

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* 2002, 25, supl. A, S33-S49

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

Niniejsze standardy opieki medycznej są przeznaczone dla lekarzy, chorych, badaczy, płatników i innych osób zainteresowanych źródłem informacji o postępowaniu w cukrzycy, celach leczenia oraz sposobach oceny jakości opieki. Przedstawiono cele, które powinny zostać osiągnięte u wszystkich chorych na cukrzycę, chociaż taktyka leczenia może się zmienić ze względu na indywidualne preferencje, współistniejące schorzenia oraz inne czynniki dotyczące chorego. 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 w *Medical Management of Type 2 Diabetes* [2] pod redakcją Zimmermana.

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

przejrzystości i ujednolicenia dowodów, stanowiących podstawę niniejszych zaleceń, zastosowano system stopniowania (tab. 1), opracowany przez ADA (*American Diabetes Association*) i dostosowany do istniejących metod.

### Klasyfikacja, rozpoznanie i badania przesiewowe

#### Klasyfikacja

W 1997 roku ADA 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, np. 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. Ze względu na łatwość wykonania, akceptacją ze strony chorych oraz mały koszt, preferowanym badaniem jest ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*).

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 wielośrodkowego</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, 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 kliniczno-kontrolnego</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 co najmniej 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 chorzy nieleczeni 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). Oznaczanie stężenia przygodnego oznacza pomiar w jakiegokolwiek 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. 2 h PG  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) w OGTT. Próbę należy wykonać zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) [4], podając glukozę w postaci równoważnej 75 g bezwodnej glukozy rozcieńczonej w wodzie.

\*Jeżeli nie stwierdzono jednoznacznej hiperglikemii z ostrą dekomensacją metaboliczną, należy potwierdzić spełnianie tych kryteriów, 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 pomimo prawidłowego FPG

Wartości hiperglikemii, niespełniające kryteriów rozpoznania cukrzycy, określane są w zależności od metody ich wykrycia (np. na podstawie FPG lub próby doustnego obciążenia glukozą [OGTT, *oral glucose tolerance test*] albo jako nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo [IFG, *impaired fasting glucose*], albo jako upośledzona tolerancja glukozy [IGT, *impaired glucose tolerance*]:

IFG = FPG  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l)  
i < 126 mg/dl (7,0 mmol/l)  
lub FPG w zakresie  
110 mg/dl (6,1 mmol/l) – 125 mg/dl (6,9 mmol/l)  
IGT = 2 h PG (2 h po posiłku)  
 $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l) i < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)  
lub 2 h PG w zakresie  
140 mg/dl (7,8 mmol/l) – 199 mg/dl (11,0 mmol/l)

Oba stany, czyli IFG i IGT, są czynnikami ryzyka wystąpienia w przyszłości cukrzycy i chorób układu krążenia. W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że zmiana stylu życia może opóźnić rozwój cukrzycy typu 2 [5–7].

### 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. W przybliżeniu u 1/3 chorych cukrzyca typu 2 pozostaje nierozpoznana. Choć dobrze znane jest obciążenie związane z cukrzycą, dokładnie określono jej historię naturalną oraz dowiedziono korzyści wynikających z leczenia, jakie odnoszą chorzy, u których rozpoznano tę chorobę na podstawie zwykłego postę-

powania lekarskiego, nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych, wykazujących korzyści z wczesnego rozpoznania cukrzycy na podstawie badań przesiewowych wykonywanych u osób bez objawów [8]. Niemniej jednak, pośrednio udowodniono zasadność wykonywania w ośrodku klinicznym badań przesiewowych u osób obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2. 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.

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 [9] (tab. 4).

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

1. Celowość badań w kierunku cukrzycy należy rozważyć u wszystkich osób w wieku co najmniej 45 lat. 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 następujących osób:
  - Z nadwagą (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>)
  - Spokrewnionych w pierwszym stopniu z chorymi na cukrzycę
  - Należących do grupy etnicznej obciążonej dużym ryzykiem (np. Afroamerykanie, Latynosi, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, mieszkańcy wysp Pacyfiku)
  - Kobiet, które urodziły dziecko ważące ponad 4000 g lub u których rozpoznano GDM
  - Chorych na nadciśnienie tętnicze ( $\geq$  140/90 mm Hg)
  - U których stężenie cholesterolu frakcji HDL  $\leq$  35 mg/dl (0,9 mmol/l) i/lub stężenie triglicerydów  $\geq$  250 mg/dl (2,82 mmol/l)
  - U których wcześniej rozpoznano IGT lub IFG
  - U których obecne są inne schorzenia związane z insulinopornością (np. zespół policystycznych jajników lub rogowacenie czarne)

**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% masy ciała należnej obliczonej według 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 insulinoporności lub schorzeń z towarzyszącą insulinopornością (rogowacenie czarne, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub zespół wielotorbielowatych 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

## 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 zbadać stężenie glukozy [10]. 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 obciążonych ryzykiem umiarkowanym należy wykonać badania pomiędzy 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 po godzinie od doustnego obciążenia 50 g glukozy (test przesiewu [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. Rozpoznanie następuje, jeżeli co najmniej dwa oznaczenia stężenia glukozy w osoczu przyjmują lub przekraczają podane wartości. Próbę należy wykonać rano, po 8–14 godzinach powstrzymywania się od posiłku. Rozpoznanie można postawić również po obciążeniu 75 g glukozy, jednak wartość tego badania w wykrywaniu ryzyka u dzieci i matek nie jest porównywalna z OGTT po obciążeniu 100 g glukozy.

Nie wymaga się badania 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 częstotliwości GDM;
- Nierozpoznana cukrzyca u krewnych pierwszego stopnia;

- Brak w wywiadzie danych dotyczących upośledzonej tolerancji glukozy;
- Brak niepowodzeń położniczych w przeszłości.

## Zalecenia

*Klasa A*

- U osób z IFG/IGT należy rozważyć zmianę stylu życia.

*Stanowisko ekspertów*

- Preferowanym badaniem przesiewowym i diagnostycznym cukrzycy jest FPG;
- U dorosłych i dzieci obciążonych dużym ryzykiem cukrzycy, bez objawów, wcześniej niediagnozowanych, należy w ramach opieki zdrowotnej wykonać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy;
- U kobiet w ciąży należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy na podstawie analizy czynników ryzyka, wykorzystując wymienione metody badań.

## Ocena wstępna

Pełnej oceny stanu chorego dokonuje się, aby określić typ cukrzycy, wykryć ewentualne powikłania cukrzycy, stworzyć plan postępowania i zapewnić możliwość ciągłej opieki. W przypadku wcześniej rozpoznanej cukrzycy należy ocenić stosowane dotychczas leczenie oraz wcześniejszą i obecną kontrolę glikemii. Należy wykonać wszystkie badania laboratoryjne, konieczne do oceny ogólnego stanu zdrowia chorego. Elementy wstępnej oceny medycznej przedstawiono w tabeli 5.

## Plan opieki nad chorym na cukrzycę

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

Indywidualnie dostosowany plan leczenia powinien być wspólnie realizowany przez chorego i jego rodzinę, lekarza i innych członków zespołu. Integralną częścią każdego planu postępowania powinno być kształcenie chorego 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,

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 się i edukacji chorego, jego wyobrażeń i poglądów na temat zdrowia
- Aktualne leczenie cukrzycy, w tym leki, plan posiłków oraz wyniki monitorowania glikemii i wykorzystanie tych danych przez chorego
- Wywiad dotyczący ćwiczeń fizycznych
- 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 się
- 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, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów i cholesterolu 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, zanim upłynie 5-letni czas trwania choroby
- Stężenie kreatyniny w surowicy (u dzieci, jeżeli występuje białkomocz)
- Stężenie hormonu pobudzającego tarczycę (TSH) we wszystkich rodzajach cukrzycy typu 1 i jeżeli są wskazania kliniczne w cukrzycy typu 2
- EKG u dorosłych
- Badanie ogólne moczu w celu poszukiwania ciał ketonowych, białka i oceny osadu

## Przekazanie chorego pod opiekę innych specjalistów

- Badanie oczu, jeżeli są wskazania
- Planowanie rodziny u kobiet w wieku rozrodczym
- MNT 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

sytuację społeczną, czynniki osobiste i kulturowe oraz występowanie powikłań lub innych schorzeń. Cele leczenia należy ustalać wspólnie z chorym, jego rodziną i prowadzącym go zespołem. Należy podkreślać udział chorego w procesie leczenia, szczególnie jak największe zaangażowanie w rozwiązywanie pojawiających się problemów. Aby odpowiednio wyszkolić chorego, wykształcić umiejętność rozwiązywania problemów związanych z różnymi aspektami leczenia cukrzycy, powinno się stosować różnorodne 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 wykazano, że odpowiednia kontrola glikemii wiąże się z rzadszym występowaniem retinopatii, nefropatii i neuropatii, a wyniki badań epidemiologicznych potwierdzają, że dzięki intensywnej kontroli glikemii można zmniejszyć częstość chorób układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) 1441 chorych na cukrzycę typu 1 losowo poddano leczeniu standardowemu albo leczeniu intensywnemu [11]. Grupa leczona standardowo otrzymywała insulinę 1 lub 2 razy na dobę, a celem rutynowej obserwacji było głównie zminimalizowanie objawów. Grupa poddana intensywnemu leczeniu otrzymywała insulinę w postaci wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu doby lub w ciągłym wlewie podskórnym, a osoby do niej należące przeszkolono w zakresie samokontroli procesu leczenia. Ponadto podlegały one ścisłej obserwacji, polegającej na comiesięcznych wizytach oraz cotygodniowych kontaktach telefonicznych. Średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> w grupie leczonej intensywnie wyniosło około 7%, a w grupie leczonej standardowo — około 9%. Po średnio 6,5-letnim okresie obserwacji zapadalność i szybkość postępu retinopatii, albuminurii i klinicznie jawnej neuropatii była znacząco mniejsza w grupie leczonej intensywnie.

Do badania *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) włączono dorosłych chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [12, 13]. Po 3-miesięcznym leczeniu dietetycznym, w wyniku którego stężenie HbA<sub>1c</sub> zmniejszyło się średnio z około 9% do 7%, chorych z FPG > 6,0 mmol/l (107 mg/dl) przydzielono losowo do grupy leczonej intensywnie lub standardowo. Chorzy z grupy leczonej intensywnie początkowo otrzymywali insulinę, pochodne sulfony-

lomocznika lub metforminę. Chorym z grupy leczonej standardowo zalecano jedynie zmianę stylu życia do czasu pojawienia się objawów znacznej hiperglikemii. Po upływie pewnego czasu w obu grupach kontrola glikemii pogorszyła się. Różnica 0,9% pomiędzy stężeniami HbA<sub>1c</sub> w grupach leczonych intensywnie i standardowo (7% vs. 7,9%) wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem liczby wszystkich kryteriów oceny badania dotyczących mikroangiopatii.

W niedawno przeprowadzonym systematycznym badaniu przeglądowym, obejmującym wyniki sześciu randomizowanych badań klinicznych, porównujących intensywną insulinoterapię z leczeniem tradycyjnym, oceniono występowanie powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 1 [14]. Wykazano umiarkowany wpływ uzyskanej pod wpływem leczenia kontroli glikemii na incydenty makroangiopatii. W badaniu UKPDS tendencja do zmniejszania liczby incydentów sercowo-naczyniowych nie osiągnęła znamienności statystycznej. Jednak analiza epidemiologiczna grupy uczestniczącej w badaniu UKPDS wykazała statystycznie istotny wpływ obniżania odsetka HbA<sub>1c</sub> ze zmniejszeniem umieralności z wszystkich przyczyn i liczby zawałów serca w przybliżeniu o 14% na każdy 1% obniżenia HbA<sub>1c</sub> [15]. We wszystkich wymienionych powyżej badaniach obserwowano zależność między intensywną kontrolą glikemii a zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i wzrostem masy ciała.

Wartość dostępnych danych ogranicza fakt, że nie określono optymalnych wartości glikemii u poszczególnych chorych. Wynika to z indywidualnych różnic ryzyka rozwoju hipoglikemii, stopnia przyrostu masy ciała i innych działań niepożądanych. Poza tym, przy stosowaniu różnych metod interwencji trudno określić udział poszczególnych składowych (np. edukacji, przyjętych docelowych wartości glikemii, zmiany stylu życia lub stosowanych środków farmakologicznych) w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia powikłań. Nie ustalono jeszcze na podstawie badań klinicznych znaczenia kontroli glikemii u chorych z zaawansowanymi powikłaniami, u osób w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) lub u dzieci ( $< 13$  lat).

Podsumowując, obniżenie średniego odsetka HbA<sub>1c</sub> do około 7% (tzn. około 1% powyżej górnej wartości normy) w wyniku stosowanego leczenia wiązało się z mniejszą liczbą odległych powikłań mikroangiopatycznych. Wykazano jednak, że intensywna kontrola zwiększa ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Analiza epidemiologiczna wykazuje, że nie ma dolnej granicznej wartości stężenia HbA<sub>1c</sub> powyżej wartości prawidłowych, której dalsze obniżanie nie byłoby już korzystne. Średnie stę-

zenie HbA<sub>1c</sub> > 8% wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań przynajmniej u chorych z długim oczekiwanym czasem przeżycia. W randomizowanych próbach klinicznych z grupą kontrolną udowodniono względne korzyści z osiągnięcia stężenia HbA<sub>1c</sub> wynoszącego 7%, przy czym ryzyko względne zmniejszyło się o 15–30% na każdy 1% bezwzględne obniżenia stężenia HbA<sub>1c</sub>.

W tabeli 6 przedstawiono zalecane wartości glikemii u osób dorosłych, poza kobietami w ciąży. U chorych z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia, u osób bardzo młodych lub starszych oraz w przypadku 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. Aby osiągnąć wyznaczone wartości HbA<sub>1c</sub> i/lub zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, konieczne może być monitorowanie glikemii poposiłkowej i zwalczanie nadmiernych wzniesień wartości glikemii [16].

W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano zależność między podwyższonym stężeniem glukozy 2 godziny 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 gra-

nicach, a u których nie osiąga się odpowiednich wartości HbA<sub>1c</sub>, można obniżyć jej stężenie dzięki monitorowaniu PPG po 1–2 godzinach od rozpoczęcia posiłku i leczeniu obniżającym średnie wartości PPG poniżej 180 mg/dl. Należy jednak zauważyć, że w badaniach dotyczących wyników leczenia u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 nie wykazano, aby takie postępowanie zmniejszało częstość powikłań.

Kontrolę glikemii u kobiet z GDM omówiono w stanowisku ADA dotyczącym cukrzycy ciężarnych [10]. 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) [17].

### Leczenie specjalistyczne chorych na cukrzycę

Zapewnienie opieki medycznej mającej na celu realizację wyznaczonego programu leczenia (tab. 6) nie zawsze jest możliwe (np. z powodu współistniejącej choroby, ketonowej kwasicy cukrzycowej [DKA, *diabetic ketoacidosis*] czy nawracającej hipoglikemii). W takich przypadkach zaleca się dodatkowe działania, w tym bardziej intensywną edukację chorego w zakresie samokontroli, bardziej intensywną współpracę z zespołem leczącym lub, jeśli chorego prowadzi lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, przekazanie go pod opiekę endokrynologa.

### Choroba współistniejąca

Stres związany z inną chorobą często pogarsza kontrolę glikemii i wymusza konieczność częstszego monitorowania stężenia glukozy we krwi oraz ba-

Tabela 6. Kontrola glikemii u chorych na cukrzycę z wyjątkiem kobiet w ciąży

	Wartości prawidłowe	Cel	Zalecane podjęcie dodatkowych działań*
<b>Wartości w osoczu†</b>			
Średnie stężenie glukozy przed posiłkiem [mg/dl]	< 110	90–130	< 90 /> 150
Średnie stężenie glukozy wieczorem [mg/dl]	< 120	110–150	< 110 /> 180
<b>Wartości we krwi pełnej‡</b>			
Średnie stężenie glukozy przed posiłkiem [mg/dl]	< 100	80–120	< 80 /> 140
Średnie stężenie glukozy wieczorem [mg/dl]	< 110	100–140	< 100 /> 160
Stężenie HbA <sub>1c</sub> (%)	< 6	< 7	> 8

Wartości przedstawione w tabeli z konieczności uogólniono dla całej populacji chorych na cukrzycę. Chorzy z innymi współistniejącymi schorzeniami, w młodszy lub podeszły wiek oraz w nietypowych warunkach i okolicznościach, mogą wymagać ustalenia innych celów terapeutycznych. Podane wartości są określone dla osób dorosłych, z wyjątkiem kobiet w ciąży

\* Wartości większe lub mniejsze od podanych wyżej u większości chorych nie są ani „wartościami docelowymi”, ani wartościami „do przyjęcia”. Wskazują na konieczność poczynienia istotnych zmian w planie leczenia. Rodzaj „zalecanych dodatkowych działań” zależy od konkretnych okoliczności. Takie działania to na przykład: bardziej intensywna edukacja chorego, wspólne prowadzenie chorego przez zespół diabetologiczny, przekazanie pod opiekę endokrynologa, zmiana leczenia farmakologicznego, rozpoczęcie lub zintensyfikowanie samodzielnego monitorowania glikemii lub częstszy kontakt z chorym. Stężenie HbA<sub>1c</sub> odnosi się do prawidłowych wartości u osób niechorujących na cukrzycę, wynoszących 4,0–6,0% (średnio 5,0%, SD 0,5%). †Wartości skalibrowane względem stężenia glukozy w osoczu; ‡Pomiar stężenia glukozy we krwi włośniczkowej

dania obecności ciał ketonowych w moczu lub krwi. W przypadku znacznej hiperglikemii należy zmienić schemat leczenia, a jeżeli towarzyszy jej ketoza, wskazane są częste kontakty z zespołem diabetologicznym opiekującym się chorym. U chorych leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub wyłącznie dietą (MNT, *medical nutrition therapy*) może być przejściowe zastosowanie insuliny, wówczas należy zapewnić odpowiednią podaż płynów i kalorii. W przypadku zakażenia lub odwodnienia chorzy na cukrzycę częściej niż chorzy bez cukrzycy wymagają leczenia szpitalnego. Pacjenta przebywającego w szpitalu powinien leczyć lekarz doświadczony w prowadzeniu chorych na cukrzycę. Choroba z towarzyszącymi wymiotami i ketozą może wskazywać na DKA, będącą stanem zagrożenia życia, który wymaga natychmiastowej interwencji medycznej w celu zapobiegnięcia powikłaniom i śmierci. Zawsze należy rozważyć możliwość wystąpienia DKA [18].

## Zalecenia

### Klasa A

- Obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> wiąże się ze zmniejszeniem liczby powikłań cukrzycy pod postacią mikroangiopatii i neuropatii.

### Klasa B

- Należy opracować lub zmodyfikować plan leczenia w celu uzyskania prawidłowych lub zbliżonych do nich wartości glikemii z docelowym stężeniem HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%;
- Samokontrola glikemii (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*) jest integralnym elementem leczenia.

### Stanowisko ekspertów

- U chorych z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia, u osób w bardzo młodym lub w podeszłym wieku, w przypadku występowania innych schorzeń, można przyjąć mniej rygorystyczne cele terapeutyczne.

## 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 [19, 20]. Jak już wspomniano wcześniej, w większości badań klinicznych,

dotyczących wpływu kontroli glikemii na występowanie powikłań cukrzycowych, SMBG jest elementem wieloskładnikowego postępowania, uznawanym za element skutecznego leczenia. Samokontrola umożliwi chorym ocenę indywidualnej reakcji na leczenie i osiąganie wyznaczonych celów kontroli glikemii pomaga w zapobieganiu hipoglikemii oraz w dostosowaniu leków, diety i aktywności fizycznej.

Częstość i porę wykonywania SMBG należy uzależnić od potrzeb i celów konkretnych chorych. Codzienne przeprowadzanie SMBG jest szczególnie istotne u chorych leczonych insuliną, aby monitorować i zapobiegać bezobjawowej hipoglikemii. Większości chorych na cukrzycę typu 1 i kobietom w ciąży zaleca się kontrolę glikemii co najmniej 3 razy na dobę. Nie jest znana optymalna częstość i pora przeprowadzania SMBG u chorych na cukrzycę typu 2, jednak powinna ona ułatwiać osiągnięcie wyznaczonych celów leczenia. Przy rozszerzaniu lub modyfikowaniu leczenia 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 wykonywanej przez chorego zależy od stosowanego urządzenia i umiejętności obsługi, dlatego ważne jest, aby lekarz i inne osoby opiekujące się chorym oceniały zarówno na początku, jak i później, w regularnych odstępach, technikę monitorowania glikemii przez chorego. Zasadą optymalnej SMBG jest ponadto właściwa interpretacja wyników dokonywana przez chorego. Należy nauczyć chorych dostosowywania ilości przyjmowanych pokarmów, ćwiczeń fizycznych lub leczenia farmakologicznego do uzyskanych wyników, aby osiągnąć wyznaczone cele leczenia cukrzycy. Lekarze powinni regularnie oceniać umiejętności wykorzystywania SMBG w prowadzeniu leczenia.

## Zalecenia

### Stanowisko ekspertów

- W planie leczenia należy uwzględnić wykonywanie SMBG przez chorego;
- Należy nauczyć chorego zasad SMBG oraz regularnie oceniać sposób jej przeprowadzania oraz umiejętność wykorzystywania wyników w modyfikacji leczenia.

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

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



Oznaczenie HbA<sub>1c</sub> powinno się wykonywać rutynowo u wszystkich chorych na cukrzycę podczas wstępnej oceny w celu określenia stopnia kontroli glikemii, a następnie jako 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. Częstość oznaczania stężenia HbA<sub>1c</sub> zależy od schematu leczenia stosowanego u danego chorego oraz od decyzji lekarza.

## Zalecenia

*Stanowisko ekspertów*

- 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.

## Leczenie diety

Nieodłącznym elementem postępowania w cukrzycy i edukacji w zakresie samodzielnej kontroli leczenia jest leczenie dietetyczne (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* [21, 22].

Celem leczenia dietetycznego u wszystkich chorych na cukrzycę jest:

1. Osiągnięcie i utrzymanie optymalnych wartości metabolicznych, w tym:
  - Prawidłowych lub zbliżonych do nich (o ile pozwala na to bezpieczeństwo leczenia) wartości stężenia glukozy we krwi, aby zapobiec lub zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań;
  - Profilu lipidów i lipoprotein zmniejszającego ryzyko powikłań makroangiopatycznych;
  - Wartości ciśnienia tętniczego, przy których zmniejsza się ryzyko wystąpienia chorób naczyń.
2. Zapobieganie i leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy. Należy zmienić rodzaj diety i ilość przyjmowanych składników odżywczych oraz styl życia w sposób odpowiedni dla zapobiegania i leczenia otyłości, dyslipidemii, choroba układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego i nefropatii.
3. Poprawa stanu zdrowia przez prawidłowe odżywianie się i aktywność fizyczną.

4. Zaspokojenie indywidualnych potrzeb związanych z dietą z uwzględnieniem preferencji i zwyczajów osobistych lub kulturowych. Należy także uwzględniać życzenia poszczególnych osób oraz ich chęć do wprowadzenia zmian.

Cele leczenia dietetycznego w szczególnych sytuacjach obejmują:

1. 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.
2. U młodych chorych na cukrzycę typu 2 — ułtwienie zmiany nawyków związanych z posiłkami i aktywnością fizyczną w celu zmniejszenia insulinooporności i poprawy stanu metabolicznego.
3. U kobiet w ciąży i karmiących piersią — zapewnienie odpowiedniego dostarczania energii i składników odżywczych, koniecznych dla prawidłowego przebiegu ciąży i laktacji.
4. U osób w starszym wieku — uwzględnienie odpowiednich dla danego wieku potrzeb odżywczych i psychospołecznych.
5. Nauczanie 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 schorzeniom).
6. 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 całego zespołu opieki diabetologicznej i chorego na cukrzycę. Ze względu na złożoność problemów związanych z żywieniem zaleca się, aby osobą odpowiedzialną za leczenie dietetyczne 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 opracowywać indywidualnie, uwzględniając różnice kulturowe, styl życia i względy finansowe. Podstawą oceny skuteczności leczenia dietetycznego jest monitorowanie stężenia

glukozy, HbA<sub>1c</sub> i lipidów, ciśnienia tętniczego i funkcji nerek. Jeżeli nie osiąga się wyznaczonych celów, należy zmienić zasady całej opieki nad chorym i planu leczenia.

### Zalecenia

*Klasa B*

- U chorych na cukrzycę leczenie dietetyczne powinno się dobierać indywidualnie w zależności od wyznaczonych celów terapii, w razie możliwości powinien to robić dietetyk znający zasady leczenia dietetycznego cukrzycy [19].

### Aktywność fizyczna

Znaczenie wysiłku fizycznego w cukrzycy wykazano w opracowanym przez ADA przeglądzie danych dotyczących tego zagadnienia [23, 24]. Stwierdzono, że regularne ćwiczenia poprawiają kontrolę glikemii, zmniejszają ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, obniżają masę ciała, poprawiają samopoczucie. Dodatkowo regularne wykonywanie ćwiczeń może zapobiec rozwinięciu się cukrzycy typu 2 u osób obciążonych dużym ryzykiem jej wystąpienia.

Przed wprowadzeniem programu ćwiczeń fizycznych należy dokładnie zbadać chorego na cukrzycę i wykonać odpowiednie badania diagnostyczne. Należy w nich uwzględnić występowanie powikłań makro- i mikroangiopatycznych, gdyż wysiłek fizyczny może wpływać niekorzystnie (patrz następny rozdział dotyczący badań w kierunku choroby wieńcowej [CHD, *coronary heart disease*]). Ustalenie ograniczeń umożliwia opracowanie indywidualnego planu aktywności fizycznej związanego z minimalnym ryzykiem.

Wysiłek fizyczny o różnym stopniu nasilenia, m.in. aktywność w czasie wolnym, sporty rekreacyjne oraz profesjonalne uczestnictwo w zawodach, może być wykonywany przez chorych na cukrzycę, u których nie stwierdzono powikłań, posiadających dobrą kontrolę glikemii. Ważnym elementem postępowania jest umiejętność dostosowania sposobu leczenia (w tym insulinoterapii i leczenia dietetycznego), aby zapewnić bezpieczeństwo podczas uprawiania aktywności fizycznej.

### Zalecenia

*Klasa B*

- Regularną aktywność fizyczną, dostosowaną do występujących powikłań, zaleca się wszystkim chorym na cukrzycę, którzy są zdolni do jej uprawiania.

## Profilaktyka i leczenie powikłań cukrzycy

### 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 makro-naczyniowych. Do czynników ryzyka 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 następnych rozdziałach przedstawiono skrótowo dane, szczegółowo omówione w opracowaniach ADA, dotyczące nadciśnienia tętniczego [25], dyslipidemii [26], leczenia kwasem acetylosalicylowym [27] i zaprzestania palenia tytoniu [28] oraz w stanowisku ADA na temat CHD u chorych na cukrzycę [29]. Należy zwrócić szczególną uwagę na zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, gdy tylko jest to możliwe, a lekarze powinni zwracać uwagę na objawy miażdżycy.

### 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 mikro-naczyniowych, takich jak retinopatia i nefropatia. W cukrzycy typu 1 nadciśnienie tętnicze jest często następstwem nefropatii. W cukrzycy typu 2 stanowi ono 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 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 [30, 31]. Analiza epidemiologiczna wskazuje, że ciśnienie tętnicze wyższe niż 120/80 mm Hg wiąże się ze zwiększoną częstością incydentów sercowo-naczyniowych i większą umieralnością chorych na cukrzycę [32]. Uzasadnione jest więc ustalenie pożądanego wartości

ści ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg, o ile 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 soli, redukcja masy ciała (o ile jest to wskazane) i spożycia alkoholu oraz zwiększenie aktywności fizycznej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób niechorujących na cukrzycę [33]. Takie postępowanie nefarmakologiczne może również pozytywnie wpływać na kontrolę glikemii i lipidów.

Wykazano, że obniżanie ciśnienia tętniczego z wykorzystaniem leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), blokerów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*),  $\beta$ -adrenolityków i blokerów kanałów wapniowych, zmniejsza liczbę incydentów sercowo-naczyniowych i/lub, w niektórych badaniach, zwalnia postęp nefropatii i retinopatii. U chorych na cukrzycę nie badano wpływu innych leków przeciwnadciśnieniowych na przebieg choroby. Nie wykazano jednoznacznej przewagi żadnej grupy leków, choć wyniki wielu badań wskazują, że inhibitory ACE w większym stopniu zmniejszają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych niż blokery kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyny [34, 35]. Wykazano, że inhibitory ACE zmniejszają ryzyko progresji nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1, a u chorych na cukrzycę typu 2 zmniejszają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono również, że ARB zwalniają postęp nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) obserwacje w grupie przyjmującej  $\alpha$ -bloker zakończono wcześniej, po przeprowadzeniu częściowej analizy, która wykazała znacząco mniejszą skuteczność tej grupy leków w porównaniu z lekami moczopędnymi w leczeniu zastoinowej niewydolności serca [36]. Wielu chorych musi stosować co najmniej 3 leki, aby osiągnąć wyznaczone cele.

Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić występowanie nadciśnienia tętniczego u tych chorych, u których stwierdzono jego podwyższone wartości. Należy dokonać ponownego pomiaru ciśnienia w ciągu miesiąca, z wyjątkiem przypadków, gdy wartość DBP przekracza 110 mm Hg. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym powinni jak najczęściej zgłaszać się na wizyty do momentu uzyskania odpowiedniej kontroli 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 (oceniającą przed leczeniem), kontrolę glikemii, i wdrożyć odpowiednie leczenie.

## Zalecenia

### Badania przesiewowe i diagnostyczne

*Stanowisko ekspertów*

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

### Leczenie

*Klasa A*

- U chorych na cukrzycę należy dążyć do obniżenia wartości DBP poniżej 80 mm Hg;
- 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 osiąga się wyznaczonych celów, należy rozpocząć leczenie farmakologiczne;
- Chorych na nadciśnienie tętnicze (SBP  $\geq$  140 mm Hg lub DBP  $\geq$  90 mm Hg) należy leczyć farmakologicznie i metodami nefarmakologicznymi, polegającymi na zmianie stylu życia;
- Leczenie można rozpocząć od zastosowania inhibitora ACE, ARB,  $\beta$ -adrenolityku lub leku moczopędnego. Leczenie można poszerzyć o leki z tych lub innych grup;
- U chorych na nadciśnienie tętnicze z mikroalbuminurią lub jawną albuminurią/nefropatią należy rozważyć stosowanie przede wszystkim inhibitora ACE lub ARB. W przypadku stwierdzenia braku tolerancji wobec jednej z tych grup leków, należy zastosować lek z drugiej grupy;
- Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem ACE (przy braku przeciwwskazań) u chorych powyżej 55 lat, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, u których stwierdza się inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wywiad w kierunku choroby układu krążenia, dyslipidemię, mikroalbuminurię, palenie tytoniu), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych;
- U chorych z niedawno przebyłym zawałem serca należy rozważyć dodatkowe stosowanie  $\beta$ -adrenolityków, aby zmniejszyć śmiertelność.

*Klasa B*

- U chorych na cukrzycę należy dążyć do obniżenia SBP do wartości poniżej < 130 mm Hg.

*Klasa C*

- U chorych z mikroalbuminurią lub jawną nefropatią, którzy nie tolerują inhibitorów ACE lub ARB, należy rozważyć stosowanie niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych.

*Stanowisko ekspertów*

- Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy w czasie leczenia inhibitorami ACE i ARB;
- Ciśnienie tętnicze u osób starszych należy obniżyć stopniowo, aby uniknąć wystąpienia powikłań;
- Chorych, u których pomimo 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.

**Leczenie zaburzeń lipidowych**

U chorych na cukrzycę typu 2 często występują zaburzenia lipidowe, z którymi wiąże się większa częstość chorób sercowo-naczyniowych. 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 tych po wcześniejszych incydentach sercowo-naczyniowych.

W trzech badaniach dotyczących profilaktyki wtórnej wykazano, że stosowanie inhibitorów reduktazy HMG CoA (statyn) powoduje znaczne zmniejszenie częstości incydentów wieńcowych i mózgowych u chorych na cukrzycę [37–39]. W badaniach dotyczących prewencji pierwotnej (również z zastosowaniem statyn) wykazano w małej grupie chorych na cukrzycę podobną tendencję do zmniejszania częstości wspomnianych incydentów [40]. Również w dwóch badaniach z zastosowaniem leku z grupy fibratów — gemfibrozylu — stwierdzono rzadsze występowanie sercowo-naczyniowych kryteriów badania [41, 42]. W badaniu *Helsinki Heart Study*, dotyczącym prewencji pierwotnej, w małej grupie chorych na cukrzycę wykazano tendencję do istotnego zmniejszenia

liczby incydentów sercowo-naczyniowych [41]. 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 LDL wiązała się ze znamienym zmniejszeniem liczby obserwowanych incydentów [42].

W tabeli 7 przedstawiono pożądane wartości stężeń lipidów. U niektórych chorych wartości te można osiągnąć za pomocą zmiany nawyków żywieniowych, zwiększonej aktywności fizycznej i redukcji masy ciała. Leczenie dietetyczne należy dostosować do wieku chorego, typu cukrzycy, stosowanych leków, stężenia lipidów i chorób współwystępujących. Podstawową metodą działania 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 modyfikacji stylu życia i odpowiedniej kontroli glikemii nie uzyska się zadowalających wyników, należy zastosować leczenie farmakologiczne, którego podstawowym jego celem jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Statyny są lekiem z wyboru stosowanym w celu redukcji LDL. Stężenie cholesterolu frakcji HDL jest umiarkowanie podwyższone podczas terapii statynami.

U chorych z LDL między 100 mg/dl (2,60 mmol/l) a 129 mg/dl (3,30 mmol/l) można zastosować różne metody leczenia, w tym intensywniejsze metody modyfikacji diety i leczenie farmakologiczne statynami. Przy stężeniu cholesterolu frakcji HDL niższym niż 40 mg/dl, a LDL zawierającym się w zakresie 100–129 mg/dl, można zastosować fibraty, na przykład fenofibrat.

Najlepsze wyniki w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji HDL uzyskuje się, stosując niacynę, która może jednak zwiększać glikemię [43]. Tę z kolei można utrzymać dzięki modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego i podawaniu kwasu nikotynowego w średnich dawkach ( $\leq 3$  g/d.).

U chorych wymagających leczenia stężenia lipidów wszystkich trzech frakcji skuteczna może być terapia skojarzona statyną i fibratem, która jednak wiąże się z większym ryzykiem zapalenia mięśni i/lub rhabdomiolizy.

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 z równoczesnymi innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL do poziomu  $\leq 110$  mg/dl (2,80 mmol/l) [44].

Tabela 7. Docelowe wartości stężeń lipidów u dorosłych chorych na cukrzycę

	Cel	Stopień wiarygodności dowodów
Cholesterol frakcji LDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	B
Cholesterol frakcji HDL	Mężczyźni: > 45 mg/dl (1,15 mmol/l) Kobiety: > 55 mg/dl (1,40 mmol/l)	C
Triglicerydy	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	C

Uwaga: W niedawno opublikowanych III wytycznych NCEP/ATP III sugeruje się, że u chorych, u których stężenie triglicerydów wynosi  $\geq 200$  mg/dl, należy oznaczyć stężenie cholesterolu „nie-HDL”, a jako docelowe należy przyjąć jego stężenie < 130 mg/dl [45]

## Zalecenia

### Zalecenia ogólne

#### Klasa A

- Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL wiąże się ze zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych.

#### Klasa B

- Obniżenie stężenia triglicerydów i podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL wiąże się ze zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych.

### Cele

#### Klasa B

- U dorosłych najważniejszym celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

#### Klasa C

- 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 45 mg/dl (1,15 mmol/l), a u kobiet — do wartości powyżej 55 mg/dl (1,40 mmol/l).

### Badania przesiewowe

#### Stanowisko ekspertów

- U dorosłych badania gospodarki lipidowej należy wykonywać przynajmniej raz w roku lub częściej, o ile jest to konieczne, aż do osiągnięcia wyznaczonych celów. U dorosłych, u których wartości stężeń lipidów wskazują na małe ryzyko (tab. 6), badania należy powtarzać co 2 lata;

- 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.

### Leczenie

#### Klasa A

- 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;
- Jeżeli za pomocą modyfikacji stylu życia nie uzyskuje się wyznaczonych parametrów gospodarki lipidowej, konieczne jest leczenie farmakologiczne;
- Jako leki pierwszego wyboru w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL stosuje się statyny;
- Wykazano, że leczenie fibratami chorych z niskimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL wiąże się z rzadszym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz spowalnia progresję zmian w błonie wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej. Powinno się zachować ostrożność w zalecaniu leczenia skojarzonego fibratami i statynami, aby zminimalizować ryzyko zapalenia mięśni.

### Leczenie kwasem acetylosalicylowym chorych na cukrzycę

Kwas acetylosalicylowy blokuje syntezę tromboksanu przez acetylację cyklooksygenazy płytkowej. Stosowany jest 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 kwas acetylosalicylowy skutecznie zapobiega incydentom sercowo-naczyniowym, w tym udarowi mózgu i zawałowi

serca. W wielu badaniach wykazano zmniejszenie o około 30% częstości zawału serca i o 20% częstości udaru mózgu w różnych grupach chorych, w tym u osób w młodszym i średnim wieku, z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej, obojga płci, chorujących na nadciśnienie tętnicze.

W większości badań klinicznych stosowano dawki 75–325 mg/d. 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. Nie udowodniono jednak korzystnego działania tego leku w profilaktyce pierwotnej chorych w wieku poniżej 30 lat, obciążonych małym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.

Wtórna analiza niektórych badań wykazała, że leczenie kwasem acetylosalicylowym może osłabiać korzystne działanie inhibitorów ACE u chorych z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (tzn. po przebytych zawałach serca, z dławicą piersiową i zastoinową niewydolnością serca) [46]. Jednakże do czasu opublikowania dodatkowych badań, leczenie inhibitorami ACE nie wyklucza stosowania kwasu acetylosalicylowego. Wykazano, że klopido-grel zmniejsza częstość chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych bez cukrzycy. Należy rozważyć stosowanie go jako leku wspomagającego u chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem lub alternatywnie u chorych, którzy nie tolerują kwasu acetylosalicylowego.

## Zalecenia

### Klasa A

- U wszystkich dorosłych chorych na cukrzycę, u których stwierdza się makroangiopatię, należy stosować kwas acetylosalicylowy (75–325 mg/d.);
- U chorych na cukrzycę w wieku co najmniej 40 lat, z innymi czynnikami (jednym lub więcej) ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej (75–325 mg/d.);
- Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u chorych w wieku poniżej 21 lat ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a.

### Klasa B

- Należy rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego u chorych w wieku 30–40 lat, u których stwierdza się obecność innych czynników ryzyka.

## Zaprzestanie palenia tytoniu

Bardzo dużo danych uzyskanych z badań epidemiologicznych, prób z dopasowaną grupą kontrolną i z badań grupowych, w przekonujący sposób wskazuje na powiązania przyczynowe między paleniem tytoniu a ryzykiem utraty zdrowia [28]. 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 co najmniej takie jak w całej populacji. W innych badaniach dotyczących chorych na cukrzycę jednoznacznie wykazano wśród palaczy tytoniu zwiększone ryzyko chorobowości i przedwczesnych zgonów wynikających z makroangiopatii. 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 [47, 48].

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

## Zalecenia

### Klasa A

- Wszystkim chorym należy doradzać niepalenie tytoniu.

### Klasa B

- Rutynowa opieka diabetologiczna powinna zapewniać także poradnictwo w zakresie zaprzestania palenia tytoniu oraz inne formy leczenia tego nałogu.

## Wykrywanie i leczenie choroby wieńcowej

U chorych na cukrzycę bez objawów jednoznacznych lub sugerujących chorobę niedokrwinną serca zaleca się wstępną diagnostykę, a następnie 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 u krewnych choroby niedokrwiennej serca w młodszym wieku, mikro- lub makroalbuminuria. Należy rozważyć wykonanie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u następujących osób:

- 1) z typowymi lub nietypowymi objawami kardiologicznymi;
  - 2) z nieprawidłowym wynikiem badania EKG w spoczynku;
  - 3) z objawami miażdżycy tętnic obwodowych lub szyjnych;
  - 4) prowadzących siedzący tryb życia, w wieku powyżej 35 lat, planujących rozpocząć intensywne ćwiczenia fizyczne
- lub
- 5) z co najmniej dwoma wymienionymi wyżej czynnikami ryzyka.

Dotychczas nie wykazano jednak, aby przeprowadzenie próby wysiłkowej u osób bez objawów CHD, u których występują czynniki ryzyka, wpływało na poprawę rokowania. U osób 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 przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej [29].

## Zalecenia

*Stanowisko ekspertów*

- 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 mogący obejmować elektrokardiograficzną i/lub echokardiograficzną próbę wysiłkową i/lub obrazowanie perfuzji;
- 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.

## Wykrywanie i leczenie innych powikłań

### 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 jest utrzymująca się albuminuria rzędu 30–299 mg/d. (mikroalbuminuria). Jest ona również istotnym wskaźnikiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. U chorych z potwierdzoną mikroalbuminurią w ciągu kilku lat rozwinię się prawdopodobnie klinicznie jawna albuminuria ( $\geq 300$  mg/d.) i zmniejszy przesączanie kłębuszkowe (GFR, *glomerular filtration rate*). Po pojawieniu się klinicznie jawnej albuminurii ryzyko rozwoju ESRD w cukrzycy typu 1 jest wysokie, a w cukrzycy typu 2 znaczne.

W ciągu ostatnich kilku lat wykazano, że za pomocą różnych metod interwencji można zmniejszyć 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 w cukrzycy typu 1 [49, 50] i w cukrzycy typu 2 [12] pojawienie się mikroalbuminurii i jej progresję do klinicznie jawnej albuminurii. Badanie UKPDS jednoznacznie udowodniło, że odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego może zwalniać progresję nefropatii [31]. W dużych prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych obejmujących chorych na cukrzycę typu 1 i 2 wykazano przewagę inhibitorów ACE i ARB nad innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi pod względem opóźniania przejścia mikroalbuminurii w klinicznie jawną albuminurię. Leki te mogą także zwalniać szybkość zmniejszania się GFR u chorych z klinicznie jawną albuminurią [51–55]. Inhibitory ACE zmniejszają również częstość ciężkich chorób sercowo-naczyniowych (tj. zawału serca, udaru mózgu) i spowodowanego nimi zgonu, co potwierdza celowość stosowania tych leków u chorych z mikroalbuminurią [55]. Wykazano również, że ARB zwalniają postęp albuminurii i klinicznej nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 [56–58].

Metaanaliza wyników wielu mniejszych badań wskazuje, że ograniczanie spożycia białka może być korzystne, jeżeli pomimo optymalnej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego nefropatia prawdopodobnie nadal postępuje [59].

Mikroalbuminurię można oznaczać, wykorzystując 3 metody:

1. Pomiar stosunku stężenia albumin do stężenia kreatyniny w dowolnej porcji moczu;
2. Oznaczenie stężenia albumin w całodobowej zbiorce moczu z równoczesnym oznaczeniem stężenia kreatyniny, umożliwiając ocenę klirensu kreatyniny;

3. Badanie wykonane z próbki moczu zebranej w określonym czasie (np. w ciągu 4 godzin lub przez całą noc). Rozpoznanie mikroalbuminurii można postawić, gdy w dwóch z trzech badań wykonanych w okresie 6 miesięcy wykaże się nieprawidłowe wyniki. W tabeli 8 przedstawiono nieprawidłowe wartości wydalania albumin.

Znaczenie corocznego badania obecności białka w moczu za pomocą testów paskowych i 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 w celu oceny odpowiedzi na leczenie i postępu choroby.

Całościowe omówienie leczenia nefropatii zawarto w stanowisku ADA, zatytułowanym *Diabetic Nephropathy* [60].

## Zalecenia

### Zalecenia ogólne

*Klasa A*

- Należy dążyć do optymalnej kontroli glikemii, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju nefropatii i/lub zwolnić jej postęp;
- Należy dążyć do uzyskania optymalnego ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju nefropatii i/lub zwolnienia jej postępu.

### Badania przesiewowe

*Stanowisko ekspertów*

- Coroczne badanie mikroalbuminurii powinno się wykonywać:
  - U osób chorujących na cukrzycę typu 1 od ponad 5 lat i
  - U wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 w momencie postawienia rozpoznania cukrzycy.

## Leczenie

*Klasa A*

- Zarówno inhibitory ACE, jak i ARB można stosować w leczeniu albuminurii/nefropatii:
  - U chorych na cukrzycę typu 1 i nadciśnienie tętnicze lub u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z mikroalbuminurią lub klinicznie jawną albuminurią; początkowo lekami pierwszego wyboru są inhibitory ACE;
  - U chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią lub klinicznie jawną albuminurią; początkowo lekami z wyboru są ARB;
- W wypadku złej tolerancji jednej z wymienionych grup leków, należy zastosować drugą.

*Klasa B*

- Po rozwinięciu się jawnej nefropatii należy ograniczyć dobowe spożywanie białka do maksymalnie 0,8 g/kg masy ciała (~10% dobowej podaży kalorii), czyli obecnie zalecane wartości dobowego spożycia białka przez dorosłych. U niektórych chorych może być wskazane dalsze ograniczanie spożycia białka w celu zwolnienia tempa zmniejszania GFR;
- Leczenie skojarzone inhibitorami ACE i ARB zmniejsza albuminurię w większym stopniu niż oddzielne stosowanie każdego z tych leków.

*Stanowisko ekspertów*

- Stosując inhibitory ACE lub ARB, należy monitorować stężenie potasu w surowicy, aby uniknąć wystąpienia hiperkaliemii;
- W przypadku spadku GFR do wartości poniżej 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 2,0 mg/dl (180 μmol/l) lub trudności w leczeniu nadciśnienia tętniczego albo w kontrolowaniu hiperkaliemii, należy rozważyć przekazanie chorego pod dalszą opiekę poradni

Tabela 8. Definicje nieprawidłowego wydalania albumin z moczem

Rodzaj	Zbiórka dobowa [mg/24 h]	Okresowa zbiórka moczu [μg/min]	Badanie dowolnej próbki moczu [μg/mg kreatyniny]
Wydalenie prawidłowe	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30–299	20–199	30–299
Kliniczna albuminuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Ze względu na zmienność wydalania albumin z moczem, zanim uzna się, że chory spełnia któreś z powyższych kryteriów, należy uzyskać nieprawidłowe wyniki oznaczeń w dwóch z trzech próbek moczu zebranych w okresie 3–6 miesięcy. Wydalanie albumin z moczem może zwiększyć się ponad normę, jeżeli w ciągu 24 godzin poprzedzających zbiórkę moczu wykonywano ćwiczenia fizyczne, w zakażeniach, gorączce, zastoinowej niewydolności serca, znacznej hiperglikemii lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym



specjalistycznej doświadczonej w leczeniu cukrzycowej choroby nerek;

- Należy rozważyć stosowanie niedyhydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych u chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE lub ARB.

### 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. Obecność wymienionych poniżej stanów zwiększa ryzyko amputacji stopy:

- Neuropatia obwodowa z utratą czucia;
- Zmieniona biomechanika (łącznie z neuropatią);
- Objawy miejscowo zwiększonego ciśnienia (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. Szczegółowy opis danych i ich omówienie zawarto w przeglądzie i stanowisku ADA, zatytułowanym *Preventive Foot Care in Persons With Diabetes* [61, 62].

W niektórych przypadkach schorzeń stóp, a zwłaszcza w przypadku 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 [63].

### Zalecenia

#### Klasa A

- U chorych z owrzodzeniami stóp i osób obciążonych dużym ryzykiem ich rozwoju, a szczególnie u osób z wcześniej występującymi owrzodzeniami lub amputacjami, wskazane jest postępowanie wielospecjalistyczne.

#### Klasa B

- Ocenę stóp może przeprowadzić lekarz podstawowej opieki zdrowotnej; powinna ona obejmować badanie z wykorzystaniem filamentów Semmesa-Weinsteina i stroika oraz badanie palpacyjne i wzrokowe;
- Należy szkolić wszystkich chorych, 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 chorego do dbałości o stopy.

#### Klasa C

- Chorych obciążonych dużym ryzykiem należy przekazać pod stałą opiekę specjalisty chorób stóp;
- U chorych z objawami chromania przestankowego należy wykonać bardziej szczegółową ocenę układu naczyniowego oraz rozważyć wykonywanie ćwiczeń i wprowadzenie postępowania chirurgicznego.

#### Stanowisko ekspertów

- U chorych na cukrzycę należy raz w roku wykonywać pełne badanie stóp w celu wykrycia czynników ryzyka wystąpienia owrzodzeń i konieczności amputacji. Podczas każdej rutynowej wizyty należy dokonać oceny wzrokowej stóp.

### Badania przesiewowe i leczenie retinopatii

Retinopatia cukrzycowa jest bardzo swoistym powikłaniem naczyniowym cukrzycy zarówno 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 ślepoty u dorosłych w wieku 20–74 lat.

W dużych badaniach prospektywnych wykazano, że intensywne leczenie cukrzycy, mające być pomocne w uzyskaniu wartości glikemii zbliżonych do prawidłowych, zapobiega retinopatii cukrzycowej i/lub opóźnia jej początek [11, 12]. Wydaje się, że oprócz samej kontroli glikemii na ryzyko rozwoju retinopatii wpływa także wiele innych czynników. Retinopatia występuje łącznie z nefropatią. Wysokie ciśnienie tętnicze jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju 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. Wy-

niki wielu badań klinicznych i jednego prospektywnego badania z grupą kontrolną wskazują, że retinopatia może się nasilić podczas ciąży u kobiety chorej na cukrzycę typu 1 [64]. W ciąży i przez rok po porodzie może dojść do przejściowego pogorszenia retinopatii. Ryzyko takiego przebiegu można zmniejszyć, stosując fotokoagulację laserem [65].

Jednym z głównych celów przesiewowego badania 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) [66–70] i *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) [71–77].

W badaniu DRS oceniano, czy fotokoagulacja panretinalna (obejmująca całą siatkówkę) może zmniejszyć ryzyko utraty wzroku w przebiegu PDR. Ciężki ubytek widzenia (tzn. ostrość wynosząca najwyżej 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 szklistego z nowotworzeniem naczyń siatkówki). U 26% spośród osób z nielezionej grupy kontrolnej ze stwierdzonymi HRC nastąpiła progresja do ciężkiego 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 pogorszenie ostrości widzenia nastąpiło u 20% (np. z 20/50 do 20/100), a w przypadku leczonych — u 8%. Badanie ETDRS wykazało także, że panretinalnej fotokoagulacji nie należy wykonywać u osób z łagodną lub umiarkowaną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR, *nonproliferative diabetic retinopathy*), pod warunkiem poddania tych pacjentów starannej obserwacji. 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 ciężkiej utraty wzroku i wiotkości.

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 zawarto w stanowisku ADA [64, 78].

## Zalecenia

### Zalecenia ogólne

#### Klasa A

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

### Badania przesiewowe

#### Klasa B

- 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;
- U chorych na cukrzycę typu 2 wstępne pełne badanie okulistyczne przy rozszerzonych źrenicach należy przeprowadzić zaraz po rozpoznaniu choroby;
- Kolejne badania u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 powinno się przeprowadzać co roku, a wykonywać je powinien okulista posiadający wiedzę i doświadczenie w rozpoznawaniu retinopatii cukrzycowej oraz jej leczeniu. W przypadku nasilania się retinopatii konieczne może być częstsze przeprowadzanie badań;
- U planujących ciążę kobiet z rozpoznaną cukrzycą należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne oraz należy je poinformować o ryzyku

rozwoju i/lub progresji retinopatii. Kobiety chore na cukrzycę w pierwszym trymestrze ciąży muszą przejść szczegółowe badanie okulistyczne 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.

## Leczenie

### Klasa A

- Leczenie laserem może zmniejszyć ryzyko utraty wzroku u chorych ze zmianami o cechach dużego ryzyka;
- Chorych z obrzękiem plamki żółtej, z ciężką NPDR lub PDR powierzyć opiece okulisty posiadającego odpowiednią wiedzę i doświadczenie w leczeniu retinopatii cukrzycowej.

## Profilaktyka

### Opieka przed zajściem w ciążę

Ciężkie wady wrodzone pozostają główną przyczyną śmiertelności i ciężkich chorób u niemowląt, których matki są chore na cukrzycę typu 1 i 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 zwiększenie częstości wad wrodzonych u dzieci matek chorych na cukrzycę o 1–2% w porównaniu z dziećmi matek niechorujących na cukrzycę dotyczy jedynie kobiet, których stężenia HbA<sub>1c</sub> w pierwszym trymestrze wynoszą powyżej 1% w stosunku do normy.

W pięciu nierandomizowanych badaniach porównano częstość wad wrodzonych u dzieci matek uczestniczących w programie opieki diabetologicznej przed poczęciem i matek, u których rozpoczęto intensywną opiekę diabetologiczną dopiero po zajściu w ciążę. Programy opieki przed poczęciem, którą prowadził interdyscyplinarny zespół, miały zapewnić przeszkolenie chorej w zakresie samokontroli cukrzycy za pomocą diety, intensywnej insulinoterapii i samodzielnego oznaczania glikemii. Celem stało się osiągnięcie prawidłowych stężeń glukozy we krwi i u ponad 80% uczestniczących w programach

kobiet stężenie HbA<sub>1c</sub> przed poczęciem było prawidłowe [79–83]. We wszystkich pięciu badaniach ciężkie wady wrodzone występowały znacznie rzadziej u dzieci, których matki uczestniczyły w programie opieki przed poczęciem (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 przed poczęciem 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 jednak, ogromna liczba dowodów potwierdza słuszność koncepcji możliwości zmniejszenia częstości lub zapobiegania wadom wrodzonym dzięki starannemu leczeniu cukrzycy przed zajściem w ciążę.

Planowanie ciąży w znacznym stopniu ułatwia opiekę diabetologiczną przed poczęciem. 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, gdy pacjentka chce zajść w ciążę. Przed zajściem należy uzyskać dobrą kontrolę metaboliczną.

Kobietę planującą zajście w ciążę powinien prowadzić zespół różnych specjalistów doświadczonych w opiece nad chorymi na cukrzycę przed ciążą i w jej czasie. 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 przed poczęciem jest:

1. Włączenie chorej do programu opieki diabetologicznej;
2. Osiągnięcie możliwie najmniejszych stężeń HbA<sub>1c</sub> bez nadmiernej 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 zawarto w stanowisku ADA [84, 85].

**Zalecenia***Klasa B*

- Przed podjęciem próby poczęcia stężenie HbA<sub>1c</sub> powinno być prawidłowe lub do niego zbliżone.

*Klasa C*

- Przed zajściem w ciążę należy odstawić inhibitory ACE.

*Stanowisko ekspertów*

- 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;
- U kobiet chorujących na cukrzycę, rozważających zajście w ciążę, należy rozpoznać i, w razie konieczności, leczyć cukrzycową retinopatię, nefropatię, neuropatię i chorobę wieńcową;
- Przed zajściem w ciążę należy odstawić doustne leki hipoglikemizujące i ARB.

**Szczepienia ochronne**

Osoby starsze i przewlekle chore często zapadają na grypę i zapalenie płuc, czyli zakażenia którym można zapobiegać, związane z dużą umieralnością i chorobowością. Chorobowość i śmiertelność związane z grypą i pneumokokowym zapaleniem płuc u chorych na cukrzycę oceniano w niewielu badaniach. W badaniach obserwacyjnych dotyczące przewlekle chorych, w tym chorych na cukrzycę, wykazano 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% [86]. 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 znacząco zmniejszające ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań [87, 88]. 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 pneumokokowe-

mu 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 zawarte jest w odpowiednich pracach przeglądowych i stanowisku Towarzystwa [89, 90].

**Zalecenia***Klasa C*

- Wszystkich chorych na cukrzycę powyżej 6 miesięcy życia należy co roku szczepić na grypę;
- 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 przed co najmniej 5 laty, a także w zespole nerczycowym, przewlekłej niewydolności nerek i w innych stanach zmniejszonej odporności, na przykład po przeszczepieniu narządu.

**Uwagi specjalne****Opieka nad chorymi na cukrzycę w starszym wieku**

Cukrzyca jest ważnym problemem zdrowotnym starzejącego się społeczeństwa. Występuje u około 10% osób powyżej 65 lat. Przewiduje się, że w najbliższych latach liczba osób w starszym wieku chorych na cukrzycę gwałtownie się zwiększy. Niestety, nie przeprowadzono długofalowych badań wykazujących korzyści ze szczegółowej kontroli glikemii u osób powyżej 65 lat. U osób starszych należy w przemyślany sposób opracować indywidualny schemat postępowania, uwzględniając różnorodność procesu starzenia się. Osoby, u których odpowiednio długi spodziewany czas życia (10–20 lat) pozwoli na wykorzystanie dobrodziejstwa 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 lub zaburzeniami poznawczymi lub czynnościowymi uzasadnione jest przyjęcie wyższych wartości glikemii jako docelowych. Prawdopodobieństwo odniesienia korzyści przez tych chorych z rzadszego występowania powikłań makroangiopatycznych jest mniejsze, podczas gdy działania niepożądane spowodowane hipoglikemią mogą mieć cięższy prze-

bieg. Przewlekła hiperglikemia może wywołać stan katabolizmu prowadzący do niedożywienia, pogorszenia funkcjonowania oraz jakości życia. U chorych z nieodpowiednią kontrolą glikemii mogą wystąpić także ostre powikłania cukrzycy, w tym hipermolalna śpiączka cukrzycowa. Jako uzasadnione, choć niepoparte dowodami naukowymi, i pożądane cele leczenia można przyjąć wartości glikemii na czczo poniżej 140 mg/dl, a po posiłku < 200–220 mg/dl.

U chorych w starszym wieku można stosować te same leki jak u osób młodszych, należy jednak zachować szczególną ostrożność w zalecaniu i monitorowaniu ich działania. Stosowanie metforminy jest często przeciwwskazane ze względu na niewydolność nerek czy serca. Pochodne sulfonilomocznika i inne leki pobudzające wydzielanie insuliny mogą wywoływać hipoglikemię. Również insulina może spowodować hipoglikemię, poza tym przy jej stosowaniu 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 w skali NYHA). Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy są lekami bezpiecznymi, mogą być jednak nietolerowane, a ich skuteczność w monoterapii może również nie być wystarczająca. 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 sercowo-naczyniowych 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 w grupie osób 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 postawienia wstępnego rozpoznania wyjątkowo ważne jest ustalenie celów leczenia oraz rozpoczęcie nauki samodzielnego postępowania w cukrzycy. Należy zapewnić solidne podstawy wynikające z edukacji pacjenta, tak aby chory i jego rodzina stawali się coraz bardziej niezależni w samodzielnym postępowaniu ze swoją chorobą. Konieczna może być modyfikacja ustalonych celów kontroli glikemii, ponieważ u dzieci w wieku poniżej 6 czy 7 lat może występować „nieświadomość hipoglikemii”, co jest spowodowane brakiem umiejętności odróżniania i reagowania na jej objawy. Dlatego dzieci te są obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych następstw hipoglikemii.

U małych dzieci często występują równocześnie inne choroby. Należy ustalić zasady postępowania w takich przypadkach, obejmujące badanie ketozy oraz naukę zapobiegania ciężkiej hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej, które wymagają leczenia szpitalnego i mogą prowadzić do ciężkich zaburzeń, a nawet do zgonu [18]. 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 trzech lub czterech wstrzyknięć insuliny lub ciągłego wlewu podskórnego.

Ważnym zagadnieniem, zasługującym w tej grupie wiekowej na szczególną uwagę, jest „stosowanie się do zaleceń”. Schemat leczenia, niezależnie od sposobu opracowania, jest właściwy tylko wtedy, gdy rodzina i/lub chory potrafią go realizować. 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 odpowiedniego leczenia u tych chorych 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* [9].

Należy poinformować pracowników szkoły lub miejsca codziennego przebywania chorego o rozpoznaniu cukrzycy u jednego z uczniów oraz przedstawić objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii oraz sposoby jej leczenia. Wskazana jest możliwość oznaczania w tych miejscach 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* [91].

### 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, na przykład pomiaru stężenia HbA<sub>1c</sub>, czy zapewniono przeprowadzenie niektórych ważnych elementów postępowania, jak na przykład 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 na 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 podsumowań i analiz danych dotyczących leczenia, identyfikacji chorych zagrożonych z powodu nieprawidłowych wartości docelowych lub braku wyników badań;

- Zmiany dotyczące codziennej praktyki, takie jak zaplanowanie specjalnych wizyt przeznaczonych na omówienie i rozwiązanie problemów związanych z cukrzycą lub wizyt grupowych;
- Prowadzenie programów edukacyjnych dotyczących samoopieki w cukrzycy;
- Możliwość opieki nad każdym chorym indywidualnie, zwykle ze strony pielęgniarki;
- Dostępność porad doświadczonego konsultanta, na przykład endokrynologa czy edukatora;
- Te zasady są zwykle elementem szerszego postępowania, dlatego też trudno jest określić znaczenie każdej z nich. Oczywiście jest jednak, że w celu zapewnienia optymalnej opieki diabetologicznej konieczne jest zorganizowane, usystematyzowane działanie całego zespołu, w tym specjalistów.
- W mniejszych ośrodkach mogą być przydatne prostsze metody, takie jak schematy obejmujące kolejne etapy postępowania.

### PIŚMIENICTWO

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* 2002; 25 (supl. 1): S5–S20.
4. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., nr 727).
5. 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.
6. 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.
7. Dostępne na stronie: [www.preventdiabetes.com](http://www.preventdiabetes.com). Accessed October 2001.
8. Engelgau M.E., Narayan K.M.V., Herman W.H.: Screening for type 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care* 2000; 10: 1563–1580.
9. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (consensus statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
10. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S94–S96.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (consensus statement). *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778.
17. Jovanovic L. (red.): *Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes*. Wyd. 3. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2000.
18. American Diabetes Association: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S100–S108.
19. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (consensus statement). *Diabetes Care* 1994; 17: 81–86.
20. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (consensus statement). *Diabetes Care* 1987; 10: 93–99.
21. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. i wsp.: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (technical review). *Diabetes Care* 2002; 25: 148–198.
22. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S50–S60.
23. Schneider S.H., Ruderman N.B.: Exercise and NIDDM (technical review). *Diabetes Care* 1990; 13: 785–789.
24. Wasserman D.H., Zinman B.: Exercise in individuals with IDDM (technical review). *Diabetes Care* 1994; 17: 924–937.
25. 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.
26. Haffner S.M.: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
27. Colwell J.A.: Aspirin therapy in diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.
28. Haire-Joshu D., Glasgow R.E., Tibbs T.L.: Smoking and diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1999; 22: 1887–1898.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Hansson L., Zanchett 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. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Messerli F.H.: Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000; 355: 863–864.
37. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekus 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Peterson J.G., Topol E.J., Sapp S.K., Young J.B., Lincoff A.M., Lauer M.S.: Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2000; 109: 371–377.

47. U.S: Preventive Services Task Force: Counseling to prevent tobacco use. W: *Guide to Clinical Preventive Services*. Wyd. 2. Williams & Wilkins, 1996, Baltimore, MD, 597–609.
48. Fiore M., Bailey W., Cohen S.: Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline Number 18. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1996.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Laffel L.M.B., McGill J.B., Gans D.J., and 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.
53. Ravid M., Brosh D., Levi Z., Bar-Dayana Y., Ravid D., Rachmani R.: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 982–988.
54. Ravid M., Lang R., Rachmani R. Lishner M.: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 286–289.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S85–S89.
61. 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.
62. American Diabetes Association: Preventive foot care in people with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S69–S70.
63. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care (consensus statement). *Diabetes Care* 1999; 22: 1354–1360.
64. Aiello L.P., Gardner T.W., King G.L. i wsp.: Diabetic retinopathy (technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–156.
65. 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.
66. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1976; 81: 383–396.
67. 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.
68. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Design, methods, and baseline results: DRS report nr 6. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1981; 21: 149–209.
69. 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.
70. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: DRS report nr 14. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 239–253.
71. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report nr 1. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 1796–1806.
72. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: ETDRS report number 2. *Ophthalmology* 1987; 94: 761–774.
73. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: ETDRS report nr 3. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 254–264.
74. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report nr 4. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 265–272.
75. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991; 98: 741–756.
76. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991; 98 (supl.): 757–765.
77. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report nr 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766–785.
78. American Diabetes Association: Diabetic retinopathy (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S90–S93.
79. 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.
80. 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.
81. Rosenn B., Miodovnik M., Combs C.A., Khoury J., Siddigi T.A.: Preconception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 846–849.
82. Tchobrousky C., Vray M.M., Altman J.J.: Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies. *Diabet. Metab.* 1991; 17: 287–294.
83. 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.



84. Kitzmiller J.L., Buchanan T.A., Kjos S., Combs C.A., Ratner R.: Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions (technical review). *Diabetes Care* 1996; 19: 514–541.
85. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S82–S84.
86. 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.
87. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (nr RR-9): 1–25.
88. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (nr RR-8): 1–25.
89. 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.
90. American Diabetes Association: Immunization and the prevention of influenza and pneumococcal disease in people with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S117–S119.
91. American Diabetes Association: Care of children with diabetes in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S122–S126.