

Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych

Diagnosis and treatment of hypertension in diabetic patients according to changes in guidelines

Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to obok nikotynizmu, otyłości i hipercholesterolemii najważniejsze czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego. Często występują jednocześnie, co pogarsza rokowanie pacjentów. Aktualne wytyczne towarzystw naukowych różnią się wartościami ciśnienia, od których włącza się leczenie farmakologiczne, pokrywają się natomiast w kwestii celów leczenia nadciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę. W opublikowanych w 2017 roku wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* zaproponowano rozpoznawanie i włączanie terapii przy wartościach ciśnienia tętniczego powyżej 130/80 mm Hg. W wytycznych *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* z 2018 roku jako próg włączania terapii hipotensyjnej zaleca się wartość 140/90 mmHg dla, natomiast jako cel leczenia – obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mmHg, jeśli pacjenta dobrze to toleruje. Wyjątek stanowią pacjenci powyżej 65. roku życia, dla których zaleca się utrzymanie skurczowego ciśnienia tętniczego w granicach 130–140 mm Hg. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku zaktualizowano według zaleceń ESC/ESH. W pracy omówiono zmiany zaleceń w ostatnich 20 latach oraz podano przykłady badań klinicznych wpływających na te zmiany. Omówiono także optymalizację leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Wśród leków hipotensyjnych podstawą są leki blokujące układ renina–angiotensyna, **inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora AT₁** dla angiotensyny II, w połączeniu z antagonistą wapnia lub/i diuretykiem. Jest również coraz więcej danych na temat pozytywnego wpływu leków hipoglikemizujących, zwłaszcza inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2, na profil ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, terapia

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2019; 16 (4): 229–239, DOI: 10.5603/ChSiN.2019.0035

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) pozostają główną przyczyną zgonów zarówno w Polsce, jak i na świecie. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to obok nikotynizmu, otyłości i hipercholesterolemii najważ-

niejsze czynniki zwiększające ryzyko zachorowania. Choroby te często występują jednocześnie, co pogarsza rokowanie pacjentów. W celu podkreślenia istotności omawianego problemu przybliżono dane epidemiologiczne wskazujące, jak dużej części światowego społeczeństwa dotyczy problem współistnienia cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Celem

niniejszej pracy jest przedstawienie i porównanie wytycznych towarzystw naukowych dotyczących rozpoznawania i kryteriów wyrównania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych, które wpływały na zmiany zaleceń. Omówiono także kwestię zarówno doboru optymalnego leczenia hipotensyjnego w cukrzycy, jak i wpływu leków hipoglikemizujących na profil ciśnienia tętniczego.

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to jedne z najważniejszych czynników podwyższonego ryzyka CV. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rocznie około 17 milionów osób na świecie umiera z przyczyn CV (1/3 wszystkich zgonów). Nadciśnienie jest odpowiedzialne za około 45% zgonów w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz około 51% w przebiegu udaru mózgu. Szacuje się, że około 40% osób dorosłych po 25. roku życia choruje na nadciśnienie tętnicze. Co ciekawe, jest to problem globalny, dotyczący zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się [1]. Według badań populacyjnych 30–35% osób w Polsce choruje na nadciśnienie tętnicze. Po uwzględnieniu tylko osób dorosłych (w wieku 18–90 lat) liczba ta sięga około 40% [2]. Cukrzyca to problem, który dotyczy około 8,5% światowej populacji. Szacuje się, że wraz ze stanem przedcukrzycowym jest to przyczyna około 3,7 miliona zgonów na świecie rocznie [3]. Liczba chorujących na cukrzycę zwiększyła się gwałtownie od lat 80. ubiegłego wieku z 3,6% do 8,8% wśród dorosłych mężczyzn i z 4,7% do 8,2% wśród dorosłych kobiet [4]. W Polsce około 3 miliony osób choruje na cukrzycę, co stanowi 8% populacji kraju [5]. Analizując powyższe dane jedynie pod kątem rachunku prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy oraz nadciśnienia jednocześnie, można by założyć, że taka kombinacja dotyczy około 3,2% światowej populacji. W rzeczywistości koegzystencja tych jednostek chorobowych jest o wiele częstsza, co wynika między innymi ze wspólnych czynników ryzyka (otyłość, nieodpowiednia dieta, siedzący tryb życia itd.) czy patofizjologii (hiperinsulinemia wpływa stymulująco na układ współczulny, wzmacnia zatrzymywanie sodu w organizmie, hiperglikemia przyspiesza rozwój sztywności naczyń obwodowych itd.). Na podstawie danych brytyjskich od 39% do nawet 80% chorych na cukrzycę ma również nadciśnienie tętnicze (rozbieżności wynikają z odmiennych kryteriów rozpoznania nadciśnienia w różnych badaniach oraz różnic wieku chorych kwalifikowanych do oceny) [6]. Uważa się, że dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy mogą być niedoszacowanie ze względu na występowanie u tych chorych nadciśnienia maskowanego (prawidłowe ciśnienie w pomiarach gabinetowych, nieprawidłowe w całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego [ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*

lub/i w pomiarach domowych [HBPM, *home blood pressure monitoring*]) [7].

Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów obciążonych cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym

Pacjenta ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zalicza się do grupy chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CV, niezależnie od występowania innych czynników ryzyka [8]. Wiodącą przyczyną zgonu chorych na cukrzycę są powikłania CV, odpowiadające za około 2/3 zgonów w tej grupie. W analizie ryzyka CV chorych na cukrzycę nie jest zalecane posługiwanie się skalą ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) ze względu na duży wpływ cukrzycy jako pojedynczego czynnika pogarszającego rokowanie, którego w tej skali nie uwzględniono. Dla osób obciążonych cukrzycą zaproponowano odrębne tabele oceny całkowitego ryzyka CV [9]. W przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy niekorzystne skutki tych chorób kumulują się. Występowanie nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę potencjalizuje ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia czy nefropatia [10]. Wiodącą przyczyną nefropatii i schyłkowej przewlekłej choroby nerek w krajach rozwiniętych jest nefropatia cukrzycowa, a kolejną nefropatia nadciśnieniowa, które wyprzedzają od kilku lat kłębuszkowe zapalenie nerek [11]. U chorych na cukrzycę często obserwuje się brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego, co po części może być tłumaczone zwiększoną sztywnością naczyń. Wykazano, że pacjentów obciążonych nadciśnieniem i jednocześnie chorych na cukrzycę cechuje o 35% wyższe ryzyko udaru mózgu niż osoby bez cukrzycy [12]. Skuteczne obniżanie ciśnienia tętniczego oraz prawidłowa kontrola glikemii to udowodnione na podstawie wielu badań klinicznych czynniki zmniejszające całkowite ryzyko zgonu z przyczyn CV, a także obniżające ryzyko wystąpienia powikłań tych chorób [13–15].

Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i włączanie jego leczenia w cukrzycę

Tematem wielu kontrowersji i dyskusji naukowych są zarówno wartości ciśnienia, od których włączano leczenie farmakologiczne, jak i docelowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą.

Pierwszym badaniem, w którym dowiedziono, że dobra kontrola ciśnienia jest równie ważna jak dobra kontrola glikemii w ograniczeniu powikłań u chorych na cukrzycę, było UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). W badaniu tym większe obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia makroangiopatii i mikroangiopatii cukrzycowej. Stwierdzono, że obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg

zmniejszało ryzyko zgonu związanego z cukrzycą o 17%, śmiertelność całkowitą o 12%, ryzyko zawału serca 12%, a udaru o 19%. Redukcja ryzyka zgonu związanego z cukrzycą wynosiła 32% [13].

Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku oraz na początku obecnego stulecia dominował pogląd, że normy ciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę powinny być bardziej rygorystyczne od norm dla pozostałej populacji. Najczęściej rekomendowano dążenie do ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. Poglądy te opierano na wynikach dużych badań klinicznych, takich jak HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) czy późniejsze ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) [14–16].

W badaniu HOT celem leczenia była kontrola rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 90 mm Hg, poniżej 85 mm Hg, lub mniej niż 80 mm Hg zależnie od grupy, do której przypisano pacjenta. Pierwszym włączanym lekiem w badaniu była felodipina, następnie w przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych w danej grupie dołączano kolejne leki (inhibitor konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] – ramipril lub beta-adrenolityk). Po ponad 3-letniej obserwacji u chorych na cukrzycę wykazano obniżenie ryzyka wystąpienia dużego powikłania CV o 51% w grupie docelowego DBP poniżej 80 mm Hg w porównaniu z grupą z docelowym ciśnieniem poniżej 90 mm Hg [16].

W badaniu ADVANCE chorych na cukrzycę, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, przy randomizacji przydzielano do grupy leczonej aktywnie – otrzymującej preparat złożony (perindopril + indapamid) lub do grupy przyjmującej placebo. Głównymi punktami końcowymi były wystąpienie powikłań makro- (zawał serca, udar mózgu) i mikronaczyniowych (pojawienie się lub progresja nefropatii albo/i retinopatii). W grupie leczonej aktywnie wystąpiło istotnie mniej incydentów wieńcowych, istotnie zmniejszyło się w niej także ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych cukrzycy [15]. Co więcej, w otwartej 10-letniej obserwacji tych pacjentów stwierdzono, że leczenie hipotensyjne połączeniem perindopriłu z indapamidem skutkuje utrzymaniem istotnych korzyści klinicznych w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz CV [17].

Przełomowy w kwestii zmiany zaleceń był rok 2009, w którym ukazało się nowe stanowisko ekspertów europejskich [18, 19]. Po ponownym przeanalizowaniu wyników dużych, randomizowanych badań klinicznych podano w wątpliwość dążenie do niższych wartości ciśnienia tętniczego u osób obciążonych cukrzycą niż w populacji ogólnej. Dowodzą, że nie ma wystarczających dowodów na to, że takie postępowanie pozytywnie wpływa na przeżywalność chorych. Wskazano na słabe punkty badań, które stały się podwaliną poprzednich zaleceń. W badaniu ADVANCE korzyści z leczenia hipotensyjnego były istotne u tych pacjentów, u których początkowe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP,

systolic blood pressure) wynosiło 140 mm Hg lub więcej, ale nie u pacjentów z SBP poniżej tej wartości. W badaniu HOT natomiast najmniejszą częstość występowania incydentów CV zaobserwowano przypadku SBP 138 mm Hg i DBP 82 mm Hg. Za utrzymaniem wyższych zalecanych wartości ciśnienia tętniczego przemawiała także hipoteza krzywej J, zgodnie z którą obniżenie ciśnienia poniżej określonej wartości spowoduje, ryzyko CV ponownie zacznie wzrastać.

W 2010 roku ukazały się wyniki badania ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes*), w którym pacjentów przydzielono do grup „intensywnej”, w której celem było osiągnięcie SBP poniżej 120 mm Hg oraz „konwencjonalnej” z celem pośrednim, jakim było SBP poniżej 140 mm Hg. Punkt końcowy badania stanowiło wystąpienie incydentu CV; zaobserwowano wzrost ryzyka CV u pacjentów, u których uzyskano obniżenie SBP poniżej 120 mm Hg [20]. Ponadto w tym samym roku została opublikowana retrospektywna analiza badania INVEST (*International Verapamil SR-Trandolapril Study*), w której porównano wystąpienie incydentów CV u chorych na cukrzycę zakwalifikowanych do tego badania. Pacjentów podzielono na trzy grupy zależnie od osiągniętych wartości SBP: ponad 140 mm Hg – grupę braku kontroli, 130–140 mm Hg – grupę standardowej kontroli, poniżej 130 mm Hg – grupę ścisłej kontroli. Okazało się, że ryzyko wystąpienia incydentu CV było najniższe w grupie standardowej kontroli ciśnienia (130–140 mm Hg); w pozostałych dwóch grupach ryzyko było wyższe (zjawisko krzywej J) [21].

W celu rozstrzygnięcia wątpliwości co do rozpoznawania i włączania terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaprojektowano i przeprowadzono duże prospektywne badanie SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*). Porównano w nim dwie strategie leczenia – zgodną ówczesnymi zaleceniami (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz „intensywną” (cel terapii SBP < 120 mm Hg). Do badania kwalifikowano osoby, których średnie roczne ryzyko CV oceniano na około 2%. Wyniki opublikowano w 2015 roku. Wykazano, że ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia lub zgon z przyczyn CV) w grupie leczonej intensywnie było o 25% niższe niż w grupie leczonej standardowo [22]. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że terapia hipotensyjna powinna być włączana przy ciśnieniu przekraczającym 130/80 mm Hg, zaś docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić poniżej 130/80 mm Hg.

W 2017 roku ukazały się nowe amerykańskie wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, w których powrócono do zalecania intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego i wcześniejszego rozpoznawania (przy wartościach 130/80 mm Hg) nadciśnienia u chorych na cukrzycę, powołując się na wyniki badania SPRINT oraz ponowną analizę badania ACCORD, w której

wykazano mniejszą liczbę przypadków przerostu lewej komory w grupie ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 120 mm Hg) [23]. Metaanaliza wykonana przez zespół pod przewodnictwem prof. Rebaldi [24], obejmująca 73 913 chorych cukrzycą, wykazała obniżenie ryzyka udaru mózgu o 39% w przypadku utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg, choć nie dowiedziono takiej korzyści w odniesieniu do zawału serca. W ślad za zmianami w wytycznych amerykańskich zmieniono także docelowe wartości ciśnienia tętniczego w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), które opublikowano w 2018 roku [25]. W maju 2019 roku ukazały się najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), w których podtrzymano zalecenie dążenia do wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę [26]. Ani w zaleceniach europejskich, ani w polskich nie przychyłono się jednak do wcześniejszego rozpoczynania terapii farmakologicznej. Co więcej, kontrowersje wzbudza metoda wykonywania pomiarów ciśnienia tętniczego w badaniu SPRINT. Pomiar wykonywano 3-krotnie za pomocą automatycznie zaprogramowanego urządzenia 5 minut po opuszczeniu gabinetu przez lekarza/pielęgniarkę. Metoda ta pozwalała na uniknięcie tak zwanego efektu „białego fartucha”, w wyniku którego pomiary ciśnienia tętniczego, w opinii ekspertów, mogą być zawyżone nawet o 20 mm Hg w przypadku SBP [27]. Biorąc pod uwagę fakt, że w poprzednich badaniach klinicznych, na których opierały się zalecenia, pomiarów dokonywano w obecności personelu medycznego, trudno porównywać ze sobą otrzymane rezultaty. Uwagę zwraca również fakt, że w codziennej praktyce klinicznej pomiary ciśnienia tętniczego zwykle wykonuje się w obecności lekarza/pielęgniarki, odmiennie niż w protokole badania SPRINT [27]. By potwierdzić/wykluczyć różnicę między pomiarami nadzorowanymi (w obecności personelu medycznego) a pomiarami nienadzorowanymi, niezbędne jest przeprowadzenie badań porównawczych. Obecnie w europejskich oraz w polskich wytycznych pozostawiono możliwość indywidualizacji celów terapii zależnie od wieku oraz tolerancji pacjenta. Pierwszym celem jest ciśnienie poniżej 140/90 mm Hg; w przypadku dobrej tolerancji kolejny krok to obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, ale nie poniżej 120/70 mm Hg.

W tabeli 1 zestawiono wytyczne wybranych towarzystw naukowych – ich zmiany w ostatnich 20 latach oraz akronimy najważniejszych badań klinicznych, które wpłynęły na kolejne zmiany zaleceń.

Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy

Podstawą leczenia zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i cukrzycy jest postępowanie niefarmakologiczne. Zaleca się codzienny umiarkowany wysiłek fizyczny dostosowany do możliwości/innych obciążeń pacjenta. Niezwykle ważna jest prawidłowa dieta, w której zaleca się, aby węglowodany (przede wszystkim złożone) stanowiły 55–60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, tłuszcze (głównie naturalne, roślinne) około 30%, a białko 0,8–1,0 g/kg mc./dobę (pozostałe 10–15%). Chorzy z nefropatią powinni spożywać mniejsze ilości białka (< 8,0 g/kg mc./d.). Należy dążyć do utrzymania prawidłowej masy ciała, a w przypadku nadwagi/otyłości konieczne jest podjęcie próby jej normalizacji [57].

Zarówno dla chorych na cukrzycę, jak i ze stanem przedcukrzycowym optymalnymi lekami w terapii nadciśnienia tętniczego są te o korzystnym/neutralnym profilu metabolicznym. Można do nich zaliczyć inhibitory ACE, ARB oraz antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blockers*). Większość towarzystw naukowych jest zgodna co do tego, że optymalnym leczeniem pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym dla chorego na cukrzycę jest terapia skojarzona. Podstawą, ze względu na działanie nefro- i kardioprotekcyjne, są inhibitory ACE lub ARB, leki drugiego wyboru to CCB lub/i diuretyki tiazydopodobne.

Antagoniści układu renina–angiotensyna to grupy leków szczególnie zalecane w przypadku współwystępowania mikroalbuminurii lub białkomoczu. Strategię tę przetestowano między innymi w badaniu ADVANCE (perindopril + indapamid) czy MARVAL (*MicroAlbuminuria Reduction with VAL-sartan*), w których wykazano dużą skuteczność w obniżaniu ryzyka powikłań makro- oraz mikronaczyniowych [15, 58]. Natomiast w badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) porównano skuteczność stosowania bezanaprilu (inhibitor ACE) w skojarzeniu z CCB lub diuretykiem tiazydowym u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV (rozpoznana cukrzyca u ok. 60% uczestników). Badanie zakończyło się przedwcześnie z powodu odnotowania mniejszej częstości powikłań CV ze zgonem włącznie w grupie poddanej terapii skojarzonej z CCB oraz niemal 2-krotnie większej liczby przypadków progresji przewlekłej choroby nerek w grupie przyjmującej diuretyk [59]. W przypadku chorych na cukrzycę i z prawidłową funkcją nerek korzystniejszy profil metaboliczny wykazują diuretyki tiazydopodobne. Chorzy z zaburzoną czynnością nerek, z obrzękami obwodowymi w przebiegu niewydolności

Tabela 1. Zestawienie wytycznych towarzystw naukowych dotyczące zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz celów terapeutycznych (opracowano na podstawie [18, 23, 25, 26, 28–56])

Standard/ /rok	JNC		ACC/AHA		ADA		ESC/ESH		PTD		PTNT	
	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel
2019									140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg	140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg
2018					140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane: wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg			140/90 mm Hg	140/90 mm Hg		
2017												
2016												
2015												
2014									140/90 mm Hg	140/80–85 mm Hg Nefropatia: SBP 120–130 mm Hg/ DBP 70–80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/85 mm Hg
2013									140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Nowo rozpoznane, bez powikłań narządowych, próba < 130/80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg
2012									140/90 mm Hg	140/80 mm Hg, nie poniżej wartości 120/70 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg

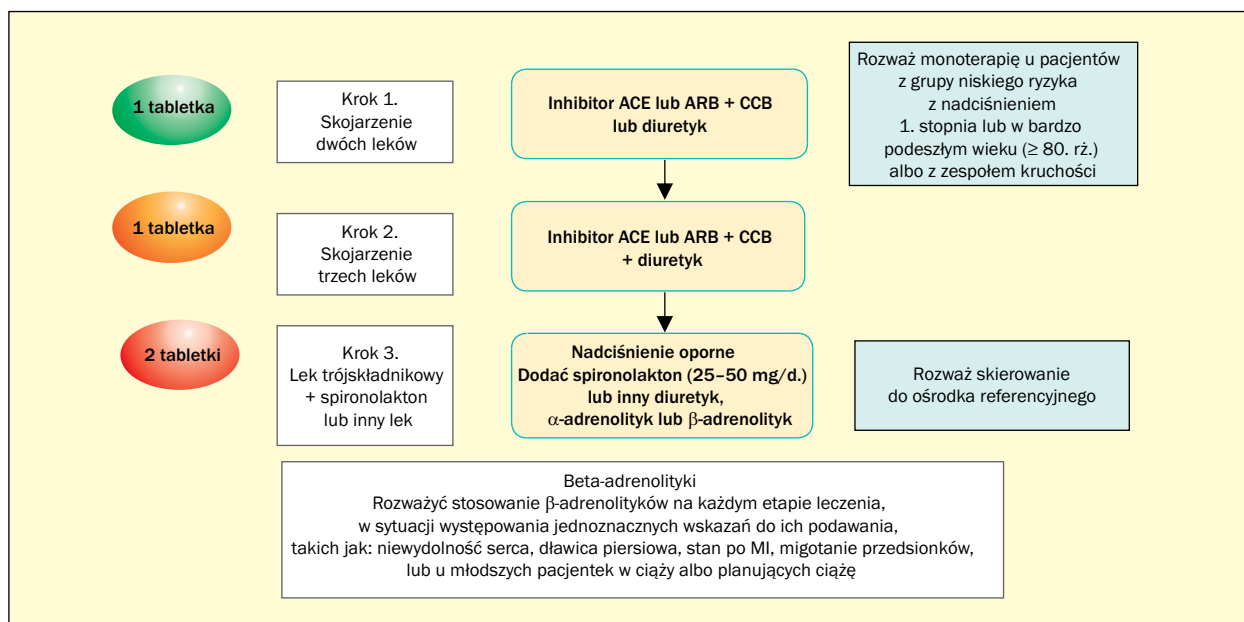
ACCORD
— reanaliza
SPRINT
2017

130/80 mm Hg
130/80 mm Hg

Tabela 1 cd. Zestawienie wytycznych towarzystw naukowych dotyczące zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz celów terapeutycznych (opracowano na podstawie [18, 23, 25, 26, 28–56])

Standard/ /rok	JNC		ACC/AHA		ADA		ESC/ESH		PTD		PINT	
	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel
2011									140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg Nowo rozpoznane nadciśnienie tętnicze, bez powikłań narządowych, próba < 130/80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg
2010			ACCORD 2010 INVEST 2010		130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg		
2009							140/90 mm Hg	140/90 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg		
2008			HOT 2009 ADVANCE 2011	} reanaliza					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg	130/85 mm Hg	130/80 mm Hg
2007							130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2006					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2005							130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2004												
2003	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2002					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
1997	130/85 mm Hg	130/85 mm Hg										

Zakreślono wytyczne, w których zostały wprowadzone zasadnicze zmiany rozpoznawania i wartości docelowych w leczeniu. W ramkach zamieszczono skróty najważniejszych badań klinicznych, które wpłynęły na zmiany zaleceń – opis w tekście; JNC – Joint National Committee; ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association; ADA – American Diabetes Association; ESC – European Society of Cardiology – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESH (European Society of Hypertension) – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; SPRINT – Systolic Blood Pressure Intervention Trial; INVEST – International Verapamil SR-Trandolapril Study; HOT – Hypertension Optimal Treatment; ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular disease; PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation



Rycina 1. Algorytm leczenia hipertensyjnego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą (na podstawie [25]); ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; CCB (*calcium channel blocker*) – antagonistą wapnia; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; MI (*myocardial infarction*) – zawał serca; AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

serca (HF, *heart failure*), często wymagają zastosowania diuretyków pętlowych.

Wraz ze zmianą wartości docelowych ciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą zmieniła się też strategia leczenia farmakologicznego. Po pierwsze terapię farmakologiczną włącza się u wszystkich chorych na cukrzycę, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 140/90 mm Hg. Po drugie, zgodnie z wytycznymi ESH/ESC i PTNT, rozpoczyna się od terapii skojarzonej, najlepiej w jednej tabletkie. W 1. kroku włącza się terapię skojarzoną – lek blokujący układ renina–angiotensyna (inhibitor ACE lub ARB) w połączeniu z CCB lub diuretykiem; w 2. kroku stosuje się trójlekową terapię skojarzoną inhibitorem ACE lub ARB w połączeniu z CCB i diuretykiem. Szacuje się, że u ponad 80% pacjentów osiągnięć się zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego, stosując terapię dwu- względnie trójskładnikową, jak już wspomniano, optymalnie w jednej tabletkie. Kolejnym lekiem hipertensyjnym dołączonym do terapii powinien być antagonistą aldosteronu (spironolakton; ryc. 1).

Chorzy na cukrzycę często są obciążeni chorobami układu CV wymagającymi stosowania beta-adrenolityków (choroba niedokrwienna serca, stan po zawale serca, HF, tachyarytmie itd.). Wtedy optymalne połączenie leków to inhibitor ACE lub ARB z beta-adrenolitykiem. Istnieją przesłanki, aby u tych pacjentów wybierać beta-adrenolityki wazodylatacyjne ze względu na ich właściwości naczyniorozszerzające (karwedilol – blokada receptorów α_1 ,

nebiwolol – wzrost produkcji tlenku azotu), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna [60].

Pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem często wymagają 3 lub większej liczby leków hipertensyjnych. W przypadku występowania opornego nadciśnienia tętniczego warto rozważyć badanie w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego, jednej z częstszych przyczyn nadciśnienia tętniczego wtórnego, zwłaszcza u chorych na cukrzycę [61].

Wpływ leków hipoglikemizujących na ciśnienie tętnicze

Zagadnienie optymalnego leczenia nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę jest obecne w zaleceniach od wielu lat. Stosunkowo nowszym zagadnieniem jest wpływ leków hipoglikemizujących na kontrolę ciśnienia tętniczego. Metformina, lek pierwszego wyboru u chorych na cukrzycę typu 2, na podstawie danych z metaanalizy [62] zespołu pod przewodnictwem prof. Wulffele obniża ciśnienie tętnicze, ale wpływ ten jest niewielki i nie osiąga progu istotności statystycznej.

Pośród nowych leków hipoglikemizujących szczególne dobre rezultaty w badaniach klinicznych osiągnięto w odniesieniu do inhibitorów kotarsportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose cotransporter 2*). W badaniu EMPA-REG (*Empagliflozin – Removing Excess Glucose*) dotyczącym empagliflozyny wykazano nie tylko pozytywny wpływ na ciśnienie tętnicze, ale tak-

że na obniżenie całkowitej śmiertelności z przyczyn CV [63]. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze udowodniono także w przypadku dapagliflozyny i kanagliflozyny [64, 65]. Wszystkie trzy korzystnie oddziałują na układ CV, a ta ostatnia wpływa pozytywnie również na przebieg nefropatii cukrzycowej [65, 66].

Leki inkretynowe (agoniści glukagopodobnego peptydu 1 [GLP-1, *glucagon-like peptide 1*] oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 [DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*]) wykazują korzystny, ale niewielki wpływ na ciśnienie tętnicze (często nieosiągający progu istotności statystycznej) [67, 68]. Niemniej agonistów GLP-1 cechuje również pożądany wpływ na powikłania CV (np. liraglutyd w badaniu LEADER [*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results trial*]) [69].

Podsumowanie

Optymalizację leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym analizowano w wielu wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Za każdym razem, gdy – jak się mogło

wydawać – wiadomo było już niemal wszystko, okazywało się, że wyniki kolejnych obserwacji przynoszą oprócz odpowiedzi także kolejne pytania i dają podłoże do dalszego dyskursu. W zmieniających się w czasie zaleceniach dotyczących rozpoznawania i włączania leczenia w nadciśnieniu tętniczym widoczne są rozbieżności wynikające z mnogości danych pochodzących z badań klinicznych. Warto znać aktualne wytyczne oraz najnowsze doniesienia z dużych prób klinicznych, aby zalecać jak najskuteczniejszą terapię. W codziennej praktyce klinicznej należy jednak dopasować działania indywidualnie do potrzeb każdego chorego, biorąc także pod uwagę współistniejące czynniki, takie jak wiek, preferencje w zakresie terapii czy możliwości finansowe pacjenta.

Leczenie farmakologiczne włącza się, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 140/90 mm Hg, zaś ciśnienie docelowe u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą wynosi poniżej 130/80 mm Hg. Zalecane leki powinny być kardio- i nefroprotektoryjne; stosuje się terapię skojarzoną. Podstawa to leki blokujące układ renina-angiotensyna w połączeniu z CCB lub diuretykiem.

Abstract

Hypertension and diabetes are, after smoking, obesity and hypercholesterolemia, the most important cardiovascular risk factors. It is common for these diseases to coexist, which leads to a poorer prognosis. There are differing medical association guidelines regarding the values of blood pressure when treatment should start, but instructions are consistent with the goals of treatment for diabetic patients. The guidelines published in 2017 by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggest a value of 130/80 mm Hg for both diagnosis and starting treatment. The European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) guidelines published in 2018 recommend a value of 140/90 mm Hg when we should start therapy, with the goal of treatment below 130/80 mm Hg, but only if drug tolerance is good. The exception is patients aged over 65, for whom we should maintain systolic blood pressure in the range 130–140 mm Hg. The new Polish 2019 guidelines from the Polish Diabetology Association (PTD, *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne*) and the Polish Society of Hypertension (PTNT, *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*) have been adjusted to align with the ESC/ESH guidelines. In this article, we look at changes in the guidelines over the last 20 years. We also look back at the clinical trials which have had the biggest impact on the guidelines. We describe the optimal treatment of hypertension in diabetic patients. Among all the hypotensive drugs recommended as a first choice are angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin AT₁ receptor blockers, together with calcium channel blockers and/or diuretics. There is increasing evidence regarding the positive influence of diabetic drugs on blood pressure, especially sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, treatment

Piśmiennictwo

1. WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization, Geneva 2013.
2. Zdrojewski T, Drygas W, Naruszewicz M, Kawecka-Jaszcz K, Jankowski P. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. In: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. ed. Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 1–17.
3. WHO. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva 2016.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1513–1530, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8), indexed in Pubmed: [27061677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061677/).

5. Kalbarczyk WP, Okopień B. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa 2018.
6. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol.* 2005; 42(Suppl 1): S17–S25, doi: [10.1007/s00592-005-0177-z](https://doi.org/10.1007/s00592-005-0177-z), indexed in Pubmed: [15868115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868115/).
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J.* 2014; 35(46): 3304–3312, doi: [10.1093/eurheartj/ehu016](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016), indexed in Pubmed: [24497346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497346/).
8. Narkiewicz K. Pułapki w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. *Choroby Serca i Naczyń.* 2016; 13(1): 28–32.
9. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak-Węgierek D, Szostak WB. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. <https://kardiologia.mp.pl/publikacje/postepy/168227.prewencja-chorob-sercowo-naczyniowych-postepy-2016-2017> (4.07.2019).
10. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diab.* 2011; 29(3): 116–122, doi: [10.2337/diaclin.29.3.116](https://doi.org/10.2337/diaclin.29.3.116).
11. Renke M, Parszuto J, Rybacki M, et al. Przewlekła choroba nerek – istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Med Pr.* 2018; 69(1): 67–75.
12. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS trial. *Blood Press.* 2004; 13(1): 7–13, indexed in Pubmed: [15083634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15083634/).
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317(7160): 703–713, indexed in Pubmed: [9732337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9732337/).
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000; 355(9200): 253–259, indexed in Pubmed: [10675071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675071/).
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet.* 1998; 351(9118): 1755–1762, doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04311-6).
17. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371(15): 1392–1406, doi: [10.1056/NEJMoa1407963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963), indexed in Pubmed: [25234206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234206/).
18. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press.* 2009; 18(6): 308–347, doi: [10.3109/08037050903450468](https://doi.org/10.3109/08037050903450468), indexed in Pubmed: [20001654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001654/).
19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27(11): 2121–2158, doi: [10.1097/HJH.0b013e328333146d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333146d), indexed in Pubmed: [19838131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838131/).
20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1575–1585, doi: [10.1056/NEJMoa1001286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286), indexed in Pubmed: [20228401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228401/).
21. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010; 304(1): 61–68, doi: [10.1001/jama.2010.884](https://doi.org/10.1001/jama.2010.884), indexed in Pubmed: [20606150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606150/).
22. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT Study Research Group. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension.* 2016; 67(2): 263–265, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06722](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06722), indexed in Pubmed: [26553234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553234/).
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(19): e127–e248, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006).
24. Reboli G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011; 29(7): 1253–1269, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283469976](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283469976), indexed in Pubmed: [21505352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505352/).
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension] [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2019; 77(2): 71–159, doi: [10.5603/KP.2019.0018](https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018), indexed in Pubmed: [30816983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816983/).
26. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prakt.* 2019; 5(1): 1–86.
27. Kjeldsen SE, Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016; 2(2): 79–80, doi: [10.1093/ehjcvp/pvw002](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw002), indexed in Pubmed: [27533517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533517/).
28. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157(21): 2413–2446, doi: [10.1001/archinte.1997.00440420033005](https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440420033005), indexed in Pubmed: [9385294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9385294/).
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6): 1206–1252, doi: [10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2), indexed in Pubmed: [14656957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656957/).
30. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311(5): 507–520, doi: [10.1001/jama.2013.284427](https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427), indexed in Pubmed: [24352797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352797/).
31. Pearson TA, Blair S, Daniels S, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation.* 2002; 106(3): 388–391, doi: [10.1161/01.cir.0000020190.45892.75](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020190.45892.75).
32. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association, American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes

- Association. *Circulation*. 2007; 115(1): 114–126, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294), indexed in Pubmed: [17192512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192512/).
33. Weber MA, Schiffrin E, White W, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Clin Hypertens*. 2013; 16(1): 14–26, doi: [10.1111/jch.12237](https://doi.org/10.1111/jch.12237).
 34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1): S12–S54, doi: [10.2337/dc08-s012](https://doi.org/10.2337/dc08-s012), indexed in Pubmed: [18165335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165335/).
 35. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–1284, doi: [10.2337/dci17-0026](https://doi.org/10.2337/dci17-0026), indexed in Pubmed: [28830958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830958/).
 36. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(6): 1011–1053, doi: [10.1097/00004872-200306000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00001), indexed in Pubmed: [12777938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777938/).
 37. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28(12): 1462–1536, doi: [10.1093/eurheartj/ehm236](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236), indexed in Pubmed: [17562668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562668/).
 38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2014; 23(1): 13–16, doi: [10.3109/08037051.2014.868629](https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629), indexed in Pubmed: [24359485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359485/).
 39. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2004; 5(Suppl D): D13–D15.
 40. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2006; 7(Suppl A): A14–A16.
 41. Czech A, Grzeczak W, Gumprecht J, et al. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2007; 8(Suppl A): A16–A18.
 42. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2008; 9(Suppl A): A16–A17.
 43. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2009; 10(Suppl A): A10–A11.
 44. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2010; 11(Suppl A): A15–A16.
 45. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011. *Diabetol Prakt*. 2011; 12(Suppl A): A17–A18.
 46. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. *Diabetol Klin*. 2012; 1(Suppl A): A17–A19.
 47. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetol Klin*. 2013; 2(Suppl. A): A19–A21.
 48. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2014; 3(Suppl A): A20–A22.
 49. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2015; 4(Suppl A): A20–A22.
 50. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2016; 5(Suppl A): A21–A23.
 51. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. The Writing Group. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Diabetol Klin*. 2017; 6(Suppl A): A24–A26, doi: [10.5603/DK.2017.0001](https://doi.org/10.5603/DK.2017.0001).
 52. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2018; 4(1): A29–A31.
 53. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. The Writing Group. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2019; 8(1): A29–A31, doi: [10.5603/dk.2019.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2019.0001).
 54. Grodzicki T, Gryglewska B, Tomasik T, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciś Tętn*. 2008; 12(5): 317–342.
 55. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn*. 2011; 15(2): 55–82.
 56. Tykarski A, Narkiewicz K. ea. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn Prakt*. 2015; 1(1): 1–70.
 57. Czech A, Rubiec A, Bernas M. Praktyczne aspekty niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. *Przew Lek*. 2003; 6(4): 66–77.
 58. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002; 106(6): 672–678, doi: [10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a), indexed in Pubmed: [12163426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163426/).
 59. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9721): 1173–1181, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0), indexed in Pubmed: [20170948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170948/).
 60. Brzezińska U, Tykarski A. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą – kiedy i jaki β-adrenolityk? *Nadciś Tętn*. 2005; 9(5): 400–411.
 61. Gaciong Z, Wolf J, Narkiewicz K. Obturacyjny bezdech senny i nadciśnienie tętnicze. *Pneumonol Alergol Pol*. 2007; 75(Suppl 1): 57–61.
 62. Wulfelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004; 256(1): 1–14, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x), indexed in Pubmed: [15189360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189360/).
 63. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2

- diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 420–428, doi: [10.2337/dc14-1096](https://doi.org/10.2337/dc14-1096), indexed in Pubmed: [25271206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271206/).
64. Weber MA, Mansfield T, Cain V, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3): 211–220, doi: [10.1016/s2213-8587\(15\)00417-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00417-9), indexed in Pubmed: [26620248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620248/).
65. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
66. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2295–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744), indexed in Pubmed: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).
67. von Eynatten M, Gong Y, Emser A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12: 60, doi: [10.1186/1475-2840-12-60](https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-60), indexed in Pubmed: [23570327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570327/).
68. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013; 3(1), doi: [10.1136/bmjopen-2012-001986](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001986), indexed in Pubmed: [23355666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355666/).
69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827), indexed in Pubmed: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/).