

Małgorzata Potyralaska¹, Elżbieta Sojka², Krzysztof Strojek³

¹NZOZ Diabetologia Bielsko-Biała s.c., Bielsko-Biała

²NZOZ Uzdrowisko „Ustroń”, Ustroń

³Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Wartość HbA_{1c} jako narzędzie do rozpoznawania cukrzycy

HbA_{1c} levels as tool for diagnosing diabetes

STRESZCZENIE

Cukrzyca stanowi poważny problem społeczny i medyczny. Wczesne rozpoznanie choroby pozwala na zabezpieczenie pacjentów przed następstwami późnych powikłań. Diagnostyka cukrzycy opiera się na pomiarze stężenia glukozy. Obecnie po wprowadzeniu przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do diagnostyki cukrzycy toczy się intensywna dyskusja nad przydatnością tego badania.

W niniejszej pracy dokonano przeglądu danych naukowych na temat oznaczania HbA_{1c} z uwzględnieniem wad i zalet takiego narzędzia diagnostycznego. Przeanalizowano również dane pochodzące z badań epidemiologicznych pod kątem czułości i specyficzności HbA_{1c} w różnych populacjach i grupach etnicznych. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 202–209)

Słowa kluczowe: cukrzyca, rozpoznanie, HbA_{1c}

ABSTRACT

Diabetes is a serious social and medical problem. Early diagnosis enables to protect patients against the consequences of late complications of this disease. Diagnosis of diabetes is based on glucose level measurement. Following the decision about

including glycated hemoglobin (HbA_{1c}) determination into diabetes diagnostics, which was made by the American Diabetes Association, there is an ongoing discussion concerning the usefulness of this test. This paper presents the overview of scientific data concerning determination of glycated hemoglobin, taking into consideration advantages and disadvantages of this diagnostic tool. In addition, data from epidemiological studies was analysed with respect to HbA_{1c} sensitivity and specificity in various populations and ethnic groups. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 202–209)

Key words: diabetes, diagnosis, HbA_{1c}

Wstęp

Cukrzyca stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Rośnie liczba chorych, a tym samym zwiększa się liczba pacjentów zagrożonych kalectwem spowodowanym późnymi powikłaniami tego schorzenia [1]. Jednym z problemów diabetologii jest opóźnienie rozpoznania cukrzycy typu 2. Skutkuje to zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań. Dane z lat 80. i 90. pokazują, że na 1 pacjenta z rozpoznaną cukrzycą przypadało 2 chorych z cukrzycą nierozpoznaną [2]. Wynikało to z początkowo skąpoobjawowego przebiegu choroby u pacjentów z niewielką, ale już toksyczną hiperglikemią. Opracowanie i rozpropagowanie zaleceń dotyczących badań przesiewowych spowodowało znaczące zmniejszenie liczby nierozpoznanych przypadków cukrzycy. Obecnie dane wskazują, że nastąpiło odwrócenie prognozy, czyli na 2 przypadki rozpozna-

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Potyralaska

ul. Goździków 44a, 43–300 Bielsko-Biała

tel. 600345941, e-mail: mpotyralaska@gmail.com

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 6: 202–209

Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 08.12.2011 Przyjęto do druku: 28.12.2011

nej cukrzycy przypada 1 chory bez wcześniejszego rozpoznania [3]. Zmienił się również sposób rozpoznawania cukrzycy. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) cukrzycę na podstawie objawów klinicznych potwierdzonych rozpoznaniem laboratoryjnym stwierdzono u 53% badanych [2]. W ostatnich latach ten sposób rozpoznania cukrzycy odnotowano tylko u 21% chorych, a u pozostałych, bez objawów klinicznych hiperglikemii, diagnozę stawiano, wykonując oznaczenie glikemii zgodnie z zasadami badań przesiewowych [4]. Nadal dyskutuje się nad kryteriami diagnostyki cukrzycy. Wobec konieczności masowości oznaczeń szuka się jak najprostszych metod pozwalających na ustalenie jak najpewniejszego rozpoznania.

Historia

Nie ma idealnej metody rozpoznawania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego, ponieważ każda jest i będzie obarczona błędem. Historia pokazuje, że od czasów Rhazesa w rozpoznaniu czynny udział brały mrowki, które zwabiał słodki smak moczu. Potem tę właściwość moczu odkrył Awicenna — stąd późniejsze rozpoznania organoleptyczne. W 1780 roku po raz pierwszy użyto drożdży do wykrywania cukromoczu, a era laboratoryjna to oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [5]. Według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) z 1985 roku cukrzycę rozpoznawano na podstawie oznaczenia glikemii na czczo ≥ 140 mg/dl lub stężenia glukozy w osoczu w OGTT ≥ 200 mg/dl. W 1999 roku WHO zmieniło kryterium FPG $\geq 7,0$ mmol/l lub stężenia glukozy w osoczu w OGTT i od tej pory rozpoznawano cukrzycę na podstawie oznaczenia glikemii na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (tj. 126 mg/dl). Kryterium rozpoznania cukrzycy na podstawie stężenia glukozy w osoczu, w OGTT ≥ 200 mg/dl pozostało bez zmian [6].

Obecnie Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) za twierdziło oznaczanie HbA_{1c} jako metodę diagnostyczną. Wraz z rozwojem nauki, w tym diagnostyki laboratoryjnej, publikacją kolejnych badań, nowe i dotychczas stosowane kryteria będą się wzajemnie uzupełniały, a w przyszłości — zastępowały.

Aktualne zasady rozpoznawania cukrzycy (Zalecenia PTD 2011)

Obecnie cukrzycę można rozpoznać po oznaczeniu stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, jeśli są spełnione następujące kryteria:

- glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (do rozpoznania wymagane jest 2-krotne potwierdzenie tego zaburzenia), tzn. oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku; lub
- glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl z towarzyszącymi objawami hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie), tzn. oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego spożytego posiłku; lub
- glikemia ≥ 200 mg/dl w 120. minucie OGTT.

Wskazaniami do wykonania OGTT są: glikemia na czczo 100–125 mg/dl, diagnostyka cukrzycy u kobiet w ciąży, zespół metaboliczny lub cukromocz przy prawidłowej glikemii na czczo. Z kolei przeciwwskazania do przeprowadzenia OGTT to: rozpoznana wcześniej cukrzyca, choroby przewodu pokarmowego, które mogą utrudniać wykonanie testu (zespoły upośledzonego wchłaniania, stan po resekcji żołądka), sytuacja stresowa i inne ostre stany.

Warunki niezbędne do prawidłowego przeprowadzenia OGTT obejmują:

- co najmniej 3-dniową dietę bez ograniczenia węglowodanów (wieczorny posiłek powinien zawierać ok. 50 g węglowodanów);
- wykonie testu na czczo, tzn. ostatni posiłek co najmniej 8 godzin przed badaniem;
- wypicie roztworu glukozy 75 g (a dzieci 1,75 g/kg mc., maks. 75 g) rozpuszczonego w 250 ml wody, w nieprzekraczalnym czasie 5 minut;
- zakaz palenia tytoniu w czasie testu i pozostawanie przez diagnozowanego w spoczynku [7, 8].

Corocznie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne wydaje znowelizowane rekomendacje dotyczące cukrzycy. Zespół ekspertów redagujących zalecenia odbył długą dyskusję dotyczącą wprowadzenia oznaczenia HbA_{1c} do diagnostyki cukrzycy (prof. Krzysztof Strojek — informacja własna) i podał następujące argumenty:

- prostota wykonania oznaczenia (jednorazowe pobranie, krótki czas pobytu badanego w ośrodku przeprowadzającym badanie);
- brak wpływu czynników zewnętrznych (stres itp.);
- możliwość wykonania badania o dowolnej porze dnia;
- zsynchronizowanie polskich zaleceń z wytycznymi z innych krajów.

Argumenty przemawiające przeciwko wprowadzeniu do diagnostyki oznaczenia HbA_{1c} to:

- duża liczba metod oznaczania HbA_{1c} (często niestandaryzowanych, używanych w Polsce);
- wysoki koszt;
- niestosowanie w Polsce referencyjnej metody *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT)

[HPLC (*high pressure liquid chromatography*); standaryzacja wg Narodowego Programu Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej (NGSP, *National Glycohemoglobin Standardisation Program*)];

- obawa, że prowadzenie diagnostyki za pomocą niereferencyjnych, niestandardizowanych metod oznaczania HbA_{1c} doprowadzi do zwiększenia liczby chorych z fałszywie dodatnim rozpoznaniem, a tym samym w sposób nieuzasadniony spowoduje wzrost kosztów leczenia i konieczność objęcia opieką medyczną osób z fałszywie dodatnim wynikiem testu diagnostycznego;
- brak jakichkolwiek badań populacji Polski dotyczących punktu odcięcia HbA_{1c}.

Obecnie trwają liczne dyskusje i badania nad wykorzystaniem oznaczania HbA_{1c} do wykrywania cukrzycy. Problem dotyczy nie tylko odpowiedzi na pytanie, czy jest to dobry wskaźnik, ale także jaką wartość należy przyjąć jako graniczną dla rozpoznania choroby.

Hemoglobina glikowana to produkt nieenzymatycznej glikacji waliny na końcu aminowym łańcucha beta-hemoglobiny A (a zatem przyłączenia cząsteczki glukozy do końca aminowego waliny w łańcuchu beta-hemoglobiny A). Oznacza to, że powstaje ona bez udziału enzymów, a jej ilość zależy od dostępności substratów, tzn. glukozy i stężenia hemoglobiny A we krwi. W związku z czasem przeżycia krwinek czerwonych trwającym do 120 dni wartość HbA_{1c} będzie pokazywała wartość glikemii w okresie 4–12 tygodni [9].

Przydatność HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy

Wykorzystanie wartości HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy ma wiele zalet, ale posiada także wady. Do zalet można zaliczyć:

- niezależność wyniku od ilości i rodzaju spożywanego pokarmu przed pobraniem próbki, a zatem również od pory dnia;
- brak wpływu na wynik okresowych czynników, takich jak krótkotrwała choroba, stres, wysiłek fizyczny;
- bardzo mała wewnątrzosobnicza zmienność biologiczna, tzn. powtarzalność wyników u tej samej osoby przy kilkukrotnym pobraniu materiału;
- stabilność materiału biologicznego w temperaturze pokojowej gwarantująca brak zmienności wyników w czasie od pobrania do wykonania oznaczenia (stabilność próbki 7 dni w temperaturze 4°C).

Ponadto istnieje możliwość oceny wartości glikemii w dłuższym czasie i jednoczesne prognozowanie powikłań.

Natomiast wady obejmują:

- konieczność standaryzacji oznaczenia, co może znacznie utrudniać dostępność do badania w niektórych rejonach i zwiększać koszty;
- zależność wartości HbA_{1c} od innych czynników niezwiązanych z glikemią.

Do tej grupy należą patologie zarówno fałszywie zawyżające, jak i zaniżające wartość HbA_{1c} niezależnie od hiperglikemii.

Podwyższenie powodują:

- niedokrwistość z niedoboru żelaza — poprzez zwiększenie glikacji hemoglobiny przy udziale dialdehydu malonowego, którego wzrost następuje w przypadku niedokrwistości mikrocytarnej;
- hipertriglicydemia;
- hiperbilirubinemia;
- mocznica;
- przewlekły alkoholizm;
- długotrwałe stosowanie salicylanów.

Zanizenie wartości powodują:

- skrócenie przeżycia erytrocytów (np. niedokrwistość hemolityczna, szybka odnowa krwinek czerwonych w trakcie leczenia anemii) — w mechanizmie skrócenia czasu glikacji;
- hemoglobinopatie (Hbs, HbC, HbE, HbD) — w mechanizmie zaburzenia procesu glikacji, zwiększonego ryzyka rozpadu krwinek czerwonych i nieprawidłowego obrazu krwi w chromatografii; obecność powyższych hemoglobinopatii jest istotna u osób homozygot, natomiast u heterozygot i osób z HbF można zastosować specjalny rodzaj testu;
- nagła utrata krwi.

Innym problemem jest określenie wartości referencyjnych dla danej rasy, ponieważ w tym zakresie prawdopodobnie istnieją pewne różnice.

W dotychczas obowiązujących kryteriach rozpoznania cukrzycy zalecano oznaczenie stężenia glukozy, którego zaletami były łatwa dostępność i niski koszt. Z kolei do wad należały:

- zależność wyniku od ilości i rodzaju spożywanego pokarmu przed pobraniem próbki, a zatem również od pory dnia, stąd konieczność pobrania na czczo po 8-godzinnym powstrzymaniu się od spożycia posiłków;
- wpływ okresowych czynników, takich jak krótkotrwała choroba, stres, wysiłek fizyczny, dlatego ważne jest, aby pomiary były wykonywane w stanie zdrowia;

- biologiczna zmienność wewnątrzsobnicza, tzn. mała powtarzalność wyników u tej samej osoby w różnych dniach, i międzysobnicza;
- niestabilność materiału biologicznego w temperaturze pokojowej (stężenie glukozy obniża się o 5–7% na godzinę i trwa do 4 godzin od pobrania — w próbkach z fluorkiem, potem stężenie się stabilizuje; krew zawierająca zwiększoną liczbę płytek, erytrocytów lub leukocytów podlega jeszcze szybszej glikolizie);
- różnice w wartości glikemii, w zależności od miejsca pobrania (żyła, tętnica, włosniczka) i rodzaju materiału (krew pełna, osocze).

Inny problem stanowi przeprowadzanie OGTT, ponieważ oprócz zmiennych wynikających z oznaczenia wartości glikemii dodatkowo dochodzi konieczność przestrzegania zaleceń przed wykonaniem badania, długie i uciążliwe dla pacjenta badanie (nieśmaczny płyn, pozycja siedząca, powstrzymanie się od spożycia posiłku i palenia tytoniu), nadzór laboranta (kontrola spożycia glukozy w odpowiednim czasie), wpływ leków na wynik. Bardzo istotną zaletą jest to, że jest to czuły wskaźnik rozpoznania cukrzycy i czuły marker upośledzenia homeostazy glukozy [9, 10].

W 2010 roku ADA uznało HbA_{1c} za jedno z kryteriów rozpoznania cukrzycy wyznaczając granicę $\geq 6,5\%$, z zastrzeżeniem, że badanie należy wykonać w laboratorium z użyciem metody certyfikowanej przez NGSP oraz standaryzowanej do testu DCCT. Wynik dodatni powinien zostać potwierdzony w powtórnym teście przy braku wyraźnej hiperglikemii [11]. Na wyznaczenie wartości 6,5% z pewnością wpłynęły rezultaty badania DETECT-2 wskazujące na rozwój retinopatii przy wartości 6,5% i więcej. Jednocześnie ADA ustaliło, że wartości HbA_{1c} 5,7–6,4% będą wskaźnikami podwyższonego ryzyka cukrzycy.

Badania porównujące obie metody stosowane jednocześnie

Obecnie na całym świecie trwają dyskusje nad wprowadzeniem oznaczenia HbA_{1c} do kryteriów rozpoznania cukrzycy, których podstawę stanowią liczne badania porównujące skuteczność rozpoznania i prognozowania cukrzycy przy wykorzystaniu dotychczasowych kryteriów, tzn. tych opartych na oznaczeniu glikemii, i nowych — opartych na oznaczeniu HbA_{1c}.

Problem w wyznaczeniu punktu odcięcia dla rozpoznania cukrzycy lub zakresu dla stanu przedcukrzycowego polega na tym, że zwiększając czułość badania, obniża się jego swoistość, co w rezultacie prowa-

dzi albo do nierozpoznawania cukrzycy, albo do jej rozpoznania u osób zdrowych. Czułość i swoistość różniły się zależnie od grupy etnicznej ujętej w badaniu.

Czułość testu definiuje się jako stosunek liczby chorych prób dodatnich (wg stanu faktycznego) w odniesieniu do całkowitej liczby prób badanych. Mierzy ona liczbę rzeczywistych dodatnich prób, które są prawidłowo oznaczone jako takie.

Swoistość mierzy liczbę rzeczywistych prób ujemnych zdrowych, które zostały zidentyfikowane poprawnie jako nieobecne.

Jeśli przyjąć, że retinopatia w różnych populacjach rozpoczyna się już przy HbA_{1c} 6,0% [12], a ryzyko naczyniowe wzrasta w przedziale HbA_{1c} 5,6–6,1% [13], zatem stosując niższe kryterium rozpoznania cukrzycy zwiększa się liczbę rozpoznanych fałszywie dodatnich, natomiast stosując kryterium wyższe, pomija się część chorych już zagrożonych powikłaniami makro- i mikronaczyniowymi.

Cennych informacji na temat diagnostyki cukrzycy dostarcza analiza wyników badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Jest to prowadzona co 10 lat analiza stanu zdrowia populacji Stanów Zjednoczonych. Do badania losuje się reprezentatywną grupę mieszkańców tego kraju z uwzględnieniem grupy etnicznej, wieku płci itd., a następnie przeprowadza się wiele badań dotyczących stanu zdrowia, w tym między innymi czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych. Badanie NHANES uwzględnia również wykonanie OGTT z 75 g glukozy i oznaczenie HbA_{1c}. Naukowcy przeanalizowali porównywalność rozpoznania cukrzycy na podstawie wyników OGTT oraz wartości HbA_{1c} w różnych okresach prowadzenia obserwacji społeczeństwa.

Carson i wsp. [14] przeanalizowali dane z badania NHANES z lat 1999–2006. Badani byli w wieku średnio 50 lat, osoby rasy białej stanowiły 76%, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 30 kg/m². Zaobserwowano, że 0,5% badanych z HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ miało FPG < 126 mg/dl i w grupie tej u 82% pacjentów stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo (100–125 mg/dl). Były to głównie osoby młodsze, rasy czarnej, z wyłączeniem Latynosów, z wyższymi wartościami białka C-reaktywnego. Natomiast 1,8% osób z HbA_{1c} < 6,5% miało FPG ≥ 126 mg/dl, w grupie tej u 45% osób wartość HbA_{1c} zawierała się w przedziale 6–6,5%.

Olson i wsp. [15] przeanalizowali trzy zestawy danych: (1) NHANES III (lata 1988–1994), w badaniu uczestniczyło 2014 osób (47% mężczyzn), średnia wieku wynosiła 55 lat, BMI 27,3 kg/m², 10% stanowiły osoby rasy czarnej, z wyłączeniem Latynosów; (2) NHANES (lata 2005–2006), w badaniu

uczestniczyło 1111 osób (49% mężczyzn), średnia wieku wynosiła 46 lat, BMI 28,5 kg/m², 13% stanowiły osoby rasy czarnej, z wyłączeniem Latynosów; (3) *Screening for Impaired Glucose Tolerance* (SIGT), w badaniu uczestniczyło 1581 osób (42% mężczyzn), średnia wieku wynosiła 48 lat, BMI 30,3 kg/m², 58% stanowiły osoby rasy czarnej, z wyłączeniem Latynosów. Badania polegały na wykonaniu OGTT i równoczesnym oznaczeniu HbA_{1c}. Brano pod uwagę obecne zalecane wartości HbA_{1c}, czyli rozpoznanie cukrzycy przy HbA_{1c} ≥ 6,5% (wg ADA). Łączne wyniki trzech badań były następujące: według OGTT u 5,8% badanych rozpoznano cukrzycę; według kryteriów HbA_{1c} u 2,3% osób rozpoznano cukrzycę. Kryteria IEC (*International Expert Committee*) i ADA są swoiste dla rozpoznania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego powyżej 90% dla HbA_{1c} > 6,0%, natomiast czułość poniżej 34% dla HbA_{1c} > 6,5%. Suma czułości i swoistości zwiększyła się do wartości maksymalnych przy wartościach HbA_{1c} 5,7–5,9% dla rozpoznania cukrzycy.

Ponadto w badaniu NHANES III wykazano, że Amerykanie pochodzenia meksykańskiego i rasy czarnej mają większe średnie wartości HbA_{1c} o około 0,4% niż Amerykanie rasy białej. Brak jednak dowodów na kliniczne znaczenie tych odmienności.

Badacze wykazali, że stężenie HbA_{1c} jako kryterium diagnostyczne ma poważną wadę, jaką jest brak odpowiednio wysokiej czułości oraz wpływ rasy na wynik badania, co skutkuje nierozpoznaniami cukrzycy. Okazało się, że stosowanie tych wartości nie ujawniło 70% (w tym 78% rasy białej i 51% rasy czarnej) przypadków chorych na cukrzycę. Fałszywie ujemne wyniki dotyczyły częściej osób rasy białej, natomiast wyniki fałszywie dodatnie — osób rasy czarnej. Przy obniżeniu limitu ADA uzyskano by mniej fałszywie ujemnych wyników, ale za to więcej fałszywie dodatnich [15].

Kramer i wsp. [16] w badaniu *Rancho Bernardo Study* przebadali 2107 osób w celu sprawdzenia czułości i swoistości HbA_{1c} jako metody rozpoznania cukrzycy u osób starszych (średnia wieku 69 lat, 43% mężczyzn). Cukrzycę zdefiniowano według kryteriów ADA — FPG ≥ 126 mg lub glukoza w osoczu w 120. min doustnego testu z 75 g glukozy ≥ 200 mg/dl, jednocześnie oznaczając HbA_{1c} u osób badanych. Dla punktu odcięcia 6,5% uzyskano 44-procentową czułość i 79-procentową swoistość, a dla punktu odcięcia HbA_{1c} 6,15% najlepszą kombinację czułości i swoistości, wynoszącą odpowiednio 63% i 60%. W powyższym badaniu 85% osób zakwalifikowanych jako chorzy na cukrzycę na podstawie HbA_{1c} nie spełniało kryteriów w OGTT lub

FPG. Natomiast 1/3 osób z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT lub FPG charakteryzowała się wartościami HbA_{1c} < 6,5%. Wyniki powyższego badania skłaniają do zastanowienia się nad wpływem wieku populacji na przydatność oznaczania HbA_{1c} jako testu diagnostycznego. Badanie wskazuje na wyższe wartości HbA_{1c} u osób starszych z prawidłowym wynikiem OGTT, ale jednocześnie wykorzystanie jedynie stężenia HbA_{1c} do rozpoznania cukrzycy nie ujawniło 30% przypadków chorych na cukrzycę lub osób ze stanem przedcukrzycowym według OGTT [16]. Na podstawie przeglądu systematycznego Bennett i wsp. [17] stwierdzili, że punkt odcięcia 6,1% ma 78–91-procentową czułość i 79–84-procentową swoistość w porównaniu z OGTT.

Peter i wsp. [18] po przebadaniu 2036 osób rasy białej w ciągu ostatnich 10 lat stwierdzili, że w OGTT u 126 badanych rozpoznano cukrzycę. Po wykonaniu oznaczenia HbA_{1c} cukrzycę potwierdzili u 47% osób, natomiast 53% zostało pominiętych ze względu na wynik HbA_{1c} < 6,5%.

Pajunen i wsp. [19] przeanalizowali dane 172 mężczyzn i 350 kobiet z fińskiego badania *Diabetes Prevention Study*. Test doustnej tolerancji glukozy wykonano według kryteriów WHO. Czułość badania dla rozpoznania na podstawie HbA_{1c} ≥ 6,5% wynosiła 35% u kobiet i 47% u mężczyzn w porównaniu z rozpoznaniem na podstawie OGTT. Zgodność obu oznaczeń była wyższa dla osób bardziej otyłych i z wyższymi stężeniami glukozy w OGTT. W przypadku HbA_{1c} ≥ 6,0% czułość wynosiła 67% u kobiet i 68% u mężczyzn.

W badaniu *Inter 99*, prowadzonym w Danii w latach 1999–2001, porównywano liczbę rozpoznanych cukrzycy na podstawie OGTT według zaleceń WHO z rozpoznaniem na podstawie HbA_{1c} ≥ 6,5%. Przebadano 6258 osób (50% mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 46 lat, a BMI 26 kg/m². Na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę u 4,1% badanych, a na podstawie HbA_{1c} — u 6,6% pacjentów. Wśród osób z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT u 42% z nich wartość HbA_{1c} wynosiła ≥ 6,5%. Natomiast spośród wszystkich osób z HbA_{1c} ≥ 6,5% po wykonaniu u nich testu OGTT u 27% badanych potwierdzono cukrzycę [20].

W badaniu *Whitehall II* prowadzonym w Wielkiej Brytanii w latach 2002–2004 porównywano liczbę rozpoznanych cukrzycy na podstawie OGTT według zaleceń WHO z rozpoznaniem na podstawie HbA_{1c} ≥ 6,5%. Przebadano 4563 osób (74% mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 60 lat, BMI 26,5 kg/m². Na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę u 3,7% badanych, a na podstawie HbA_{1c} — u 1,0% pacjen-

tów. Wśród osób z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT tylko u 1/4 z nich wartość HbA_{1c} wynosiła $\geq 6,5\%$. Natomiast spośród wszystkich osób z HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ po wykonaniu u nich testu OGTT u 91% badanych potwierdzono cukrzycę [20].

Kumar i wsp. [21] przebadali 1972 mieszkańców miasta Chandigarh położonego w północnych Indiach. Według kryteriów WHO rozpoznano cukrzycę u 134 (6,7%) pacjentów, a według kryteriów ADA potwierdzono tylko 38% tych rozpoznań. Wartość HbA_{1c} 6,1% charakteryzowała się optymalną czułością i swoistością dla diagnostyki cukrzycy, HbA_{1c} 6,5% miała 65-procentową czułość i 88-procentową swoistość, a HbA_{1c} 7% odpowiednio 42- i 92-procentową.

W badaniu CURES prowadzonym również w Indiach w latach 2001–2004 porównywano liczbę rozpoznań cukrzycy na podstawie OGTT według zaleceń WHO z rozpoznaniem ustalonymi przy użyciu oznaczenia HbA_{1c} $\geq 6,5\%$. Przebadano 2182 osób (46% mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 39 lat, BMI 23 kg/m². Na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę u 10% badanych, a na podstawie HbA_{1c} — u 12,9% pacjentów. Wśród osób z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT u 78% z nich wartość HbA_{1c} wynosiła $\geq 6,5\%$. Natomiast spośród wszystkich osób z HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ po wykonaniu u nich testu OGTT u 61% badanych potwierdzono cukrzycę [20].

Cavagnoli i wsp. [22] opisali badanie prowadzone w latach 2008–2009 w Klinice w Porto Alegre w Brazylii. Przebadano 498 osób. Średnia wieku wynosiła 53 lata, BMI 27 kg/m². U 115 osób rozpoznano cukrzycę według dotychczasowych kryteriów WHO na podstawie OGTT, natomiast tylko 56 osób miało HbA_{1c} $\geq 6,5\%$. W przypadku HbA_{1c} 6,5% czułość wyniosła 20,9%, a swoistość 95,3%, gdy HbA_{1c} było równe 6,0% odpowiednio 74,2% i 72,0%, a przy HbA_{1c} 7,0% i 8,0% swoistość wzrastała do 99,5% i 99,8%.

Lu i wsp. [23] badali populację Melbourne, wyodrębniając 2 grupy. Pierwsza — *Melbourne Pathology* (MP, n = 2494) — obejmowała chorych kierowanych przez lekarzy z gabinetów do prywatnych laboratoriów, druga grupa — *AusDiab* (n = 6014) — to osoby z narodowego badania populacyjnego (2004–2005 *AusDiab Follow up*). Oceniano tylko osoby, u których rozpoznanie cukrzycy na podstawie OGTT i HbA_{1c} były zbieżne. W populacji MP przy rozpoznaniu cukrzycy przy wartości HbA_{1c} 5,5% czułość wynosiła 97,8%, przy HbA_{1c} 7,0% wzrosła specyficzność — do 98,2%. Natomiast dla 6,5% specyficzność zmalała do 88,8%. W populacji *AusDiab* przy rozpoznaniu cukrzycy przy wartości HbA_{1c} 5,5%

czułość wynosiła 83,5%, przy HbA_{1c} 7,0% wzrosła specyficzność — do 100%. Natomiast dla 6,5% specyficzność pozostała na poziomie 99,9%.

Stwierdzono, że HbA_{1c} $\leq 5,5\%$ daje 97,5-procentową pewność co do braku cukrzycy, a HbA_{1c} $\geq 7\%$ potwierdza obecność cukrzycy. W przypadku HbA_{1c} 6,5–6,9% wystąpienie cukrzycy było bardzo prawdopodobne, natomiast gdy HbA_{1c} wynosiła 5,6–6,9%, stwierdzono nieprawidłową glikemię. W populacji *AusDiab* dla HbA_{1c} 7,0% potwierdzono 100% rozpoznań cukrzycy za pomocą OGTT, dla HbA_{1c} w zakresie 6,5–6,9% mieści się 91,1% chorych na cukrzycę, w zakresie 6,1–6,4% cukrzycę potwierdzono u 57,4% badanych, w zakresie 5,6–6,0% test doustny wykazał 7,8% przypadków cukrzycy. Inaczej w populacji MP, w której powyższe punkty odcięcia dają odpowiednio 93%, 58%, 27,6% i 13,7% potwierdzonych rozpoznań [23].

Dong i wsp. [24] przebadali 701 osób zamieszkałych w Chinach. Na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę u 94 badanych, a na podstawie HbA_{1c} — u 65 pacjentów. W efekcie u 30,7% osób rozpoznano cukrzycę na podstawie HbA_{1c}, ale nie potwierdzono jej w OGTT, natomiast 52% chorych na cukrzycę w OGTT miało HbA_{1c} $< 6,5\%$. Czułość badania wyniosła 48,2%, a swoistość — 97,8%.

W sześcioletnim (lata 2001–2010) prospektywnym badaniu populacyjnym, stanowiącym część badania *Korean Health and Genome Study*, opisanym przez Chol i wsp. [25], oceniano przydatność HbA_{1c} w badaniu przesiewowym nierozpoznanej cukrzycy, a także jako czynnika rokowniczego wystąpienia cukrzycy w ciągu 6 lat. W badaniu tym analizie poddano 9375 osób (mieszkańców okolic Seulu) w wieku 40–69 lat (śr. 51 lat), z BMI równym 24 kg/m². Cukrzycę zdefiniowano według kryteriów ADA z 1997 roku, tzn. FPG ≥ 126 mg i glukoza w osoczu w 120 min doustnego testu z 75 g glukozy ≥ 200 mg/dl. Na podstawie OGTT u 635 osób wykryto nierozpoznanej wcześniej cukrzycę. Stwierdzono, że wartość HbA_{1c} 5,9% charakteryzowała się największą czułością (68%) i swoistością (91%) i taka może być wykorzystywana do rozpoznawania cukrzycy. Natomiast wartość 5,6% identyfikowała pacjentów, u których występuje ryzyko zachorowania na cukrzycę w ciągu 6 lat, natomiast brakuje danych o liczbie osób z rozpoznaną cukrzycą na podstawie HbA_{1c} w punkcie odcięcia 6,5%.

W badaniu *Inuit Health in Transition* prowadzonym w Grenlandii (populacja Eskimosów) w latach 2005–2009 porównywano liczbę rozpoznań cukrzycy na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy według zaleceń WHO z liczbą rozpoznań

na podstawie stężenia $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Przebadano 2321 osób (43% mężczyzn), w średnim wieku 44 lat, z BMI 26,4 kg/m². Na podstawie OGTT zdiagnozowano cukrzycę u 7,0% badanych, natomiast 3,9% spełniało kryteria rozpoznania tego schorzenia na podstawie HbA_{1c} . Wśród osób z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT u 30% z nich wartość HbA_{1c} wynosiła $\geq 6,5\%$. Natomiast u wszystkich osób z $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ po wykonaniu u nich testu OGTT u 53% badanych potwierdzono cukrzycę [20].

W badaniu prowadzonym w Kenii w latach 2005–2006 porównywano liczbę rozpoznań cukrzycy na podstawie OGTT według zaleceń WHO z rozpoznaniem na podstawie $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Przebadano 296 osób (45% mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 38 lat, BMI 22 kg/m². Na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę u 4,1% badanych, a na podstawie HbA_{1c} — u 6,6% pacjentów. Wśród osób z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT u 20% z nich wartość HbA_{1c} wynosiła $\geq 6,5\%$. Natomiast u wszystkich osób z $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ po wykonaniu u nich testu OGTT u 50% badanych potwierdzono cukrzycę [20].

Należy także zwrócić uwagę na trwające właśnie badania dotyczące różnic w odsetkach HbA_{1c} , w zależności od rasy u osób z porównywalnymi wartościami glikemii.

Herman i wsp. [26] badali grupę 3819 osób z nieprawidłową tolerancją glukozy w wieku ≥ 25 lat (śr. 51 lat), ze średnią HbA_{1c} wynoszącą 5,91% (z czego dla rasy białej 5,78%, Latynosów 5,93%, Azjatów 6,00%, Indian 6,12%, a dla rasy czarnej 6,18%). Wykazali oni różnice w wartości HbA_{1c} u ludzi różnych ras mimo uwzględnienia odmienności między grupami pod względem: wieku, płci, wykształcenia, stanu cywilnego, ciśnienia tętniczego, BMI, hematokrytu, stężenia glukozy na czczo i po OGTT, insulinooporności (tab. 1) [26].

Podsumowanie

Wczesne rozpoznanie cukrzycy, przed wystąpieniem objawów hiperglikemii, ma kluczowe znaczenie dla dalszych losów chorego, bowiem normalizacja stężenia glukozy w początkowym okresie leczenia w największym stopniu zabezpiecza przed późnymi powikłaniami. Bardzo istotną kwestią jest wprowadzenie prostych i dokładnych technik diagnostycznych. Dotychczas rozpoznanie cukrzycy opierało się na oznaczeniu stężenia glukozy. Ostatnio na podstawie wyników badań populacyjnych wprowadzono do diagnostyki cukrzycy oznaczenie HbA_{1c} . Zastosowanie HbA_{1c} do rozpoznania cukrzycy znacząco upraszcza procedury diagnostyczne.

Tabela 1. Porównanie wyników badań w zakresie potwierdzenia rozpoznania cukrzycy różnymi metodami

Badanie	Punkt odcięcia HbA_{1c} (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)
Chol i wsp. [25]			
	5,0	97,2	11,5
	5,6	82,2	71,7
	5,9	67,6	90,7
	6,6	37,2	99,2
Lu i wsp. [23]			
Populacja <i>Melbourne Pathology</i>			
	5,5	97,8	BD
	6,2	82,2	78,8
	6,5	BD	88,8
	7,0	BD	98,2
Populacja <i>AusDiab</i>			
	5,5	83,5	BD
	6,5	BD	99,9
	7,0	BD	100
Kramer i wsp. [16]			
	6,5	44	79
	6,15	63	60
Bennett i wsp. [17]			
	6,1	78–91	79–84
Kumar i wsp. [21]			
	6,5	65	88
	7,0	42	92
Dong i wsp. [24]			
		48	97,8
Cavagnoli i wsp. [22]			
	5,9	63	66
	6,5	20,9	95,3
	7,0	BD	99,5
	8,0	BD	99,8
	6,0	74	72
Peter i wsp. [18]			
	6,5	46,8	98,7
Pajunen i wsp. [19]			
	6,5	35–47	BD
	6,0	67–68	BD

BD — brak danych

Może jednak być obarczone błędem wynikającym z niestabilności badania wykonywanego przy użyciu metod analitycznych innych niż referencyjne według cyklicznej (a nie jednorazowej) standaryzacji. Nierozstrzygniętą kwestią pozostaje wartość HbA_{1c} , powyżej której należy rozpoznać cukrzycę. Przyjęcie zbyt niskich wartości zwiększa czułość, a obniża specyficzność (lub na odwrót), co oznacza, że znacząca grupa osób będzie poddana leczeniu z powodu błędnego rozpoznania cukrzycy. Może to gene-

rować nieuzasadnione wydatki na leki przeciwcukrzycowe. Przyjęcie wyższych wartości HbA_{1c} powoduje z kolei zmniejszenie czułości, co skutkuje nierozpoznaniem cukrzycy u osób już chorujących, z negatywnymi skutkami zdrowotnymi wynikającymi z opóźnienia rozpoczęcia terapii. Ustalenie wartości referencyjnej dla odsetka diagnostycznej HbA_{1c} wymaga głębokiego namysłu i przeprowadzenia dokładnych badań epidemiologicznych w każdej populacji, w której rozważa się wprowadzenie tego kryterium. Wprowadzenie HbA_{1c} jako kryterium diagnostycznego cukrzycy w naszym kraju wymaga starannego rozważenia, między innymi ze względu na brak danych dotyczących polskiej populacji, kosztów badania w aspekcie nakładów na służbę zdrowia oraz niebezpieczeństwo dużego odsetka fałszywych wyników przy badaniu niewystandaryzowanymi metodami.

PIŚMIENNICTWO

1. IDF Diabetes Atlas. Wyd. 5. 2011; <http://www.idf.org/diabetes-atlas/>.
2. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877–890.
3. Wittek A., Sokalski B., Grzeszczak W., Strojek K. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009; 117: 350–353.
4. Swoboda R., Sirek S., Markowicz A., Strojek K. Objawy kliniczne hiper- i hipoglikemii u chorych na cukrzycę. *Probl. Med. Rodz.* 2009; 4: 5–9.
5. Savona-Ventura C., Mogensen C. Historia cukrzycy. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011: 25–27.
6. Gabir M., Hanson R., Dabelea D. i wsp. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1113–1118.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. *Diabetol. Prakt.* 2011; 12: supl. A.
8. Moczulski D. Wielka Interna. *Diabetologia*. Medical Tribune Polska 2010.
9. Sacks D.B. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011; 34: 518–523.
10. Gomez-Perez F., Aguilar-Salinas C., Almeda-Valdes P., Cuevas-Ramos D., Lerman Garber I., Rull J. HbA_{1c} for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. *Arch. Med. Res.* 2010; 41: 302–308.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (supl. 1): S11–S61.
12. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
13. Jesudason D., Dunstan K., Leong D., Wittert G. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes. Implications for the use of FPG and HbA_{1c} for cost-effective screening. *Diabetes Care* 2003; 26: 485–490.
14. Carson A., Reynolds K., Fonseca V., Muntner P. Comparison of A1c and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 95–97.
15. Olson D., Rhee M., Herrick K., Ziemer D., Twombly J., Phillips L. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1c-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33: 2184–2189.
16. Kramer C., Araneta M., Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 101–103.
17. Bennett C., Guo M., Dharmage S. HbA_{1c} as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet. Med.* 2007; 24: 333–343.
18. Peter A., Fritsche A., Stefan N., Heni M., Häring H., Schleicher E. Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2011; 119: 234–237.
19. Pajunen P., Peltonen M., Eriksson J. i wsp. HbA_{1c} in diagnosing and predicting type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet. Med.* 2011; 28: 36–42.
20. Christensen D., Witte D., Kaduka L. i wsp. Moving to an A1c-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010; 33: 580–582.
21. Kumar P., Bhansali A., Ravikiran M. i wsp. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2832–2835.
22. Cavagnoli G., Comerlato J., Comerlato C., Renz P.B., Gross J.L., Camargo J.L. HbA_{1c} measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet. Med.* 2011; 28: 31–35.
23. Lu Z., Walker K., O’Dea K., Sikaris K., Shaw J. A1C for screening and diagnosis of type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care* 2010; 33: 817–819.
24. Dong X.L., Liu Y., Sun Y. i wsp. Comparison of HbA_{1c} and OGTT criteria to diagnose diabetes among Chinese. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2011; 119: 366–369.
25. Chol S., Kim T., Lim S., Park K., Jang H., Cho N. Hemoglobin A1C as a diagnostic tool for diabetes screening and new onset diabetes prediction. *Diabetes Care* 2011 (opublikowano w internecie przed wydrukowaniem: 18.02.2011, doi:10.2337/dc10-0644).
26. Herman W., Ma Y., Lachin J. i wsp. Differences in A1c by Race and Ethnicity Among Patients With Impaired Glucose Tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453–2457.