

Raport Komisji Ekspertów*

Raport Komisji Ekspertów na temat Rozpoznawania i Klasyfikacji Cukrzycy

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, supl. A, S5-S20

Obecnie obowiązująca w Stanach Zjednoczonych klasyfikacja i wytyczne dotyczące rozpoznawania cukrzycy zostały opracowane przez *National Diabetes Data Group* (NDDG) i opublikowane w 1979 roku [1]. Powód stworzenia klasyfikacji i schematu rozpoznawania cukrzycy jest wciąż aktualny, ponieważ:

Poszerzenie zakresu wiedzy na temat etiologii i patogenezy cukrzycy skłoniło wiele osób i grup zainteresowanych tematyką cukrzycy do wyrażenia potrzeby rewizji dotychczasowego nazewnictwa, kryteriów rozpoznania i klasyfikacji cukrzycy. W odpowiedzi na takie stanowisko powstała konieczność stworzenia nowej, jednolitej terminologii i funkcjonalnej, praktycznej klasyfikacji cukrzycy odzwierciedlającej obecną wiedzę na temat tej choroby [1].

Obecnie najważniejsze jest zastąpienie klasyfikacji cukrzycy opartej w dużym stopniu na rodzaju stosowanego leczenia klasyfikacją wykorzystującą etiologię choroby.

Międzynarodową Komisję Ekspertów, pod patronatem *American Diabetes Association* (ADA), powołano w maju 1995 roku, aby dokonał krytycznego przeglądu dostępnego piśmiennictwa datowane-

go od 1979 roku i podjął decyzję dotyczącą zmiany klasyfikacji i wytycznych rozpoznania cukrzycy. Podczas wielokrotnych spotkań Komitet opracował zwężony raport wstępnych ustaleń i wytycznych, który następnie rozesłano do organizacji zajmujących się cukrzycą w wielu krajach. Uwzględniając otrzymane liczne komentarze i sugestie, umożliwiające również szczegółowe poznanie danych niepublikowanych, Komitet wielokrotnie zmieniał wstępne ustalenia. Efektem jego pracy było opracowanie niniejszego dokumentu.

Raport podzielono na 4 rozdziały: definicja i opis cukrzycy, klasyfikacja choroby, kryteria rozpoznania i badania przesiewowe w kierunku cukrzycy. Celem publikacji dokumentu są: zdefiniowanie i opisanie cukrzycy według najnowszych dostępnych danych, przedstawienie schematu klasyfikacji odzwierciedlającego etiologię i/lub patogenezę choroby, zaprezentowanie wytycznych dotyczących rozpoznawania cukrzycy, rozpowszechnienie wytycznych co do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, co umożliwiłoby zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności, oraz przegląd wytycznych rozpoznawania cukrzycy ciężarnych.

Definicja i opis cukrzycy

Termin „cukrzyca” oznacza grupę zaburzeń metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią spowodowaną nieprawidłowościami wydzielania lub działania insuliny bądź kombinacją obu tych stanów. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z występowaniem odległych powikłań, zaburzeniami funkcji i niewydolnością niektórych narządów, szczególnie oczu, nerek, serca, oraz powikłaniami ze strony układu nerwowego i naczyń krwionośnych.

* Członkowie Komisji Ekspertów do spraw Rozpoznawania i Klasyfikacji Cukrzycy: James R. Gavin III, MD, PhD (przewodniczący), K.G.M.M. Alberti, MD, Mayer B. Davidson, MD, Ralph A. DeFronzo, MD, Allan Drash, MD, Steven G. Gabbe, MD, Saul Genuth, MD, Maureen I. Harris, PhD, MPH, Richard Kahn, PhD, Harry Keen, MD, FRCP, William C. Knowler, MD, DrPH, Harold Lebovitz, MD, Noel K. Maclaren, MD, Jerry P. Palmer, MD, Philip Raskin, MD, Robert A. Rizza, MD, and Michael P. Stern, MD.

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

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, supl. A, A7-A26
Tłumaczenie: lek. Anna Kosmol
Wydanie polskie: Via Medica

W rozwoju cukrzycy biorą udział różne mechanizmy patogenetyczne, od autoimmunologicznego zniszczenia komórek β -trzustki z następczym niedoborem insuliny do zaburzeń powodujących insulinooporność. Przyczyną nieprawidłowego metabolizmu (węglowodanów, tłuszczów i białek) występującego w cukrzycy jest upośledzone działanie insuliny w tkankach docelowych. Ograniczone działanie insuliny wynika z zaburzeń jej wydzielania i/lub zmniejszonej odpowiedzi tkankowej w jednym lub kilku punktach szlaków metabolicznych od niej zależnych. Upośledzenie wydzielania insuliny i zaburzenie jej funkcji często współistnieją u jednego pacjenta, dlatego zazwyczaj nie można określić podstawowej przyczyny hiperglikemii.

Objawy nasilonej hiperglikemii to: poliuria, polydypsja, spadek masy ciała, czasami nadmierny apetyt i zaburzenia ostrości widzenia. Przewlekłej hiperglikemii może również towarzyszyć zmniejszenie tempa wzrostu i skłonność do niektórych infekcji. Do ostrych, zagrażających życiu powikłań cukrzycy należą kwasica ketonowa i nieketonowy stan hiperosmolarny.

Do przewlekłych powikłań cukrzycy należą: retinopatia zagrażająca utratą wzroku, nefropatia powodująca niewydolność nerek, polineuropatia obwodowa, zagrażająca wystąpieniem owrzodzeń stóp, amputacjami kończyn i powstaniem stawów Charcota, oraz neuropatia autonomiczna wywołująca dolegliwości ze strony układu pokarmowego, moczowo-płciowego, krążenia, która może też prowadzić do impotencji. Glikacja białek tkankowych i innych makrocząsteczek i nadmierna produkcja pochodnych polioliowych z glukozy należą do mechanizmów uważanych za przyczynę uszkodzenia tkanek przez przewlekłą hiperglikemię. Wśród chorych na cukrzycę znacznie częściej niż w populacji ogólnej występuje miażdżycza naczyń obwodowych, mózgowych i wieńcowych, często również nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa gospodarka lipidowa i choroby przyzębia. Obciążenie emocjonalne i stres związany z chorobą oraz leczeniem mogą powodować poważne zaburzenia psychiczne u chorych i członków ich rodzin.

Znaczną część chorych na cukrzycę można zakwalifikować do jednego z dwóch głównych typów etiopatogenetycznych (omówionych szczegółowo poniżej). W pierwszej kategorii (cukrzyca typu 1) główną przyczyną choroby jest całkowity niedobór insuliny. Osoby z podwyższonym ryzykiem rozwoju tego typu cukrzycy można zidentyfikować na podstawie wskaźników genetycznych oraz serologicznych wykładników procesu autoimmunologicznego,

dotyczącego komórek wyspowych trzustki. W drugiej, znacznie częstszej kategorii (cukrzyca typu 2), przyczyną zaburzeń metabolizmu glikemii jest kombinacja insulinooporności i niewystarczającej, kompensacyjnej sekrecji insuliny. W cukrzycy typu 2 znaczna, bezobjawowa hiperglikemia powodująca uszkodzenie tkanek i narządów może się pojawić dużo wcześniej niż rozpoznanie. W tym bezobjawowym okresie rozpoznanie nieprawidłowej gospodarki węglowodanowej można zdiagnozować dzięki pomiarowi glikemii na czczo i wynikom doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

Klasyfikacja cukrzycy i innych stanów zaburzonej gospodarki węglowodanowej

Głównym wymaganiami badań klinicznych i epidemiologicznych oraz postępowania klinicznego w cukrzycy jest jasny system klasyfikacji zapewniający możliwość odpowiedniego rozpoznania i określenia różnych form choroby. Do 1979 roku, kiedy opublikowano wytyczne NDDG, nie istniał jeden powszechnie uznawany system klasyfikacji, pomimo istnienia wielu propozycji nazewnictwa i kryteriów rozpoznawania cukrzycy [1]. W 1980 roku Komisja Ekspertów ds. Cukrzycy przy WHO (*World Health Organization*) i następnie Grupa Badawcza do spraw Cukrzycy przy WHO poparły podstawowe zalecenia NDDG [2]. Organizacje te rozróżniły dwa podstawowe typy cukrzycy: cukrzycę insulinozależną (typu 1, IDDM, *insulin dependent diabetes mellitus*) i cukrzycę insulinoniezależną (typu 2, NIDDM, *non-insulin dependent diabetes mellitus*). System klasyfikacji ulegał z czasem zmianom uwzględniającym różną etiologię i obraz kliniczny zespołów, które łączy występowanie hiperglikemii. Dowody różnorodności etiologii występujących zespołów to między innymi:

1. Istnienie kilku rzadkich charakterystycznych zespołów, w których jedną z podstawowych cech jest upośledzenie tolerancji glukozy.
2. Istnienie znacznych różnic w częstości różnych typów cukrzycy między grupami etnicznymi i rasowymi na całym świecie.
3. Znaczna różnorodność fenotypowa pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, na przykład różnica między szczupłymi chorymi na cukrzycę insulinozależną ze skłonnościami do ketozy a otyłymi chorymi na cukrzycę wynikającą głównie z insulinooporności.
4. Wyniki badań epidemiologicznych, genetycznych i klinicznych — na Zachodzie cukrzyca rozpoznawana głównie w młodości różni się od rozpoznawanej w wieku dojrzałym.

5. Cukrzyca insulinoniezależna, dziedziczna autosomalnie dominująco, występująca wśród młodych osób, różni się od typowo występującej w tym wieku, cechującej się zwykle nagłym początkiem.
6. W krajach tropikalnych występują postaci cukrzycy charakteryzujące się innym obrazem klinicznym, między innymi cukrzyca związana z włókniejąco-wapniejącą pankreatopatią.

Te i inne dowody skłoniły ekspertów do opracowania nowej klasyfikacji cukrzycy wyróżniającej 5 typów klinicznych: IDDM, NIDDM, cukrzyca ciężarnych (GDM, *gestational diabetes mellitus*), cukrzyca związana z niedoborami pokarmowymi i inne. Obraz kliniczny oraz genetyczne i epidemiologiczne czynniki etiologiczne poszczególnych typów cukrzycy umożliwiły ich rozróżnienie. We wszystkich typach stwierdzano hiperglikemię na czczo lub nieprawidłowe stężenie glukozy w OGTT. Dodatkowo w klasyfikacji z 1979 roku wprowadzono kategorię upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), charakteryzującą się występowaniem podwyższonych wartości glikemii w czasie OGTT, niepowodujących do rozpoznania cukrzycy.

Klasyfikacja NDDG/WHO podkreślała różnice między poszczególnymi typami cukrzycy. Ta różnorodność ma znaczenie nie tylko terapeutyczne, lecz również badawcze. Powyższa klasyfikacja podkreślała różnice między wszystkimi zespołami objętymi terminem cukrzyca, wskazując na odrębności patogenezy, historii naturalnej, odpowiedzi na leczenie oraz metod zapobiegania chorobie. Ponadto wpływ czynników genetycznych i środowiskowych może powodować powstawanie fenotypowo podobnych form cukrzycy o różnej etiologii.

Klasyfikacja opublikowana w 1979 roku oparta była na ówczesnej wiedzy o cukrzycy i reprezentowała pewien kompromis między różnymi punktami widzenia, częściowo uwzględniając obraz kliniczny choroby i wymagania terapeutyczne (np. cukrzyca insulinoniezależna, insulinoniezależna) oraz patogenezę (np. związaną z niedożywieniem, „inne typy”, cukrzycę ciężarnych). Zakładano jednak, że wraz z pogłębieniem wiedzy klasyfikacja ta będzie wymagać rewizji. W czasie jej opracowywania nie znano etiologii żadnego z typów cukrzycy, z wyjątkiem niektórych „innych typów”. Możliwa była wówczas identyfikacja jedynie kilku genów o możliwym potencjalnym współdziałaniu w patologii cukrzycy, a badania nad podłożem immunologicznym cukrzycy typu 1 dopiero się rozpoczynały.

Obecnie Komisja Ekspertów szczegółowo oceniła dane i przesłanki klasyfikacji z 1979 roku oraz całą wiedzę zdobytą w ciągu ostatnich lat (do 1997 r.) i zaproponowała poprawki w klasyfikacji NDDG/WHO (tab. 1). Główne zmiany dotyczą:

1. Wycofania z użycia terminów cukrzycy insulinoniezależnej i insulinoniezależnej oraz ich skrótów IDDM i NIDDM. Określenia te były mylące i powodowały często klasyfikację chorych na podstawie stosowanego leczenia, a nie etiologii choroby;
2. Utrzymania terminów cukrzycy typu 1 i 2. Zalecanie stosowania raczej cyfr arabskich niż rzymskich, co ma między innymi pomóc uniknąć omyłkowego odczytania II jako liczby 11 przez osoby niezwiązane ze służbą zdrowia. Klasa (czy też forma) cukrzycy nazywana typem 1 w przeważającej większości wiąże się z pierwotnym zniszczeniem komórek β trzustki i skłonnością do występowania kwasicy ketonowej. Do tej grupy obecnie zaliczyć można przypadki, gdzie zasadniczą rolę spełniają procesy autoimmunologiczne oraz te, których etiologia jest nieznaną. Nie zalicza się do niej przypadków spowodowanych zniszczeniem lub zaburzeniami funkcji komórek β w mechanizmie innym niż autoimmunologiczny, na przykład mukowiscydozy. W większości przypadków cukrzycy typu 1 w surowicy obecne są przeciwciała przeciwko komórkom β trzustki, GAD, IA-2, IA-2 β lub insulinie, co jest charakterystyczne dla procesu autoimmunologicznego prowadzącego do niszczenia komórek β trzustki. Niektórych chorych bez cech procesu autoimmunologicznego zalicza się do grupy idiopatycznej cukrzycy typu 1;
3. Klasa określaną jako cukrzyca typu 2 to najczęstsza forma cukrzycy, jest ona efektem insulinoporności i zaburzeń wydzielania insuliny.
4. W trakcie ostatniego spotkania międzynarodowego po raz kolejny zebrano dowody i opisy obrazu klinicznego cukrzycy związanej z niedożywieniem [3]. Wynika z nich, że niedożywienie może wpływać na ujawnienie się innych form cukrzycy, lecz nie istnieją przekonujące dowody, że niedożywienie białkowe może powodować wystąpienie cukrzycy. Z tego powodu zlikwidowano klasę cukrzycy związanej z niedożywieniem. Pankreatopatię włóknisto-wapniejącą (kiedyś zaliczaną do typu cukrzycy związanej z niedożywieniem) obecnie klasyfikuje się do grupy chorób zewnątrzwydzielniczych trzustki;
5. Termin opisujący stan upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) został utrzymany. Analogiczny stan opisujący hiperglikemię na czczo sklasyfikowano jako upośledzoną glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*);
6. Utrzymano klasę cukrzycy ciężarnych (GDM) zgodnie z definicją WHO i NDDG. Obecnie zaleca się raczej selektywne niż przesiewowe monitorowanie tolerancji glukozy w ciąży;

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy

-
- I. Cukrzyca typu 1* (zniszczenie komórek β trzustki, z reguły prowadzące do całkowitego niedoboru insuliny)
 - A. Immunologiczna
 - B. Idiopatyczna
 - II. Cukrzyca typu 2* (od dominującej insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z insulinoopornością)
 - III. Inne specyficzne typy
 - A. Genetyczne zaburzenia funkcji komórek β trzustki
 - 1. Chromosom 12, HNF-1 α (MODY 3)
 - 2. Chromosom 7, glukokinaza (MODY 2)
 - 3. Chromosom 20, HNF-4 α (MODY 1)
 - 4. DNA mitochondrialne
 - 5. Inne
 - B. Genetyczne zaburzenia działania insuliny
 - 1. Insulinooporność typu A
 - 2. Zespół Donahue
 - 3. Zespół Rabson-Mendenhalla
 - 4. Cukrzyca lipoatroficzna
 - 5. Inne
 - C. Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
 - 1. Zapalenie trzustki
 - 2. Uraz/pankreatektomia
 - 3. Nowotwory
 - 4. Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate)
 - 5. Hemochromatoza
 - 6. Wapniejąco-włókniejąca pankreatopatia
 - 7. Inne
 - D. Endokrynopatie
 - 1. Akromegalia
 - 2. Zespół Cushinga
 - 3. *Glukagonoma*
 - 4. *Pheochromocytoma*
 - 5. Nadczynność tarczycy
 - 6. *Somatostatinoma*
 - 7. *Aldosteronoma*
 - 8. Inne
 - E. Cukrzyca wywołana lekami i/lub chemikaliami
 - 1. Vacor
 - 2. Pentamidyna
 - 3. Kwas nikotynowy
 - 4. Glukokortykosteroidy
 - 5. Hormony tarczycy
 - 6. Diazoksyd
 - 7. Agoniści receptora β -adrenergicznego
 - 8. Tiazydy
 - 9. Dilantyna
 - 10. α -interferon
 - 11. Inne
 - F. Infekcje
 - 1. Różyczka wrodzona
 - 2. Cytomegalowirus
 - 3. Inne

G. Rzadkie formy cukrzycy spowodowanej reakcją immunologiczną

1. „Zespół sztywnego człowieka” (*stiff-man syndrome*)
2. Przeciwciała przeciwko receptorowi insuliny
3. Inne

H. Inne zespoły genetyczne czasami związane z cukrzycą

1. Zespół Downa
2. Zespół Klinefeltera
3. Zespół Turnera
4. Zespół Wolframa
5. Ataksja Friedreicha
6. Płaszawica Huntingtona
7. Zespół Laurence’a-Moona-Biedla
8. Dystrofia miotoniczna
9. Porfiria
10. Zespół Prader-Williego
11. Inne

IV. Cukrzyca ciężarnych (GDM)

*Pacjenci z każdą formą cukrzycy mogą wymagać na pewnym etapie choroby insulinoterapii. Stosowanie insuliny nie klasyfikuje pacjenta do określonej grupy

7. Stopień hiperglikemii (jeśli jest obecna) może zmieniać się w czasie w zależności od nasilenia choroby zasadniczej (ryc. 1). Obecność choroby zasadniczej o małym stopniu zaawansowania może nie wywoływać hiperglikemii. Ten sam proces może doprowadzić do IGT lub IFG, nie powodując jawnej cukrzycy. U niektórych chorych na cukrzycę odpowiednią kontrolę glikemii można osiągnąć dzięki redukcji masy ciała, uprawianiu aktywności fizycznej i/lub stosowaniu doustnych leków hipoglikemizujących. Osoby te nie wymagają insulinoterapii. Inni chorzy z zachowanym szczątkowym wydzielaniem in-

suliny, otrzymujący insulinę egzogenną, aby uzyskać zadowalającą kontrolę glikemii, nie wymagają insulinoterapii ze wskazań życiowych. Chorzy, u których zniszczona jest większość komórek β trzustki, bez endogennej produkcji insuliny, wymagają podaży insuliny egzogennej, aby przeżyć. Stopień upośledzenia metabolicznego u pacjenta może postępować, ulec częściowej regresji lub pozostawać na tym samym poziomie. Dlatego też wielkość hiperglikemii w większym stopniu odzwierciedla ciężkość zaburzeń metabolicznych i ich wyrównanie niż etiologię procesu;

| Typy/stadia | Normoglikemia | Hiperglikemia | | | |
|-------------------------|-------------------------------|--|------------------------|---|--|
| | Prawidłowy metabolizm glukozy | Upośledzona tolerancja glukozy (IGT) lub upośledzona glikemia na czczo (IFG) | Cukrzyca | | |
| | | | Niewymagająca insuliny | Wymagająca insuliny do kontroli metabolicznej | Wymagająca insuliny ze wskazań życiowych |
| Typ 1* | ← | ← | ← | ← | ← |
| Typ 2 | ← | ← | ← | ← | ← |
| Inne specyficzne typy** | ← | ← | ← | ← | ← |
| Cukrzyca ciężarnych** | ← | ← | ← | ← | ← |

Rycina 1. Zaburzenia metabolizmu glukozy: typy oraz stadia. *Nawet jeśli jako pierwszy objaw cukrzycy wystąpi kwasica ketonowa, chorzy mogą w krótkim czasie osiągnąć normoglikemię i nie wymagać przejściowo terapii (np. remisja, tzw. „miodowy miesiąc”); **W rzadkich przypadkach tych kategorii (tj. zatrucie Vacorem, cukrzyca typu 1 w ciąży) chorzy mogą wymagać insuliny ze wskazań życiowych

8. Przeporządkowanie chorego do odpowiedniej kategorii cukrzycy zależy w dużym stopniu od okoliczności rozpoznania, a u wielu chorych jednoznaczna kwalifikacja nie jest prosta. U kobiety z rozpoznaną GDM po zakończeniu ciąży może utrzymywać się hiperglikemia i może być to cukrzyca typu 1. Natomiast w przypadku osoby, u której cukrzycę spowodowało przyjmowanie dużych dawek hormonów steroidowych, po zakończeniu terapii gospodarka węglowodanowa może być prawidłowa, a następnie po wielu epizodach zapalenia trzustki ponownie może wystąpić cukrzyca. Kolejnym przykładem może być osoba leczona tiazydami, u której po wielu latach rozpoznano cukrzycę. Ponieważ tiazydy rzadko wywołują ciężką hiperglikemię, najprawdopodobniej istniejąca cukrzyca typu 2 została zaostrzona przez przyjmowanie tiazydów. Dlatego zarówno dla chorego, jak i dla klinicysty zakwalifikowanie pacjenta do odpowiedniej kategorii nie jest tak ważne jak zrozumienie patogenezy hiperglikemii i jej efektywne leczenie.

Cukrzyca typu 1 (zniszczenie komórek β prowadzące z reguły do całkowitego niedoboru insuliny)

Cukrzyca spowodowana procesem immunologicznym. Ta forma cukrzycy — wcześniej określana jako cukrzyca insulinozależna, cukrzyca typu 1 czy cukrzyca młodocianych — jest spowodowana autoagresją typu komórkowego prowadzącą do zniszczenia komórek β trzustki [4]. Wskaźnikami niszczenia komórek wyspowych są między innymi: przeciwciała przeciwko komórkom wyspowym (ICA, *islet cell autoantibodies*), przeciwciała przeciwko insulinie (IAA, *autoantibodies to insulin*), przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD_{65} , *glutamic acid decarboxylase*) i przeciwciała przeciwko fosfatazom tyrozynowym IA-2 i IA-2 β [5–13]. U 85–90% chorych z hiperglikemią na czczo stwierdza się obecność jednego lub więcej z tych przeciwciał. Choroba ta wiąże się ściśle z układem HLA, między innymi z genami DQA i B, jak również z genami DRB [14, 15]. Allele *HLA-DR/DQ* mogą wpływać ochronnie lub predysponująco na rozwój choroby.

W tej formie cukrzycy tempo niszczenia komórek β jest bardzo różne, szybkie głównie u niemowląt i dzieci, a powolne głównie u dorosłych [16]. U części pacjentów, szczególnie u dzieci i młodzieży, pierwszym objawem choroby jest kwasica ketonowa. U innych występuje łagodna hiperglikemia, która może przejść w ciężką hiperglikemię i/lub kwasicę ketonową pod wpływem stresu bądź infekcji.

U pozostałych osób, szczególnie u dorosłych, może zostać zachowana szczątkowa funkcja komórek β trzustki, wystarczająca do zapobiegania wystąpieniu kwasicy ketonowej przez wiele lat, ale wielu takich chorych wymaga jednak insulinoterapii do przeżycia i pojawia się u nich ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej. W późniejszym etapie choroby wydzielanie insuliny zanika całkowicie lub jest bardzo małe, co można ocenić na podstawie stężenia C-peptydu w surowicy. Cukrzyca wywołana procesami immunologicznymi występuje najczęściej u dzieci i młodzieży, jednak może się pojawić nawet w 8 i 9 dekadzie życia.

Autoimmunologiczne niszczenie komórek β trzustki zależy od wielu predysponujących czynników genetycznych i środowiskowych, których nie poznano w wystarczającym stopniu. Otyłość występuje u nielicznych chorych w momencie rozpoznania, ale jej obecność nie wyklucza rozpoznania cukrzycy typu 1. U pacjentów z cukrzycą typu 1 częściej występują inne choroby autoimmunologiczne, na przykład choroba Gravesa, zapalenie tarczycy Hashimoto, choroba Addisona, bielactwo czy anemia złośliwa.

Cukrzyca idiopatyczna. Niektóre formy cukrzycy typu 1 mają nieznaną dotąd etiologię. U niektórych spośród chorych występuje przewlekły niedobór insuliny i skłonność do kwasicy ketonowej, lecz bez cech procesu autoimmunologicznego. Większość osób, które można zakwalifikować do tej rzadkiej kategorii, jest pochodzenia azjatyckiego i afrykańskiego. Osoby z tą formą cukrzycy cierpią na rzadkie epizody kwasicy ketonowej, a pomiędzy nimi wykazują cechy różnego stopnia niedoboru insuliny. Chorobę tę dziedziczy się genetycznie, nie ma ona cech agresji immunologicznej przeciwko komórkom wyspowym i nie wiąże się z układem określonych HLA. Pacjenci ci mogą jedynie okresowo wymagać insulinoterapii [17].

Cukrzyca typu 2 (od dominującej insulinooporności z względnym niedoborem insuliny do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością)

Ta forma cukrzycy — poprzednio nazywana cukrzycą insulinozależną, cukrzycą typu 2 czy cukrzycą dorosłych — dotyczy głównie osób ze znaczną insulinoopornością i raczej względnym niż bezwzględnym niedoborem insuliny [18–21]. Zwykle w początkowej fazie choroby, a często do końca życia, chorzy nie wymagają insulinoterapii. Prawdopodobnie istnieje wiele mechanizmów prowadzących do ujawnienia się tej formy cukrzycy, a wraz z po-

głębianiem wiedzy dotyczącej patogenezы i podłoża genetycznego każdego przypadku, mogą zwiększyć się możliwości dokładniejszej klasyfikacji, a liczba osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 będzie się zmniejszać. Chociaż etiologie są dokładnie nieznanе, wiadomo że tej chorobie nie towarzyszy autoimmunologiczna destrukcja komórek wyspowych trzustki oraz nie stwierdza się żadnej z przyczyn cukrzycy wymienionych poniżej i powyżej.

U większości pacjentów występuje otyłość, która sama odpowiada za pewnego stopnia insulinoporność [22, 23]. U niektórych pacjentów, chociaż nie są oni otyli według tradycyjnych kryteriów oceny, zawartość tkanki tłuszczowej może być procentowo zwiększona i odkładać się głównie w jamie brzusznej [24]. W grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 kwasica ketonowa występuje rzadko, może się pojawić w przebiegu dodatkowej choroby, na przykład infekcji [25–27]. Ta forma cukrzycy często pozostaje nierozpoznana przez wiele lat, ponieważ hiperglikemia rozwija się stopniowo i we wczesnych stadiach choroby nie jest na tyle nasiloną, by chory zauważył jakiegokolwiek klasyczne objawy cukrzycy [28–30]. Jednakże tacy chorzy należą do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju powikłań makro- i mikronaczyniowych [30–34]. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się stężenie insuliny w granicach wartości prawidłowych lub nieznacznie podwyższone, podczas gdy wobec zwiększonych wartości glikemii u tych pacjentów należałoby oczekiwać wyższych stężeń insuliny, gdyby mieli prawidłowo funkcjonujące komórki β [35]. Wynika z tego, że u tych pacjentów wydzielanie insuliny jest nieprawidłowe i niewystarczające do przezwyciężenia insulinoporności, która maleje przy zmniejszeniu masy ciała i/lub farmakoterapii, lecz rzadko możliwe jest jej całkowite ustąpienie [36–40]. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wzrasta z wiekiem, stopniem nadwagi i zmniejszeniem aktywności fizycznej [29, 41]. Choroba ta częściej występuje wśród kobiet, u których rozpoznano cukrzycę ciężarnych (GDM), u osób z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią oraz w określonych grupach rasowych i etnicznych [29, 30, 41]. Z predyspozycją genetyczną częściej wiąże się występowanie cukrzycy typu 2 niż cukrzycy typu 1 [42, 43]. Jednak podłożе genetyczne cukrzycy typu 2 jest niezwykle złożone i nie do końca poznane.

Inne specyficzne formy cukrzycy

Defekty genetyczne komórek β trzustki. Istnieją formy cukrzycy związane z upośledzeniem funkcji komórek β w wyniku uszkodzenia pojedynczego genu. Ten typ cukrzycy charakteryzuje się wczesnym

wystąpieniem hiperglikemii (z reguły przed 25 rż.). Określono ten rodzaj zaburzeń jako cukrzyca typu 2 u osób młodych (MODY, *maturity onset diabetes of the young*). Schorzenie to charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny przy prawidłowym lub minimalnie upośledzonym jej działaniu [44–46], a dziedziczy się autosomalnie dominująco. Dotychczas zidentyfikowano trzy *loci* na różnych chromosomach, których mutacje doprowadzają do wystąpienia choroby. Najczęstsza postać wiąże się z mutacją genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego, nazywanego również wątrobowym czynnikiem jądrowym 1- α (HNF, *hepatic nuclear factor*) na chromosomie 12 [47, 48]. Druga forma wiąże się z mutacją genu dla glukokinazy na chromosomie 7p, powodującą powstanie defektywnej cząsteczki glukokinazy [49, 50]. Glukokinaza przekształca glukozę do glukozo-6-fosforanu, co z kolei stymuluje wydzielanie insuliny z komórek β . W ten sposób służy ona jako „czujnik glukozowy” dla komórek β . Z powodu defektu genu glukokinazy dopiero wyższe niż normalnie stężenie glukozy powoduje prawidłowe wydzielanie insuliny przez komórki β . Trzecia forma wiąże się z mutacją genu HNF-4 α na chromosomie 20q [51, 52]. HNF-4 α jest czynnikiem transkrypcyjnym związanym z regulacją ekspresji HNF-1 α . Nie poznano specyficznych defektów genetycznych występujących w pozostałej dużej grupie chorych o podobnych cechach klinicznych choroby.

Wykazano, że mutacje punktowe mitochondrialnego DNA wiążą się ze współwystępowaniem cukrzycy i upośledzenia słuchu [53–55]. Najczęstsza mutacja dotyczy pozycji 3243 genu leucyny tRNA i prowadzi do zamiany A-na-G. Identyczna mutacja występuje u chorych z zespołem MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i zespół podobny do udaru mózgu), jednak cukrzyca nie należy do składowych tego zespołu, co sugeruje inną fenotypową ekspresję tej mutacji [56].

W kilku rodzinach zidentyfikowano zaburzenia genetyczne odpowiedzialne albo za nieprawidłowe przekształcanie proinsuliny w insulinę, albo za produkcję zmutowanej insuliny, co jest przyczyną jej nieprawidłowego łączenia się z receptorem. Są to zaburzenia dziedziczone autosomalnie dominująco i odpowiadają za łagodną nietolerancję glukozy [57–61].

Genetyczne defekty działania insuliny. Istnieją rzadkie przypadki występowania cukrzycy związane z genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami działania insuliny. Efekty metaboliczne, występujące wraz z mutacją genu receptora insuliny, rozciągają się od hiperinsulinemii i łagodnej hiperglikemii do ciężkiej cukrzycy [62, 63]. U niektó-

rych chorych może współwystępować rogowacenie czarne, u kobiet — wirylizacja i powiększone policystyczne jajniki [64, 65]. W przeszłości zespół ten nazywano zespołem insulinooporności typu A [62]. Choroba Donahue i zespół Rabson-Mendenhalla to dwa zespoły genetyczne występujące u dzieci, związane z mutacją genu receptora insuliny z następczym upośledzeniem funkcji receptora i ciężką insulinoopornością [63]. W pierwszym z nich występują charakterystyczne zmiany w obrębie twarzy i z reguły kończy się on śmiercią w dzieciństwie, natomiast drugi łączy się z hiperplazją szyszynki i nieprawidłową budową zębów i paznokci.

W cukrzycy występującej u chorych z lipoatrofią i insulinoopornością nie wykazano żadnych zmian w strukturze i funkcji receptora insuliny. Zakłada się więc, że defekt polega na zaburzeniach dalszych dróg przekazywania.

Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki.

Każdy proces prowadzący do uszkodzenia dużej części miąższu trzustki może doprowadzić do rozwoju cukrzycy. Nabyte przyczyny obejmują — zapalenie trzustki, uraz, infekcję, pankreatektomię, raka trzustki [66–68]. Aby doszło do rozwoju cukrzycy, zniszczeniu musi ulec znaczna część miąższu trzustki, jednak rak trzustki może dawać objawy cukrzycy we wczesnej fazie rozwoju, bez zajęcia dużej części gruczołu, najprawdopodobniej w innym mechanizmie niż niszczenie komórek β . Zwłóknienie torbielowate i hemochromatoza w zaawansowanym stadium również mogą upośledzać funkcję komórek β i prowadzić do upośledzenia wydzielania insuliny [69, 70]. Pankreatopatii włóknisto-wapniejącej mogą towarzyszyć bóle brzucha promieniujące do pleców i zwapnienia w rzucie trzustki widoczne na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej [71]. W czasie autopsji stwierdza się zwłóknienie trzustki i obecność kamieni wapniowych w przewodach zewnątrzwydzielniczych.

Endokrynopatie. Istnieją hormony o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny: hormon wzrostu, kortyzol, glukagon, epinefryna. Nadmierne wydzielanie tych hormonów (akromegalia, zespół Cushinga, *glucagonoma*, *pheochromocytoma*) może powodować powstanie cukrzycy [72–75]. Cukrzyca powstaje z reguły u chorych z wcześniejszym defektem wydzielania insuliny, a hiperglikemia zazwyczaj ustępuje po przywróceniu prawidłowego stężenia hormonów.

Hipokaliemia towarzysząca *somatostatinoma* i *aldosteronoma* może, częściowo przez zahamowanie wydzielania insuliny, powodować wystąpienie

cukrzycy [75, 76]. Hiperglikemia znika po radykalnym usunięciu guza.

Cukrzyca polekowa i spowodowana substancjami chemicznymi. Wiele leków upośledza wydzielanie insuliny. Z reguły ich stosowanie nie jest bezpośrednią przyczyną cukrzycy, lecz u osób z insulinoopornością mogą one przyspieszać jej wystąpienie [77, 78]. W takich przypadkach klasyfikacja jest trudna, ponieważ trudno odtworzyć kolejność występowania przyczyn cukrzycy oraz znaczenie dysfunkcji komórek β lub insulinooporności dla jej rozwoju. Niektóre toksyny, takie jak Vacor (trutka na szczury) i dożylny preparat pentamidyny, mogą powodować zniszczenie komórek β trzustki, jednak takie reakcje na szczęście są rzadkie [79–82]. Istnieją także leki i hormony upośledzające działanie insuliny, na przykład kwas nikotynowy czy hormony steroidowe [77, 78]. Wśród chorych otrzymujących interferon obserwowano występowanie cukrzycy związanej z obecnością przeciwciał przeciwko komórkom wyspowym i (w niektórych przypadkach) prowadzącej do znacznego niedoboru insuliny [83, 84]. Lista leków wymieniona w tabeli 1 jest niepełna, lecz przedstawia najczęściej spotykane leki, hormony i toksyny powodujące wystąpienie cukrzycy.

Infekcje. Za niszczenie komórek β trzustki mogą odpowiadać niektóre wirusy. Cukrzyca ujawnia się wśród chorych na wrodzoną różyczkę [85], jednak u większości spośród nich obecne są wskaźniki immunologiczne i HLA charakterystyczne dla cukrzycy typu 1. Ponadto w niektórych przypadkach obecność wirusa *Coxsackie B*, wirusa cytomegalii, adenowirusa i wirusa świnki może się wiązać z powstawaniem cukrzycy [86–88].

Rzadko spotykane immunologiczne formy cukrzycy. Do tej kategorii należą dwie znane formy cukrzycy, lecz z pewnością pojawi się ich więcej. „Zespół sztywnego człowieka” (*stiff-man syndrome*) jest chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się sztywnością i bolesnymi skurczami mięśni osiowych [89]. U chorych występują z reguły wysokie miana przeciwciał GAD i średnio u 1/3 z nich rozwija się cukrzyca.

Obecność przeciwciał przeciwko receptorowi insuliny może powodować wystąpienie cukrzycy poprzez blokowanie wiązania cząsteczki hormonu z receptorem w komórkach docelowych [63], choć w niektórych przypadkach przeciwciała połączone z receptorem mogą działać jak agoniści insuliny i powodować hipoglikemię. Przeciwciała przeciwko receptorowi insuliny wykrywa się czasami u chorych z układowym toczniem rumieniowatym i innymi cho-

robami autoimmunologicznymi [63]. Jak w innych stanach skrajnej oporności na insulinę, u pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi insuliny występuje często rogowacenie czarne. W przeszłości zespół ten nazywano zespołem insulinooporności typu B.

Inne zespoły genetyczne związane z występowaniem cukrzycy. Wielu zespołom genetycznym, między innymi zespołom: Downa, Klinefeltera i Turnera, towarzyszy częstsze występowanie cukrzycy [90]. Zespół Wolframa jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się występowaniem cukrzycy z dużym niedoborem insuliny i brakiem komórek β wysp trzustkowych stwierdzanym w czasie autopsji [91]. Dodatkowymi cechami charakterystycznymi są: występowanie moczówki prostej, hipogonadyzm, atrofia nerwu wzrokowego i niedosłuch czuciowy. Pozostałe zespoły wymieniono w tabeli 1.

Cukrzyca ciężarnych

Cukrzyca ciężarnych oznacza (GDM, *gestational diabetes mellitus*) każde zaburzenie tolerancji glukozy stwierdzone po raz pierwszy bądź rozpoczynające się w czasie ciąży. Definicja ta obowiązuje bez względu na sposób leczenia (dieta, insulinoterapia) i niezależnie od tego, czy stan trwa po zakończeniu ciąży. Nie wyklucza to możliwości istnienia nierozpoznanej upośledzonej tolerancji glukozy przed ciążą [92]. Około 6 tygodni po zakończeniu ciąży kobieta powinna poddać się badaniu kontrolnemu w celu ewentualnej zmiany kwalifikacji (patrz: kryteria rozpoznania cukrzycy) do jednej z następujących grup: cukrzyca, IFG, IGT lub normoglikemii. U większości kobiet z rozpoznaną GDM metabolizm glukozy wraca do normy po porodzie.

Cukrzyca ciężarnych jest powikłaniem około 4% ciąż w Stanach Zjednoczonych, czyli u około 135 000 kobiet rocznie rozpoznaje się to schorzenie [93]. Częstość GDM waha się w zakresie 1–14% ciąż w zależności od populacji [93]. Cukrzyca ciężarnych odpowiada za 90% przypadków ciąż powikłanych cukrzycą [94]. Rozpoznanie cukrzycy, a następnie odpowiednie postępowanie, dieta, ewentualna insulinoterapia, oraz przedporodowa ocena płodu, mogą ograniczyć chorobowość i umieralność okołoporodową, a także powikłania ze strony matki, takie jak częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego i częstsze wykonywanie cięć cesarskich [95–97]. U większości pacjentek z GDM w późniejszym okresie życia nie zostanie rozpoznana cukrzyca, jednak u części z nich wiele lat po zakończeniu ciąży wystąpić może cukrzyca typu 1, 2, IFG lub IGT [98–103].

W czasie ciąży, szczególnie w trzecim tryestrze, obserwuje się fizjologiczne pogorszenie tolerancji glukozy. Kryteria rozpoznania upośledzonej tolerancji glukozy podczas ciąży, szeroko stosowane w Stanach Zjednoczonych, zaproponowali O'Sullivan i Mahan [98] w 1964 roku, wykorzystując wyniki OGTT, przeprowadzonego wśród 752 ciężarnych kobiet. Nieprawidłową gospodarkę glukozą zdefiniowano jako dwa lub więcej nieprawidłowe wyniki glikemii wśród czterech próbek, wyższe od średniej o 2 lub więcej odchylenia standardowe. Wartości te ustalono na podstawie prawdopodobieństwa rozwoju cukrzycy w późniejszym okresie.

W 1979 roku NDDG zweryfikowała kryteria O'Sullivana i Mahana, zamieniając wartości glikemii w krwi pełnej na stężenie glukozy w osoczu [1]. Kryteria te przyjęło ADA i *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) [104], lecz różni się one od wytycznych WHO.

Carpenter i Coustan [105] sugerowali, że wprowadzone przez NDDG zmiany kryteriów O'Sullivana przez konwersję wyników do wartości Somogyi-Nelsona mogą być przyczyną ustalenia zbyt wysokich wartości diagnostycznych. Zaproponowali oni wartości graniczne glikemii w surowicy bliższe pierwotnym wartościom ustalonym przez O'Sullivana i Mahana. W trzech badaniach klinicznych kryteria te wyodrębniły większą liczbę kobiet z GDM, u których dzieci odnotowano wyższą chorobowość okołoporodową [106–108]. Przeprowadzono kolejne badania mające uściślić definicję nieprawidłowych wartości glikemii w teście obciążenia 75 g glukozy w różnych populacjach [109–111]. W ten sposób ustalono wartości glikemii podobne do uzyskanych przez Carpentera i Coustana dzięki ekstrapolacji wyników testu obciążenia 100 g glukozy.

Podczas czwartej międzynarodowej konferencji ADA dotyczącej cukrzycy ciężarnych, która odbyła się w marcu 1997 roku, potwierdzono wartość stosowanych wytycznych Carpentera, jak również wykorzystywania testu obciążenia 75 g glukozy w diagnostyce jako testu alternatywnego [111a]. Kryteria te przedstawiono poniżej.

Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy ciężarnych. Wcześniejsze wytyczne zalecały przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u wszystkich kobiet w ciąży. Istnieją jednak czynniki kwalifikujące kobietę do grupy niskiego ryzyka wystąpienia nietolerancji glukozy w ciąży, najprawdopodobniej badania przesiewowe takich kobiet nie są opłacalne finansowo. W grupie niskiego ryzyka znajdują się kobiety poniżej 25 roku życia z prawi-

dłową masą ciała, bez wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy (tj. krewni pierwszego stopnia), bez stwierdzonej w przeszłości upośledzonej tolerancji glukozy i niepowodzenia położniczego, oraz nienależące do grupy etnicznej wysokiego ryzyka (Amerykanki pochodzenia latynoskiego, rdzenne Amerykanki, mieszkanki wysp Pacyfiku) [112–114]. U kobiet spełniających wszystkie powyższe kryteria nie jest konieczne wykonywanie badań przesiewowych w kierunku GDM.

Ocenę ryzyka wystąpienia GDM należy przeprowadzić podczas pierwszej wizyty w czasie ciąży. U kobiet z klinicznymi cechami predysponującymi do wystąpienia cukrzycy (znaczna otyłość, cukrzyca w poprzedniej ciąży, glukozuria, obciążający wywiad rodzinny) należy jak najszybciej zbadać wartość glikemii. Jeśli podczas tej wstępnej oceny nie postawiono rozpoznania GDM, kolejne badania trzeba przeprowadzić między 24 i 28 tygodniem ciąży. U kobiet z grupy umiarkowanego ryzyka badania powinno się przeprowadzić między 24 a 28 tygodniem ciąży.

Glikemia na czczo wyższa niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub glikemia przygodna przekraczająca wartość 200 mg/dl (11,1 mmol/l) upoważnia do rozpoznania cukrzycy, jeśli wartości zostaną potwierdzone następnego dnia, w tym wypadku nie jest konieczne wykonanie OGTT. W przypadku kobiet z grupy średniego i wysokiego ryzyka ze stwierdzoną hiperglikemią nieupoważniająca do rozpoznania cukrzycy możliwe są dwa rozwiązania:

Diagnostyka jednostopniowa: wykonanie diagnostycznego testu obciążenia glukozą, bez konieczności wstępnego badania przesiewowego. Diagnostyka jednostopniowa może być korzystna finansowo w grupie wysokiego ryzyka (np. w niektórych grupach rdzennych mieszkańców Ameryki).

Diagnostyka dwustopniowa: wykonanie badania glikemii po godzinie od podania 50 g glukozy, a następnie wykonanie pełnego OGTT u kobiet, u których glikemia przekraczała wartości prawidłowe w czasie wstępnej oceny. Przy zastosowaniu podejścia dwustopniowego wartość glikemii powyżej 140 mg/dl (7,8 mmol/l) identyfikuje 80% kobiet z GDM, odsetek ten zwiększa się do 90%, gdy za wartość graniczną przyjmuje się glikemię powyżej 130 mg/dl (7,2 mmol/l).

Przy zastosowaniu każdego ze schematów badań przesiewowych diagnostyka GDM opiera się na wynikach OGTT. Kryteria diagnostyczne dla OGTT z wykorzystaniem 100 g glukozy zaczerpnięte z pracy oryginalnej O'Sullivan i Mahana, zmodyfikowane przez Carpentera i Coustana, przedstawiono w tabeli 2. Dodatkowo rozpoznania można dokonać

Tabela 2. Rozpoznanie GDM na podstawie OGTT ze 100 g lub 75 g glukozy

| | [mg/dl] | [mmol/l] |
|--------------------------|---------|----------|
| Obciążenie 100 g glukozy | | |
| Na czczo | 95 | 5,3 |
| 1 h | 180 | 10,0 |
| 2 h | 155 | 8,6 |
| 3 h | 140 | 7,8 |
| Obciążenie 75 g glukozy | | |
| Na czczo | 95 | 5,3 |
| 1 h | 180 | 10,0 |
| 2 h | 155 | 8,6 |

Do rozpoznania cukrzycy wymagane są 2 lub więcej oznaczeń glikemii we krwi żyłnej. Badania powinno się przeprowadzać rano między godziną 8.00 i 14.00, po 8-godzinnym powstrzymaniu się od posiłków, po przynajmniej 3 dniach normalnej diety (≥ 150 g węglowodanów/d.) i nieograniczonej aktywności fizycznej. W czasie testu badany powinien zachować pozycję siedzącą i powstrzymać się od palenia tytoniu

na podstawie wyników testu obciążenia 75 g glukozy, dla którego wartości diagnostyczne przedstawiono w tabeli 2, jednak badanie to nie ma tak dobrze potwierdzonej skuteczności diagnostycznej jak test ze 100 g glukozy.

Upośledzona tolerancja glukozy (IGT) i upośledzona glikemia na czczo (IFG)

Określenia IGT i IFG odnoszą się do pośredniego stanu metabolicznego między prawidłową gospodarką glukozą i cukrzycą. Kategoria ta obejmuje osoby z IGT lub takie, u których stężenie glukozy na czczo jest równe lub wyższe niż 110 mg/dl (6,1 mmol/l), lecz nie wyższe niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l) (IFG). Termin IFG wprowadził Charles i wsp. [115], aby opisać grupę chorych z wartością glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) równą lub wyższą niż 110 mg/dl (6,1 mmol/l), lecz niższą od 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Obecnie stosuje się podobną definicję, lecz górną wartość glikemii obniżono odpowiednio do nowych kryteriów rozpoznania cukrzycy. Glikemię na czczo 109 mg/dl (6,1 mmol/l) określono jako górną granicę normy. Pomimo pewnej arbitralności takiego wyboru ta wartość jest bliska glikemii, powyżej której po podaniu glukozy dożylnie zanika ostra faza wydzielania insuliny [116] i która wiąże się ze znacznie większym ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych [117–121].

Warto zauważyć, że wiele osób z IGT pozostaje zazwyczaj w stanie euglikemii [122] i u wielu stężenie hemoglobiny glikowanej jest prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego [123]. U osób z IGT hiperglikemia często występuje jedynie po doustnym obciążeniu glukozą w czasie standardowego OGTT.

U kobiet niebędących w ciąży IFG i IGT nie są odrębnymi jednostkami chorobowymi, a jedynie czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy i chorób układu krążenia [117]. Mogą one poprzedzać wystąpienie każdej z form cukrzycy wymienionej w tabeli 1. Upośledzona glikemia na czczo i upośledzona tolerancja glukozy wiążą się z zespołem oporności na insulinę (znanym również jako zespół X lub zespół metaboliczny), na który składają się: insulinooporność, hiperinsulinemia wyrównawcza, otyłość (szczególnie brzuszna lub trzewna), dyslipidemia (hipertriglicydemia, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL) i nadciśnienie tętnicze [124]. Insulinooporność bezpośrednio wiąże się z patogenezą cukrzycy typu 2. Przynajmniej częściowo z powodu ich związku z insulinoopornością IFG i IGT są czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2. Związek IFG i IGT ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia jest mniej jasny. Na zespół oporności na insulinę składają się znane czynniki ryzyka, takie jak: niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL i nadciśnienie tętnicze. Dodatkowo zespół oporności na insulinę obejmuje hipertriglicydemie, ściśle związaną z małymi gęstymi cząsteczkami LDL i zwiększone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*). Małe gęste LDL uważa się za bardzo ważny czynnik ryzyka miażdżycy, być może ze względu na ich większą podatność na oksydację niż w wypadku prawidłowych LDL, a PAI-1 — za czynnik ryzyka chorób układu krążenia z powodu właściwości hamujących fibrylizację. Zespół insulinooporności obejmuje wiele składowych zwiększających ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Upośledzona glikemia na czczo i upośledzona tolerancja glukozy nie wiążą się bezpośrednio z patogenezą chorób układu krążenia, lecz raczej mogą służyć jako statystyczny czynnik ryzyka przez związek z innymi, potwierdzonymi jako czynniki ryzyka, elementami zespołu oporności na insulinę.

Kryteria rozpoznania cukrzycy

Nowe kryteria

Nowe kryteria rozpoznania cukrzycy są zmodyfikowanymi obowiązującymi wcześniej kryteriami NDDG [1] i WHO [2]. Nowe kryteria rozpoznania umieszczono w tabeli 3. Możliwe są trzy sposoby rozpoznania cukrzycy, a wynik każdego z nich należy potwierdzić następnego dnia jedną z metod podanych w tabeli 3. Jednokrotne stwierdzenie objawów klinicznych wartości glikemii przygodnej równej 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lub wyższej, potwierdzone następnego dnia za pomocą: 1) FPG \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l), 2) glikemii \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w 2. godzinie OGTT lub 3) objawów klinicznych i glikemii przygodnej \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l), potwierdza rozpoznanie cukrzycy.

Dla celów badań epidemiologicznych ocena częstości cukrzycy i zachorowalności na cukrzycę powinna opierać się na stwierdzeniu wartości FPG równej lub wyższej niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Zalecenie takie sformułowano na potrzeby standaryzacji i ułatwienia pracy w terenie, szczególnie w rejonach, gdzie przeprowadzenie OGTT może być trudne i powinno się uwzględnić koszty i ograniczenia czasowe chorych. Uwzględnienie jedynie FPG będzie prowadzić do nieznacznej redukcji częstości cukrzycy w porównaniu z zastosowaniem obu kryteriów — FPG i OGTT (tab. 4).

Komisja Ekspertów wyodrębniła pośrednią grupę chorych, u których stwierdzono glikemię niepełniającą kryteriów rozpoznania cukrzycy, ale wyższą niż prawidłowa. W grupie tej glikemia na czczo mieści się w przedziale 110 mg/dl (6,1 mmol/l) lub więcej, lecz mniej niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub w 2. godzinie po OGTT wynosi 140 mg/dl (7,8 mmol/l) lub więcej, a mniej niż 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Na podstawie badania glikemii na czczo rozpoznaje się:

Tabela 3. Kryteria rozpoznania cukrzycy

1. Objawy cukrzycy plus glikemia przygodna \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Glikemia przygodna to stężenie glukozy oznaczone o dowolnej porze dnia bez przestrzegania upływu określonego czasu od ostatniego posiłku. Klasyczne objawy cukrzycy to: polidypsja, poliuria i niewyjaśniona redukcja masy ciała
- lub
2. FPG \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Glikemię na czczo oznacza się po przynajmniej 8 godzinach od ostatniego posiłku
- lub
3. 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w czasie OGTT. Test powinien być przeprowadzony zgodnie z wytycznymi WHO [2], przy zastosowaniu ilości glukozy odpowiadającej 75 g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w wodzie

W wypadku niestwierdzenia jednoznacznej hiperglikemii z towarzyszącą ostrą dekomensacją metaboliczną badania należy powtórzyć innego dnia. Trzeciego oznaczenia glikemii (OGTT) nie zaleca się w rutynowym postępowaniu klinicznym

Tabela 4. Szacowana częstość cukrzycy w Stanach Zjednoczonych wśród osób w wieku 40–74 lat na podstawie danych z badania NHANES III

| Kryteria rozpoznania cukrzycy | Częstość cukrzycy według kryteriów u osób bez wywiadu w kierunku cukrzycy (%) [*] | Całkowita częstość cukrzycy (%) [†] |
|-------------------------------------|--|--|
| Wywiad w kierunku cukrzycy | — | 7,92 |
| Kryteria WHO rozpoznania cukrzycy: | | |
| FPG \geq 140 mg/dl (7,8 mmol/l) | 6,34 | 14,26 |
| lub | | |
| 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) | | |
| FPG \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) | 4,35 | 12,27 |

Dane (niepublikowane) od K. Flegal, *National Center for Health Statistics*. ^{*}Częstość cukrzycy (wg kryteriów glikemii) u osób bez wywiadu w kierunku cukrzycy \times (100-procentowa częstość cukrzycy wg wcześniejszego rozpoznania); [†] pierwsza kolumna danych plus 7,92

- FPG $<$ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) = prawidłowa glikemia na czczo;
- FPG \geq 110 mg/dl (6,1 mmol/l) i $<$ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) = nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG);
- FPG \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) = wstępne rozpoznanie cukrzycy (należy potwierdzić badaniem następnego dnia jak opisano powyżej).

Odpowiednie kategorie z wykorzystaniem OGTT:

- glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG, *2-hours postload glucose*) $<$ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) = prawidłowa gospodarka glukozą;
- 2hPG \geq 140 mg/dl (7,8 mmol/l) i $<$ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) = IGT;
- 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) = wstępne rozpoznanie cukrzycy (należy potwierdzić badaniem następnego dnia, jak opisano powyżej).

Wartość odcięcia glikemii po 2 godzinach od wykonania OGTT wynosząca 140 mg/dl (7,8 mmol/l) identyfikuje więcej osób z zaburzeniami gospodarki glukozą niż wartość odcięcia 110 mg/dl (6,1 mmol/l) dla glikemii na czczo, dlatego bardzo ważne jest, aby przy badaniu i rozpoznaniu zaznaczyć, na podstawie którego testu postawiono rozpoznanie.

Podstawy zmiany kryteriów rozpoznania cukrzycy

Nowe kryteria diagnostyczne oparto na stwierdzeniu hiperglikemii. Aby rozpoznać cukrzycę, używano różnych metod diagnostycznych, jednak wszystkie one wykorzystywały ocenę glikemii lub glukozurii, według McCance i wsp. [125]. Mechanizmy prowadzące do hiperglikemii, takie jak autoimmunologiczne zniszczenie komórek wyspowych lub insulinooporność, należy, niezależnie od rozpoznania cukrzycy, uwzględniać choćby w klasyfikacji choroby. Określenie optymalnych kryteriów diagno-

stycznych cukrzycy zależy od równowagi kosztów medycznych, socjologicznych i ekonomicznych rozpoznania cukrzycy u osoby z grupy niskiego całkowitego ryzyka wystąpienia powikłań i tych ponoszonych z powodu braku rozpoznania choroby u kogoś zagrożonego rozwojem powikłań [126]. Niestety, nie wszystkie dane są dostępne, dlatego polegać należy głównie na danych medycznych.

Stężenie glukozy w surowicy jest zmienną ciągłą, lecz istnieje jego wartość graniczna, która oddziela osoby ze znacznie podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań cukrzycy (np. mikroangiopatii). Na podstawie oceny progu glikemii, powyżej którego znacznie rośnie ryzyko wystąpienia mikroangiopatii, poprzednie kryteria rozpoznania według WHO przyjmowały wartość glikemii na czczo jako większą lub równą 140 mg/dl (7,8 mmol/l) lub/i 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w OGTT za upoważniające do rozpoznania cukrzycy. Kryteria te pomagały skutecznie rozpoznawać cukrzycę jedynie za pomocą oceny glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą, ponieważ wartości glikemii na czczo i 2 godziny po teście nie są równoważne. Praktycznie u wszystkich osób z wartością FPG większą lub równą 140 mg/dl (7,8 mmol/l) stwierdzano w czasie testu 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l), podczas gdy tylko u 1/4 pacjentów z wartością 2hPG większą lub równą 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy wartość FPG była większa lub równa 140 mg/dl (7,8 mmol/l) [127]. Dlatego punkt odcięcia dla FPG większy lub równy 140 mg/dl (7,8 mmol/l) wskazywał na poważniejsze upośledzenie tolerancji glukozy niż wartość 2hPG większa lub równa 200 mg/dl (11,1 mmol/l). W ustaleniach Komitetu Ekspertów stwierdzono, że tego rodzaju rozbieżność jest niekorzystna i wartości glikemii upoważniające do rozpoznania cukrzycy na podstawie obu testów powin-

ny odzwierciedlać podobne wartości hiperglikemii i ryzyko wystąpienia powikłań.

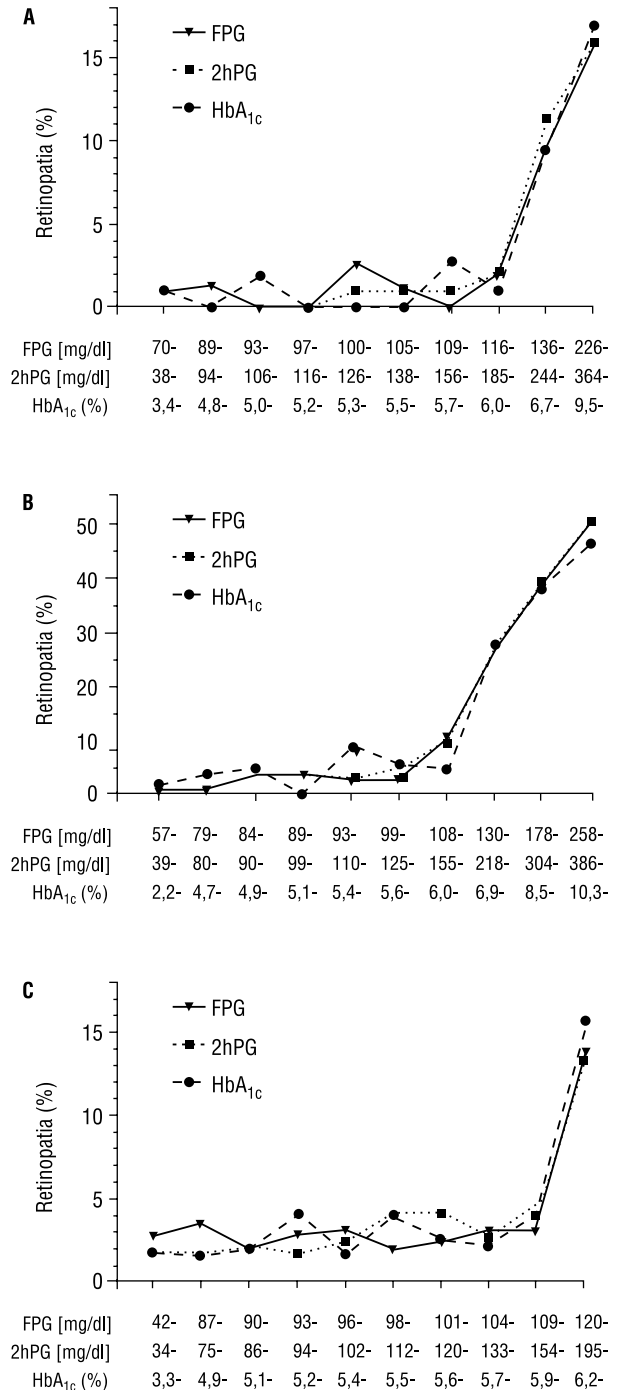
Zgodnie z poprzednimi kryteriami WHO i NDDG rozpoznanie cukrzycy zależy od wykorzystanego testu. U wielu osób, u których, gdyby był wykonany OGTT, stwierdzono by 2hPG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) nie wykonuje się takiego testu, ponieważ nie występują u nich objawy kliniczne lub FPG jest mniejsza 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Dlatego, aby postawić rozpoznanie u wszystkich chorujących (według starych kryteriów), OGTT należy okresowo przeprowadzać jako badanie przesiewowe w całej populacji. W praktyce OGTT przeprowadza się sporadycznie, nawet w celu potwierdzenia rozpoznania [128]. Podsumowując, obecnie modyfikuje się kryteria, aby: 1) uniknąć rozbieżności diagnostycznej między wartościami FPG i 2hPG; 2) ułatwić zastosowanie prostszej i równoważnej metody — pomiaru glikemii na czczo — do diagnostyki cukrzycy.

Wartości odcięcia 2h PG ustalono na podstawie obserwacji znacznego wzrostu częstości specyficznych dla cukrzycy powikłań mikronaczyniowych (np. retinopatii i nefropatii). Tę właściwość 2hPG porównano z wartościami FPG w populacjach Indian Pima w Stanach Zjednoczonych, wśród Egipcjan i w badaniu NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) w Stanach Zjednoczonych. W innych badaniach również potwierdzono zależność częstości mikroangiopatii od glikemii.

Związek FPG i 2hPG z występowaniem retinopatii oceniono wśród Indian Pima dla wielu wartości odcięcia glikemii (ryc. 2A) [129]. Obie zmienne w podobny sposób wiązano z ryzykiem wystąpienia retinopatii, wskazując na ich podobną użyteczność w rozpoznawaniu cukrzycy. Autorzy stwierdzili, że oba oznaczenia są równoważne jako kryteria rozpoznawania choroby.

Wyniki te potwierdzono w podobnym badaniu przeprowadzonym w Egipcie, w którym FPG i 2hPG ściśle i jednakowo wiązały się z występowaniem retinopatii (ryc. 2B) [130]. Zarówno dla FPG, jak i 2hPG wartość częstości retinopatii znajdowała się znacznie powyżej punktu przecięcia dwóch składowych bimodalnego rozkładu częstości (FPG = 129 mg/dl [7,2 mmol/l] i 2hPG = 207 mg/dl [11,5 mmol/l]).

W badaniu NHANES III u 2821 osób w wieku 40–74 lat przeprowadzono OGTT, zbadano stężenie HbA_{1c} i oceniono stopień retinopatii na podstawie fotografii dna oka (K. Flegal, dane nieopublikowane). Rycina 2C wskazuje na silny związek trzech metod oznaczania glikemii (FPG, 2hPG, HbA_{1c}) z występowaniem retinopatii, podobnie jak stwierdzono wśród Indian Pima [129] i Egipcjan [130], choć nale-



Rycina 2. Częstość retinopatii w kolejnych decylach rozkładu FPG, 2hPG i HbA_{1c}, wśród Indian Pima (A) opisana przez McCance'a [129], wśród Egipcjan (B) opisana przez Engelgau i wsp. [130] i w populacji osób w wieku 40–74 lat w badaniu NHANES III (C) (K. Flegal, *National Centre for Health Statistics*, dane nieopublikowane).

Na osi X opisano dolne przedziały poszczególnych decyli. Warto zauważyć, że granice przedziałów i częstość retinopatii różnią się znacznie między badaniami, w szczególności w badaniu obejmującym Egipcjan, w którym chorzy na cukrzycę stanowili większość grupy badanej. W każdym z badań retinopatię potwierdzano przy użyciu różnych metod, dlatego trudno porównywać między badaniami jej bezwzględną częstość, choć związek retinopatii z FPG, 2hPG i HbA_{1c} jest bardzo podobny we wszystkich badanych populacjach

zy pamiętać, że najsilniejszy związek zaobserwowano z wartościami 2hPG. Podobnie jak w innych badaniach, częstość retinopatii znacznie rosła w najwyższym decylnie dla każdej zmiennej, odpowiadając FPG większej bądź równej 120 mg/dl (6,7 mmol/l), 2hPG większej bądź równej 195 mg/dl (10,8 mmol/l) i stężeniu HbA_{1c} większemu lub równemu 6,2%. Podobnie jak w badaniach wśród Indian Pima [129] i Egipcjan [130], ocena wartości progowych glikemii predysponującej do wystąpienia retinopatii jest nieprecyzyjna. Większej precyzji nie można osiągnąć jedynie przez wyznaczenie węższych przedziałów glikemii (np. 20 zamiast 10) (ryc. 2) z powodu niewielkiej liczby stwierdzanej retinopatii w każdej próbie (32 przypadki w badaniu Pima, 146 w badaniu Egipcjan i 111 w badaniu NHANES III). Nie istnieją bezwzględne próby dla retinopatii, ponieważ towarzyszy ona różnym wartościom glikemii, prawdopodobnie ze względu na różnice w jej pomiarach, przebiegu choroby i chorób współistniejących.

Związek między FPG, 2hPG i makroangiopatią badano wśród dorosłych bez rozpoznanej cukrzycy [131]. Glikemia w 2 godzinie OGTT była nieco silniej związana z chorobą wieńcową, lecz nie zaobserwowano istotnej różnicy w związku FPG i 2hPG z innymi postaciami makroangiopatii. Podobny związek między glikemią i miażdżycą tętnic obwodowych stwierdzono u osób rasy białej w wieku 50–74 lat [132]. Częstość miażdżycy tętnic wiązała się ściśle ze stężeniem FPG i 2hPG. Związek ten był taki sam dla obu zmiennych.

W niedawnej analizie *Paris Prospective Study* częstość choroby wieńcowej zakończonej zgonem była znacznie zwiększona przy FPG większej lub równej 125 mg/dl (6,9 mmol/l) i 2hPG większej lub równej 140 mg/dl (7,8 mmol/l), stwierdzonymi na początku programu [118]. Podobnie częstość choroby wieńcowej i wskaźniki całkowitej śmiertelności można było przewidzieć na podstawie wartości FPG w *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (R. Andres, C. Coleman, D. Elahi, J. Fleg, D.C. Muller, J.D. Sorkin, J.D. Tobin, dane nieopublikowane). Zaobserwowano znaczny, prawie liniowy wzrost częstości obu tych stanów, gdy FPG przekraczała 110–120 mg/dl (6,1–6,7 mmol/l). Podsumowując, wartości glikemii na czczo i 2hPG dostarczają istotnych informacji na temat ryzyka występowania powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz wskazują przybliżony próg zwiększonego ryzyka występowania powikłań, w tym retinopatii, jak również wyznaczają nowe kryteria diagnostyczne.

Powtarzalność jest kolejną ważną cechą testu diagnostycznego, właściwość taką zapewnia FPG. W czasie powtarzanych OGTT u dorosłych osób w od-

stępach 2–6 tygodni, zmienność testu u jednej osoby sięgała 6,4% dla FPG i 16,7% dla 2hPG [133].

Należy przypomnieć przesłanki uzasadniające utrzymanie wartości progowej 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w OGTT. Wartość tę przyjęto pierwotnie z trzech powodów [1, 2]. Po pierwsze, wartość glikemii 200 mg/dl (11,1 mmol/l) odzwierciedlała uśrednioną wartość dzielącą populację na dwie grupy w OGTT. Po drugie, w kilku badaniach, częstość powikłań mikronaczyniowych znacznie wzrastała u osób z 2hPG około 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Po trzecie, zgromadzono ogromny zbiór danych z badań epidemiologicznych i klinicznych, korzystając z wartości odcięcia 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w OGTT. Zatem wartość tę utrzymano jako kryterium rozpoznania cukrzycy, gdyż zmiana dobrze znanej wartości upoważniającej do rozpoznania cukrzycy na podstawie OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) byłaby niezwykle myląca, przynosząc niewielkie korzyści.

Zmianę granicznej wartości diagnostycznej glikemii na czczo na 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oparto na przekonaniu, że wartości graniczne dla glikemii na czczo i 2hPG powinny odzwierciedlać podobny stopień zaburzeń metabolizmu, zważywszy równoważną wartość obu parametrów FPG i 2hPG w ocenie ryzyka powikłań naczyniowych oraz ich wartość różniącą pomiędzy dwoma grupami pacjentów w rozkładzie częstości [129, 130]. McCance i wsp. [129] obliczyli wartość równoważną FPG (w swoistości i czułości dla wykrycia retinopatii) do kryteriów rozpoznania WHO z 1985 roku opierających się na OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i określili go jako FPG ≥ 123 mg/dl (6,8 mmol/l) (tab. 5). Finch i wsp. [134] na podstawie danych dotyczących OGTT, zebranych w czasie badań przeprowadzonych w 13 populacjach zamieszkujących wyspy Pacyfiku, poszukiwali glikemii na czczo, która z czułością podobną jak 2hPG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), wykorzystywaną jako jedyny parametr, identyfikowałaby cukrzycę. Wartość odcięcia dla FPG wynosiła 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Tę samą metodę zastosowano w czasie badań Indian Pima (FPG ok. 120 mg/dl [6,7 mmol/l]). W badaniu NHANES III analogiczna wartość to 121 mg/dl (6,7 mmol/l) (tab. 5). Wartości te oraz wynik 2hPG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) odpowiadają wartościom FPG 129 mg/dl (7,2 mmol/l) i 2hPG 207 mg/dl (11,5 mmol/l) — które stanowiły wartości rozdzielające komponenty bimodalnego rozkładu częstości oraz pozwoliły z jednakową skutecznością identyfikować chorych z dużym ryzykiem wystąpienia retinopatii w badaniu przeprowadzonym wśród Egipcjan [130]. Ponieważ wartości błędów standardowych związanych z oszacowanymi zmianami nie

Tabela 5. Wartości odcięcia FPG równoważne do kryterium 2hPG (200 mg/dl) według WHO

| Badanie, piśmiennictwo | Metoda | Glikemia na czczo* |
|--|---------------------|------------------------|
| Indianie Pima [129] | Krzywe ROC† | 123 mg/dl (6,8 mmol/l) |
| Indianie Pima [129] | Taka sama częstość‡ | 120 mg/dl (6,7 mmol/l) |
| Niektóre populacje wysp Pacyfiku [134] | Taka sama częstość‡ | 126 mg/dl (7,0 mmol/l) |
| NHANES III§ | Taka sama częstość‡ | 121 mg/dl (6,7 mmol/l) |

* Wyniki uzyskane za pomocą analizy krzywych charakterystyki odbiorca-operator (ROC, *receiver-operating characteristics*) wśród Indian Pima i populacji niektórych wysp Pacyfiku pojawiają się w cytowanym piśmiennictwie w innych jednostkach [mmol/l]. Innych wyników jeszcze nie publikowano; † ekwiwalent czułości i specyficzności dla 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) według WHO dla retinopatii, uzyskany z analizy krzywych ROC; ‡ metoda opisana przez Fincha i wsp. [134]; § NHANES III — osoby w wieku 40–74 lat, z wyłączeniem chorych przyjmujących insulinę i doustne leki hipoglikemizujące, rozpatrywane jak zakładało badanie (K. Flegal, *National Center for Health Statistic*, dane nieopublikowane)

są znane, małe różnice między wartościami przedstawionymi w tabeli 5 mogą się wiązać ze zmiennością pomiędzy próbami.

Autorzy wybrali najwyższą z ocenianych wartości na wartość odcięcia (FPG \geq 126 mg/dl [7,0 mmol/l]). Wartość ta jest nieznacznie wyższa od wszystkich wartości granicznych uzyskanych na podstawie badań rozpoznających taką samą liczbę przypadków cukrzycy jak kryterium 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Oznacza to, że cukrzyca zostanie rozpoznana jedynie za pomocą nowego kryterium FPG w nieznacznie mniejszej grupie osób niż gdyby użyto kryterium FPG lub OGTT zinterpretowane według zaleceń WHO i NDDG (tab. 4).

Jak zauważono powyżej, chociaż OGTT jest ogólnie akceptowanym testem diagnostycznym i nieocenionym narzędziem w dużych badaniach klinicznych, nie zaleca się go do rutynowego wykorzystywania. Ze względu na niewygodę chorych i ogólnie przyjęte poczucie nieprzydatności, OGTT rzadko stosuje się do diagnostyki cukrzycy. Dodatkowo test ten jest droższy i wymaga więcej czasu niż oznaczenie FPG. Ponadto powtarzalność oznaczeń 2hPG jest gorsza niż FPG [133]. Jeżeli OGTT wykorzystuje się w badaniach naukowych lub klinicznych, powinno się go przeprowadzać zgodnie z procedurą i kryteriami diagnostycznymi zaleconymi przez WHO [2] (tab. 3).

Obecnie nie zaleca się oznaczania stężenia HbA_{1c} w celu rozpoznania cukrzycy, choć w niektórych badaniach wykazano podobną dystrybucję częstości HbA_{1c} do FPG i 2hPG. Co więcej, w badaniach tych określono stężenie HbA_{1c} powyżej którego ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych znacznie wzrasta (ryc. 2) [129–132]. Dodatkowo, HbA_{1c} i FPG (w cukrzycy typu 2) stały się oznaczeniami z wyboru do monitorowania skuteczności leczenia cukrzycy i są podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych. Te obserwacje skłoniły niektórych do zalecania oznaczania HbA_{1c} jako testu diagnostycznego [126, 135].

Z drugiej strony, istnieje wiele różnych metod oznaczania HbA_{1c} i innych białek glikowanych, a skrojona na szeroką skalę standaryzacja metody rozpoczęła się niedawno [136]. W badaniach nad przydatnością zastosowania oznaczenia HbA_{1c} w porównaniu z FPG i 2hPG wykorzystywano różne metody, co utrudnia ustalenie wartości odcięcia. Jednocześnie FPG i 2hPG oraz HbA_{1c} nie są sobie całkowicie równoważne. W większości laboratoriów klinicznych normy HbA_{1c} z reguły ustala się na podstawie średnich wartości uzyskiwanych od osób pozornie zdrowych, bez cukrzycy. Podsumowując, stężenie HbA_{1c} pozostaje cennym sposobem monitorowania glikemii, lecz obecnie nie poleca się go jako badania służącego do rozpoznania cukrzycy.

Zmodyfikowane kryteria służą do *rozpoznawania* cukrzycy, a *nie* do oceny leczenia i nie stanowią celów leczenia. Nie wprowadzono zmian w zaleceniach ADA dotyczących celów terapii cukrzycy FPG < 120 mg/dl (6,7 mmol/l) i HbA_{1c} < 7% [137]. Określenie nowej wartości odcięcia (FPG \geq 126 mg/dl [7,0 mmol/l]) opiera się na obserwacji, że ta wartość glikemii z reguły odzwierciedla poważne zaburzenia metaboliczne i wiąże się z występowaniem poważnych powikłań. Leczenie kobiet niebędących w ciąży i mężczyzn z hiperglikemią niewiele wyższą niż wartość diagnostyczna powinno się rozpocząć od zindywidualizowanych zmian stylu życia, czyli planowania posiłków i aktywności fizycznej. Dotychczas nie udowodniono poprawy rokowania u chorych w wypadku natychmiastowego rozpoczęcia farmakoterapii, a może ona prowadzić do niebezpiecznego zwiększenia ryzyka hipoglikemii polekowej (np. w wypadku stosowania pochodnych sulfonylomocznika czy insuliny).

Nowe kryteria diagnostyczne wpływają również na ocenę częstości cukrzycy. Pomimo że FPG \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) i 2hPG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) cechuje podobna wartość predykcyjna występowania powikłań, te dwa badania nie są całkowicie równoważ-

ne. U danego pacjenta może zdarzyć się sytuacja, że jedno z oznaczeń glikemii jest powyżej wartości odcięcia, a drugie poniżej. W ten sposób jednoczesny pomiar FPG i 2hPG będzie nieuchronnie prowadził do rozbieżności i dylematów przy stawianiu rozpoznania. Mimo że oba testy umożliwiają rozpoznanie podobnej liczby przypadków cukrzycy, to każdy z nich może identyfikować osoby o różnym stopniu upośledzenia metabolizmu glukozy. (Ta sytuacja może jeszcze bardziej się skomplikować, jeżeli wprowadzi się trzecie kryterium diagnostyczne, np. stężenie HbA_{1c}). Jednak zgodnie z danymi przedstawionymi powyżej, nie istnieją podstawy do tego, by uznać oznaczenie glikemii 2hPG za bardziej wiarygodne niż FPG. Dlatego FPG należy stosować jako jedyny test oceniający częstość cukrzycy w różnych populacjach.

Tabela 4 przedstawia wpływ nowych kryteriów diagnostycznych na szacowaną częstość cukrzycy w populacji osób w wieku 40–74 lat, w Stanach Zjednoczonych, na podstawie badania NHANES III. Rozpoznanie cukrzycy u osób bez wywiadu w kierunku cukrzycy, a jedynie na podstawie FPG, spowodowałoby spadek częstości cukrzycy w porównaniu z częstością cukrzycy ocenianą na podstawie kryteriów WHO (4,35 vs. 6,34%). Całkowita częstość cukrzycy (łącznie z częstością u osób z wcześniejszym rozpoznaniem) wyniosłaby 12,27% lub o 14% mniej niż częstość cukrzycy (14,26%) oceniana na podstawie kryteriów WHO. Warto zauważyć, że te szacunkowe oceny opierają się na badaniu przeprowadzonym jednokrotnie. Częstość cukrzycy potwierdzona drugim badaniem będzie niższa niezależnie od zastosowanego testu.

Rozpowszechnienie nowych kryteriów diagnostycznych może znacząco wpływać na liczbę osób z nowo rozpoznawaną cukrzycą. Obecnie u około połowy dorosłych chorych na cukrzycę w Stanach Zjednoczonych nie postawiono rozpoznania [127], a u wielu z nich można obecnie postawić rozpoznanie za pomocą prostego oznaczenia glikemii na czczo.

Badanie w kierunku cukrzycy u osób pozornie zdrowych

Cukrzyca typu 1 jest z reguły chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się obecnością wielu autoprzeciwciał przeciwko epitopom białkowym obecnym na błonie komórkowej i w cytoplazmie komórek β trzustki. Obecność tych wskaźników przed klinicznym ujawnieniem się choroby może pomóc w identyfikacji zagrożonych pacjentów [138]. Na przykład osoby, u których stwierdza się obecność więcej niż jednego rodzaju przeciwciał (np. ICA, IAA, GAD, IA-2), należą do grupy znacznie zwiększonego

ryzyka wystąpienia cukrzycy [139–141]. Jednocześnie wiele powodów przemawia przeciwko rutynowemu oznaczaniu autoprzeciwciał u osób zdrowych. Po pierwsze, wartości diagnostycznych niektórych oznaczeń wskaźników immunologicznych nie ustalono jednoznacznie. Po drugie, nie istnieje konsensus dotyczący dalszego postępowania w wypadku stwierdzenia obecności takich przeciwciał. Tak więc, badania immunologiczne mają zdolność identyfikowania osób zagrożonych wystąpieniem cukrzycy typu 1, bez możliwości zaproponowania żadnych działań o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu lub opóźnianiu wystąpienia choroby. Warto jednak dodać, że obecnie trwa kilka dobrze kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność metod zapobiegania cukrzycy typu 1. Możliwe, że kiedyś, na podstawie badań prowadzonych wśród osób z grupy zwiększonego ryzyka, będzie można zaproponować skuteczną metodę zapobiegania cukrzycy typu 1, a wtedy immunologiczne badania przesiewowe byłyby pożądane. W końcu wreszcie, ponieważ częstość cukrzycy typu 1 jest relatywnie mała, rutynowe badania zdrowych dzieci pomogłyby w zidentyfikowaniu jedynie niewielkiej grupy (< 0,5%) osób, które w przyszłości zachorują na cukrzycę. Dlatego opłacalność ekonomiczna takich badań przesiewowych stoi pod znakiem zapytania, przynajmniej do czasu pojawienia się skutecznej metody zapobiegania cukrzycy typu 1. W związku z tym, obecnie nie zaleca się rutynowego wykonywania oznaczeń autoprzeciwciał związanych z cukrzycą typu 1 u osób niebędących uczestnikami badań klinicznych. Podobnie nie zaleca się oznaczania przeciwciał u osób z grupy wysokiego ryzyka (np. rodzeństwo chorych na cukrzycę typu 1) do czasu określenia bezpieczeństwa i skuteczności metod zapobiegania i opóźniania wystąpienia cukrzycy typu 1. Z drugiej strony, ocena występowania autoprzeciwciał może być pomocna u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą w przypadku wątpliwości dotyczących klasyfikacji, zwłaszcza jeśli możliwe staje się zastosowanie terapii oszczędzającej masę komórek β trzustki.

Osoby z nierozpoznaną cukrzycą typu 2 w Stanach Zjednoczonych stanowią około 50% wszystkich chorych, czyli około 8 mln osób [127]. Warto zauważyć na podstawie badań epidemiologicznych, że rozwój retinopatii rozpoczyna się średnio około 7 lat przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2 [142]. Ponieważ hiperglikemia w cukrzycy typu 2 powoduje powstanie powikłań mikronaczyniowych oraz może wywoływać powikłania makronaczyniowe i przyczyniać się do ich rozwoju, nierozpoznana cukrzyca typu 2 jest bardzo poważnym stanem. Cho-

Tabela 6. Kryteria wykonywania badań przesiewowych u osób bezobjawowych, bez rozpoznanej cukrzycy

1. Przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy należy rozważyć u wszystkich osób powyżej 45 rż., szczególnie z BMI \geq 25 kg/m² i jeśli ich wyniki są prawidłowe, należy je powtarzać w 3-letnich odstępach.
2. Badanie należy rozważyć u osób młodszych lub przeprowadzać je częściej u osób:
 - z nadwagą (BMI \geq 25 kg/m^{2*})
 - mających krewnych pierwszego stopnia chorujących na cukrzycę
 - pochodzących z grupy etnicznej o dużym ryzyku wystąpienia cukrzycy (Amerykanie pochodzenia afrykańskiego, latynoskiego, azjatyckiego, rdzenni Amerykanie, mieszkańcy wysp Pacyfiku)
 - u kobiet, które urodziły dziecko o masie > 9 lb (~4 kg) lub u których rozpoznano GDM
 - z nadciśnieniem tętniczym (\geq 140/90 mm Hg)
 - z zespołem wielotorbielowatych jajników
 - ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL \leq 35 mg/dl (0,9 mmol/l) i/lub stężeniem triglicerydów \geq 250 mg/dl (2,82 mmol/l)
 - u których w czasie poprzedniego badania stwierdzono IGT lub IFG
 - z chorobami układu krążenia w wywiadzie

Oznaczenia OGTT i FPG można wykorzystać w celu rozpoznania cukrzycy, choć w warunkach klinicznych preferuje się FPG, biorąc pod uwagę wygodę pacjenta, akceptację badania oraz mniejsze koszty; *nie dotyczy wszystkich grup etnicznych

rzy z nierozpoznaną cukrzycą typu 2 cechują się znacznie większym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, udaru mózgu i choroby naczyń obwodowych. Dodatkowo występuje u nich większe ryzyko wystąpienia dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i otyłości [143].

Wczesne rozpoznanie i odpowiednio wczesne leczenie mogą ograniczyć zagrożenia spowodowane cukrzycą typu 2 i jej powikłaniami. Jednak, aby zwiększyć ekonomiczną opłacalność badań osób bez rozpoznania cukrzycy, pozornie zdrowych, powinno się uwzględnić badania przesiewowe w populacjach wysokiego ryzyka. Sugerowane kryteria badań przesiewowych podano w tabeli 6. Czynniki prowadzące do sformułowania tych zaleceń to między innymi: 1) znaczny wzrost częstości cukrzycy u osób powyżej 45 roku życia; 2) niewielkie ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy w okresie 3 lat od badania, które wykłużyło obecność cukrzycy; 3) obecność dobrze znanych czynników ryzyka występowania cukrzycy. Chociaż OGTT i FPG są odpowiednimi testami diagnostycznymi w warunkach klinicznych, glikemia na czczo jest zalecanym testem ambulatoryjnym ze względu na łatwość i szybkość przeprowadzenia, lepszą akceptację i wygodę dla pacjentów, większą powtarzalność oraz mniejszy koszt.

Podziękowania

Pragniemy gorąco podziękować: Robertowi Misbinowi, MD, za nieocenioną pomoc w opracowaniu tego dokumentu, Katherine Flegal, PhD, za analizę badania NHANES III, Reubin Andres, MD, za udostępnienie niepublikowanych danych z badania *Baltimore*

Longitudinal Study of Aging, i Michaelowi Engelgau, MD, za wstępne dane z badania *Egyptian Study* [130].

PIŚMIENNICTWO

1. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039–1057.
2. World Health Organization: *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., nr 727).
3. Hoet J.J., Tripathy B.B., Rao R.H. i wsp.: Malnutrition and diabetes in the tropics. *Diabetes Care* 1996; 19: 1014–1017.
4. Atkinson M.A., Maclaren N.K.: The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N. Eng. J. Med.* 1994; 331: 1428–1436.
5. Baekkeskov S., Neilsen J.H., Marnier B. i wsp.: Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982; 298: 167–169.
6. Atkinson M.A., Maclaren N.K., Riley W.J. i wsp.: Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent mellitus? *Diabetes* 1986; 35: 894–898.
7. Kaufman D., Erlander M., Clare-Salzler M., Atkinson M., Maclaren N., Tobin A.: Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent mellitus. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 283–292.
8. Christie M.R., Tun R.Y., Lo S.S.S. i wsp.: Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM: studies with identical twins. *Diabetes* 1992; 41: 782–787.
9. Schott M., Schatz D., Atkinson M. i wsp.: GAD₆₅ autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J. Autoimmunity* 1994; 7: 865–872.
10. Schmidli R.S., Colman P.G., Harrison L.C.: Do glutamic acid decarboxylase antibodies improve the prediction of IDDM in first-degree relatives at risk for IDDM? *J. Autoimmunity* 1994; 7: 873–879.
11. Myers M.A., Rabin D.U., Rowley M.J.: Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1995; 44: 1290–1295.

12. Lan M.S., Wasserfall C., Maclaren N.K. i wsp.: IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 6367–6370.
13. Lu J., Li Q., Xie H. i wsp.: Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2 β , as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 2307–2311.
14. Cantor A.B., Krischer J.P., Cuthbertson D.D. i wsp.: Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3739–3743.
15. Huang W., Connor E., DelaRosa T. i wsp.: Although DR3-DQB1* may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB110302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 1–5.
16. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay R. i wsp.: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet. Med.* 1994; 11: 299–303.
17. Banerji M., Lebovitz H.: Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. *Diabetes* 1989; 38: 784–792.
18. Reaven G.M., Bernstein R., Davis B. i wsp.: Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am. J. Med.* 1976; 60: 80–88.
19. Olefsky J.M., Kolterman O.G., Scarlett J.A.: Insulin action and resistance in obesity and non-insulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am. J. Physiol.* 1982; 243: E15–E30.
20. DeFronzo R., Deibert D., Hendler R. i wsp.: Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. *J. Clin. Invest.* 1979; 63: 939–946.
21. Turner R.C., Holman R.R., Matthews D. i wsp.: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979; 28: 1086–1096.
22. Kolterman O.G., Gray R.S., Griffin J. i wsp.: Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 957–969.
23. Bogardus C., Lillioja S., Mott D.M. i wsp.: Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: E286–E291.
24. Kissebah A.H., Vydellingum N., Murray R. i wsp.: Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54: 254–260.
25. Butkiewicz E.K., Leibson C., O'Brien P.C. i wsp.: Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 1187–1190.
26. Banerji M.A., Chaiken R.L., Huey H. i wsp.: GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Diabetes* 1994; 43: 741–745.
27. Umpierrez G.E., Casals M.M.C., Gebhart S.S.P. i wsp.: Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 79–85.
28. Harris M.I.: Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 12: 464–474.
29. Zimmet P.Z.: Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15: 232–252.
30. Fujimoto W.Y., Leonetti D.L., Kinyoun J.L. i wsp.: Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance or normal glucose tolerance. *Diabetes* 1987; 36: 730–739.
31. Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K. i wsp.: The association of glycemia and causespecific mortality in a diabetic population. *Arch. Int. Med.* 1984; 154: 2473–2479.
32. Kuusisto J., Mykkinen L., Pyörälä K. i wsp.: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960–967.
33. Andersson D.K.G., Svaardsudd K.: Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1534–1543.
34. Uusitupaa M.I.J., Niskanen L.K., Siitonen O. i wsp.: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 11: 1175–1184.
35. Polonsky K.S., Sturis J., Bell G.I.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 777–784.
36. Scarlett J.A., Gray R.S., Griffin J. i wsp.: Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 353–363.
37. Firth R.G., Bell P.M., Rizza R.M.: Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1280–1286.
38. Simonson D.C., Ferrannini E., Bevilacqua S. i wsp.: Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 1984; 33: 838–845.
39. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M.: Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 990–998.
40. Wing R.R., Blair E.H., Bononi P. i wsp.: Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 30–36.
41. Harris M.I., Couric C.C., Reiber G. i wsp. (red.): *Diabetes in America*. Wyd. 2. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ. nr 95–1468).
42. Newman B., Selby J.V., Slemenda C. i wsp.: Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987; 30: 763–738.
43. Barnett A.H., Eff C., Leslie R.D.G. i wsp.: Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1981; 20: 87–93.
44. Herman W.H., Fajans S.S., Ortiz F.J. i wsp.: Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 1994; 43: 40–46.
45. Byrne M.M., Sturis J., Menzel S. i wsp.: Altered insulin secretory response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes* 1996; 45: 1503–1510.
46. Clement K., Pueyo M.E., Vaxillaire M. i wsp.: Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia* 1996; 39: 82–90.
47. Vaxillaire M., Boccio V., Philippi A. i wsp.: A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nature Genet.* 1995; 9: 418–423.
48. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996; 384: 455–458.
49. Froguel P., Vaxillaire M., Sun F. i wsp.: Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162–164.
50. Vionnet N., Stoffel M., Takeda J. i wsp.: Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88: 1484–1488.
52. Yamagata K., Furuta H., Oda N. i wsp.: Mutations in the hepatocyte factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 1996; 384: 458–460.
53. Reardon W., Ross R.J.M., Sweeney M.G. i wsp.: Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376–1379.

54. Van den Ouweland J.M.W., Lemkes H.H.P.J., Ruitenbeek W. i wsp.: Mutation in mitochondrial tRNA (Leu(URR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet.* 1992; 1: 368–371.
55. Kadowaki T., Kadowaki H., Mori Y. i wsp.: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 962–968.
56. Johns D.R.: Mitochondrial DNA and disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 638–644.
57. Gruppuso P.A., Gorden P., Kahn C.R. i wsp.: Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 629–634.
58. Robbins D.C., Shoelson S.E., Rubenstein A.H. i wsp.: Familial hyperproinsulinemia: two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 714–719.
59. Tager H., Given B., Baldwin D. i wsp.: A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 1979; 281: 122–125.
60. Haneda M., Chan S.J., Kwok S.C.M. i wsp.: Studies on mutant human insulin genes: identification and sequence analysis of a gene encoding [Ser^{B24}]insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80: 6366–6370.
61. Given B.D., Mako M.E., Tager H.S. i wsp.: Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 129–135.
62. Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S. i wsp.: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 739–745.
63. Taylor S.I.: Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992; 41: 1473–1490.
64. Ciaraldi T.P., El-Roeiy A., Madar Z. i wsp.: Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 577–583.
65. Dunaif A., Segal K.R., Shelley D.R. i wsp.: Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–1266.
66. Schwartz S.S., Zeidler A., Moossa A.R. i wsp.: A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Digestive Dis.* 1978; 23: 1107–1114.
67. Cersosimo E., Pister P.W.T., Pesola G. i wsp.: Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1991; 67: 486–493.
68. Larsen S., Hilsted J., Tronier B. i wsp.: Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987; 36: 964–967.
69. Phelps G., Chapman I., Hall P. i wsp.: Prevalence of genetic haemochromatosis among diabetic patients. *Lancet* 1989; ii: 233–234.
70. Handwerker S., Roth J., Gorden P. i wsp.: Glucose intolerance in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1969; 281: 451–461.
71. Yajnik C.S., Shelgikar K.M., Naik S.S. i wsp.: The ketoacidosis-resistance in fibro-calculeous-pancreatic-diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 15: 149–156.
72. Soffer L.J., Iannaccone A., Gabrielov J.L.: Cushing's syndrome. *Am. J. Med.* 1961; 30: 129–146.
73. Jadresic A., Banks L.M., Child D.F. i wsp.: The acromegaly syndrome. *QJ. Med.* 1982; 202: 189–204.
74. Stenstrom G., Ernest I., Tisell L.: Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. *Acta Med. Scan.* 1988; 223: 345–352.
75. Berelowitz M., Eugene H.G.: Non-insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. W: LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. red. *Diabetes Mellitus*. New York, Lippincott-Raven, 1996: 496–502.
76. Conn J.W.: Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1965; 273: 1135–1143.
77. Pandit M.K., Burke J., Gustafson A.B. i wsp.: Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann. Int. Med.* 1993; 118: 529–540.
78. O'Byrne S., Feely J.: Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes (cz. I i II). *Drugs* 1990; 40: 203–219.
79. Bouchard P., Sai P., Reach G. i wsp.: Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1982; 31: 40–45.
80. Assan R., Perronne C., Assan D. i wsp.: Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. *Diabetes Care* 1995; 18: 47–55.
81. Gallanosa A.G., Spyker D.A., Curnow R.T.: Diabetes mellitus associated with autonomic and peripheral neuropathy after Vacor poisoning: a review. *Clin. Toxicol.* 1981; 18: 441–449.
82. Esposti M.D., Ngo A., Myers M.A.: Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with rodenticide Vacor. *Diabetes* 1996; 45: 1531–1534.
83. Fabris P., Betterle C., Floreani A. i wsp.: Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992; 340: 548.
84. Shiba T., Morino Y., Tagawa K. i wsp.: Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 30: 237–241.
85. Forrest J.A., Menser M.A., Burgess J.A.: High frequency of diabetes mellitus in young patients with congenital rubella. *Lancet* 1971; ii: 332–334.
86. King M.L., Bidwell D., Shaikh A. i wsp.: Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1983; i: 1397–1399.
87. Karjalainen J., Knip M., Hyoty H. i wsp.: Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Cox-sackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 146–152.
88. Pak C.Y., Eun H., McArthur R.G. i wsp.: Association of cytomegalovirus-infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; ii: 1–4.
89. Solimena M., Folli, Aparisi R. i wsp.: Autoantibodies to GABAergic neurons and pancreatic beta cells in stiffman syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 41: 347–353.
90. Rimoin D.L.: Genetic syndromes associated with glucose intolerance. W: *The Genetics of Diabetes Mellitus*. Berlin, Springer-Verlag, 1976.
91. Barrett T.G., Bunday S.E., Macleod A.F.: Neurodegeneration and diabetes: UK nation-wide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458–1463.
92. Metzger B.E., Organizing Committee: Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 197–201.
93. Engelgau M.M., Herman W.H., Smith P.J. i wsp.: The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995; 18: 1029–1033.
94. Coustan D.R.: Gestational diabetes. W: *Diabetes in America*. Wyd. 2. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ. nr 95–1468), 703–717.
95. Langer O., Rodriguez D.A., Xenakis E.M.J. i wsp.: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 1036–1047.
96. Magee M.S., Walden C.E., Benedetti T.J.: Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993; 269: 609–615.
97. Cousins L.: Obstetric complications. W: *Diabetes Mellitus and Pregnancy: Principles and Practice*. Wyd. 2. New York, Churchill, Livingstone, 1995, 455–468.
98. O'Sullivan J.B., Mahan C.M.: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.
99. O'Sullivan J.B.: The Boston Gestational Diabetes Studies: review and perspective. W: Sutherland H.W., Stowers J.M., Pearson D.W.M. red. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. London, Springer-Verlag, 1989, 187–294.
100. O'Sullivan J.B.: Diabetes after GDM. *Diabetes* 1991; 40 (supl. 2): 131–135.
101. Metzger B.E., Cho N.H., Roston S.M. i wsp.: Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1598–1605.

102. Coustan D.R., Carpenter M.W., O'Sullivan P.S. i wsp.: Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 1139–1145.
103. Kjos S.L., Buchanan T.A., Greenspoon J.S. i wsp.: Gestational diabetes: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months postpartum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 93–98.
104. Diabetes and pregnancy. W: *ACOG Technical Bulletin* 1994; 200.
105. Carpenter M.W., Coustan D.R.: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 144: 768–773.
106. Sacks D.A., Abu-Fadil S., Greenspoon J.S.: Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 638–641.
107. Neiger R., Coustan D.R.: Are the current ACOG glucose tolerance test criteria sensitive enough? *Obstet. Gynecol.* 1991; 78: 1117–1120.
108. Naylor C.D., Sermer M., Chen E. i wsp.: Caesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. *JAMA* 1996; 275: 1265–1270.
109. Pettitt D.J., Bennett P.H., Hanson R.L. i wsp.: Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1264–1268.
110. Sacks D.A., Greenspoon J.S., Abu-Fadil S. i wsp.: Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 607–614.
111. Deerochanawong C., Putiyanum C., Wongsuryrat M. i wsp.: Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39: 1070–1073.
- 111a. Metzger B.E., Coustan D.R.: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 2): B161–B167.
112. Marquette G.P., Klein V.R., Niebyl J.R.: Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am. J. Perinatology* 1985; 2: 7–14.
113. Dietrich M.L., Dolniczek T.F., Rayburn W.R.: Gestational diabetes screening in a private, midwestern American population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1403–1408.
114. Lucas M.J., Lowe T.W., Bowe L., McIntire D.D.: Class A₁ gestational diabetes: a meaningful diagnosis? *Obstet. Gynecol.* 1993; 82: 260–265.
115. Charles M.A., Fontboune A., Thibult N. i wsp.: Risk factors for NIDDM in white population: Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991; 40: 796–799.
116. Brunzell J.D., Robertson R.P., Lerner R.L. i wsp.: Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 42: 222–229.
117. Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. i wsp.: Coronary-heart disease risk and impaired glucose tolerance: the White-hall Study. *Lancet* 1980; i: 1373–1376.
118. Charles M.A., Balkau B., Vauzelle-Kervöeden F. i wsp.: Revision of diagnostic criteria for diabetes (Letter). *Lancet* 1996; 348: 1657–1658.
119. Jarrett R.J., Kahn H.: Hyperglycemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; ii: 1009–1012.
120. Klein R., Comor E.B., Blount B.A. i wsp.: Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 914–918.
121. McCartney P., Keen H., Jarrett R.J.: The Bedford Survey: observations on retina and lens of subjects with impaired glucose tolerance and in controls with normal glucose tolerance. *Diabet. Metab.* 1983; 9: 303–305.
122. Reaven G.M., Olefsky J., Farquhar J.W.: Does hyperglycemia or hyperinsulinaemia characterize the patient with chemical diabetes? *Lancet* 1972; i: 1247–1249.
123. Little R.R., England J.D., Wiedmeyer H.-M. i wsp.: Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988; 37: 60–64.
124. Reaven G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
125. McCance D.R., Hanson R.L., Pettitt D.J. i wsp.: Diagnosing diabetes mellitus: do we need new criteria? *Diabetologia* 1997; 40: 247–255.
126. Knowler W.C.: Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment and prevention. *Diabetes Care* 1994; 17: 445–450.
127. Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C. i wsp.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523–534.
128. Stolk R.P., Orchard T.J., Grobbee D.E.: Why use the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 1995; 18: 1045–1049.
129. McCance D.R., Hanson R.L., Charles M.A. i wsp.: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323–1328.
130. Engelgau M.M., Thompson T.J., Herman W.H. i wsp.: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20: 785–791.
131. Jackson C.A., Yudkin J.S., Forrester R.D.: A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 17: 111–123.
132. Beks P.J., Mackay A.J.C., de Neeling J.N.D. i wsp.: Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1995; 38: 86–96.
133. Mooy J.M., Gootenhuis P.A., de Vries H. i wsp.: Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39: 298–305.
134. Finch C.F., Zimmet P.A., Alberti K.G.M.M.: Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet. Med.* 1990; 7: 603–610.
135. Peters A.L., Davidson M.B., Schriger D.L., Hasselblad V., the Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels 1996: A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycated hemoglobin levels. *JAMA* 1996; 276: 1246–1252.
136. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S97–S99.
137. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S33–S49.
138. Mayrhofer M., Rabin D.U., Messenger L. i wsp.: Value of ICA512 antibodies for prediction and diagnosis of type 1 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 1996; 104: 228–234.
139. Bingley P.J., Christie M.R., Bonifacio E. i wsp.: Combined analyses of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994; 43: 1304–1310.
140. Verge C.F., Gianani R., Kawasaki E. i wsp.: Prediction of type 1 diabetes in first degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA512bc/ IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–933.
141. Hagopian W.A., Sanjeevi C.B., Kockum I. i wsp.: Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1505–1511.
142. Harris M.I.: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642–652.
143. Klein R.: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258–268.