

Mózg jest organem związanym z permanentną, całozyciową transmisją miliardów sygnałów przez bardzo liczne receptory, w tym przez receptory insulinowe w neuronach, które są włączone w tworzenie śladów pamięci. Zarówno hiperinsulinemia, jak i insulinooporność obwodowa pozostają w związku z upośledzoną sygnalizacją na poziomie transferu receptorowego w neuronach, zmniejszając neuronalny wychwytywanie insuliny i jej oddziaływanie na neurony i komórki mikrogleju. Prowadzi to do upośledzenia sprawności pamięci, zwiększenia poziomu mediatorów zapalnych i intensywniejszego odkładania β -amyloidu w mózgu.

Kolejnymi elementami łańcucha patofizjologicznych zmian stwierdzanych w cukrzycy jest zaobserwowana zwiększona produkcja glutaminianu w hiperglikemii, z następowym rozregulowaniem napływu jonów Ca^{2+} i uszkodzenie bariery krwiopłyn mózgowo-rdzeniowy (6).

Pojawiają się kolejne dowody, że zmiany obserwowane w obrocie zaawansowanymi produktami glikacji (advanced glycation end products – AGE), jakie towarzyszą starzeniu i cukrzycowej hiperglikemii oraz ich zaburzony transport receptorowy w neuronach są włączone w tworzenie zmian (płytki starcze i splątki fibrylarne) towarzyszących procesowi neurodegeneracji (7).

Wydawało się, że wprowadzenie intensywnego wyrównania metabolicznego cukrzycy, monitorowanego natężeniem glikacji (na podstawie stężenia HbA1c) powinno mieć według założeń hipotezy o pamięci metabolicznej pozytywny efekt na powikłania sercowo-naczyniowe w cukrzycy. Tak się nie stało i w badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) opublikowanym w 2008 r. wykazano, że intensywna kontrola glikemii wiązała się ze zwiększoną śmiertelnością, zwłaszcza w przypadku chorych w starszym wieku, z długim czasem trwania cukrzycy typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (17).

Okazało się, że w przypadku pacjentów w starszym wieku z cukrzycą hipoglikemia, określana od stężenia glukozy we krwi żyłnej poniżej 70 mg/dl ($< 3,9$ mmol/l), jest częstsza niż sądzono w trakcie intensywnej terapii cukrzycy typu 1 i 2. Porównanie ryzyka następstw przewlekłej hiperglikemii i zmian w ekspresji genów, decydujących o powstaniu odległych objawów powikłań naczyniowych powiązanych z pamięcią metaboliczną, wykazało mniejsze ryzyko następstw hiperglikemii niż hipoglikemii podczas terapii normalizującej glikemię (14).

To odkrycie przyczyniło się do ostrożniejszego spoglądania na restrykcyjne zalecenia dotyczące m.in. poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c $< 6\%$, jako wartości

referencyjnej prawidłowego wyrównania cukrzycy. Prawdziwa rewolucja w podejściu do leczenia pacjentów zwłaszcza w starszych grupach wiekowych nastąpiła po publikacji kolejnych badań na temat związku wyrównania cukrzycy i następstw sercowo-naczyniowych. Były to badania ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) oraz VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (18).

Badanie ADVANCE wykazało, że przy intensywnej terapii cukrzycy obserwuje się zmniejszenie postępu albuminurii, ale nie było zmian w częstości występowania ciężkiej nefropatii, retinopatii ani incydentów sercowo-naczyniowych. Wyniki badania VADT wskazały, że intensywna kontrola glikemii nie jest związana ze zmniejszeniem częstości incydentów makronaczyniowych lub mikronaczyniowych w porównaniu ze standardową terapią glikemiczną u pacjentów ze słabo kontrolowaną cukrzycą typu 2 i wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych wynikających z powodu hipoglikemii (19).

8.2.2. Wpływ hipoglikemii na ryzyko sercowo-naczyniowe i mózg

Wiele randomizowanych badań i metaanaliz wykazało pozytywny wpływ intensywnej kontroli metabolicznej na ograniczenie ryzyka rozwoju mikroangiopatii. Co istotne, aby intensywna terapia hipoglikemizująca skutecznie hamowała postęp zmian o charakterze mikroangiopatii, musi trwać 8 lat. Zmniejszenie ryzyka rozwoju makroangiopatii nie jest już tak oczywiste ze względu na zwiększone ryzyko epizodów hipoglikemii. Równocześnie należy mieć na uwadze, że intensywna kontrola glikemii w badaniach ACCORD i ADVANCE prowadziła do częstszego występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie ACCORD obejmujące 10 251 pacjentów z cukrzycą typu 2, ze względu na 22% większą częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych zostało przerwane. Wykazano, że wyższa śmiertelność u tych chorych była skorelowana z większą częstością epizodów hipoglikemii. Z punktu widzenia patofizjologicznego hipoglikemia ma negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Przez aktywację układu współczulnego, wyrzut katecholamin i wzrost oporu obwodowego dochodzi do wyżki ciśnienia tętniczego krwi, uszkodzeniu ulega śródbłonek naczyniowy, nasilają się stres oksydacyjny, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, podnosi się stężenie parametrów zapalnych. Obserwowane są destabilizacja blaszki miażdżycowej, zaburzenia rytmu, tachykardia, napadowe migotanie przedsionków, komorowe zaburzenia rytmu, występowanie wydłużonego odstępu QT, skrócenie