

Elżbieta Orłowska-Kunikowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, na podstawie wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2010 rok — co nowego?

ADA Clinical Practice Recommendations for Diabetes for the 2010. What's new?

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule omówiono rekomendacje dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, na podstawie wytycznych ADA na 2010 rok. W porównaniu z edycją z 2009 roku, obecna wersja zaleceń zawiera uzupełnienia i sporo zmian. Dodano nowy rozdział o cukrzycy w przebiegu mukowiscydozy.

Do zestawu badań służących rozpoznaniu cukrzycy dołączono kolejny parametr — hemoglobinę glikowaną (HbA_{1c}). Wprowadzono nowe nazewnictwo stanów przedcukrzycowych: „kategorie podwyższonego ryzyka cukrzycy” zamiast „diagnozowanie stanów przedcukrzycowych”. ADA rozważa przyjęcie nowych kryteriów rozpoznania cukrzycy ciężowej zaproponowanych przez IADPSG.

W porównaniu z wytycznymi z 2009 roku, nastąpiło dalsze osłabienie znaczenia kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. Cele leczenia hiperglikemii u hospitalizowanych pacjentów złagodzone i rozdzielono na krytycznie chorych i niekrytycznie chorych (*critically ill patients* i *non-critically ill patients*). (Diabet. Prakt. 2010; 11, 2: 64–68)

Słowa kluczowe: cukrzyca, rekomendacje ADA, HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy, cukrzyca ciężowa, hiperglikemia w szpitalu

Adres do korespondencji: dr n. med. Elżbieta Orłowska-Kunikowska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. (58) 349 25 03
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 2: 64–68
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 08.04.2010 Przyjęto do druku: 28.04.2010

ABSTRACT

The article presents the recommendations of American Diabetes Association for Standards of Medical Care in Diabetes for 2010.

In comparison with 2009, the 2010 edition contains many changes and additions. New section on cystic fibrosis-related diabetes has been added. Current criteria for the diagnosis of diabetes have been revised to include hemoglobin A1c. The section previously titled “diagnosis of prediabetes” has been renamed to “categories of increased risk for diabetes”.

ADA has been considering to accept new diagnostic criteria for GDM proposed by IADPSG.

In comparison with 2009, the role of aspirin in primary cardiovascular diseases' prevention has been diminished.

Goals for inpatient blood glucose levels in the hospital care have become less stringent and divided between critically ill patients and non-critically ill patients. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 2: 64–68)

Key words: diabetes mellitus, ADA recommendations, A1c-test for the diagnosis of diabetes, gestational diabetes mellitus, inpatient glycemic control

Wstęp

Od wielu lat w diabetologii stosowane są standardy medyczne, czyli zbiory rekomendacji dotyczące prewencji, diagnostyki i terapii cukrzycy. W Europie tradycja tworzenia rekomendacji sięga co najmniej 20 lat. Pierwsze zalecenia europejskie przygotowano oddzielnie dla cukrzycy typu 1 i typu 2. W wielu

krajach, w tym także w Polsce, ukazują się zalecenia lokalne. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) opracowuje je od 6 lat.

Celem niniejszego artykułu jest omówienie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*), które są publikowane co roku w styczniu w *Diabetes Care* i adresowane do szerokiego grona odbiorców: zarówno lekarzy, jak i pacjentów oraz pozostałych osób zaangażowanych w opiekę nad chorym na cukrzycę [1].

Zawarte w nich informacje na temat badań przesiewowych i diagnostyki cukrzycy oraz szeroko pojętej terapii opracowano na podstawie dostępnych danych naukowych najwyższej jakości, z uwzględnieniem ich hierarchii, a także bilansu korzyści, ryzyka i kosztów z punktu widzenia pacjentów.

W zależności od jakości dowodów rekomendacje sklasyfikowano na kilku poziomach:

- poziom A — dane pochodzą z dużych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz;
- poziom B — dane pochodzą z badań kohortowych typu *case-control*;
- poziom C — dane pochodzą z małych badań retrospektywnych, z rejestrów, na podstawie *case reports*;
- poziom E — opinie ekspertów.

W opracowaniu obecnej wersji wykorzystano wyniki nowych badań klinicznych, między innymi *Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR), *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO). Posłużono się także pogłębionymi analizami opublikowanymi w 2008 roku dużych prób, jak: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Veterans' Affairs Diabetes Trial* (VADT), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) i raportami międzynarodowych komisji ekspertów oraz zaleceniami innych towarzystw naukowych.

W tym roku do zaleceń dodano po raz pierwszy nowy rozdział informujący o cukrzycy w przebiegu mukowiscydozy (CFRD, *cystic fibrosis-related diabetes*) oraz wprowadzono sporo zmian, z których większość dotyczy następujących rozdziałów:

- rozpoznawanie cukrzycy;
- diagnostyka stanów przedcukrzycowych;
- wykrywanie i diagnozowanie cukrzycy ciężowej;
- leki przeciwpyłtkowe;
- badania przesiewowe i leczenie retinopatii cukrzycowej;
- opieka diabetologiczna w warunkach szpitalnych.

Rozpoznawanie cukrzycy

Do zestawu badań służących rozpoznaniu cukrzycy dołączono pomiar stężenia hemoglobiny glikowanej — HbA_{1c}. Jej odsetek odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w czasie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Jest to zatem retrospektywny wskaźnik glikemii wykorzystywany do monitorowania efektów leczenia i modyfikowania terapii.

Dotychczas nie korzystano z tego parametru przy diagnozowaniu tej choroby, między innymi ze względu na brak standaryzacji metody jego oznaczania.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne wprowadziło HbA_{1c} jako parametr zalecany w diagnostyce cukrzycy, po zapoznaniu się z raportem Międzynarodowej Komisji Ekspertów, utworzonym w celu przeanalizowania metod rozpoznawania tej choroby. Raport przedstawia punkt widzenia uzgodniony przez członków komisji na temat roli badania HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy [2].

Stężenie HbA_{1c} wynoszące co najmniej 6,5% uznano jako wartość progową do rozpoznania cukrzycy. Należy oznaczać HbA_{1c} za pomocą standaryzowanych metod certyfikowanych przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) lub metodami certyfikowanymi i kalibrowanymi w odniesieniu do wytycznych stosowanych w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Należy podkreślić, że HbA_{1c} nie może być wykorzystana w diagnostyce cukrzycy u kobiet w ciąży, ponieważ obserwowane u ciężarnych zmiany czasu przeżycia krwinek czerwonych uniemożliwiają interpretację wyników. Inne schorzenia, w których dochodzi do skrócenia okresu życia erytrocytów, takie jak anemia hemolityczna, anemia z niedoboru żelaza, niewydolność nerek, także mogą zakłócać pomiary (zaniżać lub zawyżać) i dlatego w takich sytuacjach należy nadal posługiwać się wcześniejszymi rekomendacjami dotyczącymi rozpoznawania cukrzycy na podstawie pomiarów glikemii. Z kolei występowanie nieprawidłowych hemoglobin, takich jak: HbS, HbC, HbF i HbE, może interferować z oznaczeniami HbA_{1c}, ale tylko w przypadku niektórych metod pomiaru HbA_{1c}.

Oznaczanie HbA_{1c} ma wiele zalet w porównaniu z oznaczaniem glikemii na czczo i glikemii 2 godziny po obciążeniu 75 g glukozy w diagnostyce cukrzycy. Cechuje się znacząco mniejszą niestabilnością próbki w fazie przedanalizacyjnej, mniejszą zmiennością biologiczną, nie wymaga oznaczania na czczo lub o określonej porze, a krótkotrwałe wahania glikemii (np. na skutek stresu) mają niewielki wpływ na wynik badania. Aktualne kryteria diagnostyczne cukrzycy według ADA są następujące:

- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$; lub
- glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl; lub
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy ≥ 200 mg/dl; lub
- typowe objawy hiperglikemii: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie, zmniejszenie masy ciała plus glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl.

Niezależnie od tego, który z dostępnych obecnie testów (HbA_{1c} , glikemia na czczo, glikemia 2 godz. po obciążeniu) stosuje się w diagnostyce cukrzycy, badanie pierwsze i kolejne (potwierdzające rozpoznanie) powinny być wykonane z zastosowaniem tego samego testu. Jedynym wyjątkiem od zasady potwierdzania diagnozy jest sytuacja, gdy u chorego występują objawy podmiotowe charakterystyczne dla cukrzycy przy glikemii powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Jeżeli dysponujemy wynikami 2 różnych testów, ale oba osiągnęły wartość progową dla cukrzycy, nie trzeba żadnego z nich powtarzać. Z kolei gdy dysponujemy wynikami 2 różnych testów, a tylko jeden z nich osiągnął wartość progową dla cukrzycy, konieczne jest powtórzenie testu, którego wynik wskazywał na cukrzycę.

W sytuacji, gdy dwukrotny pomiar HbA_{1c} wynosi $> 6,5\%$, a dwukrotna glikemia na czczo jest poniżej progu diagnostycznego, powinno się postawić rozpoznanie cukrzycy.

Spośród wszystkich testów służących do diagnostyki cukrzycy oznaczanie HbA_{1c} cechuje się największą stabilnością pomiarów, nieco gorzej jest z pomiarami glikemii na czczo, a najgorzej jest z oznaczaniem glikemii 2 godziny po obciążeniu. Dlatego gdy wykonamy 2 pomiary w ramach każdego testu diagnostycznego, największą szansę na potwierdzenie diagnozy cukrzycy lub jej wykluczenie w ponownym oznaczeniu uzyskamy, mierząc HbA_{1c} .

Diagnozowanie stanów przedcukrzycowych

W zaleceniach na 2010 rok wprowadzono nowe nazewnictwo w odniesieniu do stanów przedcukrzycowych. Zmieniono tytuł rozdziału z dotychczasowego „Diagnozowanie stanów przedcukrzycowych” (*Diagnosis of the prediabetes*) na „Kategorie podwyższonego ryzyka cukrzycy” (*Categories of increased risk for diabetes*). Badania przesiewowe, których celem jest identyfikacja osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy, są takie same jak badania diagnostyczne w kierunku cukrzycy.

Do kategorii hiperglikemii, która zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy, dodano, oprócz istniejących do tej pory nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy, także pomiar HbA_{1c} .

Podobnie jak w przypadku diagnostyki cukrzycy, pomiar HbA_{1c} ma wiele zalet w porównaniu z laboratoryjnymi pomiarami glikemii przy identyfikacji osób z grupy ryzyka rozwoju cukrzycy. Uznano, że HbA_{1c} w przedziale 5,7–6,4% identyfikuje nie tylko osoby o wysokim ryzyku rozwoju cukrzycy, ale także wskazuje na duże zagrożenie chorobami serca i naczyń. U osób ze stężeniem HbA_{1c} co najmniej 6,0%, ale poniżej 6,5% prawdopodobnie występuje najwyższe ryzyko rozwoju cukrzycy i dlatego powinny być poddane skutecznym działaniom interwencyjnym. Osoby z HbA_{1c} poniżej tej wartości nadal znajdują się w grupie ryzyka i zależnie od występowania u nich innych czynników ryzyka, mogą również odnieść korzyści z działań prewencyjnych.

Osoby, które zaliczono do grupy ryzyka rozwoju cukrzycy, powinny dążyć do utrzymania prawidłowej masy ciała i jej redukcji w przypadku pojawienia się nadwagi oraz do zwiększenia aktywności fizycznej.

Poniżej przedstawiono wszystkie kategorie podwyższonego ryzyka cukrzycy:

- nieprawidłowa glikemia na czczo: 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l);
- upośledzona tolerancja węglowodanów: 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy: 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l);
- wartości HbA_{1c} : 5,7–6,4%.

Wykrywanie i diagnozowanie cukrzycy ciężowej

Rozdział ten uzupełniono o dyskusję na temat potrzeby wprowadzenia w najbliższej przyszłości zmian w definiowaniu i diagnozowaniu cukrzycy u kobiet w ciąży (GDM, *gestational diabetes mellitus*).

Cukrzyca ciężowa to każdy rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej, który wystąpił lub został po raz pierwszy rozpoznany w ciąży. Ta definicja od wielu lat wzbudza wiele kontrowersji, ponieważ nie wyklucza możliwości występowania nierozpoznanej cukrzycy typu 2 przed ciążą lub jej ujawnienia się na początku ciąży. Taką możliwością należy brać pod uwagę tym bardziej, że rośnie liczba zachorowań na cukrzycę typu 2 wśród kobiet w wieku rozrodczym, zwiększa się zatem także liczba przypadków niezdiagnozowanej cukrzycy typu 2 wśród ciężarnych. Cukrzyca ciężowa stwarza zagrożenie zarówno dla matki, jak i dziecka. Dotychczasowe kryteria diagnostyczne cukrzycy ciężowej w większym stopniu wykrywają zagrożenie cukrzycą po porodzie dla matek niż ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników perinatalnych dotyczących dziecka. Niektóre dane sugerują, że już niewielkiego stopnia hiperglikemia, znacznie niższa aniżeli do-

tychczas obowiązujące kryteria GDM, może mieć niekorzystny wpływ na wynik ciąży. Dlatego od wielu lat w literaturze zwraca się uwagę na potrzebę opracowania nowych kryteriów diagnostycznych GDM.

Zagadnienie to udało się ostatecznie rozwiązać dzięki wynikom niedawno opublikowanego dużego badania klinicznego HAPO, które miało odpowiedzieć na pytanie, czy hiperglikemia niespełniająca kryteriów rozpoznania cukrzycy GDM zwiększa ryzyko powikłań u noworodków [3]. Badanie obejmowało dużą populację kobiet — 25 tysięcy, zróżnicowaną pod względem etnicznym i kulturowym. Wykluczono kobiety z rozpoznaną cukrzycą, z glikemią na czczo > 105 mg/dl (5,8 mmol/l), z glikemią w przypadkowym pomiarze > 160 mg/dl (8,9 mmol/l) i z glikemią > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) po 2 godzinach testu z 75 g glukozy.

U wszystkich badanych wykonano test obciążenia 75 g glukozy w okresie między 24. a 32. tygodniem ciąży. Oceniano wpływ wzrostu stężenia glukozy na czczo, po 1 godzinie i po 2 godzinach ryzyko poszczególnych punktów końcowych.

Grupę kontrolną stanowiły kobiety w ciąży z prawidłowymi wynikami oznaczeń glikemii wynoszącymi odpowiednio: < 75 mg/dl (4,2 mmol/l), < 104 mg/dl (5,8 mmol/l) i < 90 mg/dl (5,0 mmol/l).

Wyniki badania wykazały, że wraz ze wzrostem glikemii zwiększa się ryzyko urodzenia dziecka o dużej masie ciała, wystąpienia hiperinsulinemii lub hipoglikemii u noworodka, stanu przedrzucawkowego, konieczności wykonania cięcia cesarskiego w pierwszej ciąży oraz urazu okołoporodowego dziecka.

Badanie dostarczyło zatem solidnych danych potwierdzających, że podwyższone stężenie glukozy we krwi stanowi ryzyko dla płodu. Ponadto wykazano, że wartość progowa zmian w stężeniu glukozy oddziałujących na płód jest niższa niż do tej pory uważano. To sugeruje konieczność obniżenia progu dla GDM. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* na podstawie wyników HAPO przygotowuje nowe kryteria rozpoznawania GDM. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne rozpoczęło współpracę z organizacjami położników w celu podjęcia ostatecznej decyzji co do przyjęcia zaproponowanych przez IADPSG nowych kryteriów GDM.

Leczenie przeciwpłytkowe

W porównaniu z wytycznymi z 2009 roku nastąpiło dalsze osłabienie znaczenia kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. Dotychczas zalecana była u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 lub typu 2 powyżej 40. roku życia obciążonych

zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Obecnie ADA rekomenduje kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej u osób z cukrzycą typu 1 i typu 2, których 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe jest powyżej 10%. Dotyczy to większości kobiet > 50. roku życia i mężczyzn > 60. roku życia, którzy mają przynajmniej jeden dodatkowy poważny czynnik ryzyka, jak: dodatni wywiad rodzinny, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria.

Diagnostyka i leczenie retinopatii

W nowych zaleceniach rekomenduje się użycie fotografii siatkówki jako badania przesiewowego w kierunku retinopatii. Jednocześnie zwrócono uwagę, że nie należy go stosować zamiast pełnego badania okulistycznego, które wykonuje się zawsze na początku choroby i następnie zgodnie ze wskazaniami okulisty. Wczesne wykrycie zmian na podstawie dobrej jakościowo fotografii barwnej dna oka poprawia skuteczność leczenia retinopatii.

Opieka diabetologiczna w szpitalu

Wytyczne w zakresie opieki diabetologicznej w szpitalu sformułowano na podstawie stanowiska ADA i *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, które przedstawiono w czerwcowym numerze *Diabetes Care* [4].

Po dokonaniu starannego i krytycznego przeglądu literatury odstąpiono od dotychczas obowiązujących wytycznych, które zalecały ścisłą kontrolę glikemii (w zakresie 90–120 mg/dl), zwłaszcza u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii. Główny wpływ na złagodzenie celów leczenia miały między innymi wyniki badania NICE-SUGAR [5].

W tej dużej, międzynarodowej i randomizowanej próbie klinicznej porównano wpływ intensywnej kontroli glikemii (docelowe stężenie glukozy 81–108 mg/dl) z konwencjonalną kontrolą glikemii (docelowe stężenie glukozy 144–180 mg/dl) u pacjentów przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej. Głównym punktem końcowym był zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 90 dni od randomizacji. Spośród 6104 pacjentów objętych randomizacją 3054 osoby przypisano do intensywnej kontroli glikemii, a 3050 do konwencjonalnej kontroli glikemii. Zmarło łącznie 829 pacjentów (27,5%) w grupie intensywnej kontroli oraz 751 pacjentów (24,9%) w grupie konwencjonalnej kontroli glikemii ($p = 0,02$). Ciężką hipoglikemię (< 40 mg/dl) odnotowano u 206 (6,8%) spośród 3016 pacjentów w grupie intensywnej kontroli oraz u 15 (0,5%) spośród 3014 pacjentów w grupie konwencjonalnej

kontroli ($p < 0,001$). Wykazano zatem, że intensywna kontrola glikemii zwiększała umieralność wśród dorosłych pacjentów leczonych na OIOM-ie.

Najnowsze zalecenia zawierają oddzielne rekomendacje dla *critically ill patients* i *non-critically ill patients*.

Critically ill patients

Leczenie insuliną należy rozpoczynać, gdy glicemia przekracza wartość 180 mg/dl. Z chwilą włączenia insuliny należy utrzymać glikemię w zakresie 140–180 mg/dl. Preferowane jest dożylnie podanie insuliny, któremu musi towarzyszyć częsta kontrola glikemii, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii.

Non-critically ill patients

W tej grupie chorych brakuje jednoznacznych danych co do optymalnych wartości glikemii. Dla osób leczonych insuliną docelowa wartość glikemii przed posiłkami wynosi < 140 mg/dl, a przypadkowej glikemii < 180 mg/dl (przypadkowa glicemia oznacza pomiar glukozy o dowolnej porze w ciągu doby). W starych zaleceniach rekomendowano utrzymanie glikemii w ciągu doby w zakresie 90–150 mg/dl.

U chorych w stanie stabilnym, z wcześniej dobrze kontrolowaną cukrzycą, należy rozważyć użycie niższych docelowych wartości, a u pacjentów terminalnych lub z poważnymi schorzeniami współistniejącymi docelowe glikemie mogą być wyższe niż zalecane dla większości chorych. Preferuje się model wielokrotnych podskórnych wstrzyknięć insuli-

ny zawierający 3 składowe: bazę, bolusy okołoposiłkowe i dawkę korygującą insuliny.

Podsumowanie

Zaktualizowane wytyczne ADA dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę zawierają wiele zmian, z których najwięcej dyskusji w środowisku diabetologów wywołało wprowadzenie HbA_{1c} do diagnostyki tej choroby. Hemoglobina glikowana jest wskaźnikiem glikacji i w opinii niektórych diabetologów europejskich nie powinna być wykorzystywana w diagnostyce.

Podsumowując, warto podkreślić, że wprowadzenie dla praktyki klinicznej publikowanie wytycznych stanowi ogromną pomoc, jednak należy także pamiętać o konieczności indywidualizacji postępowania z chorym na cukrzycę.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (supl. 1): S11–S61.
2. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the HbA_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
3. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. i wsp. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1991–2002.
4. Moghissi E.S., Korytkowski M.T., DiNardo M. i wsp., American Association of Endocrinologists, American Diabetes Association. AACE and ADA consensus statement on inpatient glycaemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119–1131.
5. Nice Sugar Study investigators, Finfer S. i wsp. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1283–1297.