

Stanowisko *American Diabetes Association*

# Standardy opieki medycznej nad chorymi na cukrzycę

## Standards of medical care for patients with diabetes mellitus

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, supl. A, S33-S50

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, wymagającą stałej opieki lekarskiej oraz edukacji chorego w zakresie samodzielnego postępowania, w celu zapobiegania wystąpieniu ostrych powikłań i zmniejszenia ryzyka odległych powikłań. Opieka nad chorymi na cukrzycę jest złożona i oprócz kontroli glikemii obejmuje wiele innych zagadnień. Liczne dowody wskazują, że niektóre interwencje mogą korzystnie wpływać na przebieg choroby.

Niniejsze standardy opieki medycznej są przeznaczone dla lekarzy, chorych, badaczy, płatników i innych osób zainteresowanych informacjami dotyczącymi postępowania w cukrzycy, celów leczenia oraz sposobów oceny jakości opieki. Przedstawiono cele, które powinni osiągnąć wszyscy chorzy na cukrzycę, chociaż taktyka terapii może się zmienić ze względu na indywidualne preferencje, współistniejące schorzenia oraz inne czynniki. Przestrzeganie niniejszych standardów nie wyklucza możliwości intensywniejszej oceny i leczenia chorego przez innych specjalistów, jeżeli zachodzi taka konieczność. Więcej szczegółowych informacji można znaleźć w pozycjach *Medical Management of Type 1 Diabetes* [1] pod redakcją Skylera i *Medical Management of Type 2 Diabetes* [2] pod redakcją Zimmermana.

Przedstawione zalecenia dotyczą działań diagnostycznych i terapeutycznych, o których wiadomo lub przypuszcza się, że wpływają korzystnie na stan zdrowia chorych na cukrzycę. W celu zwiększe-

nia przejrzystości i ujednolicenia dowodów, stanowiących podstawę niniejszych zaleceń, zastosowano system stopniowania (tab. 1), opracowany przez *American Diabetes Association* (ADA) i dostosowany do istniejących metod. Na końcu każdego z zaleceń podano klasę dowodów (A, B, C lub E), na których je oparto.

### Klasyfikacja, rozpoznanie i badania przesiewowe

#### Klasyfikacja

W 1997 roku *American Diabetes Association* opracowało nowe kryteria diagnostyczne i podział cukrzycy [3].

Klasyfikacja cukrzycy obejmuje cztery klasy kliniczne:

- Cukrzyca typu 1 (zniszczenie komórek  $\beta$ , prowadzące zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny);
- Cukrzyca typu 2 (wynikająca z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinopornością);
- Inne szczególne typy cukrzycy (spowodowane innymi przyczynami, na przykład genetycznymi defektami funkcji komórek  $\beta$  lub działania insuliny, chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, niektórymi lekami lub środkami chemicznymi);
- Cukrzyca ciężarnych (GDM, *gestational diabetes mellitus*), rozpoznawana u kobiet w ciąży.

#### Rozpoznanie

W tabeli 2 przedstawiono kryteria diagnostyczne cukrzycy u dorosłych, z pominięciem kobiet ciężarnych. Istnieją trzy możliwe sposoby rozpoznawania cukrzycy, a wynik każdego z nich musi zostać potwierdzony następnego dnia, chyba że występują

Copyright © 2003 by *American Diabetes Association*, Inc. ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, supl. A, A45-A69

Tłumaczenie: lek. Joanna Glück

Wydanie polskie: Via Medica

Tabela 1. System klasyfikacji dowodów ADA, na którym oparto zalecenia postępowania klinicznego

Stopień wiarygodności	Opis
A	<p>Jednoznaczne dowody uzyskane z prawidłowo przeprowadzonych, możliwych do uogólnienia na całą populację, randomizowanych badań klinicznych o odpowiedniej sile statystycznej, obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania wielośrodowego</li> <li>• Dowody z metaanalizy dotyczącej również oceny jakości badań</li> <li>• Przekonujące dane nieeksperymentalne, czyli zgodne z zasadą „wszystko albo nic”, opracowaną przez <i>Center for Evidence Based Medicine</i> w Oksfordzie* </li></ul> <p>Dowody pomocnicze, pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych, randomizowanych badań klinicznych o odpowiedniej sile statystycznej, obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody z prawidłowo przeprowadzonych badań z jednego lub kilku ośrodków</li> <li>• Dowody z metaanalizy dotyczącej również oceny jakości badań</li> </ul>
B	<p>Dowody pomocnicze uzyskane z prawidłowo przeprowadzonych badań grupowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody z prawidłowo przeprowadzonego, prospektywnego badania grupowego lub z rejestru</li> <li>• Dowody z prawidłowo przeprowadzonego, prospektywnego badania grupowego</li> <li>• Dowody z prawidłowo opracowanej metaanalizy badań grupowych</li> </ul> <p>Dodatkowe dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego z grupą kontrolną</p>
C	<p>Dowody pomocnicze uzyskane z badań z nieodpowiednią grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody z randomizowanych badań klinicznych, z przynajmniej jednym poważnym lub trzema mniejszymi niedociągnięciami metodologicznymi, które mogły wpłynąć na wiarygodność wyników</li> <li>• Dowody z badań obserwacyjnych o dużym ryzyku tendencyjności (np. badania serii przypadków klinicznych porównywanych z historyczną grupą kontrolną)</li> <li>• Dowody z opisów grupy przypadków lub pojedynczego przypadku</li> </ul> <p>Sprzeczne dowody, z przewagą danych popierających zalecenia</p>
E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

\*Albo wszyscy chorzy, którzy nie byli leczeni, zmarli, a dzięki zastosowaniu leczenia przynajmniej kilku przeżyło, albo niektórzy nieleczeni chorzy zmarli, a wszyscy leczeni przeżyli. Przykład: stosowanie insuliny w leczeniu ketonowej kwasicy cukrzycowej

Tabela 2. Kryteria rozpoznania cukrzycy\*

1. Objawy kliniczne cukrzycy i przygodne stężenie glukozy w osoczu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l). Stężenie przygodne oznacza pomiar w dowolnej porze dnia, bez względu na czas, jaki upłynął od spożytego posiłku. Do klasycznych objawów klinicznych należą: wielomocz, nadmierne pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała  
lub
2. FPG  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l). Pojęcie „na czczo” zdefiniowano jako nieprzyjmowanie kalorii przez przynajmniej 8 godzin  
lub
3. 2hPG  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) w OGTT. Próbę należy wykonać zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [4], podając glukozę w postaci równoważnej 75 g bezwodnej glukozy rozcieńczonej w wodzie

\*Jeżeli nie stwierdzono jednoznacznej hiperglikemii z ostrą dekomensacją metaboliczną, należy potwierdzić te wyniki, powtarzając badania w innym dniu. Nie zaleca się rutynowego wykonywania OGTT w praktyce klinicznej, test ten może być jednak konieczny u chorych z IFG (patrz tekst) lub przy podejrzeniu cukrzycy mimo prawidłowego FPG

jednoznaczne objawy cukrzycy. Doustny test obciążenia 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) jest wprawdzie bardziej czuły i trochę bardziej specyficzny niż ocena stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), lecz trudno go powtarzać i rzadko stosuje się go w praktyce. Ze względu na

łatwość wykonania, akceptację ze strony chorych oraz mały koszt, preferowanym badaniem przesiewowym i diagnostycznym jest ocena FPG. Należy zaznaczyć, że u większości osób, które spełniają kryteria rozpoznania cukrzycy w OGTT, ale nie w FPG, stężenie HbA<sub>1c</sub> jest niższe niż 7,0%.

Wartości hiperglikemii, niespełniające kryteriów rozpoznania cukrzycy, określa się w zależności od metody ich wykrycia (np. na podstawie FPG lub OGTT) albo jako nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), albo jako upośledzoną tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*):

IFG = FPG w zakresie 110 mg/dl (6,1 mmol/l) do 125 mg/dl (6,9 mmol/l)

IGT = 2hPG w zakresie 140 mg/dl (7,8 mmol/l) do 199 mg/dl (11,0 mmol/l).

Oba stany, czyli IFG i IGT, są czynnikami ryzyka wystąpienia w przyszłości cukrzycy i chorób układu krążenia (CVD, *cardiovascular disease*). Ostatnio IFG i IGT oficjalnie określono jako „stan przedcukrzycowy”. W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że zmiana stylu życia (umiarkowane zmniejszenie masy ciała i regularna aktywność fizyczna) może opóźnić progresję IGT do cukrzycy typu 2 [4–6].

W pojedynczych badaniach wykazano, że leczenie farmakologiczne (metforminą [6], akarbozą [7] i orlistatem [8]) oraz troglitazonem (obecnie wycofany z praktyki klinicznej) [9] zmniejsza progresję cukrzycy, chociaż nie tak skutecznie, jak istotna zmiana stylu życia.

### Badania przesiewowe

U chorych na cukrzycę typu 1 zwykle występują gwałtowne objawy choroby i znacznie podwyższone stężenia glukozy we krwi. Cukrzyca typu 2 często nie rozpoznaje się aż do momentu wystąpienia powikłań. U około 1/3 chorych cukrzyca typu 2 pozostaje nierozpoznana. Ryzyko związane z cukrzycą jest dobrze znane, dokładnie określono jej historię

naturalną oraz dowiedziono korzyści wynikających z leczenia, jakie odnoszą chorzy, u których rozpoznano tę chorobę na podstawie zwykłego postępowania lekarskiego. Jednak nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań klinicznych, wykazujących korzyści z wczesnego rozpoznania cukrzycy na podstawie badań przesiewowych, wykonywanych u osób bez objawów [10]. Niemniej jednak, pośrednio udowodniono zasadność wykonywania w ośrodku klinicznym badań przesiewowych u osób, u których ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 jest duże. W tabeli 3 zebrano kryteria wykonywania badań przesiewowych w celu rozpoznawania cukrzycy u osób dorosłych bez objawów. Zalecanym badaniem przesiewowym u dorosłych, z wyjątkiem kobiet ciężarnych, jest FPG. Test OGTT jest bardziej czuły w wykrywaniu cukrzycy i stanów przedcukrzycowych, lecz jest badaniem niepraktycznym i zbyt drogim, by mógł znaleźć zastosowanie w badaniach przesiewowych.

Wykazano wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży. Według zaleceń dotyczących badań przesiewowych u dorosłych, należy badać jedynie dzieci i młodzież o zwiększonym ryzyku rozwoju cukrzycy typu 2 [11] (tab. 4).

### Wykrywanie i rozpoznawanie cukrzycy ciężarnych

Ryzyko wystąpienia GDM należy ocenić podczas pierwszej wizyty. W wypadku kobiet z charakterystycznymi cechami klinicznymi, wskazującymi na duże ryzyko GDM (umiarkowana otyłość, wcześniejsze występowanie cukrzycy ciężarnych, glukozuria lub istotne obciążenie rodzinne), należy jak najszybciej

**Tabela 3. Kryteria badania w kierunku cukrzycy u osób dorosłych bez objawów**

1. Celowość badań w kierunku cukrzycy należy rozważyć u wszystkich osób w wieku 45 lat i starszych, szczególnie z BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>\*. Jeśli uzyska się prawidłowy wynik, badanie należy powtórzyć po 3 latach
2. Przeprowadzenie badań należy rozważyć u osób w młodszym wieku lub wykonywać je częściej u osób z nadwagą (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>\*), u których występują takie dodatkowe czynniki ryzyka, jak:
  - Cukrzyca u krewnych pierwszego stopnia
  - Brak aktywności fizycznej
  - Przynależność do grupy etnicznej obciążonej dużym ryzykiem (np. Afroamerykanie, Latynosi, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, mieszkańcy wysp Pacyfiku)
  - Urodzenie dziecka o masie ciała przekraczającej 4000 g lub rozpoznanie GDM
  - Nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg)
  - Stężenie cholesterolu frakcji HDL  $\leq 35$  mg/dl (0,9 mmol/l) i/lub stężenie triglicerydów  $\geq 250$  mg/dl (2,82 mmol/l)
  - Zespół policystycznych jajników
  - Wcześniej rozpoznane IGT lub IFG
  - Obecność innych schorzeń związanych z insulinoopornością (np. zespół policystycznych jajników lub rogowacenie czarne)
  - Choroby układu krążenia w wywiadzie

\* Warunek ten nie musi być spełniony we wszystkich grupach etnicznych

Tabela 4. Badania w kierunku cukrzycy typu 2 u dzieci

- Kryteria\*  
Nadwaga (BMI > 85 centyla dla wieku i płci, masa ciała lub wzrost > 85 centyla lub masa ciała > 120% należnej masy ciała dla danego wzrostu)
- oraz
- Obecne dwa z wymienionych poniżej czynników ryzyka:
- Występowanie cukrzycy typu 2 u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia
  - Rasa/przynależność etniczna (rdzenni Amerykanie, Afroamerykanie, Latynosi, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, mieszkańcy wysp Pacyfiku)
  - Objawy insulinooporności lub schorzeń z towarzyszącą insulinoopornością (np. rogowacenie czarne, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub zespół policystycznych jajników)
- Wiek, w którym należy rozpocząć badania: 10 rok życia lub na początku okresu dojrzewania, jeżeli rozpoczyna się ono w młodszym wieku
  - Częstość wykonywania badań: co 2 lata
  - Zalecane badanie: FPG

\*Badania osób obciążonych dużym ryzykiem cukrzycy, które nie spełniają powyższych kryteriów, powinno się przeprowadzać na podstawie decyzji klinicznej

kiej zbadać stężenie glukozy [12]. Stężenie glukozy w osoczu na czczo  $\geq 126$  mg/dl lub przygodne stężenie glukozy w osoczu  $\geq 200$  mg/dl, potwierdzone badaniem w następnym dniu, spełniają kryteria rozpoznania cukrzycy. U kobiet obciążonych dużym ryzykiem, u których podczas wstępnej oceny nie stwierdzono GDM, oraz u kobiet, u których ryzyko jest umiarkowane, należy wykonać badania między 24 a 28 tygodniem ciąży. Badania należy zaplanować według jednego z wymienionych schematów:

- postępowanie jednoetapowe — wykonanie OGTT;
- postępowanie dwuetapowe — wstępna ocena na podstawie pomiaru stężenia glukozy w osoczu lub surowicy godzinę po doustnym obciążeniu 50 g glukozy [badanie przesiewowe (GCT, *glucose challenge test*)] oraz wykonanie OGTT u kobiet, u których stężenia glukozy po GCT przekroczyły wartości progowe. Przy postępowaniu dwuetapowym ustalanie progu wartości glikemii  $\geq 140$  mg/dl umożliwia rozpoznanie GDM u około 80% pacjentek, natomiast przyjęcie jako punktu odcięcia wartości  $\geq 130$  mg/dl umożliwia zwiększenie tego odsetka do 90%.

Kryteria diagnostyczne OGTT po obciążeniu 100 g glukozy są następujące: na czczo  $\geq 95$  mg/dl, po godzinie  $\geq 180$  mg/dl, po 2 godzinach  $\geq 155$  mg/dl, po 3 godzinach  $\geq 140$  mg/dl. Cukrzycę ciężarnych rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej 2 oznaczenia stężenia glukozy w osoczu są równe lub przekraczają podane wartości. Próbkę należy wykonać rano, po 8–14 godzinach powstrzymywania się od posiłku. Diagnostykę można postawić również po obciążeniu 75 g glukozy, jednak wartość tego badania w wy-

krywaniu zwiększonego ryzyka u dzieci i matek w porównaniu z oceną tolerancji 100 g glukozy nie została określona.

Nie jest konieczne badanie glikemii u kobiet obciążonych małym ryzykiem, czyli spełniających wszystkie wymienione poniżej kryteria:

- wiek < 25 lat;
- prawidłowa masa ciała przed ciążą;
- przynależność do grupy etnicznej o małej częstości GDM;
- nierozpoznana cukrzyca u krewnych pierwszego stopnia;
- brak danych dotyczących upośledzonej tolerancji glukozy w wywiadzie;
- brak niepowodzeń położniczych w przeszłości.

#### Zalecenia

- Preferowanym badaniem przesiewowym i diagnostycznym w kierunku cukrzycy dla dzieci i osób dorosłych (poza kobietami w ciąży) jest FPG (E).
- U dorosłych i dzieci obciążonych dużym ryzykiem cukrzycy, bez objawów, wcześniej niediagnostowanych, należy w ramach opieki zdrowotnej wykonać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy (E).
- Chorym ze stanem przedcukrzycowym (IFG/IGT) należy zalecać zmianę stylu życia oraz co roku wykonywać badania przesiewowe w celu obserwacji progresji zaburzeń glikemii (A).
- U kobiet w ciąży należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy na podstawie analizy czynników ryzyka, wykorzystując wymienione metody badań; OGTT jest preferowanym badaniem przesiewowym u kobiet w ciąży (E).

## Ocena wstępna

Pełnej oceny stanu chorego dokonuje się, aby określić typ cukrzycy, wykryć ewentualne powikłania, opracować plan postępowania i zapewnić możliwość ciągłej opieki. W wypadku wcześniej rozpoznanej cukrzycy należy ocenić stosowane dotychczas leczenie oraz kontrolę glikemii. Należy wykonać wszystkie badania laboratoryjne, konieczne do oceny ogólnego stanu zdrowia chorego. Elementy wstępnej oceny medycznej, przedstawione w tabeli 5, pomogą zapewnić optymalną opiekę nad chorym na cukrzycę.

## Plan opieki nad chorym na cukrzycę

Opiekę nad chorym na cukrzycę powinien sprawować zespół nadzorowany przez lekarza, obejmujący: lekarzy, pielęgniarki, dietetyków, specjalistów zdrowia psychicznego zajmujących się prowadzeniem chorych na cukrzycę. Nie wyklucza się udziału innych osób. Zakłada się, że podstawą działania zintegrowanego zespołu jest aktywny udział chorego w procesie leczenia.

Indywidualnie dostosowany plan leczenia powinni realizować wspólnie chory i jego rodzina, lekarz i inni członkowie zespołu. Integralną częścią każdego planu postępowania powinno być kształcenie pacjenta w zakresie samodzielnego prowadzenia leczenia. Przy opracowywaniu planu należy uwzględnić: wiek chorego, plan zajęć w szkole lub obowiązki zawodowe, warunki w szkole i w pracy, aktywność fizyczną, nawyki żywieniowe, sytuację społeczną, czynniki osobiste i kulturowe oraz występowanie powikłań lub innych schorzeń. Cele leczenia należy ustalać wspólnie z chorym, jego rodziną i zespołem. Należy podkreślać udział chorego w procesie leczenia, szczególnie jak największe zaangażowanie w rozwiązywanie pojawiających się problemów, a także wykształcić umiejętność rozwiązywania problemów związanych z poszczególnymi aspektami terapii cukrzycy, stosując różne metody. Chory i jego opiekunowie powinni rozumieć i zaakceptować plan opieki, a wyznaczone cele i metody leczenia muszą być racjonalne.

## Kontrola glikemii

Fundamentalnym zagadnieniem w leczeniu cukrzycy jest kontrola glikemii. W prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych, takich jak *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [13] i *U.K. Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [14, 15], wykazano, że odpowiednia kontrola glikemii wiąże się z rzadszym występowaniem retinopatii, nefropatii i neuropatii [16]. W badaniach tych schematy leczenia, powodujące obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> do około

7% (1% powyżej normy), zmniejszyły częstość powikłań mikronaczyniowych; jednak ścisła kontrola glikemii wiązała się z ryzykiem ciężkiej hipoglikemii i wzrostu masy ciała [17, 18]. Wyniki badań epidemiologicznych potwierdzają, że dzięki intensywnej kontroli glikemii można zmniejszyć częstość chorób układu sercowo-naczyniowego [13–18].

W tabeli 6 przedstawiono zalecane wartości glikemii u osób dorosłych, poza kobietami w ciąży. Największym ograniczeniem dostępnych danych jest fakt, że nie identyfikują one optymalnego stężenia glukozy u poszczególnych pacjentów, w zależności od ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wzrostu masy ciała i innych efektów niepożądanych. Ponadto, trudno rozstrzygnąć, jak poszczególne rodzaje terapii (edukacja, obniżenie stężenia glukozy, zmiana stylu życia, terapia farmakologiczna) wpływają na zmniejszenie częstości powikłań. Nie ma dostępnych badań klinicznych, dotyczących efektów kontroli glikemii u pacjentów z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycowymi, u osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  r.) lub u dzieci ( $< 13$  r.). U chorych z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia, u osób bardzo młodych lub starszych oraz w wypadku występowania innych schorzeń można wyznaczyć mniej rygorystyczne cele leczenia. Ciężka lub często występująca hipoglikemia jest wskazaniem do modyfikacji schematu leczenia, w tym — ustalenia wyższych docelowych wartości glikemii. Na podstawie badań epidemiologicznych, które wskazują, że nie ma dolnej granicy stężenia HbA<sub>1c</sub>, poniżej której nie można osiągnąć dalszej redukcji ryzyka powikłań, u wybranych pacjentów można rozważyć bardziej rygorystyczne cele leczenia. Nie są jednak znane obiektywne zagrożenia i korzyści, wynikające z takiej ścisłej kontroli glikemii.

W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano zależność między podwyższonym stężeniem glukozy w 2 godzinie po OGTT a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od stężenia glukozy na czczo. U osób bez cukrzycy poposiłkowe stężenia glukozy (PPG, *postprandial plasma glucose*) zwykle nie przekraczają 140 mg/dl, choć po obfitym posiłku stężenie glukozy może wynosić aż 180 mg/dl. Obecnie dostępne są nowe leki, które wpływają przede wszystkim na PPG, powodując obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub>. Dlatego u osób, u których stężenie glukozy przed posiłkiem mieści się w pożądanym zakresie, natomiast nie osiąga się odpowiednich wartości HbA<sub>1c</sub>, można obniżyć jej stężenie dzięki kontroli PPG po 1–2 godzinach od rozpoczęcia posiłku i leczeniu obniżającym średnie wartości PPG poniżej 180 mg/dl. Należy jednak zauważyć, że nie wykazano wpływu takiego postępowania na częstość powikłań mikro- i makronaczyniowych [19].

Tabela 5. Elementy składowe wstępnej oceny

## Wywiad

- Objawy, wyniki badań laboratoryjnych i innych specjalnych badań związanych z rozpoznaniem cukrzycy
- Wcześniejsze wyniki oznaczeń HbA<sub>1c</sub>
- Nawyki żywieniowe, stan odżywienia, wywiad dotyczący masy ciała; wzrost i rozwój w dzieciństwie i w okresie młodzieńczym
- Szczegóły dotyczące wcześniejszych metod leczenia, w tym odżywiania i edukacji chorego, jego poglądów na temat zdrowia
- Aktualne leczenie cukrzycy, w tym: leki, plan posiłków oraz wyniki kontroli glikemii i wykorzystanie tych danych przez chorego
- Wywiad dotyczący aktywności fizycznej
- Częstość, nasilenie oraz przyczyny występowania ostrych powikłań, takich jak kwasica ketonowa i hipoglikemia
- Wcześniejsze lub aktualne zakażenia, szczególnie skóry, stóp, zębów i układu moczowo-płciowego
- Objawy i leczenie przewlekłych zaburzeń czynności oczu, nerek, nerwów, układu moczowo-płciowego (w tym zaburzenia seksualne), pęcherza moczowego, przewodu pokarmowego (w tym objawy choroby trzewnej u chorych na cukrzycę typu 1), serca, naczyń obwodowych, stóp oraz powikłań mózgowo-naczyniowych związanych z cukrzycą
- Inne leki mogące wpływać na stężenie glukozy we krwi
- Czynniki ryzyka miażdżycy: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemia i obciążenie rodzinne
- Wywiad i leczenie innych schorzeń, w tym endokrynnych i zaburzeń odżywiania
- Występowanie w rodzinie cukrzycy i innych zaburzeń endokrynnych
- Styl życia, czynniki kulturowe, psychospołeczne, edukacyjne i ekonomiczne, które mogą wpływać na leczenie cukrzycy
- Palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i/lub innych substancji uzależniających
- Antykoncepcja oraz wywiad dotyczący rodzenia dzieci i problemów seksualnych

## Badanie fizykalne

- Pomiar wzrostu i masy ciała (porównanie z normami u dzieci i dorosłych)
- Etapy dojrzewania płciowego (w okresie dojrzewania)
- Ocena ciśnienia tętniczego, w tym (w razie wskazań) pomiar ortostatycznych zmian ciśnienia tętniczego, porównanie z normami dla wieku
- Badanie dna oka
- Badanie jamy ustnej
- Badanie palpacyjne tarczycy
- Badanie serca
- Badanie jamy brzusznej (np. ocena wielkości wątroby)
- Ocena tętna dotykiem i osłuchiwaniami
- Badanie rąk/palców
- Badanie stóp
- Badanie skóry (poszukiwanie rogowacenia czarnego lub miejsc po wstrzyknięciu insuliny)
- Badanie neurologiczne
- Poszukiwanie oznak chorób powodujących cukrzycę wtórną (np. hemochromatozy, schorzeń trzustki)

## Ocena laboratoryjna

- Stężenie hemoglobiny A<sub>1c</sub>
- Ocena na czczo profilu lipidowego, obejmująca stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, triglicerydów i frakcji LDL
- Badanie mikroalbuminurii u chorujących na cukrzycę typu 1 od co najmniej 5 lat i u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2. Niektórzy zalecają rozpoczęcie badań przesiewowych u dzieci w okresie dojrzewania, przed upływem 5 lat trwania choroby
- Stężenie kreatyniny w surowicy (u dzieci, jeżeli występuje białkomocz)
- Stężenie hormonu pobudzającego tarczycę (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) we wszystkich rodzajach cukrzycy typu 1 i jeżeli są wskazania kliniczne w cukrzycy typu 2
- EKG u dorosłych
- Badanie ogólne moczu w celu oznaczenia ciał ketonowych, białka i oceny osadu

## Konsultacje innych specjalistów

- Badanie oczu, jeżeli są wskazania
- Planowanie rodziny u kobiet w wieku rozrodczym
- MNT (*Medical Nutrition Therapy*) zgodnie z zaleceniami
- Szkolenie przez specjalnie wyznaczoną do tego celu osobę, jeżeli nie zostało przeprowadzone przez lekarza lub personel pomocniczy
- Psycholog, zgodnie z zaleceniami
- Specjalista schorzeń stóp, zgodnie z zaleceniami
- Inne specjalizacje i badania, jeżeli są wskazane

**Tabela 6. Podsumowanie zaleceń dotyczących podstawowych parametrów metabolicznych u osób dorosłych chorych na cukrzycę**

Kontrola glikemii	
HbA <sub>1c</sub>	< 7,0%*
Stężenie glukozy na czczo	90–130 mg/dl (5,0–7,2 mmol/l)
Szczytowe stężenie glukozy po posiłku	< 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l)
Ciśnienie tętnicze krwi	< 130/80 mm Hg
Lipidy	
LDL	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Triglicerydy**	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
HDL	> 40 mg/dl (> 1,1 mmol/l)***

**Uwagi dotyczące wyznaczania celów leczenia**

- Cele leczenia powinny być zindywidualizowane
- Niektóre grupy chorych (dzieci, kobiety w ciąży, osoby starsze) wymagają specjalnego postępowania
- U chorych z ciężką lub często występującą hipoglikemią należy rozważyć mniej intensywną kontrolę glikemii
- Bardziej intensywna kontrola glikemii może zmniejszyć częstość powikłań mikronaczyniowych kosztem zwiększenia ryzyka hipoglikemii
- Jeżeli nie można osiągnąć wymaganego stężenia HbA<sub>1c</sub>, a stężenie glukozy na czczo jest prawidłowe, należy dążyć do obniżenia glikemii poposiłkowej

\*W porównaniu z 4,0–6,0% u osób zdrowych na podstawie oceny z DCCT; \*\*obowiązujące wytyczne NCEP/ATP III sugerują, że u chorych ze stężeniem triglicerydów  $\geq 200$  mg/dl należy oznaczać stężenie cholesterolu „nie-HDL (cholesterol całkowity — cholesterol frakcji HDL), a jako docelowe należy przyjąć jego stężenie  $\leq 130$  mg/dl [53]; \*\*\*u kobiet celem leczenia powinno być stężenie cholesterolu frakcji HDL wyższe o 10 mg/dl

Kontrolę glikemii u kobiet z GDM omówiono w stanowisku ADA, dotyczącym cukrzycy ciężarnych [12]. Dalsze informacje na temat kontroli glikemii w czasie ciąży u kobiet z rozpoznaną wcześniej cukrzycą można znaleźć w podręczniku *Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes* (wyd. III) [20].

**Leczenie specjalistyczne chorych na cukrzycę**

Zapewnienie opieki medycznej, której celem jest realizacja wyznaczonego programu leczenia (tab. 6), nie zawsze jest możliwe. W takich wypadkach zaleca się dodatkowe działania, między innymi intensywniejszą edukację chorego w zakresie samodzielnego dostosowania leczenia, zmianę leczenia farmakologicznego, rozpoczęcie lub zintensyfikowanie samo-kontroli (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*), bardziej intensywny kontakt z pacjentem lub przekazanie go pod opiekę diabetologa.

**Choroba współistniejąca**

Stres związany z inną chorobą często pogarsza kontrolę glikemii i wymusza konieczność częstszej kontroli stężenia glukozy we krwi oraz badania obecności ciał ketonowych w moczu lub krwi. Choroba z towarzyszącymi wymiotami i ketozą może wska-

zywać na kwasicę ketonową (DKA, *diabetic ketoacidosis*), będącą stanem zagrożenia życia, która wymaga natychmiastowej interwencji medycznej, aby zapobiec powikłaniom i śmierci. Zawsze należy rozważyć możliwość wystąpienia DKA [21]. W wypadku znacznej hiperglikemii powinno się zmienić schemat leczenia, a jeżeli towarzyszy jej ketoza, wskazane są częste kontakty z zespołem diabetologicznym opiekującym się chorym. U pacjentów leczonych dostępnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub wyłącznie dietą (MNT, *medical nutrition therapy*) konieczne może być przejściowe zastosowanie insuliny, wówczas należy zapewnić odpowiednią podaż płynów i kalorii. Jeżeli dojdzie do zakażenia lub odwodnienia, chorzy na cukrzycę częściej niż pozostali wymagają leczenia szpitalnego. W szpitalu pacjent powinien być pod opieką lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych na cukrzycę. Ostatnio opublikowane badania wykazały, że uzyskanie ścisłej kontroli glikemii bezpośrednio po zawale serca może zmniejszyć śmiertelność [22]. Intensywne leczenie hipoglikemiczne za pomocą insuliny może zmniejszać chorobowość wśród pacjentów z ostrymi chorobami o ciężkim przebiegu [23]. Informacje o leczeniu pacjentów w szpitalach znajdują się w zaleceniach ADA *Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus* [21].

## Zalecenia

- Obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> zmniejsza częstość powikłań cukrzycy pod postacią mikroangiopatii i neuropatii (A).
- Należy opracować lub zmodyfikować plan leczenia w celu uzyskania prawidłowych lub zbliżonych do nich wartości glikemii z docelowym stężeniem HbA<sub>1c</sub> poniżej 7% (B).
- Obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> może zmniejszyć ryzyko śmierci w wyniku zawału lub innych chorób układu krążenia (B).
- Intensywne leczenie insuliną może zmniejszyć chorobowość pacjentów z ostrymi chorobami o ciężkim przebiegu, w okresie okołoperacyjnym i po zawale serca (B).
- U chorych z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia, u osób w bardzo młodym lub w podeszłym wieku, w wypadku występowania innych schorzeń, można przyjąć mniej rygorystyczne cele terapeutyczne (E).

## Ocena kontroli glikemii

Zarówno pracownicy opieki zdrowotnej, jak i chorzy dysponują metodami oceny skuteczności planu leczenia w zapewnianiu kontroli glikemii.

## Samokontrola glikemii

Wyczerpujące omówienie problemu SMBG znajduje się w stanowisku ADA [24, 25]. W większości badań klinicznych, dotyczących wpływu kontroli glikemii na występowanie powikłań cukrzycowych, SMBG jest częścią wieloskładnikowego postępowania, uznawaną za element skutecznego leczenia. Samokontrola umożliwi chorym ocenę indywidualnej reakcji na leczenie i osiągnięcie wyznaczonych celów kontroli glikemii, pomaga zapobiec hipoglikemii oraz dostosować leki, dietę i aktywność fizyczną.

Częstość i pora wykonywania SMBG zależy od indywidualnych potrzeb i celów chorych. Codzienne przeprowadzanie SMBG jest szczególnie istotne u pacjentów leczonych insuliną, aby kontrolować bezobjawową hipoglikemię i zapobiegać jej wystąpieniu. Większości chorych na cukrzycę typu 1 i kobietom w ciąży zaleca się kontrolę glikemii przynajmniej 3 razy na dobę. Optymalna częstość i pora przeprowadzania SMBG u chorych na cukrzycę typu 2 nie została określona, jednak powinna ona ułatwiać osiągnięcie wyznaczonych celów leczenia. Przy rozszerzaniu lub modyfikacji terapii u chorych na cukrzycę typu 1 lub typu 2 oznaczenia należy wykonywać częściej niż zwykle. Nie ustalono znaczenia SMBG u chorych w stanie stabilnym, leczonych dietą.

Dokładność SMBG zależy od stosowanego urządzenia i umiejętności jego obsługi [26], dlatego ważne jest, aby lekarz i inne osoby opiekujące się chorym oceniały zarówno na początku, jak i później, w regularnych odstępach czasu, technikę kontroli glikemii przez chorego. Zasadą optymalnej SMBG jest ponadto właściwa interpretacja wyników dokonywana przez chorego. Należy nauczyć pacjentów dostosowania ilości przyjmowanych pokarmów, aktywności fizycznej lub farmakoterapii w zależności od uzyskanych wyników, aby osiągnąć wyznaczone cele leczenia cukrzycy. Lekarze powinni regularnie oceniać umiejętności wykorzystywania SMBG w prowadzeniu leczenia.

## Zalecenia

- SMBG jest integralną częścią leczenia cukrzycy (B).
- W planie leczenia należy uwzględnić wykonanie SMBG przez chorego (E).
- Należy nauczyć chorego zasad SMBG, regularnie oceniać sposób jej przeprowadzania oraz umiejętność wykorzystywania wyników w modyfikacji leczenia (E).

## Hemoglobina A<sub>1c</sub>

Na podstawie stężenia HbA<sub>1c</sub> można określić średnie wartości glikemii w ciągu ostatnich 2–3 miesięcy [26], a przez to ocenić skuteczność leczenia.

Stężenie HbA<sub>1c</sub> powinno się rutynowo oznaczać u wszystkich chorych na cukrzycę podczas wstępnego badania, aby określić stopień kontroli glikemii, a następnie jego oznaczanie powinno stanowić element stałej opieki medycznej. Badanie HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenia glukozy w ciągu ostatnich 2–3 miesięcy, dlatego chcąc ocenić, czy u chorego osiągnięto i utrzymano wyznaczone cele kontroli metabolicznej, należy wykonywać pomiary co około 3 miesiące. Regularne oznaczenia stężenia HbA<sub>1c</sub> umożliwia więc wykrywanie w odpowiednim momencie odstępstw od wyznaczonych celów (tab. 6). Częstość oznaczania stężenia HbA<sub>1c</sub> zależy od schematu leczenia stosowanego u danego chorego oraz od decyzji lekarza.

Kontrolę glikemii można ocenić na podstawie wyników SMBG i stężenia HbA<sub>1c</sub>. Oznaczanie stężenia HbA<sub>1c</sub> jest przydatne nie tylko do oceny stopnia kontroli glikemii przez ostatnie 2–3 miesiące, ale także by sprawdzić dokładność glukometru (lub rzetelność wyników podawanych przez pacjenta). Tabela 7 pokazuje związek między stężeniami HbA<sub>1c</sub> a średnimi stężeniami glukozy (na podstawie danych z DCCT) [27].



Tabela 7. Związek między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a średnimi stężeniami glukozy [27]

HbA <sub>1c</sub> (%)	Średnie stężenie glukozy	
	[mg/dl]	[mmol/l]
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

### Zalecenia

- Stężenie HbA<sub>1c</sub> należy oznaczać przynajmniej 2-krotnie w roku u chorych, u których osiąga się wyznaczone cele leczenia (ze stabilną kontrolą glikemii), oraz co kwartał u chorych, u których zmieniono sposób leczenia lub nie zrealizowano jego celów (E).

### Leczenie diety

Nieodłącznym elementem postępowania w cukrzycy i edukacji w zakresie samodzielnej kontroli leczenia jest problem leczenia dietetycznego (MNT, *medical nutrition therapy*). Omówienie danych i szczegółowe informacje można znaleźć w stanowisku ADA zatytułowanym: *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications* [28, 29]. Chorzy na cukrzycę powinni uzyskać zalecenia dotyczące MNT, dostosowane do indywidualnych potrzeb, które umożliwią im uzyskanie celów leczenia. Najlepiej, gdyby zalecenia te przygotował wykwalifikowany dietetyk, znający zasady MNT w cukrzycy.

Celem leczenia dietetycznego u wszystkich chorych na cukrzycę jest:

- osiągnięcie i utrzymanie optymalnych wartości metabolicznych, w tym stężenia glukozy i HbA<sub>1c</sub>, cholesterolu frakcji LDL, frakcji HDL, triglicerydów, wartości ciśnienia tętniczego i masy ciała;
- zapobieganie i leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy; należy zmienić rodzaj diety i ilość przyjmowanych składników odżywczych oraz styl życia w sposób umożliwiający zapobieganie i leczenie otyłości, dyslipidemii, chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego i nefropatii;
- poprawa stanu zdrowia przez prawidłowe odżywianie się i aktywność fizyczną;
- zaspokojenie indywidualnych potrzeb związanych z dietą, z uwzględnieniem preferencji i zwyczajów

osobistych lub kulturowych; należy także uwzględnić życzenia poszczególnych osób oraz ich chęć do wprowadzenia zmian.

### Cele leczenia dietetycznego

#### w szczególnych sytuacjach obejmują:

- u młodych chorych na cukrzycę typu 1 — odpowiednią podaż energii w celu zapewnienia prawidłowego wzrostu i rozwoju, zintegrowanie schematów leczenia insuliną ze zwyczajami żywieniowymi i aktywnością fizyczną;
- u młodych chorych na cukrzycę typu 2 — ułatwienie zmiany nawyków, związanych z posiłkami i aktywnością fizyczną, w celu zmniejszenia insulinooporności i poprawy stanu metabolicznego;
- u kobiet w ciąży i karmiących piersią — zapewnienie odpowiedniej ilości energii i składników odżywczych, koniecznych do prawidłowego przebiegu ciąży i laktacji;
- u osób w starszym wieku — uwzględnienie odpowiednich do wieku potrzeb żywieniowych i psychospołecznych;
- nauczenie osób leczonych insuliną lub lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny postępowania w wypadku wystąpienia hipoglikemii, nagłych chorób i zmian stężenia glukozy, związanych z ćwiczeniami fizycznymi (i zapobiegania tym stanom);
- u osób obciążonych ryzykiem rozwoju cukrzycy — zmniejszenie tego ryzyka przez zachęcanie do aktywności fizycznej oraz promowanie zdrowego odżywiania się, ułatwiającego umiarkowane zmniejszenie masy ciała lub przynajmniej zapobieganie jej przyrostowi.

Cele leczenia dietetycznego można osiągnąć dzięki wspólnemu wysiłkowi chorego na cukrzycę i całego zespołu opieki diabetologicznej. Ze względu na złożoność problemów związanych z żywnością zaleca się, aby osobą odpowiedzialną był wykształcony dietetyk, posiadający umiejętności i doświadczenie w leczeniu i szkoleniu chorych na cukrzycę. Ważne jest jednak, aby wszyscy członkowie zespołu znali zasady leczenia dietetycznego i pomagali chorym w zmianie stylu życia.

Pojęcie „leczenie dietetyczne” oznacza: ocenę przyjmowanego jedzenia, stanu metabolicznego pacjenta, stylu życia i chęci wprowadzenia zmian, ustalenie celów leczenia, przeszkolenie w zakresie diety oraz dalszą kontrolę. Aby ułatwić przestrzeganie tych zaleceń, plan należy opracować indywidualnie, uwzględniając różnice kulturowe, styl życia i aspekty finansowe. Podstawą oceny skuteczności leczenia dietetycznego jest kontrola stężenia glukozy, HbA<sub>1c</sub> i lipidów, ciśnienia tętniczego i funkcji nerek. Jeżeli nie

Tabela 8. Wyznaczniki zaburzenia wydalania albumin

Rodzaj	Przygodna porcja moczu [μg/mg kreatyniny]
Norma	< 30
Mikroalbuminuria	30–299
Makroalbuminuria	≥ 300

Z powodu zmienności wydalania albumin z moczem, aby rozpoznać nadmierne wydalanie albumin, 2 spośród 3 badań przeprowadzonych w ciągu 6 miesięcy muszą być nieprawidłowe. Wysiętek fizyczny w ciągu 24 godzin przed badaniem, infekcja, gorączka, zastoinowa niewydolność serca, istotna hiperglikemia oraz wysokie ciśnienie tętnicze mogą podwyższać wydalanie albumin z moczem

osiąga się wyznaczonych celów (tab. 6 i 8), należy zmienić plan leczenia i zasady opieki nad chorym.

### Zalecenia

- U chorych na cukrzycę zasady leczenia dietetycznego powinno się opracować indywidualnie, w zależności od wyznaczonych celów terapii; w miarę możliwości powinien to robić dietetyk znający zasady leczenia dietetycznego cukrzycy (B).

### Aktywność fizyczna

Znaczenie wysiłku fizycznego w cukrzycy wykazano w opracowanym przez ADA przeglądzie danych dotyczących tego zagadnienia [30, 31]. Stwierdzono, że regularne ćwiczenia poprawiają kontrolę glikemii, zmniejszają ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, obniżają masę ciała oraz poprawiają samopoczucie. Dodatkowo, u osób obciążonych dużym ryzykiem, regularne wykonywanie ćwiczeń może zapobiec rozwinięciu się cukrzycy typu 2 [4–6].

Przed wprowadzeniem programu ćwiczeń fizycznych należy dokładnie zbadać chorego i wykonać odpowiednie testy diagnostyczne. Powinno się w nich uwzględnić występowanie powikłań makro- i mikroangiopatycznych, gdyż wysiętek fizyczny może wówczas wpływać niekorzystnie [patrz rozdział dotyczący badań w kierunku choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*)]. Ustalenie ograniczeń umożliwia opracowanie indywidualnego, minimalizującego ryzyko planu aktywności fizycznej.

Wysiłek fizyczny o różnym stopniu nasilenia, między innymi aktywność w czasie wolnym, sporty rekreacyjne oraz profesjonalne uczestnictwo w zawodach, mogą wykonywać chorzy na cukrzycę, z dobrą kontrolą glikemii, u których nie stwierdzono powikłań. Ważnym elementem postępowania jest dostosowanie sposobu leczenia (w tym insulinoterapii i leczenia dietetycznego), zapewniające bezpieczeństwo podczas aktywności fizycznej.

### Zalecenia

- Wszystkim chorym na cukrzycę zaleca się, w miarę możliwości, regularną aktywność fizyczną, z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z występujących powikłań (B).

### Profilaktyka i leczenie powikłań cukrzycy

#### I. Choroby układu sercowo-naczyniowego — czynniki ryzyka oraz badania przesiewowe w kierunku choroby wieńcowej

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę. Mają istotny wpływ na chorobowość oraz pośrednie i bezpośrednie koszty związane z cukrzycą. Cukrzyca typu 2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań makroangiopatycznych, do których zalicza się także często współwystępujące z cukrzycą schorzenia, na przykład nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię.

W badaniach wykazano, że zwalczanie czynników ryzyka skutecznie zapobiega wystąpieniu chorób układu sercowo-naczyniowego lub opóźnia je. W następujących rozdziałach przedstawiono skrótowo dane, dotyczące: nadciśnienia tętniczego [32], dyslipidemii [33], leczenia kwasem acetylosalicylowym [34] i zaprzestania palenia tytoniu [35], szczegółowo omówione w opracowaniach ADA oraz w stanowisku ADA na temat CHD u chorych na cukrzycę [36]. Należy położyć szczególny nacisk na zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wczesnych objawów miażdżycy.

#### A. Kontrola ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze (ciśnienie  $\geq 140/90$  mm Hg) jest chorobą często współistniejącą z cukrzycą, występującą u 20–60% chorych, zależnie od wieku, otyłości i pochodzenia etnicznego. Nadciśnienie tętnicze jest także głównym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i powikłań mikroangiopatycznych, takich jak retinopatia i nefropatia. W cukrzycy typu 1 nadciśnienie tętnicze jest często następstwem nefropatii, w cukrzycy typu 2 stanowi zwykle część zespołu metabolicznego (tzn. otyłości, hiperglikemii i dyslipidemii), związanego ze znacznie częstszym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego.

W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano niewątpliwie korzyści wynikające z obniżania u chorych na cukrzycę skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) do wartości poniżej 140 mm Hg, a rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) do wartości poniżej 80 mm Hg [37, 38]. Ana-

liza epidemiologiczna wskazuje, że ciśnienie tętnicze wyższe niż 120/80 mm Hg zwiększa częstość incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność chorych na cukrzycę [39]. Uzasadnione jest więc ustalenie pożądaných wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, jeżeli można je osiągnąć w bezpieczny sposób.

Choć nie przeprowadzono dobrze kontrolowanych badań dotyczących diety i ćwiczeń fizycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, wykazano, że zmniejszenie podaży sodu, redukcja masy ciała (jeżeli jest to wskazane) i spożycia alkoholu oraz zwiększenie aktywności fizycznej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób niechorujących na cukrzycę [40]. Takie postępowanie nefarmakologiczne może również pozytywnie wpływać na kontrolę glikemii i stężenia lipidów.

W badaniach wykazano, że obniżanie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), blokerów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*), leków  $\beta$ -adrenolitycznych i blokerów kanałów wapniowych, zmniejsza częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Wyniki kilku badań wskazują, że inhibitory ACE w większym stopniu zmniejszają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych niż blokery kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyny [41, 42].

Wykazano, że inhibitory ACE zmniejszają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z dużym ryzykiem ich wystąpienia. Efekt taki obserwowano zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez niego [43, 44]. U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia stosowanie inhibitorów ACE przynosi lepsze wyniki niż stosowanie ARB. Blokery receptora angiotensyny zmniejszają częstość incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i powikłaniami w narządach docelowych [45]. Korzystny wpływ inhibitorów ACE lub ARB u pacjentów z albuminurią lub niewydolnością nerek stanowi dodatkowe uzasadnienie ich stosowania (patrz część II poniżej).

W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) obserwacje w grupie przyjmującej leki  $\alpha$ -adrenolityczne zakończono wcześniej, po przeprowadzeniu częściowej analizy, która wykazała znacząco mniejszą skuteczność tej grupy leków w porównaniu z lekami moczopędnymi w terapii zastoinowej niewydolności serca. Należy jednak zauważyć, że diuretyki nie mogły być stosowane w tej grupie [46].

Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić występowanie nadciśnienia tętniczego u tych chorych, u których stwierdzono jego podwyższone wartości oraz dokonać ponownego pomiaru ciśnienia w ciągu miesiąca, z wyjątkiem przypadków, gdy wartość SBP  $\geq$  160 mm Hg, a wartość DBP  $\geq$  110 mm Hg. W takim wypadku leczenie należy podjąć niezwłocznie. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym powinni jak najczęściej zgłaszać się do kontroli aż do momentu uzyskania odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego, a następnie — gdy jest to konieczne. U tych pacjentów należy dokładnie ocenić inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym hiperlipidemię, palenie tytoniu, albuminurię (oceniając przed leczeniem), kontrolę glikemii, i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Wielu chorych musi stosować przynajmniej 3 leki, aby osiągnąć wyznaczone cele.

## Zalecenia

### Badania przesiewowe i diagnostyczne

- Podczas każdej rutynowej wizyty w ramach opieki diabetologicznej należy mierzyć ciśnienie tętnicze. U chorych, u których SBP było większe lub równe 130 mm Hg lub DBP było większe bądź równe 80 mm Hg, należy wykonać powtórny pomiar ciśnienia w innym dniu (E).
- Należy wykonać próbę ortostatyczną (pomiar ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej i stojącej) w celu wykrycia neuropatii autonomicznej (E).

### Cele

- Chorych na cukrzycę powinno się leczyć tak, by uzyskać SBP poniżej 130 mm Hg (B).
- Chorych na cukrzycę powinno się leczyć tak, by uzyskać DBP poniżej 80 mm Hg (B).

### Leczenie

- Chorym z wartościami SBP w zakresie 130–139 mm Hg lub DBP w zakresie 80–89 mm Hg należy zalecić jedynie zmianę stylu życia. Jeżeli po 3 miesiącach nie uda się osiągnąć wyznaczonych celów, należy rozpocząć leczenie farmakologiczne (E).
- U chorych z nadciśnieniem tętniczym (SBP  $\geq$  140 mm Hg lub DBP  $\geq$  90 mm Hg) należy stosować leczenie farmakologiczne, a także metody nefarmakologiczne, polegające na zmianie stylu życia (A).
- Leczenie można rozpocząć od zastosowania dowolnego leku, stosowanego w terapii nadciśnienia tętniczego. Jednak wielokrotnie wykazywano, że leki niektórych grup (inhibitory ACE, leki  $\beta$ -adrenolityczne i diuretyki) szczególnie skutecz-

nie zmniejszają częstość incydentów sercowo-naczyniowych podczas leczenia niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, dlatego preferuje się je do rozpoczynania terapii. Jeżeli inhibitory ACE są źle tolerowane, można je zastąpić ARB. Dodatkowy lek można wybrać spośród wymienionych grup lub innych preparatów (A).

- Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy w czasie leczenia inhibitorami ACE i ARB (E).
- Chociaż nie przeprowadzono bezpośredniego porównania działania inhibitorów ACE i ARB, poniższe stwierdzenia zostały potwierdzone w badaniach klinicznych:
  - u chorych na cukrzycę typu 1, z nadciśnieniem tętniczym lub bez, z jakimkolwiek nasileniem albuminurii, inhibitory opóźniają progresję nefropatii (A);
  - u chorych na cukrzycę typu 2, z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią inhibitory ACE i ARB opóźniają wystąpienie makroalbuminurii (A);
  - u chorych na cukrzycę typu 2, nadciśnieniem tętniczym, makroalbuminurią (> 300 mg/d.), nefropatią lub niewydolnością nerek należy zdecydowanie rozważyć stosowanie ARB (A).
- Jeżeli pacjent nie toleruje jednej klasy leków, należy ją zastąpić inną (A).
- U chorych powyżej 55 lat, u których stwierdza się inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wywiad w kierunku choroby układu krążenia, dyslipidemię, mikroalbuminurię, palenie tytoniu), należy rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem ACE (przy braku przeciwwskazań) niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, aby zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (A).
- U chorych z mikroalbuminurią lub jawną nefropatią, którzy nie tolerują inhibitorów ACE lub ARB, należy rozważyć stosowanie niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych (C).
- U chorych po niedawno przeżytym zawale serca należy rozważyć dodatkowe stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych, aby zmniejszyć śmiertelność (A).
- U osób starszych należy stopniowo obniżać ciśnienie tętnicze, aby uniknąć wystąpienia powikłań (E).
- Chorych, u których mimo stosowania leków z trzech grup, w tym diuretyków, nie udaje się osiągnąć wyznaczonych wartości ciśnienia tętniczego, oraz osoby z zaawansowaną nefropatią należy kierować do poradni specjalistycznych, posiadających doświadczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego (E).

## B. Leczenie zaburzeń lipidowych

U chorych na cukrzycę typu 2 często występują zaburzenia lipidowe, z którymi wiąże się większa częstość chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że leczenie zaburzeń lipidowych, którego celem jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenie stężenia triglicerydów, zmniejsza częstość powikłań makronaczyniowych i śmiertelność wśród chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie po wcześniejszych incydentach sercowo-naczyniowych.

W trzech badaniach dotyczących profilaktyki wtórnej wykazano, że stosowanie inhibitorów reduktazy HMG CoA (statyn) znacznie zmniejsza częstość incydentów wieńcowych i mózgowych u chorych na cukrzycę [47–49]. W badaniach dotyczących prewencji pierwotnej (również z zastosowaniem statyn), obejmujących małą grupę chorych na cukrzycę, wykazano podobną tendencję do zmniejszania częstości wspomnianych incydentów [50]. Również w dwóch badaniach z zastosowaniem leku z grupy fibratów — gemfibrozylu — stwierdzono rzadsze występowanie sercowo-naczyniowych kryteriów badania [51, 52]. W badaniu *Helsinki Heart Study*, dotyczącym prewencji pierwotnej, w małej grupie chorych na cukrzycę wykazano tendencję do istotnego zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych [51]. W badaniu *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT), oceniającym prewencję wtórną, korzystna zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów przy braku zmian stężenia cholesterolu frakcji LDL wiązała się ze znamienym zmniejszeniem liczby obserwowanych incydentów [52].

W tabeli 6 przedstawiono pożądane wartości stężenia lipidów. U niektórych chorych wartości te można osiągnąć za pomocą zmiany nawyków żywieniowych, większej aktywności fizycznej i redukcji masy ciała. Leczenie dietetyczne należy dostosować do wieku chorego, typu cukrzycy, przyjmowanych leków, stężenia lipidów i chorób współwystępujących. Podstawą powinno być zmniejszenie podaży tłuszczów nasyconych i cholesterolu. Odpowiednia kontrola glikemii również może korzystnie wpłynąć na stężenie lipidów w osoczu, a szczególnie na stężenie triglicerydów.

Jeżeli w wyniku zmiany stylu życia i odpowiedniej kontroli glikemii nie uzyskuje się zadowalających wyników, należy zastosować leczenie farmakologiczne, którego podstawowym celem jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Statyny są lekami z wyboru stosowanymi w celu redukcji LDL. Stężenie choleste-

rolu frakcji HDL jest umiarkowanie podwyższone podczas terapii statynami; większego wzrostu można oczekiwać przy podawaniu fibratów [53].

U chorych ze stężeniem LDL w granicach 100 mg/dl (2,6 mmol/l) do 129 mg/dl (3,3 mmol/l) można zastosować różne metody leczenia, między innymi intensywne metody modyfikacji diety i leczenie farmakologiczne statynami. Przy stężeniu cholesterolu frakcji HDL niższym niż 40 mg/dl, a LDL mieszczącym się w zakresie 100–129 mg/dl, można zastosować fibraty, na przykład fenofibrat.

Najlepsze wyniki w leczeniu obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL uzyskuje się, stosując niacynę, która może jednak zwiększać glikemię [54]. W ostatnio opublikowanych badaniach wykazano, że niacyna stosowana w umiarkowanych dawkach (750–2000 mg/d.) pozwala osiągnąć istotne efekty dotyczące stężenia cholesterolu frakcji LDL, HDL i triglicerydów, wywołując jedynie niewielkie zmiany w kontroli glikemii, które można skorygować przez dostosowanie terapii hipoglikemicznej [55].

U chorych wymagających leczenia stężenia lipidów wszystkich trzech frakcji skuteczna może być terapia skojarzona statyną i fibratem, która jednak zwiększa ryzyko zapalenia mięśni i/lub rhabdomyolizy.

Zgodnie z zaleceniami *National Cholesterol Education Program's Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents* u dzieci chorych na cukrzycę, u których występują inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, należy obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL do wartości  $\leq 110$  mg/dl (2,8 mmol/l) [56].

## Zalecenia

### Zalecenia ogólne

- Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL zmniejsza częstości incydentów sercowo-naczyniowych (A).
- Obniżenie stężenia triglicerydów i podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL zmniejsza częstość incydentów sercowo-naczyniowych (B).

### Cele

- U dorosłych najważniejszym celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (B).
- Należy dążyć do obniżenia stężenia triglicerydów do wartości poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l), u mężczyzn — do podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL do wartości powyżej 40 mg/dl (1,15 mmol/l), a u kobiet — do wartości powyżej 50 mg/dl (1,4 mmol/l) (C).

## Badania przesiewowe

- U dorosłych badania gospodarki lipidowej należy wykonywać przynajmniej raz w roku lub częściej, jeżeli jest to konieczne, aż do osiągnięcia wyznaczonych celów. U dorosłych, u których wartości stężeń lipidów wskazują na małe ryzyko (LDL < 100 mg/dl, HDL > 60 mg/dl, triglicerydy < 150 mg/dl), badania należy powtarzać co 2 lata (E).
- U dzieci w wieku powyżej 2 lat należy ocenić profil lipidowy po rozpoznaniu cukrzycy oraz po osiągnięciu odpowiedniej kontroli glikemii. Jeżeli uzyskane wartości świadczą o małym ryzyku i nie występuje obciążenie rodzinne, badania należy powtarzać co 5 lat (E).

## Leczenie

- Wykazano, że MNT polegające na zmniejszeniu podaży nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu, redukcja masy ciała oraz zwiększona aktywność fizyczna korzystnie wpływają na profil lipidowy u chorych na cukrzycę (A).
- Jeżeli za pomocą zmiany stylu życia nie uzyska się wyznaczonych parametrów gospodarki lipidowej, konieczne jest leczenie farmakologiczne (A).
- Statyny są lekami pierwszego wyboru w obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji LDL (A).
- Wykazano, że leczenie fibratami chorych z niskimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL zmniejsza częstość chorób układu sercowo-naczyniowego oraz opóźnia progresję zmian w błonie wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (A).
- Przy leczeniu skojarzonym niacyną, fibratami i statynami należy zachować ostrożność, aby zminimalizować ryzyko działań niepożądanych (E).

## C. Leczenie przeciwplatekcyjne u chorych na cukrzycę

Dokładny opis zastosowania kwasu acetylosalicylowego w cukrzycy znajduje się w przeglądzie technicznym ADA na ten temat [34]. Kwas acetylosalicylowy blokuje syntezę tromboksanu przez acetylację cyklooksygenazy płytkowej. Jest stosowany w profilaktyce pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę i u osób z prawidłową gospodarką węglowodanową. W rozległej metaanalizie i w wielu badaniach klinicznych wykazano, że skutecznie zapobiega on incydentom sercowo-naczyniowym, w tym udarowi mózgu i zawałowi serca. W wielu badaniach wykazano zmniejszenie o około 30% częstości zawałów serca i o 20% częstości udaru mózgu w różnych grupach chorych, w tym u osób w młodszym i średnim wieku, z rozpo-

znaną chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej, objęta płci, chorujących na nadciśnienie tętnicze.

W większości badań klinicznych stosowano dawki 75–325 mg na dobę. Nie udowodniono przewagi konkretnej dawki, jednak dzięki stosowaniu najmniejszej możliwej oraz powlekanych preparatów dojelitowych można zmniejszyć liczbę działań niepożądanych. Nie ustalono wieku, w jakim należy rozpocząć leczenie kwasem acetylosalicylowym i nie udowodniono korzystnego działania tego leku w profilaktyce pierwotnej u chorych poniżej 30 roku życia, obciążonych małym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.

Wykazano, że kłopidogrel zmniejsza częstość chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych bez cukrzycy [57]. Należy rozważyć jego stosowanie jako leku wspomagającego u pacjentów, u których ryzyko jest bardzo duże, lub alternatywnie u chorych, którzy nie tolerują kwasu acetylosalicylowego.

#### Zalecenia

- U wszystkich dorosłych chorych na cukrzycę, u których stwierdza się makroangiopatię, należy stosować kwas acetylosalicylowy (75–325 mg/d.) (A).
- U chorych na cukrzycę w wieku 40 lat i starszych, u których występują inne czynniki (jeden lub więcej) ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej (75–325 mg/d.) (A).
- Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u chorych w wieku poniżej 21 lat ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a (A).
- Należy rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego u chorych w wieku 30–40 lat, u których stwierdza się obecność innych czynników ryzyka (B).

#### D. Zaprzestanie palenia tytoniu

Zagadnienia dotyczące zaprzestania palenia tytoniu są zawarte w przeglądzie technicznym ADA [35]. Bardzo dużo danych uzyskanych z badań epidemiologicznych, prób z dobraną grupą kontrolną i z badań grupowych, w przekonujący sposób wskazuje na powiązania przyczynowe między paleniem tytoniu a ryzykiem utraty zdrowia. Palenie tytoniu stanowi przyczynę 1/5 zgonów w Stanach Zjednoczonych i jednocześnie jest ich najważniejszą przyczyną podlegającą modyfikacji. W większości wcześniejszych badań, dotyczących wpływu palenia tytoniu na zdrowie, nie wyodrębniano grupy chorych na cukrzycę, sugerując, że ryzyko związane z paleniem jest w tej grupie przynajmniej takie jak w całej populacji. W innych badaniach dotyczących chorych na cukrzy-

cę jednoznacznie wykazano zwiększone ryzyko chorobowości i przedwczesnych zgonów, wynikających z makroangiopatii wśród osób palących tytoń. Palenie tytoniu jest również przyczyną przedwczesnego rozwoju mikroangiopatii w przebiegu cukrzycy, a być może także samego rozwoju cukrzycy typu 2.

W większości dużych, randomizowanych badań klinicznych wykazano skuteczność porad dotyczących zaprzestania palenia tytoniu oraz korzystny stosunek kosztów do skuteczności. Te oraz inne badania dotyczące chorych na cukrzycę wskazują, że za pomocą poradnictwa można skutecznie złagodzić problem palenia tytoniu [58, 59].

Rutynowe i szczegółowe zadawanie pytań dotyczących palenia tytoniu ma istotne znaczenie jako metoda zapobiegania mu lub zachęcania do rzucenia nałogu. Należy zwrócić szczególną uwagę na stopień uzależnienia od nikotyny, gdyż od tego zależą trudności związane z rzuceniem nałogu i skuteczność podejmowanych prób.

#### Zalecenia

- Wszystkim chorym należy doradzać niepalenie tytoniu (A).
- Rutynowa opieka diabetologiczna powinna zapewniać także poradnictwo w zakresie zaprzestania palenia tytoniu oraz inne formy leczenia tego nałogu (B).

#### E. Wykrywanie i leczenie choroby wieńcowej

Wykrywanie i leczenie CHD omówiono dokładnie w zaleceniach ADA, dotyczących CHD u chorych na cukrzycę [36]. U chorych na cukrzycę bez jednoznacznych objawów sugerujących chorobę niedokrwinną serca (CAD, *coronary artery disease*) zaleca się wstępną diagnostykę i dalszą obserwację, opartą na ocenie czynników ryzyka. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego należy ocenić przynajmniej raz w roku. Należą do nich: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, występowanie choroby niedokrwiennej serca u krewnych w młodszym wieku, mikro- lub makroalbuminuria. Należy rozważyć wykonanie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u osób:

- z typowymi lub nietypowymi objawami kardiologicznymi;
- z nieprawidłowym wynikiem badania EKG w spoczynku;
- z objawami miażdżycy tętnic obwodowych lub szyjnych;
- prowadzących siedzący tryb życia, w wieku powyżej 35 lat, planujących rozpocząć intensywne ćwiczenia fizyczne;

- z przynajmniej dwoma wymienionymi wyżej czynnikami ryzyka.

Dotychczas nie wykazano jednak, aby przeprowadzenie próby wysiłkowej u osób bez objawów CHD, u których występują czynniki ryzyka, wpłynęło na poprawę rokowania. U chorych z nieprawidłowym wynikiem elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i u osób, u których nie można wykonać tego badania, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych lub alternatywnych badań: wysiłkowej scyntygrafii perfuzyjnej i echokardiografii wysiłkowej. Przed dalszym postępowaniem zaleca się konsultację kardiologiczną.

### Zalecenia

- U chorych na cukrzycę, bez objawów choroby wieńcowej, należy wykonać próbę wysiłkową zgodnie z przytoczonymi wyżej kryteriami. Na podstawie oceny czynników ryzyka należy ustalić plan diagnostyki choroby wieńcowej, który może obejmować elektrokardiograficzną i/lub echokardiograficzną próbę wysiłkową, i/lub obrazowanie perfuzji (E).
- Dalszą opiekę nad chorym z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami choroby układu sercowo-naczyniowego lub z dodatnim wynikiem nieinwazyjnych badań w kierunku choroby wieńcowej powinien sprawować kardiolog (E).
- U pacjentów z leczoną zastoinową niewydolnością krążenia przeciwwskazane jest użycie metforminy. Tiazolidinediony powodują zatrzymanie płynów, mogą również prowadzić do zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tiazolidinedionów u pacjentów z niewydolnością krążenia lub innymi chorobami serca, a także u pacjentów z obrzękiem płuc w wywiadzie lub leczonych insuliną (E).

## II. Wykrywanie i leczenie nefropatii

Nefropatia cukrzycowa występuje u 20–40% chorych na cukrzycę i jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*). Wykazano, że najwcześniejszym etapem nefropatii w cukrzycy typu 1 i wyznacznikiem rozwoju nefropatii w cukrzycy typu 2 jest utrzymująca się albuminuria rzędu 30–299 mg na dobę (mikroalbuminuria). Jest ona również istotnym wskaźnikiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego [60]. U chorych z mikroalbuminurią, u których rozwinęła się makroalbuminuria ( $\geq 300$  mg/d.) ryzyko rozwoju ESRD jest znaczne [61, 62].

W ciągu ostatnich kilku lat wykazano, że za pomocą różnych metod interwencji można zmniej-

szyć ryzyko wystąpienia i zwolnić postęp choroby nerek. W dużych, prospektywnych badaniach randomizowanych stwierdzono, że intensywne leczenie cukrzycy, umożliwiające uzyskanie wartości glikemii zbliżonych do prawidłowych, opóźnia pojawienie się mikroalbuminurii i jej progresję do klinicznie jawnej albuminurii w cukrzycy typu 1 [63, 64] i w cukrzycy typu 2 [14]. W badaniu UKPDS jednoznacznie udowodniono, że odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego może zwalniać progresję nefropatii [38]. W dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących chorych na cukrzycę typu 1, wykazano, że uzyskanie obniżenia SBP ( $< 140$  mm Hg) za pomocą inhibitorów ACE ma przewagę nad stosowaniem innych leków przeciwnadciśnieniowych pod względem opóźniania przejścia mikroalbuminurii w makroalbuminurię. Leki te mogą także zwalniać szybkość zmniejszania się GFR (*glomerular filtration rate*) u chorych z klinicznie jawną albuminurią [38, 65–67].

Inhibitory ACE zmniejszają również częstość ciężkich chorób układu sercowo-naczyniowego (tj. zawału serca, udaru mózgu) i spowodowanych nimi zgonów, co potwierdza celowość stosowania tych leków u chorych z mikroalbuminurią [43]. Wykazano również, że ARB zwalnia postęp albuminurii i ESRD u chorych na cukrzycę typu 2 [68–70]. Istnieją także dowody, że u chorych z nefropatią ARB powoduje mniejszy wzrost stężenia potasu niż inhibitory ACE.

Metaanaliza wyników wielu mniejszych badań wskazuje, że ograniczanie spożycia białka może być korzystne, jeżeli mimo optymalnej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego nefropatia nadal postępuje [71].

Mikroalbuminurię można oznaczać, wykorzystując trzy metody:

1. Pomiar stosunku stężenia albumin do stężenia kreatyniny w dowolnej porcji moczu.
2. Oznaczenie stężenia albumin w całodobowej zbiórce moczu z równoczesnym oznaczeniem stężenia kreatyniny, umożliwiające ocenę klirensu kreatyniny.
3. Badanie wykonane z próbki moczu zebranej w określonym czasie (np. w ciągu 4 godzin lub przez całą noc) z oceną stosunku stężenia albuminy do kreatyniny [72].

Najbardziej zalecana jest pierwsza z tych metod. Pozostałe stosuje się rzadko. Mikroalbuminurię można rozpoznać, gdy w dwóch z trzech badań wykonanych w okresie 6 miesięcy wykaże się nieprawidłowe wyniki. W tabeli 8 przedstawiono nieprawidłowe wartości wydalania albumin.

Do obliczenia eGFR (*estimated GFR*, GFR wyliczone) można użyć równania Cockcrofta i Gaulta

w modyfikacji Leveya, które pozwala na wyliczenie tego parametru z osoczowego stężenia kreatyniny i umożliwia oszacowanie stopnia zaawansowania choroby nerek [72, 73]. Obliczenie eGFR jest możliwe na stronie internetowej:

www.kidney.org/professionals/dogi/gfr\_calculator.cfm.

Znaczenie oceny mikroalbuminurii u chorych z już rozpoznaną mikroalbuminurią, leczonych inhibitorami ACE lub ARB i z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, jest mniej jasne. Wielu ekspertów zaleca kontynuowanie oznaczeń, aby ocenić odpowiedź na leczenie i postęp choroby.

Pacjenta należy skierować do specjalisty chorób nerek, gdy GFR spadnie poniżej 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub w wypadku trudności w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub hiperkaliemii. Konsultacja nefrologa jest wskazana, gdy eGFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wczesne skierowanie takich pacjentów do specjalisty zmniejsza koszty, poprawia jakość leczenia oraz opóźnia konieczność przeprowadzania dializ [74].

Całościowe omówienie leczenia nefropatii zawarto w stanowisku ADA, zatytułowanym *Diabetic Nephropathy* [75].

## Zalecenia

### Zalecenia ogólne

- Należy dążyć do optymalnej kontroli glikemii, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju nefropatii i/lub zwolnić jej postęp (A).
- Należy dążyć do uzyskania optymalnego ciśnienia tętniczego, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju nefropatii i/lub zwolnić jej postęp (A).

### Badania przesiewowe

Coroczne badanie mikroalbuminurii powinno się wykonywać u osób chorujących na cukrzycę typu 1 od 5 lat lub dłużej i u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 w momencie rozpoznania choroby (E).

### Leczenie

- Zarówno inhibitory ACE, jak i ARB można stosować w leczeniu mikro- lub makroalbuminurii (A).
- Mimo że nie istnieją bezpośrednie działania inhibitorów ACE i ARB, poniższe wnioski potwierdzono w badaniach klinicznych:
  - u chorych na cukrzycę typu 1 z nadciśnieniem tętniczym lub bez, niezależnie od stopnia nasilenia albuminurii, inhibitory ACE opóźniają progresję nefropatii (A);
  - u chorych na cukrzycę typu 2, z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią inhibitory ACE i ARB opóźniają wystąpienie makroalbuminurii (A);

- u chorych na cukrzycę typu 2, z nadciśnieniem tętniczym, makroalbuminurią i niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 mg/dl) ARB zwalnia progresję nefropatii (A);
- w wypadku złej tolerancji jednej z wymienionych grup leków, należy zastosować drugą (E).
- Po rozwinięciu się jawnej nefropatii należy ograniczyć dobowe spożycie białka maksymalnie do 0,8 g/kg masy ciała (ok. 10% dobowej podaży kalorii), czyli obecnie zalecanej wartości dobowego spożycia białka przez dorosłych. U niektórych chorych może być wskazane dalsze ograniczenie spożycia białka w celu zwolnienia tempa spadku GFR (B).
- Dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych są mniej skuteczne w porównaniu z ARB w zwalnianiu progresji nefropatii u pacjentów z nefropatią i makroalbuminurią (B).
- Należy rozważyć stosowanie niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych lub leków  $\beta$ -adrenolitycznych u chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE lub ARB (E).
- Stosując inhibitory ACE lub ARB, należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, aby uniknąć wystąpienia hiperkaliemii (B);
- Jeżeli wystąpią spadek eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, trudności w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub w kontrolowaniu hiperkaliemii, należy rozważyć skierowanie chorego do poradni specjalistycznej doświadczonej w leczeniu cukrzycowej choroby nerek (B).

### III. Badania przesiewowe i leczenie retinopatii

Retinopatia cukrzycowa jest bardzo swoistym powikłaniem naczyniowym zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Częstość retinopatii w dużym stopniu zależy od czasu trwania cukrzycy. Ocenia się, że retinopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną nowych przypadków utraty wzroku u dorosłych w wieku 20–74 lat.

W dużych badaniach prospektywnych wykazano, że intensywne leczenie cukrzycy, pomocne w uzyskaniu wartości glikemii zbliżonych do prawidłowych, zapobiega retinopatii cukrzycowej i/lub opóźnia jej początek [13, 14]. Wydaje się, że oprócz samej kontroli glikemii istnieje wiele innych czynników ryzyka rozwoju retinopatii. Retinopatia występuje łącznie z nefropatią. Wysokie ciśnienie tętnicze jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka obrzęku plamki żółtej, wiąże się także z obecnością proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*). Jak wykazano w badaniu UKPDS, obniżenie ciśnienia tętniczego spowalnia progresję retinopatii. Wyniki wielu badań klinicznych i jednego pro-



spektywnego badania z udziałem grupy kontrolnej wskazują, że retinopatia może się nasilać u kobiet w ciąży chorych na cukrzycę typu 1 [76]. W czasie ciąży i przez rok po porodzie może dojść do przejściowego pogorszenia retinopatii. Ryzyko takiego przebiegu można zmniejszyć, stosując fotokoagulację laserem [77].

Jednym z głównych celów badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej jest ustalenie skuteczności fotokoagulacji laserem w zapobieganiu utracie wzroku. Najbardziej przekonująco o korzystnym działaniu terapeutycznym fotokoagulacji świadczą wyniki dwóch dużych badań, finansowanych przez *National Institutes of Health: Diabetic Retinopathy Study* (DRS) [78–82] i *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) [83–89].

W badaniu DRS oceniano, czy fotokoagulacja panretinalna (obejmująca całą siatkówkę) może zmniejszać ryzyko utraty wzroku w przebiegu PDR. Znaczny ubytek widzenia (tzn. ostrość wynosząca powyżej 5/200) występował u 15,9% osób nieleczonych w porównaniu z 6,4% osób poddanych leczeniu. Największą korzyść odnosili chorzy, u których podczas wstępnej oceny stwierdzano cechy dużego ryzyka (HRC, *high-risk characteristics*) (głównie nowotworzenie naczyń w tarczy wzrokowej lub krwotoki do ciała szklonego z nowotworzeniem naczyń siatkówki). U 26% spośród osób z nielezionej grupy kontrolnej ze stwierdzonymi HRC nastąpiła progresja do znacznego ubytku widzenia, a w grupie leczonej u 11%. Uwzględniając ryzyko umiarkowanej utraty ostrości widzenia lub zmniejszenia pola widzenia w następstwie laserowego leczenia całej siatkówki, metodę tę można zalecać przede wszystkim w wypadku stwierdzenia cech HRC lub progresji zmian na dnie oka w tym kierunku.

Badanie ETDRS potwierdziło korzystne działanie ogniskowej fotokoagulacji laserowej w obręku plamki żółtej, szczególnie w obręku istotnym klinicznie. U osób nieleczonych z klinicznie istotnym obrzękiem plamki żółtej po 2 latach nastąpiło pogorszenie ostrości widzenia u 20% (np. z 20/50 do 20/100), a w wypadku leczonych — u 8%. W badaniu ETDRS wykazano także, że u osób z łagodną lub umiarkowaną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR, *nonproliferative diabetic retinopathy*) nie należy wykonywać panretinalnej fotokoagulacji, jednak konieczna jest staranna obserwacja. Przy bardziej nasilonej retinopatii należy rozważyć wykonanie rozsianej fotokoagulacji, a jeżeli występują zmiany proliferacyjne charakteryzujące się dużym ryzykiem, należy ją wykonać bezzwłocznie. U chorych z ciężką NPDR stwierdzoną w starszym wieku lub z PDR

o nasileniu mniejszym niż PDR dużego ryzyka, wcześniejsze wykonanie fotokoagulacji laserowej zmniejsza o około 50% ryzyko znacznej utraty wzroku i wiotkromii.

Zarówno w DRS, jak i w ETDRS wykazano, że fotokoagulacja laserowa zmniejsza ryzyko dalszej utraty wzroku, ale z reguły nie powoduje odwrócenia zmian już istniejących. Profilaktyczne znaczenie fotokoagulacji oraz fakt, że u chorych z PDR i obrzękiem plamki mogą nie występować żadne objawy, w przekonujący sposób wskazują na konieczność wykonywania badań przesiewowych pomocnych w wykryciu retinopatii.

Szczegółowe omówienie przytoczonych danych zawiera stanowisko ADA [76, 90].

## Zalecenia

### Zalecenia ogólne

- Optymalna kontrola glikemii może istotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia i szybkość progresji retinopatii cukrzycowej (A).
- Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego może zmniejszyć ryzyko wystąpienia i szybkość progresji retinopatii cukrzycowej (A).
- Leczenie kwasem acetylosalicylowym nie zapobiega retinopatii ani nie zwiększa ryzyka krwawień (A).

### Badania przesiewowe

- U chorych na cukrzycę typu 1 wstępne, pełne badanie okulistyczne przy rozszerzonych źrenicach powinien przeprowadzić okulista w ciągu pierwszych 3–5 lat po rozpoznaniu choroby (B).
- U chorych na cukrzycę typu 2 wstępne, pełne badanie okulistyczne przy rozszerzonych źrenicach należy przeprowadzić zaraz po rozpoznaniu choroby (B).
- Kolejne badania u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 należy przeprowadzać co roku, a wykonywać je powinien okulista posiadający wiedzę i doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu retinopatii cukrzycowej. W wypadku nasilania się retinopatii konieczne może być częstsze przeprowadzanie badań (B).
- U planujących ciążę kobiet z rozpoznaną cukrzycą należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne oraz poinformować je o ryzyku rozwoju i/lub progresji retinopatii. Kobiety chore na cukrzycę muszą przejść szczegółowe badanie okulistyczne w pierwszym trymestrze ciąży oraz podlegać stałej kontroli podczas całego okresu ciąży i przez rok po porodzie. Te zasady nie dotyczą kobiet, u których cukrzyca rozwinęła się w ciąży, gdyż

nie występuje u nich zwiększone ryzyko retinopatii cukrzycowej (B).

#### Leczenie

- Leczenie laserem może zmniejszyć ryzyko utraty wzroku u chorych ze zmianami o cechach dużego ryzyka (A).
- Chorzy z obrzękiem plamki żółtej, z ciężką NPDR lub PDR wymagają opieki okulisty posiadającego odpowiednią wiedzę i doświadczenie w leczeniu retinopatii cukrzycowej (A).

#### IV. Pielęgnacja stóp

Amputacja i owrzodzenia stóp należą do najczęstszych następstw neuropatii cukrzycowej i są główną przyczyną chorobowości i niepełnosprawności chorych na cukrzycę. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu i leczeniu niezależnych czynników ryzyka można zapobiec lub opóźnić wystąpienie tych niekorzystnych stanów.

Ryzyko owrzodzenia lub amputacji jest większe u osób chorujących na cukrzycę dłużej niż 10 lat, u mężczyzn ze złą kontrolą glikemii lub przy występujących powikłaniach sercowo-naczyniowych, siatkówkowych lub nerkowych. Ryzyko amputacji stopy zwiększa się, jeżeli występują:

- neuropatia obwodowa z utratą czucia;
- zmieniona biomechanika (łącznie z neuropatią);
- obecność punktów zwiększonego nacisku (rumień, krwotok pod modzelem);
- zniekształcenia kości;
- choroba naczyń obwodowych (osłabione lub zniesione tętno na stopie);
- wcześniejsze owrzodzenia lub amputacje;
- duże zmiany patologiczne w obrębie paznokci.

Dzięki odpowiednio ukierunkowanej edukacji chorego oraz właściwej pielęgnacji stóp można zmniejszyć ryzyko wystąpienia owrzodzeń. Szczegółowe omówienie danych zawarto w przeglądzie i stanowisku ADA, zatytułowanym *Preventive Foot Care in Persons With Diabetes* [91, 92].

W niektórych przypadkach schorzeń stóp, zwłaszcza owrzodzeń i ran, konieczna może być opieka podiatry, ortopedy lub specjalisty rehabilitacji doświadczonego w opiece nad chorymi na cukrzycę. Dokładne omówienie problemu zaopatrywania ran zawarto w stanowisku ADA [93].

#### Zalecenia

- U chorych z owrzodzeniami stóp i osób obciążonych dużym ryzykiem ich rozwoju, a szczególnie u osób z wcześniej występującymi owrzodzenia-

mi lub amputacjami, wskazane jest postępowanie wielospecjalistyczne (A).

- Ocenę stóp może przeprowadzić lekarz podstawowej opieki zdrowotnej; powinna ona obejmować badanie z wykorzystaniem filamentów Semmesa-Weinsteina i stroika oraz badanie palpacyjne i wzrokowe (B).
- Należy szkolić wszystkich chorych, a zwłaszcza tych, u których obecne są czynniki ryzyka lub wcześniej występowały powikłania związane z kończynami dolnymi, w zakresie oceny ryzyka i zapobiegania problemom związanym ze stopami oraz zachęcać ich do dbałości o stopy (B).
- Chorzy, u których ryzyko jest duże, powinni być pod stałą opieką podiatry (C);
- U chorych z objawami chromania przestankowego należy bardziej szczegółowo ocenić układ naczyniowy oraz rozważyć wprowadzenie ćwiczeń i postępowania chirurgicznego (C).
- U chorych na cukrzycę należy raz w roku wykonywać pełne badanie stóp w celu wykrycia czynników ryzyka wystąpienia owrzodzeń i amputacji. Podczas każdej rutynowej wizyty należy dokonać oceny wzrokowej stóp (E).

#### Profilaktyka

##### I. Opieka nad kobietą przed zajściem w ciążę

Ciężkie wady wrodzone pozostają główną przyczyną śmiertelności i ciężkich chorób u niemowląt, których matki są chore na cukrzycę typu 1 lub typu 2. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że ryzyko rozwoju wad wrodzonych zwiększa się proporcjonalnie do glikemii we krwi matki w pierwszych 6–8 tygodniach ciąży, oznaczonej za pomocą stężenia HbA<sub>1c</sub> mierzonego w pierwszym trymestrze ciąży. Nie ustalono wartości progowych HbA<sub>1c</sub>, powyżej których ryzyko zaczynałoby narastać lub poniżej których zaczynałoby zanikać. Najprawdopodobniej większa częstość wad wrodzonych u dzieci matek chorych na cukrzycę o 1–2% niż u dzieci matek niechorujących na cukrzycę dotyczy jedynie kobiet, których stężenia HbA<sub>1c</sub> w pierwszym trymestrze przekraczają normę o 1%.

W pięciu nierandomizowanych badaniach porównano częstość wad wrodzonych u dzieci matek uczestniczących w programie opieki diabetologicznej przed zajściem w ciążę i matek, u których rozpoczęto intensywną opiekę diabetologiczną dopiero po zajściu w ciążę. Programy opieki nad kobietą przed zajściem w ciążę, którą prowadził interdyscyplinarny zespół, miały zapewnić przeszkolenie chorej w za-

kresie samokontroli cukrzycy za pomocą diety, intensywnej insulinoterapii i samodzielnego oznaczania glikemii. Celem było osiągnięcie prawidłowych stężeń glukozy we krwi i u ponad 80% uczestniczących w programach kobiet stężenie HbA<sub>1c</sub> przed zajściem w ciążę było prawidłowe [94–98]. We wszystkich pięciu badaniach ciężkie wady wrodzone występowały znacznie rzadziej u dzieci, których matki uczestniczyły w programie opieki przed zajściem w ciążę (1,0–1,7% niemowląt), niż u dzieci nieobjętych tym programem (1,4–10,9% niemowląt). Wartość badania ogranicza fakt, że udział w programie opieki nad kobietą przed zajściem w ciążę nie opierał się na randomizacji, lecz zależał od decyzji samych uczestniczek. Nie można więc jednoznacznie stwierdzić, że mniejsza częstość wad wrodzonych wynika w pełni z lepszej opieki diabetologicznej. Niemniej, liczne dowody potwierdzają możliwość zmniejszenia częstości lub zapobiegania wadom wrodzonym u dzieci dzięki starannemu leczeniu cukrzycy u matki przed zajściem w ciążę.

Planowanie ciąży w znacznym stopniu ułatwia wcześniejszą opiekę diabetologiczną. Niestety, prawie 1/3 przypadków ciąży u kobiet chorych na cukrzycę jest nieplanowana, co prowadzi do wciąż zbyt dużej liczby wad wrodzonych w tej grupie. Aby zminimalizować częstość tych ciężkich wad, standardy opieki nad kobietami chorymi na cukrzycę w wieku rozrodczym powinny obejmować:

1. Informowanie o ryzyku rozwoju wad wrodzonych, związanym z nieplanowanym poczęciem i nieodpowiednią kontrolą metaboliczną.
2. Stałe stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjentka chce zajść w ciążę. Przed zajściem należy uzyskać dobrą kontrolę metaboliczną.

Kobieta, która planuje ciążę, powinna być pod opieką zespołu specjalistów z różnych dziedzin, doświadczonych w leczeniu chorych na cukrzycę, również w czasie ciąży. Skład tego zespołu może się zmieniać, ale powinni do niego należeć: diabetolog, internista lub lekarz rodzinny, położnik, osoba szkoląca w zakresie cukrzycy, dietetyk, pracownik socjalny i (w razie konieczności) inni specjaliści. Celem opieki nad kobietą przed zajściem w ciążę jest:

1. Włączenie chorej do programu opieki diabetologicznej.
2. Osiągnięcie możliwie najniższych stężeń HbA<sub>1c</sub> bez zwiększania częstości hipoglikemii.
3. Zapewnienie skutecznych metod zapobiegania ciąży do czasu uzyskania stabilnej i odpowiedniej glikemii.

4. Wykrycie i leczenie odległych powikłań cukrzycy — retinopatii, nefropatii, neuropatii, nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej.

Szersze omówienie tego zagadnienia zawiera stanowisko ADA [99, 100].

### Zalecenia

- Przed podjęciem próby zajścia w ciążę stężenie HbA<sub>1c</sub> powinno być prawidłowe lub zbliżone do normy (B).
- Przed zajściem w ciążę należy odstawić inhibitory ACE (C).
- Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym chore na cukrzycę należy poinformować o konieczności utrzymywania dobrej kontroli glikemii przed zajściem w ciążę. Chore powinny uczestniczyć w planowaniu rodziny (E).
- U kobiet chorych na cukrzycę, rozważających zajście w ciążę, należy rozpoznać i w razie konieczności leczyć cukrzycową retinopatię, nefropatię, neuropatię i chorobę wieńcową (E).
- Spośród leków stosowanych u chorych na cukrzycę statyny należą do kategorii X pod względem zagrożenia dla płodu, dlatego należy przerwać ich przyjmowanie przed zajściem w ciążę. Inhibitory ACE i ARB należą do kategorii C, jeżeli są stosowane w ciągu pierwszego trymestru (to znaczy, że w pewnych sytuacjach ich stosowanie może być korzystniejsze dla stanu zdrowia matki niż ewentualne uszkodzenie płodu), stosowane w późniejszym etapie ciąży należą do kategorii D, jednak ogólnie wskazane jest przerwanie ich przyjmowania przed zajściem w ciążę. Spośród leków hipoglikemizujących metformina i akarboza należą do kategorii B, pozostałe klasy leków do kategorii C; potencjalne korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania leków hipoglikemizujących u kobiet w ciąży należy dokładnie wyważyć, zwłaszcza że nie ma wystarczającej liczby danych, by ocenić bezpieczeństwo stosowania tych leków u kobiet w ciąży. Według wskazań ogólnych ich stosowanie powinno się przerwać w okresie ciąży (E).

### II. Szczepienia ochronne

Osoby starsze i przewlekle chore często zapadają na grypę i zapalenie płuc, czyli infekcje, którym można zapobiegać, związane z dużą śmiertelnością i chorobowością. Chorobowość i śmiertelność związane z grypą i pneumokokowym zapaleniem płuc u chorych na cukrzycę oceniano w niewielu badaniach. W badaniach obserwacyjnych dotyczących przewlekle chorych, w tym chorych na cukrzycę, wy-

kazano większą częstość pobytów w szpitalu z powodu grypy i jej powikłań. W badaniach z grupą kontrolną stwierdzono, że szczepienie przeciw grypie zmniejsza częstość pobytów w szpitalu z powodu cukrzycy w czasie epidemii grypy aż o 79% [101]. U chorych na cukrzycę występuje większe ryzyko rozwoju bakteriemii w przebiegu zakażenia pneumokokowego. Istnieją również dane dotyczące zwiększenia ryzyka zakażeń wewnątrzszpitalnych, ze śmiertelnością sięgającą aż 50%.

Dostępne są bezpieczne i skuteczne szczepionki istotnie zmniejszające ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań [102, 103]. Wykazano, że serologiczna i kliniczna odpowiedź na szczepienia w cukrzycy jest prawidłowa. *Centers for Disease Control's Advisory Committee on Immunization Practices* zaleca szczepienie przeciw grypie i zapaleniu pneumokokowemu u wszystkich osób powyżej 65 lat oraz u chorych na cukrzycę w każdym wieku.

Całościowe omówienie zagadnienia zapobiegania grypie i zakażeniom pneumokokowym u chorych na cukrzycę zawarto w odpowiednich pracach przeglądowych i stanowisku ADA [104, 105].

### Zalecenia

- Wszystkich chorych na cukrzycę powyżej 6 miesiąca życia należy co roku szczepić na grypę (C).
- Dorośli chorzy na cukrzycę powinni przynajmniej raz w życiu poddać się szczepieniu przeciw pneumokokom. Powtórne szczepienie zaleca się osobom powyżej 64 roku życia, szczepionym wcześniej przynajmniej 5 lat temu, a także w zespole nerczycowym, przewlekłej niewydolności nerek i w innych stanach zmniejszonej odporności, na przykład po przeszczepieniu narządu (C).

### Uwagi specjalne

#### Opieka nad chorymi na cukrzycę w starszym wieku

Cukrzyca jest ważnym problemem zdrowotnym starzejącego się społeczeństwa. Występuje u około 15% osób powyżej 65 lat. Przewiduje się, że w najbliższych latach liczba osób w starszym wieku chorych na cukrzycę gwałtownie wzrośnie. Niestety, nie przeprowadzono długofalowych badań wykazujących korzyści ze ścisłej kontroli glikemii u chorych powyżej 65 roku życia. U osób starszych należy w przemyślany sposób opracować indywidualny schemat postępowania, uwzględniając różnorodność procesu starzenia się. Osoby, u których odpowied-

nio długi spodziewany czas życia (10–20 lat) pozwoli na wykorzystanie korzyści wynikających z przewlekłej kontroli glikemii, które są aktywne, w pełni sprawne umysłowo i chętne do podjęcia odpowiedzialności za siebie, należy zachęcać do samodzielnej kontroli procesu leczenia.

U chorych z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycowymi, innymi chorobami współistniejącymi, zaburzeniami poznawczymi lub czynnościowymi uzasadnione jest przyjęcie wyższych docelowych wartości glikemii. Prawdopodobieństwo odniesienia korzyści wynikających z ograniczenia powikłań makroangiopatycznych jest mniejsze, podczas gdy działania niepożądane spowodowane hipoglikemią mogą mieć cięższy przebieg. Przewlekła hiperglikemia może wywołać stan katabolizmu, prowadzący do niedożywienia, zaburzeń funkcjonalnych, pogorszenia jakości życia. U chorych z nieodpowiednią kontrolą glikemii mogą wystąpić także ostre powikłania cukrzycy, w tym hipermolalna śpiączka cukrzycowa.

U chorych w starszym wieku można stosować te same leki jak u osób młodszych, należy jednak zwracać szczególną uwagę na wskazania i kontrolować ich działanie. Stosowanie metforminy jest często przeciwwskazane ze względu na niewydolność nerek czy serca. Pochodne sulfonylomocznika i inne leki pobudzające wydzielanie insuliny mogą wywoływać hipoglikemię. Również insulina może spowodować hipoglikemię, poza tym do jej stosowania konieczny jest dobry wzrok, odpowiednia sprawność ruchowa i umysłowa chorego lub jego opiekuna. Tiazolidinedionów nie należy stosować u chorych z zastoinową niewydolnością serca (III lub IV klasa NYHA). Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy są lekami bezpiecznymi, mogą być jednak nietolerowane i niewystarczająco skuteczne w monoterapii. Należy rozpoczynać leczenie od najmniejszych dawek leków i stopniowo je zwiększać, aż do osiągnięcia wyznaczonych celów lub wystąpienia działań niepożądanych.

Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u osób starszych jest równie ważne jak u osób młodych. Uzyskane z badań klinicznych przekonujące dane wykazują wartość leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. Mniej jest danych dotyczących leczenia obniżającego stężenie lipidów i stosowania kwasu acetylosalicylowego, chociaż u chorych na cukrzycę ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest tak duże, że intensywne leczenie hipolipemizujące i antyagregacyjne, przy braku przeciwwskazań, jest prawdopodobnie postępowaniem uzasadnionym.

## Dzieci i młodzież

W przybliżeniu 3/4 wszystkich nowych przypadków cukrzycy typu 1 występuje przed 18 rokiem życia. Opieka diabetologiczna nad chorymi w tym wieku wymaga zaspokojenia złożonych potrzeb dzieci i młodzieży, wynikających z dojrzewania emocjonalnego i fizycznego, powinna zatem obejmować także ich rodziny.

Opiekę diabetologiczną powinien zapewniać dzieciom zespół, który jest w stanie podjąć tym szczególnym problemom medycznym, edukacyjnym, żywieniowym i psychologicznym.

W momencie wstępnego rozpoznania choroby wyjątkowo ważne jest ustalenie celów leczenia oraz rozpoczęcie nauki samodzielnego postępowania. Należy zapewnić solidne podstawy wynikające z edukacji pacjenta, tak aby chory i jego rodzina stawali się coraz bardziej samodzielni. Konieczna może być modyfikacja ustalonych celów kontroli glikemii, ponieważ u dzieci poniżej 6 czy 7 roku życia może występować „nieświadomość hipoglikemii”, co jest spowodowane brakiem umiejętności odróżniania i reagowania na jej objawy. Dlatego u dzieci tych ryzyko wystąpienia niekorzystnych następstw hipoglikemii jest większe.

U małych dzieci często występują równocześnie inne choroby. Należy ustalić zasady postępowania w takich przypadkach, obejmujące ocenę ketozy oraz naukę zapobiegania ciężkiej hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej, które wymagają leczenia szpitalnego i mogą prowadzić do ciężkich zaburzeń, a nawet do zgonu [21]. Przy rozpoznaniu cukrzycy, a następnie przynajmniej raz w roku, osoba doświadczona w określaniu potrzeb żywieniowych rosnącego dziecka oraz zaznajomiona z zagadnieniami psychologicznymi powinna ustalać zasady MNT. Należy unikać wprowadzania zbyt dużych zmian w diecie u bardzo młodych osób. Zalecenia dietetyczne należy dostosować do stylu życia. Na przykład, młodą osobę, która pragnie większej swobody, można leczyć za pomocą 3 lub 4 wstrzyknięć insuliny lub ciągłego wlewu podskórnego.

Zagadnieniem zasługującym na szczególną uwagę w tej grupie wiekowej, jest „stosowanie się do zaleceń”. Schemat leczenia, niezależnie od sposobu opracowania, jest właściwy tylko wtedy, gdy rodzina i/lub chory potrafią go realizować. Zaangażowanie rodziny pozostaje istotnym składnikiem optymalnego leczenia cukrzycy w okresie dzieciństwa i w wieku dojrzewania. Lekarze opiekujący się dziećmi i młodzieżą muszą więc dostrzegać czynniki behawioralne, emocjonalne i psychospołeczne, które

mogą zaburzać przestrzeganie planu leczenia. Wspólnie z chorym i jego rodziną powinni oni także rozwiązywać pojawiające się problemy i/lub w razie potrzeby modyfikować wyznaczone cele.

Wykazano, że cukrzyca typu 2 coraz częściej występuje u dzieci i młodzieży. Chociaż nie ma danych, na podstawie których można sformułować zalecenia, w niedawno opracowanym stanowisku ekspertów ADA przedstawiono zasady zapobiegania, wykrywania i leczenia cukrzycy typu 2 u młodzieży. Idealnym celem leczenia jest uzyskanie prawidłowych stężeń glukozy i HbA<sub>1c</sub>. Podstawowe znaczenie w ustalaniu odpowiedniej terapii ma dokładne rozpoznanie i sklasyfikowanie cukrzycy. Na początku u wielu osób wystarcza MNT i aktywność fizyczna, jednak większość z nich w przyszłości będzie wymagała leczenia farmakologicznego. Ważne jest również leczenie współistniejących zaburzeń, na przykład nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii. Dalsze omówienie tego zagadnienia zawarto w stanowisku ADA, zatytułowanym *Type 2 Diabetes in Children and Adolescents* [11].

Należy poinformować pracowników szkoły lub placówki, w której przebywa chory, o rozpoznaniu cukrzycy oraz przedstawić objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii, a także sposoby jej leczenia. Wskazana jest możliwość oznaczania glikemii przed południowym posiłkiem oraz w wypadku wystąpienia objawów nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Dalsze omówienie tego zagadnienia zawarto w stanowisku ADA, zatytułowanym *The Care of Children With Diabetes in the School and Day Care Setting* [106].

## Postępowanie ułatwiające skuteczne wdrażanie zaleceń

W ostatnich latach wiele organizacji zdrowotnych — począwszy od rozbudowanych systemów opieki zdrowotnej, takich jak *U.S. Veteran's Administration*, aż po małe prywatne kliniki — podjęło działania ukierunkowane na poprawę opieki diabetologicznej. Opublikowano wyniki udanych przedsięwzięć, w których uzyskano poprawę ważnych parametrów (np. stężenia HbA<sub>1c</sub>) czy zapewniono przeprowadzenie niektórych ważnych elementów postępowania (np. badania okulistycznego). W piśmiennictwie wymienia się następujące cechy udanego programu poprawy opieki diabetologicznej:

- realizowanie wytycznych przez osoby zaangażowane w opiekę diabetologiczną; wytyczne powinny być łatwo dostępne w różnych miejscach, na przykład w karcie chorego, w pokoju badań czy w komputerze w biurze;

- zmiany systemowe, polegające na przykład na dostarczeniu osobom leczącym i chorym automatycznych urządzeń przypominających, dostarczaniu osobom leczącym odpowiednich narzędzi do podsumowań i analiz danych dotyczących leczenia oraz identyfikacji chorych zagrożonych z powodu nieprawidłowych wartości docelowych lub braku wyników badań;
- zmiany dotyczące codziennej praktyki, takie jak zaplanowanie specjalnych wizyt poświęconych omówieniu i rozwiązaniu problemów związanych z cukrzycą lub wizyt grupowych;
- prowadzenie programów edukacyjnych dotyczących samoopieki w cukrzycy;
- możliwość indywidualnej opieki nad każdym chorym, zwykle ze strony pielęgniarki;
- dostępność konsultacji, na przykład endokrynologa, diabetologa czy edukatora.

Te zasady są zwykle elementem szerszego postępowania, dlatego też trudno jest określić znaczenie każdej z nich. Aby zapewnić optymalną opiekę diabetologiczną, konieczne jest zorganizowane, usystematyzowane działanie całego zespołu, w tym specjalistów.

W mniejszych ośrodkach mogą być przydatne prostsze metody, takie jak karty obserwacji obejmujące kolejne etapy postępowania.

## PIŚMIENNICTWO

1. Skyler J.S. (red.): Medical Management of Type 1 Diabetes. Wyd. 3. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.
2. Zimmerman B.R. (red.): Medical Management of Type 2 Diabetes. Wyd. 4. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S5–S20.
4. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
5. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. i wsp.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the DaQing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
6. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
7. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M.: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
8. Sjostrom L. i wsp.: XENDOS (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects): a landmark study. Poster presented at the International Congress on Obesity (ICO), San Paulo, Brazil, 2002.
9. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp.: Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes

by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.

10. Engelgau M.E., Narayan K.M.V., Herman W.H.: Screening for type 2 diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2000; 23: 1563–1580 [errata w: *Diabetes Care* 2000; 23: 1868–1869].
11. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
12. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S103–S105.
13. 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: 977–986.
14. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
15. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
16. DCCT/EDIC Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381–389.
17. Lawson M.L., Gerstein H.C., Tsui E., Zinman B.: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 1): B35–B39.
18. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
19. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778.
20. Jovanovic L. (red.): Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes. Wyd. 3. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2000.
21. American Diabetes Association: Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S109–S117.
22. Malmberg K. for the DIGAMI Study Group: Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after myocardial infarction in patients with diabetes. *BMJ* 1997; 314: 512–515.
23. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. i wsp.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1359–1367.
24. American Diabetes Association: Selfmonitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1994; 17: 81–86.
25. American Diabetes Association: Selfmonitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1987; 10: 93–99.
26. Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E., MacLaren N.K., McDonald J.M., Parrott M.: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 750–786.
27. Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.M., Little R.R., England J.D., Tennill A., Goldstein D.E.: Defining the relationship between plasma glucose and HbA<sub>1c</sub>: analysis of glucose profiles and HbA<sub>1c</sub> in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275–278.
28. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. i wsp.: Evidencebased nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 148–198.
29. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S51–S61.

30. Schneider S.H., Ruderman N.B.: Exercise and NIDDM (Technical Review). *Diabetes Care* 1990; 13: 785–789.
31. Wasserman D.H., Zinman B.: Exercise in individuals with IDDM (Technical Review). *Diabetes Care* 1994; 17: 924–937.
32. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P.: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134–147.
33. Haffner S.M.: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
34. Colwell J.A.: Aspirin therapy in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.
35. Haire-Joshu D., Glasgow R.E., Tibbs T.L.: Smoking and diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1999; 22: 1887–1898.
36. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1998; 21: 1551–1559.
37. 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 VI). *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
38. 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.
39. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
40. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. i wsp.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1117–1124.
41. Tatti P., Paahron M., Byington R.P. i wsp.: Outcome results of Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
42. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., Biggerstaff S.L., Gifford N., Schrier R.W.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 645–654.
43. 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 study. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
44. Progress Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
45. 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.
46. ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
47. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjeksus J., Faergeman O., Olsson A.G., Thorgeirsson G.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
48. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
49. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
50. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
51. Frick M.H., Elo O., Haapa K. i wsp.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1237–1245.
52. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410–418.
53. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
54. Elam M.B., Hunninghake D.B., Davis K.B. i wsp.: Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *JAMA* 2000; 284: 1263–1270.
55. Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. i wsp.: Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1568–1576.
56. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89 (supl.): 525–584.
57. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T., Ringleb P.A., Hacke W., Topol E.J.: Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 625–628.
58. US Preventive Services Task Force: Counseling to prevent tobacco use. W: Guide to Clinical Preventive Services. Wyd 2. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1996: 597–609.
59. Fiore M., Bailey W., Cohen S.: Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline Number 18. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1996.
60. Garg J., Bakris G.L.: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *J. Vasc. Med.* 2002; 7: 35–43.
61. Gall M.A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H.: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783–788.
62. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M.: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 286–289.
63. Reichard P., Nilsson B.-Y., Rosenqvist U.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
64. The DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Kidney Int.* 1995; 47: 1703–1720.
65. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D., for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
  66. Laffel L.M.B., McGill J.B., Gans D.J., the North American Microalbuminuria Study Group (NAMSG): The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am. J. Med.* 1995; 99: 497–504.
  67. 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: 646–661.
  68. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
  69. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
  70. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
  71. Anderson S., Tarnow L., Rossing P., Hansen B.V., Parving H.H.: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 57: 601–606.
  72. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am. J. Kidney Disease* 2002; 39 (supl. 2): S1–S246.
  73. Levey S., Bosch J., Lewis B., Greene T., Rogers N., Roth D.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
  74. Levinsky N.: Specialist of evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 542–543.
  75. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S94–S98.
  76. Aiello L.P., Gardner T.W., King G.L.: Diabetic retinopathy (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–156.
  77. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1084–1091.
  78. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1976; 81: 383–396.
  79. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report of the Diabetic Retinopathy Study. *Arch. Ophthalmol.* 1979; 97: 654–655.
  80. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Design, methods, and baseline results: DRS report no. 6. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1981; 21: 149–209.
  81. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; 88: 583–600.
  82. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: DRS report no. 14. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 239–253.
  83. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report no. 1. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 1796–1806.
  84. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: ETDRS report no. 2. *Ophthalmology* 1987; 94: 761–774.
  85. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: ETDRS report no. 3. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 254–264.
  86. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report no. 4. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 265–272.
  87. Early Treatment Diabetic Retinopathy: Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report no. 7. *Ophthalmology* 1991; 98: 741–756.
  88. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report no. 8. *Ophthalmology* 1991; 98 (supl.): 757–765.
  89. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report no. 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766–785.
  90. American Diabetes Association: Diabetic retinopathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S99–S102.
  91. Mayfield J.A., Reiber G.E., Sanders L.J., Janisse D., Pogach L.M.: Preventive foot care in people with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 2161–2177.
  92. American Diabetes Association: Preventive foot care in people with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S78–S79.
  93. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1999; 22: 1354–1360.
  94. Kitzmiller J.L., Gavin L.A., Gin G.D., Jovanovic-Peterson L., Main E.K., Zigrang W.D.: Preconception care of diabetes: glycemic control prevents excess congenital malformations. *JAMA* 1991; 265: 731–736.
  95. Goldman J.A., Dicker D., Feldberg D., Yeshaya A., Samuel N., Karp M.: Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconception diabetic control: a comparative study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 293–297.
  96. Rosenn B., Miodovnik M., Combs C.A., Khoury J., Siddiqi T.A.: Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 846–849.
  97. Tchobrousky C., Vray M.M., Altman J.J.: Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies. *Diabetes Metab.* 1991; 17: 287–294.
  98. Willhoite M.B., Bennert H.W. Jr., Palomaki G.E. i wsp.: The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 1993; 16: 450–455.
  99. Kitzmiller J.L., Buchanan T.A., Kjos S., Combs C.A., Ratner R.: Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions (Technical Review). *Diabetes Care* 1996; 19: 514–541.
  100. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S91–S93.
  101. Colquhoun A.J., Nicholson K.G., Botha N.T.: Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol. Infect.* 1997; 119: 335–341.
  102. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002; 51 (nr RR-3).
  103. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (nr RR-08).



104. Smith S.A., Poland G.A.: The use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2000; 23: 95–108.
105. American Diabetes Association: Immunization and the prevention of influenza and pneumococcal disease in people with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S126–S128.
106. American Diabetes Association: Care of children with diabetes in the school and day care setting (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S131–S135.