



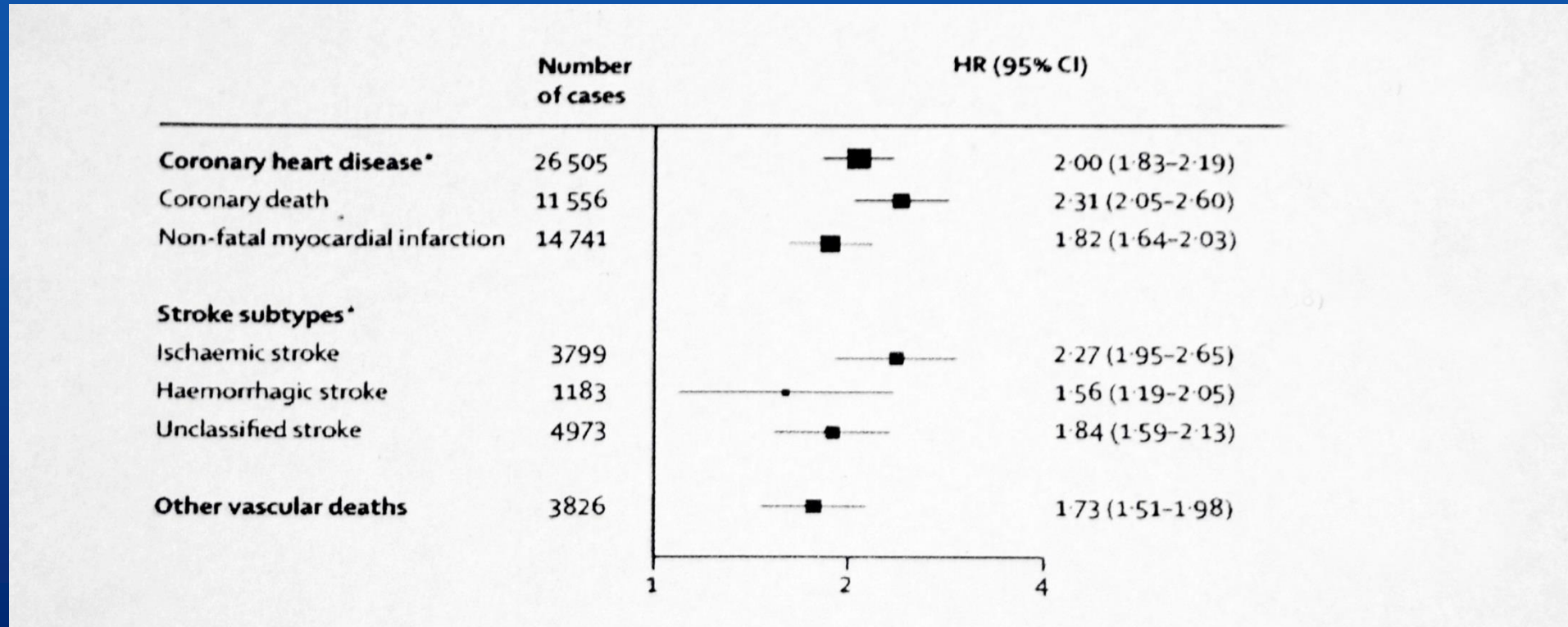
**Prof. dr hab. med. Anna Czech**



**Zalecenia określające metody profilaktyki  
kardiodiabetologicznej w cukrzycy typu 2  
– ujęcie diabetologa: IDF, ADA, EASD, PTD**

Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Evidence-based Management of Diabetes Macroangiopathy



Hazard ratio (HRs) for people with versus those without diabetes at baseline.  
HRs were adjusted for age, sex, body mass index, systolic blood pressure.  
Analyses were based on 530.083 participants.

# Rodzaje profilaktyki RSN

- **Profilaktyka pierwszorzędowa** – działania mające na celu eliminację RSN u osób bez objawów ChSN jak np. zmniejszanie zapadalności na otyłość, cukrzycę i zespół metaboliczny
- **Profilaktyka drugorzędowa** – eliminacja lub ograniczenie patogenetycznych wpływów czynników RSN u osób z ChSN bez powikłań
- **Profilaktyka trzeciorzędowa** – działania prewencyjne w odniesieniu do ryzyka wystąpienia powikłań już istniejącej ChSN – np. zawału serca, udaru mózgu, niedokrwienia kończyn.

# I. Rodzaje działań w zakresie profilaktyki pierszorzędowej

- **Zmiana stylu życia**
  - ✓ stosowanie żywienia ograniczającego ryzyko miażdżycy
  - ✓ zwiększenie aktywności fizycznej ( $\geq 150$  min/tydz)
  - ✓ normalizacja masy ciała
  - ✓ unikanie palenia tytoniu
  - ✓ znaczne ograniczenie picia alkoholu
  - ✓ ograniczenie stresów o różnym charakterze
- **Niekiedy interwencje farmakoterapeutyczne**
  - ✓ Metformina u osób:
    - ze stanem przedcukrzycowym
    - z BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> w wieku  $< 60$  lat
    - kobiet z GDM w wywiadach

# Ocena wybranych zmian stylu życia w profilaktyce angiopatii cukrzycowej (EBM)

Rodzaj działania	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
<ul style="list-style-type: none"><li>• Redukcja masy ciała jest skuteczna w zmniejszaniu ryzyka powikłań cukrzycy u osób z BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></li></ul>	II-2	B
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zwiększenie treningu mięśniowego zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań cukrzycy</li></ul>	II-2	B
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta i wysiłek fizyczny stosowane łącznie u osób z cukrzycą powodują ubytek masy ciała istotny dla profilaktyki</li></ul>	I	A
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ograniczenie ilości oraz zmiany składu spożywanych tłuszczów zmniejsza ryzyko makroangiopatii w cukrzycy</li></ul>	II-1	B
<ul style="list-style-type: none"><li>• Spożycie alkoholu musi być bardzo niewielkie; nawet umiarkowane jego spożycie połączone ze spożyciem węglowodanów podwyższa ryzyko angiopatii</li></ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka angiopatii cukrzycowej</li></ul>	I	A

## II. Rodzaje działań w zakresie profilaktyki drugorzędowej

- Działania z zakresu profilaktyki pierwszorzędowej
- Farmakologiczne ograniczanie lub normalizacja istotnych czynników RSN:

### A. Metabolicznych

- ✓ hiperglikemia
- ✓ dyslipidemia

### B. Hemodynamicznych

- ✓ nadciśnienie tętnicze

### C. Stanu prozakrzepowego

### D. Zaburzeń czynności śródbłonna

### E. Chorób dodatkowych

## **E. Choroby dodatkowe zwiększające całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe:**

---

- **przerost lewej komory serca w badaniu EKG i ECHO**
- **blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych lub pogrubienie ich ściany**
- **mikroalbuminuria lub białkomocz**
- **zmniejszenie eGFR**

---

**Osoby z obecnością szczególnych uszkodzeń wielu narządów lub zespołu metabolicznego zaliczane są do grupy dużego ryzyka**

**A.**

**Ograniczenie metabolicznych  
czynników RSN**



**1.**

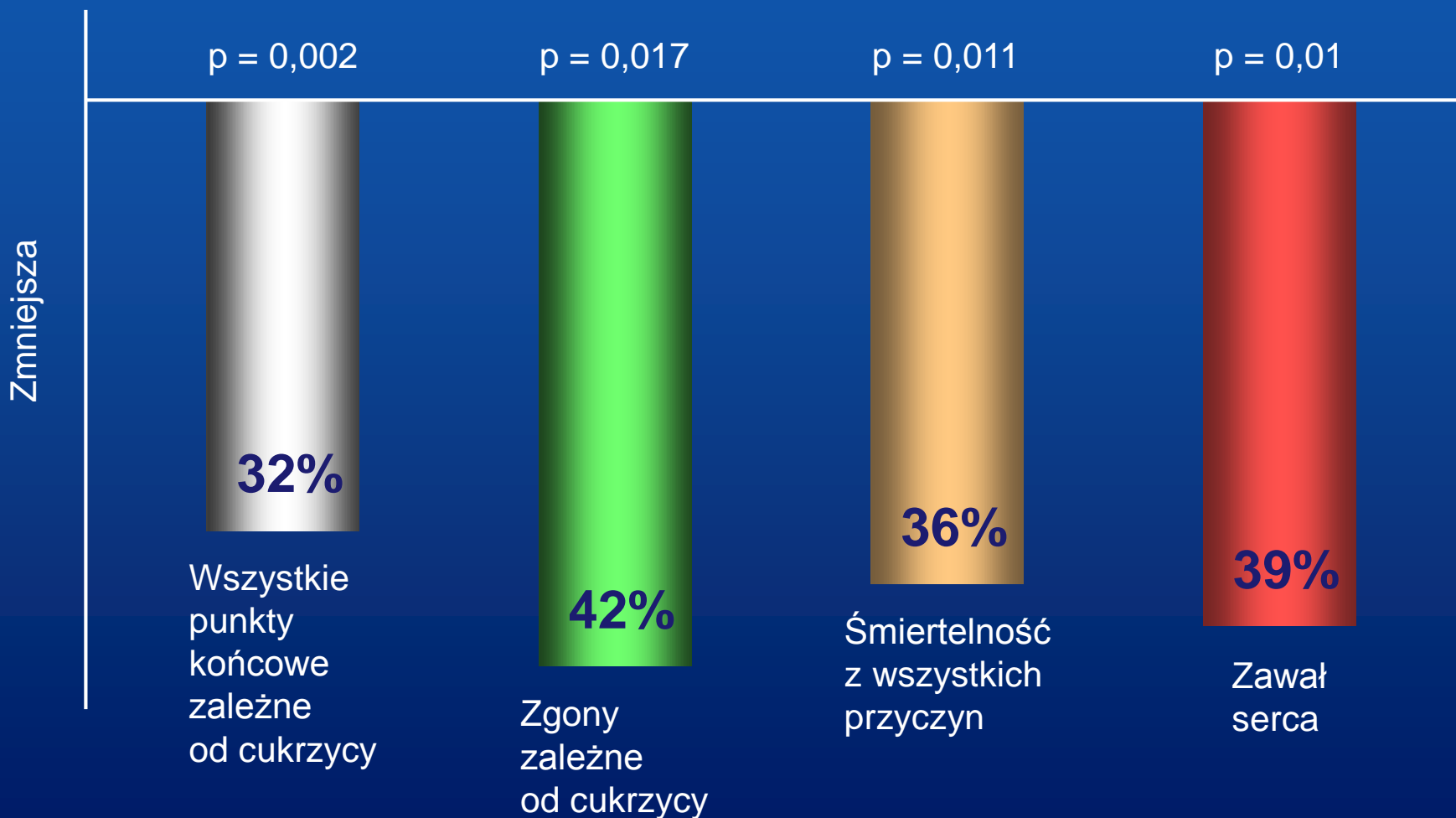
**Profilaktyczne znaczenie  
normalizacji glikemii**

# Profilaktycznie ukierunkowana farmakoterapia cukrzycy typu 2

---

- ✓ Metformina – lek pierwszego wyboru, szczególnie u osób z nadwagą lub otyłością oraz zespołem metabolicznym
- ✓ Metformina + analogi GLP-1 lub inhibitory DPP-4
- ✓ Wczesna insulinoterapia?

# Metformina u chorych na cukrzycę skojarzoną z otyłością



# Natywny GLP-1 a układ sercowo-naczyniowy

- **Badania na gryzoniach**

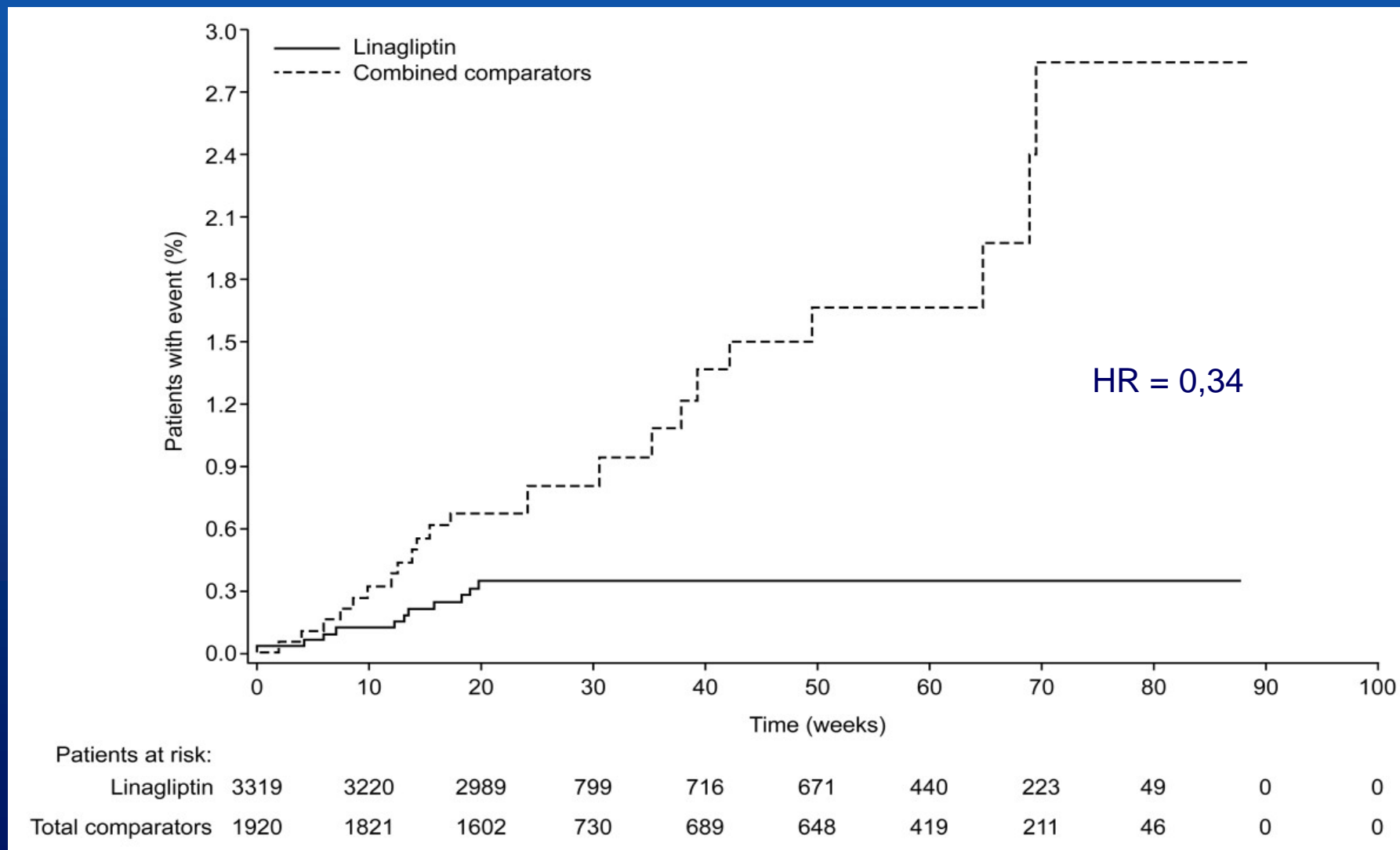
- ma działanie kardioprotekcyjne (↓ włóknienie w sercu)
- obniża nadciśnienie tętnicze w czasie stosowania diety wysokosolnej
- ogranicza obszar zawału u szczurów z niedokrwieniem

- **Badania u ludzi**

- poprawia funkcję śródbłonna
- poprawia funkcję lewej komory serca u pacjentów kardiologicznych wysokiego ryzyka (LVEF < 40%)

# Leczenie linagliptyną vs komparator (placebo, glimepiryd) zmniejszyło ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych

Time to occurrence of primary composite CV event with linagliptin versus total comparator.



# Wpływ wczesnego zastosowania leczenia insuliną vs leczenie standardowe na częstość incydentów CV. (*ORIGIN Trial*)

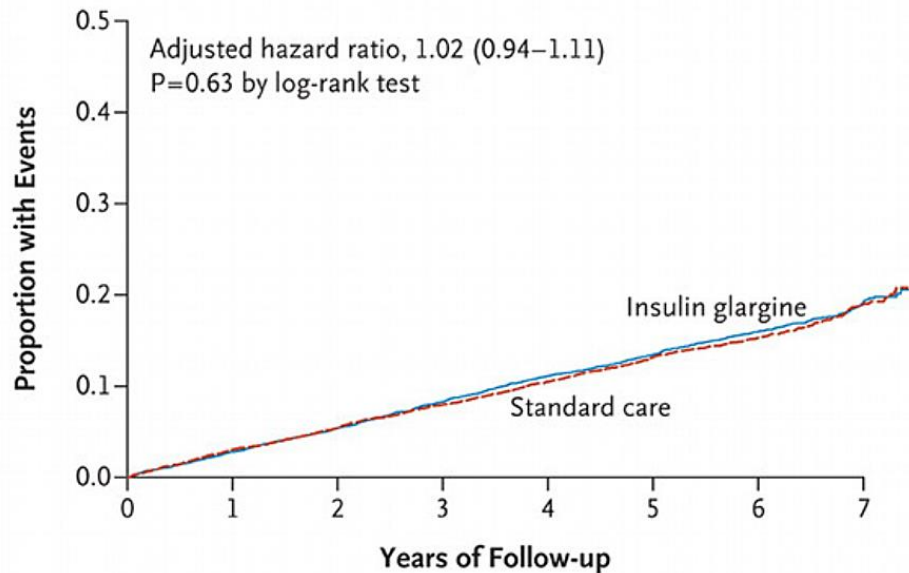
12 537 osób z 40 krajów, śr. wiek 63,5 lat  
z czynnikami ryzyka oraz IFG, IGT lub cukrzycą typu 2

- **Grupa leczona glarginą**
- **Grupa otrzymująca leczenie standardowe**

- Docelowa wartość glikemii na czczo  $\leq 95$  mg/dl
- Główny punkt końcowy – zgon z przyczyn CV, zawał serca lub udar mózgu nie zakończone zgonem
- Średni czas badania 6,2 lat
- Różnica w stężeniu HbA<sub>1c</sub> między grupą leczoną glarginą i standardowo = 0,3% (odpowiednio 6,2 vs 6,5%)

# Proportion of Participants with Events over Time.

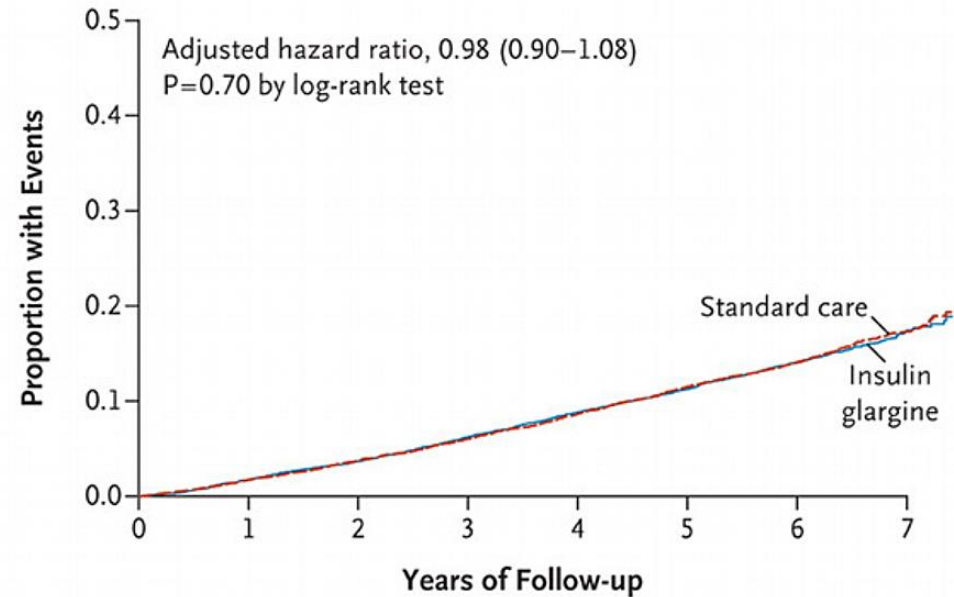
**A Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes (Coprimary Outcome)**



**No. at Risk**

Insulin glargine	6264	6057	5850	5619	5379	5151	3611	766
Standard care	6273	6043	5847	5632	5415	5156	3639	800

**C Death from Any Cause**



**No. at Risk**

Insulin glargine	6264	6150	6024	5857	5687	5508	3906	847
Standard care	6273	6159	6029	5878	5710	5501	3931	878

# Kontrowersje w ocenie znaczenia intensywnej terapii cukrzycy w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych: wyniki dużych badań

	<b>DCCT/EDIC</b>	<b>UKPDS</b>	<b>ACCORD</b>	<b>ADVANCE</b>	<b>VADT</b>
<b>Typ cukrzycy</b>	Typ 1	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 2
Czas trwania cukrzycy (lata)	0 – 5	0	10	8	11,5
% badanych z CVD w czasie randomizacji	0	0	35	32	40
Okres obserwacji	25	20	3,5	5	5,6
Intensywna terapia korzystna dla CVD	TAK	TAK	NIE	Być może	Bez wpływu



# Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej

	Kryterium ogólne	Osoby z cukrzycą typu 1 lub z krótkotrwałą cukrzycą typu 2, z długą prognozą przeżycia	Osoby > 70 r.ż., z przebytym zawałem serca i / lub udarem mózgu
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	≤ 7,0% <sup>xyz</sup>	≤ 6,5% <sup>xy</sup>	≤ 8,0% <sup>xy</sup>
Glikemia: na czczo i przed posiłkami	70 - 115 mg/dl <sup>z</sup> 3,9 - 6,5 mmol/l	70 - 110 mg/dl <sup>x</sup> 3,9 - 6,1 mmol/l	100 - 140 mg/dl 5,5 – 7,8 mmol/l
2 godziny po posiłkach	< 160 mg/dl <sup>z</sup> < 8,9 mmol/l	< 140 mg/dl <sup>x</sup> < 7,8 mmol/l	< 180 mg/dl < 10,0 mmol/l

Wg: <sup>x</sup> PTD 2014, <sup>y</sup> ADA 2014, <sup>z</sup> IDF 2012

**2.**

**Profilaktyczne znaczenie  
normalizacji zaburzeń lipidowych**

# Zaburzenia gospodarki lipidowej charakterystyczne dla osób z cukrzycą

- Hipertriglicerydemia
- ↓ stężenia HDL-cholesterolu
- ↑ stężenia lipoprotein LDL i VLDL
- Obecność małych, gęstych cząsteczek LDL-cholesterolu (podklasa  $\beta$  LDL)
- ↑ stężenia Lp (a)

# Kryteria wyrównania zaburzeń metabolicznych wg PTD 2014

---

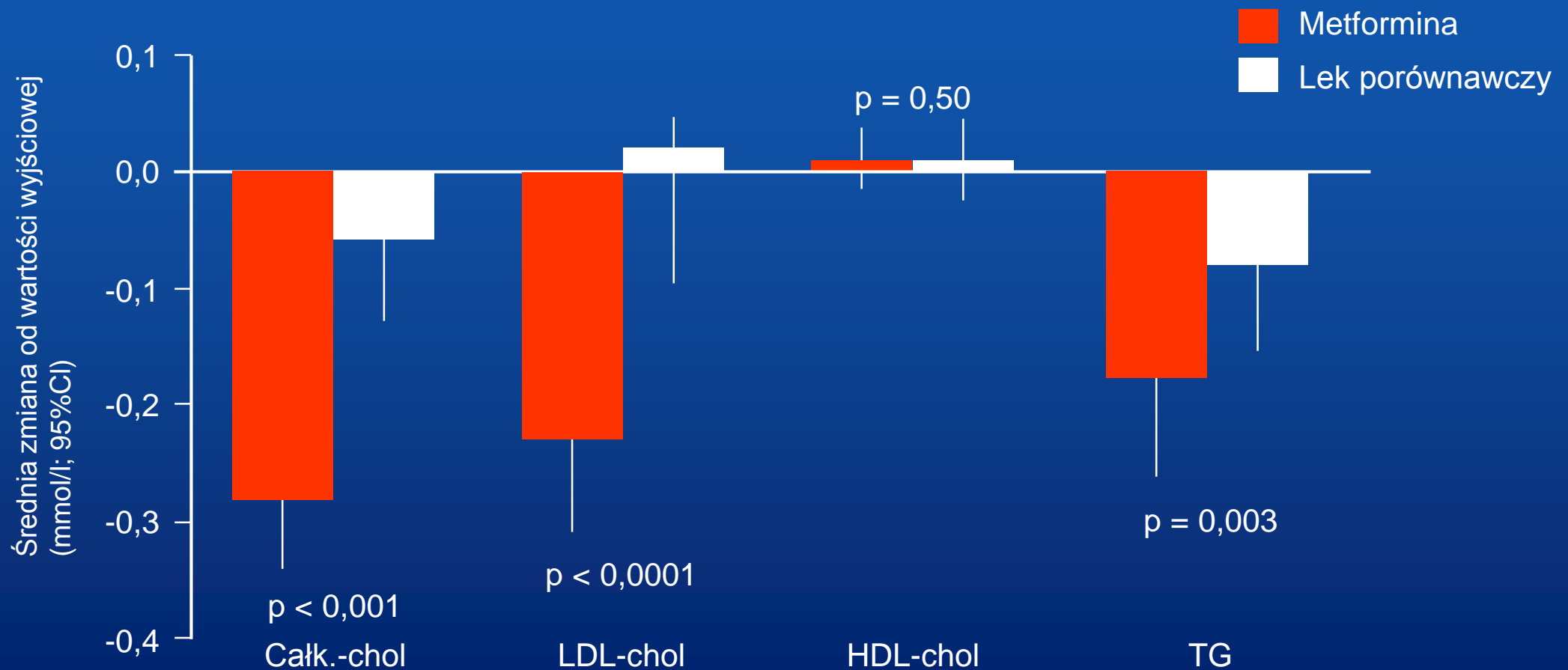
Cholesterol całkowity	< 175 mg/dl	(< 4,5 mmol/l)
Cholesterol frakcji LDL:		
- u osób bez ChSN	< 100 mg/dl	(< 2,6 mmol/l)
- u osób z ChSN	< 70 mg/dl	(< 1,9 mmol/l)
Cholesterol frakcji HDL:		
dla mężczyzn	> 40 mg/dl	(> 1,0 mmol/l)
dla kobiet	> 50 mg/dl	(> 1,28 mmol/l)
Cholesterol „nie-HDL”	< 130 mg/dl	(< 3.4 mmol/l)
Triglicerydy	< 150 mg/dl	(< 1,7 mmol/l)

---

# Wytyczne ESC 2012 dotyczące lipidowych kryteriów profilaktyki ChSN

- Nie HDL-C prognozuje RSN podobnie lub nawet lepiej niż LDL-C szczególnie w hipertriglicerydemii u osób z cukrzycą lub ZM
  - docelowe stężenie nie-HDL-C powinno wynosić:
    - ☀ < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) u osób z bardzo dużym ryzykiem ChSN;
    - ☀ < 3,3 mmol/l (< 130 mg/dl) u osób z dużym ryzykiem
- Apo B jest także dobrym czynnikiem predykcyjnym ryzyka ChSN
  - docelowe stężenie apo B:
    - < 80 mg/dl u osób z bardzo dużym ryzykiem ChSN
    - < 100 mg/dl u osób z dużym ryzykiem ChSN

# Wpływ metforminy na profil lipidów



Liczba badań	38	24	29	37
Liczba pacjentów	2973	1867	2037	2891
Wartości wyjściowe	5,7 / 5,7	3,6 / 3,6	1,1 / 1,1	2,2 / 2,2

# Profilaktyczna farmakoterapia dyslipidemii u osób z cukrzycą

- **Statyna u osób:**

- z współistniejącymi schorzeniami układu S-N
- > 40 r.ż. z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka

} niezależnie od stężenia lipidów

- z 1 lub 2 typem cukrzycy w wieku 18-39 lat

} gdy:

- LDL-chol > 100 mg/dl, lub
- zwiększone ryzyko chorób S-N

- **Fibrat u osób:**

z utrzymującą się hipertriglicerydemią ( $\geq 177$  mg/dl) mimo leczenia statyną

- **Statyna + fibrat**

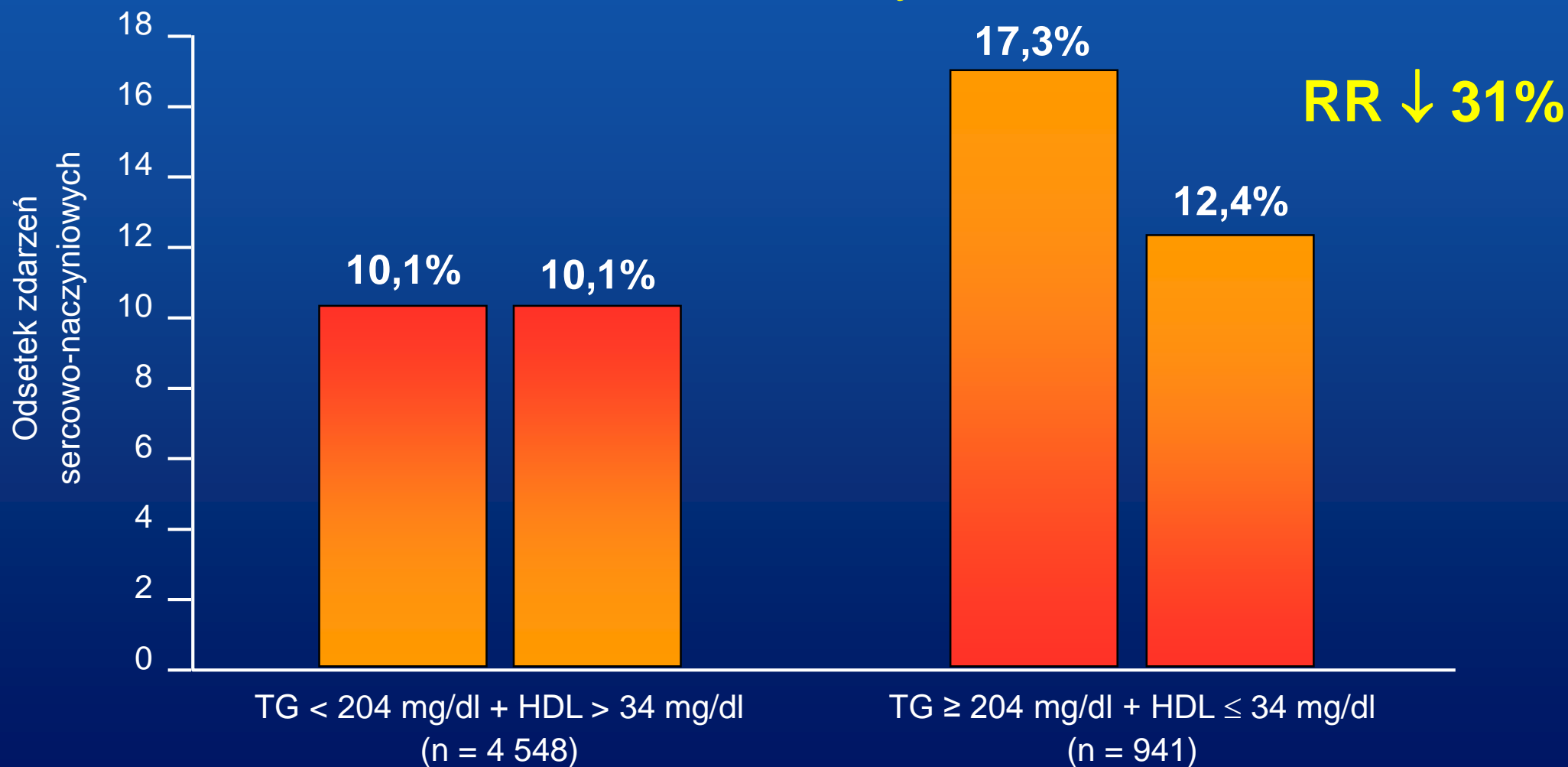
u osób z cukrzycą typu 2 leczonych statyną

} gdy:

- Triglicerydy > 200 mg/dl
- HDL-chol < 34 mg/dl

# ACCORD Lipid

Wpływ leczenia skojarzonego (Stat+Fib) na duże zdarzenia sercowo-naczyniowe





**B.**

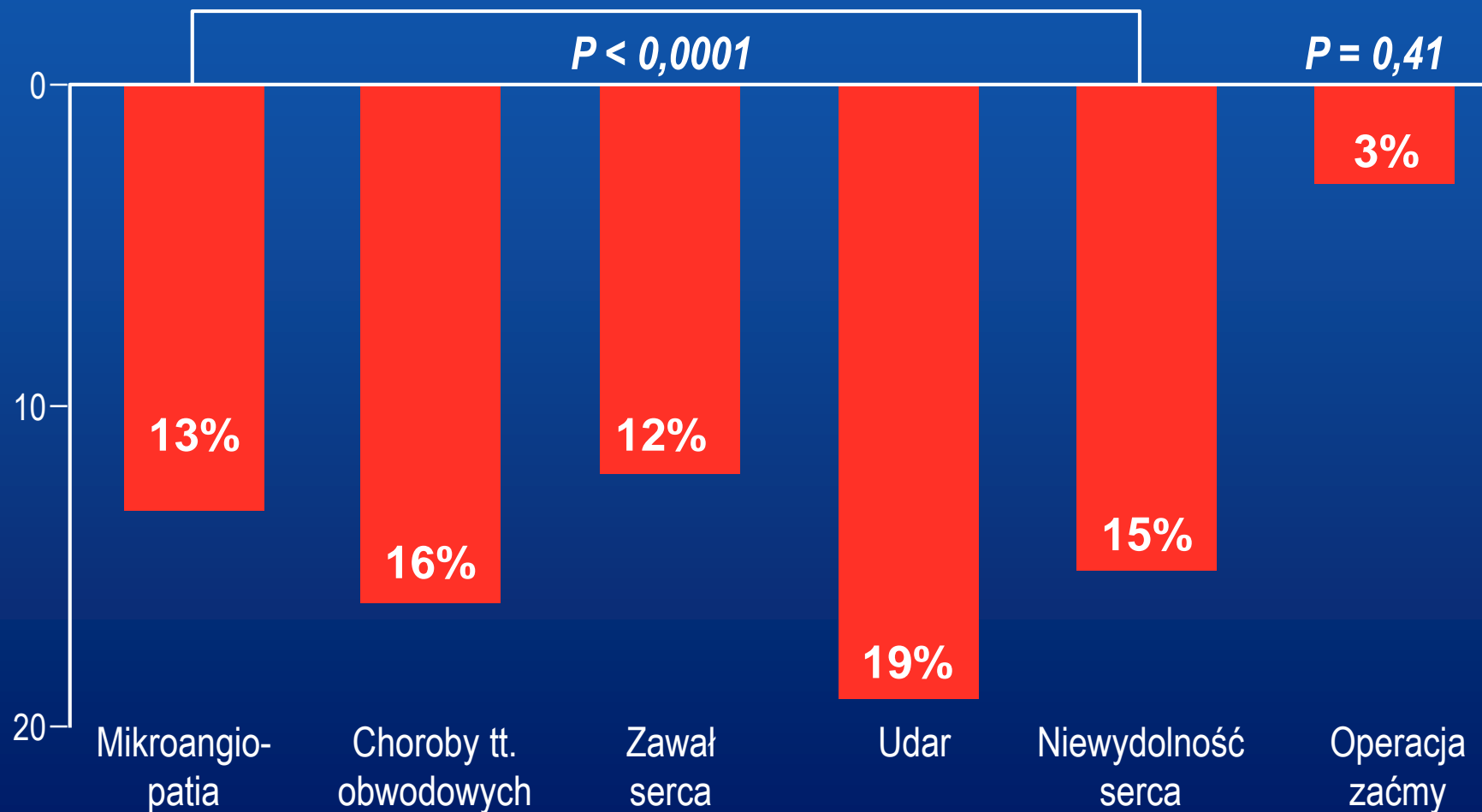
**Kontrola hemodynamicznych  
czynników RSN**

# Nadciśnienie tętnicze w populacji osób z cukrzycą

---

- Występuje u około 40% osób z cukrzycą typu 1, oraz u około 70 - 80% osób z cukrzycą typu 2
- Przyspiesza i nasila rozwój zespołów angiopatii cukrzycowej
- Zwiększa 2-4 krotnie śmiertelność z powodu nefropatii, zawału serca, udaru mózgu

# UKPDS: redukcja ryzyka powikłań cukrzycy przy obniżeniu ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg



# Do jakich wartości należy obniżyć ciśnienie tętnicze u osób z cukrzycą ?

Kryteria ogólne – RR < 140/85 mm Hg

---

**STANOWISKO ESH, PTD, IDF, ADA, EASD**

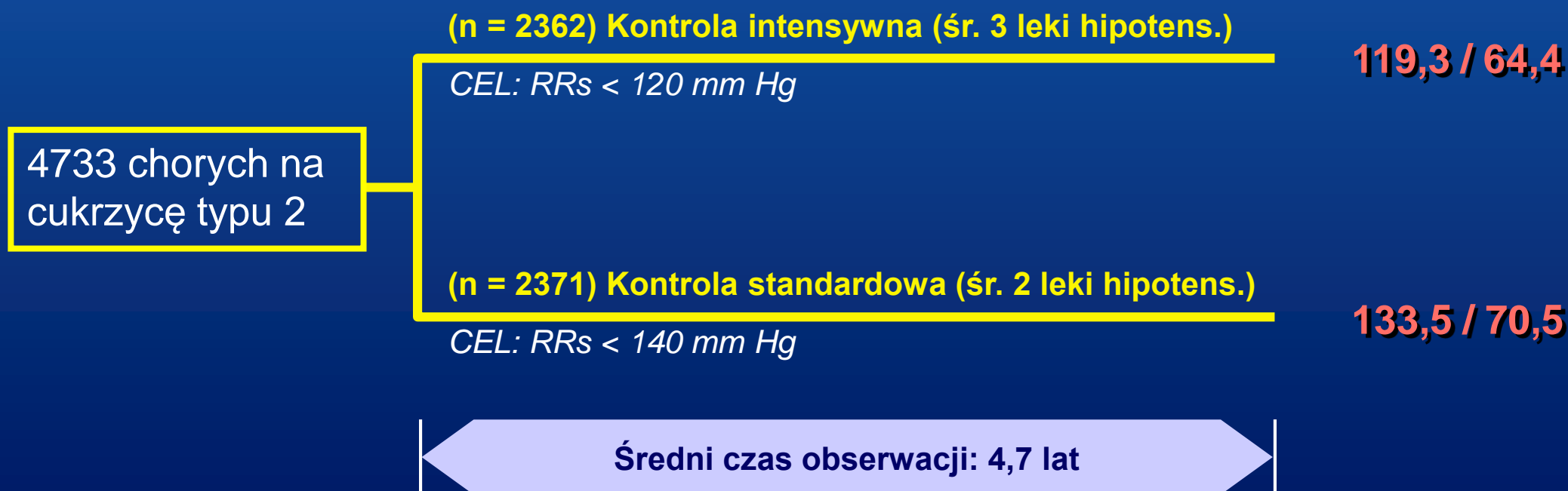
---

## KRYTERIA SZCZEGÓŁOWE:

- u osób z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, bez powikłań narządowych → RR < 130/80 mm Hg
- u osób z nefropatią → RR < 130/80 ale > 120/70 mm Hg
- u osób > 80 r.ż. → RR < 150/90 mm Hg

# ACCORD – ramię hipotensyjne

**Cel:** Porównanie wpływu na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości  $< 120$  mm Hg oraz do  $< 140$  mm Hg.



# ACCORD – ramię hipotensyjne

## Leczenie intensywne vs. standardowe

- Ryzyko udaru mózgu zakończonego lub niezakończonego zgonem ↓ o 41% ( $p = 0,01$ )
- Ryzyko udaru mózgu niezakończonego zgonem ↓ o 37% ( $p = 0,03$ )
- Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe Nie stwierdzono znamiennej różnicy

W grupie leczonej intensywnie częściej występowało pogorszenie czynności nerek i hipokaliemia.

# Wytyczne postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu tętnicznym

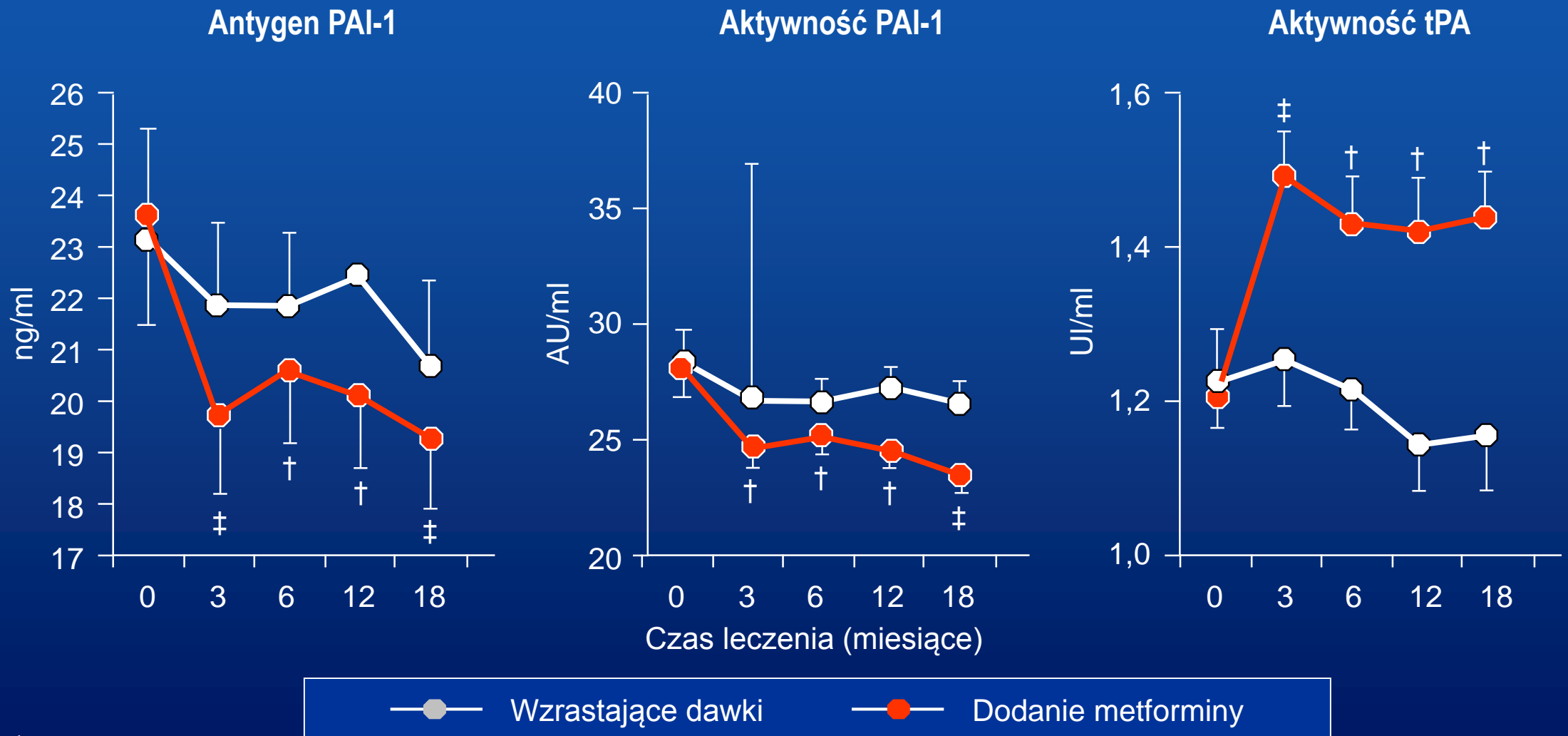
- Metaanalizy dostępnych badań dowodzą, że u chorych na cukrzycę wszystkie grupy leków hipotensyjnych zapobiegają powikłaniom sercowo-naczyniowym (*przez obniżenie RR*)
- Skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego w cukrzycy wymaga często leczenia skojarzonego; jednym z leków zawsze powinien być bloker układu RAA (*korzystny wpływ na rozwój i postęp nefropatii*)
- U pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi wskazane jest łączenie ACEI i  $\beta$ -adrenolityków jako preparatów pierwszego wyboru

**C.**

**Kontrola  
stanu prozакrzepowego**



# Wpływ leczenia metforminą na czynniki fibrynolizy



†  $p < 0,01$

‡  $p < 0,001$

# Profilaktyczne leczenie przeciwplatekcyjne

- **Kwas acetylosalicylowy (ASA)** jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatekcyjnym w ChSN.  
Zmniejsza ryzyko zawału serca i epizodów niestabilnej dusznicy bolesnej
  - **ASA należy stosować:**
    - u chorych na cukrzycę typu 2 i typu 1 > 40 r.ż. obciążonych zwiększonym ryzykiem incydentów SN
    - u chorych z cukrzycą i współistniejącą ChSN, miażdżycą tętnic kończyn dolnych lub przebyłym udarem mózgu
  - **Zalecana dawka ASA** wynosi 75 – 100 mg/dobę
- **Klopidogrel** w dawce 75 mg / dobę
  - jeśli są przeciwwskazania do ASA
- **Prasugrel, tikagrelor**

**D.**

**Leczenie zaburzeń czynności  
śródbłonna**

# **Nie farmakologiczne** **leczenie zaburzeń czynności śródbłonka**

---

- Systematyczny wysiłek fizyczny
- Dieta zawierająca produkty bogate w antyoksydanty (jarzyny, owoce, ryby)
- Zaprzestanie palenia tytoniu

# Farmakologiczne leczenie zaburzeń czynności śródbłónka

---

- Leki regulujące stężenie lipidów – statyny, fibraty
- Blokery układu RAA (*ACEis, ARBs, MRAs*)
- Zwiększenie wrażliwości na insulinę (*metformina*)
- Zmniejszenie stężenia homocysteiny (*kwask foliowy*)
- Leki przeciwplatekcyjne (*aspiryna, prasugrel*)
- Leki zwiększające stężenie NO (*nebivolol*)

## PODSUMOWANIE

# Kontrola czynników ryzyka u pacjentów z cukrzycą lub chorobą wieńcową w Polsce (*REJESTR Kardia-Pol*)

W 20 losowo wybranych ośrodkach lekarzy pierwszego kontaktu – w okresie od stycznia do czerwca 2012 r.  
- włączono do badania pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat

- **210 z cukrzycą bez udokumentowanej CAD**
- **185 z CAD bez udokumentowanej cukrzycy**

### CELE BADANIA:

- Ocena częstości stosowania statyn, inhibitorów ACE, ASA
- Ocena stopnia kontroli modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

# Częstość stosowania ASA, statyn, inhibitorów ACE

(REJESTR Kardia-Pol)

Leki	Pacjenci z cukrzycą n (%)	Pacjenci z CAD n (%)	p
ASA	111 (53)	156 (84)	< 0,001
ACEIs	147 (70)	128 (69)	0,799
Statyny	135 (64)	161 (87)	< 0,001
Śr. dawka mg / 24 h	20,1 ± 5,6	23,7 ± 86	0,003

# Odsetki pacjentów u których uzyskano cele leczenia (REJESTR Kardia-Pol)

Cel	Pacjenci z cukrzycą n (%)	Pacjenci z CAD n (%)	p
RR < 140/90 mm Hg Chol. Całk < 175 mg/dl LDL-Chol < 100 mg/dl	15%	25%	0,055
RR < 130/90 mm Hg Chol. Całk < 175 mg/dl LDL-chol < 70 mg/dl	1%	3%	0,016





DZIĘKUJĘ ZA  
UWAGĘ