

Czy można zapobiegać rozwojowi powikłań o charakterze makroangiopatii? Co nowego opublikowano na ten temat w 2009 roku?

Is it possible to prevent the macroangiopathic diabetic complications? What new they published to this topic in 2009?

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Szybko się zwiększa liczba chorych na cukrzycę. Cukrzyca powoduje zarówno bardzo istotne pogorszenie jakości życia, jak i skrócenie czasu przeżycia. Główną przyczyną nadumieralności chorych na cukrzycę są rozwijające się powikłania sercowo-naczyniowe. W przygotowanym opracowaniu zwrócono uwagę na zagadnienia związane z rozwijającymi się powikłaniami sercowo-naczyniowymi u chorych na cukrzycę. Przedstawiono zagadnienia związane: 1) z wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami podsumowującymi wiedzę na temat ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2; 2) z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u młodych chorych na cukrzycę typu 2; 3) z ryzykiem wystąpienia powikłań mózgowych oraz rokowaniem u chorych na cukrzycę typu 2; 4) ze znaczeniem zmian parametrów biochemicznych względem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, oraz 5) ze stosowanym leczeniem u chorych na cukrzycę typu 2 względem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 85–92

Słowa kluczowe: *cukrzyca typu 2, powikłania makroangiopatyczne (powikłania sercowe, powikłania mózgowie), młodzi chorzy, zapobieganie*

ABSTRACT

Quickly increase the number of diabetic subjects. Diabetes cause very significant worsening the quality of life as well as shortening the time experiences. The main cause of mortality in diabetic subjects is cardiovascular complications. In the prepared study I payed attention to issues associated with cardiovascular complications at diabetics. In the study I presented connected issues: 1) with multicenter, randomize study summing up the knowledge about the risk of cardiovascular complications at type 2 diabetics subjects; 2) with the risk of cardiovascular complications at young

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

type 2 diabetics; 3) with the risk of the appearance of cerebral complications and promising at type 2 diabetics subjects; 4) with the biochemical parameters changes and the risk of cardiovascular complications at type 2 diabetics, and 5) with the applied treatment at type 2 diabetics and cardiovascular complications.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (2), 85–92

Key words: type 2 diabetes, macroangiopathic complications (cardiac complications, cerebral complications), young diabetics subjects, prevention

WPROWADZENIE

Szybko się zwiększa liczba chorych na cukrzycę. Jeszcze 15 lat temu, w 1995 roku, na świecie z jej powodu cierpiało 135 mln osób. Obecnie liczba ta wynosi około 285 mln osób. Przewiduje się, że w roku 2030 na świecie na cukrzycę będzie chorowało 435 mln osób. Cukrzyca jednak to nie tylko problem liczby chorych. Powoduje ona zarówno bardzo istotne pogorszenie jakości życia, jak i skrócenie czasu przeżycia pacjentów. Szacuje się, że osoba, która zachoruje na cukrzycę w wieku 50 lat, będzie żyła 14 lat krócej niż osoba bez tej choroby. Główną przyczyną nadumieralności chorych na cukrzycę są rozwijające się powikłania sercowo-naczyniowe. W niniejszym opracowaniu autor zwrócił uwagę na zagadnienia związane z rozwijającymi się w jej przebiegu powikłaniami sercowo-naczyniowymi u chorych na cukrzycę, o których pisano w najważniejszych czasopismach diabetologicznych.

WIELOŚRODKOWE, RANDOMIZOWANE BADANIA PODSUMOWUJĄCE WIEDZĘ NA TEMAT RYZYKA POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Zarówno utrzymujące się długotrwale podwyższone stężenie glukozy we krwi, jak i poposiłkowy wzrost glikemii wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od zwiększonej wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) lub glikemii na czczo. Wydaje się, że stres oksydacyjny indukowany wzrostem glikemii to czynnik prowadzący do rozwoju opisanych zmian. W badaniu *Study of Prevent–Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)*, w którym u chorych stosowano bloker α -glukozydazy — akarbozę, wykazano nie tylko zmniejszenie poposiłkowej hiperglikemii, ale również redukcję liczby przypadków powikłań sercowo-naczyniowych.

Autorzy Raz i wsp. [1] za cel wielonarodowościowego, randomizowanego, kontrolowanego badania postawili sobie ocenę wpływu poposiłkowego stężenia glikemii i/lub glikemii na czczo na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytym ostrym zawale serca (badanie *Hyperglycemia and its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [HEART2D]*).

Badaniem tym objęto chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 30–75 lat. Pacjentów, którzy w okresie poprzedzających 21 dni lub krótszym przebyli zawał serca, włączano do grupy PRANDIAL (stosowano w niej insulinę Lispro 3 \times dziennie przed posiłkiem) w celu uzyskania glikemii 2 godziny po posiłku na poziomie poniżej 7,5 mmol/l. Pozostałych chorych kwalifikowano do grupy BASAL (w grupie tej stosowano insulinę NPH 2 \times dziennie lub glarginę raz dziennie) w celu uzyskania glikemii na czczo na poziomie poniżej 6,7 mmol/l.

Autorzy włączyli do badania 1115 chorych na cukrzycę typu 2 — 557 osób do grupy PRANDIAL i 558 osób do grupy BASAL. Średni czas udziału badanych w obserwacji wynosił 963 dni. W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze wyniki obserwacji.

Badanie przerwano z powodu braku efektu w każdej z grup. Nie wykazano także różnicy w zakresie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych między badanymi grupami. Wyniki badania HEART2D są dużym zaskoczeniem, ale fakt, że badanie prawidłowo zaplanowano i przeprowadzono, pozwala je uznać za wiarygodne.

W dużych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach dowiedziono, że odpowiednio prowadzone leczenie nadciśnienia tętniczego prowadzi do obniżenia ryzyka rozwoju powikłań związanych z małymi i dużymi

Tabela 1. Wyniki obserwacji w badaniu HEART2D

Parametr	Grupa PRANDIAL	Grupa BASAL	Znamiennosc statystyczna	Współczynnik ryzyka (HR)
Ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego	31,2%	32,4%	NS	0,98
Glikemia na czczo	–	7,0 v. 7,7	–	–
Glikemia 2 h po posiłku	7,8 v. 8,6	–	–	–

HR — hazard ratio; NS — nieistotne statystycznie

naczyniami krwionośnymi. Wykazano również, że dalsza kontrola glikemii prowadzi do zmniejszenia ryzyka dotyczącego małych naczyń krwionośnych.

Zoungas i wsp. [2] zbadali wpływ dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii na zmniejszenie ryzyka powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 2. Tym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem (*Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation [ADVANCE]*) objęto 11 140 chorych na cukrzycę. Analizowano w nim skuteczność perindoprilu stosowanego łącznie z indapamidem w porównaniu z placebo oraz intensywnego wyrównania glikemii z użyciem gliklazylu MR.

Udowodniono, że terapia łączona (przeciwnadciśnieniowa i przeciwiglikemiczna) powodowała obniżenie ryzyka rozwoju lub progresji nefropatii o 33%, rozwoju makroalbuminurii o 54% oraz rozwoju mikroalbuminurii o 26%. Terapii łączonej towarzyszyło również zmniejszenie ryzyka zgonu o 32% ($p < 0,04$). Po przeprowadzeniu badań autorzy doszli do wniosku, że intensywna terapia obniżająca ciśnienie tętnicze oraz wyrównująca glikemię wywołuje istotne obniżenie ryzyka zgonu oraz rozwoju powikłań naczyniowych.

Mimo wielu badań epidemiologicznych, których wyniki sugerują, że zła kontrola glikemii wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w badaniach, w których w leczeniu stosowano terapię hipoglikemizującą, nie wykazano redukcji liczby takich incydentów. Badanie *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* jest jednym z randomizowanych prospektywnych badań przeprowadzonych w celu określenia wpływu poprawy wyrównania glikemii na ryzyko dotyczące dużych naczyń krwionośnych. Po okresie obserwacji, trwającej średnio ponad 5 lat, w grupie leczonych intensywnie nie wykazano ograniczenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych mimo obniżenia odsetka HbA_{1c} o 1,5%.

Reaven i wsp. [3] zbadali hipotezę, czy wyjściowe zaawansowane zmiany miażdżycowe mogą wpływać na odpowiedź na poprawę wyrównania glikemii w badaniu VADT. Autorzy poddali randomizacji 301 osób z badania VADT i przy użyciu tomografii komputerowej ocenili u nich naczynia wieńcowe. Ponowne badanie przeprowadzono po upływie 7,5 roku.

Podczas trwającej średnio 5,2 roku obserwacji stwierdzono 89 incydentów sercowo-naczyniowych. Autorzy wykazali, że u chorych, u których stwierdzono mniej zaawansowane zmiany w naczyniach wieńcowych, intensywne leczenie hipoglikemizujące zredukowało ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. U chorych, u których stwierdzono bardziej zaawansowane zmiany naczyniowe poprawa wyrównania metabolicznego nie powodowała zmniejszenia tego ryzyka.

Cukrzyca to przewlekła, poważna choroba, na którą cierpi ponad 10% dorosłych osób na świecie. Chorych na cukrzycę typu 2 cechuje 2–4-krotnie wyższe ryzyko rozwoju poważnych powikłań sercowo-naczyniowych w stosunku do osób niedotkniętych cukrzycą. Udowodniono, że mimo likwidacji takich czynników ryzyka, jak: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, nadal znaczny odsetek chorych na cukrzycę umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* wykazano, że mimo redukcji odsetka HbA_{1c} o 0,9% w ciągu 10 lat nie stwierdzono znamienego zmniejszenia ryzyka zawału serca.

Trunbull i wsp. [4] zaprezentowali wpływ poprawy wyrównania glikemii na ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy przeprowadzili metaanalizę badań UKPDS, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *ADVANCE* i *VADT*. Obserwacją objęto 27 049 osób cierpiących z powodu cukrzycy typu 2. W badanych grupach stwierdzono 2370 zdarzeń sercowo-na-

czyniowych. Lepsze wyrównanie metaboliczne, w stosunku do gorszego, spowodowały obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 9% oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca o 15%. Nie zmniejszyły się natomiast śmiertelność ogólna i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. U leczonych intensywnie pacjentów stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia incydentów hipoglikemii. Chorzy wyjściowo bez powikłań o charakterze mikroangiopatii mają większe szanse uniknięcia incydentów sercowo-naczyniowych. Autorzy wysunęli wniosek, że bardziej intensywne leczenie hipoglikemizujące powoduje obniżenie ryzyka pojawienia się powikłań sercowo-naczyniowych, ale jednocześnie przestrzegają przed zwiększeniem ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Powyższe badania sugerują więc, że stosowanie leczenia hipoglikemizującego powinno być indywidualizowane.

RYZYKO POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U MŁODYCH CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Jak już wspomniano, bardzo szybko wzrasta liczba chorych na cukrzycę typu 2 — zarówno dzieci, jak i dorosłych. Szczególnie istotny jest problem zwiększenia liczby nowych zachorowań wśród dzieci, ponieważ sytuacja taka prowadzi do wczesnego rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 powikłania sercowo-naczyniowe występują częściej i wiążą się ze wzrostem ryzyka śmiertelnych powikłań w stosunku do populacji ogólnej. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2, u których rozwinęła się ona w wieku 18–44 lat, powikłania sercowo-naczyniowe rozwijają się bardziej intensywnie. Wynika z tego, że rozpoznanie cukrzycy typu 2 u młodych osób wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań. Otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu to główne znane czynniki ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

West i wsp. [5] porównywali ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych między młodymi osobami, u których rozpoznano cukrzycę typu 2 oraz u młodych osób w tym samym wieku bez tej choroby. Badaniem objęto 106 chorych na cukrzycę typu 2 rozwiniętą w wieku 10–26 lat oraz 189 osób bez cukrzycy. Na podstawie przeprowadzonej obserwacji autorzy wykazali, że chorzy na cukrzycę typu 2 charakteryzują się:

- podwyższonym ciśnieniem tętniczym;
- większym obwodem talii;
- niższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*);

- wysokim stężeniem triglicerydów;
- wysokim stosunkiem albumin do kreatyniny.

Ponadto u chorych tych występują:

- wyższe stężenie apolipoproteiny B;
- wyższe stężenie fibrynogenu;
- wyższe stężenia interleukiny 6, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i leptyny;
- niższe stężenie adiponektyny.

Z przeprowadzonych badań wynika, że rozwój cukrzycy typu 2 u młodych osób jest znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Wśród takich czynników należy wymienić zaburzenia lipidowe i zaburzenia glikemii oraz czynniki zapalne i protrombinowe.

RYZYKO WYSTĄPIENIA POWIKŁAŃ MÓZGOWYCH ORAZ ROKOWANIE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że chorzy na cukrzycę charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu. Dowiedziono, że ryzyko to jest zwiększone u osób z podwyższonym stężeniem glukozy. Nie wszyscy autorzy potwierdzili takie stanowisko; inni potwierdzili je tylko u kobiet. Do tej pory nieznana jest odpowiedź na pytanie, jak glikemia na czczo i glikemia 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą wpływają na ryzyko zgonu w przebiegu udaru mózgu.

Hyvarinen i wsp. [6] zbadali 11 844 mężczyzn i 9862 kobiety, u których wykonano doustny test obciążenia glukozą. Badanych obserwowano przez 10,5 roku. U kobiet i mężczyzn bez cukrzycy wyjściowo stwierdzono, że zwiększenie glikemii na czczo o jedno odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) powoduje wzrost ryzyka wystąpienia udaru o 1,02 (95% CI: 0,83–1,25) u mężczyzn i o 1,52 (1,22–1,88) u kobiet. Zwiększenie glikemii o jedno SD w 2. godzinie doustnego testu obciążenia glukozą powoduje wzrost ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 21% u mężczyzn i o 31% u kobiet. Na podstawie przeprowadzonych badań można sugerować, że cukrzyca definiowana jako wzrost glikemii na czczo lub 2 godziny po doustnym teście obciążenia glukozą powoduje wzrost ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu. U mężczyzn bez cukrzycy natomiast podwyższone stężenie glukozy 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą jest lepszym predyktorem udaru niż glikemia na czczo. U kobiet sytuacja wygląda odwrotnie [6].

Występowanie hiperglikemii wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych po udarze mózgu. Sugeruje się, że glikemii przekraczającej 8,0 mmol/l w ostrej fazie po udarze towarzyszy wzrost śmiertelności. Poppe i wsp. [7] postanowili zbadać to zjawisko.

W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu przeanalizowali zależność między glikemią ponad 8,0 mmol/l a śmiertelnością u chorych po udarze mózgu. Badaniem objęli 1098 osób, wśród których 298 przeżyło udar mózgu i występowała u nich hiperglikemia (w tym 18% bez cukrzycy i 70% chorych na cukrzycę). Wykazano, że u chorych po udarze mózgu obecności hiperglikemii towarzyszy wzrost ryzyka zgonu (iloraz ryzyka [OR, *odds ratio*] = 1,5), wewnętrznego krwotoku (OR = 1,69) oraz gorsze rokowanie po 90 dniach od incydentu. Z badania wynika, że obecność hiperglikemii jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, krwotoku oraz gorszego rokowania u pacjentów po udarze mózgu. Należy zatem poczynić wszelkie starania, aby jak najlepiej wyrównać zaburzenia metaboliczne u chorych.

Cukrzyca typu 2, dyslipidemia oraz zaawansowany wiek to niezależne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Dotychczas nie przebadano indywidualnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca i choroby naczyń mózgowych u chorych na cukrzycę.

Hayashi i wsp. [8] postanowili zbadać zależność między stężeniem lipidów a wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca i choroby naczyń mózgowych u chorych na cukrzycę. Badaniem objęli 4014 chorych na cukrzycę typu 2 (1936 kobiet i 2078 mężczyzn), u których określono parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Po tym okresie u 1,59% badanych stwierdzono chorobę niedokrwinną serca, zaś u 1,43% — chorobę naczyń mózgowych. Z kolei u chorych w wieku poniżej 65 lat, z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i wysokim stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), stwierdzono wzrost ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. U osób w wieku 65 lat lub więcej, a w szczególności u osób powyżej 75. roku życia, z wysokim stężeniem cholesterolu frakcji HDL obserwowano natomiast wzrost ryzyka wystąpienia zarówno choroby niedokrwiennej serca, jak i choroby naczyń mózgowych.

Autorzy wnioskują, że niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL u chorych na cukrzycę jest czynnikiem ryzyka nie tylko choroby niedokrwiennej serca, ale także choroby naczyń mózgowych.

Chorzy na cukrzycę są obciążeni wyższym ryzykiem rozwoju otępienia. Zależność między cukrzycą a demencją jest jednak słabo poznana. W części badań wykazano powiązania między cukrzycą a demencją pochodzenia naczyniowego bądź chorobą Alzheimerera. Wyniki badań su-

gerują, że nasilenie utraty czynności poznawczych oraz otępienie są wynikiem zmian w strukturze mózgu i naczyń oraz zmian zwyrodnieniowych w mózgu. W przeprowadzonych badaniach dowiedziono także, że lepszej kontroli glikemii towarzyszy zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy, w tym udaru mózgu i neuropatii. W kilku badaniach stwierdzono, że poprawa wyrównania metabolicznego ogranicza pogłębianie się demencji.

Cukrzyca jest znanym czynnikiem ryzyka schorzeń naczyń i poprzez to zwiększa ryzyko otępienia. W badaniach wykazano, że choroba naczyń u pacjentów chorych na cukrzycę pociąga za sobą zaburzenia czynności poznawczych i otępienia.

Xu i wsp. [9] badali, czy istnieje związek między cukrzycą i jej wyrównaniem a różnymi chorobami otępieniami. Objęli badaniem grupę 1248 osób bez otępienia w wieku 75 lat lub więcej, których obserwowali przez wiele lat, zwracając uwagę na chorobę Alzheimerera i choroby otępienne pochodzenia naczyniowego. Chorych na Alzheimerera podzielono dodatkowo na tych, którzy przeżyli udar mózgu, oraz na osoby bez nadciśnienia tętniczego, chorób serca i udaru mózgu w wywiadzie. Cukrzycę rozpoznawano zgodnie z przyjętymi ogólnie kryteriami. Za złą kontrolę glikemii uznawano sytuację, w której glikemia na czczo była większa lub równa 11,0 mmol/l.

Podczas 9 lat obserwacji autorzy stwierdzili rozwój demencji u 420 osób, w tym u 47 osób, u których rozpoznano demencję naczyniową i u 320 chorych na Alzheimerera. Autorzy wykazali, że u chorych na cukrzycę ryzyko rozwoju demencji naczyniowej wzrasta 3,21 razy. Z kolei nierozpoznana cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Alzheimerera 3,29 razy. Dowiedziono również, że u chorych charakteryzujących się glikemią poniżej 7,8 mmol/l nie stwierdza się wzrostu ryzyka otępienia. Ponadto granicznie wyrównanej cukrzycy także towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju choroby Alzheimerera.

ZMIANY PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH A RYZYKO POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U CHORYCH NA CUKRZycę TYPU 2

Nadmiar tkanki tłuszczowej bierze udział w patogenezie nabytej zastoinowej niewydolności serca i schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest także czynnikiem wzrostu ryzyka nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i zaburzeń tolerancji glukozy. Zwiększenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) to surogat otyłości. Leptyna jest syntetyzowana w tkance

tłuszczowej — to hormon, który jest lepszym markerem schorzeń układu sercowo-naczyniowego niż wskaźnik BMI. W wielu badaniach dowiedziono, że leptyna uczestniczy w remodelingu sercowym i naczyniowym. Ważną sprawą jest odkrycie zależności między leptyną a niewydolnością serca, chorobami układu sercowo-naczyniowego i śmiertelnością u osób starszych.

Leib i wsp. [10] postawili sobie za cel przebadanie 818 starszych osób w średnim wieku 79 lat, biorących udział w badaniu *Framingham*.

Wykazano wyższe stężenie leptyny u kobiet. Korelowało ono ujemnie z wartością BMI ($p < 0,0001$). W ciągu 8 lat obserwacji zaobserwowano 129 incydentów niewydolności serca i 187 przypadków choroby układu sercowo-naczyniowego, a 391 osób zmarło. Z przeprowadzonych badań wynika, że stężenie leptyny wiąże się z ryzykiem niewydolności serca i chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wiele parametrów biochemicznych wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Dla przykładu, u tych chorych często występuje podwyższone stężenie kwasu moczowego. Wydaje się, że może być ono dodatkowym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W wielu wcześniejszych doniesieniach udowodniono, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej. W nowym retrospektywnym badaniu obejmującym 535 chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że podwyższone stężenie kwasu moczowego wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zoppini i wsp. [11] przebadali predyktywny wpływ kwasu moczowego na ryzyko zgonu ogólnego oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Badaniem objęli 2726 chorych na cukrzycę typu 2, których obserwowali przez 4,7 roku. U badanych określili stężenie kwasu moczowego i jego korelację z ryzykiem zgonu ogólnego i z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Po zakończeniu okresu obserwacji stwierdzili zgonu 12,1% pacjentów. W 4,1% przypadków przyczyną zgonu były powikłania sercowo-naczyniowe. Autorzy wykazali także, że wzrost stężenia kwasu moczowego ściśle się wiązał z ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych, jak również sercowo-naczyniowych.

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę typu 2. Identyfikacja tych czynników ryzyka ma fundamentalną wartość w zapobieganiu i leczeniu powikłań tego typu. Należy natomiast

stwierdzić, że leczenie 100–200 osób przez rok pozwala uniknąć jednego incydentu sercowo-naczyniowego. Wysokie stężenie adiponektyny jest jednym z istotniejszych czynników rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, nie potwierdzono tego jednak w badaniach.

Adiponektyna jest białkiem o ciężarze cząsteczkowym 30 kD, syntetyzowanym przez adipocyty. Adiponektyna wykazuje właściwości przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe poprzez wpływ na endotelium naczyń. Zmniejsza tworzenie komórek piankowatych i adhezję komórkową oraz bierze czynny udział w homeostazie kłębuszkowej. Jest wydalana z organizmu przez nerki w formie monomerów, dimerów i trimerów.

Von Eynatten i wsp. [12] ocenili wydalanie adiponektyny z moczem, traktując je jako czynnik ryzyka uszkodzenia naczyń. Badanie to przeprowadzono u 156 chorych na cukrzycę typu 2 z uszkodzeniem nerek w wywiadzie i u 40 osób zdrowych. Autorzy zbadali także stopień uszkodzenia naczyń, oceniając grubość błony środkowej/wewnętrznej naczyń.

Wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 2 wydalanie adiponektyny z moczem jest istotnie większe niż u osób zdrowych. Wiąże się ponadto z grubością błony środkowej/wewnętrznej tętnicy szyjnej. Z pracy wynika zatem, że wydalanie adiponektyny z moczem to niezależny czynnik ryzyka uszkodzenia naczyń. Autorzy wierzą, że czynnik ten stanie się wiodącym parametrem profilaktyki w tym względzie.

W ostatnio przeprowadzonych badaniach udowodniono, że wzrostowi spożycia kawy towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy lub zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Tym niemniej wyniki wielu wcześniej przeprowadzonych badań sugerują brak zależności między spożyciem kawy a wzrostem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w całej populacji. Z kolei dane na ten temat dotyczące chorych na cukrzycę są nieliczne.

Zhang i wsp. [13] analizowali zależność między spożyciem kawy a występowaniem choroby wieńcowej, udaru mózgu oraz śmiertelności u chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu *Heath Professional Follow-up Study* (HPFS). Objęto nim grupę 3497 chorych na cukrzycę, wyjściowo bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Autorzy wykazali, że po skorygowaniu względem wieku, palenia tytoniu i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego względne ryzyko rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego wynosiło 0,88 (NS), a względne ryzyko zgonu — 0,8 (NS)

u pijących ponad 4 filiżanki kawy dziennie w stosunku do niepijących kawy. W przypadku skorygowania wyników względem palenia tytoniu i czasu trwania cukrzycy również nie wykazano znamiennej różnicy. Autorzy wysunęli wnioski, że regularne picie kawy przez chorych na cukrzycę typu 2 nie zwiększa u nich ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

LECZENIE STOSOWANE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 A RYZYKO POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Chorych z zespołem metabolicznym cechują wyższe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy. Poszczególne składowe zespołu metabolicznego w różnym stopniu zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Podobnie każda komponenta zespołu metabolicznego w różnym stopniu zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

W badaniu *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) określano długoterminowy efekt działania fenofibratu na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Badaniem objęto 9795 chorych na cukrzycę typu 2, których obserwowano przez 5 lat. Fenofibrat, poprzez zmiany morfologii cząsteczek LDL, wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenie stężenia triglicerydów, mógł się przyczynić do redukcji liczby przypadków powikłań sercowo-naczyniowych.

Scott i wsp. [14] analizowali zmiany ryzyka sercowo-naczyniowego po zastosowaniu fenofibratu u chorych z zespołem metabolicznym lub bez tego zespołu (w zależności od obecności różnych składowych zespołu metabolicznego). Wykazali, że 80% uczestników badania FIELD spełniało kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Obecność każdej ze składowych tego zespołu zwiększała o 3% absolutne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w okresie 5 lat. Spośród nich z najwyższym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (17,8% w ciągu 5 lat) wiąże się znaczna dyslipidemia (wzrost stężenia triglicerydów do wartości $\geq 2,3$ mmol/l i niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL). Fenofibrat szczególnie istotnie obniżał ryzyko wystąpienia powyższych incydentów u chorych charakteryzujących się niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i u osób chorych na nadciśnienie tętnicze. Najlepszy efekt fenofibratu w odniesieniu do redukcji liczby przypadków powikłań sercowo-naczyniowych stwierdzono u chorych ze znaczną dyslipidemią (obniżenie ryzyka o 27%) [14].

Aktywatory PPAR- α (*peroxidase proliferator-activated receptor α*) — fibraty — są szeroko stosowanymi lekami u chorych charakteryzujących się obecnością zaburzeń lipidowych i gospodarki węglowodanowej. Leki te poza działaniem hipoglipemizującym wywierają także działanie niezależne od wpływu na gospodarkę lipidową typu: przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwtrombolityczne i poprawiające czynność śródbłonna. Wykazano, że metformina jest jedynym lekiem przeciwcukrzycowym zmniejszającym liczbę incydentów sercowo-naczyniowych, który ponadto wpływa na zaburzenia lipidowe, poprawia hemostazę i działa przeciwzapalnie. Bardzo ciekawy w tej sytuacji wydaje się łączny efekt stosowania metforminy i fibratów.

Pruski i wsp. [15] zbadali wpływ stosowania krótko-działającej metforminy i fibratów na gospodarkę lipidową i węglowodanową, na czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz na uwalnianie cytokin przez monocyty u chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzujących się prawidłowymi wartościami lipidów. Badaniem objęli 128 chorych na cukrzycę typu 2 z miernie nasilonymi zaburzeniami gospodarki lipidowej, początkowo leczonych metforminą lub przyjmujących placebo, do których następnie dodano mikronizowany fenofibrat lub placebo.

Autorzy wykazali, że fenofibrat działa korzystnie u osób z zaburzeniami lipidowymi w przebiegu cukrzycy, indukując zmiany stężeń CRP, fibrynogenu, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) i cytokin. Metformina wpływa natomiast na gospodarkę węglowodanową. Najlepszy efekt plejotropowy obserwowano po łącznym zastosowaniu metforminy i fenofibratu.

Autorzy wnioskują, że stosowanie metforminy łącznie z fenofibratem zapewnia lepszy efekt niż stosowanie samej metforminy i wywiera korzystny dla chorego wpływ na czynniki zapalne, hemostazę i wydzielanie cytokin przez monocyty.

Powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak zawał serca czy niedokrwienny udar mózgu, są główną przyczyną chorobowości i śmiertelności wśród chorych na cukrzycę. Wiele towarzystw naukowych, w tym *American Diabetes Association* (ADA), rekomenduje stosowanie kwasu acetylosalicylowego w pierwotnej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Inne towarzystwa natomiast, w tym towarzystwa europejskie, nie rekomendują jednoznacznie stosowania tego leku we wspomnianej grupie pacjentów.

Calvin i wsp. [16] postanowili ocenić efektywność kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań sercowo-

-naczyniowych u chorych na cukrzycę oraz dokonać oceny efektywności tego leku u chorych na cukrzycę i u osób bez tej choroby. Autorzy analizowali wszystkie badania na ten temat, jakie znajdowały się w bazach danych MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Web of Science* i *Scopus*. Ostatecznie do analizy włączono 9 dobrze udokumentowanych badań. Efektywność kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę była porównywalna z efektywnością u osób bez tego schorzenia. Większa była natomiast w przypadku występowania udaru mózgu (o 30%), zaś gorsza w odniesieniu do śmiertelności (o 12%) i zawału serca (o 19%).

Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że kwas acetylosalicylowy stosowany u cho-

rych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy obniża ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie liczby incydentów po zastosowaniu tego leku jest podobne u chorych na cukrzycę i u osób bez tego schorzenia.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca towarzyszy ogromny wzrost ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W pracy przedstawiono podsumowanie opublikowanych wyników badań dotyczących postępów w przewidywaniu wystąpienia oraz w leczeniu ewentualnych powikłań u chorych na cukrzycę typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Raz I., Wilson P.W.F., Strojek K. i wsp. Effects of prandial versus fasting glycaemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381–386.
2. Zoungas S., DeGalan B.E., Ninomiya T. i wsp. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068–2074.
3. Reaven P.D., Moritz T.E., Schwenke D.C. i wsp. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009; 58: 2642–2648.
4. Trunbull F.M., Abaira C., Anderson R.J. i wsp. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
5. West N.A., Hamman R.F., Mayer-Davis E.J. i wsp. Cardiovascular risk factors among youth with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 175–180.
6. Hyvarinen M., Qiad Q., Toumilehto J. i wsp. Hyperglycemia and stroke mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 348–354.
7. Poppe A.Y., Majumdar S.R., Jeerakathil T., Ghali W., Buchan A.M., Hill M.D. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care* 2009; 4: 617–622.
8. Hayashi T., Kawashima S., Itoh H. i wsp. Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals. *Diabetes Care* 2009; 32: 1221–1223.
9. Xu W.L., von Strauss E., Qiu C.X., Winblad B. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetes* 2009; 52: 1031–1039.
10. Leib W., Sullivan L.M., Harris T.B. i wsp. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2008; 32: 612–616.
11. Zoppini G., Targher G., Negri C. i wsp. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1716–1720.
12. Von Eynatten M., Liu D., Kock C. i wsp. Urinary adiponectin excretion. A novel marker for vascular damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 2093–2099.
13. Zhang W.L., Lopez-Garcia E., Li T.Y., Hu F.B., van Dam M.H. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1043–1045.
14. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. i wsp. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
15. Pruski M., Krysiak R., Okopień B. Pleiotropic action of short-term metformin and fenofibrate treatment, combined with lifestyle intervention, in type 2 diabetic patients with mixed dyslipidemia. *Diabetes Care* 2009; 32: 1421–1424.
16. Calvin A.D., Aggarwal N.R., Murad M.H. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *Diabetes Care* 2009; 32: 2300–2306.