

Testy przesiewowe i diagnostyczne w cukrzycy typu 2

Mary E. Cox, MD, David Edelman, MD

W skrócie

W niniejszym artykule omówiono testy wykorzystywane do badań przesiewowych i diagnostycznych w cukrzycy typu 2. Dokonano w nim przeglądu dowodów na poparcie różnych strategii przesiewowych i opisano testy wykorzystywane w różnych strategiach diagnostycznych, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń American Diabetes Association z 1997 r. dotyczących rozpoznania cukrzycy typu 2 oraz standardów postępowania w cukrzycy z roku 2009. Omówiono też najnowsze sprawozdanie International Expert Committee poświęcone roli badania wartości HbA_{1c} w rozpoznaniu tej choroby.

Choć cukrzyca typu 2 występuje powszechnie, a testy przesiewowe i diagnostyczne są ogólnie dostępne, ta choroba pozostaje nie do końca rozpoznana.¹ U około 25% chorych na nowo rozpoznaną cukrzycę występują już powikłania mikronaczyniowe, co wskazuje, że do zachorowania doszło 4-7 lat przed zdiagnozowaniem.^{2,3}

Uważa się, że u tych chorych wcześniejsze rozpoznanie choroby i intensywne leczenie hiperglikemii mogą prowadzić do zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych i sercowo-naczyniowych.^{4,6} Zakres hiperglikemii nie wyznacza jednak wyraźnego progu, po przekroczeniu którego dochodzi do powikłań i należy wdrożyć leczenie. W chwili pojawienia się pierwszych zaburzeń w stężeniu glukozy (potwierdzonych na podstawie zaleceń dotyczących prawidłowych stężeń glukozy), zaburzenia na poziomie komórkowym są już wyraźnie zaznaczone, a powikłania mogą występować nawet u osób z teoretycznie prawidłowymi stężeniami glukozy.⁷⁻¹⁰ Mimo to dla przypadków, w których stężenia glukozy tak naprawdę są prawidłowe, dowody przemawiające za agresywnym wdrożeniem leczenia obniżającego stężenie glukozy we krwi nie są jednoznaczne.

Z tego powodu w zaleceniach wydawanych przez różne organizacje występuje rozbieżność dotycząca prowadzenia badań przesiewowych. American Diabetes Association (ADA) zaleca badania przesiewowe

wszystkich pacjentów >45 r. ż., u których występują czynniki ryzyka, natomiast takie organizacje, jak U.S. Preventative Services Task Force zalecają bardziej ograniczone, celowane prowadzenie badań przesiewowych.^{11,12} Ponadto występują różnice w opiniach na temat tego, które z testów diagnostycznych stanowią złoty standard. Celem niniejszego przeglądu jest omówienie dostępnych testów pod kątem cukrzycy typu 2, przedstawienie dowodów na poparcie różnych strategii przesiewowych oraz omówienie testów stosowanych w różnych strategiach diagnostycznych.

Przegląd dostępnych testów

Testów dostępnych do wykorzystania w badaniach przesiewowych pod kątem cukrzycy jest wiele, począwszy od kwestionariuszy opartych na wywiadzie i cechach antropometrycznych, a skończywszy na testach szacujących ryzyko opartych na proteomicie.¹²⁻¹⁵ Choć niektóre z tych testów mogą być przydatne, obecnie preferowane ograniczają się do dwóch grup: testów opartych na stężeniu glukozy we krwi i oceniających glikację białek. Testy polegające na oznaczaniu stężenia glukozy obejmują glikemiię na czczo (fasting plasma glucose, FPG), glikemiię przygodną (random plasma glucose, RPG) oraz doustny test obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test, OGTT). Najlepszym testem oceniającym glikację białek jest ocena wartości HbA_{1c} .

Wydane w 1997 r. zalecenia ADA dotyczące rozpoznania cukrzycy skupiają się na FPG, podczas gdy Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) koncentruje się na OGTT. Praktykujący lekarze często sięgają jednak po inne dodatkowe metody diagnostyczne, takie jak oznaczanie stężenia glukozy w moczu, RPG i HbA_{1c} . W jednej z ankiet, którą objęto lekarzy pierwszego kontaktu, 89% uczestników zgłosiło stosowanie FPG do badań przesiewowych w niektórych przypadkach, 58% stosowało RPG, a 42% HbA_{1c} . W celu potwierdzenia rozpoznania cukrzycy 80% lekarzy stosowało oznaczenia HbA_{1c} , 64% korzystało z FPG. Tylko 7% lekarzy potwierdziło regularne korzystanie z OGTT do rozpoznania upośledzonej tolerancji glukozy (impaired glucose tolerance, IGT).¹⁶ Badanie przeprowadzone przez Ealovega i wsp.¹⁷ wykazało, że 95% badań przesiewowych stanowiły RPG, 3% FPG, 2% HbA_{1c} i <1% OGTT.

Oprócz identyfikacji właściwego testu diagnostycznego kolejnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, jest określenie progu, którego przekroczenie oznacza występowanie cukrzycy. W niektórych badaniach oceniano punkty progowe odpowiadające stężeniom przekraczającym normę o dwa odchylenia standardowe. W innych wykorzystano punkty odpowiadające naturalnej granicy między stanem prawidłowym a hiperglikemią w populacjach z dużą częstością występowania cukrzycy. Teoretycznym ideałem klinicznym jest jednak określenie punktu, powyżej którego wdrożenie leczenia typowego dla chorych na cukrzycę istotnie obniży prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań cukrzycowych.

Badania poświęcone rozpoznaniu cukrzycy na podstawie powikłań skupiały się przede wszystkim na powikłaniach mikronaczyniowych, ponieważ są one swoiste dla cukrzycy i łatwe do oceny. Dysponujemy coraz większą liczbą danych dotyczących powikłań makronaczyniowych.

Tabela 1. Standardy ADA opieki medycznej w cukrzycy: czynniki ryzyka stanowiące wskazania do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy

Osoby dorosłe (nieciążarne)	Ciężarne	Dzieci/młodzież
<ul style="list-style-type: none"> Nieaktywne fizycznie Cukrzyca u krewnego pierwszego stopnia Należy do grupy etnicznej zwiększonego ryzyka* Matka dziecka z masą urodzeniową >4000 g lub rozpoznaną cukrzycą ciążową Nadciśnienie >140/90 mm Hg Cholesterol HDL <35 mg/dl i/lub stężenie triglicerydów >250 mg/dl Zespół policystycznych jajników We wcześniejszych badaniach stwierdzono IFG lub IGT Inne zespoły chorobowe związane z insulinopornością (rogowacenie ciemne) Choroba naczyniowa w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 25 lat BMI przed ciążą $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ Należy do grupy etnicznej zwiększonego ryzyka* Potwierdzona cukrzyca u krewnego pierwszego stopnia Zaburzenia tolerancji glukozy w wywiadzie Problemy z ciążą w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> W wywiadzie rodzinnym cukrzyca typu 2 u krewnych I lub II stopnia Grupa etniczna zwiększonego ryzyka* Objawy insulinoporności lub cechy związane z insulinopornością (rogowacenie ciemne, nadciśnienie, dyslipidemia lub zespół policystycznych jajników) Matka chora na cukrzycę lub cukrzyca ciążowa

*Afroamerykanie, Latynosi, Indianie amerykańscy, Azjaci lub mieszkańcy wysp Pacyfiku

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne ADA w rozpoznawaniu stanu przedcukrzycowego i cukrzycy

Test	IFG	IGT	Cukrzyca	Cukrzyca ciążowa*
FPG	100-125 mg/dl	Nie określono	≥ 126 mg/dl	≥ 95 mg/dl
RPG	Nie określono	Nie określono	≥ 200 mg/dl	Nie określono
75 g OGTT glukoza we krwi po dwóch h	Nie określono	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl	Nie określono
100 g OGTT	Nie określono	Nie określono	Nie określono	po 1 h: ≥ 180 mg/dl, po 2 h: ≥ 155 mg/dl, po 3 h: ≥ 150 mg/dl
HbA _{1c}	Nie określono**	Nie określono**	$\geq 6,5\%$	Nie określono

*Muszą wystąpić zaburzenia co najmniej dwóch parametrów związanych z glukozą.

**Duże ryzyko, nieswoiste względem IGT lub IFG, definiowane jako HbA_{1c} ≥ 6 i $< 6,5\%$

Przeprowadzono też badania pod kątem wartości progowych dla poszczególnych testów i ryzyka zgonu. Takie wartości progowe omawiamy poniżej.

Bieżące zalecenia dotyczące badań przesiewowych i diagnostycznych

W stanowisku Standards of Medical Care in Diabetes wydanym w 2009 r. ADA zaleca wykonywanie badań przesiewowych za pomocą FPG w celu wykrycia cukrzycy lub stanu przedcukrzycowego u dorosłych (z wyjątkiem kobiet w ciąży) >45 r.ż. lub <45 r.ż. u osób z BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka cukrzycy (tab. 1). Testy należy powtarzać w odstępach 3-letnich.¹¹

Testami zalecanymi do prowadzenia badań przesiewowych są te, które się wykorzystuje do rozpoznania, zatem dodatni wynik testu przesiewowego jest równoznaczny z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy. W tabeli 2

przedstawiono obecne kryteria przesiewowe i diagnostyczne ADA. Określenie stanu przedcukrzycowego stosuje się wobec osób z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę. Jest rozpoznawany wtedy, gdy występuje jeden z następujących parametrów: 1) FPG w zakresie 100-125 mg/dl, określane także jako nieprawidłowa glikemia na czczo (impaired fasting glucose, IFG) lub 2) test obciążenia 75 g glukozy ze stężeniami we krwi 2 h po jej podaniu w zakresie 140-199 mg/dl, co stanowi też rozpoznanie IGT. Aby u chorego rozpoznać cukrzycę, musi być spełniony jeden z następujących warunków: 1) występują objawy cukrzycy (wielomocz, nadmierne pragnienie i niewyjaśniony spadek masy ciała) ORAZ RPG ≥ 200 mg/dl, 2) FPG ≥ 126 mg/dl lub 3) stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl po 2 h po obciążeniu 75 g glukozy.¹⁸

W lipcu 2009 r. International Expert Committee zalecił stosowanie dodatkowego kryterium diagnostycznego w postaci wartości HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ dla cukrzycy. Ten

komitet zaleca też stopniowe wycofywanie się ze stosowania określenia przedcukrzycowego, wymieniając jednocześnie wartości HbA_{1c} $\geq 6,0$ i $< 6,5\%$ jako wskazujące na osoby z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości. Określenie zwiększone ryzyko należy stosować z zastrzeżeniem, że leczenie zapobiegawcze można wdrożyć nawet u chorych z niższymi wartościami HbA_{1c}, jeśli występują u nich inne czynniki ryzyka.¹⁹

Właściwości wszystkich dostępnych testów przedstawiono w tabeli 3.

Testy oznaczające stężenie glukozy we krwi

Testy oznaczające stężenie glukozy we krwi są narzędziami z wyboru, ponieważ służą oznaczeniu patofizjologicznego objawu cukrzycy (np. w postaci ilości nadmiaru glukozy we krwi). Ponadto te testy są tanie i względnie łatwe do wykonania w trakcie rutynowej wizyty u lekarza. Poniżej prezentujemy przegląd testów FPG,

Tabela 3. Charakterystyka testów diagnostycznych wykorzystywanych u dorosłych, z wyjątkiem ciężarnych

Test	Za	Przeciw	Zalecany	Wykorzystanie do badań przesiewowych
Stężenie glukozy w moczu	Nie wymaga pobrania krwi, szybki, tani	Nie pozwala na oznaczenie stężenia glukozy przekraczającego próg nerkowy Nie w pełni ilościowy	Niezalecany	Niezalecany
FPG	Pojedyncze oznaczenie stężenia glukozy w osoczu, silnie koreluje z występowaniem powikłań, tani	Badany musi być na czczo, możliwe błędy przy procesie przygotowania próbki, pomiar w określonym momencie może zależeć od krótkotrwałych zmian w stylu życia	Rozpoznanie cukrzycy przy FPG ≥ 126 mg/dl, rozpoznanie stanu przedcukrzycowego przy FPG 100-126 mg/dl	Nieformalnie zalecany jako kolejne badanie przy FPG ≥ 100 mg/dl
RPG	Pojedyncze oznaczenie stężenia glukozy, element rutynowych testów laboratoryjnych, tani	Możliwość błędu przy procesie przygotowania próbek, punktowy pomiar może zależeć od wielu czynników (czas od spożycia posiłku, krótkotrwałe zmiany w stylu życia i in.)	Rozpoznanie cukrzycy przy RPG ≥ 200 mg/dl oraz objawy wielomoczu, nadmierne pragnienie, niezamierzony spadek masy ciała	Nieformalnie zalecany jako kolejne badanie przy RPG ≥ 130 mg/dl
OGTT	Najczulszy test dla IGT	Niepraktyczny w warunkach szpitalnych, słabsza powtarzalność wyników w porównaniu z pozostałymi testami diagnostycznymi	Rozpoznanie IGT przy stężeniu glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu ≥ 200 mg/dl	Z kryteriami diagnostycznymi
Oznaczenie glukozy we krwi włośniczkowej	Szybki, nie wymaga klasycznego pobrania krwi	Niestandaryzowany	Niezalecany do badań diagnostycznych	Potwierdza występowanie hiperglikemii w połączeniu z wynikami oznaczeń laboratoryjnych stężenia glukozy lub HbA _{1c}
HbA _{1c}	Złoty standard określania kontroli stężeń glukozy, łatwy, nie wymaga, aby pacjent był na czczo, dostępne testy przyłóżkowe	Możliwość wystąpienia błędów niezwiązanych z glikemią Nieczyły w IGT	HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ równoznaczne z rozpoznaniem cukrzycy, należy potwierdzić powtórnym oznaczeniem HbA _{1c}	W grupach zwiększonego ryzyka HbA _{1c} $\geq 6\%$ i $< 6,5\%$. Osoby z wartością HbA _{1c} $< 6\%$ i innymi czynnikami ryzyka także powinny zostać zakwalifikowane do działań zapobiegawczych

RPG i OGTT oraz wskazań do ich zastosowania.

Test FPG

Oznaczanie stężenia glukozy na czczo jest prostym testem polegającym na pomiarze stężenia glukozy w osoczu wykonywanym po upływie co najmniej 8 h od ostatniego posiłku (na ogół rano). Stanowi atrakcyjną opcję badań przesiewowych i diagnostyki ze względu na prostotę wykonania, niskie koszty i względny brak ryzyka związanego z jego wykonaniem. ADA rekomenduje go jako test z wyboru zarówno w diagnostyce stanu przedcukrzycowego, jak i cukrzycy. W bezpośrednim porównaniu FPG wykazuje lepszą powtarzalność wyników niż oznaczanie stężenia glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu, ze współ-

czynnikami rozbieżności między oznaczeniami wykonanymi u tego samego chorego wynoszącymi 6,4-11,4% dla FPG w porównaniu ze współczynnikami wynoszącymi 14,3-16,7% dla oznaczeń stężenia glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu.²⁰

Praktyczne wady testu FPG to wymóg, aby pacjenci pozostawali na czczo, co nie zawsze jest przestrzegane, oraz fakt, że wykonanie testów może wymagać dodatkowych wizyt pacjentów z godzin popołudniowych. Ponadto pobrana próbka musi być wykorzystana do oznaczeń natychmiast (< 2 h od pobrania), w przeciwnym wypadku wyniki będą zaniżone.²¹ Wreszcie, choć powtarzalność oznaczeń u poszczególnych osób jest raczej dobra, wynik FPG należy potwierdzić podczas kolejnej wizyty lub za pomocą innego testu, aby uniknąć fałszywych wyników.¹⁴

W 2003 r. komitety ekspertów obniżyły próg FPG decydujący o rozpoznaniu cukrzycy ze 140 do 126 mg/dl, co wiązano z obawami, że poprzedni poziom nie był wystarczająco czuły dla rozpoznania cukrzycy objawiającej się hiperglikemią poposiłkową. W tym samym czasie stężenie FPG wymagane do rozpoznania IFG obniżono do obecnie uznawanej wartości 100-125 mg/dl.²²

Mimo nowych obniżonych progów dla rozpoznania cukrzycy FPG nadal ma jedynie umiarkowaną czułość. Badanie koreańskie²³ wykazało, że stężenie FPG ≥ 126 mg/dl wykryto jedynie u 55,7% chorych na cukrzycę rozpoznaną na podstawie OGTT ze 100% swoistością. Ustalenie wartości granicznej FPG > 110 mg/dl poprawiało czułość do 85,2%, jednocześnie jednak spadła swoistość testu do 88,5%

(pole pod krzywą [area under the curve, AUC]: 0,944). Badacze proponują, aby takie stężenie FPG uznać za wartość progową dla rozpoznania cukrzycy. Badanie, którym objęto młodych Afroamerykanów ze stanem przedcukrzycowym określonym na podstawie starych kryteriów ADA, wykazało brak odpowiedniej czułości FPG w diagnostyce upośledzonej tolerancji glukozy w porównaniu z OGTT. FPG równe 110 mg/dl

pozwała na wykrycie jedynie 27,4% przypadków, podczas gdy pełny OGTT wykrywa 87,1%. Nowy pułap FPG nie okazał się wiele lepszy, umożliwił identyfikację jedynie 28,9% przypadków upośledzonej tolerancji glukozy.²⁴

FPG koreluje silnie z powikłaniami cukrzycy, zwłaszcza retinopatią. Badanie Atherosclerosis Risk in Communities oceniało chorych, u których nie rozpoznano cukrzycy, podzielonych na kwartyłe oparte na FPG. Najwyższy kwartył FPG, ze stężeniami > 113 mg/dl wykazał istotnie wyższe wskaźniki przypadków retinopatii w porównaniu z osobami w kwartylu FPG ≤ 113 mg/dl.¹⁰ W badaniu przeprowadzonym na wyspie Mauritius, obejmującym populację o różnym pochodzeniu etnicznym, wzrost FPG o 18 mg/dl kore-

spondował ze średnim ilorazem szans równym 1,34 dla wystąpienia retinopatii. Ten związek nie był jednak w pełni liniowy. Gdy wynik FPG wynosił ≥ 108 mg/dl, przypadki retinopatii występowały bardzo rzadko. Częstość występowania stopniowo rosła wraz ze wzrostem FPG do 130 mg/dl, a następnie przy FPG ≥ 135 mg/dl rosła gwałtownie.²⁵

Czułość obecnych progów FPG w określaniu ryzyka powikłań pozostaje kontrowersyjna. Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem danych z Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) wykazało, że przy stężeniach FPG > 110 mg/dl rosło ryzyko zgonu. Ryzyko względne zgonu w grupie ze stężeniami FPG 126-139 mg/dl wynosiło 2,02. Autorzy dokonali systematycznego przeglądu danych z innych badań dotyczących związku między FPG a śmiertelnością i wykazali, że zakres stężeń FPG wynoszący 110-125 mg/dl stanowi strefę umiarkowanego ryzyka zgonu. Ryzyko względne oszacowane na podstawie danych BLSA wyniosło 1,41. Dane niejednoznacznie wskazują na wzrost ryzyka zgonu w grupie ze stężeniami FPG 100-110 mg/dl, z ryzykiem względnym oszacowanym w tym badaniu na 1,03.²⁶

Dysponujemy rzetelnymi dowodami wskazującymi, że przy obowiązujących dziś progach dla rozpoznania cukrzycy FPG jest wiarygodnym czynnikiem predykcijnym powikłań tej choroby. Badania, w których oceniano FPG, potwierdziły wiele informacji na temat patologii cukrzycy. Klinicyści powinni być jednak świadomi, że dane dotyczące uznanego progu dla stanu przedcukrzycowego i jego związku z powikłaniami nie są jednoznaczne. Ponadto badania oceniające skuteczność terapii prowadzących do obniżenia stężeń glukozy oraz zalecenia ADA dotyczące postępowania w cukrzycy skupiają się na oznaczaniu HbA_{1c}, a nie FPG, jako parametry oznaczanym w celu określenia stopnia wyrównania glikemii. Dlatego rozpoznając cukrzycę lub stan przedcukrzycowy na podstawie FPG, warto także określić wyjściowe wartości HbA_{1c}, co ułatwi podejmowanie dalszych decyzji dotyczących leczenia.

Test RPG

Korzyści wynikające ze stosowania testu RPG (glikemia przygodna) polegają na tym, że można go wykonać w trakcie wizyty w gabinecie lekarskim. Ten test nie

wymaga, aby chory był na czczo i często jest on już włączony w panel badań, których wykonanie zlecane jest z innych wskazań. Jego wadą, podobnie jak w przypadku FPG, jest to, że próbka musi być szybko przygotowana oraz że może być konieczna kolejna wizyta, aby wykonać test potwierdzający.

Powszechnie uznanym progiem RPG jest wartość ≥ 200 mg/dl. Razem z objawami w postaci wielomoczu, nadmiernego pragnienia oraz niewyjaśnionego spadku masy ciała stanowi wskazanie do wykonania kolejnego testu w celu potwierdzenia rozpoznania. RPG wynoszące 140-199 mg/dl wskazuje na stan przedcukrzycowy.¹⁸ W porównaniu z rozpoznaniem na podstawie OGTT RPG ≥ 200 mg/dl nie jest testem czułym, ale ma swoistość sięgającą 100%,²⁷ co w przypadku występowania objawów z małym prawdopodobieństwem będzie prowadzić do rozpoznania fałszywie dodatniego.

Mimo względnie ustalonego progu diagnostycznego nie jest jasne, jak należy interpretować stężenia RPG, które odnotowuje się w rutynowych panelach metabolicznych. W jednym dużym badaniu porównującym RPG i OGTT jako narzędzia do badań przesiewowych wskazano na wartość progową RPG wynoszącą 125 mg/dl jako użyteczny, z punktu widzenia kosztów i skuteczności, „wskaźnik podejrzenia występowania cukrzycy/stanu przedcukrzycowego”. Takie RPG charakteryzowało się 93% swoistością i 41% czułością. W przypadku stanu przedcukrzycowego swoistość nadal była wysoka i wynosiła 94%, jednak czułość spadała do 23%.²⁸ Niedawno grupa ekspertów zaleciła stosowanie podobnej wartości progowej RPG ≥ 130 mg/dl jako wartości związanej z lepszym zrównoważeniem czułości (63%) i swoistości (87%), przy rozpoznaniu potwierdzonym za pomocą OGTT.²⁷

Przydatność RPG zakłóca fakt, że brakuje danych wiążących go bezpośrednio z częstością występowania powikłań swoistych dla cukrzycy. Z tego względu prawdopodobnie najlepszym sposobem wykorzystania RPG jest stosowanie go jako szybkiego, wykonywanego w dowolnym momencie testu o wysokiej swoistości u chorych z objawami.

OGTT

Doustny test obciążenia glukozą po raz pierwszy zastosowano w 1922 r. Od ponad 80 lat stanowi on jeden z diagnostycznych testów z wyboru.²⁹ Obecnie ze względu na jego długą historię OGTT

uznawany jest za złoty standard w diagnostyce cukrzycy. Jest zalecany przez WHO jako narzędzie diagnostyczne i wymieniony jako opcja w zaleceniach ADA. Jego zastosowanie w warunkach klinicznych pozostaje jednak kontrowersyjne. Stanowi jedyną metodę formalnego rozpoznania IGT, fundamentalnego patofizjologicznego zaburzenia w cukrzycy typu 2 (czyli niezdolności do odpowiedzi na uwalnianą insulinę). W przypadku rozpoznania cukrzycy OGTT pozwala na identyfikację o 2% więcej chorych niż FPG.¹⁴ OGTT ma słabą powtarzalność w porównaniu z innymi opartymi na glukozie testami czy oceną HbA_{1c}.^{20,30} OGTT ma również oczywiste wady praktyczne, do których należy wymóg pozostawania na czczo przez 8 h przed wykonaniem testu, poświęcenie większej ilości czasu przez personel medyczny, długość trwania samego testu oraz konieczność dodatkowej wizyty w gabinecie lekarskim.

Ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy postawiło wymóg określenia progu dla stężenia glukozy we krwi 2 h po obciążeniu. W badaniu, którym objęto Indian Pima, Rushforth i wsp.²⁹ oceniali związek między FPG, stężeniem glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu a występowaniem retinopatii i nefropatii cukrzycowej. Wykazano, że optymalne stężenie dla rozpoznania cukrzycy, bazujące na czułości i swoistości, wyniosło 136 mg/dl dla FPG i 250 mg/dl dla glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu. Kolejne badanie⁹ wykazało, że przy obecnej wartości progowej stężenia glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu równej 200 mg/dl czułość wynosiła 87,5%, a swoistość 75,8% dla występowania retinopatii cukrzycowej. Wreszcie w badaniu Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe,³¹ przeprowadzonym przez europejską grupę specjalistów z dziedziny epidemiologii cukrzycy, dokonano przeglądu wyników 13 prospektywnych badań kohort europejskich pod kątem ryzyka zgonu w zależności od różnych kategorii związanych z metabolizmem glukozy. Wykazano, że IGT, w sytuacji niewystępowania IFG (definiowane jako stężenie glukozy w osoczu 2 h po obciążeniu wynoszące 140-199 mg/dl), przy FPG < 110 mg/dl, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Iloraz zagrożeń wyniósł 1,8 dla mężczyzn i 2,6 dla kobiet.

Dodatkowe ryzyko wynikające z popoślikowej hiperglikemii wykazuje, że IGT jest parametrem istotnym klinicznie. Czy OGTT stanowi wiarygodną metodę diagnostyczną pozostaje kontrowersyjne. Ponadto ten test jest niewygodny do prze-

prowadzenia i wielu lekarzy nie zleca go regularnie.

Urządzenia do oznaczania glukozy we krwi włośniczkowej

Oznaczanie glukozy we krwi włośniczkowej jest popularną metodą oceny stężenia glukozy w czasie wizyty w gabinecie lekarskim. Jest też zalecana metodą samodzielnego monitorowania stężenia glukozy przez chorych. Ze względu jednak na niską precyzję i duże różnice między poszczególnymi typami podręcznych glukometrów ich zastosowanie w badaniach przesiewowych i diagnostycznych jest ograniczone.¹⁴ Każda nieprawidłowość w stężeniu glukozy wykryta za pomocą glukometru powinna być potwierdzona testami laboratoryjnymi.

Oznaczanie wartości HbA_{1c}

Po raz pierwszy testy oceniające wartość HbA_{1c} wprowadzono jako narzędzie oceny stopnia kontroli stężenia glukozy we krwi w 1976 r.³² Dziś ten test urosł do miana standaryzowanego pomiaru, powszechnie stosowanego zarówno jako narzędzie badawcze, jak i kliniczne. Jego główną praktyczną zaletą jest to, że pomiaru można dokonać zarówno wtedy, gdy chory jest na czczo, jak i po spożyciu posiłku. Wartość HbA_{1c} reprezentuje średnią kontrolę stężenia glukozy w czasie obejmującym kilka miesięcy w przeciwieństwie do pojedynczego momentu.

Chociaż od lat 90. XX wieku ten test jest powszechnie uznawany za złoty standard w ocenie leczenia chorych i rokowania, dopiero w czerwcu 2009 r. został zalecony przez ADA jako test pierwszego rzutu dla badań przesiewowych i diagnostycznych. Mniej więcej w tym samym czasie International Expert Committee wydał formalne zalecenia uznające wartość HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ za odpowiadającą rozpoznaniu cukrzycy.¹⁹ Czas dzielący uznanie tego testu za skuteczne narzędzie do monitorowania od zastosowania go jako narzędzia diagnostycznego w dużej części wynikał z obaw związanych z brakiem standaryzacji tej metody oznaczeń. Problem rozwiązano, powołując w 1996 r. National Glycohemoglobin Standardization Program.³³ Dodatkowe obawy wiązały się z błędami wynikającymi z występowania czynników niezwiązanych z glikemią. Takie czynniki występują jednak rzadko i wykonanie w takich przypadkach testów oznaczających glukozę może potwierdzić rozpoznanie cukrzycy.²⁷

Czułość i swoistość testów HbA_{1c} oceniano w licznych badaniach, bazując na FPG, stężeniu glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu oraz występowaniu i częstotliwości powikłań. Dwie duże analizy wykorzystujące próbę Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) dokonały charakterystyki oznaczeń HbA_{1c} w odniesieniu do FPG. W pierwszej analizie wykryto, że 61% chorych z FPG w zakresie 110-125 mg/dl miało prawidłowe wartości HbA_{1c} (tzn. w zakresie prawidłowym opartym na wynikach testów przeprowadzonych w ramach indywidualnych badań). Podobnie było w przypadku 18,6% chorych, u których FPG wyniosło 126-139 mg/dl. Nieliczne przypadki nieprawidłowej wartości HbA_{1c} stwierdzono w grupie FPG <110 mg/dl.³⁴ W drugiej analizie wartości HbA_{1c} oceniano na podstawie odchyłek standardowych od średniej prawidłowej (5,13%), a rozpoznanie cukrzycy oparto na FPG ≥126 mg/dl. Na poziomie jednego odchylenia standardowego (SD) powyżej wartości średniej (HbA_{1c} 5,6%) czułość i swoistość testu w wykrywaniu cukrzycy wyniosły odpowiednio 83,4 i 84,4%. Na poziomie dwóch SD powyżej wartości średniej (HbA_{1c} 6,1%) czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 63,2 i 97,4%. Na poziomie trzech (HbA_{1c} 6,5%) i czterech SD powyżej wartości średniej (HbA_{1c} 7,0%) swoistość osiągnęła niemal 100%, ale czułość spadła odpowiednio do 42,8 i 28,3%. Czułość testu w wykrywaniu IFG była niska (13,4%).³⁵

Buell i wsp.³⁶ przeprowadzili podobną analizę, wykorzystując populację objętą badaniem NHANES w latach 1999-2004. U tych osób wartość HbA_{1c} wynosząca 5,8% wiązała się z najwyższą czułością (86%) i swoistością (92%) w rozpoznawaniu cukrzycy opartym na FPG 126 mg/dl. Bennett i wsp.³⁷ przeprowadzili systematyczny przegląd dzieł naukowych, w których oznaczano zarówno FPG, jak i wartość HbA_{1c}. Przy wartości progowej HbA_{1c} 6,1% czułość wyniosła 78-81%, a swoistość 79-84% w rozpoznawaniu cukrzycy przy FPG 126 mg/dl.³⁷

Aby ocenić użyteczność oznaczeń HbA_{1c} w identyfikacji przypadków IGT, której nie można rozpoznać na podstawie FPG, badacze porównali HbA_{1c} ze stężeniami glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu. Early Diabetes Intervention Program³⁸ ocenił stan przedcukrzycowy, opierając się na FPG (100-125 mg/dl), a cukrzycę na wartości stężenia glukozy w osoczu 2 h po jej podaniu. U tych pacjentów potwierdzenie wartości HbA_{1c} >6,1% zwiększało czułość przesiewowego oznaczania FPG z 45 do 61%. W grupie Indian Pima wartość HbA_{1c} miała swoistość 91% i czu-

łość 85% w rozpoznaniu cukrzycy na podstawie OGTT i jedynie 30% czułość wobec IGT.³⁹ W badaniu koreańskim analiza krzywej ROC (receiver operating characteristic) wykazała, że optymalna wartość progowa HbA_{1c} wynosi 6,1%, z czułością 81,8 i swoistością 84,9% (AUC 0,923). Jeśli u uczestników jednocześnie występowała wartość HbA_{1c} >6,1% i FPG ≥110 mg/dl, czułość wyniosła 71,6, a swoistość 95,7%.²⁴

W innych badaniach podjęto próbę charakterystyki oznaczeń HbA_{1c}, posługując się związkiem między wartością HbA_{1c} a występowaniem powikłań. W 1988 r. Klein i wsp.⁴⁰ opisali dodatnią zależność między stopniem glikacji hemoglobiny (GHb) i występowaniem oraz postępowaniem retinopatii. McCance i wsp.⁹ wykazali, że wartość HbA_{1c} 6,1% wiąże się z czułością równą 81,3 i swoistością 76,8% w przewidywaniu retinopatii. Przy wartości HbA_{1c} 7,0% czułość wyniosła 78,1, a swoistość 84,7%. Metaanaliza połączonych danych z 10 badań obserwacyjnych cukrzycy typu 2 wykazała łączne względne ryzyko choroby układu sercowo-naczyniowego wynoszące 1,18 przy 1% wzroście HbA_{1c}. W niedawnej pracy przeglądowej obejmującej dane z NHANES III Saydah i wsp.⁴¹ wykazali, że wyższe wartości GHb zarówno u chorych na cukrzycę, jak i osób bez niej, wiązały się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn (zagrożenie względne 2,59), choroby serca (3,38) i raka (2,64). W przypadku dorosłych chorych na rozpoznaną cukrzycę (na podstawie całkowitej GHb) wartości GHb ≥8% vs <6%, towarzyszyło zagrożenie względne równe 1,68 dla zgonu z wszystkich przyczyn i 2,48 dla zgonu z powodu choroby serca.

Podobnie jak w przypadku testów opartych na oznaczaniu stężenia glukozy, nie ma wyraźnego progu wartości HbA_{1c}, którego przekroczenie oznacza cukrzycę. International Expert Committee podjął decyzję o wskazaniu wartości progowej dla rozpoznania cukrzycy, opatrząc to zalecenie komentarzem, że określenie takiego progu „zrównoważy piętno i koszty błędnego rozpoznania cukrzycy, przy jednoczesnej minimalizacji konsekwencji opóźnienia rozpoznania tej choroby u osoby z wartością HbA_{1c} <6,5%.”¹⁹

Oznaczanie wartości HbA_{1c} we krwi włośniczkowej

Oznaczanie wartości HbA_{1c} we krwi włośniczkowej, zwane także testem przyłóżkowym HbA_{1c}, staje się popularną metodą monitorowania stężenia glukozy

w gabinecie lekarskim. W badaniu⁴² obejmującym 597 chorych (79% kobiet i 96% Afroamerykanów) szybkie oznaczenie HbA_{1c} prowadziło do częstszej intensyfikacji leczenia cukrzycy przy wartości HbA_{1c} ≥7%.⁴² W tym samym badaniu u 275 chorych, którzy odbyli dwie wizyty kontrolne, wartość HbA_{1c} zmalała istotnie w grupie poddawanej szybkim testom (z 8,4 do 8,1%), ale nie w grupie poddawanej rutynowym badaniom (z 8,1 do 8,0%).

W badaniu dotyczącym korelacji między określoną szybką metodą HbA_{1c} (DCA 2000) a standaryzowaną wartością laboratoryjną z Diabetes Control and Complications Trial,⁴³ oznaczane wartości okazały się zbliżone, choć DCA 2000 wykazało wartości nieco wyższe. Obecnie dostępne są nowsze urządzenia i choć konieczne są dalsze badania, które potwierdzą ich rzetelność w porównaniu z testami standardowymi, szybkie testy wydają się obiecującym narzędziem do wygodnego monitorowania kontroli stężenia glukozy.

Podsumowanie

Cukrzyca typu 2 jest często występującą chorobą związaną z istotną chorobowością i śmiertelnością. W zapewnieniu właściwego leczenia kluczową rolę odgrywa rozpoznanie. U chorych, u których występują wskazania do badań przesiewowych, zaleca się przeprowadzanie testów w czasie wizyt w gabinecie lekarskim zarówno mierzących stężenia glukozy, jak i wartości HbA_{1c}.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 4, 2009, p. 132.
Tests for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes.

Piśmiennictwo

- 1 Diabetes Public Health Resource, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs.estimates07.htm#1>. Accessed 5 June 2009
- 2 Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudsen MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15:815-819, 1992
- 3 Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 16:642-652, 1993
- 4 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 321:405-412, 2000
- 5 DCCT Research Group: The relationship of glycemic exposure (A1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 44:968-983, 1995
- 6 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141:421-431, 2004
- 7 Muoio DM, Newgard CB: Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:193-205, 2008

- 8 Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, de Courten MP, McCarty DJ, Balkau B, Taylor HR, Welborn TA, Shaw JE, Australian Diabetes Study Group: Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 73:315–321, 2006
- 9 McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308:1323–1328, 1994
- 10 Wong TY, Klein R, Amirul Islam FM, Cotch MF, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Sharrett AR: Three-year incidence and cumulative prevalence of retinopathy: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Ophthalmol* 143:970–976, 2007
- 11 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1):S13–S61, 2009
- 12 Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1563–1580, 2000
- 13 Maynard JD, Rohrscheib M, Way JF, Nguyen CM, Ediger MN: Noninvasive type 2 diabetes screening: superior sensitivity to fasting plasma glucose and A1C. *Diabetes Care* 30:1120–1124, 2007
- 14 Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436–472, 2002
- 15 Kolberg J, Jørgensen T, Gerwien R, Hamren S, McKenna M, Moler E, Rowe M, Urdea M, Xu X, Hansen T, Pedersen O, Borch-Johnsen K: Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter99 cohort. *Diabetes Care* 32:1207–1212, 2009
- 16 Gohdes D, Amundson H, Oser CS, Helgersson SD, Harwell TS: How are we diagnosing cardiometabolic risk in primary care settings? *Prim Care Diabetes* 3: 29–35, 2009
- 17 Ealovega MW, Tabaei BR, Brandle M, Burke R, Herman WH: Opportunistic screening for diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care* 27:9–12, 2004
- 18 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* 20:1183–1197, 1997
- 19 International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32:1–8, 2009
- 20 Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE: Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 137:263–272, 2002
- 21 McIntyre S, Crowther CA, Hiller JE, McPhee AJ: Lag times between blood sampling, spinning and plasma glucose estimation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 37:286–288, 1997
- 22 American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S106–S108, 2003
- 23 Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW: Diagnostic value of glycated haemoglobin HbA(1c) for the early detection of diabetes in high-risk subjects. *Diabet Med* 25:997–1000, 2008
- 24 Cheng C, Kushner H, Falkner BE: The utility of fasting glucose for detection of prediabetes. *Metab Clin Exper* 55:434–438, 2006
- 25 Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, McCarty DJ, Chitson P, Tonkin AM, Soderberg S, Taylor HR, Alberti KG, Tuomilehto J, Shaw JE: Six year incidence and progression of diabetic retinopathy: results from the Mauritius diabetes complication study. *Diabetes Res Clin Pract* 73:298–303, 2006
- 26 Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R: The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 28: 2626–2632, 2005
- 27 Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB: A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2447–2453, 2008
- 28 Ziemer DC, Kolm P, Foster JK, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Varughese RM, Tsui CW, Koch DD, Twombly JG, Narayan KM, Phillips LS: Random plasma glucose in serendipitous screening for glucose intolerance: screening for impaired glucose tolerance study 2. *J Gen Intern Med* 23:528–535, 2008
- 29 Rushforth NB, Miller M, Bennett PH: Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes: the relationship between glucose levels and complications of diabetes in the Pima Indians. *Diabetologia* 16:373–379, 1979
- 30 Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Cockram CS: The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 35:62–67, 1998
- 31 DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354:617–621, 1999
- 32 Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 295:417–420, 1976
- 33 National Glycated Hemoglobin Standardization Project. <http://www.ngsp.org/prog/index.html>. Accessed 10 May 2009
- 34 Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B: Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 281:1203–1210, 1999
- 35 Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI, Flegal KM, Eberhardt MS, Goldstein DE: Use of GHb (A1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care* 23:187–191, 2000
- 36 Buell C, Kermah D, Davidson MB: Utility of A1C for diabetes screening in the 1999–2004 NHANES population. *Diabetes Care* 30:2233–2235, 2007
- 37 Bennett CM, Guo M, Dharmage SC: HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 24:333–343, 2007
- 38 Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD: Early Diabetes Intervention PROGRAM Study Group: A1C measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 24:465–471, 2001
- 39 Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, McKenzie EM, Pettitt DJ, Knowler WC, Goldstein DE: Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes* 37:60–64, 1988
- 40 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260: 2864–2871, 1988
- 41 Saydah S, Tao M, Imperatore G, Gregg E: Glycated hemoglobin level and subsequent mortality among adults in the U.S. *Diabetes Care* 32:1440–1446, 2009
- 42 Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El-Kebbi IM: Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 26: 1158–1163, 2003
- 43 Tamborlane WV, Kollman C, Steffes MW, Ruedy KJ, Dongyuan X, Beck RW, Chase P, Fox LA, Wilson DM, Tsalikian E: The Diabetes Research in Children Network Study Group: Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatr Diabetes* 6:13–16, 2005

Mary E. Cox, MD, jest doktorantką w Department of Medicine, Division of Endocrinology w Duke University Medical Center w Durham, N.C.

David Edelman, MD, jest badaczem w Center for Health Services Research in Primary Care w Durham Veterans Affairs Medical Center i profesorem nadzwyczajnym, Department of Medicine, Division of General Internal Medicine, w Duke University Medical Center w Durham, N.C.