

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nadciśnienie tętnicze a cukrzyca typu 1

Arterial hypertension and type 1 diabetes mellitus

Summary

Arterial hypertension in patients with type 1 diabetes, due to diagnosis and treatment, remains heavyweight clinical problem. In comparison with general population, hypertension in this group of patients, is more common and more malignant. It is connected with increased risk of macroangiopathy and microangiopathy, and cardiovascular deaths in young people. Pathogenesis of arterial hypertension in patients with type 1 diabetes, despite of the predominant role of diabetic nephropathy, is multifactorial and closely related to metabolic control of diabetes. Lack of big clinical trials considering this issue and unspecified guidelines of scientific associations, cause that treatment of hypertension in this group of patients has empirical character. Therefore at assortment of anti-hypertensive drugs in this patients we have to take under consideration, beside conclusions from studies on type 2 diabetes, also etiopathogenesis of the disease and usually young age of these patients and also particular conditionings (intensive insulinotherapy) and clinical situations typical for this group of patients e.g. higher risk of hypoglycaemia and possibility or plans of getting pregnant in young women. Antihypertensive drugs of first choice in DM 1 are ACEI, and ARB are only alternative in case of side effects. In medical care of patients with DM 1 and blood pressure disturbances cooperation between diabetologists and specialists in hypertension is necessary.

key words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 1, pathophysiology, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 85–94.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest istotnym problemem klinicznym u chorych na cukrzycę typu 1 (DM 1, *diabetes mellitus type 1*). Mimo młodego wieku pacjentów z DM 1 podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) występują u nich częściej niż w populacji ogólnej [1]. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznaje się tradycyjnie w przypadku wartości BP wyższych lub równych 140/90 mm Hg, stwierdzonego w co najmniej dwóch pomiarach. Jednak docelowe wartości w trakcie terapii hipotensyjnej w tej grupie chorych wynoszą mniej niż 130/80 mm Hg [2, 3]. Wyższe wartości BP istotnie wpływają na zwiększenie ryzyka późnych powikłań naczyniowych również w cukrzycy typu 1 [4]. Główną przyczyną nadciśnienia wśród pacjentów z DM 1 jest uszkodzenie nerek, jednak wartości ciśnienia w dużej mierze zależą od wyrównania metabolicznego choroby podstawowej [5]. W związku z tym leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM 1 powinno obejmować modyfikację stylu życia, wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz terapię farmakologiczną [2, 6]. Wśród danych pochodzących z piśmiennictwa brakuje dużych badań klinicznych i epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia u pacjentów z DM 1, a zalecenia towarzystw naukowych nie zawierają odrębnych zaleceń dla tej grupy pacjentów, milcząco ekstrapolując wnioski płynące z badań nad cukrzycą typu 2. Poprawność takiego działania nie jest pewna, dlatego terapia hipotensyjna ma w tej szczególnej grupie chorych charakter bardziej empiryczny i, posiłkując się licznymi danymi pochodzącymi z badań nad nadciśnieniem u pacjentów z cukrzycą typu 2, musi uwzględniać młodszy wiek tych chorych i szczególne uwarunkowania (intensywna insulinoterapia) oraz sytuacje kliniczne typowe dla tej grupy pacjentów, na przykład większe ryzyko hipoglikemii i możliwość czy też plany zajścia w ciążę u młodych kobiet.

Adres do korespondencji: lek. Paweł Uruski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Epidemiologia

Chorzy na cukrzycę typu 1 są w szczególności sposobem narażeni na rozwój nadciśnienia tętniczego, które w tej grupie chorych występuje 1,5–3 razy częściej niż u ich rówieśników w populacji ogólnej [1]. Według różnych badań rozpowszechnienie nadciśnienia u chorych na DM 1 kształtuje się w granicach 24–43%. W przypadku obecności wykładników uszkodzenia nerek odsetek ten wzrasta do 60–70%, a niemal każdy chory z DM 1 i niewydolnością nerek ma nadciśnienie tętnicze [1, 7]. Jak wykazano w analizach *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), częściej chorują mężczyźni niż kobiety [8]. Zarówno w badaniach EURODIAB, jak i *Pittsburgh Epidemiology of Complications Study* (EDC) zależność między nadciśnieniem a chorobami układu sercowo-naczyniowego jest znacznie silniejsza u mężczyzn z cukrzycą typu 1 [9]. Problem nadciśnienia u chorych na DM 1 rozpoczyna się znacznie wcześniej i ma ono cięższy przebieg w porównaniu z populacją ogólną. Już w trzeciej dekadzie życia chorzy na DM 1 mają istotnie wyższe zarówno ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) niż stwierdzone w analogicznej grupie wiekowej w populacji ogólnej [4, 10]. Od połowy czwartej dekady życia ciśnienie rozkurczowe u osób chorych na DM 1 jest istotnie niższe od średniej w populacji bez cukrzycy [11]. Zatem znacznie wcześniej u pacjentów z DM 1 pojawia się izolowane nadciśnienie skurczowe. W grupie chorych na DM 1, podobnie jak w populacji ogólnej, częstość nadciśnienia tętniczego zwiększa się wraz z wiekiem. Nadciśnienie tętnicze jest powszechnie uznanym tak zwanym tradycyjnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, również u pacjentów z cukrzycą typu 1. Rossing i wsp. [4] w czasie 10-letniej obserwacji wykazali istotnie wyższe ryzyko zgonu sercowego w tej grupie pacjentów (RR 1,63; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,18–2,25). Istnieje również związek między nadciśnieniem tętniczym a rozwojem mikroangiopatii cukrzycowej. Wykazano, że ryzyko retinopatii wiąże się z podwyższonymi wartościami SBP i DBP w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 [12]. Sugeruje się, że brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego jest czynnikiem ryzyka mikroalbuminurii (MA, *microalbuminuria*) i nefropatii w grupie chorych na DM 1 [13–15].

Patogeneza

Za główną przyczynę nadciśnienia tętniczego w cukrzycy typu 1 uważa się nefropatię cukrzycową, która dotyczy 30–40% pacjentów [16, 17]. Cukrzyco-

wa choroba nerek w początkowych etapach nie prowadzi do zwiększenia wartości ciśnienia tętniczego. Jednak wraz z pojawieniem się mikroalbuminurii oraz obniżeniem wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego [18]. Przyczyną uszkodzenia nerek jest hiperglikemia oraz białkomocz, które, wpływając na produkcję czynników humoralnych, cytokin oraz czynników wzrostowych, prowadzą do wzrostu macierzy pozakomórkowej oraz zwiększenia przepuszczalności błony podstawnej. Hiperglikemia powoduje wzrost liczby receptorów GLUT 1 między innymi na komórkach mezangium. Poprzez receptory GLUT 1 glukoza wnika w nadmiarze do komórki. Wysokie stężenie glukozy w komórce, działając przez szlak kinaz, prowadzi do zwiększonego wydzielania transformującego czynnika wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor β*). Czynniki te hamuje degradację oraz nasila syntezę macierzy mezangialnej, wzmaga procesy włóknienia i stwardnienia kłębuszka nerkowego [19]. Hiperglikemia oraz TGF- β zwiększają syntezę czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF, *connective tissue growth factor*) oraz czynnika wzrostu śródbłonnki naczyniowej (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Czynniki wzrostu tkanki łącznej powoduje zwiększenie syntezy fibronektyny, kolagenu I i IV, nasilając proces włóknienia, a VEGF zwiększa przepuszczalność błony podstawnej kłębuszka [20, 21]. Postępujące uszkodzenie nerek powoduje zwiększenie wymiennej ilości sodu oraz retencję wody w ustroju, co nieuchronnie prowadzi do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego.

Jednak nefropatia nie jest jedyną przyczyną nadciśnienia związaną z obecnością DM 1. Elliot i wsp. [5] w swoich badaniach porównujących wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów po przeszczepie nerki z wartościami ciśnienia u pacjentów po przeszczepie nerki i trzustki wykazali, że przyczyną nadciśnienia jest nie tylko uszkodzenie nerek, ale również złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Wśród pozanerkowych przyczyn wywołujących nadciśnienie tętnicze u osób z DM 1 istotny wydaje się wzrost sztywności naczyń. Zjawisko to wiąże się między innymi z hiperglikemią i nasiloną w tych warunkach glikacją białek [22–25], a ponadto ze zmniejszeniem biodostępności tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) [23, 26], neuropatią autonomiczną [27–29] oraz egzogenną hiperinsulinemią [30]. Wpływ hiperglikemii na nadciśnienie tętnicze jest bardzo złożony. W warunkach podwyższonego stężenia glukozy we krwi dochodzi do stymulacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), nasilonej glikacji białek i aktywacji szlaków alternatywnych powodujących powstawanie

wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*) [22], co prowadzi do zmian czynnościowych i strukturalnych ścian naczyń [23–25].

Mechanizmu stymulacji układ RAA pod wpływem hiperglikemii nie poznano jeszcze dokładnie [23].

Nasilona nieenzymatyczna glikozylacja białek prowadzi do powstawania późnych produktów glikacji białek (AGE, *advanced glycation end product*) oraz reaktywnych postaci tlenu (ROS). Przyłączenie AGE do receptora dla AGE (RAGE, *receptor for AGE*) powoduje modyfikację białek, które aktywują kinazę 1/2, czynnik jądrowy κ B, wydzielanie cytokin prozapalnych i modyfikację ekspresji genów w monocytach, komórkach śródbłonna oraz w komórkach mięśniówki naczyń [25]. Te procesy mogą powodować zmiany w strukturze i proporcji kolagenu oraz elastyny, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu sztywności naczyń — podstawowego czynnika w patogenezie izolowanego nadciśnienia skurczowego. Schram i wsp. [24], analizując dane z badań EURODIAB, wykazują wyraźną zależność ciśnienia skurczowego od stężenia AGE oraz odwrotną — od ciśnienia rozkurczowego.

Hiperglikemia nasila komórkową przemianę glukozy na drodze alternatywnych szlaków metabolicznych, takich jak szlak polioliowy czy heksozaminowy. Wzmoczona aktywność szlaku polioliowego prowadzi do gromadzenia się w komórce sorbitolu oraz produkcji ROS, zaburzając w ten sposób metabolizm komórek i równowagę oksydacyjno-redukcyjną.

Wzrost produkcji ROS wywołany hiperglikemią w wyniku glikacji białek oraz aktywacji szlaku polioliowego jest potęgowany poprzez wzmoczoną glikolizę. Nadprodukcja nośników energii w procesie glikolizy prowadzi do nadmiernego wytwarzania aktywnych form tlenu w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym [22]. Nasilenie stresu oksydacyjnego w hiperglikemii powoduje zarówno nadprodukcja ROS, jak i zaburzenie aktywności naturalnych antyutleniaczy [31]. Brak równowagi oksydacyjno-redukcyjnej hamuje syntezę NO oraz przyspiesza jego rozkład [27]. Zmniejszenie stężenia NO będącego czynnikiem silnie rozkurczającym naczynia powoduje wzrost ciśnienia tętniczego [23].

Kolejnym czynnikiem biorącym udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego w DM 1 jest neuropatia autonomiczna. Na skutek dysfunkcji układu przywspółczulnego część współczulna osiąga dominację. Zwiększona aktywność adrenergiczna poza bezpośrednim efektem wazokonstrykcyjnym nasila wydzielanie reniny przez aparat przykłębkowy, co w konsekwencji powoduje aktywację układu RAA i wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Należy pamiętać, że u pacjentów z neuropatią autonomiczną do-

chodzi także do zaburzeń zmienności dobowej BP [28–30]. Pierwsze zmiany wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 1 pojawiają się w godzinach nocnych i polegają na zmniejszeniu amplitudy dzień/noc. Badania wskazują, że pacjenci z prawidłowymi wartościami ciśnienia i mikroalbuminurią mają mniejszy nocny spadek ciśnienia niż pacjenci z normoalbuminurią [10, 32]. Takie zaburzenia zmienności dobowej wartości BP mogą utrudnić zarówno diagnostykę, jak i leczenie nadciśnienia tętniczego.

W ostatnim czasie coraz częściej mówi się o tym, że w DM 1 można mieć do czynienia ze zjawiskiem insulinooporności dotychczas kojarzonym wyłącznie z cukrzycą typu 2. Insulinooporność, powodując wzrost zapotrzebowania na insulinę egzogenną, może prowadzić do hiperinsulinemii z wszystkimi konsekwencjami patofizjologicznymi prowadzącymi do wzrostu ciśnienia analogicznie do zespołu metabolicznego. Do wysokich stężeń insuliny może także prowadzić podawanie zbyt dużych dawek leku w stosunku do zapotrzebowania ustroju. Badania na zwierzętach wskazują, że podwyższone stężenie insuliny egzogennej wywołuje wzrost aktywności wolnych rodników tlenowych, co przyczynia się do zmniejszenia biodostępności NO i powoduje wzrost BP (tab. I) [26].

Leczenie

Według zgodnej opinii wielu zaleceń: 2003 *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESC/ESH 2003) [33], *The Seventh Report of Joint National Committee* (7 JNC) [2], *American Diabetes Association* 2007 (ADA) oraz połączonych wytycznych ESC i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) 2007 [3, 6, 34] wartość BP u chorych na cukrzycę, zarówno typu 1, jak i typu 2, nie powinna przekraczać 130/80 mm Hg. Osiąganie tak niskich docelowych wartości ciśnienia tętniczego

Tabela I. Przyczyny nadciśnienia w cukrzycy typu 1
Table I. Causes of hypertension in type 1 DM

Przyczyny nadciśnienia tętniczego w cukrzycy typu 1
Nefropatia
Hiperglikemia
Zmniejszona biodostępność tlenu azotu
Neuropatia autonomiczna
Hiperinsulinemia

pozwała na optymalne zmniejszenie ryzyka powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych, a szczególnie nefropatii [35, 36] oraz na mniejszą śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [4, 37–40]. W zaleceniach mówiących o celach terapeutycznych u osób z cukrzycą nie podaje się żadnych odrębności dla poszczególnych typów cukrzycy ze względu na brak dużych badań klinicznych wśród pacjentów z DM 1. Czy można przekładać wyniki z badań wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 na grupę chorych z DM 1? Niestety, ani w wytycznych, ani w badaniach epidemiologicznych o tym się nie wspomina. Dodatkowe korzyści z obniżenia ciśnienia rozkurczowego poniżej 80 mm Hg w porównaniu z obniżaniem ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mm Hg w grupie pacjentów z cukrzycą po raz pierwszy wykazano w badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) [39], w którym nie różnicowano typu cukrzycy. Należy przypuszczać, że wykazanie takiej przewagi przyjętej w wytycznych dotyczących celów terapeutycznych terapii hipotensyjnej w typowym dużym badaniu klinicznym byłoby trudne w populacji pacjentów ze świeżo rozpoznaną DM 1 z uwagi na młody wiek tych chorych i konieczność bardzo długiego okresu obserwacji. Wobec braku możliwości zweryfikowania tej hipotezy przyjęcie docelowych wartości ciśnienia analogicznie do cukrzycy typu 2 wydaje się bezpieczniejsze niż zalecanie mniej intensywnej terapii hipotensyjnej. Ponadto młodzi pacjenci z DM 1 lepiej tolerują niskie wartości ciśnienia niż osoby w podeszłym wieku.

Bezdiskusyjny wydaje się fakt, że leczenie nadciśnienia powinno skutecznie realizować przyjęte cele terapeutyczne. Dlatego należy stosować jednocześnie leczenie nefarmakologiczne, czyli modyfikację stylu życia, terapię hipotensyjną za pomocą wybranych leków przeciwnadciśnieniowych oraz, równie ważne z punktu widzenia kontroli ciśnienia, dążenie do wyrównania metabolicznego, a w szczególności do uzyskania normoglikemii [3, 6].

W przypadku wartości SBP wynoszących 130–139 mm Hg i DBP 80–89 mm Hg należy zalecić zmianę stylu życia i dopiero po 3 miesiącach wprowadzać leczenie farmakologiczne [2, 3, 33]. W populacji ogólnej udowodniono, że obniżenie masy ciała istotnie wpływa na zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego [3, 34]; utrata 1 kg prowadzi średnio do obniżenia średniego ciśnienia tętniczego o około 1 mm Hg. Już w wytycznych 6 JNC z 1997 roku zalecano umiarkowany wysiłek fizyczny, który wpływał na obniżenie wartości ciśnienia [41]; zalecano również zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożywania alkoholu [41–44]. Zmniejszenie zawartości sodu w diecie także powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego [45, 46].

Leczenie farmakologiczne należy wdrożyć po 3 miesiącach w przypadku BP wyższego lub równego 130/80 mm Hg, a od razu w przypadku wartości ciśnienia tętniczego wyższego lub równego 140/90 mm Hg. Zasadniczo wszystkie grupy leków przeciwnadciśnieniowych mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu osób z DM 1, jednakże trzeba mieć na uwadze z reguły młody wiek tych chorych, jak również patofizjologię nadciśnienia. Wytyczne ESC/EASD z 2007 roku sugerują, że najważniejsze jest uzyskanie kontroli ciśnienia niezależnie od rodzaju zastosowanych leków hipotensyjnych. Jednocześnie zalecają stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) u każdego chorego na cukrzycę [6]. Wytyczne dopuszczają również stosowanie innych leków zmniejszających ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (ARB, *angiotensin-receptor blocker*), leków β -adrenolitycznych, diuretyków i antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) [3].

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego w grupie chorych na DM 1 jest nie tylko osiągnięcie korzyści związanych z samym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego [47], ale również z działaniem nefroprotektynym i naczynioprotekcyjnym stosowanych leków [48–52]. W związku z tym lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia w DM 1 są ACEI lub, w razie ich nietolerancji, ARB [2, 3, 6]. Jest to istotna różnica zauważona w wytycznych w stosunku do cukrzycy typu 2, gdzie te dwie grupy leków traktuje się równoważnie, a nawet ze wskazaniem na ARB ze względu na większą liczbę dużych badań klinicznych dokumentujących ich działanie nefroprotektynne. W wielu badaniach udowodniono skuteczność ACEI zarówno w obniżaniu ciśnienia tętniczego, jak również o wiele bardziej istotne działanie, polegające na zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego i występowania MA oraz proteinurii u pacjentów z DM 1 [48]. Ponadto ACEI pozytywnie wpływają, nawet u pacjentów bez nadciśnienia, na poprawę elastyczności naczyń — istotny czynnik w rozwoju nadciśnienia w DM 1 — co dodatkowo zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [49]. Inhibitory ACE są skuteczne w prewencji powikłań makronaczyniowych. Wykazano również ich pozytywny wpływ na zmiany mikronaczyniowe w cukrzycy, na przykład ramipril zmniejszył progresję proteinurii wśród 3577 chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [50, 52]. W badaniu *Collaborative Study Group Trial* z użyciem kaptoprilu wykazano istotne zwolnienie progresji nefropatii cukrzycowej w grupie chorych na DM 1. Oceniane „twarde” punkty końcowe, takie jak zgon, schyłkowa niewydolność nerek, zredukowano

o około 50% w grupie leczonej ACEI w porównaniu z placebo [36]. Analizowano również korzyści stosowania ACEI u osób z cukrzycą typu 1 z MA lub proteinurią i prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Udowodniono skuteczność tej grupy leków w zapobieganiu progresji nefropatii przez zmniejszanie stopnia wydalania albumin i zahamowanie rozwoju proteinurii u pacjentów z DM 1, a poprawa była tym większa, im bardziej zaawansowana była MA lub proteinuria. W badaniach tych wykazano, że ACEI działają nefroprotekcynnie również niezależnie od efektu hipotensyjnego [52–57]. Dodatkowe działanie nefroprotekcynne ACEI wynika z ich specyficznego wpływu hemodynamicznego w obrębie kłębuszka nerkowego, to znaczy rozkurczu tętniczki odprowadzającej kłębka, co prowadzi do obniżenia ciśnienia wewnątrz-kłębkowego i zwolnienia progresji dysfunkcji nerek. Prawdopodobnie istotne jest również blokowanie tak zwanych niehemodynamicznych efektów działania angiotensyny II (aktywacji cytokin, zwiększenie białka macierzy zewnątrzkomórkowej, ekspresji chemokin związanych z proliferacją i migracją makrofagów w obrębie mezangium), które prowadzą do zniszczenia struktury nerek. [58]. Metaanaliza badań klinicznych z zastosowaniem ACEI u pacjentów z cukrzycą typu 1 *Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors?* (Czy każdy pacjent z cukrzycą typu 1 i MA powinien otrzymywać ACEI?) pozytywnie odpowiada na postawione w tytule pytanie [48]. We wspomnianej metaanalizie 12 badań, które objęły w sumie grupę 698 osób z DM 1 bez nadciśnienia, ale z MA leczonych ACEI, zastosowana terapia wiązała się z 60-procentowym zmniejszeniem progresji MA i 3-krotnym wzrostem normalizacji do normoalbuminurii w porównaniu z placebo [48].

W zaleceniach na temat leczenia nadciśnienia w cukrzycy typu 2 podkreśla się rolę tak zwanej podwójnej blokady (ARB w połączeniu z ACEI). Korzyści takich nie stwierdzono u pacjentów z DM 1 [2, 3, 6]. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 nie wykazano różnic w działaniu obniżającym BP i poziom wydalania albumin między kandesartanem a amlodipiną dodanymi do leczenia lisinoprilem [59]. W prospektywnym badaniu *The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria II* (CALM II) również nie wykazano istotnych różnic w obniżaniu wartości BP między stosowaniem ACEI a ACEI w połączeniu z ARB wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 [57].

Dużym ograniczeniem w stosowaniu ACEI i ARB jest fakt, że są one przeciwwskazane w ciąży, ze względu na swoje teratogenne działanie [60]. Wiele

kobiet zapada na DM 1 w wieku rozrodczym i w przypadku planowania ciąży, a także niestosowania skutecznej antykoncepcji leczenie hipotensyjne powinno być u nich zmodyfikowane. U kobiet z cukrzycą typu 1 planujących zajście w ciążę rozsądnym i bezpiecznym wyborem jest zastosowanie diuretyku tiazydopodobnego lub antagonisty wapnia [2, 3, 61]. Wcześniejsze zastosowanie diuretyku pozwala utrzymać ten lek również w trakcie ciąży. Docelowe wartości BP dla kobiet w ciąży wynoszą 110–129/65–79 mm Hg, a lekami uznanymi za skuteczne i bezpieczne również u ciężarnych z DM 1 jest metyldopa, labetalol, diltiazem i prazosyna [3, 62].

Ze względu na niskie zalecane docelowe wartości ciśnienia w grupie chorych na cukrzycę często nieodzowne staje się zastosowanie skojarzonej terapii hipotensyjnej. Lekami II rzutu stosowanymi w kombinacji z ACEI są diuretyki lub CCB [2, 3, 61, 63]. Za wyborem diuretyku tiazydowego przemawia większa skuteczność w skojarzeniu z ACEI, natomiast skojarzenie CCB z ACEI cechuje się korzystnym działaniem narządowo-protekcynnym. Opinie te opierają się jednak na badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2.

Diuretyki tiazydowe zmniejszają zawartość sodu w organizmie poprzez działanie natriuretyczne. Oprócz tego wykazano ich bezpośrednie działanie wazodylatacyjne [34, 61]. Z powodu działań niepożądanych w postaci hipokaliemii, hiperurykemii, hiperlipidemii czy nieprawidłowej tolerancji glukozy zainteresowanie tą grupą leków w DM 1 powinno się ograniczać do skojarzenia z ACEI [2, 61], co pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych tiazydów. Dodatkowo wprowadzenie leków nowych generacji pomogło zmniejszyć ich negatywne skutki metaboliczne. U chorych na cukrzycę zaleca się neutralny metabolicznie indapamid [61]. Korzyści stosowania terapii skojarzonej ACEI z indapamidem w dawkach zredukowanych są obecnie przedmiotem dużego badania *Action in diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR controlled evaluation* (ADVANCE), które dotyczą jednak cukrzycy typu 2.

Zarówno tiazydy, jak i CCB charakteryzują się podobną skutecznością w obniżaniu ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Wykazano to między innymi w badaniu *The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT) przeprowadzonym u ponad 6000 pacjentów, z których 1302 (20,6%) miało cukrzycę typu 1 lub 2. Nie stwierdzono różnic między CCB a diuretykami tiazydowymi w zakresie prewencji powikłań sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych [64]. Podobne wyniki uzyskał Agrabal i wsp. [65], porównując grupy pa-

cientów z cukrzycą typu 1 i 2, leczonych ACEI i CCB lub ACEI i diuretykiem tiazydowym.

Antagoniści wapnia są lekami chętnie stosowanymi w cukrzycy, przede wszystkim ze względu na neutralność metaboliczną. Dodatkowo istnieją dane w piśmiennictwie świadczące o ich korzystnym działaniu wśród chorych na cukrzycę. Udowodniono wpływ CCB na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej oraz w grupie chorych na cukrzycę typu 2 [2, 3, 38, 65]. Wśród chorych na DM 1 podobne wyniki uzyskano w prospektywnym badaniu INSIGHT [64], natomiast w pracy Tarnow i wsp. [66] okazało się ponadto, że nisoldipina wykazuje podobną jak lisinopril skuteczność w zmniejszaniu progresji nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1. Obserwacja ta jest odmienna od wyników większości badań porównujących ACEI lub ARB u pacjentów z nefropatią cukrzycową lub cukrzycą typu 2. W badaniach wykazano, że działanie nefroprotektoryjne niedihydropirydynowych CCB (werapamil, diltiazem) jest efektywniejsze niż dihydropirydynowych (nifedypina, amlodipina), również w przypadku skojarzenia z ACEI. Również w tych przypadkach brakuje analogicznych obserwacji u pacjentów z DM 1. Jednak w wieloośrodkowym, randomizowanym, prospektywnym badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT), przeprowadzonym u ponad 19 000 pacjentów z nadciśnieniem i co najmniej trzema czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wykazano wyższość terapii dihydropirydynowym CCB w połączeniu z ACEI nad leczeniem opierającym się na leku β -adrenolitycznym z diuretykiem tiazydowym. Odnotowano znaczące obniżenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej amlodipiną z perindoprilem, w porównaniu z pacjentami leczonymi atenololem z diuretykiem tiazydowym. Wyniki te dotyczyły również podgrupy z cukrzycą, w której nie różnicowano typu cukrzycy [67].

Leki β -adrenolityczne są skutecznym elementem politerapii nadciśnienia w cukrzycy [2, 3, 39, 68–71]. Jednak ta grupa leków negatywnie wpływa na gospodarkę węglowodanową, dlatego jest rzadziej stosowana w grupie chorych na cukrzycę. Leki β -adrenolityczne są lekami z wyboru przy współistniejącej chorobie niedokrwiennej serca lub przebytym zawałem serca, ponieważ obniżają śmiertelność [69] oraz u młodych osób z nadciśnieniem hiperkinetycznym i podwyższoną aktywnością układu współczulnego [2, 3, 33, 70]. To wskazanie może być stosunkowo częste u młodych pacjentów z DM 1. Maskowanie objawów hipoglikemii, hamowanie

wydzielania insuliny, zwiększanie insulinooporności w mięśniach szkieletowych to główne niepożądane działania leków β -adrenolitycznych. W DM 1 istotne znaczenie ze względu na konieczność intensywnej insulinoterapii może mieć nasilenie objawów hipoglikemii pod wpływem tych leków. Mechanizm polega na zablokowaniu wątrobowych receptorów β_2 , co uniemożliwia efektywną glukoneogenezę i mobilizację glukozy z wątroby w odpowiedzi na hipoglikemię i wtórny wyrzut katecholamin [72]. Dlatego w przypadku wskazań do zastosowania tych leków u pacjentów z DM 1 zaleca się stosowanie leków β -adrenolitycznych wybitnie kardioselektywnych, które wywierają znikomy wpływ na wartość glikemii we krwi, nie zwiększając istotnie ryzyka ostrej hipoglikemii ani nie przedłużają czasu trwania hipoglikemii [70].

Leki β -adrenolityczne zaleca się raczej jako element terapii skojarzonej u pacjentów z cukrzycą. Wykazano ich mniejszą skuteczność w porównaniu z ARB w przypadku prewencji udarów mózgu w badaniu *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE) [73]. W innym badaniu w grupie chorych z cukrzycą typu 2 skuteczność β -adrenolityków w prewencji powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych była porównywalna z ACEI [40, 74]. Również w 3,5-letnich badaniach Nielsen i wsp. [75] wykazano, że atenolol i lisinopril były tak samo efektywne w redukcji spadku wartości GFR u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią. Dotychczas jednak brakuje w literaturze badań dotyczących stosowania leków β -adrenolitycznych w DM 1.

Inne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, takie jak leki blokujące receptory α lub działające ośrodkowo, nie są przeciwwskazane w cukrzycy, brak jednak badań, które dokumentowałyby ich skuteczność w prewencji powikłań typowych dla cukrzycy. Dlatego stanowią one jedynie uzupełnienie politerapii nadciśnienia w tej grupie chorych [34]. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych tych grup leków, między innymi w postaci hipotonii ortostatycznej, która jest także charakterystyczna dla neuropatii cukrzycowej [34].

Obok ścisłej kontroli BP i dążenia do wartości docelowych poniżej 130/80 mm Hg bardzo ważne w kontekście terapii hipotensyjnej jest wyrównanie wartości glikemii. Ciśnienie tętnicze jest wyższe u pacjentów z cukrzycą niż w populacji ogólnej. Natomiast w obrębie populacji chorych na cukrzycę ciśnienie jest wyższe w grupie z wyższymi wartościami glikemii [65]. Pozytywny wpływ dobrej kontroli normoglikemii za pomocą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii na powikłania mikronaczyniowe

i makronaczyniowe w cukrzycy typu 1 jest od dawna znany. Dlatego ten schemat leczenia powinien być metodą z wyboru w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 [76–78]. Wykazano, że ścisła kontrola BP (średnie ciśnienie < 92 mm Hg), wraz ze ścisłą kontrolą glikemii, daje w efekcie poprawę wykładników nefropatii u pacjentów z DM 1 [79]. W badaniach Perkins i wsp. [80] również stwierdzono, że dla zmniejszenia mikroalbuminurii istotne znaczenie mają następujące czynniki: niskie ciśnienie skurczowe (niższe niż 115 mm Hg), wartości hemoglobiny glikowanej poniżej 8%, krótki czas występowania mikroalbuminurii, jak również niskie stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów (odpowiednio: < 198 mg/dl i 145 mg/dl).

Zalecane wartości ciśnienia uzyskuje zaledwie 20–40% chorych [6, 65, 81], co i tak stanowi odsetek znacznie wyższy niż w przypadku cukrzycy typu 2. Mimo że świadomość pacjentów z DM 1 na temat nadciśnienia na przestrzeni 10 lat znacznie wzrosła [81], nadal poziom wiedzy na temat tej choroby jest niezadowalający [82]. Nie wolno zapominać, że edukacja i współpraca pacjenta z lekarzem są niezbędne zarówno w wyrównaniu wartości BP, jak i utrzymywaniu wartości glikemii w granicach normy [13, 81, 82]. Ze względu na problemy związane z diagnostyką i leczeniem, brak dużych badań klinicznych w tej grupie chorych oraz niesprecyzowane wytyczne towarzystw naukowych konieczna jest ścisła współpraca diabetologa i hipertensjologa w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM 1.

Podsumowanie

1. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z DM 1 występuje częściej niż w populacji ogólnej. Szybciej rozwija się u nich izolowane nadciśnienie skurczowe i częściej dochodzi do zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia.

2. W patogenezie nadciśnienia w DM 1 istotną rolę obok nefropatii cukrzycowej odgrywa hiperglikemia oraz zaburzenia struktury dużych naczyń.

3. Celem terapii hipotensyjnej w DM 1 jest obniżenie ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg. Tak skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego prowadzi do zmniejszenia/zahamowania progresji nefropatii cukrzycowej i ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonów w tej grupie chorych.

4. W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM 1 należy uwzględnić leczenie farmakologiczne z preferencją dla ACEI, a w razie ich nietolerancji — ARB. W DM 1 do uzyskania zalecanych wartości ciśnienia bardzo często konieczne jest zastosowanie terapii skojarzonej z dołączeniem do

ACEI diuretyku tiazydopodobnego lub CCB. Nieodłącznym elementem terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM 1 jest wyrównanie metaboliczne cukrzycy, a szczególnie uzyskanie normoglikemii.

5. U pacjentów z DM 1 bez nadciśnienia tętniczego leki blokujące układ renina–angiotensyna (ACEI, ARB) są zalecane już w stadium mikroalbuminurii.

6. W wyborze leków hipotensyjnych u kobiet z DM 1 planujących ciążę należy uwzględnić zamianę ACEI i ARB na CCB i diuretyk tiazydopodobny.

7. W opiece nad pacjentem z DM 1 i nadciśnieniem tętniczym potrzebna jest współpraca między diabetologiem i hipertensjologiem.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 1 jest istotnym problemem klinicznym. U tych chorych nadciśnienie pojawia się znacznie częściej i ma bardziej ciężki przebieg. Wiąże się ono ze zwiększonym ryzykiem powikłań makronaczyniowych i mikronaczyniowych, co w konsekwencji powoduje wzrost liczby zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Patogeneza nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą typu 1, mimo dominującej roli nefropatii cukrzycowej, jest wieloczynnikowa i w znacznym stopniu związana z wyrównaniem metabolicznym cukrzycy. Brak dużych badań klinicznych dotyczących terapii hipotensyjnej u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz niesprecyzowane zalecenia towarzystw naukowych powodują, że leczenie nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych ma charakter empiryczny. Dlatego przy doborze leków hipotensyjnych u tych pacjentów, obok wniosków płynących z badań nad cukrzycą typu 2, należy wziąć pod uwagę zarówno etiopatogenezę nadciśnienia w cukrzycy typu 1, jak i młody wiek tych osób oraz szczególne uwarunkowania (intensywna insulinoterapia) i sytuacje kliniczne typowe dla tej grupy pacjentów, na przykład większe ryzyko hipoglikemii i możliwość czy też plany zajścia w ciążę u młodych kobiet. Lekami hipotensyjnymi I rzutu w cukrzycy typu 1 są inhibitory konwertazy angiotensyny, a leki blokujące receptory angiotensyny są jedynie ich alternatywą w razie wystąpienia działań niepożądanych. W opiece nad pacjentem z cukrzycą typu 1 i nadciśnieniem tętniczym konieczna jest ścisła współpraca diabetologa i hipertensjologa.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 1, patofizjologia, leczenie hipotensyjne
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 85–94.

Piśmiennictwo

1. Maahs M.M., Kinney G.L., Snell-Bergeon J.K. i wsp. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care* 2005; 28: 301–306.
2. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
3. Standards of Medical Care in Diabetes 2007, American Diabetes Association Position Statement. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl. 1): S4–S41.
4. Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnes K., Parving H.H. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996; 313: 779–784.
5. Elliot M.D., Kapoor A., Parker M.A. i wsp. Improvement in hypertension in patient with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation* 2001; 104: 563–569.
6. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (1): 88–136.
7. Collado-Mesa F., Colhoun H.M., Steves L.K. i wsp. Prevalence and management of hypertension in Type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diab. Med.* 1999; 16: 41–49.
8. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 99–111.
9. Orchard T.J., Stevens L.K., Forrest K.Y.-Z., Fuller J.H. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 976–983.
10. Lopes C.A., Lerario A.C., Mion D. Jr., Koch V., Wajchenberg B.L., Rosenbloom A.L. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2000; 3 (1): 31–36.
11. Rönnback M., Fagerudd J., Forsblom C., Pettersson-Fernholm K., Reunanen A., Groop P. Altered age-related blood-pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 110: 1076–1082.
12. Araszkiwicz A., Zozulinska D.A., Trepinska M.M., Wierusz-Wysocka B. Inflammatory markers as risk factors for microangiopathy in type 1 diabetic patients on functional intensive insulin therapy from the onset of the disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 74 (supl. 1): S34–S40.
13. Pankowska E., Golicka D. Changes in blood pressure and methods of blood pressure monitoring in patients with type 1 diabetes. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005; 11 (1): 33–37.
14. William J., Hogan D., Battle D. Predicting the development of diabetic nephropathy and its progression. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2005; 12: 202–211.
15. Moorthi K.M., Hogan D., Lurbe E., Redon J., Battle D. Nocturnal hypertension: will control of night time blood pressure prevent progression of diabetic renal disease? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 393–399.
16. Andersen A.R., Christiansen J.S., Andersen J.K., Kreiner S., Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25 (6): 496–501.
17. Hasslacher C., Ritz E., Wahl P., Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; 4 (10): 859–863.
18. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (supl. 2): 64–78.
19. Ziyadeh F.N. Mediators of diabetic disease: the case for TGF-beta as the major mediator. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; supl. 1: S55–S57.
20. Riser B.L., Cortes P., DeNichilo M. i wsp. Urinary CCN2 (CTGF) as a possible predictor of diabetic nephropathy: preliminary report. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 451–458.
21. Hasegawa G., Nakano K., Sawada M. i wsp. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1991; 40 (6): 1007–1012.
22. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
23. Brands M.W., Fitzgerald S.M. Blood pressure control early in balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29: 127–131.
24. Schram M.T., Schalkwijk C.G., Bootsma A.H. i wsp. Advanced glycation end products are associated with puls pressure in type 1 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 232–237.
25. Schmit A.M., Yan S.D., Stern D.M. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 949–955.
26. Ishii N., Patel K.P., Lane P.H. Nitric oxide synthesis and oxidative stress in renal cortex of rats with diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1630–1639.
27. Lafferty A.R., Werther G.A., Clarke C.F. Ambulatory blood pressure, microalbuminuria, and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 533–538.
28. Kowalewski M., Peczyńska J., Glowinska B., Urban M., Urban B., Florys B. The assessment of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), microalbuminuria and diabetic autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes and hypertension. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006; 12 (2): 103–106.
29. Madacsy L., Yasar A., Tulassay T. i wsp. Association of relative nocturnal hypertension and autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetic children. *Acta Biomed. Ateneo Parmense* 1995; 66 (3–4): 111–118.
30. El Midaoui A., de Champlain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. *J. Hypertens.* 2005; 23: 581–588.
31. Majchrzak A., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Evaluation of selected components in antioxidant systems of blood in patient with diabetes. *Pol. Merkur. Lekarski* 2001; 10 (57): 150–152.
32. Lubre A., Redon J., Pascual J.M. i wsp. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 1993; 21: 227–235.
33. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
34. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134–147.

35. Flack J.M., Peters R., Shafi T., Alrefai H., Nasser S.A., Crook E. Prevention of hypertension and its complications: theoretical basis and guidelines for treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: S92–S98.
36. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.E. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
37. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the american heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
38. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
39. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. 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.
40. UK 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.
41. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 6). *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
42. Whelton S.P., Chin A., Xin X., He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 493–503.
43. Xin X., He J., Frontini M.G., Ogden L.G., Motsamai O.I., Whelton P.K. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1112–1117.
44. Sawicki P.T., Muhlhauser I., Bender R., Pethke W., Heinemann L., Berger M. Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J. Intern. Med.* 1996; 239 (4): 345–352.
45. Graudal N.A., Galloe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279 (17): 1383–1391.
46. Mulhauser I., Prange K., Sawicki P.T. i wsp. Effects of dietary sodium on blood pressure in IDDM patients with nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39 (2): 212–219.
47. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. i wsp. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (3): 646–661.
48. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? a meta-analysis of individual patient data. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 370–379.
49. Manolis A.J., Iraklianos S., Pittaras A. i wsp. Arterial compliance changes in diabetic normotensive patients after angiotensin-converting enzyme inhibition therapy. *AJH* 2005; 18: 18–22.
50. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
51. Hovind P., Rossing P., Tarnow L., Toft H., Parving J., Parving H.H. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1972–1977.
52. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
53. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349 (9068): 1787–1792.
54. The Atlantis Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1823–1829.
55. Parving H.H., Hommel E., Jensen B.R., Hansen H.P. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001; 60 (1): 228–234.
56. Laffel L.M., McGill J.B., Gans D.J. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am. J. Med.* 1995; 99 (5): 497–504.
57. Niels H., Andersen N.H., Poulsen P.L. i wsp. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. The CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273–277.
58. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271 (4): 275–279.
59. Krimholtz M.J., Karalliedde J., Thomas S., Bilous R., Viberti G. Targeting albumin excretion rate in the treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: S42–S47.
60. Barr M. Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994; 50: 399–409.
61. Tykarski A. Diuretics in antihypertensive therapy — does history described a circle? *Art. Hypertens.* 2003; 7: 129–139.
62. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabet. Dośw. Klin.* 2007; tom 7, suplement A.
63. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. Hypertension and diabetes. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 221–228.
64. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9227): 366–372.
65. Agrawal R., Marx A., Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 185–192.
66. Tarnow L., Rossing P., Jensen C., Hansen B.V., Parving H.H. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisi-

- nopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1725–1730.
67. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
68. Sowers J.R. Treatment of hypertension in patients with diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1850–1857.
69. Goldstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1267–1276.
70. Sawicki P.T., Siebenhofer A. Beta-blockers and diabetes mellitus. *J. Clin. Basic Cardiol.* 2001; 4: 17–20.
71. Sawicki P.T., Siebenhofer A. Beta-blocker treatment in diabetes mellitus. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (1): 11–17.
72. Jacob S., Balletshofer B., Henriksen E.J. i wsp. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press.* 1999; 8 (5–6): 261–268.
73. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
74. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
75. Nielsen F.S., Rossing P., Gall M.A., Skøtt 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.
76. The Diabetes Control and Complications Trial 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 (14): 977–986.
77. Zhang L., Krzentowski G., Albert A., Lefebvre P.J. Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 1275–1279.
78. Araszkiwicz A., Zozulinska D., Trepinska M., Wierusz-Wysocka B. Is intensive functional insulin therapy the method of choice in newly diagnosed type-1 diabetes mellitus? *Pol. Merkur. Lekarski* 2004; 17 (101): 463–466.
79. Makino H., Nakamura Y., Wada J. Remission and regression of diabetic nephropathy. *Hypertens. Res.* 2003; 26 (7): 515–519.
80. Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H., Finkelstein D.M., Warram J.H., Krolewski A.S. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2285–2293.
81. Zgibor J.C., Wilson R.R., Orchard T.J. Has control of hypercholesterolemia and hypertension in type 1 diabetes improved over time? *Diabetes Care* 2005; 28: 521–526.
82. Zdrojewski T., Głuszek J., Posadzy-Małaczyńska A. i wsp. The effects of social intervention on detection and efficacy of treatment for arterial hypertension. Main results of the Polish Four Cities Programme. *Polish Heart Journal* 2004; 61 (12): 546–558.