

Krzysztof Strojek, Dominka Rokicka, Aleksandra Szymborska-Kajaneck, Marta Wróbel
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena kliniczno-epidemiologiczna chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą o przedłużonym uwalnianiu. Badanie EpiDiaMet

Clinical and epidemiological evaluation of type 2 diabetic patients treated with extended-release metformin. EpiDiaMet Study

STRESZCZENIE

Wstęp. Prawidłowe wyrównanie metaboliczne ma kluczowe znaczenie dla prewencji późnych powikłań cukrzycy, które są jednym z najważniejszych problemów współczesnej medycyny. Cele niniejszej pracy są następujące: 1. ocena epidemiologiczna chorych na cukrzycę typu 2, u których zastosowano leczenie metforminą (o przedłużonym uwalnianiu); 2. ocena parametrów wyrównania po 3 miesiącach obserwacji, w trakcie których lekarz prowadzący prowadził leczenie zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną; 3. porównanie wyników z innymi podobnymi analizami epidemiologicznymi, ARETAEUS1 i OPTIMO przeprowadzonymi w Polsce w ostatnim okresie.

Materiał i metody. Grupa 1767 chorych na cukrzycę typu 2, niewyrównanych metabolicznie, otrzymujących metforminę o przedłużonym uwalnianiu, którzy zgłosili się do lekarza POZ na wizytę kontrolną (15 kolejnych zgłaszających się). Wiek badanych 59 ± 11 lat, czas

trwania cukrzycy 5 ± 7 lat. Za pomocą kwestionariusza zebrano dane dotyczące stanu metabolicznego, powikłań cukrzycy i stosowanego leczenia przed i po 3 miesiącach obserwacji chorych. Uzyskane dane porównano z danymi z badań OPTIMO i ARETAEUS1. Wyniki. Po 3 miesiącach obserwacji stężenie HbA_{1c} obniżyło się z $7,58 \pm 3,14$ do $7,38 \pm 8,49$ ($p < 0,02$). Ciśnienie tętnicze obniżyło się z $138 \pm 18/85 \pm 22$ do $130 \pm 34/80 \pm 10$ mm Hg ($p < 0,001$). Obserwowano także istotne ($p < 0,001$) obniżenie parametrów gospodarki lipidowej: cholesterol całkowity $5,67 \pm 2,24$ przed i $5,19 \pm 3,42$ mmol/l po; cholesterol frakcji LDL odpowiednio $3,47 \pm 1,79$ i $3,11 \pm 2,00$; cholesterol frakcji HDL wzrost z $1,23 \pm 0,38$ do $1,30 \pm 0,36$ mmol/l ($p < 0,001$). Wysoką dawkę metforminy XR (2 g lub więcej) otrzymywało 14% przed obserwacją i 34% chorych po 3 miesiącach obserwacji.

Wnioski. Prezentowane badanie EpiDiaMet prowadzone u chorych leczonych metforminą XR z krótkotrwałą cukrzycą wskazuje na konieczność intensyfikacji leczenia i maksymalizacji stosowanych dawek metforminy. (Diabet. Klin. 2014; 3, 2: 46–50)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, wyrównanie, metformina o przedłużonym uwalnianiu (XR)

ABSTRACT

Introduction. Optimal metabolic control is crucial for the prevention of diabetic complications, considered

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

Śląskie Centrum Chorób Serca

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Tel.: 32 373 38 64, faks: 32 278 43 34

e-mail: kstrojek@sum.edu.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 2, 46–50

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 12.02.2014

Przyjęto do druku: 17.02.2014

one of the most important problems of current medicine. Aims of the work: 1. epidemiological assessment of type 2 diabetic patients treated with extended-release metformin; 2. assessment of parameters for diabetes control after a 3-month observation, during which physicians treated patients according to local practice; 3. comparison with other epidemiological analyses, ARETAEUS1 and OPTIMO completed in Poland in the last years.

Material and methods. A total of 1767 type 2 diabetic patients with poor metabolic control, treated with extended-release metformin, who presented in a general practitioner office for routine control visit (15 consecutive patients) were included. Mean age (\pm SD) was 59 ± 11 years, mean diabetes duration 5 ± 7 years. Data on metabolic control and diabetic complications were collected at baseline and after 3 months, using a specific questionnaire. Data were compared to ARETAEUS1 and OPTIMO analyses.

Results. After 3 months observation glycosylated hemoglobin decreased from 7.58 ± 3.14 to 7.38 ± 8.49 ($p < 0.02$). Blood pressure (systolic/diastolic) decreased from $138 \pm 18/85 \pm 22$ to $130 \pm 34/80 \pm 10$ mm Hg ($p < 0.001$). Statistically significant ($p < 0.001$) improvements in lipids parameters were also recorded: baseline mean (\pm SD) total cholesterol level decreased: before 5.67 ± 2.24 and after 5.19 ± 3.42 mmol/l; low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level decreased: before 3.47 ± 1.79 and after 3.11 ± 2.00 mmol/l; high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level increased from 1.23 ± 0.38 to 1.30 ± 0.36 mmol/l. At baseline 14% of patients received a high dose (2000 mg or higher) of extended release metformin and after 3 months of observation the percentage rose to 34%.

Conclusions. The reported EpiDiaMet study, conducted in type 2 diabetic patients with short duration of diabetes, treated with extended-release metformin indicates the need for treatment intensification and maximization of metformin doses. (*Diabet. Klin.* 2014; 3, 2: 46–50)

Key words: type 2 diabetes, metabolic control, extended-release metformin (XR)

Wstęp

Cukrzyca stanowi jeden z największych współczesnych problemów medycznych [1]. Narasta liczba chorych, zwiększa się zagrożenie kalectwem i przedwczesną śmiercią spowodowane późnymi powikłaniami [2]. W licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że podstawową metodą prewencji powikłań cukrzycy jest terapia wieloczynnikowa nakierowana

m.in. na normalizację glikemii, lipemii i ciśnienia tętniczego [3–5].

W cytowanych badaniach nie uzyskano zakładanych docelowych wartości parametrów metabolicznych. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), prowadzonym u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, satysfakcjonujące wyrównanie glikemii, oceniane na podstawie oznaczenia HbA_{1c}, stwierdzono u 8% chorych, zaś średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 145/90 mm Hg [3, 4]. W badaniu Steno 2, u chorych z wieloletnią cukrzycą, tylko 17% chorych uzyskało docelowe wartości glikemii, a normalizację lipemii i ciśnienia tętniczego obserwowano odpowiednio u 80% i 30% badanych [5]. Wyniki tych badań były przyczynkiem do włączenia bardziej intensywnej terapii, pozwalających na uzyskanie wartości odpowiadających obecnym kryteriom wyrównania cukrzycy [6, 7]. W publikowanych niedawno wynikach dużych prób klinicznych ADVANCE, ACCORD i VADT wartości docelowe glikemii, lipemii i ciśnienia tętniczego uzyskiwał znacząco większy odsetek badanych [8–10].

Wyniki wyrównania uzyskiwane w dużych próbach klinicznych nie do końca odzwierciedlają sytuację codziennej praktyki. Pacjent prowadzony w badaniu ma narzucony reżim wizyt, na których dokonuje się precyzyjnej oceny stanu klinicznego, z adekwatnie dobraną modyfikacją terapii. Parametry wyrównania glikemii obserwowane w próbach klinicznych niejednokrotnie nie są reprezentatywne dla całej populacji chorych na cukrzycę. Dlatego zasadne wydaje się prowadzenie badań oceniających wyrównanie cukrzycy w warunkach codziennej praktyki. Ponadto specyfika systemów ochrony zdrowia różnych krajów może wpływać na uzyskiwane efekty, stąd konieczność oceny epidemiologicznej chorych na cukrzycę z uwzględnieniem lokalnej sytuacji.

Celami niniejszej pracy były:

- ocena epidemiologiczna chorych na cukrzycę typu 2, u których zastosowano leczenie metforminą o przedłużonym uwalnianiu (XR);
- ocena parametrów wyrównania po 3 miesiącach obserwacji, w trakcie których lekarz prowadzący prowadził leczenie zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną;
- porównanie wyników z innymi podobnymi analizami epidemiologicznymi, ARETAEUS1 i OPTIMO przeprowadzonymi w Polsce w ostatnim okresie [11, 12].

Material i metody

Badanie miało charakter retrospektywnej analizy danych klinicznych nie więcej niż 15 kolejnych chorych

Tabela 1. Parametry wyrównania metabolicznego w badaniu EpiDiaMet oraz w badaniach ARETAEUS1 [11] i OPTIMO [12]

	EpiDiaMet wyjściowo n = 1767	EpiDiaMet po 3 miesiącach	ARETAEUS1 n = 1714	OPTIMO n = 9600
Wiek (lata)	59 ± 11		60 (11)	65 (12,2)
Czas trwania (lata)	5 ± 7		< 1 rok	50% < 5 lat
HbA _{1c} (%)	7,58 ± 3,14	7,38 ± 8,49*	7,1 (1,65)	7,1 (2)
SBP [mm Hg]	138 ± 18	130 ± 34**	137 (16)	136 (17)
DBP [mm Hg]	85 ± 22	80 ± 10*	83 (10)	82 (9)
Chol [mmol/l]	5,67 ± 2,24	5,19 ± 3,42**	5,4 (1,5)	5,4 (1,3)
LDL [mmol/l]	3,47 ± 1,79	3,11 ± 2,00**	3,4 (1,01)	3,5 (1,2)
HDL [mmol/l]	1,23 ± 0,38	1,30 ± 0,36**	1,3 (0,3)	1,1 (0,4)
TG [mmol/l]	2,04 ± 1,44	1,72 ± 0,70**	1,8 (0,98)	1,7 (2)

*p < 0,02; **p < 0,001 w porównaniu z wartością wyjściową; dane dla badania EpiDiaMet dotyczą wartości wyjściowych i po 3 miesiącach obserwacji. Dane podano jako średnie ± SD; dane dla badań ARETAEUS1 i OPTIMO podano jako mediana ± IQR. HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; Chol — cholesterol całkowity; LDL (low-density lipoprotein) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (high-density lipoprotein) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG — triglicerydy

na cukrzycę typu 2, zgłaszających się na wizytę kontrolną, zebranych od 280 lekarzy rodzinnych. Do badania kwalifikowano chorych według następujących kryteriów:

- cukrzyca typu 2;
- niewystarczające wyrównanie na dotychczasowym leczeniu behawioralnym i/lub farmakoterapii doustnej (także w połączeniu z insuliną).

Łącznie w badaniu uczestniczyło 1767 chorych. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do analizy wykonano badanie ankietowe przed i po kolejnych 3 miesiącach obserwacji. W badanej grupie zebrano dane dotyczące następujących parametrów: wiek, płeć, czas trwania cukrzycy, glikemia na czczo i poposiłkowa, HbA_{1c}, lipidogram, ciśnienie tętnicze, obecność powikłań, stosowane leki.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiono jako średnią ± SD lub wartości odsetkowe. Dla porównań parametrów na początku i po 3 miesiącach obserwacji zastosowano test t-Studenta dla prób powiązanych.

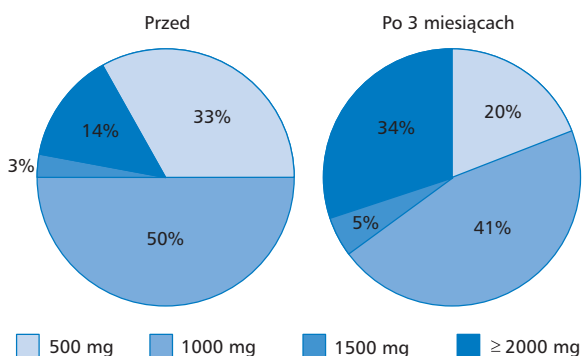
Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono wyniki uzyskane u chorych przed i po 3-miesięcznej obserwacji. Średni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 32 ± 8,2 kg/m². Nadwagę (BMI > 25) i otyłość (BMI > 30 kg/m²) stwierdzono odpowiednio u 91,4% i 55,1% badanych. Dla porównania z prezentowanym badaniem EpiDiaMet, w tabeli przedstawiono także wyniki uzyskane w badaniu ARETAEUS1 i OPTIMO [11, 12]. Prawidłowe (< 7%) stężenie HbA_{1c} obserwowano u 36% badanych. Ciśnienie skurczowe < 130/80 mm Hg stwierdzono u 33% badanych. W tabeli 2 przedstawiono liczbę chorych, u których stwierdzono nieprawidłowości

Tabela 2. Częstość dyslipidemii wyrażona poszczególnymi parametrami gospodarki lipidowej

Chol	> 4,5 mmol/l	88,1%
LDL	> 2,6 mmol/l	86,9%
HDL	< 1,03 mmol/l	30,3%
TG	> 3,87 mmol/l	61,6%

Chol — cholesterol całkowity; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG — triglicerydy



Rycina 1. Dawki metforminy XR przed i po 3 miesiącach obserwacji w badaniu EpiDiaMet

w zakresie poszczególnych parametrów gospodarki lipidowej. U pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią nieprawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego obserwowano u 66%, a u chorych bez dyslipidemii — u 34%. Dla hipertglicerydemii odsetki nieprawidłowych wyników wynosiły odpowiednio 43% i 56%.

Dawkę metforminy XR przed i po 3 miesiącach obserwacji przedstawiono na rycinie 1. Zwraca uwagę

Tabela 3. Częstość powikłań cukrzycy w badaniu EpiDiaMet w porównaniu z badaniami ARETAEUS1 [11] i OPTIMO [12]

	EpiDiaMet	ARETAEUS1		OPTIMO
		POZ	Opieka specjalistyczna	
Nefropatia	2,2	8,6	5,3	7
Retinopatia	5,8	21,8	9	16,4
Zespół stopy cukrzycowej	1	2,2	1,2	2,3

Dane podano jako odsetek ogółu badanych. POZ — podstawowa opieka zdrowotna

znaczące zwiększenie dawki stosowanej metforminy po objęciu chorych obserwacją w ramach badania EpiDiaMet. Wysoką dawkę metforminy XR (2000 mg lub więcej) otrzymało 14% pacjentów na początku obserwacji i 34% po kolejnych 3 miesiącach. Większość chorych (95%) przyjmowała metforminę XR wieczorem, co jest zgodne z aktualnymi zapisami rejestracyjnymi. W tabeli 3 przedstawiono częstość powikłań mikroangiopatycznych odnotowanych w dokumentacji. Stwierdzono wyraźnie mniejsze odsetki powikłań w badaniu EpiDiaMet w porównaniu z badaniami ARETAEUS1 i OPTIMO [11, 12].

Dyskusja

Przedstawione wyniki pochodzą z badania ankietowego prowadzonego w ramach programu EpiDiaMet. Do badania kwalifikowano dobranych losowo kolejnych chorych zgłaszających się do lekarza i spełniających kryteria włączenia, co pozwala określić badaną populację jako reprezentatywną dla populacji z krótko trwającą cukrzycą typu 2. Wyniki wskazują, że prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy osiąga zaledwie około 1/3 chorych. W trakcie 3-miesięcznej obserwacji stwierdzono istotną poprawę wszystkich badanych parametrów, mimo że w badaniu nie definiowano ściśle określonej strategii interwencji. Wydaje się, iż można zdefiniować 2 przyczyny poprawy wyrównania. Chorzy znajdujący się w obserwacji, poddani reżimowi wizyt kontrolnych, uzyskują poprawę wyrównania, bezwiednie zwiększając *compliance* w zakresie terapii behawioralnej i farmakoterapii. Ponadto u badanych obserwowano tendencję do zwiększenia dawek metforminy XR i mimo że relatywnie niski odsetek przyjmował dawki leku wysokie (≥ 2 g) lub maksymalne (3 g), mogło to wpływać na poprawę wyrównania.

Uzyskane wyniki porównano z podobnymi metodologicznie badaniami ARETAEUS1 i OPTIMO [11, 12]. W badaniu ARETAEUS1 wykonano badanie ankietowe u 1714 pacjentów za świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 (czas trwania $9,8 \pm 7,6$ miesiąca). Analizie poddano kwestionariusze zebrane zarówno wśród diabetologów, jak i lekarzy POZ. Chorzy obserwowani w obydwu badaniach byli w podobnym wieku, podob-

ny odsetek stanowiły kobiety. Chorzy w badaniu ARETAEUS1 krócej chorowali na cukrzycę. W cytowanym badaniu w porównaniu z prezentowanym badaniem EpiDiaMet stwierdzono lepsze wyrównanie glikemii (HbA_{1c} 7,58 vs. 7,1%) oraz porównywalne parametry gospodarki lipidowej i ciśnienia tętniczego.

W badaniu OPTIMO przeprowadzono 1–3-letnią obserwację grupy 9500 pacjentów z wszystkimi typami cukrzycy, z czego 92% stanowił typ 2, zaś 50% badanych chorowało krócej niż 5 lat. Podobnie jak w badaniu ARETAEUS1 chorzy z badania OPTIMO mieli lepsze wyrównanie glikemii (wyrażone medianą stężenia HbA_{1c} 7,1%) i porównywalne pozostałe parametry wyrównania. Wydaje się, że przyczyną gorszego wyrównania glikemii jest dłuższy czas trwania cukrzycy w badaniu EpiDiaMet. W miarę czasu trwania cukrzycy dochodzi do pogłębienia zaburzeń metabolicznych, które wynika przede wszystkim z postępującej dysfunkcji komórek beta i narastania insulinooporności [13]. Dodatkowym wytłumaczeniem może być tak zwana inercja terapeutyczna. W badaniu Granta i wsp. poddano analizie chorych prowadzonych w 44 poradniach zlokalizowanych przy centrach akademickich [14]. Większość leczonych w nich chorych miała wykonane corocznie badanie cholesterolu, HbA_{1c} i pomiary ciśnienia tętniczego, jednakże tylko u 40% badanych intensyfikowano leczenie w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wartości. Zjawisko to udokumentowano także w badaniach polskich. W badaniu skринingowym Sieradzkiego i wsp. obserwowano trendy wyrównania glikemii w latach 2002 i 2005, analizując decyzje terapeutyczne w zależności od stwierdzonego stężenia HbA_{1c} [15]. W czasach, gdy docelową wartością HbA_{1c} było 6,5%, lekarze intensyfikowali leczenie doustne dopiero przy stwierdzeniu HbA_{1c} 7,9% w 2002 roku i 7,7% w 2005 roku, zaś rozpoczynali leczenie insuliną przy HbA_{1c} odpowiednio 8,8% i 8,7%. Można przypuszczać, iż zjawisko inercji terapeutycznej mogło mieć wpływ na wyniki uzyskane w przeprowadzonym badaniu.

Prezentowane wyniki badania EpiDiaMet wykonanego u chorych z krótkotrwałą cukrzycą typu 2 leczonych metforminą o przedłużonym uwalnianiu wskazują na konieczność intensyfikacji leczenia, w tym

maksymalizację dawki, w celu uzyskania docelowych wartości wyrównania metabolicznego.

Wnioski

Prezentowane badanie EpiDiaMet prowadzone u chorych leczonych metforminą XR z krótkotrwałą cukrzycą wskazuje na konieczność intensyfikacji leczenia i maksymalizacji stosowanych dawek metforminy.

Podziękowania

Autorzy dziękują dr Annie Kurzei i dr. Krzysztofowi Dumie, pracownikom Działu Medycznego firmy Merck Sp. z o.o., za pomoc w redakcji publikacji oraz za dostarczenie analizy statystycznej badania.

Oświadczenie

Sponsorem badania była firma Merck Sp. z o.o. Krzysztof Strojek otrzymał honoraria za wykłady, publikacje i badania naukowe od firm: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Polfa Tarchomin, Sanofi Aventis, Servier.

Marta Wróbel otrzymała honoraria za wykłady, publikacje i badania naukowe od firm: Eli Lilly, Medtronik, Novo Nordisk, Polfa Tarchomin, Sanofi Aventis.

Aleksandra Szymborska-Kajanek otrzymała honoraria za wykłady, publikacje i badania naukowe od firm: Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk.

PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree S., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.* 1997; 14: S1–S85.

3. 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.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
5. Gæde P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 1 (supl. 1).
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.
8. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
9. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
10. Duckworth W., Abraira C., Moritz C. i wsp. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
11. Bała M.M., Płaczkiewicz-Jankowska E., Topor-Mądry R. i wsp. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 7–17.
12. Jankowski M., Bała M.M., Płaczkiewicz-Jankowska M. i wsp. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland — are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 375–378.
13. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 493–500.
14. Grant R.W., Buse J.B., Meigs J. Quality of Diabetes Care in U.S. Academic Medical Centers Low rates of medical regimen change. *Diabetes Care* 2005; 28: 337–442.
15. Sieradzki J., Koblik T., Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA_{1c} wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9: 132–139.