

Open Access

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Conflict of interest: None declared. Received: 15.06.2013. Revised: 20.08.2013. Accepted: 10.09.2013.

New trends in the treatment of type 2 diabetes

Nowe trendy w leczeniu cukrzycy typu 2

Mateusz Czerwiński¹, Agnieszka Boniek¹, Remigiusz Sokółowski¹, Walery Zukow²

¹Department and Clinic of Geriatrics, Nicolaus Copernicus University Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland

²Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

Keywords: type 2 diabetes, hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, metabolic control, individualization of treatment.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, kontrola metaboliczna, indywidualizacja leczenia.

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes has become a problem in this day and age of almost unimaginable scale. This disease threatens men above all in relation to her late micro-and macrovascular complications and neuropathy, significantly impairing the quality of life for many patients. To effectively treat it alone is not enough to control hyperglycemia, a major symptom of diabetes. Nowadays, this disease requires the physician and patient as well, multivariate approach based on glycemic control, blood pressure and lipid levels. For each patient, determine individual treatment goals, taking into account factors that are necessary to achieve them.

Aim. Demonstration of how it should look like the treatment of type 2 diabetes in light of recent research.

Materials and Methods. Using keywords and topic of the initial assumptions, We analyzed randomized controlled trials, published in English in international journals.

Conclusions. Determining the treatment of a patient with type II diabetes requires a multidisciplinary approach from a doctor, patient-oriented. Patients must be enabled in the course of treatment decisions, and the process of treatment, consider the following factors: motivation and commitment to the patient in the treatment process, the risk of medication side effects (especially hypoglycaemia), duration of disease, life expectancy, co-morbidities, the presence and severity of vascular complications and the preferences and financial capabilities of the patient. It is thus possible to achieve success in the treatment of a patient and to ensure a better quality of life.

Streszczenie

Wstęp. Cukrzyca typu 2 stała się w dzisiejszych czasach problemem o wręcz niewyobrażalnej skali. Choroba ta zagraża ludziom przede wszystkim w związku z jej późnymi powikłaniami mikro i makronaczyniowymi oraz neuropatią, znacznie pogarszając jakość życia wielu pacjentów. Aby skutecznie ją leczyć nie wystarczy sama kontrola hiperglikemii, głównego objawu cukrzycy. W dzisiejszych czasach choroba ta wymaga od lekarza, a także i pacjenta, podejścia wieloczynnikowego opartego na kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów. Dla każdego pacjenta należy ustalać indywidualne cele leczenia z uwzględnieniem czynników, które są niezbędne do ich osiągnięcia.

Cel. Wykazanie jak powinno wyglądać leczenie cukrzycy typu 2 w świetle najnowszych badań.

Materialy i metody. Posługując się słowami kluczowymi i pierwotnymi założeniami tematu pracy, przeszukano publikacje medyczne z czasopism i podręczników autorów polskich i zagranicznych. Przeanalizowano randomizowane badania kliniczne, opublikowane w języku angielskim w międzynarodowych czasopismach.

Wnioski. Ustalenie leczenia chorego na cukrzycę typu drugiego wymaga od lekarza podejścia multidyscyplinarnego, ukierunkowanego na pacjenta. Chory musi być włączony w przebieg decyzji terapeutycznych, a sam proces leczenia, uwzględniać następujące czynniki: motywację i zaangażowanie pacjenta w proces leczenia, ryzyko działań niepożądanych przyjmowanych leków (przede wszystkim hipoglikemii), czas trwania choroby, przewidywaną długość życia, choroby współistniejące, obecność i zaawansowanie powikłań naczyniowych oraz preferencje i możliwości finansowe chorego. W ten sposób możliwe osiągnięcie sukcesu w terapii oraz zagwarantowanie pacjentowi lepszej jakości życia.

Introduction.

Diabetes, especially the type 2, has become the threshold of the twenty-first century, the problem of large scale, both in Poland and in the world. Currently, it is one of the most serious and common health problems and you have to come in contact with her professional practice. In 2012, diabetes had suffered more than 371 million of the world population, but almost half of the patients with diabetes were undiagnosed, and died at her 4.8 million people. [1]

In Poland, diabetes affects about 10% of the adult population, it is more than 3 million people and another 5 million are patients with glucose intolerance and diabetes mellitus 2011 caused more than 29,000 deaths. This disease is not only one of the major risk factors for cardio - vascular system, is also considered a risk equivalent, which is synonymous with the presence of symptomatic cardiovascular disease - vascular. In patients with diabetes, the risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease or peripheral vascular atherosclerosis is 2-4 times higher than in people without diabetes. It also results in higher hospital mortality and post-hospital patients after myocardial infarction, a higher risk of complications associated with acute and risk of retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Cardiovascular diseases are, in turn, the primary cause of morbidity and death of people with type 2 diabetes. [2, 3] In the years 2001-2011 in Poland NATPOL survey was conducted in 2011, the results of which determined the prevalence of risk factors for cardiovascular Poland. The aim of the project was to determine what proportion of the Polish population aged 18 to 79 years they have and how they have changed over the past ten years. It was found that although significant increase in the effectiveness of treatment for hypertension, but also increased the number of patients with this disease. The percentage of smokers and people with high cholesterol levels, on the other hand, you increase Veins in the percentage of obese people which correlates with an increase in the incidence of type 2 diabetes by 25% over the last ten years. [4]

Accumulation of risk factors for cardiovascular greatly increases the risk of cardiovascular complications, hence the care of people with diabetes is a serious social problem. [5]

Treatment of hyperglycemia

Effective treatment of diabetes should be based primarily on preventing and delaying the development of these complications cardio - vascular and be a complex and multifactorial. To achieve the aim must be to achieve recommended in the guidelines PTD 2013 targets in terms of both carbohydrate and lipid and blood pressure. Until recently, the issue of type 2 diabetes has been downplayed as opposed to type 1, which is thought to be more dangerous.

In 1993, he published the results of a large clinical trial called *the Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), which ran from 1983 to 1993 on a group of 1441 people aged between 13 and 39 years of age with type 1 diabetes. This study showed that maintaining glucose level as near as possible to the correct, slows the progression of ocular damage by 76%, about 50% of kidney and peripheral nerves by 60% caused by diabetes. Demonstrated that intensive insulin largely prevents the development of diabetic vascular complications of type 1. [3, 6] Also, clinical trials in different ways and levels of blood glucose control in type 2 diabetes have shown that lowering glucose levels can lead to a reduction in cardiovascular events - diseases.

In 1998, the results of the largest study of type 2 diabetes, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). The study included 5102 patients with newly diagnosed type 2 diabetes in the years 1977-1991. UKPDS demonstrated that the pursuit of metabolic translates into a reduction in the risk of complications. The overall rate of microvascular complications was reduced by 25% compared to the conventional treatment. [7] Hence the recommendation to maintain HbA1c in type 2 diabetes at a level not higher than 7%. Achieving this requires the introduction of the new antidiabetic drugs in the later stages of getting treatment. [8, 27]

The year 2003 should be associated with the introduction of the principle of multi-factor treatment, which involved simultaneous control of glycemia, lipemia and blood pressure. All this because of a major *Steno-2*, according to which glycemic control ($HbA1c \leq 6.5\%$), pressure equalization ($\leq 130/80$) and lipid (total chol. $\leq 175\text{mg/dl}$, TG $\leq 150 \text{ mg / dL}$) reduces the incidence of cardio - vascular and progression of retinopathy, nephropathy and neuropathy [9, 10].

A breakthrough in the current regimens for type 2 diabetes was published in the years 2008 to 2009 three large randomized clinical trials: ADVANCE, ACCORD and VADT (Table 1), which showed that intensive glucose lowering to reduce cardiovascular risk - does not bring significant vascular benefits in patients with long lasting diabetes. [6, 8, 24]

ACCORD study showed that participants treated intensively, the incidence of death was even higher than standard treatment. Therefore the intensive glucose-lowering therapy to achieve normal levels of HbA1c is associated with increased mortality and has no effect on the incidence of complications [8, 9,

21, 27]. Cities VADT and ADVANCE trials demonstrated that intensive glucose-lowering therapy reduces the risk of microvascular complications only, and does not have the effect of reducing the incidence of heart attacks. Until now, because of glycemic control to be a rule that the higher the greater the reduction in HbA1c reduction in the risk of vascular complications. Even seven years ago PTD has recommended lowering glyated hemo-globin to $\leq 6.1\%$ for all patients with diabetes. This position changed after the publication of the results w / in R & D PT currently recommends four target HbA1c: $\leq 7\%$ as a general criterion, $\leq 6.5\%$ for patients with short-term type 2 diabetes $\leq 8\%$ in elderly patients with longstanding diabetes and at least one complication macroangiopathy, HbA1c $\leq 6.1\%$ in women planning to become pregnant and non-pregnant. [11, 25]

Table 1. Summary of the results of ACCORD, ADVANCE, VADT. Modified p discontinuation Dabrowski, M., "The objectives of treating a patient with diabetes-how aggressively to pursue them?", Medicine Right arrow 2013, 3 (204), pp.20-28.

Study	Number of patients	Duration of diabetes (years)	Baseline HbA1c	Achieved HbA1c		The primary endpoint	HR primary endpoint (95% CI)	HR of death from all causes (95% CI)	HR death from cardio - vascular (95% CI)
				Intensive Treatment	Standard Therapy				
ACCORD	10251	10	8.10%	6.40%	7.50%	Myocardial infarction, or nonfatal stroke, cardiovascular death - vascular		1.22	1.35
							0,90 (0,78-1,04)	(1,01-1,46) p = 0,04	(1,04-1,76) p = 0,02
ADVANCE	11140	8	7.20%	6.30%	7.00%	Death cardio - vascular, myocardial infarction, or nonfatal stroke; formation / progression of retinopathy or nephropathy	0,9	0,93	0,88
							(0,82-0,98) p = 0,01	(0,83-1,06)	(0,74-1,04)
							For incident microvascular: 0,94 (0,84-1,06)		
VADT	1791	11.5	9.40%	6.90%	8.50%	Myocardial infarction or nonfatal stroke, fatal cardio - vascular, hospitalization for heart failure, revascularization	0,88	1,07	1,32
							(0,74-1,05)	(0,81-1,42)	(0,81-2,14)

In February 2012, published version of the common position of the ADA and EASD for a modern approach to the treatment of diabetes, which involves the patient's significant role in the therapeutic

process. According to this document, the physician should consider starting therapy: the patient's motivation and commitment in the process of treatment, the risk of medication side effects (especially hypoglycaemia), duration of disease, life expectancy, co-morbidities, the presence and severity of vascular complications and the preferences and capabilities of the patient. In other words, the doctor is only an advisor, but to achieve the goal of full glycemic control depends largely on the patient. [6, 8,12, 27] Hence, continued to emphasize the important role of non-pharmacological treatment of diabetes, the effects of which have the greatest impact. According to the ADA recommendations PTD and 2013 years of first-line drug for the treatment of type 2 diabetes is metformin. In case of contraindications can be used instead of metformin, a sulphonylurea, an inhibitor of DPP-4 and GLP-1 agonist, especially when one of our goals is to reduce the weight. When the maximum dose of oral monotherapy does not lead to the satisfactory level of HbA1c must be accompanied by a drug from another group, according to the ADA agonist of the GLP-1 or insulin. Note the selection appropriate drug having efficacy, risk of side effects and the cost of the product, which for example in the case of drugs incretin exceed the financial capacity of the patient. Following the still recent recommendations PTD, in the third stage to join an oral drug NPH intermediate acting as a single injection or long-acting insulin analogue. They may also provide basal insulin or a mixture of the two injections per day which allows you to reach a greater decrease in HbA1c, but is associated with risk of hypoglycemia and weight gain [6, 11,13].Currently, non-pharmacological measures and a wide range of antidiabetic agents joined a relatively new drugs incretin receptor agonists for the glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and drugs that inhibit the enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-4). They work in the mechanism of gastrointestinal axis - pancreatic, and reduce the level of glucose in the situation when it is elevated. This translates into a lack of adverse reaction which is hypoglycaemia. In addition, agonists of the GLP-1 via their action on the central nervous system zmniejszają appetite resulting in weight reduction, the desired effect in the case of type 2 diabetes. [22, 23, 24]

Treatment of hypertension

Patients with type 2 diabetes are more predisposed to the development of hypertension, the pathogenesis of which consists of various factors such as the autonomic neuropathy, tissue sensitivity to catecholamines, hyperinsulinemia, obesity-related renal causes a reduced level of renin and aldosterone. [14] In patients with diabetes, hypertension is diagnosed twice as often as in healthy people and people with diabetes should be monitored on a par with the level of blood glucose. As already mentioned above, a breakthrough for diabetes, the UKPDS also affected the treatment of

hypertension. The study showed that in patients under the strict control of blood pressure reduction to the average values of 144/82 mm Hg was associated with a significant reduction in the risk of stroke, microvascular complications, mortality associated with diabetes. [7, 10] There was a linear relationship between the increase in systolic blood pressure and the risk of heart attack or complications from small vessels. Therefore demonstrated that systolic blood pressure of 10 mm Hg resulted in an increased risk of myocardial infarction by 11%. [14] Since then, the global value of referrals target blood pressure was systolic blood pressure <130 mm Hg and diastolic blood pressure <80 mm Hg (AACE and IDF).The recommendations of the IDF in acceptable higher blood pressure only in elderly patients [10].PTD advised these values to the year 2010 when it released the results of the ACCORD dishes on antihypertensive treatment in diabetes. There were no differences in the reduction in risk of myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular - vascular the reduction in systolic blood pressure <120 mm Hg in patients receiving intensive and <140 mm Hg in the standard therapy group. The intensive antihypertensive effect in a lower rate of stroke, but this was paid for at the expense of the more common side effects and a higher consumption of antihypertensive drugs. [10] Since 2011, the recommendations of PTD appears to change recording in patients with type 2 diabetes reduce blood pressure to <140/90 mm Hg, although it may be lowering the pressure to <130 / <80 mm Hg in patients with newly diagnosed hypertension, no organ damage and patients with diabetic nephropathy. Also, the ADA in its recommendations in 2013 recommended a reduction of blood pressure in patients with diabetes and <140 mm Hg systolic and <80 mm Hg diastolic pressure. [11:13] Starting treatment of hypertension in patients with diabetes in the first place, be sure to non-pharmacological methods, or lifestyle changes such as reducing salt intake, more frequent physical activity, weight reduction, smoking cessation and alcohol consumption. Pharmacological treatment starts with the lowest effective dose of antihypertensive drug that if it fails, you can gradually increase. Preferred is the administration of long-acting agents. If you still do not get the desired effect, we include a second specimen. The majority of patients with type 2 diabetes, combination therapy is needed to adequately control blood pressure which is significantly greater than the choice of a particular drug. In this case, choose the combination of low-dose rather than increasing the dose of medication single drug. This is due to the fact that the occurrence of the adverse reactions are very low dose. [5] We remember that in the event of the presence of target organ damage, high normal blood pressure has enabled us to implement pharmacotherapy. The pressure of the second and third level should start treatment with two antihypertensive drugs. [11] Pharmacotherapy can start from: ACE inhibitor, sartanu, thiazide diuretics, calcium blockers or β -blockers. The most preferred is the start of therapy RAAS blockers. Drugs as

first-line ACE inhibitors are preferred. In case of intolerance or impaired renal function, it is advisable SART in. Secondly, it is recommended to attach the apniowego channel blocker amlodipine group or indapamide. The benefits of such combinations have proven ADVANCE trial and ACCOMPLISH. Principal, well-tolerated connections two drags proven effective in reducing the risk of cardio vascular system are therefore: ACEi + calcium channel blocker, ACEi + thiazide / indapamide, sartan + thiazide diuretic, calcium antagonist sartan +. While the connection is contraindicated β -blocker + thiazide diuretic because of the increased risk of metabolic disorders and diabetes. This deprecated is not significantly reduce the risk of cardiovascular disorders. The second connection is niezalecany ACEi + sartan, because the combination of these two drugs is associated with a higher risk of kidney damage, and does not bring additional benefits. Because of the increased risk of hyperkalemia should not be combined with ACE inhibitor potassium-sparing drug. Calcium channel blockers verapamil and dilitiazem combined with β -blockers can cause bradycardia and cause heart failure, and diuretics associated with the α -blockers promote orthostatic hypotension. [15]

If necessary, taking three drugs, one of which must be a diuretic. Among these drugs, diuretics should not be administered in renal failure with $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, should be used, loop diuretics. When dealing with patients after myocardial infarction drug of first choice is a β -blocker, which in the event of failure alone is likely to join the calcium antagonist.

Treatment of dyslipidemia

The most common cause of death in patients with type 2 diabetes are cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke) caused extensive vascular dysfunction. The vascular damage in this disease are influenced by three main factors, ie, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia. The main reason for the co-existence of the phenomenon of insulin resistance. Malfunctioning and secreted insulin and its relative lack of favorable hyperglycemia (cells are not able to adequately process glucose), the accumulation of free fatty acids (lipolysis excessive promotes insulin resistance) and triglycerides. The totality of these disorders intensity promotes oxidative stress which leads to destruction of vascular endothelial cells. So in short it looks onset of late diabetic complications. In summary, the main elements of dyslipidemia in type 2 diabetes include hypertriglyceridemia, elevated LDL cholesterol, decreased HDL cholesterol. [17, 18]

Alignment of lipid metabolism is another step to proper treatment of type 2 diabetes in accordance with the principle of multi-factor treatment. The first point to mention the huge role of statins in the regulation of diabetic lipemia.

In 1997 he published the results of a famous study 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), which demonstrated the benefits of statins in the treatment of diabetes. The study group was 202 patients with type 2 diabetes treated with simvastatin at a dose of 20 - 40 mg for about 5 years follow-up (median = 5.4 years). The treatment resulted in a decrease in LDL cholesterol by 36%, decrease in TG by 11% and increase HDL by 7%. At the same time showed that in the group of these patients the relative risk of cardio - vascular decreased by 55%. In 1999, the results of the study 4S a group of 483 patients suffering from diabetes or glucose intolerance, in which the relative risk reduction was 42%. [17] Another study using simvastatin was the HPS study, which demonstrated that patients with a high risk of cardio - vascular stack 40 mg simvastatin daily is a reduction of 12.9% of the risk of death from any cause, and it's all thanks to falling risk death from cardiovascular causes - diseases. Similarly, in patients with diabetes (5963 people) achieved 24 percent decrease in the risk of major cardiovascular events - diseases. [10, 19] In a randomized, while on atorvastatin showed that in patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease - vascular in interviews with the risk factors, the use of 10 mg / day of atorvastatin vs. placebo over 3.9 years (median) reduced the risk of cardiovascular events - vascular, including stroke. In addition, such treatment was safe. [20]

The above-described clinical studies were the basis for the recommendations on the use of statins by organizations such as PTD, ADA and IDF. It remains a matter for which the alignment of lipid achieved in patients with type 2 diabetes Summary of test results 4S, HPS and CARDS shown in Table 2.

Table 2. Summary of test results 4S, HPS, CARDS. Modified from Banach, M., K. Filipiak, Opole, G., *Current knowledge about statins*. Termedia, Poznan 2013, pp. 155-173, 299-307.

Study	Prevention	Number of patients with diabetes	Statin (mg / d)	Time period (years)	Change from baseline (%)			Decrease risk - relative (%)	Decrease risk - absolute (%)	NNT
					LDL	TG	HDL			
4S	Secondary	202	Simvastatin (20-40)	5.4 (median)	-36	-11	7	55	22.5	4
HPS	Secondary	5963	Simvastatin (40)	4.8	-28	-13	1	27	4.9	20
CARDS	The original	2838	Atorvastatin (10)	3.9 (median)	-31	-17	-9	37	3.2	31

A meta-analysis in 2008, taking into account the 14 trials of statin therapy, the efficacy of these drugs in patients with diabetes. In brief it has been shown that any reduction in LDL cholesterol of 1 mmol / l was associated with a reduction in the risk of cardio - vascular much as 21% irrespective of whether the

statin used as primary or secondary prevention. [17] However, a meta-analysis from 2010 on 26 studies with statins showed that the use of statins resulted in reduction in the risk of death (regardless of cause) by 10% for each reduction of LDL cholesterol by 1 mmol / L (20% reduction in the risk of death from cardiovascular causes - cardiovascular). But failed to prove that there was a limit LDL levels below which there was no benefit to a wide range of concentrations of cholesterol that was tested.[10] In 2013, the ADA recommends PTD and in patients with type 2 diabetes achieve LDL levels <100 mg / dL and <70 mg / dl in diabetic patients with overt cardiovascular disease - vascular. Triglycerides according to the recommendation should be <150 mg / dl and HDL levels > 40 mg / dl in men and > 50 mg / dl in women. PTD also recommended to lower the total cholesterol <175 mg / dl and "cholesterol HDL no" <130 mg / dl. [11, 13]

Table 3. Treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes Modified from position 28 of the literature. Jankowska K., *New therapeutic options in light of the current PTD Commission's guidelines. Pulse Medicine* 2013, 4 (261), pp. 20.

First-line drugs	Target taking
Statins	The decrease in LDL
Fibrates	Decrease in TG levels, increased HDL
Second-line drugs	
Fenofibrate, nicotinic acid, ezetimibe, ion exchange resins, fatty acids, cholesterol-lowering drugs absorption	The decrease in LDL
Statins	Decrease in TG levels (at the same time elevated concentration of LDL)
Combination therapy	
Statin + fibrate	The decrease in LDL and TG, HDL increase
Statins + nicotinic acid	

Statins are the first-line drug for the treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes (Table 3). Currently, we have a wide range of drugs in this class. In addition to the most popular: simvastatin, atorvastatin or pravastatin are other applicable such as lovastatin, cerivastatin, pitavastatin, fluvastatin. At the same time appears more and more research and information on the most powerful drug in this class, or rosuvastatin. Although there was a significant effect of rosuvastatin in lowering cholesterol in dyslipidemias, it is constantly tested in a growing number of clinical studies. In previous studies of rosuvastatin sought, among others. demonstrate its effectiveness in the treatment of type 2 diabetes URANUS study (Use of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus) was designed to compare the effects of rosuvastatin and atorvastatin on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes It has been shown that the concentration of LDL in patients treated with rosuvastatin lowered after

about 16 weeks of 52.3%, and in the atorvastatin group by 45.5%. In addition, significantly more patients in the rosuvastatin reached the LDL. It was 94% vs 88% of patients for atorvastatin. Moreover, the observation of rosuvastatin group showed a significantly greater decrease in total cholesterol, ApoB and ApoA-I without differences in concentration of HDL and TG in comparison to those treated with atorvastatin. Similar results were proving more effective rosuvastatin has been shown in studies ANDROMEDA and Rosso. [17] Of course, you must also remember to non-pharmacological treatment. Our main objective is to reduce LDL cholesterol levels while decrease cholesterol "HDL is not" a secondary effect. Statin diabetic patients with underlying cardiovascular disease - vascular turn regardless of the level of lipids. When you reach the target LDL and yet we observe a high level of triglycerides can be added to a statin fibrate. The ACCORD trial showed for the addition of fenofibrate to the current treatment of patients with diabetes was associated with a reduction in cardiovascular event rates. [10, 11] Furthermore, the largest study of fibrates - FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) showed that fenofibrate therapy for about five years caused a decrease in LDL cholesterol of 21%, a decrease of 25% TG unattended and increases HDL by 3 %.The study showed that fenofibrate significantly reduced the incidence of complications from small vessels, but did not reduce overall cardiovascular risk. [16, 18, 26]

Summary and Conclusions

In conclusion, the modern treatment of type 2 diabetes requires a multifactorial proceedings. It is based on the simultaneous alignment of carbohydrate and lipid metabolism and lowering blood pressure. These main objectives we aim to make them as low as possible for the patient in a safe manner. So be sure to individualize treatment and approach that should primarily be directed at the patient. Sam the patient should be involved in the healing process by taking into account the preferences, needs and budget. In other words, the importance of working together with the patient and doctor to produce a system partner in therapy. Therefore, determine treatment based on the above-mentioned seven factors: motivation and commitment to the patient in the treatment process, the risk of medication side effects (especially hypoglycaemia), duration of disease, life expectancy, co-morbidities, the presence and severity of vascular complications and the preferences and capabilities of the patient. Not every patient will benefit from intensive lowering of blood glucose. The majority of patients with type 2 diabetes is recommended to achieve an HbA1c = <7%. However, in younger patients with newly diagnosed, willing to work, motivated, with no risk factors and serious co-morbidities and with inadequate means, we must reduce HbA1c = <6.5% or even = <6%. In such patients, it is recommended that respond to

metabolic deterioration much earlier example, even at HbA1c = <6.5%. The same treatment in elderly patients with long-standing diabetes mellitus, comorbidities and risk factors for cardio - vascular system may be denied the benefits, or even seriously hurt. At the same time arterial pressure equalization must work, depending on the above-mentioned components to achieve a <130/80 mm Hg and <140/90 mm Hg. LDL cholesterol as much as possible and taking into account patient safety we should be set at <70 mg / dl. Self pharmacological treatment should be additional changes in lifestyle, diet, physical activity. As demonstrated by the Diabetes Prevention Program / Diabetes Prevention Program / weight loss of 5-7% due to the use of a diet low in fat and physical exercises / at least 150 minutes per week / prevents the development of diabetes in the adult population of obese patients with glucose intolerance. The incidence of type 2 diabetes is increasing assuming epidemic proportions, which is why it is so important to early diagnosis and appropriate treatment. Recent studies have shown that it can be effective and safe, which helps extend and improve the quality of life of the patient.

References

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012> dostęp z dnia 23.08.2013.
2. Pikto-Pietkiewicz W., *Nadciśnienie tętnicze – ważne(najważniejsze?) zagrożenie w cukrzycy typu 2. Rola farmakoterapii*; Czynniki Ryzyka 2012; 3(73), s. 17-23.
3. Capes S. E., Grestein. H. C., *Zaburzenia metabolizmu glukozy a choroba wieńcowa: "Dysglikemia" jako czynnik ryzyka sercowo - naczyniowego* [w:] [red.] Jusuf S., Cairns J. A., Camm A. J., Fallen E. L., Gersh B. J., *Kardiologia Faktów Evidence-Based*, Centrum Wydawnictw Medycznych 2005, s. 204-212.
4. <http://www.termedia.pl/jaki-jest-stan-zdrowia-polakow-wedlug-NATPOL-2011-,4624.html>, dostęp z dnia 23.08.2013.
5. Nilsson P. M., *Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy* [w:] [Red.] Mancina G., Grassi G., Kjeldsen S. E., *Nadciśnienie tętnicze. Podręcznik European Society of Hypertension*, Via Medica 2009, s. 323-332.
6. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>, dostęp z dnia 23.08.2013.
7. http://care.diabetesjournals.org/content/25/suppl_1/s28.full dostęp z dnia 23.08.2013.
8. Red. Czupryniak L., *Nowe trendy w diabetologii 2012/2013* Termedia 2012, s. 13-18, 85-113.
9. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.-H., Pedersen O., et al. *Effects of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2008;358:580-591.
10. Dąbrowski M., *Cele leczenia pacjenta z cukrzycą-jak bardzo agresywnie do nich dążyć?*;

Medycyna po Dyplomie 2013; 3(204), s. 20-28.

11. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 2 (Supl. A).

12. <http://www.mp.pl/artykuly/72110> dostęp z dnia 23.08.2013.

13. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendation 2013. *Diabetes Care* 2013;36(supl. 1).

14. Tatoń J., Czech A., Bernas M., *Kardiodiabetologia Via Medica* 2002, s.75-89.

15. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011, 15(2).

16. Red. Moczulski D., *Diabetologia* [w:] *Wielka Interna Antczak Myśliwiec Pruszczyk Medical Tribune Polska* 2010, s.203-218.

17. Red. Banach M., Filipiak K., Opolski G., *Aktualny stan wiedzy na temat statyn* Termedia Poznań 2013, s. 155-173, 299-307.

18. Powierża S., Ponikowski P., Banasiak W., *Stabilna choroba wieńcowa i cukrzyca. Leczymy chorobę wieńcową tak samo czy inaczej?* [w:] [Red.] Banasiak W., Gierlak G., Ponikowski P., *Stabilna choroba wieńcowa - trudne pytania i wątpliwości kliniczne*, 2008, s. 371-377.

19. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.

20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i wps. *Primary prevention of cardiovascular diseases with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2004;364:685-696.

21. Sosnowski C., Janeczko-Sosnowska E., *Badania ACCORD i ADVANCE*; *Kardiol Pol* 2008; 66: 1013-1017.

22. Grzeszczak W., *GLP-1 i terapia analogami inkretyny*; *Medycyna po Dyplomie Zeszyt edukacyjny* 2010; 5(34), s. 65-68.

23. Chmiel-Perzyńska I., Derkacz M., *Jak wykorzystać efekt inkretynowy w leczeniu cukrzycy? Endogenne inkretyny. Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV*; *Diabetologia na co dzień* 2009; 1(14), s. 13-15.

24. Sieradzki J., *Postępy w terapii cukrzycy typu 2*; *Przewodnik Lekarza* 2009; 1(109), s. 23-25.

25. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802987#t=article> dostęp z dnia 23.08.2013.

26. Knypl K., Knypl M., *Fenofibrat – duże korzyści dla małych naczyń*; *Kardio Profil* 2008; 1(22),

s. 40-43.

27. Jankowska K., *Nowe możliwości terapii w świetle aktualnych wytycznych PTD Puls Medycyny* 2013; 4(261), s. 20.

28. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I. *Zaburzenia lipidowe w cukrzycy część 2: leczenie dyslipidemii cukrzycowej*; *Diabetologia na co dzień* 2009; 2(15), s. 28-33.

Wstęp

Cukrzyca, a szczególnie jej typ 2, stała się u progu XXI w. problemem o ogromnej skali zarówno w Polsce, jak i na świecie. Obecnie, jest jednym z najpoważniejszych i najczęstszych problemów zdrowotnych i nie sposób nie zetknąć się z nią w praktyce zawodowej. W 2012 roku na cukrzycę chorowało ponad 371 mln światowej populacji, ponadto prawie połowa pacjentów z cukrzycą była niezdiagnozowana, a zmarło na nią 4,8 mln ludzi. [1]

W Polsce na cukrzycę choruje około 10% dorosłej populacji, to jest ponad 3 mln osób, kolejne 5 mln osób to chorzy z nietolerancją glukozy a w 2011r cukrzyca spowodowała ponad 29 tysięcy zgonów. Choroba ta jest nie tylko jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka sercowo – naczyniowego, jest również uważana za ekwiwalent ryzyka, który jest jednoznaczny z obecnością objawowej choroby sercowo – naczyniowej. U chorych z cukrzycą ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, choroby naczyniowej mózgu czy miażdżycy naczyń obwodowych jest 2-4 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy. Powoduje też ona większą śmiertelność szpitalną i poszpitalną u chorych po zawale serca, większe ryzyko powikłań związanych z zawałem oraz ryzyko retinopatii, nefropatii i neuropatii. Choroby sercowo-naczyniowe są z kolei podstawową przyczyną zwiększonej chorobowości a także zgonów osób z cukrzycą 2 typu. [2, 3] W latach 2001 - 2011 w Polsce przeprowadzono badanie NATPOL 2011, którego wyniki określiły rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Celem projektu było ustalenie jaka część polskiej populacji w wieku od 18 do 79 lat je posiada oraz jak się one zmieniały na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat. Ustalono, że co prawda znacznie zwiększyła się skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, lecz jednocześnie wzrosła liczba pacjentów z tym schorzeniem. Zmniejszył się odsetek palaczy papierosów oraz osób z podwyższonym poziomem cholesterolu, z drugiej jednak strony zwiększył się odsetek osób otyłych co koreluje ze wzrostem zachorowań na cukrzycę typu 2 o 25% w ciągu ostatnich dziesięciu lat. [4]

Kumulacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego znacznie zwiększa zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi, stąd opieka nad osobami chorymi na cukrzycę staje się poważnym problemem społecznym. [5]

Leczenie hiperglikemii

Skuteczne leczenie cukrzycy powinno opierać się przede wszystkim na zapobieganiu i opóźnianiu rozwoju tych powikłań sercowo - naczyniowych oraz być procesem złożonym i wieloczynnikowym. Aby to osiągnąć należy dążyć do uzyskania rekomendowanych w wytycznych PTD 2013 wartości docelowych w zakresie zarówno gospodarki węglowodanowej jak i stężeń lipidów oraz wartości ciśnienia tętniczego. Jeszcze do niedawna kwestia cukrzycy typu 2 była bagatelizowana w

przeciwnieństwie do typu 1, który uważano za bardziej niebezpieczny.

W 1993 roku ukazały się wyniki dużego badania klinicznego pod nazwą *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), prowadzonego w latach 1983 - 1993 na grupie 1441 osób w wieku od 13 do 39 roku życia z cukrzycą typu 1. Badanie to wykazało, że utrzymanie poziomu glukozy w stopniu jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, spowalnia progresję uszkodzenia narządu wzroku o 76%, nerek o 50% oraz nerwów obwodowych o 60% wywołaną przez cukrzycę. Wykazano, że intensywne insulino-terapia w dużym stopniu zapobiega rozwojowi powikłań naczyniowych w cukrzycy typu 1. [3, 6] Również badania kliniczne dotyczące różnych sposobów i poziomów kontroli glikemii w cukrzycy 2 typu udowodniły, że obniżanie poziomu glukozy może doprowadzić do redukcji zdarzeń sercowo – naczyniowych.

W roku 1998 przedstawiono wyniki największego badania nad cukrzycą typu 2, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Badaniem objęto grupę 5102 pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 w latach 1977 - 1991. UKPDS udowodniło, że dążenie do wyrównania metabolicznego przekłada się na spadek ryzyka powikłań. Ogólny wskaźnik powikłań mikronaczyniowych został zmniejszony o 25% w stosunku do konwencjonalnego leczenia [7]. Stąd zalecenie by utrzymywać HbA1c w cukrzycy typu 2 na poziomie nie wyższym niż 7%. Osiągnięcie tego wymaga wprowadzania kolejnych leków przeciwcukrzycowych w coraz to późniejszych etapach terapii. [8, 27]

Rok 2003 należy kojarzyć z wprowadzeniem zasady leczenia wieloczynnikowego, która zakładała jednoczesną kontrolę glikemii, lipemii oraz ciśnienia tętniczego. Wszystko to za sprawą ważnego badania *Steno-2*, według którego wyrównanie metaboliczne cukrzycy (HbA1c $\leq 6,5\%$), wyrównanie ciśnienia ($\leq 130/80$) oraz gospodarki lipidowej (chol. całkowite ≤ 175 mg/dl, TG ≤ 150 mg/dl) redukuje częstość incydentów sercowo - naczyniowych oraz progresję retinopatii, nefropatii i neuropatii [9, 10].

Przełomem w dotychczasowych schematach leczenia cukrzycy typu 2 było opublikowanie w latach 2008 – 2009 trzech dużych randomizowanych badań klinicznych: ADVANCE, ACCORD i VADT (tab. 1), które dowiodły, że intensywne obniżanie glikemii w celu redukcji ryzyka powikłań sercowo - naczyniowych nie przynosi istotnych korzyści u pacjentów z długo trwającą cukrzycą [6, 8, 24].

Badanie ACCORD wykazało, że u uczestników projektu leczonych intensywnie, częstość zgonów była nawet wyższa niż u standardowo leczonych. Stąd też intensywne leczenie hipoglikemizujące mające na celu osiągnięcie prawidłowy poziom HbA1c wiąże się ze wzrostem śmiertelności i nie ma wpływu na częstość powikłań [8, 9, 21, 27]. Natomiast w badaniach VADT i ADVANCE dowiedziono, że intensywne leczenie hipoglikemizujące redukuje jedynie ryzyko powikłań mikronaczyniowych, a nie ma wpływu na obniżenie częstości zawałów serca. Do tej pory bowiem w zakresie kontroli glikemii obowiązywała zasada, że im większa redukcja HbA1c tym większy spadek ryzyka powikłań naczyniowych. Jeszcze przed siedmiu laty PTD rekomendowało obniżanie hemoglobiny glikowanej do poziomu $\leq 6,1\%$ u wszystkich chorych na cukrzycę. Stanowisko to zmieniono po ukazaniu się wyników w/w badań i obecnie PTD zaleca cztery docelowe wartości HbA1c: $\leq 7\%$ jako kryterium ogólne, $\leq 6,5\%$ u pacjentów z krótkotrwałą cukrzycą typu 2, $\leq 8\%$ u osób starszych z wieloletnią cukrzycą i co najmniej jednym powikłaniem makroangiopatycznym, HbA1c $\leq 6,1\%$ u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży. [11, 25]

Tabela 1. Zestawienie wyników badań ACCORD, ADVANCE, VADT. Zmodyfikowano na podstawie Dąbrowski M., „Cele leczenia pacjenta z cukrzycą-jak bardzo agresywnie do nich dążyć?”; Medycyna po Dyplomie 2013; 3(204), s. 20-28.

Badanie	Liczba chorych	Czas trwania cukrzycy (lata)	Wartość wyjściowa HbA1c	Osiągnięta wartość HbA1c		Pierwszorzędowy punkt końcowy	HR pierwszorzędowego punktu końcowego (CI 95%)	HR zgonu z wszystkich przyczyn (CI 95%)	HR zgonu z przyczyn sercowo – naczyniowych (CI 95%)
				Leczenie intensywne	Leczenie standardowe				
ACCORD	10251	10	8,10%	6,40%	7,50%	Zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu niezakończone zgonem, zgon sercowo – naczyniowy		1,22	1,35
							0,90 (0,78-1,04)	(1,01-1,46) p=0,04	(1,04-1,76) p=0,02
ADVANCE	11140	8	7,20%	6,30%	7,00%	Zgon sercowo – naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu niezakończone zgonem; powstanie/progressja retinopatii lub nefropatii	0,9	0,93	0,88
							(0,82-0,98) p=0,01	(0,83-1,06)	(0,74-1,04)
							Dla incydentu mikronaczyniowego: 0,94 (0,84-1,06)		
VADT	1791	11,5	9,40%	6,90%	8,50%	Zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem, zgon sercowo – naczyniowy, pobyt w szpitalu z powodu niewydolności serca, rewaskularyzacja	0,88	1,07	1,32
							(0,74-1,05)	(0,81-1,42)	(0,81-2,14)

W lutym 2012 roku opublikowano wersję wspólnego stanowiska ADA i EASD dotyczącego nowoczesnego podejścia do leczenia cukrzycy, które zakłada znaczącą rolę pacjenta w procesie terapeutycznym. Zgodnie z tym dokumentem, lekarz rozpoczynając terapię powinien uwzględnić: motywację i zaangażowanie pacjenta w proces leczenia, ryzyko działań niepożądanych przyjmowanych leków (przede wszystkim hipoglikemii), czas trwania choroby, przewidywaną długość życia, choroby współistniejące, obecność i zaawansowanie powikłań naczyniowych oraz preferencje i możliwości finansowe chorego. Innymi słowy lekarz ma być jedynie doradcą, ale osiągnięcie celu jakim jest pełna kontrola glikemii zależy w dużym stopniu od pacjenta [6, 8,12, 27]. Stąd też nadal podkreśla się istotną rolę leczenia nefarmakologicznego cukrzycy, na którego efekty ma on największy wpływ. Według rekomendacji PTD i ADA z 2013 roku lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 pozostaje metformina. W razie przeciwwskazań zamiast metforminy można zastosować pochodną sulfonilomocznika, glinid, inhibitor DPP-4 lub agonistę GLP-1 zwłaszcza gdy jednym z naszych celów jest redukcja masy ciała pacjenta. Gdy doustna monoterapia maksymalną dawką nie prowadzi do uzyskania satysfakcjonującego poziomu HbA1c należy dołączyć lek z innej grupy, według ADA agonistę GLP-1 lub insulinę. Należy pamiętać o odpowiednim doborze leku uwzględniając skuteczność, ryzyko działań niepożądanych, a także cenę danego preparatu, która na przykład w przypadku leków inkretynowych może przekraczać możliwości finansowe pacjenta. Kierując się w dalszym ciągu najnowszymi zaleceniami PTD, w trzecim etapie dołączamy do leku doustnego insulinę NPH o pośrednim czasie działania w jednym wstrzyknięciu lub długodziałający analog insuliny. Dopuszcza się także podanie insuliny bazalnej lub mieszanki w dwóch wstrzyknięciach dziennie co umożliwia co prawda osiągnięcie większego spadku HbA1c, ale wiąże się z ryzykiem hipoglikemii czy wzrostem masy ciała [6, 11,13]. Obecnie do działań

niefarmakologicznych oraz szerokiego grona leków przeciwcukrzycowych dołączyły stosunkowo nowe leki inkretynowe: agoniści receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) oraz leki hamujące enzym dipeptydylopeptydazę IV (DPP-4). Działają one w mechanizmie osi jelitowo - trzustkowej, a obniżają poziom glukozy w sytuacji gdy jest on podwyższony. Przekłada się to na brak działania niepożądanego jakim jest hipoglikemia. Dodatkowo agoniści receptora GLP-1 poprzez swoje działanie na ośrodkowy układ nerwowy zmniejszają łaknienie co przekłada się na redukcję masy ciała, pożądany efekt w przypadku cukrzycy typu 2. [22, 23, 24]

Leczenie nadciśnienia

Pacjenci z cukrzycą typu 2 są znacznie bardziej predysponowani do rozwoju nadciśnienia tętniczego, na którego patogenezę składają się różne czynniki takie jak: neuropatia autonomicznego układu nerwowego, nadwrażliwość tkanek na katecholaminy, hiperinsulinemia, otyłość czy przyczyny nerkowe związane z obniżonym poziomem reniny i aldosteronu [14]. U chorych na cukrzycę nadciśnienie tętnicze jest rozpoznawane dwukrotnie częściej niż w populacji ludzi zdrowych i należy je u cukrzyków monitorować na równi z poziomem glikemii. Wspomniane wyżej, przełomowe dla diabetologii, badanie UKPDS dotyczyło także leczenia nadciśnienia. Wyniki badania wskazywały, że w grupie pacjentów objętych ścisłą jego kontrolą, obniżanie ciśnienia tętniczego do średnich wartości 144/82 mm Hg wiązało się ze znaczną redukcją ryzyka udaru mózgu, powikłań mikroangiopatycznych, zgonu związanego z cukrzycą [7, 10]. Obserwowano także liniową zależność pomiędzy wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego, a ryzykiem zawału serca czy powikłań ze strony małych naczyń. Stąd też wykazano, że wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg powodował wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego o 11% [14]. Od tamtej pory w światowych rekomendacjach docelową wartością ciśnienia tętniczego było ciśnienie skurczowe <130 mm Hg oraz ciśnienie rozkurczowe <80 mm Hg (AACE oraz IDF). W zaleceniach IDF dopuszczalno wyższe wartości ciśnienia tętniczego jedynie u pacjentów w podeszłym wieku [10]. PTD zalecało powyższe wartości do roku 2010 kiedy to ukazały się wyniki badania ACCORD dotyczące leczenia hipotensyjnego w cukrzycy. Nie wykazano w nim różnic w zakresie redukcji ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu niezakończonych zgonem czy zgonu z przyczyn sercowo – naczyniowych przy obniżaniu ciśnienia tętniczego skurczowego <120 mm Hg u pacjentów leczonych intensywnie oraz <140 mm Hg w grupie leczonej standardowo. Przy intensywnym działaniu hipotensyjnym rzadziej dochodziło do udarów, co jednak zostało okupione kosztem częściej występujących działań niepożądanych i większego zużycia leków hipotensyjnych. [10] Od 2011 roku w rekomendacjach PTD widnieje zmieniony zapis by u chorych na cukrzycę typu 2 obniżać ciśnienie tętnicze krwi do wartości <140/90 mm Hg, chociaż dopuszcza się obniżanie ciśnienia do <130/<80 mm Hg u osób z nowo rozpoznanym nadciśnieniem, bez powikłań narządowych oraz u pacjentów z nefropatią. Również ADA w swych rekomendacjach na rok 2013 zaleca redukcję ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę do <140 mm Hg ciśnienia skurczowego i <80 mm Hg ciśnienia rozkurczowego. [11,13] Rozpoczynając leczenie nadciśnienia tętniczego u chorego z cukrzycą w pierwszej kolejności należy pamiętać o metodach niefarmakologicznych, czyli o zmianach trybu życia takich jak: ograniczenie spożycia soli, częstsza aktywność fizyczna, redukcja nadwagi, zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu. Leczenie farmakologiczne rozpoczynamy od najmniejszej skutecznej dawki leku hipotensyjnego, którą w razie niepowodzenia można stopniowo zwiększać. Preferowane jest podawanie leków długo działających. Jeśli mimo wszystko nie uzyskamy pożądanego efektu, dołączamy drugi preparat. U większości chorych na cukrzycę typu 2 konieczna jest terapia skojarzona w celu właściwej kontroli ciśnienia tętniczego co ma większe znacznie niż wybór konkretnego leku. W takiej sytuacji wybieramy raczej połączenia małych dawek leków niż zwiększanie dawki pojedynczego leku. Wynika to z faktu, że występowanie działań niepożądanych zależne jest właśnie od dawki.[5]

Pamiętamy, że w razie obecności powikłań narządowych, już ciśnienie wysokie prawidłowe upoważnia nas do wdrożenia farmakoterapii. Przy nadciśnieniu drugiego i trzeciego stopnia rozpoczynamy leczenie od dwóch leków hipotensyjnych [11]. Farmakoterapię możemy rozpocząć od: ACE inhibitora, sartanu, diuretyku tiazydowego, blokera wapniowego lub β -bloker. Najbardziej korzystnym jest rozpoczynanie terapii lekami blokującymi układ RAA. Jako leki pierwszego rzutu preferowane są ACE inhibitory. W przypadku ich nietolerancji lub upośledzonej funkcji nerek wskazane jest zastosowanie sartanów. W drugiej kolejności zaleca się dołączenie blokera kanału wapniowego z grupy amlodypiny albo indapamid. Korzyści z takich połączeń udowodniły badania ADVANCE i ACCOMPLISH. Podstawowymi, dobrze tolerowanymi połączeniami dwulekowymi o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka sercowo naczyniowego są więc: ACEi+antagonista wapnia, ACEi+diuretyk tiazydowy/indapamid, sartan+diuretyk tiazydowy, sartan+antagonista wapnia. Przeciwwskazane jest natomiast połączenie β -bloker+diuretyk tiazydowy z powodu zwiększonego ryzyka zaburzeń metabolicznych i cukrzycy. Połączenie takie nie obniża także znacząco ryzyka sercowo naczyniowego. Drugim niezalecanym połączeniem jest ACEi+sartan, gdyż skojarzenie tych dwóch leków wiąże się z większym ryzykiem uszkodzenia nerek i nie niesie ze sobą dodatkowych korzyści. Ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii nie powinno się też łączyć inhibitora konwertazy z lekiem oszczędzającym potas. Blokery kanału wapniowego, werapamil i diltiazem połączone z β -blokerem mogą wywołać bradykardię i spowodować niewydolność serca, a diuretyki skojarzone z α -blokerami sprzyjają hipotonii ortostatycznej. [15]

W razie potrzeby przyjmowania trzech leków, jednym z nich powinien być lek moczopędny. W grupie tych leków, tiazydów nie wolno podawać przy niewydolności nerek z GFR $<30\text{ml/min/1,73m}^2$, należy wtedy zastosować diuretyki pętłowe. Gdy mamy do czynienia z pacjentem po zawale mięśnia sercowego lekiem pierwszego wyboru jest β -bloker, do którego w razie niepowodzenia monoterapii najpewniej jest dołączyć antagonistę wapnia.

Leczenie dyslipidemii

Najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z cukrzycą typu 2 są choroby układu krążenia (zawał serca, udar mózgu), spowodowane rozległą dysfunkcją naczyń krwionośnych. Na uszkodzenie naczyń w tej chorobie mają wpływ trzy główne czynniki, tj. hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej. Głównym powodem ich współistnienia jest zjawisko insulinooporności. Nieprawidłowo działająca i wydzielana insulina, a także jej względny niedobór sprzyjają hiperglikemii (komórki nie są w stanie odpowiednio przetwarzać glukozy), nagromadzeniu wolnych kwasów tłuszczowych (insulinooporność sprzyja nadmiernej lipolizie) i triglicerydów. Całokształt tych zaburzeń sprzyja nasileniu stresu oksydacyjnego, który prowadzi do zniszczenia komórek śródbłonna naczyniowego. Tak w skrócie wygląda początek późnych powikłań cukrzycy. Reasumując, główne elementy zaburzeń lipidowych w cukrzycy typu 2 to: hipertriglicerydemia, podwyższenie poziomu cholesterolu LDL, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL. [17, 18]

Wyrównanie gospodarki lipidowej jest kolejnym elementem na drodze do właściwej terapii cukrzycy typu 2 zgodnie z zasadą leczenia wieloczynnikowego. Na wstępie należy wspomnieć o ogromnej roli statyn w regulacji lipemii cukrzycowej. W 1997 roku opublikowano wyniki słynnego badania 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), w którym udowodniono korzyści stosowania statyn w leczeniu cukrzycy. Grupa badawcza wynosiła 202 chorych na cukrzycę typu 2, którym podawano simwastatynę w dawce 20 – 40 mg przez ok. 5 lat obserwacji (mediana = 5,4 roku). Zastosowane leczenie spowodowało spadek stężenia LDL o 36%, spadek TG o 11% a wzrost HDL o 7%. Jednocześnie wykazano, że w grupie tych chorych względne ryzyko sercowo – naczyniowe spadło o 55%. W roku 1999 przedstawiono wyniki badania 4S na grupie 483 pacjentów chorych na cukrzycę lub z nietolerancją glukozy, w których względny spadek ryzyka wynosił

42%.[17] Innym badaniem z wykorzystaniem simwastatyny było badanie HPS, w którym udowodniono, że u osób z dużym ryzykiem sercowo – naczyniowym stosujących 40 mg simwastatyny na dobę dochodzi do zmniejszenia o 12,9 % ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, a to wszystko głównie dzięki spadkowi ryzyka śmierci z przyczyn sercowo - naczyniowych. Podobnie w grupie pacjentów chorych na cukrzycę (5963 osoby) uzyskano 24 procentowy spadek ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo – naczyniowych. [10, 19] W badaniu CARDS dotyczącym atorwastatyny wykazano natomiast, że u chorych z cukrzycą typu 2 bez chorób układu sercowo – naczyniowego w wywiadach, posiadających czynniki ryzyka, stosowanie 10 mg/dobę atorwastatyny vs. placebo w ciągu 3,9 lat (mediana) zmniejszyło ryzyko incydentów sercowo – naczyniowych, także udaru mózgu. Ponadto leczenie takie było bezpieczne. [20] Opisane powyżej badania kliniczne stały się podstawą do ustalenia zaleceń dotyczących stosowania statyn przez takie organizacje jak PTD, ADA czy IDF. Pozostaje tylko kwestia do jakich wartości wyrównania gospodarki lipidowej dążyć u chorych na cukrzycę typu 2. Zestawienie wyników badań 4S, HPS i CARDS przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Zestawienie wyników badań 4S, HPS, CARDS. Zmodyfikowano na podstawie Banach M., Filipiak K., Opolski G., *Aktualny stan wiedzy na temat statyn*. Termedia, Poznań 2013, s. 155-173, 299-307.

Badanie	Prewencja	Liczba chorych na cukrzycę	Statyna (mg/d)	Czas obserwacji (lata)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (%)			Spadek ryzyka – względny (%)	Spadek ryzyka – bezwzględny (%)	NNT
					LD	T	HD			
					L	G	L			
4S	Wtórna	202	Simwastatyna (20-40)	5,4 (mediana)	-36	-11	+7	55	22,5	4
HPS	Wtórna	5963	Simwastatyna (40)	4,8	-28	-13	+1	27	4,9	20
CARDS	Pierwotna	2838	Atorwastatyna (10)	3,9 (mediana)	-31	-17	-9	37	3,2	31

W metaanalizie z 2008 roku uwzględniającej 14 badań z zastosowaniem statyn oceniono skuteczność leczenia tymi lekami chorych na cukrzycę. W skrócie rzecz ujmując wykazano w niej, że każde obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l wiązało się z redukcją ryzyka sercowo – naczyniowego aż o 21% niezależnie od tego czy statynę stosowano jako profilaktykę pierwotną czy wtórna. [17]. Natomiast metaanaliza z roku 2010 dotycząca 26 badań z użyciem statyn ukazała, że stosowanie statyn powodowało redukcję ryzyka zgonu (niezależnie od przyczyny) o 10% na każde obniżenie LDL o 1 mmol/l (20% spadek ryzyka zgonu z przyczyn sercowo – naczyniowych). Nie udało się natomiast dowieść by istniała granica poziomu LDL, poniżej której nie stwierdzano by korzyści w szerokim przedziale stężeń cholesterolu który był przebadany. [10] W 2013 roku PTD i ADA zalecają u chorych na cukrzycę typu 2 osiągnięcie poziomu LDL <100 mg/dl, a <70 mg/dl u osób chorych na cukrzycę z jawną chorobą sercowo – naczyniową. Stężenie triglicerydów według tych rekomendacji powinno wynosić <150 mg/dl, a stężenie HDL >40 mg/dl u mężczyzn i >50 mg/dl u kobiet. PTD zaleca także by poziom cholesterolu całkowitego obniżyć <175 mg/dl a cholesterolu „nie HDL” <130 mg/dl. [11,13]

Tabela 3. Leczenie zaburzeń lipidowych w cukrzycy typu 2. Zmodyfikowano na podstawie pozycji 28 piśmiennictwa. Jankowska K., *Nowe możliwości terapii w świetle aktualnych wytycznych*.h PTD Puls Medycyny 2013; 4(261), s. 20.

Leki I rzutu	Cel stosowania leku
Statyny	Spadek stężenia LDL
Fibraty	Spadek stężenia TG, podwyższenie stężenia HDL
Leki II rzutu	
Fenofibrat, kwas nikotynowy, ezetimib, żywice jonowymiennie, kwasy tłuszczowe, leki obniżające wchłanianie cholesterolu	Spadek stężenia LDL
Statyny	Spadek stężenia TG (przy jednocześnie podwyższonym stężeniu LDL)
Leczenie skojarzone	
Statyny+fibraty	Spadek stężenia LDL i TG, podwyższenie stężenia HDL
Statyny+kwas nikotynowy	

Statyny są lekiem pierwszego rzutu w leczeniu dyslipidemii u chorych na cukrzycę typu 2 (tabela 3). Obecnie dysponujemy szerokim asortymentem leków z tej grupy. Oprócz najbardziej popularnych: simwastatyny, atorwastatyny czy prawastatyny, stosowane są też inne takie jak: lowastatyna, ceriwestatyna, pitawastatyna, fluwastatyna. Jednocześnie ukazuje się coraz więcej badań i informacji na temat najsilniejszego leku z tej grupy, czyli rosuwastatyny. Mimo, że wykazano istotne działanie rosuwastatyny w zakresie obniżania poziomu cholesterolu w dyslipidemiach, jest ona stale testowana w coraz większej ilości badań klinicznych. W dotychczasowych badaniach nad rosuwastatyną starano się m. in. wykazać jej skuteczność w leczeniu cukrzycy typu 2. Badanie URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus) miało na celu porównanie działania rosuwastatyny i atorwastatyny na gospodarkę lipidową u chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano, że stężenie LDL w grupie leczonej rosuwastatyną obniżyło się po ok. 16 tygodniach o 52,3%, a w grupie leczonej atorwastatyną o 45,5%. Ponadto znacznie większa liczba chorych z grupy rosuwastatyny osiągnęła docelowe stężenie LDL. Było to 94% chorych vs 88% dla atorwastatyny. Co więcej w obserwacjach grupy rosuwastatyny wykazano znacznie większy spadek stężenia cholesterolu całkowitego, ApoB i apoA-I bez różnic w stężeniu HDL i TG, w porównaniu z leczonymi atorwastatyną. Podobne wyniki udowadniające większą skuteczność rosuwastatyny wykazano w badaniach ANDROMEDA i CORALL. [17] Rzecz jasna należy pamiętać także o leczeniu niefarmakologicznym. Naszym głównym celem ma być redukcja stężenia cholesterolu LDL podczas gdy spadek cholesterolu „nie HDL” jest działaniem wtórnym. Statynę u chorego na cukrzycę ze współistniejącymi chorobami sercowo – naczyniowymi włączamy bez względu na poziom lipidów. Gdy osiągniemy docelową wartość LDL a mimo tego będziemy obserwować wysoki poziom triglicerydów można dodać do statyny fibrat. W badaniu ACCORD wykazano bowiem, że dołączenie fenofibratu do dotychczasowego leczenia chorych z cukrzycą wiązało się z obniżeniem częstości incydentów sercowo naczyniowych. [10,11] Co więcej największe badanie dotyczące fibratów – FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) wykazało, że terapia fenofibratem przez ok. 5 lat powodowała spadek LDL o 21%, spadek TG o 25% oraz wzrost stężenia HDL o 3%. Z badania wynikało, że fenofibrat znacznie obniżył częstość powikłań ze strony małych naczyń, ale nie zmniejszał ogólnego ryzyka sercowo – naczyniowego. [16,18, 26]

Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, nowoczesne leczenie cukrzycy typu 2 wymaga postępowania wieloczynnikowego. Jego podstawą są jednoczesne wyrównanie gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz obniżanie ciśnienia tętniczego. Do tych głównych celów dążymy by były one tak niskie jak to tylko możliwe w bezpieczny dla pacjenta sposób. Dlatego należy pamiętać o indywidualizacji leczenia i podejściu, które przede wszystkim powinno być skierowana na pacjenta. Sam chory powinien być zaangażowany w proces leczenia poprzez uwzględnienie jego preferencji, potrzeb i możliwości finansowych. Innymi słowy ważna jest współpraca lekarza z pacjentem i wytworzenie systemu partnerskiego w terapii. Dlatego terapię ustalamy w oparciu o wspomniane wyżej 7 czynników: motywację i zaangażowanie pacjenta w proces leczenia, ryzyko działań

niepożądanych przyjmowanych leków (przede wszystkim hipoglikemii), czas trwania choroby, przewidywaną długość życia, choroby współistniejące, obecność i zaawansowanie powikłań naczyniowych oraz preferencje i możliwości finansowe chorego. Nie każdemu pacjentowi korzyści przyniesie intensywne obniżanie glikemii. U większości chorych na cukrzycę typu 2 zaleca się osiągnięcie poziomu HbA1c \leq 7%. Natomiast u osób młodszych, ze świeżym rozpoznaniem, chętnych do współpracy, zmotywowanych, bez czynników ryzyka i groźnych chorób współistniejących oraz dysponujących dostatecznymi środkami, winniśmy obniżać HbA1c \leq 6,5% lub nawet \leq 6%. U takich pacjentów zaleca się by reagować na pogorszenie wyrównania metabolicznego znacznie wcześniej np. już przy HbA1c \leq 6,5%. Z kolei podobne postępowanie u osób starszych z długotrwałą cukrzycą, z chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka sercowo – naczyniowego może być pozbawione korzyści, a nawet poważnie zaszkodzić. Jednocześnie w wyrównywaniu ciśnienia tętniczego powinniśmy dążyć, w zależności od wyżej wymienionych składowych do osiągnięcia odpowiednio $<$ 130/80 mm Hg i $<$ 140/90 mm Hg. Stężenie LDL w miarę możliwości i z uwzględnieniem bezpieczeństwa pacjenta winniśmy ustalić na poziomie $<$ 70 mg/dl. Samo postępowanie farmakologiczne powinno być uzupełnieniem zmiany stylu życia, diety, aktywności fizycznej. Jak wykazał Program Zapobiegania Cukrzycy/ Diabetes Prevention Program/ spadek masy ciała o 5-7% spowodowany stosowaniem diety ubogotłuszczowej oraz wykonywaniem ćwiczeń fizycznych/przynajmniej 150 minut w tygodniu/ zapobiega rozwojowi cukrzycy w dorosłej populacji chorych otyłych z nietolerancją glukozy. Częstość cukrzycy typu 2 stale wzrasta przyjmując rozmiary epidemii, dlatego tak ważne jest jej wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie. Najnowsze badania wykazały, że może ono być skuteczne i bezpieczne, co sprzyja wydłużeniu i poprawie jakości życia chorego.

Piśmiennictwo:

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012> dostęp z dnia 23.08.2013.
2. Pikto-Pietkiewicz W., *Nadciśnienie tętnicze – ważne(najważniejsze?) zagrożenie w cukrzycy typu 2. Rola farmakoterapii*; Czynniki Ryzyka 2012; 3(73), s. 17-23.
3. Capes S. E., Grestein. H. C., *Zaburzenia metabolizmu glukozy a choroba wieńcowa: "Dysglikemia" jako czynnik ryzyka sercowo - naczyniowego* [w:] [red.] Jusuf S., Cairns J. A., Camm A. J., Fallen E. L., Gersh B. J., *Kardiologia Faktów Evidence-Based*, Centrum Wydawnictw Medycznych 2005, s. 204-212.
4. <http://www.termedia.pl/jaki-jest-stan-zdrowia-polakow-wedlug-NATPOL-2011-,4624.html>, dostęp z dnia 23.08.2013.
5. Nilsson P. M., *Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy* [w:] [Red.] Mancina G., Grassi G., Kjeldsen S. E., *Nadciśnienie tętnicze. Podręcznik European Society of Hypertension*, Via Medica 2009, s. 323-332.
6. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>, dostęp z dnia 23.08.2013.
7. http://care.diabetesjournals.org/content/25/suppl_1/s28.full dostęp z dnia 23.08.2013.
8. Red. Czupryniak L., *Nowe trendy w diabetologii 2012/2013* Termedia 2012, s. 13-18, 85-113.
9. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.-H., Pedersen O., et al. *Effects of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2008;358:580-591.
10. Dąbrowski M., *Cele leczenia pacjenta z cukrzycą-jak bardzo agresywnie do nich dążyć?*; Medycyna po Dyplomie 2013; 3(204), s. 20-28.
11. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 2 (Supl. A).
12. <http://www.mp.pl/artykuly/72110> dostęp z dnia 23.08.2013.
13. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendation 2013. *Diabetes Care* 2013;36(supl. 1).
14. Tatoń J., Czech A., Bernas M., *Kardiodiabetologia* Via Medica 2002, s.75-89.
15. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011, 15(2).
16. Red. Moczulski D., *Diabetologia* [w:] *Wielka Interna Antczak Myśliwiec Pruszczyk Medical Tribune Polska* 2010, s.203-218.
17. Red. Banach M., Filipiak K., Opolski G., *Aktualny stan wiedzy na temat statyn* Termedia Poznań 2013, s. 155-173, 299-307.
18. Powierża S., Ponikowski P., Banasiak W., *Stabilna choroba wieńcowa i cukrzyca. Leczymy chorobę wieńcową tak*

samo czy inaczej? [w:] [Red.] Banasiak W., Gierlak G., Ponikowski P., *Stabilna choroba wieńcowa - trudne pytania i wątpliwości kliniczne*, 2008, s. 371-377.

19. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i wps. *Primary prevention of cardiovascular diseases with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2004;364:685-696.
21. Sosnowski C., Janeczko-Sosnowska E., *Badania ACCORD i ADVANCE*; *Kardiol Pol* 2008; 66: 1013-1017.
22. Grzeszczak W., *GLP-1 i terapia analogami inkretyny*; *Medycyna po Dyplomie Zeszyt edukacyjny* 2010; 5(34), s. 65-68.
23. Chmiel-Perzyńska I., Derkacz M., *Jak wykorzystać efekt inkretynowy w leczeniu cukrzycy? Endogenne inkretyny. Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV*; *Diabetologia na co dzień* 2009; 1(14), s. 13-15.
24. Sieradzki J., *Postępy w terapii cukrzycy typu 2*; *Przewodnik Lekarza* 2009; 1(109), s. 23-25.
25. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802987#t=article> dostęp z dnia 23.08.2013.
26. Knypl K., Knypl M., *Fenofibrat – duże korzyści dla małych naczyń*; *Kardio Profil* 2008; 1(22), s. 40-43.
27. Jankowska K., *Nowe możliwości terapii w świetle aktualnych wytycznych PTD* *Puls Medycyny* 2013; 4(261), s. 20.
28. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I. *Zaburzenia lipidowe w cukrzycy część 2: leczenie dyslipidemii cukrzycowej*; *Diabetologia na co dzień* 2009; 2(15), s. 28-33.