

Iwona Towpik¹, Ewa Gronkowska², Krystyna Jedynasty³, Aksana Krauchuk⁴, Jerzy Lipka⁵, Maria Modzelewska⁶, Adam Pawlikowski⁷, Mirosława Polaszewska-Muszyńska⁸, Maria Ołdziejewska⁹, Maria Rogalska¹⁰, Adam Sienkiewicz¹¹, Ewa Zakrzewska¹⁰, Dariusz Gozdowski¹², Edward Franek^{3, 13}

¹Poradnia Diabetologiczna, Szpital Wojewódzki SP ZOZ, Zielona Góra

²Poradnia Diabetologiczna, Przychodnia Specjalistyczna, Tarnobrzeg

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA, Warszawa

⁴Przychodnia Lekarska Szombierki, Bytom

⁵NZOZ Przychodnia Rejonowa nr 1, Biała Podlaska

⁶NZOZ DiabMed, Poznań

⁷Poradnia Diabetologiczna, Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej, Jelenia Góra

⁸Bydgoskie Centrum Diabetologii i Endokrynologii, Bydgoszcz

⁹NZOZ Ars Medica, Olsztyn

¹⁰NZOZ Rogalska-Zakrzewska, Olsztyn

¹¹NZOZ Millenium, Kołobrzeg

¹²Katedra Doświadczalnictwa i Bioinformatyki, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Warszawa

¹³Zakład Epigenetyki Człowieka IMDiK PAN, Warszawa

Hemoglobina glikowana w diagnostyce cukrzycy w populacji polskiej po 45. roku życia — badanie wieloośrodkowe

Glycated hemoglobin for diagnosis of diabetes in polish population of more than 45 years of age — a multicenter study

STRESZCZENIE

Wstęp. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) wprowadziło w 2010 r. nowe kryterium rozpoznania cukrzycy — wartość $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) do tej pory nie wprowadziło tego kryterium. Celem niniejszego badania było określenie jego zgodności z zalecanymi przez PTD kryteriami „glikemicznymi” w populacji polskiej.

Metody. Badanie przeprowadzono w ramach akcji „Cukrzyca — wygramy razem!”, prowadzonej m.in.

w 10 miastach Polski u osób po 45. roku życia, bez rozpoznanej cukrzycy, ale ze współistniejącymi czynnikami ryzyka jej rozwoju. Oznaczenia hemoglobiny glikowanej wykonywano na miejscu za pomocą aparatu A1cNow+ (Bayer HealthCare). U osób z wartościami $HbA_{1c} > 5,6\%$ według protokołu badania wykonywano oznaczenie glikemii na czczo i doustny test tolerancji glukozy.

Wyniki. Badaniem objęto łącznie 1889 osób, u których oznaczono wartość HbA_{1c} . Grupa z wartościami $HbA_{1c} \leq 5,6\%$ liczyła 1156 osób (założono, że żadna z nich nie miała cukrzycy), grupa z wartościami HbA_{1c} w zakresie 5,7–6,4% — 609 osób, a grupa z wartościami $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ — 124 osoby, ale tylko odpowiednio u 168 i 89 z nich udało się ustalić rozpoznanie (lub wykluczenie) cukrzycy na podstawie kryteriów glikemicznych. Czulość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna oznaczenia HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy wynosiły dla wartości $HbA_{1c} = 6,5\%$, odpowiednio, 0,827; 0,982; 0,753 i 0,989. U 75% chorych z $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ rozpoznano, a u 25% nie rozpoznano cukrzycy na podstawie kryteriów

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Klinika Chorób Wewnętrznych,

Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Tel.: 22 508 14 05, faks: 22 508 14 00,

e-mail: Edward.Franek@cskmswia.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 4, 131–137

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 26.09.2012

Przyjęto do druku: 07.11.2012

glikemicznych. Spośród chorych z $\text{HbA}_{1c} \leq 6,4\%$ tylko u 1,14% rozpoznano cukrzycę.

Wnioski. Przyjęcie rekomendowanej przez ADA wartości $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ jako dodatkowego kryterium rozpoznania cukrzycy zwiększyłoby rozpoznawalność tej choroby w Polsce o maksymalnie około 25%. (Diabet. Klin. 2012; 1, 4: 131–137)

Słowa kluczowe: glikemia, hemoglobina glikowana, rozpoznanie cukrzycy

ABSTRACT

Introduction. American Diabetes Association (ADA) introduced in 2010 a new criterion for the diagnosis of diabetes — HbA_{1c} level of $\geq 6.5\%$. Polish Society of Diabetology (PTD) up to now has not accepted this criterion. This study aimed to assess a concordance of this criterion with advised by the PTD glyceemic criteria in the polish population.

Methods. The study was performed in the frames of the screening action „Diabetes — let’s win together!” in 10 Polish cities in subjects older than 45 years, with no previously diagnosed diabetes but with existing diabetes risk factors. The assessment of HbA_{1c} was performed using point of care device A1cNow+ (Bayer HealthCare). In subjects with HbA_{1c} levels of $> 5.6\%$, according to the protocol fasting plasma glucose was estimated and oral glucose tolerance test was performed.

Results. The analysis comprised 1889 subjects in whom HbA_{1c} was estimated. The group with $\text{HbA}_{1c} \leq 5.6\%$ comprised 1156 subjects (it has been assumed that no one from this group suffered from diabetes), group with HbA_{1c} 5.7–6.4% — 609 subjects, and the group with $\text{HbA}_{1c} \geq 6.5\%$ — 124 subjects. However in only 168 and 89 from those subjects, respectively, the diagnosis of diabetes could be confirmed or excluded according to the glyceemic criteria. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for $\text{HbA}_{1c} = 6.5\%$ were 0.827; 0.982; 0.753 i 0.989, respectively. In 75% of subjects with $\text{HbA}_{1c} \geq 6.5\%$ diabetes was diagnosed basing on glyceemic criteria, whereas in 25% it was not. Diabetes was diagnosed only in 1.14% of subjects with $\text{HbA}_{1c} \leq 6.4\%$.

Conclusions. The adaptation of recommended by ADA HbA_{1c} -based diagnostic criterion of diabetes as an additional criterion in Poland would increase the prevalence of this disease of up to about 25%. (Diabet. Klin. 2012; 1, 4: 131–137)

Key words: glycemia, glycated hemoglobin, diabetes diagnosis

Wstęp

W 2010 r. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zarekomendowało zastosowanie oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w diagnostyce cukrzycy, ustalając jako próg diagnostyczny wartość odsetkową $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ [1]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne do tej pory [2] nie zaleca stosowania oznaczenia HbA_{1c} do rozpoznania cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną tego oznaczenia w populacji polskiej. Istotnie, żadne z laboratoriów analitycznych w naszym kraju nie znajduje się na liście jednostek certyfikowanych przez *National Glycated Hemoglobin Standardization Program* (NGSP) [3], choć w niektórych polskich laboratoriach można wykonać oznaczenie hemoglobiny glikowanej metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high pressure liquid chromatography*), którą uznaje się za technikę referencyjną.

Jednak również w Polsce istnieje łatwy dostęp do metod certyfikowanych przez NGSP, do których należy m.in. oznaczenie HbA_{1c} we krwi za pomocą analizatora A1cNow+ (Bayer Health Care). Aparat ten do oznaczenia stężenia hemoglobiny całkowitej wykorzystuje metodę chemiczną (przekształcenie hemoglobiny do methemoglobiny i oznaczenie intensywności zabarwienia tej ostatniej), a do oznaczenia stężenia HbA_{1c} metodą immunologiczną. Oznaczenia można prowadzić we krwi pełnej, pobranej z żyły albo z palca.

Celem opisywanego badania było ustalenie wartości badania HbA_{1c} w diagnostyce przesiewowej oraz rozpoznawaniu cukrzycy w populacji polskiej.

Materiały i metody

Badanie przeprowadzono w ramach akcji „Cukrzyca — wygrajmy razem!”, prowadzonej przez Kapitułę Nagrody Zaufania „Złoty Otis” we współpracy z firmami Bayer, Berlin Chemie-Menarini, Oceanic i Dynevo Ukraine, w ramach której w 10 miastach Polski i 10 miastach Ukrainy zaproszono osoby po 45. roku życia, bez rozpoznanej cukrzycy, ale ze współistniejącymi czynnikami ryzyka jej rozwoju, do wykonania oznaczenia hemoglobiny glikowanej za pomocą aparatu A1cNow+ (Bayer HealthCare). W Polsce badania prowadzono w Białej Podlaskiej, Bydgoszczy, Bytomiu, Jeleniej Górze, Kołobrzegu, Olsztynie, Poznaniu, Tarnobrzegu, Warszawie i Zielonej Górze. O badaniu informowano w ramach akcji medialnej prowadzonej w internecie oraz poprzez plakaty rozwieszone w szpitalach, poradniach i w miejscach publicznych. W niniejszej publikacji wykorzystano dane uzyskane w trakcie tego programu.

Tabela 1. Podstawowe parametry całej grupy badanej oraz w zależności od wartości hemoglobiny glikowanej

Parametr	Cała grupa (n = 1889)	HbA _{1c} ≤ 5,6% (n = 1156)	HbA _{1c} 5,7–6,4% (n = 609)	HbA _{1c} ≥ 6,5% (n = 124)	ANOVA lub test mediany
Płeć (liczba i odsetek kobiet)	1121 (59,3)	680 (58,8)	378 (62,1)	63 (50,8)	p = 0,06
Wiek (lata)	57,8 ± 13,7	55,5 ± 13,6	61,3 ± 13,5	61,6 ± 10,3	p < 0,001
Masa ciała [kg]	77,1 ± 15,3	74,1 ± 14,3	80,8 ± 15,3	86,4 ± 15,9	p < 0,001
BMI [kg/m ²]	27,5 ± 4,9	26,3 ± 5,6	29,1 ± 4,7	30,8 ± 4,9	p < 0,001
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	130 ± 15	130 ± 15	135 ± 15	142 ± 18	p < 0,001
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	80 ± 9	80 ± 10	84 ± 9	86 ± 9	p < 0,001
Nadciśnienie w wywiadzie (liczba chorych, odsetek)	606 (32,1)	306 (16,2)	220 (36,1)	80 (64,5)	p < 0,001
Choroba układu sercowo- -naczyniowego inna niż nadciśnienie w wywiadzie (liczba chorych, odsetek)	413 (21,9)	279 (24,1)	134 (22)	28 (22,6)	NS

Zbierano następujące informacje: płeć, wiek, zawód, wywiad dotyczący nadciśnienia tętniczego (oraz pomiar ciśnienia) i chorób układu sercowo-naczyniowego, a także innych schorzeń, u kobiet zaś dodatkowo wywiad dotyczący przebytej cukrzycy ciężarnych, urodzenia dziecka o wadze powyżej 4 kg i obecności zespołu policystycznych jajników. Wywiad prowadziły przeszkolone pielęgniarki, które wykonywały także pomiar ciśnienia tętniczego, mierzyły parametry antropometryczne oraz prowadziły oznaczenia hemoglobiny glikowanej we krwi przy użyciu analizatora A1cNow (Bayer HealthCare, Bazylea, Szwajcaria). Osoby, u których stwierdzono wartość odsetkową HbA_{1c} powyżej 5,6%, zapraszono do przeprowadzenia diagnostyki cukrzycy wg standardów PTD, która polegała na oznaczeniu w kolejnych dniach glikemii na czczo i wykonaniu testu tolerancji glukozy.

Uzyskano dane u łącznie 1956 osób, jednak oznaczenia HbA_{1c} wykonano tylko u 1889 spośród nich. W niniejszej pracy analizowano tę ostatnią grupę. W części dotyczącej rozpoznania cukrzycy analizę przeprowadzono tylko dla tych osób, u których dysponowano wystarczającą liczbą danych, aby można było rozpoznać cukrzycę według kryteriów PTD (patrz sekcja „Wyniki”). Mimo że 26 osób z wartością HbA_{1c} > 5,6% podało w wywiadzie chorobę mogącą wpływać na oznaczenie (niedokrwistość — 3 osoby, wrzód żołądka — 1, astma, bezdech senny lub POChP — 11, nowotwór — 7, RZS — 2 i alkoholizm/marskość wątroby — 2 osoby), nie można było u nich rozpoznać lub wykluczyć obec-

ności zaburzenia gospodarki węglowodanowej na podstawie kryteriów glikemicznych, nie zostały zatem włączone do tej ostatniej analizy.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu statystycznego STATISTICA (StatSoft, Tulsa, USA) wersja 8. v1. Używano testu χ^2 do porównań między grupami, a prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy diagnozowanej wg kryteriów PTD w zależności od wartości odsetkowej HbA_{1c} oceniono przy użyciu modelu regresji logistycznej z uwzględnieniem wieku i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Progi diagnostyczne HbA_{1c} pozwalające z danym prawdopodobieństwem na rozpoznanie cukrzycy wyliczono z równania regresji, a czułość i swoistość oraz dodatnią i ujemną wartość predykcyjną (PPV i NPV) testu — z odpowiednich wzorów.

Wyniki

Podstawowe dane analizowanych osób przedstawiono w tabeli 1, łącznie z podziałem na grupy w zależności od wartości odsetkowej HbA_{1c}. Grupa z wartościami HbA_{1c} ≤ 5,6% liczyła 1156 osób (61,2% analizowanej populacji), grupa z wartościami HbA_{1c} 5,7–6,4% — 609 (32,2%), a grupa z wartościami HbA_{1c} ≥ 6,5% — 124 (6,6% populacji). Jak widać, osoby z wartościami HbA_{1c} < 5,7% były młodsze, miały najniższą masę ciała, BMI i ciśnienie tętnicze (a także najrzadziej cierpiały na nadciśnienie).

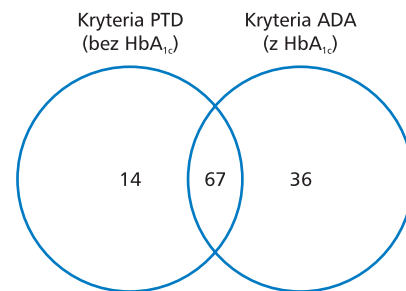
U znacznego odsetka osób z wartościami HbA_{1c} > 5,6% nie udało się zgromadzić wystarczają-

Tabela 2. Liczba i odsetek chorych w grupach z różną wartością HbA_{1c}

	Osoby z prawidłową gospodarką węglowodanową	Chorzy tylko z IFG	Chorzy tylko z IGT	Chorzy równocześnie spełniający kryteria IFG + IGT	Chorzy na cukrzycę
Osoby z HbA _{1c} 5,7–6,4% (n = 168)	71 (42,3%)	32 (19,1%)	17 (10,1%)	34 (20,2%)	14 (8,3%)
Średnia wartość FPG [mg/dl] u osób z HbA _{1c} 5,7–6,4%	86 (59–99)	109 (100–154)	88 (78–99)	107 (96–132)	133 (89–188)
Średnia wartość glikemii [mg/dl] w 2. godzinie OGGT u osób z HbA _{1c} 5,7–6,4%	107 (52–139)	121 (77–139)	153 (141–184)	156 (141–189)	172 (102–210)
Osoby z HbA _{1c} ≥ 6,5% (n = 89)	3 (3,4%)	3 (3,4%)	0 (0%)	16 (18,0%)	67 (75,2%)
Średnia wartość FPG [mg/dl] u osób z HbA _{1c} ≥ 6,5%	94 (85–89)	106 (101–111)	NA	123 (100–186)	147 (80–319)
Średnia wartość glikemii [mg/dl] w 2. godzinie OGGT u osób z HbA _{1c} ≥ 6,5%	114 (96–125)	138 (134–140)	NA	169 (142–193)	228 (110–373)

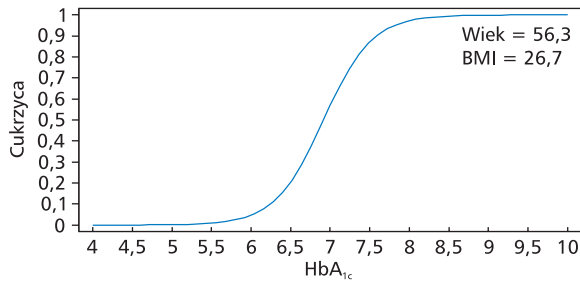
FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; OGGT (*oral glucose tolerance test*) — test doustnego obciążenia glukozą; IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — upośledzona tolerancja glukozy

jących danych, aby rozpoznać lub wykluczyć cukrzycę, nieprawidłową glikemię na czczo lub upośledzoną tolerancję glukozy. Po wykluczeniu tych osób do dalszej analizy zakwalifikowano jedynie 168 osób (27,6%) z grupy z wartościami HbA_{1c} 5,7–6,4% oraz 89 osób (71,8%) z grupy z wartościami HbA_{1c} ≥ 6,5%. Osoby te pochodziły z różnych ośrodków, zatem weryfikacja oparta na kryteriach glikemicznych ma także charakter wielośrodkowy. W tabeli 2 pokazano wartości liczbowe i odsetkowe osób z poszczególnymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (norma, stan przedcukrzycowy, cukrzyca) w tych dwóch grupach. Na rycinie 1 zaprezentowano, u ilu chorych z HbA_{1c} > 5,6% i możliwą oceną kryteriów glikemicznych można było rozpoznać cukrzycę wg kryteriów PTD i kryteriów ADA, a u ilu z nich wg kryteriów jednego tylko z tych towarzystw. Jak można łatwo obliczyć wg danych z tej grupy, uwzględnienie wartości HbA_{1c} ≥ 6,5% jako kryterium diagnostycznego zwiększyłoby rozpoznanie cukrzycy w Polsce o 35%. Gdyby jednak włączyć do takiej analizy wszystkich chorych z HbA_{1c} ≥ 6,5% (także tych, u których nie można było z powodu braku danych rozpoznać cukrzycę na podstawie kryteriów glik-



Rycina 1. Liczba chorych z HbA_{1c} > 5,6% i możliwą oceną kryteriów glikemicznych, u których można było rozpoznać cukrzycę wg kryteriów PTD i ADA oraz wg kryteriów jednego tylko z tych towarzystw

micznych, czyli 124 – 89 = 35 chorych), odsetek ten wzrósłby do 46,7%. Jak wynika z ryciny 1, u 22 osób spośród 89 można było rozpoznać cukrzycę tylko na podstawie wartości HbA_{1c} (chorzy ci nie spełniali kryteriów glikemicznych rozpoznania). Grupa ta była klinicznie porównywalna z grupą 67 chorych, którzy spełniali zarówno kryteria glikemiczne, jak i kryterium HbA_{1c} (odpowiednio, kobiety 45 vs 46%, NS, wiek 61,6 ± 6,7 roku vs 60,6 ± 9,4 roku, NS, masa



Rycina 2. Model regresji logistycznej oceniający prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy diagnozowanej wg kryteriów PTD w zależności od odsetka HbA_{1c} (adiustowany do wieku i BMI)

ciała $91,1 \pm 14,2$ vs $86,5 \pm 16,5$ kg, NS, BMI $31,5 \pm 2,8$ vs $30,5 \pm 5,4$ kg/m², NS).

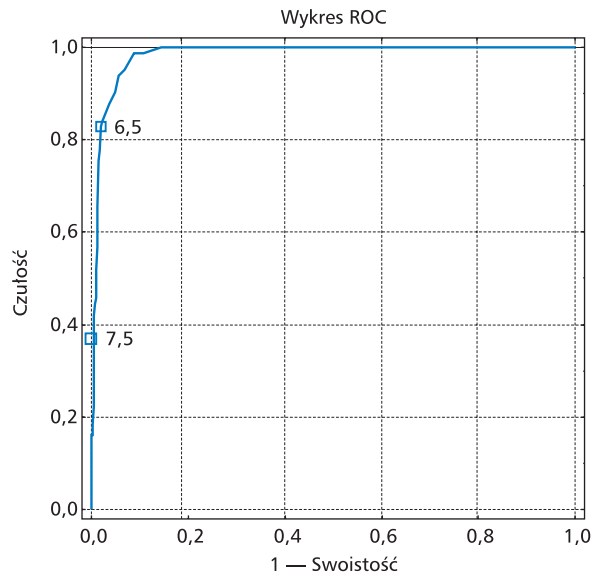
Za pomocą modelu regresji logistycznej oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy diagnozowanej według kryteriów PTD w zależności od wartości odsetkowej HbA_{1c}. Na rycinie 2 przedstawiono funkcję regresji logistycznej dla zależności między wartością HbA_{1c} a prawdopodobieństwem wystąpienia cukrzycy. Jest to funkcja dla średnich wartości z badanej grupy osób dla pozostałych dwóch zmiennych, tj. wieku i BMI (średni wiek — 56,3 roku, BMI — 26,7). Na podstawie uzyskanej funkcji regresji logistycznej można stwierdzić, że np. dla wartości HbA_{1c} = 6,5% (chodzi o konkretną wartość, nie zaś o grupę wyników HbA_{1c} ≥ 6,5%) prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy wynosi 0,202 (czyli 20,2-procentowe ryzyko wystąpienia cukrzycy), natomiast dla wartości HbA_{1c} = 7,585 prawdopodobieństwo to wynosi 0,9. Wpływ wieku i BMI na zmienną zależną był nieznamienisty statystycznie (odpowiednio, $p = 0,12$ i $0,23$).

Aby ocenić odsetkową liczbę osób z cukrzycą i bez cukrzycy dla grup z HbA_{1c} < 6,5% bądź HbA_{1c} ≥ 6,5%, założono, że żadna z osób z wartością HbA_{1c} < 5,7 nie miała cukrzycy. W tabeli 3 przedstawiono liczby odsetkowe chorych z cukrzycą i bez cukrzycy w grupach z wartością HbA_{1c} < 6,5% albo HbA_{1c} ≥ 6,5% przy takim założeniu.

Krzywą ROC przedstawiono na rycinie 3. Czułość i swoistość rozpoznania dla wartości HbA_{1c} ≥ 6,5%, ≥ 7 oraz ≥ 7,5% przedstawiono w tabeli 4. Liczebność całej grupy z wartością HbA_{1c} ≥ 7% wynosiła 68 osób, przy czym u 52 zgromadzone dane pozwalały na rozpoznanie lub wykluczenie cukrzycy na podstawie kryteriów glikemicznych. Dla populacji z HbA_{1c} ≥ 7,5% liczby te wynosiły, odpowiednio, 41 i 34.

Tabela 3. Odsetki osób z cukrzycą i bez cukrzycy w grupach z wartością HbA_{1c} ≤ 6,4% albo HbA_{1c} ≥ 6,5% (przy założeniu, że żadna z osób z wartością HbA_{1c} < 5,7% nie miała cukrzycy)

Wartość HbA _{1c}	Odsetek osób bez cukrzycy	Odsetek osób z cukrzycą
≤ 6,4%	98,86%	1,14%
≥ 6,5%	24,72%	75,28%



Rycina 3. Krzywa ROC pokazująca czułość i swoistość (na osi pokazano wartość 1 — swoistość) badania HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy

Tabela 4. Czułość, swoistość, dodatnia (PPV, positive prognostic value) i ujemna (NPV, negative prognostic value) wartość predykcyjna oznaczenia HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy

	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
HbA _{1c} ≥ 6,5%	0,827	0,982	0,753	0,989
HbA _{1c} ≥ 7%	0,519	0,992	0,808	0,969
HbA _{1c} ≥ 7,5%	0,370	0,997	0,882	0,960

Dyskusja

Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że w populacji badanej 6,6% osób charakteryzowało się wartością HbA_{1c} ≥ 6,5%. Dołączenie takiego kryterium do innych kryteriów rozpoznania cukrzycy spowodowałoby znaczny wzrost

rozpoznawalności i chorobowości na cukrzycę w Polsce (zakładając ograniczoną dostępność do oznaczeń HbA_{1c}, można z grubsza szacować, że byłby to wzrost o około 20% lub nawet mniej). Skutek ten byłby podobny do skutku, jaki miało wprowadzenie w latach 90. ubiegłego wieku nowych kryteriów ADA, które spowodowały wzrost rozpoznawalności cukrzycy o około 30% [4]. Konsekwencją tego stwierdzenia jest wiele pytań.

Po pierwsze, czy takie zwiększenie rozpoznawalności cukrzycy byłoby dobre dla chorych? Autorzy niniejszej pracy uważają, że tak. Zarówno chory z rozpoznaną cukrzycą, jak i leczący go lekarz przykładają na pewno więcej wagi do takiego rozpoznania niż do rozpoznania stanu przedcukrzycowego. Następstwem takiej diagnozy będzie wcześniejsze i bardziej intensywne leczenie, prowadzące do spadku HbA_{1c}. Zważywszy, że im większa wartość HbA_{1c} (również w zakresie wartości prawidłowych i wartości w zakresie 5,7–6,4%), tym większe ryzyko sercowo-naczyniowe [5], a także ryzyko retinopatii [1], postępowanie takie powinno prowadzić do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, ryzyka rozwoju retinopatii, a być może także zmniejszenia ryzyka innych powikłań cukrzycy.

Po drugie, czy zwiększenie rozpoznawalności cukrzycy spowodowałoby wzrost kosztów generowanych przez tę chorobę dla budżetu i dla pacjentów? Odpowiedź na to pytanie niewątpliwie brzmi — tak. Przy założeniu wzrostu rozpoznawalności o około 20%, taki sam byłby prawdopodobnie wzrost kosztów leczenia. Zapewne, w dłuższym okresie, na skutek zmniejszenia częstości powikłań cukrzycy, nastąpiłby spadek kosztów bezpośrednich i pośrednich przez nie generowanych, jednak w obecnej sytuacji gospodarczej nie wydaje się, żeby budżet NFZ był w stanie udźwignąć doraźne obciążenia związane z cukrzycą. Uwzględniając sytuację ekonomiczną, mimo że rozstrzygnięcie kwestii finansowych nie wydaje się do końca zadaniem lekarza i naukowca, autorom niniejszej pracy trudno jest uznać za nieistotne pytanie, czy rozpoznanie przy użyciu kryterium HbA_{1c} obejmuje tę samą grupę chorych co rozpoznanie dzięki kryteriom glikemicznym [6].

Wyniki niniejszej pracy nie pozwalają na ustalenie progu diagnostycznego cukrzycy dla wartości HbA_{1c} = 6,5%, jeśli za „złoty standard” rozpoznania uzna się kryteria glikemiczne. Dodatnia wartość predykcyjna testu dla progu 6,5% wynosi 0,753, co oznacza, że prawdopodobieństwo rozpoznania cukrzycy u osoby z wartością HbA_{1c} ≥ 6,5% na podstawie kryteriów glikemicznych wynosi 75,3%. Innymi słowy, w badanej populacji diagnozę cukrzycy

na podstawie HbA_{1c} można postawić u 25% osób więcej niż diagnozę ustaloną na podstawie kryteriów glikemicznych. W badanej populacji próg taki mógłby być określony raczej dla wartości HbA_{1c} = 7,5%, dla której PPV wynosi 0,882, co oznaczałoby wzrost rozpoznawalności cukrzycy jedynie o 12%. Wydaje się, że nie byłby to znaczący wzrost, a z drugiej strony ustalenie takiego progu pozwoliłoby na szybkie rozpoznanie choroby w sytuacjach, kiedy byłoby to konieczne. Przykładem takiej sytuacji mogą być np. chorzy przyjmowani do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego, u których diagnostyka cukrzycy jest niezbyt miarodajna (podobnie jak w innych ostrych stanach, które mogą towarzyszyć hiperglikemii). Należy jednak pamiętać, że niniejsza praca nie ustala dla populacji polskiej progu HbA_{1c}, od którego zaczynają się powikłania cukrzycy, na której to podstawie ADA przyjęło próg diagnostyczny = 6,5% [7]. Gdyby kryterium rozpoznania ustalać na takiej podstawie, wartość HbA_{1c} musiałaby wynosić 6,5%, a kryterium to opierałoby się na wynikach badań międzynarodowych, ponieważ w populacji polskiej nie ma prospektywnych badań określających wystąpienie powikłań cukrzycy w zależności od wartości HbA_{1c}.

W badanej populacji próg rozpoznania cukrzycy dla HbA_{1c}, pozwalający na rozpoznanie tej choroby ze stuprocentową pewnością różni się znacznie od proponowanego przez ADA i EASD kryterium 6,5%. W publikacji Międzynarodowego Komitetu Ekspertów [7] nie podano jednak danych, które można by porównać z danymi w niniejszej pracy. W publikacji porównującej kryterium HbA_{1c} z kryteriami glikemicznymi podano dodatnią wartość predykcyjną HbA_{1c} ≥ 6,5% równą 88%, jednak dotyczyła ona ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciągu 10 lat obserwacji [8]. Nie jest zatem jasne, jak przyjęcie tego kryterium zmieniłoby (lub zmieniło) rozpoznawalność cukrzycy w Stanach Zjednoczonych, a także nie jest możliwe porównanie danych uzyskanych w niniejszej pracy.

Niezależnie od tego, obliczony próg diagnostyczny należy traktować jako ważny tylko dla oznaczeń HbA_{1c} prowadzonych przy życiu aparatu A1cNow+, który ponadto jest dostępną w naszym kraju metodą oznaczenia, certyfikowaną przez NGSP. Możliwy jest także inny próg, jak np. jest prawdopodobnie w populacjach rasy żółtej [9]. Również w populacji amerykańskiej dokładność oznaczenia HbA_{1c} w diagnostyce może być zmienna, zależnie m.in. od definicji cukrzycy użytej jako „złoty standard” [8].

Badanie ma także wiele innych ograniczeń. U dużej części chorych, szczególnie w populacji

z wartością HbA_{1c} > 5,6%, ale < 6,5%, braki danych nie pozwoliły na jednoznaczne rozpoznanie (lub nie) cukrzycy. U osób tych zwykle nie wykonano w ogóle oznaczeń glikemii lub też wykonano tylko jeden pomiar glikemii na czczo. Jeden pomiar, jeżeli uzyskana wartość jest prawidłowa, wystarcza w codziennej praktyce do wykluczenia cukrzycy, jednak jest prawdopodobnie niewystarczający w warunkach badania klinicznego, u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy. Takich pacjentów wykluczono z dalszej analizy, a ponieważ stanowili oni nieco ponad 70% całej grupy, należy uznać ten fakt za ograniczenie badania, podobnie jak to, że badana populacja nie była reprezentatywna i obejmowała jedynie chorych po 45. roku życia ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy.

Innym ograniczeniem badania jest niewątpliwie użycie do oznaczenia krwi pobranej z palca. Zrobiono jednak wszystko, co możliwe, aby zminimalizować ryzyko rozcieńczenia krwi płynem tkankowym, szkoląc pielęgniarki w prawidłowym pobieraniu krwi. Kolejnym ograniczeniem jest brak możliwości wykluczenia w badaniu przesiewowym chorych, u których występują czynniki mogące wpływać na oznaczenie HbA_{1c}. W trakcie wywiadu zadano wprawdzie pytanie dotyczące chorób innych niż nadciśnienie tętnicze i choroba układu sercowo-naczyniowego (patrz sekcja „Materiał i metody”), ale nie można wykluczyć, że duża część badanych nie podała chorób lub stanów mogących wpływać na wartość oznaczenia.

Za ograniczenie można by także uznać fakt niemożności różnicowania na podstawie uzyskanych wyników cukrzycy typu 2 i typu LADA. Jednak fakt raczej nie ma większego znaczenia w tego typu badaniu.

Niezależnie od podanych powyżej ograniczeń, jest to pierwsze badanie, obejmujące dość dużą populację, określające kryterium diagnostyczne

HbA_{1c} w populacji polskiej, a jego wyniki mogą być pomocne polskim diabetologom i innym lekarzom (szczególnie POZ) rozpoznającym cukrzycę.

Podsumowując, biorąc pod uwagę jedynie kryterium zgodności rozpoznań, a nie kryterium możliwego rozwoju powikłań cukrzycy, w populacji polskiej próg rozpoznania tej choroby byłby prawdopodobnie trudny do ustalenia dla wartości HbA_{1c} 6,5%. Należy jednak pamiętać, że próg ten został przez ADA ustalony nie z powodu zgodności z kryteriami glikemicznymi, ale właśnie ze względu na wzrost częstości występowania powikłań (szczególnie retinopatii) u tych chorych. Przyjęcie rekomendowanej przez ADA wartości HbA_{1c} ≥ 6,5% jako dodatkowego kryterium rozpoznania cukrzycy zwiększyłoby rozpoznawalność tej choroby w Polsce o maksymalnie około 25%.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (supl. 1): S4–S61.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2012; 1 (supl. 1): A1–A52.
3. www.ngsp.com, dostęp dnia 16.08.2012.
4. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371–375.
5. Selvin E i wsp. Glycated haemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults, *NEJM* 2010; 362: 800–811.
6. Sattar N., Preiss D. HbA_{1c} in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forward. *Diabetologia* 2012; 55: 1564–1567.
7. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
8. Selvin S., Steffes M.W., Gregg E., Brancati F.L., Coresh J. Performance of A1c for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 84–89.
9. Choi S.H., Kim T.H., Lim S., Park K.S., Jang H.C., Cho N.H. Hemoglobin A1c as a diagnostic tool for diabetes screening and new-onset diabetes prediction. *Diabetes Care* 2011; 34: 944–949.