

Stanowisko *American Diabetes Association*

Badania przesiewowe w cukrzycy typu 2

Screening for type 2 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, supl. A, S21–S24

Terminem cukrzyca określa się grupę schorzeń metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii, wynikającej z upośledzenia wydzielania insuliny, nieprawidłowego działania insuliny lub obu tych czynników. Cukrzyca typu 2, która jest najpowszechniejszą postacią tej choroby, często w okresach początkowych jest bezobjawowa i może pozostać nierozpoznana przez wiele lat.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy powoduje zaburzenia funkcji, uszkodzenie i niewydolność różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Osoby z nierozpoznaną cukrzycą typu 2 charakteryzują się także istotnie wyższym (niż ludzie zdrowi) ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, choroby wieńcowej i chorób naczyń obwodowych. Istnieje również większe prawdopodobieństwo rozwinięcia się dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i otyłości. Ponieważ wczesne rozpoznanie i bezzwłoczne leczenie może powstrzymać rozwój cukrzycy i jej powikłań, w określonych warunkach wskazane byłoby wykonanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy. Niniejsza praca zawiera zalecenia dla praktyk lekarskich i innych placówek służby zdrowia dotyczące badań przesiewowych w kierunku cukrzycy.

Artykuł nie dotyczy wykrywania cukrzycy typu 1 lub cukrzycy ciężarnych (GDM, *gestational diabetes mellitus*). Z uwagi na nagły początek choroby większość przypadków cukrzycy typu 1 rozpoznaje się

wkrótce po wystąpieniu objawów. Obecnie nie zaleca się wykonywania masowo badań obecności przeciwciał związanych z cukrzycą typu 1 w celu zidentyfikowania osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania. Przyczynami takiego stanu są:

1. Brak wartości odcięcia dla oznaczeń niektórych wskaźników immunologicznych określonych w badaniach klinicznych;
2. Brak zgodnych wytycznych postępowania w przypadku pozytywnych wyników oznaczeń przeciwciał;
3. Niewielka częstość cukrzycy typu 1 pozwala zidentyfikować jedynie bardzo mały odsetek osób (< 0,5%), które w danym momencie mogą być w okresie „przedcukrzycowym”. Obecnie trwają badania kliniczne mające ocenić różne metody zapobiegania cukrzycy typu 1 u osób wysokiego ryzyka (np. rodzeństwa chorych na cukrzycę typu 1). Jeśli dzięki tym badaniom wykryje się skuteczne sposoby zapobiegania cukrzycy typu 1, w przyszłości celowane badania przesiewowe mogą stać się właściwym sposobem postępowania.

Informacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku GDM znajdują się w dokumencie *American Diabetes Association — Gestational Diabetes Mellitus*.

Częstość cukrzycy i czynniki ryzyka

Częstość cukrzycy u dorosłych w 1995 roku wynosiła 7,4%. Oczekuje się, że odsetek ten w 2025 roku wzrośnie do około 9%. Jednak w pewnych podgrupach populacji cukrzyca występuje znacznie częściej niż przeciętnie. Te podgrupy mają określone cechy lub czynniki ryzyka, które albo bezpośrednio powodują wystąpienie cukrzycy, albo przyczyniają się do rozwoju choroby.

Nigdy nie ma 100-procentowej zależności między czynnikami ryzyka a rozwojem cukrzycy. Jednak

Zalecenia zawarte w tym artykule oparto na danych pochodzących z publikacji: Screening for type 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care* 2000; 23: 1563–1580.

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

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, supl. A, A27–A32
Tłumaczenie: lek. Anna Pazdyga
Wydanie polskie: Via Medica

im więcej czynników ryzyka u jednej osoby, tym większe prawdopodobieństwo, że ma ona, lub będzie miała, cukrzycę. Odwrotnie — istnieje stosunkowo małe ryzyko, że osoba bez objawów i czynników ryzyka jest lub będzie chora.

Ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 rośnie z wiekiem, otyłością i brakiem aktywności fizycznej. Cukrzyca typu 2 występuje częściej u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym i u członków pewnych grup etnicznych/ras. Choroba ta jest powszechniejsza u kobiet z uprzednim GDM lub zespołem wielotorbielowatych jajników oraz u osób z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*).

Zasady oceny wartości badań przesiewowych w cukrzycy typu 2

Istnieje znaczna różnica między badaniem diagnostycznym i przesiewowym. Jeśli u danej osoby występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy choroby, wykonuje się badania diagnostyczne, które nie są badaniami przesiewowymi. Celem badań przesiewowych jest zidentyfikowanie osób bezobjawowych, u których należy się spodziewać wystąpienia cukrzycy. Gdy wynik badań przesiewowych jest pozytywny, to aby ostatecznie postawić diagnozę, należy wykonać oddzielne badania diagnostyczne, stosując standardowe kryteria.

Przeprowadzanie badań przesiewowych u osób bezobjawowych jest uzasadnione, jeśli spełnionych jest siedem warunków:

1. Choroba stanowi poważny problem kliniczny i jest obciążeniem dla społeczeństwa;
2. Znana jest naturalna historia choroby;
3. W przebiegu choroby istnieje możliwe do rozpoznania stadium przedkliniczne (bezobjawowe), w czasie którego można zdiagnozować chorobę;
4. Dostępne są wiarygodne i możliwe do zaakceptowania badania, za pomocą których można wykryć przedkliniczne stadium choroby;
5. Zastosowanie leczenia po wczesnym wykryciu choroby przynosi lepsze efekty niż wówczas, gdy terapia się opóźnia;
6. Koszty wykrywania i leczenia przypadków choroby są możliwe do zaakceptowania i zrównoważone w stosunku do całości wydatków związanych z opieką zdrowotną, dostępne są udogodnienia i środki leczenia nowo wykrytych przypadków;
7. Badania przesiewowe będą procesem długofalowym, a nie jedynie jednorazowym przedsięwzięciem.

W przypadku cukrzycy spełnione są warunki 1–4. Warunki 5–7 nie są spełnione w całości, ponieważ nie wykonano randomizowanych badań, których wyniki wykazałyby skuteczność badań przesiewowych w zmniejszaniu umieralności i zachorowalności związanej z cukrzycą. Ponadto, istnieją kontrowersje dotyczące badań przesiewowych — relacji koszt-efekt oraz trybu, w jakim są obecnie przeprowadzane (czy stanowi on systematyczny i ciągły proces).

Randomizowane próby kliniczne byłyby najlepszym sposobem określenia korzyści i ryzyka związanego z badaniami przesiewowymi i wczesnym leczeniem cukrzycy. Jak dotychczas nie przeprowadzono badania dotyczącego zastosowania obecnie dostępnych leków jedynie w grupie objętej badaniem przesiewowym, a nie w grupie kontrolnej. Prawdopodobnie w najbliższym czasie badania takie nie będą przeprowadzone ze względu na trudności wykonania, kwestie etyczne i koszty. Chociaż udowodniono, że leczenie cukrzycy rozpoznanej na podstawie standardowych kryteriów skutecznie zmniejsza powikłania mikroangiopatyczne, nie wiadomo, czy dodatkowe lata leczenia, uzyskane dzięki badaniom przesiewowym, przyniosą istotną klinicznie poprawę długoterminowych wyników leczenia. Obecnie w Stanach Zjednoczonych trwa duże badanie kliniczne *Diabetes Prevention Program* (DPP), które ma przynieść odpowiedź, czy leczenie za pomocą zmiany stylu życia lub stosowania metforminy zmniejszy częstość cukrzycy typu 2 u pacjentów z IGT lub IFG, wykrytych dzięki programowi badań przesiewowych. Jeśli badanie DPP wykaże zmniejszenie częstości cukrzycy typu 2 w wyniku zastosowania jednego lub kilku rodzajów leczenia, można będzie uzasadnić przeprowadzenie większych badań przesiewowych mogących przypadkowo zidentyfikować wiele osób z bezobjawową cukrzycą.

Skuteczność badań przesiewowych zależy także od warunków, w jakich się je wykonuje. Zwykle są one przeprowadzane poza ośrodkami opieki zdrowotnej, więc mogą być mniej skuteczne z uwagi na brak dalszego nadzoru i leczenia pacjentów z wynikiem pozytywnym; lub zapewnienia powtórnych badań u osób z wynikiem negatywnym. Ponadto lekarz prowadzący może nigdy nie uzyskać informacji o nieprawidłowych wynikach testów. Poza tym, stopień przestrzegania zaleceń jest niski, a długoterminowy wpływ przeprowadzenia badań na stan zdrowia — wątpliwy. Przesiewowe badania populacji mogą także zostać źle zaplanowane, na przykład zamiast grup największego ryzyka mogą objąć grupy niskiego ryzyka (*the worried well* — zdrowi nadmiernie troszczący się o swe zdrowie) lub nawet osoby już zdiagnozowane.

Ogólne zalecenia dotyczące badań u osób z grupy wysokiego ryzyka

Brakuje danych z badań prospektywnych dotyczących korzyści przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku cukrzycy. Próby kliniczne wykazały stosunkowo niewielkie korzyści w stosunku do kosztów takich badań, więc ostateczna decyzja o przeprowadzeniu badań w kierunku cukrzycy powinna zależeć od oceny klinicznej i wyboru pacjenta.

Według opinii ekspertów lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinny oceniać stan zdrowia całej populacji w 3-letnich odstępach, począwszy od 45 roku życia, szczególnie dotyczy to osób z BMI ≥ 25 kg/m². Przyjęcie takich etapów czasowych sprawi, że wyniki fałszywie negatywne zostaną powtórzone przed upływem istotnego okresu. Dzięki temu istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, iż w ciągu 3 lat od fałszywie ujemnego wyniku badania przesiewowego u pacjenta rozwiną się powikłania cukrzycy znacznego stopnia. W przypadku osób z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka wymienionych w tabeli 1 należy rozważyć wykonywanie badań w młodszy wiek lub częściej je powtarzać.

Lekarz powinien przeprowadzić badania diagnostyczne w kierunku cukrzycy, jeśli u pacjenta występują objawy znacznej hiperglikemii: wielomocz, zwiększone pragnienie, utrata masy ciała (czasem z nadmiernym apetytem) i nieostre widzenie. Badania należy wykonać także u chorych, u których stwierdzi się potencjalne powikłania cukrzycy lub jakiegokolwiek zespół kliniczny, gdzie w rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się cukrzycę. Jednak takie badania nie są badaniami przesiewowymi.

Wykazano, że zwiększa się częstość cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży. Zalecenia są takie same jak w przypadku dorosłych — należy badać jedynie

dzieci i młodzież z istotnym ryzykiem obecności lub wystąpienia cukrzycy typu 2. Mimo braku wystarczających danych, aby podać sprecyzowane zalecenia, *American Diabetes Association* wydało dokument *Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży*. Według powyższego opracowania badaniom przesiewowym należy poddać dzieci i młodzież, u których stwierdzi się: nadwagę (określoną jako BMI > 85 percentyla dla danego wieku i płci, stosunek masy ciała do wzrostu > 85 percentyla lub masę ciała > 120% należnej [50. percentyl]) oraz jakiegokolwiek dwa z czynników ryzyka wymienionych poniżej. Badania należy wykonywać co 2 lata, począwszy od 10 roku życia lub od początku okresu dojrzewania płciowego, jeśli wystąpi ono w młodszy wiek. Przeprowadzenie badań można rozważyć u innych osób z grupy wysokiego ryzyka, które charakteryzują się następującymi cechami: obciążonym wywiadem rodzinnym (cukrzyca typu 2 u krewnych pierwszego czy drugiego stopnia) lub należą do określonej grupy etnicznej/rasy (rdzenni Amerykanie, Afroamerykanie, Azjaci/rdzenni mieszkańcy wysp południowego Pacyfiku); lub występują u nich objawy insulinooporności lub choroby związane z opornością na insulinę (rogowacenie ciemne, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zespół wielotorbielowatych jajników).

Badania

Najlepsze badanie przesiewowe w cukrzycy — stężenie glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) — jest także jednym z badań diagnostycznych. Zarówno FPG, jak i test doustnego obciążenia 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) są właściwymi badaniami diagnostycznymi w cukrzycy. Jednak w warunkach klinicznych preferuje się oznaczenie FPG ze względu na łatwość i szybkość wykonania

Tabela 1. Główne czynniki ryzyka cukrzycy typu 2

Wiek ≥ 45 lat
Cukrzyca w wywiadzie rodzinnym (tzn. rodzice lub rodzeństwo chorują na cukrzycę)
Nadwaga (BMI ≥ 25 kg/m ² *)
Styl życia — brak aktywności fizycznej
Rasa/grupa etniczna (np. Afroamerykanie, Amerykanie pochodzenia latynoskiego, azjatyckiego, rdzenni Amerykanie i rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku)
Uprzednio rozpoznane IFG lub IGT
Nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg u dorosłych)
Cholesterol frakcji HDL ≤ 35 mg/dl (0,90 mmol/l) i/lub stężenie triglicerydów ≥ 250 mg/dl (2,82 mmol/l)
GDM w wywiadzie lub urodzenie dziecka o masie ciała 3,4 kg
Zespół wielotorbielowatych jajników
Choroby układu krążenia w wywiadzie

*Nie dotyczy wszystkich grup etnicznych

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne w cukrzycy

Normoglikemia	IFG lub IGT	Cukrzyca*
FPG < 110 mg/dl	FPG \geq 110 i < 126 mg/dl (IFG)	FPG \geq 126 mg/dl
2hPG [†] < 140 mg/dl	2hPG [†] \geq 140 i < 200 mg/dl (IGT)	2hPG [†] \geq 200 mg/dl
		Objawy cukrzycy i przygodne stężenie glukozy w osoczu \geq 200 mg/dl

*Rozpoznanie cukrzycy należy potwierdzić w innym dniu przez oznaczenie FPG, 2hPG lub badanie przygodnego stężenia glukozy w osoczu (jeśli obecne są objawy). Zazwyczaj preferuje się test FPG, ponieważ łatwo go wykonać, jest tańszy i akceptowany przez pacjentów. Na czczo — oznacza nieprzyjmowanie kalorycznego pożywienia przez co najmniej 8 godzin. [†] Test wymaga doustnego obciążenia wodnym roztworem glukozy, w ilości odpowiadającej 75 g bezwodnej glukozy

nia, niższe koszty oraz wygodę pacjentów. Wynik FPG równy 126 mg/dl lub większy (7,0 mmol/l) jest wskazaniem do powtórzenia testu. Badanie należy powtórzyć innego dnia, aby być pewnym rozpoznania cukrzycy. Jeśli istnieje silne podejrzenie cukrzycy, a FPG jest mniejsze od 126 mg/dl (7 mmol/l), należy wykonać OGTT. Pozytywny wynik testu obciążenia glukozą rozpoznaje się, jeżeli stężenie glukozy po 2 godzinach jest równe lub większe niż 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Badanie należy powtórzyć innego dnia. Tabela 2 przedstawia kryteria diagnostyczne cukrzycy. Na czczo oznacza powstrzymanie się od spożywania posiłków i picia jakichkolwiek napojów (z wyjątkiem wody) przez co najmniej 8 godzin przed badaniem.

U osób bez cukrzycy z FPG równym lub większym od 110 mg/dl (6,1 mmol/l), ale mniejszym niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l) rozpoznaje się IFG, zaś u osób ze stężeniem glukozy w drugiej godzinie OGTT równym lub większym od 140 mg/dl (7,8 mmol/l), ale mniejszym niż 200 mg/dl (11,1 mmol/l) rozpoznaje się IGT. Zarówno IFG, jak i IGT są czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości. Normoglikemę określa się jako stężenie glukozy na czczo w osoczu mniejsze niż 110 mg/dl (6,1 mmol/l) i mniejsze niż 140 mg/dl (7,8 mmol/l) w drugiej godzinie OGTT.

W razie potrzeby oznaczenie stężenia glukozy w osoczu można wykonać u osób, które spożyły posiłek lub napoje krótko przed badaniem. Takie badanie określa się jako przygodny pomiar stężenia glukozy w surowicy i nie uwzględnia się czasu, jaki upłynął od ostatniego posiłku. Przygodne stężenie glukozy w osoczu większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l) u osoby z objawami cukrzycy uważa się za diagnostyczne. Jeśli pozwala na to stan kliniczny pacjenta, powinno się wykonać potwierdzające badanie FPG lub OGTT innego dnia.

Laboratoryjne oznaczenie stężenia glukozy w osoczu wykonuje się w krwi żyłnej metodami enzymatycznymi. Wartości wymienione powyżej opie-

rają się na oznaczeniach wykonywanych przy zastosowaniu właśnie takich metod. Oznaczenia wartości HbA_{1c} pozostają cennym narzędziem monitorowania stężenia glukozy, ale obecnie nie zaleca się traktowania ich jako badań przesiewowych lub diagnostycznych w cukrzycy. Testy penowe i paskowe, takie jak testy ryzyka *American Diabetes Association*, mogą być użyteczne dla celów edukacyjnych, ale nie jako jedyne metody oznaczania glikemii. Oznaczenie glukozy we krwi włośniczkowej z użyciem glukometru, z uwagi na brak precyzji, można stosować raczej do samodzielnego kontrolowania glikemii niż do badań przesiewowych.

Inne uwagi

W badaniach przesiewowych w kierunku cukrzycy decydujące znaczenie ma zapewnienie prawidłowej interpretacji otrzymanych wyników oraz dostępność badań kontrolnych i leczenia. Należy także uwzględnić fakt, że pewne leki (np. glikokortykosteroidy i kwas nikotynowy) mogą wywoływać hiperglikemię.

Badania przesiewowe dotyczące społeczeństwa

Istnieje wiele dowodów naukowych wskazujących, że określone czynniki ryzyka predysponują do rozwoju cukrzycy (tab. 1). Jednak nie ma wystarczających danych, pozwalających wnioskować, że badania przesiewowe dotyczące społeczeństwa są ekonomicznie opłacalne i u przypuszczalnie zdrowych osób zmniejszają zachorowalność i umieralność związaną z cukrzycą. Chociaż dzięki badaniom przesiewowym dotyczącym społeczeństwa może wzrosnąć powszechna wiedza na temat cukrzycy i jej powikłań, właściwsze byłoby zastosowanie tańszych metod, zwłaszcza że niewystarczająco określono potencjalne zagrożenia, które takie badania mogłyby wykrywać. Zatem wobec braku dowodów naukowych, nie zaleca się przeprowadzania badań przesiewo-

Tabela 3. Podsumowanie głównych zaleceń

Zalecenia	Klasyfikacja według wartości dowodów
Badania w kierunku cukrzycy typu 2 należy wykonywać w ośrodkach opieki medycznej. Pacjentów, szczególnie z BMI ≥ 25 kg/m ² *, należy badać w 3-letnich odstępach, począwszy od 45 roku życia; przeprowadzenie badań należy rozważyć w młodszym wieku lub wykonywać je częściej, jeśli występują otyłość i dodatkowe czynniki ryzyka cukrzycy.	E
Zalecanym badaniem przesiewowym jest FPG. OGTT może być potrzebne do postawienia diagnozy, jeśli wynik FPG jest prawidłowy. Oznaczenie FPG preferuje się w badaniach przesiewowych, ponieważ wykonuje się je łatwiej i szybciej, jest wygodniejsze, tańsze i akceptowane przez pacjentów.	C
Badania diagnostyczne należy wykonywać w każdej uzasadnionej sytuacji klinicznej, w tym przypadku nie należy zastanawiać się, czy pacjent spełnia kryteria wykonania badań przesiewowych.	E
Nie wykazano korzyści z przeprowadzania badań przesiewowych poza ośrodkami opieki medycznej lub badań przesiewowych populacji, a nawet stwierdzono, że mogą one wprowadzić w błąd; nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych tego rodzaju.	E

* nie dotyczy wszystkich grup etnicznych

wych dotyczących społeczeństwa, nawet populacji wysokiego ryzyka.

Wnioski

Cukrzyca często pozostaje nierozpoznana do czasu wystąpienia powikłań. W przybliżeniu u 1/3 osób z cukrzycą choroba może zostać nierozpoznana. Mimo że dobrze znane jest obciążenie społeczeństwa związane z cukrzycą, naturalna historia choroby, korzyści wynikające z właściwego leczenia przypadków wykrytych dzięki standardowej opiece medycznej, jednak jak dotąd nie ma randomizowanych badań świadczących o korzystnym wpływie wczesnego rozpoznania choroby za pomocą badań przesiewowych u osób bezobjawowych. Jednak istnieje wystarczająco dużo pośrednich dowodów, aby uzasadnić prowadzenie takich badań w ośrodkach klinicznych u osób wysokiego ryzyka. Ponadto, klinicyści powinni aktywnie poszukiwać objawów klinicznych sugerujących obecność cukrzycy.

Podsumowanie zaleceń dotyczących badań przesiewowych przedstawia tabela 3.

PIŚMIENNICTWO

- Adler A.I., Neil H.A., Manley S.E., Holman R.R., Turner R.C.: Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 47). *Am. Heart J.* 1999; 138: S353–S359.
- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H. i wsp.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.

- American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S94–S96.
- American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S33–S49.
- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (consensus statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
- Colwell J.A.: Aspirin therapy in diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.
- Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program: design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 623–634.
- Engelgau M.E., Narayan K.M.V., Herman W.H.: Screening for type 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care* 2000; 10: 1563–1580.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (supl. 1): S5–S20.
- Haffner S.M.: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- HDS Study Group: Hypertension in Diabetes Study (HDS). I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J. Hypertens.* 1993; 11: 309–317.
- Klein R., Klein B.E.: Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 3): C39–C43.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
- Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): B21–B29.

16. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
17. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
18. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703–713.
19. Wake N., Hisashige A., Katayama T. i wsp.: Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2000; 48: 201–210.
20. Weir G.C., Nathan D.M., Singer D.E.: Standards of care for diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1994; 17: 1514–1522.