że na różnych etapach życia chorych na cukrzycę występują określone problemy. Wpływ zaawansowanego wieku, chorób współistniejących i problemów związanych z określonymi grupami chorych wskazuje na konieczność indywidualnego podejścia w leczeniu ryzyka sercowo-naczyniowego i zachęcania pacjentów do aktywnego udziału w leczeniu ich choroby.

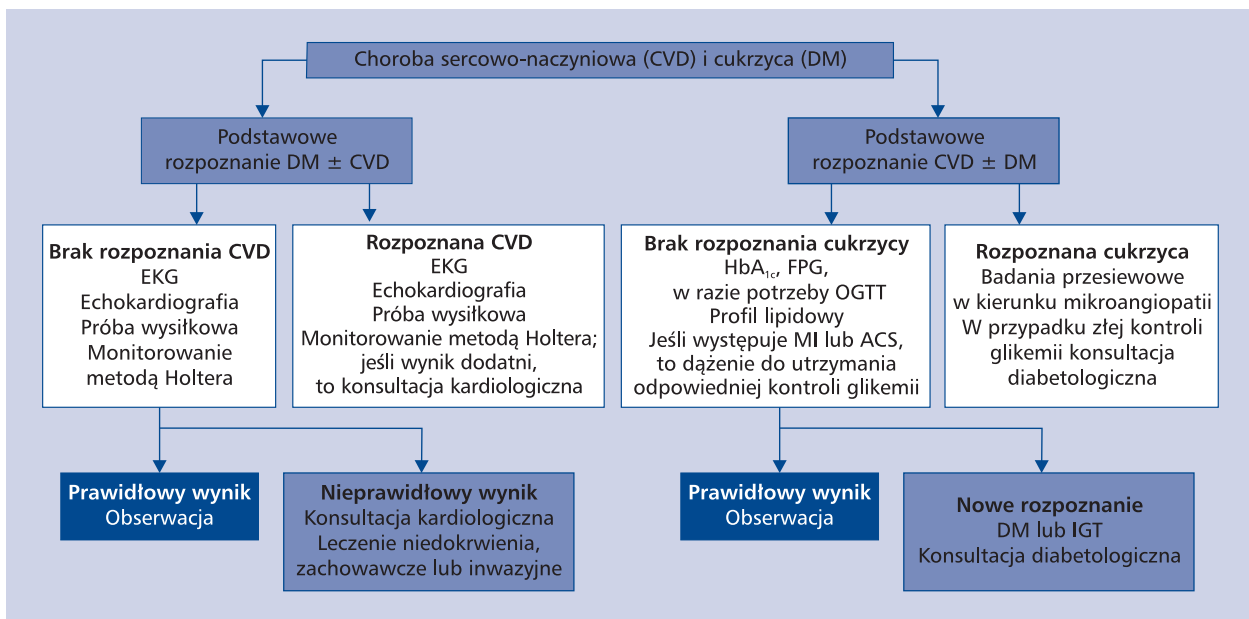
W związku z tym, że na całym świecie — również w Europie — społeczeństwa podlegają zmianom spowodowanym przemianami demograficznymi i kulturowymi, zmieniają się również modele choroby i jej następstwa. W krajach Środkowego Wschodu, regionu basenu Oceanu Spokojnego i niektórych regionach Ameryki Północnej i Ameryki Południowej odnotowano ogromny wzrost częstości występowania cukrzycy w ciągu ostatnich 20 lat. Podobne zmiany zaobserwowano również w populacji europejskiej. Istotne znaczenie ma świadomość specyficznych problemów związanych z płcią i pochodzeniem etnicznym, zwłaszcza skutków cukrzycy u kobiet — w tym wpływu epigenetycznego i wpływu *in utero* na choroby niedziedziczne. Uważa się, że w 2011 r. na cukrzycę chorowało około 60 milionów dorosłych Europejczyków, z których tylko połowa знаła rozpoznanie, a wpływ tej choroby na stan układu sercowo-naczyniowego chorych i ich dzieci powoduje dalsze obciążenia systemu opieki zdrowotnej, którym próbują zaradzić agencje na całym świecie.

Cukrzyca i CVD rozwijają się wraz z zaburzeniami metabolicznymi odzwierciedlającymi i powodującymi zmiany w naczyniach krwionośnych. Choroby sercowo-naczyniowe stanowią przyczynę ponad połowy zgonów i znacznej części chorób występujących u osób z cukrzycą, co sprawia, że diabetolodzy i specjaliści w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego łączą swe siły w celu prowadzenia badań i odpowiedniego leczenia tych schorzeń (ryc. 1). To skłoniło również organizacje takie jak ESC i EASD do współpracy, a niniejsze zalecenia są jej efektem.

W niniejszych wytycznych położono nacisk na aktualny stan wiedzy na temat całościowego podejścia do zapobiegania i leczenia problemów zdrowotnych wynikających z wpływu cukrzycy na serce i naczynia krwionośne. Autorzy mieli nadzieję, że dzięki omówieniu mechanizmu choroby wytyczne będą stanowiły materiał edukacyjny, a dzięki przedstawionym w nich najnowszym metodom terapii zapewnią algorytm postępowania, który pozwoli uzyskać możliwie najlepszą zindywidualizowaną opiekę nad chorymi. Należy zauważyć, że wytyczne dotyczą leczenia kombinacji CVD (lub czynników ryzyka CVD) i cukrzycy, a nie każdego z tych schorzeń osobno. Ma to istotne znaczenie, biorąc pod uwagę fakt, że lekarze, którzy w swojej codziennej praktyce zajmują się opieką nad tymi pacjentami, często są specjalistami w jednej dziedzinie — diabetologii lub kardiologii — albo są lekarzami ogólnymi. Jeśli istnieje konieczność bardziej złożonej analizy specyficznych zagadnień omawianych w tych wytycznych, dodatkowe informacje można uzyskać w szczegółowych wytycznych wydanych przez różne profesjonalne organizacje, takie jak ESC, Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (*European Atherosclerosis Society*) i EASD, na przykład dotyczących opieki w ostrych stanach wieńcowych, interwencji wieńcowych, hiperlipidemii lub leczenia hipoglikemizującego (aby wymienić zaledwie kilka z tych problemów).

Jako przewodniczący czuliśmy się zaszczytzeni, że powierzono nam misję tworzenia niniejszych wytycznych, dzięki czemu mieliśmy okazję pracować z najbardziej znanymi na świecie ekspertami w tej dziedzinie. Chcielibyśmy przekazać nasze podziękowania wszystkim członkom Grupy Roboczej, którzy poświęcili tak wiele swego czasu, dzieląc się swą wiedzą, recenzentom, którzy w znacznym stopniu przyczynili się do ostatecznego kształtu manuskryptu oraz członkom komisji ESC i EASD, którzy nadzorowali ten projekt. Na koniec chcielibyśmy wyrazić naszą wdzięczność zespołowi ds. wytycznych *European Heart House*, a zwłaszcza Catherine Després, Veronice Dean i Nathalie Cameron, za pomoc w sprawnej organizacji prac nad tym dokumentem.

Sztokholm i Leeds, kwiecień 2013
Lars Rydén, Peter Grant



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny przedstawiający zasady diagnozowania i leczenia chorób sercowo-naczyniowych (CVD) w cukrzycy (DM) u chorych, u których podstawowym rozpoznaniem jest DM albo CVD. Przeprowadzenie zalecanych badań należy rozważać indywidualnie u każdego pacjenta, biorąc pod uwagę jego potrzeby oraz ocenę kliniczną, ponieważ nie trzeba przeprowadzać ich rutynowo u wszystkich chorych; ACS — ostry zespół wieńcowy; EKG — elektrokardiogram; FPG — stężenie glukozy w osoczu na czczo; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy; MI — zawał serca; OGTT — doustny test tolerancji glukozy

3. Zaburzenia metabolizmu glukozy a choroby sercowo-naczyniowe

3.1. DEFINICJA, KLASYFIKACJA I ROZPOZNIANIE CUKRZYCY

Cukrzyca cechuje się zwiększonym stężeniem glukozy we krwi. Klasyfikacja cukrzycy opiera się na zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) [2–6]. Jako badanie diagnostyczne w rozpoznawaniu cukrzycy zaleca się pomiar odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [7, 8], jednak nadal istnieją kontrowersje dotyczące czułości tego parametru w prognozowaniu ryzyka cukrzycy. Wartości HbA_{1c} wynoszące < 6,5% nie wykluczają cukrzycy, która może zostać wykryta na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi [7–10], co opisano w części 3.3. Wyróżniono 4 podstawowe etiologiczne kategorie cukrzycy: cukrzycę typu 1, typu 2, „inne swoiste typy cukrzycy” oraz cukrzycę ciążową (tab. 3) [2].

Cukrzyca typu 1 charakteryzuje się niedoborem insuliny spowodowanym zniszczeniem komórek beta trzustki; w wyniku progresji choroby dochodzi do bezwzględnej niedoboru insuliny. Cukrzyca typu 1 zwykle występuje u młodych, szczupłych osób, a jej objawami są poliuria, nadmierne pragnienie i ubytek masy ciała oraz skłonność do ketozy. Jednak ten typ cukrzycy może wystąpić w każdym wieku [11], czasami pro-

gresja choroby jest powolna. W przypadku tej drugiej postaci, jaką jest cukrzyca z autoagresji o powolnym przebiegu (LADA), zależność od insuliny występuje po kilku latach. Osoby, u których obecne są autoprzeciwciała przeciwko białkom komórek beta trzustki, na przykład dekarboksylazie kwasu glutaminowego, fosfatazie tyrozyny białkowej, insulinie lub białku transportującemu cynk, mogą zachorować na cukrzycę o nagłym początku albo rozwijającą się powoli [12, 13]. Obecność autoprzeciwciał przeciwko komórkom beta trzustki jest wskaźnikiem cukrzycy typu 1, chociaż nie wykrywa się ich u wszystkich chorych, a ich miano zmniejsza się z wiekiem. Cukrzyca typu 1 występuje częściej u osób rasy kaukaskiej niż u osób należących do innych grup etnicznych i pochodzących z innych regionów geograficznych [14].

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się współwystępowaniem insulinooporności i niewydolności komórek beta w połączeniu z otyłością (zwykle typu brzusznej) i siedzącym trybem życia — głównymi czynnikami ryzyka tego typu cukrzycy. Insulinooporność i nieprawidłowa pierwsza faza wydzielania insuliny, powodujące hiperglikemię poposiłkową, to zaburzenia charakterystyczne dla wczesnego stadium cukrzycy typu 2. Następnie dochodzi do upośledzenia drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na podwyższone stężenie glukozy we krwi i stałej hiperglikemii na czczo [15, 16]. Cukrzyca typu 2, na którą choruje ponad 90% dorosłych pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy, zwykle rozwija po przekroczeniu wieku średniego. Jednak w związku z narastającym problemem otyłości wśród osób

Tabela 3. Porównanie kryteriów diagnostycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2006 r. i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z lat 2003/2011 i 2012

Rozpoznanie/parametr	WHO 2006 [3]/2011 [7]	ADA 2003 i 2012 [5, 6]
Cukrzyca		
HbA _{1c}	Możne być stosowany Jeśli zmierzona wartość $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) Zalecany	Zalecany $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
FPG	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)
2hPG	lub $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	lub $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)
IGT		
FPG	$< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl)	$< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl)
2hPG	$\geq 7,8$ – $< 11,1$ mmol/l (≥ 140 – < 200 mg/dl)	Niewymagany Jeśli zmierzona wartość 7,8–11,0 mmol/l (140–198 mg/dl)
IFG		
FPG	6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl) Jeśli wykonano badanie	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) –
2hPG	$< 7,8$ mmol/l (< 140 mg/dl)	

FPG — stężenie glukozy w osoczu na czczo; IGT — upośledzona tolerancja glukozy; IFG — nieprawidłowa glikemia na czczo; 2hPG — stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po obciążeniu glukozą

młodych i w populacjach pochodzenia innego niż europejskie obserwuje się trend w kierunku obniżania się wieku rozpoczęcia choroby.

Cukrzyca ciążowa rozwija się w okresie ciąży. Po porodzie u większości kobiet następuje powrót do stanu euglikemicznego, ale kobiety te są zagrożone rozwojem jawnej cukrzycy typu 2 w przyszłości. W metaanalizie wykazano, że późniejsza progresja do cukrzycy występuje istotnie częściej u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową [17]. W dużym kanadyjskim badaniu stwierdzono, że prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 po przebyciu cukrzycy ciążowej wynosiło 4% w ciągu 9 miesięcy i 19% w ciągu 9 lat po porodzie [18].

Do **innych swoistych typów cukrzycy** należą: 1) mutacje jednogennowe prowadzące do rzadkich form cukrzycy, takich jak późno ujawniająca się cukrzyca MODY; 2) cukrzyca wtórna będąca następstwem innych stanów patologicznych lub chorób (zapalenie trzustki, uraz lub zabieg chirurgiczny w obrębie trzustki) oraz 3) cukrzyca lekopochna lub wywołana środkami chemicznymi.

Zaburzenia metabolizmu glukozy, nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) i IGT, często określane jako „stany przedcukrzycowe”, stanowią jeden z etapów naturalnego przebiegu choroby obejmującego progresję od normoglikemii do jawnej cukrzycy typu 2. U osób z tymi zaburzeniami często występuje oscylacja między różnymi wartościami glikemii, jak można oczekiwać w przypadku dychotomizacji ciągłej zmiennej stężenia glukozy w osoczu. Nieprawidłową tolerancję glukozy można rozpoznać tylko na podstawie wyników doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT): stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG) $\geq 7,8$ i $< 11,1$ mmol/l (≥ 140 i < 200 mg/dl). Wystandardyzowany OGTT przeprowadza się rano na czczo (8–14 godzin od ostatniego posiłku). Należy pobrać jedną próbkę krwi przed spożyciem w ciągu 5 minut 75 g glukozy rozpuszczonej w 250–300 ml wody, a drugą — 120 minut po jej spożyciu (należy pamiętać, że odliczanie czasu trwania testu rozpoczyna się w momencie, gdy pacjent zaczyna pić roztwór glukozy).

Aktualne kliniczne kryteria opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne [3, 8]. Kryteria WHO opierają się na stężeniu glukozy w osoczu na czczo (FPG) i 2hPG. W przypadku braku jawnej hiperglikemii zaleca się wykonanie OGTT [3]. Kryteria ADA zalecają stosowanie stężenia HbA_{1c}, glikemii na czczo i OGTT, w wymienionej kolejności [8]. Argumentem przemawiającym na korzyść FPG lub HbA_{1c} w stosunku do 2hPG jest przede wszystkim prostota badania. Zalety i wady stosowania pomiarów stężenia glukozy oraz stężenia HbA_{1c} podsumowano w raporcie WHO z 2011 r. [7] i są one nadal przedmiotem dyskusji (patrz część 3.3). Kryteria diagnostyczne dotyczące pośrednich poziomów hiperglikemii przyjęte przez WHO i ADA (tab. 3) są podobne jeśli chodzi o IGT, lecz różnią się dla IFG. Dolna wartość progowa do rozpoznania IFG określona przez ADA wynosi 5,6 mmol/l (101 mg/dl) [8], natomiast WHO zaleca punkt odcięcia wynoszący 6,1 mmol/l (110 mg/dl) [3].

W celu standaryzacji pomiarów glukozy zaleca się wykonywanie oznaczeń w osoczu krwi żyłnej [3, 8]. W pomiarach w pełnej krwi żyłnej zwykle uzyskuje się wyniki o 0,5 mmol/l (9 mg/dl) niższe od wartości w osoczu. Ze względu na to, że w placówkach medycznych często stosuje się do badań krew włośniczkową, należy podkreślić, że różnice między wartościami uzyskanymi we krwi włośniczkowej a wartościami w osoczu mogą być większe po posiłkach niż na czczo. Dlatego ostatnie badanie porównawcze sugeruje, że wartości graniczne do rozpoznania cukrzycy, IFG i IGT są różne w przypadku stosowania krwi żyłnej i krwi włośniczkowej, co przedstawiono w tabeli 4 [19].

Klasyfikacja zależy od tego, czy wykorzystuje się sam pomiar FPG, czy w połączeniu z 2hPG. U osób z IFG można stwierdzić IGT lub nawet cukrzycę, jeśli przeprowadzi się OGTT. Prawidłowa wartość FPG świadczy o zdolności do utrzymania wystarczającego poziomu sekrecji insuliny

Tabela 4. Graniczne wartości diagnostyczne rozpoznania cukrzycy, upośledzonej tolerancji glukozy i nieprawidłowej glikemii na czczo na podstawie badania innych próbek krwi niż zalecane standardowo osocze krwi żyłnej

Rozpoznanie	Osocze krwi żyłnej ^a [mmol/l] ([mg/dl])	Krew żylna [mmol/l] ([mg/dl])	Krew włośniczkowa [mmol/l]([mg/dl])
IFG — FG	6,1 (110)	5,0 (90)	5,6 (101)
IGT — 2hG	7,8 (140)	6,5 (117)	7,2 (130)
Cukrzyca — FG	7,0 (126)	5,8 (104)	6,5 (117)
Cukrzyca — 2hG	11,1 (200)	9,4 (169)	10,3 (185)

FPG — stężenie glukozy w osoczu na czczo; FG — glikemia na czczo; IFG — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT — upośledzona tolerancja glukozy; 2hG — stężenie glukozy 2 godziny po obciążeniu glukozą
^aStandard

i wystarczającej wątrobowej wrażliwością na insulinę, aby zapewnić kontrolę wątrobowej produkcji glukozy. Do utrzymania prawidłowej glikemii po obciążeniu glukozą konieczne jest odpowiednie reaktywne wydzielanie insuliny i odpowiednia wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę. Istotne znaczenie ma zwrócenie uwagi na metodę analityczną w czasie interpretacji danych. To dotyczy zarówno oznaczeń stężenia glukozy, jak i HbA_{1c}.

3.2. EPIDEMIOLOGIA

Szacunkowe dane *International Diabetes Federation* dotyczące 2011 r. (tab. 5) wskazują, że liczba Europejczyków w wieku 20–79 lat chorujących na cukrzycę wynosiła 52 miliony, a do 2030 r. wzrośnie do ponad 64 milionów [1]. W 2011 r. 63 miliony Europejczyków miało IGT. Na całym świecie w 2011 r. zmarło 281 milionów mężczyzn i 317 milionów kobiet chorujących na cukrzycę, głównie z powodu CVD. Wydatki na opiekę zdrowotną przeznaczoną na leczenie cukrzycy w Europie wyniosły w 2011 r. około 75 bilionów euro, a prognozy wskazują, że do 2030 r. wzrosną do 90 bilionów.

Problemem w diagnozowaniu cukrzycy typu 2 jest brak swoistego biologicznego wskaźnika — oprócz stężenia glukozy w osoczu po posiłku — który pozwoliłby różnicować między IFG, IGT lub cukrzycą typu 2 a prawidłowym metabolizmem glukozy. Cukrzyca typu 2 rozwija się po długim okresie euglikemicznej insulinooporności, po którym wraz z rozwojem niewydolności komórek beta następuje progresja do jawnej cukrzycy cechującej się zwiększonym ryzykiem powikłań naczyniowych. Przyjęta obecnie definicja cukrzycy opiera się na stężeniu glukozy, przy którym pojawia się retinopatia, lecz powikłania makronaczyniowe, takie jak choroba wieńcowa, choroba naczyń mózgowych i choroba tętnic obwodowych (PAD), pojawiają się wcześniej i często są już obecne w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 na podstawie aktualnych kryteriów. U ponad 60% chorych na cukrzycę typu 2 rozwija się CVD, która jest cięższym i bardziej

Tabela 5. Obciążenia spowodowane cukrzycą w Europie w 2011 r. i prognoza na 2030 r. [1]

Zmienna	2011	2030
Cała populacja (miliony)	896	927
Dorośli (20–79 lat; miliony)	651	670
Cukrzyca (20–79 lat)		
Częstość w Europie (%)	8,1	9,5
Liczba chorych na cukrzycę (miliony)	52,6	64,0
IGT (20–79 lat)		
Częstość w regionie (%)	9,6	10,6
Liczba chorych z IGT (miliony)	62,8	71,3
Cukrzyca typu 1 u dzieci (0–14 lat)		
Liczba chorych na cukrzycę typu 1 (tysiące)	115,7	–
Liczba nowych rozpoznań/rok (tysiące)	17,8	–
Śmiertelność z powodu cukrzycy (20–79 lat)		
Liczba zgonów; mężczyźni (tysiące)	281,3	–
Liczba zgonów; kobiety (tysiące)	316,5	–
Wydatki związane z leczeniem cukrzycy (20–79 lat, Europa)		
Wydatki ogółem (biliony euro)	75,1	90,2

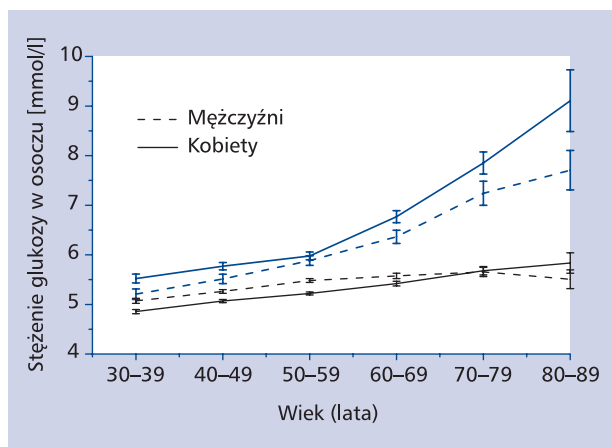
IGT — upośledzona tolerancja glukozy

kosztownym powikłaniem niż retinopatia. Zatem przy ustalaniu progowych wartości hiperglikemii należy nadać wyższy priorytet ryzyku CVD. Kryteria diagnostyczne należałoby zweryfikować, opierając się na ryzyku CVD.

W doniesieniach z badania *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe* (DECODE) (ryc. 2) przedstawiono dane dotyczące zaburzeń metabolizmu glukozy w Europie [20]. Ograniczone dane na temat wartości HbA_{1c} w tej populacji wykazują duże rozbieżności w porównaniu z wynikami OGTT [21], jednak nie zostało to potwierdzone w badaniu *Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for T2DM and IGT* (DETECT-2), co omówiono dokładniej w części 3.3 [22]. U Europejczyków częstość występowania cukrzycy zwiększa się z wiekiem, niezależnie od płci. I tak, < 10% osób w wieku < 60 lat, 10–20% w wieku 60–69 lat i 15–20% w wieku > 70 lat ma rozpoznaną wcześniej cukrzycę, a dodatkowo u podobnego odsetka osób występuje cukrzyca bezobjawowa, którą wykrywa się w badaniach przesiewowych [20]. Oznacza to, że ryzyko zachorowania na cukrzycę w ciągu całego życia wynosi w krajach europejskich 30–40%. Również częstość występowania IGT zwiększa się liniowo od około 15% u osób w średnim wieku do 35–40% u osób w wieku podeszłym. Nawet stężenie HbA_{1c} zwiększa się z wiekiem u obu płci [23].

3.3. BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU ZABURZEŃ METABOLIZMU GLUKOZY

Cukrzyca typu 2 nie powoduje swoistych objawów przez wiele lat, co wyjaśnia, dlaczego w około połowie przypadków choroba ta pozostaje nierozpoznana [20, 23].



Rycina 2. Średnie wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (dwie dolne linie) i stężenia glukozy w osoczu 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG) (dwie górne linie) (95-procentowe przedziały ufności przedstawiono jako pionowe słupki) w 13 kohortach europejskich badań populacyjnych włączonych do badania DECODE [20]. Średnia wartość 2hPG zwiększa się zwłaszcza po 50. roku życia. U kobiet średnia wartość 2hPG jest istotnie wyższa niż u mężczyzn, a różnica ta jest największa u osób powyżej 70 lat. Średnia wartość FPG tylko nieznacznie zwiększa się z wiekiem

Nie zaleca się populacyjnych badań glikemii w celu określenia ryzyka sercowo-naczyniowego ze względu na brak dowodów potwierdzających, że można poprawić rokowanie w odniesieniu do ryzyka rozwoju CVD związanego z cukrzycą typu 2 dzięki wczesnemu wykryciu i leczeniu cukrzycy [24, 25]. Badania przesiewowe w kierunku hiperglikemii w celu określenia ryzyka sercowo-naczyniowego należy zatem przeprowadzać u osób z grupy dużego ryzyka. Badanie *Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care* (ADDITION) dostarczyło dowodów, że ryzyko zdarzeń CVD u osób, u których wykryto cukrzycę typu 2 w badaniu przesiewowym, jest małe. Jednak badania przesiewowe mogą ułatwić ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a wczesne wykrycie hiperglikemii może przyczynić się do zahamowania progresji choroby mikronaczyniowej, dzięki czemu badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 mogą wiązać się z korzyściami [26]. Ponadto „opłaca się” identyfikować osoby z IGT, ponieważ u większości z nich następuje progresja do cukrzycy typu 2, którą można spowolnić poprzez zmiany stylu życia [27–31]. Tradycyjnie rozpoznawanie cukrzycy opierało się na stężeniu glukozy we krwi, które wiąże się w większym stopniu z ryzykiem powikłań mikronaczyniowych niż makronaczyniowych. W badaniu DETECT-2 analizowano wyniki uzyskane u 44 000 osób w 9 badaniach przeprowadzonych w 5 krajach [22]. Sformułowano wniosek, że kryterium jednoczesnego występowania stężenia HbA_{1c} wynoszącego > 6,5% (48 mmol/l) i FPG wynoszącego > 6,5 mmol/l (117 mg/dl) ma większą moc dyskryminacyjną niż postępowanie zgodne ze stanowi-

skiem przyjętym przez ADA [6] i WHO [7], mówiącym, że w populacji ogólnej wartość HbA_{1c} > 6,5 stanowi kryterium diagnostyczne rozpoznania cukrzycy, a w przypadku wartości w zakresie 6,0–6,5% do ustalenia diagnozy konieczny jest pomiar FPG. Istnieją zastrzeżenia co do tego stanowiska, co zostało przedstawione w wyczerpującej pracy przeglądowej Hare i wsp. [32]. W przypadku ciąży, zespołu policystycznych jajników [33], hemoglobinopatii i ostrych chorób występują problemy powodujące ograniczenie stosowania tych oznaczeń w wymienionych zaburzeniach. Ponadto w populacji azjatyckiej prawdopodobieństwo wyniku fałszywie ujemnego jest znacząco wyższe w porównaniu z OGTT, jeśli próbuje się wykryć cukrzycę, mierząc tylko FPG i/lub stężenie HbA_{1c} [34]. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii u osób z grupy dużego ryzyka [> 12/26 punktów w skali *FINnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC)] stwierdzono na podstawie OGTT, że 8,6% uczestników miało nierozpoznaną cukrzycę, jednak tylko u 1,4% stężenie HbA_{1c} wynosiło > 6,5%, co wskazuje na potrzebę dalszej oceny użyteczności HbA_{1c} jako podstawowego testu diagnostycznego w określonych populacjach [9]. Nadal istnieją kontrowersje dotyczące stosowania HbA_{1c} do wykrywania nierozpoznanej cukrzycy u pacjentów z chorobą wieńcową i czynnikami ryzyka CVD [7–10, 32], chociaż orędownicy tej metody argumentują, że stężenie HbA_{1c} w zakresie 6,0–6,5% wymaga zalecenia zmiany stylu życia i postępowania mającego na celu ograniczenie tego czynnika ryzyka oraz że dodatkowe informacje uzyskane w wyniku badania 2hPG nie spowodują zmiany postępowania.

Metody wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2 i innych zaburzeń metabolizmu glukozy obejmują: 1) pomiar stężenia glukozy w osoczu lub HbA_{1c} w celu jednoznacznego ustalenia występowania cukrzycy typu 2 i nieprawidłowej regulacji glikemii; 2) wykorzystanie parametrów klinicznych i demograficznych oraz wyników wcześniejszych badań laboratoryjnych do określenia prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy typu 2 i 3) gromadzenie danych ankietowych na temat obecności etiologicznych czynników ryzyka cukrzycy typu 2. W przypadku dwóch ostatnich metod obecny stan gospodarki węglowodanowej pozostaje nieznanym, zatem we wszystkich trzech metodach konieczne jest wykonanie pomiaru glikemii, aby dokładnie ustalić, czy u chorego występuje cukrzyca lub inne zaburzenia metabolizmu węglowodanów. Wyniki tego prostego badania przesiewowego pierwszego stopnia mogą jednak znacznie ograniczyć liczbę chorych, którzy będą wymagali skierowania na dalsze badania glikemii i innych czynników ryzyka CVD. Opcja druga jest szczególnie odpowiednia dla osób z występującą wcześniej CVD i kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową, natomiast trzecia opcja nadaje się najbardziej do zastosowania w populacji ogólnej i u osób z nadwagą lub otyłością.

Opracowano kilka skal oceny ryzyka cukrzycy. Większość z nich dobrze się sprawdza i, jak podkreśla się w przeprowadzonym ostatnio przeglądzie systematycznym, nie ma zna-

Karta oceny ryzyka cukrzycy typu 2
Zaznacz właściwą odpowiedź i zsumuj punkty

<p>1. Wiek</p> <p>0 pkt. Poniżej 45 lat</p> <p>2 pkt. 45–54 lat</p> <p>3 pkt. 55–64 lat</p> <p>4 pkt. Ponad 64 lata</p>	<p>6. Czy kiedykolwiek stosowałeś regularnie leki obniżające ciśnienie?</p> <p>0 pkt. Nie</p> <p>2 pkt. Tak</p>								
<p>2. Wskaźnik masy ciała</p> <p>0 pkt. Poniżej 25 kg/m²</p> <p>1 pkt. 25–30 kg/m²</p> <p>3 pkt. Powyżej 30 kg/m²</p>	<p>7. Czy kiedykolwiek stwierdzono u Ciebie podwyższone stężenie glukozy we krwi (np. podczas badań okresowych, w czasie choroby, podczas ciąży)?</p> <p>0 pkt. Nie</p> <p>5 pkt. Tak</p>								
<p>3. Obwód pasa mierzony poniżej dolnego brzegu żeber (zwykle na poziomie pępka)</p> <table border="0"> <tr> <td>MĘŻCZYŹNI</td> <td>KOBIETY</td> </tr> <tr> <td>0 pkt. Poniżej 94 cm</td> <td>Poniżej 80 cm</td> </tr> <tr> <td>3 pkt. 94–102 cm</td> <td>80–88 cm</td> </tr> <tr> <td>4 pkt. Powyżej 102 cm</td> <td>Powyżej 88 cm</td> </tr> </table>	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY	0 pkt. Poniżej 94 cm	Poniżej 80 cm	3 pkt. 94–102 cm	80–88 cm	4 pkt. Powyżej 102 cm	Powyżej 88 cm	<p>8. Czy rozpoznano cukrzycę (typu 1 lub 2) u kogokolwiek z Twoich najbliższych lub pozostałych krewnych?</p> <p>0 pkt. Nie</p> <p>3 pkt. Tak: u dziadka, cioci, wujka lub kuzyna w pierwszej linii (ale nie u rodziców, brata, siostry ani dziecka)</p> <p>5 pkt. Tak: u jednego z rodziców, brata, siostry lub własnego dziecka</p>
MĘŻCZYŹNI	KOBIETY								
0 pkt. Poniżej 94 cm	Poniżej 80 cm								
3 pkt. 94–102 cm	80–88 cm								
4 pkt. Powyżej 102 cm	Powyżej 88 cm								

<p>4. Czy codziennie podczas pracy i/lub w czasie wolnym (łącznie z normalną aktywnością) podejmujesz wysiłek fizyczny przez co najmniej 30 minut?</p> <p>0 pkt. Tak</p> <p>2 pkt. Nie</p>	<p>5. Jak często spożywasz warzywa, owoce lub jagody?</p> <p>0 pkt. Codziennie</p> <p>1 pkt. Nie każdego dnia</p>
---	--

Suma punktów

	Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w ciągu najbliższych 10 lat jest:
Mniej niż 7	Niskie: zachoruje 1 osoba na 100
7–11	Nieznacznie podwyższone: zachoruje 1 osoba na 25
12–14	Umiarkowane: zachoruje 1 osoba na 6
15–20	Duże: zachoruje 1 osoba na 3
Więcej niż 20	Bardzo duże: zachoruje 1 osoba na 2

Test opracowany przez profesora Jaakko Tuomilehto, Department of Public Health, University of Helsinki i doktora Jaana Lindström, MFS, National Public Health Institute

Rycina 3. Skala *FINnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC) służąca do oceny ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 w okresie 10 lat u dorosłych (na podstawie Lindström i wsp. [36], dostępne na stronie: www.diabetes.fi/english)

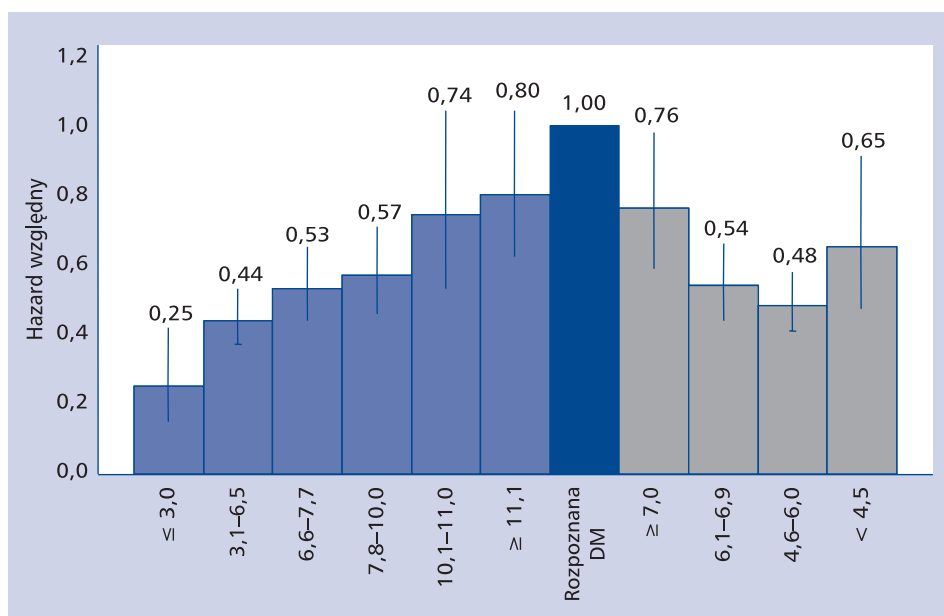
czenia, która z nich zostanie użyta [35]. W Europie do oceny ryzyka zachorowania na cukrzycę najczęściej stosuje się skalę *FINnish Diabetes Risk Score* (www.diabetes.fi/english) (ryc. 3).

To narzędzie, dostępne niemal we wszystkich europejskich językach, pozwala określić ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w ciągu 10 lat — włączając bezobjawową cukrzycę i IGT — z dokładnością 85% [36, 37]. Skala ta została zweryfikowana w większości populacji europejskich. Trzeba rozróżnić 3 odmienne scenariusze dotyczące: 1) populacji ogólnej; 2) osób z podejrzeniem zaburzeń metabolicznych (osoby otyłe, z nadciśnieniem tętniczym lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy) oraz 3) pacjentów, u których występuje CVD. W populacji ogólnej i w przypadku osób z podejrzeniem zaburzeń metabolicznych odpowiednią strategią postępowania przesiewowego jest rozpoczęcie od skali oceny ryzyka rozwoju cukrzycy oraz wykonanie u osób z wysoką punktacją OGTT lub oznaczenie HbA_{1c} i FPG [36, 37]. U pacjentów z CVD nie ma potrzeby przeprowadzania oceny ryzyka cukrzycy, wskazane jest

jednak wykonanie OGTT, jeśli wyniki pomiaru HbA_{1c} i/lub FPG są niejednoznaczne, ponieważ u osób należących do tej grupy cukrzyca często manifestuje się jedynie jako podwyższenie wartości 2hPG [38–41].

3.4. ZABURZENIA METABOLIZMU GLUKOZY A CHOROBA SERCOWO-NACZYNIOWA

Zarówno nierozpoznana cukrzyca typu 2, jak i inne zaburzenia metabolizmu glukozy są czynnikami ryzyka CVD. Najbardziej przekonujących dowodów na istnienie takiej zależności dostarczyło badanie DECODE. Przeanalizowano w nim dane z kilku europejskich badań kohortowych, w których dostępne były wyjściowe wyniki OGTT [42–44]. Zaobserwowano zwiększoną śmiertelność u osób z cukrzycą i IGT, zidentyfikowanych na podstawie wartości 2hPG, nie stwierdzono natomiast wzrostu śmiertelności u osób z IFG. Wysokie wartości 2hPG były czynnikiem prognostycznym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych po skorygowaniu względem głównych



Rycina 4. Hazard względny i 95-procentowe przedziały ufności (linie pionowe) śmiertelności sercowo-naczyniowej w zależności od zakresu wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo (szare słupki) i stężenia glukozy w osoczu 2 godziny po obciążeniu glukozą (niebieskie słupki); kategorią odniesienia były osoby z rozpoznaną wcześniej cukrzycą (DM) (granatowy słupek); dane skorygowano względem wieku, płci, kohorty, wskaźnika masy ciała, ciśnienia skurczowego, stężenia cholesterolu całkowitego i palenia tytoniu (na podstawie [42, 43])

czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast sama FPG nie miała wartości prognostycznej po uwzględnieniu 2hPG. Największy wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono u osób z OGT, zwłaszcza w przypadku prawidłowych wartości FPG [44]. Zależność między 2hPG a śmiertelnością miała charakter liniowy, jednak nie obserwowano jej w przypadku FPG (ryc. 4).

W kilku badaniach wykazano, że zwiększone stężenie HbA_{1c} wiąże się z podwyższonym ryzykiem CVD [45–47]. W badaniach, w których porównano wszystkie 3 parametry glikemiczne — FPG, 2hPG i HbA_{1c} — w odniesieniu zarówno do śmiertelności, jak i ryzyka CVD, wykazano, że zależność jest silniejsza w przypadku 2hPG, a ryzyko związane z FPG i HbA_{1c} przestaje być istotne po uwzględnieniu wpływu 2hPG [48, 49].

Kobiety z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 są obciążone większym ryzykiem względnym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż mężczyźni [20, 50–52]. W pracy przeglądowej dotyczącej wpływu płci na liczbę zgonów spowodowanych chorobą wieńcową (CAD) wykazano, że ogólne ryzyko względne (stosunek ryzyka u kobiet do ryzyka u mężczyzn) wynosiło 1,46 (95% CI 1,21–1,95) u chorych na cukrzycę i 2,29 (95% CI 2,05–2,55) u osób bez cukrzycy, co sugeruje, że u chorych na cukrzycę następuje zmniejszenie różnic między płciami w odniesieniu do CAD [53]. Na podstawie metaanalizy 37 prospektywnych badań kohortowych (n = 447 064 chorych na cukrzycę), mającej na celu oszacowanie zależnego od płci ryzyka zgonu z powodu CAD, stwierdzono większą śmiertelność u osób z cukrzycą w porównaniu z osobami niechorującymi na tę

chorobę (odpowiednio 5,4 i 1,6%) [54]. Ryzyko względne lub hazard względny (HR) były istotnie wyższe u kobiet (HR 3,50; 95% CI 2,70–4,53) niż u mężczyzn (HR 2,06; 95% CI 1,81–2,34) zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy. To wskazuje, że różnice między płciami w zakresie ryzyka CVD są znacznie mniejsze u chorych na cukrzycę niż obserwowane w populacji ogólnej, a przyczyny tej sytuacji nie są znane. W przeprowadzonym niedawno brytyjskim badaniu wykazano, że u kobiet niekorzystny wpływ cukrzycy jako takiej na otyłość, wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, ciśnienie tętnicze, stężenia lipidów, czynność śródbłonna i zapalenie ogólnoustrojowe jest silniejszy niż u mężczyzn, co może przyczyniać się do zwiększenia względnego ryzyka CAD [55]. Ponadto w porównaniu z mężczyznami kobiety zwykle muszą więcej przybrać na wadze, aby rozwinęła się u nich cukrzyca, dlatego zmiana poziomu ryzyka jest u nich większa [56].

3.5. OPÓŹNIANIE PROGRESJI DO CUKRZYCY TYPU 2

Niezdrowe nawyki żywieniowe i siedzący tryb życia mają duże znaczenie w rozwoju cukrzycy typu 2 [57, 58]. Jak opisano w europejskich wytycznych opartych na dowodach naukowych dotyczących prewencji cukrzycy typu 2 [59], w badaniach klinicznych z randomizacją (RCT) wykazano, że zmiany stylu życia polegające na umiarkowanej redukcji masy ciała i zwiększeniu aktywności fizycznej zapobiegają cukrzycy lub spowalniają jej progresję u obciążonych dużym ryzykiem osób z IGT. Zatem osoby, u których występuje duże ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, i osoby z rozpoznaną IGT

Tabela 6. Prewencja cukrzycy typu 2 poprzez zmiany stylu życia — dowody naukowe

Badanie	Interwencja	Liczba chorych (n)	Okres obserwacji (lata)	RRR ^a (%)
Badanie <i>Da-Qing</i> Chiny [62]	Dieta	130	6	31
	Ćwiczenia	141		46
	Dieta + ćwiczenia	126		42
	Kontrola	133		
<i>Diabetes Prevention Study</i> Finlandia [27]	Dieta + wysiłek fizyczny	265	3,2	58
	Kontrola	257		
<i>US Diabetes Prevention Program Outcomes Study</i> Stany Zjednoczone [28]	Dieta + aktywność fizyczna	1079	2,8	58
	Metformina	1073		31
	Placebo	1082		
Hinduskie badanie <i>Diabetes Prevention Program</i> Indie [31]	Styl życia	133	2,5	29
	Metformina	133		26
	Styl życia + metformina	129		28
	Kontrola	136		
Japońskie badanie u mężczyzn z IGT Japonia [66]	Dieta + ćwiczenia	102 356	4	67
	Kontrola			
Badanie SLIM Holandia [29]	Dieta + aktywność fizyczna	74	3	58
	Kontrola	73		
Europejskie badanie <i>Diabetes Prevention Study</i> Newcastle, Wielka Brytania [30]	Dieta + aktywność fizyczna	51	3,1	55
	Kontrola	51		
Badanie <i>Zensharen</i> ^b Japonia [31]	Dieta + aktywność fizyczna	330	3	44
	Kontrola	311		

IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy; IFG — nieprawidłowa glikemia na czczo; RRR — względne zmniejszenie ryzyka; SLIM — *Study on lifestyle-intervention and IGT Maastricht*

^aWartości bezwzględnego zmniejszenia ryzyka stanowiłyby cenne uzupełnienie powyższych danych, jednak nie można ich przedstawić, ponieważ w kilku badaniach brakuje informacji na ten temat

^bDo badania *Zensharen* rekrutowano osoby z IFG, a do innych badań — osoby z IGT

należy objąć poradnictwem w zakresie stylu życia (tab. 6). W ostatnim czasie opracowano instrukcje dotyczące organizacji działań mających na celu prewencję cukrzycy, zawierające m.in. praktyczne wskazówki dla personelu medycznego [60]. Pozornie mniejsza redukcja w badaniach hinduskim i chińskim wynikała z większej zapadalności na cukrzycę typu 2 w tych populacjach, a bezwzględne zmniejszenie ryzyka było uderzająco podobne we wszystkich przeprowadzonych badaniach: wynosiło około 15–20 przypadków na 100 pacjentolat. Obliczono, że aby zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na cukrzycę, należałoby wprowadzić zmiany stylu życia u 6,4 pacjenta z grupy dużego ryzyka przez średnio 3 lata [31]. Na podstawie trwającej 12 lat obserwacji mężczyzn z IGT uczestniczących w badaniu *Malmö Feasibility Study* [61] stwierdzono, że śmiertelność całkowita w grupie pacjentów, u których wprowadzono zmiany stylu życia, była niższa (i była zbliżona do śmiertelności u mężczyzn z prawidłową tolerancją glukozy) niż u pacjentów, u których stosowano „rutynową opiekę” (6,5 vs. 14,0 na 1000 osobolat; $p = 0,009$). U osób z IGT przydzielonych w ramach badania *Chinese Da Qing* do grupy, w której przez 6 lat stosowano program zmiany stylu życia, 20 lat później stwierdzono trwałe zmniejszenie zapadal-

ności na cukrzycę typu 2 i nieistotną redukcję (o 17%) śmiertelności sercowo-naczyniowej w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [62]. Ponadto skorygowana zapadalność na ciężką retinopatię była o 47% niższa w grupie poddanej badanej interwencji niż w grupie kontrolnej, co zinterpretowano jako następstwo zmniejszonej zapadalności na cukrzycę typu 2 [63]. W czasie przedłużonej 7-letniej obserwacji uczestników badania *Finnish DPS* [27] odnotowano wyraźną i trwałą redukcję zapadalności na cukrzycę typu 2 u osób, u których stosowano interwencję dotyczącą zmiany stylu życia (przez średnio 4 lata). W 10-letniej obserwacji śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa nie różniły się w sposób statystycznie istotny między grupą poddaną badanej interwencji a grupą kontrolną, jednak u uczestników badania *DPS*, u których wyjściowo występowała IGT, śmiertelność całkowita i częstość zdarzeń CVD były niższe niż u uczestników fińskiego badania populacyjnego obejmującego osoby z IGT [64]. Przez cały 10-letni okres obserwacji w badaniu *US Diabetes Prevention Programme Outcomes Study* zapadalność na cukrzycę typu 2 u osób przydzielonych na początku badania do grupy, w której wprowadzono zmiany stylu życia, była niższa niż w grupie kontrolnej [65].

3.6. ZALECENIA DOTYCZĄCE ROZPOZNAWANIA ZABURZEŃ METABOLIZMU GLUKOZY

Rozpoznawanie zaburzeń metabolizmu glukozy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się, aby rozpoznawać cukrzycę na podstawie analizowanych łącznie wartości HbA _{1c} i FPG, a w przypadku dalszych wątpliwości posłużyć się wynikiem OGTT	I	B	[2–5, 8, 10]
Zaleca się, aby do rozpoznania IGT stosować OGTT	I	B	[2–5, 8, 10]
Zaleca się, aby badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 u osób z CVD rozpocząć od HbA _{1c} i FPG, a następnie dodatkowo wykonać OGTT, jeśli wyniki oznaczeń HbA _{1c} i FPG są niejednoznaczne	I	A	[36–41]
Należy zwrócić szczególną uwagę na działania prewencyjne u kobiet z zaburzeniami metabolizmu glukozy	IIa	C	–
Zaleca się, aby osobom obciążonym dużym ryzykiem cukrzycy typu 2 zapewnić odpowiednie poradnictwo w zakresie stylu życia w celu ograniczenia ryzyka rozwoju cukrzycy	I	A	[59, 60]

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; FPG — stężenie glukozy w osoczu na czczo; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy; OGTT — doustny test tolerancji glukozy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

4. Molekularne podstawy choroby sercowo-naczyniowej w cukrzycy

4.1. KONTINUUM RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO W CUKRZYCY

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się długotrwałą insulinopornością, kompensacyjną hiperinsulinemią i podwyższonymi w różnym stopniu wartościami glikemii w połączeniu z obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwojem powikłań makronaczyniowych jeszcze przed rozpoznaniem cukrzycy (ryc. 5). We wczesnym okresie zaburzeń metabolizmu glukozy obserwuje się progresywnie zmniejszającą się wrażliwość na insulinę i wzrastające stężenia glukozy, pozostające jednak poniżej progu diagnostycznego cukrzycy typu 2. Ten stan określa się jako IGT.

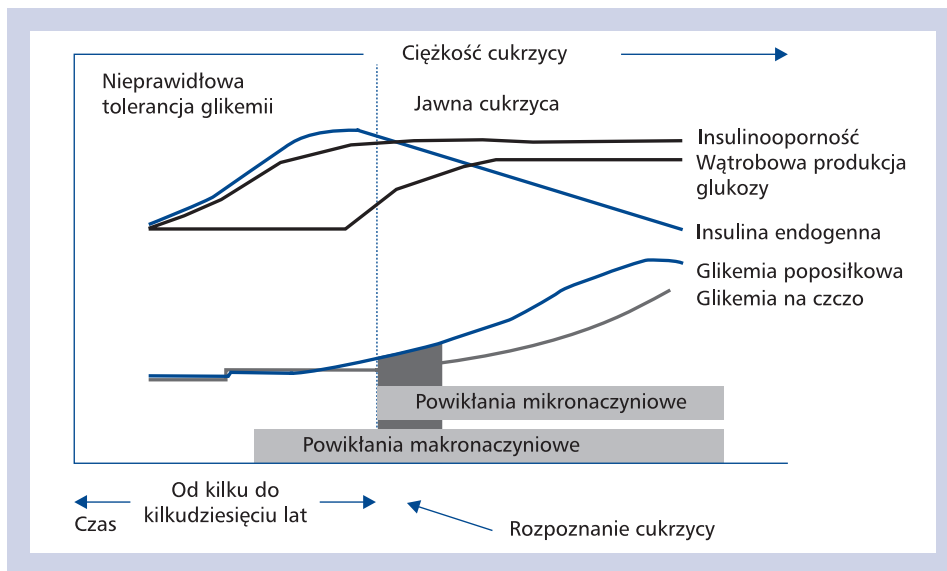
Patofizjologiczne mechanizmy potwierdzające koncepcję „kontinuum glikemicznego” w spektrum zaburzeń metabolizmu węglowodanów, IFG, IGT i cukrzycy oraz CVD zostaną omówione w następujących rozdziałach. Rozwój CVD u osób z insulinopornością jest procesem progresywnym, charakteryzującym się wczesną dysfunkcją śródbłonna i stanem zapalnym naczyń prowadzącymi do rekrutacji monocytów, powstawania komórek piankowatych, a w następstwie — rozwoju pasm tłuszczowych. To z kolei prowadzi do utworzenia się po wielu latach blaszek miażdżycowych, które w związku z obecnością zmienionej zapalnie zawartości stają się niestabilne i pękają, co sprzyja powstawaniu skrzeplin zwięzających światło naczyń. Ognisko miażdżycowe u chorych na cukrzycę zawiera więcej lipidów, zmian zapalnych i skrzeplin niż to występujące u osób bez cukrzycy. Te zmiany rozwijają się przez 20–30 lat i wiążą się z zaburzeniami molekularnymi, które obserwuje się u osób z nieleczoną insulinopornością i cukrzycą typu 2.

4.2. PATOFIZJOLOGIA INSULINOOPORNOŚCI W CUKRZYCY TYPU 2

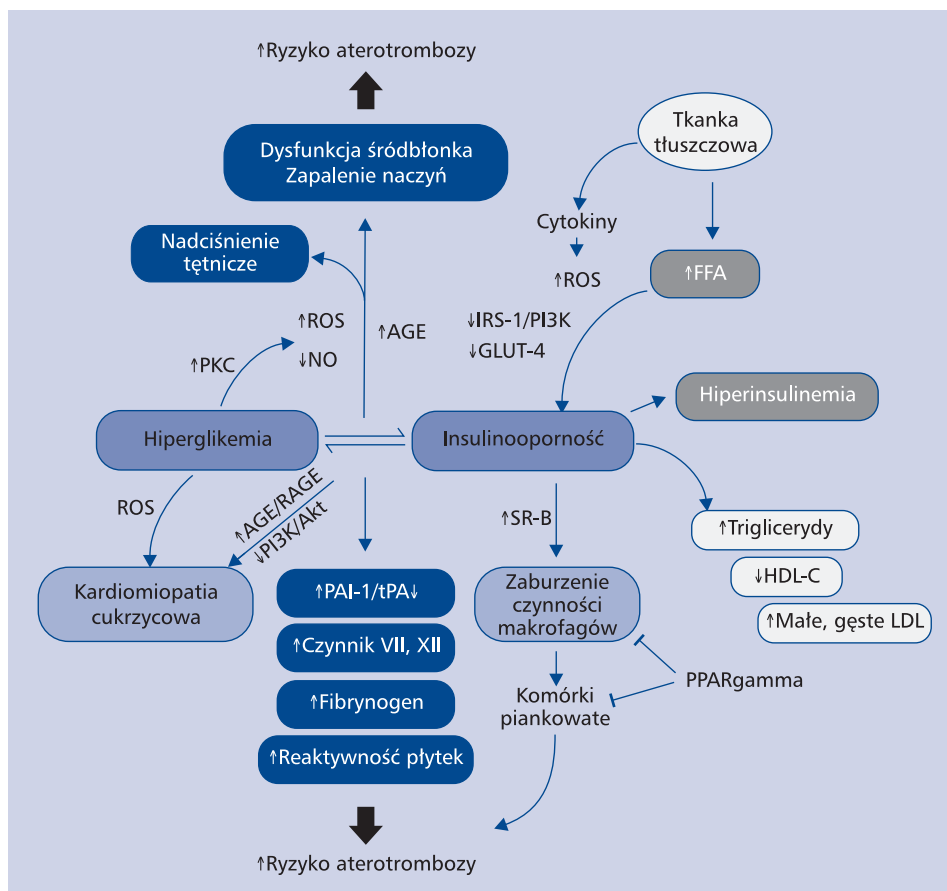
Insulinoporność odgrywa ważną rolę w patofizjologii cukrzycy typu 2 i CVD, a na rozwój tego zaburzenia wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Ponad 90% chorych na cukrzycę typu 2 jest otyłych [67], a uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i cytokin z tkanki tłuszczowej oddziałuje bezpośrednio na zwiększenie oporności na insulinę (ryc. 6). W mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej indukowana przez FFA produkcja reaktywnych form tlenu (ROS) hamuje aktywację ścieżki sygnałowej substratu receptora insulinowego 1 (IRS-1) i PI3K-Akt, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji insulinozależnego transportera glukozy 4 (GLUT-4) [68, 69].

4.3. DYSFUNKCJA ŚRÓDBŁONKA, STRES OKSYDACYJNY I ZAPALENIE NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Indukowane przez FFA hamowanie szlaku PI3K powoduje zmniejszenie aktywności Akt i fosforylacji Ser¹¹⁷⁷ śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), a w efekcie — zmniejszenie produkcji tlenu azotu (NO), dysfunkcję śródbłonna [70] i przebudowę tętnic (zwiększenie grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej). Te zaburzenia są ważnymi czynnikami predykcyjnymi CVD (ryc. 6) [71, 72]. Z kolei akumulacja ROS aktywuje czynnik transkrypcyjny NF-κB, co prowadzi do zwiększonej ekspresji zapalnych molekuł adhezyjnych i cytokin [69]. Przewlekła insulinoporność stymuluje wydzielanie insuliny przez trzustkę, powodując powstanie złożonego fenotypu, na który składają się postępująca dysfunkcja komórek beta [68], obniżenie stężenia insuliny i zwiększenie glikemii. Dowody naukowe potwierdzają koncepcję, że hiperglikemia powoduje dalsze zmniejszenie dostępności wytwarzanego przez śródbłonek NO i wpływa na czynność naczyń poprzez wiele mechanizmów, związanych



Rycina 5. Kontinuum glikemiczne a choroba sercowo-naczyniowa



Rycina 6. Hiperglikemia, insulinooporność i choroba sercowo-naczyniowa; AGE — zaawansowane produkty glikacji; FFA — wolne kwasy tłuszczowe; GLUT-4 — transporter glukozy 4; HDL-C — cholesterol frakcji HDL; LDL — lipoproteiny o małej gęstości; NO — tlenek azotu; PAI-1 — inhibitor aktywatora plazminogenu 1; PKC — kinaza proteinowa C; PPARgamma — receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksyosomów; PI3K — kinaza fosfatydyloinozytolu 3; RAGE — receptor AGE; ROS — reaktywne formy tlenu; SR-B — receptor wymiatający B; TPA — tkankowy aktywator plazminogenu

głównie z nadmierną produkcją ROS (ryc. 6) [73]. Jednym z pierwszych punktów oddziaływania wysokiego stężenia glukozy jest mitochondrialny łańcuch transportu elektronów, a jego bezpośrednim efektem jest zwiększone wytwarzanie anionów nadtlenkowych (O_2^-). Dalszy wzrost produkcji O_2^- powoduje błędne koło indukowanej przez ROS aktywacji kinazy proteinowej C (PKC) [74]. Aktywacja PKC przez glukozę prowadzi do zwiększenia aktywności oksydazy NADPH, mitochondrialnego białka adaptorowego p66^{Shc} i COX-2 oraz wzrostu produkcji tromboksanu i zmniejszenia uwalniania NO (ryc. 6) [75–77]. Z kolei mitochondrialne ROS aktywują kaskadę sygnałową uczestniczącą w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych, w skład której wchodzi szlak polioliowy, zaawansowane produkty glikacji (AGE) i ich receptory (RAGE), PKC i szlak heksozaminy (HSP) (ryc. 6). Najnowsze dane sugerują, że indukowane przez hiperglikemię wytwarzanie ROS powoduje utrzymywanie się zaburzeń czynności naczyń mimo normalizacji stężenia glukozy. To zjawisko, określane mianem „pamięci metabolicznej”, może stanowić wyjaśnienie, dlaczego u chorych na cukrzycę następuje progresja powikłań mikro- i makronaczyniowych mimo intensywnej kontroli glikemii. Zależne od ROS zmiany epigenetyczne odgrywają szczególnie istotną rolę w tym procesie [74, 78].

4.4. ZABURZENIA CZYNNOŚCI MAKROFAGÓW

Nasilona akumulacja makrofagów występująca w tkance tłuszczowej osób otyłych okazała się procesem o podstawowym znaczeniu dla podtrzymania procesu zapalnego i rozwoju insulinooporności. Ponadto w makrofagach osób z insulinoopornością zwiększa się ekspresja receptorów wymiatających typu B (SR-B) dla utlenowanych lipoprotein o małej gęstości (LDL), co sprzyja powstawaniu komórek piankowatych i rozwojowi miażdżycy [79]. Przeciwnym zjawiskiem jest pobudzenie aktywowanych przez proliferatory peroksyzomów receptorów gamma (PPARgamma), które zwiększa aktywność ścieżki sygnałowej insuliny w makrofagach (ryc. 6). W tym sensie wydaje się, że zaburzenia czynności makrofagów stanowią komórkowe ogniwo między cukrzycą a CVD, ponieważ zarówno nasilają insulinooporność, jak i przyczyniają się do rozwoju depozytów tłuszczu i uszkodzenia naczyń.

4.5. ATEROGENNA DYSLIPIDEMIA

Insulinooporność jest spowodowana zwiększonym uwalnianiem FFA do wątroby w wyniku lipolizy. Następuje zwiększenie wątrobowej produkcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) w wyniku większej dostępności substratów, zmniejszenia rozkładu apolipoproteiny B (Apo B) i zwiększenia lipogenezy. W cukrzycy typu 2 i zespole metabolicznym te zmiany prowadzą do powstania profilu lipidowego charakteryzującego się wysokim stężeniem triglicerydów, niskim stężeniem cholesterol frakcji HDL (HDL-C), zwiększonym stężeniem lipoprotein resztkowych, syntezą Apo B i małych gęstych cząstek LDL (ryc. 6) [80]. Ten rodzaj cząstek LDL odgrywa ważną rolę w aterogenezie

ze względu na większą podatność na oksydację. Jednocześnie najnowsze dane sugerują, że u chorych na cukrzycę typu 2 cząstki HDL mogą tracić swoje ochronne działanie z powodu zmian w obrębie białkowej grupy funkcyjnej, prowadzących do powstania fenotypu o właściwościach prooksydacyjnych i prozapalnych [81]. U chorych na cukrzycę typu 2 aterogenna dyslipidemia jest niezależnym czynnikiem predykcijnym ryzyka sercowo-naczyniowego, silniejszym niż izolowana hipertriglicerydemia lub niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [80].

4.6. PROCESY KRZEPNIĘCIA I CZYNNOŚĆ PŁYTEK KRWI

Insulinooporność i hiperglikemia, występujące u chorych na cukrzycę typu 2, uczestniczą w patogenezie stanu prozakrzepowego cechującego się zwiększonymi stężeniami inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), czynników krzepnięcia VII i XII, fibrynogenu i zmniejszonym stężeniem tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) (ryc. 6) [82]. Spośród czynników powodujących zwiększenie ryzyka zdarzeń wieńcowych u chorych na cukrzycę najważniejsze znaczenie ma zwiększona reaktywność płytek krwi [83]. Istnieje wiele mechanizmów, które przyczyniają się do dysfunkcji płytek, wpływając na zależne od płytek fazy tworzenia skrzepu, adhezję i aktywację oraz agregację płytek. Hiperglikemia powoduje zmianę w płytkowej homeostazie Ca^{2+} , prowadząc do nieprawidłowości cytoszkieletu i zwiększonej sekrecji czynników proagregacyjnych. Zwiększenie ekspresji glikoprotein (Ib i IIb/IIIa) i P-selektyny oraz pobudzenie aktywności ścieżki sygnałowej P2Y₁₂ pod wpływem hiperglikemii to zdarzenia mające kluczowe znaczenie w powstawaniu ryzyka aterosklerozy w cukrzycy typu 1 i typu 2 (ryc. 6).

4.7. KARDIOMIOPATIA CUKRZYCOWA

Zmniejszona wrażliwość na insulinę predysponuje chorych na cukrzycę typu 2 do zaburzeń struktury miokardium i częściowo tłumaczy zwiększoną częstość występowania niewydolności serca (HF) w tej grupie chorych. Kardiomiopatię cukrzycową rozpoznaje się, kiedy występuje zaburzenie czynności komór, a nie stwierdza się miażdżycy tętnic wieńcowych ani nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową o niewyjaśnionej przyczynie prawdopodobieństwo, że chorują na cukrzycę, było o 75% większe niż u dobranych pod względem wieku osób z grupy kontrolnej [84]. Insulinooporność powoduje upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie napływu jonów Ca^{2+} przez kanały wapniowe typu L i odwrócenie wymiany Na^{+}/Ca^{2+} . Zaburzenia szlaku kinazy-3 fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K)/Akt będące następstwem przewlekłej hiperinsulinemii odgrywają bardzo ważną rolę w rozwoju zaburzeń czynności serca w cukrzycy typu 2 [85].

Hiperglikemia w połączeniu z insulinoopornością przyczynia się do powstania nieprawidłowości w zakresie czynności i struktury serca poprzez akumulację ROS,

przekazywanie sygnałów AGE/RAGE i szlak heksozaminy [84, 86]. Aktywacja szlaków zależnych od ROS wpływa na krążenie wieńcowe, prowadzi do przerostu i włóknienia mięśnia sercowego powodujących sztywność ścian komór i dysfunkcję jam serca (ryc. 6) [86].

4.8. ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny (MetS) definiuje się jako współwystępowanie czynników ryzyka CVD i cukrzycy typu 2, takich jak podwyższone ciśnienie tętnicze, dyslipidemia (wysokie stężenie triglicerydów i małe stężenie cholesterolu frakcji HDL), podwyższone stężenie glukozy w osoczu i otyłość brzuszna. Znaczenie MetS w rozwoju powikłań nie budzi już wątpliwości, jednak wciąż toczy się aktywna debata dotycząca terminologii i kryteriów diagnostycznych związanych z jego definicją [87]. Środowisko medyczne jest zgodne, że termin „zespół metaboliczny” jest odpowiedni do nazwania kombinacji wielu czynników ryzyka. Chociaż MetS nie obejmuje tradycyjnych czynników ryzyka (np. wieku, płci, palenia tytoniu), u pacjentów z MetS ryzyko CVD jest zwiększone 2-krotnie, a ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest aż 5-krotnie większe.

4.9. PROGENITOROWE KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA I PROCESY NAPRAWCZE NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Wykazano, że krążące komórki pochodzące ze szpiku kostnego mają podstawowe znaczenie w procesach naprawczych śródbłonna naczyń. Progenitorowe komórki śródbłonna (EPC), subpopulacja komórek macierzystych dojrzalego organizmu, biorą udział w utrzymywaniu homeostazy śródbłonna i przyczyniają się do powstawania nowych naczyń krwionośnych. Chociaż mechanizmy, poprzez które komórki EPC chronią układ sercowo-naczyniowy, nie zostały wyjaśnione, dowody naukowe sugerują, że upośledzona czynność i zmniejszona liczba tych komórek cechują cukrzycę typu 1 i typu 2. Komórki EPC mogą stać się potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu powikłań naczyniowych cukrzycy [88].

4.10. WNIOSKI

Stres oksydacyjny odgrywa główną rolę w rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych. Nagromadzenie wolnych rodników w naczyniach krwionośnych osób chorych na cukrzycę powoduje aktywację szkodliwych szlaków biochemicznych, czego następstwem jest stan zapalny naczyń i produkcja ROS. Ze względu na to, że intensywna kontrola glikemii w połączeniu z optymalnym leczeniem wieloczynnikowym nie zapewnia zniwelowania ryzyka sercowo-naczyniowego, potrzebne są metody leczenia oddziałujące bezpośrednio na mechanizmy powstawania tego ryzyka. Duże nadzieje wiążą się z hamowaniem kluczowych enzymów uczestniczących w zależnym od hiperglikemii uszkodzeniu naczyń lub aktywacja szlaków wpływających na poprawę wrażliwości na insulinę.

5. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z dysglikemią

Ocena ryzyka ma na celu podzielenie populacji na osoby o małym, średnim, dużym i bardzo dużym ryzyku CVD, aby odpowiednio zintensyfikować działania prewencyjne u poszczególnych osób. W „Europejskich wytycznych dotyczących zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok” zaleca się, aby traktować chorych na cukrzycę, u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego lub zmiany narządowe, jako osoby należące do grupy bardzo dużego ryzyka, a innych pacjentów z cukrzycą jako osoby z grupy dużego ryzyka [89]. Opracowanie uniwersalnych tablic ryzyka jest bardzo trudne, ponieważ czynniki zakłócające związane z pochodzeniem etnicznym, różnicami kulturowymi, wskaźnikami metabolicznymi i, co istotne, z CAD i udarem powodują różnice w punktacji. Wszystkie te uwarunkowania podkreślają ogromne znaczenie stosowania w leczeniu chorych na cukrzycę metod opartych na dowodach naukowych, w których dąży się do osiągnięcia określonych celów terapeutycznych i dostosowuje się terapię do indywidualnych potrzeb pacjenta.

5.1. SKAŁE OCENY RYZYKA OPRACOWANE DLA OSÓB NIECHORUJĄCYCH NA CUKRZYCĘ

Równanie Framingham do szacowania ryzyka na podstawie wieku, płci, ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu (całkowitego i frakcji HDL) oraz palenia tytoniu, w którym uwzględnia się obecność cukrzycy jako zmienną zależną [90], zostało zweryfikowane prospektywnie w kilku populacjach [91, 92]. U chorych na cukrzycę uzyskano zróżnicowane wyniki — ryzyko CVD było przeszacowane w populacji brytyjskiej i niedoszacowane w populacji hiszpańskiej [93, 94]. Niedawno przedstawione wyniki z badania *Framingham Heart Study* wskazują, że standardowe czynniki ryzyka, w tym cukrzyca występująca na początku badania, wiążą się z zapadalnością na zdarzenia CVD po 30 latach obserwacji [95].

Skala **European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE[®])** do oceny ryzyka choroby wieńcowej prowadzącej do zgonu i CVD nie jest przeznaczona do stosowania u chorych na cukrzycę [89, 93].

Zespół prowadzący badanie **DECODE** opracował równanie do szacowania ryzyka śmierci sercowo-naczyniowej, w którym uwzględniono stopień tolerancji glukozy i FPG [96]. Stosowanie tej skali wiązało się z niedoszacowaniem ryzyka sercowo-naczyniowego o 11% [93].

Schemat oceny ryzyka **Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM)** [97] cechował się słabą kalibracją; współczynnik zdarzeń obserwowanych do przewidywanych wynosił 2,79 w odniesieniu do CVD i 2,05 w odniesieniu do CAD [98].

Tablice *Myocardial Infarction Population Registry of Girona* (REGICOR) [99] zastosowane w populacji mieszkańców rejonu Morza Śródziemnego (Hiszpanie) powodowały niedoszacowanie ryzyka CVD [94].

5.2. OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U OSÓB ZE STANEM PRZEDCUKRZYCOWYM

Dane z badania DECODE wykazały, że wysokie 2hPG było czynnikiem prognostycznym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, CVD i CAD po skorygowaniu względem innych głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast FPG nie miało znaczenia prognostycznego (więcej informacji zamieszczono w części 3.2) [43, 100].

5.3. SYSTEMY OCENY RYZYKA OPRACOWANE DLA OSÓB CHORYCH NA CUKRZYCĘ

W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) skala oceny ryzyka CAD wykazała się dobrą czułością (90%) w populacji brytyjskiej [101, 102], powodowała przeszacowanie ryzyka w populacji hiszpańskiej [94] i cechowała się umiarkowaną swoistością w populacji greckiej [103]. Ponadto tę skalę opracowano przed wprowadzeniem nowych strategii zapobiegania CVD.

Szwedzki rejestr *Swedish National Diabetes Register* (NDR) zastosowany w jednorodnej szwedzkiej populacji wykazał się dobrą kalibracją [104].

Kalkulator ryzyka **Framingham** do oceny ryzyka **udar mózgu** został zweryfikowany tylko w grupie 178 Hiszpanów i powodował przeszacowanie ryzyka [105, 106].

Skala **UKPDS** do oceny ryzyka udaru powodowała niedoszacowanie ryzyka udaru mózgu zakońzonego zgonem w populacji amerykańskiej [107].

Skala opracowana na podstawie badania *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) jest nowoczesnym modelem do prognozowania ryzyka sercowo-naczyniowego, opartym na danych uzyskanych w międzynarodowej kohorcie badania ADVANCE [108]. Ten model, uwzględniający wiek w chwili rozpoznania cukrzycy, znaną długość czasu trwania cukrzycy, płeć, ciśnienie tętna, leczone nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, retinopatię, stężenie HbA_{1c}, współczynnik albuminy/kreatynina w moczu i wyjściowe stężenie cholesterolu nie-HDL, wykazał się dobrą kalibracją w czasie walidacji wewnętrznej. Przydatność modelu w innych populacjach badano w niezależnej kohorcie chorych na cukrzycę typu 2 i wykazano podobną moc dyskryminacyjną.

W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie dokonano przeglądu 17 skal oceny ryzyka, 15 opracowanych na podstawie danych z populacji złożonych w większości z osób rasy białej (Stany Zjednoczone i Europa) i 2 — na podstawie danych z populacji chińskiej (Hongkong). Istnieje niewiele dowodów wskazujących, że stosowanie skal oceny ryzyka

przeznaczonych dla osób z cukrzycą zapewnia dokładniejszą estymację ryzyka CVD [109]. Skale do oceny ryzyka cukrzycy wiążą się z dobrymi rezultatami w populacjach, w których je opracowano, ale wymagają weryfikacji w innych grupach pacjentów.

5.4. OCENA RYZYKA NA PODSTAWIE BIOMARKERÓW I BADAŃ OBRAZOWYCH

W badaniu *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) oceniano w sposób prospektywny, czy dołączenie stężenia białka C-reaktywnego lub każdego z 18 innych nowych czynników ryzyka osobno do podstawowego modelu może spowodować poprawę w zakresie prognozowania ryzyka zachorowania na CAD u mężczyzn i kobiet w średnim wieku. Żaden z tych nowych czynników nie wpłynął na poprawę wartości prognostycznej [110]. W duńskim badaniu obejmującym 972 chorych na cukrzycę oceniano wyjściowe ryzyko w skali UKPDS oraz akumulację w skórze zaawansowanych produktów glikacji (AGE) [111], stosując metodę autofluorescencji. Po dodaniu wskaźnika akumulacji AGE w skórze do kalkulatora ryzyka UKPDS zmieniono klasyfikację 27% pacjentów, przenosząc ich z grupy małego ryzyka do grupy dużego ryzyka. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat było większe u chorych z punktacją w skali UKPDS > 10, u których zawartość AGE w skórze była większa niż mediana (56% vs. 39%) [112]. Ta metoda może być przydatna w stratyfikacji ryzyka u chorych na cukrzycę, jednak potrzebne są dalsze informacje, aby ją zweryfikować.

U chorych na cukrzycę typu 2 albuminuria jest czynnikiem ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zastoinowej HF i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po skorygowaniu względem innych czynników ryzyka [113]. Podwyższone stężenie krążącego NT-proBNP również jest silnym czynnikiem predykcyjnym nadmiernej śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, niezależnie od albuminurii i konwencjonalnych czynników ryzyka [114].

Wykazano, że bezobjawowa miażdżycza, mierzona na podstawie obrazowania uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC), ma większe znaczenie prognostyczne w odniesieniu do niemożności niedokrwienia mięśnia sercowego i wczesnych powikłań niż tradycyjne czynniki ryzyka. Wyniki badania CAC i scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego miały synergiczny wpływ na prognozowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie krótkoterminowej [115].

Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) [116], grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej, wykrycie blaszek miażdżycowych [117], sztywność tętnic potwierdzona badaniem szybkości fali tętna [118] i sercowa neuropatia autonomiczna (CAN) stwierdzona w standardowym badaniu odruchów [119] są przydatnymi wskaźnikami sercowo-naczyniowymi, zwiększającymi wartość prognostyczną stosowanych zwykle narzędzi do oceny ryzyka.

Choroba wieńcowa (CAD) jest często bezobjawowa u chorych na cukrzycę i szacuje się, że nawet do 60% zawałów serca (MI) może przebiegać bezobjawowo, a rozpoznanie jest możliwe tylko dzięki systematycznym przesiewowym badaniom EKG [120]. Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego (SMI) można wykryć w elektrokardiograficznej próbie wysiłkowej, scyntygrafii mięśnia sercowego lub echokardiografii wysiłkowej. Występuje ono u 20–35% chorych na cukrzycę z dodatkowymi czynnikami ryzyka, a u 35–70% pacjentów ze SMI stwierdza się istotne zwężenia tętnic wieńcowych w angiografii, podczas gdy u innych SMI może być następstwem zaburzeń czynności śródbłonna tętnic wieńcowych lub mikrokrążenia wieńcowego. Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego jest głównym czynnikiem ryzyka sercowego, zwłaszcza w połączeniu ze zwężeniem tętnic wieńcowych w angiografii; wartość prognostyczna SMI i bezobjawowych zwężeń tętnic wieńcowych stanowi uzupełnienie rutynowej metody szacowania ryzyka [121]. Jednak istnieją rozbieżne opinie na temat rutynowych badań przesiewowych w kierunku CAD u bezobjawowych pacjentów. Takie postępowanie nie jest zalecane przez ADA, ponieważ nie poprawia wyników, o ile stosuje się leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [122]. To stanowisko nadal jest przedmiotem dyskusji i trzeba lepiej określić charakterystykę pacjentów, których należy poddać badaniom przesiewowym w kierunku CAD [123]. Potrzebne są dalsze dowody naukowe potwierdzające zasadność stosowania badań przesiewowych w kierunku SMI u wszystkich chorych na cukrzycę z grupy dużego ryzyka. Można przeprowadzić badanie przesiewowe u chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem, np. u osób z objawami choroby tętnic obwodowych (PAD) lub z wysokim wskaźnikiem CAC, lub z proteinurią, a także u osób, które rozpoczynają program intensywnych ćwiczeń fizycznych [124].

Zmiany narządowe w obrębie układu sercowo-naczyniowego, w tym niski wskaźnik ABI, zwiększenie grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej, sztywności tętnic i wskaźnika CAC, CAN i SMI, mogą się przyczyniać do rezidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego, które pozostaje nawet po ograniczeniu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wykrycie tych zaburzeń wpływa na dokładniejsze oszacowanie ryzyka i powinno prowadzić do intensywniejszej kontroli modyfikowalnych czynników ryzyka, obejmującej zwłaszcza bardziej rygorystyczne docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) wynoszące < 1,8 mmol (ok. 70 mg/dl) [125]. U chorych ze SMI można rozważyć zastosowanie leczenia zachowawczego lub rewaskularyzację wieńcową, podejmując decyzję indywidualnie u każdego pacjenta. Potrzebna jest jednak ocena efektywności kosztowej tej strategii.

5.5. LUKI W WIEDZY

- Należy poznać metody zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2 i opóźnienia jej progresji.

- Potrzebne są biomarkery i strategie diagnostyczne pozwalające na wczesne wykrywanie CAD u chorych bezobjawowych.
- Niewiele wiadomo na temat prognozowania ryzyka sercowo-naczyniowego u osób ze stanem przedcukrzycowym.

5.6. ZALECENIA DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO W CUKRZYCY

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Należy rozważyć sklasyfikowanie chorych na cukrzycę jako osób obciążonych bardzo dużym lub dużym ryzykiem CVD w zależności od obecności czynników ryzyka i zmian narządowych	IIa	C	–
Nie zaleca się oceny ryzyka CVD u chorych na cukrzycę na podstawie skal ryzyka opracowanych dla populacji ogólnej	III	C	–
Wskazane jest, aby, przeprowadzając stratyfikację ryzyka u chorych na cukrzycę, oszacować wydalanie albumin z moczem	I	B	[113]
U wybranych chorych na cukrzycę z grupy dużego ryzyka można rozważyć badanie przesiewowe w kierunku niemego niedokrwienia mięśnia sercowego	IIb	C	–

CVD — choroba sercowo-naczyniowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę

6.1. STYL ŻYCIA

We wspólnym stanowisku naukowym ADA i EASD zaleca się, aby w ramach leczenia i/lub zapobiegania cukrzycy typu 2 w pierwszej kolejności wprowadzić zmiany stylu życia (obejmujące zdrową dietę, aktywność fizyczną i zaprzestanie palenia tytoniu) mające na celu zmniejszenie masy ciała i obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego [126]. Również inne organizacje zalecają indywidualne podejście do leczenia cukrzycy typu 2 [127]. Przegląd bazy danych *Cochrane* wykazał, że liczba dostępnych informacji na temat skuteczności stosowania diety w cukrzycy typu 2 jest niewielka, a jakość

tych danych jest stosunkowo niska [128]. Analizę tych zagadnień zawiera również publikacja prezentująca stanowisko ADA dotyczące zaleceń żywieniowych i diety [129, 130].

Większość Europejczyków chorujących na cukrzycę typu 2 jest otyła, dlatego za najważniejszy element zmiany stylu życia uważa się kontrolę masy ciała. Badanie *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)* było dużą próbą kliniczną mającą na celu ocenę wpływu długookresowej redukcji masy ciała na glikemię i zapobieganie zdarzeniom CVD u chorych na cukrzycę typu 2. Wyniki uzyskane po roku od wprowadzenia intensywnych działań wspomagających zmiany stylu życia wykazały zmniejszenie masy ciała o średnio 8,6%, istotne zmniejszenie odsetka HbA_{1c} i redukcję w zakresie kilku czynników ryzyka CVD — korzyści te utrzymywały się nadal po 4 latach [131, 132]. Badanie zostało jednak przerwane w 2012 r. z powodu braku skuteczności, ponieważ nie stwierdzono różnic między grupami w liczbie odnotowanych zdarzeń CVD. Zmniejszenie masy ciała — lub przynajmniej jej stabilizacja u osób z nadwagą lub umiarkowaną otyłością — pozostaje ważnym elementem programu zmiany stylu życia i może wywoływać plejotropowe efekty. U bardzo otyłych osób zabiegi bariatryczne powodowały długookresowe zmniejszenie masy ciała oraz redukcję zapadalności na cukrzycę typu 2 i liczby zgonów [133].

6.1.1. Dieta

Zalecenia żywieniowe zespołu ekspertów *EASD Diabetes and Nutrition Study Group* są obecnie mniej nakazowe niż wcześniejsze wytyczne dotyczące diety [57]. Eksperci uznali, że można stosować kilka modeli odżywiania, i podkreślają, że dieta zapewniająca odpowiednią ilość energii i składająca się głównie z owoców, warzyw, produktów z pełnego ziarna i produktów białkowych o niskiej zawartości tłuszczu jest ważniejsza niż ścisłe przestrzeganie proporcjonalnego udziału głównych składników pokarmowych w dostarczaniu całkowitej energii. Uważa się ponadto, że należy ograniczyć spożycie soli.

Sugerowano, że w cukrzycy typu 2 dieta wysokobiałkowa nie jest korzystniejsza niż dieta wysokowęglowodanowa [134]. Szczegółowe zalecenia dietetyczne obejmują ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych trans i alkoholu, monitorowanie spożycia węglowodanów i zwiększenie zawartości błonnika w diecie. Nie zaleca się rutynowego stosowania suplementacji antyoksydantów, takich jak witaminy E i C oraz karoten, ze względu na brak skuteczności i obawy związane z długookresowym bezpieczeństwem [135]. Osoby preferujące większe spożycie tłuszczów mogą stosować dietę śródziemnomorską, pod warunkiem że źródłem tłuszczu będą głównie oleje jednonienasycone — jak w badaniu *Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet (PREDEMED)*, w którym używano oliwy z oliwek typu *virgin* [136].

Zalecane proporcje głównych składników pokarmowych (makroelementów) [57]:

Białka: 10–20% wartości energetycznej diety u osób bez nefropatii (u chorych z nefropatią należy zmniejszyć spożycie białka).

Nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe: łącznie < 10% całkowitej dobowej energii. W przypadku zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji LDL ograniczenie spożycia do 8% może przynieść korzystne efekty.

Oleje bogate w jednonienasycone kwasy tłuszczowe są przydatnym źródłem tłuszczów i mogą dostarczać 10–20% energii, pod warunkiem że całkowite spożycie tłuszczów nie przekracza 35% całkowitej wartości energetycznej diety.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe: do 10% całkowitej ilości energii dostarczanej w ciągu doby.

Całkowite spożycie tłuszczów nie powinno przekraczać 35% całkowitej wartości energetycznej diety. W przypadku osób z nadwagą ograniczenie zawartości tłuszczów w diecie do 30% może ułatwić redukcję masy ciała. Zaleca się spożywanie ryb, najlepiej tłustych, 2 lub 3 razy w tygodniu oraz produktów roślinnych zawierających kwasy tłuszczowe n-3 (np. olej rzepakowy, olej sojowy i niektóre zielone warzywa liściaste) w celu zapewnienia odpowiedniej ilości kwasów tłuszczowych n-3. Spożycie cholesterolu nie powinno przekraczać 300 mg/dobę, a w przypadku zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji LDL należy je dodatkowo zmniejszyć. Spożycie kwasów tłuszczowych trans należy ograniczyć do minimum — najlepiej unikać ich w produktach przemysłowych, a te pochodzące ze źródeł naturalnych powinny dostarczać nie więcej niż 1% całkowitej energii.

Węglowodany mogą dostarczać 45–60% całkowitej energii. Charakterystyka metaboliczna wskazuje, że dla chorych na cukrzycę zawartość węglowodanów w diecie mieszcząca się w tym zakresie jest najbardziej odpowiednia. Zalecenie, aby spożycie węglowodanów przez osoby chore na cukrzycę było bardzo małe, nie ma uzasadnienia. Należy w taki sposób dobrać ilość spożywanych węglowodanów, ich źródła i proporcje w stosunku do innych składników diety, aby ułatwić uzyskanie długoterminowej kontroli na poziomie wartości zbliżonych do prawidłowych (prawie normoglikemia). U osób leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi pory przyjmowania i dawki leków powinny być dostosowane do ilości i rodzajów spożywanych węglowodanów. Jeśli spożycie węglowodanów odpowiada górnemu zakresowi zalecanych wartości, większy nacisk należy położyć na produkty bogate w błonnik i o niskim indeksie glikemicznym.

Warzywa, rośliny strączkowe, owoce i produkty z pełnego ziarna stanowią nieodzowny element diety.

Błonnik (włókno pokarmowe) należy spożywać w ilości > 40 g/dobę (lub 20 g/1000 kcal/d.), z czego połowę powinna stanowić jego postać rozpuszczalna. Spożywanie codziennie ≥ 5 porcji warzyw i owoców bogatych w błonnik i ≥ 4 porcji warzyw strączkowych na tydzień może pokryć minimalne zapotrzebowanie na błonnik. Produkty zbożowe powinny być pełnoziarniste i zawierać dużo błonnika.

Spożywanie alkoholu w umiarkowanych ilościach, nieprzekraczających 2 drinków lub 20 g/dobę w przypadku mężczyzn i 10 g/dobę w przypadku kobiet [89], wiąże się z mniejszym ryzykiem CVD w porównaniu z abstynentami i osobami pijącymi duże ilości alkoholu, zarówno chorującymi, jak

i niechorującymi na cukrzycę [137]. Nadmierne spożycie alkoholu powoduje hipertriglicerydemię i nadciśnienie tętnicze [89].

Kawa: picie > 4 filiżanek kawy dziennie powoduje zmniejszenie ryzyka CVD u chorych na cukrzycę typu 2 [138], jednak należy pamiętać, że kawa po turecku przygotowywana bez użycia filtra podnosi stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) i dlatego należy jej unikać [139].

6.1.2. Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna odgrywa ważną rolę w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2 u osób z IGT, a także w kontrolowaniu glikemii i zapobieganiu sercowo-naczyniowym powikłaniom cukrzycy [140, 141]. Ćwiczenia aerobowe i siłowe (oporowe) poprawiają działanie insuliny i powodują zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu, stężeń lipidów, ciśnienia tętniczego i ryzyka sercowo-naczyniowego [142]. Regularne ćwiczenia są konieczne, aby te korzyści utrzymywały się przez dłuższy czas.

Niewiele wiadomo na temat najlepszego sposobu propagowania aktywności fizycznej, jednak dane z kilku badań z randomizacją (RTC) potwierdzają, że konieczne jest wsparcie ze strony pracowników opieki zdrowotnej [143–145]. Przeglądy systematyczne [143, 144] wskazują, że stosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 programu ćwiczeń aerobowych lub siłowych powoduje obniżenie odsetka HbA_{1c} o około 0,6%. W związku z tym, że obniżenie odsetka HbA_{1c} wiąże się z długookresowym zmniejszeniem liczby zdarzeń CVD i redukcją w zakresie występowania powikłań mikronaczyniowych [146], długookresowe programy ćwiczeń, które prowadzą do poprawy kontroli glikemii, mogą wpłynąć na ograniczenie powikłań naczyniowych. Trening łączący ćwiczenia aerobowe i siłowe korzystniej oddziałuje na wartość HbA_{1c} niż wykonywanie wyłącznie ćwiczeń aerobowych lub siłowych [147]. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie 23 badań wykazano, że w grupie objętej programem ćwiczeń fizycznych obserwowano obniżenie odsetka HbA_{1c} o 0,7% w porównaniu z grupą kontrolną [143]. U osób, które ćwiczyły przez > 150 min/tydzień, odsetek HbA_{1c} obniżył się o 0,9%, a u osób ćwiczących < 150 min/tydzień zmniejszenie HbA_{1c} wyniosło 0,4%. Interwencje związane z aktywnością fizyczną prowadziły do obniżenia wartości HbA_{1c} tylko wówczas, gdy stosowano je w połączeniu z poradnictwem dietetycznym [147].

Tabela 7. Strategia działań wspomagających rzucanie palenia (ang. 5 × A)

PYTAĆ (ang. ASK): systematycznie, przy każdej okazji, pytać o palenie tytoniu
DORADZAĆ (ang. ADVISE): jednoznacznie apelować do wszystkich palaczy o zaprzestanie palenia
OCENIAĆ (ang. ASSESS): określić stopień uzależnienia danej osoby i jej gotowość do zaprzestania palenia
WSPIERAĆ (ang. ASSIST): uzgodnić strategię rzucania palenia, w tym wyznaczyć datę zaprzestania palenia oraz zaplanować poradnictwo w zakresie zmiany stylu życia i wspomaganie farmakologiczne
ORGANIZOWAĆ (ang. ARRANGE): przygotować plan wizyt kontrolnych

6.1.3. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko cukrzycy typu 2 [148], CVD i przedwczesnego zgonu [149], dlatego należy go unikać. Zaprzestanie palenia tytoniu powoduje zmniejszenie ryzyka CVD [150]. Chorym na cukrzycę, którzy są osobami palącymi, należy zaoferować program zaprzestania palenia uwzględniający w razie potrzeby wsparcie farmakologiczne, np. zastosowanie bupropionu i warenikliny. Szczegółowe wskazówki dotyczące zaprzestania palenia należy przekazywać zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabeli 7 (5 × A) opisanymi dokładniej we wspólnych wytycznych dotyczących prewencji CVD z 2011 r. [89].

6.1.4. Luki w wiedzy

- Styl życia wpływający na ryzyko CVD u chorych na cukrzycę nieustannie się zmienia i należy te zmiany obserwować.
- Ryzyko CVD związane z coraz częstszym występowaniem cukrzycy typu 2 u młodych ludzi w wyniku niezdrowego stylu życia nie jest znane.
- Nie wiadomo, czy remisja cukrzycy typu 2 obserwowana po zabiegach bariatrycznych spowoduje zmniejszenie ryzyka CVD.

6.1.5. Zalecenia dotyczące zmiany stylu życia u chorych na cukrzycę

Zmiany stylu życia u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zaleca się, aby wszystkim pacjentom z cukrzycą i IGT doradzać zaprzestanie palenia i oferować pomoc w tym zakresie	I	A	[148]
Zaleca się w ramach prewencji cukrzycy typu 2 i kontroli cukrzycy zapewnić, aby całkowite spożycie tłuszczów dostarczało < 35%, tłuszczów nasyconych < 10%, a jednonienasyconych kwasów tłuszczowych > 10% wartości energetycznej diety	I	A	[57, 129, 132, 134]
Zaleca się, aby w ramach prewencji cukrzycy typu 2 i kontroli cukrzycy spożywać błonnik w ilości > 40 g/dzień (lub 20 g/1000 kcal/dzień)	I	A	[57, 129, 132, 134]
W celu zmniejszenia nadmiernej masy ciała można zalecić każdą dietę o zmniejszonej kaloryczności	I	B	[129, 132]



Zmiany stylu życia u chorych na cukrzycę (cd.)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Nie zaleca się stosowania suplementacji witamin ani mikroelementów w celu zmniejszenia ryzyka cukrzycy typu 2 ani ryzyka CVD u chorych na cukrzycę	III	B	[129, 135]
Zaleca się, aby w ramach prewencji cukrzycy typu 2 i kontroli cukrzycy oraz prewencji CVD u chorych na cukrzycę wprowadzić aktywność fizyczną o umiarkowanej lub dużej intensywności przez ≥ 150 min/tydzień	I	A	[141, 142]
Zaleca się, aby w ramach prewencji cukrzycy typu 2 i kontroli cukrzycy wykonywać ćwiczenia aerobowe i oporowe, najlepiej w połączeniu	I	A	[144]

CVD — choroba sercowo-naczyniowa

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

6.2. KONTROLA GLIKEMII

Badania z grupą kontrolną i randomizacją dostarczyły nieodpartych dowodów, że ścisła kontrola glikemii pozwala ograniczyć występowanie mikronaczyniowych powikłań cukrzycy [151–153], a ponadto wywiera również korzystny, chociaż mniejszy, wpływ na CVD, który ujawnia się po wielu latach [154, 155]. Wydaje się jednak, że intensywna kontrola glikemii w połączeniu ze skuteczną kontrolą ciśnienia tętniczego i leczeniem hipolipemizującym znacznie skraca czas do uwidocznienia poprawy w zakresie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych [156].

6.2.1. Choroba mikronaczyniowa (retinopatia, nefropatia i neuropatia)

Wyniki badań zgodnie wskazują, że intensyfikacja kontroli glikemii z docelowymi wartościami HbA_{1c} wynoszącymi 6,0–7,0%, (42–53 mmol/mol) [157] powoduje zmniejszenie częstości i ciężkości powikłań mikronaczyniowych. Dotyczy to cukrzycy zarówno typu 1, jak i typu 2, jednak efekty są mniej widoczne u osób z cukrzycą typu 2, u których występują powikłania, a liczba osób z tej grupy chorych, które należy poddać leczeniu, aby zapobiec powikłaniom u jednej osoby (NNT), jest wysoka [158–162]. Analizy danych z badań *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) oraz UKPDS wykazały istnienie ciągłej zależności między stężeniem HbA_{1c} a występowaniem powikłań mikroangiopatycznych bez wyraźnej wartości progowej [146, 163]. W badaniu DCCT obniżenie stężenia HbA_{1c} o 2% (21,9 mmol/mol) istotnie zmniejszyło ryzyko rozwoju i progresji retinopatii i nefropatii [151], mimo że bezwzględne zmniejszenie ryzyka przy wartościach HbA_{1c} wynoszących < 7,5% (58 mmol/mol) było niewielkie. W badaniu UKPDS stwierdzono podobną zależność u chorych na cukrzycę typu 2 [146, 152].

6.2.2. Choroba makronaczyniowa (choroba naczyń mózgowych, choroba wieńcowa i choroba naczyń obwodowych)

Mimo że istnieje silna zależność między glikemią i chorobami mikronaczyniowymi brakuje pewności co do istnienia podobnej zależności w przypadku chorób makro-

naczyniowych. Hiperglikemia w zakresie górnych wartości prawidłowych z niewielkim zwiększeniem odsetka HbA_{1c} [164, 165] wiązała się z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w sposób liniowy. Jednak wpływ poprawy glikemii na ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje niejasny, a najnowsze badania RTC nie dostarczyły rozstrzygających dowodów na ten temat [159–162]. Istnieje kilka przyczyn takiego stanu rzeczy, należą do nich obecność wielu chorób współistniejących u osób chorujących od wielu lat na cukrzycę typu 2 i złożony fenotyp ryzyka kształtujący się w przypadku występowania insulinooporności (więcej informacji zamieszczono w części 4).

6.2.3. Wpływ kontroli glikemii w perspektywie średniookresowej

Badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD). Łącznie 10 251 chorych na cukrzycę typu 2 z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego przydzielono losowo do intensywnej kontroli glikemii z docelową wartością HbA_{1c} wynoszącą 6,4% (46 mmol/mol) lub do leczenia standardowego z docelową wartością HbA_{1c} wynoszącą 7,5% (58 mmol/mol) [159]. Po obserwacji chorych przez średnio 3,5 roku badanie zakończono z powodu zwiększonej śmiertelności w grupie poddanej intensywnemu leczeniu (14/1000 vs. 11/1000 zgonów/rok). Zwiększenie liczby zgonów dotyczyło zwłaszcza osób, u których występowały liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, i było spowodowane głównie wzrostem śmiertelności sercowo-naczyniowej. Zgodnie z oczekiwaniami hipoglikemię stwierdzano częściej w grupie leczonej intensywnie i u pacjentów ze złą kontrolą glikemii, jednak jej rola w występowaniu zdarzeń CVD nie została całkowicie wyjaśniona. Dalsze analizy wykazały, że powodem zwiększonej śmiertelności mogły być wahania stężenia glukozy w połączeniu z niemożnością uzyskania docelowych wartości kontroli glikemii mimo intensywnego leczenia hipoglikemizującego [166]. W przeprowadzonej ostatnio kontynuacji obserwacji uczestników badania ACCORD nie potwierdzono hipotezy, że ciężka objawowa hipoglikemia wiązała się ze zwiększoną śmiertelnością [167].

Badanie **Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation** (ADVANCE). Łącznie 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego przydzielono losowo do intensywnego lub standardowego leczenia hipoglikemizującego [160]. Odsetek HbA_{1c} w grupie leczonej intensywnie wynosił 6,5% (48 mmol/mol), natomiast w grupie leczonej standardowo — 7,3% (56 mmol/mol). Częstość występowania głównego punktu końcowego (poważne powikłania makro- lub mikronaczyniowe) była niższa w grupie leczonej intensywnie (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,98), co było spowodowane zmniejszeniem częstości występowania nefropatii. Intensywna kontrola glikemii nie wpłynęła na składową makronaczyniową głównego punktu końcowego (HR 0,94; 95% CI 0,84–1,06). W przeciwieństwie do badania ACCORD nie odnotowano zwiększenia śmiertelności (HR 0,93; 95% CI 0,83–1,06) mimo podobnego obniżenia wartości HbA_{1c}. W porównaniu z danymi z badania ACCORD u uczestników badania ADVANCE przydzielonych do intensywnego leczenia częstość ciężkiej hipoglikemii w grupie leczonej intensywnie była mniejsza o 2/3, a docelową wartość stężenia HbA_{1c} uzyskano w dłuższym czasie. Ponadto badania te różniły się wyjściowym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego — większą liczbę zdarzeń CVD odnotowano w grupie kontrolnej badania ADVANCE.

Badanie **Veterans Administration Diabetes Trial** (VADT). W tym badaniu 1791 chorych przydzielono losowo do intensywnej lub standardowej kontroli glikemii, osiągając stężenie HbA_{1c} wynoszące 6,9% (52 mmol/mol) w grupie leczonej intensywnie i 8,4% (68 mmol/mol) w grupie leczonej standardowo [161]. Nie stwierdzono istotnego zmniejszenia częstości zdarzeń należących do głównego złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego w grupie stosującej intensywne leczenie (HR 0,88; 95% CI 0,74–1,05).

Badanie **Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial** (ORIGIN). W badaniu przydzielono losowo 12 537 osób (średnia wieku 63,5 roku), u których współwystępowało duże ryzyko CVD oraz IFG, IGT lub cukrzyca typu 2, do leczenia insuliną glargine (docelowe wartości glikemii na czczo 5,3 mmol/l (\leq 95 mg/dl) lub do leczenia standardowego. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,2 roku, częstość występowania nowych powikłań sercowo-naczyniowych była podobna w obu grupach. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła odpowiednio 1,00 i 0,31 na 100 osobolat. Mediana masy ciała wzrosła o 1,6 kg w grupie stosującej intensywne leczenie insuliną glargine, natomiast w grupie leczonej standardowo zmniejszyła się o 0,5 kg. Nie było żadnych przesłanek świadczących o tym, że insulina glargine wiąże się z rozwojem nowotworów [168].

Wnioski. Wyniki metaanalizy danych dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych z badań VADT, ACCORD i ADVANCE sugerują, że obniżenie odsetka HbA_{1c} o około

1% powoduje zmniejszenie ryzyka względnego (RRR) zawału serca (MI) niezakończony zgonem o 15%, natomiast nie wywołuje korzystnych efektów w postaci zmniejszenia częstości udarów mózgu i śmiertelności całkowitej [169]. Jednak pacjenci z krótszym czasem trwania cukrzycy typu 2, z niską wyjściową wartością HbA_{1c}, zarówno obciążeni CVD, jak i bez CVD w wywiadzie, mogą odnieść korzyści z zastosowania bardziej intensywnego leczenia hipoglikemizującego. Taką interpretację potwierdzają wyniki badania ORIGIN, w którym nie wykazano korzystnego ani szkodliwego wpływu wczesnego wdrożenia insulinoterapii na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, nawet jeśli terapia insuliną glargine wiązała się ze zwiększeniem ryzyka hipoglikemii. Te dane wskazują, że intensywną kontrolę glikemii należy stosować w odpowiedni sposób, indywidualnie dopasowując terapię z uwzględnieniem wieku, czasu trwania cukrzycy typu 2 i wywiadu dotyczącego CVD.

6.2.4. Odległe efekty kontroli glikemii

Badania **Diabetes Control and Complications Trial** (DCCT) i **Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications** (EDIC). W badaniu DCCT nie stwierdzono istotnej zmiany częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie poddanej intensywnemu leczeniu [151]. Po zakończeniu badania 93% jego uczestników obserwowano przez dodatkowych 11 lat w ramach badania EDIC; w tym okresie zniknęły różnice między grupami terapeutycznymi w zakresie wartości HbA_{1c} [154]. W ciągu całego okresu obserwacji wynoszącego łącznie 17 lat ryzyko jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego zmniejszyło się w grupie leczonej intensywnie o 42% (9–63%; $p < 0,01$).

Badanie **United Kingdom Prospective Diabetes Study** (UKPDS). Chociaż stwierdzono wyraźne zmniejszenie częstości powikłań mikronaczyniowych, redukcja liczby MI wynosiła tylko 16% ($p = 0,052$). W fazie przedłużenia badania redukcja ryzyka MI nadal utrzymywała się na poziomie 15%; różnica osiągnęła wartość statystyczną wraz ze wzrostem liczby przypadków. Ponadto utrzymywały się również korzystne efekty w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych związanych z cukrzycą; częstość MI i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny była mniejsza o 13% [155]. Należy zauważyć, że badanie przeprowadzono w czasie, gdy terapie hipolipemizujące i przeciwnadciśnieniowe były mniej skuteczne, co po części wynikało z faktu, że wówczas nie były jeszcze dostępne silne leki, którymi dysponujemy obecnie. Kiedy odbywało się badanie UKPDS, mniej skuteczne były również inne istotne elementy leczenia wieloczynnikowego. Można przypuszczać, że w tamtym okresie łatwiej było zweryfikować korzystne efekty leków hipoglikemizujących niż w późniejszych badaniach.

Wnioski. Dane z badań DCCT i UKPDS dowodzą, że w cukrzycy typu 1 i typu 2: 1) kontrola glikemii ma istotne znaczenie w redukcji odległych powikłań makronaczynio-

wych; 2) aby wykazać wpływ leczenia, potrzeba bardzo długiego okresu obserwacji; 3) bardzo ważna jest kontrola glikemii we wczesnym okresie choroby (pamięć metaboliczna).

6.2.5. Docelowe wartości glikemii

Ogólnie uważa się, że docelowe stężenie HbA_{1c} wynoszące < 7,0% (< 53 mmol/mol) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka choroby mikronaczyniowej [151–153, 155, 159]. Dowody dotyczące wpływu docelowych wartości HbA_{1c} na ryzyko powikłań makronaczyniowych są mniej przekonujące, co po części może wynikać ze złożoności mechanizmów związanych z przewlekłym, progresywnym charakterem cukrzycy i wpływu pamięci metabolicznej [153, 155, 169]. Konsensus wskazuje, że należy dążyć do uzyskania stężenia HbA_{1c} wynoszącego ≤ 7%, jednak należy pamiętać o konieczności uwzględnienia indywidualnych potrzeb pacjenta. W idealnej sytuacji powinno się wdrożyć ścisłą kontrolę glikemii we wczesnym okresie zaburzeń, kiedy pacjenci są młodszy i nie występują jeszcze choroby współistniejące. Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) powinno wynosić < 7,2 mmol/l (< 120 mg/dl), a po posiłku — < 9–10 mmol/l (< 160–180 mg/dl) w zależności od indywidualnej sytuacji. Samodzielne monitorowanie stężeń glukozy przez chorych na cukrzycę ułatwia osiągnięcie skuteczności leczenia hipoglikemizującego, zwłaszcza w przypadku osób leczonych insuliną [170]. Kiedy jako cel terapeutyczny przyjmuje się uzyskanie wartości glikemii zbliżonych do prawidłowych, oprócz glikemii na czczo należy wziąć pod uwagę również stężenie glukozy po posiłkach. Jednak mimo że hiperglikemia poposiłkowa wiąże się ze zwiększoną częstością zdarzeń CVD (patrz część 3.4), nadal istnieją wątpliwości, czy cele leczenia odnoszące się do glikemii poposiłkowej przynoszą dodatkowe korzyści w postaci redukcji powikłań CVD [171–174].

U niektórych pacjentów z krótszym czasem trwania choroby, większą oczekiwaną długością życia i wolnych od istotnych CVD można rozważyć bardziej restrykcyjne cele terapeutyczne (np. HbA_{1c} 6,0–6,5% [42–48 mmol/mol]), jeśli można je osiągnąć bez hipoglikemii czy innych działań niepożądanych. Jak wspomniano wcześniej, dane zgromadzone w badaniach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy wskazują, że nie wszyscy chorzy odnoszą korzyści z intensywnego leczenia hipoglikemizującego. Wynika z tego, że ważne jest zindywidualizowanie celów leczenia [126].

6.2.6. Leki hipoglikemizujące

Wybór leku, możliwe kombinacje leków oraz potencjalne objawy niepożądane zależą od mechanizmu działania leków. Kwestie dotyczące wyboru leków, warunków ich stosowania i znaczenia terapii skojarzonej wykraczają poza zakres zagadnień poruszanych w tym dokumencie i zo-

stały wyczerpująco omówione we wspólnych zaleceniach ADA/EASD [126]. W skrócie, leki stosowane do obniżenia hiperglikemii można podzielić na 3 grupy: 1) leki zwiększające wydzielanie/iłość insuliny [insulina, pochodne sulfonilomocznika, meglitynidy, agoniści receptorów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1), inhibitory dipeptydyllopeptydazy 4 (DPP-4)]; 2) leki zwiększające wrażliwość na insulinę (metformina, pioglitazon); 3) inhibitory absorpcji glukozy [inhibitory alfa-glukozydazy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2)]. Działanie pochodnych sulfonilomocznika, meglitynidów i inkretynomimetyków (agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4) polega na pobudzaniu komórek beta trzustki do zwiększonego wydzielania endogennej insuliny. Agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 dodatkowo działają na układ pokarmowy i mózg, zwiększając uczucie sytości (inhibitory DPP-4 nie wpływają na masę ciała, a inhibitory receptora GLP-1 powodują jej zmniejszenie), jednak u około 20% leczonych występują przemijające nudności, utrzymujące się zwykle przez 4–6 tygodni od rozpoczęcia terapii. Pioglitazon jest agonistą receptorów PPARgamma i w mniejszym stopniu oddziałuje również na receptory PPARalfa. Lek ten obniża stężenie glukozy przez zmniejszanie insulinooporności. Z kolei metformina jest pochodną biguanidu i wywiera podobny wpływ poprzez aktywację kinazy AMP. Oba leki zmniejszają zapotrzebowanie na insulinę u leczonych nią chorych na cukrzycę typu 2. Jak wykazano w badaniu *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROActive), stosowanie pioglitazonu wiązało się z długotrwałym zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę [175]. Akarboza zmniejsza absorpcję glukozy z przewodu pokarmowego, natomiast inhibitory SGLT2 działają na proksymalny kanalik nerkowy, powodując zmniejszenie absorpcji glukozy. Oczekiwane obniżenie odsetka HbA_{1c} związane ze stosowaniem każdego z leków doustnych lub podawanych podskórnie agonistów GLP-1 w monoterapii wynosi około 0,5–1,0%, jednak może się różnić między poszczególnymi osobami w zależności od czasu trwania cukrzycy i innych czynników. W miarę progresji choroby konieczne jest często stosowanie terapii trójlekowej, obejmującej oprócz metforminy 2 spośród następujących leków: pioglitazon, pochodna sulfonilomocznika, inkretynomimetyk, meglitynid, inhibitor absorpcji glukozy.

W cukrzycy typu 1 standardowym leczeniem jest intensywna insulinoterapia według schematu baza–bolus metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub z użyciem osobistej pompy insulinowej [151]. W cukrzycy typu 2 w leczeniu pierwszej linii stosuje się metforminę, zwłaszcza u osób otyłych [126]. Obawy związane z podawaniem tego leku dotyczą ryzyka kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i chorobą wątroby. W przeglądzie systematycznym danych z badań w wybranych grupach pacjentów nie stwierdzono częstszego występowania kwasicy mlecz-

Tabela 8. Farmakoterapia chorych na cukrzycę typu 2

Grupa leków	Działanie	Zmiana masy ciała	Hipoglikemia (monoterapia)	Uwagi
Metformina	Zwiększenie wrażliwości na insulinę	Bez wpływu/ /zmniejszenie	Nie	Żołądkowo-jelitowe objawy niepożądane, kwasica mleczanowa, niedobór witaminy B ₁₂ Przeciwwskazania: niski eGFR, hipoksja, odwodnienie
Pochodne sulfonylomocznika	Zwiększenie wydzielania insuliny	Zwiększenie	Tak	Alergia Ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała
Meglitynidy	Zwiększenie wydzielania insuliny	Zwiększenie	Tak	Częste dawkowanie Ryzyko hipoglikemii
Inhibitory alfa-glukozydazy	Hamowanie absorpcji glukozy	Bez wpływu	Nie	Żołądkowo-jelitowe objawy niepożądane Częste dawkowanie
Pioglitazon	Zwiększenie wrażliwości na insulinę	Zwiększenie	Nie	Niewydolność serca, obrzęki, złamania kości, rak pęcherza (?)
Agoniści receptora GLP-1	Zwiększenie wydzielania insuliny	Zmniejszenie	Nie	Żołądkowo-jelitowe objawy niepożądane Zapalenie trzustki Podawane w iniekcji
Inhibitory DPP-4	Zwiększenie wydzielania insuliny	Brak wpływu	Nie	Zapalenie trzustki
Insulina	Zwiększenie wydzielania insuliny	Zwiększenie	Tak	Podawana w iniekcji Ryzyko hipoglikemii i przyrost masy ciała
Inhibitory SGLT2	Blokowanie absorpcji glukozy w kanalikach proksymalnych nerek	Zmniejszenie	Nie	Zakażenia układu moczowego

DDP — *Diabetes Prevention Program*; eGFR — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 — peptyd glukagonopodobny 1; SGLT2 — kotransporter sodowo-glukozowy 2

nowej [176]. Mimo to nie zaleca się stosowania metforminy, jeśli szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosi < 50 ml/min [177]. Trwa dyskusja, czy ta wartość progowa nie jest zbyt restrykcyjna. Zalecenia *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) są bardziej elastyczne i pozwalają na obniżenie granicznej wartości eGFR do 30 ml/min z redukcją dawki od 45 ml/min [127].

Do uzyskania docelowych wartości stężenia glukozy często konieczne jest stosowanie kilku leków hipoglikemizujących już w niedługim czasie po zdiagnozowaniu choroby. Wydaje się, że wczesne wdrożenie intensywnej terapii ma znaczenie w zmniejszaniu powikłań sercowo-naczyniowych, jednak nie zostało to potwierdzone w badaniach prospektywnych.

Bezpieczeństwo leków hipoglikemizujących w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego (tab. 8). Obawy wywołane przez możliwe sercowo-naczyniowe działania niepożądane rosiglitazonu [178] wzbudziły wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków hipoglikemizujących, zwłaszcza w przypadku terapii skojarzonej, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Trwająca 10 lat obserwacja po zakończeniu badania UKPDS wykazała, że u chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika i insuliną następuje zmniejszenie ryzyka MI [ryzyko względne (RR) 0,85; 95% CI 0,74–0,97; p = 0,01]

i zgonu (RR 0,87; 95% CI 0,79–0,96; p < 0,007) [153, 155]. Wartości RR w przypadku stosowania metforminy u otyłych pacjentów wynosiły odpowiednio 0,67 (95% CI 0,51–0,89; p = 0,005) i 0,73 (95% CI 0,59–0,89; p = 0,002). Chociaż wyniki badania UKPDS wskazują na korzystny wpływ metforminy na zmniejszenie powikłań CVD — co spowodowało, że jej stosowanie uznano za leczenie pierwszej linii u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 — należy podkreślić, że właściwie nie ma wyraźnych dowodów potwierdzających ten pogląd i istnieją sugestie, że w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika metformina może powodować zwiększenie chorobowości i śmiertelności. Jednak wyniki tej metaanalizy wskazują również na korzyści występujące po długotrwałym leczeniu u młodszych pacjentów [179]. Leczenie pioglitazonem spowodowało zmniejszenie częstości zdarzeń zaliczanych do dodatkowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI zakończony zgonem i udar mózgu u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych dużym ryzykiem choroby makronaczyniowej, którzy uczestniczyli w badaniu PROactive (HR 0,84; 95% CI 0,72–0,98; p = 0,027) [175]. Jednak ze względu na fakt, że różnice w zakresie głównego punktu końcowego badania PROactive nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej,

interpretacja tych danych jest kwestią sporną. Stosowanie pioglitazonu może powodować zatrzymanie płynów wynikające z działania na nerki, co z kolei prowadzi do obrzęków obwodowych i pogorszenia istniejącej HF u podatnych osób. Można rozpocząć podawanie diuretyku, aby złagodzić te objawy niepożądane. W badaniu STOP-NIDDM stosowanie akarbozy u pacjentów z IGT wiązało się ze zmniejszeniem liczby zdarzeń CVD, w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [172]. Meglitynidy nie były formalnie badane u chorych na cukrzycę typu 2, jednak u osób z IGT z grupy dużego ryzyka terapia nateglinidem nie spowodowała zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych ani tych niezakończonych zgonem, ani będących przyczyną zgonu [180]. Nie opublikowano dotychczas żadnych danych z badań RCT dotyczących agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1, inhibitorów DPP-4 ani inhibitorów SGLT-2, ale trwają duże prospektywne badania kliniczne tych leków, w których oceniane będą sercowo-naczyniowe punkty końcowe.

6.2.7. Szczególne sytuacje

Hipoglikemia. Intensywne leczenie hipoglikemizujące powoduje 3–4-krotne zwiększenie zapadalności na ciężką hipoglikemię zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 [151, 162]. Wraz z czasem trwania cukrzycy chorzy coraz słabiej odczuwają objawy hipoglikemii, co stanowi istotny czynnik ryzyka jej wystąpienia, który należy wziąć pod uwagę, zalecając terapię hipoglikemizującą [181]. Oprócz wczesnych zagrożeń w postaci zaburzeń rytmu serca i zdarzeń sercowo-naczyniowych, występują zagrożenia odległe obejmujące otępienie i zaburzenie funkcji poznawczych [182, 183]. Wyniki badań nad lekami obniżającymi stężenie glukozy skłoniły badaczy do postawienia pytania, czy hipoglikemia jest ważnym czynnikiem ryzyka MI u chorych na cukrzycę. Frier i wsp. [182] dokładnie przebadali to zagadnienie, dostarczając dowodów na wiele niekorzystnych działań hipoglikemii na układ sercowo-naczyniowy, zwłaszcza w przypadku występowania neuropatii autonomicznej. Hipoglikemia występuje często u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 i wiąże się zwłaszcza ze stosowaniem insuliny, meglitynidów i pochodnych sulfonilomocznika. Dążąc do osiągnięcia zindywidualizowanych docelowych wartości stężenia glukozy, należy zwracać uwagę na unikanie hipoglikemii.

Leki hipoglikemizujące w przewlekłej chorobie nerek. U około 25% chorych na cukrzycę typu 2 występuje 3.–4. stadium (eGFR < 50 ml/min) przewlekłej choroby nerek (CKD). Obecność CKD nie tylko powoduje zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, ale również może się wiązać z koniecznością modyfikacji terapii hipoglikemizującej, albo ze względu na to, że dany lek jest przeciwwskazany w tej chorobie, albo na konieczność

zmiany dawki [184]. W 3.–4. stadium przewlekłej CKD należy unikać podawania metforminy, akarbozy i większości pochodnych sulfonilomocznika, natomiast w razie potrzeby można zamiast tych leków stosować insulinoterapię i pioglitazon. Dawkę inhibitorów DPP-4 należy skorygować w przypadku progresywnej CKD; wyjątek stanowi linagliptyna, która jest dobrze tolerowana przez chorych w tym stadium choroby. Nie oceniano stosowania inhibitorów SGLT2 w CKD.

Osoby w podeszłym wieku. U osób w starszym wieku miażdżycy jest zwykle bardziej zaawansowana, czynność nerek jest upośledzona i występuję więcej chorób współistniejących. Oczekiwana dalsza długość życia jest mniejsza, zwłaszcza w przypadku obecności długotrwałych powikłań. Docelowe wartości glikemii u osób w podeszłym wieku z długotrwałą lub bardziej powikłaną chorobą powinny być mniej restrykcyjne niż u młodszych i zdrowszych osób. Jeśli nie udaje się uzyskać docelowych wartości, stosując proste interwencje, dopuszczalny zakres stężenia HbA_{1c} wynosi < 7,5–8,0% (< 58–64 mmol/mol); wartości docelowe powinny się zwiększać z bardziej zaawansowanym wiekiem chorych, zmniejszaniem możliwości samoopieki, pogarszaniem funkcji poznawczych, stanu psychicznego i statusu ekonomicznego oraz w przypadku braku odpowiedniego wsparcia [126].

Zindywidualizowana opieka. U każdego chorego na cukrzycę należy wnikliwie ocenić wpływ na jakość życia i działania niepożądane terapii wielolekowej oraz niedogodności związane z wprowadzeniem zintensyfikowanego leczenia hipoglikemizującego (więcej informacji zamieszczono w części 9). Nawet niewielkie zmniejszenie średniej glikemii może okazać się korzystne z perspektywy zdrowia publicznego. Jednocześnie intensyfikacja leczenia hipoglikemizującego może spowodować dodatkowe obciążenia, a nawet wywołać u danej osoby szkodliwe efekty. Należy zachęcać wszystkich chorych do uzyskania kompromisu pomiędzy kontrolą glikemii a ryzykiem naczyniowym, a w przypadku wdrożenia zintensyfikowanego leczenia koniecznie wyjaśnić choremu związane z nim korzyści i zagrożenia.

6.2.8. Luki w wiedzy

- W przypadku większości leków hipoglikemizujących nie jest znany wpływ terapii na występowanie odległych powikłań CVD.
- Nie wiadomo, jakie są skutki jednoczesnego stosowania wielu leków (polipragmazji) na jakość życia i jaka terapia jest najkorzystniejsza u chorych na cukrzycę z chorobami współistniejącymi, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.
- Nie jest znana glikemia (FPG, 2hPG, HbA_{1c}), przy której pojawią się korzyści w odniesieniu do CVD, ponieważ nie przeprowadzono żadnych badań na ten temat.

6.2.9. Zalecenia dotyczące kontroli glikemii w cukrzycy

Kontrola glikemii w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmien- nictwo
Zaleca się, aby leczenie hipoglikemizujące dobierać indywidualnie, biorąc od uwagę czas trwania cukrzycy, choroby współistniejącej i wiek chorego	I	C	–
U chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 zaleca się utrzymywanie ścisłej kontroli glikemii z docelowymi wartościami HbA _{1c} zbliżonymi do prawidłowych (< 7,0% lub < 53 mmol/mol) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych	I	A	[151–153, 155, 159]
U chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 należy rozważyć docelowe wartości HbA _{1c} wynoszące ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol) w celu prewencji CVD	Ila	C	–
W celu uzyskania optymalnej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 zaleca się stosowanie schematu insulinoterapii baza/bolus w połączeniu z częstymi pomiarami stężenia glukozy	I	A	[151, 154]
U chorych na cukrzycę typu 2 należy rozważyć zastosowanie metforminy jako leku pierwszej linii po dokonaniu oceny czynności nerek	Ila	B	[153]

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.3. CIŚNIENIE TĘTNICZE

U chorych na cukrzycę typu 1 nadciśnienie tętnicze występuje częściej niż w populacji ogólnej (do 49% w badaniach DCCT/EDIC) [185, 186]; stwierdza się je u ponad 60% chorych na cukrzycę typu 2 [187]. Według aktualnych teorii patofizjologicznych jest to spowodowane: 1) hiperinsulinemią związaną ze zwiększoną reabsorpcją sodu w nerkach; 2) zwiększonym napięciem układu współczulnego i 3) zwiększoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) [188]. Otyłość, starszy wiek i wystąpienie choroby nerek powodują dalszy wzrost częstości występowania

nadciśnienia tętniczego. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze są czynnikami mającymi addytywny wpływ na ryzyko CVD. Rozwój cukrzycy typu 2 powoduje 2-krotne zwiększenie ryzyka u mężczyzn i 3-krotne u kobiet, natomiast obecność nadciśnienia tętniczego 4-krotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę [189, 190]. Chociaż w niniejszych wytycznych podano docelowe wartości ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwnadciśnieniowe należy dobierać indywidualnie. Do czynników, które należy rozważyć przy wyborze strategii terapeutycznej i indywidualnych celów leczenia, należą np. obecność wielu chorób współistniejących, podeszły wiek, interakcje lekowe i charakter choroby naczyń.

6.3.1. Cele terapeutyczne

Zalecane wartości docelowe ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę były przedmiotem dyskusji. Ogólnie uważa się, że u wszystkich chorych na cukrzycę należy stosować metody mające na celu obniżenie podwyższonego ciśnienia ze względu na fakt, że w tej grupie chorych zwiększone ciśnienie tętnicze wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Badania RCT u chorych na cukrzycę wykazały korzystny wpływ obniżania ciśnienia tętniczego przynajmniej do < 140 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i < 85 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych [191–194]. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) wykazano redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, kiedy docelowe wartości ciśnienia rozkurczowego wynosiły < 80 mm Hg [195]. Jednak średnia wartość ciśnienia rozkurczowego w tej grupie nadal była > niż 80 mm Hg, a średnie ciśnienie skurczowe wynosiło aż 144 mm Hg. W badaniu UKPDS dowiedziono, że „rygorystyczna” (średnia wartość 144/82 mm Hg) kontrola ciśnienia tętniczego wiązała się ze zmniejszeniem liczby zdarzeń makronaczyniowych o 24% w porównaniu z osobami, u których kontrola ta była „mniej rygorystyczna” (154/87 mm Hg). W analizie *post-hoc* danych obserwacyjnych z badania UKPDS liczba zgonów z powodu cukrzycy zmniejszała się o 15% na każde obniżenie ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg do wartości 120 mm Hg, przy czym nie stwierdzono wartości progowej tej zależności [196]. W przeprowadzonym później badaniu ACCORD ponad 4700 chorych przydzielono do grupy leczonej intensywnie (średnie ciśnienie skurczowe wynosiło 119 mm Hg) lub standardowo (średnie ciśnienie skurczowe wynosiło 134 mm Hg) i obserwowano przez średnio 4,7 roku. Względne zmniejszenie częstości zdarzeń zaliczanych do złożonego punktu końcowego (MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon sercowo-naczyniowy) w grupie leczonej intensywnie nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej [192]. Średnia liczba przyjmowanych leków hipotensyjnych wynosiła 3,5 w grupie leczonej intensywnie i 2,1 w grupie

leczonej standardowo. W grupie osób stosujących intensywną terapię odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (np. hipotonia i pogorszenie czynności nerek), wzrósł od 1,3% do 3,3%. W związku z tym, że stosunek ryzyka do korzyści wskazywał na szkodliwy wpływ badanej interwencji, uzyskane wyniki nie potwierdzają celowości obniżania ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg. Bangalore i wsp. [197] przeprowadzili metaanalizę 13 badań RCT obejmujących 37 736 chorych z cukrzycą, IFG lub IGT. W grupie leczonej intensywnie ciśnienie skurczowe wynosiło ≤ 135 mm Hg, a w grupie leczonej standardowo — ≤ 140 mm Hg. Intensywniejsza kontrola glikemii wiązała się ze zmniejszeniem śmiertelności całkowitej o 10% (95% CI 0,83–0,98) i liczby udarów mózgu o 17%, jednak częstość poważnych zdarzeń niepożądanych zwiększyła się o 20%. Ciśnienie skurczowe wynoszące ≤ 130 mm Hg wiązało się z większą redukcją częstości udarów mózgu, jednak nie miało wpływu na inne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Podsumowując, dostępne obecnie dane wskazują, że uzasadnione jest dążenie do obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę do $< 140/85$ mm Hg. Należy zauważyć, że dalsza redukcja ciśnienia tętniczego mogłaby spowodować zwiększenie ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i z dłuższym czasem trwania cukrzycy typu 2. Należy zatem starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z intensywnym leczeniem hipotensyjnym u każdego pacjenta indywidualnie.

6.3.2. Postępowanie w celu obniżenia ciśnienia tętniczego

Zmiany stylu życia obejmujące ograniczenie spożycia soli i zmniejszenie masy ciała stanowią podstawowe działania terapeutyczne u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednak zwykle nie wystarczy to do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego (szczegółowe informacje zamieszczono w części 6.1).

Leczenie farmakologiczne oceniano tylko w kilku badaniach RCT, w których porównywano sercowo-naczyniowe punkty końcowe w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej i które dotyczyły swoście cukrzycy [191, 198, 199]. Jednak w kilku badaniach RCT, w których uczestniczyły grupy chorych na cukrzycę o sporej liczebności, przedstawiono analizy dotyczące efektów leczenia hipotensyjnego u tych chorych [200–207]. Wydaje się, że szczególne znaczenie ma blokada układu RAAS za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonisty receptora angiotensynowego (ARB), zwłaszcza w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [200, 201, 205–207]. Dowody potwierdzają również, że ACE-I są bardziej skuteczne niż antagoniści wapnia jako leki pierwszej linii stosowane w celu zapobieżenia mikroalbuminurii lub zahamowania jej

progresji u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [208]. Podwójna blokada układu za pomocą stosowania połączenia ACE-I i ARB nie powodowała dodatkowych korzyści w badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), natomiast wiązała się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints* (ALTITUDE) dołączenie aliskirenu do leku hamującego układ RAAS u chorych na cukrzycę typu 2 z grupy dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych nie spowodowało zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nawet mogło być szkodliwe [209, 210]. W związku z tym, że chorzy na cukrzycę mają tendencję do wysokiego ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, należy rozważyć podawanie leków hipotensyjnych przed pójściem spać, najlepiej po wcześniejszej ocenie dobowego profilu ciśnienia tętniczego uzyskanego metodą ciągłego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego.

W ciągu ostatnich dziesięcioleci tematem licznych dyskusji była kwestia, czy działania metaboliczne różnych leków obniżających ciśnienie tętnicze mają istotny wpływ na odległe powikłania sercowo-naczyniowe. Dobrze udokumentowano w badaniach, że stosowanie tiazydów i beta-adrenolityków powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w porównaniu z leczeniem antagonistami wapnia i inhibitorami układu RAAS [211]. Nie wiadomo, czy leczenie beta-adrenolitykami i/lub diuretykami tiazydowymi lub tiazydopodobnymi ma jakiegokolwiek metaboliczne działania niepożądane o znaczeniu klinicznym u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu UKPDS zaobserwowano, że kontrola hiperglikemii — w przeciwieństwie do skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego — ma stosunkowo niewielki wpływ na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, co wskazuje, że negatywne działania metaboliczne są prawdopodobnie mniej istotne w przypadku leczenia nadciśnienia u chorych na cukrzycę, przynajmniej w odniesieniu do powikłań makronaczyniowych. Zatem mimo że należy unikać stosowania leków mających niekorzystne działania metaboliczne — zwłaszcza skojarzenia diuretyku i beta-adrenolityku — jako terapii pierwszej linii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym, cel leczenia, którym jest obniżenie ciśnienia tętniczego, wydaje się ważniejszy niż małe zmiany stanu metabolicznego u chorych z potwierdzoną cukrzycą. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie podkreślono priorytetowe znaczenie obniżania ciśnienia tętniczego w stosunku do wyboru klasy leków [212]. U osób bez chorób serca beta-adrenolityki nie są lekami pierwszej wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego [205, 206]. Do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego często konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej inhibitorem układu RAAS i antagonistą wapnia lub diuretykiem. Wyniki badania *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living*

with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) wskazują, że amlodypina, lek z grupy antagonistów wapnia, jest bardziej skuteczna niż hydrochlorotiazyd w terapii skojarzonej z inhibitorem ACE-I [207]. U 6946 chorych na cukrzycę liczba zdarzeń zaliczanych do głównego punktu końcowego wynosiła 307 w grupie przyjmującej amlodypinę i 383 w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd jako uzupełnienie podstawowej terapii benazeprilem ($p = 0,003$), mimo podobnej redukcji ciśnienia tętniczego w obu grupach.

6.3.3. Wnioski

Głównym celem w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę powinno być obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości wynoszących $< 140/85$ mm Hg. Aby osiągnąć ten cel, u większości pacjentów konieczne jest stosowanie kombinacji leków hipotensyjnych. U chorych, u których występuje nadciśnienie tętnicze oraz nefropatia z jawną proteinurią, należy rozważyć nawet niższe docelowe wartości ciśnienia tętniczego (SBP < 130 mm Hg), jeśli pacjent będzie to dobrze tolerował (patrz część 8). Można stosować wszystkie dostępne leki hipotensyjne, jednak dowody naukowe wyraźnie wskazują na korzyści związane z włączeniem inhibitora (ACE-I/ARB) u chorych bez proteinurii. Należy zapamiętać, że u wielu chorych na cukrzycę nie udaje się osiągnąć zalecanych wartości ciśnienia tętniczego [213]. Co istotne, w przeciwieństwie do efektu obserwowanego w czasie kontroli glikemii i terapii statynami [155], w przypadku ciśnienia tętniczego nie występuje zjawisko „pamięci nadciśnienia” [194]. Dlatego zaleca się ciągłą kontrolę i monitorowanie ciśnienia tętniczego i odpowiednie modyfikowanie farmakoterapii.

Te zasadnicze wnioski odnoszące się do leczenia chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym są zgodne z wytycznymi „Nadciśnienie tętnicze — nowe standardy ESC” (2009) [214] i zaktualizowanymi „Wytycznymi ESH/ESC dotyczącymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku” [215].

6.3.4. Luki w wiedzy

- Niewiele wiadomo na temat następstw stosowania wielolekowej terapii hipotensyjnej u osób starszych.
- Istnieje niewiele danych naukowych na temat skuteczności lub szkodliwości terapii poszczególnymi lekami hipotensyjnymi w monoterapii lub w terapii skojarzonej w odniesieniu do powikłań mikronaczyniowych.
- Wiedza na temat roli sztywności tętnic w prognozowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę jako czynnika stosowanego niezależnie lub w uzupełnieniu do konwencjonalnych czynników ryzyka jest niewystarczająca.
- Nie są znane optymalne docelowe wartości ciśnienia tętniczego.
- Czy metaboliczne działania niepożądane beta-adrenolityków lub diuretyków są ważne z klinicznego punktu widzenia?

6.3.5. Zalecenia dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego w cukrzycy

Kontrola ciśnienia tętniczego w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
U osób z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	[189–191, 193–195]
U osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zaleca się indywidualny dobór terapii z docelowymi wartościami ciśnienia tętniczego wynoszącymi $< 140/85$ mm Hg	I	A	[191–193, 195]
Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej lekami hipotensyjnymi w celu osiągnięcia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego	I	A	[192–195, 205–207]
W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę zaleca się stosowanie inhibitorów RAAS (ACE-I lub ARB), zwłaszcza w przypadku obecności białkomoczu lub mikroalbuminurii	I	A	[200, 205–207]
U chorych na cukrzycę należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch inhibitorów RAAS	III	B	[209, 210]

ACE-I — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; RAAS — układ renina-angiotensyna-aldosteron

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.4. DYSLIPIDEMIA

6.4.1. Patofizjologia

U chorych na cukrzycę typu 1 z dobrą kontrolą glikemii zaburzenia lipidowe mają inny charakter niż u chorych na cukrzycę typu 2. W cukrzycy typu 1 stężenie triglicerydów w surowicy jest prawidłowe, a stężenie LDL-C mieści się w górnym zakresie normy lub jest nieznacznie podwyższone. Takie zmiany profilu lipidowego są spowodowane insulinoterapią, która zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej i obrót cząstek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL). Jednak zmiany jakościowe cząstek lipoprotein o małej gęstości (LDL) i lipoprotein o dużej gęstości (HDL) mogą mieć działanie aterogenne.

Cukrzyca wiąże się z występowaniem zespołu zaburzeń stężeń lipidów i apolipoprotein, które wpływają na wszystkie klasy lipoprotein (tab. 9). Dwa podstawowe zaburzenia to

Tabela 9. Charakterystyka dyslipidemii w cukrzycy typu 2

• Dyslipidemia jest głównym czynnikiem ryzyka CVD
• Dyslipidemia stanowi grupę zaburzeń stężeń lipidów i lipoprotein obejmujących podwyższenie stężeń na czczo i po posiłku TG, Apo B, małych gęstych cząstek LDL oraz niskie stężenia HDL-C i Apo A
• Zwiększony obwód pasa i podwyższone stężenie TG to proste wskaźniki pozwalające zidentyfikować osoby z zespołem metabolicznym należące do grupy dużego ryzyka

Apo — apolipoproteina; CVD — choroba sercowo-naczyniowa;
HDL-C — cholesterol frakcji HDL; LDL — lipoproteiny o małej gęstości;
TG — triglicerydy

umiarkowane zwiększenie stężenia triglicerydów na czczo i po posiłku oraz małe stężenie HDL-C. Do innych cech profilu lipidowego chorych na cukrzycę należy zwiększone stężenie lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL), do których należą chylomikrony i remnanty cząstek VLDL, małych, gęstych cząstek LDL.

Te zmiany nie są izolowanymi zaburzeniami, lecz są powiązane mechanizmami metabolicznymi. Nadmierna produkcja dużych cząstek VLDL ze zwiększonym wydzielaniem zarówno triglicerydów, jak i Apo B 100 prowadzi do tworzenia małych, gęstych cząstek LDL i obniżenia stężenia HDL-C. Ze względu na fakt, że cząstki VLDL, ich remnanty i cząstki LDL transportują pojedynczą cząsteczkę Apo B 100, dyslipidemia charakteryzuje się podwyższonym stężeniem Apo B. Złośliwy charakter dyslipidemii w cukrzycy typu 2 nie zawsze ujawnia się w czasie rutynowych oznaczeń lipidów (ponieważ stężenie LDL-C utrzymuje się w zakresie normy) i często można go lepiej określić na podstawie stężenia cholesterolu nie-HDL. Liczne dowody naukowe wskazują, że brak równowagi między wątrobowym importem i eksportem lipidów powoduje nadmierne gromadzenie tłuszczów w wątrobie (niealkoholowe stłuszczenie wątroby). Zwiększony napływ FFA pochodzi zarówno z ogólnoustrojowej puli FFA, jak i z lipogenezy *de novo* występującej w insulinooporności [216, 217]. Zatem wydaje się, że czynnikami powodującymi nadmierną produkcję dużych cząstek VLDL u chorych na cukrzycę typu 2 są zawartość tłuszczu w wątrobie i oporność komórek wątroby na insulinę.

Upośledzenie eliminacji dużych cząstek VLDL związane ze zwiększonym stężeniem Apo C dodatkowo przyczynia się do nasilenia hipertriglicerydemii [218]. Jak z tego wynika, w rozwoju hipertriglicerydemii u chorych na cukrzycę istotną rolę odgrywa podwójny defekt metaboliczny. Najnowsze dane sugerują, że dostarczanie nadmiernych ilości tłuszczów do wątroby obserwowane u osób otyłych może wynikać z nieprawidłowej reakcji tkanki tłuszczowej w postaci gromadzenia krążących FFA. To prowadzi do powstawania ektopowych magazynów tłuszczu i lipotoksyczności, będących podłożem dyslipidemii u osób z cukrzycą i insulinoopornością [219].

6.4.2. Epidemiologia

Doniesienia z badania *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EURO-ASPIRE III) [220, 221] wskazują, że łączna liczba osób z wysokim stężeniem triglicerydów i niskim stężeniem HDL-C jest prawie 2-krotnie większa niż obserwowana w badaniu EUROASPIRE II, co jest spowodowane zwiększeniem częstości cukrzycy typu 2 i otyłości. Analiza populacyjna danych 75 048 chorych na cukrzycę typu 2 ze szwedzkiego rejestru cukrzycy wykazała, że 49% pacjentów nie otrzymało leków hipolipemizujących. U 55% tych, którym takie leki podawano, stężenie triglicerydów wynosiło < 1,7 mmol/l, a 2/3 osób z tej grupy miało prawidłowe stężenie HDL-C [222]. Dane z tej samej analizy pokazały, że u 2/3 pacjentów stosujących leki hipolipemizujące uzyskano stężenie LDL-C wynoszące < 2,5 mmol/l [223]. Jednak u ponad 70% osób z CVD w wywiadzie stężenie LDL-C przekraczało 1,8 mmol/l. Należy zwrócić uwagę, że stosowano tylko umiarkowane dawki statyn, co podkreśla potrzebę intensyfikacji terapii i poprawy leczenia w obszarach, które są obecnie zaniedbane.

Dyslipidemia a ryzyko naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. Bogaty zbiór danych z badań kliniczno-kontrolnych, mechanistycznych, genetycznych i dużych badań obserwacyjnych wskazuje na istnienie zależności przyczynowej między zwiększeniem ilości cząstek bogatych w triglicerydy i ich remnantów oraz małym stężeniem HDL-C a ryzykiem CVD [224, 225]. Wyniki badań nad statynami podkreślają znaczenie małego stężenia HDL jako niezależnego wskaźnika ryzyka CVD, nawet u pacjentów, u których stężenia LDL-C mieszczą się w zakresie normy [226, 227]. Dane z badań *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) i ACCORD dowodzą, że częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych była istotnie większa u osób z dyslipidemią [LDL-C 2,6 mmol/l (100 mg/dl), triglicerydy \geq 2,3 mmol/l, HDL-C \leq 0,88 mmol/l] [228, 229]. W badaniu FIELD [230] wyjściowymi zmiennymi najbardziej przydatnymi w prognozowaniu zdarzeń CVD w 5-letniej obserwacji były współczynniki stężeń lipidów (nie-HDL/HDL-C i cholesterol całkowity/HDL-C). Współczynnik Apo B/Apo A wiąże się z powikłaniami CVD, jednak nie ma on większej wartości prognostycznej niż tradycyjne współczynniki stężeń lipidów. Spośród wyjściowych stężeń poszczególnych frakcji lipidów i lipoprotein samodzielnymi czynnikami prognostycznymi ryzyka CVD były stężenia HDL-C, Apo A, cholesterolu nie-HDL i Apo B, chociaż Apo A i Apo B nie miały większej wartości prognostycznej niż HDL-C lub cholesterol frakcji nie-HDL. Wartość stężenia triglicerydów w surowicy w prognozowaniu ryzyka zdarzeń CVD zmniejszała się po skorygowaniu względem stężenia HDL-C. Te wyniki były nieoczekiwane, ponieważ dyslipidemia w cukrzycy wynika z współwystępowania wielu zaburzeń cechujących się podwyższonym stężeniem Apo B i małych, gęstych cząstek LDL. Dane te są jednak całkowicie zgodne z wynikami

badania *Emerging Risk Factor Collaboration* (ERFC) [231], w którym analizowano dane z 68 badań obejmujących 302 430 uczestników niechorujących wcześniej na CVD. W tej analizie stwierdzono podobne zależności między stężeniem cholesterolu frakcji nie-HDL i stężeniem Apo B a chorobą wieńcową, niezależnie od obecności cukrzycy. W badaniu ERFC wykazano, że zwiększenie stężenia HDL-C o jedno odchylenie standardowe (0,38 mmol/l lub 15 mg/dl) powodowało zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej o 22%. Współczynniki HR dla stężeń cholesterolu nie-HDL i HDL-C były podobne do tych obserwowanych w przypadku Apo B i Apo A, a ponadto stężenie cholesterolu nie-HDL było najlepszym wskaźnikiem do wychwycenia ryzyka związanego z podwyższoną ilością białek bogatych w triglicerydy w praktyce klinicznej. Potwierdzono również użyteczność stężeń Apo B i współczynnika Apo B/Apo A jako wskaźników ryzyka CVD u chorych na cukrzycę typu 2.

6.4.3. Leczenie dyslipidemii

Cukrzyca typu 2. Istnieją obszerne i jednoznaczne dane na temat mechanizmu działania i skuteczności statyn w prewencji zdarzeń CVD w cukrzycy typu 2 [232]. Korzyści z leczenia statynami w postaci obniżenia stężenia LDL-C i zmniejszenia liczby zdarzeń CVD obserwowano w analizach wszystkich podgrup dużych badań RTC [233]. W metaanalizie 14 badań RTC obejmujących 18 686 chorych na cukrzycę typu 2 średni okres obserwacji wynosił 4,3 roku, a liczba poważnych zdarzeń CVD — 3247. W badaniu odnotowano zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 9% i występowania poważnych powikłań naczyniowych o 21% na każde obniżenie LDL-C o mmol/l (RR 0,79; 99% CI 0,72–0,87; $p < 0,0001$), podobnie jak u osób bez cukrzycy. Wielkość korzystnego efektu wiązała się z bezwzględnym zmniejszeniem stężenia LDL-C, co podkreśla prostą zależność między LDL-C a ryzykiem CVD, którą stwierdzono już przy wyjściowym stężeniu LDL-C wynoszącym 2,6 mmol/l [234].

Wyniki pierwszych metaanaliz zdarzeń CVD w badaniach porównujących wysokie i umiarkowane dawki statyn wykazały zmniejszenie ryzyka zgonu wieńcowego lub MI o 16% [235]. Dane z 10 badań RCT obejmujących 41 778 chorych obserwowanych przez 2,5 roku wykazały, że stosowanie statyn w dużych dawkach spowodowało redukcję w zakresie złożonego punktu końcowego dotyczącego zdarzeń CAD o 10% (95% CI 0,84–0,96; $p < 0,0001$), jednak nie zmniejszyło śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [232]. W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) intensywne leczenie statynami spowodowało zmniejszenie zarówno śmiertelności całkowitej, jak i sercowo-naczyniowej. Intensywne obniżanie LDL-C z zastosowaniem statyn korzystnie wpłynęło na ograniczenie zmian miażdżycowych u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy [236].

Intensyfikację leczenia obniżającego stężenie cholesterolu frakcji LDL/LDL-C można również osiągnąć przez

dołączenie ezetymibu do terapii statyną, jednak nadal brakuje danych z badań RTC potwierdzających istotny wpływ takiego leczenia skojarzonego na sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Obecnie trwa badanie *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT: ClinicalTrials.gov: NCT00202878). W łącznej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa, w której porównano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej ezetymibem ze statyną oraz monoterapii statyną u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy ($n = 21\ 794$) [237], stwierdzono, że terapia skojarzona wywierała silniejszy wpływ na wszystkie najważniejsze parametry lipidowe. W badaniu *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) u osób z przewlekłą chorobą nerek stosujących simwastatynę w połączeniu z ezetymibem zaobserwowano zmniejszenie o 17% częstości poważnych zdarzeń miażdżycowych w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo [238]. W tym kontekście należy podkreślić, że chociaż względne zmniejszenie liczby zdarzeń może być podobne u osób z cukrzycą i bez cukrzycy, bezwzględna korzyść jest większa u chorych na cukrzycę, ponieważ są oni obciążeni większym ryzykiem.

Cukrzyca typu 1. Badanie *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) obejmowało 1466 chorych na cukrzycę typu 1, których średnia wieku wynosiła 55 lat, a u większości z nich występowały wcześniej zdarzenia CVD. W tej analizie wykazano podobne zmniejszenie ryzyka zdarzeń CVD (RR 0,79; 95% CI 0,62–1,01) jak u osób z cukrzycą typu 2 i przy wartości p dla interakcji wynoszącej 1,0, uzyskując weryfikację wyników, mimo że istotność statystyczna osiągnęła w tej podgrupie jedynie graniczną wartość [234]. Należy przyznać, że brakuje danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności leczenia statynami u młodszych pacjentów z cukrzycą typu 1. Jednak decyzję o zastosowaniu tych leków należy podejmować indywidualnie u chorych obciążonych dużym ryzykiem CVD, niezależnie od stężenia LDL-C — np. u chorych na cukrzycę typu 1 z zaburzeniem czynności nerek.

Prewencja pierwotna. W badaniu *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) oceniono korzyści związane ze stosowaniem statyn u chorych na cukrzycę typu 2, u których występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, retinopatia lub albuminuria [239]. W badaniu CARDS 2838 chorych na cukrzycę typu 2 przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę w dawce 10 mg/d. lub placebo. Badanie zakończono przed terminem ze względu na zmniejszenie o 37% (95% CI od –52 do –17; $p = 0,0001$) częstości zdarzeń zaliczanych do głównego punktu końcowego (pierwszy ostry incydent wieńcowy). Do badania *Heart Protection Study* (HPS) włączono 2912 osób (głównie chorzy na cukrzycę typu 2) ze stwierdzoną wcześniej CVD. Stosowanie simwastatyny (40 mg/d.) spowodowało zmniejszenie częstości głównego punktu końcowego o 33%

($p = 0,0003$; 95% CI 17–46) [240]. Na podstawie analizy podgrupy uczestników badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) chorych na cukrzycę, u których nie występowała CVD, wykazano, że leczenie atorwastatiną w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie częstości poważnych zdarzeń CVD i związanych z nimi zabiegów o 23% (95% CI 0,61–0,98; $p = 0,04$) [241].

Bezpieczeństwo stosowania statyn. Doniesienia z najważniejszych badań RCT wskazują, że statyny są bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych [242]. Częstość zdarzeń niepożądanych jest niewielka, poza objawami mięśniowymi. W większości przypadków miopatii lub rabdomiolizy występują interakcje lekowe ze statynami przyjmowanymi w dawkach większych niż standardowe [243]. Należy unikać jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i statyn ze względu na interakcje farmakokinetyczne, jednak nie ma obaw związanych z bezpieczeństwem w przypadku skojarzonego leczenia fenofibratem i statynami [228, 229].

W metaanalizie obejmującej 91 140 uczestników stwierdzono, że leczenie statynami wiązało się z ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 (OR 1,09; 95% CI 1,0–1,2; $I^2 = 11\%$), które zwiększało się z wiekiem [244]. Dane te oznaczają jedno zachorowanie na cukrzycę typu 2, jeśli podda się leczeniu 225 pacjentów przez 4 lata. W tym samym czasie stosowanie statyn zapobiegłoby 5,4 zdarzenia CVD na każdy mmol/l redukcji stężenia LDL-C. W metaanalizie 5 badań dotyczących statyn wykazano, że ryzyko zachorowania na cukrzycę jest większe w przypadku stosowania dużych dawek leków z tej grupy (atorwastatyna lub simwastatyna w dawce 80 mg/d.) (OR 1,12; 95% CI 1,04–1,22; $I^2 = 0\%$) niż przy podawaniu średnich dawek (simwastatyna 20 mg lub prawastatyna 40 mg) [245]. W grupie poddanej intensywnemu leczeniu zaobserwowano 2 dodatkowe przypadki zachorowań na cukrzycę na 1000 osobolat, natomiast liczba zdarzeń CVD była mniejsza o 6,5. Ostatnio amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła zmianę w informacji o leku dotyczącą zwiększenia stężenia glukozy we krwi i odsetka HbA_{1c} w przypadku leków z grupy statyn (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf); FDA nadal uważa, że korzyści ze zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych zdecydowanie przeważają nad niewielkim ryzykiem rozwoju cukrzycy [245, 246]. Kolejne dowody potwierdzające bezpieczeństwo stosowania statyn pochodzą z metaanalizy 27 randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano, że u osób, u których 5-letnie ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych jest mniejsze niż 10%, każde obniżenie o 1 mmol/l stężenia LDL-C powoduje bezwzględne zmniejszenie częstości poważnych zdarzeń naczyniowych o około 11 na 1000 w ciągu 5 lat, bez zwiększenia częstości nowotworów lub zgonów z innych przyczyn. Te korzyści znacznie przeważają nad jakimkolwiek znanym ryzykiem związanym z leczeniem statynami [247].

Ryzyko rezydualne u osób stosujących leczenie obniżające stężenie LDL-C. Chorzy na cukrzycę typu 2 z docelowym stężeniem LDL-C są nadal obciążeni dużym ryzykiem zdarzeń CVD [224]. To ryzyko rezydualne wiąże się z wieloma czynnikami, do których należą podwyższone stężenie białek bogatych w triglicerydy, niskie stężenie HDL-C i obecność małych gęstych cząsteczek LDL. Sugerowano, że obniżenie nadmiernie wysokiego stężenia triglicerydów ($> 2,2$ mmol/l) i/lub zwiększenie niskiego stężenia HDL-C ($< 1,0$ mmol/l) mogłoby przynieść dalsze korzyści. W badaniu FIELD leczenie fenofibratem nie spowodowało zmniejszenia częstości głównego punktu końcowego (zgon spowodowany chorobą wieńcową i niezakończony zgonem MI), ale wpłynęło na zmniejszenie częstości wszystkich zdarzeń CVD z 14% do 12,5% (HR 0,9; 95% CI 0,80–0,99; $p = 0,035$) [228, 248]. W badaniu ACCORD 5518 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej fenofibratem w skojarzeniu z simwastatiną (20–40 mg/d.) lub przyjmującej placebo i nie stwierdzono jakiegokolwiek dodatkowego wpływu na główny punkt końcowy. W zaplanowanej wcześniej analizie podgrupy chorych, u których stężenie triglicerydów wynosiło $> 2,3$ mmol/l (> 204 mg/dl), a stężenie HDL-C $< 0,9$ mmol/l (< 34 mg/dl), ryzyko sercowo-naczyniowe zmniejszyło się o 31% u osób przyjmujących fenofibrat i simwastatinę ($p = 0,06$ dla interakcji między pacjentami z tym profilem lipidowym w stosunku do osób, u których taki profil nie występował) [229]. W analizie podgrupy pacjentów z dyslipidemią (stężenie triglicerydów $> 2,3$ mmol/l i HDL-C $< 0,9$ mmol/l) w badaniu FIELD wykazano zmniejszenie o 27% ryzyka CVD [228]. Zarówno w badaniu FIELD, jak i ACCORD leczenie fenofibratem wiązało się ze znacznym obniżeniem stężenia triglicerydów (22%), natomiast przyrost stężenia HDL-C był mniejszy niż oczekiwano (odpowiednio +2% i +2,4%). Metaanalizy potwierdziły, że stosowanie fibratów wiąże się z korzyściami klinicznymi w postaci zmniejszenia częstości poważnych zdarzeń CVD, jednak nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej [249, 250]. Wydaje się, że efekty leczenia wynikają z obniżenia stężenia triglicerydów [250].

Strategie mające na celu zwiększenie stężenia HDL-C. W badaniach epidemiologicznych i w wielu badaniach dotyczących statyn wykazano, że istnieje odwrotna zależność między stężeniem HDL-C a CVD [218]. Niskie stężenia HDL-C wiążą się ze zwiększonym stężeniem triglicerydów i występują często u osób z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą. Jednak brakuje dowodów potwierdzających zasadność stosowania leczenia wpływającego na stężenie HDL-C w celu prewencji CVD. W 2 przeprowadzonych ostatnio badaniach RCT stosowanie inhibitorów białka transportującego estry cholesterolu (CETP), torcetrapibu i dalcetrapibu [251, 252], nie spowodowało redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych mimo zwiększenia stężenia HDL-C o 30–40%. Jedną z przyczyn takich rezultatów może być

nieprawidłowa charakterystyka czynnościowa cząstek HDL. Jeśli rzeczywiście tak jest, samo zwiększenie liczby tych cząstek bez poprawy ich czynności może nie wystarczyć do zmniejszenia ryzyka CVD.

Nadal dostępnych jest niewiele środków farmakologicznych, które można zastosować w celu zwiększenia stężenia HDL-C u chorych na cukrzycę. Skuteczność fenofibratu w tym względzie jest znikoma, natomiast niacyna (N-ER) może mieć korzystne właściwości, ponieważ zwiększa stężenie HDL-C o 15–30%, powodując jednocześnie zwiększenie stężenia Apo A-1 [224, 253] oraz obniżając stężenia triglicerydów (do 35%), LDL-C (ok. 20%) i Apo B oraz lipoproteiny a (Lp a) (ok. 30%). Choć w badaniach wykazano korzystny wpływ niacyny na pomiary angiograficzne i na zmniejszenie pola powierzchni ściany tętnicy szyjnej ocenianego ilościowo w badaniu rezonansu magnetycznego po rocznym okresie stosowania terapii [254], w 2 przeprowadzonych niedawno badaniach klinicznych nie potwierdzono użyteczności niacyny w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem niacyny u chorych z zespołem metabolicznym [255]. W badaniu *Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS-2 THRIVE) 25 673 chorych z potwierdzoną chorobą naczyniową przydzielono do grupy przyjmującej placebo lub niacynę/laropiprant jako uzupełnienie podstawowej terapii statyną/ezetimibem. Badanie zakończono przedwcześnie po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku. W tym czasie u 15,0% chorych z grupy kontrolnej i 14,5% osób z grupy leczonej niacyną/laropiprantem (różnica nieistotna statystycznie) wystąpiły zdarzenia zaliczane do głównego punktu końcowego obejmującego zgon z powodu choroby wieńcowej, MI niezakończony zgonem, udar mózgu i rewaskularyzację wieńcową. Ponadto nastąpiło istotne zwiększenie o 3,7% ryzyka powikłań cukrzycy i o 1,8% ryzyka zachorowania na cukrzycę. Co więcej, leczenie niacyną spowodowało

zwiększenie ryzyka zakażenia o 1,4% i zwiększenie o 0,7% ryzyka krwawień, łącznie ze zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego [256]. Na podstawie tych wyników *European Medicines Agency* (EMA) wycofała pozwolenie na dystrybucję preparatu zawierającego niacynę i laropiprant.

Zmiana stylu życia obejmująca zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej, redukcję masy ciała i ograniczenie spożycia szybko wchłaniających się węglowodanów pozostaje nadal podstawowym postępowaniem w celu zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL.

U chorych z wysokim stężeniem triglicerydów (> 5,4 mmol/l) głównymi celami terapeutycznymi są zmiana stylu życia (ze szczególnym uwzględnieniem redukcji masy ciała i ograniczeniem nadmiernego spożywania alkoholu) i poprawa kontroli glikemii. Do zagrożeń związanych z wysokim stężeniem triglicerydów należą ostre zapalenie trzustki i polineuropatia. W zbiorczej analizie danych z badań RCT stosowanie statyn wiązało się z mniejszym ryzykiem zapalenia trzustki u chorych z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem triglicerydów. Fibraty nie miały działania ochronnego, a nawet mogły powodować zwiększenie ryzyka zapalenia trzustki [257]. Kwasy tłuszczowe omega-3 (2–4 g/d.) mogą być przydatne w obniżaniu stężenia triglicerydów u chorych, u których jest ono wysokie [258]. Jednak brakuje dowodów, że taka suplementacja ma korzystny wpływ w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę.

6.4.4. Luki w wiedzy

- Rola cząstek HDL w regulacji wydzielania insuliny w komórkach beta wymaga dalszych wyjaśnień.
- Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków zwiększających stężenie cząstek HDL lub poprawiających ich czynność.
- Należy wyjaśnić, jak dużą rolę odgrywają czynność cząstek HDL i ich stężenie w osoczu w patogenezie CVD.

6.4.5. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w cukrzycy

Dyslipidemia w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Leczenie statynami zaleca się u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 obciążonych bardzo dużym ryzykiem (tj. jeśli występuje potwierdzona CVD, ciężka CKD lub jeden albo więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub zmiany narządowe); należy dążyć do uzyskania docelowego stężenia LDL-C wynoszącego < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub przynajmniej redukcji LDL-C o ≥ 50%, jeśli osiągnięcie docelowych wartości jest niemożliwe	I	A	[227, 234, 238]
U chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych dużym ryzykiem (bez jakichkolwiek innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zmian narządowych) zaleca się leczenie statynami z docelowym stężeniem LDL-C wynoszącym < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)	I	A	[227, 234]
Można rozważyć leczenie statynami u chorych na cukrzycę typu 1 obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C	IIb	C	–

→

Dyslipidemia w cukrzycy (cd.)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Można rozważyć przyjęcie dodatkowego celu terapeutycznego w postaci stężenia cholesterolu nie-HDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) u chorych na cukrzycę z grupy bardzo dużego ryzyka i < 3,3 mmol/l (<130 mg/dl) u chorych z grupy dużego ryzyka	IIb	C	–
Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej poprzez dołączenie ezetimibu należy rozważyć zwiększenie dawki statyny	IIa	C	–
Nie zaleca się stosowania leków, które zwiększają stężenie HDL-C w celu prewencji CVD u chorych na cukrzycę typu 2	III	A	[251, 252, 256]

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; CKD — przewlekła choroba nerek; HDL-C — cholesterol frakcji HDL; LDL-C — cholesterol frakcji LDL

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.5. CZYNNOSĆ PŁYTEK KRWI

Aktywacja płytek krwi odgrywa podstawową rolę w inicjowaniu i rozwoju aterosklerozy [259]. Wielu badaczy opisywało zaburzenia agregacji płytek w cukrzycy *in vivo* [260]. Wykazano, że zarówno hiperglikemia po posiłku, jak i utrzymująca się stale są głównymi determinantami aktywacji płytek *in vivo* we wczesnych i późnych stadiach naturalnego przebiegu cukrzycy typu 2 [261, 262].

6.5.1. Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy (ASA) hamuje aktywację i agregację płytek krwi zależną od tromboksanu A2 poprzez nieodwracalną inaktywację płytkowej cyklooksygenazy 1 (COX-1) [263]. Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań w celu swoistej oceny zależności efektu przeciwplateletowego ASA od dawki i czasu stosowania u chorych na cukrzycę typu 2. Obecnie zaleca się podawanie tego leku w dawce 75–162 mg raz na dobę, to jest według takiego samego schematu dawkowania, jak u osób bez cukrzycy [263, 264]. Jednak podawanie małej dawki kwasu salicylowego raz na dobę może nie zapewnić całkowitego hamowania aktywności płytkowej COX-1 i czynności płytek zależnej od tromboksanu A2 [265–267], co jest prawdopodobnie spowodowane zwiększonym obrotem płytek w cukrzycy [268]. Dane na ten temat wskazują, że u osób z cukrzycą i CVD stosowanie ASA 2 razy dziennie może przynieść korzystne efekty w postaci ciągłej skuteczności [268, 269].

Prewencja wtórna. Na podstawie pierwszego przeglądu danych przeprowadzonego przez zespół *Antiplatelet Trialists' Collaboration* stwierdzono, że leczenie przeciwplateletowe (głównie z użyciem ASA) cechuje się podobną skutecznością u chorych ze stwierdzoną wcześniej objawową CVD, niezależnie od występowania cukrzycy [270]. Badacze przeanalizowali indywidualne dane dotyczące „poważnych zdarzeń naczyniowych” (MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn naczyniowych) pochodzące od około 4500 chorych na cukrzycę uczestniczących w badaniach RCT i stwierdzili, że terapia lekami przeciwplateletowymi spowodowała zmniejszenie liczby tych zdarzeń o mniej więcej 1/4 [270]. Nie ma zatem wyraźnego

powodu, aby leczyć chorych z cukrzycą i CVD inaczej niż osoby niechorujące na cukrzycę. Małe dawki ASA zaleca się zarówno w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych, jak i w prewencji wtórnej ACS [263].

Prewencja pierwotna. Kilka północnoamerykańskich towarzystw naukowych zaleca małe dawki ASA w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u dorosłych chorych na cukrzycę [264, 271]. Jednak brakuje dostatecznych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii, a dostępne wyniki badań są niejednoznaczne [272, 273]. W najnowszej metaanalizie obejmującej 3 badania, do których włączono wyłącznie chorych na cukrzycę, i 6 badań, w których wydzielono podgrupę chorych na cukrzycę z szerszej populacji, stosowanie ASA wiązało się z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zdarzeń wieńcowych o 9% (RR 0,91; 95% CI 0,79–1,05) i ryzyka udaru mózgu o 15% (RR 0,85; 95% CI 0,66–1,11) [264]. Należy podkreślić, że całkowita liczba chorych na cukrzycę uczestniczących w tych 9 badaniach wynosiła 11 787, a ekstrapolowana częstość zdarzeń wieńcowych w ciągu 10 lat wahała się od 2,5% do 33,5% [264]. Zgodnie z interpretacją tych danych przez badaczy ASA prawdopodobnie powoduje umiarkowane zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak niewielka liczba dostępnych danych uniemożliwia dokładną ocenę wielkości efektu. Ze względu na brak pewności zespół ekspertów *Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on CVD Prevention in Clinical Practice* nie zaleca leczenia przeciwplateletowego za pomocą ASA u dorosłych osób z grupy małego ryzyka CVD [89].

Stosunek korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego. Na podstawie wyników metaanalizy 6 badań dotyczących prewencji pierwotnej stwierdzono, że stosowanie ASA powoduje zwiększenie o 55% ryzyka krwawienia pozaczaszkowe (głównie w obrębie przewodu pokarmowego) zarówno u osób bez cukrzycy (większość), jak i u chorych na cukrzycę [274]. Jeśli chodzi o stosunek potencjalnych korzyści do zagrożeń związanych ze stosowaniem ASA w prewencji pierwotnej, powyższe wyniki ilustrują prawdopodobnie najbardziej optymistyczny scenariusz, ponieważ pacjenci, u których

występowało zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, zostali wykluczeni z badania, a osoby w podeszłym wieku były w nim niedostatecznie reprezentowane [274]. W tej samej analizie obecność cukrzycy na początku badania wiązała się z 2-krotnym zwiększeniem liczby zdarzeń naczyniowych, ale również ze zwiększeniem o 50% ryzyka poważnych krwawień pozaczaszkowych w okresie obserwacji [274].

Zarówno w wytycznych *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, jak i stanowisku naukowym ADA/AHA/ACCF zaleca się stosowanie ASA u dorosłych chorych na cukrzycę, u których 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosi > 10% [264, 271]. Jednak w obu tych publikacjach stosunkowo niewielki nacisk położono na konieczność oceny zmiennego ryzyka krwawień u tych chorych. Podczas gdy roczne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u poszczególnych chorych na cukrzycę może różnić się około 10-krotnie [264], to w populacji ogólnej stwierdzono 100-krotne różnice w zakresie rocznego ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w zależności od wieku i choroby wrzodowej w wywiadzie [263, 275].

6.5.2. Inhibitory receptorów P2Y₁₂

Klopidogrel, lek nieodwracalnie blokujący receptor P2Y₁₂ dla difosforanu adenozy (ADP), stanowi uznaną alternatywę dla pacjentów, którzy nie tolerują ASA lub mają objawową chorobę naczyń obwodowych, ponieważ ma on szerokie wskazania do długotrwałego stosowania w ramach prewencji wtórnej, podobne do ASA [276, 277]. Ponadto klopidogrel (75 mg raz na dobę) dołączony do ASA w małej dawce (75–160 mg raz na dobę) ma addytywny wpływ kardioprotekcyjny u chorych z ACS i pacjentów poddanych przeszłornej interwencji wieńcowej (PCI) [276]. Jednak dane z badania *Clpidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance* (CHARISMA) potwierdzają, że klopidogrel dołączony do terapii za pomocą ASA może mieć szkodliwy wpływ u chorych z zaawansowaną nefropatią [278]. Lekami zapewniającymi skuteczniejszą blokadę receptorów P2Y₁₂ są prasugrel i tikagrelor, odwracalny inhibitor receptorów P2Y₁₂ [276]. W badaniu TRITON-TIMI 38 prasugrel (dawka wysycająca 60 mg, a następnie 10 mg/d.) był bardziej skuteczny niż klopidogrel (dawka wysycająca 300 mg, a następnie 75 mg/d.) w zapobieganiu nawrotom zdarzeń niedokrwiennych po ACS. Jednak w całej badanej kohorcie to korzystne działanie wiązało się z ryzykiem poważnych krwawień wg klasyfikacji TIMI [279]. W analizie cząstkowej chorych na cukrzycę stwierdzono podobną redukcję nawracających zdarzeń niedokrwiennych, jednak w tej kohorcie nie towarzyszyło jej zwiększenie częstości krwawień [280]. Tikagrelor (dawka wysycająca 180 mg, a następnie 90 mg 2 razy na dobę) był również bardziej skuteczny niż klopidogrel (dawka wysycająca 300–600 mg,

a następnie 75 mg/d.) w zmniejszaniu częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i z jakiegokolwiek przyczyny po 12 miesiącach w ogólnej kohorcie chorych, którzy przebyli ACS [281], i powodował zmniejszenie częstości zdarzeń niedokrwiennych u chorych na cukrzycę, nie przyczyniając się do zwiększenia ryzyka krwawień [282]. Co ważne, wykazano, że tikagrelor jest bardziej skuteczny niż klopidogrel u chorych z ACS, u których występują zaburzenia czynności nerek [283]. Nie ma przekonujących dowodów, że klopidogrel lub nowsze leki są bardziej lub mniej skuteczne u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy [276]. Stosowanie tych leków w połączeniu z PCI opisano w części 7.2.

6.5.3. Luki w wiedzy

- Nie ustalono optymalnego schematu leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji pierwotnej CVD i cukrzycy.

6.5.4. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego u chorych na cukrzycę

Leczenie przeciwplatekowe u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Nie zaleca się leczenia przeciwplatekowego za pomocą ASA u chorych na cukrzycę, u których występuje małe ryzyko CVD	III	A	[272–274]
Można rozważyć leczenie przeciwplatekowe w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę obciążonych dużym ryzykiem, podejmując decyzję indywidualnie u każdego pacjenta	IIb	C	–
W prewencji wtórnej u chorych na cukrzycę zaleca się ASA w dawce 75–160 mg/d.	I	A	[270]
Zaleca się stosowanie antagonistów receptorów P2Y ₁₂ u chorych na cukrzycę z ACS (przez 1 rok) oraz poddanych PCI (czas stosowania zależy od typu stentu). U pacjentów, u których wykonano PCI z powodu ACS, należy wybrać prasugrel lub tikagrelor	I	A	[276, 277, 280, 282, 284]
Klopidogrel zaleca się jako alternatywny lek przeciwplatekowy w przypadku nietolerancji ASA	I	B	[280, 285]

ASA — kwas acetylosalicylowy; ACS — ostry zespół wieńcowy; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; PCI — przeszłorna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.6. PODEJŚCIE WIELOCZYNNIKOWE

6.6.1. Zasady postępowania wieloczynnikowego

Chorzy z zaburzeniami metabolizmu glukozy wymagają wczesnej oceny ryzyka w celu ustalenia obecności chorób współistniejących i czynników, które powodują zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Obejmuje to ocenę: 1) czynników ryzyka (np. nawyki związane ze stylem życia, w tym palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia); 2) obecności choroby mikronaczyniowej i makronaczyniowej oraz zaburzeń czynności układu autonomicznego; 3) chorób współistniejących (np. HF i zaburzenia rytmu); 4) indukowanego niedokrwienia za pomocą próby wysiłkowej, echokardiografii obciążeniowej lub scyntygrafii mięśnia sercowego oraz 5) żywotności miokardium i czynności lewej komory za pomocą obrazowania metodą echokardiografii dopplerowskiej i/lub rezonansu magnetycznego [286]. Wiarygodność próby wysiłkowej, echokardiografii obciążeniowej lub scyntygrafii mięśnia sercowego jest szczególnie istotna w przypadku wykrywania niedokrwienia u chorych na cukrzycę. Wysoki próg bólu z powodu zaburzeń układu autonomicznego, wielonaczyniowy charakter choroby wieńcowej, nieprawidłowości w EKG, współwystępowanie PAD i przyjmowanie wielu leków są czynnikami zakłócającymi w tej grupie chorych.

Całkowite ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest w dużym stopniu spowodowane synergicznymi interakcjami między insulinoopornością, dysfunkcją komórek beta i wynikającą z tych zaburzeń hiperglikemią, ale również obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Skuteczność prewencji ryzyka zależy zatem od kompleksowych działań w celu wykrycia i leczenia wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka, o czym można się przekonać, korzystając z systemów do oceny ryzyka (np. UKPDS) [101]. Należy jednak zauważyć, że takie kalkulatory ryzyka muszą być stale aktualizowane [287]. Więcej informacji na ten temat można znaleźć w części 5.

W badaniu *Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION)* oceniano dostępność zintensyfikowanego leczenia wieloczynnikowego dla chorych na cukrzycę typu 2 w praktyce lekarza ogólnego [288]. Częstość występowania pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego wynosiła 7,2% (13,5 na 1000 osobołat) w grupie leczonej intensywnie i 8,5% (15,9 na 1000 osobołat) w grupie otrzymującej rutynową opiekę (HR 0,83; 95% CI 0,65–1,05), a liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wynosiła odpowiednio 6,2% (11,6 na 1000 osobołat) i 6,7% (12,5 na 1000 osobołat) (HR 0,91; 95% CI 0,69–1,21). Sformułowano wniosek, że interwencje zachęcające do wczesnego wdrażania intensywnego leczenia u chorych na cukrzycę typu 2 wiązały się z niewielką, nieistotną statystycznie redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów [26, 289]. Zastrzeżenia do wyników badania ADDITION dotyczyły bardzo małej poprawy kontroli ważnych czynników ryzyka sercowo-

-naczyniowego (HbA_{1c}, stężenie cholesterolu i ciśnienie tętnicze) w grupie poddanej intensywnemu leczeniu. Z kolei wyniki badania STENO 2 potwierdziły istotne znaczenie leczenia wieloczynnikowego u chorych na cukrzycę z potwierdzoną mikroalbuminurią. W badaniu tym przydzielono losowo 160 pacjentów do grupy intensywnego leczenia wieloczynnikowego ukierunkowanego na osiągnięcie określonych celów terapeutycznych lub do grupy leczenia konwencjonalnego. Docelowe wartości w grupie leczonej intensywnie wynosiły: stężenie HbA_{1c} < 6,5%, stężenie cholesterolu całkowitego < 4,5 mmol/l (175 mg/dl), ciśnienie tętnicze < 130/80 mmHg. Wszyscy pacjenci z tej grupy otrzymywali inhibitory układu RAAS i małe dawki ASA. Mimo że u osób poddanych intensywnemu leczeniu nie zawsze udało się osiągnąć cele terapeutyczne, ogólne efekty leczenia były lepsze w tej grupie chorych niż u osób otrzymujących standardową opiekę. Intensywne leczenie spowodowało zmniejszenie częstości zdarzeń mikronaczyniowych i makronaczyniowych o 50% po okresie obserwacji wynoszącym 7,8 roku. Celem terapeutycznych, który udało się osiągnąć u największego odsetka chorych, było stężenie cholesterolu, co sugeruje kluczową rolę statyn w całej strategii działań prewencyjnych [290, 291]. Później terapię mającą na celu uzyskanie celów terapeutycznych zastosowano w obu grupach. Chorych obserwowano przez 13 lat od randomizacji. W tym okresie u pacjentów przydzielonych pierwotnie do grupy poddanej intensywnemu leczeniu bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 20%, a współczynnik HR zgonu w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie — 0,54 (95% CI 0,3–0,9; p < 0,02). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło 29%. Ponadto stwierdzono znaczne zmniejszenie częstości nefropatii cukrzycowej (ryzyko względne 0,4; 95% CI 0,3–0,8; p < 0,004) i progresji retinopatii (ryzyko względne 0,6; 95% CI 0,4–0,9; p = 0,01) [156]. W analizie ekonomicznej wykazano, że intensywne leczenie cechowało się większą efektywnością kosztową niż opieka konwencjonalna. Ponieważ zwiększenie kosztów w przypadku intensywnego leczenia wiązało się głównie z wydatkami na leki i kosztami konsultacji, takie leczenie będzie przeważać nad konwencjonalnym (korzyści zdrowotne i oszczędność kosztów przy stosowaniu leków odtwórczych w warunkach opieki podstawowej) [292].

Dane z badania *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart* potwierdzają, że podejście wieloczynnikowe ma podstawowe znaczenie w leczeniu chorych. Spośród 1425 chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 i CAD u 44% stosowano leczenie farmakologiczne oparte na dowodach, definiowane jako terapia skojarzona ASA, lekiem beta-adrenolitycznym, inhibitorem RASS i statyną przy braku przeciwwskazań. Po roku obserwacji u chorych stosujących taką terapię skojarzoną stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność całkowitą (3,5 vs. 7,7%; p = 0,001) i mniejszą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych (11,6 vs. 14,7%; p = 0,05) niż u osób, które nie otrzymywały pełnego zestawu tej kombinacji leków [213].

Tabela 10. Podsumowanie celów terapeutycznych w leczeniu pacjentów z cukrzycą lub nieprawidłową tolerancją glukozy i chorobą wieńcową

Ciśnienie tętnicze [mm Hg] W przypadku nefropatii	< 140/85 mm Hg Ciśnienie skurczowe < 130 mm Hg
Kontrola glikemii HbA _{1c} (%) ^a	Ogólnie < 7,0 (53 mmol/mol) W indywidualnych przypadkach < 6,5–6,9% (48–52 mmol/mol)
Profil lipidowy mmol/l [mg/dl] Cholesterol frakcji LDL	U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub zmniejszenie o co najmniej 50% U pacjentów z grupy dużego ryzyka < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Stabilizacja płytek krwi	U pacjentów z CVD i cukrzycą kwas acetylosalicylowy w dawce 75–160 mg/d.
Palenie tytoniu	Konieczne zaprzestanie palenia
Palenie bierne	Należy unikać
Aktywność fizyczna	O umiarkowanej lub dużej intensywności ≥ 150 min/tydz.
Masa ciała	Dążenie do stabilizacji masy ciała u chorych na cukrzycę z nadwagą lub otyłością na podstawie bilansu energetycznego i redukcji masy ciała u osób z IGT w celu prewencji rozwoju cukrzycy typu 2
Nawyki żywieniowe Spożycie tłuszczów (% wartości energetycznej diety) Ogółem Nasycone Jednonienasycone kwasy tłuszczowe Spożycie błonnika	< 35% < 10% > 10% > 40 g/d. (lub 20 g/1000 kcal/d.)

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy; LDL — lipoproteiny o małej gęstości
^aZgodnie ze standardami badania *Diabetes Control and Complication Trial*

Skorygowany współczynnik HR dla interakcji między cukrzycą a leczeniem wykazał, że stosowanie leczenia opartego na dowodach u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z niezależnym działaniem ochronnym (HR dla zgonu: 0,4). Przykład ilustrujący, że ograniczenie się do jednej interwencji w celu zmniejszenia zapadalności na CVD jest niewłaściwe, pochodzi z badania, w którym 37 osób z nadwagą lub otyłością i insulinoopornością, lecz niechorujących jeszcze na cukrzycę, przydzielono losowo do monoterapii fenofibratem lub rosiglitazonem bądź do stosowania diety o ograniczonej kaloryczności. Okazało się, że żadna z badanych strategii stosowana samodzielnie nie mogłaby spowodować normalizacji wszystkich — a przynajmniej większości — zaburzeń metabolicznych (np. masy ciała, wrażliwości na insulinę, stężeń cholesterolu i triglicerydów, glikemii po posiłkach) u tych chorych obciążonych znacznym zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [293].

Cele terapeutyczne przedstawiono w tabeli 10.

6.6.2. Luki w wiedzy

- Plejotropowe efekty leczenia hipoglikemizującego w odniesieniu do CVD nie zostały w pełni wyjaśnione.

6.6.3. Zalecenia dotyczące wieloczynnikowego leczenia czynników ryzyka w cukrzycy

Leczenie wieloczynnikowe czynników ryzyka w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Należy rozważyć przeprowadzenie stratyfikacji ryzyka w ramach oceny pacjentów z cukrzycą i IGT	IIa	C	–
U pacjentów z cukrzycą i IGT zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego jako podstawę leczenia wieloczynnikowego	I	B	[156, 213]
U pacjentów z cukrzycą lub IGT ze współistniejącą CVD należy rozważyć cele terapeutyczne wymienione w tabeli 10	IIa	B	[156, 213]

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

7. Leczenie stabilnej i niestabilnej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę

7.1. OPTIMALNE LECZENIE ZACHOWAWCZE U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ I CUKRZYCĄ

Cukrzyca wiąże się gorszym rokowaniem u pacjentów z ostrą i stabilną CAD [294–296]. Zależność ta występuje również u osób z nowo wykrytą cukrzycą i IGT [297] i, mimo że bezwzględne ryzyko jest większe u mężczyzn, proporcjonalny przyrost ryzyka jest większy u kobiet, u których cukrzyca powoduje utratę kardioprotekcyjnego wpływu płci [298]. U wszystkich pacjentów z CAD, u których nie stwierdzono wcześniej zaburzeń metabolizmu glukozy, należy zbadać parametry glikemiczne w celu przeprowadzenia stratyfikacji ryzyka i ustalenia właściwego leczenia. Podwyższone wyniki oznaczeń HbA_{1c} i FPG mogą być podstawą rozpoznania cukrzycy [299], jednak uzyskanie prawidłowych wartości nie wyklucza zaburzeń glikemii. W takim przypadku odpowiednią metodą badania jest OGTT (omówiony szczegółowo w części 3.3) [3, 38], którego nie powinno się przeprowadzać wcześniej niż po 4–5 dniach od wystąpienia ACS (czyli ostrego MI lub niestabilnej dławicy piersiowej), aby ograniczyć możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników [300, 301].

Mimo że nastąpiło zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej po MI, rokowanie u chorych na cukrzycę jest nadal niekorzystne. Powody takiej sytuacji nie zostały całkowicie wyjaśnione, ale zapewne do zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych przyczyniają się częstsze występowanie powikłań i brak odpowiedniego leczenia opartego na dowodach naukowych [302, 303].

Ze względu na fakt, że przeprowadzono bardzo niewiele badań dotyczących swoiście chorych na cukrzycę, informacje dotyczące skuteczności leczenia często pochodzą z analizy podgrup istniejących badań klinicznych. Wadą takiego postępowania jest ryzyko oceniania grup pacjentów z cukrzycą, którzy spełniają kryteria włączenia do badania, lecz u których fenotyp cukrzycy nie jest dobrze określony. Ponadto u chorych z CVD często występuje zespół metaboliczny lub nierozpoznana cukrzyca. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, uważa się, że dostępne informacje przemawiają za podobną skutecznością leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy. Jednak ze względu na większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych korzyści wynikające z leczenia są znacznie większe u chorych na cukrzycę, a liczba chorych, których należy poddać leczeniu (NNT), aby uniknąć jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego, jest mniejsza w tej grupie chorych niż u osób bez cukrzycy [213].

7.1.1. Leki beta-adrenolityczne

W aktualnych europejskich wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z CAD zachęca się do stosowania beta-adrenolityków w całym spektrum CAD, przy czym różny jest poziom zaleceń i stopień wiarygodności danych [304–308]. Leki z tej grupy łagodzą objawy niedokrwienia mięśnia sercowego (dławica piersiowa) u osób ze stabilną CAD i, jak wskazują wyniki retrospektywnych analiz danych z badań z grupą kontrolną przyjmującą placebo, mogą zapewnić korzyści prognostyczne [305]. Beta adrenolityki szczególnie skutecznie poprawiają rokowanie u chorych na cukrzycę, którzy przeżyli MI, ponieważ zmniejszają prawdopodobieństwo jego ponownego wystąpienia, nagłej śmierci sercowej i komorowych zaburzeń rytmu [309, 310]. Leki te mogą powodować niekorzystne efekty metaboliczne — np. zwiększenie insulinooporności i maskowanie objawów hipoglikemii — a ponadto istnieją różnice między niepowodującymi rozszerzenia naczyń antagonistami receptorów beta-1 (np. metoprolol i atenolol) i beta-adrenolitykami mającymi właściwości wazodylatacyjne (nie selektywni antagoniści receptorów alfa i beta, np. karwedilol i labetalol, oraz beta-1-adrenolityki modulujące syntezę NO, np. nebiwolol). Preferuje się stosowanie leków z tej ostatniej grupy, ponieważ mają korzystniejszy profil działania w odniesieniu do metabolizmu glukozy [311]. W ogólnym rozrachunku korzystny wpływ blokady receptorów beta na rokowanie przeważa nad negatywnym oddziaływaniem na metabolizm glukozy.

7.1.2. Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron

Terapię lekami z grupy ACE-I lub ARB należy rozpocząć w czasie hospitalizacji z powodu ACS i kontynuować u chorych na cukrzycę z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) wynoszącą < 40%, z nadciśnieniem tętniczym i przewleklą chorobą nerek [304, 306, 307], należy ją także rozważyć u wszystkich pacjentów z MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Stosowanie ACE-I zaleca się również u chorych na cukrzycę ze stabilną CAD [305]. W badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) wykazano zmniejszenie o 25% częstości MI, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z potwierdzoną chorobą naczyniową lub cukrzycą przydzielonych losowo do przyjmowania placebo lub ramiprilu. Ta obserwacja była zgodna z danymi uzyskanymi w określonej wcześniej podgrupie chorych na cukrzycę [312]. Korzystny trend o podobnej wielkości stwierdzono w podgrupie chorych na cukrzycę w badaniu *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA), do którego włączono osoby z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym [313]. W badaniu ONTARGET porównano ramipril, lek z grupy ACE-I, i należący do ARB telmisartan w populacji obciążonej dużym ryzykiem, podobnej do oce-

nianej w badaniu HOPE. W tym bezpośrednim porównaniu (*head-to-head*) telmisartan okazał się równoważny w stosunku do ramiprilu pod względem częstości występowania głównego punktu końcowego (na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar mózgu i hospitalizacja z powodu niewydolności serca), natomiast łączne stosowanie obu leków spowodowało zwiększenie częstości działań niepożądanych bez dodatkowych korzyści [210].

7.1.3. Leki hipolipemizujące

Korzystny wpływ stosowania statyn u chorych z CAD i cukrzycą został dobrze udokumentowany w badaniach klinicznych. Szczegółowe informacje na temat leczenia hipolipemizującego zamieszczono w części 6.4.

7.1.4. Azotany i antagoniści wapnia

Nie ma dowodów na wpływ azotanów na poprawę rokowania, lecz można je stosować w celu złagodzenia objawów [304, 306, 307]. Leki z grupy antagonistów wapnia skutecznie łagodzą objawy niedokrwienne, a werapamil i diazepam mogą zapobiegać dorzutom zawału serca i zgonom [304–307]. Te leki można stosować długookresowo u chorych bez HF jako alternatywę do beta-adrenolityków lub w przypadku, gdy wybór beta-adrenolityku byłby mniej korzystny, np. z powodu obturacyjnej choroby dróg oddechowych. Należy unikać jednoczesnego podawania tych leków z beta-adrenolitykami ze względu na ryzyko bradykardii, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i pogorszenia czynności lewej komory. Inną możliwością jest zastosowanie dihydropirydynowych antagonistów wapnia, np. amlodypiny, felodypiny lub nikardypiny.

7.1.5. Iwabradyna

Iwabradyna, przeciwdławicowy lek swoiście zmniejszający częstotliwość rytmu serca, hamuje prąd rozrusznikowy I_f będący głównym modulatorem samoistnej depolaryzacji węzła zatokowego w okresie rozkurczu. Iwabradyna jest wskazana w leczeniu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u chorych z CAD, u których występują przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków, lub którzy nie tolerują beta-adrenolityków, bądź w leczeniu skojarzonym z beta-adrenolitykami, jeśli u pacjenta utrzymują się objawy lub częstotliwość rytmu serca > 70 /min, zwłaszcza gdy występuje również dysfunkcja lewej komory. Może być stosowana u niektórych pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST w przypadku nietolerancji beta-adrenolityków lub niedostatecznej redukcji częstotliwości rytmu serca mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki beta-adrenolityku [305, 306]. U chorych na cukrzycę duża częstotliwość rytmu serca wiąże się z gorszym rokowaniem [314]. Iwabradyna jest skuteczna w zapobieganiu dławicy u tych chorych, a przy tym nie wywołuje obaw dotyczących skuteczności ani nie ma niekorzystnego wpływu na metabolizm glukozy [315].

7.1.6. Leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe (patrz również części 6.5 i 7.2)

W prewencji wtórnej leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą ASA w małych dawkach (75–160 mg) lub kłopidogrelem (osobno lub w terapii skojarzonej) zmniejsza ryzyko udaru mózgu, MI i zgonu z przyczyn naczyniowych, chociaż u chorych na cukrzycę korzyści są nieco mniejsze niż u osób bez cukrzycy [316]. U chorych na cukrzycę z ACS bez uniesienia odcinka ST szczególnie skuteczne wydaje się stosowanie inhibitorów receptora glikoproteiny IIb/IIIa, jednak nie zostało to potwierdzone w przeprowadzonym niedawno badaniu *Early-ACS* [317].

Dołączenie innych leków przeciwplatekcyjnych, np. pochodnych tienopirydyny (tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel) i tikagreloru do ASA powodowało zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z ACS [284, 304, 307]. Stwierdzono zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udarów mózgu z 11,4% do 9,3% (RR 0,80; 95% CI 0,72–0,90); efekt leczenia był taki sam u chorych na cukrzycę [282]. W badaniu *Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE), w którym kryteria włączenia obejmowały niedawno przebyty niedokrwienny udar mózgu lub MI, lub potwierdzoną PAD, u chorych z cukrzycą i chorobą naczyniową kłopidogrel zapewniał lepszą ochronę przed poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi niż ASA. Roczna częstość zdarzeń u chorych na cukrzycę wynosiła 15,6% w grupie leczonej kłopidogrelem i 17,7% w grupie przyjmującej ASA, zatem bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 2,1% ($p = 0,042$), co odpowiada RRR o 13% (ryzyko względne 0,87; 95% CI 0,77–0,88), a przy tym leczenie kłopidogrelem wiązało się z mniejszą liczbą krwawień. Z powodu zwiększenia częstości zdarzeń u chorych na cukrzycę bezwzględna korzyść z leczenia kłopidogrelem jest większa w tej grupie chorych [285]. W analizie podgrup w badaniu TRITON wykazano, że u chorych na cukrzycę leczenie prasugrelem powoduje większą redukcję zdarzeń niedokrwiennych niż terapia kłopidogrelem, a przy tym nie prowadzi do zwiększenia liczby krwawień [280]. Należy jednak pamiętać, że w wielu badaniach nie przedstawiono osobnych danych dotyczących wpływu leczenia u chorych na cukrzycę, a zalecenia opracowuje się na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych obejmujących chorych na cukrzycę i osoby bez cukrzycy [318].

7.1.7. Kontrola glikemii w ostrych zespołach wieńcowych

Podwyższone stężenie glukozy w osoczu w czasie ACS wiąże się z poważniejszym rokowaniem u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy [319–323]. Hiperglikemia może być spowodowana niewykrytymi wcześniej zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, ale również wywołanym przez stres uwalnianiem katecholamin, które

z kolei prowadzi do zwiększenia stężenia FFA, zmniejszenia produkcji insuliny i nasilenia insulinooporności i glikogenolizy [301]. Zaburzenia te wpływają niekorzystnie na metabolizm i czynność mięśnia sercowego (więcej informacji zamieszczono w części 4). W badaniach oceniano dwie strategie mające na celu poprawę rokowania u chorych z ACS.

Modulacja metabolizmu poprzez podawanie glukozy, insuliny i potasu (GIK), niezależnie od obecności cukrzycy i stężenia glukozy w osoczu, opiera się na założeniu, że zwiększenie stężenia potasu wewnątrzkomórkowego stabilizuje kardiomiocyty i ułatwia transport glukozy do komórek [324]. Do innych potencjalnych korzyści należą zmniejszenie beta-oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych, lepsze wykorzystanie glukozy w procesie produkcji energii i poprawa czynności śródbłonna i efektów fibrynolizy [301]. Jak wynika z pracy przeglądowej Kloner i Nesto [324], w badaniach RCT nie wykazano zmniejszenia śmiertelności ani chorobowości. Ten brak efektu może być spowodowany zwiększeniem stężenia glukozy w osoczu lub niekorzystnym wpływem obciążenia płynami spowodowanego wlewem GIK. W badaniu *Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care* (IMMEDIATE), w którym przydzielano losowo chorych do podania GIK lub placebo przez personel pomocy doraźnej w warunkach pozaszpitalnych po 90 minutach (mediana) od podejrzanego ACS, wykazano zmniejszenie częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zatrzymanie akcji serca lub zgon w trakcie hospitalizacji pod wpływem leczenia GIK, jednak nie stwierdzono wpływu na zdefiniowany wcześniej główny punkt końcowy, to jest na progresję ACS do MI w ciągu 24 godzin [325].

Kontrolę glikemii oceniano w badaniach RCT *Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) [326, 327] 1 i 2 oraz *Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction* (HI-5) [328]. W pierwszym badaniu DIGAMI 620 chorych na cukrzycę z ostrym MI przydzielono losowo do podawania we wlewie przez przynajmniej 24 godziny insuliny i glukozy, a następnie podawania wielokrotnych dawek insuliny, lub do rutynowego leczenia hipoglikemizującego [326]. Odsetek zgonów po 3,4 roku wynosił 33% w grupie leczonej insuliną i 44% ($p = 0,011$) w grupie kontrolnej [329]. W badaniu DIGAMI 2 nie wykazano korzystnego wpływu na rokowanie. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tych rozbieżności jest to, że w badaniu DIGAMI 1 [326, 330] nastąpiła większa redukcja stężenia HbA_{1c} (1,5%), ponieważ wyższe były wartości tego parametru przy przyjęciu (9,1%) w porównaniu z badaniem DIGAMI 2, w którym te wartości wynosiły odpowiednio 0,5% i 8,3% [327]. Ponadto w badaniu DIGAMI 2 u większego odsetka chorych stosowano beta-adrenolityki, statyny i rewaskularyzację.

Różnica w stężeniach glukozy między grupą kontrolną i grupą stosującą insulinoterapię w badaniu HI-5 była niewielka i nie stwierdzono w nim zmniejszenia śmiertelności u osób leczonych insuliną [328]. Łączna analiza danych z 3 badań potwierdziła, że wlew insuliny i glukozy nie spowodował zmniejszenia śmiertelności w przypadku braku kontroli glikemii u chorych z ostrym MI i cukrzycą (ryzyko względne 1,07; 95% CI 0,85–1,36; $p = 0,547$) [331]. Ponieważ ani w badaniu DIGAMI 2, ani w badaniu HI-5 nie uzyskano różnicy w zakresie kontroli glikemii między grupami leczonymi intensywnie i grupami kontrolnymi, nadal pozostaje otwartą kwestią, czy obniżanie glikemii jest korzystne.

W badaniu *Heart2D* porównano wpływ kontroli glikemii poposiłkowej (podawanie insuliny przed posiłkiem 3 razy dziennie; $n = 557$) i podstawowej (insulina długodziałająca 1 lub 2 razy na dobę; $n = 558$) na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. Przyjęto następujące cele leczenia: stężenie glukozy po posiłku 7,5 mmol/l (135 mg/dl) i FPG 6,7 mmol/l (121 mg/dl). W grupie otrzymującej insulinę bazową stwierdzono niższą średnią FPG (7,0 vs. 8,1 mmol/l; $p < 0,001$), lecz dobowe wartości stężenia glukozy na czczo/przed posiłkiem były podobne (7,7 vs. 7,3 mmol/l; $p = 0,233$) jak w grupie przyjmującej insulinę przed posiłkami. Stężenie HbA_{1c} było podobne w obu grupach. Badanie przerwano po okresie obserwacji wynoszącym średnio 963 dni z powodu braku skuteczności [173].

W niektórych badaniach rejestrowych sugerowano, że istnieje J-kształtna lub U-kształtna zależność między stężeniem glukozy w osoczu a rokowaniem [320, 322, 323], co prowadzi do wniosku, że zarówno hiperglikemia, jak i hipoglikemia mają niepomysłne znaczenie prognostyczne. Mechanizmy kompensacyjne indukowane przez hipoglikemię, np. zwiększone uwalnianie katecholamin, mogą prowadzić do nasilenia niedokrwienia i wywoływać zaburzenia rytmu [332, 333]. Najnowsze dane wskazują, że epizody hipoglikemii identyfikują chorych, u których ryzyko jest zwiększone z innych powodów (np. z powodu HF, zaburzenia czynności nerek lub niedożywienia), a po skorygowaniu względem tych zmiennych hipoglikemia nie będzie już niezależnym czynnikiem ryzyka [334, 335].

Na podstawie wyników badania DIGAMI 1 [326, 330] można wnioskować, że u chorych na cukrzycę z ostrym MI kontrola glikemii może powodować korzyści, jeśli hiperglikemia jest istotna (> 10 mmol/l lub > 180 mg/dl). Uzasadnione jest utrzymywanie stężeń glukozy zbliżonych do normoglikemii, z mniej rygorystycznymi wartościami docelowymi u osób z ciężkimi chorobami współistniejącymi, jednak nadal nie określono dokładnych celów terapeutycznych. Najbardziej skuteczną metodą umożliwiającą uzyskanie szybkiej normalizacji stężenia glukozy jest wlew insuliny. Leczenie hipoglikemizujące w perspektywie długoterminowej przedstawiono w innej części niniejszych wytycznych (część 6.2).

7.1.8. Luki w wiedzy

- Należy ustalić znaczenie optymalnej kontroli glikemii w leczeniu chorych z ACS.
- Czy można zmniejszyć ostateczną wielkość zawału dzięki bardzo wczesnemu podaniu GIK po pojawieniu się objawów wskazujących na MI?

7.1.9. Zalecenia dotyczące leczenia osób ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową i cukrzycą

Leczenie osób ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową i cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się, aby chorych z CVD badać pod kątem zaburzeń metabolizmu glukozy	I	A	[294, 295]
Należy rozważyć zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w celu zmniejszenia śmiertelności i chorobowości u pacjentów z cukrzycą i ACS	Ila	B	[309, 310]
ACE-I lub ARB są wskazane u pacjentów z cukrzycą i CAD w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	[210, 312, 313]
Leczenie statynami jest wskazane u pacjentów z cukrzycą i CAD w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	[227]
Kwas acetylosalicylowy jest wskazany u pacjentów z cukrzycą i CAD w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	[274, 316]
U pacjentów z cukrzycą i ACS zaleca się dołączenie leku hamującego płytkowy receptor P2Y ₁₂ do kwasu acetylosalicylowego	I	A	[280, 282, 284, 285, 304, 307]
U pacjentów z ACS z istotną klinicznie hiperglikemią (> 10 mmol/l lub > 180 mg/dl) należy rozważyć insulinoterapię z docelowymi wartościami glikemii dostosowanymi do ewentualnych chorób współistniejących	Ila	C	–
U pacjentów z cukrzycą i ACS należy rozważyć osiągnięcie kontroli glikemii za pomocą różnych leków hipoglikemizujących	Ila	B	[326, 328, 330]

ACE-I — inhibitor konwertazy angiotensyny; ACS — ostry zespół wieńcowy; ARB — antagonistą receptora angiotensynowego; CAD — choroba wieńcowa; CVD — choroba sercowo-naczyniowa

^aKlasa zaleceń

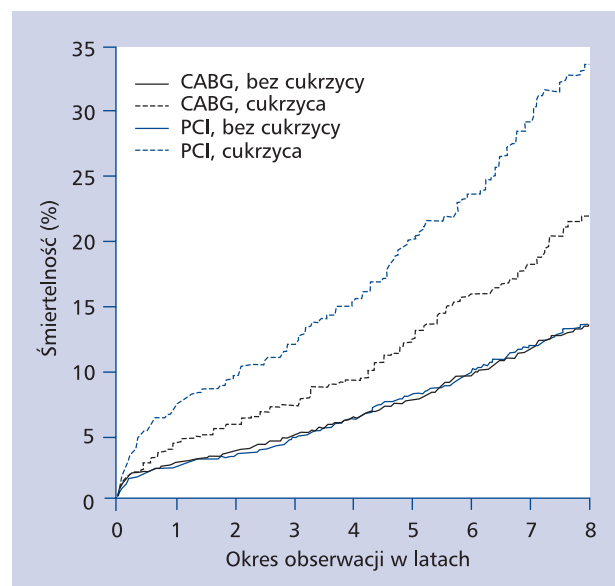
^bPoziom wiarygodności danych

7.2. REWASKULARYZACJA

Jedną czwartą zabiegów rewaskularyzacji mięśnia sercowego przeprowadza się u chorych na cukrzycę. Rewaskularyzacja u tych chorych jest utrudniona z powodu bardziej rozszarych zmian miażdżycowych w tętnicach niersiowych oraz większej skłonności do restenozy po PCI i okluzji pomostu z żyły odpiszczelowej po pomostowaniu naczyń wieńcowych (CABG), a także nieprzerwanej progresji miażdżycy przyczyniającej się do powstawania nowych zwężeń [336]. To powoduje, że u chorych na cukrzycę rewaskularyzacja, niezależnie od zastosowanej metody, wiąże się z większym ryzykiem, włącznie z większym odległym ryzykiem zgonu, niż u osób bez cukrzycy (ryc. 7.1) [337]. Dane dotyczące wpływu rewaskularyzacji mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę uzyskano w zmieniających się warunkach ciągłego rozwoju techniki zabiegowej PCI i CABG oraz leczenia farmakologicznego, co zdecydowanie utrudnia wiarygodne porównanie uzyskanych wyników [308, 338].

7.2.1. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego w stabilnej i niestabilnej chorobie wieńcowej

Stabilna choroba wieńcowa. W badaniu z randomizacją Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) porównano rewaskularyzację mięśnia sercowego metodą CABG lub PCI i optymalne leczenie zachowawcze (OMT) u chorych na cukrzycę zakwalifikowanych do PCI lub CABG [339]. Po określeniu, czy najwłaściwszą techniką rewaskularyzacji w danym przypadku byłaby PCI czy CABG, pacjentów przypisywano losowo do OMT lub rewaskularyzacji w połączeniu z OMT. Po 5 latach nie stwierdzono



Rycina 7.1. Śmiertelność u pacjentów przydzielonych do grupy pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) lub przeszkiórnej interwencji wieńcowej (PCI) w zależności od występowania cukrzycy w analizie 10 badań z randomizacją. Przedrukowano za zgodą z Hlatki i wsp. [337]

istotnej różnicy częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI i udar mózgu między grupą OMT (12%) a grupą rewaskularyzacji (12%). W grupie leczonej chirurgicznie przeżywalność bez poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych i naczyniowo-mózgowych (MACCE) była istotnie większa w przypadku CABG (78%) niż samego leczenia zachowawczego (70%; $p = 0,01$), natomiast przeżywalność nie różniła się istotnie (CABG 86%; OMT 84%; $p = 0,33$). W grupie zakwalifikowanej do PCI, złożonej z pacjentów z mniej nasiloną CAD niż u osób w grupie CABG, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie MACCE lub przeżywalności pomiędzy PCI a OMT. W ciągu późniejszej obserwacji odsetek chorych poddanych co najmniej jednej rewaskularyzacji z powodu występowania objawów wynosił 38% wśród osób przydzielonych do OMT i 20% wśród osób przydzielonych do rewaskularyzacji, co pokazuje, że zastosowanie początkowo strategii zachowawczej w postaci OMT spowodowało uniknięcie około 80% interwencji w ciągu następnych 5 lat. Poza szczególnymi sytuacjami, takimi jak zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$, zwężenie proksymalnego odcinka LAD lub choroba trójnaczyńniowa z upośledzeniem czynności lewej komory, rewaskularyzacja mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę nie powoduje poprawy przeżywalności w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Odnosząc te wyniki do ogólnej praktyki, należy pamiętać, że uzyskano je w wybranych grupach chorych. Wykluczano z badań pacjentów wymagających pilnej rewaskularyzacji oraz osoby z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, stężeniem kreatyniny $> 2,0$ mg/dl (> 177 μ mol/l), stężeniem HbA_{1c} $> 13,0\%$, w klasie HF III–IV, a także osoby poddane PCI lub CABG w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie.

Ostre zespoloty wieńcowe. W badaniach dotyczących leczenia pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST nie stwierdzono interakcji między cukrzycą a efektami rewaskularyzacji mięśnia sercowego [340–342]. W całej populacji tych badań wczesna strategia inwazyjna wiązała się z poprawą wyników [303, 340, 342], przy czym w badaniu *Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TACTICS-TIMI 18) korzyści z terapii u pacjentów z cukrzycą były większe niż u osób bez cukrzycy [342]. W przypadku chorych ze STEMI zbiorcza analiza indywidualnych danych pacjentów ($n = 6315$) z 19 badań RCT, w których porównywano pierwotną PCI i leczenie fibrynolityczne, wykazała, że u chorych na cukrzycę ($n = 877$; 14%), u których stosowano leczenie reperfuzyjne, śmiertelność była większa niż u osób bez cukrzycy. Jednak korzyści z wykonania pierwotnej PCI w stosunku do leczenia fibrynolitycznego były podobne u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy [343]. U chorych na cukrzycę istotnie później rozpoczynano leczenie reperfuzyjne i okres niedokrwienia był dłuższy, co wynikało prawdopodobnie z nietypowych objawów. Jednak w tej grupie redukcja 30-dniowej śmiertelności obserwowana u pacjentów poddanych PCI była największa. Ze względu na większe ryzyko bezwzględne liczba osób, które należało poddać

leczeniu, aby uratować jedno życie w ciągu 30 dni, była istotnie mniejsza u chorych na cukrzycę (NNT 17; 95% CI 11–28) niż u osób bez cukrzycy (NNT 48; 95% CI 37–60). Analiza podgrupy chorych na cukrzycę włączonych do badania *Occluded Artery Trial* (OAT) potwierdziła, że podobnie jak u osób bez cukrzycy rewaskularyzacja zwężonej tętnicy dozawałowej 3–28 dni po MI nie powoduje poprawy wyników [344].

7.2.2. Rodzaj interwencji: pomostowanie tętnic wieńcowych w porównaniu z przeszłorną interwencją wieńcową

We wszystkich badaniach RCT u pacjentów z cukrzycą wykazano większą częstość ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych po PCI w porównaniu z CABG. Wyniki metaanalizy indywidualnych danych uzyskanych w 10 badaniach RCT (7812 chorych), w których porównywano obie metody rewaskularyzacji, wskazują, że u chorych na cukrzycę wyraźne korzyści w odniesieniu do przeżywalności wiążą się z CABG (ryc. 7.1) [337]. W grupie PCI odsetek zgonów w 5-letniej obserwacji wynosił 20% w porównaniu z 12% w grupie CABG (OR 0,7; 95% CI 0,6–0,9), natomiast wśród pacjentów bez cukrzycy nie stwierdzono różnicy w wynikach leczenia; interakcja między występowaniem cukrzycy a rodzajem rewaskularyzacji była istotna. Próbą kliniczną zaprojektowaną w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa PCI i CABG u chorych na cukrzycę było badanie *Coronary Artery Revascularization in Diabetes* (CARDia) [345]. Wprowadzenie stentów uwalniających leki (DES) zbiegło się w czasie z fazą włączania chorych do badania, co spowodowało, że wszczepiano zarówno stenty metalowe niepowlekane (BMS) (31%), jak i DES (69%). Po roku stwierdzono nieistotnie częstsze występowanie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI i udar mózgu (było to spowodowane większą liczbą MI) i istotnie większy odsetek powtórnych rewaskularyzacji w grupie poddanej PCI (2 vs. 12%, $p < 0,001$). Wnioski z badania miały ograniczoną wiarygodność ze względu na małą liczebność badanej populacji ($n = 510$).

Literatura dotycząca porównania CABG i PCI jest trudna do zinterpretowania, co jest spowodowane niejednoznaczными zapisami w rejestrach, wprowadzeniem DES i, nie licząc badania *Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease* (FREEDOM), brakiem prospektywnych badań RCT. Z tego względu znaczna część dostępnych informacji musi pochodzić z analiz podgrup w badaniach obejmujących populacje, w których chorzy na cukrzycę stanowią stosunkowo niewielką lub wyselekcjonowaną grupę. Z powodu zwiększonej liczby powtórnych rewaskularyzacji w badaniu SYNTAX [346], przeprowadzonym po wprowadzeniu DES (stosowano stenty uwalniające paklitaksel), częstość MACCE po roku obserwacji była 2-krotnie większa u osób poddanych PCI niż u pacjentów, u których wykonano CABG. W zdefiniowanej wcześniej grupie chorych na cukrzycę ryzyko względne powtórnej rewaskularyzacji po roku było

jeszcze większe (ryzyko względne 3,2; 95% CI 1,8–5,7; $p < 0,001$). U chorych na cukrzycę ze złożonymi zmianami, to jest z wysoką punktacją w skali SYNTAX (*In patients with DM and complex lesions, i.e. high SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*), roczna śmiertelność była wyższa w grupie, w której wszczepiono stenty uwalniające paklitaksel (14% vs. 4%; $p = 0,04$) [347]. Po 5-letnim okresie obserwacji częstość MACCE wśród chorych na cukrzycę była istotnie większa w grupie PCI niż w grupie CABG (PCI: 46,5% vs. CABG: 29,0%; $p < 0,001$); PCI wiązała się również z większym odsetkiem rewaskularyzacji (PCI: 35,3% vs. CABG: 14,6%; $p < 0,001$). Nie było różnic w częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu i MI (PCI: 23,9% vs. CABG: 19,1%; $p = 0,26$). Podobne wyniki (jednak z nieco mniejszą liczbą zdarzeń) uzyskano u osób bez cukrzycy. Zgodnie z konkluzją autorów, mimo że można zastosować PCI u pacjentów z mniej złożonymi zmianami, za metodę rewaskularyzacji z wyboru u chorych ze złożoną anatomicznie chorobą należy uznać CABG, zwłaszcza u chorych na cukrzycę [348].

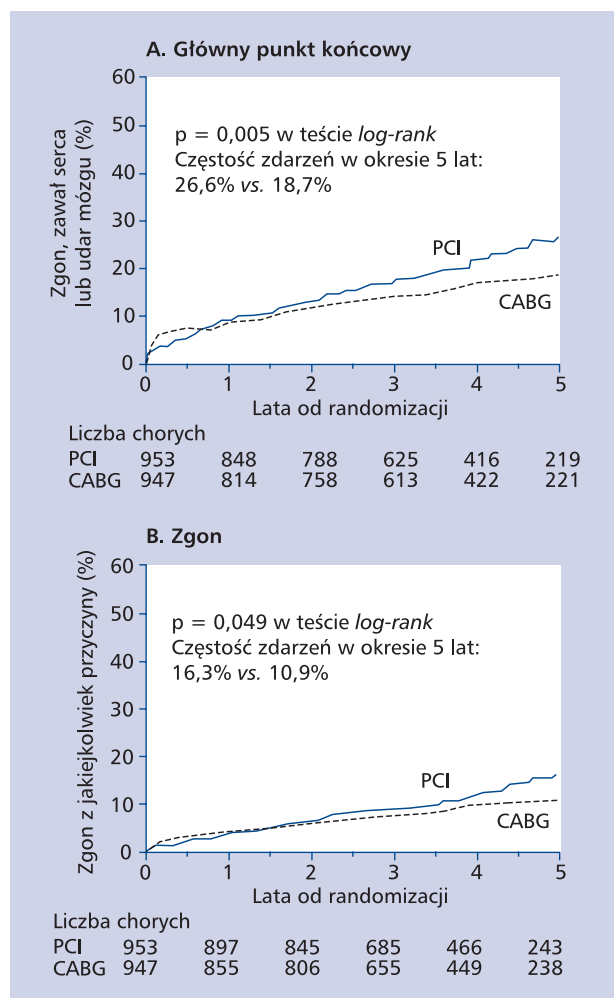
Z kolei analiza danych chorych na cukrzycę włączonych do badania RCT i rejestru *AnginaWith Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME)*, obejmujących osoby z grupy dużego ryzyka (wcześniejsze CABG, przebyty niedawno MI, LVEF < 30% lub leczenie za pomocą wewnątrzortalnej kontrapulsacji balonowej) nie wykazała istotnej różnicy śmiertelności w 3-letniej obserwacji między technikami rewaskularyzacji [349]. Dane z najnowszych rejestrów potwierdzają, że u chorych na cukrzycę leczenie metodą CABG zapewnia lepsze wyniki niż wszczepienie DES, również pod względem śmiertelności, kosztem zwiększonej częstości udarów mózgu [350]. W analizie 86 244 chorych w wieku ≥ 65 lat, którym poddano CABG, i 103 549 chorych poddanych PCI w latach 2004–2008 odsetek 4-letnich przeżyć był istotnie wyższy po leczeniu chirurgicznym, a związek między metodą chirurgiczną a poprawą przeżywalności był najsilniejszy u chorych na cukrzycę leczonych insuliną [351]. W badaniu *Revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous (MAIN COMPARE)* oceniano wyniki odległe u 1474 chorych z niezabezpieczonym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, u których zastosowano DES lub CABG. W tej szczególnej sytuacji klinicznej stwierdzono podobną częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, MI z załamkiem Q i udar mózgu w grupach PCI i CABG oraz istotnie większy odsetek ponownych rewaskularyzacji w grupie DES. W analizie podgrup, w której porównano pacjentów z cukrzycą ($n = 507$; 34%) i bez cukrzycy, nie wykazano istotnych interakcji między wynikami leczenia a cukrzycą po skorygowaniu względem współzmiennych [352]. W obserwacyjnym badaniu pacjentów leczonych w rzeczywistych warunkach odnotowanych w szwedzkim rejestrze angiografii i angioplastyki (*Swedish Coronary Angiography and Angio-*

plasty Registry), obejmującym 94 384 kolejne implantacje stentu, przeprowadzenie PCI z użyciem DES nowej generacji wiązało się ze zmniejszeniem o 38% ryzyka klinicznie istotnej restenozy i ze zmniejszeniem odsetka zgonów o 23% w porównaniu ze stosowaniem starszych DES [353]. Te obserwacje znalazły potwierdzenie w wynikach metaanalizy 49 badań z randomizacją i grupą kontrolną, obejmujących łącznie 50 844 chorych, w których porównywano różne stenty uwalniające leki lub stenty uwalniające leki ze stentami niepowlekanymi [354]. W badaniu FREEDOM przydzielono losowo 1900 chorych — większość z chorobą trójnaczyńową — do grupy leczonej metodą CABG lub PCI z wszczepieniem stentów uwalniających sirolimus lub paklitaksel. Można było stosować stenty nowszej generacji, pod warunkiem że zostały zaaprobowane przez FDA. U wszystkich pacjentów zgodne z aktualnymi zaleceniami stosowano leczenie farmakologiczne w celu kontroli stężenia LDL-C, ciśnienia skurczowego i stężenia HbA_{1c}. Do głównego punktu końcowego zaliczono zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem MI lub udar mózgu. Po 3,8 roku (mediana) główny punkt końcowy występował częściej w grupie PCI ($p = 0,005$), w której częstość zdarzeń w 5-letniej obserwacji wynosiła 26,6%, w porównaniu z 18,7% w grupie CABG. Korzystniejsze wyniki w przypadku CABG były spowodowane różnicami w częstości MI ($p < 0,001$) i zgonów ($p = 0,049$; ryc. 7.2).

Skonkludowano, że CABG jest metodą korzystniejszą niż PCI u chorych z cukrzycą i zaawansowaną CAD. Nie stwierdzono istotnych interakcji na podstawie skali SYNTAX, ponieważ bezwzględne różnice w częstości wystąpienia głównego punktu końcowego między grupami PCI i CABG były podobne u chorych z małą, pośrednią i wysoką punktacją w skali SYNTAX. Biorąc pod uwagę dużą różnorodność pacjentów włączonych do badania FREEDOM, można uznać, że odzwierciedlało ono rzeczywiste warunki praktyki klinicznej. Dalsze analizy wykazały, że CABG jest strategią o większej efektywności kosztowej niż PCI [355, 356]. Przed podjęciem decyzji o rodzaju interwencji należy koniecznie omówić to z pacjentem i wyjaśnić mu korzyści związane z CABG w postaci zmniejszenia śmiertelności oraz przeprowadzić indywidualną ocenę ryzyka [308].

7.2.3. Szczególne aspekty rewaskularyzacji przezskórnej i chirurgicznej w cukrzycy

W badaniu DIABETES wykazano zmniejszenie o 75% częstości rewaskularyzacji docelowego naczynia u chorych na cukrzycę, którym wszczepiono stenty uwalniające sirolimus (7%), w porównaniu z pacjentami, którym wszczepiono BMS (31%) [357]. Tę obserwację potwierdzono następnie w metaanalizie 35 badań porównujących DES i BMS [358], która wykazała podobną skuteczność pod tym względem stentów uwalniających sirolimus i stentów uwalniających paklitaksel (OR 0,29 w przypadku sirolimusu; 0,38 w przypadku paklitakselu), pod warunkiem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez ponad 6 miesięcy po zabiegu.



Rycina 7.2. Krzywe Kaplana-Meiera częstości głównego punktu końcowego i zgonów; A. Częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca i udar mózgu; B. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, dane ucięte 5 lat po randomizacji. Wartość p obliczono za pomocą testu *log-rank* na podstawie dostępnych danych z obserwacji; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszłokoronarna interwencja wieńcowa. Przedrukowano za zgodą z Farkouh i wsp. [355]

Ryzyko zgonu związane ze stentami uwalniającymi sirolimus było ponad 2-krotnie większe w porównaniu z BMS w 8 badaniach, w których stosowano podwójną terapię przeciwplateletową krócej niż 6 miesięcy. Nie stwierdzono natomiast zwiększenia ryzyka w związku z wszczepieniem DES w 27 badaniach, w których podwójną terapię przeciwplateletową kontynuowano przez ponad 6 miesięcy. W analizie danych z rejestru *National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry* wykazano, że w porównaniu z BMS wszczepienie DES wiązało się z mniejszym odsetkiem powtórnych rewaskularyzacji — różnica była podobna u chorych na cukrzycę leczonych i nieleczonych insuliną [359]. Nie wykazano przewagi stentów drugiej generacji uwalniających ewerolimus nad stentami uwalniającymi paklitaksel pod względem ponownej rewaskularyzacji docelowego naczynia po rocznej obserwacji

w badaniu porównawczym typu *head-to-head*, natomiast stenty uwalniające zotarolimus były mniej skuteczne u chorych na cukrzycę niż stenty uwalniające sirolimus [360, 361].

Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych na cukrzycę poddanych rewaskularyzacji wieńcowej z powodu stabilnej dławicy piersiowej lub ACS jest takie samo jak u osób bez cukrzycy [317, 362, 363]. W pierwszych badaniach dotyczących inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa donoszono o interakcji z cukrzycą, jednak nie potwierdzono tego w próbie klinicznej *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT 2)* przeprowadzonej już po wprowadzeniu kłopidogrelu [364]. Prasugrel jest bardziej skuteczny niż kłopidogrel pod względem zmniejszania częstości złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu, a przy tym nie zwiększa ryzyka poważnych krwawień. Również tikagrelor, który porównywano z kłopidogrelem w badaniu *PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO)*, powodował zmniejszenie częstości zdarzeń niedokrwiennych u chorych z ACS niezależnie od obecności cukrzycy i stopnia kontroli glikemii, nie przyczyniając się do zwiększenia częstości poważnych krwawień [280, 282].

U pacjentów z cukrzycą zwykle występuje nasilona CAD i konieczne jest wszczepienie wielu pomostów. Nie ma dowodów z bezpośrednich randomizowanych porównań stosowania jednej lub obu tętnic piersiowych wewnętrznych (ITA) u pacjentów z cukrzycą. Mimo że dane obserwacyjne wskazują na to, że stosowanie obu pomostów tętniczych poprawia wyniki leczenia, nie zagrażając stabilności mostka, nadal trwają dyskusje dotyczące ich stosowania ze względu na częstsze występowanie zakażenia rany pooperacyjnej i zapalenia śródpiersia u chorych na cukrzycę [365]. W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie wykazano, że pobieranie ITA metodą szkieletowania (bez żył satelitarnych i powięzi) powoduje zmniejszenie ryzyka zakażenia rany mostka, zwłaszcza u chorych na cukrzycę z obustronnymi pomostami ITA [366], jednak brakuje badań RCT na ten temat. W jednośrodkowym badaniu bez randomizacji porównującym CABG z wszczepieniem obu ITA i PCI u chorych na cukrzycę opisano poprawę wyników leczenia (brak dławicy piersiowej, ponownych interwencji i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych) w grupie poddanej leczeniu chirurgicznemu, jednak nie stwierdzono różnicy w 6-letniej przeżywalności (86% w przypadku CABG i 81% w przypadku PCI) [367]. Ponad 50% chorych z umiarkowaną dobrą do złej kontroli glikemii po zabiegu chirurgicznym mogło mieć cukrzycę nierozpoznaną w czasie oceny przedoperacyjnej [368]. To może prowadzić do niewłaściwej kontroli glikemii w okresie okołoperacyjnym, co jest czynnikiem prognostycznym śmiertelności i chorobowości wewnątrzszpitalnej.

7.2.4. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego a leczenie hipoglikemizujące

Chociaż leki hipoglikemizujące mogą wpływać na bezpieczeństwo angiografii wieńcowej oraz na wczesne i późne

wyniki rewaskularyzacji metodą PCI lub CABG, niewiele badań poświęcono wyjaśnieniu interakcji między stosowaniem tych leków a rewaskularyzacją mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę.

Okres półtrwania metforminy w osoczu wynosi 6,2 godziny. Nie ma wystarczającego naukowego uzasadnienia dla częstej praktyki wstrzymywania podawania metforminy 24–48 godzin przed angiografią lub PCI u wszystkich pacjentów, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej, a następnie wznawiania terapii 48 godzin później. Nowsze zalecenia są mniej restrykcyjne [308]. Zamiast przerywania terapii metforminą u wszystkich pacjentów należałoby starannie monitorować czynność nerek po zabiegu i jeśli nastąpi jej pogorszenie, wstrzymać podawanie metforminy na 48 godzin albo do czasu, aż czynność nerek wróci do poprzedniego poziomu.

Na podstawie danych z badań obserwacyjnych zgłaszano obawy związane ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika u chorych poddanych PCI z powodu ostrego MI. Analiza *post-hoc* danych z badania DIGAMI-2 nie potwierdziła tych obaw, ale liczba pacjentów, u których przeprowadzono PCI, była w tym badaniu niewielka [369]. Ponadto zaburzenia rytmu serca i powikłania niedokrwienne występowały rzadziej u pacjentów przyjmujących gliklazyd lub glimepiryd [370]. Stosowanie pochodnych tiazolidynodionu może się wiązać z niższym odsetkiem restenoz po PCI z wszczepieniem BMS [371], jednak niesie ze sobą zwiększone ryzyko niewydolności serca z powodu retencji płynu w nerkach (*patrz również* część 6.2.6).

W żadnym badaniu nie wykazano wpływu podawania insuliny lub GIK na poprawę wyników PCI wykonanej po STEMI. Dane z badań obserwacyjnych u pacjentów poddanych CABG sugerują, że stosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny w celu osiągnięcia kontroli glikemii na umiarkowanym poziomie (6,6–9,9 mmol/l lub 120–180 mg/dl) jest niezależnie związane z mniejszą śmiertelnością i rzadszym występowaniem powikłań niż bardziej restrykcyjna (< 6,6 mmol/l lub < 120 mg/dl) lub bardziej liberalna (> 9,9 mmol/l lub > 180 mg/dl) kontrola glikemii [372]. W badaniu BARI 2D uzyskano podobne wyniki u chorych otrzymujących w ramach kontroli glikemii leki zwiększające wrażliwość na insulinę i leki zwiększające jej ilość. U osób poddanych CABG podawanie insuliny wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych niż w przypadku stosowania leków zwiększających wrażliwość na insulinę [339, 373].

7.2.5. Luki w wiedzy

- Nadal nie ma pewności, jakie są optymalne zasady leczenia metforminą w przypadku pacjentów poddanych PCI.
- Należy ustalić wpływ kontroli glikemii na wyniki leczenia i jej optymalne wartości w trakcie rewaskularyzacji mięśnia sercowego i po zabiegu.

7.2.6. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę

Rewaskularyzacja tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Należy rozważyć optymalne leczenie zachowawcze jako preferowane u pacjentów ze stabilną CAD i cukrzycą, o ile nie występują rozległe obszary niedokrwienia ani istotne zmiany w pniu lewej tętnicy wieńcowej lub bliższym odcinku LAD	IIa	B	[339]
CABG zaleca się u pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową lub złożoną (> 22 pkt. w skali SYNTAX) CAD w celu poprawienia przeżycia wolnego od poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	[337, 339, 346, 350, 355, 374]
Można rozważyć PCI w celu kontroli objawów jako alternatywę CABG u pacjentów z cukrzycą i mniej złożoną postacią wielonaczyniowej CAD (≤ 22 pkt. w skali SYNTAX) w przypadku konieczności rewaskularyzacji	IIb	B	[347, 349, 350]
U chorych na cukrzycę, u których występuje STEMI, zalecaną metodą leczenia jest pierwotna PCI (preferowana w stosunku do fibrylizacji), jeśli zostanie przeprowadzona w zalecanym czasie	I	B	[343]
U chorych na cukrzycę poddanych PCI zaleca się stosowanie DES (a nie BMS) w celu zmniejszenia ryzyka rewaskularyzacji docelowego naczynia	I	A	[351, 352]
U wszystkich chorych przyjmujących metforminę po przeprowadzeniu angiografii wieńcowej/PCI należy uważnie monitorować czynność nerek	I	C	–
W przypadku pogorszenia czynności nerek u pacjentów przyjmujących metforminę, którzy zostali poddani angiografii wieńcowej/PCI, zaleca się wstrzymanie terapii na 48 godzin lub do czasu powrotu czynności nerek do wyjściowego poziomu	I	C	–

BMS — stent metalowy niepowlekany; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; DES — stent uwalniający lek;

LAD — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; STEMI — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

8. Niewydolność serca i cukrzyca

Niewydolność serca i cukrzyca typu 2 często występują jednocześnie, wywierając wzajemnie niekorzystny wpływ na naturalny przebieg każdej z nich. U chorych na cukrzycę często występują czynniki ryzyka HF, spośród których najważniejszymi są CAD i nadciśnienie tętnicze. Ponadto sama dysglikemia może mieć niekorzystny wpływ na mięsień sercowy. To spowodowało wyodrębnienie jednostki chorobowej określanej jako kardiomiopatia cukrzycowa, której wczesnym objawem jest upośledzona czynność rozkurczowa. W analizie 987 chorych z HF i zachowaną LVEF, włączonych do pomocniczego badania *Digitalis Investigation Group* (DIG) [375], wykazano, że cukrzyca typu 2 wiązała się z istotnym zwiększeniem ryzyka niekorzystnych następstw HF. Postępowanie kliniczne w kardiomiopatii obejmuje echokardiograficzną ocenę czynności rozkurczowej lewej komory, która może się pogorszyć w czasie wysiłku fizycznego [376]. Insulinooporność typowa dla zespołu niewydolności serca, niezależnie od jego etiologii, wydaje się ważnym czynnikiem powodującym zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych na HF. Mimo silnych dowodów na powiązania między HF a cukrzycą, zalecenia dotyczące optymalnego postępowania terapeutycznego w przypadku współistnienia tych chorób nadal nie mają całkowitego uzasadnienia w dowodach naukowych, ponieważ brakuje badań klinicznych zaprojektowanych swoiście do oceny tej populacji chorych.

8.1. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA W CUKRZYCY TYPU 2 I CUKRZYCA TYPU 2 W NIEWYDOLNOŚCI SERCA — CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I ZAPADALNOŚĆ

Częstość występowania i nowe przypadki niewydolności serca w cukrzycy. Częstość występowania HF w populacji ogólnej wynosi 1–4%, a u 0,3–0,5% chorych HF i cukrzyca występują jednocześnie. Badania w populacji chorych z HF wykazały, że częstość występowania cukrzycy typu 2 wynosi 12–30% i zwiększa się z wiekiem [377, 378]. Cukrzyca typu 2 jest ważnym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju HF. W badaniu *Framingham* względne ryzyko HF u chorych na cukrzycę typu 2 (wiek 45–74 lat) było 2-krotnie większe u mężczyzn i aż 6-krotnie większe u kobiet [379]. Dane o dużej zapadalności na HF wśród chorych na cukrzycę typu 2 potwierdzają również wyniki badania *National Health and Nutrition Examination Survey*, w którym wykazano, że cukrzyca typu 2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka HF, u chorych na cukrzycę HR wynosi 1,85 (95% CI 1,51–2,28) w porównaniu z osobami bez cukrzycy [380]. Boonman-de Winter i wsp. [381], którzy badali duńską grupę chorych na cukrzycę typu 2 liczącą 581 osób (wiek > 60 lat), stwierdzili, że u 28% (95% CI 24–31%) występowała niewykryta wcześniej HF — u 5% ze zmniejszoną LVEF, a u 23% z zachowaną LVEF. Częstość występowania HF szybko zwiększała się z wiekiem; HF z zachowaną LVEF występowała częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Zaburzenia czynności lewej komory rozpoznano u 26% chorych (95% CI 22–29%), a u 25% (95% CI 22–29%) występowała dysfunkcja rozkurczowa. To podkreśla znaczenie poszukiwania objawów przedmiotowych i podmiotowych upośledzonej czynności mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2.

Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju HF w cukrzycy typu 2 są między innymi następujące korelaty kliniczne: wysokie stężenie HbA_{1c}, zwiększony wskaźnik masy ciała, zaawansowany wiek, współwystępowanie CAD, retinopatii, nefropatii i leczenia insuliną. Ponadto w najnowszych badaniach schyłkowa niewydolność nerek, nefropatia, proteinuria i albuminuria, retinopatia i czas trwania cukrzycy typu 2 wiązały się z występowaniem HF i jej progresją [382].

Częstość występowania i nowe przypadki cukrzycy w niewydolności serca. Częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej wynosi 6–8%, jednak, jak wykazał McDonald i wsp., jest większa u osób z objawową HF (12–30%), a u osób hospitalizowanych wzrasta do 40% [1, 383]. Chorzy z HF są jednak starsi niż osoby z populacji ogólnej. Należy zwrócić uwagę, że częstość występowania cukrzycy jest mniejsza w badaniach dotyczących HF, co wskazuje, że istnieje błąd selekcji i wybierani są pacjenci młodszy, z mniej zaawansowaną cukrzycą. Informacje na temat zapadalności na cukrzycę w populacjach chorych z HF są nieliczne, ale we włoskiej populacji osób w podeszłym wieku w czasie 3-letniej obserwacji rozpoznano cukrzycę *de novo* u 29% chorych z HF i u 18% osób z grupy kontrolnej bez HF [384]. W ponad 30-letniej obserwacji osób, które odbyły dwie wizyty lub więcej w ramach badania Reykjavik (n = 7060), cukrzyca i HF nie stanowiły wzajemnie niezależnych czynników ryzyka, mimo że glikemia na czczo i BMI były istotnymi czynnikami ryzyka zarówno zaburzeń metabolizmu glukozy, jak i HF [385].

Kardiomiopatia cukrzycowa. Długotrwała hiperglikemia — nawet jeśli nie występuje w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka, np. CAD, chorobą zastawek lub nadciśnieniem tętniczym — może wpływać niekorzystnie na mięsień sercowy, zwiększając zagrożenie zaburzeniami jego czynności. Zmniejszenie podatności lewej komory — wczesny objaw kardiomiopatii cukrzycowej — może być wykrywalne już w początkowym stadium cukrzycy [386]. Częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy sprawia, że trudno ocenić, w jakim stopniu same zaburzenia metabolizmu glukozy przyczyniają się do rozwoju dysfunkcji rozkurczowej. Patomechanizm tego zaburzenia obejmuje akumulację zaawansowanych produktów glikacji, produkcję kolagenu i włóknienie śródmiąższowe, prowadzące do zaburzeń homeostazy wapnia i nieprawidłowości w przekazywaniu sygnału insulinowego w mięśniu sercowym (więcej informacji oraz odniesienia do piśmiennictwa zamieszczono w części 4). Te zaburzenia zwiększają sztywność mięśnia sercowego i zmniejszają jego podatność [387, 388]. Zgodnie z wytycznymi ESC dysfunkcję rozkurczową lewej komory wykrywa się na podstawie ilościowej oceny

czynności rozkurczowej za pomocą konwencjonalnych parametrów napływu mitralnego echokardiografii dopplerowskiej i obrazowania pierścienia mitralnego metodą doplera tkankowego. Pogarszająca się czynność rozkurczowa wiąże się ze stopniowym zwiększaniem się ciśnienia napełniania lewej komory, co z kolei wpływa na przepływ mitralny [389]. Pojawiły się opinie — które nie zostały zweryfikowane w długookresowych badaniach — że zaburzenia czynności mięśnia sercowego mogą postępować z czasem od momentu wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej, prowadząc do rozwoju dysfunkcji skurczowej i pojawienia się klasycznych objawów HF. Ze względu na częste współwystępowanie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i CAD zastanawiano się, czy pierwotnym czynnikiem inicjującym rozwój zaburzenia czynności skurczowej mięśnia sercowego nie są raczej zaburzenia metabolizmu glukozy, a nie synergiczne oddziaływanie tych czynników. Z klinicznego punktu widzenia w zapobieganiu rozwojowi dysfunkcji skurczowej lewej komory i będącej jej następstwem niewydolności zaleca się obecnie farmakologiczne leczenie chorób współistniejących. Może to również wyjaśniać, dlaczego ścisła kontrola ciśnienia tętniczego wydaje się szczególnie skuteczna u chorych na cukrzycę.

8.2. CUKRZYCA I NIEWYDOLNOŚĆ SERCA: CHOROBOWOŚĆ I ŚMIERTELNOŚĆ

Niewydolność serca była główną przyczyną przyjęć do szpitala u chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu *Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril* (DIABHYCAR), w którym analizowano hospitalizacje u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią [382]. Z kolei obecność cukrzycy zwiększała ryzyko hospitalizacji u chorych z HF w badaniu *BETA blocker STroke trial* (BEST) [390] (RR 1,16; 95% CI 1,02–1,32; $p = 0,027$). W badaniu *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure* (MERIT-HF) [391] u pacjentów z HF i cukrzycą typu 2 częstość hospitalizacji wynosiła 31%, a u osób bez cukrzycy 24%.

W badaniu DIABHYCAR połączenie HF i cukrzycy typu 2 powodowało 12-krotne zwiększenie rocznej śmiertelności w porównaniu z osobami chorującymi na cukrzycę, ale wolnymi od HF (36 vs. 3%) [382]. W badaniach BEST i *Studies Of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) opisywano cukrzycę jako niezależny czynnik prognostyczny zgonu (u większości pacjentów występowała HF o podłożu niedokrwinnym) [390, 392]. Również w badaniach *Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide* (DIAMOND) i *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) wykazano, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu, niezależnie od przyczyny [393, 394].

8.3. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE NIEWYDOLNOŚCI SERCA W CUKRZYCY TYPU 2

Trzy grupy antagonistów układu neurohormonalnego — ACE-I lub ARB, beta-adrenolityki i antagoniści recepto-

rów mineralokortykoidowych (MRA) — są ważnymi lekami w terapii wszystkich chorych ze skurczową HF, również u chorych na cukrzycę. Zwykle stosuje się je w połączeniu z diuretykiem w celu zmniejszenia zastojów płynów; można również dołączyć iwabradynę [389].

Inhibitory enzymu konwertującego i antagoniści receptora angiotensynowego. Leki z grupy ACE-I są wskazane u chorych na cukrzycę typu 2 i z HF, ponieważ łagodzą objawy i zmniejszają śmiertelność. W badaniu SOLVD, w którym podawano enalapril, wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności u chorych na cukrzycę z HF [392]. Stosowanie dużych dawek lisinoprilu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 14% u chorych na cukrzycę i o 6% u osób bez cukrzycy w porównaniu z małymi dawkami tego leku, co wykazano w badaniu *Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival* (ATLAS) [395]. W metaanalizie współczynnik ryzyka zgonu był taki sam w grupie leczonej ACE-I, jak u osób przyjmujących placebo zarówno u chorych na cukrzycę ($n = 2398$), jak i u osób bez cukrzycy ($n = 10\,188$) [396].

W analizie podgrup badań klinicznych wykazano, że korzystne efekty stosowania ARB są takie same jak w przypadku leczenia ACE-I [397–400]. Można zatem stosować ARB jako alternatywny lek u pacjentów, którzy nie tolerują ACE-I. Nie należy jednocześnie podawać ACE-I i ARB u chorych, u których LVEF wynosi $< 40\%$ i utrzymują się objawy mimo stosowania optymalnego leczenia ACE-I i beta-adrenolitykiem. Zgodnie z wydanymi w 2012 r. wytycznymi ESC dotyczącymi HF takim pacjentom należy zalecić MRA (patrz niżej), ponieważ to powoduje większą redukcję chorobowości i śmiertelności niż dołączenie ARB [389].

Kiedy stosuje się leki z grupy ACE-I i ARB u chorych na cukrzycę, należy obowiązkowo monitorować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ często występuje u nich nefropatia.

Leki beta-adrenolityczne. U wszystkich pacjentów z LVEF $\leq 40\%$ do ACE-I (lub do ARB w przypadku nietolerancji ACE-I) należy dołączyć beta-adrenolityk. Na przykład w analizie podgrup badania MERIT-HF wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają śmiertelność i liczbę hospitalizacji oraz łagodzą objawy, bez istotnych różnic między chorymi na cukrzycę i osobami bez cukrzycy [391]. Ponadto w dwóch metaanalizach dużych badań dotyczących HF stwierdzono zmniejszenie ryzyka względnego zgonu u chorych na cukrzycę otrzymujących beta-adrenolityki (0,84 vs. 0,72) [396, 401]. Ich stosowanie powoduje również zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy [390, 391, 402, 403]. Mimo tego osobom chorym na cukrzycę typu 2 rzadziej przepisuje się beta-adrenolityki przy wypisywaniu ze szpitala (OR 0,72; 95% CI 0,55–0,94) niż osobom bez cukrzycy z HF [404]. U chorych z HF i cukrzycą zalecane są następujące leki z grupy beta-adrenolityków: bursztynian metoprololu o przedłużonym uwalnianiu (MERIT-HF), bisoprolol [*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS II)] i karwedilol

[Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) i Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)] [402, 403, 405, 406].

Niepożądane efekty terapii beta-adrenolitykami u chorych z cukrzycą i niewydolnością serca:

- a) Hipoglikemia. Dowody wskazują, że u chorych na cukrzycę beta-adrenolityki powodują zmianę kontregulacji w odpowiedzi na hipoglikemię, zmniejszając drżenie i kołatanie serca i nasilając potliwość [407]. Opisywano przypadki długotrwałej hipoglikemii w związku ze stosowaniem nieselektywnego beta-adrenolityku (propranolol), ale nie w związku z podawaniem leków beta-1-selektywnych lub karwedilolu [408, 409]. U chorych na cukrzycę w podeszłym wieku leczonych insuliną ($n = 13\ 559$) i wolnych od HF stwierdzono zwiększenie ryzyka ciężkiej hipoglikemii w przypadku stosowania nieselektywnych beta-adrenolityków (RR 2,16; 95% CI 1,15–4,02), natomiast podawanie beta-1-selektywnych leków nie wiązało się ze wzrostem ryzyka (RR 0,86; 95% CI 0,36–1,33) [410].
- b) Negatywny wpływ na metabolizm. U pacjentów z nadciśnieniem i bez HF różne beta-adrenolityki mogą w odmiennym stopniu wpływać na wskaźniki glikemii i powodować zmniejszenie wrażliwości na insulinę i zwiększenie ryzyka cukrzycy typu 2 [410]. Znaczne korzyści kliniczne związane ze stosowaniem beta-adrenolityków u chorych z cukrzycą i HF przeważają nad ryzykiem hipoglikemii i dyslipidemii lub zmniejszonej wrażliwości na insulinę.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego.

W celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i przedwczesnej śmierci zaleca się stosowanie MRA w małej dawce u wszystkich pacjentów, u których mimo terapii ACE-I (lub ARB w przypadku nietolerancji ACE-I) i beta-adrenolitykiem utrzymują się objawy i LVEF wynosi $\leq 35\%$ [411]. Leczenie spironolaktonem [412] i eplerenonem [413] powodowało podobne korzyści w zakresie redukcji śmiertelności u pacjentów z HF chorujących na cukrzycę i bez cukrzycy. Należy obowiązkowo monitorować czynność nerek i stężenie potasu ze względu na zwiększone ryzyko nefropatii u chorych na cukrzycę.

Leki moczopędne. Nie badano wpływu diuretyków na śmiertelność i chorobowość, jednak leki z tej grupy są przydatne w zwalczaniu duszności i obrzęków w HF z przeciążeniem płynami niezależnie od frakcji wyrzutowej. Zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych, a nie tiazydów, które sprzyjają hiperglikemii.

Iwabradyna. W dużym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym uczestniczyło 6558 chorych z HF, z rytmem zatokowym i częstotliwością rytmu serca $\geq 70/\text{min}$ (3241 osób otrzymywało iwabradynę; 30% stanowili chorzy na cukrzycę typu 2) iwabradyna spowodowała istotne zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu nasilenia HF. W za-

planowanej wcześniej analizie podgrup wykazano podobne korzyści u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy [414].

8.4. LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE NIEWYDOLNOŚCI SERCA W CUKRZYCY

Terapia resynchronizująca serca i wszczepialne kardiowertery-defibrylatory. Terapia resynchronizująca jest metodą leczenia HF zalecaną w wytycznych i powodującą zmniejszenie śmiertelności u chorych w III–IV klasie NYHA, u których LVEF wynosi $\leq 35\%$, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, utrzymany jest rytm zatokowy i występuje poszerzenie zespołów QRS ($\geq 120\text{--}130$ ms) [415]. Mimo braku analiz podgrup nie ma powodu, aby sądzić, że wpływ terapii resynchronizującej będzie inny u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy. Ponadto nie stwierdzono dodatkowych korzyści ze stosowania wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów w podgrupie chorych z cukrzycą typu 2 i HF w porównaniu z osobami bez cukrzycy [416].

Przeszczepienie serca jest akceptowaną metodą leczenia schyłkowej HF. Cukrzyca nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia serca u pacjentów wymagających takiego leczenia, jednak należy przyjąć ostrzejsze kryteria kwalifikacyjne. Należy wziąć pod uwagę większe prawdopodobieństwo chorób naczyń mózgowych i pogorszenia czynności nerek oraz zwiększone ryzyko zakażeń; u chorych na cukrzycę te względy mogą częściej stanowić przeciwwskazanie do przeszczepienia serca niż u osób bez cukrzycy [417]. Cukrzyca była niezależnym czynnikiem ryzyka zmniejszenia 10-letniej przeżywalności w dużym badaniu rejestrowym chorych poddanych transplantacji ($n = 22\ 385$) w latach 1987–1999 [418].

8.5. LECZENIE HIPOGLIKEMIZUJĄCE U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

Gitt i wsp. [419] dokonali przeglądu systematycznego publikacji na temat wpływu różnych leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę typu 2. Autorzy stwierdzili, że jedyną grupą leków, którą oceniano w badaniach RCT, były pochodne tiazolidinodionu, natomiast dane dotyczące innych leków w większości pochodziły z analiz podgrup wydzielonych z większych badań interwencyjnych u chorych z HF, z badań obserwacyjnych i rejestrów

Stosowanie **metforminy**, zalecanej jako lek hipoglikemizujący pierwszego wyboru, było wcześniej przeciwwskazane u chorych z HF ze względu na obawy związane z kwasicą mleczanową. Jednak doniesienia wskazują, że podawanie tego leku wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności, częstości hospitalizacji i częstości występowania zdarzeń niepożądanych [420, 421], a ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Masoudiego i wsp. nie potwierdzono częstszego występowania kwasicy mleczanowej — kwasicy metabolicznej stwierdzono u 2,3% osób leczonych metforminą i u 2,6% nieprzyjmujących jej [422]. W zagnieżdżonym badaniu kliniczno-kontrolnym z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną HF i cukrzycą, obejmującym zarówno osoby, które stosowały

leki hipoglikemizujące, jak i osoby nieprzyjmujące leków z tej grupy, stosowanie metforminy w monoterapii [skorygowany OR 0,65 (0,48–0,87)] lub w skojarzeniu z innymi lekami [OR 0,72 (0,59–0,90)] wiązało się z mniejszą śmiertelnością, natomiast terapia innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną nie miała wpływu na liczbę zgonów [423].

Zalecenia dotyczące podawania **pochodnych sulfonilomocznika** w HF opierają się na danych obserwacyjnych. Nie stwierdzono zależności między stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika a śmiertelnością z powodu HF w badaniu UKPDS [152], jednak w licznej grupie pacjentów ($n = 12\,272$) odnotowanych w bazie danych *Saskatchewan Health* śmiertelność (52% vs. 33%) i częstość hospitalizacji (85% vs. 77%) były większe u osób leczonych pochodnymi sulfonilomocznika niż u leczonych metforminą w okresie obserwacji trwającym średnio 2,5 roku [424]. Nie potwierdzono występowania takich różnic na niekorzyść pochodnych sulfonilomocznika w badaniu beneficjentów systemu Medicare, w którym uznano, że nie ma zależności między przyjmowaniem tych leków (HR = 0,99; 95% CI 0,91–1,08) lub insulinoterapią (HR = 0,96; 95% CI 0,88–1,05) a śmiertelnością [422].

Tiazolidinodiony, leki aktywujące receptory PPAR γ , wywołują retencję sodu i zwiększenie objętości osocza. To prowadzi do retencji płynów, która może spowodować nasilenie HF i zwiększenie liczby hospitalizacji [175, 425, 426]. W pracy przeglądowej Gitta i wsp. [419] napisano, że nie należy stosować tiazolidinodionów ze względu na zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych u chorych z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną HF oraz znaczne zwiększenie częstości nowych zachorowań na HF. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tej grupy leków hipoglikemizujących w leczeniu chorych na cukrzycę z HF.

Brakuje informacji na temat efektów stosowania **analogów GLP-1** lub **inhibitorów DPP-4** u chorych z HF, chociaż dane z badań eksperymentalnych i wczesnych obserwacji klinicznych wskazują na korzystny wpływ na czynność mięśnia sercowego [427].

Ocena wpływu leczenia **insuliną** w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 16 417 pacjentów z cukrzycą, u których podstawowym rozpoznaniem była HF, nie wykazała żadnych zależności między stosowaniem insuliny a śmiertelnością (HR 0,96; 95% CI 0,88–1,05) w porównaniu z kilkoma innymi grupami leków hipoglikemizujących [422]. W badaniu ORIGIN osoby z grupy dużego ryzyka CVD, u których występowała IFG, IGT lub cukrzyca typu 2, otrzymywały insulinę glarginę lub standardowe leczenie, składające się najczęściej z metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W ciągu okresu obserwacji trwającego 6,2 roku nie stwierdzono różnic w częstości hospitalizacji z powodu HF [168].

8.6. LUKI W WIEDZY

- Nie ustalono znaczenia leków hipoglikemizujących, w tym metforminy, analogów GLP-1 i inhibitorów DPP-IV, w prewencji HF.

8.7. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA W CUKRZYCY

Leczenie niewydolności serca w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zaleca się dołączenie ACE-I do beta-adrenolityku u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i cukrzycą typu 2 w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji	I	A	[391, 394–396]
U pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i cukrzycą typu 2, którzy ewidentnie nie tolerują ACE-I z powodu działań niepożądanych, można zamiast ACE-I zastosować lek z grupy ARB	I	A	[397–399]
Zaleca się dołączenie beta-adrenolityku do ACE-I (lub do ARB w przypadku nietolerancji ACE-I) u wszystkich chorych ze skurczową niewydolnością serca i cukrzycą typu 2 w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji	I	A	[391, 401–403, 405, 406]
MRA zaleca się u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami (II–IV klasa wg NYHA) i LVEF $\leq 35\%$ mimo leczenia za pomocą ACE-I (lub ARB w przypadku nietolerancji ACE-I) i beta-adrenolitykiem w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca, hospitalizacji i przedwczesnej śmierci	I	A	[411–413]
Można rozważyć dołączenie iwabradyny do ACE-I, beta-adrenolityku i MRA u pacjentów z rytmem zatokowym, z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca i LVEF $< 40\%$, u których utrzymują się objawy (II–IV klasa wg NYHA) i częstość rytmu serca > 70 uderzeń/min mimo stosowania optymalnej tolerowanej dawki leku beta-adrenergicznego w połączeniu z ACE-I (lub ARB) i MRA	IIb	B	[414, 428]
Nie należy stosować tiazolidinodionów u chorych z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2, ponieważ retencja płynów może wywołać niewydolność serca lub spowodować jej nasilenie	III	B	[175, 425, 426]

ACE-I — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensynowego; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA — antagonist receptorów mineralokortykoidowego; NYHA — *New York Heart Association*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

9. Zaburzenia rytmu serca: migotanie przedsionków i nagły zgon sercowy

9.1. CUKRZYCA I MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

U osób z migotaniem przedsionków (AF) ryzyko udaru mózgu jest znacznie zwiększone, a umieralność z powodu CVD jest 2-krotnie większa niż wśród osób z rytmem zatokowym [429, 430]. Cukrzyca jest częsta u pacjentów z AF. Badania populacyjne wskazują na występowanie cukrzycy u 13% osób z AF [431]. Cukrzyca i AF mają wspólne stany poprzedzające, takie jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycza i otyłość, jednak nie wykazano niezależnej roli cukrzycy jako czynnika ryzyka AF.

W badaniu *Manitoba Follow-up Study* oszacowano zapadalność na AF w zależności od wieku w populacji 3983 mężczyzn [432]. W analizie jednozmiennej cukrzyca istotnie wiązała się z AF (RR 1,82), natomiast w modelu wielozmiennym związek z cukrzycą był nieistotny, co wskazuje na to, że zwiększone ryzyko może zależeć od związku z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym lub HF. W badaniu *Framingham* [433] cukrzyca była istotnie związana z AF u obu płci, nawet po uwzględnieniu wieku i innych czynników ryzyka (OR 1,4 u mężczyzn i 1,6 u kobiet). Kiedy opracowywano skalę ryzyka AF, w badaniu *Framingham* nie uwzględniono cukrzycy jako istotnego wskaźnika predykcyjnego AF [434]. Na podstawie wyników niedawno przeprowadzonego badania Nicholas i wsp. stwierdzili, że cukrzyca była niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym AF tylko u kobiet [435].

W niedawnym wielośrodkowym badaniu, do którego włączono 11 140 pacjentów z cukrzycą, potwierdzono, że AF jest stosunkowo częste u osób z cukrzycą typu 2, a także wykazano, że w przypadku współistnienia cukrzycy typu 2 i AF stwierdza się znacznie zwiększone ryzyko umieralności ogólnej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i HF [436]. Te wyniki pozwalają sądzić, że AF identyfikuje tych pacjentów z cukrzycą, u których jest prawdopodobne uzyskanie większych korzyści z intensywnej terapii wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponieważ AF jest bezobjawowe — lub wywołuje jedynie niewielkie objawy — u znacznego odsetka pacjentów (ok. 30%), przesiewowe wykrywanie AF można zalecić w wybranych grupach pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje dowolne podejrzenie napadowego lub utrwalonego AF na podstawie palpacyjnej oceny tętna, rutynowego 12-odprowadzeniowego EKG lub monitorowania holterowskiego.

Cukrzyca a ryzyko udaru mózgu w związku z migotaniem przedsionków. W 2 niedawnych przeglądach systematycznych przeanalizowano dowody dotyczące czynników ryzyka udaru mózgu w AF i stwierdzono, że ważnymi czynnikami ryzyka są przebyty udar mózgu, prze-

mijający napad niedokrwienia mózgu (TIA) lub incydent zakrzepowo-zatorowy, wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i strukturalna choroba serca [437, 438].

Cukrzyca a schematy stratyfikacji ryzyka udaru mózgu.

Najprostszym schematem jest skala ryzyka CHADS₂ (HF, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, udar mózgu [2 pkt.]). W wytycznych ESC z 2010 r. dotyczących postępowania w AF, uaktualnionych w 2012 r., zaproponowano nowy schemat. Odstąpiono od posługiwania się kategoriami małego, umiarkowanego i dużego ryzyka, zwracając uwagę na ciągłość ryzyka [439, 440]. Nowy schemat określono akronimem CHA₂DS₂-VASc (HF, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat [2 pkt.], cukrzyca, udar mózgu [2 pkt.], choroba układu naczyniowego, wiek 65–74 lata, płeć żeńska). W tym schemacie 2 pkt. przypisuje się za udar mózgu lub TIA w wywiadach oraz wiek ≥ 75 lat, natomiast 1 pkt za pozostałe czynniki ryzyka. Niewydolność serca definiuje się jako jawną klinicznie HF lub dysfunkcję skurczową lewej komory (LVEF $< 40\%$), a chorobę układu naczyniowego jako MI w wywiadach, złożone blaszki miażdżycowe w aorcji lub PAD.

Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych na cukrzycę.

W celu scharakteryzowania skuteczności leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych pod względem zapobiegania udarom mózgu w AF przeprowadzono metaanalizę 16 RCT z udziałem 9874 osób [441]. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe było skuteczne w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu w badaniach z udziałem 2900 pacjentów, w których łącznie uzyskano względne zmniejszenie ryzyka o 62% (95% CI 44–72). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 2,7% rocznie w prewencji pierwotnej i 8,4% rocznie w prewencji wtórnej. Leczenie przeciwzakrzepowe zwiększało częstość występowania poważnych krwawień pozaczaszkowych o 0,3% rocznie. Kwas acetylosalicylowy zmniejszał ryzyko udaru mózgu tylko o 22% (95% CI 2–38), a bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 1,5% rocznie w prewencji pierwotnej i 2,5% rocznie w prewencji wtórnej. W 5 próbach klinicznych, w których porównano leczenie przeciwzakrzepowe z przeciwplatekowym u 2837 pacjentów, warfaryna była bardziej skuteczna niż ASA, a RRR wyniosło 36% (95% CI 14–52). Te efekty terapii obserwowano zarówno w utrwalonym, jak i napadowym AF.

Na podstawie wyników kilku prób klinicznych, a także wytycznych ESC z 2010 i 2012 r. dotyczących leczenia AF [439, 440] zaleca się, aby u pacjentów z AF stosować doustne leczenie przeciwzakrzepowe antagonistą witaminy K (VKA) lub jednym z nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC; dalsze szczegóły patrz niżej). Wybór terapii przeciwzakrzepowej powinien zależeć od bezwzględnego ryzyka udaru mózgu/powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawień oraz wypadkowej korzyści klinicznej u danego pacjenta. U osób z cukrzycą i AF nie zaleca się stosowania samego

ASA w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, ale u chorych, u których nie można stosować VKA i NOAC, a także osób, które nie chcą stosować takiej terapii, należy rozważyć połączenie ASA z kłopidogrelem [442]. Leczenie za pomocą VKA lub NOAC należy stosować w przypadku występowania co najmniej jednego czynnika ryzyka udaru mózgu, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań, oraz po uważnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka oraz uwzględnieniu opinii i preferencji pacjenta [439, 440]. Można w związku z tym wywnioskować, że VKA lub NOAC należy stosować u wszystkich pacjentów z AF i cukrzycą, o ile takie leczenie nie jest przeciwwskazane oraz zostało zaakceptowane przez chorego. W przypadku VKA optymalnym zakresem intensywności leczenia w celu zapobiegania udarom mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym u pacjentów z cukrzycą jest międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego w przedziale 2,0–3,0. U osób w podeszłym wieku zaproponowano mniejszą intensywność leczenia (docelowy INR 1,8–2,5), ale nie jest to oparte na dowodach z badań naukowych.

W badaniu ACTIVE W warfaryna miała przewagę nad kłopidogrelem w połączeniu z ASA (RRR 40%; 95% CI 18–56), bez różnicy w częstości występowania krwawień [442]. W badaniu ACTIVE A stwierdzono mniejszą częstość występowania poważnych incydentów naczyniowych wśród pacjentów otrzymujących ASA w połączeniu z kłopidogrelem w porównaniu z monoterapią ASA (RR 0,89; 95% CI 0,81–0,98; $p = 0,01$) [443]. Połączenie ASA z kłopidogrelem można więc rozważać jako środek zastępczy, jeżeli stosowanie VKA jest nieodpowiednie, ale nie jako alternatywne leczenie u pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawień. Połączenia VKA z terapią przeciwplateletową nie wywierają dodatkowego korzystnego wpływu na występowanie udarów niedokrwiennych lub incydentów naczyniowych, natomiast prowadzą do częstszego występowania krwawień [439] i takich połączeń należy unikać.

Opracowano dwie nowe klasy leków przeciwzakrzepowych: doustne bezpośrednie inhibitory trombiny (np. eteksylan dabigatranu) i doustne inhibitory czynnika Xa (np. riwaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban). W badaniu *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy with Dabigatran Etexilate* (RE-LY) [444] leczenie za pomocą dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy dziennie było nie gorsze niż stosowanie VKA pod względem zapobiegania udarom mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym, natomiast wiązało się z mniejszą częstością występowania poważnych krwawień. Stosowanie dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy dziennie wiązało się z mniejszą częstością występowania udarów mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym oraz podobną częstością występowania poważnych krwawień w porównaniu z leczeniem za pomocą VKA. Badanie *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes* (AVERROES) zostało przerwane przedwcześnie ze

względu na wyraźne dowody zmniejszenia częstości występowania udarów mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym przez apiksaban w dawce 5 mg dwa razy dziennie w porównaniu z ASA w dawce 81–324 mg raz dziennie [445]. W niedawno przeprowadzonym badaniu *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE), w którym porównano warfarynę z apiksabanem u pacjentów z AF i medianą 2,1 pkt. w skali CHADS₂, wykazano, że stosowanie apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy dziennie miało przewagę nad warfaryną pod względem zapobiegania udarom mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym, wywoływało mniej krwawień i wiązało się z mniejszą umieralnością [446]. W tym badaniu cukrzyca występowała u 24% pacjentów. W badaniu *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET), w którym porównano warfarynę z riwaroksabanem, stwierdzono brak niższości riwaroksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem zapobiegania udarom mózgu, zatorowości w krążeniu systemowym i poważnym krwawieniom wśród pacjentów z AF i stosunkowo dużą liczbą punktów w skali CHADS₂ (mediana 3,5) [447]. Te nowe leki charakteryzuje potencjał stosowania zamiast warfaryny, zwłaszcza u pacjentów nietolerujących VKA lub nienadających się do takiego leczenia. W analizach prospektywnie zaplanowanych podgrup w badaniu ROCKET stopień ochrony u chorych na cukrzycę był podobny jak w całej populacji ocenianej w badaniu.

Przed rozpoczęciem terapii przeciwzakrzepowej należy ocenić ryzyko krwawienia. Na podstawie analizy grupy 3978 europejskich pacjentów z przekrojowego badania *Euro Heart Survey*, w którym oceniano rzeczywistą praktykę kliniczną, opracowano nową, prostą skalę ryzyka krwawień HAS-BLED [448], w której czynnikami ryzyka krwawienia są: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby, przebyty udar mózgu, krwawienie w wywiadach lub skłonność do krwawień, chwiejne wartości INR, podeszły wiek (> 65 lat) i jednoczesne stosowanie innych leków zwiększających ryzyko krwawienia lub alkoholu (po 1 pkt. za każdy czynnik ryzyka). Wynik ≥ 3 pkt. wskazuje na duże ryzyko i zaleca się pewną ostrożność oraz systematyczne kontrolowanie pacjentów po rozpoczęciu terapii przeciwzakrzepowej.

9.2. NAGŁY ZGON SERCOWY

Badania kliniczne dotyczące nagłych zgonów sercowych w cukrzycy. Nagłe zgon sercowe (SCD) odpowiadają za około 50% wszystkich zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Większość z nich jest spowodowana przez tachyarytmie komorowe, często wyzwalane przez ACS, które mogą występować bez rozpoznanej choroby serca lub w związku ze strukturalną chorobą serca [449, 450]. Opublikowane wyniki badań epidemiologicznych dotyczą-

cych populacji ogólnej wykazały, że u chorych na cukrzycę istnieje zwiększone ryzyko SCD. W badaniu *Framingham* cukrzyca wiązała się ze zwiększonym ryzykiem SCD we wszystkich grupach wiekowych (prawie 4-krotnie), które ponadto było zgodnie większe u kobiet niż u mężczyzn [451]. W badaniu *Nurses' Health Study* [452], które obejmowało 121 701 kobiet w wieku 30–55 lat obserwowanych przez 22 lata, stwierdzono, że SCD wystąpił jako pierwszy objaw choroby serca w 69% przypadków. Cukrzyca była silnym czynnikiem ryzyka związanym z 3-krotnym wzrostem ryzyka nagłego zgonu, podczas gdy nadciśnienie tętnicze wiązało się z 2,5-krotnym, a otyłość z 1,6-krotnym wzrostem ryzyka nagłego zgonu. Cukrzyca zwiększa względne ryzyko SCD w różnych grupach etnicznych [453–455]. W niedawnym doniesieniu z badania ARIC wykazano, że wielkość względnego wzrostu ryzyka związanego z cukrzycą była podobna w przypadku nagłych i nie-nagłych zgonów sercowych. W tym badaniu cukrzyca zmniejszała różnicę bezwzględnego ryzyka SCD między płciami [456].

Cukrzyca zwiększa umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z HF lub po ostrej fazie MI. W analizie danych z programu badawczego CHARM cukrzyca była niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym umieralności — w tym SCD — u pacjentów z HF niezależnie od LVEF [457]. W analizie 3276 pacjentów po zawale serca z Niemiec i Finlandii cukrzyca typu 2 wiązała się ze zwiększoną częstością występowania SCD (HR 3,8; 95% CI 2,4–5,8; $p < 0,001$) [458]. Częstość występowania SCD wśród pacjentów po zawale z cukrzycą i LVEF $> 35\%$ była taka sama jak wśród osób bez cukrzycy z LVEF $\leq 35\%$. Nagłe zgony sercowe występowały znacznie częściej wśród pacjentów z cukrzycą i LVEF $< 35\%$, co potwierdza słuszność poglądu, że profilaktyczne wszczepienie kardiowertera-defibrylatora jest wskazane u wszystkich chorych na cukrzycę, z objawową HF (II–IV klasa wg NYHA) i LVEF $< 35\%$, chyba że jest to przeciwwskazane. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i zastoinową HF lub po MI należy oceniać LVEF, aby zidentyfikować kandydatów do profilaktycznego wszczepienia kardiowertera-defibrylatora. Jak zalecono w wytycznych [459], również wtórna profilaktyka za pomocą implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów jest wskazana u osób z cukrzycą zresuscytowanych po incydencie migotania komór lub utrwalonego częstoskurczu komorowego. Wszyscy pacjenci po zawale z HF powinni również otrzymywać beta-adrenolityki, ponieważ jednoznacznie wykazano, że leki te zmniejszają częstość występowania SCD [449, 450].

Patofizjologia nagłego zgonu sercowego w cukrzycy. Przyczyny leżące u podłoża zwiększonej wrażliwości substratu elektrycznego w cukrzycy są niejasne i prawdopodobnie wynikają z kilku współistniejących czynników: 1) ostrego zamknięcia tętnicy wieńcowej oraz występowania i rozległości CAD; 2) włóknienia mięśnia sercowego będą-

cego przyczyną upośledzenia napełniania lewej komory (dysfunkcja rozkurczowa) i skurczowej HF; 3) choroby mikronaczyniowej i nefropatii cukrzycowej; 4) neuropatii autonomicznej w przebiegu cukrzycy; 5) nieprawidłowości rozchodzenia się impulsów elektrycznych w mięśniu sercowym, które znajdują odzwierciedlenie w postaci zaburzeń repolaryzacji i depolaryzacji w EKG; oraz 6) obturacyjnego bezdechu sennego [459–466]. Eksperymentalnie indukowana hipoglikemia również może wywoływać zmiany elektrofizjologiczne właściwości serca. Pojęciem „zespołu śmierci w łóżku” (*death in bed syndrome*) określa się nieoczekiwane zgony młodych osób z cukrzycą typu 1 podczas snu, które pozwalają sądzić, że hipoglikemia może przyczyniać się do SCD w cukrzycy [467].

Jouven i wsp. [455] zbadali względne ryzyko SCD w grupach pacjentów z różnym nasileniem zaburzeń glikemii i wykazali, że większa glikemia wiązała się z większym ryzykiem. Po uwzględnieniu wieku, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia tętniczego, obecności choroby serca i stosowanego leczenia hipoglikemizującego zwiększone ryzyko SCD stwierdzono nawet wśród pacjentów z graniczną cukrzycą, zdefiniowaną jako glikemia nie na czczo między 7,7 mmol/l (140 mg/dl) a 11,1 mmol/l (200 mg/dl) (OR 1,24 w porównaniu z pacjentami z normoglikemią). Obecność choroby mikronaczyniowej, zdefiniowanej jako retinopatia lub białkomocz, zwiększała ryzyko we wszystkich grupach, podobnie jak płeć żeńska. Na podstawie tego badania można sądzić, że nietolerancja glukozy wykazuje ciągły związek z ryzykiem SCD, wbrew wcześniejszym poglądom zakładającym, że ryzyko wiąże się dopiero z pewną progową wartością nietolerancji glukozy. Jest to zgodne z obecnymi poglądami, że ryzyko sercowo-naczyniowe zwiększa się już poniżej wartości progowych dla rozpoznania cukrzycy, tj. u osób z glikemią uznawaną jeszcze za niemal prawidłową.

Autorzy badania *Framingham* [468] wykazali w dużym badaniu populacyjnym, że po uwzględnieniu wpływu współzmiennych stężenie glukozy w osoczu wpływało na wskaźniki zmniejszonej zmienności częstości rytmu serca. Hiperglikemia, nawet niewielka, może się wiązać z mniejszą zmiennością częstości rytmu serca [469]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu ARIC [470], w którym wykazano, że już u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym stwierdza się nieprawidłowości dotyczące czynności unerwienia autonomicznego serca i zmienności częstości rytmu serca. Te badania dodatkowo potwierdzają, że stężenie glukozy powinno być traktowane jako zmienna ciągła wpływająca na kontrolę serca przez układ autonomiczny. Niestety, te badania nie zostały zaprojektowane w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy zmniejszona zmienność częstości rytmu serca w cukrzycy jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym SCD. Niedawno wykazano, że pomiary wskaźników czynności układu autonomicznego, takich jak turbulencja rytmu

serca i zdolność deceleracji w 24-godzinym monitorowaniu holterowskim, pozwalają przewidywać występowanie zgonów z przyczyn sercowych i SCD wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 po niedawno przebyłym MI [471].

W metaanalizie 15 badań neuropatia unerwienia autonomicznego układu sercowo-naczyniowego wykazywała istotny związek z późniejszą umieralnością wśród osób z cukrzycą [472]. Badanie *Rochester Diabetic Neuropathy Study* zaprojektowano w celu określenia czynników ryzyka SCD i roli cukrzycowej neuropatii autonomicznej w populacji 462 chorych na cukrzycę obserwowanych przez 15 lat [473]. Uzyskane dane wskazują, że dysfunkcja nerek i miażdżycowa choroba serca są najważniejszymi wyznacznikami ryzyka SCD, natomiast ani neuropatia autonomiczna, ani QTc nie były niezależnymi wskaźnikami predykcyjnymi. W tym badaniu w analizie wielozmiennej nie uwzględniono zmienności częstości rytmu serca ani innych parametrów ryzyka. Natomiast w badaniu MONICA/KORA stwierdzono, że QTc był niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym nagłych zgonów, związanym z 3-krotnym wzrostem ryzyka u pacjentów z cukrzycą i 2-krotnym wzrostem ryzyka u osób bez cukrzycy [474]. Pomiar zmienności częstości rytmu serca i QTc mogą stać się wartościowe jako wskaźniki predykcyjne SCD u pacjentów z cukrzycą, ale wciąż nie ma dowodów, aby sformułować ogólne zalecenie dotyczące oceny tych parametrów.

Na podstawie dostępnych dowodów wydaje się, że każdy poziom nietolerancji glukozy wiąże się z postępującym rozwojem różnych nieprawidłowości, które niekorzystnie wpływają na przeżywalność i sprzyjają nagłym zgonom sercowym. Identyfikacja niezależnych wskaźników predykcyjnych nagłych zgonów sercowych w cukrzycy nie osiągnęła jednak jeszcze takiego stadium, aby można było opracować schemat stratyfikacji ryzyka w celach prewencyjnych.

Wnioski. Nagłe zgony sercowe są ważną przyczyną umieralności u pacjentów z cukrzycą. Mimo że pewne czynniki ryzyka SCD, takie jak choroba mikronaczyniowa i neuropatia autonomiczna, mogą być swoiście związane z cukrzycą, należy koncentrować się na pierwotnej prewencji cukrzycy, miażdżycy i CAD, a także wtórnej prewencji sercowo-naczyniowych konsekwencji tych częstych stanów.

9.3. LUKI W WIEDZY

- Brakuje informacji na temat długoterminowego wpływu kontroli glikemii na QTc.
- Jaka jest rola hipoglikemii i innych wskaźników predykcyjnych w występowaniu SCD?

9.4. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA ZABURZEŃ RYTMU SERCA U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Leczenie zaburzeń rytmu serca u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Należy rozważyć przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku AF — częstego u chorych na cukrzycę i powodującego zwiększenie chorobowości i śmiertelności	Ila	C	–
Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych należących do VKA lub NOAC (np. dabigatran, rivaroksaban lub apiksaban) zaleca się u chorych na cukrzycę z AF (napadowym lub utrwalonym), jeśli nie ma przeciwwskazań	I	A	[439, 440, 442, 443, 445–447]
Ocenę ryzyka krwawień (skala HAS-BLED) należy rozważyć u pacjentów z AF i cukrzycą, którym ordynuje się leczenie przeciwzakrzepowe	Ila	C	–
U chorych na cukrzycę należy rozważyć badanie przesiewowe w kierunku czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej	Ila	C	–
Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory zaleca się u pacjentów z cukrzycą i kardiomiopatią niedokrwienną, u których LVEF wynosi < 35%, oraz u osób poddanych resuscytacji z powodu migotania komór lub utrwalonego częstoskurczu komorowego	I	A	[459]
Leki beta-adrenolityczne zaleca się u chorych na cukrzycę z niewydolnością serca i po przebyłym ostrym MI w celu zapobieżenia nagłej śmierci sercowej	I	A	[391, 401–403, 405, 406, 449, 450]

AF — migotanie przedsionków; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NOAC — nowe leki przeciwkrzepliwie; MI — zawał serca; VKA — antagoniści witaminy K

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

10. Choroba tętnic obwodowych i choroba naczyniowo-mózgowa

Definicja PAD wykorzystywana w obecnych wytycznych ESC obejmuje obecność zmian miażdżycowych w pozaczaskowych odcinkach tętnic szyjnych i kręgowych, tętnicach kończyn górnych i dolnych oraz tętnicach kregkowych i nerkowych [475]. Ta sama definicja będzie wykorzystywana w niniejszym opracowaniu. Mimo że tętniaki aorty brzusznej są częste u pacjentów z cukrzycą, tętniak aorty brzusznej nie został uwzględniony w obecnej definicji PAD. Ponadto, diagnostykę i leczenie tętniaków aorty brzusznej prowadzi się niezależnie od obecności lub niewystępowania cukrzycy.

10.1. CHOROBA TĘTNIC OBWODOWYCH

Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy wszędzie w układzie naczyniowym, ale przede wszystkim choroby tętnic kończyn dolnych (LEAD), której ryzyko zwiększa 2–4-krotnie, oraz choroby tętnic szyjnych. Ważnymi czynnikami ryzyka LEAD są palenie tytoniu, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Mimo że związek cukrzycy z LEAD w analizach wielozmiennych nie jest stały, wydaje się, że czas trwania i nasilenie cukrzycy wpływają zwłaszcza na ryzyko zgorzeli i owrzodzeń [476, 477]. W badaniach populacyjnych obecność zwężenia tętnicy szyjnej wykazywała związek z cukrzycą i innymi klasycznymi czynnikami ryzyka niezależnie od wieku [478–480]. Cukrzyca występuje u istotnego odsetka pacjentów z miażdżycą w wielu łóżyskach naczyniowych, u których rokowanie jest gorsze niż u osób z chorobą umiejscowioną tylko w jednym łóżysku [481, 482]. U chorych na cukrzycę należy dokonywać wszechstronnej przesiewowej oceny w celu poszukiwania PAD w różnych łóżyskach naczyniowych. Podstawą tej diagnostyki są wywiady i badanie przedmiotowe (tab. 11, 12), które powinny obejmować ocenę poszczególnych łóżyszek naczyniowych oraz związanych z nimi swoistych objawów [475], chociaż wielu pacjentów pozostaje bezobjawowych. Dalszą diagnostykę i leczenie należy prowadzić zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi PAD [475]. W skrócie, u wszystkich chorych na cukrzycę należy corocznie dokonywać przesiewowej oceny klinicznej w celu wykrywania PAD, a także zachęcać tych pacjentów do korzystnych zmian stylu życia [483]. U wszystkich pacjentów z PAD należy stosować odpowiednie leczenie hipolipemizujące, hipotensyjne i przeciwplatekcyjne [125, 274, 484, 485], a także uzyskiwać optymalną kontrolę glikemii [154, 291, 486].

10.2. CHOROBA TĘTNIC KOŃCZYN DOLNYCH

U pacjentów z cukrzycą zwężenia są często umiejscowione dystalnie, a zmiany występują typowo w tętnicy podkolanowej lub w naczyniach podudzia. W grupie 6880 pacjentów w wieku > 65 lat LEAD występowała u co piątej osoby, chociaż tylko u 10% z nich choroba była objawowa [487]. Zapadalność na LEAD i częstość jej wy-

Tabela 11. Dane z wywiadu istotne w rozpoznaniu choroby tętnic obwodowych [475]

• Rodzinne występowanie choroby sercowo-naczyniowej
• Objawy podmiotowe wskazujące na dławicę piersiową
• Jakiegokolwiek objawy występujące przy chodzeniu, np. męczliwość, poboiewania, kurcze mięśni lub ból zlokalizowany w pośladku, udzie, goleni lub stopie, zwłaszcza jeśli objawy szybko ustępują w spoczynku
• Jakiegokolwiek ból spoczynkowy zlokalizowany w dolnej części podudzia lub stopie i jego związek z pozycją stojącą lub leżącą
• Jakiegokolwiek źle gojące się rany na kończynach
• Ból wysiłkowy kończyn górnych, zwłaszcza jeśli towarzyszą mu zawroty głowy
• Jakiegokolwiek przemijające objawy neurologiczne
• Nadciśnienie tętnicze o nagłym początku lub odporne na leczenie (co może być spowodowane zwężeniem tętnicy nerkowej) lub niewydolność nerek w wywiadzie
• Nietypowe lub poposiłkowe bóle brzucha, zwłaszcza jeśli występują w związku z jedzeniem i towarzyszy im utrata masy ciała
• Zaburzenia erekcji

Tabela 12. Badanie przedmiotowe istotne w rozpoznaniu choroby tętnic obwodowych [475]

• Pomiar ciśnienia tętniczego na obu kończynach górnych i stwierdzenie różnicy między zmierzonymi wartościami
• Osłuchiwanie i badanie palpacyjne okolicy tętnicy szyjnej i szyi
• Palpacyjna ocena tętna na kończynach górnych i, jeśli to konieczne, przeprowadzenie testu Allena. Należy dokładnie obejrzeć ręce
• Badanie palpacyjne i osłuchiwanie jamy brzusznej w różnych miejscach z uwzględnieniem części bocznych i okolicy biodrowej
• Osłuchiwanie tętnic udowych
• Badanie palpacyjne tętnic udowych, podkolanowych, grzbietowych stopy i piszczelowych tylnych
• Badanie stóp, ocena ich zabarwienia, ucieplenia i ciągliwości skóry, jak również obecności ewentualnych owrzodzeń
• Należy odnotować dodatkowe objawy sugerujące LEAD, np. utratę owłosienia goleni i zmiany skórne
• Należy obliczyć wskaźnik ABI, dzieląc wartość ciśnienia skurczowego na poziomie tętnicy piszczelowej lub grzbietowej stopy przez wartość ciśnienia w tętnicy ramiennej. Wartość tego wskaźnika wynosząca < 0,9 wskazuje na LEAD

ABI — wskaźnik kostkowo-ramienny; LEAD — choroba tętnic kończyn dolnych

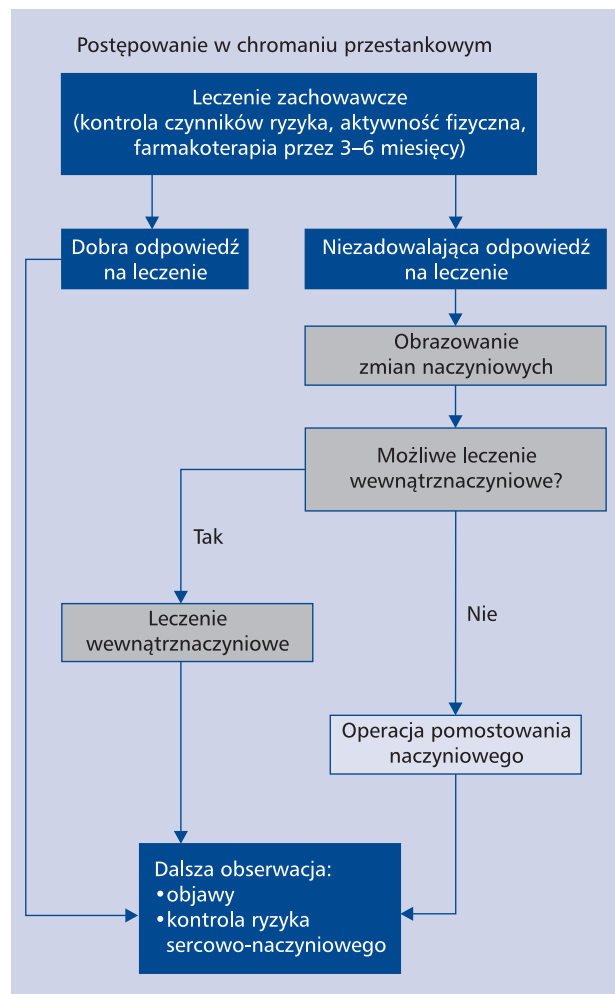
stępowania zwiększają się wraz z wiekiem i czasem trwania cukrzycy. W badaniu *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) oceniano amplitudę tętna u osób dorosłych, stwierdzając osłabienie lub brak tętna na tętnicy grzbietowej stopy u 16% chorych na cukrzycę w wieku 35–54 lata oraz u 24% osób z cukrzycą w wieku 55–74 lata [488]. U wielu starszych pacjentów LEAD jest już

obecna w momencie rozpoznania cukrzycy. Progresa LEAD może prowadzić do owrzodzeń stóp, zgorzeli, a ostatecznie amputacji części kończyny dotkniętej chorobą. Cukrzyca jest przyczyną około 50% wszystkich nieurazowych amputacji w Stanach Zjednoczonych, a ponadto często konieczna jest druga amputacja. Wśród pacjentów z LEAD umieralność jest zwiększona, a 3-letnia przeżywalność po amputacji wynosi około 50% [485]. Wczesne rozpoznanie LEAD u chorych na cukrzycę jest ważne w celu zapobiegania progresji LEAD, a także przewidywania łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozpoznanie. Do objawów wskazujących na chromanie należą trudności z chodzeniem, tj. zmęczenie, pobolewanie, kurcze mięśniowe lub ból umiejscowiony w obrębie pośladka, uda, łydki lub stopy, zwłaszcza jeżeli objawy szybko ustępują w spoczynku. Niezbędne jest badanie palpacyjne tętna i oglądanie stóp. Do objawów przedmiotowych niedokrwienia kończyny należą: zaczerwienienie skóry opuszczonej kończyny, bledność skóry po uniesieniu stopy, opóźnienie przekrwienia po opuszczeniu stopy, brak wzrostu włosów i zmiany dystroficzne paznokci palców stóp. Obiektywnym wskaźnikiem LEAD jest ABI, obliczany jako iloraz skurczowego ciśnienia tętniczego w tętnicy piszczelowej tylnej lub grzbietowej stopy oraz ciśnienia skurczowego w tętnicy ramiennej. Wartość $ABI < 0,9$ wskazuje na LEAD, zwłaszcza w przypadku występowania objawów podmiotowych lub nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, takich jak szmery naczyniowe lub brak tętna. Wartość $ABI < 0,8$ wskazuje na LEAD niezależnie od występowania objawów klinicznych. Czułość pomiaru ABI może być zwiększona po wysiłku fizycznym. Wartość ABI zmierzona po wysiłku może wskazywać na istotną LEAD nawet u osób z prawidłowym ABI w spoczynku [489]. Wartość $ABI > 1,40$ wskazuje na niepodatne naczynia z powodu sztywności ściany tętniczej (wapnienie błony środkowej, zwane również stwardnieniem tętnic typu Mönckeberga), co może utrudniać trafne oszacowanie ciśnienia w tętnicy nawet w przypadku występowania nasilonego niedokrwienia kończyny.

Pierwotna i wtórna prewencja LEAD u pacjentów z cukrzycą obejmuje zmiany stylu życia (eliminacja otyłości, palenia tytoniu i braku aktywności fizycznej) oraz kontrolę czynników ryzyka, w tym hiperglikemii, hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego.

Leczenie. W systematycznym przeglądzie RCT dotyczących programów wysiłku fizycznego u pacjentów z chromaniem nadzorowane leczenie wysiłkiem skutecznie zwiększało czas chodu w porównaniu ze standardowym postępowaniem [490]. Często stosuje się terapię skojarzoną obejmującą leki i wysiłek fizyczny. Mimo że kilka leków, takich jak cilostazol, naftidrofuryl i pentoksyfilina, zwiększa dystans chodu u pacjentów z chromaniem przestankowym, ich rola pozostaje niepewna. Stwierdzono również korzyści z leczenia statyną, które wydłużało dystans chodu u pacjentów z PAD [475, 491]. Jeżeli leczenie zachowawcze jest nie-

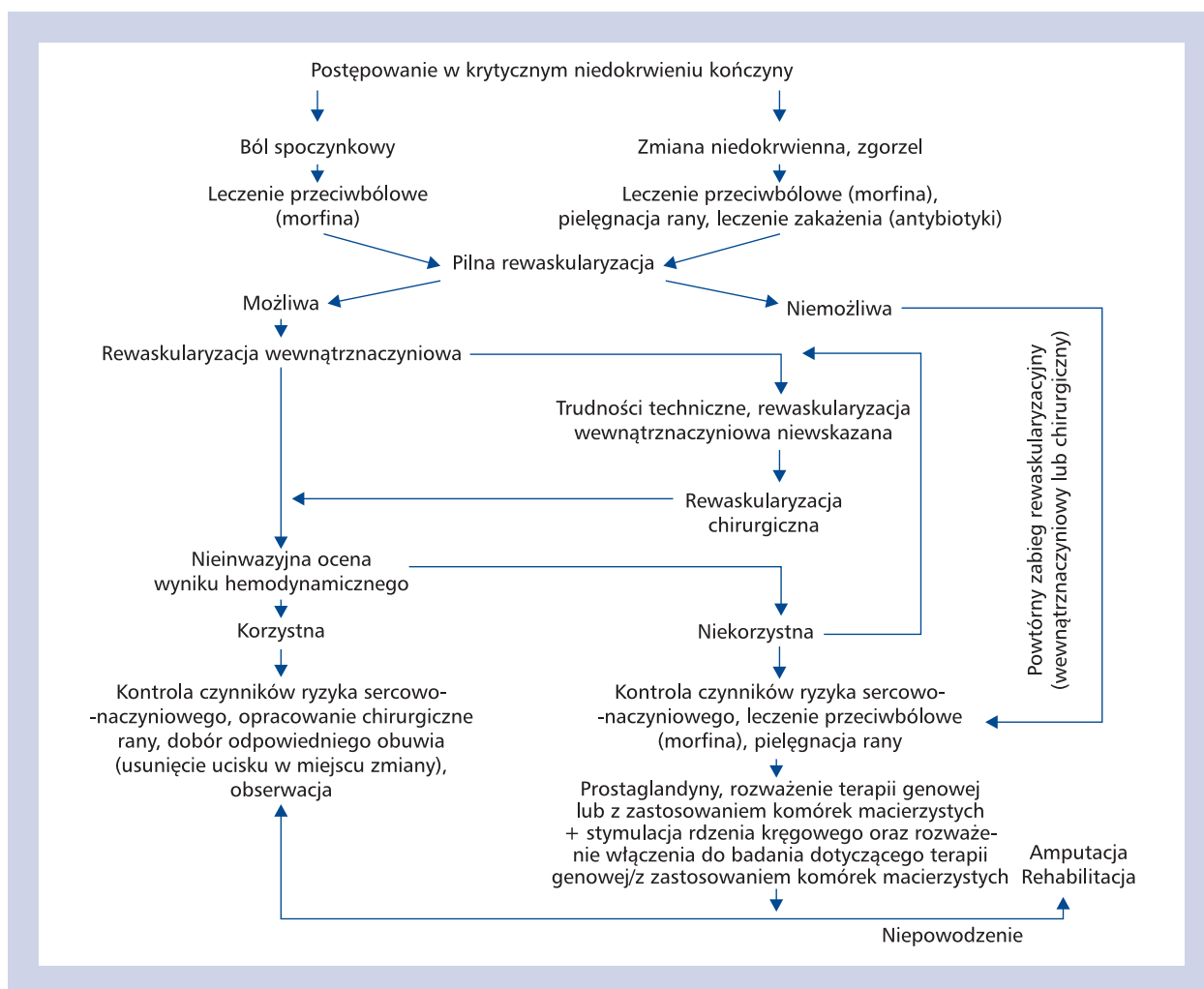


Rycina 8. Algorytm postępowania w chromaniu przestankowym (za zgodą z Tendera i wsp. [475])

skuteczne, należy rozważyć rewaskularyzację. W przypadku nasilonego (inwalidyzującego) chromania, ze zmianami odpowiedzi ialnymi za niedokrwienie umiejscowionymi w aorcie lub tętnicach biodrowych, rewaskularyzacja powinna być leczeniem pierwszego wyboru, razem z terapią czynników ryzyka [475]. Algorytm leczenia chromania przestankowego przedstawiono na rycinie 8.

Krytyczne niedokrwienie kończyny (CLI) definiuje się jako występowanie spoczynkowego bólu niedokrwienno i zmian niedokrwienno lub zgorzeli w związku z przewlekłym upośledzeniem drożności tętnic, które daje się odróżnić od ostrego niedokrwienia kończyny. Algorytm leczenia CLI przedstawiono na rycinie 9.

Należy podkreślić, że beta-adrenolityki nie są przeciwskazane u pacjentów z LEAD i cukrzycą. W metaanalizie 11 RCT stwierdzono, że beta-adrenolityki nie wywierają niekorzystnego wpływu na sprawność chodu lub objawy chromania przestankowego u pacjentów z PAD o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu [492]. Po 32 miesiącach



Rycina 9. Algorytm postępowania w krytycznym niedokrwieniu kończyny (za zgodą z Tendera i wsp. [475])

obserwacji u 490 osób z PAD po przebytych MI stwierdzono, że beta-adrenolityki spowodowały istotne i niezależne zmniejszenie częstości występowania nowych incydentów wieńcowych o 53% [493].

Wszelkie leczenie wymaga wielodyscyplinarnej opieki w celu kontroli czynników ryzyka miażdżycy, wykonywania w miarę możliwości zabiegów rewaskularyzacyjnych, optymalizacji leczenia ran, noszenia odpowiedniego obuwia, leczenia zakażeń i rehabilitacji [475]. Podstawą terapii jest rekonstrukcja tętnicza w celu uratowania kończyny, która powinna być podejmowana niezwłocznie u wszystkich pacjentów z CLI, jeżeli tylko jest to technicznie możliwe. Przesiewowe wykrywanie lub ocena choroby wieńcowej oraz choroby naczyniowo-mózgowej nie powinny opóźniać terapii CLI, jeżeli pacjent nie jest w niestabilnym stanie klinicznym z powodu tych chorób. Leczenie zachowawcze, w tym za pomocą leków przeciwplatek i statyn, powinno być wdrażane zgodnie z zasadami przedstawionymi w niniejszym opracowaniu [475, 494, 495].

Wybór strategii rewaskularyzacji zależy głównie od anatomii zmian w tętnicach. Istnieją doniesienia, że wyniki wewnątrznacyniowej naprawy tętnic biodrowych u pacjentów z cukrzycą są podobne lub gorsze niż u pacjentów bez cukrzycy, a drożność naczyń w długoterminowej obserwacji jest mniejsza [496]. Długoterminowa drożność naczyń po interwencjach wewnątrznacyniowych w okolicy piszczelowo-strzałkowej jest mała zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i osób bez cukrzycy, ale krótkoterminowo może być wystarczająca, aby ułatwić gojenie się owrzodzeń stopy [496].

Stopa cukrzycowa to swoista jednostka kliniczna, która może obejmować, często w kombinacjach, neuropatię, urazy, chorobę tętnic, zakażenie i zapalenie. Poważnymi konsekwencjami tego stanu są owrzodzenia, zgorzel i duża częstość amputacji. U pacjentów z cukrzycą LEAD jest typowo rozsiana i najbardziej nasiloną w dystalnych naczyniach. Kiedy podejrzewa się chorobę tętnic, w celu oceny niedokrwienia wskazane są kliniczna ocena tętna i pomiar ABI. Jeżeli ze względu na nasilone zwapnienia ściany tętniczej pomiar ABI jest nierozstrzygujący, do oceny stanu tętnic można wykorzystywać

pomiary ciśnienia na paluchu, dopplerowską analizę krzywej fali przepływu w dystalnych naczyniach lub przezskórne pomiary prężności tlenu. Jeżeli występuje niedokrwienie, należy wykonać badania obrazowe w celu zaplanowania rewaskularyzacji, dokonywanej wg tych samych kryteriów jak w przypadku CLI. Uzyskanie bezpośredniego dopływu krwi do stopy jest ważne w celu poprawy gojenia się owrzodzeń. Odpowiednie amputacje mogą być niezbędne w celu uzyskania właściwej perfuzji, co w połączeniu z rewaskularyzacją umożliwi opanowanie procesów niedokrwienych, zapalnych i infekcyjnych.

Dalsze postępowanie powinno obejmować edukację pacjenta, zaprzestanie palenia tytoniu, noszenie ochronnego obuwia, okresową pielęgnację stóp oraz w razie potrzeby operacje rekonstrukcyjne w obrębie stopy. Konieczne jest leczenie czynników ryzyka, w tym kontrola glikemii, oraz dalszy nadzór nad pacjentem w celu oceny wyników rewaskularyzacji [497].

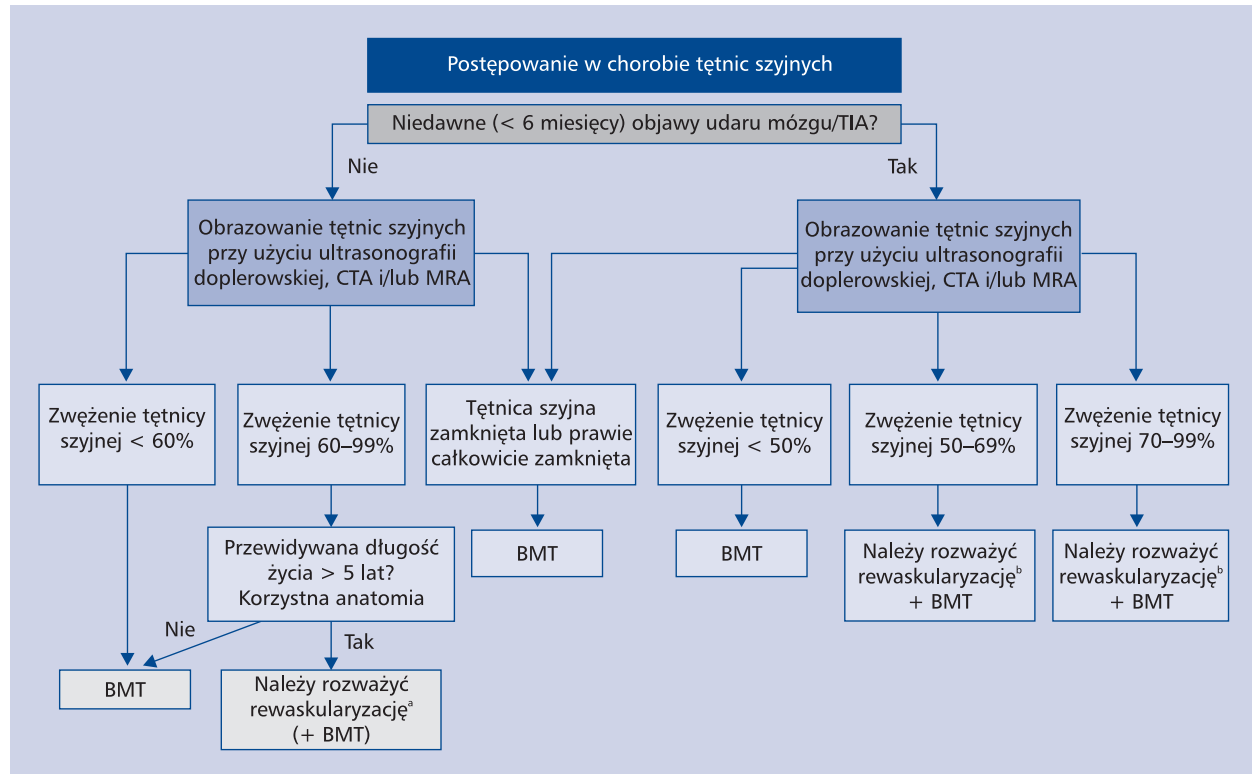
10.3. CHOROBA TĘTNIC SZYJNYCH

Choroba naczyniowo-mózgowa jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności w Europie. Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwienego, powodującym 2,5–3,5-krotny wzrost zapadalności na udar w porównaniu z osobami bez cukrzycy [498, 499]. W niniejszym opracowaniu omówienie kwestii udarów

mózgu i TIA zostało ograniczone do aspektów związanych z chorobą tętnic szyjnych. Należy zauważyć, że tylko około 20% wszystkich udarów niedokrwienych można wiązać przyczynowo ze zwężeniem tętnicy szyjnej [500]. Mimo że obecność cukrzycy zwiększa prawdopodobieństwo choroby tętnic szyjnych, nie powoduje ona zmiany ogólnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Rozpoznanie. U pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej częste są szmery naczyniowe nad tętnicami szyjnymi, chociaż wielu pacjentów pozostaje bezobjawowych niezależnie od ciężkości zmian w tętnicach. Mimo że spektrum objawów klinicznych jest szerokie, za objawowych uważa się tylko tych pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub TIA [501, 502]. W tej grupie prawdopodobieństwo kolejnego udaru lub TIA jest duże [503] i dlatego u chorych trafiających do lekarza z powodu TIA lub udaru konieczne jest pilne obrazowanie mózgu i naczyń odchodzących od aorty. W celu oceny zwężeń w tętnicach szyjnych wskazane są: ultrasonografia podwójna, angiotomografia komputerowa lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.

Leczenie. Postępowanie zależy od objawów klinicznych, ciężkości zmian, prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia i wyników zabiegów rewaskularyzacyjnych. Algorytm postępowania przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Algorytm postępowania w chorobie pozaczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej (za zgodą z Tendera i wsp. [475]); BMT (*best medical treatment*) — optymalne leczenie zachowawcze; CTA — angiografia tomografii komputerowej; MRA — angiografia rezonansu magnetycznego; TIA — napad przemijającego niedokrwienia mózgu

^aDecyzję o metodzie leczenia objawowej choroby tętnicy szyjnej należy podjąć możliwie najszybciej (< 14 dni od pojawienia się objawów)

^bPo konsultacjach wielospecjalistycznych, w tym neurologicznej

Mimo że wydaje się, iż endarterektomia szyjna ma wyraźną przewagę nad leczeniem zachowawczym u pacjentów z objawową chorobą tętnic szyjnych, rola rewaskularyzacji u osób bez objawów pozostaje mniej jasna [475]. Należy podkreślić, że większość danych dotyczących pacjentów bez objawów klinicznych zebrano w okresie, zanim standardowym leczeniem stało się stosowanie statyn i leków przeciwplatek. Z kolei w miarę upływu czasu wyniki zarówno endarterektomii, jak i stentowania tętnic szyjnych uległy poprawie i konieczna jest ponowna ocena roli rewaskularyzacji w tej grupie pacjentów.

10.4. LUKI W WIEDZY

- U pacjentów z cukrzycą i PAD nie poznano dobrze skuteczności nowych leków przeciwplatek w porównaniu z ASA i kłopidogrelem.
- Istnieje potrzeba porównania interwencji wewnątrz-naczyniowych i chirurgicznych w różnych podgrupach pacjentów z cukrzycą i współistniejącą chorobą tętnic szyjnych lub tętnic kończyn dolnych.

10.5. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA CHOROBY TĘTNIC OBWODOWYCH W CUKRZYCY

Leczenie choroby tętnic obwodowych w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się przeprowadzanie u chorych na cukrzycę corocznych badań przesiewowych w celu wykrycia PAD oraz dokonywanie pomiarów ABI w celu wykrycia LEAD	I	C	–
Zaleca się, aby wszystkich chorych na cukrzycę z PAD, którzy palą tytoń, zachęcać do zaprzestania palenia	I	B	[483]
Zaleca się, aby u chorych na cukrzycę z PAD obniżyć stężenie LDL-C do < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub o ≥ 50%, jeśli osiągnięcie tych wartości docelowych jest niemożliwe	I	A	[125]
Zaleca się, aby u chorych na cukrzycę i PAD utrzymywać kontrolę ciśnienia tętniczego na poziomie < 140/85 mm Hg	I	C	–
Leczenie przeciwplatekowe jest zalecane u wszystkich chorych na cukrzycę z objawową PAD, u których nie występują przeciwwskazania	I	A	[274]

ABI — wskaźnik kostkowo-ramienny; LDL-C — cholesterol frakcji LDL;

LEAD — choroba tętnic kończyn dolnych; PAD — choroba tętnic obwodowych

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

11. Choroba mikronaczyniowa oczu i nerek

Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych, a upośledzenie czynności nerek — wyrażające się wzrostem wydalania albumin z moczem i/lub zmniejszeniem GFR — samo jest niezależnym wskaźnikiem predykcijnym niepomyślnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [161, 504, 505]. Wydalanie albumin z moczem i pogorszenie GFR poddają się w pewnym stopniu korzystnym modyfikacjom poprzez interwencje zmniejszające stężenie glukozy we krwi i wartość ciśnienia tętniczego.

Retinopatia jest najczęstszym mikronaczyniowym powikłaniem cukrzycy. Mimo że zapadalność na retinopatię powoli maleje po wprowadzeniu schematów intensywnej terapii cukrzycy, stwarzająca zagrożenie dla wzroku retinopatia proliferacyjna występuje u 50% osób z cukrzycą typu 1, a u 29% chorych na cukrzycę typu 2 rozwija się groźny dla wzroku obrzęk plamki żółtej [506–508]. Szybko postępująca retinopatia wskazuje na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, a połączenie retinopatii i nefropatii pozwala przewidywać zwiększoną chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W cukrzycy typu 2 zaawansowana retinopatia wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [509].

11.1. PATOFIZJOLOGIA CHOROBY MIKRONACZYNIOWEJ

Powikłania nerkowe, neuropatia i uszkodzenie naczyń mikrokrążenia ocznego mają niektóre wspólne mechanizmy patofizjologiczne, które wpływają również na śródbłonek dużych naczyń. Przewlekła hiperglikemia wywołuje nieprawidłowości biochemiczne, które są przyczyną glikacji białek i nadmiernego wytwarzania ROS, co prowadzi do uszkodzenia naczyń oraz spowodowanej tym aktywacji tkankowo swoistych układów wzrostu i naprawy [510]. Fenotypowa charakterystyka uszkodzenia naczyń mikrokrążenia w cukrzycy obejmuje postępujące upośledzenie drożności naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności. W siatkówce postępujące upośledzenie drożności naczyń sprzyja nieprawidłowej reaktywnej neowaskularyzacji, która prowadzi do retinopatii proliferacyjnej jako zaawansowanego powikłania. W każdym stadium postępującej regresji naczyń ich zwiększona przepuszczalność jest przyczyną pogrubienia siatkówki, które jest istotne klinicznie, jeżeli obejmuje plamkę żółtą.

W nerkach dysfunkcja śródbłonek i wzrost przepuszczalności naczyń manifestują się klinicznie mikroalbuminurią, a wykładnikiem upośledzenia drożności naczyń jest postępujące pogarszanie się czynności nerek mierzone za pomocą GFR.

11.2. LECZENIE I JEGO CELE

Interwencja dotycząca stylu życia. Nie przeprowadzono prób klinicznych, które udowodniłyby, że sama interwencja dotycząca stylu życia wpływa na prewencję nefropatii, neuropatii lub retinopatii.

Kontrola glikemii (patrz punkt 6.2.1). Jako interwencja o charakterze pierwotnym ścisła kontrola glikemii zapobiega zarówno mikro-, jak i makronaczyniowym powikłaniom sercowo-naczyniowym, przynosząc długoterminowe korzyści zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2 [151, 152, 154, 155]. W prewencji wtórnej ścisła kontrola glikemii zapobiega progresji upośledzenia czynności nerek w obu tych grupach pacjentów [160, 511].

Retinopatia. Zalecane docelowe stężenie HbA_{1c} zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2 wynosi < 7% (< 53 mmol/mol) [152, 512–514]. Po przekroczeniu pewnego progu uszkodzenia siatkówki normoglikemia nie chroni już przed progresją retinopatii. W cukrzycy typu 1 ten poziom uszkodzenia został dokładnie zdefiniowany (tj. umiarkowana nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa), natomiast w cukrzycy typu 2 jest on nieznanym [515]. W cukrzycy typu 1 przemijające pogorszenie retinopatii z powodu przywrócenia normoglikemii (tj. po intensyfikacji insulinoaterapii po długim okresie niedostatecznej kontroli glikemii) jest więcej niż równoważone przez długoterminowe korzyści z dobrej kontroli glikemii [515], natomiast w cukrzycy typu 2 podobne pogorszenie retinopatii nie jest stałą cechą towarzyszącą poprawie kontroli glikemii. W postępującej retinopatii korzyści przynosi wieloczynnikowe leczenie [156], które omówiono bardziej szczegółowo w części 6.6.

Ciążenie tętnicze — nefropatia. Jako interwencja o charakterze pierwotnym, bardziej intensywna kontrola ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów RAAS zapobiega wystąpieniu mikroalbuminurii w cukrzycy typu 2 [191, 193], ale nie w cukrzycy typu 1 [516–518]. Jako interwencja podejmowana w ramach prewencji wtórnej, zintensyfikowana kontrola ciśnienia tętniczego za pomocą ACE-I w celu zahamowania RAAS spowalniała progresję choroby nerek w cukrzycy typu 1 i ograniczała występowanie schyłkowej niewydolności nerek [519, 520]. U tych młodych pacjentów nie wykazano jednoczesnego zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, chociaż można by oczekiwać takiego efektu, biorąc pod uwagę nerkowe działania ACE-I. W cukrzycy typu 2 duże dawki ramiprilu zapobiegały zarówno incydentom nerkowym, jak i incydentom sercowo-naczyniowym [521]. Leki z grupy ARB zmniejszały progresję od mikroalbuminurii do białkomoczu i zapobiegały incydentom nerkowym, ale nie zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych [522, 523]. Obecnie zalecane docelowe ciśnienie tętnicze wynosi < 140/85 mm Hg, ale u pacjentów z nadciśnieniem i nefropatią z jawnym białko-

moczem można rozważyć jeszcze niższe docelowe ciśnienie skurczowe (< 130 mm Hg), jeżeli jest to tolerowane przez pacjenta (patrz również punkt 6.3.3) [523].

Ciążenie tętnicze — retinopatia. Kontrola ciśnienia tętniczego korzystnie wpływa na progresję retinopatii. Zalecane docelowe ciśnienie tętnicze wynosi < 140/85 mm Hg [191, 524], chociaż inne współistniejące stany, takie jak nefropatia, mogą wymagać bardziej intensywnej kontroli ciśnienia (ciśnienie skurczowe < 130 mm Hg). Obniżenie ciśnienia tętniczego do tych wartości docelowych nie wpływa niekorzystnie na retinopatię. W badaniach *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) oceniano wpływ leczenia hipotensyjnego kandesartanem na rozwój i progresję retinopatii. Stwierdzono nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej progresji retinopatii zarówno w cukrzycy typu 1, jak i cukrzycy typu 2 [524, 525].

Leczenie hipolipemizujące i przeciwplytkowe — nefropatia. Nie udokumentowano, aby interwencje wpływające na lipidy krwi i agregację płytek zmieniały przebieg nefropatii cukrzycowej. Fibraty i agoniści receptora PPAR α mogą pogarszać czynność nerek [526]. W badaniu FIELD stosowanie fenofibratu zmniejszyło albuminurię i spowolniło spadek eGFR w ciągu 5-letniej obserwacji chorych na cukrzycę typu 2, mimo że początkowo to leczenie powodowało odwracalny wzrost stężenia kreatyniny w osoczu [527].

Ostatnio stwierdzono, że leczenie statyną i ezetimibem wywierało ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u osób z upośledzeniem czynności nerek, w tym także pacjentów z cukrzycą [238].

Leczenie hipolipemizujące i przeciwplytkowe — retinopatia. Nie określono jednoznacznie docelowych wartości parametrów lipidowych (stężenia cholesterolu i triglicerydów) w celu zapobiegania retinopatii lub hamowania jej progresji. U chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu FIELD stwierdzono, że leczenie fenofibratem wiązało się z mniejszym zapotrzebowaniem na laseroterapię, chociaż wydaje się, że efekt ten był niezależny od wpływu leku na stężenie lipidów. W badaniu ACCORD oceniano wpływ skojarzonej terapii hipolipemizującej statyną i fenofibratem na progresję retinopatii. Progresję retinopatii zdefiniowano jako zwiększenie jej nasilenia o trzy stopnie w skali z badania *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*, oceniane po 4 latach obserwacji na podstawie fotografii dna oczu w porównaniu ze stanem przed leczeniem, lub zastosowanie prospektywnie zdefiniowanego swoistego leczenia (fotokoagulacja lub witrektomia). Iloraz szans zmniejszenia progresji retinopatii w związku z terapią hipolipemizującą wyniósł 0,60 (95% CI 0,42–0,86; $p < 0,0056$). Po 4 latach częstość progresji retinopatii wyniosła 7,3% w grupie intensywnego leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z 10,4% w grupie standardowej terapii (skorygowany OR 0,67; 95% CI 0,51–0,87; $p = 0,003$) [513].

Pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagają przyjmowania leków przeciwplatek w ramach wtórnej prewencji CVD. Nie istnieją swoiste przeciwwskazania do stosowania ASA lub innych leków, ponieważ nie zwiększają one częstości występowania krwawień do ciała szklistego [528]. Jest mało prawdopodobne, aby w stosowanych w prewencji wtórnej CVD dawkach ASA wywierał korzystny wpływ na retinopatię. Leczenie erytropoetyną u pacjentów z nefropatią cukrzycową wymaga ścisłego monitorowania progresji retinopatii i ryzyka sercowo-naczyniowego [528, 529].

Retinopatia stwarzająca zagrożenie dla wzroku.

Pacjenci z ciężką retinopatią nieproliferacyjną lub proliferacyjną, a także z dowolnego stopnia obrzękiem plamki żółtej związanym z cukrzycą powinni być natychmiast kierowani do doświadczonego okulisty. Retinopatię proliferacyjną i obrzęk plamki żółtej, które stwarzają zagrożenie dla wzroku, leczy się za pomocą fotokoagulacji laserowej [528, 530]. W wybranych przypadkach fotokoagulacja laserowa może być również wskazana w ciężkiej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. W wybranych przypadkach obrzęku plamki żółtej z obrzękiem poddołkowym i pogorszeniem wzroku do < 20/40 korzyści może przynieść podawanie do ciała szklistego ranibizumabu, inhibitora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). W 4 RCT [badania *Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema Study (RESOLVE)*, *Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema (RESTORE)*, *Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Macular Edema with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RIDE)* i *Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Macular Edema with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RISE)*] terapia ranibizumabem przez 1–2 lata była bardziej skuteczna niż leczenie pozorowane lub laseroterapia ogniskowa bądź obejmująca punktowo większy obszar siatkówki pod względem poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku i zmniejszenia grubości siatkówki w polu centralnym u pacjentów z pogorszeniem wzroku związanym z cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej [531–533].

11.3. LUKI W WIEDZY

- Nie określono bilansu korzyści wynikających ze zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych i ryzyka niepomyślnych incydentów sercowo-naczyniowych w związku ze ściślejszą kontrolą glikemii.

11.4. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA CHOROBY MIKRONACZYNIOWEJ W CUKRZYCY

Leczenie choroby mikronaczyniowej w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Należy rozważyć przeprowadzenie corocznych badań przesiewowych w kierunku retinopatii u chorych na cukrzycę typu 2	Ila	B	[530]
W przypadku gwałtownej progresji retinopatii zaleca się leczenie wieloczynnikowe	I	B	[156]
Zaleca się utrzymywanie wartości HbA _{1c} < 7% i ciśnienia tętniczego < 140/85 mm Hg w celu pierwotnej prewencji retinopatii cukrzycowej	I	A	[152, 161, 191, 512–514, 524]
Należy rozważyć leczenie hipolipemizujące w celu zmniejszenia progresji retinopatii oraz uniknięcia konieczności przeprowadzenia laseroterapii i witrektomii	Ila	B	[513]
Zaleca się leczenie proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej metodą panfotokoagulacji laserowej	I	A	[530]
W przypadku istotnego klinicznie obrzęku plamki należy rozważyć fotokoagulację laserową typu „grid”	Ila	B	[532]
U chorych z zaburzeniami wzroku i klinicznie istotnym obrzękiem plamki obejmującym dołek środkowy należy rozważyć podawanie do ciała szklistego leków przeciwczynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń	Ila	B	[531, 532]

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

12. Opieka ukierunkowana na pacjenta

12.1. ASPEKTY OGÓLNE

W poprzednich częściach niniejszych wytycznych podkreślono znaczenie wieloczynnikowej oceny ryzyka i modyfikacji stylu życia, w tym sposobu odżywiania się i wysiłku fizycznego, w prewencji i leczeniu cukrzycy oraz CVD. Wspieranie pacjentów w uzyskiwaniu i utrzymywaniu indywidualnych zmian stylu życia z wykorzystaniem zdefiniowanych celów oraz strategii terapeutycznych pozostaje jednak istotnym wyzwaniem. Intensywna terapia wykorzystywana z powodzeniem w próbach klinicznych w celu prewencji i leczenia cukrzycy oraz CVD jest trudna do realizacji w zwykłej praktyce klinicznej. Kiedy intensywna interwencja się skończy, pozytywne zmiany w zakresie stylu życia i czynników ryzyka także mogą ustać, chociaż powtarzane co pewien czas sesje przypominające mogą pozwolić na podtrzymanie efektów leczenia [65].

Można zalecić skuteczne strategie wspierania pacjentów we wprowadzaniu korzystnych zmian stylu życia i zwiększaniu ich własnego udziału w leczeniu. Podejściem, które ułatwia wspólną kontrolę i podejmowanie decyzji przez pacjentów oraz lekarzy, jest opieka ukierunkowana na pacjenta (*patient-centred care*). W ramach tego podejścia kładzie się nacisk na całą osobę pacjenta i doświadczanie przez niego choroby w ramach kontekstów społecznych, zamiast koncentrować się na pojedynczej chorobie lub układzie narządów, i dąży się do ukształtowania sojuszu terapeutycznego między pacjentem a lekarzem [534]. Opieka ukierunkowana na pacjenta sprzyja wieloczynnikowemu podejściu do leczenia, działaniu w kontekście priorytetów i celów pacjenta, a także umożliwia dostosowywanie i wprowadzanie zmian stylu życia oraz innych metod terapii z uwzględnieniem poglądów i zachowań kulturowych pacjenta. Lekarze powinni brać pod uwagę różnice zależne od wieku, pochodzenia etnicznego i płci, które dotyczą różnych aspektów cukrzycy oraz CVD, w tym stylu życia, częstości występowania i początkowego obrazu klinicznego choroby, odpowiedzi na terapię i wyników leczenia.

Poznanie perspektywy i priorytetów pacjenta umożliwia lekarzom i chorym wspólne określenie realistycznych i możliwych do przyjęcia celów oraz programów zmian behawioralnych i samodzielnego udziału pacjentów w terapii. Na podstawie przeglądu 11 prób klinicznych ($n = 1532$) przeprowadzonego w ramach *Cochrane Collaboration* stwierdzono, że grupowa edukacja (≥ 6 uczestników) ukierunkowana na pacjentów powodowała klinicznie i statystycznie istotną poprawę kontroli glikemii, wiedzy na temat cukrzycy, stężenia triglicerydów i ciśnienia tętniczego, a także zmniejszała zapotrzebowanie na leki i korzystnie wpływa na samodzielny udział pacjentów w leczeniu, a te efekty utrzymywały się przez 12–14 miesięcy. Korzyści utrzymujące się przez 2–4 lata, m.in. zmniejszenie re-

tinopatii cukrzycowej, obserwowano w przypadku corocznego powtarzania zajęć grupowych [535]. Strategie poznawczo-behawioralne, w tym rozwiązywanie problemów, wyznaczanie celów, samodzielne monitorowanie, stałe wsparcie i wspieranie poprzez sprzężenie zwrotne, realizowane w ramach sesji indywidualnych lub grupowych, skutecznie ułatwiają wprowadzanie zmian behawioralnych, zwłaszcza jeżeli stosuje się liczne strategie [536–538]. W systematycznym przeglądzie badań dotyczących zwiększania aktywności fizycznej stwierdzono jednak, że korzystne efekty tych metod są krótkoterminowe (6 miesięcy), a potem ulegają zmniejszeniu [538]. Może to po prostu wskazywać na potrzebę późniejszych sesji przypominających, rozpoczynanych po upływie około 6 miesięcy. Podobne strategie poznawczo-edukacyjne ukierunkowane na pacjenta, połączone z upraszczaniem schematu leczenia i zwiększaniem jego wygody, mogą skutecznie wpływać na wzrost przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących farmakoterapii [539–541]. Potrzebne są dalsze badania dotyczące najskuteczniejszego połączenia różnych metod działania, a także czasu trwania, intensywności i terminów sesji.

U pacjentów, którzy wykazują większą niechęć lub opór przed wprowadzaniem zmian behawioralnych, rolę poradnictwa ukierunkowanego na pacjenta mogą spełniać rozmowy motywujące, których celem jest przeanalizowanie przyczyn tej ambiwalencji i stworzenie lepszych warunków do opracowania planu działania z większym zaangażowaniem pacjenta i uwzględnieniem jego perspektywy oraz priorytetów. Rozmowy motywujące skutecznie pomogą zmniejszyć wskaźnik masy ciała i obniżyć skurczowe ciśnienie tętnicze, a także zwiększyć aktywność fizyczną oraz spożycie owoców i warzyw [542]. Techniki rozmów motywujących są często adaptowane i wykorzystywane jako element programów prewencji [537].

Wielokierunkowe strategie są najefektywniej realizowane przez wielodyscyplinarne zespoły. Międzynarodowa Federacja Cukrzycy (*International Diabetes Federation*) i takie grupy ekspertów, jak *Diabetes Roundtable* i *Global Partnership for Effective Diabetes Management*, są zwolennikami wielodyscyplinarnej, zespołowej opieki nad pacjentami z cukrzycą [543], a takie zespoły są też niezbędnym elementem skutecznych programów leczenia CVD [544]. Programy wielodyscyplinarne prowadzone przez pielęgniarki, w tym koordynowanie terapii przez pielęgniarki, wywierają skuteczny korzystny wpływ na liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów z CVD i cukrzycą w ramach podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej [536, 537, 545, 546].

W ramach opieki ukierunkowanej na pacjenta w leczeniu różnych stanów kładzie się nacisk na osobę pacjenta, jego przeżycia, priorytety i cele, a także partnerstwo między lekarzami a pacjentami. Kiedy taka strategia jest wykorzystywana przez wielodyscyplinarny zespół dysponujący odpowiednimi umiejętnościami w zakresie strategii poznawczo-behawio-

ralnych, zwiększa się powodzenie działań mających na celu wspieranie pacjentów we wprowadzaniu zmian stylu życia i efektywnym samodzielnym udziale w leczeniu własnej choroby. Należy również pamiętać, że pojedyncze lub ograniczone interwencje lub sesje dotyczące modyfikacji behawioralnych nie wystarczają do utrzymania zmian stylu życia. Aby uzyskać trwałe zmiany potrzebne są stałe wsparcie i sesje przypominające.

12.2. LUKI W WIEDZY

- Wpływ, jaki interwencje ukierunkowane na pacjenta wywierają na wyniki leczenia, w tym występowanie powikłań mikro- i makronaczyniowych, nie został poznany.

12.3. ZALECENIA DOTYCZĄCE OPIEKI UKIERUNKOWANEJ NA PACJENTA W PRZYPADKU CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Opieka ukierunkowana na pacjenta w przypadku chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zaleca się opiekę ukierunkowaną na pacjenta w celu umożliwienia chorym współudziału w procesie leczenia i podejmowania decyzji zgodnych z ich priorytetami i celami	I	C	–
Zaleca się stosowanie strategii poznawczo-behawioralnych ukierunkowanych na pacjenta, aby zapewnić chorym pomoc we wprowadzaniu zmian stylu życia i samoopiece	I	B	[536–538, 544]
Należy rozważyć stosowanie łączonych schematów strategii poznawczo-behawioralnych ukierunkowanych na pacjenta i uproszczonych schematów dawkowania leków w celu poprawy przestrzegania zasad leczenia	Ila	B	[539–541]
Należy rozważyć wprowadzenie wielodyscyplinarnych zespołów i programów prowadzonych przez pielęgniarki w celu wspierania zmian stylu życia i samoopieki	Ila	B	[536, 537, 544, 545]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Tekst „Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z EASD” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (*European Board for Accreditation in Cardiology*, EBAC) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (*Continuing Medical Education*, CME). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*, EACCME), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (*European Union of Medical Specialists*, UEMS). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) i ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
2. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf.
3. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1183–1197.
5. Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26: 3160–3167.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2012; 35 (suppl. 1): S64–S71.
7. World Health Organization (WHO). Abbreviated report of a WHO Consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010; 33 (suppl. 1): S62–S69.
9. Costa B, Barrio F, Cabre JJ et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med*, 2011; 28: 1234–1237.
10. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG et al. HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med*, 2011; 28: 36–42.
11. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care*, 1985; 8: 114–117.
12. Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P et al. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 1993; 16: 902–910.
13. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet*, 1994; 343: 1383–1385.
14. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*, 2006; 23: 857–866.
15. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003; 46: 3–19.
16. Mari A, Tura A, Natali A et al. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia*, 2010; 53: 749–756.

17. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2009; 373: 1773–1779.
18. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ: Canadian Medical Association journal [Journal de l'Association Medicale Canadienne]*, 2008; 179: 229–234.
19. Carstensen B, Lindstrom J, Sundvall J et al. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. *Ann Clin Biochem*, 2008; 45 (part 2): 140–148.
20. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*, 2003; 26: 61–69.
21. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*, 2010; 33: 580–582.
22. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*, 2011; 34: 145–150.
23. Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1991–1996.
24. Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyovalti E et al. High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. *BMC Public Health*, 2008; 8: 423.
25. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A et al. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther*, 2004; 6: 874–882.
26. 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.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1343–1350.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002; 346: 393–403.
29. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ et al. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med*, 2008; 25: 597–605.
30. Penn L, White M, Oldroyd J et al. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health*, 2009; 9: 342.
31. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 334: 299–308.
32. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A(1c). *J Intern Med*, 2011.
33. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Human Reproduction*, 2013.
34. Zhou X, Pang Z, Gao W et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care*, 2010; 33: 545–550.
35. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ*, 2012; 345: e5900.
36. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 2003; 26: 725–731.
37. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res*, 2009; 41: 86–97.
38. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*, 2007; 93: 72–77.
39. Hage C, Lundman P, Ryden L, Mellbin L. Fasting glucose, HbA1c, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol*, 2012.
40. de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F et al. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. *Heart*, 2012; 98: 37–41.
41. Doerr R, Hoffmann U, Otter W et al. Oral glucose tolerance test and HbA(1c) for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*, 2011; 54: 2923–2930.
42. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet*, 1999; 354: 617–621.
43. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 2003; 26: 688–696.
44. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2211–2216.
45. 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: 413–420.
46. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*, 2010; 362: 800–811.
47. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP et al. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia*, 2011; 54: 1327–1334.
48. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F et al. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol*, 2004; 57: 590–596.
49. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr., Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1845–1850.
50. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*, 1991; 265: 627–631.
51. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2898–2904.
52. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q et al. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1413–1418.
53. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med*, 1996; 28: 323–333.
54. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006; 332: 73–78.
55. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*, 2012; 55: 80–87.
56. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*, 2011; 54: 3003–3006.
57. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004; 14: 373–394.
58. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed*, 2010; 38: 72–82.
59. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*, 2010; 42 (suppl. 1): S3–36.
60. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE et al. Take action to prevent diabetes: the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res*, 2010; 42 (suppl. 1): S37–S55.

61. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*, 1998; 41: 1010–1016.
62. Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 2008; 371: 1783–1789.
63. Gong Q, Gregg EW, Wang J et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia*, 2011; 54: 300–307.
64. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One*, 2009; 4: e5656.
65. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009; 374: 1677–1686.
66. Saito T, Watanabe M, Nishida J et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1352–1360.
67. Hossain P, Kawan B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med*, 2007; 356: 213–215.
68. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001; 414: 799–806.
69. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, 2006; 113: 1888–1904.
70. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1996; 98: 894–898.
71. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*, 2012; 126: 753–767.
72. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1318–1327.
73. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 1997; 96: 25–28.
74. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A et al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circulation Research*, 2012; 111: 278–289.
75. Cosentino F, Eto M, De Paolis P et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*, 2003; 107: 1017–1023.
76. Camici GG, Schiavoni M, Francia P et al. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 5217–5222.
77. Cosentino F, Francia P, Camici GG et al. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 622–628.
78. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94: 410–415.
79. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance and roles of inflammation: mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012; 32: 1771–1776.
80. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 9L–14L.
81. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*, 2010; 121: 110–122.
82. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*, 2007; 262: 157–172.
83. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*, 2011; 123: 798–813.
84. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2791–2795.
85. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*, 2006; 98: 596–605.
86. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem*, 2003; 278: 44230–44237.
87. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120: 1640–1645.
88. Jarajapu YP, Grant MB. The promise of cell-based therapies for diabetic complications: challenges and solutions. *Circ Res*, 2010; 106: 854–869.
89. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
90. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*, 1991; 121: 293–298.
91. D’Agostino RB Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*, 2001; 286: 180–187.
92. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ*, 2000; 320: 676–677.
93. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1292–1293.
94. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J et al. [Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus]. *Aten Primaria*, 2005; 35: 30–36.
95. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr., Larson MG et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation*, 2009; 119: 3078–3084.
96. Balkau B, Hu C, Qiao Q et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*, 2004; 47: 2118–2128.
97. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 2002; 105: 310–315.
98. Stephens JW, Ambler G, Vallance P et al. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004; 11: 521–528.
99. Marrugat J, Solanas P, D’Agostino R et al. (Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function). *Rev Esp Cardiol*, 2003; 56: 253–261.
100. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care*, 1999; 22: 1667–1671.
101. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*, 2001; 101: 671–679.
102. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med*, 2005; 22: 554–562.

103. Protosaltis ID, Konstantinopoulos PA, Kamaratos AV, Melidonis AI. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models. *Diabetes Care*, 2004; 27: 277–278.
104. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B et al. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*, 2008; 31: 2038–2043.
105. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*, 1994; 25: 40–43.
106. Costa B, Cabre JJ, Martin F et al. [The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population]. *Aten Primaria*, 2005; 35: 392–398.
107. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*, 2002; 33: 1776–1781.
108. Kengne AP, Patel A, Marre M et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011; 18: 393–398.
109. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ et al. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia*, 2009; 52: 2001–2014.
110. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1368–1373.
111. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*, 2004; 47: 1324–1330.
112. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2009; 52: 789–797.
113. 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: 421–426.
114. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*, 2005; 48: 156–163.
115. Anand DV, Lim E, Hopkins D et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2006; 27: 713–721.
116. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG et al. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1731–1735.
117. Bernard S, Serusclat A, Targe F et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1158–1162.
118. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 2002; 106: 2085–2090.
119. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1578–1584.
120. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011; 104: 178–188.
121. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011; 34: 2101–2107.
122. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009; 301: 1547–1555.
123. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Intern Emerg Med*, 2012; 7: 257–266.
124. Marwick TH, Hordern MD, Miller T et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009; 119: 3244–3262.
125. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
126. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012; 55: 1577–1596.
127. NICE Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
128. Nield L, Moore HJ, Hooper L et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 3: CD004097.
129. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2008; 31 (suppl. 1): S61–78.
130. Executive summary: Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care*, 2013; 36 (suppl. 1): S4–S10.
131. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1374–1383.
132. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1566–1575.
133. 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: 2683–2693.
134. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med*, 2009; 360: 859–873.
135. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2007; 25: 2361–2369.
136. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*, February 25, 2013.
137. Nothlings U, Ford ES, Kroger J, Boeing H. Lifestyle factors and mortality among adults with diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam study*. *Journal of Diabetes*, 2010; 2: 112–117.
138. Bidel S, Hu G, Qiao Q et al. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2006; 49: 2618–2626.
139. Jee SH, He J, Appel LJ et al. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*, 2001; 153: 353–362.
140. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2692–2696.
141. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 1285–1295.
142. Vanhees L, Geladas N, Hansen D et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; 19: 1005–1033.
143. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in

- type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2518–2527.
144. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 1790–1709.
 145. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. *Diabet Med*, 2007; 24: 809–816.
 146. 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: 405–412.
 147. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 357–369.
 148. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007; 298: 2654–2664.
 149. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*, 2003; 362: 847–852.
 150. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S et al. Putting evidence into practice: Smoking cessation BMJ Group 2007.
 151. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977–986.
 152. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 837–853.
 153. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 854–865.
 154. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2643–2653.
 155. 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: 1577–1589.
 156. 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.
 157. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*, 2007; 30: 2399–2400.
 158. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003; 63: 225–232.
 159. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545–2559.
 160. 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: 2560–2572.
 161. 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: 129–139.
 162. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 2011; 343: d6898.
 163. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 1996; 45: 1289–1298.
 164. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999; 22: 233–240.
 165. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010; 375: 2215–2222.
 166. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 2010; 340: b4909.
 167. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Eng J Med*, 2011; 364: 818–828.
 168. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med*, 2012; 367: 319–328.
 169. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 2288–2298.
 170. Farmer AJ, Wade AN, French DP et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009; 13: iii–iv, ix–xi, 1–50.
 171. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011; 34: 2237–2243.
 172. 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: 486–494.
 173. Raz I, Wilson PW, Strojek K et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*, 2009; 32: 381–386.
 174. Raz I, Ceriello A, Wilson PW et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1511–1513.
 175. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1279–1289.
 176. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 1: CD002967.
 177. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health: is metformin a case in point? *Diabetologia*, 2005; 48: 2454–2459.
 178. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2457–2471.
 179. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 221–228.
 180. 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: 1463–1476.
 181. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*, 2010; 36 (suppl. 3): S64–S74.
 182. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 2011; 34 (suppl. 2): S132–S137.
 183. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*, 2005; 7: 493–503.
 184. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab*, 2011; 12: 57–69.
 185. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S et al. The effect of intensive glycaemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*, 2006; 55: 3556–3565.
 186. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H et al. Trends in hypertension management in type I diabetes across Europe, 1989/1990–1997/1999. *Diabetologia*, 2002; 45: 1362–1371.
 187. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*, 2011; 20: 348–354.

188. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens*, 2009; 27: 441–451.
189. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl*, 2003; 21: S25–S30.
190. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 229–234.
191. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317: 703–713.
192. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1575–1585.
193. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
194. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1565–1576.
195. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762.
196. 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: 412–419.
197. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*, 2011; 123: 2799–2810.
198. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998; 21: 597–603.
199. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998; 338: 645–652.
200. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*, 2001; 24: 2091–2096.
201. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of anti-hypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens*, 2000; 18: 1671–1675.
202. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000; 356: 359–365.
203. Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*, 2003; 41: 431–436.
204. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1401–1409.
205. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 1004–1010.
206. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*, 2008; 26: 2103–2111.
207. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 77–85.
208. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1941–1951.
209. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2204–2213.
210. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
211. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009; 7: 1349–1361.
212. Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1410–1419.
213. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008; 15: 216–223.
214. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
215. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 10.1093/eurheartj/ehs151. *Eur Heart J*, 2013.
216. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 1225–1236.
217. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*, 2010; 51: 679–689.
218. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; 31: 2144–2150.
219. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*, 2011; 60: 47–55.
220. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D et al. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*, 2008; 197: 710–717.
221. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 121–137.
222. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K et al. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011; 18: 97–105.
223. Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M et al. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *PLoS One*, 2011; 6: e18744.
224. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.
225. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 2292–2333.
226. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1301–1310.
227. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
228. Scott R, O'Brien R, Fulcher G et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2

- diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*, 2009; 32: 493–498.
229. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1563–1574.
 230. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2010; 53: 1846–1855.
 231. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302: 1993–2000.
 232. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 40 000 patients. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1409–1415.
 233. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267–1278.
 234. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125.
 235. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 438–445.
 236. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 255–262.
 237. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 615–628.
 238. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
 239. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet*, 2004; 364: 685–696.
 240. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 2005–2016.
 241. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*, 2005; 28: 1151–1157.
 242. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 2007; 370: 1781–1790.
 243. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011; 217 (suppl. 1): S1–S44.
 244. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010; 375: 735–742.
 245. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 2556–2564.
 246. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet*, 2010; 375: 700–701.
 247. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012; 380: 581–590.
 248. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1849–1861.
 249. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011; 57: 267–272.
 250. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 1875–1884.
 251. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2109–2122.
 252. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2089–2099.
 253. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*, 2010; 126: 314–345.
 254. Lee JM, Robson MD, Yu LM et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1787–1794.
 255. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2255–2267.
 256. HPS2-THRIVE. www.Thrivestudy.org (21 August 2013).
 257. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P et al. Lipidmodifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*, 2012; 308: 804–811.
 258. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*, 2008; 5: 319–335.
 259. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2482–2494.
 260. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*, 2004; 2: 1282–1291.
 261. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 828–837.
 262. Davi G, Catalano I, Averna M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1769–1774.
 263. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2373–2383.
 264. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2010; 121: 2694–2701.
 265. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1279–1286.
 266. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*, 2007; 56: 3014–3019.
 267. Evangelista V, de Berardis G, Totani L et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 2197–2203.
 268. Rocca B, Santilli F, Pitocco D et al. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without Diabetes. *J Thromb Haemost*, 2012; 10: 1220–1230.
 269. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2012; 164: 600–606 e1.
 270. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*, 1994; 308: 81–106.
 271. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 3671–3689.

272. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008; 337: a1840.
273. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 300: 2134–2141.
274. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849–1860.
275. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med*, 2006; 4: 22.
276. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2922–2932.
277. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996; 348: 1329–1339.
278. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*, 2009; 103: 1359–1363.
279. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
280. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008; 118: 1626–1636.
281. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
282. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 3006–3016.
283. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2010; 122: 1056–1067.
284. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med*, 2001; 345: 494–502.
285. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 625–628.
286. Ng AC, Delgado V, Djaberi R et al. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol*, 2011; 36: 9–47.
287. van Dieren S, Peelen LM, Nothlings U et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2011; 54: 264–270.
288. Janssen PG, Gorter KJ, Stolck RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screendetected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract*, 2009; 59: 43–48.
289. Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A et al. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe clusterrandomized trial. *Diabet Med*, 2012; 29: e409–e416.
290. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999; 353: 617–622.
291. 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: 383–393.
292. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1510–1515.
293. Abbasi F, Chen YD, Farin HM et al. Comparison of three treatment approaches to decreasing cardiovascular disease risk in nondiabetic insulin-resistant dyslipidemic subjects. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 64–69.
294. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002; 359: 2140–2144.
295. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1880–1890.
296. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2969–2974.
297. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1990–1997.
298. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W et al. Gender-Specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1680–1684.
299. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1327–1334.
300. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A et al. Diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2770–2776.
301. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation*, 2008; 117: 2172–2177.
302. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1457–1463.
303. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 585–591.
304. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1598–1660.
305. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1341–1381.
306. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
307. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2569–2619.
308. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
309. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J*, 1989; 10: 423–428.

310. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1990; 11: 43–50.
311. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26: 615–629.
312. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145–153.
313. Daly CA, Fox KM, Remme WJ et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1369–1378.
314. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2010; 31: 3040–3045.
315. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 29–35.
316. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71–86.
317. Giugliano RP, White JA, Bode C et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2176–2190.
318. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 11: CD005449.
319. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000; 355: 773–778.
320. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*, 2008; 117: 1018–1027.
321. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 1999; 22: 1827–1831.
322. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 178–180.
323. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1255–1261.
324. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation*, 2008; 117: 2523–2533.
325. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA*, 2012; 307: 1925–1933.
326. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 57–65.
327. Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005; 26: 650–661.
328. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2006; 29: 765–770.
329. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*, 1997; 314: 1512–1515.
330. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A et al. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res*, 1997; 34: 248–253.
331. Zhao YT, Weng CL, Chen ML et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 2010; 96: 1622–1626.
332. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. *Diabetes Nutr Metab*, 2002; 15: 456–459.
333. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab*, 2002; 15: 461–465.
334. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*, 2009; 301: 1556–1564.
335. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart*, 2009; 95: 721–727.
336. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 766–774.
337. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1190–1197.
338. Rana JS, Venkitachalam L, Selzer F et al. Evolution of percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored PTCA (1985–1986) and Dynamic (1997–2006) Registries. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1976–1982.
339. 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: 2503–2515.
340. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*, 2006; 368: 998–1004.
341. Damman P, Hirsch A, Windhausen F et al. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 858–864.
342. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1879–1887.
343. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1353–1359.
344. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2395–2407.
345. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 432–440.
346. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 961–972.
347. Banning AP, Westaby S, Morice MC et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1067–1075.
348. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013.

349. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1555–1566.
350. Hannan EL, Wu C, Walford G et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, 2008; 358: 331–341.
351. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med*, 2012; 366: 1467–1476.
352. Kim WJ, Park DW, Yun SC et al. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 956–963.
353. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 606–613.
354. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012; 379: 1393–1402.
355. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Eng J Med*, 2012; 367: 2375–2384.
356. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V et al. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation*, 2012.
357. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, 2005; 112: 2175–2183.
358. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008; 337: a1331.
359. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC et al. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 139–147.
360. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ et al. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 2084–2089.
361. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1232–1237.
362. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*, 2006; 367: 569–578.
363. Ellis SG, Tenders M, de Belder MA et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2205–2217.
364. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*, 2006; 295: 1531–1538.
365. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA et al. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 710–715.
366. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM et al. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thor Surg*, 2013; 95: 862–869.
367. Locker C, Mohr R, Lev-Ran O et al. Comparison of bilateral thoracic artery grafting with percutaneous coronary interventions in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 471–475.
368. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*, 2008; 118: 113–123.
369. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 166–176.
370. Zeller M, Danchin N, Simon D et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 4993–5002.
371. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y et al. Aprospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 524–531.
372. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 543–551.
373. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*, 2009; 120: 2529–2540.
374. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: 2140–2146.
375. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 373–377.
376. Seferovic Mitrovic JP, Seferovic PM, Vujicic Tescic B et al. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*, 2012; 156: 219–221.
377. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*, 2005; 28: 612–616.
378. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 699–703.
379. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010; 53: 45–51.
380. He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANESI epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 996–1002.
381. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2012; 55: 2154–2162.
382. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003; 26: 855–860.
383. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1224–1240.
384. Amato L, Paolisso G, Cacciari F et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*, 1997; 23: 213–218.
385. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V et al. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 1051–1057.
386. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K et al. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 1080–1087.

387. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1943–1949.
388. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 165–193.
389. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
390. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 914–922.
391. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*, 2005; 149: 159–167.
392. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 2003; 107: 1291–1296.
393. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 771–777.
394. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARMlow-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*, 2004; 110: 2618–2626.
395. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1967–1978.
396. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1529–1538.
397. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*, 2002; 360: 752–760.
398. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1893–1906.
399. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003; 362: 772–776.
400. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1477–1490.
401. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*, 2003; 146: 848–853.
402. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
403. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1651–1658.
404. Wlodarczyk JH, Keogh A, Smith K, McCosker C. CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. *Heart Lung Circ*, 2003; 12: 94–102.
405. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 2000; 283: 1295–1302.
406. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 7–13.
407. MacDonald MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJ. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep*, 2009; 6: 126–132.
408. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997; 126: 955–959.
409. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*, 1997; 278: 40–43.
410. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 731–737.
411. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.
412. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2000; 342: 132.
413. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.
414. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
415. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 1143–1153.
416. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237.
417. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25: 1024–1042.
418. Kilic A, Weiss ES, George TJ et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thor Surg*, 2012; 93: 699–704.
419. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M et al. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 1389–1400.
420. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*, 2007; 335: 497.
421. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011; 4: 53–58.
422. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*, 2005; 111: 583–590.
423. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1213–1218.
424. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2345–2351.
425. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 368: 1096–1105.
426. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 28–38.
427. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2006; 12: 694–699.

428. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) Study. 2012. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1938–1945.
429. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001; 285: 2370–2375.
430. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 1997; 96: 2455–2461.
431. Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 1999; 99: 3028–3035.
432. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*, 1995; 98: 476–484.
433. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994; 271: 840–844.
434. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 739–745.
435. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1851–1856.
436. Du X, Ninomiya T, de Galan B et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1128–1135.
437. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*, 2008; 99: 295–304.
438. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 2007; 69: 546–554.
439. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
440. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012; 14: 1385–1413.
441. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 492–501.
442. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1903–1912.
443. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2066–78.
444. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
445. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
446. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2011; 365: 981–992.
447. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2011; 365: 883–891.
448. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010; 138: 1093–1100.
449. Huiikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1473–1482.
450. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1374–1450.
451. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*, 1998; 136: 205–212.
452. Albert CM, Chae CU, Grodstein F et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*, 2003; 107: 2096–2101.
453. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet*, 1999; 354: 1968–1969.
454. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM et al. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation*, 1995; 91: 2591–2595.
455. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD et al. Diabetes, glucose level and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2142–2147.
456. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol*, 2010; 47 (suppl. 1): 161–168.
457. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1377–1385.
458. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 1396–1403.
459. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006; 114: e385–e484.
460. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*, 1991; 79: 495–502.
461. Forsen A, Kangro M, Sterner G et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*, 2004; 21: 852–858.
462. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2004; 27: 175–181.
463. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K⁺ channel remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002; 29: 132–137.
464. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *The Quarterly Journal of Medicine*, 1980; 49: 95–108.
465. Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ et al. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 2000; 43: 561–570.
466. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*, 1991; 34: 182–185.
467. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*, 2009; 52: 42–45.
468. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 2000; 86: 309–312.
469. Valensi P, Extramiana F, Lange C et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med*, 2011; 28: 440–449.
470. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D et al. Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, 2005; 28: 668–674.
471. Barthel P, Bauer A, Muller A et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1833–1837.
472. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1895–1901.
473. Suarez GA, Clark VM, Norell JE et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76: 240–245.

474. Ziegler D, Zentai CP, Perz S et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*, 2008; 31: 556–561.
475. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2851–2906.
476. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*, 1992; 135: 331–340.
477. Criqui MH. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vasc Med*, 2001; 6: 3–7.
478. Bots ML, Breslau PJ, Briet E et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*, 1992; 19: 717–720.
479. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis*, 2001; 12: 44–51.
480. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, 1992; 23: 1752–1760.
481. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL et al. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol*, 2006; 112: 302–307.
482. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2318–2326.
483. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003; 26: 341–347.
484. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J*, 2009; 30: 834–839.
485. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2000; 19: 174–177.
486. Stettler C, Allemann S, Juni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2006; 152: 27–38.
487. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*, 2009; 120: 2053–2061.
488. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med*, 2005; 29: 68–74.
489. de L II, Hoeks SE, van Gestel YR et al. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 482–487.
490. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 1: CD004017.
491. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 463–474.
492. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1769–1776.
493. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*, 2001; 87: 1284–1286.
494. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*, 2007; 45: 645–654.
495. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*, 2007; 261: 276–284.
496. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. *Circulation*, 2003; 108: 1655–1661.
497. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C et al. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011; 42: S60–S74.
498. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 1979; 241: 2035–2038.
499. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M et al. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke*, 2007; 38: 1154–1160.
500. Grau AJ, Weimar C, Bugge F et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 2001; 32: 2559–2566.
501. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 1998; 351: 1379–1387.
502. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1415–1425.
503. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2005; 366: 29–36.
504. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*, 1984; 310: 356–360.
505. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 1813–1821.
506. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*, 2010; 59: 1853–1860.
507. Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 2009; 116: 497–503.
508. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009; 32: 2307–2313.
509. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R et al. Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*, 2012.
510. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 2010; 107: 1058–1070.
511. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 412–420.
512. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009; 52: 2027–2036.
513. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 233–244.
514. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 2010; 376: 419–430.
515. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113: 36–51.
516. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 11–20, W3–4.
517. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 40–51.

518. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes*, 1998; 47: 1507–1511.
519. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 370–379.
520. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1456–1462.
521. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000; 355: 253–259.
522. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001; 345: 861–869.
523. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001; 345: 851–860.
524. Sjolie AK, Klein R, Porta M et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1385–1393.
525. Chaturvedi N, Porta M, Klein R et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*, 2008; 372: 1394–1402.
526. Herz M, Gaspari F, Perico N et al. Effects of high dose aloglitazar on renal function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*, 2011; 151: 136–142.
527. Davis TM, Ting R, Best JD et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*, 2011; 54: 280–290.
528. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK et al. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2010; 6: 494–508.
529. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2019–2032.
530. Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2003; 26: 226–229.
531. Massin P, Bandello F, Garweg JG et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2399–2405.
532. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 615–625.
533. Frampton JE. Ranibizumab: in diabetic macular oedema. *Drugs*, 2012; 72: 509–523.
534. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; 4: CD003267.
535. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for selfmanagement strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 2: CD003417.
536. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 2003; 26: 3230–3236.
537. Wood DA, Kotseva K, Connolly S et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 1999–2012.
538. Tierney S, Mamas M, Woods S et al. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. *Heart Fail Rev*, 2012; 17: 107–115.
539. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 2: CD000011.
540. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120: 713–719.
541. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*, 2007; 7: 55.
542. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*, 2005; 55: 305–312.
543. Aschner P, LaSalle J, McGill M. The team approach to diabetes management: partnering with patients. *Int J Clin Pract Suppl*, 2007; 157: 22–30.
544. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 810–819.
545. Allen JK, Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review. *J Cardiovasc Nurs*, 2010; 25: 207–220.
546. Berra K. Does Nurse Case Management Improve Implementation of Guidelines for Cardiovascular Disease Risk Reduction? *J Cardiovasc Nurs*, 2011; 26: 145–167.