

Raymond O. Estacio, Barrett W. Jeffers, Nancy Gifford, Robert W. Schrier

Wpływ kontroli ciśnienia tętniczego krwi na powikłania z grupy mikroangiopatii u chorych na cukrzyce typu 2 i nadciśnienie tętnicze

Effect of Blood Pressure Control on Diabetic Microvascular Complications in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes

STRESZCZENIE

WSTEP. Badanie *The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)* jest prospektywnym, randomizowanym, prowadzonym metoda ślepej próby badaniem klinicznym, w którym porównywano wpływ intensywnej i umiarkowanej kontroli ciśnienia tętniczego krwi na występowanie i progresję powikłań cukrzycy typu 2. W niniejszym artykule omawiane są wyniki trwającej 5,3 roku obserwacji 470 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ intensywne- go i umiarkowanego leczenia nisoldypina w porównaniu z enalaprylem, stosowanym jako lek pierwszego wyboru w celu obniżenia ciśnienia tętniczego w nefropatii, retinopatii i w neuropatii.

MATERIAL I METODY. 470 pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie rozkurczowe o wartości wyjściowej przekraczającej 90 mm Hg, przydzielono losowo do grupy, w której nadciśnienie tętnicze leczono intensywnie, a celem terapii było osiągnięcie wartości ciśnienia rozkurczowego na poziomie 75 mm Hg albo do grupy, w której celem leczenia było uzyskanie wartości ciśnienia rozkurczowego w granicach 80–89 mm Hg.

WYNIKI. W grupie leczonej intensywnie uzyskano średnią wartość ciśnienia tętniczego na poziomie 132/78 mm Hg, a w grupie leczonej w sposób kon-

wencjonalny — 138/86 mm Hg. W ciągu 5 lat obserwacji nie stwierdzono różnic w odniesieniu do klirensu kreatyniny pomiędzy obiema grupami, a także pomiędzy grupą leczoną enalaprylem a grupą otrzymującą nisoldypinę. Po pierwszym roku leczenia hipotensyjnego klirens kreatyniny ustabilizował się zarówno u chorych leczonych intensywnie, jak i u chorych leczonych w sposób konwencjonalny, u których na początku badania stwierdzono prawidłowe wydalanie albumin z moczem lub mikroalbuminurię. Natomiast w wypadku badanych, u których występowała jawna albuminuria, obserwowano stale obniżanie klirensu kreatyniny o 5–6 ml/min/1,73/m² na rok przez cały czas trwania badania, niezależnie od tego, czy byli leczeni w sposób intensywny czy konwencjonalny. Nie stwierdzono też różnic pomiędzy sposobami leczenia w odniesieniu do osób, u których nastąpiła progresja z fazy normoalbuminurii do mikroalbuminurii (25% w grupie leczonej intensywnie vs 18% w grupie leczonej konwencjonalnie, $p = 0,20$) lub z fazy mikroalbuminurii do jawnej albuminurii (16% w grupie leczonej intensywnie vs 23% w grupie leczonej konwencjonalnie, $p = 0,28$). Wśród chorych leczonych intensywnie częstość zgonów była mniejsza (5,5% vs 10,7%, $p = 0,037$). W ciągu 5 lat obserwacji nie stwierdzono różnic w progresji retinopatii cukrzycowej i neuropatii pomiędzy obiema grupami. Ponadto nie wykazano różnic we wpływie na retinopatię ani neuropatię pomiędzy pacjentami leczonymi nisoldypiną a chorymi otrzymującymi enalapryl.

WNIOSKI. Obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 138/86 lub 132/78 mm Hg za pomocą nisoldypiny

Przedrukowano za zgodą: *Diabetes Care*, 2000, 23 (supl. 2), B54–B64
 Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
 American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2000, tom 1, nr 1, 83–96
 Tłumaczenie: lek. med. Anna Korzon-Burakowska
 Wydanie polskie: Via Medica

lub enalaprylu wpływało na stabilizację funkcjonowanie nerek u chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2, u których nie stwierdzano jawnej albuminurii podczas 5-letniej obserwacji. Bardziej intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego powodowało zmniejszenie całkowitej śmiertelności.

ABSTRACT

OBJECTIVE. The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial is a prospective randomized blinded clinical trial that compares the effects of intensive versus moderate blood pressure control on the incidence and progression of type 2 diabetic complications. The current article discusses the results of 5.3 years of follow-up of 470 patients with hypertension and evaluates the effects of intensive and moderate blood pressure therapy using nisoldipine versus enalapril as the initial antihypertensive medication for nephropathy, retinopathy, and neuropathy.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. The 470 hypertensive subjects, defined as having a baseline diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg, were randomized to intensive blood pressure control (diastolic blood pressure goal of 75 mmHg) versus moderate blood pressure control (diastolic blood pressure goal of 80–89 mmHg).

RESULTS. The mean blood pressure achieved was 132/78 mmHg in the intensive group and 138/86 mmHg in the moderate control group. During the 5-year follow-up period, no difference was observed between intensive versus moderate blood pressure control and those randomized to nisoldipine versus enalapril with regard to the change in creatinine clearance. After the first year of antihypertensive treatment, creatinine clearance stabilized in both the intensive and moderate blood pressure control groups in those patients with baseline normo- or microalbuminuria. In contrast, patients starting with overt albuminuria demonstrated a steady decline in creatinine clearance of $5\text{--}6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ per year throughout the follow-up period whether they were on intensive or moderate therapy. There was also no difference between the interventions with regard to individuals progressing from normoalbuminuria to microalbuminuria (25% intensive therapy vs. 18% moderate therapy, $P = 0.20$) or microalbuminuria to overt albuminuria (16% intensive therapy vs. 23% moderate therapy, $P = 0.28$). Intensive therapy demonstrated a lower overall incidence of deaths, 5.5 vs. 10.7%, $P = 0.037$. Over a 5-year follow-up period, there was no difference between the intensive and

moderate groups with regard to the progression of diabetic retinopathy and neuropathy. In addition, the use of nisoldipine versus enalapril had no differential effect on diabetic retinopathy and neuropathy. **CONCLUSIONS.** Blood pressure control of 138/86 or 132/78 mmHg with either nisoldipine or enalapril as the initial antihypertensive medication appeared to stabilize renal function in hypertensive type 2 diabetic patients without overt albuminuria over a 5-year period. The more intensive blood pressure control decreased all-cause mortality.

Wstęp

Dane epidemiologiczne dotyczące cukrzycy typu 2 sugerują, że istnieje korelacja pomiędzy ciśnieniem tętniczym a powikłaniami naczyniowymi [1–11]. Mehler i wsp. [12] w badaniu ABCD wykazali, że istnieje niezależny związek pomiędzy występowaniem nadciśnienia a nefropatią cukrzycową, neuropatią oraz schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*). Korelacja pomiędzy ciśnieniem tętniczym a funkcjonowaniem nerek miała charakter ciągły nawet poniżej wartości uznawanych za graniczne dla nadciśnienia tętniczego (140/90 mm Hg) [13]. W szóstym raporcie JNC-VI (*Joint National Committee*) dotyczącym prewencji, wykrywania, edukacji i leczenia wysokiego ciśnienia krwi zaleca się osiągnięcie wartości $< 130/85$ mm Hg, jako celu leczenia u chorych na cukrzycę, podczas gdy u osób bez cukrzycy wartości $< 140/90$ mm Hg [14]. Ostatnio opublikowano wyniki wielu badań klinicznych, w których oceniano wpływ przyjmowania różnych wartości docelowych leczenia nadciśnienia na różne powikłania cukrzycy, w tym głównie schorzenia układu sercowo-naczyniowego [15, 16]. W analizie 1501 chorych na cukrzycę typu 2, biorących udział w badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) stwierdzono, że schorzenia układu sercowo-naczyniowego występowały istotnie rzadziej w grupie, w której celem leczenia było uzyskanie ciśnienia rozkurczowego < 80 mm Hg niż w grupie, w której celem leczenia było osiągnięcie wartości ciśnienia rozkurczowego < 90 mm Hg [15]. Wśród 1148 pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę, biorących udział w badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), w grupie, w której średnia wartość ciśnienia tętniczego krwi nie przekraczała 144/82 mm Hg obserwowano istotnie mniej powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii oraz zgonów związanych z cukrzycą niż w grupie, w której średnia wartość ciśnienia wynosiła 154/87 mm Hg. Jednak z badań tych nie wynika, czy uzyskanie jesz-

cze niższych wartości ciśnienia tętniczego zbliżonych do wartości zalecanych przez JNC-VI byłoby bardziej korzystne. Zagadnieniem tym zajmuje się randomizowane prospektywne badanie ABCD, w którym uczestniczyło 950 chorych na cukrzycę [17–19].

Z 470 pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze na podstawie wartości ciśnienia rozkurczowego przekraczającego 90 mm Hg, część przydzielono losowo do grupy leczonej intensywnie, w której celem terapii było osiągnięcie wartości ciśnienia rozkurczowego na poziomie 75 mm Hg, a część do grupy leczonej konwencjonalnie, w której celem leczenia było uzyskanie wartości ciśnienia rozkurczowego w granicach 80–89 mm Hg. W badaniu porównywano również wpływ długodziałającego leku z grupy blokerów kanału wapniowego (nisoldypina) z inhibitorem konwertazy (enalapryl). Podstawowym założeniem badania była ocena klirensu kreatyniny, ale obserwowano również wpływ różnych wartości ciśnienia tętniczego krwi na retinopatie, neuropatie oraz na schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Ostatnio na podstawie wyników badania tej samej grupy chorych stwierdziliśmy, że leczenie inhibitorem konwertazy wiązało się z mniejszą częstością schorzeń układu sercowo-naczyniowego (zawału serca) niż leczenie blokerem kanału wapniowego (nisoldypina) [20]. Niniejszy artykuł dotyczy przede wszystkim wpływu umiarkowanego obniżania ciśnienia tętniczego (średnio 138/86 mm Hg) w porównaniu z leczeniem intensywnym (średnio 132/78 mm Hg) za pomocą nisoldypiny lub enalaprylu u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym, nefropatią, retinopatią i neuropatią. Czas obserwacji wynosił ponad 5 lat.

Material i metody

Schemat badania

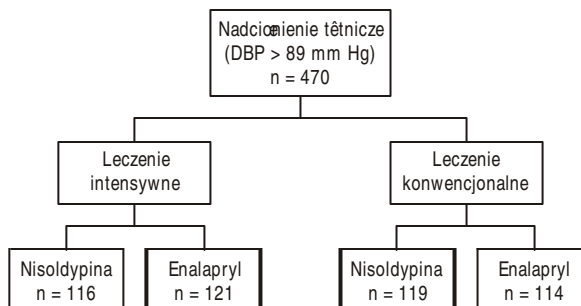
Z 470 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, biorących udział w badaniu ABCD, część losowo przydzielono do grupy leczonej intensywnie (celem leczenia było osiągnięcie wartości ciśnienia rozkurczowego na poziomie 75 mm Hg), a część do grupy leczonej konwencjonalnie (celem leczenia było uzyskanie wartości ciśnienia rozkurczowego w granicach 80–89 mm Hg). W obrębie tych grup chorych losowo przydzielono do podgrup leczonych nisoldypiną lub enalaprylem. Podstawowym celem badania była ocena wpływu intensywnego i konwencjonalnego sposobu leczenia na klirens kreatyniny. Schemat badania ABCD opisywany był już poprzednio [18].

Uczestnicy

Do badania ABCD zakwalifikowano chorych w wieku 40–74 lat w momencie rekrutacji, wyłonionych na podstawie list aptecznych oraz rachunków z uczestniczących w badaniu instytucji medycznych okręgu Denver. Cukrzycę rozpoznawano na podstawie kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1985 roku [21]. U wszystkich osób włączonych do badania ciśnienie rozkurczowe wynosiło lub przekraczało 90 mm Hg, a leczenie hipotensyjne przerywano w dniu randomizacji. Wykluczono wszystkich chorych, którzy: przeżyli zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy 6 miesięcy przed randomizacją, mieli alergię na dihydropirydyny lub inhibitory konwertazy angiotensyny, w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją przeżyli zabieg pomostowania naczyń wienicowych lub stwierdzono u nich niestabilną dusznicę bolesną w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Wykluczono również chorych z niewydolnością krążenia w III lub IV klasie czynnościowej według NYHA oraz chorych, którzy z różnych przyczyn musieli być leczeni blokerami kanału wapniowego lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, byli dializowani lub też poziom kreatyniny przekraczał u nich 3 mg/dl.

Randomizacja i terapia w trakcie badania

Podczas podawania placebo (metoda pojedynczej ślepej próby) przez 7–11 tygodni wykonano wszystkie wyjściowe badania. Po okresie stosowania placebo, u każdego pacjenta, w czasie dwóch oddzielnych wizyt określono średnie ciśnienie rozkurczowe. U osób, u których ciśnienie to wynosiło 90 mm Hg lub więcej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze. Pacjentów tych przydzielano losowo albo do grupy leczonej intensywnie, w której celem terapii było uzyskanie ciśnienia rozkurczowego na poziomie 75 mm Hg, albo do grupy leczonej konwencjonalnie, w której celem było osiągnięcie ciśnienia rozkurczowego w granicach 80–89 mm Hg (ryc. 1). Następnie chorych losowo przydzielono do podgrupy leczonej nisoldypiną początkowo w dawce 10 mg/d.,



Rycina 1. Plan badania ABCD. DBP — ciśnienie rozkurczowe

a następnie zwiększanej zależnie od potrzeb do 20, 40 i 60 mg/d. (plus placebo zamiast enalaprylu) albo enalaprylem w dawce 5 mg/d. zwiększanej do 10, 20, a następnie 40 mg/d. (plus placebo zamiast nisoldypiny). Jeżeli monoterapia nie doprowadziła do osiągnięcia zakładanych celów leczenia, wówczas stopniowo dołączano (w sposób jawny) początkowo metoprolol, następnie hydrochlorotiazyd, aż osiągnięto cel. Dodatkowe leczenie hipotensyjne stosowano w zależności od uznania prowadzącego badanie, ale nie mogło ono obejmować leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny ani blokerów kanału wapniowego.

Cele badania

Głównym celem badania było porównanie wpływu leczenia intensywnego i konwencjonalnego na zmianę 24-godzinnej klirensu kreatyniny, który oceniano co 6 miesięcy. Inne cele końcowe obejmowały ocenę dwóch sposobów leczenia na występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego, retinopatii (oceniana metoda stereoskopowej fotografii siatkówki) [22], kliniczne objawy neuropatii [23] oraz wydzielanie albumin z moczem (UAE, *urinary albumin excretion*) [24]. Porównywano też wpływ nisoldypiny i enalaprylu. Szczegóły dotyczące oceny punktów końcowych opisywano już poprzednio [18].

W 67 miesiącu po randomizacji pierwszego pacjenta Komisja do Spraw Monitorowania Danych Dotyczących Bezpieczeństwa (DSMC, *Data Safety Monitoring Committee*) stwierdziła istotną różnicę w występowaniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego (zawału serca) pomiędzy grupami leczonymi różnymi lekami [20]. Na podstawie tej informacji DSMC zaleciło zmianę leczenia — w grupie otrzymującej nisoldypinę zastosowano enalapryl.

Ocena funkcji nerek

Na początku badania, a następnie co 6 miesięcy oceniano filtrację kłębkową na podstawie 24-godzinnej klirensu kreatyniny standaryzowanego względem powierzchni ciała [18]. Jeżeli założy się, że klirens kreatyniny w danej grupie chorych jest zbliżony do normy, oczekiwane całkowite wydzielanie kreatyniny jest minimalne. Ponadto, jak donoszono wcześniej, klirens jotalamianu u 200 pacjentów ściśle korelował z klirensiem kreatyniny [25]. Wydalanie albumin mierzono metodą radioimmunologiczną w dobowej lub nocnej zbiórce moczu na początku badania, a następnie co 2 miesiące. Poziom albumin w moczu, wydalanie sodu i potasu oraz klirens kreatyniny były mierzone z zastosowaniem standardo-

wych procedur w *Renal Laboratory at the University of Colorado Health Sciences Center*.

Ocena retinopatii

Stadium retinopatii oceniano na podstawie Zmodyfikowanej Klasyfikacji Retinopatii Cukrzycowej (*Modified Airline House Classification of Diabetic Retinopathy*) opracowanej przez *Wisconsin Retinal Reading Centre* dla potrzeb badania DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Wykonano stereoskopowe fotografie dna oka na początku badania oraz w 2 i 5 roku jego trwania. Fotografie wykonywał technik przeszkolony przez *Wisconsin Center*. Wszystkie zdjęcia zostały ocenione i zakwalifikowane do odpowiedniego stadium przez *Fundus Photograph Reading Center* Uniwersytetu w Wisconsin. Interpretacji dokonano bez znajomości sposobu leczenia chorego. Zastosowano protokół z badania ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) [22]. Ogólny stopień nasilenia zmian w siatkówce określono dla każdego pacjenta zgodnie z ETDRS [26], gdzie stosuje się skalę 23-stopniową, aby przedstawić całkowity stopień nasilenia retinopatii w obu oczach. Rozwój klinicznie istotnej retinopatii definiowany jest jako zmiana o co najmniej 3 stopnie w porównaniu z oceną wyjściową.

Neuropatia cukrzycowa

Występowanie i progresję neuropatii cukrzycowej oceniano zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Dycka [27], obejmującymi skalę objawów neurologicznych, skalę upośledzenia neurologicznego, ocenę funkcji układu autonomicznego poprzez pomiar zmian częstości akcji serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie oraz ilościową ocenę czucia przeprowadzaną przed rozpoczęciem oraz w 2 i 5 roku trwania badania.

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego

Niezależny komitet oceniający wyniki badania, który nie znalazł sposobu leczenia, zapoznał się ze wszystkimi incydentami sercowo-naczyniowymi. Były one zdefiniowane następująco: 1. zgon z powodów sercowo-naczyniowych (nagła śmierć, narastająca niewydolność krążenia, zawał serca zakończony zgonem, zgon w wyniku arytmii serca, incydent naczyniowo-mózgowy oraz pęknięty tętniak aorty); 2. zawał serca bez zgonu; 3. incydent naczyniowo-mózgowy niezakończony zgonem; 4. niewydolność krążenia wymagająca hospitalizacji; 5. zawał płuca. Komitet oceniający końcowe wyniki badania przeanalizował wszystkie przypadki

hospitalizacji, które mogły wiązać się z incydentami sercowo-naczyniowymi.

Statystyka

Do wszystkich analiz statystycznych zastosowano system SAS (*The Statistical Analysis Software*). Przy ocenie różnic w danych wyjściowych i w powikłaniach pomiędzy grupą leczoną intensywnie i konwencjonalnie a grupą otrzymującą nisol-dypinę i grupą przyjmującą enalapryl stosowano dwie procedury statystyczne. Jeżeli dane miały charakter ciągi (wiek, czas trwania cukrzycy, czas trwania nadciśnienia, poziom hemoglobiny glikowanej, wartość ciśnienia skurczowego, wartość ciśnienia rozkurczowego, wskaźnik masy ciała, paczkolata oraz lata edukacji), stosowano test-t dla dwóch prób. Jeżeli rozkład cech ocenianych na początku badania nie miał przebiegu zgodnego z krzywą Gaussa, wówczas przeprowadzano analizę nieparametryczną lub parametryczną na odpowiednio przekształconych zmiennych. Analizę χ^2 stosowano w odniesieniu do danych stałych, takich jak: płeć, obecność jawnej albuminurii, retinopatii cukrzycowej, neuropatii cukrzycowej oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Ogólny mieszany model linearny zastosowano przy ocenie wpływu ciśnienia tetniczego krwi w określonym czasie na parametry nerkowe (klirens kreatyniny, poziom kreatyniny w surowicy krwi oraz logarytm wydzielenia albumin z moczem). Zastosowanie skali logarymicznej spowodowane było rozkładem niezgodnym z krzywą Gaussa i dużą zmiennością tego parametru. Ogólny mieszany model idealnie dostosowano do niestandardowych, powtarzalnych pomiarów i danych przekrojowych. Aby lepiej zrozumieć wpływ ciśnienia tetniczego na funkcjonowanie nerek, stosowano testy-t w każdym punkcie czasowym. Testy te są szczególnie przydatne przy opisywaniu wzajemnego wpływu ciśnienia tetniczego i czasu. Progredję retinopatii i neuropatii analizowano, stosując test χ^2 . Znamienność statystyczna zdefiniowano jako $\alpha = 0,05$, natomiast wszystkie dane przedstawiono jako średnia \pm SEM.

Wyniki

Do badania zakwalifikowano 470 pacjentów z nadciśnieniem tetniczym i cukrzycą typu 2. W tabeli 1 i 2 przedstawiono dane uzyskane na początku badania oraz częstość powikłań w badanej populacji z uwzględnieniem podziału na grupy, w których

Tabela 1. Dane wyjściowe oraz powikłania w grupie chorych z nadciśnieniem tetniczym leczonych intensywnie i konwencjonalnie

	Leczenie intensywne	Leczenie konwencjonalne
n	237	233
Cechy		
Płeć (M/K)	158/79	159/74
Wiek (lata)	58,0 \pm 8,4	57,7 \pm 8,3
Czas trwania cukrzycy (lata)	8,9 \pm 7,1	8,3 \pm 6,2
Czas trwania nadciśnienia (lata)	11,9 \pm 10,1	11,5 \pm 9,9
Hemoglobina glikowana (%)	11,6 \pm 3,2	11,5 \pm 3,1
BMI (kg/m ²)	31,8 \pm 5,1	31,7 \pm 6,3
Średnie ciśnienie skurczowe (mm Hg)	156 \pm 16,1	154 \pm 16,9
Średnie ciśnienie rozkurczowe (mm Hg)	98 \pm 6,4	98 \pm 6,4
Paczkolata (lata)	18,9 \pm 29,0	18,7 \pm 26,4
Cholesterol całkowity (mg/dl)	215 \pm 48	221 \pm 60
Cholesterol frakcji HDL (mg/dl)	40 \pm 12	42 \pm 14
Klirens kreatyniny (ml/min/1,73/m ²)	82,9 \pm 26,0	87,0 \pm 45,7
Powikłania		
Odsetek z jawną albuminurią	19	16
Odsetek z retinopatią cukrzycową	59	61
Odsetek z neuropatią cukrzycową	43	47
Odsetek ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego	49	57

Dane: n albo wartości średnie \pm SD. Jawną albuminurię definiowano jako wydalanie albumin z moczem \geq 200 μ g/min (\approx 300 mg/d.). Mikroalbuminuria odpowiada wydalaniu albumin w ilości 20–200 μ g/min lub 30–300 mg/d. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego określa się jako uprzednio rozpoznawana choroby wieńcowa, incydent naczyniowo-mózgowy i/lub zastoynowa niewydolność krążenia; dusznica określona na podstawie kwestionariusza Rose to nieprawidłowy wskaźnik ramie-kostka i/lub przerost lewej komory oceniany na podstawie elektrokardiogramu

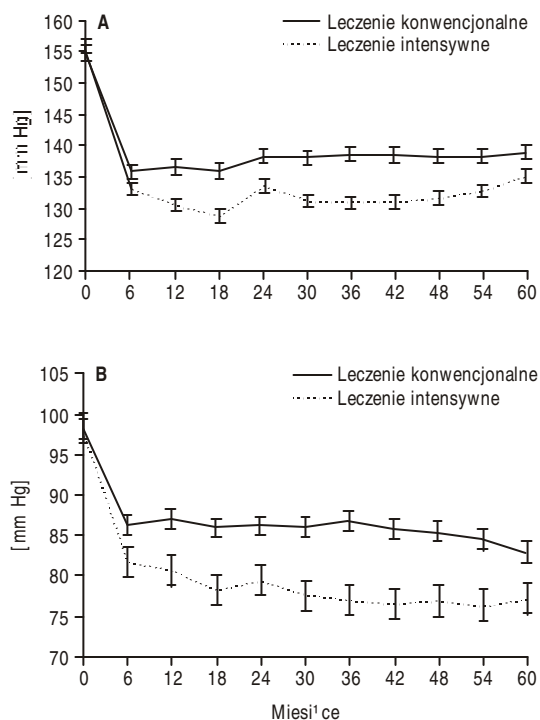
Tabela 2. Dane wyjściowe i powikłania związane z zastosowaniem w badaniu leczeniem

	Nisoldypina	Enalapryl
n	235	235
Cechy		
Plec (M/K)	160/75	157/78
Wiek (lata)	57,6 ± 8,2	58,1 ± 8,4
Czas trwania cukrzycy (lata)	8,7 ± 6,6	8,6 ± 6,8
Czas trwania nadciśnienia (lata)	11,2 ± 9,5	12,2 ± 10,5
Hemoglobina glikowana (%)	11,7 ± 3,1	11,4 ± 3,2
BMI [kg/m ²]	32,0 ± 5,9	31,4 ± 5,5
Srednie ciśnienie skurczowe [mm Hg]	155 ± 19	156 ± 17
Srednie ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	98 ± 7	98 ± 7
Paczki papierosów/lata (lata)	16,6 ± 26,7	20,7 ± 28,6
Cholesterol całkowity [mg/dl]	218 ± 60	218 ± 49
Cholesterol HDL [mg/dl]	43 ± 14	40 ± 13
Klirens kreatyniny [ml/min/1,73/m ²]	87,7 ± 45,2	82,3 ± 26,8
Powikłania		
Odsetek z jawną albuminurią	17	18
Odsetek z retinopatią cukrzycową	61	59
Odsetek z neuropatią cukrzycową	45	44
Odsetek ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego	51	58

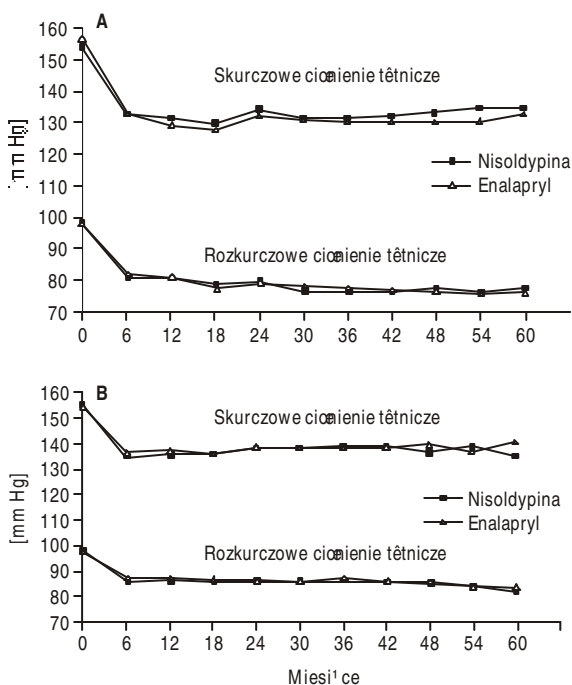
Dane: n albo wartości średnie ± SD. Jawną albuminurię definiowano jako wydalanie albumin z moczem $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ ($\geq 300 \text{ mg}/\text{d}$). Schorzenia układu sercowo-naczyniowego określa się jako uprzednio rozpoznawaną chorobę wieńcową, incydent naczyniowo-mózgowy i/lub zastoinową niewydolność krążenia; dusznica określona na podstawie kwestionariusza Rose: to nieprawidłowy wskaźnik ramie-kostka i/lub przerost lewej komory oceniany na podstawie elektrokardiogramu

stosowano intensywne bądź konwencjonalne leczenie przeciwnadciśnieniowe oraz podawano nisoldypinę albo enalapryl. Dane te oraz wzajemne relacje w populacji badania ABCD prezentowano już w różnych publikacjach [12, 28–34].

W trakcie badania zaobserwowano różnice w wartościach ciśnienia tętniczego krwi pomiędzy grupą leczoną intensywnie a konwencjonalnie. Różnice te uzyskano w czasie pierwszych 6 miesięcy badania i udało się ją utrzymać przez cały czas obserwacji (ryc. 2) ($p < 0,001$). Średnia wartość ciśnienia tętniczego krwi przez ostatnie 4 lata obserwacji wynosiła 132/78 mm Hg w grupie leczonej intensywnie oraz 138/86 mm Hg w grupie leczonej konwencjonalnie. Rycina 3 przedstawia średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego podczas obserwacji grupy leczonej nisoldypiną w porównaniu z grupą leczoną enalaprylem oraz w grupach leczonych intensywnie i konwencjonalnie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w żadnej z grup pomiędzy leczeniem nisoldypiną a enalaprylem. W tym okresie nie obserwowano różnic w poziomie hemoglobiny glikowanej i cholesterolu całkowitego pomiędzy grupą leczoną intensywnie lub konwencjonalnie (ryc. 4A) i osobami leczonymi nisoldypiną lub enalaprylem (ryc. 4B). Również poziom cholesterolu frakcji HDL, triglice-



Rycina 2. Skurczowe (A) i rozkurczowe (B) ciśnienie tętnicze krwi w grupie leczonej intensywnie i konwencjonalnie w okresie 5 lat. Test-t w każdym z przedziałów czasowych wykazał istotną różnicę w poziomach ciśnienia tętniczego po 6 miesiącach leczenia ($p < 0,001$)



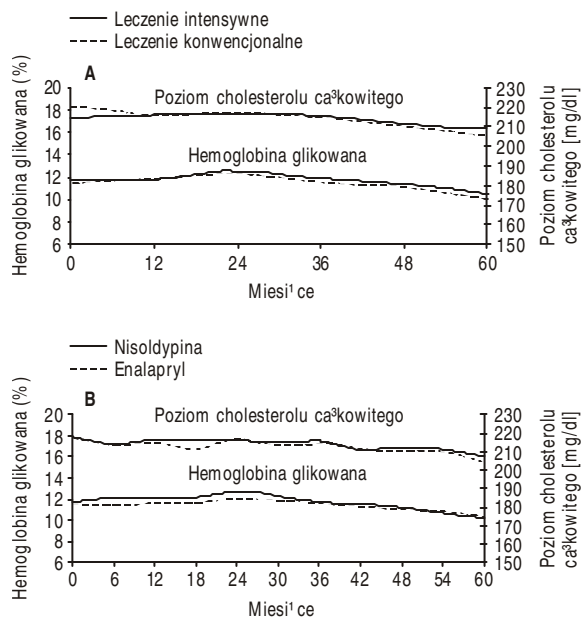
Rycina 3. Ciśnienie tętnicze krwi podczas 5-letniej obserwacji u chorych leczonych nisoldypina i enalaprylem w grupie leczonej intensywnie (A) i konwencjonalnie (B). Test-t w każdym z przedziałów czasowych nie wykazał istotnych różnic pomiędzy sposobami leczenia

rydów oraz cholesterolu frakcji LDL nie różnił się pomiędzy grupami (dane nie są przedstawione).

Srednio pacjenci stosowali początkowe leczenie przez około 70% czasu trwania badania. Nie było istotnych różnic w liczbie pacjentów, którzy zaprzestawali leczenia pomiędzy grupą leczoną enalaprylem a grupą leczoną nisoldypiną. Przyczyny zaprzestania terapii były następujące: działania niepożądane (u 54 osób leczonych nisoldypiną i 41 osób leczonych enalaprylem), zalecona przez lekarza rodzinna zmiana leku na inhibitor konwertazy angiotensyny (38 pacjentów leczonych nisoldypiną i 41 leczonych enalaprylem), zmiana miejsca zamieszkania pacjenta, zgon lub incydenty sercowo-naczyniowe (50 pacjentów leczonych nisoldypiną i 41 leczonych enalaprylem). Pacjentów, u których przerwano terapię enalaprylem (nie wiedząc, jaki lek przyjmują), a następnie ponownie (w sposób jawny) kontynuowano leczenie enalaprylem, uznawano za osoby, którym odstawił lek objęty badaniem.

Nefropatia

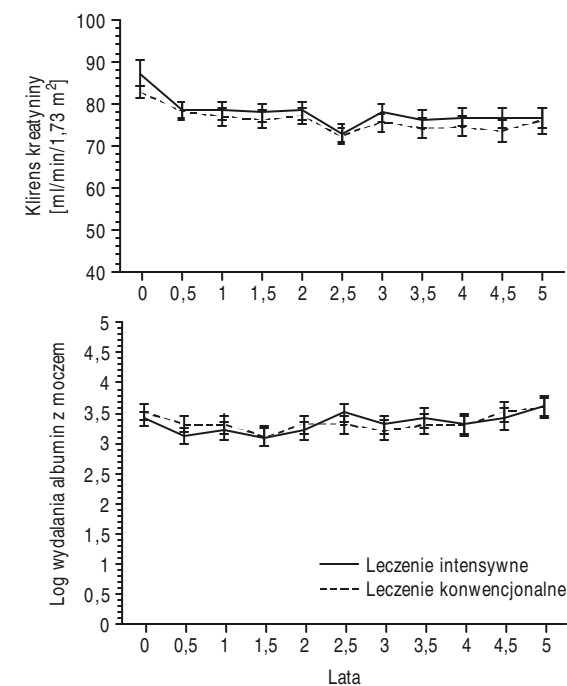
Klirens kreatyniny. Analizy powtarzanych miar wykazały, że zmiana w klirensie kreatyniny oraz log wydalania albumin z moczem w okresie 5-letniej ob-



Rycina 4. Średni poziom cholesterolu całkowitego (zakres wartości prawidłowych 130–200 mg/dl) i hemoglobiny glikowanej (zakres wartości prawidłowych 4,2–7,0%) w czasie 5-letniej obserwacji w grupie leczonej intensywnie w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (A) oraz w grupie leczonej nisoldypiną w porównaniu z grupą otrzymującą enalapryl (B). Test-t w każdym przedziale czasowym nie wykazał istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi

serwacji nie różniły się pomiędzy grupą leczoną intensywnie a grupą leczoną konwencjonalnie (ryc. 5). Po zastosowaniu modelu mieszanego w celu przeprowadzenia analizy powtarzanych miar również nie wykazano różnic pomiędzy tymi grupami. W modelu mieszanym interakcja pomiędzy czasem a leczeniem (intensywnym w porównaniu z konwencjonalnym) nie była istotna. Analiza klirensu kreatyniny u chorych z normoalbuminurią i z mikroalbuminurią nie wykazała różnic pomiędzy leczeniem intensywnym a umiarkowanym (ryc. 6). Obniżenie średniego klirensu kreatyniny wystąpiło w pierwszym roku badania zarówno w grupie leczonej intensywnie, jak i konwencjonalnie u chorych z normoalbuminurią i z mikroalbuminurią stwierdzoną na początku badania. Tabela 3 obejmuje dane dotyczące odsetka chorych, u których nastąpiła progresja od normoalbuminurii do mikroalbuminurii lub od mikroalbuminurii do jawnej albuminurii. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną intensywnie a grupą leczoną konwencjonalnie.

W porównaniu z pacjentami, u których stwierdzono normo- lub mikroalbuminurię na początku badania u chorych z jawną albuminurią (> 300 mg/d.) stwierdzono istotne i ciągle obniżanie klirensu kreatyniny w czasie 5-letniej obserwacji zarówno w gru-

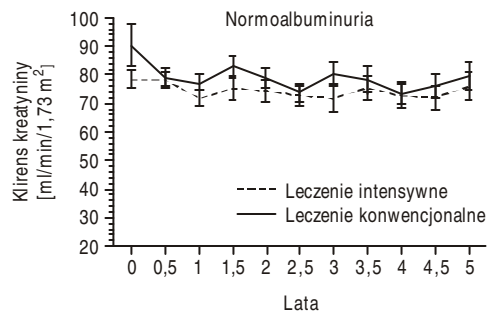


Grupa leczona intensywnie (N)	234	177	176	169	155	151
Grupa leczona konwencjonalnie (N)	231	171	169	153	155	134

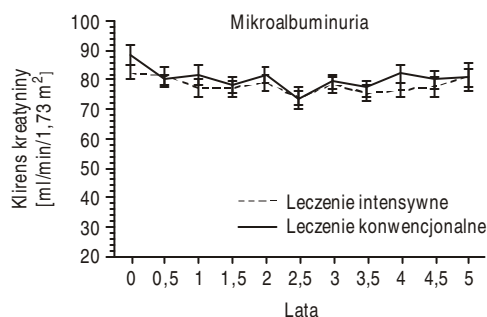
Rycina 5. Średni klirens kreatyniny i log wydalania albumin z moczem zależny od sposobu leczenia — intensywnego lub konwencjonalnego. Liczbe pacjentów, którzy ukończyli badanie klirensu kreatyniny w każdym okresie, podano pod wykresem. Test-t oceniający zmiany w porównaniu z wartością wyjściową nie wykazał istotnych różnic pomiędzy sposobami leczenia

pie leczonej intensywnie (n = 46), jak i konwencjonalnie (n = 37). Test-t oceniający zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie leczonej intensywnie i konwencjonalnie nie wykazał różnic istotnych statystycznie (tab. 4).

Rycina 7 przedstawia średni klirens kreatyniny oraz log wydalania albumin z moczem u chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej nisoldypina



Leczenie intensywnie (N)	115	86	90	86	83	80
Leczenie konwencjonalne (N)	115	87	89	84	84	74



Leczenie intensywnie (N)	73	50	48	47	42	44
Leczenie konwencjonalne (N)	77	61	60	51	53	40

Rycina 6. Średni klirens kreatyniny w zależności od sposobu leczenia — terapia intensywna lub konwencjonalna zastosowana u chorych z normo- i mikroalbuminurią stwierdzoną na początku badania. Liczbe pacjentów, którzy ukończyli badanie klirensu kreatyniny w każdym okresie, przedstawiono pod wykresem. Test-t oceniający zmiany w stosunku do wartości wyjściowych nie wykazał istotnych różnic pomiędzy sposobami leczenia

(n = 231) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi enalapryl (n = 234) w trakcie obserwacji. Ani wartości średnie, ani zmiana klirensu kreatyniny nie różniły się istotnie w poszczególnych grupach. Na rycinie 7 przedstawiono również wartości niższych średnich log wy-

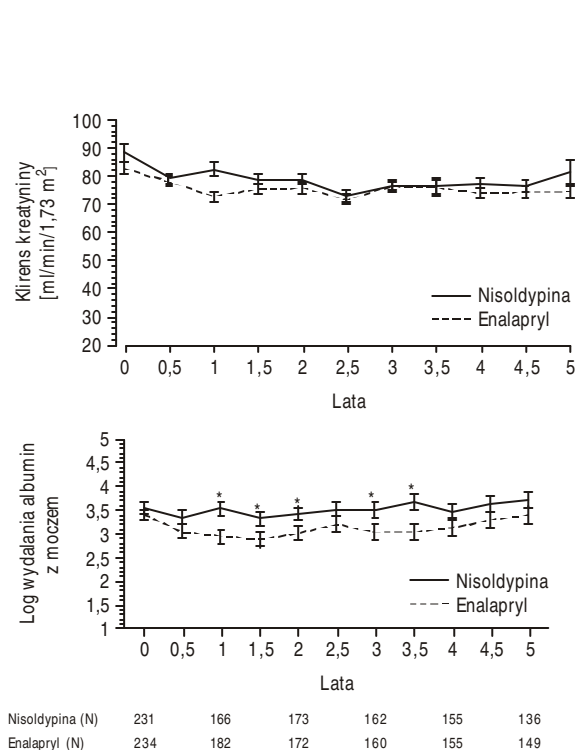
Tabela 3. Pacjenci, u których nastąpiła progresja od normoalbuminurii do mikroalbuminurii lub od mikroalbuminurii do jawnej albuminurii zależnie od sposobu leczenia — terapia intensywna w porównaniu z konwencjonalną i leczenie nisoldypina w porównaniu z leczeniem enalaprylem

	Stadium wydalania albumin z moczem	
	Normoalbuminuria do mikroalbuminurii (%)	Mikroalbuminuria do jawnej albuminurii (%)
Terapia intensywna	25 (0,20)	16 (0,28)
Terapia konwencjonalna	18 (0,20)	23 (0,28)
Enalapryl	20 (0,58)	19 (0,87)
Nisoldypina	23 (0,58)	20 (0,87)

Tablica 4. Średni klirens kreatyniny w chwili rozpoczęcia badania oraz po 5 latach w grupie leczonej intensywnie i konwencjonalnie

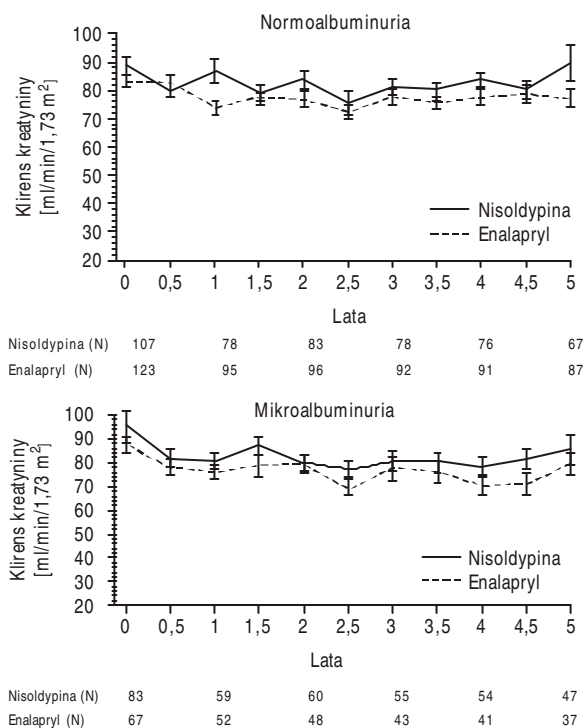
Terapia	Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m ²]		p*
	w chwili rozpoczęcia badania	po 5 latach	
Leczenie intensywne	75,0 ± 4,4	56,9 ± 5,8	0,035
Leczenie konwencjonalne	77,5 ± 5,5	52,6 ± 5,8	0,006

*Przy porównaniu klirensu kreatyniny w chwili rozpoczęcia badania oraz po 5 latach zastosowano test-t. Test ten nie wykazał różnicy pomiędzy grupą leczoną intensywnie a grupą leczoną konwencjonalnie



Rycina 7. Średni klirens kreatyniny i log wydalania albumin z moczem w grupie leczonej nisoldypina i enalaprylem. Liczbe chorych, którzy ukończyli pomiary klirensu kreatyniny podano pod wykresem. Test-t wykazał różnice w średnich log wydalania albumin z moczem w 1 i 1,5, 2 oraz 3 i 3,5 roku po rozpoczęciu badania ($p < 0,05$)

dalania albumin z moczem w 12, 18, 24, 36 oraz w 42 tygodniu u chorych przydzielonych do grupy leczonej enalaprylem w porównaniu z grupą chorych leczonych nisoldypina ($p < 0,05$). Różnica średnich log wydalania albumin z moczem była istotna aż do 3,5 roku. W analizie, podczas której podzielono chorych zależnie od stopnia redukcji ciśnienia tętniczego, nie obserwowano różnicy w zmianie klirensu kreatyniny i log wydalania albumin z moczem pomiędzy osobami leczonymi nisoldypina a pacjentami otrzymującymi enalapryl (dane te nie są przedstawione). Rycina 8 pokazuje średnie wartości klirensu kreatyni-



Rycina 8. Średni klirens kreatyniny w grupie leczonej nisoldypina w porównaniu z terapią enalaprylem u chorych z normoalbuminurią lub mikroalbuminurią stwierdzoną na początku badania. Liczbe pacjentów, którzy ukończyli pomiary klirensu kreatyniny podano pod wykresem. Test-t oceniający zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w każdym przedziale czasowym nie wykazał istotnych różnic pomiędzy obiema grupami

ny u tych chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania stwierdzano normo- lub mikroalbuminurię. Nie było różnicy pomiędzy grupą leczoną nisoldypina a enalaprylem. Średnie wartości klirensu kreatyniny u chorych z jawną albuminurią wynoszą od $74,9 \pm 4,9$ w chwili rozpoczęcia badania do $53,3$ ml/min/1,73 m² po 5 latach w grupie leczonej nisoldypina i od $77,2 \pm 4,9$ ml/min/1,73 m² na początku badania do $56,5 \pm 5,5$ ml/min/1,73 m² po 5 latach w grupie leczonej enalaprylem. Obniżenie klirensu kreatyniny nie różniło się statystycznie.

Retinopatia

Podczas obserwacji u 30% chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej intensywnie i u 34% chorych leczonych konwencjonalnie po 5 latach stwierdzono progresję retinopatii o 3 lub więcej stopni ($p = 0,42$). Jeżeli za postęp retinopatii przyjęto pogorszenie o 2 stopnie, wówczas do progresji doszło u 39% chorych w grupie leczonej intensywnie i u 46% osób przydzielonych do grupy leczonej konwencjonalnie ($p = 0,21$).

Po 5 latach u 31% pacjentów leczonych nisoldypina i u 33% chorych otrzymujących enalapryl stwierdzono progresję zmian o co najmniej 3 stopnie po 5 latach ($p = 0,66$). Jeżeli za postęp retinopatii uznano pogorszenie o 2 stopnie, wówczas do progresji doszło u 40% osób leczonych enalaprylem i u 40% chorych przyjmujących nisoldypinę ($p = 0,30$).

Neuropatia

Podczas obserwacji stwierdzono, że u 40% chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej intensywnie i u 31% chorych leczonych konwencjonalnie po 5 latach nastąpiła progresja neuropatii ($p = 0,079$). Analiza neuropatii autonomicznej wykazała, że u 18% pacjentów leczonych intensywnie doszło do rozwoju neuropatii autonomicznej, podczas gdy w grupie leczonej konwencjonalnie powikłanie to rozwinęło się u 17% chorych (NS).

W trakcie obserwacji trwającej 5 lat u 36% chorych leczonych nisoldypina i u 36% chorych otrzymujących enalapryl stwierdzono progresję neuropatii ($p = 0,99$). Analiza neuropatii autonomicznej wykazała, że u 18% pacjentów leczonych nisoldypina doszło do rozwoju neuropatii autonomicznej, a w grupie leczonej enalaprylem powikłanie to rozwinęło się u 17% chorych (NS).

Incydenty sercowo-naczyniowe i zgony

Podczas obserwacji chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej intensywnie stwierdzono, że występuje mniejsza częstość zgonów z wszystkich przyczyn niż w grupie leczonej konwencjonalnie (5,5 vs 10,7%, $p = 0,037$). Analiza podgrup nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic w częstości zawału serca, incydentów naczyniowo-mózgowych lub przypadków zastoinowej niewydolności krążenia, które mogłyby tłumaczyć zwiększoną częstość zgonów.

Wnioski

Prawie u 40% chorych z rozpoznana cukrzyca stwierdza się również nadciśnienie tętnicze [35].

Nadciśnienie tętnicze jest przyczyną występowania takich powikłań cukrzycy, jak: nefropatia, neuropatia i retinopatia oraz schorzenia układu sercowo-naczyniowego [2, 8, 36, 37]. W Stanach Zjednoczonych cukrzyca jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, a cukrzyca typu 2 — ponad 65% przypadków nefropatii cukrzycowej [38]. Badanie ABCD jest prospektywnym, randomizowanym badaniem klinicznym, którego celem jest porównanie wpływu różnej intensywności leczenia nadciśnienia tętniczego oraz stosowania nisoldypiny i enalaprylu na funkcjonowanie nerek u chorych na cukrzyce typu 2 i nadciśnienie tętnicze. W niniejszym artykule wykazano, że intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego (średnio 132/78 mm Hg) w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (średnio 138/86 mm Hg) nie wpływało na klirens kreatyniny u chorych z nadciśnieniem tętniczym w populacji objętej badaniem ABCD w trakcie 5 lat obserwacji. Ponadto, nie stwierdzono różnic we wpływie na klirens kreatyniny pomiędzy pacjentami otrzymującymi nisoldypinę a chorymi leczonymi enalaprylem.

Zarówno w grupie leczonej intensywnie, jak i konwencjonalnie klirens kreatyniny utrzymywał się na względnie stałym poziomie. Nieznaczne obniżenie klirensu obserwowano tylko w pierwszym roku leczenia. Analiza podgrup wykazała, że klirens kreatyniny stabilizował się u tych chorych, u których na początku badania występowała normo- lub mikroalbuminuria. Natomiast u pacjentów z jawną albuminurią w chwili rozpoczęcia obserwacji stwierdzono stały spadek klirensu kreatyniny o 5–6 ml/min/1,73 m²/rok, niezależnie od tego, czy byli oni leczeni intensywnie czy konwencjonalnie. Całkowite tempo obniżania klirensu kreatyniny u chorych z jawną albuminurią wynoszące 5–6 ml/min/1,73 m², zaobserwowane w badaniu ABCD, jest zbliżone do wartości zanotowanych przez Flemminga i wsp. [39] podczas trwającego 42 miesiące badania pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzyca typu 2 i z jawną albuminurią oraz znacznie mniejsze od wartości 10–12 ml/min/rok stwierdzanych w przypadku nieleczzonego nadciśnienia [40].

Ostatnio w badaniu UKPDS wykazano, że intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego (średnio 144/82 mm Hg) w porównaniu z mniej intensywnym leczeniem (średnio 154/87 mm Hg) spowodowało mniejszą częstość zgonów, incydentów naczyniowo-mózgowych oraz powikłań z grupy mikroangiopatii [16]. Kiedy poddano ocenie wpływ ciśnienia na funkcjonowanie nerek, stwierdzono, że niższe wartości powodowały mniejsze wydalanie albumin z moczem, ale po 6 latach obserwacji różnica ta nie

była łatwo zauważalna. W badaniu ABCD wartości ciśnienia tetniczego uzyskane w grupie leczonej w sposób konwencjonalny (138/86 mm Hg) były podobne do wartości uzyskanych w badaniu UKPDS w grupie leczonej intensywnie. Natomiast wartości ciśnienia tetniczego u chorych leczonych intensywnie w badaniu ABCD były niższe niż w UKPDS. Tak intensywne obniżanie ciśnienia (średnio 132/78 mm Hg) wydaje się całkiem bezpieczne u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tetniczym i nie wykazuje efektu „krzywej J”. W raporcie JNC-VI sugerowano, aby celem leczenia nadciśnienia tetniczego u chorych na cukrzycę było osiągnięcie wartości < 130/85 mm Hg [14]. Wartości uzyskane w grupie leczonej intensywnie podczas badania UKPDS są zbliżone do zaleceń proponowanych w raporcie JNC-VI i mogą stabilizować funkcjonowanie nerek, jeżeli leczenie wdrożono, zanim pojawił się jawny białkomocz (> 300 mg/24 h). Choć mikroalbuminuria u chorych na cukrzycę typu 1 prowadzi do rozwoju niewydolności nerek, jeżeli nie zostaną powzięte odpowiednie działania, to w przypadku cukrzycy typu 2 zależność ta nie jest tak jednoznaczna. Mogensen [41] wykazał, że tylko u 22% chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 50–75 lat, u których stwierdzono mikroalbuminurię, doszło do rozwoju białkomoczu w ciągu 9 lat obserwacji. Późniejsze badania przeprowadzone wśród młodszych chorych na cukrzycę typu 2 wykazały, że progresja do jawnej nefropatii u chorych z mikroalbuminurią wynosi 40% [42, 43], ale jest to nadal znacznie niższy odsetek niż w wypadku chorych na cukrzycę typu 1 (80%). W niniejszym badaniu, w ciągu 5 lat obserwacji, u około 20% chorych doszło do progresji z fazy normoalbuminurii do mikroalbuminurii i z mikroalbuminurii do jawnego białkomoczu. Nie stwierdzono jednak różnicy pomiędzy grupą, w której nadciśnienie tetnicze leczone było intensywnie a grupą, w której redukcja nadciśnienia tetniczego była umiarkowana. Brak tej różnicy może sugerować, że w grupie leczonej konwencjonalnie osiągnięto już taki poziom obniżenia ciśnienia tetniczego, poniżej którego dalsza redukcja nie przynosi większych korzyści albo też w celu stwierdzenia tej różnicy konieczna może być dłuższa obserwacja większej grupy pacjentów.

W omawianym badaniu nie wykazano różnicy statystycznej pomiędzy grupą leczoną nisoldypiną (długodziałający bloker kanału wapniowego) a grupą otrzymującą enalapryl (inhibitor konwertazy angiotensyny), który wpływałby na rozwój nefropatii cukrzycowej, co oceniano, oznaczając klirens kreatyniny oraz log wydalania albumin z moczem w trakcie 5-letniej obserwacji. Jednak przez pierwsze 36 mie-

sięcy zauważono korzystny wpływ enalaprylu na log wydalania albumin z moczem. Odsetek chorych, u których doszło do progresji z fazy normoalbuminurii do mikroalbuminurii lub z mikroalbuminurii do jawnego białkomoczu, był zbliżony w obu grupach. W poprzednich badaniach obserwowano korzystny wpływ enalaprylu na nefropatie cukrzycowe zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2 [39, 44–48]. Ostatnio Ravid i wsp. [48] stwierdzili, że stosowanie przez 6 lat enalaprylu w porównaniu z placebo u chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia tetniczego, u których obserwowano prawidłowe wydalanie albumin z moczem wpływało na mniejsze pogarszanie funkcji nerek i redukcje albuminurii.

Wpływ blokerów kanału wapniowego na nefropatie cukrzycowe był mniej pewny niż inhibitorów konwertazy angiotensyny. Badania, w których porównywano stosowanie inhibitorów konwertazy z leczeniem blokerami kanału wapniowego obejmowały niewielką liczbę pacjentów, a okres obserwacji nie przekraczał 2 lat [45–47, 49–51]. Wyniki tych badań, przeprowadzonych na podstawie obserwacji wydalania albumin z moczem, ale bez oceny wpływu na filtrację kłębkową, sugerowały, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być bardziej korzystne niż terapia blokerami kanału wapniowego. Niniejsze badanie wykazało również korzystny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na wydalanie albumin z moczem przez pierwsze 3,5 roku trwania obserwacji. Nie zaobserwowano różnic w klirensie kreatyniny pomiędzy grupą leczoną enalaprylem a chorymi otrzymującymi nisoldypinę zarówno w grupie leczonej intensywnie, jak i umiarkowanie. Należy jednak wziąć pod uwagę liczbę pacjentów, którym odstawiono leczenie.

We wcześniejszych badaniach sugerowano, że istnieje pozytywny związek pomiędzy nadciśnieniem tetniczym a występowaniem lub progresją retinopatii cukrzycowej [8, 52–54]. W naszym badaniu, trwającym 5 lat, nie wykazaliśmy istotnej różnicy w progresji retinopatii pomiędzy grupą leczoną intensywnie a chorymi leczonymi konwencjonalnie ani też pomiędzy pacjentami przyjmującymi nisoldypinę a chorymi otrzymującymi enalapryl. Jednak w badaniu UKPDS, obejmującym większą liczbę pacjentów, stwierdzono, że utrzymanie w ciągu 9 lat średniego ciśnienia tetniczego na poziomie 144/82 mm Hg w porównaniu ze średnią wartością wynoszącą 154/87 mm Hg prowadziło do zmniejszenia ryzyka progresji retinopatii. W badaniu ABCD słabe wyrównanie glikemii mogło przyczynić się do postępu zmian na dnie oka. Wykazano, że ściśle wyrównywanie glikemii prowadzi do spowolnienia progresji retinopa-

tii cukrzycowej zarówno w cukrzycy typu 1 [55, 56], jak i typu 2 [57].

Sposród wszystkich powiklan cukrzycy neuropatia jest najsłabiej zdefiniowana, a jednocześnie występuje najczęściej. Wyniki badań przekrojowych sugerują, że istnienie związków pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego a obecnością neuropatii [58]. Badania interwencyjne dotyczące progresji neuropatii obejmowały ściśle wyrównywanie glikemii [55], stosowanie inhibitorów reduktazy aldozy [59], podawanie kwasu α -liponowego [60], ale nie oceniano terapii hipotensyjnej. W niniejszym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic we wpływie na progresję neuropatii pomiędzy grupą, w której nadciśnienie leczone było intensywnie a grupą, w której redukcja nadciśnienia była umiarkowana ani też pomiędzy grupą leczoną nisoldypiną a grupą otrzymującą enalapryl. Intensywne leczenie nadciśnienia powodowało jednak, w porównaniu z terapią konwencjonalną, zmniejszenie śmiertelności z wszystkich przyczyn.

Podsumowując, wyniki badania ABCD sugerują, że można ustabilizować klirens kreatyniny w okresie 5 lat, jeżeli ciśnienie tętnicze utrzymywane jest w granicach 132/78–138/86 mm Hg i jeśli leczenie rozpoczyna się przed wystąpieniem jawnej albuminurii. Wyniki te pozostają w zgodzie z zaleceniami JNC-VI, na podstawie których chory na cukrzycę powinien utrzymać ciśnienie tętnicze na poziomie poniżej 130/85 mm Hg. Korzystny wpływ takiej redukcji utrzymuje się niezależnie od tego, czy chory jest leczony nisoldypiną czy enalaprylem. Jeżeli już doszło do rozwoju nefropatii (definiowanej jako albuminuria wynosząca > 200 mg/min [300 mg/d.]), obniżanie ciśnienia tętniczego nie zapobiegало pogorszeniu funkcji nerek, które następowało z szybkością 5–6 ml/min/1,73 m²/rok. W niniejszym artykule stwierdzono również, niezależnie od intensywności i sposobu leczenia (enalapryl w porównaniu z nisoldypiną), brak różnicy w progresji neuropatii i retinopatii cukrzycowej w ciągu 5 lat. Choć nie obserwowano różnic pomiędzy grupą chorych stosujących enalapryl a pacjentami przyjmującymi nisoldypinę we wpływie na mikroangiopatie, to rozpoczynając terapię nadciśnienia tętniczego, należy przede wszystkim stosować leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny ze względu na ich potencjalnie korzystny wpływ na makroangiopatie [20]. Mimo że intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego wpływało na zmniejszenie śmiertelności z wszystkich przyczyn łącznie, zagadnienie to wymaga dalszych badań.

PISMIENICTWO

- Dupree E.A., Meyer M.B.: Role of risk factors in complications of diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.* 1980; 112: 100–112.
- Nelson R.G., Newman J.M., Knowler W.C., Sievers M.L., Kuzelman C.L., Pettitt D.J., Moffett C.D., Teutsch S.M., Bennett P.H.: Incidence of end-stage renal disease in NIDDM in Pima Indians. *Diabetologia* 1988; 31: 730–746.
- Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.
- Walker W.G., Hermann J., Murphy R., Patz A.: Elevated blood pressure and angiotensin II are associated with accelerated loss of renal function in diabetic nephropathy. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1985; 97: 94–104.
- Christensen C.K., Mogensen C.E.: The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabet. Med.* 1985; 2: 97–102.
- Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M., Oxenboll B., Edsberg B., Christiansen J.S.: Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia* 1983; 24: 10–12.
- Savage S., Schrier R.W.: Progressive renal insufficiency: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Adv. Intern. Med.* 1992; 37: 85–101.
- Knowler W.C., Bennett P.H., Ballantine E.J.: Increased incidence of retinopathy in diabetes with elevated blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1980; 301: 645–650.
- Ishihara M., Yukimura Y., Aizawa T., Yamada T., Ohto K., Yoshizawa K.: High blood pressure as risk factor in diabetic retinopathy development in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 20–25.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L.: Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2427–2432.
- Maser R.: Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1989; 38: 1456–1461.
- Mehler P.S., Jeffers B.W., Estacio R., Schrier R.W.: Associations of hypertension and complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 1999; 10: 152–161.
- Ravid M., Savin H., Lang R., Jutrin I., Shoshana L., Lishner M.: Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus: a 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1225–1229.
- Anonymous: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- Estacio R.O., Savage S., Nagel N.J., Schrier R.W.: Baseline characteristics of participants in the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes trial. *Control Clin. Trials* 1996; 17: 242–257.
- Savage S., Johnson Nagel N., Estacio R.O., Feig P.U., McCarthy E.P., Lukken N.J., Ziegler R., Schrier R.W.: The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial: rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *Online J. Curr. Clin. Trials* 1993; 104: 6250.
- Schrier R.W., Savage S.: Appropriate Blood Pressure Control in type 2 diabetes (ABCD Trial): implications for complications. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20: 653–657.
- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., Biggstaff S., Gifford N., Schrier R.W.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-

- insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 645–652.
21. World Health Organization: *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study*. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).
 22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98: 786–806.
 23. Consensus Panel: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 99–106.
 24. Mogensen C.E.: Microalbuminuria in diabetic renal disease. *W: Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications*. Mogensen C.E., Standl E. red. New York, Walter de Gruyter, 1989; 41–73.
 25. Savage S., Snyder R., Feig P.U., Lukken N., Schrier R.W.: ABCD Trial: simultaneous iothalamate and creatinine clearance compared to Cockcroft Gault formula for estimating glomerular filtration rate (GFR) in type II diabetes mellitus. *Am. Soc. Nephrol.* 1993 (streszczenie).
 26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report no. 12. *Ophthalmology* 1991; 98: 823–833.
 27. Dyck P.J.: Detection, characterization, and staging of polyneuropathy assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21–32.
 28. Cohen J.A., Jeffers B.W., Faldut D., Marcoux M., Schrier R.W.: Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998; 21: 72–80.
 29. Estacio R.O., Wolfel E.E., Regensteiner J.G., Jeffers B., Havranek E.P., Savage S., Schrier R.W.: Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 79–85.
 30. Estacio R.O., McFarling E., Biggerstaff S., Jeffers B.W., Johnson D., Schrier R.W.: Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 947–953.
 31. Jeffers B.W., Estacio R.O., Reynolds M.V., Schrier R.W.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1997; 52: 473–477.
 32. Savage S., Nagel N.J., Estacio R.O., Lukken N., Schrier R.W.: Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 836–844.
 33. Savage S., Estacio R.O., Jeffers B., Schrier R.W.: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1243–1248.
 34. Savage S., Estacio R.O., Jeffers B., Schrier R.W.: Increased complications in noninsulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents: a population study. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1997; 109: 181–189.
 35. Pell S., D'Alonzo C.A.: Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 1967; 202: 104–110.
 36. Ishihara M., Yukimura Y., Aizawa T., Yamada T., Ohto K., Yoshizawa K.: High blood pressure as risk factor in diabetic retinopathy development in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 20–25.
 37. Maser R.: Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1989; 38: 1456–1461.
 38. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Incidence and prevalence of ESRD. *W: United States Renal Data System 1998 Annual Data Report*. Chapter 2. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1998; 23–35.
 39. Flemming S.N., Rossing P., Gall M.A., Skott P., Smidt U.M., Parving H.H.: Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182–1188.
 40. Parving H.H.: The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J. Hypertens.* 1990; 8: S187–S191.
 41. Mogensen C.E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 356–360.
 42. Nelson R.G., Bennett P.H., Beck G.J., Tan M., Knowler W.C., Mitch W.E., Hirschman G.H., Myers B.D.: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetic Renal Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1636–1642.
 43. Ravid M., Savin H., Jutrin I., Bental T., Katz B., Lishner M.: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann. Int. Med.* 1993; 118: 577–581.
 44. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 118: 577–583.
 45. Ruggenti P., Mosconi L., Bianchi L., Cortesi L., Campana M., Pagani G., Mecca G., Remuzzi G.: Long-term treatment with either enalapril or nitrendipine stabilizes albuminuria and increases glomerular filtration rate in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 753–761.
 46. Chan J.C.N., Cockram C.S., Nicholls M.D., Cheung C.K., Swaminathan R.: Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin-dependent diabetes associated with hypertension: one-year analysis. *BMJ* 1992; 305: 981–985.
 47. Velussi M., Brocco E., Frigato F., Zolli M., Muollo B., Maioli M., Carraro A., Tonolo G., Fresu P., Cernigoi A.M., Fioretto P., Nosadini R.: Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216–222.
 48. Ravid M., Brosh D., Levi Z., Bar-Dayan Y., Ravid D., Rachmani R.: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 982–988.
 49. Rossing P., Tarnow L., Boelskifte S., Jensen B.R., Nielsen F.S., Parving H.H.: Differences between nisoldipine and lisinopril on glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive IDDM patients with diabetic nephropathy during the first year of treatment. *Diabetes* 1997; 46: 481–487.
 50. Bretzel R.G., Bollen C.C., Maser E., Federlin K.F.: Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21: 53–64.
 51. Parving H.H., Rossing P.: The use of antihypertensive agents in prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* 1994; 3: 292–300.
 52. Chahal P., Inglesby D.V., Sleightholm M., Kohner E.M.: Blood pressure and the progression of mild background diabetic retinopathy. *Hypertension* 1985; 7 (supl. 2): 79–83.
 53. Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K.: Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994; 101: 77–83.
 54. Klein B.E.K., Klein R., Moss S.E., Palta M.: A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 601–606.
 55. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
 56. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
 57. Anonymous: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.

58. Knuijan M.W., Welborn T.A., McCann V.J., Stanton K.G., Constable I.J.: Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986; 35: 1332–1339.
59. Nicolucci A., Carinci F., Cavaliere D., Scorpiglione N., Belfiglio M., Labbrozzi D., Mari E., Benedetti M.M., Tognoni G., Liberati A.: A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1996; 13: 1017–1026.
60. Ziegler D., Hanefeld M., Ruthnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schutte K., Gries F.A.: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. *Diabetologia* 1995; 38: 1425–1433.