

Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia – wersja skrócona

Grupa robocza *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) ds. cukrzycy i chorób układu krążenia

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej

Lars Rydén, współprzewodniczący (Szwecja), Eberhard Standl, współprzewodniczący (Niemcy), Małgorzata Bartnik (Polska), Greet Van den Berghe (Belgia), John Betteridge (Wielka Brytania), Menko-Jan de Boer (Holandia), Francesco Cosentino (Włochy), Bengt Jönsson (Szwecja), Markku Laakso (Finlandia), Klas Malmberg (Szwecja), Silvia G. Priori (Włochy), Jan Östergren (Szwecja), Jaakko Tuomilehto (Finlandia), Inga Thrainsdottir (Islandia)

Pozostali współpracownicy

Ilse Vanhorebeek (Belgia), Marco Stramba-Badiale (Włochy), Peter Lindgren (Szwecja), Qing Qiao (Finlandia)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania

Silvia G. Priori, przewodnicząca (Włochy), Jean-Jacques Blanc (Francja), Andrzej Budaj (Polska), John Camm (Wielka Brytania), Veronica Dean (Francja), Jaap Deckers (Holandia), Kenneth Dickstein (Norwegia), John Lekakis (Grecja), Keith McGregor (Francja), Marco Metra (Włochy), João Morais (Portugalia), Ady Osterspey (Niemcy), Juan Tamargo (Hiszpania), José Luis Zamorano (Hiszpania)

Recenzenci

Jaap W. Deckers, koordynator z ramienia CPG (Holandia), Michel Bertrand (Francja), Bernard Charbonnel (Francja), Erland Erdmann (Niemcy), Ele Ferrannini (Włochy), Allan Flyvbjerg (Dania), Helmut Gohlke (Niemcy), Jose Ramon Gonzalez Juanatey (Hiszpania), Ian Graham (Irlandia), Pedro Filipe Monteiro (Portugalia), Klaus Parhofer (Niemcy), Kalevi Pyörälä (Finlandia), Itamar Raz (Izrael), Guntram Schernthaner (Austria), Massimo Volpe (Włochy), David Wood (Wielka Brytania)

Niniejsze zalecenia są tłumaczeniem dokonany za zgodą ESC oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (*Eur Heart J* 2007; 28: 88-136) (Executive summary).

Translated with permission from the ESC.

Spis treści

Wprowadzenie	378
Wstęp	378
Definicje, klasyfikacja oraz badania przesiewowe w kierunku cukrzycy i przedcukrzycowych zaburzeń glikemii	379
Epidemiologia cukrzycy, IGH i ryzyko sercowo-naczyniowe	383
Identyfikacja osób wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub cukrzycy	387
Leczenie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe	391
Leczenie chorób serca i naczyń	402
Niewydolność serca i cukrzyca	410
Zaburzenia rytmu serca: migotanie przedsionków i nagła śmierć sercowa	412
Choroba naczyń obwodowych i mózgowych	416
Intensywna terapia	419
Aspekty ekonomiczne w cukrzycy	421
Dodatek. Akronimy i skróty	423

Wprowadzenie

Wytyczne dotyczące postępowania oraz uzgodnienia ekspertów mają na celu przedstawienie zaleceń opartych na wszystkich istotnych faktach dotyczących danego zagadnienia, aby pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne, nie tylko ze względu na wynik leczenia, ale także potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) dotyczące tworzenia wytycznych dotyczących postępowania dostępne są na stronie internetowej ESC (www.escardio.org).

W skrócie, ESC wyznacza ekspertów, którzy dokonują szczegółowego przeglądu literatury, krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych oraz korzyści i ryzyka zalecanego leczenia i/lub prewencji. Siła dowodu za lub przeciw danej procedurze jest oceniana wg zdefiniowanej uprzednio klasy zaleceń oraz stopnia wiarygodności danych, wg zasad omówionych w dalszej części opracowania. Dokument ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej jest przedkładany zewnętrznym ekspertom z prośbą o recenzję. Jeśli to konieczne, dokument jest poddawany ponownemu przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez Komisję ds. Wytycznych Postępowania powołaną przez ESC (*ESC Committee for Practice Guidelines, CPG*) oraz wybranych członków zarządu ESC, a następnie publikowany.

Komisja ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Eksperti powołani do prac w zespołach redakcyjnych proszeni są o ujawnienie wszystkich powiązań mogących wskazywać na realny lub potencjalny konflikt interesów. Dokumenty w tej sprawie są gromadzone w aktach w *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Komitet jest także odpowiedzialny za rozpowszechnianie wytycznych dotyczących postępowania oraz uzgodnień ekspertów.

Klasy zaleceń	
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii.
<i>Klasa IIa</i>	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody.
<i>Klasa IIb</i>	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody.
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

Poziomy wiarygodności

- A** Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.
- B** Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.
- C** Jedynie zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów.

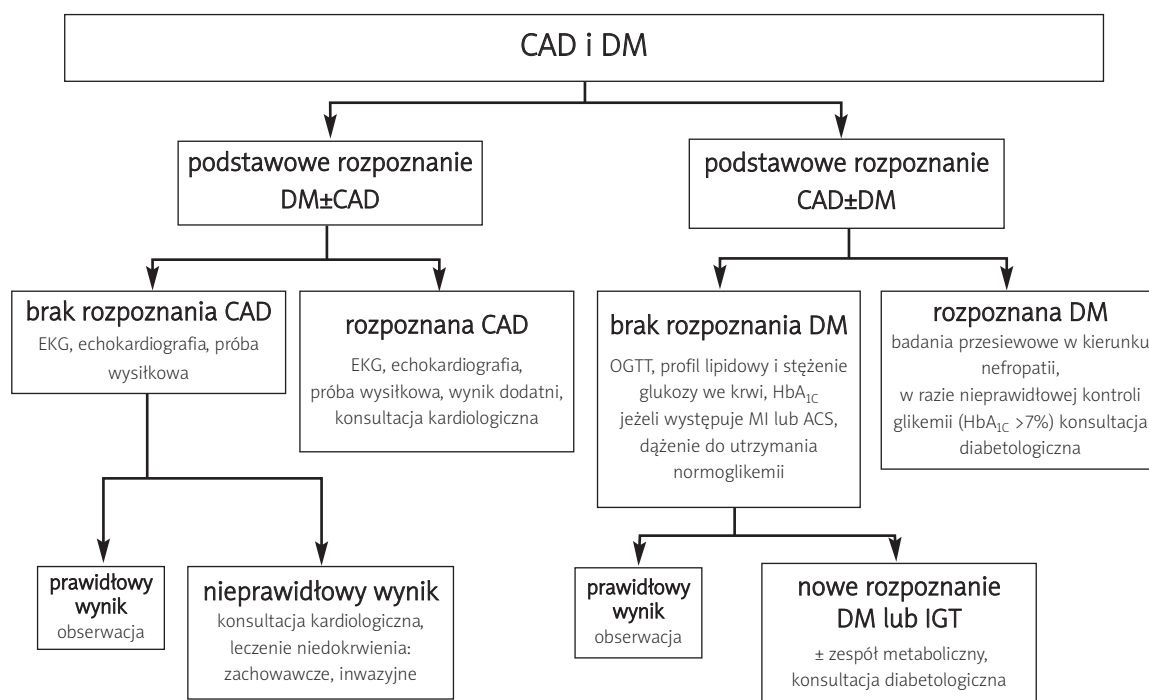
Wstęp

Cukrzyca (ang. *diabetes mellitus, DM*) i choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases, CVD*) często jawią się jako dwie strony medalu: cukrzycę uznano za ekwiwalent choroby wieńcowej (CAD), a także odwrotnie – wiele osób z rozpoznaniem CVD cierpi na cukrzycę lub stany przedcukrzycowe. Najwyższy czas zatem, by diabetolodzy i kardiolodzy podjęli wspólne działania zmierzające do poprawy jakości diagnostyki i leczenia milionów chorych, u których współistnieją schorzenia układu krążenia i zaburzenia metaboliczne. Całościowa strategia kardio-diabetologiczna ma nie tylko ogromne znaczenie dla tych chorych, jest bowiem także instrumentem dalszego postępu w dziedzinie kardiologii i diabetologii oraz profilaktyki.

Towarzystwa ESC i EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) podjęły to wyzwanie i opracowały wspólne, oparte na dowodach naukowych wytyczne dotyczące postępowania dotyczące cukrzycy i CVD. Grupę Roboczą tworzą eksperci, których powołano z obu tych towarzystw. Podstawowy schemat analizy zagadnienia przez tę grupę przedstawiono na Rycinie 1. Opracowano algorytm mający pomóc w rozpoznawaniu CVD u chorych na cukrzycę i *vice versa* – chorób metabolicznych u pacjentów z CAD. Formuje to podstawę odpowiedniego leczenia skojarzonego.

Prezentowane tutaj wytyczne, będące skróconą wersją podstawowego dokumentu, są skierowane do praktykujących lekarzy. Skupiono się w nich na omówieniu podstaw i uzasadnieniu poszczególnych zaleceń. Bardziej szczegółowe informacje można znaleźć w pełnym tekście dokumentu. Numeracja odnośników do piśmiennictwa jest taka sama w obu wersjach wytycznych, natomiast ryciny i tabele zamieszczone w prezentowanej wersji skróconej numerowane są po kolei, tak że nie zawsze występują one w pełnej wersji dokumentu pod takim samym numerem. Dokument w pełnej wersji zawiera ponadto rozdział szczegółowo omawiający powiązania patofizjologiczne między zaburzeniami glikemii i CVD oraz dużo więcej informacji dotyczących ekonomicznych aspektów cukrzycy i CVD. Pełna wersja wytycznych dostępna jest na stronach internetowych ESC i EASD (www.escardio.org oraz www.easd.org).

Jako współprzewodniczący komitetu mieliśmy zaszczyt współpracować z najbardziej znanymi ekspertami w tej dziedzinie, a obecnie możemy przekazać środowisku kar-



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą

diologów i diabetologów wytyczne będące owocem tych starań. Pragniemy podziękować wszystkim członkom Grupy Roboczej, którzy bezinteresownie podzielili się swoją wiedzą, a także recenzentom za ich ogromny wkład w przygotowanie dokumentu. Szczególne podziękowania składamy na ręce prof. Carla Erika Mogensena za jego cenne uwagi do paragrafów dotyczących cukrzycowej choroby nerek na tle cukrzycy i mikroalbuminurii. Chcielibyśmy także podziękować towarzystwom naukowym, ESC i EASD, które umożliwiły opracowanie tych wytycznych. Na koniec pragniemy wyrazić naszą wdzięczność dla osób tworzących zespół ds. wytycznych dotyczących postępowania w *European Heart House*, szczególnie zaś dla Veroniki Dean, za niezwykle cenną pomoc w pracach nad dokumentem.

Sztokholm i Monachium, wrzesień 2006 r.
prof. Lars Rydén, były prezydent ESC
prof. Eberhard Standl, wiceprezydent EASD

Definicje, klasyfikacja oraz badania przesiewowe w kierunku cukrzycy i przedcukrzycowych zaburzeń glikemii

Zalecenia

Klasa I

- (1) Definicja i klasyfikacja diagnostyczna cukrzycy i stanów przedcukrzycowych powinna się opierać na

wielkości wynikającego z nich ryzyka powikłań sercowo-naczynowych. (Poziom wiarygodności: B)

- (2) Przedcukrzycowe stany hiperglikemiczne oraz bezobjawową cukrzycę typu 2 najskuteczniej rozpoznaje się na podstawie wyniku doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT), w którym ocenia się stężenie glukozy zarówno na czczo, jak i 2 godz. po obciążeniu glukozą. (Poziom wiarygodności: B)
- (3) Najskuteczniej przesiewowej oceny ryzyka cukrzycy typu 2 dokonuje się na podstawie nieinwazyjnej skali ryzyka w połączeniu z diagnostycznym OGTT u osób z wysoką punktacją wg tej skali. (Poziom wiarygodności: A)

Cukrzyca to choroba metaboliczna o różnorodnej etiologii. Cechuje się przewlekłą hiperglikemią i zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek wynikającymi z nieprawidłowego wydzielania i/lub działania insuliny [1]. Cukrzyca typu 1 jest skutkiem braku endogennego wydzielania insuliny przez trzustkę, natomiast w cukrzycy typu 2 zwiększone stężenie glukozy we krwi wynika ze współistnienia predyspozycji genetycznych, niezdrowej diety, braku aktywności fizycznej i zwiększenia masy ciała o typie otyłości brzusznej, prowadzących do złożonych procesów patofizjologicznych. Cukrzyca wiąże się z rozwojem swoistych odległych powikłań narządowych będących skutkiem mikroangiopatii (powikłań

Tabela I. Kryteria klasyfikacji zaburzeń metabolizmu glukozy wg WHO (1999) i ADA (1997 oraz 2003) (wartości odnoszą się do stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej)

Kategoria	Źródło	Kryteria klasyfikacji [mmol/l (mg/dl)]
prawidłowa regulacja glikemii (NGR)	WHO	FPG <6,1 (110) + 2h PG <7,8 (140)
	ADA (1997)	FPG <6,1 (110)
	ADA (2003)	FPG <5,6 (100)
zaburzenia glikemii na czczo (IFG)	WHO	FPG ≥6,1 (110) i <7,0 (126) + 2h PG <7,8 (140)
	ADA (1997)	FPG ≥6,1 (110) i <7,0 (126)
	ADA (2003)	FPG ≥5,6 (100) i <7,0 (126)
upośledzona tolerancja glukozy (IGT)	WHO	FPG <7,0 (126) + 2h PG ≥7,8 i <11,1 (200)
upośledzona homeostaza glukozy (IGH)	WHO	IFG lub IGT
cukrzyca (DM)	WHO	FPG ≥7,0 (126) lub 2h PG ≥11,1 (200)
	ADA (1997)	FPG ≥7,0 (126)
	ADA (2003)	FPG ≥7,0 (126)

FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo; 2h PG – stężenie glukozy w osoczu 2 godz. po obciążeniu glukozą (1 mmol/l = 18 mg/dl). IGT można rozpoznać wyłącznie na podstawie OGTT. OGTT wykonuje się rano, po 8–14 godz. na czczo; pierwszą próbkę krwi pobiera się przed, a drugą 120 min po doustnym podaniu 75 g glukozy rozpuszczonych w 250–300 ml wody w czasie całkowitym do 5 min (od pierwszego tyku)

cukrzycowych). Osoby cierpiące na cukrzycę są też obciążone szczególnie wysokim ryzykiem choroby tętnic wieńcowych, mózgowych i obwodowych.

Definicja i klasyfikacja cukrzycy

Kryteria rozpoznawania zaburzeń metabolizmu glukozy sformułowane przez *World Health Organization* (WHO) [4, 5] i *American Diabetes Association* (ADA) [6, 7] przedstawiono w Tabeli I.

Klasyfikacja cukrzycy (Tabela II) uwzględnia typy choroby o różnej etiologii i stopień klinicznego zaawansowania hiperglikemii [8]. W dokumencie WHO wyróżniono cztery podstawowe kategorie etiologiczne: cukrzycę typu 1, typu 2, pozostałe swoiste typy cukrzycy oraz cukrzycę ciężarnych [4].

Cukrzyca typu 1. Cechuje się niedoborem insuliny, który jest wynikiem zniszczenia komórek β trzustki, typowo występuje u osób młodych, możliwa jest jednak w każdym wieku [9]. Ludzie, u których stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom β trzustki, np. przeciwko dekarboksylazie

Tabela II. Etiologiczna klasyfikacja zaburzeń glikemii^a

typ 1	(destrukcja komórek β , prowadząca zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny) autoimmunologiczna idiopatyczna
typ 2	(od dominującej oporności na insulinę z względnym jej niedoborem do przeważającego defektu wydzielania insuliny z lub bez oporności na insulinę)
pozostałe swoiste typy zaburzeń	genetycznie uwarunkowane zaburzenia funkcji komórek β genetycznie uwarunkowane zaburzenia działania insuliny choroby trzustki przebiegające z zaburzeniami wydzielania egzokrynnego endokrynopatie zaburzenia wywołane lekami lub substancjami chemicznymi (np. kortyzonem, lekami antydepresyjnymi, beta-adrenolitykami, tiazydami itp.) zakażenia rzadkie formy cukrzycy na podłożu immunologicznym inne zespoły uwarunkowane genetycznie, kojarzące się czasem z cukrzycą (np. zespół Downa, ataksja Friedreicha, zespół Klinefeltera, zespół Wolframa)
cukrzyca ciężarnych ^b	

^a należy oczekiwać, że w miarę identyfikacji nowych podtypów zaburzeń będą one klasyfikowane w swoistych kategoriach

^b obejmuje dwie rozróżniane wcześniej kategorie: upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) w ciąży oraz cukrzycę ciężarnych

kwasu glutaminowego, są obciążeni znacznym ryzykiem zachorowania na cukrzycę insulinozależną rozwijającą się stopniowo lub typowo o nagłym początku [10, 11].

Cukrzyca typu 2. Jest spowodowana współistnieniem zmniejszonego wydzielania insuliny i obniżonej wrażliwości tkanek na insulinę. We wczesnej fazie rozwoju cukrzycę typu 2 cechuje oporność na insulinę, która prowadzi do nadmiernej hiperglikemii poposiłkowej. Następnie dochodzi do upośledzenia pierwszej fazy wydzielania insuliny w reakcji na podwyższone stężenia glukozy we krwi [12]. Cukrzyca typu 2, na którą cierpi ponad 90% dorosłych chorych z rozpoznaniem cukrzycy, zwykle rozwija się po przekroczeniu wieku średniego. Osoby takie są często otyłe i prowadzą siedzący tryb życia.

Cukrzyca ciężarnych. Pojęciem tym określa się wszelkie zaburzenia glikemii, które pojawiają się w czasie ciąży i ustępują po porodzie. U prawie 70% kobiet z cukrzycą ciężarnych rozwija się w późniejszym życiu inna postać cukrzycy [13].

Obowiązujące kryteria klasyfikacji klinicznej opracowane przez WHO [4] i ADA [7] są obecnie przedmiotem powtórnej analizy komisji WHO i wkrótce ogłoszona zostanie ich uaktualniona wersja. Zalecenia klasyfikacji wg WHO opierają się na pomiarze stężenia glukozy zarówno na czczo, jak i w 2 godz. po obciążeniu glukozą i zakładają, że w przypadku niewystępowania ewidentnej hiperglikemii na czczo należy przeprowadzić standardowy OGTT z podaniem 75 g glukozy [4]. Wartości odcięcia, powyżej których rozpoznaje się cukrzycę w wypadku pomiarów dokonywanych na czczo oraz w 2 godz. po obciążeniu glukozą, określono głównie na podstawie wartości glikemii, powyżej których wzrastać zaczyna częstość występowania retinopatii cukrzycowej, będącej swoistym powikłaniem hiperglikemii. Chociaż powikłania makronaczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów u chorych z cukrzycą typu 2 i upośledzoną tolerancją glukozy (IGT), nie uwzględniono ich w tej klasyfikacji. Eksperti *National Diabetes Data Group* [2] i WHO [3] wprowadzili określenie IGT, odpowiadające kategorii pośredniej między prawidłową tolerancją glukozy a cukrzycą. Stowarzyszenie ADA [6] oraz komitet doradczy WHO [4] zaproponowały pewne zmiany kryteriów diagnostycznych cukrzycy i wprowadziły nową kategorię, nadając jej nazwę nieprawidłowej glikemii na czczo (ang. *impaired fasting glucose/glycaemia*, IFG). Stowarzyszenie ADA zmniejszyło niedawno dolną wartość graniczną rozpoznania IFG z 6,1 do 5,6 mmol/l [7], spotkało się to jednak z krytyką i nie zostało jak dotąd przyjęte przez grupę ekspertów WHO, która zaleca utrzymanie dotychczasowych progów odcięcia, zawartych w uzgodnieniach WHO z 1999 r. Kryteria te zostały poddane ponownej ocenie przez nową grupę ekspertów WHO w 2005 r.

W celu standaryzacji oznaczeń glikemii zalecono wykonywanie pomiarów przede wszystkim w osoczu. Wiele urzędów wykorzystuje krew pełną, żylną lub włośniczkową. Wartości progowe dla tych oznaczeń, dostępne w osobnym opracowaniu [15], przedstawiono w Tabeli III.

Kategoria, do której zaliczony zostanie pacjent na podstawie pomiaru stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. *fasting plasma glucose*, FPG), może się różnić od kategorii określonej na podstawie stężenia glukozy w 2 godz. po obciążeniu (2h PG). Do zapewnienia prawidłowej FPG konieczna jest zdolność do utrzymania adekwatnego spoczynkowego wydzielania insuliny oraz odpowiedniej wątrobowej wrażliwości na insulinę zapewniającej kontrolę uwalniania glukozy z wątroby. Podczas OGTT prawidłowa reakcja na wchłoniętą glukozę polega na zahamowaniu uwalniania glukozy przez wątrobę i zwiększeniu jej wychwytywania zarówno przez wątrobę, jak i mięśnie szkieletowe. Do utrzymania stężenia glukozy na prawidłowym poziomie po obciążeniu doustnym konieczna jest odpowiednia

Tabela III. Przeliczniki stężenia glukozy między osoczem i pozostałymi źródłami materiału do oznaczeń

stężenie glukozy w osoczu (mmol/l) = 0,558 + 1,119 × stężenie glukozy w pełnej krwi (mmol/l)
stężenie glukozy w osoczu (mmol/l) = 0,102 + 1,066 × stężenie glukozy we krwi włośniczkowej (mmol/l)
stężenie glukozy w osoczu (mmol/l) = 0,137 + 1,047 × stężenie glukozy w surowicy (mmol/l)

dynamika reakcji wydzielniczej komórek β oraz wrażliwość wątroby i mięśni na insulinę [1, 16, 17].

Hemoglobina glikowana

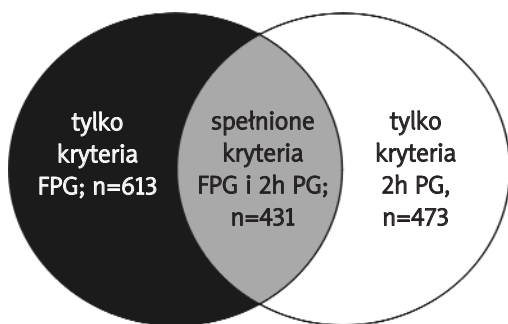
Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), będące przydatnym miernikiem skuteczności leczenia hipoglikemizującego, odzwierciedla sumarycznie dobowe wartości glikemii w okresie ostatnich 6–8 tygodni, a więc w czasie równym czasowi życia erytrocytów [18]. Pomiaru HbA_{1c} nigdy nie zalecano jako testu diagnostycznego w wykrywaniu cukrzycy. Cechuje się on małą czułością w dolnym zakresie wartości oznaczeń. Prawidłowa wartość HbA_{1c} nie wyklucza obecności cukrzycy ani IGT.

Markery zaburzeń metabolizmu glukozy

Trudność rozpoznania cukrzycy polega na tym, że nie zidentyfikowano jak dotąd specyficznego markera biologicznego, który pozwoliłby jednoznacznie odróżnić osoby z IFG, IGT lub cukrzycą od ludzi z niezaburzonym metabolizmem glukozy. Wcześniej wspomniano o wykorzystywaniu retinopatii cukrzycowej jako jednego z kryteriów. Ograniczenie jej przydatności wynika jednak z tego, że retinopatia zwykle ujawnia się dopiero po wielu latach narażenia na hiperglikemię [1, 5–10]. Jak dotąd w definiowaniu powyższych kategorii zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie próbowano zastosować śmiertelności całkowitej i występowania CVD, choć stanowią one istotne zagrożenie zdrowotne. Tymczasem znacząca większość osób cierpiących na cukrzycę umiera z powodu chorób naczyniowych, a bezobjawowe zaburzenia metabolizmu glukozy ponad 2-krotnie zwiększają śmiertelność oraz ryzyko zawału serca (MI) i udaru mózgu. Ponieważ u większości pacjentów z cukrzycą typu 2 dochodzi do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, które są groźniejszymi i bardziej kosztownymi powikłaniami cukrzycy niż retinopatia, wyznaczając progowe wartości glikemii, należy brać pod uwagę te choroby.

Porównania między FPG i 2h PG

Badanie DECODE wykazało, że zwiększone ryzyko zgonu u osób z podwyższonym FPG pozostaje w ściślejszej zależności z jednoczesnym podwyższeniem 2h PG



Rycina 2. Stężenie glukozy na czczo i po obciążeniu glukozą identyfikuje grupy pacjentów z bezobjawową cukrzycą (na podstawie DECODE Study Group [21])

FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo, 2h PG – stężenie glukozy w osoczu 2 godz. po doustnym obciążeniu

[15, 19, 20]. Dlatego wartość 2h PG wynosząca 11,1 mmol/l, obecnie uznawana za wartość graniczną rozpoznania cukrzycy, jest prawdopodobnie za wysoka. Stwierdzono, że chociaż na podstawie wartości $FPG \geq 7,0$ mmol/l i $2h PG \geq 11,1$ mmol/l czasem udaje się zidentyfikować jako chore te same osoby, często jednak obserwuje się rozbieżności diagnostyczne. W badaniu DECODE [21], do którego włączano chorych z cukrzycą rozpoznawaną na podstawie jednego z tych dwóch kryteriów lub obu naraz, zaledwie 28% spełniało jednocześnie oba kryteria, 40% – jedynie kryterium FPG, a 31% – 2h PG. Wśród osób spełniających kryteria 2h PG 52% miało FPG poniżej punktu odcięcia, i odwrotnie, 59% chorych z hiperglikemią na czczo pozwalającą rozpoznać cukrzycę nie spełniało kryteriów glikemii po obciążeniu (Rycina 2.).

Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy

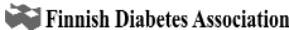
Według najnowszych oszacowań, na całym świecie na cukrzycę cierpi 195 mln ludzi. Do roku 2030 liczba ta wzrośnie do 330, a być może nawet 500 mln [23, 24]. U prawie 50% wszystkich cierpiących na cukrzycę typu 2 choroba ta pozostaje nierozpoznana [21, 22, 34], ponieważ przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Identyfikacja tych chorych ma duże znaczenie dla zdrowia publicznego i codziennej praktyki klinicznej. Nie zaleca się masowych badań przesiewowych w kierunku bezobjawowej cukrzycy, ponieważ nie ma dowodów, że wczesne jej wykrycie i podjęcie leczenia poprawi rokowanie u takich pacjentów [25, 26]. Pośrednie dowody wskazują jednak, że postępowanie takie może się okazać korzystne ze względu na zwiększenie możliwości zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym tej choroby. Dodatkowo u osób z IGT modyfikacja stylu życia oraz interwencja

farmakologiczna mogłaby zaowocować zmniejszeniem liczby zachorowań na cukrzycę lub opóźnić jej rozwój [27].

Identyfikacja osób obciążonych wysokim ryzykiem cukrzycy

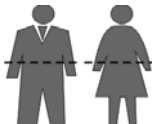
Zazwyczaj osoby obciążone wysokim ryzykiem cukrzycy oraz chorzy z bezobjawową cukrzycą nie mają świadomości stopnia zagrożenia, w jakim się znajdują. Choć wykrywaniu nierozpoznanych przypadków cukrzycy typu 2 poświęcono wiele uwagi, dopiero niedawno zwrócono ją na osoby z mniej nasilonymi zaburzeniami metabolizmu glukozy, u których czynniki ryzyka są takie same, jak u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyróżnia się trzy ogólne strategie wczesnego wykrywania: (i) wykonywanie pomiarów stężenia glukozy we krwi w celu określenia dominującej formy upośledzenia homeostazy glukozy (IGH), a więc także nierozpoznanej cukrzycy; (ii) określenie prawdopodobieństwa cukrzycy w przyszłości na podstawie charakterystyki demograficznej i klinicznej oraz wyników wcześniejszych badań laboratoryjnych, bez uwzględnienia aktualnego stanu glikemii; (iii) gromadzenie na podstawie ankiet danych na temat obecności i stopnia zaawansowania czynników etiologicznych cukrzycy typu 2, także bez uwzględnienia aktualnego stanu glikemii. Te dwa ostatnie sposoby postępowania mogą służyć jako wstępne i optymalnie ekonomicznie narzędzia oceny przesiewowej, pozwalające zidentyfikować podgrupę osób, u których wykonanie badań glikemii jest szczególnie uzasadnione. Opcja druga sprawdza się zwłaszcza w odniesieniu do pewnych grup, w tym u pacjentów z potwierdzoną wcześniej CVD i kobiet, które przebyły cukrzycę ciężarnych, natomiast trzecia opcja znajduje szersze zastosowanie w populacji ogólnej (Rycina 3.). Pomiary glikemii są niezbędne do precyzyjnego zdefiniowania IGH jako uzupełnienie wszystkich tych trzech strategii, ponieważ wstępna ocena przesiewowa nie ma mocy diagnostycznej.

Stosując powyższe strategie, trzeba się pogodzić z utratą swoistości na rzecz czułości. Błędne sklasyfikowanie pacjenta może stanowić problem jedynie w przypadku pierwszej strategii, ponieważ w pozostałych dwóch mamy do czynienia z czynnikami ryzyka, które są mniej podatne na błędną klasyfikację i same w sobie powinny nakazywać modyfikację stylu życia [25]. Uwzględnienie większej liczby pomiarów glikemii zapewnia dokładniejszą ocenę stanu metabolizmu glukozy, natomiast mniejsza ich liczba skutkuje większą niepewnością. Jeżeli strategia nie uwzględni wykonania OGTT na dowolnym etapie postępowania,

 **Finnish Diabetes Association**

Karta oceny ryzyka cukrzycy typu 2
Zakreśl prawdziwą odpowiedź i zsumuj punkty

1. Wiek	0 pkt <45 lat	2 pkt 45–54 lat	3 pkt 55–64 lat	4 pkt >64 lat	6. Czy kiedykolwiek stosowałeś regularnie leki obniżające ciśnienie?	0 pkt nie	2 pkt tak
2. Wskaźnik masy ciała (BMI) (patrz na odwrocie)	0 pkt <25 kg/m ²	1 pkt 25–30 kg/m ²	3 pkt >30 kg/m ²	7. Czy kiedykolwiek stwierdzono u Ciebie podwyższone stężenie glukozy we krwi (np. podczas badań okresowych, w czasie choroby, podczas ciąży)?	0 pkt nie	5 pkt tak	
3. Obwód pasa poniżej dolnego brzołu żebra (zwykle na poziomie pępka)	mężczyźni		kobiety		8. Czy rozpoznano cukrzycę u kogokolwiek z Twoich najbliższych lub pozostałych krewnych (typu 1 lub 2)?	0 pkt nie	3 pkt tak: u dziadka, cioci, wujka, kuzyna w pierwszej linii (ale nie u rodzica, brata, siostry lub dziecka)
	0 pkt <94 cm	3 pkt 94–102 cm	4 pkt >102 cm	0 pkt <80 cm	80–88 cm	5 pkt tak: u jednego z rodziców, brata, siostry lub własnego dziecka	



4. Czy codziennie podczas pracy i/lub w czasie wolnym (łącznie z normalną aktywnością) podejmujesz wysiłek fizyczny przez co najmniej 30 min?	0 pkt tak	2 pkt nie	<p style="text-align: center;">Suma punktów</p> <p>Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w ciągu najbliższych 10 lat jest:</p> <p><7 pkt niskie: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 100</p> <p>7–11 pkt nieznacznie podwyższone: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 25</p> <p>12–14 pkt umiarkowane: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 6</p> <p>15–20 pkt wysokie: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 3</p> <p>>20 pkt bardzo wysokie: zachoruje w przybliżeniu 1 osoba na 2</p>
5. Jak często spożywasz warzywa, owoce lub jagody?	0 pkt codziennie	1 pkt nie każdego dnia	

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 Lindstrom i Tuomilehto [31], dostępne na www.diabetes.fi/english)

nierozdzielne jest określenie indywidualnej tolerancji glukozy. Pomiar glikemii na czczo i stężenia HbA_{1c} nie dostarcza informacji o jej wahaniami po posiłkach lub obciążeniu glukozą.

Trzeba rozróżnić trzy różne scenariusze dotyczące: (i) populacji ogólnej; (ii) osób z podejrzeniem zaburzeń metabolicznych, a więc otyłych, z nadciśnieniem lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy; oraz (iii) pacjentów cierpiących na CVD. W przypadku pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, u których występują zaburzenia metabolizmu glukozy, najczęściej obserwuje się podwyższenie 2h PG, podczas gdy stężenie glukozy na czczo często pozostaje prawidłowe [30]. Dlatego należy u takich chorych unikać wykonywania oznaczeń glikemii jedynie na czczo. Ponieważ pacjentów z choro-

bami układu krążenia z definicji można traktować jako osoby wysokiego ryzyka, nie wymagają one osobnej oceny ryzyka cukrzycy, wskazane jest jednak u nich wykonanie OGTT. W populacji ogólnej w ramach postępowania przesiewowego właściwe jest rozpoczęcie od oceny ryzyka, a u osób, u których ryzyko określone na tej podstawie jest wysokie, wskazane jest wykonanie pomiaru glikemii [31]. Za pomocą tej metody ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 w okresie 10 lat można określić z dokładnością 85%, wykrywa ona też bezobjawową cukrzycę i nieprawidłową tolerancję glukozy [32, 33].

Epidemiologia cukrzycy, IGH i ryzyko sercowo-naczyniowe

Zalecenia

Klasa I

- (1) Zależność między hiperglikemią i CVD należy traktować jako liniową. Każdemu wzrostowi poziomu HbA_{1c} o 1% odpowiada określony wzrost ryzyka powstania CVD. (Poziom wiarygodności: A)
- (2) Ryzyko powstania CVD u osób z jawną cukrzycą jest 2–3-krotnie wyższe u mężczyzn i 3–5-krotnie u kobiet w porównaniu z osobami bez cukrzycy. (Poziom wiarygodności: A)
- (3) Ocena glikemii poposiłkowej (po obciążeniu) dostarcza lepszych informacji o ryzyku powstania CVD w przyszłości niż ocena stężenia glukozy na czczo; podwyższone stężenie glukozy po posiłku (po obciążeniu) jest także czynnikiem prognostycznym ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z prawidłową glikemią na czczo. (Poziom wiarygodności: A)

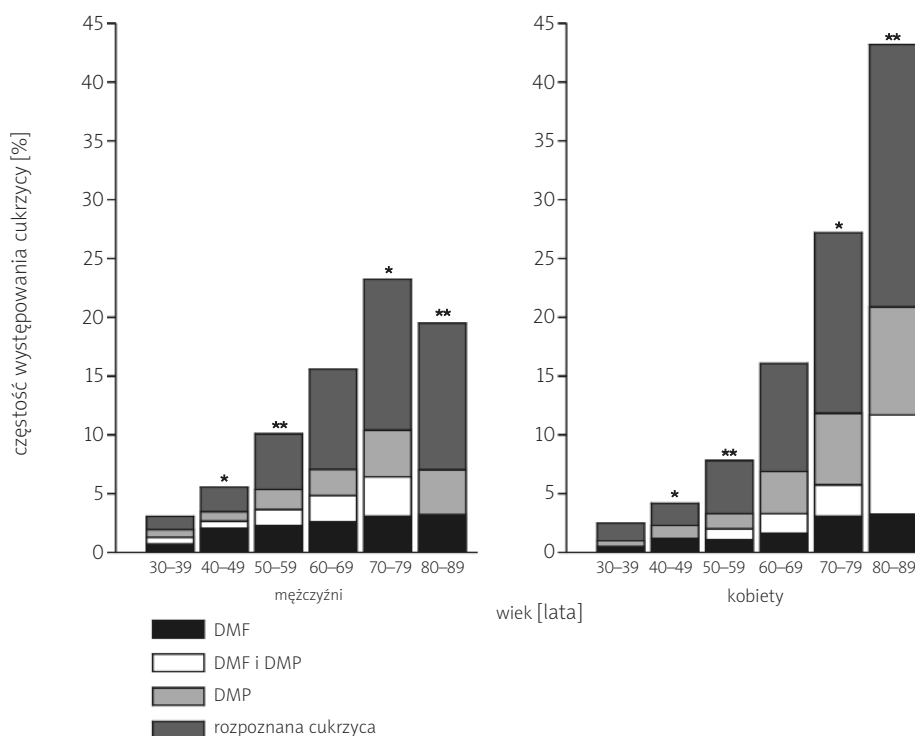
Klasa IIa

- (1) Zaburzenia metabolizmu glukozy niosą ze sobą szczególnie wysokie zagrożenie zachorowaniami i zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych u kobiet i z tego powodu wymagają one szczególnej uwagi w tym względzie. (Poziom wiarygodności: B)

Częstość występowania chorób różnych kategorii i wiek

Stężenie glukozy w osoczu, wiek i płeć

W populacji mieszkańców Europy średnie 2h PG zwiększa się z wiekiem, szczególnie >50 lat. U kobiet jest ono istotnie wyższe niż u mężczyzn, zwłaszcza po ukończeniu 70. roku życia, prawdopodobnie w wyniku niekorzystnej proporcji odsetka pozostających przy życiu mężczyzn w tym wieku. Średnie FPG tylko nieznacznie zwiększa się z wiekiem. W przedziale wiekowym 30–69 lat jest ono wyższe u mężczyzn, natomiast po 70. roku życia u kobiet.



Rycina 4. Częstość występowania cukrzycy w zależności od wieku i płci w grupach populacyjnych z 13 krajów europejskich włączonych do badania DECODE [14]

DMF – cukrzyca rozpoznana na podstawie stężenia glukozy w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l i stężenia glukozy w osoczu 2 godz. po obciążeniu $< 11,1$ mmol/l, DMP – cukrzyca rozpoznana na podstawie stężenia glukozy w osoczu 2 godz. po obciążeniu $\geq 11,1$ mmol/l i stężenia glukozy w osoczu na czczo $< 7,0$ mmol/l, DMF i DMP – cukrzyca rozpoznana na podstawie stężenia glukozy w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l i stężenia glukozy w osoczu 2 godz. po obciążeniu $\geq 11,1$ mmol/l, rozpoznana cukrzyca – wcześniej rozpoznawana cukrzyca

* $p < 0,05$ i ** $p < 0,001$ odpowiednio dla różnic częstości występowania cukrzycy między grupą mężczyzn i kobiet

Częstość występowania cukrzycy i IGH

Częstość występowania cukrzycy w poszczególnych przedziałach wiekowych zwiększa się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet do 7.–8. dekadzie życia (Rycina 4.) [14]. W wieku < 60 lat na wcześniej rozpoznanej cukrzycę choruje $< 10\%$ populacji, między 60. a 69. rokiem życia 10–20%, a w najstarszej grupie wiekowej 15–20%. U podobnego odsetka osób wykrywa się też za pomocą odpowiednich testów chorobę bezobjawową. Tak więc ryzyko zachorowania na cukrzycę w dowolnym okresie życia wynosi u mieszkańców Europy 30–40%.

Częstość występowania IGT wzrasta liniowo z wiekiem, natomiast nie obserwuje się takiej zależności w wypadku IFG. Wśród Europejczyków w średnim wieku IGH występuje u ok. 15%, natomiast w wieku podeszłym u 35–40%. Częstość występowania cukrzycy i IGT, definiowanej jako izolowana hiperglikemia po obciążeniu, jest wyższa u kobiet, natomiast cukrzycy i IFG rozpoznawanej na podstawie izolowanej hiperglikemii na czczo – wyższa u mężczyzn [14].

Cukrzyca i CAD

Najczęstszą przyczyną śmierci u dorosłych mieszkańców Europy cierpiących na cukrzycę jest CAD. Liczne badania wykazały, że są oni obciążeni 2- lub 3-krotnie większym ryzykiem niż osoby bez cukrzycy [39]. Istnieją duże różnice częstości występowania CAD u chorych z cukrzycą typu 1 [40] lub typu 2, a także pomiędzy różnymi populacjami. W grupie 3250 chorych z cukrzycą typu 1, pochodzących z 16 krajów europejskich i uczestniczących w EURODIAB IDDM Complication Study, częstość występowania CVD wyniosła 9% u mężczyzn i 10% u kobiet [43], zwiększając się z wiekiem, od 6% w grupie osób w wieku 15–29 lat do 25% w grupie osób w wieku 45–59 lat, a także z czasem trwania cukrzycy. U chorych z cukrzycą typu 1 ryzyko CAD wzrasta drastycznie z chwilą wystąpienia nefropatii cukrzycowej. Aż u 29% chorych z cukrzycą typu 1 rozpoczynającą się w dzieciństwie i nefropatią, po 20 latach trwania choroby dochodzi do rozwoju CAD, natomiast u chorych bez nefropatii odsetek ten wynosi jedynie 2–3% [44].

Przeprowadzono wiele badań porównujących wielkość zagrożenia wynikającego z CAD w zależności od dodatniego wywiadu w kierunku cukrzycy typu 2 lub obecności wcześniej wykrytej CAD. W grupie 51 735 kobiet i mężczyzn z Finlandii w wieku 25–74 lat, których losy śledzono przez średnio 17 lat, odnotowano 9201 zgonów. Iloraz szans wystąpienia zgonu z powodu CAD, po uwzględnieniu innych czynników ryzyka [49], w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami wyniósł 2,1 w grupie mężczyzn cierpiących tylko na cukrzycę, 4,0 w grupie chorych tylko po MI i 6,4 u pacjentów z cukrzycą i po MI. Analogiczne wartości ilorazu szans dla kobiet wyniosły odpowiednio 4,9, 2,5 oraz 9,4. Dla śmiertelności całkowitej wartość tych współczynników wyniosła kolejno 1,8, 2,3 oraz 3,7 u mężczyzn i 3,2, 1,7 oraz 4,4 u kobiet. Śmiertelność w grupie mężczyzn i kobiet z cukrzycą była porównywalna, natomiast śmiertelność z powodu CAD znacząco wyższa u mężczyzn. Tym samym cukrzyca oraz MI w przeszłości istotnie zwiększyły śmiertelność sercowo-naczyniową oraz całkowitą. Względny wpływ cukrzycy był większy u kobiet, natomiast u mężczyzn – fakt przebycia MI. Wzrost ryzyka CAD u chorych na cukrzycę tylko częściowo można wytłumaczyć obecnością innych czynników ryzyka, a więc nadciśnienia, otyłości, zaburzeń lipidowych i palenia papierosów. Tak więc cukrzyca lub hiperglikemia sama w sobie oraz jej konsekwencje mają znaczący udział we wzroście ryzyka CAD i związanej z nią śmiertelności. Kolejnych dowodów na potwierdzenie związku między cukrzycą i MI dostarczyło badanie *Interheart* [160]. Obecność cukrzycy zwiększyła to ryzyko u osób obojga płci ponad 2-krotnie, niezależnie od pochodzenia etnicznego.

IGH oraz CAD

Ryzyko sercowo-naczyniowe oraz hiperglikemia po posiłku

Podstawowa różnica w klasyfikacji homeostazy glukozy wg WHO i ADA polega na tym, czy cukrzycę należy rozpoznawać na podstawie FPG, czy 2h PG. Z klinicznego punktu widzenia warto więc określić zależność między rozpoznaniem cukrzycy na podstawie tych dwóch kryteriów a śmiertelnością i ryzykiem rozwoju CVD. Wyniki analizy przeżywalności w *Japanese Funagata Diabetes Study* wskazują, że czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych jest IGT, ale nie IFG [63]. W niedawnym badaniu z Finlandii wykazano, że IGT w chwili rozpoczęcia badania stanowi niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia CVD oraz przedwczesnych zgonów, niezależnie od przyczyny, jak również przedwczesnych zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Zależności tej nie zaburzało rozwinięcie się w okresie obserwacji jawnej cukrzycy [29]. Badanie *Chicago Heart Study* z udziałem ok. 12 tys. mężczyzn bez cukrzycy w wywiadzie wykaza-

ło, że u białych mężczyzn z bezobjawową hiperglikemią [glukoza po 1 godz. $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)] ryzyko zgonu z powodu CVD jest zwiększone w stosunku do osób z niskim stężeniem glukozy po obciążeniu [$< 8,9$ mmol/l (160 mg/dl)] [58]. Przeprowadzono wiele badań oceniających związek między FPG i 2h PG a CVD. Na podstawie badań obserwacyjnych na Mauritiusie Shaw i wsp. [62] stwierdzili, że osoby z izolowaną hiperglikemią po obciążeniu doustnym mają 2-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu CVD niż osoby bez cukrzycy, nie zwiększa się natomiast istotnie śmiertelność w związku z izolowaną hiperglikemią na czczo [FPG $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) i 2h PG $< 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)]. Najbardziej przekonujących dowodów na obecność zależności między IGT i zwiększonym ryzykiem CVD dostarczyło badanie DECODE, polegające na łącznej analizie danych pochodzących z ponad 10 prospektywnych europejskich badań kohortowych z udziałem ponad 22 tys. osób [68, 69]. Śmiertelność ogólna, sercowo-naczyniowa i z powodu CAD okazała się wyższa w grupie chorych z cukrzycą rozpoznawaną na podstawie podwyższonych wartości 2h PG niż pacjentów niespełniających tych kryteriów rozpoznania. Znamienne większą śmiertelność obserwowano też u pacjentów z IGT, nie było natomiast różnicy w tym zakresie między osobami z nieprawidłową i normalną glikemią na czczo. Analizy wieloczynnikowe wykazały, że po uwzględnieniu innych głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wysokie 2h PG, a nie izolowana hiperglikemia na czczo, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonów ze wszystkich przyczyn, z powodu CVD i CAD. Wysokie 2h PG okazało się niezależnym od FPG czynnikiem prognostycznym zgonu, natomiast zwiększona śmiertelność w grupie osób z podwyższoną FPG wynikała w głównej mierze z jednoczesnego podwyższenia stężenia glukozy po obciążeniu. Największy bezwzględny wzrost liczby zgonów sercowo-naczyniowych zaobserwowano u osób z IGT, szczególnie u tych z prawidłową wartością FPG. Zależność między 2h PG i śmiertelnością miała charakter liniowy, nie obserwowano natomiast podobnej zależności w odniesieniu do FPG.

Kontrola glikemii a ryzyko sercowo-naczyniowe

Choć wyniki wielu badań prospektywnych potwierdziły niebicie, że hiperglikemia po obciążeniu glukozą zwiększa chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową, wciąż nie udało się dowieść, że obniżenie 2h PG zmniejsza to zagrożenie. Obecnie trwają odpowiednie próby kliniczne, jednak jak dotychczas danych na ten temat jest bardzo niewiele. Analiza drugorzędowych punktów końcowych badania STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) ujawniła istotnie statystycznie zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-

-naczyniowych u pacjentów z IGT leczonych akarbozą w porównaniu z placebo [70]. Ponieważ lek ten redukuje swoiście poposiłkowe wahania glikemii, po raz pierwszy wskazano, że obniżenie stężenia glukozy po posiłkach może zaowocować zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy jednak pamiętać, że moc statystyczna wspomnianej analizy jest niska ze względu na bardzo małą liczbę zdarzeń.

Moc statystyczna największego do tej pory badania u chorych z cukrzycą typu 2, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [71], była zbyt mała, by jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy obniżanie glikemii za pomocą intensywnego leczenia hipoglikemizującego jest w stanie zmniejszyć ryzyko MI, choć w grupie terapii intensywnej odnotowano 16% zmniejszenie (na granicy istotności statystycznej) tego ryzyka w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie. W badaniu tym nie mierzono wahań glikemii po obciążeniu, a w okresie 10-letniej obserwacji różnica stężenia HbA_{1c} między tymi dwoma grupami wyniosła zaledwie 0,9% (7,0 vs 7,9%). Co więcej, leki stosowane w intensywnym leczeniu – pochodne sulfonilomocznika, długo działająca insulina i metformina – wpływają głównie na FPG, a nie na poposiłkowe wahania glikemii. Badanie *German Diabetes Intervention Study*, do którego włączano chorych z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2, to jak do tej pory jedyne badanie interwencyjne, w którym wykazano, że kontrolowanie hiperglikemii po posiłku (pomiar stężenia glukozy godzinę po śniadaniu) wywiera większy wpływ na CVD i śmiertelność całkowitą niż kontrolowanie glikemii na czczo [72]. W okresie 11-letniej obserwacji niezadowolająca kontrola glikemii na czczo nie zwiększyła znacząco ryzyka MI i zgonu, natomiast zbyt wysokie wartości glikemii po posiłkach wiązały się z istotnie większą śmiertelnością w porównaniu z dobrą kontrolą glikemii poposiłkowej. Dodatkowych dowodów dostarcza metaanaliza siedmiu długookresowych badań z akarbozą stosowaną u chorych z cukrzycą typu 2. Ryzyko MI okazało się istotnie niższe w grupie pacjentów otrzymujących ten lek w porównaniu z placebo [73].

Występowanie CAD u chorych na cukrzycę w zależności od płci

Ryzyko powstania CAD w populacji ogólnej osób w średnim wieku jest 2–5-krotnie wyższe u mężczyzn niż u kobiet [74, 75]. *Framingham Study* było pierwszym badaniem, w którym wykazano, że u kobiet chorujących na cukrzycę efekt ochronny przed CAD w porównaniu z mężczyznami wydaje się zanikać [76]. Wciąż nie wiadomo, dlaczego cukrzyca u kobiet wiąże się z wyższym względnym ryzykiem powstania CAD niż u mężczyzn. Na podstawie metaanalizy 37 prospektywnych badań

kohortowych obejmujących 447 064 chorych na cukrzycę oszacowano zależne od płci ryzyko śmiertelnej CAD związane z cukrzycą [81]. Śmiertelność z powodu CAD była większa u osób z cukrzycą niż bez tej choroby (5,4 vs 1,6%). Ogólne ryzyko względne w grupie osób z i bez cukrzycy okazało się znacząco wyższe u kobiet z cukrzycą 3,50 (95% CI 2,70–4,53) niż u mężczyzn z cukrzycą 2,06 (1,81–2,34).

Homeostaza glukozy a choroby naczyniowe mózgu

Cukrzyca i udar mózgu

Choroba naczyniowa mózgu to najczęstsza odległa przyczyna zachorowań i zgonów w grupie chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2. Od czasu pierwszych obserwacji poczynionych przez zespół badaczy z Framingham, na podstawie wielu populacyjnych badań na dużą skalę potwierdzono zwiększenie częstości udarów mózgu w grupie chorych na cukrzycę [85, 88]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym w Finlandii, z 15-letnim okresem obserwacji, cukrzyca okazała się najsilniejszym pojedynczym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru (ryzyko względne u mężczyzn 3,4, u kobiet 4,9) [82]. Cukrzyca może być także przyczyną powstawania niewielkich ognisk miażdżycowych (ang. *microatheroma*) w małych naczyniach, prowadzących do lakunarnych udarów mózgu, które są jednym z najczęstszych podtypów udarów niedokrwiennych. Chorzy z udarem i cukrzycą lub hiperglikemią w ostrej fazie incydentu mózgowego cechują się większą śmiertelnością, gorszym rokowaniem neurologicznym i większym stopniem inwalidztwa [82, 90–101].

Znacznie mniej wiadomo na temat ryzyka udaru w przebiegu cukrzycy typu 1. Wyniki *World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes* wskazują na wzrost śmiertelności z powodu chorób naczyniowych mózgu u chorych z cukrzycą typu 1, przy czym występują w tym zakresie znaczące różnice między poszczególnymi krajami [103]. Jak wynika z danych o grupie ponad 5000 chorych z Finlandii cierpiących od dzieciństwa na cukrzycę typu 1, w wieku 50 lat (tzn. po 20–40 latach choroby) ryzyko udaru mózgu jest takie samo jak ostrego incydentu wieńcowego i nie występują w tym zakresie różnice płciowe [44]. Najsilniejszym czynnikiem prognostycznym udaru było występowanie nefropatii cukrzycowej, które zwiększało ryzyko jego wystąpienia 10-krotnie.

IGT i udar mózgu

Znacznie mniej wiadomo na temat częstości bezobjawowej cukrzycy i IGT u chorych, u których dochodzi do udaru mózgu. W niedawnym austriackim badaniu

z udziałem 238 chorych [104], 20% pacjentów cierpiało na rozpoznaną wcześniej cukrzycę, u 16% chorobę tę rozpoznano po raz pierwszy, 23% miało IGT, a jedynie 0,8% IFG. Zaledwie u 20% z nich homeostaza glukozy była prawidłowa, a u kolejnych 20% wartości glikemii były podwyższone, nie można ich jednak było dokładnie sklasyfikować ze względu na brak danych o OGTT. We włoskim badaniu analizie poddano 106 chorych z ostrym udarem niedokrwinnym i bez cukrzycy w wywiadzie; 81 pacjentów (84%) wykazywało zaburzenia metabolizmu glukozy w chwili wypisu ze szpitala (39% IGT i 27% świeżo wykrytą cukrzycę) a 62 (66%) po 3 mies. [105].

Profilaktyka CVD u osób z IGH

Mimo że w ostatnich dziesięcioleciach w krajach rozwiniętych obserwuje się wyraźny trend spadkowy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, pojawiły się sugestie, że spadek ten jest mniejszy lub nie ma go wcale w grupie chorych na cukrzycę [106]. Wyniki nowszego badania wskazują natomiast na 50% redukcję częstości incydentów CVD w populacji dorosłych chorych z cukrzycą, jednak bezwzględne ryzyko CVD było 2-krotnie większe niż u osób bez cukrzycy [161]. Do oceny stanu faktycznego wśród mieszkańców Europy konieczne jest uzyskanie szerszych danych.

Pilnie potrzebne są dowody potwierdzające, że zapobieganie i kontrolowanie hiperglikemii poposiłkowej zmniejsza śmiertelność, częstość CVD i innych późnych powikłań cukrzycy typu 2. Konieczne jest również zrewidowanie wartości glikemii uznawanych za diagnostyczne dla hiperglikemii [20]. Większość przedwczesnych zgonów związanych z IGH występuje u osób z IGT [15, 19]. Sugeruje to zwrócenie szczególnej uwagi na pacjentów z wysokim 2h PG. Przede wszystkim należy dążyć do zidentyfikowania takich osób poprzez systematyczne badania przesiewowe w grupach wysokiego ryzyka (patrz rozdział omawiający definicje, klasyfikacje i badania przesiewowe w kierunku cukrzycy i przedcukrzycowych zaburzeń glikemii). Najlepszym sposobem zapobiegania negatywnym konsekwencjom zdrowotnym hiperglikemii jest prawdopodobnie niedopuszczenie do rozwoju cukrzycy typu 2. Obecnie trwają kontrolowane badania kliniczne oceniające rokowanie odległe u osób z bezobjawową hiperglikemią. Ich wyników można się jednak spodziewać dopiero za kilka lat. Do tego czasu decyzje terapeutyczne u takich osób powinno się opierać jedynie na odniesieniu do wyników obserwacyjnych badań epidemiologicznych i patofizjologicznych.

Identyfikacja osób wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub cukrzycy

Zalecenia

Klasa I

- (1) Opracowano wiele metod oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, można je stosować zarówno u chorych z cukrzycą, jak i bez cukrzycy. (Poziom wiarygodności: A)
- (2) U osób bez rozpoznania cukrzycy, ale z potwierdzoną CVD należy wykonać OGTT. (Poziom wiarygodności: B)
- (3) Osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 należy poddać odpowiedniej edukacji na temat zasad zdrowego stylu życia, a w razie potrzeby zastosować u nich leczenie farmakologiczne w celu zmniejszenia lub odsunięcia w czasie ryzyka wystąpienia tej choroby. Postępowanie takie daje też nadzieję na zmniejszenie ryzyka rozwoju CVD. (Poziom wiarygodności: A)
- (4) Chorym na cukrzycę należy zalecać aktywność fizyczną w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. (Poziom wiarygodności: A)

Klasa II

- (1) Zespół metaboliczny identyfikuje grupę osób obciążonych wyższym ryzykiem rozwoju CVD niż populacja ogólna, choć jest możliwe, że określenie stopnia zagrożenia na tej podstawie nie przewyższa lub nawet nie dorównuje ocenie na podstawie poszczególnych podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ciśnienie tętnicze, palenie i stężenie cholesterolu w surowicy). (Poziom wiarygodności: B)
- (2) Ocena ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 za pomocą dostępnych metod powinna być elementem rutynowej opieki zdrowotnej. (Poziom wiarygodności: A)

Zespół metaboliczny

W 1988 r. Reaven [118] opisał zespół kliniczny polegający na łącznym występowaniu następujących nieprawidłowości: oporności na wychwyt glukozy stymulowany insuliną, hiperinsulinemii, hiperglikemii, zwiększonego stężenia trójglicerydów frakcji VLDL, obniżonego stężenia cholesterolu HDL i wysokiego ciśnienia tętniczego. Później zespół ten zaczęto nazywać „zespołem metabolicznym” [120]. Niedawno pojawiły się propozycje, by do tego zespołu włączyć wiele nowych elementów, w tym markery zapalenia, mikroalbuminurię, hiperurykemię oraz zaburzenia fibrynolizy i krzepnięcia [121].

Definicje

Obecnie istnieje co najmniej pięć definicji zespołu metabolicznego: wg WHO z 1998 r. [122] (zrewidowana w 1999 r. [4]); wg *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) z 1999 r. [124, 125]; wg *National Cholesterol Education Programme* (NCEP) *Adult Treatment Expert Panel III* z 2001 r. [126, 127]; wg *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) z 2003 r. [128, 129] i wg *International Diabetes Federation* (IDF) *Consensus Panel* [130]. Definicje zaproponowane przez WHO i EGIR miały zastosowanie głównie w badaniach naukowych, natomiast sformułowane przez NCEP i AACE – w praktyce klinicznej. Definicja IDF z 2005 r. stworzona została z myślą o ogólnoświatowej praktyce klinicznej. Tabele prezentujące różne definicje przedstawiono w pełnej wersji zaleceń w rozdziale poświęconym patofizjologii (www.escardio.org).

Wciąż niewiele jest badań oceniających zależność między obecnością zespołu metabolicznego a ryzykiem zgonu i chorobowością, szczególnie zaś porównujących wysokość ryzyka w zależności od różnych definicji tego zespołu. Wiele badań europejskich wykazało, że zespół metaboliczny zwiększa śmiertelność sercowo-naczyniową i całkowitą [131–134], jednak wyniki kilku badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych nie są pod tym względem jednoznaczne. Na podstawie danych o 2432 dorosłych mieszkańcach Stanów Zjednoczonych w wieku 30–75 lat, uczestniczących w drugim *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) ustalono, że zespół metaboliczny wiąże się z umiarkowanym zwiększeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, bez znamiennej zmiany śmiertelności całkowitej, śmiertelności z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu [136]. W *San Antonio Heart Study*, po wykluczeniu pacjentów z cukrzycą, wielkość ryzyka względnego zgonu niezależnie od przyczyn zmniejszyła się znacząco z 1,45 (1,07–1,96) do 1,06 (0,71–1,58) przy zastosowaniu definicji NCEP oraz z 1,23 (0,90–1,66) do 0,81 (0,53–1,24) dla definicji WHO [137]. Jak wynika z niedawno przeprowadzonego badania, wartość prognostyczna obecności zespołu metabolicznego wg NCEP w ocenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 lub CVD jest mniejsza niż uznanych modeli prognostycznych [138]. Lawlor i wsp. [139] wykazali ostatnio, że wartości liczbowe obliczone dla zespołu metabolicznego wg każdej z definicji są podobne lub nawet słabsze niż odpowiednie wartości dla poszczególnych elementów składowych tego zespołu, co sugeruje małą dodaną wartość prognostyczną łączenia tych pojedynczych czynników w odrębny zespół w określaniu ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych. Definicje zespołu metabolicznego różnią się, choć każda uwzględnia kilka czynników ryzyka. Są

też oparta na nich formuła prognostyczna nie pozwala na tak samo dokładną ocenę zagrożenia CVD jak na podstawie modelu ryzyka opartego na ciągłych zmiennych.

Tablice ryzyka

Pierwszy z modeli oceny ryzyka, skala *Framingham* (ang. *Framingham risk score*), wykorzystywany jest od 1967 r. Uwzględnia główne znane wówczas czynniki ryzyka: płeć, wiek, wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenie cholesterolu całkowitego, palenie papierosów i obecność cukrzycy. W najnowszej wersji do skali tej dodano stężenie cholesterolu HDL i potwierdzony przerost lewej komory [140]. Przydatność skali *Framingham* i innych modeli sprawdzano w różnych populacjach [141–149], a wniosek płynący z badań porównawczych jest taki, że chociaż możliwe są różnice wielkości ryzyka bezwzględnego między nimi, to ryzyko proporcjonalne szacowane na ich podstawie jest podobne w poszczególnych populacjach. Przeprowadzono porównanie wartości prognostycznej występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zespołu metabolicznego wg NCEP i skali oceny ryzyka sercowo-naczyniowego *Framingham*. Na podstawie danych z badania populacyjnego *San Antonio Study* [138] wykazano, że ocena ryzyka CVD wg skali *Framingham* jest dokładniejsza niż na podstawie rozpoznania zespołu metabolicznego. Nie powinno to dziwić, zwłaszcza że skala *Framingham*, w przeciwieństwie do zespołu metabolicznego, została opracowana specjalnie w celu prognozowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i że odróżnia ją uwzględnienie jako czynnika ryzyka palenia papierosów.

Na podstawie łącznej analizy danych o 200 tys. osobach obojga płci, uwzględniających ogólny profil ryzyka sercowo-naczyniowego, stworzono niedawno skalę *European Heart Score*, określającą ryzyko zgonu [150]. Ponieważ w grupach uwzględnionych w analizie nie rozpoznawano cukrzycy w jednolity sposób, nie włączono jej do powyższej skali. Sformułowano jednak stanowisko, że obecność cukrzycy kwalifikuje daną osobę do grupy wysokiego ryzyka. Wyniki licznych badań kohortowych, szczególnie wielkiego badania europejskiego DECODE, wskazują jednak, że zarówno FPG, jak i 2h PG jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności i chorobowości całkowitej oraz sercowo-naczyniowej, nawet u osób bez rozpoznania cukrzycy [15, 19, 20, 69]. Grupa badaczy DECODE opracowała skalę oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, która jako jedyna uwzględnia IGT lub IFG [157].

Od momentu ogłoszenia w 1982 r. raportu komisji ekspertów WHO ds. profilaktyki choroby wieńcowej, wykorzystuje się populacyjną strategię modyfikowania sty-

lu życia i czynników środowiskowych przyczyniających się do masowego występowania CAD. Jest ona zgodna z obserwacjami, że nawet niewielkie zmniejszenie obciążenia czynnikami ryzyka na poziomie populacyjnym w efekcie objęcia zmianami dużej grupy osób wpływa na stan zdrowia wielu ludzi [158]. Skuteczności tej strategii dowiedziono w Finlandii [158]. Dla potrzeb zdrowia publicznego wskazane jest opracowanie metody oceny ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie łatwo dostępnych informacji, podobnej do tej, jaką stworzono w celu prognozowania rozwoju cukrzycy typu 2 w Finlandii [32]. Wspomniana skala *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC) pozwala określić ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w okresie najbliższych 10 lat z dokładnością 85%. Umożliwia też pewne rozpoznanie bezobjawowej cukrzycy i IGT w innych populacjach [32, 111]. Dodatkowo na podstawie skali FINDRISC możliwe jest określenie ryzyka wystąpienia MI i udaru mózgu [163]. Zidentyfikowane za pomocą prostej skali osoby wysokiego ryzyka mogą być docelową grupą odpowiedniego leczenia, nie tylko w profilaktyce cukrzycy, ale także CVD.

Zapobieganie rozwojowi cukrzycy

Rozwój cukrzycy typu 2 często jest poprzedzony występowaniem różnych zaburzeń metabolicznych, w tym IGT, dyslipidemii i oporności na insulinę [170]. Choć nie u wszystkich pacjentów z takimi zaburzeniami cukrzyca się rozwija, jej ryzyko jest istotnie podwyższone. Skrupulatnie prowadzone badania kliniczne [174–178] wykazały, że u osób wysokiego ryzyka wdrożenie skutecznej strategii modyfikacji stylu życia i stosowanie leków może zapobiec lub przynajmniej opóźnić rozwój cukrzycy typu 2.

W badaniu z Malmö w Szwecji zwiększenie aktywności fizycznej i redukcja masy ciała zapobiegało lub opóźniało pojawienie się cukrzycy typu 2 u osób z IGT w okresie 5-letniej obserwacji o ponad 50% w stosunku do grupy kontrolnej [174].

W ramach chińskiego badania z Da Qing, grupę 577 osób z IGT zgodnie z zasadami randomizacji podzielono na 4 grupy: samego wysiłku fizycznego, samej diety, diety w połączeniu z wysiłkiem i kontrolną [175]. Skumulowana zachorowalność na cukrzycę w okresie 6 lat była istotnie mniejsza w trzech grupach, w których zastosowano odpowiednie interwencje w porównaniu z grupą kontrolną (41% w grupie wysiłku, 44% – diety, 46% – diety plus wysiłku i 68% – w grupie kontrolnej).

W *Finnish Diabetes Prevention Study* u kobiet i mężczyzn w średnim wieku, z nadwagą i IGT, zmniejszenie masy ciała o 5% w wyniku zastosowania intensywnej diety i programu ćwiczeń fizycznych wiązało się z 58% redukcją ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 ($p < 0,001$)

[176]. Zmniejszenie ryzyka progresji zaburzeń metabolicznych do jawnej cukrzycy było proporcjonalne do zakresu zmian dokonanych w stylu życia. Żaden z pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej cztery cele terapeutyczne w ciągu 1. roku, nie zachorował na cukrzycę typu 2 w okresie obserwacji [108, 179].

Badanie *The US Diabetes Prevention Programme*, w którym porównywano skuteczność strategii aktywnego zmodyfikowania stylu życia i leczenia metforminą ze standardowym poradnictwem dotyczącym zmiany stylu życia w skojarzeniu z placebo, ujawniło, że modyfikacja stylu życia zmniejsza częstość zachorowań na cukrzycę typu 2 o 58% w grupie dorosłych Amerykanów z nadwagą i IGT [109]. Celem terapeutycznym w tym badaniu było osiągnięcie redukcji masy ciała o co najmniej 7% i wykonywanie ćwiczeń o umiarkowanym natężeniu przez co najmniej 150 min tygodniowo. Skumulowana zachorowalność na cukrzycę w przeliczeniu na 100 osobolat wyniosła 4,8 przypadków w grupie modyfikacji stylu życia, 7,8 w grupie metforminy i 11 w grupie kontrolnej. W przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada to uniknięciu jednego zachorowania na 7 osób z IGT leczonych przez 3 lata w grupie modyfikacji stylu życia i 14 osób w grupie metforminy.

Uwzględniając te robiące wrażenie wyniki, ADA oraz *National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) zalecają prowadzenie badań przesiewowych w kierunku podwyższonej glikemii u osób po 45. roku życia z BMI ≥ 25 kg/m². Pacjentów, u których stwierdzono zaburzenia przedcukrzycowe, należy odpowiednio poinstruować o konieczności zredukowania nadwagi poprzez wprowadzenie zmian w diecie i aktywność ruchową [180]. Ponieważ pacjenci z zespołem metabolicznym cechują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia CVD i zwiększoną śmiertelnością [131, 132, 136], zmodyfikowanie stylu życia u osób otyłych lub z hiperglikemią przynosi prawdopodobnie korzyści także w zakresie ogólnego stanu zdrowia i wydłużenia oczekiwanego czasu życia. Liczba osób z IGT, które należy leczyć (ang. *number needed to treat*, NNT) za pomocą zmiany stylu życia, by zapobiec jednemu przypadkowi cukrzycy typu 2, jest zaskakująco mała (Tabela IV).

W opublikowanym niedawno badaniu *Indian Diabetes Prevention Programme* (IDPP) zmiana stylu życia i stosowanie metforminy w podobnym stopniu zmniejszało zapadalność na cukrzycę, ale ich skojarzenie nie prowadziło do dalszej poprawy wyników leczenia.

W badaniu *Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication* (DREAM) [268, 318] oceniano perspektywnie, zgodnie ze schematem oceny czynnikowej (ang. *factorial design*), czy stosowanie wymienionych dwóch leków może opóźnić wystąpienie cukrzycy u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy,

Tabela IV. Podsumowanie wyników 4 badań oceniających interwencje w zakresie stylu życia wprowadzane w celu zapobiegania zachorowaniom na cukrzycę typu 2 w grupie osób z IGT

Badanie	Wielkość grupy	Średnie BMI [kg/m ²]	Czas trwania [lata]	RRR [%]	ARR [%]	NNT
Malmö [174]	217	26,6	5	63	18	28
DPS [108]	523	31,0	3	58	12	22
DPP [109]	2161 ^a	34,0	3	58	15	21
Da Qing [175]	500	25,8	6	46	27	25

RRR – redukcja ryzyka względnego, ARR – redukcja ryzyka bezwzględnego/1000 osobolat, NNT – liczba chorych wymagających leczenia w celu zapobieżenia jednemu nowemu przypadkowi cukrzycy w okresie 12 mies.

^apołączone grupy placebo, diety i ćwiczeń

nieprawidłowym FPG lub IGT i IFG jednocześnie. Głównym punktem końcowym było wystąpienie cukrzycy lub zgonu. W okresie 3 lat obserwacji (mediana) nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu tak zdefiniowanego punktu końcowego między ramiprylem i placebo (18,1% vs 19,5%; HR 0,91; 95% CI 0,81–1,03). Natomiast leczenie rosiglitazonem prowadziło do istotnej redukcji tych zdarzeń (n=F306; 11,6%) w porównaniu z placebo (n=686; 26,0%; HR 0,40; 0,35–0,46; p <0,0001). Tym samym wpływ rosiglitazonu na prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy u osób z IGH okazał się zgodny z oczekiwaniami wynikającymi z tego, że lek ten ma właściwości hipoglikemizujące. Częstość wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych nie różniła się istotnie między grupą rosiglitazonu i placebo. U pacjentów z tej pierwszej grupy nastąpił jednak istotny wzrost masy ciała (p <0,0001) i stwierdzono u nich więcej przypadków niewydolności serca (0,5 vs 0,1%; p <0,01). W badaniu DREAM nie planowano i nie nadano mu wystarczającej mocy statystycznej, by pokusić się o ocenę sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Wymagałaby ona bowiem dłuższego czasu trwania tej próby klinicznej. Dłuższy okres obserwacji jest też konieczny, by stwierdzić, czy wpływ rosiglitazonu na metabolizm glukozy, przejawiający się redukcją glikemii, utrzymuje się tylko tak długo, jak długo trwa leczenie, czy dłużej, po odstawieniu leku. Dlatego zanim nie uzyskamy dalszych dowodów z badań klinicznych, nie należy traktować stosowania tego leku jako odpowiedniego postępowania w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z zaburzeniami homeostazy glukozy. Wyniki badania *Indian Diabetes Prevention Programme* wykazały, że zmiana stylu życia i metformina zapobiegają rozwojowi cukrzycy typu 2 u Hinduśców pochodzenia azjatyckiego z IGT (IDPP-1) [37].

Na podstawie danych z niedawno zakończonego badania STOP-NIDDM po raz pierwszy stwierdzono, że prawdopodobnie możliwe jest zapobieganie ostrym incydentom sercowo-naczyniowym u osób z IGT poprzez stosowanie leczenia zmniejszającego stężenie glukozy po posiłkach [70]. Co więcej, jak wynika z rezultatów badania NHANES III, utrzymanie na prawidłowym poziomie

stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), cholesterolu HDL oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem metabolicznym (bez cukrzycy i CAD) pozwala uniknąć 51% zdarzeń wieńcowych u mężczyzn i 43% u kobiet, natomiast utrzymanie wymienionych czynników ryzyka na optymalnym poziomie zapobiega odpowiednio 81 i 82% takich zdarzeń [183].

Aktywność fizyczna w profilaktyce CVD

Badania oceniające zależność między aktywnością ruchową i ryzykiem zgonów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę wskazują, że regularny wysiłek fizyczny wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej [186–191]. W *Aerobic Center Longitudinal Study* ryzyko względne zgonu niezależnie od jego przyczyny było wysokie w grupie osób o małej sprawności ruchowej w porównaniu z grupą o wysokiej sprawności [186]. Inne rodzaje aktywności ruchowej, takie jak codzienne chodzenie do pracy pieszo lub dojeżdżanie na rowerze, także u chorych na cukrzycę, jak wynika z badań, wiążą się ze zmniejszeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej [19]. U osób, których praca wymaga aktywności fizycznej, śmiertelność z powodu chorób układu krążenia okazała się o 40% niższa niż u osób, których praca takiej aktywności nie wymaga. Duża aktywność ruchowa w czasie wolnym od pracy wiązała się ze zmniejszeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej o 33%, natomiast aktywność umiarkowana o 17% w porównaniu z grupą osób wypoczywających najmniej aktywnie. Jedna, dwie lub wszystkie trzy formy aktywności ruchowej o umiarkowanym lub dużym natężeniu, a więc wysiłek w miejscu pracy, podczas drogi do pracy i w czasie wolnym, powodowały istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej [190]. Wynika stąd, że zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, będące efektem aktywności fizycznej, jest porównywalne z korzyściami, jakie przynosi leczenie farmakologiczne zalecane u chorych z cukrzycą typu 2. Stowarzyszenia ADA, *National Cholesterol Education Programme Expert Panel* oraz *International Diabetes Federation (European Region)* zalecają odpowiednią

aktywność ruchową jako skuteczną metodę w profilaktyce pierwotnej i wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę [127, 193, 194]. Poziom aktywności fizycznej można oceniać za pomocą prostych kwestionariuszy lub krokomierników. Najważniejszy jest sam fakt dokonywania takiej oceny oraz działania podejmowane przez pracowników ochrony zdrowia w celu motywowania chorych do podejmowania aktywności ruchowej.

Leczenie zmniejszające ryzyko

sercowo-naczyniowe

Modyfikacja stylu życia i kompleksowe leczenie

Zalecenia

Klasa I

- (1) Usystematyzowana edukacja pacjentów poprawia kontrolę zaburzeń metabolizmu i ciśnienia tętniczego. (Poziom wiarygodności: A)
- (2) Leczenie nefarmakologiczne polegające na modyfikacji stylu życia poprawia kontrolę zaburzeń metabolicznych. (Poziom wiarygodności: A)
- (3) Samodzielne pomiary stężenia glukozy poprawiają kontrolę glikemii. (Poziom wiarygodności: A)
- (4) Kontrola glikemii do wartości zbliżonych do normy ($HbA_{1c} < 6,5\%$ *) zmniejsza częstość powikłań mikroangiopatycznych i makroangiopatycznych. (Poziom wiarygodności: A)
- (5) Intensyfikowana insulinoterapia w cukrzycy typu 1 zmniejsza chorobowość i śmiertelność. (Poziom wiarygodności: A)

* standaryzowana wg *Diabetes Control and Complication Trial*

Klasa IIa

- (1) W cukrzycy typu 2 wczesna intensyfikacja terapii w dążeniu do osiągnięcia z góry określonych celów terapeutycznych zmniejsza chorobowość i śmiertelność łącznie. (Poziom wiarygodności: B)
- (2) Metformina jest zalecana jako lek pierwszego rzutu u chorych z nadwagą i cukrzycą typu 2. (Poziom wiarygodności: B)

Klasa IIb

- (1) U chorych z cukrzycą typu 2, u których nie udaje się osiągnąć docelowych wartości glikemii, należy rozważyć wczesne wdrożenie insulinoterapii. (Poziom wiarygodności: C)

Długotrwała hiperglikemia, tzn. cukrzyca – zarówno typu 1, jak i typu 2, ściśle się wiąże ze swoistymi powikłaniami mikroangiopatycznymi, dotyczącymi siatkówki i nerek, oraz powszechnym występowaniem makroangiopatycznej choroby serca, mózgu i kończyn dolnych,

a także neuropatią nerwów autonomicznych i obwodowych [286–294]. Incydenty makroangiopatyczne występują ok. 10 razy częściej niż ciężkie powikłania spowodowane mikroangiopatią, a do wzrostu zapadalności dochodzi już u chorych z niewielkimi zaburzeniami metabolizmu glukozy, jeszcze przed ujawnieniem się cukrzycy typu 2 [295–297]. Hiperglikemia to tylko jeden z wielu naczyniowych czynników ryzyka, które – o ile występują łącznie – często określa się mianem zespołu metabolicznego [118, 131, 135, 300]. Stąd też metody leczenia są z konieczności dość złożone i opierają się w znacznej mierze na postępowaniu nefarmakologicznym, obejmującym zmianę stylu życia i samokontrolę. Wymagają też zorganizowanej edukacji chorych [301–305]. Leczenie musi uwzględniać wyężdżone działania mające na celu zwalczanie palenia tytoniu.

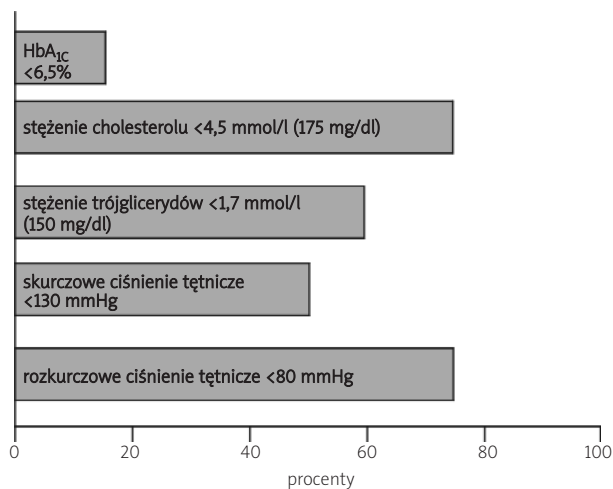
Pacjenci włączeni do badania UKPDS przed randomizacją zostali poddani 3-miesięcznej terapii nefarmakologicznej. Zmniejszeniu masy ciała średnio o ok. 5 kg towarzyszył spadek stężenia HbA_{1c} o ok. 2%, które osiągnęło wartość 7% [303]. Wynika stąd, że leczenie nefarmakologiczne jest przynajmniej tak samo skuteczne jak dowolna terapia lekowa zmniejszająca stężenie glukozy, która – jak wynika z badań klinicznych z randomizacją i kontrolą placebo – powoduje redukcję stężenia HbA_{1c} średnio o 1,0–1,5% (Tabela V).

Szczegółowe zalecenia obejmują wykonywanie wysiłku fizycznego przez 30 min przynajmniej 5 razy w tygodniu, ograniczenie kaloryczności posiłków do ok. 1500 kcal dziennie, zmniejszenie spożycia tłuszczów, tak by pokrywały one 30–35% całkowitego zapotrzebowania energetycznego na dobę (z czego 10% w postaci jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, np. oliwy z oliwek), unikanie tłuszczów zawierających kwasy typu trans, zwiększenie spożycia błonnika do 30 g dziennie i unikanie płynnych mono- i dwucukrów [108, 109, 301, 303, 307, 308].

Ocena ryzyka wynikającego ze współistnienia nadciśnienia, zaburzeń lipidowych i mikroalbuminurii jest niezbędnym elementem kompleksowego postępowania u chorych z cukrzycą [131, 135, 275, 298–300]. Podstawą prawidłowego leczenia nie tylko hiperglikemii, ale także nadciśnienia i zaburzeń lipidowych jest uwzględnienie znaczenia oporności na insulinę, której towarzyszy zwiększenie ilości trzewnej tkanki tłuszczowej [269–300]. Z punktu widzenia poprawy ogólnego rokowania u chorych wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2, niezwykle obiecujące jest zastosowanie wspomnianej strategii i zwalczanie wielu różnych czynników ryzyka jednocześnie, tak jak uczyniono to w badaniu *Steno 2* [309]. Zwalczanie hiperglikemii, nadciśnienia i zaburzeń lipidowych oraz podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) chorym wysokiego ryzyka z rozwiniętą mikroalbuminurią zaowocowało zmniejszeniem częstości głów-

Tabela V. Średnia efektywność farmakoterapii u chorych z cukrzycą typu 2 [53, 54, 331]

Lek	Średnia redukcja wyjściowej wartości HbA _{1c} [%]
inhibitory alfa-glukozydazy	0,5–1,0
biguanidy	1,0–1,5
glinidy	0,5–1,5
glitazony	1,0–1,5
insulina	1,0–2,0
pochodne sulfonilomocznika	1,0–1,5



Rycina 5. Odsetek chorych osiągających z góry określone cele intensywnej terapii w badaniu *Steno 2* (na podstawie Gaede et al. [309])

nych powikłań makroangiopatycznych o 50%, co daje bardzo małą wartość NNT – 5 w okresie 8 lat ($p=0,008$). Powyższa strategia wielokierunkowej modyfikacji czynników ryzyka przyniosła bardzo wyraźne korzyści w zakresie powikłań mikroangiopatycznych w czasie krótszym niż 4 lata, potwierdzając tym samym wyniki uzyskane w badaniu UKPDS. Mimo to osiągnięcie w *Steno 2* z góry zaplanowanych celów terapeutycznych okazało się bardzo trudne, a stopień realizacji zamierzeń u poszczególnych pacjentów bardzo różny. Zdecydowanie najtrudniejszym do osiągnięcia celem było pożądaną stężenie HbA_{1c} (Rycina 5).

Te same prawidłowości zaobserwowano również w badaniu UKPDS [71, 291]. Są one argumentem przemawiającym za jednoczesnym stosowaniem kilku leków zmniejszających stężenie glukozy, analogicznie do skojarzonej terapii nadciśnienia tętniczego. Podstawowym celem kompleksowego leczenia jest osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych. W tym kontekście u każdego chorego z cukrzycą i wykładnikami zmian naczyniowych – makro- i mikroangiopatycznych

– należy rozważyć leczenie przeciwplatekcyjne, zwłaszcza ASA [309, 310]. Szczegóły dotyczące pożądaných wartości docelowych przedstawiono w Tabeli XIII. Trzeba zaznaczyć, że bezwzględnie należy dążyć do osiągnięcia zalecanego stężenia HbA_{1c}, a kluczem do sukcesu jest wczesne zwiększanie intensywności leczenia hipoglikemizującego, jeżeli zachodzi taka potrzeba.

Dla zmniejszenia przepaści między wyzwaniem, jakie niesie ze sobą złożone leczenie u pacjentów wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2 i cierpiących na różne choroby współistniejące a codzienną rzeczywistością, niezbędne jest objęcie tych chorych intensywną opieką i poradnictwem [304, 305]. Poza udzielaniem porad dotyczących zdrowego stylu życia, nierzadko zapisuje się im leki nawet 10 różnych klas terapeutycznych. Usystematyzowane działania, obejmujące udział w zajęciach edukacyjnych i programach szkoleniowych mających na celu promowanie działań prozdrowotnych oraz nauczanie samodzielnego wykonywania pomiarów glikemii i ciśnienia tętniczego są niezbędnym warunkiem, by postępowanie nefarmakologiczne i farmakoterapia były skuteczne [304, 305, 310–312]. Analiza schematów samokontroli, dokonywana wspólnie z chorym podczas każdej wizyty kontrolnej, umożliwia wytworzenie partnerskiego stosunku między lekarzem a pacjentem. Medyczny personel pomocniczy, np. dyplomowani instruktorzy ds. edukacji cukrzycowej i pielęgniarki, odgrywają ważną rolę w tym zintegrowanym procesie. Aby kompleksowe leczenie chorych z cukrzycą było skuteczne, konieczna jest sieć struktur spełniających odpowiednie normy jakości, z kontrolą przebiegu procesów i uzyskiwanych rezultatów. Za pomocą odpowiednich bodźców motywacyjnych skierowanych zarówno na pacjentów, jak i na lekarzy należy wspierać zarządzanie jakością oparte na certyfikacji.

Kontrola glikemii

Związek z mikroangiopatią i neuropatią

Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją dostarczyły niezbitych dowodów potwierdzających, że dzięki ścisłej kontroli glikemii możliwe jest ograniczenie mikroangiopatii cukrzycowej i neuropatii [71, 286, 287, 291, 309, 314]. Kontrola taka wywiera także korzystny wpływ na CVD [288–291, 295]. Nefropatia przyspiesza rozwój CVD, a neuropatia nerwów autonomicznych może maskować ich objawy. Konieczne są coroczne badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii i retinopatii.

U chorych z cukrzycą typu 1 i 2 niezmiennie obserwuje się znacząco mniejszą częstość i mniejsze zaawansowanie powikłań mikroangiopatycznych i neuropatycznych w wypadku terapii intensywnej, mającej zapewnić utrzymanie stężenia HbA_{1c} na poziomie zbliżonym

do prawidłowego w porównaniu z konwencjonalnymi schematami leczenia. Odnosi się to nie tylko do prewencji pierwotnej, ale także do wtórnej [71, 286, 287, 314]. Analizy *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) oraz UKPDS wykazały istnienie liniowej zależności między stężeniem HbA_{1c} a występowaniem powikłań mikroangiopatycznych i brak jakiegokolwiek wartości progowej dla korzystnego efektu redukcji tego stężenia [287, 295]. W DCCT zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o 10% wiązało się z obniżeniem ryzyka retinopatii lub jej progresji o 40–50%, choć bezwzględna redukcja tego ryzyka była istotnie mniejsza w zakresie niższych wartości HbA_{1c}, np. <7,5%. Autorzy UKPDS opisali liniową zależność, wg której każde obniżenie poziomu HbA_{1c} o 1% wiązało się z 25% redukcją ryzyka powikłań mikroangiopatycznych, przy czym także tutaj bezwzględne ryzyko było raczej niskie przy wartościach HbA_{1c} <7,5%. Powikłania mikroangiopatyczne, zarówno nerkowe, jak i oczne, wymagają skrupulatnego leczenia, które uwzględni prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów ACE i/lub antagonistów receptorów angiotensyny II, a także zaprzestanie palenia.

Związek z makroangiopatią

Związek między występowaniem chorób na tle makroangiopatii i hiperglikemią, choć dość sugestywny, jest mniej pewny niż w wypadku mikroangiopatii [71, 286, 288, 295, 309, 310, 314]. Najnowsza analiza ponad 11-letniej obserwacji chorych uczestniczących w badaniu DCCT po jego zakończeniu (badanie EDIC) wykazała, że w grupie losowo dobranych pacjentów ze ścisłą kontrolą glikemii (średni poziom HbA_{1c} ok. 7% przez pierwsze 7–10 lat) znacząco zmniejszyła się częstość objawowej makroangiopatycznej choroby serca i innych narządów z 98 zdarzeń u 52 pacjentów do 46 zdarzeń u 31, czyli o 42% [316]. Ryzyko MI i udaru mózgu, a także zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmniejszyło się o 57%. Te ważne spostrzeżenia poczyniono na podstawie obserwacji 93% chorych spośród grupy 1441 pacjentów z cukrzycą typu 1 biorących udział we wspomnianym badaniu. Jedynym czynnikiem mogącym zaburzać wyniki było częstsze występowanie mikroalbuminurii i białkomoczu makroskopowego w grupie chorych z gorszą kontrolą glikemii (powikłania same w sobie zależne od kontroli glikemii).

Z punktu widzenia statystyki zmniejszenie stężenia HbA_{1c} było najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za redukcję częstości CVD – na 1% obniżenia się poziomu HbA_{1c} przypadało zmniejszenie ryzyka CVD o 21%. Jak wykazano w badaniu UKPDS, w cukrzycy typu 2 każde obniżenie wartości HbA_{1c} o 1% powoduje 14% zmniejszenie częstości MI i mniejszą liczbę zgo-

nów z powodu cukrzycy oraz wszystkich zgonów, niezależnie od przyczyny [71, 295]. W badaniu Kumamoto niższa wartość HbA_{1c} (7,0 vs 9,0%) wiązała się z ponad 2-krotnie mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie 10 lat niż w grupie kontrolnej. Ze względu na małe liczby bezwzględne tych zdarzeń, różnica nie osiągnęła jednak istotności statystycznej [315].

Prawie wszystkie prospektywne badania obserwacyjne oceniające ryzyko chorób makroangiopatycznych w cukrzycy wykazały, że jest ono podwyższone już przy poziomie glikemii nieznacznie przekraczającym normę lub nawet w górnej granicy normy [292, 295–297]. Dużą wartość prognostyczną w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych ma w szczególności 2h PG, większą niż FPG [15, 62, 63, 178]. Zmniejszenie glikemii po posiłku u osób z IGT za pomocą inhibitora glukozydazy alfa zapobiegało rozwinięciu się w czasie trwania badania jawnej cukrzycy typu 2, zmniejszało też częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Liczba tych zdarzeń była jednak stosunkowo niewielka i dlatego wyniki, choć spełniają kryteria istotności statystycznej, należy interpretować bardzo ostrożnie [70, 178]. Analizy *post hoc*, prowadzone w ramach badań klinicznych z randomizacją u chorych z cukrzycą typu 2 stosujących ten sam inhibitor glukozydazy alfa, z przynajmniej roczną obserwacją, potwierdzają wspomniane wcześniej obserwacje w kontekście zwalczania hiperglikemii związanej z posiłkami [73]. Oporność na insulinę to kolejny silny czynnik prognostyczny chorób sercowo-naczyniowych [131, 135, 300]. Odpowiednie interwencje w tych badaniach, zmierzające do kontroli glikemii poposiłkowej, spowodowały także ograniczenie obciążenia czynnikami składającymi się na zespół metaboliczny, takimi jak wysokie ciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe [319]. Podążając tym tropem, zmniejszenie zarówno oporności na insulinę, jak i stężenia HbA_{1c}, czego dokonano w badaniu PROACTIVE, wiązało się ze zmniejszeniem o 16% częstości występowania sercowo-naczyniowych punktów końcowych – zgonów, MI i udarów mózgu (różnica bezwzględna 2,1%; NNT=49) [320].

Związek z ostrymi zespołami wieńcowymi

Według większości doniesień, losowy pomiar stężenia glukozy przy przyjęciu do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) wykazuje silną korelację z wczesnymi i odległymi wynikami leczenia tych chorych [393, 321–324]. Wyższe wartości glikemii u chorych z cukrzycą, także rozpoznaną po raz pierwszy, są silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zarówno w odniesieniu do okresu hospitalizacji, jak i po wypisaniu ze szpitala [319–324]. W przełomowym badaniu z randomizacją *Diabetes Glucose And Myocardial Infarction* (DIGAMI) przeprowadzonym u chorych z ACS, celem interwencji terapeutycznej polegającej na wlewie roztworu insuliny i glu-

kozy było opanowanie ostrej hiperglikemii przy przyjęciu do szpitala. W okresie pierwszych 24 godz. w grupie aktywnego leczenia wartości glikemii były istotnie niższe i pozostawały na niższym poziomie przez następny rok. Różnica ta przełożyła się na 11% zmniejszenie śmiertelności całkowitej, co odpowiada konieczności poddania takiej terapii 9 pacjentów w celu uratowania jednego (NNT=9). Korzystny efekt utrzymywał się po 3,4 lat, względna redukcja śmiertelności wyniosła w tym okresie ok. 30% [323, 325]. Wyniki DIGAMI 2 potwierdziły, że stopień kontroli glikemii ma ogromne znaczenie rokownicze w odniesieniu do śmiertelności w okresie pierwszych 2 lat. Nie wykazały jednak żadnych istotnych klinicznie różnic między stosowanymi schematami leczenia hipoglikemizującego [326]. Jednak w opublikowanym niedawno badaniu z zaledwie 3-miesięcznym okresem obserwacji potwierdzono, że średnia wartość glikemii u chorych z cukrzycą i po MI ma istotny wpływ na śmiertelność, natomiast stosowanie insuliny samo w sobie nie wiązało się ze zmniejszeniem częstości zgonów [66].

Zwalczanie ostrej hiperglikemii u chorych z cukrzycą i ACS było też elementem postępowania u chorych objętych *Schwabing Myocardial Infarction Registry*. Pod warunkiem, że wszystkie pozostałe interwencje równie często stosowano u pacjentów bez i z cukrzycą, u chorych na cukrzycę leczenie takie zaowocowało zmniejszeniem śmiertelności w ciągu pierwszych 24 godz. i w całym okresie hospitalizacji do poziomu takiego, jak u osób bez cukrzycy [327].

Aktualne podejście terapeutyczne do kontroli glikemii

W cukrzycy typu 1 „złotym standardem” leczenia jest intensywna insulinoterapia opierająca się na prawidłowym odżywianiu i samodzielnym monitorowaniu glikemii, a jej celem jest utrzymanie stężenia HbA_{1c} <7%. Należy zrównoważyć dążenie do tego celu z występowaniem epizodów hipoglikemii, przy czym częstość ciężkich incydentów hipoglikemii nie powinna przekraczać 15 na 100 osobolet [310, 328].

Tabela VI. Cele terapeutyczne kontroli glikemii u chorych z cukrzycą wg różnych organizacji [107, 110, 420]

Organizacja	HbA _{1c} [%]	FPG [mmol/l]	Poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu [mmol/l]
ADA	<7	<6,7 (120) ^a	brak
IDF-Europe	≤6,5	≤6,0 (108) ^a	≤7,5 (135) ^a
AACE	≤6,5	<6,0 (108) ^a	<,7,8 (140) ^a

ADA – American Diabetes Association, AACE – American Association of Clinical Endocrinology, IDF – International Diabetes Federation
^amg/dl

W wypadku cukrzycy typu 2 jednolita strategia leczenia farmakologicznego nie jest tak powszechnie akceptowana. Różne diabetologiczne towarzystwa naukowe jako cel terapeutyczny zalecają utrzymywanie stężenia HbA_{1c} <7,0 lub <6,5% [310, 328, 329] (Tabela VI).

Niestety, w badaniach takich jak UKPDS i *Steno 2* [71, 309] w długim okresie obserwacji zaledwie mała część chorych osiągnęła proponowane cele terapeutyczne w zakresie kontroli glikemii. Największym postępowaniem w leczeniu cukrzycy typu 2, jaki się dokonał w ostatnich latach, było wprowadzenie polipragmazji, po raz pierwszy zaproponowanej przez autorów UKPDS [330]. Koncepcja wczesnego wdrożenia terapii skojarzonej ma z założenia zapewnić osiągnięcie maksymalnej skuteczności przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych.

Opiera się ona na tym, że średnia dawka leku zapewnia uzyskanie ok. 80% maksymalnego możliwego do uzyskania za pomocą tego preparatu efektu hipoglikemizującego, minimalizując potencjalne działania niepożądane, takie jak przyrost masy ciała, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i ryzyko hipoglikemii [331]. Dotyczy to również wczesnego wdrożenia insulinoterapii w sytuacji, gdy doustne leki przeciwcukrzycowe w odpowiednich dawkach i skojarzeniach, stosowane łącznie z należnymi modyfikacjami stylu życia, są niewystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego. Podstawowe czynniki wpływające na wybór sposobu leczenia to wielkość BMI oraz wielkość ryzyka hipoglikemii, niewydolności nerek i serca [331] (Tabela VII).

Indywidualizując leczenie, należy dodatkowo uwzględnić stadium choroby oraz rodzaj przeważających zaburzeń metabolicznych z nią związanych [331–334].

Tabela VII. Potencjalne powikłania farmakoterapii u chorych z cukrzycą typu 2 [331]

Potencjalny problem ^a	Należy unikać lub ponownie rozważyć stosowanie
niepożądany wzrost masy ciała	pochodne sulfonilomocznika, glinidy, glitazon, insulina
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	biguanidy, inhibitory alfa-glukozydazy
hipoglikemia	pochodne sulfonilomocznika, glinidy, insulina
upośledzenie funkcji nerek	biguanidy, pochodne sulfonilomocznika
upośledzenie funkcji wątroby	glinidy, glitazon, biguanidy, inhibitory alfa-glukozydazy
upośledzenie wydolności układu krążenia	biguanidy, glitazon

Patrz również Tabela V.

^aobrzęki i zaburzenia lipidowe mogą wymagać podjęcia dodatkowego leczenia

W Tabeli VIII przedstawiono strategię wyboru różnych sposobów leczenia hipoglikemizującego na podstawie przypuszczalnej lub – o ile to możliwe – dokładniej określonej sytuacji w zakresie zaburzeń glikemii. Pod warunkiem braku przeciwwskazań do stosowania metforminy, lek ten stał się ważną alternatywą zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, także z insuliną [291].

Samodzielne monitorowanie glikemii jest warunkiem skuteczności skojarzonego leczenia hipoglikemizującego, ponieważ umożliwia ono weryfikację osiągniętych celów metabolicznych. Schemat samodzielnych pomiarów stężenia glukozy we krwi zależy od zastosowanego sposobu leczenia i fenotypu zaburzeń metabolicznych. Oczywiście, gdy celem jest osiągnięcie prawie normalnych wartości glikemii, oprócz stężenia glukozy na czczo trzeba brać pod uwagę wartości glikemii po posiłkach. Monnier i wsp. [313] wykazali, że do osiągnięcia dobrej kontroli glikemii – $HbA_{1c} < 8\%$ – konieczne są działania zmniejszające poposiłkowe wahania glikemii, a leczenie, które normalizuje tylko stężenie glukozy na czczo, jest niewystarczające. Według przeprowadzonych niedawno metaanaliz [311, 312] monitorowanie glikemii przynosi również korzyści u chorych z cukrzycą typu 2 niestosujących insulinoterapii.

Wciąż przybywa dowodów na to, że wybór celu terapeutycznego zbliżonego do prawidłowego stężenia glukozy korzystnie wpływa na zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą. Nadal jednak nie potwierdzono skuteczności takiego postępowania w profilaktyce pierwotnej. Cele terapeutyczne w zakresie glikemii zalecane u większości chorych z cukrzycą typu 1 i 2 przedstawiono w Tabeli VI. Należy jednak indywidualnie je modyfikować, szczególnie w aspekcie ryzyka hipoglikemii oraz innych, swoistych dla stosowanych leków działań niepożądanych terapii.

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Zalecenia

Klasa I

- (1) Podwyższone stężenie cholesterolu LDL i niskie cholesterolu HDL to ważne czynniki ryzyka u chorych na cukrzycę. (Poziom wiarygodności: A)
- (2) Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL u chorych z cukrzycą są statyny. (Poziom wiarygodności: A)
- (3) U chorych z cukrzycą i CVD należy wdrożyć leczenie statyną niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, dążąc do jego obniżenia do wartości $< 1,8\text{--}2,0$ mmol/l ($< 70\text{--}77$ mg/dl). (Poziom wiarygodności: B)

Tabela VIII. Sugerowana strategia wyboru sposobu leczenia hipoglikemizującego w zależności od charakterystyki zaburzeń metabolizmu glukozy [331]

hiperglikemia po posiłku	inhibitory alfa-glukozydazy, krótko działające pochodne sulfonilomocznika, glinidy, krótko działająca insulina lub analogi insuliny
hiperglikemia na czczo	biguanidy, długo działające pochodne sulfonilomocznika, glitazoni, długo działająca insulina lub analogi insuliny
oporność na insulinę	biguanidy, glitazoni, inhibitory alfa-glukozydazy
niedobór insuliny	pochodne sulfonilomocznika, glinidy, insulina

Klasa IIb

- (1) Leczenie statyną należy rozważyć u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, ale bez CVD, jeżeli stężenie cholesterolu całkowitego jest $> 3,5$ mmol/l (> 135 mg/dl), dążąc do obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 30–40%. (Poziom wiarygodności: B)
- (2) Z uwagi na wysokie ryzyko rozwoju CVD w ciągu dalszego życia u wszystkich chorych z cukrzycą typu 1 w wieku ponad 40 lat sugeruje się rozważenie wdrożenia terapii statyną. U pacjentów w wieku 18–39 lat (z cukrzycą typu 1 lub 2) leczenie takie należy rozważyć, jeżeli obecne są inne czynniki ryzyka, np. nefropatia, niedostateczna kontrola glikemii, retinopatia, nadciśnienie, hipercholesterolemia, cechy zespołu metabolicznego, wywiad rodzinny obciążony przedwczesnym występowaniem chorób naczyniowych. (Poziom wiarygodności: C)
- (3) U chorych z cukrzycą i hipertrójglicerydemią > 2 mmol/l (177 mg/dl), utrzymującą się mimo osiągnięcia zalecanych wartości stężenia cholesterolu LDL w wyniku stosowania statyn, należy zwiększyć ich dawkę, dążąc do osiągnięcia zalecanych wartości stężenia cholesterolu nie-HDL. W pewnych przypadkach można rozważyć leczenie skojarzone statyną i ezetimibem, kwasem nikotynowym lub fibratem. (Poziom wiarygodności: B)

Podstawowe wiadomości i epidemiologia

W cukrzycy typu 2, często już w chwili jej rozpoznania, obecne są zaburzenia lipidowe, będące elementem zespołu metabolicznego i stanu przedcukrzycowego. Utrzymują się one mimo stosowania leków hipoglikemizujących i wymagają odpowiedniego leczenia dietetycznego, zmiany stylu życia oraz podawania leków obniżających stężenie lipidów. Typowo występuje umiarkowana hipertrójglicerydemia, niskie stężenie cholesterolu

HDL i nieprawidłowa lipemia poposiłkowa. Stężenia cholesterolu całkowitego i LDL są podobne jak u osób bez cukrzycy, cząsteczki LDL są jednak małe i gęste, co wiąże się ze wzrostem ich aterogenności. Dochodzi do nagromadzenia bogatych w cholesterol cząsteczek resztkowych, także o właściwościach promiażdżycowych.

Zaburzenia lipidowe są częste w cukrzycy typu 2. W badaniu *Botnia* (4483 mężczyzn i kobiet w wieku 35–70 lat; 1697 z cukrzycą, a 798 z IFG) częstość występowania niskiego stężenia cholesterolu HDL [$<0,9$ mmol/l (35 mg/dl) u mężczyzn i $<1,0$ mmol/l (39 mg/dl) u kobiet] i/lub podwyższonego osocznego stężenia trójglicerydów [$>1,7$ mmol/l (151 mg/dl)] była prawie 3-krotnie większa u chorych z cukrzycą i 2-krotnie większa u osób z IFG niż u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy [131]. W tym, jak i innych badaniach, zaburzenia te występowały w większym nasileniu u kobiet niż u mężczyzn.

Zaburzenia lipidowe a ryzyko naczyniowe

Chociaż u chorych z cukrzycą typu 2 stężenie cholesterolu całkowitego i LDL jest podobne do stężenia u osób bez cukrzycy, powyższe frakcje lipidowe są ważnymi czynnikami ryzyka chorób naczyń [335–337]. Na podstawie danych obserwacyjnych z badania UKPDS wykazano, że wzrost stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l (38,7 mg/dl) wiąże się ze zwiększeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych o 57%. Także niskie stężenie cholesterolu HDL okazało się ważnym czynnikiem prognostycznym chorób naczyniowych w tym badaniu, a jego wzrost o 0,1 mmol/l (4 mg/dl) wiązał się z 15% redukcją częstości incydentów sercowo-naczyniowych [336]. Wciąż w wątpliwość poddaje się istnienie niezależnego związku między podwyższonym stężeniem trójglicerydów a ryzykiem chorób układu krążenia. Pamiętając jednak o złożonych interakcjach między trójglicerydami i pozostałymi lipoproteinami oraz o typowej dla nich zmienności stężenia we krwi, jasne się staje, że określenie niezależności związku między ich stężeniem i chorobami naczyniowymi za pomocą metod matematycznych, takich jak analiza regresji wieloczynnikowej, nie będzie zapewne proste. Jak wynika z metaanalizy populacyjnych badań kohortowych, średni wzrost ryzyka przypadający na zwiększenie stężenia trójglicerydów o 1 mmol/l (89 mg/dl) wynosi 32% u mężczyzn i 76% u kobiet [338]. Po uwzględnieniu stężenia cholesterolu HDL, obserwowany wcześniej wzrost ryzyka zmniejszył się o połowę, do 37% u kobiet i 14% u mężczyzn, zachował jednak istotność statystyczną. Wysokie stężenie trójglicerydów i niskie cholesterolu HDL korelowało istotnie statystycznie z częstością wszystkich zdarzeń wieńcowych oraz zgonów spowodowanych CAD w 7-letniej obserwacji dużej grupy chorych z cukrzycą [339].

Korzyści terapeutyczne ze stosowania statyn Profilaktyka wtórna

Choć nie przeprowadzono żadnego wielkiego badania w prewencji wtórnej wyłącznie u chorych z cukrzycą, dzięki analizom *post hoc* podgrup innych badań, którymi objęto ponad 5000 osób cierpiących na cukrzycę, dysponujemy wystarczającą ilością danych, by móc stwierdzić, że pacjenci ci odnoszą podobne korzyści w postaci zmniejszenia częstości zdarzeń klinicznych (wieńcowych i mózgowych) jak osoby bez cukrzycy.

W ramach *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) przeprowadzono dwie analizy *post hoc* u chorych z cukrzycą. W badaniu tym porównywano simwastatynę z placebo w grupie pacjentów ($n=4444$) z ustalonym rozpoznaniem CAD i stężeniem cholesterolu całkowitego 5,5–8 mmol/l (193–309 mg/dl) [341]. Na początku badania cukrzycę rozpoznawano u 202 chorych (w średnim wieku 60 lat, 78% mężczyzn). Była to więc mała liczebnie i prawdopodobnie nietypowa grupa diabetyków ze względu na to, że mieli oni hipercholesterolemię, a górną granicą włączenia do badania dla trójglicerydów była stosunkowo niska wartość 2,5 mmol/l (220 mg/dl). Zaburzenia lipidowe w tej podgrupie były podobne do obserwowanych w całej badanej populacji. Leczenie simwastatyną wiązało się z 55% zmniejszeniem występowania poważnych zdarzeń wieńcowych ($p=0,002$). Liczba chorych z cukrzycą była zbyt mała, by wiarygodnie określić wpływ tego leku na śmiertelność całkowitą będącą głównym punktem końcowym analizy, choć odnotowano nieistotne statystycznie jej zmniejszenie o 43% [342]. W kolejnej analizie w ramach badania 4S na podstawie wyjściowego stężenia glukozy w osoczu zidentyfikowano 483 chorych na cukrzycę. W grupie tej odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie o 42% częstości poważnych zdarzeń wieńcowych i o 48% zabiegów rewaskularyzacji [343]. Te pierwsze korzystne rezultaty zostały potwierdzone w kolejnych badaniach klinicznych w prewencji wtórnej, szczególnie zaś w badaniu *Heart Protection Study* (HPS; Tabela IX). Bez wątplenia u chorych z cukrzycą obserwuje się podobną redukcję ryzyka względnego jak u pacjentów bez cukrzycy. Ze względu na wyższe ryzyko bezwzględne u tych chorych, liczba osób, które należy leczyć, by zapobiec jednemu zdarzeniu sercowo-naczyniowemu, jest u nich mniejsza. Jednak mimo stosowania statyn, u pacjentów z cukrzycą utrzymuje się wysokie ryzyko, co świadczy o konieczności kompleksowego leczenia, które – jak opisano w innym miejscu tych zaleceń – wykracza poza terapię hipolipemizującą.

Jeśli wyniki badań ze statynami odniesie się do stopnia redukcji stężenia LDL, obserwuje się zależność zbliżoną do liniowej. W ostatnim czasie prowadzono badania,

Tabela IX. Podgrupy chorych z cukrzycą w najważniejszych badaniach klinicznych ze statynami w prewencji wtórnej oraz porównanie wielkości redukcji ryzyka u pacjentów z i bez cukrzycy [112, 123, 153, 154, 341, 342, 344]

Badanie	Liczba chorych z cukrzycą	Zmienne Typ zdarzeń	Leczenie	Występowanie zdarzeń [%]		Redukcja ryzyka względnego [%]	
				Cukrzyca		Grupa pacjentów	
				nie	tak	wszyscy	z cukrzycą
4S	n=202	zgon z powodu CHD lub zawał serca bez skutku śmiertelnego	simwastatyna placebo	19 27	23 45	32	55
4S powtórna analiza	n=483	zgon z powodu CHD lub zawał serca bez skutku śmiertelnego	simwastatyna placebo	19 26	24 38	32	42
HPS	n=3050	poważny incydent wieńcowy, udar mózgu lub rewaskularyzacja	simwastatyna placebo	20 25	31 36	24	18
CARE	n=586	zgon z powodu CHD lub zawał serca bez skutku śmiertelnego	prawastatyna placebo	12 15	19 23	23	25
LIPID	n=782	zgon z powodu CHD lub zawał serca bez skutku śmiertelnego, rewaskularyzacja	prawastatyna placebo	19 25	29 37	24	19
LIPS	n=202	zgon z powodu CHD lub zawał serca bez skutku śmiertelnego, rewaskularyzacja	fluwastatyna placebo	21 25	22 38	22	47
GREACE	n=313	zgon z powodu CHD lub zawał serca bez skutku śmiertelnego, UAP, CHF, rewaskularyzacja, udar mózgu	atorwastatyna leczenie standardowe	12 25	13 30	51 –	58 –

4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study, HPS – Heart Protection Study, CARE – Cholesterol and Recurrent Events Trial, LIPID – Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study, LIPS – Lescol Intervention Prevention Study, GREACE – Greek Atorvastatin and CHD Evaluation Study

CHD – choroba wieńcowa, CHF – zastoinowa niewydolność serca, UAP – niestabilna dławica piersiowa

których zamierzeniem było zweryfikowanie potencjalnych dodatkowych korzyści z obniżania stężenia cholesterolu LDL poniżej dotychczas uzyskiwanych wartości. W próbie klinicznej *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) porównano standardowe leczenie statyną (prawastatyna 40 mg dziennie) z terapią intensywną (atorwastatyna 80 mg dziennie) w grupie 4162 chorych poddanych interwencji w czasie pierwszych 10 dni od wystąpienia ACS (średni okres obserwacji klinicznej 24 mies.) [345]. Bardziej intensywne leczenie [do średniego stężenia LDL 1,6 mmol/l (62 mg/dl)] wiązało się z istotnym 16% zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z terapią standardową [średnie stężenie LDL 2,5 mmol/l (97 mg/dl)]. Grupa chorych z cukrzycą liczyła w PROVE-IT 734 (18%) osoby i nie wystąpiła w niej niejednorodność efektu terapeutycznego.

W badaniu *Treat to New Targets Trial* (TNT) oceniano efekty leczenia dużą dawką statyny (atorwastatyna

80 mg dziennie) w porównaniu z terapią standardową (atorwastatyna 10 mg dziennie) u 10 001 chorych ze stabilną CAD [346]. Leczenie intensywne [średnie stężenie cholesterolu LDL 2,0 mmol/l (77 mg/dl)] zaowocowało zmniejszeniem ryzyka o 22% w porównaniu ze standardowym [średnie stężenie cholesterolu LDL 2,6 mmol/l (101 mg/dl)] w okresie obserwacji trwającej 4,9 lat (mediana). Niedawno przeprowadzona analiza podgrup w ramach TNT dostarczyła danych porównawczych dla grupy 1501 chorych z cukrzycą; 735 z nich otrzymywało 10 mg atorwastatyny dziennie, a 748 – 80 mg. Średnie stężenie cholesterolu LDL pod koniec okresu leczenia wyniosło 2,6 mmol/l (99 mg/dl) w grupie małej dawki leku i 2,0 mmol/l (77 mg/dl) u chorych stosujących dużą dawkę. Zdarzenia składające się na główny punkt końcowy wystąpiły u 135 chorych (17,9%) leczonych 10 mg atorwastatyny i 103 (13,8%) otrzymujących 80 mg tego leku (iloraz szans 0,75; p=0,026). Istotne różnice między grupami na korzyść 80 mg atorwastatyny odnotowano

również w zakresie czasu do wystąpienia naczyniowego epizodu mózgowego [0,69 (0,48–0,98), $p=0,037$] i jakiegokolwiek incydentu sercowo-naczyniowego [0,85 (0,73–1,00), $p=0,044$] [181].

Cele terapeutyczne w prewencji wtórnej

Na podstawie danych z kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją eksperci *Third Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice* [347] ustalili, że u chorych z potwierdzoną CVD stężenie cholesterolu całkowitego powinno być $<4,5$ mmol/l (174 mg/dl), a cholesterolu LDL $<2,5$ mmol/l (97 mg/dl). Powyższy cel terapeutyczny w zakresie LDL jest podobny do zaproponowanego przez *Adult Treatment Panel III* (ATP III) w ramach *Cholesterol Education Programme* w Stanach Zjednoczonych [348]. Nieco później dokonano rewizji zaleceń *National Cholesterol Education Programme* pod kątem zgodności z wnioskami z najnowszych badań klinicznych z randomizacją [348]. Obecnie u chorych bardzo wysokiego ryzyka, do których zalicza się pacjentów z cukrzycą i objawową chorobą sercowo-naczyniową, jako opcję terapeutyczną zaleca się redukcję stężenia cholesterolu LDL do $\leq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl).

Profilaktyka pierwotna

Ze względu na wysokie ryzyko CVD u chorych na cukrzycę oraz dodatkowo wyższą śmiertelność w razie wystąpienia pierwszego epizodu klinicznego, profilaktyka pierwotna polegająca na redukcji stężenia lipidów jest ważnym elementem globalnych strategii prewencyjnych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dane z kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczą dużych grup pacjentów z cukrzycą, uczestniczących w HPS [344] i *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) [349]. W badaniu ASCOT-LLA atorwastatynę w dawce 10 mg porównywano z placebo w grupie 10 305 chorych z nadciśnieniem tętniczym i stężeniem cholesterolu całkowitego bez pozostawiania na czczo $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl), spośród których 2532 cierpiało również na cukrzycę typu 2. Leczenie atorwastatyną wiązało się z 36% redukcją częstości zdarzeń tworzących główny punkt końcowy, a więc MI bez skutku śmiertelnego i zgonów z powodu CAD w okresie obserwacji trwającym 3,3 roku (mediana). Testy wykrywające niejednorodność efektów terapeutycznych wykazały, że osoby z cukrzycą ($n=2532$) odpowiadają na leczenie w podobny sposób, jednak liczba zdarzeń klinicznych była zbyt mała ($n=84$), by wiarygodnie ocenić efekt terapeutyczny tylko w tej podgrupie. W badaniu HPS uczestniczyło 2912 osób z cukrzycą i bez objawowej choroby naczyniowej [344]. W grupie tej stosowanie

simwastatyny w dawce 40 mg dziennie zaowocowało zmniejszeniem ryzyka o 33% ($p=0,0003$). Przedmiotem *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) było porównanie stosowania 10 mg atorwastatyny z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (w wieku 40–75 lat) bez wysokiego stężenia cholesterolu [wyjściowe stężenie LDL 3,0 mmol/l (116 mg/dl)], ale obciążonych jednym z następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnieniem, retinopatią, proteinurią lub paleniem papierosów. W okresie obserwacji trwającej 3,9 roku (mediana) redukcja ryzyka wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego wyniosła 37% ($p=0,001$). W żadnym z tych trzech badań nie wystąpiła niejednorodność efektu terapeutycznego w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL ani innych frakcji lipidowych [350].

Cele terapeutyczne w prewencji pierwotnej

Według *Joint European Guidelines*, cele terapeutyczne w prewencji pierwotnej u chorych z cukrzycą są podobne do zalecanych u pacjentów z chorobą objawową – stężenie cholesterolu całkowitego $<4,5$ mmol/l (<174 mg/dl), a cholesterolu LDL $<2,5$ mmol/l (<97 mg/dl). Dotyczy to także chorych z cukrzycą typu 1 i proteinurią [347]. W zaleceniach ATP III, większość pacjentów z cukrzycą, ale bez objawowej choroby sercowo-naczyniowej, traktuje się jako osoby wysokiego ryzyka, a proponowana wartość docelowa stężenia LDL wynosi $<2,6$ mmol/l (100 mg/dl). Ponieważ u osób z cukrzycą i z niskim stężeniem cholesterolu LDL, uczestniczących w badaniach HPS i CARDS, obserwowano podobną redukcję ryzyka względnego w wyniku stosowania statyn jak u pacjentów z wyższym stężeniem cholesterolu LDL, powstaje istotne pytanie kliniczne, czy warto wdrażać terapię statyną u osób z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL $<2,6$ mmol/l (<100 mg/dl). Obecnie decyzję tę podejmuje się na podstawie indywidualnej oceny klinicznej [346]. U chorych z cukrzycą, u których ryzyko ocenia się na nieco niższe, dopuszczalne jest powstrzymanie się od leczenia farmakologicznego pod warunkiem, że stężenie cholesterolu LDL jest $<3,4$ mmol/l (<131 mg/dl). Według najnowszych wytycznych ADA, u chorych z cukrzycą i stężeniem cholesterolu całkowitego $>3,5$ mmol/l (>135 mg/dl), aby obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 30–40%, wskazane jest leczenie statyną, niezależnie od wartości wyjściowej [351].

W przypadku chorych z cukrzycą typu 1, którzy są także obciążeni wysokim ryzykiem CVD w ciągu całego życia, nie dysponujemy jak dotąd odpowiednią ilością danych na temat roli statyn w profilaktyce pierwotnej.

Badania z fibratami

W porównaniu ze statynami, stosowanie fibratów w praktyce klinicznej ma znacznie mniejsze oparcie w wynikach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. W *Veterans Administration HDL Trial* (VAHIT) porównywano efekty leczenia gemfibrozilem i placebo w grupie 2531 mężczyzn ze stabilną CAD i niskim stężeniem cholesterolu HDL [wyjściowo 0,8 mmol/l (31 mg/dl)] oraz stosunkowo prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL [wyjściowo 2,8 mmol/l (108 mg/dl)]. W obserwacji odległej, trwającej średnio 5,1 roku, stosowanie tego leku wiązało się z 22% zmniejszeniem częstości występowania głównego punktu końcowego, obejmującego MI bez skutku śmiertelnego i zgonu wieńcowe ($p=0,006$). W podgrupie 309 chorych z cukrzycą odnotowano 32% redukcję częstości występowania złożonego punktu końcowego, na który składały się zgony wieńcowe (zmniejszenie o 41%), udary mózgu (o 40%) i MI. Wyniki tego badania sugerują korzyści z leczenia wykraczające poza oczekiwane w wyniku zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL, ponieważ stosowanie gemfibrozilu nie wpłynęło na stężenie cholesterolu LDL, zwiększyło natomiast o 6% stężenie cholesterolu HDL i zmniejszyło o 31% stężenie trójglicerydów [353, 354].

W badaniu FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) oceniano efekty stosowania fenofibratu (preparatu mikronizowanego w dawce 200 mg dziennie) w porównaniu z placebo u chorych z cukrzycą oraz z ($n=2131$) lub bez ($n=7664$) rozpoznanej wcześniej CVD [355]. Podawanie tego leku przez średnio 5 lat zaowocowało nieistotnym statystycznie zmniejszeniem o 11% (HR 0,89; 95% CI 0,75–1,05) ryzyka względnego wystąpienia głównego punktu końcowego, obejmującego zgony z powodu CAD i MI bez skutku śmiertelnego ($p=0,16$). Ryzyko MI nieprowadzącego do zgonu zmniejszyło się istotnie (HR 0,76; 95% CI 0,62–0,94; $p=0,01$), wystąpił jednak również nieistotny statystycznie wzrost śmiertelności z powodu CAD (HR 1,19; 95% CI 0,90–1,57; $p=0,22$). Leczenie fenofibratem istotnie zmniejszyło częstość wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych łącznie (zgonów sercowych, MI, udarów mózgu, rewaskularyzacji serca lub tętnic szyjnych; $p=0,035$). Całkowita śmiertelność wyniosła 6,6% w grupie placebo i 7,3% w grupie aktywnego leczenia ($p=0,18$). Analiza *post hoc* ujawniła, że terapia fenofibratem wiązała się ze zmniejszeniem częstości zdarzeń wieńcowych u pacjentów bez wcześniejszego rozpoznania CVD, nie wywarła natomiast takiego wpływu u osób z CVD w wywiadzie ($p=0,03$ dla interakcji).

Niespójne wyniki badania zrodziły wiele przypuszczeń. Wyjściowe zaburzenia lipidowe [cholesterol całkowity 5,0 mmol/l (195 mg/dl), trójglicerydy 2,0 mmol/l (173 mg/dl), cholesterol LDL 3,1 mmol/l (119 mg/dl), cho-

lesterol HDL 1,1 mmol/l (43 mg/dl)] mogły być zbyt małe, by lek ten mógł wykazać swoją maksymalną skuteczność. W badaniu, w którym wykazano pozytywny wpływ gemfibrozilu w prewencji wtórnej, *Veterans Administration HDL Trial*, wyjściowe stężenie cholesterolu HDL wynosiło 0,8 mmol/l. Inne możliwe wyjaśnienie to częstsze stosowanie statyn w grupie placebo, potencjalnie niekorzystny wpływ fenofibratu na stężenie homocysteiny (wzrost o 3,7 mmol/l) i stosunkowo niewielkie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i zwiększenie cholesterolu HDL (zaledwie o 2% pod koniec badania). Jednak najważniejszym wnioskiem z analizy wyników badania FIELD jest to, że nie ma powodu do zmiany dotychczasowych strategii terapeutycznych, a statyny pozostają podstawą leczenia u większości chorych z cukrzycą.

Zalecenia dotyczące cholesterolu HDL i trójglicerydów

Ze względu na niewielką ilość danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, w prezentowanych zaleceniach nie określono precyzyjnie docelowych wartości stężenia cholesterolu HDL i trójglicerydów. Tym niemniej we wspólnych wytycznych europejskich za wskaźnik zwiększonego ryzyka chorób naczyniowych uznano niskie stężenie cholesterolu HDL [<1 mmol/l (39 mg/dl) u mężczyzn i $<1,2$ mmol/l (46 mg/dl) u kobiet] oraz stężenie trójglicerydów na czczo $>1,7$ mmol/l (151 mg/dl). Według najnowszej rewizji ATP III, u osób obciążonych bardzo wysokim ryzykiem, takich jak pacjenci z cukrzycą, objawową chorobą naczyniową, wysokim stężeniem trójglicerydów i niskim cholesterolu HDL, można rozważyć terapię skojarzoną fibratem lub kwasem nikotynowym i lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu LDL [348]. Jeżeli podczas stosowania statyny stężenie trójglicerydów jest $>2,3$ mmol/l (>189 mg/dl), a stężenie cholesterolu LDL mieści się w pożądanym zakresie, należy się kierować dodatkowym kryterium opartym na tzw. cholesterolu nie-HDL (ang. *non-HDL*: cholesterol całkowity minus cholesterol HDL), którego sugerowane stężenie docelowe powinno być o 0,8 mmol/l (31 mg/dl) wyższe niż należna wartość cholesterolu LDL.

Ciśnienie tętnicze

Zalecenia

Klasa I

- (1) U chorych z cukrzycą i nadciśnieniem zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości $<130/80$ mmHg. (*Poziom wiarygodności: B*)
- (2) Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze jest znacznie podwyższone. Można je skutecznie zmniejszyć, stosując leczenie hipotensyjne. (*Poziom wiarygodności: A*)

- (3) U chorych z cukrzycą dla zapewnienia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego zwykle konieczne jest stosowanie kilku leków hipotensyjnych jednocześnie. (*Poziom wiarygodności: A*)
- (4) U chorych z cukrzycą w leczeniu hipotensyjnym należy stosować inhibitory układu renina-angiotensyna. (*Poziom wiarygodności: A*)
- (5) Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii oraz odpowiednie leczenie hipotensyjne z wykorzystaniem inhibitorów ACE i antagonistów receptorów angiotensyny II zmniejsza częstość zachorowań spowodowanych mikro- i makroangiopatią u chorych z cukrzycą typu 1 i 2. (*Poziom wiarygodności: A*)

Podstawowe wiadomości

Nadciśnienie występuje u chorych z cukrzycą typu 2 nawet trzy razy częściej niż u osób bez cukrzycy [356, 357], jest też częste w cukrzycy typu 1. W tym drugim przypadku zwykle najpierw rozwija się nefropatia, a potem nadciśnienie, które przyspiesza z kolei powstawanie i postęp powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Otyłość, postępujący wiek i choroby nerek przyczyniają się do dalszego wzrostu częstości nadciśnienia u pacjentów z cukrzycą [358].

Wpływ cukrzycy i nadciśnienia na rozwój miażdżycy i CVD jest addytywny, a nadciśnienie w większym stopniu zwiększa ryzyko wystąpienia CVD u osób z cukrzycą niż u pacjentów bez zaburzeń glikemii, co wykazano na przykład w badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial* [359, 360] i *PROspective Cardiovascular Munster (PROCAM)* [361]. Istnieje kilka możliwych sposobów wytłumaczenia tego wzrostu ryzyka. Jednym z nich jest zwiększona podatność na wywołane nadciśnieniem uszkodzenie ściany naczyniowej. Możliwe też, że mięsień sercowy w przebiegu cukrzycy jest bardziej wrażliwy na pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, przez co zwiększa się prawdopodobieństwo jego przerostu, niedokrwienia i niewydolności serca [362]. Podwyższone ciśnienie przyspiesza z kolei postęp nefropatii cukrzycowej, tak że z chwilą wystąpienia obu tych powikłań tworzy się błędne koło [363]. Należy zwrócić uwagę, że zarówno niewydolność nerek, jak i nadciśnienie tętnicze u osoby z cukrzycą może być spowodowane zwężeniem tętnicy nerkowej. U chorych z nadciśnieniem opornym na leczenie i/lub niewydolnością nerek zawsze należy poszukiwać tej patologii.

Cele terapeutyczne

Badania UKPDS oraz *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* ujawniły, że strategia intensywnego leczenia hipotensyjnego wiąże się z rzadszym występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę [364, 365]. W grupie pacjentów włączonych losowo

do grupy rygorystycznej kontroli ciśnienia w porównaniu z chorymi z gorzej kontrolowanym nadciśnieniem znacząco zmniejszyła się częstość różnych powikłań sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu i chorób nerek. Istnieje powszechna zgodność, że docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być niższe u chorych z cukrzycą (<130/80 mmHg) niż u osób bez tej choroby (<140/90 mmHg). Jeszcze niższe powinno być ciśnienie u chorych z nefropatią cukrzycową, pod warunkiem że tolerują oni takie leczenie. Zdecydowane obniżenie ciśnienia może w pierwszej fazie terapii spowodować wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi, jednak w odległej perspektywie korzystnie wpływa na funkcję nerek.

Jak obniżyć ciśnienie tętnicze?

U wszystkich chorych z nadciśnieniem podstawą leczenia powinna być zmiana stylu życia. Mimo że ważne, same zmiany w tym zakresie są zwykle niewystarczające do zapewnienia odpowiedniej kontroli ciśnienia. Większość pacjentów wymaga leczenia farmakologicznego, często kilkoma lekami hipotensyjnymi jednocześnie. Rejestry i badania kliniczne ujawniają, że u wielu chorych z cukrzycą wciąż nie udaje się obniżyć ciśnienia do wartości zalecanych, czyli <130/80 mmHg [366, 367]. Tak więc potencjał poprawy leczenia jest znaczny. Zaledwie kilka dużych prospektywnych badań klinicznych z randomizacją było w swoisty sposób zorientowanych na chorych z cukrzycą. Tym niemniej w licznych szeroko zakrojonych próbach klinicznych z kontrolą placebo i udziałem odpowiednio licznej podgrupy pacjentów z cukrzycą określono wyniki leczenia tej grupy chorych (Tabela X). Nieodmiennie wykazują one znaczące zmniejszenie ryzyka kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku aktywnego leczenia w porównaniu z placebo. Dotyczy to wszystkich ocenianych typów leków hipotensyjnych.

Korzystne efekty leczenia udokumentowano bezspornie w wypadku stosowania w terapii pierwszego rzutu leków moczopędnych, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego oraz inhibitorów ACE [368–373]. W ostatnim czasie prowadzono badania porównujące skuteczność różnych leków między sobą (Tabela XI). Wydaje się, że szczególnie wartości ma hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza w leczeniu nadciśnienia u chorych z cukrzycą obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [374–376]. Najnowsze dane z badań klinicznych potwierdzają, że pod względem zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia mikroalbuminurii u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem, większą skuteczność w terapii pierwszego rzutu mają inhibitory ACE niż blokery kanału wapniowego [377]. W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)*, do którego włączono pa-

pacjentów wysokiego ryzyka z uwagi na potwierdzony wzrost lewej komory, terapia hipotensyjna, w której jako lek pierwszego rzutu stosowano losartan blokujący receptory dla angiotensyny II, okazała się bardziej skuteczna pod względem redukcji częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych składających się na główny złożony punkt końcowy niż leczenie kardioselektywnym beta-blokerem – atenololem. Korzystny wpływ losartanu w tym badaniu był nawet bardziej wyraźny w subpopula-

cji chorych na cukrzycę, w której odnotowano istotną statystycznie różnicę śmiertelności całkowitej [378]. Należy zauważyć, że ogromna większość pacjentów w obu grupach, obok blokerów receptorów angiotensyny lub beta-blokerów, otrzymywała także hydrochlorotiazyd.

Jak wynika z Tabeli X, u chorych z cukrzycą niezmiennie obserwuje się większą redukcję bezwzględnego ryzyka powikłań w wyniku leczenia nadciśnienia niż u pacjentów bez cukrzycy. Stąd też głównym celem terapii nadciśnienia

Tabela X. Efekty terapeutyczne leków hipotensyjnych w porównaniu z placebo lub mniej intensywną terapią hipotensyjną w badaniach klinicznych z randomizacją

Badanie	Porównywane leczenie	Główny parametr oceny	Redukcja ryzyka [%]			
			bezwzględnego, cukrzyca obecna		względego, cukrzyca obecna	
			tak	nie	tak	nie
HDFP [383]	leki moczopędne vs terapia standardowa	śmiertelność całkowita	27	21	4,2	3,0
SHEP [368]	leki moczopędne vs placebo	udar mózgu	54	23	8,8	3,1
Syst-EUR [370]	CCB vs placebo	udar mózgu	69	36	18,3	4,5
HOT [365]	<80 mmHg DBP vs <90 mmHg DBP	MI/udar mózgu/śmiertelność sercowo-naczyniowa	51	11	12,5	1,0
HOPE [372, 373]	ACE-I vs placebo	MI/udar mózgu/śmiertelność sercowo-naczyniowa	25	21	4,5	2,2

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, CCB – bloker kanału wapniowego, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, MI – zawał serca

Tabela XI. Efekt leczenia wyrażony jako iloraz szans (95% CI) w badaniach klinicznych z randomizacją porównujących różne formy leczenia hipotensyjnego u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2

Badanie	Porównywane leczenie	n	CAD ^a	Wpływ na różne punkty końcowe		Śmiertelność sercowo-naczyniowa
				udar mózgu	śmiertelność	
UKPDS [364]	ACE-I vs BB	1148	NS	NS	NS	NS
FACET [375]	ACE-I vs CCB	380	NS	NS	NS	NS
ABCD [374]	ACE-I vs CCB	470	0,18 (0,07–0,48)	NS	NS	NS
CAPP [376]	ACE-I vs BB/Tz	572	0,34 (0,17–0,67)	NS	0,54 (0,31–0,96)	0,48 (0,21–1,10)
STOP-2 [384]	ACE-I vs BB/Tz	488	0,51 (0,28–0,92)	NS	NS	NS
STOP-2 [384]	CCB vs BB/Tz	484	NS	NS	NS	NS
NORDIL [385]	CCB vs BB/Tz	727	NS	NS	NS	NS
INSIGHT [386]	CCB vs BB/Tz	1302	NS	NS	NS	NS
ALLHAT [380]	ACE-I vs Tz	6929	NS	NS	NS	nr
ALLHAT [380]	CCB vs Tz	7162	NS	NS	NS	nr
LIFE [378]	ARB/Tz vs BB/Tz	1195	NS	0,79 (0,55–1,14)	0,61 (0,45–0,84)	0,63 (0,42–0,95)
ASCOT [387]	CCB/ACE-I vs BB/Tz	5145	nr	poważne incydenty sercowo-naczyniowe łącznie 0,86 (0,76–0,98)		

ARB – bloker receptorów angiotensyny II, CAD – choroba wieńcowa (głównie zawał serca), ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, BB – beta-bloker, CCB – bloker kanału wapniowego, Tz – tiazydowy (lub tiazydopodobny) lek moczopędny, NS – nieistotne statystycznie, nr – nie podano

^a głównie zawał serca

u osób cierpiących na cukrzycę jest samo obniżenie ciśnienia, mniej ważne wydaje się zaś to, za pomocą jakiego leku lub połączenia jakich leków udaje się to osiągnąć.

W skład schematu leczenia skojarzonego powinien jednak wchodzić inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron. Ważne, by na początku stosowania inhibitorów ACE lub blokerów receptorów angiotensyny II kontrolować czynność nerek, pamiętając zwłaszcza o ryzyku jej pogorszenia w razie zwężenia tętnicy nerkowej [182].

Przez kilka ostatnich dziesięcioleci nieustannie dyskutuje się o tym, czy działania metaboliczne różnych leków hipotensyjnych mają istotny wpływ na odległe wyniki leczenia. Dobrze wiadomo, że stosowanie tiazydów i beta-blokerów wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 w porównaniu z terapią opartą na blokerach kanału wapniowego i inhibitorach układu renina-angiotensyna-aldosteron [379, 380]. Nie wiadomo jednak, czy podawanie beta-blokerów i/lub tiazydów chorym z rozpoznaną cukrzycą typu 2 wywiera jakiegokolwiek istotne klinicznie niekorzystne działania metaboliczne, w tym prowadzące do wzrostu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) wynik kliniczny był podobny w podgrupach leczonych lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE lub blokerem kanału wapniowego [381]. Jednak podgrupa pacjentów z IFG była bardzo mało liczna w porównaniu z podgrupą chorych na cukrzycę i osób bez zaburzeń glikemii. Dlatego – mimo że prawdopodobnie należy unikać w terapii pierwszego rzutu u chorych z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym leków o niekorzystnym wpływie metabolicznym, szczególnie połączenia tiazydowego leku moczopędnego i beta-blokera – u osób z rozpoznaniem cukrzycy cel, jakim jest obniżenie ciśnienia, wydaje się ważniejszy niż niewielkie zaburzenia metaboliczne [382]. Wyniki jednego z badań tworzących program ASCOT wskazują potencjalne wytłumaczenie różnic między efektami leczenia opartego na atenololu/leku tiazydowym i amlodypinie/perindoprylu [155]. Leczenie oparte na beta-blokerze i diuretyku tiazydowym nie obniżyło centralnego ciśnienia tętniczego równie skutecznie jak terapia innym zestawem leków. Stwierdzono, że wiąże się to być może ze słabszym efektem ochronnym w stosunku do układu sercowo-naczyniowego połączenia beta-blokera i tiazydowego leku moczopędnego.

Leczenie chorób serca i naczyń

Choroba wieńcowa

Zalecenia

Klasa I

- (1) Dołączenie inhibitora ACE do pozostałych leków zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

u chorych z cukrzycą i potwierdzoną CVD. (*Poziom wiarygodności: A*)

Klasa IIa

- (1) Wczesna stratyfikacja ryzyka powinna stanowić element oceny u chorych z cukrzycą po ACS. (*Poziom wiarygodności: C*)
- (2) Cele terapeutyczne, podane w Tabeli XIII, należy określić indywidualnie i wdrożyć postępowanie zmierzające do ich osiągnięcia u każdego chorego z cukrzycą po ACS. (*Poziom wiarygodności: C*)
- (3) U chorych z ostrym zawałem serca i cukrzycą kwalifikacja do leczenia trombolitycznego powinna być prowadzona wg takich samych zasad jak u chorych bez cukrzycy. (*Poziom wiarygodności: A*)
- (4) Gdy tylko to możliwe, chorym z cukrzycą i ACS należy proponować wczesną koronarografię i mechaniczną rewaskularyzację. (*Poziom wiarygodności: B*)
- (5) Beta-blokery zmniejszają częstość zachorowań i zgonów u chorych z cukrzycą i ACS. (*Poziom wiarygodności: B*)
- (6) Kwas acetylosalicylowy należy stosować z takich samych wskazań i w podobnych dawkach u chorych z i bez cukrzycy. (*Poziom wiarygodności: B*)
- (7) U chorych z cukrzycą i ACS można rozważyć dołączenie do ASA leku hamującego agregację płytek zależną od receptora difosforanu adenozyliny (ADP) (klopidogrelu). (*Poziom wiarygodności: C*)
- (8) Chorzy z cukrzycą i ostrym zawałem serca odnoszą korzyści ze ścisłej kontroli zaburzeń metabolizmu glukozy. Mogą temu służyć różne strategie terapeutyczne. (*Poziom wiarygodności: B*)

Epidemiologia

Cukrzyca i ACS

Cukrzyca występuje powszechnie u chorych z ACS. Jak wynika z najnowszych rejestrów międzynarodowych, dotyka 19–23% takich pacjentów [389–391]. Gdy chorych z ostrym MI (AMI) bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy poddano OGGT, u 65% stwierdzono zaburzenia regulacji glikemii (u 25% spełnione zostały kryteria rozpoznania cukrzycy, u 40% IGT). Odsetek ten jest o wiele większy niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku, u których 65% nie miało zaburzeń glikemii (ang. *normal glucose regulation*, NGR) [392, 393]. Analiza *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*, którą objęto pacjentów z 25 krajów, ujawniła, że 22% chorych przyjmowanych do szpitali w trybie nagłym z powodu CAD cierpi na nierozpoznaną wcześniej cukrzycę wykrywaną za pomocą OGTT [395]. Tak więc wśród wszystkich chorych z ACS cukrzyca występuje prawdopodobnie u ok. 45% [396].

Znaczenie rokownicze

W ostatnich latach u chorych po MI zmniejszyła się śmiertelność wewnątrzszpitalna i odległa, przy czym korzyści obserwowane u pacjentów z cukrzycą są w tym względzie mniejsze niż u osób bez tej choroby. W grupie pacjentów rejestru GRACE z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy, trafiających do szpitala z powodu ACS, śmiertelność wewnątrzszpitalna jest wyższa [11,7% w MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI), 6,3% w MI bez uniesienia odcinka ST (n-STEMI) i 3,9% w niestabilnej dławicy] niż u chorych bez cukrzycy (odpowiednio 6,4%, 5,1% i 2,9%) [389]. Cukrzyca wiąże się z wysoką śmiertelnością odległą, która wynosi 15–34% w okresie 1 roku i nawet 43% w okresie 5 lat. Ryzyko względne zgonu niezależnie od jego przyczyny, po uwzględnieniu różnic wyjściowej charakterystyki klinicznej, chorób współistniejących i stosowanego leczenia, wynikających z obecności cukrzycy, wynosi 1,3–5,4 i jest nieco większe u kobiet. Proporcje występowania powtórnych MI, udarów mózgu oraz śmiertelność w okresie 1 roku od zawału są podobne u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą i u osób cierpiących na tę chorobę od jakiegoś czasu [406]. Do najważniejszych powikłań ACS zalicza się nawroty niedokrwienia mięśnia sercowego, dysfunkcję lewej komory, ciężką niewydolność serca, niestabilność elektryczną, ponowny zawał, udar mózgu i zgon. Większość z nich występuje istotnie częściej u chorych z cukrzycą (więcej szczegółów – patrz Tabela XVII w pełnej wersji wytycznych, www.escardio.org) [388, 391, 397–406].

Znacząco większe skorygowane ryzyko zgonu wynikające z cukrzycy, obciążające chorych nie tylko w ostrej fazie incydentów wieńcowych, wskazuje na wielkie znaczenie zaburzeń metabolizmu glukozy. Niezależnie od poziomu, nieprawidłowa glikemia wywołuje zaburzenia metabolizmu substratów energetycznych, w tym oporność na insulinę, wzrost stężenia niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych i nadmierny stres oksydacyjny [201, 408]. Do dalszego nasilenia tych czynników metabolicznych dochodzi w chwili wystąpienia AMI, kiedy ból w klatce piersiowej, duszność i niepokój wywołują pobudzenie adrenergiczne indukowane stresem. U pacjentów z cukrzycą często występuje uogólniona i rozszkana CAD, zmniejszona rezerwa rozkurczowa tętnic wieńcowych, upośledzona aktywność fibrynolityczna, zwiększona skłonność do agregacji płytek, dysfunkcja autonomiczna, a być może również kardiomiopatia cukrzycowa (zagadnienie opisano szczegółowo w rozdziale poświęconym patofizjologii w pełnej wersji wytycznych). Wszystkie te czynniki należy brać pod uwagę, dokonując wyboru sposobu leczenia. W odległej perspektywie niekorzystny wpływ może mieć też upośledzona kontrola glikemii. W cukrzycy typu 2 obecność zaburzeń

kontroli metabolicznej, mierzonych stężeniem glukozy na czczo lub HbA_{1c}, jest ważnym czynnikiem ryzyka CAD. Co więcej, wysokie stężenie glikemii w chwili przyjęcia do szpitala jest silnym czynnikiem prognostycznym zgonów wewnątrzszpitalnych i odległych, zarówno u chorych z, jak i bez cukrzycy [327, 409, 411].

Zasady leczenia

Jak wynika z wielu rejestrów, w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, chorzy z cukrzycą są gorzej leczeni – dotyczy to metod terapii o udowodnionej skuteczności i interwencji wieńcowych [324, 404]. Wydaje się, że chorzy tacy w szczególności rzadziej otrzymują heparyny, leki fibrynolityczne, rzadziej też są poddawani zabiegom na tętnicach wieńcowych. Można to tłumaczyć brakiem u tych chorych typowych objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, będącym skutkiem autonomicznej neuropatii cukrzycowej. Częstość niemego niedokrwienia szacuje się na 10–20% w populacji chorych z cukrzycą i 1–4% w populacji bez cukrzycy [264]. Także nieme MI lub MI z nietypowymi objawami są częstsze u osób cierpiących na cukrzycę, co wydłuża czas, jaki mija, zanim trafiają one do szpitala i zostanie ustalone rozpoznanie, a to zmniejsza szanse na wdrożenie odpowiedniego leczenia. Kolejną potencjalną przyczyną suboptymalnego leczenia omawianych chorych jest to, że uważa się ich za bardziej narażonych na powikłania, a samą cukrzycę traktuje się w wyniku doświadczenia jako przeciwwskazanie względne do niektórych form terapii. Tym niemniej sposoby leczenia choroby wieńcowej o udowodnionej skuteczności, w tym wcześniej wykonywana koronarografia, a gdy to możliwe – rewaskularyzacja, są przynajmniej równie efektywne u chorych z cukrzycą jak u pacjentów bez cukrzycy. Nie ma też powodu, by oczekiwać u chorych z cukrzycą częstszego występowania działań niepożądanych.

Stratyfikacja ryzyka

Chorzy z ACS i rozpoznaną wcześniej lub nowym rozpoznaniem cukrzycy są obciążeni wysokim ryzykiem powikłań. Celem rozszerzonej oceny ryzyka jest identyfikacja swoistych zagrożeń i określenie celów długofalowej strategii postępowania terapeutycznego [415, 416]. Obejmuje ona: (i) dokładną analizę wywiadu i poszukiwanie objawów wskazujących na obecność choroby naczyń obwodowych, nerkowych i mózgowych; (ii) precyzyjną ocenę czynników ryzyka, takich jak stężenie lipidów w surowicy krwi, wysokość ciśnienia tętniczego, palenie papierosów i przyzwyczajenia w zakresie stylu życia; (iii) określenie klinicznych czynników prognostycznych, takich jak niewydolność serca, hipotonia i ryzyko zaburzeń rytmu, ze szczegól-

nym uwzględnieniem zaburzeń czynności układu wegetatywnego; (iv) dodatkowe badania wykrywające prowokowane niedokrwienie, wykorzystujące monitorowanie odcinka ST, próbę wysiłkową, echokardiografię obciążeniową lub scyntyografię mięśnia sercowego (w zależności od tego, która z wymienionych metod jest odpowiednia w konkretnym przypadku i sytuacji klinicznej); (v) ocenę żywotności mięśnia sercowego i funkcji lewej komory za pomocą obrazowania echokardiograficznego z dopplerem i/lub metodą rezonansu magnetycznego. Wątpliwości co do wiarygodności (czułości/swoistości) próby wysiłkowej, echokardiografii obciążeniowej i scyntyografii mięśnia sercowego dotyczą w szczególności wykrywania niedokrwienia u chorych z cukrzycą. Czynnikiem zaburzającym ich interpretację są: potencjalnie wysoki próg odczuwania bólu będący skutkiem dysfunkcji autonomicznej, wielonaczyniowy charakter CAD, spoczynkowe nieprawidłowości zapisu EKG, często mała wydolność fizyczna osób cierpiących na cukrzycę, współistnienie choroby tętnic obwodowych i stosowanie wielu leków. W tym kontekście szczególnie ważną staje się dokładna ocena kliniczna i ukierunkowana analiza wyników badań dodatkowych.

Cele terapeutyczne

W Tabeli XII przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne, które mają na celu zachowanie i zoptymalizowanie czynności mięśnia sercowego, ustabilizowanie niestabilnych blaszek, zapobieganie kolejnym incydentom poprzez kontrolowanie aktywności prozakrzepowej oraz przeciwdziałanie progresji zmian miażdżycowych [417, 418]. Zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej, oparte na wynikach wiarygodnych badań, ge-

Tabela XII. Opcje terapeutyczne na podstawie dotychczasowej wiedzy

rewaskularyzacja
leki zmniejszające niedokrwienie
leki przeciwplatekcyjne
leki przeciwtrombinowe
profilaktyka wtórna poprzez
modyfikację przyzwyczajeń żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej
rzucenie palenia
stosowanie leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna
kontrolowanie ciśnienia tętniczego
stosowanie leków hipolipemizujących
kontrolę glikemii

Tabela XIII. Cele terapeutyczne zalecane u chorych z cukrzycą i CAD (zmodyfikowane na podstawie *European Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention* [419])

ciśnienie tętnicze (skurczowe/rozkurczowe) [mmHg]	<130/80
w wypadku dysfunkcji nerek, białkomoczu >1 g/24 godz.	<125/75
kontrola glikemii [445]	
HbA _{1c} [%] ^a	≤6,5
stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej [mmol/l (mg/dl)]	
na czczo	<6,0 (108)
po posiłku (maksymalne)	<7,5 (135)
	cukrzyca typu 2
	7,5–9,0 (135–160)
	cukrzyca typu 1
profil lipidowy – stężenie [mmol/l (mg/dl)]	
TC	<4,5 (175)
cholesterol LDL	≤1,8 (70)
cholesterol HDL	
mężczyźni	>1,0 (40)
kobiety	>1,2 (46)
trójglicerydy ^b	<1,7 (150)
TC/HDL ^b	<3
rzucenie palenia	obowiązkowo
regularna aktywność fizyczna [min/dzień]	>30–45
kontrola masy ciała	
BMI [kg/m ²]	<25
w wypadku nadwagi redukcja masy ciała o [%]	10
obwód pasa (optymalny, swoisty etnicznie) [cm]	
mężczyźni	<94
kobiety	<80
przyzwyczajenia dietetyczne	
spożycie soli [g/dzień]	<6
spożycie tłuszczu [% zapotrzebowania energetycznego]	
tłuszcze nasycone	<10
tłuszcze nienasycone typu trans	<2
tłuszcze wielonienasycone n-6	4–8
tłuszcze wielonienasycone n-3	2 g dziennie kwasu linolenowego i 200 mg dziennie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

TC – cholesterol całkowity

^a standaryzowane wg DCCT, dla przeliczeń stosowanych w pewnych krajowych standardach w Europie [156]

^b niezalecane w kontroli leczenia, zalecane w kontroli zaburzeń metabolicznych i ryzyka

neralnie w równej mierze odnoszą się do chorych z i bez cukrzycy. Jeżeli to możliwe, to właśnie u pacjentów z cukrzycą strategia postępowania powinna być bardziej zdecydowana. Ze względu na większe ryzyko bezwzględne, liczba chorych, których należy leczyć w celu uniknięcia jednego zgonu lub odpowiednio zdefiniowanego punktu końcowego, w grupie pacjentów z cukrzycą jest mniejsza.

Ważne cele terapeutyczne przedstawiono w Tabeli XIII, podsumowującej zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej oparte na aktualnym stanie wiedzy z uwzględnieniem najnowszych wytycznych dotyczących postępowania i dokumentów zawierających uzgodnione stanowiska ekspertów [130, 419–421].

Poszczególne metody terapeutyczne

Leczenie trombolityczne

Metaanaliza danych o 43 343 chorych z MI, wśród których 10% miało cukrzycę w wywiadzie, ujawniła, że liczba osób, którym leczenie trombolityczne uratowało życie, wynosi 37 na 1000 leczonych w grupie pacjentów z cukrzycą i 15 bez tej choroby [422]. Z powodu większego ryzyka, jakim są obciążeni chorzy z cukrzycą, w celu zapobieżenia jednemu zgonowi w tej grupie leczenie należy zastosować u mniejszej liczby pacjentów, co odpowiada większej korzyści bezwzględnej z trombolizy u takich chorych. Przekonanie, że u chorych z cukrzycą leczenie fibrynolityczne jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia wewnątrzgałkowego i domózgowego, jest mitem.

Wczesna rewaskularyzacja

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego w ciągu 14 dni od wystąpienia AMI, zarówno z, jak i bez uniesienia odcinka ST, spowodowała u chorych bez cukrzycy zmniejszenie śmiertelności w okresie 1. roku po zawale o 53%, a u pacjentów z cukrzycą o 64% (15 vs 5%; RR 0,36; 95% CI 0,22–0,61) [424, 425]. Strategia wczesnej inwazyjnej reperfuzji w grupie osób z cukrzycą i dławicą niestabilną lub n-STEMI w badaniu FRISC-II zaowocowała istotnym zmniejszeniem częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgonu i ponowne MI z 29,2 do 20,6% (OR 0,61; 95% CI 0,36–0,54) [405]. Względny wpływ wczesnego leczenia inwazyjnego był podobny w grupie pacjentów z cukrzycą i bez tej choroby. Oznacza to, że z uwagi na znacznie wyższe ryzyko bezwzględne chorzy z cukrzycą odnieśli znacząco większą korzyść z takiego leczenia niż osoby bez cukrzycy. Wartość NNT dla zapobieżenia jednemu zgonowi lub MI wyniosła 11 w grupie chorych z cukrzycą i 32 bez cukrzycy.

Wybór między przeszskórną interwencją wieńcową (PCI) i rewaskularyzacją chirurgiczną (CABG) zostanie omówiony w dalszej części rozdziału.

Leki przeciwdziałające niedokrwieniu

Beta-blokery

U chorych z cukrzycą i MI zaleca się liberalne stosowanie beta-blokerów (BB). Choć w dużej mierze sformułowanie takie opiera się na wynikach analizy podgrup w badaniach klinicznych, to jednak korzyści z ich podawania mają mocne podstawy patofizjologiczne. Jak wynika z systemowego przeglądu doniesień naukowych opublikowanych w latach 1966–1997, przeprowadzonego przez Freemantle i wsp., stosowanie beta-blokerów po MI zmniejsza śmiertelność całkowitą [426]. Redukcja śmiertelności w tej metaanalizie wyniosła 23% (CI 15–31%), co przekłada się na konieczność leczenia przez 2 lata 42 chorych w celu zapobieżenia jednemu zgonowi. Beta-blokery szczególnie skutecznie zmniejszają śmiertelność po MI i wystąpienie nowego zawału u chorych z obciążonym wywiadem cukrzycowym [27–432]. Stąd też leki te, o ile nie ma przeciwwskazań, zaleca się u wszystkich pacjentów z cukrzycą i ACS [427, 428, 433]. Ponadto chorzy tacy są w większym stopniu narażeni na rozwój niewydolności serca, a beta-blokery, jak udowodniły ostatnie badania, są korzystne w tym zespole [541, 543, 544].

Rozsądne wydaje się indywidualne dobieranie odpowiedniego leku z tej grupy, z uwzględnieniem współistniejących patologii i rodzaju stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego. W wypadku insulinoterapii prawdopodobnie należy preferować wybiórcze leki beta-1-adrenolityczne, a u chorych ze współistniejącą chorobą tętnic obwodowych lub znaczną insulinoopornością dodatkowe korzyści może przynieść stosowanie blokerów receptorów alfa-1 i beta-adrenergicznych, jak karwedilol [434]. Tymczasem, jak wynika z aktualnych danych, osoby z cukrzycą i CAD często są pozbawiane tego ratującego życie leczenia [394, 397, 404].

Inne leki

Do grupy leków przeciwdziałających niedokrwieniu należą też azotany i blokery kanału wapniowego. Najnowsze metaanalizy nie potwierdzają korzystnego wpływu na przeżywalność żadnego z tych leków, choć istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność diltiazemu u chorych z n-STEMI [418, 435]. Dlatego ogólnie nie zaleca się podawania długo działających blokerów kanału wapniowego ani azotanów jako leków przedłużających życie, często są one jednak przydatne w zwalczaniu objawów niedokrwienia u chorych stosujących również beta-blokery lub w razie przeciwwskazań do tych ostatnich.

Leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe

Według niepoddanych weryfikacji twierdzeń, osoby cierpiące na cukrzycę wymagają szczególnie dużych dawek ASA do skutecznego zahamowania aktywności płytkowego tromboksanu A₂. Systemowa analiza 195 badań klinicznych z udziałem ponad 135 tys. pacjentów (4961 z cukrzycą) obciążonych wysokim ryzykiem chorób tętnic, otrzymujących leki przeciwplatekcyjne – ASA, klopidogrel, dipyridamol i antagonistów receptora glikoproteiny GP IIb/IIIa (w monoterapii lub skojarzeniu) – ujawniła, że ryzyko udaru mózgu, MI lub zgonu z przyczyn naczyniowych zmniejszyło się w wyniku takiego leczenia o ok. 25% [436]. Korzyści odnotowane w grupie chorych na cukrzycę okazały się nieco mniejsze. Członkowie grupy *Antithrombotic Trialists* stwierdzili, że optymalna dawka ASA to 75–150 mg dziennie, natomiast gdy konieczne jest natychmiastowe osiągnięcie efektu terapeutycznego, należy zastosować dawkę nasycającą 150–300 mg.

Stosowane w skojarzeniu z ASA pochodne tienopirydyny (tiklopidyna, klopidogrel), które hamują aktywację płytek zależną od receptora difosforanu adenylicznego (ADP), wywierają korzystny efekt kliniczny u chorych z niestabilną dławicą oraz n-STEMI, zmniejszając częstość zgonów sercowo-naczyniowych, MI i udarów mózgu z 11,4 do 9,3% (RR 0,80; 95% CI 0,72–0,90) [437]. Wyniki badania CURE zaowocowały sformułowaniem zalecenia stosowania u chorych po ostrym incydencie wieńcowym oprócz ASA (75–100 mg dziennie) przez 9–12 mies. także klopidogrelu (75 mg dziennie) [418, 438]. W grupie pacjentów z cukrzycą i chorobą naczyniową klopidogrel zapewnia lepszą ochronę przed poważnymi zdarzeniami klinicznymi (zgonu naczyniowego, powtórne zawały, udary mózgu lub powtórne hospitalizacje z powodu niedokrwienia) niż ASA (RR 0,87; 95% CI 0,77–0,88; CAPRIE) [439, 440].

Inhibitory ACE

Poza badaniem GISSI-3 nie wykazano szczególnych korzyści ze stosowania po MI antagonistów układu renina-angiotensyna (inhibitorów ACE) u chorych z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. Analiza podgrupy w ramach wspomnianego badania wykazała, że wczesne wdrożenie terapii lizynoprylem zmniejsza śmiertelność chorych na cukrzycę w odróżnieniu od pacjentów bez tej choroby [441]. Badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) weryfikowało hipotezę, według której inhibitor ACE, ramipryl, ma zapobiegać incydentom sercowo-naczyniowym u osób cierpiących na cukrzycę. Do podgrupy, w której obecność cukrzycy była z góry zaplanowanym kryterium rekrutacji, włączono 3654 chorych z cukrzycą oraz z rozpoznaną wcze-

śniej CVD lub z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [372]. Odnotowano 25% redukcję częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego MI, udar mózgu lub zgon sercowo-naczyniowy oraz wyraźne zmniejszenie częstości wszystkich tych zdarzeń z osobna. Nieco później wyniki badania *European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Disease* (EUROPA) potwierdziły korzystny wpływ tych leków w populacji, w której bezwzględne ryzyko chorób układu krążenia było niższe niż u uczestników badania HOPE. Obserwowano zmniejszenie chorobowości i zgonów sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia peryndoprylem, mimo stosunkowo powszechnego stosowania innych form profilaktyki wtórnej. Proporcjonalne korzyści z leczenia u chorych z cukrzycą były podobne do obserwowanych w populacji ogólnej, jednak bezwzględny korzystny efekt był większy z uwagi na większą częstość zdarzeń klinicznych u takich chorych [442, 443].

Szczegóły dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania różnych leków, w tym inhibitorów ACE, w monoterapii lub terapii skojarzonej, podano w części poświęconej leczeniu prowadzonemu w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Leki hipolipemizujące

Stosowanie leków hipolipemizujących omówiono w innym miejscu prezentowanych zaleceń.

Kontrola metaboliczna

Z wielu powodów dążenie do zapewnienia ścisłej kontroli metabolicznej w ostrej fazie MI powinno przynosić korzyści kliniczne. Jej skutkiem powinna być zmiana metabolizmu mięśnia sercowego z beta-oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) na pochłanianie mniej energii zużytkowanie glukozy. Jednym ze sposobów osiągnięcia tego efektu jest prowadzenie dożylnego wlewu insuliny i roztworu glukozy. Intensywna insulinoterapia zapewniająca kontrolę glikemii może korzystnie wpłynąć na funkcję płytek, skorygować zaburzenia lipoproteinowe i zmniejszyć aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu, poprawiając efektywność spontanicznej fibrylizacji. Skuteczność doraźnej i/lub przewlekłej kontroli metabolicznej oceniano w dwóch badaniach DIGAMI. Do pierwszego z nich włączono 620 chorych z cukrzycą i AMI i losowo przydzielono ich do grupy kontrolnej lub grupy intensywnej insulinoterapii, w której dożylny wlew insuliny i roztworu glukozy wdrażano w ciągu pierwszych 24 godz. od wystąpienia MI [323]. W obserwacji odległej trwającej średnio 3,4 roku w grupie intensywnego leczenia odnotowano bezwzględne zmniejszenie śmiertelności o 11%,

co przekłada się na zapobieżenie jednemu zgonowi na każdych 9 chorych poddanych takiej terapii [409]. Szczególnie ciekawa jest obserwacja, że największe korzyści odnieśli chorzy nieleczeni wcześniej insuliną oraz osoby obciążone stosunkowo niewielkim ryzykiem. Stężenie HbA_{1c}, używane jako miernik stopnia kontroli metabolicznej, zmniejszyło się w tej grupie chorych średnio o 1,4%. Dobrze udokumentowaną zależność epidemiologiczną między stężeniem glukozy przy przyjęciu do szpitala i śmiertelnością obserwowano jedynie u chorych z grupy kontrolnej, co sugeruje, że właściwe leczenie zapewniające kontrolę metaboliczną w okresie okołozawałowym osłabia szkodliwy wpływ wysokiej glikemii przy przyjęciu [323].

W drugim badaniu DIGAMI porównano trzy schematy postępowania – doraźne leczenie za pomocą dożylnego wlewu insuliny i roztworu glukozy z kontynuacją leczenia zapewniającego kontrolę glikemii za pomocą insuliny, wlew insuliny i roztworu glukozy, a następnie standardowe leczenie zapewniające kontrolę glikemii oraz rutynowe postępowanie wg lokalnych zasad kontroli glikemii. Uczestniczyło w nim 1253 chorych z cukrzycą typu 2 i podejrzeniem AMI [326]. Badanie to nie potwierdziło, że przewlekła intensywna insulinoterapia wdrażana w ostrej fazie zmniejsza śmiertelność w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 po MI ani że rozpoczęcie terapii od wlewu insuliny i roztworu glukozy przewyższa skuteczność leczenia konwencjonalnego. Kontrola glikemii była jednak w tym badaniu lepsza niż w DIGAMI 1 już w chwili przyjęcia do szpitala, a trzy oceniane strategie postępowania terapeutycznego nie przełożyły się na różnice w odległej kontroli glikemii. W rzeczywistości bowiem w grupie intensywnej insulinoterapii nie osiągnięto docelowych wartości glikemii, natomiast kontrola glikemii w pozostałych dwóch grupach okazała się lepsza niż oczekiwano. Wydaje się, że przy podobnym stopniu wyrównania metabolicznego insulina sama w sobie nie poprawia rokowania bardziej niż pozostałe leki hipoglikemizujące w różnych skojarzeniach. Badanie DIGAMI 2 potwierdziło, że stężenie glukozy we krwi jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności odległej po MI u chorych z cukrzycą typu 2, która zwiększa się o 20% przy wzroście glikemii o 3 mmol/l.

W badaniu *Estudios Cardiológicos Latinoamerica* (ECLA) z udziałem 400 chorych, w grupie pacjentów, u których zastosowano leczenie polegające na podawaniu glukozy, insuliny i potasu, zaobserwowano nieistotny statystycznie trend do zmniejszenia częstości poważnych i drugorzędnych zdarzeń klinicznych podczas hospitalizacji [411]. W kolejnym badaniu CREATE-ECLA grupę ponad 20 tys. chorych z ostrym STEMI, wśród których 18% cierpiało na cukrzycę typu 2, losowo przydzie-

lono do leczenia dużą dawką glukozy, insuliny i potasu lub terapii standardowej. Stwierdzono, że testowane leczenie nie wpłynęło na śmiertelność [444]. Trzeba podkreślić, że w żadnym z tych badań nie oceniano wyłączenie grupy chorych na cukrzycę, a celem interwencji nie była normalizacja glikemii sama w sobie. Co więcej, w badaniu CREATE-ECLA stwierdzono istotny wzrost stężenia glikemii w grupie aktywnego leczenia, co mogło przyczynić się do braku korzyści z jego stosowania w porównaniu z terapią standardową. Bardzo zbieżne wyniki tego badania wskazują dobitnie, że we współczesnym leczeniu chorych z AMI nie ma miejsca na doraźną interwencję metaboliczną polegającą na wlewie roztworu glukozy, insuliny i potasu, o ile nie służy to normalizacji glikemii. Przeciwnie do wyników ww. badań, próba kliniczna *Belgian surgical intensive care unit*, omawiana szczegółowo w innym miejscu tych wytycznych, w której w grupie aktywnego leczenia dążono do utrzymania prawidłowej glikemii [4,5–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)] wykazała istotne zmniejszenie śmiertelności [445].

Na podstawie obecnego stanu wiedzy można stwierdzić, że u chorych z cukrzycą hospitalizowanych z powodu AMI, u których istotnie są podwyższone wartości glikemii, uzasadnione jest wdrożenie dożylnego wlewu insuliny w celu możliwie najszybszego przywrócenia normoglikemii. U chorych ze stosunkowo niewielkimi zaburzeniami glikemii przy przyjęciu, można stosować leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Jeśli chodzi o leczenie przewlekłe, zarówno dane z badań epidemiologicznych, jak i ostatnich prób klinicznych potwierdzają korzystny wpływ utrzymywania ścisłej kontroli glikemii. Cel ten można osiągnąć, stosując takie metody terapeutyczne, jak: odpowiednia dieta, zmiana stylu życia, leki doustne oraz insulinoterapia. Ponieważ nie ma pewności co do tego, jaka forma leczenia farmakologicznego jest najlepsza, ostateczną decyzję o wyborze konkretnej metody powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Najważniejsze, by śledzić jakość kontroli glikemii w czasie i dążyć do utrzymania stężenia glukozy na poziomie możliwie zbliżonym do normy.

Cukrzyca a rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Zalecenia

Klasa I

- (1) Inhibitory receptora glikoproteiny IIb/IIIa wskazane są w wypadku planowych PCI u chorych z cukrzycą. (Poziom wiarygodności: B)
- (2) Mechaniczna reperfuzja za pomocą pierwotnej PCI jest metodą z wyboru u chorych z cukrzycą i ostrym zawałem serca. (Poziom wiarygodności: A)

Klasa IIa

- (1) Podejmując decyzje dotyczące rewaskularyzacji u chorych z cukrzycą, należy przedkładać leczenie chirurgiczne nad zabiegami przezskórnymi. (*Poziom wiarygodności: A*)
- (2) Jeżeli u chorego z cukrzycą przeprowadza się PCI z wszczepieniem stentu, należy zastosować stent uwalniający lek antyproliferacyjny (DES). (*Poziom wiarygodności: B*)

W grupie chorych z cukrzycą wskazania do rewaskularyzacji serca mogą występować u osób ze stabilnymi i niestabilnymi zespołami wieńcowymi, w różnych stadiach choroby niedokrwiennej – od stanów bezobjawowych, do przypadków STEMI i ACS – oraz w profilaktyce nagłego zgonu sercowego. W porównaniu z osobami bez cukrzycy chorzy cierpiący na tę chorobę cechują się większą śmiertelnością i chorobowością po CABG. Prawidłowość taką obserwuje się też w wypadku PCI [488–490]. Wpływ sposobu kontroli glikemii na kliniczne wyniki rewaskularyzacji (insulina vs leki doustne) wciąż nie został ostatecznie określony.

Rewaskularyzacja chirurgiczna vs przezskórna

Skuteczność PCI i CABG porównywano w wielu kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją. Następnie, po wprowadzeniu do praktyki klinicznej stentów, podjęto badania porównujące nową technikę przezskórną z CABG w leczeniu wielonaczyniowej choroby wieńcowej [474–477].

Poważne obawy zrodziły się po ogłoszeniu wyników analizy *post hoc* podgrupy chorych z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową uczestniczących w badaniu BARI. Wykazała ona, że rokowanie u takich chorych poddanych

PCI jest gorsze niż leczonych chirurgicznie (Tabela XIV) [458, 496]. W całej populacji chorych w tym badaniu okres 7 lat przeżyło 84,4% leczonych chirurgicznie i 80,9% leczonych metodą PCI ($p=0,043$). W grupie pacjentów z cukrzycą odsetki te wyniosły odpowiednio 76,4 i 55,7% ($p=0,001$).

Wynika z tego, że za nieistotną różnicę między dwoma sposobami terapii odpowiadają gorsze wyniki PCI u chorych na cukrzycę. Ponadto różnica przeżywalności w badaniu BARI była ograniczona do chorych z cukrzycą, którym wszczepiono przynajmniej jeden pomost tętniczy z wykorzystaniem tętnicy piersiowej wewnętrznej [459]. W założeniu badanie to nie koncentrowało się na pacjentach z cukrzycą. Obawy, że rokowanie odległe po PCI może być gorsze u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową, znalazły potwierdzenie w wynikach innego wielkiego rejestru obejmującego kolejnych pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacji [479]. Włączono do niego, jednak bez randomizacji, chorych spełniających warunki uczestnictwa w badaniu BARI. Wybór metody rewaskularyzacji pozostawiono pacjentom i lekarzom. W tym rejestrze BARI nie odnotowano podobnych różnic śmiertelności (Tabela XIV) [456, 460]. Także kolejne trzy badania przeprowadzone w erze angioplastyki balonowej nie potwierdziły obserwacji z BARI dotyczących chorych z cukrzycą poddawanych PCI: RITA-1, CABRI oraz EAST (Tabela XIV) [471–473]. Do badania *Angina with Extreme Serious Operative Mortality Evaluation* (AWESOME) włączono wyłącznie chorych z niestabilną dławicą i wysokim ryzykiem chirurgicznym. W grupie PCI u 54% pacjentów wszczepiono stenty, a 11% otrzymało leki z grupy antagonistów receptora glikoproteiny IIb/IIIa [477].

Łącznie z badań tych wynika, że nie ma zapewne różnic przeżywalności między chorymi poddawany

Tabela XIV. Badania nad cukrzycą i rewaskularyzacją w chorobie wielonaczyniowej

Badanie	Liczba chorych	Okres obserwacji [lata]	Śmiertelność [%]		p
			CABG	PCI	
BARI [458]	353	7	23,6	44,3	<0,001
CABRI [471]	124	4	12,5	22,6	NS
EAST [472]	59	8	24,5	39,9	NS
BARI registry [460]	339	5	14,9	14,4	NS

Tabela XV. Rewaskularyzacja u chorych z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową w erze stentów

Badanie	Liczba chorych	Okres obserwacji [lata]	Śmiertelność [%]		Rewaskularyzacja [%]		Wartość p dla śmiertelności
			CABG	PCI	PCI	CABG	
ARTS [474]	208	3	4,2	7,1	8,4	41,1	0,39
SoS [476]	150	1	0,8	2,5			NS
AWESOME [477]	144	5	34	26			0,27

różnym metodom rewaskularyzacji, natomiast u chorych z cukrzycą częściej dochodzi do konieczności ponownego wykonania zabiegu rewaskularyzacji i PCI, a restenoza wciąż jest u nich ważnym problemem klinicznym (Tabele XIV i XV).

Leczenie uzupełniające

Wszystkie wspomniane badania nadal stawiają pytanie, czy u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową należy preferować rewaskularyzację metodą PCI czy CABG.

Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej klasycznych stentów, a później stentów uwalniających leki (DES), okrzyknięto, że poprawiają one wyniki rewaskularyzacji przeskórnej u chorych z cukrzycą. Choć wyniki są zachęcające, tak naprawdę przeprowadzono tylko jedno niewielkie badanie oceniające występowanie podostrej zakrzepicy w stencie, restenozy i odległe wyniki kliniczne u takich chorych, a pozostałe dane odnoszą się do pacjentów uczestniczących w badaniach nad stentami klasycznymi i DES [457, 462, 480–482]. Przeprowadzona metaanaliza, której celem było porównanie DES i stentów niepowlekanych w podgrupach chorych na cukrzycę uczestniczących w kilku badaniach klinicznych, ujawniła, że zastosowanie DES wiąże się ze zmniejszeniem o 80% ryzyka względnego restenozy w stencie w 1. roku po zabiegu [483]. Z całą pewnością dla określenia optymalnej strategii rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych porównujących DES z CABG.

Podawanie podczas zabiegu silnych antagonistów receptora glikoproteiny IIb/IIIa poprawia wyniki leczenia za pomocą PCI u chorych z cukrzycą. W trzech badaniach klinicznych z randomizacją oceniających abciksamab wykazano zmniejszenie o 44% śmiertelności w okresie 1 roku, co sugeruje, że leki te należałoby stosować u wszystkich pacjentów z cukrzycą poddawanych PCI [482]. Antagoniści receptorów ADP (pochodne tienopirydyny), jak kłopidogrel, mają zdolność zapobiegania wczesnym oraz późnym powikłaniom zakrzepowym po wszczepieniu stentu, szczególnie u osób z cukrzycą [438].

U chorych z cukrzycą za gorsze wyniki kliniczne po rewaskularyzacji odpowiedzialny jest postępujący charakter miażdżycy, dysfunkcja śródbłonna oraz zaburzenia funkcji płytek i krzepnięcia. Leczenie wspomagające powinno być skierowane swoiście przeciwko tym zaburzeniom, ze szczególnym uwzględnieniem chorób współistniejących i czynników ryzyka. Nie przeprowadzono jednak badań klinicznych z randomizacją, które pozwoliłyby stwierdzić, czy działania takie wpływają na wyniki kliniczne zabiegów rewaskularyzacji. Nie wiadomo też, czy lepsza kontrola glikemii jest w stanie ograniczyć częstość restenoz po PCI lub zwiększyć odsetek droż-

nych pomostów po CABG. Na pytanie, czy obecność cukrzycy wiąże się z preferowaniem przez lekarzy leczenia zachowawczego lub rewaskularyzacji, miał odpowiedzieć rejestr *Euro Heart Survey* w części poświęconej rewaskularyzacji serca. Przegląd różnorodnych praktyk klinicznych w wielu krajach europejskich wykazał, że cukrzyca nie należy do czynników determinujących decyzje terapeutyczne w stabilnej chorobie wieńcowej [490]. Zawsze trzeba jednak brać pod uwagę częstszą konieczność powtórnej rewaskularyzacji u osób poddawanych PCI. Mimo że charakterystyka kliniczna chorych z ACS jest inna niż pacjentów ze stabilnymi zespołami wieńcowymi, powszechnie się uważa, że nie powinno to mieć wpływu na wybór sposobu rewaskularyzacji [491].

Rewaskularyzacja i reperfuzja w MI

Pacjenci z cukrzycą lub hiperglikemią mogą odmienne reagować na wiele metod leczenia stosowanych w terapii MI [400, 492–494]. U chorych ze STEMI leczenie fibrynolityczne wydaje się mniej skuteczne, jeżeli cierpią oni na cukrzycę [495]. Ogólnie coraz więcej jest dowodów, że w wypadku STEMI jako metodę reperfuzji należy przedkładać pierwotną PCI nad leczenie trombolityczne [496–498]. U chorych z cukrzycą przewaga PCI jest mniej pewna. Tym niemniej pierwotną PCI zaleca się jako postępowanie z wyboru u chorych wysokiego ryzyka, do których zalicza się między innymi osoby z cukrzycą [496, 497]. Chociaż korzyści z leczenia trombolitycznego są mniejsze u chorych z cukrzycą, również skuteczność rewaskularyzacji i reperfuzji metodą PCI może być ograniczona ze względu na bardziej rozszany charakter CAD, mniejszą średnicę naczyń referencyjnych i tendencję do częstszego występowania restenozy [499, 500]. Jak wynika z oceny ustępowania uniesienia odcinka ST i stopnia zakontrastowania miokardium (ang. *blush grade*), rokowanie u chorych z cukrzycą i STEMI jest gorsze w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, częściej bowiem obserwuje się u nich zmniejszone zacięniowanie mięśnia sercowego i niepełną normalizację ST po pierwotnej angioplastyce [400].

Określenie optymalnej metody reperfuzji u chorych z cukrzycą ma wielkie znaczenie kliniczne, ponieważ STEMI są u nich częste i wiążą się z niepomyślnym rokowaniem [395, 501]. Przeprowadzona niedawno analiza danych pacjentów z cukrzycą, uczestniczących w 11 badaniach klinicznych z randomizacją, wykazała, że leczenie za pomocą pierwotnej PCI wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności w porównaniu z trombolizą [497, 498]. Kolejne dwa badania potwierdziły wyniki tej metaanalizy [502, 503].

Leczenie kardiochirurgiczne w STEMI wskazane jest jedynie w sytuacji, gdy anatomia tętnic wieńcowych

uniemożliwia interwencję przeszskórną, w razie niepowodzenia takiej interwencji, gdy obszar mięśnia sercowego zagrożony martwicą jest duży lub gdy wystąpiły powikłania mechaniczne.

Nierozwiązane kwestie

U chorych z cukrzycą i CAD można stosować zarówno PCI, jak i CABG, a pytanie, czy należy preferować którąś z tych metod, pozostaje wciąż bez odpowiedzi. W ogromnej większości badań jedynie część uczestników to chorzy z cukrzycą i nie są oni docelową ocenianą grupą. Co więcej, na pytanie, czy preferowanym sposobem leczenia powinno być CABG, zabiegi hybrydowe lub PCI, odpowiedzi udzielić mogą jedynie badania kliniczne z randomizacją, w których stosuje się nowoczesną technikę rewaskularyzacji, w tym DES. Podgrupy, w których jedna z tych metod może się okazać korzystniejsza niż pozostałe, można próbować definiować na podstawie oceny stopnia rozszania zmian miażdżycowych, typu cukrzycy, wynikającej z anatomii możliwości wykonania zabiegu przeszskórnego, współistniejących chorób, obecności przewlekłe niedrożnych naczyń, morfologii zmian i ich lokalizacji w proksymalnym odcinku lewej tętnicy zstępującej przedniej i innych czynników. Odpowiednie badania są w toku, a do czasu ich zakończenia próby wskazania takich podgrup mają czysto spekulacyjny charakter.

Niewydolność serca i cukrzyca

Zalecenia

Klasa I

- (1) Stosowanie inhibitorów ACE zaleca się jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z cukrzycą i upośledzoną funkcją lewej komory, niezależnie od obecności objawów niewydolności serca. (*Poziom wiarygodności: C*)
- (2) Blokery receptorów angiotensyny II mają podobne działanie w niewydolności serca jak inhibitory ACE i można je stosować zamiast lub nawet jednocześnie z nimi. (*Poziom wiarygodności: C*)
- (3) Stosowanie jednego z następujących beta-blokerów – metoprololu, bisoprololu lub karwedilolu – zaleca się jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z cukrzycą i niewydolnością serca. (*Poziom wiarygodności: C*)

Klasa IIa

- (1) Leki moczopędne, zwłaszcza pętlowe, zajmują ważne miejsce w objawowym leczeniu chorych z cukrzycą, u których doszło do przewodnienia w wyniku niewydolności serca. (*Poziom wiarygodności: C*)

Klasa IIb

- (2) Leki z grupy antagonistów aldosteronu można łączyć z inhibitorami ACE, beta-blokerami i lekami moczopędnymi u chorych z cukrzycą i ciężką niewydolnością serca. (*Poziom wiarygodności: C*)

Aspekty epidemiologiczne

Częstość występowania niewydolności serca i zaburzeń glikemii

Częstość występowania niewydolności serca w poszczególnych badaniach nieco się różni. W męskiej populacji Szwedów szacuje się ją na 0,6–6,2% i zwiększa się ona z wiekiem. Wartość ta jest zbliżona do ogólnej częstości występowania niewydolności serca wśród mieszkańców Rotterdamu obojga płci oraz określonej w *Reykjavik Study* [514–516]. Znacznie mniej wiadomo na temat łącznego występowania cukrzycy i niewydolności serca. Najbardziej aktualne i kompletne dane o częstości występowania cukrzycy i niewydolności serca pochodzą z *Reykjavik Study*. Wynika z nich, że stany te współistnieją u 0,5% mężczyzn i 0,4% kobiet, a częstość wzrasta z wiekiem. Niewydolność serca rozpoznano u 12% chorych z cukrzycą i jedynie u 3% bez cukrzycy. Istnieje zatem silne powiązanie między cukrzycą i niewydolnością serca [516].

Częstość występowania nowych przypadków niewydolności serca a zaburzenia glikemii

Zapadalność na niewydolność serca wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Wielkiej Brytanii określa się na ok. 4 przypadki na 1000 osobolat i zwiększa się ona z wiekiem. Podobne dane pochodzą z Finlandii [517, 518]. Mniej wiadomo na temat częstości współistnienia cukrzycy i niewydolności serca. W badaniu *Framingham* w okresie 18-letniej obserwacji wśród osób cierpiących na cukrzycę zapadalność na niewydolność serca była 2-krotnie wyższa u mężczyzn i 5-krotnie wyższa u kobiet w porównaniu z osobami bez cukrzycy [519], a w ogólnej populacji mieszkańców Włoch w podeszłym wieku zachorowalność na cukrzycę u pacjentów z niewydolnością serca wynosiła 9,6% rocznie [520].

Implikacje rokownicze

W wypadku współistnienia cukrzycy i niewydolności serca rokowanie jest bardzo niepomyślne [521]. Cukrzyca jest też ważnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych z dysfunkcją lewej komory na podłożu choroby niedokrwiennej [522]. W ogólnej populacji Reykjaviku współistnienie niewydolności serca i zaburzeń glikemii wiązało się z istotnym zmniejszeniem przeżywalności, które utrzymywało się nawet po

uwzględnieniu różnic w występowaniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby niedokrwiennej serca [523]. Zależność taką można traktować jako wykładnik dużego znaczenia współistnienia tych dwóch stanów chorobowych.

Leczenie

Jedynie w kilku badaniach klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca oceniano w wybiórczy sposób chorych z cukrzycą. Dlatego informacje o skuteczności terapeutycznej różnych leków opierają się na analizach podgrup pacjentów z cukrzycą uczestniczących w różnych badaniach nad niewydolnością serca. Wada takiego źródła danych polega na tym, że nie zawsze wspomniane podgrupy są precyzyjnie określone pod względem wielkości zaburzeń glikemii i sposobu leczenia. Większość danych przemawia za podobną skutecznością leczenia w grupie chorych z i bez cukrzycy. Tradycyjnie terapia niewydolności serca u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą opiera się na lekach moczopędnych, inhibitorach ACE i beta-blokerach, jak opisano w innych wytycznych dotyczących postępowania [420, 506]. Przyjmuje się też, że skrupulatna kontrola metaboliczna powinna przynosić korzyści terapeutyczne u chorych z niewydolnością serca i cukrzycą [524].

Inhibitory ACE

Inhibitory ACE są wskazane zarówno u chorych z bezobjawową dysfunkcją mięśnia sercowego, jak i z jawną niewydolnością serca, ponieważ łagodzą objawy i zmniejszają śmiertelność. Korzyści z ich stosowania występują w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca, niezależnie od obecności cukrzycy.

W badaniu *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) wykazano podobny efekt terapeutyczny enalaprylu u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory i z lub bez cukrzycy [530], a w badaniu *Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival* (ATLAS) porównującym duże i małe dawki lizynoprylu śmiertelność zmniejszyła się w równym stopniu u pacjentów z cukrzycą i osób bez tej choroby [531]. Istnieją doniesienia o występowaniu hipoglikemii po wdrożeniu leczenia inhibitorami ACE u chorych z cukrzycą stosujących środki hipoglikemizujące [534, 535]. Dlatego u tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie glikemii w początkowym okresie stosowania inhibitorów ACE.

Blokery receptorów angiotensyny II

Blokery receptorów angiotensyny II można stosować zamiast inhibitorów ACE w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności u chorych z niewydolnością serca lub nawet w skojarzeniu z tymi ostatnimi u chorych

z objawową niewydolnością serca [506]. Leczenia blokerami receptorów angiotensyny II nie oceniano wybiórczo u chorych z niewydolnością serca i cukrzycą, tym niemniej, jak wynika z analiz podgrup w ramach szeroko zakrojonych badań klinicznych, korzyści z ich podawania są takie same jak w wypadku inhibitorów ACE [536–538].

Beta-blokery

Blokowanie receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ekspozycję mięśnia sercowego na wolne kwasy tłuszczowe, zmieniając tym samym metabolizm w cukrzycy typu 2 [539, 540]. Nie przeprowadzono badań oceniających swoiście stosowanie beta-blokerów u chorych z cukrzycą i niewydolnością serca. Analizy podgrup pacjentów z cukrzycą w dużych badaniach klinicznych nad niewydolnością serca wykazały jednak, że leki te podobnie zmniejszają śmiertelność i łagodzą objawy kliniczne w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca u chorych z i bez cukrzycy. Ponieważ śmiertelność jest znacząco wyższa w grupie pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą niż w grupie chorych z niewydolnością serca, ale bez cukrzycy, wartość NNT w celu zapobieżenia jednemu zgonowi jest znacznie mniejsza w tej pierwszej grupie. Na podstawie wyników badań klinicznych, w których wyłoniono podgrupy chorych z cukrzycą, jako leki pierwszego rzutu w niewydolności serca skojarzonej z cukrzycą zaleca się stosowanie następujących beta-blokerów: metoprololu (MERIT-HF), bisoprololu (CIBIS II) i karwedilolu (COPERNICUS i COMET) [432, 541–545].

Leki moczopędne

Leki moczopędne są nieodzowne w celu złagodzenia objawów wynikających z przewodnienia. Nie należy ich jednak stosować w nadmiarze, ponieważ indukują aktywację neurohormonalną [506]. Chociaż żadne z przeprowadzonych badań nie oceniało wyników podawania leków moczopędnych w sposób celowany w populacji chorych z niewydolnością serca i cukrzycą, bardziej zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych niż takich, które mogą nasilać zaburzenia glikemii [546].

Antagoniści aldosteronu

W ciężkich postaciach niewydolności serca wskazane jest dotęczenie leków z grupy antagonistów aldosteronu, co może wydłużyć czas przeżycia [547]. Nie ma jednak dostępnych informacji pochodzących z badań klinicznych dotyczących stosowania w sposób celowany antagonistów aldosteronu u chorych z cukrzycą i niewydolnością serca. Terapię lekami hamującymi aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron należy rozpo-

czynać ostrożnie, monitorując funkcję nerek i stężenie potasu, ponieważ u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca nefropatia nie jest rzadkością.

Leczenie hipoglikemizujące i leki modyfikujące metabolizm

Insulina

Podstawowy efekt działania insuliny to zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy krwi. Może ona jednak również zwiększać przepływ krwi w mięśniu sercowym, zmniejszać częstotliwość rytmu serca i wywoływać umiarkowany wzrost rzutu serca [548, 549]. Wciąż trwają dyskusje nad stosowaniem insuliny u chorych z cukrzycą i niewydolnością serca. Wykazano, że terapia taka korzystnie wpływa na czynność mięśnia sercowego, ale z drugiej strony wiąże się ze wzrostem śmiertelności [540, 550]. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą ustalić rolę insulinoterapii u chorych ze współistnieniem cukrzycy i niewydolności serca jako metody leczenia będącej nie tylko sposobem na obniżenie glikemii. Ogólnie przyjmuje się, że ścisła kontrola metaboliczna przynosi korzyści u chorych z niewydolnością serca i cukrzycą [524], jednak hipotezy tej do tej pory nie zweryfikowano w prospektywnych badaniach klinicznych.

Tiazolidinediony

Tiazolidinediony zwiększają wrażliwość na insulinę. Stosuje się je jako leki hipoglikemizujące w terapii cukrzycy. Ze względu na ryzyko retencji płynów, a co za tym idzie – nasilenia niewydolności serca, uznaje się je za leki przeciwwskazane u chorych w III lub IV klasie wg NYHA (*New York Heart Association*) [552]. Próbę terapii można jednak podjąć, gdy są wskazania u pacjentów z mniej nasilonymi objawami niewydolności, w I–II klasie wg NYHA.

Leki modyfikujące metabolizm

U chorych ze współistnieniem dysfunkcji mięśnia sercowego i cukrzycy oceniano leki, takie jak trimetazydyna, etomoksir i dichloroocetan, które mają powodować przedstawienie metabolizmu mięśnia sercowego z utleniania wolnych kwasów tłuszczowych na glikolizę. Badania te nie wykazały jednak ich przydatności [553–556].

Zaburzenia rytmu serca: migotanie przedsionków i nagła śmierć sercowa

Zalecenia

Klasa I

- (1) Kwas acetylosalicylowy i leki przeciwzakrzepowe należy stosować u chorych z cukrzycą i migotaniem

przedsionków ściśle wg zasad ustalonych dla profilaktyki udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków. (*Poziom wiarygodności: C*)

- (2) Kontrola glikemii, nawet w stadium zaburzeń przedcukrzycowych, jest ważnym elementem zapobiegania rozwojowi zmian predysponujących do nagłej śmierci sercowej. (*Poziom wiarygodności: C*)

Klasa IIa

- (1) Pod warunkiem braku przeciwwskazań, przewlekłe stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych w dawce dobranej pod kontrolą poziomu INR tak, by mieścił się on w zakresie 2–3, należy rozważyć u wszystkich chorych z migotaniem przedsionków i cukrzycą. (*Poziom wiarygodności: C*)
- (2) Obecność mikroangiopatii i nefropatii wskazuje na podwyższone ryzyko nagłego zgonu sercowego u chorych na cukrzycę. (*Poziom wiarygodności: B*)

Cukrzyca a migotanie przedsionków i ryzyko udaru mózgu

Cukrzyca a migotanie przedsionków

Cukrzyca nierzadko występuje u chorych z migotaniem przedsionków (AF). Wśród uczestników badania *Etude en Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire* (ALFA) oceniającego występowanie AF w populacji osób pozostających pod opieką lekarzy ogólnych, odsetek chorych z przewlekłym AF, u których współistniała cukrzyca, określono na 13,1%, co czyni z cukrzycy chorobę często współistniejącą z AF, ustępującą pod względem częstości jedynie niewydolności serca i nadciśnieniu [561]. Wykazano, że wiele czynników sercowych i pozasercowych wpływa na występowanie AF. W *Manitoba Follow-up Study* [562] oszacowano zapadalność na AF w zależności od wieku w grupie 3983 mężczyzn. Związek między cukrzycą i AF okazał się istotny statystycznie, a ryzyko względne w analizie jednoczynnikowej wyniosło 1,82. W modelu wieloczynnikowym zależność ta była jednak nieistotna, co wskazuje, że zwiększone ryzyko AF w grupie mężczyzn chorujących na cukrzycę może wynikać ze współistnienia choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia lub niewydolności serca.

W *Framingham Heart Study* [563] związek między cukrzycą i AF był istotny statystycznie u osób obojga płci nawet po uwzględnieniu wieku i innych czynników ryzyka (OR 1,4 dla mężczyzn, 1,6 dla kobiet). Chociaż mechanizmy takiej zależności nie zostały jeszcze wyjaśnione, wydaje się, że cukrzyca sprzyja występowaniu AF.

Cukrzyca a ryzyko udaru mózgu w przebiegu AF

Zespół badaczy zajmujących się AF [565] przeanalizował zbiorczo dane dotyczące grup kontrolnych pięciu ba-

dań nad pierwotną profilaktyką powikłań zakrzepowo-zatorowych za pomocą warfaryny lub ASA u chorych z AF. Celem tej analizy było określenie cech klinicznych wskazujących na wysokie lub niskie ryzyko udaru. W chwili przeprowadzania randomizacji 14% pacjentów cierpiało na cukrzycę. Czynniki ryzyka wskazującymi na zagrożenie udarem w analizie wieloczynnikowej okazały się: wiek, nadciśnienie w wywiadzie, przebyty przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub udar oraz cukrzyca. Rozpoznanie cukrzycy było niezależnym czynnikiem ryzyka udaru, a ryzyko względne z nią związane wyniosło 1,7.

Częstość incydentów zatorowych, których źródłem pochodzenia jest przedsionek, u osób z AF wzrasta wraz ze spadkiem prędkości przepływu krwi w uszku lewego przedsionka oraz gdy pojawia się samoistne kontrastowanie w echokardiograficznym badaniu przezprętykowym [575]. Wykazano istnienie zależności między wieloma dodatkowymi czynnikami ryzyka u pacjentów z AF, w tym cukrzycą, a obecnością samoistnego kontrastowania w badaniu echokardiograficznym lub obniżoną prędkością przepływu w uszku lewego przedsionka [576], co sugeruje, że czynniki takie jak nadciśnienie i cukrzyca mogą wpływać na złożone mechanizmy zakrzepowo-zatorowe.

Leczenie przeciwzakrzepowe w AF

W celu określenia skuteczności leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych w profilaktyce udaru mózgu u chorych z AF, przeprowadzono metaanalizę 16 badań klinicznych z randomizacją, w których uczestniczyło 9874 pacjentów [577]. Wśród 2900 chorych przyjmujących doustnie leki przeciwzakrzepowe wykazano skuteczność tego leczenia w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru. Wyraża się ona zmniejszeniem ryzyka względnego o 62% (95% CI 48–72). Redukcja ryzyka bezwzględnego wyniosła 2,7% rocznie w profilaktyce pierwotnej i 8,4% we wtórnej. Leczenie przeciwzakrzepowe zwiększyło częstość poważnych krwawień zewnątrzczaszkowych o 0,3% rocznie. Kwas acetylosalicylowy ograniczył występowanie udarów o 22% (95% CI 2–38), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka bezwzględnego o 1,5% rocznie w prewencji pierwotnej i o 2,5% rocznie we wtórnej. W pięciu badaniach porównujących leczenie przeciwzakrzepowe z przeciwplatekowym w grupie 2837 chorych warfaryna okazała się bardziej skuteczna niż ASA, co przełożyło się na zmniejszenie o 36% ryzyka względnego (95% CI 14–52). Efekty te obserwowano zarówno w AF utrwalonym, jak i napadowym.

Doustne leczenie przeciwzakrzepowe przynosi największe korzyści u chorych obciążonych wyższym ryzykiem udaru, natomiast u osób niskiego ryzyka zagrożenia wynikające z takiej terapii przewyższają potencjalne korzyści. Dlatego ilościowa ocena ryzyka udaru jest pod-

stawą do określenia, którzy pacjenci z AF będą najbardziej korzystali z leczenia przeciwzakrzepowego.

Cukrzyca a schematy oceny ryzyka udaru mózgu

Wysunięto propozycje różnych schematów oceny ryzyka udaru mózgu u chorych z AF, a w większości z nich jako ważny czynnik tego ryzyka uwzględnia się cukrzycę. W zależności od wieku, faktu przebycia udaru lub TIA oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, cukrzyca, CAD czy niewydolność serca, chorych zalicza się do kategorii niskiego, umiarkowanego lub wysokiego ryzyka. Znaczenie cukrzycy jako czynnika ryzyka udaru jest jednak różne w różnych schematach stratyfikacji ryzyka. W schemacie stosowanym przez grupę badaczy prowadzących badania dotyczące AF [565] osoby cierpiące na cukrzycę uznaje się za pacjentów wysokiego ryzyka niezależnie od wieku. Z kolei w schemacie *American College of Chest Physicians* (ACCP) chorzy tacy należą do kategorii umiarkowanego ryzyka i jedynie w razie współistnienia kolejnego czynnika ryzyka uznaje się ich za pacjentów wysokiego ryzyka [578], a w schemacie stosowanym w *Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study* (SPATRIAL) cukrzyca w ogóle nie uznano za czynnik ryzyka [579]. Dwie opracowane niedawno klasyfikacje opierają się na systemie punktowym. Pierwsza to schemat CHADS₂ – skrót pochodzi od pierwszych liter czynników ryzyka, którymi są: *congestive heart failure* (zastoinowa niewydolność serca), *hypertension* (nadciśnienie), *age* (wiek) >75 lat, *diabetes* (cukrzyca), *stroke* (udar) lub TIA w wywiadzie. Drugą jest schemat *Framingham* [580, 581]. W CHADS₂ dwa punkty przyznaje się za przebyty udar lub TIA (stąd 2), a po jednym punkcie za pozostałe czynniki ryzyka. Schemat *Framingham* to system punktowy, który uwzględnia wiek (0–10 pkt), płeć (6 pkt za płeć żeńską, 0 za męską); ciśnienie tętnicze (0–4 pkt), cukrzycę (4 pkt) i przebyty udar mózgu lub TIA (6 pkt). W prospektywnym badaniu kohortowym oceniano dokładność prognostyczną wspomnianych pięciu schematów określania ryzyka udaru, dokonując zbiorczej analizy danych dotyczących każdego z 2580 chorych z AF niezwiązanym z wadą zastawkową, u których stosowano ASA, w ramach pięciu wielośrodkowych prób klinicznych poświęconych leczeniu przeciwzakrzepowemu [582]. Wszystkie one pozwalały prognozować wystąpienie udaru, jednak liczba pacjentów zaliczonych na podstawie każdego z nich do kategorii niskiego i wysokiego ryzyka różniła się znacznie. Osoby z AF, które przebyły wcześniej incydent niedokrwienny mózgu, przez wszystkie pięć schematów zaliczone zostały do kategorii wysokiego ryzyka, wszystkie schematy identyfikowały też grupę pacjentów ni-

skiego ryzyka, jednak tylko CHADS2 skutecznie wyróżnia grupę wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej. Warto zauważyć, że cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka w tym schemacie. We wspólnych wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* (ACC/AHA/ESC) z 2006 r. dotyczących postępowania u chorych z AF [583], cukrzycę zalicza się do czynników ryzyka o umiarkowanej sile, wspólnie z wiekiem >75 lat, nadciśnieniem, niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory <35%.

Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z cukrzycą

Zarówno wytyczne AHA/ACC/ESC z 2006 r. dotyczące postępowania u chorych z AF [583], jak wytyczne *American College of Chest Physicians* [584] zalecają leczenie przeciwzakrzepowe u wszystkich osób z AF z wyjątkiem tych, które mają przeciwwskazania. Wybór leku przeciwzakrzepowego powinien się opierać na ocenie stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści u poszczególnych chorych, z uwzględnieniem bezwzględnego ryzyka udaru i krwawienia przy zastosowaniu różnych metod leczenia. U chorych z utrwalonym lub napadowym AF, u których wystąpił wcześniej udar lub TIA, wskazane jest stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych pod kontrolą INR (docelowo 2,0–3,0), niezależnie od wieku lub obecności dodatkowych czynników ryzyka. Także chorzy obciążeni więcej niż jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych, do których należy cukrzyca, powinni otrzymywać leki przeciwzakrzepowe. W grupie pacjentów zaliczanych do kategorii podwyższonego ryzyka krwawień (np. >75. roku życia), ale bez wyraźnych przeciwwskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, można rozważyć prowadzenie takiej terapii na niższym docelowym poziomie INR – 2,0 (1,6–2,5).

Według wytycznych AHA/ACC/ESC z 2006 r. w przypadku AF i obecności tylko jednego czynnika umiarkowanego ryzyka zaleca się stosowanie ASA w dawce 81–325 mg dziennie lub leków przeciwzakrzepowych. U chorych, u których doustne leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, zaleca się zamiennie stosowanie ASA w dawce 325 mg dziennie. U wszystkich pacjentów z AF i wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego wartość INR należy oznaczać przynajmniej raz w tygodniu na początku leczenia, a po osiągnięciu stabilnego poziomu raz w miesiącu.

Mimo że brakuje danych z wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją, oceniających rolę leków przeciwzakrzepowych i ASA w profilaktyce udaru mózgu u chorych z cukrzycą i AF, zasadne wydaje się stwierdzenie,

że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka udaru i należy to uwzględniać przy podejmowaniu decyzji o wyborze sposobu leczenia.

Nagła śmierć sercowa

Epidemiologia nagłej śmierci sercowej w cukrzycy

Choć nie ma wątpliwości, że śmiertelność w grupie chorych z cukrzycą po MI jest zwiększona, toczą się dyskusje, czy obecność cukrzycy zwiększa częstość nagłych zgonów sercowych, a w piśmiennictwie są prezentowane sprzeczne opinie na ten temat. Wystąpienie nagłego zgonu jest punktem końcowym trudnym do oceny w badaniach klinicznych z kilku metodologicznych powodów. Przede wszystkim są znaczne różnice w definicji nagłej śmierci sercowej w poszczególnych badaniach, ponadto klasyfikacja charakteru zgonu (nagły lub nie) miewa arbitralny charakter, szczególnie jeżeli brakuje świadków tego zdarzenia. Wreszcie metodologia wykorzystywana do ustalenia przyczyny zgonu (autopsja, akt zgonu czy dowolne dostępne źródło informacji) może odpowiadać za istotne różnice w wielkości odsetka zgonów określanych jako nagłe z przyczyn sercowych [585]. Podczas oceny powiązania między cukrzycą i nagłą śmiercią sercową trudności metodologiczne się podwajają, ponieważ także definicje nietolerancji glukozy/cukrzycy są różne w różnych badaniach, przez co odsetek „chorych na cukrzycę” jest zmienny. Po tych wyjaśnieniach mniej dziwić powinny rozbieżności wyników różnych badań oceniających rolę cukrzycy jako czynnika ryzyka nagłej śmierci sercowej. Wygląda jednak na to, że badania z udziałem dużej liczby chorych i z bardzo długim okresem obserwacji (>20 lat) potwierdzają istnienie zależności między występowaniem cukrzycy i nagłej śmierci sercowej.

W badaniu *Framingham* obecność cukrzycy wiązała się ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej we wszystkich grupach wiekowych (prawie 4-krotnie), a stopień zagrożenia wynikający z tej choroby był niezmiennie wyższy u kobiet niż u mężczyzn [586]. Znaczenie cukrzycy jako czynnika nagłej śmierci sercowej u kobiet oceniano niedawno na podstawie danych z *Nurses' Health Study* [587], do którego włączono 121 701 kobiet w wieku 30–55 lat i obserwowano przez 22 lata. Stwierdzono, że jako pierwszy objaw choroby serca nagłe zgony wystąpiły w 69% przypadków, mimo że prawie wszystkie kobiety, które zmarły nagle, były obciążone przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowego. Cukrzyca okazała się bardzo silnym czynnikiem ryzyka, ponieważ jej obecność prawie 3-krotnie zwiększała zagrożenie nagłym zgonem; dla porównania – nadciśnienie wiązało się z 2,5-krotnym wzrostem ryzyka, a otyłość

zwiększała to zagrożenie 1,6-krotnie. Co ciekawe, dysponujemy również danymi, które dowodzą, że cukrzyca zwiększa względne ryzyko nagłej śmierci sercowej w różnych grupach etnicznych. W ramach badania *Heart Programme* [588] na podstawie 23-letniej obserwacji poddano ocenie rolę cukrzycy jako czynnika predysponującego do wystąpienia nagłego zgonu w grupie amerykańskich mężczyzn japońskiego pochodzenia w średnim wieku. Wykazano w nim zwiększenie względnego ryzyka nagłej śmierci sercowej u chorych z cukrzycą i nietolerancją glukozy w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Jeszcze później autorzy *Paris Prospective Study* [589] wykazali, że u osób chorujących na cukrzycę, w porównaniu z osobami bez cukrzycy, zwiększone jest ryzyko nagłej śmierci sercowej, ale nie MI prowadzącego do śmierci. Podobnie członkowie *Group Health Cooperative* [590] ogłosili wyniki szeroko zakrojonego badania z udziałem 5840 osób, które potwierdzają znaczenie cukrzycy jako silnego czynnika ryzyka nagłej śmierci sercowej w populacji mieszkańców Francji. Słuszny wydaje się zatem wniosek, że większość danych badawczych zgodnie potwierdza hipotezę o istotnym znaczeniu cukrzycy jako czynnika ryzyka nagłej śmierci sercowej.

Patofizjologia nagłej śmierci sercowej w cukrzycy

Osoby cierpiące na cukrzycę częściej doświadczają zaburzeń rytmu serca, w tym migotania komór i nagłego zgonu. Niejasne są przyczyny zwiększonej pobudliwości substratu elektrycznego u takich chorych. Prawdopodobnie wynika to ze wzajemnego oddziaływania kilku nakładających się na siebie czynników: (i) miażdżycy i (ii) mikroangiopatia częściej występują u pacjentów z cukrzycą i przyczyniają się do rozwoju niedokrwienia, które sprzyja zaburzeniom rytmu serca, (iii) cukrzycowa neuropatia autonomiczna [592, 593] prowadzi do nieprawidłowych odruchów i zmiany unerwienia serca dotkniętego cukrzycą, zwiększając niestabilność elektryczną, a (iv) w EKG chorych z cukrzycą obserwuje się zaburzenia repolaryzacji w postaci wydłużonego odstępu QT i zmian załamków T [593], które mogą odzwierciedlać zaburzenia prądów potasowych [595]. Stąd też prawdopodobne wydaje się, że takie czynniki, jak CAD, bezpośrednie zaburzenia metaboliczne, zaburzenia kanałów jonowych i dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego, mogą się przyczyniać do wytworzenia substratu dla nagłej śmierci sercowej w zmienionym przez cukrzycę sercu.

W badaniu przeprowadzonym przez Jouvena i wsp. [590] autorzy odeszli od określania ryzyka nagłej śmierci sercowej u chorych z cukrzycą i porównywania go z zagrożeniem u pacjentów bez cukrzycy, skupili się natomiast na ocenie zagrożenia w grupach pacjentów różniących się pod względem wielkości glikemii.

Wykazano, że im większe są wartości glikemii, tym większe staje się ryzyko nagłej śmierci sercowej. Po uwzględnieniu różnic wieku, palenia papierosów, wysokości ciśnienia tętniczego, chorób serca i leczenia hipoglikemizującego, nawet u pacjentów z granicznymi wartościami glikemii, a więc zgodnie z definicją, gdy stężenie glukozy w przypadkowym pomiarze wynosiło 7,7–11,1 mmol/l (140–200 mg/dl), ryzyko nagłej sercowej było podwyższone – iloraz szans (OR) 1,24 w porównaniu z grupą pacjentów z normoglikemią. Choroba mikroangiopatyczna, którą rozpoznawano na podstawie wystąpienia retinopatii lub białkomoczu, a także płeć żeńska zwiększały zagrożenie nagłą śmiercią sercową we wszystkich grupach. Wyniki tego badania zwracają szczególną uwagę na to, że nietolerancja glukozy wydaje się być zmienną ciągłą związaną bezpośrednio z ryzykiem nagłej śmierci sercowej, nie potwierdzając jednocześnie wcześniejszych poglądów, że ryzyko to jest powiązane z określoną wartością progową nietolerancji glukozy, na co wskazywały „dychotomiczne” porównania pacjentów z i bez cukrzycy. Jest to zgodne ze współczesną koncepcją, że ryzyko sercowo-naczyniowe zaczyna wzrastać już przy wartościach glikemii znacznie niższych niż te, które pozwalają rozpoznać cukrzycę, zwykle uznawanych za całkowicie prawidłowe [64].

Badacze z *Framingham Heart Study* [600] oceniali wpływ stężenia glukozy na zmienność rytmu serca w dużej populacji lokalnej. Wykazali, że po uwzględnieniu różnych zmiennych, stężenie glukozy w osoczu wykazuje wpływ na wskaźniki zmniejszonej zmienności rytmu serca, przy czym wysokim wartościom glikemii towarzyszyło zmniejszenie zmienności rytmu serca. Podobne rezultaty przyniosło badanie *Atherosclerotic Risk in Community* (ARIC) [601], które wykazało, że nawet u osób ze stanem przedcukrzycowym występują zaburzenia autonomicznej kontroli czynności serca i zmienności rytmu serca. Wyniki tych dwóch badań potwierdzają, że stężenie glukozy należy traktować jako ciągłą zmienną wpływającą na autonomiczną kontrolę serca. Niestety, nie zaplanowano ich w sposób, który pozwoliłby wyjaśnić, czy zmniejszona zmienność rytmu serca u chorych z cukrzycą jest niezależnym czynnikiem prognostycznym nagłej śmierci sercowej. Jak dotąd to palące pytanie pozostaje bez odpowiedzi.

The Rochester diabetic neuropathy study [602] zaplanowano w celu określenia czynników ryzyka nagłej śmierci sercowej i roli cukrzycowej neuropatii autonomicznej w grupie 462 chorych na cukrzycę poddanych 15-letniej obserwacji. Analiza jednoczynnikowa wykazała związek statystyczny wielu zmiennych z występowaniem nagłych zgonów sercowych. Należały do nich m.in.: podeszły wiek, stężenie cholesterolu HDL, zaawansowanie nefropatii, stężenie kreatyniny, mikroal-

buminuria i białkomocz, przebyty MI, wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc), blok odnogi pęczka Hisa oraz liczba punktów w złożonej skali oceniającej nasilenie zaburzeń autonomicznych. Co ciekawe, badania post-mortemne ujawniły, że wszystkie ofiary nagłej śmierci sercowej miały cechy CAD lub patologii mięśnia sercowego, a po przeprowadzeniu analizy dwuczynnikowej, uwzględniającej nefropatię, istotność statystyczną utracił związek między dysfunkcją autonomiczną, QTc i stężeniem cholesterolu HDL a nagłą sercową. Ogólnie z tego badania wynika, że najważniejszymi czynnikami determinującymi wielkość ryzyka nagłej śmierci sercowej są dysfunkcja nerek oraz miażdżycza tętnic wieńcowych, natomiast niezależnym czynnikiem prognostycznym nie jest ani neuropatia autonomiczna, ani QTc. Niestety, w analizie wieloczynnikowej nie uwzględniono zmienności rytmu serca. Dlatego wciąż nie dysponujemy wiarygodną oceną wartości tego parametru jako niezależnego czynnika prognostycznego nagłej śmierci sercowej u chorych z cukrzycą.

Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że nietolerancja glukozy, nawet na etapie zmian przedcukrzycowych, wiąże się z postępującym rozwojem wielu nieprawidłowości, które niekorzystnie wpływają na przeżywalność i predysponują do nagłej śmierci sercowej.

Identyfikacja niezależnych czynników prognostycznych nagłej śmierci sercowej u chorych z cukrzycą nie osiągnęła jeszcze takiego poziomu, który pozwoliłby na stworzenie odpowiedniego schematu stratyfikacji ryzyka dla celów prewencji pierwotnej u chorych z cukrzycą.

Choroba mikroangiopatyczna i nefropatia zostały określone w pojedynczym badaniu jako czynniki wskazujące na podwyższone ryzyko nagłej śmierci sercowej u chorych z cukrzycą.

Choroba naczyń obwodowych i mózgowych

Choroba naczyń obwodowych

Zalecenia

Klasa I

- (1) Chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn należy, jeżeli to możliwe, poddać zabiegowi rewaskularyzacji. *(Poziom wiarygodności: B)*
- (2) U chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn, u których rewaskularyzacja jest niemożliwa, leczeniem alternatywnym jest dożylny wlew prostacykliny. *(Poziom wiarygodności: A)*

Klasa IIa

- (1) U wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 i CVD zaleca się stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego. *(Poziom wiarygodności: B)*

Klasa IIb

- (1) U chorych z cukrzycą i chorobą naczyń obwodowych w pewnych przypadkach można rozważyć stosowanie kłopidogrelu lub heparyny drobnocząsteczkowej. *(Poziom wiarygodności: B)*

Podstawy

Częstość występowania choroby naczyń obwodowych u osób cierpiących na cukrzycę jest 2–4 razy większa, a u ok. 15% takich pacjentów stwierdza się nieprawidłowe wartości wskaźnika kostka-ramię [603–605]. Choroba naczyń obwodowych objawia się jako chromanie przestankowe lub krytyczne niedokrwienie kończyny. Upośledzenie ukrwienia stopy w wyniku makro- i mikroangiopatii cukrzycowej jest najczęstszą nieurazową przyczyną amputacji kończyny. Częstość występowania choroby naczyń obwodowych zwiększa się z wiekiem i czasem trwania cukrzycy oraz gdy pojawia się neuropatia nerwów obwodowych. Neuropatia może maskować objawy niedokrwienia kończyn, tak że choroba niejednokrotnie bywa już bardzo zaawansowana w chwili, gdy pacjent lub jego lekarz zdają sobie sprawę z jej obecności.

Wczesne rozpoznanie choroby naczyń obwodowych u pacjentów z cukrzycą ma istotne znaczenie dla zapobiegania jej postępowi oraz określenia ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zwężenia tętnic są u nich często zlokalizowane bardziej obwodowo niż u osób bez cukrzycy. Dlatego zmiany cukrzycowe typowo umiejscawiają się w tętnicy podkolanowej lub naczyniach podudzia i stopy [606, 607]. Charakterystyczną cechą cukrzycowej choroby naczyń obwodowych jest także zwapnienie błony środkowej naczyń [607, 608].

Rozpoznanie

U chorych z cukrzycą i neuropatią nerwów obwodowych objawy niedokrwienia kończyn dolnych są często nietypowe i niejednoznaczne. Zamiast bólu nóg chorzy mogą odczuwać łatwe ich męczenie lub tylko niemożność chodzenia w normalnym tempie. Podstawą rozpoznania jest badanie przedmiotowe. Niezwykle ważne jest badanie palpacyjne tętna na tętnicach kończyn dolnych oraz wzrokowa ocena stóp. Objawami obwodowego niedokrwienia jest zaczerwienienie stopy, jej bladeść, gdy jest uniesiona, brak wzrostu włosów oraz dystrofia paznokci.

Parametrem, który pozwala na obiektywną ocenę zaawansowania choroby naczyń obwodowych, jest ciśnieniowy wskaźnik kostka-ramię, który się oblicza, dzieląc wartość ciśnienia tętniczego na wysokości kostki przez najwyższą wartość ciśnienia zmierzonego na jednej z dwóch tętnic ramiennych. Prawidłowa wartość tego wskaźnika wynosi $>0,9$. Jego ocena jest cenną metodą wczesnego wykrywania choroby naczyń obwo-

dowych oraz jest przydatna do pełniejszego określenia ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wartość wskaźnika kostka-ramię $<0,5$ lub ciśnienia tętniczego na wysokości kostki <50 mmHg wskazują na ciężkie upośledzenie ukrwienia stopy. Z kolei wartość wskaźnika $>1,3$ sugeruje, że naczynia nie poddają się uciskowi w wyniku usztywnienia ścian tętnic, do którego u chorych z cukrzycą zwykle prowadzą zmiany miażdżycowe zlokalizowane w obrębie błony środkowej.

Krytyczne niedokrwienie kończyny definiuje się jako stan, w którym chory odczuwa przewlekły ból spoczynkowy, występują owrzodzenia i zgorzel spowodowane obiektywnie udowodnioną chorobą tętnic [609]. Trzeba przy tym pamiętać, że w wypadku stopy cukrzycowej owrzodzenia występują często mimo prawidłowego stanu makrokrążenia. Są one spowodowane zaburzeniami mikrokrążenia i – najczęściej – także neuropatią. Tak czy inaczej, owrzodzenia takie należy pieczołowicie leczyć, ponieważ również mogą doprowadzić do zgorzeli i konieczności amputacji [610].

Szczegółowe badania mające precyzyjnie ocenić anatomię zwężeń tętnic należy wykonywać tylko u chorych ze wskazaniami do leczenia inwazyjnego w celu przywrócenia ukrwienia kończyn. Metodą z wyboru w takich przypadkach jest ultrasonografia z duplex-dopplerem. Angiografię tętnic należy zarezerwować dla sytuacji, w których możliwe wydaje się przeprowadzenie rewaskularyzacji. W Tabeli XVI przedstawiono różne metody oceny krążenia obwodowego.

Leczenie

Działania ogólne i leki przeciwplatekcyjne

Działania ogólne, podejmowane u chorych z cukrzycą i chorobą naczyń obwodowych w celu zmniejszenia globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, powinny być intensywne, co szczegółowo opisano w innym miejscu prezentowanego podsumowania. Leczenie nadciśnienia należy prowadzić energicznie, jednak u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn i bardzo niskimi ciśnieniami perfuzji obwodowej zbyt silne obniżenie ciśnienia tętniczego może być groźne dla stopy. Do czasu opanowania krytycznej sytuacji priorytetem musi być ochrona tkanek dystalnych części kończyn. W takich wypadkach ciśnienie należy utrzymywać na poziomie, który zapewnia odpowiedni napływ tętniczy do tych tkanek.

Hamowanie aktywności płytek za pomocą ASA w dawce 75–250 mg dziennie jest wskazane u wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 i CVD bez przeciwwskazań, natomiast u pacjentów z ciężką chorobą naczyń obwodowych w pewnych wypadkach warto rozważyć wzmocnienie hamowania agregacji płytek za pomocą kłopidogrelu lub dipyridamolu łącznie z leczeniem

Tabela XVI. Ocena krążenia obwodowego u chorych z cukrzycą

w gabinecie lekarskim u każdego pacjenta	
ocena wzrokowa	zaczernienie w zależności od pozycji kończyny zblednięcie przy uniesieniu brak wzrostu włosów dystrofia paznokci owrzodzenia lub zmiany zgorzelinowe
ocena palpacyjna	tętno sucha i chłodna skóra wrażliwość na bodźce
pomiar ciśnienia	na wysokości kostki oraz na ramieniu
w poradni naczyniowej (gdy są wskazania)	
pomiary ciśnień w częściach dystalnych i/lub poszczególnych odcinkach naczyń	
oscylografia	
test wysiłkowy na bieżni (z lub bez pomiaru ciśnienia w części dystalnej kończyny po wysiłku)	
ultrasonografia z duplex-dopplerem dla oceny mikrokrążenia	
przezskórny pomiar ciśnienia tlenu	
kapilaroskopia przyżyciowa	
w pracowni naczyniowej	
obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego	
angiografia	

przeciwzakrzepowym heparyną drobnocząsteczkową jako lekiem pierwszego rzutu [611–614].

U chorych z owrzodzeniami na podłożu neuropatii, niewywołanymi niedokrwieniem, najważniejszym elementem leczenia jest zniesienie jakiegokolwiek zewnętrznego ucisku w okolicy owrzodzenia, co czasem wymaga unieruchomienia pacjenta w wózku inwalidzkim. Takie owrzodzenia goją się wówczas bez żadnych interwencji mających bezpośrednio poprawić makrokrążenie. Delikatne opatrywanie rany oraz stosowanie butów ortopedycznych lub odpowiedniego bandażowania należy powierzyć wyspecjalizowanej instytucji [610]. Niestety, wiele amputacji przeprowadza się w przypadkach, w których optymalne leczenie zachowawcze pozwoliłoby uratować kończynę.

Rewaskularyzacja

Jeżeli warunki anatomiczne na to pozwalają, u każdego chorego z krytycznym niedokrwieniem kończyny należy podjąć próbę rewaskularyzacji [609]. Może ona polegać na wykonaniu przezskórnej angioplastyki lub zabiegu chirurgicznego, najlepiej z wykorzystaniem żyły odpiszczelowej jako pomostu naczyniowego. Przezskórna angioplastyka to metoda z wyboru w wypadku obecności krótkich zwężeń zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach tętnic powyżej kolana. Zabiegi przezskórne w tej lokalizacji można łączyć z chirurgicznym

pomostowaniem zmian dystalnych. U chorych z chromaniem przestankowym próbę rewaskularyzacji należy podjąć, gdy objawy uniemożliwiają normalne funkcjonowanie, a zmiany zlokalizowane są w proksymalnych naczyniach [609]. U pacjentów z chromaniem, u których konieczne byłoby wykonanie chirurgicznego pomostowania tętnic podudzi, bardziej wskazane jest postępowanie zachowawcze.

Leczenie farmakologiczne krytycznego niedokrwienia kończyn

Jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym wpływie na rokowanie u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn jest syntetyczna prostacyklina (Ilomedin, Iloprost), podawana codziennie dożylnie przez 2–4 tygodni. Jak wynika z metaanalizy, w wyniku takiego leczenia zmniejsza się nasilenie spoczynkowego bólu i wielkość owrzodzeń w porównaniu z placebo. Co ważniejsze, prawdopodobieństwo pozostawania przy życiu bez amputowanej kończyny po 6 mies. wyniosło 65% w grupie leczonych Iloprostem i 45% w grupie placebo [615].

Udar mózgu

Zalecenia

Klasa IIa

- (1) Z punktu widzenia profilaktyki udaru mózgu ważniejsze jest zapewnienie odpowiedniej redukcji ciśnienia tętniczego niż wybór określonego leku. Być może stosowanie leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron przynosi większe korzyści kliniczne niż te, które wynikają z samego tylko obniżenia ciśnienia. (*Poziom wiarygodności: B*)
- (2) Chorych z ostrym udarem mózgu i cukrzycą należy leczyć wg tych samych zasad co pacjentów bez cukrzycy. (*Poziom wiarygodności: C*)

Podstawy

U chorych z cukrzycą ryzyko względne udaru mózgu jest zwiększone 2,5–4,1-krotnie u mężczyzn, a u kobiet 3,6–5,8-krotnie. Po uwzględnieniu pozostałych czynników ryzyka udaru, zagrożenie to jest nadal ponaddwukrotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy, co oznacza, że cukrzyca jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu [83, 618]. Związek między hiperglikemią *per se* a udarem jest znacznie słabiej wyrażony niż między hiperglikemią a MI. Powikłania cukrzycy, takie jak białkomocz, retinopatia i neuropatia autonomiczna, zwiększają ryzyko udaru [619, 620]. Zwykle ma on charakter niedokrwienno. Wykazano, że TIA zwi-

astuje wystąpienie udaru mózgu w ciągu najbliższych 90 dni, co wskazuje na duże zagrożenie wynikające z TIA, zwłaszcza u chorych na cukrzycę [623].

Profilaktyka udaru mózgu

Działania podejmowane w celu zapobiegania udarowi powinny się opierać na wielokierunkowej strategii obejmującej leczenie nadciśnienia, hiperlipidemii, mikroalbuminurii oraz zwalczanie hiperglikemii, a także stosowanie leków przeciwplatek wg zasad opisanych w innym miejscu tego dokumentu.

Wyniki badania HOPE oraz *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) sugerują, że redukcja częstości występowania udarów mózgu u chorych z cukrzycą podczas leczenia opartego na inhibitorach ACE jest większa, niż można by tego oczekiwać po samym tylko obniżeniu ciśnienia tętniczego, i że występuje także u pacjentów bez nadciśnienia [373, 624]. W badaniu LIFE zanotowano podobny trend w wyniku stosowania antagonisty receptorów angiotensyny II [378]. Jednak w wielu innych badaniach, w tym w ALLHAT, nie wykazano korzyści ze stosowania określonej klasy leków hipotensyjnych w odniesieniu do zagrożenia udarem [380, 384].

W badaniu HPS brała udział duża, bo licząca 5963 osoby, podgrupa chorych z cukrzycą. Zgodnie z zasadami randomizacji przydzielono ich do leczenia placebo lub simwastatyną w dawce 40 mg dziennie. Simwastatyna zmniejszyła częstość występowania udarów o 24% [344].

Leki przeciwplatekowe zmniejszają częstość występowania udaru mózgu u chorych z cukrzycą i są wskazane zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej [625]. Lekiem pierwszego rzutu powinien być ASA w małej dawce (75–250 mg dziennie), w razie jego nietolerancji należy podawać klopidogrel w dawce 75 mg dziennie [438, 613]. U chorych z powtórny udarem należy rozważyć leczenie skojarzone ASA i dipyridamolem [626, 627]. W badaniu MATCH z udziałem 7599 chorych, wśród których 68% cierpiało na cukrzycę, połączenie ASA i klopidogrelu wiązało się ze wzrostem ryzyka krwawienia bez zauważalnych korzyści w zakresie występowania incydentów sercowo-naczyniowych [628]. Także w badaniu CHARISMA nie potwierdzono korzyści z przewlekłego leczenia dwoma lekami przeciwplatekowymi – ASA i klopidogrelem [629].

Częste występowanie udaru mózgu w krótkim czasie po TIA uzasadnia wykonywanie badań diagnostycznych w czasie pierwszych 7 dni po TIA. Postępowanie takie ma na celu zmniejszenie ryzyka kolejnego, potencjalnie bardziej groźnego incydentu neurologicznego. Wskazane jest wykonanie echokardiografii

i ultrasonografii tętnic szyjnych. Za pomocą przezczaszkowego badania dopplerem można wykryć zwiększone występowanie mikrozatorów, a duża ich liczba stanowi surogat przyszłych incydentów mózgowych [631]. Po wystąpieniu TIA lub udaru na podłożu zwężenia tętnicy szyjnej można dokonać optymalizacji leczenia farmakologicznego, rezygnując z leczenia operacyjnego w trybie pilnym, co pozwala odroczyć zabieg i wykonać go bezpieczniejszym w planowy sposób [632]. Skuteczną formą leczenia w profilaktyce udaru u chorych z krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej jest endarterektomia, metody tej jednak nie poddano swoistej ocenie w grupie pacjentów z cukrzycą [632]. Ponieważ powikłania podczas i po takim zabiegu są częstsze u chorych z cukrzycą, podejmując decyzję o leczeniu operacyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę na ogólne ryzyko około- i pooperacyjnych zachorowań i zgonów [633]. Alternatywą dla endarterektomii tętnic szyjnych jest ich angioplastyka z wszczepieniem stentu. Wykazano, że metoda ta przynajmniej nie ustępuje rewaskularyzacji chirurgicznej i może się okazać preferowanym sposobem leczenia u chorych wysokiego ryzyka [634].

Leczenie w ostrej fazie udaru mózgu

Leczenie w ostrej fazie udaru mózgu u chorych z cukrzycą powinno przebiegać zgodnie z zasadami stosowanymi w populacji ogólnej. Leczenie trombolityczne jest skuteczne w udarze niedokrwiennym pod warunkiem wdrożenia go w ciągu pierwszych 3–4 godz. [635]. Zmniejsza wówczas śmiertelność i stopień inwalidztwa, wiąże się jednak z ryzykiem krwawienia, a jego stosowanie i efekty u chorych z cukrzycą wymagają analizy w ramach otwartego rejestru (SITS-MOST, www.acute-stroke.org).

Zachowawcze leczenie udaru polega na ścisłym monitorowaniu funkcji życiowych oraz optymalizacji krążenia i parametrów metabolicznych, w tym glikemii, w warunkach oddziały udarowego [636]. Chorych należy poddawać wczesnej rehabilitacji neurologicznej oraz korygować wszelkie nieprawidłowości, zgodnie z zasadami opisanymi w części „Profilaktyka udaru mózgu”. Ostatnie badania wskazują, że wczesne podjęcie leczenia nadciśnienia w ostrej fazie udaru może być korzystne, obecnie zaleca się jednak szybkie obniżanie ciśnienia jedynie w sytuacji, gdy jest ono bardzo podwyższone, powyżej 220 mmHg dla ciśnienia skurczowego i/lub 120 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. Nawet wówczas należy być bardzo ostrożnym, by nie obniżyć go do poziomu, przy którym może się nasilać niedokrwienie, i nie o więcej niż 25% w pierwszym dniu leczenia [637].

Intensywna terapia

Zalecenia

Klasa I

- (1) Ścisła kontrola glikemii za pomocą intensywnej insulinoaterapii zmniejsza śmiertelność i chorobowość dorosłych pacjentów po zabiegach kardiologicznych. (Poziom wiarygodności: B)
- (2) Ścisła kontrola glikemii za pomocą intensywnej insulinoaterapii zmniejsza śmiertelność i chorobowość dorosłych pacjentów w ciężkim stanie. (Poziom wiarygodności: A)

Hiperglikemia a wyniki leczenia chorych w stanie krytycznym

Stres, jakim jest ciężka choroba, prowadzi do zaburzeń metabolicznych i hormonalnych. U chorych zwykle w wyniku oporności na insulinę oraz zwiększonego wytwarzania glukozy rozwija się hiperglikemia, co określa się mianem „cukrzycy stresowej” lub „cukrzycy urazowej” [638, 639]. W ostrej fazie ciężkiej choroby w wyniku nasilenia zarówno glukoneogenezy, jak i glikogenolizy zwiększa się wątrobowe wytwarzanie glukozy, chociaż stężenie insuliny w surowicy, która w warunkach normalnych hamuje te szlaki metaboliczne, jest wysokie. Ważną rolę odgrywa podwyższone stężenie glukagonu, kortyzolu, hormonu wzrostu, amin katecholowych i cytokin [640–645]. Do hiperglikemii, oprócz zwiększonego wytwarzania glukozy, przyczynia się upośledzone pochłanianie tkankowe glukozy pozostające pod kontrolą insuliny.

Wyniki kilku opublikowanych niedawno badań wyraźnie dowodzą, że hiperglikemia jest ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko śmierci i powikłań u takich chorych. Metaanaliza uwzględniająca chorych z MI ujawniła silny i niezmienny związek między stresową hiperglikemią i podwyższonym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego oraz zastoinowej niewydolności serca i wstrząsu kardiogenego [646]. Nawet niewielkie podwyższenie FPG u chorych z CAD poddawanych PCI wiąże się ze znaczącym wzrostem ryzyka zgonu [647]. Wysokość glikemii u chorych poddawanych CABG jest ważnym czynnikiem prognostycznym opóźnionej ekstubacji po zabiegu [648]. Retrospektywna analiza zróżnicowanej populacji ciężko chorych pacjentów ujawniła też, że nawet umiarkowana hiperglikemia wiąże się ze znacząco podwyższoną śmiertelnością szpitalną [649]. Około 30% tych chorych zostało przyjętych na OIOM ze wskazań kardiologicznych. Hiperglikemia wskazywała na wzrost częstości powikłań i zgonów również u osób po udarze mózgu [651], ciężkim urazie mózgowym [652, 653], po urazie ogólnym [654, 655] i ciężkim poparzeniu [656].

Kontrola glikemii w ciężkich stanach za pomocą intensywnej insulinoterapii

Przełomowe prospektywne badanie kontrolowane z randomizacją i udziałem dużej grupy chorych hospitalizowanych na OIOM, głównie po rozległych zabiegach chirurgicznych lub z powodu wystąpienia powikłań po takich zabiegach, ujawniło, że intensywna insulinoterapia prowadzona u chorych w ciężkim stanie przynosi znaczne korzyści kliniczne [445]. W grupie konwencjonalnego leczenia insuliną stosowano ją tylko w przypadkach znacznej hiperglikemii $>11,9$ mmol/l (215 mg/dl) w celu utrzymania stężenia glukozy w granicach 10,0–11,1 mmol/l (180–200 mg/dl). Stosując ten schemat postępowania, uzyskano średnie stężenie glukozy ok. 8–9 mmol/l (150–160 mg/dl), a więc hiperglikemię. W grupie intensywnej insulinoterapii lek ten podawano w dawkach zapewniających utrzymanie glikemii na poziomie 4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl), co zaowocowało średnim stężeniem glukozy ok. 5–6 mmol/l (90–100 mg/dl), czyli normoglikemią, bez istotnego klinicznie ryzyka zdarzeń niepożądanych spowodowanych hipoglikemią. Ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi za pomocą insuliny znacząco zmniejszyła śmiertelność podczas pobytu na OIOM, z 8,0 do 4,6% (redukcja o 43%). Ten korzystny efekt był najsilniej wyrażony w grupie pacjentów wymagających intensywnej opieki przez >5 dni, w której śmiertelność zmniejszyła się z 20,2 do 10,6%, a śmiertelność wewnątrzszpitalna z 26,3 do 16,8%. Ponad 60% wszystkich chorych uczestniczących w tym badaniu stanowili pacjenci po operacjach serca. W tej podgrupie intensywnej insulinoterapia spowodowała zmniejszenie śmiertelności na OIOM z 5,1 do 2,1%.

Oprócz zapobiegania zgonom, intensywne leczenie insuliną w znacznej mierze zapobiegało wielu powikłaniom związanym z ciężką chorobą, takim jak polineuropatia, bakteriemia, niedokrwistość i ostra niewydolność nerek [445]. Chorzy byli także w mniejszym stopniu uzależnieni od przedłużonej wentylacji mechanicznej oraz intensywnej opieki. Korzyści kliniczne z takiego leczenia obserwowano w większości podgrup o różnym rozpoznaniu, w tym u osób z chorobami serca. W wypadku tej ostatniej podgrupy badanie obserwacyjne wykazało ponadto, że intensywna insulinoterapia poprawia również odległe wyniki leczenia, pod warunkiem że wdrożona zostaje najpóźniej w 3. dniu pobytu na OIOM, przy czym korzystny wpływ na przeżywalność utrzymuje się do 4 lat od chwili randomizacji [657]. Szczególnie u chorych z izolowanym uszkodzeniem mózgu intensywna insulinoterapia w sposób szczególny chroni ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy i poprawia wyniki odległej rehabilitacji [657]. Co ważne, w dużym kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją udowodniono nie-

dawno, że protokół kontroli glikemii z Leuven, opracowany głównie z myślą o grupie chorych po zabiegach chirurgicznych [445], jest tak samo skuteczny u chorych leczonych na OIOM ze wskazań czysto internistycznych [659]. W analizowanej zgodnie z zamiarem leczenia grupie 1200 chorych istotnie zmniejszyła się częstość zachorowań, w tym nowej dysfunkcji nerek, szybciej udawało się zakończyć wentylację mechaniczną, wypisać pacjentów z OIOM i ze szpitala. W grupie tej leczenie insuliną nie zmniejszyło w istotny statystycznie sposób śmiertelności (śmiertelność wewnątrzszpitalna z 40,0 do 37,3%, $p=0,3$). Nie powinno to dziwić, ponieważ moc statystyczna badania była zbyt mała w odniesieniu do takiego punktu końcowego. W docelowej grupie chorych długo leczonych na OIOM (przynajmniej 3 dni), w odniesieniu do której moc badania była wystarczająca, intensywna insulinoterapia spowodowała zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej (z 52,5% w podgrupie chorych leczonych metodą konwencjonalną do 43,0% w przypadku terapii intensywnej; $p=0,009$) oraz nawet bardziej uderzający spadek częstości powikłań. W Tabeli XVII przedstawiono podsumowanie badań oceniających intensywną insulinoterapię w leczeniu chorych w ciężkim stanie.

Mechanizmy odpowiedzialne za poprawę rokowania w wyniku intensywnej insulinoterapii

Analiza wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazała, że hiperglikemia i duża dawka insuliny wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu [665]. Dlatego do poprawy rokowania w wyniku intensywnego leczenia insuliną przyczyniła się kontrola glikemii i/lub inne metaboliczne efekty insuliny towarzyszące ścisłej kontroli glikemii, nie zaś dawka podanej insuliny *per se*. Prawdopodobnym wytłumaczeniem zależności między dużą dawką insuliny i śmiertelnością jest silniej zaznaczona oporność na insulinę u cięższych chorych pacjentów, u których ryzyko zgonu jest większe. Zagrożenie zgonem faktycznie pozostaje w liniowej zależności z poziomem hiperglikemii, bez wyraźnego punktu odcięcia, poniżej którego nie obserwowano dalszych korzyści z leczenia [665]. U osób, u których stosowano konwencjonalną insulinoterapię i wystąpiła jedynie umiarkowana hiperglikemia [6,1–8,3 mmol/l (110–150 mg/dl)], ryzyko zgonu było niższe niż u pacjentów ze znacznie zwiększonym stężeniem glukozy we krwi [8,3–11,1 mmol/l (150–200 mg/dl)], ale jednocześnie wyższe niż u chorych, u których uzyskano kontrolę glikemii $<6,1$ mmol/l (110 mg/dl) za pomocą intensywnej insulinoterapii. Także inne dane wskazują, że korzystny wpływ na śmiertelność można przypisać skutecznej kontroli glikemii/metabolizmu, a nie bezwzględ-

Tabela XVII. Opublikowane badania, w których oceniano intensywną insulinoterapię u chorych w stanie krytycznym

Pozycja w piśmiennictwie	Van den Berghe et al. [445]	Van den Berghe et al. [659]	Krinsley [660]	Grey i Perdrizet [661]	Furnary et al. [662]
grupa chorych	chirurgiczni	internistyczni	chirurgiczni/ internistyczni	chirurgiczni	leczenie kardiochirurgiczne u chorych z cukrzycą
liczba chorych	1548	1200/767 ^a	1600	61	4864
badanie z randomizacją	tak	tak	nie	tak	nie
docelowa wartość glikemii	<6,1	<6,1	<7,8	<6,7	<8,3
śmiertelność	↓	↓	↓		↓
polineuropatia stanu terminalnego	↓				
bakteriemia/ciężkie zakażenia	↓	–	–	↓	
ostra niewydolność nerek	↓	↓	↓		
przetoczenia masy erythrocytarnej	↓		↓		
czas trwania wentylacji mechanicznej	↓	↓			
długość pobytu	↓	↓	↓		↓
głębokie zakażenia rany po sternotomii					↓

^a wpływ na chorobowość u wszystkich chorych wg zamiaru leczenia (n=1200), wpływ na chorobowość i śmiertelność u chorych pozostających na OIOM przez co najmniej 3 doby (n=767)

nej wielkości podanej dawki insuliny [649, 666]. Ścisła kontrola glikemii <6,1 mmol/l (110 mg/dl) okazała się również kluczem do zapobiegania rozwojowi polineuropatii stanu krytycznego, bakteriemii, niedokrwistości i ostrej niewydolności nerek [665]. Jeżeli unikanie hiperglikemii rzeczywiście ma tak duże znaczenie, jest zadziwiające, że zapewnienie kontroli glikemii tylko przez stosunkowo krótki czas, w którym chory wymaga intensywnej terapii, pozwoliło uniknąć najgroźniejszych powikłań czyhających na osoby krytycznie chore. Prawidłowe komórki bronią się same przed umiarkowaną hiperglikemią, zmniejszając liczbę kanałów transportujących glukozę [667]. Z drugiej strony przewlekła hiperglikemia wywołuje powikłania cukrzycowe w czasie wielokrotnie dłuższym niż czas, jaki był konieczny dla zapobieżenia groźnym dla życia powikłaniom podczas intensywnej terapii. Stąd też wydaje się, że hiperglikemia jest bardziej toksyczna u chorych w ciężkim stanie niż u osób zdrowych lub pacjentów z cukrzycą. Przyczyną tego może być nasilenie niezależnego od insuliny wychwyty glukozy, który umożliwiają kanały GLUT-1, GLUT-2 oraz GLUT-3, co powoduje przeładowanie komórek glukozą [668]. Prawdopodobnie więc korzystne działanie intensywnej insulinoterapii można tłumaczyć, przynajmniej częściowo, zapobieganiem toksyczności glukozy [658, 668–671]. Do poprawy rokowania mogą się jednak przyczyniać również inne efekty działania insuliny [668, 669, 671–673].

Aspekty ekonomiczne w cukrzycy

Zalecenia

Klasa I

- (1) Leczenie hipolipemizujące jest uzasadnionym z punktu widzenia ekonomicznej opłacalności sposobem zapobiegania powikłaniom. (Poziom wiarygodności: A)
- (2) Ścisła kontrola nadciśnienia cechuje się korzystnym stosunkiem efektywności i kosztów. (Poziom wiarygodności: A)

Badania oceniające koszty związane z chorobą

Obciążenia, jakie niesie ze sobą cukrzyca, najczęściej ocenia się za pomocą badań określających ekonomiczne skutki choroby, których celem jest oszacowanie całkowitych kosztów wynikających z określonej choroby lub patologii [679, 680]. Badanie CODE-2 [706] zaprojektowano w celu określenia całkowitych wydatków ponoszonych przez system ochrony zdrowia w związku z cukrzycą typu 2 w 8 krajach europejskich, przy zastosowaniu tej samej metodologii. Włączono do niego pacjentów z Belgii, Francji, Niemiec, Włoch, Holandii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Zastosowano w nim odwrócony schemat analizy oparty na ocenie częstości występowania choroby, co oznacza, że zgromadzono dane o wszystkich wydatkach zdrowotnych poniesionych

na chorych na cukrzycę. Ze względu na dużą częstość chorób współistniejących, u pacjentów z cukrzycą typu 2 niemożliwe jest oddzielenie wydatków wynikających z cukrzycy od wydatków związanych z innymi chorobami. Można jedynie próbować dokonać tego za pomocą metod epidemiologicznych, porównując chorych z i bez cukrzycy. Podjęto wysiłki w celu zapewnienia jednolitości w zakresie gromadzenia danych, analizy i formułowania wyników, przez co badanie to stwarza szanse na międzynarodowe porównania. W Tabeli XVIII zestawiono całkowite wydatki w poszczególnych krajach, koszty w przeliczeniu na chorego oraz procentowy udział kosztów związanych z cukrzycą w całości wydatków systemu ochrony zdrowia.

Całkowite wydatki związane z opieką zdrowotną nad chorymi na cukrzycę w tych ośmiu krajach wyniosły 29 mld euro. W przeliczeniu na pacjenta koszt wahał się od 1305 euro w Hiszpanii do 3576 euro w Niemczech. Wystąpiły istotne różnice szacunkowego udziału cukrzycy w całości wydatków zdrowotnych w poszczególnych krajach, co wskazuje, że mimo dołożenia wszelkich starań w celu zapewnienia takiej samej metodyki gromadzenia danych, mogły się zdarzyć różnice w sposobie prowadzenia badania w różnych krajach.

Bardzo niska wartość w Holandii może oznaczać niższe koszty, prawdopodobnie jednak jest skutkiem szumu informacyjnego wynikającego z selekcji badanych chorych i/lub niedoszacowania częstości występowania cukrzycy typu 2. Analizując różnice między poszczególnymi krajami, być może trzeba również uwzględnić różnice w definiowaniu wydatków zdrowotnych.

Koszty wynikające z powikłań

Wyniki badania CODE-2 wskazują, że w wypadku cukrzycy nie choroba sama w sobie czy jej leczenie, ale raczej jej powikłania pochłaniają większość środków.

W badaniu tym chorych podzielono na grupę osób bez powikłań, tylko z powikłaniami mikroangiopatycznymi, tylko z powikłaniami makroangiopatycznymi oraz pacjentów z jednoczesnym występowaniem obu typów powikłań. W trzech ostatnich grupach względne koszty były 1,7-, 2,0- i 3,5-krotnie wyższe niż w grupie chorych bez powikłań [707]. Głównym motorem wzrostu kosztów okazały się droższe hospitalizacje w grupie pacjentów z powikłaniami. Jest to rzeczą naturalną, ponieważ rzadko hospitalizuje się chorych z powodu cukrzycy, natomiast wskazaniem do natychmiastowej hospitalizacji są powikłania makroangiopatyczne, takie jak MI. Leczenie szpitalne jest też najdroższym elementem opieki zdrowotnej w całej omawianej próbie, co kolejny raz ukazuje, jak wielkie znaczenie mają powikłania. Co ciekawe, leki sercowo-naczyniowe są najważniejszą kategorią leków i pochłaniają ok. 1/3 wydatków związanych z farmakoterapią. Kosztują więcej niż insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe razem wzięte.

Trzeba sobie uzmystowić, że badanie CODE-2 uwzględni jedynie część kosztów związanych z cukrzycą, obejmuje bowiem tylko bezpośrednie wydatki w systemie ochrony zdrowia. Tymczasem zmniejszenie produkcji spowodowane absencją chorobową, przedwczesne zakończenie pracy zawodowej i częste zgony osób w młodym wieku także wiążą się z wysokimi kosztami. W badaniach, w których uwzględniono ten element łącznie z pozostałymi kosztami wynikającymi z cukrzycy, stanowi on nawet >50% wszystkich kosztów [696, 697].

Opłacalność interwencji terapeutycznych

Terapię hipolipemizującą za pomocą statyn u chorych z cukrzycą oceniano w wielu badaniach. W podgrupie pacjentów z cukrzycą w badaniu 4S wskaźniki opłacalności dla terapii 20–40 mg simwastatyny okazały się znacząco niższe niż zwykle uznawane za świadczące

Tabela XVIII. Bezpośrednie koszty medyczne związane z opieką nad chorymi z cukrzycą typu 2 w 8 krajach europejskich oraz ich udział w całości wydatków systemów ochrony zdrowia tych krajów (1998) [706]

Kraj	Suma kosztów [mln euro]	Koszt na pacjenta [euro]	Udział w wydatkach systemu ochrony zdrowia [%]
Belgia	1 094	3295	6,7
Francja	3 983	3064	3,2
Niemcy	12 438	3576	6,3
Włochy	5 783	3346	7,4
Holandia	444	1889	1,6
Hiszpania	1 958	1305	4,4
Szwecja	736	2630	4,5
Wielka Brytania	2 608	2214	3,4
Wszystkie kraje	29 000	2895	5,0

o korzystnym stosunku kosztów do korzyści [708]. Także do badania HPS włączono chorych z cukrzycą, co wskazuje na akceptowalne wskaźniki opłacalności u pacjentów obciążonych tego rzędu ryzykiem [709]. Analizując te badania, trzeba pamiętać, że uwzględniono w nich koszt simwastatyny przed wygaśnięciem ochrony patentowej. Po wygaśnięciu patentu cena leku znacznie spadła, co oznacza, że stosowanie statyn u chorych na cukrzycę będzie prawdopodobnie opłacalne w profilaktyce wtórnej i że będzie je cechować bardzo niska wartość wskaźników opłacalności w profilaktyce pierwotnej.

Inna strategia zapobiegania powikłaniom makroangiopatycznym opiera się na kontroli ciśnienia tętniczego. Jej skuteczność oceniano w ramach UKPDS, w którym analizowano ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego za pomocą beta-blokerów i inhibitorów ACE. Przeprowadzona niedawno analiza kosztów i korzyści tej interwencji wykazała, że wspomniana strategia leczenia jest bardzo opłacalna [711].

Uzasadniony jest zatem wniosek, że koszty, jakie ponosi się za sobą cukrzyca, stanowią znaczący odsetek wydatków systemów ochrony zdrowia w Europie. Ponieważ najbardziej kosztowne jest leczenie powikłań tej choroby, ogromne znaczenie ma odpowiednie postępowanie zapobiegające rozwojowi powikłań.

Dodatek. Akronimy i skróty

2h GP = stężenie glukozy w 2 godz. po obciążeniu
 4S = *Scandinavian Simvastatin Survival Study*
 ACC = *American College of Cardiology*
 ACCP = *American College of Chest Physicians*
 ACS = ostry zespół wieńcowy
 ADA = *American Diabetes Association*
 ADP = difosforan adenozyliny
 AF = migotanie przedsionków
 AHA = *American Heart Association*
 ALFA = *Etude en Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire*
 ALLHAT = *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*,
 AMI = acute myocardial infarction
 ARIC = *Atherosclerotic Risk in Community*
 ASCOT-LLA = *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*
 ATP III = *Adult Treatment Panel III*
 AWESOME = *Angina with Extreme Serious Operative Mortality Evaluation*
 BB = beta-bloker
 BMI = indeks masy ciała
 CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe/rewaskularyzacja chirurgiczna
 CAD = choroba wieńcowa
 CARDS = *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*

CVD = choroby układu krążenia
 DCCT = *Diabetes Control and Complication Trial*
 DES = stent uwalniający leki,
 DIGAMI = *Diabetes Glucose And Myocardial Infarction*
 DM = cukrzyca
 EASD = *European Association for the Study of Diabetes*
 ECLA = *Estudios Cardiológicos Latinoamerica*
 EKG = elektrokardiogram
 ESC = *European Society of Cardiology*
 EUROPA = *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Disease*
 FFA = wolne kwasy tłuszczowe
 FIELD = *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*
 FPG = stężenie glukozy w osoczu na czczo
 FRISC-II = *Fragmin and fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*
 HbA_{1c} = stężenie hemoglobiny glikowanej
 HOPE = *Heart Outcomes Prevention Evaluation*
 HOT = *Hypertension Optimal Treatment*
 HPS = *Heart Protection Study*
 HR = częstotliwość rytmu serca
 IFG = nieprawidłowa glikemia na czczo
 IGH = upośledzenie homeostazy glukozy
 IGT = upośledzona tolerancja glukozy
 LIFE = *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*
 MI = zawał mięśnia sercowego
 NGR = brak zaburzeń glikemii
 NNT = liczba osób, które należy leczyć, aby zapobiec jednemu przypadkowi choroby
 n-STEMI = MI bez uniesienia odcinka ST
 OGTT = doustny test tolerancji glukozy
 OR = iloraz szans
 PCI = przezskórna interwencja wieńcowa
 PROCAM = *PROspective CARdiovascular Munster*
 PROGRESS = *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*
 PROVE-IT = *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*
 SOLVD = *Studies of Left Ventricular Dysfunction*
 SPATRIAL = *Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study*
 STEMI = MI z uniesieniem odcinka ST
 TIA = przemijający atak niedokrwieny
 TNT = *Treat to New Targets Trial*
 UKPDS = *United Kingdom Prospective Diabetes Study*
 VAHIT = *Veterans Administration HDL Trial*
 WHO = Światowa Organizacja Zdrowia

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo towarzyszące pracy jest dostępne w wersji elektronicznej na stronie internetowej www.kardiologiapolska.pl

Kardiodiabetologia – nowa gałąź medycyny

prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań



Pod koniec lat 90. XX wieku zaczęła się rozwijać nowa gałąź medycyny nazywana kardiodiabetologią. Inspiracją do jej utworzenia stały się wyniki wielu badań klinicznych, które ujawniły, że śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest zdecydowanie wyższa aniżeli w pozostałej populacji. Obserwacje te dotyczyły nie tylko chorych z cukrzycą typu 2, lecz również znajdujących się w okresie stanu przedcukrzycowego, a nawet młodych osób z wieloletnią cukrzycą typu 1. Pojawiły się w tym okresie doniesienia wykazujące, że notowana dzięki postępowi technik i metod leczenia poprawa rokowania u osób z CVD nie dotyczyła pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Kolejnym milowym krokiem w rozwoju kardiodiabetologii było badanie DIGAMI 1, które uświadomiło lekarzom praktykom, jak istotną rolę w zwiększonej śmiertelności osób z ostrym zespołem wieńcowym odgrywa hiperglikemia. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne uznało ideę rozwoju kardiodiabetologii za jedno z dziesięciu najważniejszych wydarzeń związanych z postępem kardiologii w 2002 r. W tym okresie w zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) pojawiły się już pierwsze rekomendacje dotyczące zapobiegania i leczenia choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą. W Polsce problem ten znalazł swój wyraz w opublikowanych po raz pierwszy *Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na rok 2005*. Chociaż w latach 2000–2006 wydano wiele podręczników z zakresu kardiodiabetologii, to jednak nie udało się ustalić odpowiednich zaleceń dla środowiska kardiologicznego. Z dużym uznaniem środowisko diabetologiczne przyjęło opublikowane w styczniu 2007 r. opracowanie przedstawiające wspólne w tym zakresie stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego (EASD). Dziwi jedynie, że wśród osób zaproszonych do opracowania zaleceń zabrakło wielu niekwestionowanych autorytetów w zakresie diabetologii klinicznej.

Rekomendacje ESC/EASD mogą być przyjęte przez diabetologów praktyków z mieszanymi odczuciami. Wytyczne zostały bowiem sformułowane w sposób mało precyzyjny. Większość tekstu stanowią przytaczane wyniki badań klinicznych, które są na ogół dobrze znane zarówno kardiologom, jak i lekarzom zajmującym się chorymi na cukrzycę. Z powodu obfitej podbudowy teoretycznej znalezienie odpowiednich wytycznych może czytelnikowi nastręczać dużych trudności. Z drugiej jednak strony opracowanie wnosi wiele praktycznych wartości i odważnych rekomendacji.

Autorzy zwracają uwagę na celowość rozpoznawania nie tylko cukrzycy, lecz również wcześniejszych etapów zaburzeń gospodarki węglowodanowej, do których zalicza się nieprawidłową glikemię na czczo oraz nieprawidłową tolerancję glukozy. Stanowią one tzw. stan przedcukrzycowy. Twórcy rekomendacji wskazują na istnienie liniowej zależności pomiędzy hiperglikemią a ryzykiem rozwoju CVD. Podzielają pogląd, że obniżenie punktu odcięcia dla prawidłowych wartości stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej z 110 mg/dl (6,1 mmol/l) do 100 mg/dl (5,6 mmol/l) jest bardzo kontrowersyjne. Nie wiadomo więc, która wartość graniczna zostanie ostatecznie zaakceptowana przez grono ekspertów WHO. Podobnie jak w rekomendacjach diabetologicznych autorzy sugerują, aby oznaczeń hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) nie wykorzystywać dla celów diagnostycznych, ale jako sposób monitorowania wyrównania metabolicznego cukrzycy.

W pierwszej części rekomendacji znalazły się dwa niezwykle istotne, nowatorskie zalecenia. Pierwsze z nich dotyczy obowiązku współpracy pomiędzy kardiologami i diabetologami. W każdym przypadku podejrzenia choroby niedokrwiennej serca u osoby z cukrzycą konieczna jest konsultacja kardiologiczna, natomiast u pacjentów z CVD, przy stwierdzeniu jakichkolwiek zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w proces planowania dalszej terapii powinien być włączony lekarz diabetolog. Druga godna podkreślenia rekomendacja wskazuje na inny niż w populacji ogólnej model postępowania diagnostycznego w kierunku cukrzycy u osób z CVD. W każdym takim przypadku niezwłocznie należy wykonać doustny test tolerancji glukozy i dopiero na tej podstawie rozpoznawać lub wykluczać zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Test ten powinien być przeprowadzany

nawet u osób, u których uprzednio stwierdzano prawidłowe wartości glikemii na czczo. Wiadomo bowiem, że u chorych z CVD i normoglikemią na czczo często pojawia się hiperglikemia poposiłkowa. Stanowi ona niezwykle istotny czynnik ryzyka chorobowości i zgonów z powodu CVD. Ślusznie się proponuje, aby dla celów przesiewowych, przed podjęciem działań diagnostycznych w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wyodrębnić w ogólnej populacji grupy osób wysokiego ryzyka cukrzycy i CVD. Autorzy rekomendacji sugerują wykorzystywanie dla tych celów *Finish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), w wersji zmodyfikowanej przez Lindstroma i Tumilehto. Zwraca się też uwagę, że rozpoznanie zespołu metabolicznego, niezależnie od zastosowanej klasyfikacji, pozwala wyodrębnić osoby z wyższym ryzykiem rozwoju CVD. Zdaniem grupy ekspertów ESC/EASD, ten sposób ich identyfikacji nie wykazuje jednak przewagi nad wyliczeniem, powszechnie dotąd używanego, wskaźnika ryzyka wg *Framingham*.

Autorzy komentowanych rekomendacji podkreślają wyraźnie, że już w okresie stanu przedcukrzycowego rozwijają się powikłania naczyniowe o charakterze zarówno mikro-, jak i makroangiopatii. Dlatego też nawet wczesne stadia zaburzeń gospodarki węglowodanowej powinny być intensywnie leczone. Wskazują oni na potrzebę koncentrowania uwagi na wartościach glikemii poposiłkowej, silnego predyktora CVD. W mojej opinii, bardzo przydatne klinicznie są rekomendacje zamieszczone w rozdziale „Identyfikacja osób wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub cukrzycy”. Po raz pierwszy pojawiło się tam zalecenie, aby u chorych z dużym ryzykiem cukrzycy (stan przedcukrzycowy) zalecać nie tylko zmianę stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny), lecz również w razie potrzeby zastosować farmakoterapię redukującą ryzyko lub opóźniającą rozwój cukrzycy typu 2. Proponuje się, aby na wczesnym etapie zaburzeń gospodarki węglowodanowej rozważyć rozpoczęcie leczenia za pomocą metforminy, tiazolidinedionów lub akarbozy. Pojawienie się takich sugestii ma szczególne znaczenie dla lekarzy klinycystów. Pomimo braku odpowiednich rekomendacji w tym zakresie, wielu z nich stosowało już wcześniej metforminę u osób w okresie stanu przedcukrzycowego z innymi jeszcze czynnikami ryzyka CVD.

W komentowanych zaleceniach metformina została uznana za lek pierwszego rzutu we wszystkich przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy typu 2. Zalecenia te są zgodne z opublikowanym w sierpniu 2006 r. *Stanowiskiem Grupy Ekspertów Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. Również ADA w swoich zaleceniach na rok 2007 rekomenduje stosowanie metforminy od samego początku rozpoznania cukrzycy typu 2, równoległe ze zmianą stylu życia. W wytycznych dotyczących terapii cukrzycy typu 2 znalazło się również miejsce dla innych grup leków hipoglikemizujących. Pochodne sulfonylomocznika, tiazolidinediony czy też insulinoterapię zaleca się

obecnie jako leczenie uzupełniające terapię metforminą, przy trudnościach w osiągnięciu docelowych wartości HbA_{1c} (<7,0%) za pomocą monoterapii. Autorzy zaleceń wskazują na korzyści kliniczne wynikające z wczesnego rozpoczęcia insulinoterapii i podkreślają, że często dopiero zastosowanie insuliny umożliwia uzyskanie normoglikemii. Należy podkreślić, że wytyczne ESC/EASD zalecają wprowadzenie okresowej insulinoterapii u osób ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2, u których przed ujawnieniem choroby zanotowano znacznego stopnia ubytek masy ciała lub też występują wyraźne objawy kliniczne w postaci wielomoczu i/lub wzmożonego pragnienia. Sugeruje się, że wskazaniem do czasowego leczenia insuliną jest również w tych przypadkach wartość glikemii >250 mg/dl (>13,8 mmol/l). Trzeba jednak pamiętać, że u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 po uzyskaniu normoglikemii należy odstawić insulinę i zastosować leczenie zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Insulinoterapię w postaci iniekcji preparatów krótko działających, podawanych przed posiłkami, należy też wcześniej zastosować u pacjentów z trudną do opanowania hiperglikemią poposiłkową.

W omawianych rekomendacjach znalazło się także miejsce dla roli edukacji, zmiany stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny), samokontroli i prawidłowej regulacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w redukcji chorobowości i śmiertelności z powodu CVD. Środowisku kardiologicznemu zwraca się również uwagę na konieczność prawidłowego leczenia nie tylko cukrzycy typu 2, lecz również typu 1, dla której metodą z wyboru jest intensywna insulinoterapia.

Rekomendowane jest wieloczynnikowe leczenie osób ze stanem przedcukrzycowym lub z cukrzycą typu 2. Zalecenia dotyczące celów terapeutycznych oraz sposobu leczenia dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego są zgodne z wytycznymi opracowanymi wcześniej przez odpowiednie towarzystwa naukowe. Wśród leków hipolipemizujących nadal prym wiodą statyny i to nie tylko w prewencji wtórnej, ale też w pierwotnej. Fibraty, chyba niedoceniane, są rekomendowane jedynie jako leki uzupełniające, pomimo że jednocześnie podkreśla się wiodącą rolę niskich stężeń HDL-C w rozwoju CVD u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W części dotyczącej leczenia nadciśnienia tętniczego zwraca uwagę twierdzenie, że u wszystkich chorych na cukrzycę w skład terapii przeciwnadciśnieniowej powinny wchodzić inhibitory enzymu konwertującego. Zaznaczono także, że blokery receptora angiotensyny również hamują rozwój i progresję cukrzycowych powikłań naczyniowych o charakterze mikro i makroangiopatii.

W komentowanych zaleceniach ustosunkowano się do leczenia ostrego zespołu wieńcowego u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Przypomina się, że leczenie fibrynolityczne u osób z cukrzycą powinno być stosowane w takim samym zakresie jak u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podkreśla się także

konieczność zwiększenia dla tej grupy pacjentów dostępności do angiografii i zabiegów rewaskularyzacyjnych. Wskazano na celowość stosowania u nich w prewencji wtórnej beta-blokerów, ACE-inhibitorów, aspiryny i/lub klopidogrelu. Mało wyraziste są natomiast rekomendacje dotyczące leczenia hipoglikemizującego w ostrych zespołach wieńcowych. Budzą one we mnie pewien niedosyt i rozczarowanie. Autorzy podkreślają co prawda, że dla poprawy dalszego rokowania konieczne jest możliwie szybkie osiągnięcie normoglikemii, nie precyzują jednak, w jaki sposób stan ten można uzyskać. Zdziwienie budzi zalecenie sugerujące, aby dożylną infuzję insuliny stosować jedynie u pacjentów z wyraźnie podwyższonymi wartościami stężenia glukozy we krwi w momencie przyjęcia do szpitala. Nie potrafię ustosunkować się do powyższego twierdzenia, ponieważ nie podano, jakie wartości glikemii autorzy mieli na myśli. Rekomendacja może się bowiem odnosić do wartości np. 145 mg/dl (7,2 mmol/l), 180 mg/dl (10,0 mmol/l), a może do >300 mg/dl (16,7 mmol/l). Tak nieprecyzyjne zalecenia sprzyjać będą z pewnością indywidualnym, często nietrafnym decyzjom terapeutycznym. Pojawiły się również wytyczne dotyczące pacjentów z cukrzycą i „względnie” prawidłowym stężeniem glukozy we krwi przy przyjęciu do szpitala. Autorzy zalecają w tych przypadkach terapię doustnymi lekami hipoglikemizującymi(?). Powyższa rekomendacja z pewnością będzie niezrozumiała dla lekarzy praktyków. Nie wyjaśnia ona bowiem, jakie powinno być prawidłowe postępowanie u pacjenta np. ze świeżo wykrytą cukrzycą w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego. Nie rozumiem, czy sugeruje się w tych przypadkach podanie leków doustnych, które ujawnią swoje działanie nie wcześniej niż po upływie 24 godz.? Autorzy nie precyzują też, jaką terapię zastosować u osoby z powikłanym (np. wstrząsem) przebiegiem ostrego zespołu wieńcowego. Czy w sytuacji, gdy pacjent leczony był dotychczas metforminą, terapię taką należy kontynuować? Wiadomo przecież, że w warunkach niedotlenienia tkanek istnieją bezwzględne przeciwwskazania do jej stosowania. Musi się też pojawić pytanie, czy w pierwszym dniu zawału u pacjenta leczonego dotychczas insulinią przy prawidłowej wartości glikemii także zastosować leki doustne? W tym miejscu należy przypomnieć, że doustne leki hipoglikemizujące wykazują różne czasy działania. W przebiegu zaburzeń hormonalnych (tzw. „burzy hormonalnej”) towarzyszących ostremu niedokrwieniu mięśnia sercowego nasila się insulinooporność, zdecydowanie pogarszająca dotychczasowe wyrównanie metaboliczne. Dlatego też normoglikemia stwierdzana np. w 2. godz. ostrego zespołu wieńcowego nie jest równoznaczna z utrzymywaniem stężenia glukozy we krwi na prawidłowym poziomie w kolejnych godzinach. Może się ujawnić wówczas zarówno hiper-, jak i hipoglikemia. Wiadomo, że obydwa te stany zdecydowanie negatywnie wpływają na dalsze rokowanie. Nie znalazłam w rekomendacjach ESC/EASD jakichkolwiek

zaleceń dotyczących monitorowania glikemii w 1. dobie zawału. Wystąpienie w tym okresie groźnych dla życia zaburzeń rytmu czy nagłej śmierci sercowej u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej często bywa związane ze stanem krótkotrwałej nawet hipoglikemii. Być może pewne niedomówienia w zaleceniach zawierają zawołowane przesłanie do kardiologów, aby przy trudnościach terapeutycznych poprosić o pomoc diabetologa.

Równie skromne są rekomendacje dotyczące udaru mózgu u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, mimo że – podobnie jak w ostrym zespole wieńcowym – hiperglikemia jest obecna u >65% pacjentów. Moje uwagi krytyczne są tym bardziej uzasadnione, że w rozdziale dotyczącym intensywnej opieki w stanach krytycznych rekomenduje się stosowanie intensywnej insulinoterapii (dożylna infuzja insuliny). Mało precyzyjne są również zalecenia dotyczące postępowania w niewydolności serca u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Zwrócono co prawda uwagę na toczące się dyskusje na temat stosowania w tych przypadkach insuliny, podkreślając jednocześnie, że złe rokowanie wynika z naturalnego przebiegu cukrzycy, a nie z rodzaju terapii. Nie znalazłam w komentowanych zaleceniach rekomendacji dotyczących leczenia metforminą tej grupy pacjentów. Nie ustalono bowiem dotychczas, czy bezpiecznie można ją stosować jeszcze w III okresie niewydolności serca wg NYHA i należy zrezygnować z terapii metforminą dopiero w IV okresie. Jest to o tyle istotne, że zgodnie ze wszystkimi obowiązującymi wytycznymi, u osób z cukrzycą typu 2 terapię metforminą utrzymuje się nawet w czasie długotrwałej insulinoterapii.

Mimo licznych uwag krytycznych i odczuwanego niedosytu uważam, że opublikowane zalecenia mają istotną wartość kliniczną. Powinny stanowić krok milowy w ustalaniu zasad terapeutycznych dla pacjenta „kardiodiabetologicznego”. Przypomniały one często zapomnianą prawdę, że problemy zdrowotne chorego są całością i nie można ich prawidłowo rozwiązywać, gdy kardiolog woli nie zauważać zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a diabetolog bezobjawowej choroby serca.

Piśmiennictwo

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl. 1): S4-S41.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8 (supl. A): A1-A49.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.