

Stanowisko American Diabetes Association
National Institute of Diabetes
Digestive and Kidney Diseases

Prewencja lub opóźnianie rozwoju cukrzycy typu 2

Prevention or delay of type 2 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, supl. A, S62–S69

Częstość cukrzycy w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie osiąga w dzisiejszych czasach rozmiar epidemii, a leczenie tej choroby pociąga za sobą niezmiernie wysokie koszty [1]. Liczne powikłania cukrzycy są istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności. Wiązą się one z uszkodzeniem lub niewydolnością różnych narządów, na przykład oczu, nerek, nerwów. U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń obwodowych i udaru mózgu jest istotnie wyższe, częściej występują również zaburzenia lipidowe oraz nadciśnienie tętnicze i otyłość [2–6].

Wciąż pojawiają się nowe dowody potwierdzające, że glikemie przekraczające wartości prawidłowe, lecz niespełniające jeszcze kryteriów rozpoznania cukrzycy (tzw. stan przedcukrzycowy), powodują istotny wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca (CVD, *cardiovascular disease*) oraz zgonu [5, 7–10]. U osób z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi częściej występują także inne czynniki zwiększające ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [5–7, 9, 11–14], jednak nie jest to jedyna przyczyna tego wzrostu.

Obniżenie stężenia glukozy pozwala zapobiec lub opóźnić rozwój powikłań o charakterze mikroangiopatii, związanych z cukrzycą [15–18, 21], jednak do końca nie wyjaśniono, czy zwiększona zapadalność na CVD pacjentów z różnymi postaciami

zaburzeń gospodarki węglowodanowej, czyli z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub cukrzycą, jest wynikiem podwyższonego stężenia glukozy we krwi i czy można oczekiwać korzystnego wpływu leczenia hipoglikemizującego. Wyniki prac epidemiologicznych potwierdzają taką zależność [19, 20], natomiast badania o charakterze interwencyjnym u chorych na cukrzycę, przy braku dowodów, jedynie sugerują korzystny wpływ dobrej kontroli glikemii [15, 16, 21, 22]. Nie przeprowadzono dotychczas badań poświęconych wpływowi obniżania glikemii na częstość powikłań o charakterze makroangiopatii u osób bez cukrzycy, ale ze stanem przedcukrzycowym (IFG lub IGT).

W leczeniu cukrzycy dokonano ostatnio ogromnego postępu. Istnieje kilkanaście grup leków stosowanych w terapii, poszerza się wybór i dostępność dodatkowych urządzeń technicznych wspierających leczenie, rośnie świadomość społeczna oraz poziom wiedzy na temat cukrzycy wśród profesjonalistów i pacjentów, lecz mimo to rzadko udaje się osiągnąć prawidłowe stężenia glukozy we krwi [23]. Nawet u osób z dobrze kontrolowaną cukrzycą, leczonych w tak zwany intensywny sposób, dochodzi do rozwoju poważnych powikłań [15–18, 21], a koszty zdrowotnych i ekonomicznych nie udaje się zmniejszyć. Ponadto, powikłania o charakterze mikroangiopatii występują często u osób z nierozpoznaną lub świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [11, 24–28].

Fakty te stały się podstawą do rozpoczęcia w ostatniej dekadzie badań, których celem jest ustalenie korzyści wynikających z różnych metod zapobiegania i opóźniania rozwoju cukrzycy typu 2. Pierw-

sze z nich [29, 30] wskazywały, że zmiany stylu życia mogą zapobiegać cukrzycy, lecz wady metodologii tych badań obniżyły wartość ich wyników. Ostatnio jednak opublikowano wyniki 4 randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych [31–35].

W badaniu fińskim [31] wzięło udział 522 otyłych chorych w średnim wieku [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 31 kg/m²; średnia wieku 55 lat] z upośledzoną tolerancją glukozy. Losowo przydzielono ich do dwóch grup: pacjenci w grupie kontrolnej przeszli krótkie przeszkolenie na temat diety cukrzycowej i wysiłku fizycznego, a pacjentom w grupie badanej podano indywidualne wskazówki, dotyczące metod redukcji masy ciała, prawidłowego żywienia oraz zwiększenia aktywności fizycznej. Po średnio 3,2-letnim okresie obserwacji w grupie badanej stwierdzono 58-procentowy względny spadek częstości cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną. Zauważono także silny związek między zdolnością do zatrzymania postępu cukrzycy a stopniem osiągnięcia określonych celów: spadku masy ciała (celem była redukcja o 5%), zmniejszenia zawartości tłuszczów w diecie (celem było < 30% kalorii), zmniejszenia zawartości tłuszczów nasyconych (celem było < 10% kalorii), zwiększenia zawartości błonnika (≥ 15 g/1000 kcal) oraz wysiłku fizycznego (> 150 min/tydzień). Zmiany stylu życia nie miały żadnych niepożądanych konsekwencji.

W programie *Diabetes Prevention Program* (DPP) [32–34] wzięło udział 3234 chorych. Ich średnia wieku była nieco niższa niż w badaniu fińskim (51 lat), byli oni także bardziej otyli (średni BMI 34 kg/m²). W porównaniu z pacjentami z poprzedniego badania mieli jednak prawie identyczne parametry IGT. Około 45% uczestników stanowiły osoby pochodzące z grup mniejszości etnicznych (np. Afroamerykanie, Latynosi), 20% było w wieku 60 lat lub starszym. Badanych losowo przydzielono do 3 grup. W pierwszej wprowadzono intensywny program poradnictwa w zakresie stylu życia — diety i wysiłku fizycznego; w dwóch pozostałych grupach zastosowano leczenie metforminą lub placebo (podwójnie ślepa próba) oraz rutynowe zalecenia, dotyczące odżywiania i aktywności fizycznej. Po okresie obserwacji, wynoszącym średnio 2,8 roku (1,8–4,6 roku) stwierdzono 58-procentowe względne zmniejszenie rozwoju cukrzycy w pierwszej grupie (chorobowość bezwzględna wyniosła 4,8%), 31-procentową względną redukcję w grupie leczonej metforminą (chorobowość bezwzględna 7,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (chorobowość bezwzględna 11,0%). W pierwszej grupie 50% uczestników osiągnęło cel $\geq 7\%$ zmniejszenia masy ciała; 74% osób udało się przestrzegać zalecenia umiarkowanej ak-

tywności fizycznej — 150 minut na tydzień. W żadnej z grup nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych.

W dwóch innych badaniach, w których zastosowano leki hipoglikemizujące różnych grup, także wykazano zmniejszenie rozwoju cukrzycy po zastosowaniu interwencji farmakologicznej. W projekcie TRIPOD (*Troglitazone in Prevention of Diabetes*) [35] wzięło udział 235 kobiet pochodzenia latynoskiego, które chorowały na cukrzycę ciężarnych. Po randomizacji otrzymywały one w grupie pierwszej placebo, w drugiej — troglitazon (lek wycofany ostatnio w Stanach Zjednoczonych, należący do klasy tiazolidinonów; obecnie dostępne są 2 inne leki z tej grupy). Po okresie obserwacji, wynoszącym średnio 30 miesięcy, określono chorobowość na cukrzycę typu 2: w pierwszej grupie wynosiła ona 12,3%, w drugiej grupie — 5,4%. Leczenie troglitazonem wiązało się więc z 56-procentowym względnym spadkiem ryzyka rozwoju cukrzycy. Warto zwrócić uwagę, że po ponad 8-miesięcznym okresie zaprzestania podawania leku nadal obserwowano podobny ochronny wpływ, z czego wynika, że troglitazon może zmieniać naturalny przebieg cukrzycy typu 2 i nie tylko opóźniać jej wystąpienie, ale nawet mu zapobiegać.

W badaniu STOP-NIDDM [36, 37] wzięło udział 1429 pacjentów z IGT. Po randomizacji przyjmowali oni inhibitor α -glukozydazy (akarbozę) lub placebo na zasadzie podwójnie ślepej próby. Średnia wieku uczestników wynosiła 55 lat, ich BMI — 31 kg/m². Po okresie obserwacji, wynoszącym średnio 3,3 roku, w grupie przyjmującej akarbozę stwierdzono 25-procentowe względne zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*)] w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Przy 2-krotnym wykonaniu OGTT względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 36%. Zmniejszenie ryzyka w wartościach bezwzględnych w grupie leczonej akarbozą wynosiło 9% i było niezależne od wieku, wartości BMI i płci.

Na podstawie tych danych autorzy niniejszej pracy mogli podjąć próbę sformułowania praktycznych wniosków z tych badań oraz dyskusji o metodach zapobiegania cukrzycy typu 2. Omawiane kwestie przybrały formę pytań i odpowiedzi; zostały one opracowane przez grupę roboczą *American Diabetes Association* i *National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.

PYTANIE 1: Czy powinno się zapobiegać cukrzycy typu 2?

Istnieje co najmniej 5 kryteriów, które należy spełnić, by uzasadnić rozpoczęcie programu zapobiegania chorobie. Kryteria te powinno się stosować raczej do

chorobowości i śmiertelności z powodu związanych z cukrzycą powikłań niż do samego jej rozpoznania.

Kryterium 1: choroba musi być istotnym problemem zdrowotnym, mającym znaczący wpływ na dotkniętą nią populację. Cukrzyca spełnia to kryterium w sposób oczywisty.

Kryterium 2: wczesny okres rozwoju i naturalna historia choroby powinny być zrozumiałe w sposób wystarczający do określenia parametrów postępu choroby. W tej kwestii istnieje wiele danych przemawiających za tym, że zapadalność na cukrzycę wiąże się z występowaniem stanów hiperglikemii — IFG i IGT [38–41]. Jest też wiele innych czynników, które niezależnie wpływają na rozwój cukrzycy, takich jak: wiek, rodzinne występowanie cukrzycy, współczynnik talia/biodra, BMI, ciśnienie tętnicze krwi i stężenie lipidów. Jednak żaden z nich osobno nie ma takiej wartości predykcyjnej, jak pomiar glikemii. Należy jednak podkreślić, że uwzględnienie wszystkich czynników ryzyka, łącznie z glikemią, pozwala lepiej przewidzieć rozwój cukrzycy niż sama glikemia [42].

Kryterium 3: powinno się dysponować badaniem wykrywającym stan poprzedzający chorobę; badanie takie musi być bezpieczne, łatwe i musi mieć wysoką wartość predykcyjną. Istnieją dwa testy spełniające to kryterium: pomiar glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i pomiar glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą w doustnym teście tolerancji glukozy. Są one szeroko stosowane, wykazują znikome działania niepożądane, a uzyskane wyniki mają wysoką wartość predykcyjną dla rozwoju cukrzycy.

Kryterium 4: powinny istnieć bezpieczne, efektywne i wiarygodne metody zapobiegania lub co najmniej opóźnienia wystąpienia choroby. Wyniki czterech badań prewencyjnych opisanych wyżej wskazują, że istnieją metody leczenia, które mogą przynajmniej opóźnić zachorowanie na cukrzycę. W badaniu fińskim [31] liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu cukrzycy (NNT, *number needed to treat*) w ciągu roku wynosiła 22, a w przypadku okresu 5-letniego NNT wynosiła 5. W badaniu DPP [32] liczba, która pozwalała zapobiec jednemu przypadkowi cukrzycy za pomocą zmian trybu życia w okresie 3 lat, wynosiła 7, a dla tego samego okresu z zastosowaniem w interwencji leczniczej metforminy — 14. Żadna z interwencji nie wiązała się z jakimkolwiek niekorzystnym efektem. Dane te potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność wymienionych terapii.

Choć nie jest wymagane spełnienie czwartego kryterium, ważne jest rozważenie, czy istnieją jakiekolwiek korzyści z interwencji poza zapobieganiem

chorobie. Przeciętny uczestnik wymienionych prób prewencji cukrzycy jest otyły (BMI > 25 kg/m²) i prowadzi siedzący tryb życia. Jest to więc osoba o wysokim ryzyku innych chorób, przede wszystkim CVD [43–45]. Wspomniano już, że IGT i prawdopodobnie IFG są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Zmiany trybu życia, które spowodowały opóźnienie wystąpienia cukrzycy, obejmowały niewielki spadek masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej oraz korzystnie wpływały na inne aspekty stanu zdrowia.

Kryterium 5: wysiłki poświęcone identyfikacji osób, u których ryzyko rozwinięcia choroby jest wysokie oraz koszty takiego działania nie powinny być zbyt duże. Kryterium to nie jest do końca zdefiniowane. Przekonujące są argumenty, że najefektywniejszą metodą są oportunistyczne badania przesiewowe (np. podczas rutynowych badań) [46]. Dostępne są dane z badania modelowego, sugerujące konieczność identyfikacji osób o wysokim ryzyku rozwoju powikłań cukrzycowych [47], lecz nie opublikowano dotychczas żadnych badań, dotyczących efektywności wykrywania stanów przedcukrzycowych (IFG lub IGT) lub zapobiegania albo opóźnienia wystąpienia cukrzycy. Nie wiadomo także, czy interwencja terapeutyczna w stanach przedcukrzycowych jest efektywnym z ekonomicznego punktu widzenia sposobem zapobiegania albo opóźniania powikłań cukrzycy, co może być ważniejsze dla pacjenta, rodziny lub społeczności niż samo rozpoznanie cukrzycy.

Koszty identyfikacji osób ze stanami przedcukrzycowymi, a następnie interwencje zapobiegające cukrzycy mają także skutki pozafinansowe. Osoby, u których ryzyko zachorowania jest większe, mogą reagować negatywnie na taką ich kwalifikację, a także mogą być dyskryminowane w miejscu pracy lub przez towarzystwa ubezpieczeniowe. Próby wczesnej interwencji mogą prowadzić do reakcji lękowych i poczucia wyobcowania, a stosowanie leków również wiąże się z pewnym ryzykiem.

Podsumowując, wiedza autorów, dotycząca wczesnych stanów, które zapowiadają rozpoznanie cukrzycy oraz ostatnie sukcesy dużych interwencyjnych prób klinicznych prowadzą do wniosku, że możliwa jest identyfikacja osób o wysokim ryzyku rozwoju cukrzycy. Można opóźnić i prawdopodobnie zapobiegać wystąpieniu cukrzycy. Nie określono jeszcze efektywności metod interwencyjnych względem ich kosztów, lecz ogromne straty wynikające z powikłań cukrzycy oraz potencjalne dodatkowe korzyści wynikające z niektórych interwencji sugerują, że wysiłek włożony w prewencję cukrzycy może być opłacalny.

PYTANIE 2: Kto jest potencjalnym kandydatem do badań przesiewowych?

W większości badań poświęconych prewencji cukrzycy głównym kryterium włączenia leczenia była IGT (zdefiniowana jako stężenie FPG < 140 mg/dl i wartość glikemii w 2. godzinie OGTT w granicach 140–199 mg/dl) (tab. 1). Jedynie w badaniu DPP [33] przyjęto wartość FPG niższą niż obowiązujący punkt odcięcia dla cukrzycy (np. < 126 mg/dl, ale > 95 mg/dl). Wynika z tego, że wszystkie inne badania włączały grupę chorych, u których można było rozpoznać cukrzycę na podstawie kryterium glikemii na czczo. Ponad 1/3 uczestników badania DPP miała upośledzoną tolerancję glukozy. Jedynie do badania DPP włączono dużą liczbę osób, pochodzących z mniejszości narodowych, a ich charakterystyka demograficzna była zbliżona do charakterystyki osób pochodzenia kaukaskiego, biorących udział w badaniu [34].

Wybór badania przesiewowego

W żadnym z badań nie określano użyteczności oceny HbA_{1c} w przewidywaniu cukrzycy. W trzech badaniach oceniano porównawczo FPG i glikemię w 2. godzinie OGTT. W każdym z badań oba oznaczenia wykonywano na początku i na końcu obserwacji. Skumulowana zapadalność na cukrzycę w okresie 5–6 lat była niska i wynosiła 4–5% u osób z prawidłowymi wartościami glikemii, pośrednia (20–34%) u osób z nieprawidłową FPG i prawidłowym wynikiem OGTT lub upośledzoną tolerancją glukozy i prawidłową glikemią na czczo; najwyższa (38–65%) u osób z jednocześnie występującymi IFG i IGT. Nie stwierdzono żadnych różnic w stopniu progresji do cukrzycy u osób z IFG w porównaniu z osobami z IGT. Według autorów amerykańskich Harrisa i wsp. [48] u niektórych osób z prawidłową glikemią na czczo można wykryć IGT lub cukrzycę na podstawie OGTT;

u mniejszej liczby osób z prawidłowym OGTT można wykryć IFG lub cukrzycę, jeśli wykonuje się jedynie oznaczenie FPG. Obserwacje te wielokrotnie potwierdzono w innych badaniach, obejmujących wiele populacji.

Stosując obowiązujące obecnie definicje IFG, IGT i cukrzycy [49], na podstawie OGTT można identyfikować więcej osób z upośledzoną homeostazą glukozy, u których rozwinie się cukrzyca. Gabir i wsp. [39] podkreślają, że różnice w proporcjach ilościowych osób z IFG lub IGT „odzwierciedlają raczej różną dystrybucję stężeń glukozy niż fakt, że wartości FPG i OGTT *per se* różnią się czułością, specyficznością lub mocą predykcyjną”. Sugerowano już, że gdyby punkt odcięcia dla IFG był obniżony do około 100, to FPG i OGTT cechowałyby się podobną czułością i dodatnią wartością predykcyjną, choć niekoniecznie dotyczyłyby tych samych osób [39]. Oznaczanie glikemii na czczo jest badaniem wygodniejszym dla pacjenta, bardziej powtarzalnym, tańszym i łatwiejszym do przeprowadzania niż OGTT [49–51].

Uwzględniając wszystkie wymienione argumenty, FPG i OGTT mogą być stosowane w badaniach przesiewowych stanów przedcukrzycowych (IFG lub IGT). Jako alternatywę niektórzy badacze zaproponowali modele regresji logistycznej z zastosowaniem wielu czynników ryzyka, gdzie oblicza się współczynniki ryzyka [42]. Jeśli ta metoda zostanie potwierdzona, a jej czułość, specyficzność i wartość predykcyjna zostaną zaakceptowane, tego rodzaju ocena będzie miała ogromną wartość i znajdzie z pewnością szerokie zastosowanie.

Wybór przedziału wiekowego badanej populacji i częstość badań przesiewowych

Żadne z dotychczasowych badań nie określiło granicy wieku, przy której należałoby rozpocząć badania przesiewowe. Nie ma także wskazówek doty-

Tabela 1. Kryteria włączenia oraz charakterystyka chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy w największych programach prewencji cukrzycy

Badanie	Kryteria włączenia			Charakterystyka chorych		
	Wiek	BMI	FPG [mg/dl]	Średni wiek	Średnie BMI	Średnie FPG [mg/dl]
Malmo [29]	47–49	NS	NS	47–49	> 25	NG
Da Quing [30]	NS	NS	NS	44	> 25	NG
Finnish [31; J. Tuomilehto, informacja własna]	40–65	≥ 25	NS	55	31	110
DPP [33, 34]	≥ 25	≥ 24	95–125	51	34	106
TRIPOD [35]	NS	NS	NS	35	30	94
STOP-NIDDM [36, 37]	40–70	25–40	101–139	55	> 31	101–139

NG — brak danych; NS — nieistotne statystycznie

Tabela 2. Przegląd zaleceń dotyczących zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy

- Osoby o podwyższonym ryzyku rozwoju cukrzycy powinny być świadome korzyści związanych z umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała i regularną aktywnością fizyczną (A)
- Badanie przesiewowe: na podstawie aktualnych zaleceń dla chorych na cukrzycę [49] powinno obejmować mężczyzn i kobiety w wieku ≥ 45 lat, szczególnie jeśli $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ * — są to osoby o podwyższonym ryzyku stanów przedcukrzycowych. Badanie przesiewowe należy także rozważyć u osób młodszych, z $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ * i innymi czynnikami ryzyka (tab. 3) (B)
- U osób z normoglikemią badania powinny być powtarzane co 3 lata (C)
- Badanie przesiewowe powinno być częścią rutynowej wizyty lekarskiej. Zarówno wykonanie oznaczenia glikemii na czczo, jak i doustny test obciążenia glukozą (75 g) mogą służyć rozpoznaniu. W wypadku uzyskania dodatniego wyniku badanie należy powtórzyć innego dnia (B)
- Postępowanie interwencyjne: pacjenci ze stanami przedcukrzycowymi (IFG lub IGT) powinni uzyskać porady na temat zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej (A)
- Powtarzanie porad dotyczących zmian w stylu życia ma decydujące znaczenie dla skuteczności prewencji (B)
- Co 1–2 lata powinno się przeprowadzać badania w kierunku rozwoju cukrzycy (E)
- Wskazana jest obserwacja chorych pod kątem występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (np. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych) oraz ich leczenie (A)
- Nie powinno się wprowadzać do profilaktyki cukrzycy leczenia farmakologicznego, zanim nie będą dostępne wyniki badań, dotyczących stosunku skuteczności do kosztów takiego postępowania (E)

*Wartości mogą się różnić w wypadku różnych grup etnicznych

czących optymalnej częstotliwości wykonywania tych testów. W badaniu fińskim, DPP i STOP-NIDDM uczestnicy byli znacznie starsi i cechowali się wyższą masą ciała niż populacja poddana wstępnym badaniom przesiewowym. Wynika z tego, że u osób w wieku powyżej 45 roku życia oraz z istotną nadwagą prawdopodobieństwo IGT lub IFG jest większe. W przekrojowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród osób dorosłych w latach 1988–1994 [52] częstość IFG lub nierozpoznanej cukrzycy u osób w wieku 40–74 lata wynosiła 14,5%, zaś częstość IGT lub nierozpoznanej cukrzycy (na podstawie OGTT) w tej samej populacji — 22%. Częstość IFG lub nierozpoznanej cukrzycy (na podstawie FPG) rosła istotnie u osób w wieku 20–39 lat oraz 40–49 lat i osiągała wartość maksymalną u osób w wieku 60–74 lat. Częstość IFG, IGT lub nierozpoznanej cukrzycy u osób powyżej 45 roku życia oraz z nadwagą ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) wynosiła odpowiednio 9,3, 12,8 i 7,3% (M.I. Harris, informacja bezpośrednia).

Wszystkie przedstawione dane sugerują, że wykrycie stanów przedcukrzycowych (IFG lub IGT) jest znacznie bardziej prawdopodobne u osób w średnim wieku z nadwagą niż u osób młodych i szczupłych. W analizie jednej z podgrup badania DPP [32] obserwowano lepsze wyniki interwencji polegającej na zmianie stylu życia wśród osób starszych niż w grupie osób poniżej 45 roku życia. Jest to kolejne potwierdzenie konieczności rozpoczynania badań przesiewo-

wych u osób w średnim wieku, kiedy leczenie nefarmakologiczne może przynieść lepszy efekt.

Podsumowując, obecne dowody z prób klinicznych wskazują, że oportunistyczne badania przesiewowe, których celem jest wykrycie stanów przedcukrzycowych (IFG lub IGT), powinno się rozpoczynać u osób od 45 roku życia, szczególnie gdy BMI jest większy lub równy 25 kg/m^2 . Zastosowanie badań przesiewowych powinno się również rozważyć u osób poniżej 45 roku życia, z nadwagą i innymi czynnikami ryzyka cukrzycy (tab. 3), a u Amerykanów pochodzenia azjatyckiego już przy niższych wartościach BMI (np. 23 kg/m^2). Nie ma dotychczas danych wskazujących na konieczność badań przesiewowych w kierunku IGT lub IFG u dzieci, choć istnieją oczywiście wskazania do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u dzieci [53].

Badanie przesiewowe powinno się przeprowadzać za pomocą oznaczania FPG lub OGTT. Oznaczenie FPG powinno się wykonywać rano, ponieważ wartości oznaczane po południu są zwykle niższe [54]. Według obowiązujących obecnie kryteriów, dotyczących stężeń glukozy, OGTT wykrywa oczywiście więcej przypadków upośledzonej tolerancji glukozy i niewykrytej cukrzycy niż FPG, ale procent osób z wynikami dodatnimi obu testów, u których dochodzi do progresji zaburzeń i rozwoju cukrzycy ze stanów przedcukrzycowych (IFG lub IGT), jest podobny. Uwzględniając zachorowalność na cukrzycę w za-

Tabela 3. Czynniki ryzyka cukrzycy typu 2

- Wiek \geq 45 lat
- Nadwaga (BMI \geq 25 kg/m²*)
- Występowanie cukrzycy typu 2 u krewnego pierwszego stopnia
- Brak aktywności fizycznej
- Pochodzenie z populacji etnicznej wysokiego ryzyka (np. Afroamerykanie, Latynosi, Indianie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, mieszkańcy wysp Pacyfiku)
- Stany przedcukrzycowe (IFG lub IGT)
- Przebycie cukrzycy ciężarnych lub urodzenie dziecka o urodzeniowej masie ciała $>$ 4 kg
- Nadciśnienie tętnicze (RR \geq 140/90 mm Hg)
- Stężenie cholesterolu frakcji HDL \leq 35 mg/dl (0,90 mmol/l) i/lub stężenie triglicerydów \geq 250 mg/dl (2,82 mmol/l)
- Zespół policystycznych jajników
- Choroby układu sercowo-naczyniowego

*Wartości mogą się różnić w wypadku różnych grup etnicznych

leżności od wieku oraz stopień progresji do cukrzycy u osób w średnim wieku z normoglikemią, badania powinno się wykonywać co 3 lata.

Badanie przesiewowe w kierunku zaburzeń metabolizmu glukozy jest tym bardziej uzasadnione, że umożliwi wykrycie nie tylko przypadków IFG i IGT, ale również nierozpoznanej cukrzycy. Identyfikacja osób, u których należy wdrożyć działania zapobiegające cukrzycy, wiąże się z identyfikacją osób chorych, u których należy rozpocząć leczenie. Ponadto, osoby z IFG i IGT lub z nierozpoznaną cukrzycą znajdują się w grupie wysokiego ryzyka CVD, dlatego dalsze postępowanie powinno obejmować również wykrycie i leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i uzależnienia od nikotyny.

PYTANIE 3: Jak powinno się zorganizować profilaktykę cukrzycy?

Metody zapobiegania cukrzycy o udowodnionej skuteczności opierały się na zmianie stylu życia lub leczeniu lekami hipoglikemizującymi, które zapobiegano do leczenia cukrzycy. Badanie DPP jest jedynym, w którym porównano obie metody, a zmiana stylu życia była prawie 2-krotnie skuteczniejsza w prewencji cukrzycy (redukcja względna wynosiła odpowiednio 58% vs. 31%). Większa skuteczność leczenia metforminą u młodych, bardzo otyłych osób w porównaniu ze starszymi osobami z mniejszą nadwagą wskazuje, że taka interwencja farmakologiczna może być efektywna tylko w wybranych podgrupach chorych.

Zmiany stylu życia

W dwóch, dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, gdzie jedno z ramion stanowiła interwencja polegająca na zmianie stylu życia, uzyskano

istotne zmniejszenie zachorowalności na cukrzycę. Obniżenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej było niewielkie, mimo ogromnego zaangażowania zarówno ze strony lekarzy, jak i samych pacjentów. W badaniu fińskim redukcja masy ciała wyniosła średnio 4 kg w ciągu roku, 3,4 kg po 2 latach i 2 kg po 5 latach [31, 53]. Umiarkowany wysiłek zalecony pacjentom oznaczał aktywność fizyczną przez 30 minut dziennie. W badaniu DPP [33] w grupie, w której wprowadzono zmiany w stylu życia, obserwowano spadek masy ciała bliski 5,3 kg po 2 latach i 4 kg po 3 latach (średnie zmniejszenie masy ciała przez cały okres badania wyniosło ok. 5,3 kg lub 6% wyjściowej masy ciała). W obu wymienionych badaniach większość uczestników stanowiły osoby otyłe (BMI $>$ 30 kg/m²).

Mimo że w obu badaniach można było zapobiec cukrzycy lub opóźnić jej wystąpienie jedynie za pomocą niewielkiego zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej, do osiągnięcia tych celów konieczny był ogromny, długotrwały wysiłek licznych, dobrze przeszkolonego personelu medycznego. W badaniu fińskim [31] grupa poddana interwencji niefarmakologicznej odbyła podczas pierwszego roku 7 sesji edukacyjnych z dietetykiem, a w dalszym okresie badania sesje takie odbywały się co 3 miesiące. Osoby uczestniczące w badaniu otrzymywały indywidualne porady, dotyczące zwiększenia aktywności fizycznej, a ponad 50% uczestników w pierwszym roku badania brało udział w indywidualnych zajęciach fizycznych. Każdy z uczestników badania otrzymał bezpłatnie członkostwo w klubie sportowym, prowadzącym ćwiczenia.

W badaniu DPP [32, 33] uczestnicy zakwalifikowani do ramienia, w którym wprowadzano zmiany stylu życia, w czasie pierwszych 6 miesięcy 16-krot-

nie spotykali się z osobą prowadzącą program, później spotkania takie odbywały się co miesiąc. Raz w miesiącu z każdym z uczestników przeprowadzano rozmowę telefoniczną. Co 3 miesiące odbywały się 4–6-tygodniowe szkolenia grupowe, poświęcone zwiększaniu aktywności fizycznej i kontroli masy ciała. W każdym tygodniu organizowano dwie nadzorowane sesje ćwiczeniowe. Ponadto, jeśli którykolwiek z uczestników miał trudności w osiągnięciu lub utrzymaniu celu badania, mógł otrzymać dodatkowe pomoce, na przykład: taśmy z nagranyymi ćwiczeniami, sprzęt sportowy, wolny dostęp do sal sportowych, bezpłatne posiłki niskokaloryczne, dokładnie opracowane diety oraz wizyty domowe, mające na celu wsparcie psychologiczne i doradztwo.

Pamiętając o bardzo umiarkowanym zakresie docelowych zmian stylu życia w obu badaniach oraz fakcie wysokiej motywacji uczestników prób klinicznych, trzeba przyznać, że ogromny wysiłek organizatorów opisany wyżej był skuteczny w bardzo małym stopniu. Celem badania fińskiego było 5-procentowe zmniejszenie masy ciała i umiarkowany wysiłek fizyczny przez 150 minut tygodniowo; w badaniu DPP oczekiwano 7-procentowej redukcji masy ciała, a czas deklarowanego umiarkowanego wysiłku fizycznego miał również wynosić 150 minut tygodniowo. W pierwszym z badań jedynie 43% uczestników uzyskało wymagany spadek masy ciała, a u 36% osób udało się zwiększyć ich aktywność fizyczną. W badaniu DPP tylko 50% uczestników osiągnęło docelowy spadek masy ciała, a 74% osób osiągnęło cele dotyczące aktywności fizycznej. W obu próbach klinicznych u niektórych pacjentów po zakończeniu okresu badań zaobserwowano wzrost masy ciała, mimo kontynuacji dotychczasowego postępowania.

Istnieje wiele innych prac [55–59] opisujących metody redukcji masy ciała, wszystkie jednak są trudne do wprowadzenia i utrzymania. Duża grupa osób wprowadziła i utrzymuje istotne zmiany w swoim stylu życia, a wielu z nich udało się tego dokonać niezależnie od interwencji organizacji medycznych. Mimo to w społeczeństwie istnieje wielka potrzeba takich programów. Struktura systemu opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych nie jest przygotowana do prowadzenia poradnictwa na temat właściwego stylu życia [56, 57]. Także brak opublikowanych danych, wykazujących efektywność wczesnej interwencji w zapobieganiu powikłaniom związanym z cukrzycą, oznacza brak poparcia dla szerokiego wprowadzenia kosztownych metod prewencyjnych.

Z drugiej strony badania epidemiologiczne potwierdzają fakt, że aktywność fizyczna i redukcja ma-

sy ciała przynoszą istotne korzyści zdrowotne, nie tylko w prewencji cukrzycy, ale również w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego oraz poprawiają jakość życia [56, 57]. Dlatego też osoby zajmujące się polityką zdrowotną powinny czynnie poszukiwać tanich sposobów umożliwiających zwiększenie aktywności fizycznej i redukcję masy ciała. Jednocześnie należy kontynuować prace nad efektywnymi metodami edukacji chorych.

Interwencje farmakologiczne

W trzech badaniach poświęconych prewencji cukrzycy zastosowano leczenie farmakologiczne. Wyniki tych badań wskazywały na istotne obniżenie zapadalności na cukrzycę. Pochodna biguanidów — metformina — zastosowana w badaniu DPP, zmniejszyła ryzyko cukrzycy o 31% [32], inhibitor α -glukozydazy — akarboza — użyta w badaniu STOP-NIDDM, zmniejszyła to ryzyko o 32% [37], a włączona w badaniu TRIPOD pochodna tiazolidinedionu — troglitazon — o 56% [35]. Udowodniono, że wszystkie wymienione leki opóźniają moment wystąpienia cukrzycy, a dane z badania TRIPOD, obejmujące również okres po odstawieniu leku, sugerują, że troglitazon może rzeczywiście działać prewencyjnie. Dla metforminy i akarbozy nie określono zapadalności na cukrzycę po zakończeniu podawania leku.

Na podstawie wyników badania DPP stwierdzono, że metformina o połowę mniej efektywnie niż dieta i wysiłek fizyczny opóźniła wystąpienie cukrzycy w całej badanej populacji, a u osób starszych (≥ 60 lat) oraz u osób nieotyłych ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) była praktycznie nieskuteczna. Natomiast u osób w wieku 24–44 lat lub z $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ stosowanie metforminy było równie skuteczne jak zmiana stylu życia. Tak więc korzyść z zastosowania metforminy obserwuje się w niewielkiej subpopulacji, zagrożonej wystąpieniem stanów przedcukrzycowych (IFG lub IGT).

Nie wiadomo, czy inne leki hipoglikemizujące mogą opóźnić lub zapobiegać cukrzycy, ani czy inne leki z grupy inhibitorów α -glukozydazy lub pochodnych tiazolidinedionów mogą być równie skuteczne, jak te już przetestowane. Obecnie trwają badania kliniczne wielu leków. Podobnie, jak w wypadku innych substancji farmakologicznych, przepisywanych na receptę, stosowanie każdego z tych leków musi być kontrolowane pod kątem działań niepożądanych. Jest to szczególnie ważne, gdy lek stosuje się w prewencji cukrzycy, a nie w celu jej leczenia. Istnieją również dane sugerujące, że inhibitory konwertazy angiotensyny [60] mogą obniżyć ryzyko rozwoju cukrzycy, choć aby można było je stosować w prewencji, potrzeba więcej dowodów.

Styl życia czy lek?

Większa korzyść odniesiona z redukcji masy ciała i aktywności fizycznej jednoznacznie wskazuje, że zmiana stylu życia powinna być działaniem z wyboru w zapobieganiu lub opóźnieniu wystąpienia cukrzycy. Zaleca się osiągnięcie niewielkiego spadku masy ciała (5–10% m.c.) i niewielką aktywność fizyczną (30 minut dziennie). Ponieważ takie postępowanie jest skuteczne nie tylko w prewencji cukrzycy, ale przynosi również inne korzyści, dlatego też jest ono szczególnie wskazane u osób z nadwagą lub siedzącym trybem życia. Powyższe zalecenia powinno się rozpowszechniać i powtarzać przy każdej okazji.

Leczenie farmakologiczne w zapobieganiu cukrzycy jest znacznie mniej skuteczne z kilku powodów. Porównując je ze zmianą stylu życia, korzyść tej ostatniej była większa szczególnie u osób starszych i mniej otyłych [32]. Względne zmniejszenie ryzyka cukrzycy w leczeniu akarbozą było podobne, jak w leczeniu metforminą, ale populacje badane znacznie się różniły. Ponadto, wszystkie leki obniżające stężenie glukozy we krwi wymagają kontroli, powodują działania niepożądane, a u niektórych pacjentów są przeciwwskazane. Żaden z leków hipoglikemizujących, dostępnych w sprzedaży lub będących w trakcie opracowania, nie został zbadany pod kątem zapobiegania CVD lub jakichkolwiek innych korzyści klinicznych u osób bez cukrzycy. Nawet u chorych na cukrzycę jedynie w przypadku metforminy istnieją badania, które wskazują na prawdopodobną skuteczność tego leku w zmniejszaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [16, 22]. Kolejnym argumentem jest narażenie pacjenta na wydłużoną w czasie ekspozycję na lek stosowany w zapobieganiu, a potem leczeniu cukrzycy, co może zwiększyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych.

Uwzględniając wszystkie te czynniki, okazuje się, że nie ma podstaw, by w procesie zapobiegania cukrzycy wprowadzać farmakoterapię jako substytut lub uzupełnienie zmian stylu życia. Dopóki nie ma badań wykazujących, że leki mogą opóźnić powikłania cukrzycy lub im zapobiec, oraz dopóki nie ustalono stosunku efektywności do kosztów takiego leczenia, autorzy nie zalecają ich rutynowego stosowania w prewencji cukrzycy.

Interwencja, polegająca na zmianie stylu życia, przeprowadzana podczas badania DPP, zapobiegła lub opóźniła wystąpienie cukrzycy o około 3 lata. Mimo że badań tych nie zaprojektowano w celu ustalenia korzyści wynikających z zapobiegania CVD, to zarówno badanie fińskie, jak i DPP wykazały zmniejszenie niektórych czynników ryzyka tych chorób. Zmiana stylu życia jest metodą bezpieczną i w tym

wypadku nie ma konieczności kontroli działań niepożądanych. W grupach, w których zastosowano zmiany stylu życia, zachorowanie na cukrzycę wynosiło około 3–5% na rok, zaś w grupach kontrolnych obu badań wskaźnik ten wynosił 6–11%. Odzwierciedla to także stopień progresji, określony w innych badaniach [38–40]. Tak więc, u pacjentów ze stanami przedcukrzycowymi (IFG lub IGT) należy wykonywać badania w kierunku cukrzycy co 1–2 lata. Wobec braku dowodów na temat stosunku efektywności do kosztów metod interwencyjnych dotyczących zmian stylu życia, które zmniejszają liczbę powikłań cukrzycy, nie zdefiniowano zaleceń, dotyczących rodzaju ani częstości działań behawioralnych w stosunku do pacjentów. Zaleca się stosowanie tanich środków prowadzących do zmian w stylu życia, takich programów, których celem jest zwiększenie aktywności fizycznej oraz zmniejszenie masy ciała w populacji narażonej na rozwój cukrzycy.

PYTANIE 4: Czym różnią się metody prewencji cukrzycy od metod leczenia cukrzycy?

Wydawałoby się, że wykonanie FPG lub OGTT w celu rozpoznania stanu przedcukrzycowego, a następnie zalecenie zmniejszenia masy ciała oraz regularnej aktywności fizycznej nie różni się od takiego postępowania u osób z rozpoznaniem cukrzycy. Można by stwierdzić, że jedyną różnicą jest punkt odcięcia, który został obniżony dla stanów przedcukrzycowych, i że prewencja jest tylko wcześniejszym rozpoczęciem leczenia. Z wielu względów taki wniosek jest słuszny. Wykrywanie i leczenie IFG i IGT ma takie samo uzasadnienie, jak wykrywanie i leczenie cukrzycy — w obu wypadkach celem jest zmniejszenie częstości powikłań cukrzycy i ryzyka CVD. Stany przedcukrzycowe (IFG i IGT) można traktować jako wczesny etap cukrzycy; u dużego odsetka osób z takim rozpoznaniem po pewnym czasie rozwija się choroba. Politykę zdrowotną nastawioną na zapobieganie cukrzycy typu 2 można nazwać wczesną interwencją w naturalny, postępujący przebieg choroby.

Między zapobieganiem cukrzycy a jej leczeniem istnieją także ważne różnice. U chorych na cukrzycę, oprócz pomiarów glikemii, wykonuje się wiele innych badań, do których należą: badanie stóp, badanie dna oka, badanie białkomoczu, oznaczanie hemoglobiny glikowanej. Mają one na celu wykrycie powikłań i zapobieganie hiperglikemii; nie znajdują natomiast zastosowania w stanach przedcukrzycowych (IFG i IGT). Chorzy na cukrzycę są również narażeni na ostre powikłania, na przykład hipoglikemię, gwałtownie przebiegające infekcje oraz na powikłania

o charakterze mikroangiopatii. Tego rodzaju zagrożenia nie występują w stanach przedcukrzycowych. Zarówno samokontrola prowadzona przez chorego, jak i staranna kontrola występowania powikłań w cukrzycy, prowadzona przez lekarza, nie są tak ważne w stanach przedcukrzycowych jak w samej chorobie. Ponadto, docelowe wartości ciśnienia tętniczego oraz stężeń poszczególnych frakcji lipidowych u chorych na cukrzycę są znacznie bardziej rygorystyczne. Dotąd niewyjaśniony pozostaje problem, czy podobne wartości będą obowiązywały w stanach przedcukrzycowych. Istotne jest także, że osoba nazwana „cukrzykiem” może być ewentualnym podmiotem dyskryminacji społecznej lub ekonomicznej. Należy zwrócić uwagę, aby rozpoczęcie kompleksowego leczenia nie wiązało się z „naznaczeniem” cukrzycą.

PYTANIE 5: Jakie mają być kierunki dalszych badań?

Wyniki opisanych programów klinicznych, poświęconych zapobieganiu cukrzycy typu 2, wskazują na potrzebę dalszych badań w tym kierunku. Mogłyby one pomóc w odpowiedzi na pytania:

- Jaki jest stosunek skuteczności do kosztów zmiany stylu życia przeprowadzonej w badaniu DPP? Czy istnieją tańsze metody i jaki mogą mieć wpływ na chorobowość i śmiertelność zawiązaną z cukrzycą?
- Jaki jest stosunek skuteczności do kosztów stosowania leków w zapobieganiu cukrzycy?
- Jaki jest najskuteczniejszy sposób identyfikacji osób o wysokim ryzyku wystąpienia stanów przedcukrzycowych?
- Czy istnieją programy interwencyjne, oparte na skromniejszej bazie, a jednocześnie równie skuteczne w zmniejszaniu masy ciała i zwiększaniu aktywności fizycznej niż te użyte w badaniu DPP i fińskim?
- Czy istnieją skuteczne metody zapewniające większą redukcję masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej niż te zastosowane w wyżej wymienionych badaniach?
- Jakie programy pomogłyby utrzymać zmniejszoną masę ciała i większą aktywność fizyczną?
- Jaki jest najbardziej efektywny sposób rozpowszechnienia społecznej wiedzy o cukrzycy, profesjonalnej edukacji i polityki zdrowotnej w celu zapewnienia wczesnej identyfikacji osób ze stanami przedcukrzycowymi (IFG i IGT) oraz utrwalenia uzyskanych zmian stylu życia?
- Czy interwencje dotyczące stylu życia mogą być wprowadzane niezależnie od systemu opieki zdrowotnej?

Wnioski

Autorzy dysponują obecnie dowodami klinicznymi potwierdzającymi, że cukrzycy typu 2 można zapobiegać lub opóźnić jej wystąpienie. Metody identyfikacji osób z podwyższonym ryzykiem cukrzycy — ze stanami przedcukrzycowymi — są łatwe i szeroko dostępne. Jednak nadal nie wiadomo, czy skuteczne interwencje będą korzystnie względem kosztów obniżały chorobowość i śmiertelność związane z cukrzycą. Programy zapobiegania cukrzycy, oparte na niewielkiej nawet redukcji masy ciała i zwiększonej aktywności fizycznej, przynoszą dodatkowe korzyści, niezwiązane z cukrzycą. Zmiany behawioralne, mające na celu osiągnięcie zdrowego stylu życia, powinny być wprowadzane przez organy zdrowia publicznego, system opieki zdrowotnej i samych lekarzy. Konieczne są jednocześnie dalsze badania ukierunkowane na lepsze zrozumienie i ułatwienie wprowadzania efektywnych programów prewencyjnych w cukrzycy. W tabeli 2 przedstawiono przegląd zaleceń dotyczących zapobiegania lub opóźniania wystąpienia cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
2. Reaven G.M.: Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
3. DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
4. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. i wsp.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
5. The DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–405.
6. Eastman R.C., Cowie C.C., Harris M.I.: Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997; 20: 127–128.
7. Saydah S.H., Loria C.M., Eberhardt M.S., Brancati F.L.: Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24: 447–453.
8. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 124 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
9. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J. i wsp.: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–367.
10. Bjornholt J.V., Erikssen G., Aaser E. i wsp.: Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death: results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22: 45–49.

11. Harris M.I.: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642–652.
12. Wei M., Gaskill S.P., Haffner S.M., Stern M.P.: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167–1172.
13. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
14. Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G., Jarrett R.J., Keen H.: Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983; 287: 867–870.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
17. 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.
18. Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist U.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
19. Moss S.E., Klein R., Klein B.E., Meuer S.M.: The association of glycemia and causespecific mortality in a diabetic population. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2473–2479.
20. Khaw K.T., Wareham N., Luben R. i wsp.: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk) *BMJ* 2001; 322: 15–18.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
22. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
23. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
24. Rajala U., Laakso M., Qiao Q., Keinanen-Kiukkaanniemi S.: Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21: 1664–1669.
25. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knuiman M.W.: Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815–819.
26. Kohner E.M., Aldington S.J., Stratton I.M. i wsp.: UKPDS: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 297–303.
27. Turner R., Cull C., Holman R.: United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 136–145.
28. Klein R., Klein B.E., Moss S.E.: Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1325–1330.
29. Eriksson K.F., Lindgarde F.: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891–898.
30. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. i wsp.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
31. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
32. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
33. The Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 623–634.
34. The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619–1629.
35. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp.: Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
36. Chiasson J.L., Gomis R., Hanefeld M., Josse R.G., Karasik A., Laakso M.: The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data: Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720–1725.
37. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M., for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
38. de Vegt F., Dekker J.M., Jager A. i wsp.: Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA* 2001; 285: 2109–2113.
39. Gabir M.M., Hanson R.L., Dabelea D. i wsp.: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108–1112.
40. Shaw J.E., Zimmet P.Z., de Courten M. i wsp.: Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999; 22: 399–402.
41. Edelstein S.L., Knowler W.C., Bain R.P. i wsp.: Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701–710.
42. Stern M.P., Williams K., Haffner S.M.: Identification of individuals at high risk of type 2 diabetes: do we need the oral glucose tolerance test. *Ann. Intern. Med.* (w druku).
43. Donahue R.P., Orchard T.J.: Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15: 1141–1155.
44. Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H.: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
45. U.S. Department of Health & Human Services: Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, GA, 1996.
46. Engelgau M.M., Narayan K.M., Herman W.H.: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1563–1580.
47. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group: The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998; 280: 1757–1763.

48. Harris M.I., Eastman R.C., Cowie C.C., Flegal K.M., Eberhardt M.S.: Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997. American Diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1859–1862.
49. 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* 2003; 26: S5–S20.
50. Stolk R.P., Orchard T.J., Grobbee D.E.: Why use the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 1995; 18: 1045–1049.
51. Mooy J.M., Grootenhuys 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 a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39: 298–305.
52. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. i wsp.: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524.
53. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
54. Troisi R.J., Cowie C.C., Harris M.I.: Diurnal variation in fasting plasma glucose: implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon. *JAMA* 2000; 284: 3157–3159.
55. Wing R.R., Goldstein M.G., Acton K.J. i wsp.: Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care* 2001; 24: 117–123.
56. National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes. Res.* 1998; 6 (supl. 2): S1S–209S.
57. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health: Physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996; 276: 241–246.
58. The Writing Group for the Activity Counseling Trial Research Group: Effects of physical activity counseling in primary care: the Activity Counseling Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 677–687.
59. Wee C.C., McCarthy E.P., Davis R.B., Phillips R.S.: Physician counseling about exercise. *JAMA* 1999; 282: 1583–1588.
60. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.