

PRZEWLEKŁE POWIKŁANIA CUKRZYCY – ETIOPATOGENEZA, ROKOWANIE, LECZENIE
CHRONIC COMPLICATIONS OF DIABETES - ETIOPATHOGENESIS, PROGNOSIS,
TREATMENT

AGNIESZKA ŁAGOWSKA-BATYRA^{1,2}, AGATA STACHURA²,
MARLENA MATYSEK-NAWROCKA¹, MARIA BERNAT¹

1 WYDZIAŁ NAUK SPOŁECZNYCH I NAUK MEDYCZNYCH,
WYŻSZA SZKOŁA NAUK SPOŁECZNYCH Z SIEDZIBĄ W LUBLINIE, UL. ZAMOJSKA 47, 20-031 LUBLIN

2 SANATORIUM UZDROWISKOWE „CICHE WĄWOZY” W NAŁĘCZOWIE,
UL. GŁOWACKIEGO 12, 24-150 NAŁĘCZÓW

Streszczenie

Cukrzyca jest zespołem chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią, wywołaną zaburzeniami wydzielania i/lub działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie się różnią w zależności od typu cukrzycy. Zachorowalność na tę chorobę stale rośnie, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, a konsekwencją schorzenia są ciężkie powikłania, będące przyczyną zgonu pacjentów. Celem artykułu jest przedstawienie etiopatogenezy, klasyfikacji oraz metod leczenia cukrzycy.

Słowa kluczowe: cukrzyca, etiopatogeneza, leczenie, powikłania w cukrzycy

Abstract

Diabetes is a complex metabolic disease characterized by hyperglycaemia, disorders induced secretion or activity of insulin. The causes of hyperglycaemia differ significantly, depending on the type of diabetes. The incidence of this disease is steadily increasing, both in adults and in children, and the consequences of the disease are severe complications that are the cause of death in patients. The aim of the article is to present etiopathogenesis, classification and contemporary methods of treatment in diabetes.

Keywords: diabetes, etiopathogenesis, treatment, complications in diabetes mellitus

WPROWADZENIE

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jedną z najgroźniejszych chorób społecznych i cywilizacyjnych w ostatnim dziesięcioleciu stała się cukrzyca, nazywana aktualnie epidemią XXI wieku. Zachorowalność na tę chorobę wciąż wzrasta zarówno u dorosłych jak i u dzieci, czego konsekwencją są ciężkie powikłania, będące przyczyną zgonu pacjentów. Oszacowanie prawdziwej liczby chorych i diagnostyka choroby jest bardzo trudne ze względu na to, że nawet przez wiele lat choroba może przebiegać bezobjawowo (WHO, 1999).

Cukrzyca, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia jest grupą chorób metabolicznych, charakteryzująca się hiperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Pojawia się ona wtedy, gdy organizm nie jest w stanie kontrolować ilości wytwarzanej glukozy, która występuje we krwi. Niekontrolowany wzrost poziomu glukozy wywołany jest albo nagłym brakiem inuliny (cukrzyca typu 1), albo nieprawidłowym jej wykorzystaniem przez tkanki obwodowe (cukrzyca typu 2). Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Zasadą współczesnej terapii cukrzycy jest kontrola gospodarki węglowodanowej, a także leczenie wszystkich zaburzeń towarzyszących chorobie. Ryzyko powikłań cukrzycowych jest zmniejszane poprzez dążenie do normalizacji masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, zastosowanie właściwej diety, leczenie częstych w cukrzycy zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia oraz utrzymywanie glikemii w przedziale wartości możliwie najbardziej zbliżonym do stanu zdrowia (PTD, 2018: s. 5-10).

Do rozwoju cukrzycy w dużym stopniu przyczynia się obecny styl życia. Istotnymi czynnikami ryzyka są: m.in. zmieniony stopień starzenia się społeczeństw wysoko rozwiniętych, nieprawidłowa, prowadząca do otyłości dieta – ponad 80% chorych z typem 2 cukrzycy ma nadwagę, a tkanka tłuszczowa u ludzi otyłych wzmacnia oporność komórek na insulinę. Do czynników ryzyka można zaliczyć uwarunkowania genetyczne, ponieważ udowodniono, że ryzyko zachorowania wzrasta u osób mających w rodzinie chorych. Ważny jest także wiek, ponieważ ryzyko zachorowania rośnie szczególnie po 45 roku życia.

Cukrzyca to cena, jaką płacimy za coraz wyższy poziom życia, ponieważ zaczyna ona stanowić nie tylko poważny problem medyczny, ale także społeczny i ekonomiczny. Wobec tak rozpowszechnionego problemu, ważną kwestią jest edukacja prozdrowotna. Dzięki informowaniu społeczeństwa o zagrożeniu cukrzycą można spełnić dwa ważne wymogi – po pierwsze informacja o chorobie nie będzie przez pacjentów kojarzona z odebraniem wszelkich szans na normalne funkcjonowanie, a po drugie wskaże wszelkie możliwości leczenia, które nie wyniszczają organizmu pacjenta. Niezbędna jest również, prowadzona równoległe z edukacją, profilaktyka, która zwróci uwagę na obecny, silnie determinujący cukrzycę styl życia (PTD, 2018: s. 5-10).

DEFINICJA CUKRZYCY

Cukrzyca według WHO to zespół chorób metabolicznych o różnorodnej etiologii, charakteryzująca się przewlekłą hiperglikemią z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (WHO, 1999). Przebieg choroby zależy od szybkości utraty komórek β trzustki. Wstępnie dochodzi do zaników wczesnej fazy wydzielania insuliny, a następnie rozwija się stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy), co w konsekwencji prowadzi do rozwinięcia się jawnej cukrzycy.

Objawy podmiotowe są nieswoiste i nieodróżniewane oraz związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Cukrzyca jest to choroba, która może przebiegać przez dłuższy czas bezobjawowo i najczęściej rozpoznawana jest przypadkowo – w trakcie kontrolnych wizyt ambulatoryjnych lub w czasie hospitalizacji z zupełnie innej przyczyny. Dotyczy to zwłaszcza cukrzycy typu 2.

Do typowych objawów klinicznych cukrzycy należą:

- utrata masy ciała,
- wielomocz,
- nadmierne pragnienie,
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze,
- suchość skóry i błon śluzowych,
- nawracające zakażenia narządów moczowo-płciowych (PTD, 2018: s. 5-6).

Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo, dlatego też konieczne jest jej czynne poszukiwanie z wykorzystaniem badań diagnostycznych (PTD, 2018: s. 5-6). Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej przedstawia tabela 1 (PTD, 2018: s. 8).

Tabela 1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8 – 14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) według WHO
<p>≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)</p>	<p>Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej 70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l) prawidłowa glikemia na czczo (NGT) 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) cukrzyca*</p>	<p>< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) prawidłowa tolerancja glukozy (IGT) 140-199 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/l) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) ≥ 200mg/dl (11,1 mmol/l) cukrzyca*</p>

Źródło: PTD, 2018: s. 5-6.

IFG (impaired fasting glucose) – nieprawidłowa glikemia na czczo; NGT (normal glucose tolerance) – prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (impaired glucose tolerance) – nieprawidłowa tolerancja glukozy; WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

* Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2 – krotne potwierdzenie zaburzeń, przy oznaczeniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia)

KLASYFIKACJA CUKRZYCY

Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z 2003 r., przyjęta również przez WHO:

1. Cukrzyca typu 1 której podłoże może być immunologiczne lub idiopatyczne.
2. Cukrzyca typu 2.
3. Inne specyficzne typy cukrzycy, do których możemy zaliczyć:
 - a) związane z defektem genetycznym czynności komórek $\beta\alpha$ – cukrzyca monogenowa: typ MODY (ang. Maturity Onset Diabetes of the Young), związanego z mutacją mitochondrialnego, matczyńskiego DNA oraz typ noworodkowy (mutacja w genie KCNJ11 kodującym białko Kir6.2 oraz mutacji w genach insuliny, ABCC8, kodujących białko SUR 1),
 - b) związane z defektem genetycznym działania insuliny – insulinooporność typu A – związana z defektem α i/lub β receptora insulinowego – leprechaunizm, zespół Rabsona i Mendenhalla oraz cukrzyca lipoatroficzna,

c) choroby zewnątrzwydzielnicze trzustki – ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, urazy trzustki, stan po pankreatektomii, rak trzustki, mukowiscydoza, hemachromatoza, pankreatopatia włóknisto-wapniejąca,

d) endokrynopatie: akromegalia, zespół Cushinga, guz glukagonowy, guz chromochłonny (pheochromocytoma), nadczynność tarczycy, guz somatostatynowy, guz aldosteronowy, guz prolakynowy,

e) wywołana przez leki (pentamidyna, kwas nikotynowy, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, diazoksyd, β -mimetyki, fenytoina, interferon α),

f) zakażenia (róźyczka wrodzona, cytomegalia i inne),

g) rzadkie postaci wywoływane procesem immunologicznym (zespół uogólnionej sztywności, insulinooporność typu B),

h) zespoły genetyczne związane z cukrzycą (zespół Downa, zespół Klinefeltera, zespół Turnera, zespół Wolframa, ataksja Friedreicha, płasawica Huntingtona, zespół Laurence'a – Moona – Biedla, zespół Pradera i Williego),

4. Cukrzyca ciężarnych – Zaburzenie tolerancji węglowodanów lub cukrzyca rozwijająca się lub po raz pierwszy rozpoznana w ciąży (ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 po 15 – 20 latach (ADA, 2013: s. 67-74, PTD, 2018: s. 5-8).

Według tego podziału poszczególne typy cukrzycy miały znaczenie etiologiczne. Określeniem „typu 1” objęto wszystkie rodzaje cukrzycy, które były wynikiem bezwzględnego niedoboru insuliny spowodowanego zniszczeniem lub całkowitą dysfunkcją komórek β trzustki, w większości spowodowanych procesem autoimmunologicznym. Cukrzyca typu 1 jest spowodowana prawie całkowitym zniszczeniem przez przeciwciała komórek β trzustki produkujących insulinę przez autoprzeciwciała (anty-dekarboksylazie glutaminianu (GADA lub GADA65), przeciwciała przeciwko komórkom wyspowym (ICA), przeciwiinsulinowych (IAA), anty – fosfatazom tyrozynowym (IA – 2A i IA – 2 β), anty – białku transportującemu jony cynku (ZnT8), co w konsekwencji prowadzi do bezwzględnego braku insuliny (PTD, 2018: s. 5-6; ADA, 2013: s. 67-74; Chiang, 2014: s. 2034-2054).

Na cukrzycę typu 1 choruje 5-10% wszystkich pacjentów z cukrzycą i najczęściej dotyczy ona dzieci, młodzieży oraz osób poniżej 30 roku życia, jednakże według najnowszego stanowiska ADA coraz więcej przypadków dotyczy również osób dorosłych (ADA, 2013: s. 67-74; Chiang, 2014: s. 2034-2054; PTD, 2018: s. 5-8).

Typ 2 obejmuje grupę zaburzeń o nieznanej, wieloczynnikowej etiologii, spowodowanych różnego stopnia współistniejącymi defektami wydzielania i obwodowego działania insuliny. W tym rodzaju cukrzycy przyczyną podwyższonego stężenia glukozy we krwi nie jest brak insuliny, ale jej nieprawidłowe wydzielanie i/lub działanie w organizmie. Ten mechanizm nazywany jest insulinoopornością komórek docelowych na działanie insuliny. Ten rodzaj cukrzycy występuje przede wszystkim u osób powyżej 30. roku życia, a około 90 – 95% wszystkich pacjentów z cukrzycą stanowią chorzy na cukrzycę typu 2 (PTD, 2018: s. 5-6; Kawalec, 2006: s. 287-294).

Najczęściej cukrzycy typu 2 towarzyszą otyłość oraz nadciśnienie tętnicze (jest to tzw. metaboliczny zespół). Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się z reguły stopniowym roz-

wojem i skrytym przebiegiem; we wstępnej fazie choroby stopniowo nasilająca się hiperinsulinemia powoduje uczucie wzmożonego apetytu (polifagia). W wyniku przekroczenia progowego stężenia glukozy we krwi dochodzi do pojawienia się glukozy w moczu (glukozuria) i uczucia wzmożonego pragnienia (polidypsja) oraz do oddawania dużych ilości moczu (poliuria). Objawami niecharakterystycznymi są: uczucie zmęczenia oraz zmniejszenie sprawności umysłowej i fizycznej. Niebezpieczne są powikłania wywołane przez długo nieleczoną, skrycie rozwijającą się chorobę oraz brak odpowiedniego leczenia hipoglikemizującego (Kawalec, 2006: s. 287-94).

Cukrzyca typu 2 jest chorobą heterogenną, determinowaną przez wiele czynników genetycznych i środowiskowych, która najczęściej objawia się u osób z nadwagą o niskiej aktywności fizycznej. Nadmierna ilość kwasów tłuszczowych, która jest uwalniana przez tkankę tłuszczową jest przyczyną „lipotoksyczności”. Nasilona oksydacja tłuszczów w mięśniach prowadzi do zahamowania glikolizy, zaś w wątrobie powoduje wzrost glukoneogenezy. Proces ten wymaga kompensacyjnego wydzielania insuliny przez komórki β , który stopniowo może prowadzić do wyczerpania ich rezerw i załamania metabolizmu glukozy (Kawalec, 2006: s. 287-294).

Trzecia grupa w klasyfikacji WHO – inne specyficzne typy obejmuje wszystkie postaci choroby o poznanej etiologii lub wtórne w stosunku do innych zaburzeń. Ostatnią, odrębną grupą uwzględnioną w klasyfikacji, jest cukrzyca ciężarnych (GDM, gestational diabetes mellitus). Mianem tym obejmuje się każde zaburzenie tolerancji glukozy stwierdzone po raz pierwszy lub rozpoczynające się w czasie ciąży. Kobiety po przebytej cukrzycy ciążyowej po 15-20. latach znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (Korzeniowska, 2008: s. 231-235). Szacuje się, że cukrzyca ciężarnych stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy w ciąży. Istnieją przypuszczenia, że insulinooporność leżąca u podstaw tej jednostki chorobowej indukowana jest poprzez wzrost poziomu hormonów w organizmie kobiety, tj. estrogenów, progesteronu, hormonu wzrostu oraz prolaktyny (PTD, 2018: s. 5-6, Łagoda, Kobus, 2008: s. 168-173, Kobus, 2008: s. 168-173).

KRYTERIA WYRÓWNANIA CUKRZYCY

W celu wyrównania gospodarki węglowodanowej stosuje się przede wszystkim intensywne leczenie hipoglikemizujące, w którym określa się wartość docelową glikemii i HbA1C (hemoglobiny glikowanej) oraz szybkość ich osiągnięcia. Leczenie dostosowane jest indywidualnie dla każdego chorego biorąc pod uwagę wiek pacjenta, choroby współistniejące, powikłania naczyniowe, częstość występowania epizodów hipoglikemii. W celu określenia wyrównania cukrzycy stosuje się dwa kryteria: ogólne i szczegółowe (PTD, 2018: s. 11–12).

Kryterium ogólne:

- HbA1C \leq 7% (\leq 53 mmol/mol)

Kryteria szczegółowe:

a) HbA1C \leq 6,5% (\leq 48 mmol/mol):

- w odniesieniu do cukrzycy typu 1 [glikemia na czczo i przed posiłkami, także w samokontroli: 70 – 110 mg/dl (3,9 – 6,1 mmol/l), a 2 godziny po rozpoczęciu posiłku w samokontroli $<$ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)];
- w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2;
- u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby. Oceniając profil glikemii, w odniesieniu do docelowych wartości HbA1C należy kierować się przelicznikiem odnoszącym wartość HbA1c do średniej dobowej i zakresu stężeń glukozy we krwi;

b) HbA1C \leq 8,0% (\leq 64 mmol/mol):

- w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi;

c) HbA1C \leq 6,0% (\leq 42 mmol/mol) u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży.

Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku $>$ 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1C \leq 7% (PTD, 2018, s. 11-12).

Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej:

- stężenie cholesterolu frakcji LDL: $<$ 70 mg/dl ($<$ 1,9 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowe LDL było w granicach 70 – 135 mg/dl (1,9 – 3,5 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo – naczyniowego
- stężenie cholesterolu frakcji LDL: $<$ 100 mg/dl ($<$ 1,9 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowe LDL było w granicach 100 – 200 mg/dl (2,6 – 5,2 mmol/l) u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo – naczyniowego
- stężenie cholesterolu frakcji LDL: $<$ 115 mg/dl ($<$ 3,0 mmol/l) u osób małego i umiarkowanego ryzyka sercowo – naczyniowego
- stężenie cholesterolu „nie HDL”: $<$ 100 mg/dl ($<$ 3,4 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo – naczyniowego
- stężenie cholesterolu „nie HDL”: $<$ 130 mg/dl ($<$ 2,6 mmol/l) bez powikłań naczyniowych i innych czynników ryzyka sercowo – naczyniowego
- stężenie triglicerydów: $<$ 150 mg/dl ($<$ 1,7 mmol/l).
- stężenie cholesterolu frakcji HDL: $>$ 40 mg/dl ($>$ 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];

Kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego:

- ciśnienie skurczowe: $<$ 140 mm Hg;
- ciśnienie rozkurczowe: $<$ 85 mm Hg (PTD, 2018: s. 11–12).

RYZIKO PRZEWLEKŁYCH POWIKŁAŃ CUKRZYCY TYPU 2

Przewlekłe, późne powikłania cukrzycy są podstawowym problemem we współczesnej diabetologii. Przewlekła, nawet bezobjawowa hiperglikemia prowadzi do powstania naczyniowych powikłań, poprzez aktywację szlaku poliolowego, aktywację kinazy białkowej C, nieenzymatyczną glikację białek oraz zwiększoną aktywność szlaku heksozaminy. Dodatkowo przewlekła hiperglikemia odpowiedzialna jest za nasilenie stresu oksydacyjnego, prowadzi do dyslipidemii oraz zaburzeń w zakresie układu krzepnięcia, co sprzyja występowaniu zmian prozakrzepowych. Podłożem powikłań naczyniowych cukrzycy typu 2, dotyczących dużych naczyń krwionośnych jest miażdżycza ścian naczyniowych. W przebiegu zwiększonego stężenia glukozy w surowicy, pod wpływem autooksydacji glukozy, dochodzi z jednej strony do nadmiernego wytwarzania reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS): anionu nadadtlenkowego, nadtlenu wodoru i rodnika hydroksylowego, z drugiej zaś obserwuje się zmniejszoną aktywność antyutleniaczy. Nadmiar wolnych rodników tlenowych prowadzi do oksydacji i peroksydacji lipidów, które wraz z późnymi produktami glikacji białek prowadzą do zaburzeń funkcji śródbłonna. Udowodniono, że hiperglikemia jest niezależnym czynnikiem rozwoju ryzyka chorób sercowo – naczyniowych. Warto zauważyć, że typowymi powikłaniami dla cukrzycy typu 2 są powikłania o charakterze makroangiopatii, objawiające się jako ekwiwalent choroby układu sercowo-naczyniowego (Jankowiak, Krystoń-Serafin, 2007: s. 482-484; Wysham, 2010: s. 2-60; Turnbull, Abaira, 2009: s. 2888-2298).

Zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo – naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 jest przyczyną 80% zgonów w danej grupie chorych. U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CHNS) jest od 2 do 4 razy większe niż u osób bez cukrzycy (Kannel, McGee, 1979: 120–126; Reiner, Muacevic–Katanec, 2011: s. 111–116). Choroba niedokrwienności serca, związana z przedwczesnym rozwojem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, będąca najczęstszym powikłaniem makroangiopatycznym, zwiększa ryzyko zgonu u mężczyzn około 2-3 krotnie oraz 3-5 krotnie u kobiet (PTD, 2018: s. 39-40; Królewski, Czyżyk, 1997: s. 345–350; Balau, Shipley, 1998: s. 360-367; Njolstad, Arnesen, 1998: s. 550-556).

Do charakterystycznych dla cukrzycy typu 2 czynników ryzyka rozwoju miażdżycy oraz chorób układu sercowo–naczyniowego należą: otyłość centralna, insulinooporność i hiperinsulinemia, zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy oraz dyslipidemia. Należy mieć na uwadze odrębności kliniczne związane z obecnością cukrzycy u pacjentów narażonych na ryzyko rozwoju CHNS. Zmiany miażdżycowe w cukrzycy, chociaż histologicznie identyczne w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, są bardziej rozległe i cechują się szybką progresją, dlatego eksperci z PTD ciągle zaostrzają kryteria wyrównania metabolicznego w przypadku chorych z współistniejącą cukrzycą i (PTD, 2018: s. 39-40; Natali, Vichy, 2000: s. 632-641).

U chorych na cukrzycę mogą występować wszystkie kliniczne postaci choroby niedokrwiennej serca, przebiegające z typowymi objawami dla tej choroby, jednakże znamienne jest częstsze występowanie asymptomatycznego niedokrwienia mięśnia

sercowego w tej grupie chorych, co potwierdzono w badaniach klinicznych. Według Ditchburn i wsp. ryzyko wystąpienia asymptomatycznego niedokrwienia mięśnia sercowego jest wyższe u chorych z cukrzycą typu 2 (34%) w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (Ditchburn, Hall, 2001: s. 395-398). Za przyczynę takiego obrazu klinicznego uważa się neuropatię układu autonomicznego sercowo – naczyniowego (May, Arildsen, 2000: s. 483-491; Airaksinen, 2001: s. 259-266). Udowodniono zwiększone ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej u osób ze stwierdzoną neuropatią autonomiczną sercowo-naczyniową w porównaniu do chorych bez neuropatii (Davis, Parson, 1998: s. 637-640; Velensi, Sachs, 2001: s. 339-343).

Nietypowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych ze współistniejącą cukrzycą są przyczyną wystąpienia bezbólowego przebiegu zawału serca, co opóźnia rozpoznanie i podjęcie właściwego leczenia. Zazwyczaj w tym przypadku dominują powikłania zawału mięśnia sercowego w postaci nasilonej niewydolności krążenia, która występuje około 5-krotnie częściej u chorych z współistniejącą cukrzycą i CHNS (PTD, 2018; s. 39-40; Lowel, Koening, 2000: s. 218-226; Torffvit, Agardh, 2001: s. 301-306; Pres, Gasior, 2010: s. 112-117).

Warto zauważyć, że u osób chorujących na cukrzycę typu 2 miażdżycy na charakter bardziej rozległy i cechuje się szybszą progresją, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej śmiertelności. Ryzyko CHNS wiąże się zarówno z klasycznymi czynnikami ryzyka tej choroby, jak również z czynnikami zależnymi od cukrzycy, co zwiększa całkowite zagrożenie wystąpienia tych chorób. Pacjenci z CHNS i cukrzycą typu 2 stanowią grupę charakteryzującą się gorszym rokowaniem w porównaniu do pacjentów nie obciążonych diabetologicznie. Obecność cukrzycy typu 2 stanowi dodatkowe wskazanie do wczesnej diagnostyki oraz intensywniejszego leczenia CHNS.

Leczenie przeciwpłytkowe:

a) kwas acetylosalicylowy. Należy także stosować u chorych na cukrzycę typu 2 i typu 1 > 40. roku życia, obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych (> 5% ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca w ciągu 10 lat). Nie potwierdzono skuteczności kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę:

- zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 75-100 mg/d.,
- w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania kwasu acetylosalicylowego może być korzystne podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d., chociaż obecnie preferowane są nowe leki antyagregacyjne (tj. prasugrel i tikagrelor) ze względu na większą skuteczność; w przypadku braku możliwości ich stosowania zalecany jest kłopidogrel,
- w populacji chorych po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) zaleca się stosowanie podwójnej terapii antyagregacyjnej (kwas acetylosalicylowy w dawce 75 – 100 mg/d., kłopidogrel 75 mg/d). Czas jej stosowania zależy od postaci choroby wieńcowej i rodzaju implantowanego stentu: w stabilnej chorobie leczonej stentem metalowym (BMS) - do miesiąca po zabiegu, po implantacji stentu uwalniającego (DES),

b) 6 – 12 miesięcy. U wszystkich chorych po ostrym zespole wieńcowym podwójna terapia antyagregacyjna zalecana jest przez 12 miesięcy:

- stosowanie kardioselektywnych b – adrenolityków lub b – adrenolityków wielofunkcyjnych blokujących receptory α_1 i β_1 ,
- leki blokujące układ RAA (inhibitory ACE);
- terapia uzupełniająca:
- kwasy omega – 3; istnieją sugestie o ochronnym wpływie na powstawanie i progresję ChNS.

W przypadku nieskuteczności farmakoterapii wskazane jest rozważenie terapii re-waskularyzacyjnej (PTD, 2018: s. 39–40).

Choroba niedokrwienna kończyn dolnych – wywołana jest miażdżycą tętnic. Początkowo objawia się ona bólami nóg w czasie chodzenia a w konsekwencji może doprowadzić do powikłania naczyniowego jakim jest stopa cukrzycowa. Dolegliwość ta jest wynikiem zakażenia i/lub owrzodzenia i/lub destrukcji tkanek głębokich stopy (np. kości) na skutek uszkodzenia nerwów obwodowych i/lub naczyń stopy o różnym stopniu zaawansowania. Diagnostyka zespołu stopy cukrzycowej obejmuje ocenę występowania polineuropatii obwodowej, zaburzeń ukrwienia kończyn dolnych, zmian deformacyjnych oraz innych czynników ryzyka uszkodzenia stopy. Wskazane jest oglądanie stóp chorego przez lekarza w trakcie każdej wizyty lekarskiej.

Choroba naczyń mózgowych – jest spowodowana zaburzeniami ukrwienia mózgu. Może doprowadzać do przejściowych niedowładów (przemijające ataki niedokrwienne) oraz do udaru mózgu. Przy udarze mózgu występują niedowłady i porażenia (np. kończyn). Choroba ta występuje częściej u chorych na cukrzycę niż u osób zdrowych. U osób w ostrym okresie choroby dożylny wlew glukozy może być podawany tylko w uzasadnionych przypadkach. Wtedy należy stosować wlew 5% glukozy z dodatkiem potasu, z szybkością 80 ml/godz. W przypadku ryzyka rozwoju niewydolności serca należy podawać 10% roztwór glukozy z dodatkiem potasu, z szybkością wlewu 40 ml/godz. W przypadku wystąpienia glikemii powyżej 300 mg/dl (16,7 mmol/l) dożylny wlew glukozy należy przejściowo przerwać i ponownie go rozpocząć po obniżeniu glikemii do wartości 200-250 mg/dl (11,1-13,9 mmol/l), równocześnie zwiększając prędkość dożylnego wlewu insuliny. Nie jest zalecane podawanie insuliny w postaci dożylnego wlewu KIG (glukoza, potas, insulina). W pierwszych dobach udaru mózgu oraz u osób, które dłużej pozostają nieprzytomne, nie należy podskórnie podawać insuliny. W chwili, gdy stan chorego się poprawia i zaczyna on spożywać posiłki, należy zakończyć dożylny wlew insuliny i rozpocząć jej podawanie podskórne. Odłączenie dożylnego wlewu insuliny należy poprzedzić podskórnym podaniem insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającego na około 1 godzinę przed zatrzymaniem wlewu dożylnego. Zalecany schemat leczenia insuliną stosowaną podskórnie to insulina krótkodziałająca lub jej szybko działający analog podawane przed posiłkami oraz insulina o przedłużonym czasie działania podawana 1 lub 2 razy dziennie. W niektórych przypadkach wystarczające jest podawanie wyłącznie insuliny krótko – lub szybko działającej przed posiłkiem. Należy

ją podawać przed jedzeniem, opierając się na pomiarach glikemii wykonanych przed posiłkami (PTD, 2018: s. 42).

Mniej typową formą powikłań naczyniowych w cukrzycy typu 2 są powikłania mikroangiopatyczne, które powstają w obrębie naczyń włosowatych oraz najdrobniejszych tętnic i żył o średnicy do 100 nm (Kishikawa, Nishikawa, 2011: s. 298–303). Wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze mikroangiopatii dodatkowo koreluje z hiperglikemią w surowicy, a obniżenie stężenie hemoglobiny glikowanej poniżej 6% zdecydowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy (Jankowiak, Krystoń-Serafin, 2007: s. 482–484; Lamoureux, Wong, 2011: s. 1066-1067). Do klasycznych powikłań mikroangiopatycznych zaliczamy: retinopatię cukrzycową, nefropatię cukrzycową, polineuropatię cukrzycową oraz ściśle z nią powiązany zespół stopy cukrzycowej (Jankowiak, Krystoń-Serafin, 2007: s. 482–484, Wysham, 2010: s. 52-60, Turnbull, Abaira, 2009: s. 2288–2298).

Retinopatia (uszkodzenie siatkówki) – to uszkodzenie narządu wzroku związane ze zmianami w siatkówce, która jest odpowiedzialna za odbieranie bodźców wzrokowych. Jej uszkodzenie powoduje upośledzenie widzenia. Badanie dna oka powinno się wykonywać przynajmniej raz na rok. Ma to na celu zapobieganie rozwojowi lub progresji retinopatii (PTD, 2018: s. 45-47; Jarosz, Kłosiewicz-Latoszek, 2007: s. 45-50).

Leczenie retinopatii cukrzycowej:

1. Intensyfikacja leczenia u chorych ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, w pierwszej kolejności przy zastosowaniu inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora AT1, i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej. W tym ostatnim przypadku celowe jest zastosowanie fenofibratu.
2. Fotokoagulacja laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste).
3. Witrektomia.
4. W ciężkich stadiach cukrzycowego obrzęku płamki jako alternatywę lub uzupełnienie terapii laserowej stosuje się doszkliskowe iniekcje preparatów przeciwciał anty – VEGF: pegaptanibu i ranibizumabu. W Polsce do tego celu zarejestrowany jest ranibizumab. Iniekcje te są wskazane jako leczenie I rzutu w każdej postaci cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka (PTD, 2018: s. 45-47).

Nefropatia (uszkodzenie nerek) – to uszkodzenie kłębuszków nerkowych, odpowiedzialnych za filtrowanie krwi i usuwanie z organizmu zbędnych i szkodliwych produktów przemiany materii. Nefropatia cukrzycowa prowadzi do niewydolności nerek. W moczu na początku obserwuje się zwiększone wydalanie albumin (mikroalbuminuria) a następnie wydalane są większe ilości białka. Zwykle w tym stadium pojawia się nadciśnienie tętnicze. W kolejnym etapie następuje stopniowy wzrost stężeń mocznika i kreatyniny we krwi. W najbardziej zaawansowanych stadiach nefropatii konieczne jest przeprowadzanie dializ, jak również istnieje także możliwość przeszczepienia nerki (transplantacji) (PTD, 2018: s. 43-44; Jarosz, Kłosiewicz-Latoszek, 2007: s. 45–50).

Leczenie:

1. W celu spowolnienia postępu nefropatii cukrzycowej należy dążyć do osiągnięcia założeń terapeutycznych dotyczących glikemii, lipidemii i ciśnienia tętniczego.
2. W przypadku stwierdzenia albuminurii należy stosować terapię inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensynowego AT1, ponieważ zmniejszają one ryzyko postępu nefropatii. U chorych na cukrzycę typu 1 z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i albuminurią inhibitory ACE opóźniają postęp nefropatii w każdym stadium.
4. U chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i albuminurią zarówno inhibitory ACE, jak i antagoniści receptora angiotensynowego AT1 opóźniają postęp nefropatii.
5. U chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, albuminurią i przewlekłym uszkodzeniem nerek w stadium III i wyższym [eGFR < 60 (ml/min/1,73 m²)] antagoniści receptora angiotensynowego AT1 opóźniają postęp nefropatii.
6. W przypadku stosowania inhibitora ACE, antagonisty receptora angiotensynowego AT1 i/lub leku moczopędnego należy monitorować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy krwi.
7. U chorych ze współistniejącą albuminurią optymalnie leczonych inhibitorami ACE lub antagonistami receptora AT1 wątpliwe jest znaczenie corocznej oceny wydalania albumin z moczem
8. Nie jest zalecane łączne stosowanie inhibitorów ACE z antagonistami receptora angiotensynowego AT1. Przy ocenie potencjalnych korzyści zastosowania innych możliwości kojarzenia leków blokujących układ RA (np. bardziej skuteczne zwolnienie progresji niewydolności nerek lub serca) należy zawsze uwzględnić ryzyko wystąpienia istotnych działań niepożądanych.
9. Należy ograniczyć spożycie białka w diecie do 0,8-1,0 g/kg mc. u chorych na cukrzycę powikłaną przewlekłą chorobą nerek w stadium I-II. W stadium III-V przewlekłej choroby nerek oraz po wystąpieniu jawnego białkomoczu należy ograniczyć dzienne spożycie białka do ilości ≤ 0,8 g/kg mc. (ok. 10% dobowej podaży kalorii).
10. U chorych, u których stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensynowego AT1 nie pozwala na osiągnięcie celów terapeutycznych, należy rozważyć zastosowanie blokerów kanałów wapniowych, leków β-adrenolitycznych lub diuretyków.
11. Zastosowanie diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego (preferowane są diuretyki tiazydopodobne) można rozważać przy wartości eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²; w przypadku wartości eGFR < 30 ml/min/1,73 m² należy zastosować diuretyk pętlowy.
12. Stosowanie antagonistów aldosteronu, pod kontrolą stężenia potasu w surowicy krwi, w pewnej grupie chorych może zmniejszyć tempo obniżania się filtracji kłębuszkowej.

13. Metformina u chorych na cukrzycę z eGFR < 60 ml/min/1,73m². Żaden z preparatów metforminy obecnych na rynku w Polsce nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73m² (PTD, 2018: s. 43-44).

PODSUMOWANIE

Cukrzyca typu 2 uznana jest aktualnie przez WHO za chorobę cywilizacyjną, a ze względu na rozpowszechnienie jej wśród całej populacji otrzymała miano choroby społecznej. Jest głównym i stale rosnącym problemem zdrowotnym dotyczącym wszystkich, bez względu na wiek i kraj pochodzenia (Soria, Sy, 2009: s. 130-133, Zargar, Wani, 2008: s. 276-281). Prowadzone są liczne badania nad poszukiwaniem nowych metod leczenia cukrzycy typu 2, ponieważ niejednokrotnie udowodniono, że obecność tego schorzenia zwiększa ryzyko rozwoju zarówno powikłań sercowo – naczyniowych, jak również cukrzycowej nefropatii, retinopatii czy neuropatii. Obecność przewlekłych powikłań naczyniowych związana jest ze zwiększonym ryzykiem zarówno zgonu jak i inwalidztwa u pacjentów diabetologicznych. Wyniki badań prospektywnych dowodzą, iż umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego przy współistniejącej cukrzycy jest kilkakrotnie wyższa aniżeli w populacji ogólnej (Raum, Lietzau, 2008: s. 485-494, Donnelly, Davis, 2000: s. 21-30). Wzrastająca liczba osób niezdolnych do pracy dotycząca wieku produkcyjnego populacji oraz przedwczesna umieralność pacjentów spowodowane przewlekłymi powikłaniami cukrzycy typu 2 pociągają za sobą znaczne obciążenia finansowe ze strony państwa. Wobec powyższego od 2006 roku, przy współpracy Ministerstwa Zdrowia, powstał program prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce, którego głównym celem jest zarówno poprawa stanu wiedzy społeczeństwa na temat cukrzycy, jak również poprawa jakości opieki nad chorymi diabetologicznymi.

W świetle przeprowadzonych badań oraz najnowszych doniesień naukowych, wykazujących korelacje różnych wykładników metabolicznych cukrzycy typu 2 z ryzykiem wystąpienia powikłań cukrzycowych o charakterze makro- i mikroangiopatii, należy dołożyć wszelkich starań, aby zwiększyć świadomość na temat ryzyka powikłań nie tylko u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, ale również u pacjentów występujących w grupie ryzyka rozwoju tej choroby. Wobec tego, warto zintensyfikować dotychczasową jakość opieki diabetologicznej tak, aby optymalnie zwiększyć nacisk na wszechstronną edukację osoby z cukrzycą i codzienną samokontrolę glikemii (Schütt, Kern, 2006: s. 384-388, Krystoń-Serafin, Kankowaik, 2005: s. 7-14). Niestety liczne doniesienia naukowe pokazują niezadowalający stopień zarówno edukacji jak i przeprowadzania samokontroli u pacjentów diabetologicznych. Wielokierunkowe działania pod postacią zarówno edukacji diabetologicznej, jak i wdrożenia odpowiedniego, zindywidualizowanego leczenia pozwalające na uzyskanie optymalnej kontroli glikemii, lipidemii, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego, według różnych źródeł pozwalają na obniżenie ryzyka rozwoju późnych powikłań naczyniowych, co w konsekwencji przełoży się na zmniejszenie kosztów rehabilitacji takich pacjentów oraz poprawę ich stanu zdrowia.

BIBLIOGRAFIA

1. ADA position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus, (2013), „Diabetes Care”, 36, S1:S67–S74
2. Airaksinen K.E.J. (2001), Silent coronary artery disease in diabetes – a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis, „Diabetologia”, nr 44, s. 259–266.
3. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J. Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E., (1998), High blood glucose concentration in a risk for mortality in middle – aged non – diabetic men, „Diabetes Care”, nr 3, s. 360–367.
4. Chiang J.L., Kirkman M.S., Laffel L.M., Peters A.L., (2014), Type 1 Diabetes through the lifespan: a position statement of the American Diabetes Association, „Diabetes Care”, nr 7, s. 2034–2054.
5. Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J., Hobbs M.S., Jamrozik K. (1998), Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients, „Diabetes Care”, nr 21, s. 637–640.
6. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (1999), Geneva (WHO/NCD/NCS/99).
7. Ditchburn C.J., Hall J.A., de Belder M., Davies A., Kelly W., Bilous R. (2001), Silent myocardial ischaemia in patients with proved coronary artery disease: a comparison of diabetic and non – diabetic patients, „Postgraduate Medical Journal”, nr 77, s. 395–398.
8. Donnelly R., Davis K.R. (2000), Type 2 diabetes and atherosclerosis, „Diabetes, Obesity and Metabolism”, nr 1, s. 21–30.
9. Jankowiak B., Krystoń–Serafin M., Krajewska–Kułak E., Popławska E. (2007), Powikłania cukrzycy jako choroby przewlekłej, „Nowiny lekarskie”, nr 6, s. 482–484.
10. Jarosz M., Kłosiewicz–Latoszek L. (2007), Cukrzyca – zapobieganie i leczenie. Wyd. PZWL, Warszawa.
11. Kannel W.B., McGee D.L. (1979), Diabetes and glucose as risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study, „Diabetes Care”, nr 2, s. 120–126.
12. Kawalec P., Kielar M., Pilc A. (2006), Koszty leczenia cukrzycy typu 1 i 2 w Polsce, „Diabetologia Praktyczna”, nr 5, s. 287–294.
13. Kishikawa H., Araki E., Nishikawa T., Shichiri M. (2011), Risk factors of diabetic retinopathy and their treatment, „Nihon Rinsho”, Supplement, 9, s. 298–303.
14. Korzeniowska K., Jabłecka A. (2008), Cukrzyca, „Farmakologia Współczesna”, nr 1, s. 231–235.
15. Królewski A.S., Czyżyk A., Janeczko D., Kopczyński J. (1997), Mortality from cardiovascular diseases among diabetics, „Diabetologia”, nr 13, s. 345–350.
16. Krystoń–Serafin M., Kankowiak B., Krajewska–Kułak E. (2005), Ocena wiedzy pacjentów na temat cukrzycy typu 2 jako niezbędny temat terapii, „Diabetologia Praktyczna”, nr 1, s. 7–14.
17. Lamoureux E.L., Wong T.Y. (2011), Diabetic retinopathy in 2011: further insights from new epidemiological studies and clinical trials, „Diabetes Care”, nr 34, s. 1066–1067.
18. Lowel H., Koenig W., Engel S., Keil U. (2000), The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment?, „Diabetologia”, nr 43, s. 218–226.
19. Łagoda K., Kobus G., Bachórzewska–Gajewska H. (2008), Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i noworodka, „Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii”, nr 4, s. 168–173.
20. May O., Arildsen H., Damsgaard E.M., Mickley H. (2000), Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin – dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population, „Journal of Internal Medicine”, nr 248, s. 483–491.
21. Natali A., Vichi S., Landi P., Severi S., L’Abbate A., Ferrannini E. (2000), Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome, „Diabetologia”, nr 43, s. 632–641.
22. Njolstad I., Arnesen E., Lund–Larsen P.G. (1998), Cardiovascular diseases and diabetes mellitus in different groups: the Finnmark study, „Epidemiology”, nr 9, s. 550–556.
23. Pres D., Gašior M., Poloński L. (2010), Leczenie pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą. „Choroby Serca i Naczyń”, nr 3, s. 112–117.

24. Raum E., Lietzau S., Brenner H., Stegmaier Ch., Rothenbacher D. (2008), For the majority of patients with diabetes blood pressure and lipid management is not in line with recommendations. Result from a large population – based cohort in Germany, „Pharmacoepidemiology and Drug Safety”, nr 17, s. 485–494.
25. Reiner Z., Muacevic–Katanec D., Katanec D., Tedeschi-Reiner E. (2011), Low HDL – cholesterol – an important risk factor for cardiovascular diseases, „Liječnički vjesnik”, nr 133, s. 111–116.
26. Schütt M., Kern W., Krause U., Busch P., Dapp A., Grziwotz R., Mayer I., Rosenbauer J., Wagner C., Zimmermann A., Kerner W., Holl R.W. (2006), Is the frequency of self – monitoring of blood glucose related to long – term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria, „Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes”, nr 7, s. 384–388.
27. Soria M., Sy R., Vega B. Ty-Willing T., Abenir-Gallardo A., Velandria F., Punzalan F.E. (2009), The incidence of type 2 diabetes mellitus in the Philippines: A 9 – year cohort study, „Diabetes Research and Clinical Practice”, nr 86, s. 130–133.
28. Torffvit O., Agardh C. (2001), The prognosis for type 2 diabetic patients with heart disease. A 10 – year observation study of 385 patients, „Journal of Diabetes and its Complications”, nr 14, s. 301–306.
29. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J., Byington R.P., Chalmers J.P., Duckworth W.C., Evans G.W., Gerstein H.C., Holman R.R., Moritz T.E., Neal B.C., Ninomiya T., Patel A.A., Paul S.K., Traver F., Woodward M. (2009), Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes, „Diabetologia”, nr 52, s. 2288–2298.
30. Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B., Lormeau B., Paries J., Cosson E., Paycha F., Leutenegger M., Attali J.R. (2001), Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia, „Diabetes Care”, nr 24, s. 339–343.
31. Wysham C.H. (2010), New perspectives in type 2 diabetes, cardiovascular risk, and treatment goals, „Postgraduate Medical Journal”, nr 122, s. 52–60.
32. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę (2018), Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), „Diabetologia Praktyczna”, nr 1, s. 1–70.
33. Zargar A., Wani A., Laway B.A., Masoodi S.R., Wani A.I., Bashir M.I., Dar F.A. (2008), Prevalance of diabetes mellitus and other abnormalities of glucose tolerance in young adults aged 20–40 years in North India (Kashmir Valley), „Diabetes Research and Clinical Practice”, nr 82, s. 276–281.