

## Częstość występowania przewlekłych powikłań w zależności od wieku rozpoznania cukrzycy typu 1 u chorych z ponad 30-letnim wywiadem choroby

Prevalence of chronic complications in patients with over 30-year history of type 1 diabetes depending on the age of onset of diabetes

Dorota Pisarczyk-Wiza, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Stanisław Piłaciński, Magdalena Milcarek, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Celem pracy była ocena częstości występowania przewlekłych powikłań u chorych na cukrzycę typu 1 z ponad 30-letnim wywiadem choroby w zależności od wieku rozpoznania cukrzycy. Kryterium włączenia do badania stanowił czas trwania choroby wynoszący ponad 30 lat. Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy, a kryterium podziału stanowił wiek, w którym rozpoznano cukrzycę typu 1 (przed lub po 18 r.ż.). Oceniano parametry antropometryczne, parametry wyrównania metabolicznego oraz obecność wykładników przewlekłych powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii. W badaniu udział wzięło 215 chorych z ponad 30-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 w wieku  $54 \pm 10$  lat: 98 mężczyzn i 117 kobiet. U 110 pacjentów (grupa I) cukrzycę typu 1 rozpoznano przed ukończeniem przez nich 18 roku życia, u 105 badanych (grupa II) po 18 r.ż. Chorzy z grupy I byli istotnie młodsi, z dłuższym czasem trwania choroby, częściej leczeni metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Nie wykazano różnic w zakresie wyrównania metabolicznego cukrzycy pomiędzy ocenianymi grupami. W grupie I stwierdzano istotnie częściej wykładniki cukrzycowej choroby nerek, a w grupie II częściej występowało nadciśnienie tętnicze. **Wnioski.** Rozpoznanie cukrzycy typu 1 przed czy po 18 r.ż. nie miało istotnego wpływu na brak przewlekłych powikłań schorzenia. U pacjentów z cukrzycą rozpoznaną w dzieciństwie po 30 latach częściej występowały wykładniki cukrzycowej choroby nerek.

### Słowa kluczowe

długotrwała cukrzyca typu 1, przewlekłe powikłania

### Abstract

The aim of this study was to evaluate the prevalence of chronic complications in patients with type 1 diabetes with more than 30 years of history of the disease, depending on the age of onset of diabetes. The criterion for inclusion in the study was over 30-year history of type 1 diabetes. The study group was divided into two subgroups according to the age of diagnosis of type 1 diabetes (either before or after 18 years of age). Anthropometric parameters, degree of metabolic control and the presence of markers of chronic diabetic micro- and macrovascular complications were assessed. The study was performed in 215 type 1 diabetic patients with more than 30 years history of the disease, aged  $54 \pm 10$  years, 98 men, 117 women. In 110 patients (group I), type 1 diabetes was diagnosed before age of 18 years, in 105 patients (group II) after 18 years of age. Patients in group I were younger, with a longer duration of the disease, more often treated with intensive functional insulin. There were no differences in terms of metabolic control between the assessed groups. Patients in group I were significantly more often diagnosed with chronic diabetic kidney disease, in group II hypertension was more often observed. **Conclusions.** The diagnosis of type 1 diabetes before or after the age of 18 had no significant effect on the lack of chronic complications. Patients with diabetes diagnosed in childhood, after 30 years of disease, presented a higher incidence of diabetic kidney disease.

### Key words

long-term type 1 diabetes, chronic complications

## Wstęp

Odkrycie insuliny zmieniło naturalny przebieg cukrzycy typu 1. Choroba autoimmunologiczna, doprowadzająca do zniszczenia komórek beta wysp trzustki produkujących insulinę, powodowała ciężkie wyniszczenie i przedwczesną śmierć chorych. Przed erą insulinoterapii oczekiwany czas przeżycia dzieci, u których rozpoznano cukrzycę przed 10 rokiem życia, nie przekraczał 2,6 lat, a dla osób dorosłych wynosił zaledwie 6 lat [1]. Leczenie insuliną istotnie zwiększyło przeżywalność w tej grupie chorych. Wydłużenie czasu życia spowodowało jednak ujawnienie się przewlekłych powikłań choroby o charakterze mikro- i makroangiopatii, wynikających przede wszystkim z wydłużonej ekspozycji na hiperglikemię. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych na cukrzycę typu 1 pozostają nadal choroby układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekła cukrzycowa choroba nerek [2,3]. Pomimo istotnego postępu w zakresie metod insulinoterapii, technik podawania insuliny, prowadzenia samokontroli jak również znaczącej poprawy w zakresie dostępności i jakości opieki diabetologicznej wskaźniki przeżywalności dla chorych na cukrzycę typu 1 wciąż są gorsze niż dla populacji ogólnej [4]. Z drugiej strony wykazano, że aż 40% chorych przeżywa 40 lat z cukrzycą, a połowa z nich nie rozwija ciężkich powikłań [5]. Liczba chorych na cukrzycę typu 1 systematycznie rośnie. Dane szacunkowe wskazują, że w Polsce w okresie 2005–2025 nastąpi co najmniej czterokrotny wzrost zachorowalności na ten typ cukrzycy, a największa dynamika tego przyrostu dotyczyć ma dzieci młodszych [6]. Należy jednak pamiętać, że proces autodestrukcji komórek beta wysp trzustki, prowadzący do deficytu insuliny, może wystąpić w każdym wieku. Częstość występowania cukrzycy typu 1 w populacji polskiej do 18 roku życia wynosi 1:300, a ryzyko zachorowania do 70 roku życia ocenia się na 1:100 [6]. Obecnie, dzięki nowoczesnej i dobrze zorganizowanej opiece diabetologicznej oraz kompleksowej edukacji, chorzy, u których cukrzycę rozpoznano w dzieciństwie, w istotnej większości osiągają pełnoletność i dożywają wieku dorosłego, a nawet starości. Większość rejestrów chorych na cukrzycę typu 1 w Polsce dotyczy populacji dzieci i młodzieży. Brak jest jednak obiektywnych danych dotyczących zapadalności na ten typ cukrzycy w populacji osób dorosłych. Brakuje również danych analizujących dalsze losy chorych na cukrzycę typu 1, oceny częstości występowania przewlekłych powikłań choroby czy przeżywalności w tej grupie. Interesującym zagadnieniem wydała się zatem analiza populacji pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 z długim, ponad 30-letnim czasem trwania choroby. Uwzględniono wiek zachorowania na cukrzycę (poniżej lub powyżej 18 roku życia) jako czynnik mogący mieć wpływ na przebieg choroby oraz częstość występowania przewlekłych powikłań cukrzycy.

## Materiał i metody

Przedstawione badanie jest analizą populacji pacjentów z bardzo długim wywiadem cukrzycy typu 1, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w Poznaniu

w latach 2010–2013. Praca ma charakter retrospektywnej oceny częstości występowania przewlekłych powikłań cukrzycy w tej grupie chorych. Kryterium włączenia do badania stanowił czas trwania choroby, wynoszący ponad 30 lat oraz wyrażenie przez pacjenta zgody na udział w badaniu.

Ocenianą grupę podzielono na dwie podgrupy, a kryterium podziału był wiek, w jakim rozpoznano cukrzycę typu 1. Za kryterium owo przyjęto 18 rok życia z racji osiągnięcia przez pacjentów w tym czasie socjalno-prawnej pełnoletności i przejścia z diabetologicznej opieki pediatrycznej pod opiekę diabetologiczną dla osób dorosłych. Grupa I: cukrzyca typu 1 rozpoznana przed 18 rokiem życia. Grupa II: cukrzyca typu 1 rozpoznana po ukończeniu 18 roku życia.

U wszystkich chorych wykonano badanie przedmiotowe z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych oraz pomiary ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie krwi mierzono dwukrotnie za pomocą metody Korotkowa w pozycji siedzącej po 10-minutowym odpoczynku (ciśnieniomierz firmy Omron model 7051T). Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli średnie ciśnienie tętnicze krwi było większe niż 140/90 mmHg lub pacjent miał już wcześniej rozpoznane nadciśnienie tętnicze i otrzymywał odpowiednie leczenie.

U wszystkich badanych oceniano parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy. Próbkę krwi pobierane były na czczo po okresie spoczynku, z minimalną okluzją żyły, za pomocą systemu zbierania krwi Monovette. Stężenia cholesterolu całkowitego (TCH), cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) oraz lipoprotein o małej gęstości (LDL), trójglicerydów (TG), kreatyniny, peptydu C były mierzone za pomocą standardowych metod. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oznaczane było metodą wysoce czułą. Wartość HbA1c (glikowana hemoglobina) oznaczono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z programu hemoglobiny HbA1c Wariant (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

U pacjentów przeprowadzono badania w celu rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii oraz makroangiopatii. Retinopatię cukrzycową rozpoznawano na podstawie oftalmoskopowej oceny dna oka po rozszerzeniu źrenicy. Zmiany na dnie oka zdefiniowano według klasyfikacji WHO [7]. Cukrzycową chorobę nerek oraz stopień jej zaawansowania rozpoznawano na podstawie obowiązujących zaleceń Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), oceniając wydalanie albumin z moczem oraz GFR według wzoru MDRD (8). Neuropatię rozpoznawano na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych, jakimi były: ocena czucia dotyku za pomocą monofilamentu o masie 10 g, czucia wibracji za pomocą kamertonu o skali drgań 128 Hz i neurotesjometru, czucia temperatury za pomocą walca ze zróżnicowanymi końcówkami (metalową i z tworzywa), czucia bólu za pomocą neurotipsów, odruchu kolanowego i skokowego. Wyniki powyższych badań oceniano w skali ilościowej (+++ największe prawdopodobieństwo, + najmniejsze prawdopodobieństwo), a neuropatię obwodową rozpoznawano przy obecności  $\geq 2$  patologii. Neuropatię układu autonomicznego rozpoznawano na podstawie wywiadu, badania

przedmiotowego oraz wykorzystując program ProsciCard III: badanie zmienności rytmu serca pod wpływem określonych wystandaryzowanych bodźców (test w pozycji leżącej, test głębokiego oddychania, próba Valsalvy, test ortostatyczny). Chorobę niedokrwinną serca, chorobę naczyń mózgowych lub chorobę tętnic kończyn dolnych rozpoznawano, gdy pacjent miał już wcześniej przeżyty incydent sercowo-naczyniowy lub przeprowadzoną diagnostykę w tym kierunku i otrzymywał odpowiednie leczenie. W pozostałych przypadkach przeprowadzano diagnostykę chorób układu sercowo-naczyniowego (elektrokardiogram spoczynkowy, echokardiografia, test wysiłkowy na bieżni ruchomej, usg doppler tętnic kończyn dolnych).

## Ocena statystyczna wyników

Oceny statystycznej wyników dokonano za pomocą programu Statistica PL wersja 10 (StatSoft, Kraków). Zgodność rozkładu danych interwałowych z rozkładem normalnym oceniono przy pomocy testu Kolmogorowa-Smirnowa. Istotność międzygrupowych różnic w zakresie danych interwałowych – testem t-Studenta. Istotność różnic w zakresie danych kategorycznych – dokładnym testem Fishera. Wyniki przedstawiono jako wartości średnie i odchylenia standardowe lub jako liczebności i procenty z analizowanych podgrup. Za podstawę odrzucenia hipotezy zerowej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

W badaniu wzięło udział 215 chorych z ponad 30-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 w wieku  $54 \pm 10$  lat, w tym 98 (46%) mężczyzn i 117 (54%) kobiet. Średni czas trwania cukrzycy typu 1 w całej grupie wynosił  $37 \pm 7$  lat, a wiek badanych w momencie rozpoznania choroby  $18 \pm 8$  lat. U 40% pacjentów stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy. U 16% na cukrzycę chorowała matka, u 8% ojciec, u 15% rodzeństwo, u 4% dzieci. Oceniani pacjenci nie potrafili w większości przypadków określić, na jaki typ cukrzycy chorowali czy też chorują członkowie ich rodzin, stąd brak możliwości oceny typu cukrzycy występującego w rodzinach badanych.

Wśród 215 chorych na cukrzycę typu 1 z ponad 30-letnim wywiadem choroby jedynie u 18 (8%) osób nie stwierdzono żadnych klinicznie jawnych wykładników przewlekłych powikłań cukrzycy. U pozostałych 197 (92%) badanych na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych stwierdzono występowanie jednego lub kilku powikłań mikro- i/ lub makronaczyniowych. U 193 (90%) badanych rozpoznano jakieś powikłanie o charakterze mikroangiopatii. U 180 (84%) stwierdzono retinopatię cukrzycową. Wykładniki cukrzycowej choroby nerek stwierdzono u 70 (33%) chorych na cukrzycę typu 1. Trzech badanych było po przeszczepie nerki i tylko tych trzech pacjentów w przeszłości było dializowanych. Żaden z pozostałych chorych nie był dializowany. U 117 (54%) obserwowano wykładniki neuropatii obwodowej, u 12 (6%) zespół stopy cukrzycowej, a 6 (3%) pacjentów przeżyło amputację

kończyny. Neuropatię autonomiczną rozpoznano u 47 (22%) badanych. Wykładniki makroangiopatii cukrzycowej stwierdzono u 58 (27%) badanych. U 144 (67%) pacjentów stwierdzono obecność nadciśnienia tętniczego, u 46 (22%) chorobę niedokrwinną serca, w tym 22 (10%) przeżyło zawał serca. Po udarze mózgu było 9 (4%) pacjentów, miażdżycę tętnic kończyn dolnych stwierdzono u 8 (5%). Do palenia tytoniu przyznało się 37 (17%) chorych.

Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy w zależności od wieku rozpoznania choroby. Grupę I stanowiło 110 pacjentów, u których cukrzycę typu 1 rozpoznano przed ukończeniem przez nich 18 roku życia. Do grupy II zakwalifikowano 105 osób, które zachorowały na cukrzycę typu 1 po ukończeniu 18 roku życia. Uzyskane dane dotyczące całej grupy oraz obu podgrup przedstawiono w tabelach 1–5.

## Dyskusja

Uznanymi determinantami rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy są czas trwania choroby oraz stopień nasilenia hiperglikemii. Wpływ tych czynników jest addytywny, dlatego też powikłania o charakterze zarówno mikro-, jak i makroangiopatii rozpoznawane są najczęściej u chorych z długim wywiadem choroby oraz przewlekłe źle wyrównanych metabolicznie. Ocenianą grupę 215 chorych na cukrzycę typu 1 charakteryzował ponad 30-letni wywiad chorobowy. Najdłuższy czas trwania choroby wynosił 65 lat. U wszystkich pacjentów pierwsze lata z cukrzycą przypadły na początek lat 80. ubiegłego wieku lub wcześniej. Należy przypomnieć, że zarówno metody leczenia i samokontroli, jak i możliwości diagnostyczne czy metody edukacyjne odbiegały wówczas znacznie od obecnych standardów. Inne były również kryteria rozpoznania i klasyfikacji cukrzycy jak również kryteria wyrównania metabolicznego. Rok kalendarzowy, w którym ujawniła się cukrzyca typu 1, według niektórych autorów stanowi istotny czynnik rokowniczy [9,10]. Determinował on bowiem w pierwszych latach trwania choroby dostępność chorego do nowoczesnej terapii. W Polsce przed okresem transformacji ze względu na czynniki polityczno-ekonomiczne chorzy na cukrzycę mieli bardzo ograniczoną możliwość korzystania z nowszych preparatów insuliny, sprzętu jednorazowego czy różnych metod samokontroli i materiałów edukacyjnych. Wiek, w jakim rozpoznawano cukrzycę w badanej populacji, wynosił średnio 18 lat. Z danych z wywiadu wynika, że wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną cukrzycę insulinozależną i od początku leczenia byli insuliną. Ponieważ choroba rozpoznawana była 30 i więcej lat temu, autoimmunologiczny charakter cukrzycy nie był potwierdzony u tych chorych oznaczeniem przeciwciał. Dlatego trudno retrospektywnie jednoznacznie zweryfikować typ cukrzycy w tej grupie. U ponad połowy ocenianych pacjentów rozpoznanie postawiono przed ukończeniem przez nich pełnoletności, najczęściej w wieku dziecięcym, średnio w 11 roku życia; u 49% badanych w 18 roku życia lub później. W systemie opieki zdrowotnej w Polsce dzieci oraz młodzież do 18 roku życia pozostają pod opieką pediatryczną. Każde dziecko z rozpoznaną cukrzycą obli-

**Tabela I.** Dane ogólne: cała grupa, grupa I: wiek rozpoznania cukrzycy typu 1 przed 18 r.ż, grupa II: wiek rozpoznania cukrzycy typu 1 po 18 r.ż,  $p < 0,05$  grupa I vs grupa II**Table I.** General information: whole group, group I: age of diagnosis of type 1 diabetes before 18 years of age, group II: age of diagnosis of type 1 diabetes after 18 years of age,  $p < 0,05$  group I vs group II

	Cała grupa	Min	Max	Grupa I	Grupa II	p
Liczba pacjentów (n)	215			110	105	
Wiek (lata)	54±10	33	79	<b>48±9</b>	<b>60±7</b>	<b>0,0000</b>
Kobiety/Mężczyźni (n)	117/98			58/52	59/46	ns
Wiek przy rozpoznaniu cukrzycy (lata)	18±8	1	35	<b>11±5</b>	<b>25±5</b>	<b>0,0000</b>
Czas trwania cukrzycy (lata)	37±7	30	65	<b>38±8</b>	<b>36±6</b>	<b>0,0361</b>
Dobowa dawka insuliny	33±13	6	76	33±13	33±13	ns
Dawka insuliny na kg mc	0,45±0,17	0,1	1,0	0,46±0,17	0,44±0,16	ns
Peptyd C (ng/ml)	0,11±0,31	0,01	2,35	0,09±0,28	0,12±0,34	ns
FIT [n (%)]	149 (70)			<b>83 (75)</b>	<b>66 (63)</b>	<b>0,036</b>
ACE-I [n (%)]	136(64)			69 (63)	67 (64))	ns
Sartany [n (%)]	24 (11)			9 (8)	15 (14)	ns
Beta blokery [n (%)]	99 (46)			48 (44)	51 (49)	ns
Ca blokery [n (%)]	38 (18)			17 (15)	21 (20)	ns
Diuretyki [n (%)]	68 (32)			30 (27)	38 (36)	ns
ASA [n (%)]	105 (49)			<b>42 (38)</b>	<b>63 (61)</b>	<b>0,0016</b>
Statyny [n (%)]	126 (59)			<b>52 (47)</b>	<b>74 (71)</b>	<b>0,00049</b>

FIT: funkcjonalna intensywna insulinoterapia, ACE-I: inhibitory konwertazy angiotensyny, Sartany – antagoniści receptora AT1 angiotensyny II, Beta blokery – betaadrenolityki, Ca-blokery – antagoniści kanału wapniowego, ASA: kwas acetylosalicylowy, Statyny – inhibitory reduktazy HMG-CoA

toryjnie podlegało i podlega wysoce specjalistycznej opiece diabetologicznej w referencyjnych, pediatrycznych ośrodkach klinicznych i pozostaje pod tą opieką do momentu osiągnięcia dojrzałości. Cukrzyca typu 1 w młodszej grupie wiekowej cechuje się ostrą symptomatologią, co ułatwia jej rozpoznanie, a ponadto jest jedną z nielicznych chorób przewlekłych. Dlatego też dzieci i młodzież z tym typem cukrzycy zagwarantowane miały, nawet już wiele lat temu, bardzo dobrą opiekę medyczną. Los chorych, u których cukrzycę typu 1 rozpoznawano po 18 roku życia, niejednokrotnie wyglądał zupełnie inaczej. Późniejszy wiek wystąpienia objawów hiperglikemii, często mniej dynamiczny początek choroby, ograniczenia wynikające z kla-

syfikacji cukrzycy (podział na cukrzycę wieku młodzieńczego i dorosłych), brak systemowych procedur postępowania z tą grupą pacjentów, a przede wszystkim brak specjalistycznych, referencyjnych ośrodków diabetologicznych dla dorosłych z typem 1 cukrzycy – powodowały, że chorzy ci trafiali często na oddziały ogólnointernistyczne lub pod opiekę lekarzy rodzinnych. Często mieli rozpoznawaną błędnie cukrzycę typu 2. Przekładało się to negatywnie na jakość leczenia, zwłaszcza w pierwszych latach choroby.

W badaniach własnych wywiad chorobowy pacjentów, u których cukrzycę rozpoznano przed 18 rokiem życia, wynosił średnio 38 lat. W momencie przeprowadzania oceny średnia

**Tabela II.** Dane antropometryczne: cała grupa, cukrzyca typu 1 rozpoznana przed 18 r.ż., grupa II: cukrzyca typu 1 rozpoznana po 18 r.ż.,  $p < 0,05$  grupa I vs grupa II

**Table II.** Anthropometric data: whole group, group I: age of diagnosis of type 1 diabetes before 18 years of age, group II: age of diagnosis of type 1 diabetes after 18 years of age,  $p < 0,05$  group I vs group II

	Cała grupa	Grupa I	Grupa II	p
Masa ciała (kg)	73±14	72±15	75±12	ns
Wzrost (cm)	167±8	168±9	168±9	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26±4	<b>25±4</b>	<b>27±4</b>	<b>0,0385</b>
BMI ≥ 30 (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]	35 (16)	14 (13)	21 (19)	ns
Obwód talii (cm)	90,0±13,4	<b>88,1±14,2</b>	<b>92,8,1±12,1</b>	<b>0,0092</b>
Obwód bioder (cm)	101,7±9,7	<b>100,9±9,9</b>	<b>103,4±9,2</b>	<b>0,0195</b>
WHR	0,88±0,1	0,86±0,1	0,89±0,1	ns

BMI: body mass index, WHR – waist to hip ratio

**Tabela III.** Parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy: cała grupa, cukrzyca typu 1 rozpoznana przed 18 r.ż., grupa II: cukrzyca typu 1 rozpoznana po 18 r.ż.,  $p < 0,05$  grupa I vs grupa II

**Table III.** Parameters of metabolic control of diabetes: whole group, group I: age of diagnosis of type 1 diabetes before 18 years of age, group II: age of diagnosis of type 1 diabetes after 18 years of age,  $p < 0,05$  group I vs group II

	Cała grupa	Grupa I	Grupa II	p
HbA1c %	7,7±1,2	7,7±1,3	7,7±1,1	ns
Cholesterol całkowity (mg/dl)	189±38	191±36	187±9	ns
LDL-cholesterol (mg/dl)	106±31	108±32	104±31	ns
HDL-cholesterol (mg/dl)	70±19	68±18	71±19	ns
Trójglicerydy (mg/dl)	99±40	101±44	97±37	ns
RR skurczowe (mmHg)	130±16	129±17	131±14	ns
RR rozkurczowe mmHg	76±8	76±9	75±8	ns

wieku wynosiła w tej grupie 48 lat. Zatem przez większość swojego życia chorzy ci narażeni byli na działanie hiperglikemii. Do tej grupy należy 79-letni pacjent z najdłuższym wśród badanych, bo 65-letnim wywiadem cukrzycy, u którego chorobę rozpoznano w 14 roku życia. Pacjenci z grupy I chorowali dłużej i byli też istotnie młodsi od chorych, u których cukrzycę rozpoznano po 18 roku życia. Zwraca uwagę fakt, że większość ocenianych osób miała najwyżej niewielką nadwagę. W wieku 54 lat, po 30 latach trwania cukrzycy, wskaźnik masy ciała wynosił dla całej grupy średnio 26 kg/m<sup>2</sup> i był istotnie niższy w grupie I. Chorzy z grupy I charakteryzowali się również istotnie mniejszym obwodem talii oraz obwodem bioder. Wydaje się to jednak zrozumiałe ze względu na różnicę wieku dzielącą obie oceniane grupy. Otyłość, klasyfikowaną wskaźnikiem

masy ciała równym lub większym niż 30 kg/m<sup>2</sup>, stwierdzono zaledwie u 16% badanych. Liczba osób otyłych nie różniła się istotnie pomiędzy ocenianymi podgrupami. Wiadomo, że dużego stopnia nadwaga oraz otyłość należą do głównych czynników ryzyka rozwoju insulinooporności. Pośrednio wpływać one mogą na wzrost ryzyka rozwoju zarówno mikro-, jak i makroangiopatii cukrzycowej. W badaniu FinnDiane wykazano związek pomiędzy obecnością wykładników oporności na insulinę u pacjentów z cukrzycą typu 1 a przedwczesną, zwiększoną ich umieralnością [11]. Pozostawanie szczupłym może być jedną z gwarancji długiego życia z cukrzycą [12].

Istotnie większa liczba pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną przed 18 rokiem życia leczona była metodą intensywnej insulinoterapii, chociaż metodę tę wprowadzono do praktyki

**Tabela IV.** Przewlekłe powikłania cukrzycy: cukrzyca typu 1 rozpoznana przed 18 r.ż., grupa II: cukrzyca typu 1 rozpoznana po 18 r.ż., p grupa I vs grupa II

**Table IV.** Chronic complications of diabetes: whole group, group I: age of diagnosis of type 1 diabetes before 18 years of age, group II: age of diagnosis of type 1 diabetes after 18 years of age,  $p < 0,05$  group I vs group II

	Cała grupa	Grupa I	Grupa II	P
Bez powikłań [n (%)]	18 (8)	11 (10)	7 (7)	ns
Jakiegokolwiek powikłanie [n (%)]	197 (92)	99 (90)	98 (93)	ns
Mikroangiopatia [n (%)]	193 (90)	98 (89)	95 (90)	ns
Retinopatia [n (%)]	180 (84)	91 (82)	89 (85)	ns
Cukrzycowa choroba nerek [n (%)]	70 (33)	<b>44 (40)</b>	<b>26 (25)</b>	<b>0,019</b>
Neuropatia obwodowa [n (%)]	117 (54)	56 (51)	61 (59)	ns
Zespół stopy cukrzycowej [n (%)]	12 (6)	6 (5)	6 (6)	ns
Stan po amputacji kończyny [n (%)]	6 (3)	3 (3)	3 (3)	ns
Neuropatia autonomiczna [n (%)]	47 (22)	25 (23)	22 (21)	ns
Makroangiopatia [n (%)]	58 (27)	26 (24)	32 (30)	ns
Choroba niedokrwienności serca [n (%)]	46 (22)	19 (17)	27 (26)	ns
Zawał serca [n (%)]	22 (10)	11 (10)	11 (10)	ns
Udar mózgu [n (%)]	9 (4)	5 (5)	4 (4)	ns
Miażdżycza tętnic kończyn dolnych [n (%)]	8 (5)	4 (4)	4 (4)	ns
Nadciśnienie tętnicze [n (%)]	144 (67)	<b>67 (61)</b>	<b>77 (73)</b>	<b>0,043</b>

**Tabela V.** Częstość występowanie 1, 2 lub 3 powikłań mikronaczyniowych: w całej grupie, w grupie I: cukrzyca typu 1 rozpoznana przed 18 r.ż., w grupie II: cukrzyca typu 1 rozpoznana po 18 r.ż.,  $p < 0,05$  grupa I vs grupa II

**Table V.** Frequency of occurrence of 1, 2 or 3 microvascular complications: whole group, group I: age of diagnosis of type 1 diabetes before 18 years of age, group II: age of diagnosis of type 1 diabetes after 18 years of age,  $p < 0,05$  group I vs group II

	Cała grupa	Grupa I	Grupa II	p
Brak powikłań mikronaczyniowych [n (%)]	22 (10)	12 (11)	10 (10)	ns
1 powikłanie mikronaczyniowe [n (%)]	64 (30)	34 (31)	30 (29)	ns
2 powikłania mikronaczyniowe [n (%)]	79 (38)	40 (36)	39 (37)	ns
3 powikłania mikronaczyniowe [n (%)]	45 (21)	20 (18)	25 (23)	ns

klinicznej dopiero przed około dwudziestu laty. Wskazuje to wyraźnie, że ta podgrupa pacjentów miała łatwiejszy dostęp do specjalistycznej opieki diabetologicznej, w której pozostawała przez wiele lat. Takich możliwości często pozbawieni byli pacjenci, u których cukrzycę rozpoznawano po 18 roku życia. Należy zwrócić również uwagę na stosunkowo niską dobową dawkę insuliny, przyjmowaną przez badanych. Nie przekraczała ona bowiem 0,5j/kg m.c. Nie wykazano różnic w tym

zakresie pomiędzy ocenianymi podgrupami. Stosowanie zbyt dużych dawek insuliny egzogennej w stosunku do potrzeb organizmu (tzw. przeinsulinowanie) prowadzić może zarówno do rozwoju otyłości, jak i insulinooporności ze wszystkimi jej konsekwencjami. W UK Golden Years Study oraz Joslin Medalist Study w badaniach charakteryzujących osoby z bardzo długim, ponad 50-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 wykazano, że dawka insuliny stosowana przez tych chorych była relatyw-

nie niska i wynosiła około 0,5j/kg m.c [13,14]. Utrzymywanie dawki insuliny  $\leq 0,5j/kg$  m.c. może być jednym z czynników warunkujących wieloletnie przeżycie chorych na cukrzycę typu 1 [12]. Należy podkreślić, że średnia wartość HbA1c wynosiła w całej ocenianej grupie 7,7% i nie różniła się istotnie w obu podgrupach. Nie można jednak ocenić wpływu wyrównania metabolicznego na rozwój powikłań w tej populacji ze względu na retrospektywny charakter obserwacji i brak danych dotyczących wyrównania gospodarki węglowodanowej w czasie wielu lat trwania choroby. Na uwagę zasługuje także brak istotnych nieprawidłowości w zakresie gospodarki lipidowej w ocenianej grupie pacjentów. Prawie 60% badanych przyjmowało statyny. Leki te istotnie częściej stosowane były w grupie II, czyli przez osoby starsze. Stwierdzono również wysokie stężenie HDL-cholesterolu u ocenianych pacjentów. Wiadomo, że niskie stężenia tej lipoproteiny przyczyniają się do rozwoju zmian miażdżycowych u chorych na cukrzycę, również w typie 1 choroby [15]. Z kolei podwyższone, powyżej 60 mg/dl, stężenia HDL-cholesterolu odgrywać mogą protekcyjną rolę w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, zarówno o charakterze mikroangiopatii, jak i powikłań sercowo-naczyniowych. Molitch i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie w surowicy frakcji HDL-cholesterolu zmniejsza ryzyko albuminurii u osób z typem 1 cukrzycy [16]. Wierusz-Wysocka i wsp. z kolei zaobserwowali, że stężenie frakcji HDL cholesterolu  $\geq 60$  mg/dl związane jest z mniejszym ryzykiem rozwoju retinopatii cukrzycowej [17]. Doniesienia literatury dotyczące wpływu palenia tytoniu na rozwój przewlekłych powikłań w cukrzycy typu 1 nie są jednoznaczne. Większość badań podkreśla jednak, że nikotynizm wywiera niekorzystny wpływ na przebieg i progresję mikroangiopatii [18,19]. Palenie tytoniu jest przede wszystkim uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [20]. Nikotynizm indukuje także insulinooporność, zmniejsza szansę na wystąpienie remisji choroby oraz skraca okres jej trwania [21]. W badaniach własnych zaledwie 17% pacjentów przyznało się do uzależnienia od tytoniu.

Wśród 215 chorych na cukrzycę typu 1 po 30 latach jej trwania jedynie u 8% badanych nie stwierdzono obecności żadnego jawnego klinicznie przewlekłego powikłania choroby. Rozpoznanie cukrzycy typu 1 przed czy po 18 roku życia nie miało istotnego wpływu na brak przewlekłych powikłań schorzenia. W przebiegu cukrzycy powikłania mikronaczyniowe mogą prowadzić do uszkodzenia każdego narządu. Ich manifestacja kliniczna najwcześniej i najczęściej dotyczy jednak narządu wzroku. Pierwsze wykładniki retinopatii nieproliferacyjnej mogą się pojawić po około 4–5 latach trwania choroby [22,23]. Klein i wsp. wykazali, że w piątym roku trwania cukrzycy typu 1 retinopatia nieproliferacyjna występuje u 1 na 100 chorych, jednak już po 15 latach jej trwania skumulowane ryzyko retinopatii nieproliferacyjnej zbliża się w tej populacji do 100% [24]. W badaniach własnych u 16% pacjentów nie stwierdzono żadnych zmian na dnie oka. U 84% chorych rozpoznano retinopatię cukrzycową w różnym stopniu zaawansowania. Wykładniki retinopatii nieproliferacyjnej stwierdzono u 36% badanych. U pozostałych chorych rozpoznawano retinopatię przedproliferacyjną lub proliferacyjną. W większości przypad-

ków stan oczu określano jako stabilny. Należy podkreślić, że ponad połowa badanych przeżyła w przeszłości zabieg laseroterapii. Krolewski i wsp. stwierdzili, że retinopatia proliferacyjna pojawia się zwykle po około 10 latach trwania choroby, a następnie występuje ze stałą częstotliwością trzech przypadków na 100 rocznie. Po 40 latach trwania choroby skumulowane ryzyko retinopatii proliferacyjnej wynosi 62% [25]. W badaniach własnych pomimo długiego czasu trwania cukrzycy jedynie u 15% pacjentów wykazano wykładniki ciężkiej cukrzycowej choroby oczu. Najprawdopodobniej ma to związek z istotną poprawą opieki diabetologicznej w ostatnich dwudziestu latach, poprawą wyrównania metabolicznego chorych, wprowadzeniem systematycznych badań profilaktycznych i większą dostępnością do specjalistycznej opieki okulistycznej. Na tego typu zależności wskazały również badania szwedzkie i duńskie [26,27]. W badaniu DCCT udowodniono, że zarówno wystąpienie, jak i progresja retinopatii nieproliferacyjnej zależą przede wszystkim od hiperglikemii i mogą zostać istotnie opóźnione poprzez intensywne leczenie insuliną [28]. W badaniu własnym aż 70% badanych leczonych było metodą intensywnej insulinoterapii. Jednakże czas stosowania tego modelu terapii wynosił od jednego roku do 20 lat. Brak jest również danych dotyczących wcześniejszego wyrównania metabolicznego tych chorych. Wpływ na rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej ma również obecność nadciśnienia tętniczego, nefropatii cukrzycowej i neuropatii autonomicznej [29,30]. Istotne znaczenie odgrywają też czynniki „oczne”, takie jak np. wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego czy obecność wad wzroku. Częstość występowania retinopatii cukrzycowej była porównywalna w obu badanych podgrupach.

U co trzeciego chorego na cukrzycę typu 1 z ponad 30-letnim wywiadem choroby stwierdzono obecność wykładników cukrzycowej choroby nerek. Patogeneza tego powikłania jest złożona i wynika ze współdziałania zarówno niepodlegających modyfikacji czynników genetycznych, jak i modyfikowalnych czynników środowiskowych. Predyspozycja genetyczna do rozwoju cukrzycowej choroby nerek występuje u 30–35% chorych na cukrzycę typu 1 [31]. Na szybkość progresji tego powikłania wpływa także obecność nadciśnienia tętniczego, nasilenie białkomoczu, hiperglikemia, dyslipidemia, otyłość oraz palenie papierosów. Historia naturalna nefropatii cukrzycowej obejmuje progresję od normoalbuminurii przez zwiększone wydalanie albumin z moczem, jawny białkomocz do rozwoju krańcowej niewydolności nerek. Skumulowane ryzyko utrwalonego zwiększonego wydalania albumin z moczem wzrasta wraz z czasem trwania cukrzycy, jednakże w różnym tempie w różnych okresach trwania choroby [31,32]. Największe ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej występuje po 5–15 latach trwania choroby, a po 20–25 latach istotnie maleje [33–35]. W badaniach własnych wykazano częstsze występowanie wykładników cukrzycowej choroby nerek w grupie chorych, u których cukrzycę rozpoznano przed 18 rokiem życia, czyli w grupie z istotnie dłuższym wywiadem cukrzycy. Cukrzycowa choroba nerek o różnym stopniu zaawansowania dotyczyła 40% badanych z grupy I, pomimo że była to populacja z istotnie niższym BMI, mniejszym obwodem talii

i bioder. U tych pacjentów istotnie rzadziej występowało nadciśnienie tętnicze, natomiast częściej stosowano intensywną insulinoterapię. Trzech chorych z grupy I przeżyło przeszczep nerki z powodu krańcowej niewydolności tego narządu. Ci pacjenci byli dializowani w okresie przed przeprowadzeniem przeszczepu. Żaden inny pacjent nie wymagał dializoterapii. Chorzy z grupy I rzadziej przyjmowali statyny i kwas acetylosalicylowy. W dostępnej literaturze brak wyraźnych dowodów wskazujących, że stosowanie statyn hamuje progresję upośledzenia czynności nerek. Należy jednak podkreślić, że ponad 60% badanych w obydwu podgrupach przyjmowało inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, leki pierwszego rzutu dla kontroli ciśnienia tętniczego oraz nefroprotekcji w cukrzycowej chorobie nerek [36,37].

U 54% badanych rozpoznano wykładniki neuropatii obwodowej, u 6% zespół stopy cukrzycowej, a 3% pacjentów przeżyło amputację kończyny dolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości występowania tego powikłania pomiędzy ocenianymi grupami. Według danych literatury częstość występowania neuropatii cukrzycowej, w zależności od przyjętych kryteriów i metod diagnostycznych, waha się od 10 do 90% [38]. Tak duże rozbieżności wynikają z różnic w zakresie klasyfikacji jak i możliwości rozpoznawania tego powikłania. Wykładniki neuropatii autonomicznej, odgrywającej istotną rolę w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, rozpoznano jedynie u 22% badanych.

Przez pierwsze 10 lat trwania choroby nie stwierdza się zwiększonej częstości występowania powikłań o charakterze makroangiopatii w populacji chorych na cukrzycę typu 1 [39]. Po upływie tego okresu częstość powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność z tego powodu wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 zbliża się do wartości obserwowanych w populacji chorych z typem 2 cukrzycy [40]. Występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego zależy nie tylko od czasu trwania choroby, lecz wzrasta także wraz z wiekiem. U chorych z typem 1 cukrzycy w wieku 15–29 lat powikłania o charakterze makroangiopatii występują u około 6%, a u pacjentów pomiędzy 45 a 59 rokiem życia liczba ta wzrasta aż do 25% [41]. W badaniach własnych wykładniki makroangiopatii cukrzycowej stwierdzono u 27% badanych, równie często w obu podgrupach. Najczęściej stwierdzanym powikłaniem makroangiopatycznym była choroba niedokrwienna serca.

Przewlekłe powikłania o charakterze mikro- i makroangiopatii, pomimo istotnego postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia cukrzycy, stanowią nadal istotny problem kliniczny i społeczny. Obserwacja 215 chorych na cukrzycę typu 1 z ponad 30-letnim wywiadem choroby wykazała, że stosunkowo duża część pacjentów może osiągnąć niewielki stopień ich zaawansowania, a około 8% może ich w ogóle uniknąć. Dalszych badań wymaga jednak identyfikacja czynników warunkujących rozwój i progresję przewlekłych powikłań cukrzycy jak również czynników pełniących rolę protekcyjną w tym zakresie.

## Piśmiennictwo

- Dublin LI. *The Facts of life from birth to death*. New York: Macmillan Company, 1951:386-405.
- Swerdlow AJ, Laing SP, Dos Santos Silva I et al. *Mortality of South Asian patients with insulin-treated diabetes mellitus in the United Kingdom: a cohort study*. Diabet Med. 2004;21:845-851.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. *Mortality from heart disease in a cohort of 23 000 patients with insulin treated diabetes*. Diabetologia. 2003; 46:760-765.
- Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF et al. *All-Cause Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes, The Allegheny County Type 1 Diabetes Registry*. Diabetes Care. 2010; 33(12):2573-2579.
- Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E et al. *The natural history of insulin-dependent diabetes in Denmark: Long-term survival – who and why*. Diabet Med. 1987; 4(3):211-216.
- Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A et al. *Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025*. Diabetologia. 2011;54(3): 508-515.
- WHO Study Group: *prevention of diabetes mellitus*. WHO Technical Report 844. WHO Geneva 1994.
- National Kidney Foundation: *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. Am J Kidney Dis. 2007;49 (Suppl2):S12-S154.
- Rewers M, Stone RA, La Porte LE et al. *Poisson regression modeling of temporal variation in incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania, and Wielkopolska, Poland, 1970–1985*. Am J Epidemiol. 1989;129:569-581.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. *Onset, course, complications and prognosis of diabetes mellitus*. 1985. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb R, Soeldner JS (eds) *Joslin's diabetes mellitus*, 12th edn. Lea and Febiger, Philadelphia: 251-277.
- Thorn LM, Forsblom C, Waden J et al. *Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study Group. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes*. Diabetes Care. 2009;32(5):950-952.
- Gale E. *How to survive diabetes*. Diabetologia. 2009;52(4):559-567.
- Bain SC, Gill GV, Dyer PH et al. *Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort)*. Diabet Med. 2003;20:808-811.
- Keenan HA, Costacou T, Sun JK et al. *Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year Medalist Study*. Diabetes Care. 2007;30:1995-1997.
- Fuller JH, Stevens LK, Wang SL et al. *Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*. Diabetologia. 2001;44 (supl.2):S54-64.



16. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. *Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes.* Diabetes Care. 2006; 29(1):78-82.
17. Wierusz-Wysocka B, Zozulinska D, Araszkievicz A et al. *Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes: Response to Molitch et al.* Diabetes Care. 2006; 29(5):1176-1177.
18. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS et al. *A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes.* Diabetes. 2002;50:2842-2849.
19. Muhlhauser I, Sawicki P, Berger M et al. *Cigarette-smoking as a risk for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin dependent) diabetes.* Diabetologia. 1986; 29:500-502.
20. Reaven G, Tsao PS. *Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease.* J Am Coll Cardiol. 2003; 41(6):1044-1047.
21. Pilacinski S, Adler AI, Zozulinska-Ziolkiewicz DA et al. *Smoking and other factors associated with short-term partial remission of Type 1 diabetes in adults.* Diabet Med. 2012; 29(4):464-469.
22. Palmberg P, Smith M, Waltmans S et al. *The natural history of retinopathy in insulin dependent juvenile-onset diabetes.* Ophthalmology. 1981; 66:613-618.
23. DCCT Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Eng J Med. 1993;329:977-986.
24. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy .IX Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.* Arch. Ophthalmol. 1989;107:237-243.
25. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI. *Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes:a40-year follow-up study.* Diabetes Care. 1986;9:443-452.
26. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ et al. *Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of type 1 diabetes – the Linköping Diabetes Complications Study.* Diabetologia. 2004;47:1266-1272.
27. Hovind P, Tarnow L, Rossing K et al. *Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes.* Diabetes Care. 2003; 26:1258-1264.
28. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2000). Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy.* N Engl J Med. 2000; 342:381-389.
29. Janka HU, Warram JH, Rand LI et al. *Risk factors for progression of background retinopathy In long-standing IDDM.* Diabetes. 1989;38:460-464.
30. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. *Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy?* Arch. Intern. Med. 1989;149:2427-2432.
31. Trevisan R, Barues DJ, Viberti GC et al. *Pathogenesis of diabetic nephropathy.* In: J.C. Pickup, G. Williams *Textbook of diabetes.* Oxford. Blackwell Science Ltd, 1997; 52.1-53.1.
32. Warram JH, Gearin G, Laffel LMB et al. *Effect of duration of type 1 diabetes on prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio.* J Am Soc Nephrol. 1996;7:930-937.
33. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR et al. *The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes.* Am J Med. 1985;78:785-794.
34. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH et al.: *Magnitude of end-stage renal disease in type 1 diabetes: A 35-year follow-up study.* Kidney Int. 1996;50:2041-2046.
35. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK et al. *Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study.* Diabetologia. 1983;25:496-501.
36. Kvetny J, Gregersen G, Pedersen RS. *Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus.* QJM. 2001 Feb;94(2):89-94.
37. *The ACE inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all type 1 diabetic microalbuminuric patients receive ACE inhibitors? A meta-regression analysis.* Ann Intern Med. 2001;134:370-379.
38. Vinik AL, Park TS, Stansberry KB et al. *Diabetic neuropathies.* Diabetologia. 2000;43:957-973.
39. King KD, Jones JD, Warthen J. *Microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus.* Am J Pharm Educ. 2005;69:1-10.
40. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T et al. *Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects.* Diabetes Care. 2008; 31(4):714-9.
41. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. *Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group.* Diabetes Care. 1996;19 (7):689-697.