

Mayer B. Davidson

# Jak rozpoznać cukrzycę i określić stężenie glukozy we krwi?

## Część 1 (rozpoznawanie)

### Kliniczne podstawy rozpoznawania cukrzycy

How do we diagnose diabetes and measure blood glucose control?

View 1 (diagnosing)

A clinical basis for the diagnosis of diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Spectrum*, 2001, 14, 2, 67-71

#### STRESZCZENIE

W 1979 roku ustalono kryteria rozpoznawania cukrzycy na podstawie stężenia glukozy we krwi oraz wyników doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), które wiążą się z rozwojem retinopatii. Od tego czasu ukazały się wyniki 5 badań o długim okresie obserwacji, w których wykazano, że praktycznie nie dochodzi do rozwoju retinopatii i mikroalbuminurii, jeśli stężenie HbA<sub>1c</sub> utrzymuje się poniżej wartości 7% (norma 6%). U około 60% osób z osoczowym stężeniem glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) wynoszącym 126-139 mg/dl i u 70% osób ze stężeniem glukozy 200-239 mg/dl po 2 godzinach OGTT stężenie HbA<sub>1c</sub> jest prawidłowe, a u 30% wartość ta mieści się w granicach 6-7%. Artykuł ten stanowi propozycję alternatywnego podejścia do zagadnienia rozpoznawania cukrzycy, z wykorzystaniem pomiaru zarówno FPG, jak i wartości HbA<sub>1c</sub>.

**Słowa kluczowe:** kryteria rozpoznawania cukrzycy, HbA<sub>1c</sub>, stężenie glukozy na czczo, cukrzyca

Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.  
 American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 2, 109-114  
 Tłumaczenie: lek. med. Liliana Krasieńska  
 Wydanie polskie: Via Medica

#### ABSTRACT

In 1979, criteria for the diagnosis of diabetes were selected based on levels of glycemia on the oral glucose tolerance test (OGTT) that were associated with the subsequent development of retinopathy. Since then, five long-term studies have demonstrated that when HbA<sub>1c</sub> levels are maintained below 7% (normal 6%), development of retinopathy and microalbuminuria is practically nil. Approximately 60% of people with fasting plasma glucose (FPG) concentrations of 126-139 mg/dl and 70% of those with 2-h values on the OGTT of 200-239 mg/dl have normal HbA<sub>1c</sub> levels, with another third having values between 6 and 7%. This article offers an alternative approach to diagnosis using both FPG and HbA<sub>1c</sub> values.

**Key words:** criteria for diabetes diagnosis, HbA<sub>1c</sub>, fasting plasma glucose, diabetes

Z wyjątkiem kilku populacji, w których częstość cukrzycy jest bardzo wysoka, a rozkład stężenia glukozy bimodalny [1, 2], prawidłowy jest rozkład unimodalny [3, 4]. Nie ma też wyraźnego rozgraniczenia pomiędzy prawidłowymi a nieprawidłowymi stężeniami glukozy we krwi.

Przed 1979 rokiem istniało przynajmniej 6 grup kryteriów rozpoznawania cukrzycy. Sytuacja ta była niemożliwa do zaakceptowania — częstość cukrzycy

różniła się między populacjami, a u danego pacjenta, zależnie od przyjętych kryteriów, cukrzycę można było rozpoznać lub nie [5].

W 1979 roku *National Diabetes Data Group* (NDDG) przyjęła grupę kryteriów rozpoznawania cukrzycy i upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) [6], które rok później nieznacznie zmodyfikowała Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [7] (tab. 1). U 1277 osób wykonano doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) i przez następnych 3–8 lat obserwowano ich pod kątem rozwoju retinopatii. Stwierdzenie tego powikłania pozwoliło zidentyfikować osoby, u których stężenia glukozy były na tyle wysokie, by można było rozpoznać cukrzycę. Kryteria przedstawione w tabeli 1 opierają się na wartościach stężenia glukozy tylko u tych 77 osób, u których ostatecznie doszło do rozwoju tego powikłania [8].

Kilka lat temu *American Diabetes Association* (ADA) powołało Komitet Ekspertów (*Expert Committee*) w celu ponownej oceny rozpoznawania i klasyfikacji cukrzycy w świetle nowych danych uzyskanych od czasu ogłoszenia raportu NDDG [9]. Jednym z zadań komitetu było uczynienie dwóch badań — oznaczania osoczowego stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i stężenia glukozy po 2 godzinach OGTT — równoważnymi kryteriami w rozpoznawaniu cukrzycy, to znaczy, że jeśli jedno z owych kryteriów jest spełnione, drugie z dużym prawdopodobieństwem także. Zależność ta nie zachodzi przy kryteriach przedstawionych w tabeli 1. Chociaż u około 95% osób z FPG  $\geq 140$  mg/dl stężenie glukozy w 2. godzinie OGTT wynosiło  $\geq 200$  mg/dl [10], tylko u 25%–50% osób ze stężeniem glukozy w 2. godzinie OGTT  $\geq 200$  mg/dl FPG był o  $\geq 140$  mg/dl [10–12].

Komitet zdecydował utrzymać kryterium wartości  $\geq 200$  mg/dl w 2. godzinie OGTT, ponieważ w wielu badaniach epidemiologicznych było ono używane do rozpoznania cukrzycy. Zdaniem komitetu zmiana tego kryterium „byłaby bardzo szkodliwa” [9]. Jako kryterium rozpoznawania cukrzycy stężeniu glukozy  $\geq 200$  mg/dl w 2. godzinie OGTT odpowiada wartość FPG równa 126 mg/dl [9].

Praca komitetu zaowocowała także kilkoma innymi zaleceniami [9]. Ze względu na małą powtarzalność [13–16] i ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej [17, 18] nie zalecono rutynowego stosowania OGTT w rozpoznawaniu cukrzycy (autor popiera stanowisko komitetu).

Zalecane przez komitet kryteria rozpoznawania cukrzycy przedstawia tabela 2. Za prawidłowe

**Tabela 1. Poprzednie kryteria rozpoznawania cukrzycy i IGT przyjęte przez Światową Organizację Zdrowia**

	IGT	Cukrzyca
FPG	< 140 mg/dl	$\geq 140$ mg/dl lub
OGTT (2 h)*	140–199 mg/dl	$\geq 200$ mg/dl

\* Stężenie glukozy w osoczu w 2. godzinie po podaniu 75 g glukozy doustnie; IGT — upośledzona tolerancja glukozy; FPG — osoczowe stężenie glukozy na czczo; OGTT — doustny test tolerancji glukozy

**Tabela 2. Kryteria rozpoznawania cukrzycy przyjęte przez Komitet Ekspertów**

- Objawy cukrzycy + przypadkowy pomiar stężenia glukozy  $\geq 200$  mg/dl. Przypadkowy — wykonany o dowolnej porze dnia, niezależnie od przyjmowanych posiłków. Klasyczne objawy cukrzycy obejmują poliurię, polidypsję oraz zmniejszenie masy ciała z niewyjaśnionych przyczyn lub
- Glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dl. Na czczo — nieprzyjmanie pokarmów przez przynajmniej 8 h lub
- Stężenie glukozy  $\geq 200$  mg/dl w 2. godzinie OGTT. Test należy wykonać zgodnie z zaleceniami WHO [7], podając dawkę glukozy zawierającą odpowiednik 75 g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w wodzie

Przy nieobecności jednoznacznej hiperglikemii z objawami ostrej dekomensacji metabolicznej kryteria te powinno się potwierdzić, przeprowadzając ponowne badania innego dnia. Nie poleca się trzeciego pomiaru (OGTT) w rutynowej praktyce klinicznej.

stężenie glukozy uznano wartości  $< 110$  mg/dl, natomiast FPG wynoszące 110–125 mg/dl określono jako upośledzoną glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*).

### Porównanie HbA<sub>1c</sub> i OGTT

Przy założeniu, że wybrana do rozpoznania cukrzycy wartość glikemii powinna być wartością związaną z ryzykiem rozwoju specyficznego powikłania, jakim jest retinopatia cukrzycowa (autor popiera to założenie), stężenie HbA<sub>1c</sub> jest lepszym odzwierciedleniem glikemii niż wartości uzyskane w czasie OGTT. Dzieje się tak z dwóch powodów. Po pierwsze, odzwierciedla ono przeważające stężenia glukozy w ciągu kilku miesięcy, a nie w danym momencie. Po drugie, przeprowadzono 5 dużych badań obejmujących grupę kilku tysięcy chorych na cukrzycę w ciągu 6–9 lat, w których odnoszono stężenie HbA<sub>1c</sub> do rozwoju i postępu cukrzycowych

powikłań mikronaczyniowych [19–24]. We wszystkich 5 badaniach wykazano, że jeśli przeciętne stężenie HbA<sub>1c</sub> wynosiło < 1% powyżej górnej granicy normy (ULN, *upper limit of normal*) dla zastosowanego testu (np. < 7% dla testu użytego w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial*, w którym ULN wynosiła 6%), nie obserwowano właściwie rozwoju czy postępu retinopatii ani nefropatii cukrzycowej. Jeśli przeciętne stężenia HbA<sub>1c</sub> utrzymywały się pomiędzy 1. a 2. punktem procentowym powyżej ULN, obserwowano niewielki wzrost częstości rozwoju i progresji tych powikłań. Przeciętne wartości HbA<sub>1c</sub> > 2% powyżej ULN wiązały się z dużo wyższym ryzykiem powikłań mikronaczyniowych.

Autor wraz ze współpracownikami miał możliwość badania związku pomiędzy stężeniami HbA<sub>1c</sub> a FPG [25] oraz stężeniami glukozy w 2. godzinie OGTT [26] w dwóch dużych populacjach. Dane dotyczące jednej grupy (8917 osób) pochodziły z opublikowanego raportu *Meta-Analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels* (MRG) [10], więc nie była to grupa wybrana losowo. Drugą grupę stanowiło 2836 losowo wybranych osób ocenianych w badaniu *Third National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES III).

Tabela 3 obrazuje rozkład stężeń HbA<sub>1c</sub> oraz stężeń glukozy w 2. godzinie OGTT i FPG. Należy zwrócić uwagę, że u 60% chorych z FPG wynoszą-

cym 126–139 mg/dl — grupa chorych na cukrzycę według nowych (ale nie wg starych) kryteriów FPG — stężenie HbA<sub>1c</sub> było prawidłowe w obu populacjach. Ponadto u kolejnych 30% chorych stężenia HbA<sub>1c</sub> były < 1% powyżej ULN dla stosowanych testów, wartości, które zasadniczo nie wiązały się z rozwojem czy postępowaniem cukrzycowych powikłań mikronaczyniowych [19–24]. Natomiast przy kryterium stężenia glukozy w 2. godzinie OGTT ≥ 200 mg/dl, którego nie zmienił Komitet Ekspertów [9], u około 2/3 osób z wartościami mieszczącymi się w przedziale 200–239 mg/dl stężenie HbA<sub>1c</sub> było prawidłowe, a u większości pozostałych pacjentów wartość ta nie przekraczała 1% powyżej ULN, co sugeruje, że lepszym punktem odcięcia mogłaby być wartość ≥ 240 mg/dl.

### Istota HbA<sub>1c</sub>

Na jakiej podstawie można rozpoznać cukrzycę u osób z prawidłowymi stężeniami HbA<sub>1c</sub>, uwzględniając bliski związek między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a występowaniem cukrzycowych powikłań typu mikroangiopatii i neuropatii oraz fakt, że znaczenie w rozpoznawaniu cukrzycy mają tylko stężenia glukozy predysponujące do rozwoju retinopatii? U około 60% osób z FPG wynoszącym 126–139 mg/dl stwierdzi się prawidłowe stężenie HbA<sub>1c</sub>, u 30% wartości będą spełniały założenia ADA (tzn. < 7% dla testów z ULN wynoszącą 6%), zanim rozpocznie się jakiegokolwiek leczenie.

Tabela 3. Rozkład stężeń HbA<sub>1c</sub> (%)

Glukoza [mg/dl]	NHANES III			Dane z MRG				
	Liczba badanych (%) <sup>a</sup>	HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>b</sup>			Liczba badanych (%) <sup>c</sup>	HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>d</sup>		
		≤ 6,1	6,2–7,0	≥ 7,1		≤ 6,3	6,4–7,2	≥ 7,3
Na czczo								
< 110	2284 (84)	97,3	2,7	0,1	7908 (89)	96,2	3,63	0,2
110–125	373 (11)	86,7	13,1	0,2	602 (7)	81,4	16,4	2,2
126–139	77 (2)	60,9	35,8	3,4	131 (1)	59,6	16,4	7,6
≥ 140	102 (3)	18,6	32,5	48,9	276 (3)	16,7	21,0	62,3
OGTT (2 h)								
< 140	2021 (76,2)	97,2	2,7	0,1	7248 (81,3)	97,1	2,8	0,1
140–199	554 (17,1)	91,4	8,5	0,1	1109 (12,4)	88,4	11,1	0,8
200–239	111 (2,80)	69,4	29,5	1,1	209 (2,4)	62,2	32,1	5,7
≥ 240	150 (3,9)	40,9	24,7	34,4	349 (3,9)	21,8	25,8	52,4

<sup>a</sup> Na podstawie populacji Stanów Zjednoczonych, po dostosowaniu badanej populacji, co zwiększyło udział mniejszości etnicznych; <sup>b</sup> Górna granica normy = 6,1%; <sup>c</sup> Procent populacji MRG (*Meta-Analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels*); <sup>d</sup> Górna granica normy = 6,3%

Należy rozważyć korzyści płynące z rozpoznania cukrzycy i potencjalne szkodliwe skutki w odniesieniu do ubezpieczenia (na życie i zdrowotnego), zatrudnienia i oddziaływania psychologicznego [27–29]. Na przykład osoby z rozpoznaną cukrzycą z 8-krotnie mniejszym prawdopodobieństwem otrzymają ubezpieczenie zdrowotne w porównaniu z osobami bez cukrzycy [29].

Nadal nie wyjaśniono, czy korzystne będzie rozpoznanie cukrzycy u osób z wartościami FPG mieszczącymi się w zakresie 126–139 mg/dl (lub stężeniem glukozy w 2. godzinie OGTT wynoszącym 200–239 mg/dl), ale z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem HbA<sub>1c</sub>. Leczenie będzie wówczas polegało na zmianie stylu życia w zakresie diety i wysiłku fizycznego jak u osób z podobnymi stężeniami HbA<sub>1c</sub>, ale z FPG równym 110–125 mg/dl — powyższe wartości są podstawą do zakwalifikowania pacjenta do rozpoznania IFG [9].

Według niektórych rozpoznawanie cukrzycy przy niższych wartościach FPG jest uzasadnione, ponieważ wiele osób ma nierozpoznaną cukrzycę typu 2, a w momencie rozpoznania już u około 10% z nich stwierdza się nefropatię [30], u 20% — retinopatię [31]. Zdaniem autora, ten argument nie ma uzasadnienia. U osób tych nie rozpoznano choroby, ponieważ nie przeprowadzono diagnostyki, a nie z powodu przyjęcia jako kryterium zbyt wysokich wartości FPG.

Komitet Ekspertów w ten sam sposób odniósł się do choroby dużych naczyń, przyjmując, że wcześniejsze rozpoznanie i odpowiednie leczenie pozwolą ograniczyć występowanie późniejszych powikłań cukrzycowych [9]. Takie uzasadnienie także budzi wątpliwości, ponieważ zwiększone ryzyko choroby wieńcowej występuje przy każdej wartości FPG powyżej górnej granicy normy [32–34]. (Po przyjęciu do druku tego artykułu opublikowano wyniki nowego badania, przedstawiające częstość choroby niedokrwiennej serca w ciągu 4 lat u 4662 mężczyzn w wieku 45–79 lat. W badaniu tym wykazano istotny wzrost względnego ryzyka u osób ze stężeniami HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  5% w stosunku do osób z niższymi stężeniami [41]. Potwierdziło to wyniki wcześniejszych badań, w których oceniano stężenia glukozy.)

Niestety, poprawa kontroli glikemii wywiera niewielki wpływ na śmiertelność i zachorowalność spowodowaną schorzeniami układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę [35]. Znaczenie kilku innych czynników ryzyka nadal wymaga potwierdzenia, ale ich częstość nie różni się w grupie z IFG (FPG 110–125 mg/dl) i w grupie z nowo rozpoznaną cukrzycą (FPG 126–139 mg/dl) [36]. Dlatego z perspek-

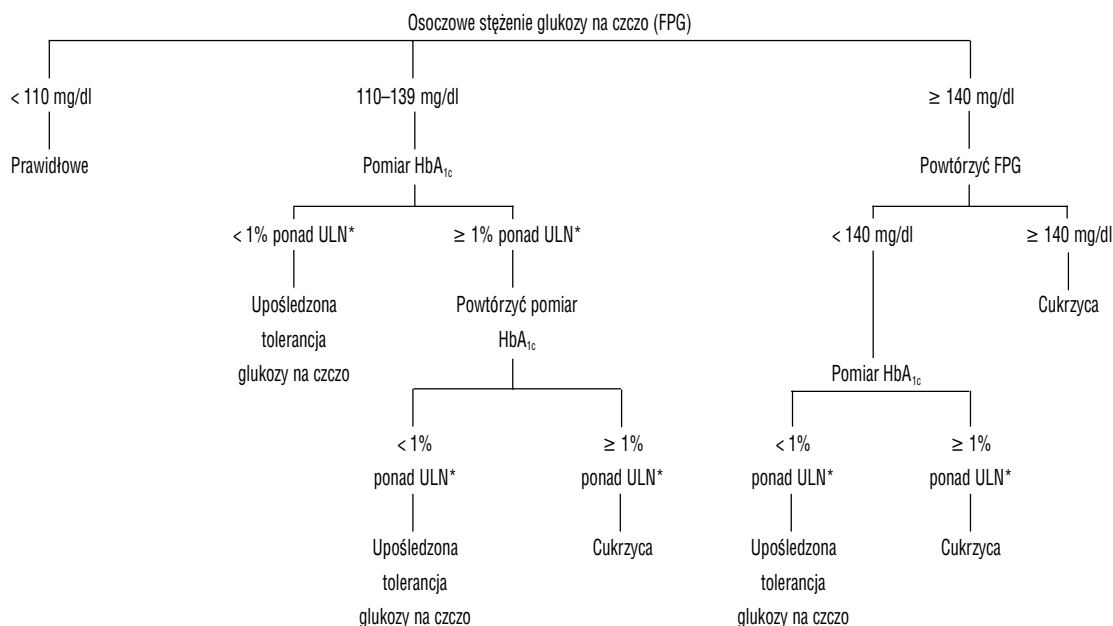
tywy makronaczyniowej, rozróżnianie tych dwóch grup i rozpoznawanie cukrzycy u osób z drugiej grupy nie przynosi korzyści.

Stężenia HbA<sub>1c</sub> wiążą się ściśle z rozwojem retinopatii cukrzycowej, nefropatii i neuropatii [19–24]. Ponadto, ostatnie doniesienia wykazały, że blokując wytwarzanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji poza tworzenie HbA<sub>1c</sub> (a przez to niezależnych od hiperglikemii) znacząco opóźnia rozwój tych powikłań [37–40].

Biorąc pod uwagę znaczenie nadmiernej glikacji białek w patogenezie cukrzycowych powikłań makronaczyniowych i neuropatycznych oraz zasadę, że wartość glikemii związana z tymi powikłaniami jest właściwym parametrem służącym do rozpoznania cukrzycy, autorzy przedstawiają alternatywne podejście do problemu rozpoznawania cukrzycy, uwzględniając dane kliniczne (ryc. 1). Ten algorytm diagnostyczny wykorzystuje pomiary FPG i następujący po nich pomiar stężenia HbA<sub>1c</sub> u osób, u których wynik FPG nie mieści się w granicach normy (< 110 mg/dl) ani nie spełnia starych kryteriów rozpoznania cukrzycy ( $\geq$  140 mg/dl). Stężenie HbA<sub>1c</sub> decyduje o tym, czy dana osoba z FPG mieszczącym się w przedziale 110–139 mg/dl ma cukrzycę czy też łagodniejszą postać hiperglikemii. Potwierdzone stężenie HbA<sub>1c</sub> większe o 1 lub więcej punktów procentowych ponad ULN (wg stosowanej metody) pozwala rozpoznać cukrzycę. Niższa wartość decyduje o rozpoznaniu IFG, która stanowi grupę wysokiego ryzyka rozwoju zarówno cukrzycy, jak i choroby układu sercowo-naczyniowego, i w obu przypadkach wymaga ściślej kontroli oraz intensywnego leczenia czynników ryzyka.

Pojawiły się głosy, że testy służące do badania stężenia HbA<sub>1c</sub> nie są jeszcze wystarczająco wystandaryzowane, aby rozpoznać cukrzycę [9]. Jednak, stosując testy odpowiadające standardom przyjętym ostatnio przez *National Glycohemoglobin Program* w celu analizy danych NHANES III, Rohlfing i wsp. [41] zauważyli, że stężenia HbA<sub>1c</sub> są zarówno czułym, jak i swoistym parametrem w rozpoznawaniu cukrzycy.

Posługując się algorytmem przedstawionym na rycinie 1, cukrzycę można rozpoznać u osób, u których występuje wyraźne ryzyko rozwoju powikłań mikronaczyniowych i neuropatycznych. W przypadku rozpoznania hiperglikemii niższego stopnia (obecnie bez ryzyka tych powikłań) można wprowadzić odpowiednie działania pozwalające zredukować ryzyko rozwoju cukrzycy czy choroby układu sercowo-naczyniowego.



Rycina 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy na podstawie danych klinicznych; \*ULN — górna granica normy (*upper limit of normal*) stosowanej metody

## PIŚMIENNICTWO

- Zimmet P., Whitehouse S.: The effect of age on glucose tolerance: studies in a Micronesian population with a high prevalence of diabetes. *Diabetes* 1979; 28: 617–623.
- McCance D., Hanson R.L., Charles M.-A. i wsp.: Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323–1328.
- Gordon T.: Glucose tolerance of adults, United States, 1960–1962: diabetes prevalence and results of glucose tolerance test, by age and sex. *Vital and Health Statistics*. Washington D.C., U.S. Government Printing Office, 1964; 11: 2.
- Hayner N.S., Kjelsberg M.D., Epstein F.H., Francis T.: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan. I. Effects of age, sex, and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults. *Diabetes* 1965; 14: 413–423.
- Vallero A.J., Eschwege E., Papoz L., Rosselin G.E.: Agreement and discrepancy in the evaluation of normal and diabetic oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1975; 24: 585–593.
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039–1057.
- World Health Organization: World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. Technical report 646. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1980.
- Davidson M.B., Peters A.L., Schriger D.L.: An alternative approach to the diagnosis of diabetes with a review of the literature. *Diabetes Care* 1996; 18: 1065–1071.
- 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* 1997; 20: 1183–1197.
- Peters A.L., Davidson M.B., Schriger D.L., Hasselblad V., for the Meta-Analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycosylated Hemoglobin Levels: A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. *JAMA* 1996; 276: 1246–1252.
- Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Bennett P.H.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523–534.
- Modan M., Harris M.I.: Fasting plasma glucose in screening for NIDDM in the U.S. and Israel. *Diabetes Care* 1994; 17: 436–439.
- Olefsky J.M., Reaven G.M.: Insulin and glucose responses to identical oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. *Diabetes* 1974; 23: 449–453.
- Kosaka K., Mizuno Y., Kuzuga T.: Reproducibility of the oral glucose tolerance test and the rice-meal test in mild diabetes. *Diabetes* 1966; 15: 901–904.
- 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.
- Ko G.T.C., Chan J.C.N., Woo J. i wsp.: The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann. Clin. Biochem.* 1998; 35: 62–67.
- Melton L.J., Palumbo P.J., Chu C.-P.: Incidence of diabetes mellitus by clinical type. *Diabetes Care* 1983; 6: 75–86.
- Orchard T.J.: From diagnosis and classification to complications and therapy. *Diabetes Care* 1994; 17: 326–338.
- The DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- The DCCT Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
- 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.
- Krolewski A.S., Laffel L.M.B., Krolewski M., Quinn M., Warram J.H.: Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1251–1255.

23. Tanaka Y., Atsumi Y., Matsuoka K., Onuma T., Tohjima T., Kawamori R.: Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 116–120.
24. Warram J.H., Scott L.J., Hanna L.S. i wsp.: Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49: 94–100.
25. Davidson M.B., Schriger D.L., Peters A.L., Lorber B.: Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for falsepositive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 1999; 281: 1203–1210.
26. Davidson M.B., Schriger D.L., Peters A.L., Lorber B.: Revisiting the oral glucose tolerance test criterion for the diagnosis of diabetes. *J. Gen. Intern. Med.* 2000; 15: 551–555.
27. Tattersall R.B., Jackson J.G.L.: Social and emotional complications of diabetes. W: Keen H., Jarret J. red. *Complications of Diabetes*, (Wyd.) Chicago, Year Book Medical Publishers, 1982, p. 271.
28. Knowler W.C.: Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment and prevention. *Diabetes Care* 1994; 17: 445–450.
29. Harris M.I., Cowie C.C., Eastman R.: Healthinsurance coverage for adults with diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care* 1994; 17: 585–591.
30. Ballard D.J., Humphrey L.L., Melton J. III i wsp.: Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 405–412.
31. Harris M.I.: Undiagnosed NIDDM: public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642–652.
32. 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.
33. 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 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
34. Balkau B., Bertrais S., Ducimetiere P., Eschwege E.: Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696–699.
35. Wild S.H., Dunn C.J., McKeigue P.M., Comte S.: Glycemic control and cardiovascular disease in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 197–204.
36. Lerman-Garber I., Zamora-Gonzalez J., Ono A.H., Yamamoto-Kimura L., Cardoso-Saldana G., Posadas-Romero C.: Effect of the new diagnostic criteria for diabetes in the Mexico City study. *Endocr. Pract.* 1999; 5: 179–183.
37. Bucala R., Cerami A., Vlassara H.: Advanced glycosylation end products in diabetic complications. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 258–268.
38. Cohen M.P., Sharma K., Jin Y. i wsp.: Prevention of diabetic nephropathy in db/db mice with glycated albumin antagonists. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2338–2345.
39. Nakamura S., Makita Z., Ishikawa S. i wsp.: Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes* 1997; 46: 895–899.
40. Clements R.S. Jr, Robson W.G. Jr, Cohen M.P.: Anti-glycated albumin therapy ameliorates early 71 retinal microvascular pathology in db/db mice. *J. Diabetes Complications* 1998; 12: 28–33.
41. Rohlfing C.L., Little R.P., Wiedmeyer H.-M. i wsp.: Use of GHb (HbA<sub>1c</sub>) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care* 2000; 23: 187–191.