

Michael P. Stern, Pedram Fatehi, Ken Williams, Steven M. Haffner

Ocena ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości

Czy potrzebny jest doustny test tolerancji glukozy?

Predicting future cardiovascular disease
Do we need the oral glucose tolerance test?

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 10, 1851–1856

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania było porównanie przydatności doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) z wieloczynnikowymi modelami, uwzględniającymi powszechnie dostępne dane kliniczne do przewidywania wystąpienia w przyszłości chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*).

MATERIAŁ I METODY. Ze spisu ludności w San Antonio losowo wybrano 2662 osoby pochodzenia latynoskiego i 1595 osób rasy białej pochodzenia nie-latynoskiego, w wieku 25–64 lat, niechorujących na CVD i cukrzycę w chwili rozpoczęcia badania. Na początku badania zebrano od osób zakwalifikowanych dokładny wywiad medyczny, informacje na temat palenia tytoniu oraz zbadano ich wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ciśnienie tętnicze, glikemię i insulinemię na czczo i 2 godziny po posiłku, stężenie triglicerydów oraz stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL na czczo. Choroba układu sercowo-naczyniowego pojawiła się u 88 osób pochodzenia latynoskiego i 71 osób pochodzenia nie-latynoskiego w czasie 7–8-letniej ob-

serwacji. Stworzono model krokowej, wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej w celu przewidywania występowania CVD. Pola pod krzywą operacyjno-charakterystyczną (ROC, *receiver operator characteristic*) użyto do oceny mocy przewidywania tych modeli.

WYNIKI. Pole powierzchni pod wykresem ROC glikemii w 2 godzinie testu obciążenia glukozą było nieznacznie, nieznamiennie większe niż pod wykresem glikemii na czczo, oba jednak były słabym wskaźnikiem wystąpienia CVD. Pole pod wykresem ROC dla modeli wieloczynnikowych, uwzględniających łatwo dostępne dane kliniczne inne niż glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą, były znacznie i znamiennie większe niż pod krzywymi ROC glikemii. Uwzględnienie OGTT w tych modelach nie zwiększyło ich wartości predykcyjnych.

WNIOSKI. Osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia CVD można skuteczniej rozpoznać za pomocą prostych modeli predykcyjnych niż na podstawie wyniku OGTT. Uwzględnienie tego ostatniego w modelach prawdopodobnie nieznacznie, jeżeli w ogóle, zwiększa ich siłę predykcyjną.

Słowa kluczowe: doustny test tolerancji glukozy, choroby układu sercowo-naczyniowego

ABSTRACT

INTRODUCTION. Our objective was to compare the performance of oral glucose tolerance tests (OGTTs)

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 1, 89–96
Tłumaczenie: lek. Anna Kosmol
Wydanie polskie: Via Medica

and multivariate models incorporating commonly available clinical variables in their ability to predict future cardiovascular disease (CVD).

MATERIAL AND METHODS. We randomly selected 2662 Mexican-Americans and 1595 non-Hispanic whites, 25–64 years of age, who were free of both CVD and known diabetes at baseline from several San Antonio census tracts. Medical history, cigarette smoking history, BMI, blood pressure, fasting and 2-h plasma glucose and serum insulin levels, triglyceride level, and fasting serum total, LDL, and HDL cholesterol levels were obtained at baseline. CVD developed in 88 Mexican-Americans and 71 non-Hispanic whites after 7–8 years of follow-up. Stepwise multiple logistic regression models were developed to predict incident CVD. The areas under receiver operator characteristic (ROC) curves were used to assess the predictive power of these models.

RESULTS. The area under the 2-h glucose ROC curve was modestly but not significantly greater than under the fasting glucose curve, but both were relatively weak predictors of CVD. The areas under the ROC curves for the multivariate models incorporating readily available clinical variables other than 2-h glucose were substantially and significantly greater than under the glucose ROC curves. Addition of 2-h glucose to these models did not improve their predicting power.

CONCLUSIONS. Better identification of individuals at high risk for CVD can be achieved with simple predicting models than with OGTTs, and the addition of the latter adds little if anything to the predictive power of the model.

Key words: oral glucose tolerance test, cardiovascular disease

Wstęp

Głównym powodem, podawanym z reguły jako uzasadnienie wykonywania testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w dużych populacjach, jest konieczność identyfikacji osób z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), bardziej narażonych na wystąpienie cukrzycy. Autorzy wykazali jednak w poprzednich badaniach, że osoby o wysokim ryzyku zachorowania na cukrzycę można skuteczniej zidentyfikować za pomocą modeli analizy wieloczynnikowej, niewymagających wykonywania OGTT [1]. Drugim, podawanym zwykle powodem badań przesiewowych w kierunku IGT, jest fakt, że u osób tych istnieje większe ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego

(CVD, *cardiovascular disease*) [2, 3]. Autorzy badali możliwość skuteczniejszej identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia CVD za pomocą analizy łatwo dostępnych danych klinicznych, niewymagających wykonywania OGTT.

Podobnie jak w poprzednim doniesieniu [1], autorzy oceniali przydatność różnych testów przy zastosowaniu krzywych charakterystyki operatora (ROC, *receiver operator characteristic*), w których czułość testu wyznacza się w zależności do współczynnika prawda-fałsz. W tym znaczeniu czułość testu oznacza odsetek osób, u których wartości wyjściowe były powyżej założonego punktu odcięcia i które w dalszej obserwacji zachorowały na CVD, natomiast wskaźnik fałszywie dodatnich wskazań odnosi się do odsetka osób, które nie zachorowały na CVD. Pole pod krzywą ROC wskazuje, na ile zmienna ciągła przewiduje wystąpienie zdarzenia końcowego. Jeśli czułość testu gwałtownie wzrasta wraz z obniżaniem progu diagnostycznego, z jedynie niewielkim wzrostem liczby wyników fałszywie pozytywnych, pole pod krzywą ROC będzie duże. Odwrotnie, jeśli czułość testu rośnie powoli wraz z obniżaniem progu diagnostycznego, z jednoczesnym szybkim wzrostem liczby wyników fałszywie pozytywnych, pole pod krzywą ROC będzie odpowiednio mniejsze. Różnice powierzchni mogą zostać poddane dalszej analizie w celu sprawdzenia ich istotności statystycznej. Autorzy zastosowali takie podejście, aby porównać przydatność określania wartości glikemii na czczo i wartości glikemii w 2. godzinie OGTT z modelami wieloczynnikowymi do przewidywania ryzyka wystąpienia CVD w przyszłości.

Materiał i metody

Dane prezentowane w tym doniesieniu zebrano jako część badania *San Antonio Heart Study*, którego metodologia została już uprzednio opisana [4–6]. W skrócie, z trzech grup społecznych o niskim, średnim i wysokim dochodzie na osobę wybrano losowo gospodarstwa domowe i wstępnie zakwalifikowano do badania osoby w nich zamieszkujące, w wieku 25–64 lat, w przypadku kobiet zakwalifikowano te, które nie były w ciąży. Nie stosowano żadnych innych kryteriów wykluczenia z badania oprócz tego, że z grupy domostw o niskich dochodach zakwalifikowano jedynie osoby pochodzenia latynoskiego, z powodu zbyt małej liczby osób rasy białej w tych domostwach. Zastosowano losowy, warstwowy podział pozostałych grup w celu rekrutacji przybliżonej liczby osób rasy białej i pochodzenia latynoskiego z grup domostw o średnich i wysokich dochodach.

Wstępne dane zebrano w dwóch okresach, w latach: 1979–1982 i 1984–1988. Do badania włączono w obu fazach 5158 osób, co odpowiada około 65,3% osób wstępnie zakwalifikowanych z wytypowanych gospodarstw domowych. Dane kontrolne zebrano w latach 1987–1991 oraz 1992–1997. Średni czas obserwacji wynosił około 7,5 roku. Podczas badania wstępnego i kontrolnego, przy zastosowaniu metod wcześniej opisanych [4, 5], zbadano: wzrost, masę ciała, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, glikemię na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą, insulinemię na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą, stężenie triglicerydów oraz stężenie na czczo w surowicy cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL. Protokół badania zaakceptowała komisja *University of Texas Health Science* w San Antonio, a od wszystkich uczestników uzyskano pisemną zgodę na udział w próbie klinicznej.

Dane na temat częstości CVD, określanej jako zawał serca, udar mózgu, procedura rewaskularyzacyjna naczyń wieńcowych, zgłaszane przez badanych w wywiadzie lub śmierć z powodów sercowo-naczyniowych [Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wersja 9 (ICD-9, *International Classification of Diseases, Revision 9*), kody 390–459 w karcie zgonu], były dostępne dla 4839 osób, w tym 3736 zbadano повторно lub nastąpił zgon z powodów sercowo-naczyniowych przed wezwaniem na badanie kontrolne, a od 1103 uzyskano informację na temat stanu zdrowia telefonicznie lub podczas wizyty domowej. Z 4839 osób, u których dostępne były dane na temat CVD, 392 wykluczono z analizy z powodu stwierdzonej obecności CVD w czasie badania wstępnego, określanej jako zgłaszany w wywiadzie zawał serca, udar, procedura rewaskularyzacyjna naczyń wieńcowych lub dusznica bolesna (kwestionariusz dusznicy Rose) [7], 190 wykluczono z powodu zgłaszanego przez nich rozpoznania cukrzycy przed badaniem wstępnym. Ostatecznie do analizy końcowej zakwalifikowano 4257 pacjentów. Ponieważ cukrzyca jest uznanym czynnikiem ryzyka CVD, wykluczenie tych osób z analizy zmniejszyło prawdopodobieństwo uznania glikemii za czynnik ryzyka CVD [8]. Autorzy uważają również, że konieczne było wykluczenie tych chorych z grupy analizowanej, ponieważ u osób z rozpoznaną cukrzycą zazwyczaj nie wykonuje się OGTT w celu określenia ryzyka zachorowania na CVD. Spośród 4257 badanych 159 osób (3,7%) przeżyło pierwszy w życiu incydent sercowo-naczyniowy w okresie obserwacji; zanotowano: 22 zgony z powodu CVD, 45 procedur rewaskularyzacyjnych, 56 zgłoszonych przez pacjentów zawałów serca i 36 udarów mózgu. Liczba osób, u których dostęp-

ne były wszystkie dane konieczne do wprowadzenia do modelu analizy wieloczynnikowej, wynosiła 3902; w tej grupie zaobserwowano 145 pierwszych incydentów sercowo-naczyniowych.

Metody statystyczne

Stosując model wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej, wyliczono ilorazy szans CVD dla każdego potencjalnego czynnika ryzyka osobno w grupie kobiet i mężczyzn oraz wspólnie dla obu płci. W wypadku czynników ryzyka o charakterze ciągłym iloraz szans przedstawiono dla wzrostu o jedno odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Następnie stworzono wieloczynnikowy model prognostyczny dla obu płci, przy zastosowaniu metody krokowej regresji logistycznej, w której zmienne, wykazujące znamienne statystycznie ilorazy szans w analizie indywidualnej, włączono do modelu wieloczynnikowego. Wiek, płeć i pochodzenie etniczne zostały uwzględnione w tym modelu niezależnie. (Insulinemii nie włączono do tego modelu, mimo że uzyskała znamienne statystycznie ilorazy szans w analizie indywidualnej, ponieważ starano się ograniczyć dane wykorzystywane w modelu predykcyjnym do zmiennych łatwo dostępnych w warunkach klinicznych). Wartości znamienności, krytyczne do kwalifikacji i analizy w modelu, wynosiły odpowiednio 5 i 10%. Analizy wieloczynnikowe przeprowadzono jedynie na podstawie kompletnych danych pacjentów (2427 osób pochodzenia latynoskiego i 1475 osób rasy białej, CVD stwierdzono u 81 Latynosów i 64 osób rasy białej; z 1693 mężczyzn i 2209 kobiet CVD stwierdzono u 95 mężczyzn i 50 kobiet). Po uwzględnieniu innych zmiennych, w celu oceny dodatkowego wpływu glikemii w 2. godzinie OGTT na ryzyko wystąpienia CVD, stworzono nowy model, włączając stężenie glukozy w 2. godzinie doustnego testu tolerancji glukozy do dotychczasowego modelu. Ostatecznie, modele stworzone dla obu płci łącznie dostosowano do analizy danych każdej płci osobno.

Obliczono krzywe ROC dla glikemii na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą, jak również dla modeli wieloczynnikowych oraz dla każdego 1-procentowego wzrostu liczby wyników fałszywie pozytywnych za pomocą programu SAS PROC LOGISTIC [9]. W celu oceny możliwej zależności nieliniowej między glikemią a częstością CVD stworzono i wykorzystano jako kategorię zmiennych kwintyle glikemii na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą. Aby ocenić dopasowanie modeli, zastosowano test Hosmera-Lemeshowa [9]. Przewidywane ryzyko CVD dla każdej osoby biorącej udział w badaniu, oceniane za pomocą różnych modeli regresji, zostało użyte

do stworzenia krzywych ROC dla tych modeli. Istotność statystyczną różnic pól powierzchni pod krzywymi ROC oceniano za pomocą programu SAS, opracowanego przez DeLong i wsp. [10], zaś przedziały ufności dla ROC wyliczono za pomocą funkcji *roc-comp* w programie Stata [11].

Wyniki

Ilorazy szans dla pojedynczych zmiennych oraz 95-procentowe przedziały ufności (CI, *confidence intervals*) dla wybranych czynników ryzyka przedstawiono w tabeli 1. Dla zmiennych ciągłych ilorazy szans przedstawiono dla wzrostu o 1 SD dla danego czynnika ryzyka. Wszystkie czynniki ryzyka były istotnymi statystycznie wskaźnikami rozwoju CVD, z wyjątkiem pochodzenia etnicznego i wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy u krewnego pierwszego stopnia dla obu płci, analizowanych łącznie i osobno, stężenia cholesterolu frakcji HDL i palenia tytoniu wśród mężczyzn oraz insulinemii na czczo wśród kobiet. Ilorazy szans analiz jednoczynnikowych dla poszczególnych kryteriów badania (śmierć z powodu CVD, zgłaszane zawały serca, rewaskularyzacje i udary) były podobne do przedstawionych w tabeli 1, z wyjątkiem lipidów, które były silniejszym czynnikiem ryzyka zawału serca oraz glukozy i ciśnienia tętniczego, które zwiększały ryzyko udaru mózgu (dane nieprzedstawione).

Wieloczynnikowe ilorazy szans i 95-procentowe CI dla czynników ryzyka, uwzględnionych w modelu krokowej analizy regresji logistycznej dla obu płci łącznie i analizowanych osobno, przedstawiono w tabeli 2. We wszystkich modelach uwzględniono wiek i pochodzenie etniczne, a płeć włączono do modelu analizującego obie płci łącznie. Pokazano modele, w których uwzględniano glikemię w 2. godzinie po doustnym obciążeniu glukozą, jak również modele niewykorzystujące OGTT. Mimo że glikemia na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą były znaczącymi czynnikami ryzyka CVD w analizach jednoczynnikowych (tab. 1), nie uwzględniono żadnej z nich w modelach wieloczynnikowych, a ilorazy szans dla glikemii 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą były nieistotne statystycznie po włączeniu tej zmiennej do modelu wieloczynnikowego (tab. 2).

Krzywe ROC dla obu płci łącznie przedstawiono na rycinie 1. Wskazują one przydatność każdego z następujących modeli jako narzędzia do przewidywania wystąpienia CVD (glikemia na czczo, glikemia w 2. h po doustnym obciążeniu glukozą) oraz modeli analizy wieloczynnikowej, uwzględniających zmienne wybrane w procesie krokowej analizy regresji z i bez uwzględnienia glikemii w OGTT. Przydatność krzywej, uwzględniającej glikemię w 2. godzinie OGTT, wydaje się nieznacznie większa niż krzywa, uwzględniająca glikemię na czczo. Obie krzywe

Tabela 1. Ilorazy szans dla analiz jednoczynnikowych i 95-procentowe przedziały ufności dla wzrostu o 1 SD siły potencjalnego czynnika ryzyka CVD wśród mężczyzn i kobiet

Czynnik ryzyka	1,0 SD	Ilorazy szans (95% CI)		
		Dla obu płci łącznie	Mężczyźni	Kobiety
Wiek (lata)	11	2,82 (2,34–3,40)	3,10 (2,43–3,96)	2,52 (1,88–3,40)
Mężczyźni	Y/N	2,37 (1,71–3,30)		
Pochodzenie latynoskie	Y/N	0,73 (0,53–1,01)	0,79 (0,53–1,18)	0,66 (0,39–1,12)
Glikemia na czczo [mg/dl]	19,8	1,22 (1,11–1,34)	1,21 (1,04–1,41)	1,22 (1,07–1,39)
Glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą [mg/dl]	50,6	1,30 (1,16–1,45)	1,35 (1,16–1,57)	1,31 (1,11–1,54)
Insulinemia na czczo [μ U/ml]	15,3	1,17 (1,05–1,30)	1,20 (1,05–1,38)	1,10 (0,90–1,34)
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	15,0	1,77 (1,55–2,02)	1,85 (1,52–2,26)	1,61 (1,33–1,96)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	9,1	1,51 (1,30–1,76)	1,35 (1,10–1,66)	1,49 (1,16–1,92)
Cholesterol całkowity [mg/dl]	41,3	1,44 (1,26–1,65)	1,48 (1,23–1,78)	1,33 (1,05–1,68)
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	36,7	1,43 (1,25–1,64)	1,45 (1,20–1,74)	1,29 (1,01–1,64)
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	15,3	0,74 (0,62–0,88)	0,95 (0,75–1,20)	0,69 (0,52–0,93)
Triglicerydy [mg/dl]	106,3	1,24 (1,11–1,39)	1,18 (1,02–1,37)	1,20 (1,04–1,40)
BMI [kg/m ²]	5,5	1,32 (1,16–1,52)	1,39 (1,12–1,72)	1,30 (1,07–1,59)
Krewny pierwszego stopnia z cukrzycą	Y/N	1,12 (0,79–1,60)	1,30 (0,80–2,10)	0,83 (0,48–1,43)
Krewny pierwszego stopnia z zawałem serca	Y/N	2,12 (1,54–2,93)	2,43 (1,61–3,65)	1,95 (1,15–3,32)
Obecnie palący tytoń	Y/N	1,65 (1,19–2,29)	1,18 (0,78–1,80)	2,22 (1,30–3,81)

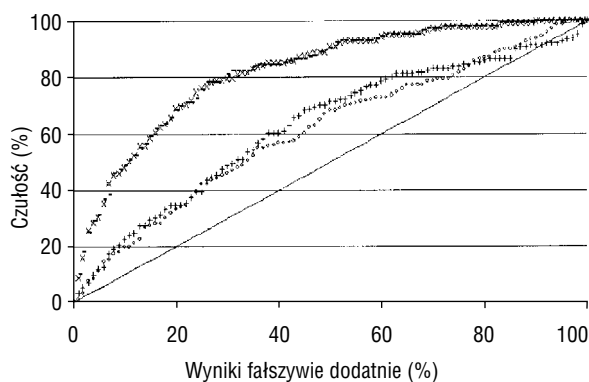
Tabela 2. Ilorazy szans dla analiz wieloczynnikowych i 95-procentowe przedziały ufności dla wzrostu o 1 SD siły potencjalnego czynnika ryzyka CVD wśród mężczyzn i kobiet

	Dla obu płci łącznie			Mężczyźni		Kobiety	
	Bez glikemii w 2. godzinie OGTT	Z glikemią w 2. godzinie OGTT	Bez glikemii w 2. godzinie OGTT	Z glikemią w 2. godzinie OGTT	Bez glikemii w 2. godzinie OGTT	Z glikemią w 2. godzinie OGTT	
Wiek (lata)	2,60 (2,09–3,23)	2,54 (2,04–3,17)	2,88 (2,18–3,80)	2,84 (2,14–3,75)	2,29 (1,59–3,30)	2,23 (1,54–3,21)	
Mężczyźni	2,59 (1,80–3,74)	2,64 (1,83–3,80)					
Pochodzenie latynoskie	0,80 (0,56–1,16)	0,78 (0,54–1,13)	0,88 (0,55–1,40)	0,86 (0,54–1,38)	0,67 (0,37–1,24)	0,65 (0,35–1,20)	
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	1,25 (1,06–1,48)	1,24 (1,05–1,47)	1,35 (1,08–1,70)	1,35 (1,08–1,69)	1,21 (0,93–1,58)	1,20 (0,92–1,56)	
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	1,19 (1,02–1,38)	1,19 (1,02–1,38)	1,35 (1,12–1,62)	1,34 (1,12–1,62)	0,91 (0,68–1,22)	0,91 (0,68–1,22)	
BMI [kg/m ²]	1,30 (1,09–1,56)	1,28 (1,07–1,54)	1,34 (1,04–1,73)	1,32 (1,02–1,71)	1,28 (0,99–1,66)	1,26 (0,97–1,63)	
Krewny pierwszego stopnia z zawalem serca	1,69 (1,19–2,40)	1,70 (1,19–2,42)	1,82 (1,16–2,86)	1,83 (1,17–2,87)	1,48 (0,83–2,65)	1,50 (0,84–2,67)	
Obecnie palący tytoń	1,50 (1,03–2,17)	1,51 (1,04–2,20)	1,27 (0,79–2,04)	1,28 (0,79–2,05)	2,09 (1,13–3,86)	2,12 (1,15–3,91)	
Glikemia w 2. godzinie OGTT		1,10 (0,96–1,26)		1,07 (0,88–1,30)		1,13 (0,92–1,39)	

SD przedstawione w tabeli 1

wykazały jednak relatywnie słabą wartość predykcyjną. Model regresji logistycznej, uwzględniający glikemię na czczo i w 2. godzinie OGTT bez innych czynników ryzyka, nie przewyższał mocy predykcyjnej wyniku oznaczenia glikemii w 2. godzinie OGTT w celu przewidywania CVD (dane nieprzedstawione). Odwrotnie, obie krzywe wielowymiarowe znacznie przewyższały mocą przewidywania krzywe glikemii. Nie znaleziono dowodów, że dodanie wyniku pomiaru glikemii w 2. godzinie OGTT do modelu wieloczynnikowego zwiększa jego możliwości przewidywania wystąpienia CVD w przyszłości.

Pola pod krzywymi ROC dla obu płci razem oraz analizowanych osobno przedstawiono w tabeli 3. Wyniki testów statystycznych, porównujących te powierzchnie, przedstawiono w dolnej części tabeli, a estymację parametryczną dla modeli wieloczynnikowych — w przypisach tabeli. Jedynie w 1 z 12 modeli przedstawionych w tabeli 3 wykazano brak dopasowania za pomocą testu Hosmera-Lameshowa. Był to model dla mężczyzn, uwzględniający jedynie glikemię 2 godziny po obciążeniu glukozą ($p = 0,033$). Dane zamieszczone w tabeli 3 potwierdzają wnioski wynikające z analizy ryciny 1. Powierzchnia pod wykresem dla glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą (59,9–64,7%) była nieznacznie większa niż powierzchnia pod wykresem dla glikemii na czczo (57,4–59,4%), lecz różnice te nie były istotne statystycznie. Gdy w analizie zastosowano kwintyle stężenia glukozy, pole pod krzywą ROC było nieznacznie większe, niż kiedy glukozę traktowano jako zmienną ciągłą (60,5 vs. 59,4% dla glikemii na czczo i 63,6 vs. 62,4% dla glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą). Wszystkie powierzchnie pod wy-



Rycina 1. Krzywe ROC dla obu płci łącznie (O), 2-h G (+) i modeli wieloczynnikowych uwzględniających (-) i z wyłączeniem (x) 2-h G. Prosta linia z 50% powierzchni pod sobą reprezentuje wynik testu bez żadnej wartości predykcyjnej, to znaczy, że każdy wzrost czułości powoduje dokładnie jednakowy wzrost liczby wyników fałszywie pozytywnych

Tabela 3. Pola pod krzywymi ROC i 95-procentowe przedziały ufności dla modeli przewidujących wystąpienie CVD w *San Antonio Heart Study*

Modele	Pole pod krzywą ROC (95% CI)		
	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety
Glikemia na czczo (FG)	59,4% (55–66)	59,3% (53–66)	57,4% (49–67)
Glikemia w 2. godzinie (2-h G)	62,4% (57–68)	64,7% (58–71)	59,9% (53–69)
Wieloczynnikowy bez 2-h G ^a	81,8% (78–86)	83,1% (79–87)	78,0% (72–85)
Wieloczynnikowy z 2-h G ^b	81,9% (78–86)	83,1% (79–87)	78,1% (72–85)
	Wartości p		
	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety
Test istotności			
2-h G vs. FG	0,47	0,12	0,48
Wieloczynnikowy bez 2-h G vs. 2-h G	< 0,0001	< 0,0001	0,0003
Wieloczynnikowy z vs. bez 2-h G	0,42	0,92	0,36

^a Dla obu płci łącznie model przedstawiono jako: $\ln(p/(1-p)) = -11,953 + 0,087^{***}(\text{wiek}) + 0,953^{***}(\text{płeć}) - 0,218(\text{MA}) + 0,004^*(\text{LDLC}) + 0,015^{**}(\text{SBP}) + 0,048^{**}(\text{BMI}) + 0,523^{**}(\text{wywiad rodzinny}) + 0,404^*(\text{palenie tytoniu})$; gdzie p — prawdopodobieństwo rozwoju CVD w czasie obserwacji; wiek w latach; płeć = 1 — mężczyzna, 0 — kobieta; MA = 1 — pochodzenia latynoskiego, 0 — biały; LDLC — cholesterol frakcji LDL w mg/dl; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze w mm Hg; BMI — indeks masy ciała w kg/m²; wywiad rodzinny = 1 — jeśli jedna osoba z rodziny lub rodzeństwo miały zawał serca, 0 — jeśli nie; palenie tytoniu = 1 — palący w chwili badania wstępnego, 0 — jeśli nie. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. Model dla mężczyzn: $\ln(p/(1-p)) = -12,795 + 0,096^{***}(\text{wiek}) - 0,127(\text{MA}) + 0,008^{**}(\text{LDLC}) + 0,020^{**}(\text{SBP}) + 0,053^*(\text{BMI}) + 0,600^{**}(\text{wywiad rodzinny}) + 0,237(\text{palenie tytoniu})$; model dla kobiet: $\ln(p/(1-p)) = -9,956 + 0,075^{***}(\text{wiek}) - 0,394(\text{MA}) - 0,002(\text{LDLC}) + 0,012(\text{SBP}) + 0,045(\text{BMI}) + 0,394(\text{wywiad rodzinny}) + 0,736^*(\text{palenie tytoniu})$.

^b Dla obu płci łącznie model przedstawiono jako: $\ln(p/(1-p)) = -11,928 + 0,085^{***}(\text{wiek}) + 0,969^{***}(\text{płeć}) - 0,246(\text{MA}) + 0,004^*(\text{LDLC}) + 0,014^*(\text{SBP}) + 0,045^{**}(\text{BMI}) + 0,530^{**}(\text{wywiad rodzinny}) + 0,414^*(\text{palenie tytoniu}) + 0,001(2\text{-h G})$, gdzie 2-h G = 2-h glukoza w mg/dl. Model dla mężczyzn: $\ln(p/(1-p)) = -12,749 + 0,095^{***}(\text{wiek}) - 0,147(\text{MA}) + 0,008^{**}(\text{LDLC}) + 0,019^{**}(\text{SBP}) + 0,050^*(\text{BMI}) + 0,603^{**}(\text{wywiad rodzinny}) + 0,245(\text{palenie tytoniu}) + 0,001(2\text{-h G})$; model dla kobiet: $\ln(p/(1-p)) = -9,932 + 0,073^{***}(\text{wiek}) - 0,434(\text{MA}) - 0,002(\text{LDLC}) + 0,011(\text{SBP}) + 0,041(\text{BMI}) + 0,402(\text{wywiad rodzinny}) + 0,750^*(\text{palenie tytoniu}) + 0,002(2\text{-h G})$.

kresami dla modeli wieloczynnikowych (78–83,1%) są znacząco większe niż pod krzywymi dla glukozy. W szczególności, stwierdzono znamienne statystycznie wyższość krzywych modeli wieloczynnikowych, nieuwzględniających glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą nad krzywymi uwzględniającymi jedynie tę wartość dla obu płci analizowanych łącznie oraz oddzielnie ($p \leq 0,0003$). Uwzględnienie glikemii w 2. godzinie OGTT w modelach wieloczynnikowych poprawiało ich możliwości predykcyjne w bardzo niewielkim stopniu, nieistotnym statystycznie.

Wnioski

Wyniki badania wskazują, że, mimo iż glikemia na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą są statystycznie istotnymi wskaźnikami ryzyka CVD, skuteczniejsze są badania za pomocą modeli wieloczynnikowych, wykorzystujących łatwo dostępne dane kliniczne (szczególnie stężenie lipidów na czczo, ciśnienie tętnicze, BMI, palenie tytoniu oraz wywiad rodzinny w kierunku CVD). Dodatkowe włączenie wyniku OGTT do grupy czynników ryzyka nie prowadziło do znamiennego zwiększenia siły modelu przewidywania rozwoju CVD. Warto również zauważyć,

że czynniki ryzyka włączone do analizy wieloczynnikowej autorów w większości pokrywają się z czynnikami ryzyka, na które według *National Cholesterol Education Program* stanowią wskazanie do badań przesiewowych w całej populacji powyżej 25 roku życia w Stanach Zjednoczonych [12].

Wyniki analiz wieloczynnikowych różnią się od uzyskiwanych w innych badaniach [13, 14], między innymi badaniu DECODE [3], w którym zebrano dane z kilku prospektywnych badań, przeprowadzonych na terenie Europy. W badaniach tych, w odróżnieniu od badania autorów, glikemia w 2. godzinie OGTT była istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka śmiertelności z powodu CVD, po uwzględnieniu klasycznych czynników ryzyka. Różnice te mogą wynikać z faktu, że śmiertelność z powodu CVD była jedynym kryterium badania brany pod uwagę, podczas gdy autorzy analizowali również incydenty niezakończone zgonem. Dotyczyły one również starszej populacji niż badania autorów. Warto też zwrócić uwagę, że w żadnym innym badaniu nie analizowano danych za pomocą krzywych ROC. Możliwe, że niektóre z czynników ryzyka są znamienymi niezależnymi wskaźnikami incydentów sercowo-naczynio-

wych, podczas gdy nie wpływają one znamienne na pole powierzchni pod krzywą operacyjno-charakterystyczną. Przed ostatecznym stwierdzeniem niezgodności wyników autorów z wynikami innych badaczy i podjęciem na tej podstawie istotnych decyzji, dotyczących zastosowania OGTT w wykrywaniu osób ze zwiększonym ryzykiem CVD, pomocna byłaby powtórna analiza danych badania DECODE i pozostałych dwóch badań za pomocą krzywych ROC.

Choć wynik OGTT nieznacznie poprawia wykrywalność osób zagrożonych wystąpieniem cukrzycy [1] i CVD, nadal uważa się, że badanie to jest konieczne w diagnostyce cukrzycy u osób, u których jedynym objawem choroby jest nieprawidłowa glikemia w 2. godzinie testu. Mimo że według *American Diabetes Associations* (ADA) wykrywanie tych przypadków nie jest konieczne [15], Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nie przedstawiła innego punktu widzenia [16]. Dyskusja nad tym problemem wykracza jednak poza ramy niniejszego opracowania, choć warto zauważyć, że nigdy w dużym badaniu klinicznym nie oceniano korzyści z leczenia chorych, u których postawiono diagnozę na podstawie OGTT, w porównaniu z chorymi, u których leczenie rozpoczęto dopiero w chwili pojawienia się hiperglikemii na czczo. Ponadto, wśród pacjentów, u których postawiono diagnozę jedynie na podstawie OGTT, zaobserwowano wysoki wskaźnik remisji do prawidłowej gospodarki węglowodanowej podczas wizyt kontrolnych, co w rzeczywistości może odpowiadać rozpoznaniom fałszywie dodatnim. W poprzednich badaniach autorzy opisywali na przykład, że remisja była 5 razy częstsza w okresie 7–8-letniej obserwacji u osób z diagnozą postawioną na podstawie glikemii w 2. godzinie po obciążeniu glukozą niż u osób, u których stwierdzano spełniającą kryteria rozpoznania hiperglikemii na czczo lub typowe objawy cukrzycy [17].

Przy zastosowaniu kryteriów diagnostycznych *American Diabetes Associations* (tab. 6) [15] i przewidywań Amerykańskiego Biura Statystycznego z 2000 roku [18], 112 267 000 osób w wieku 25–64 lat, czyli w wieku produkcyjnym, powinno zostać podanych badaniom przesiewowym w kierunku IGT (wyliczenie dostępne u autorów). Mimo że ADA nie zaleca stosowania OGTT w badaniach przesiewowych w kierunku cukrzycy [15], identyfikacja chorych z IGT, traktowanym jako czynnik ryzyka CVD, wymaga jego przeprowadzenia. Wysiłki podejmowane w kierunku badań przesiewowych wymagałyby 224 534 000 roboczogodzin. Uwzględniając przeciętne wynagrodzenie w Stanach Zjednoczonych (\$13,7), koszty po-

średnie takich badań przesiewowych wynoszą około 3,08 miliarda dolarów rocznie. Czas poświęcony badaniom przesiewowym u osób powyżej 65 roku życia pochłonąłby jeszcze większe nakłady środków. Ponadto, niewielka korzyść z szeroko zakrojonych badań przesiewowych w kierunku upośledzonej tolerancji glukozy nie dotyczyłaby wszystkich osób z pozytywnym wynikiem testu, lecz tylko tych, u których nie postawiono diagnozy dzięki alternatywnym metodom postępowania, niewymagającym wykonania OGTT. Chociaż powyższe rozważania nie odpowiadają pełnej analizie kosztów oraz korzyści i w rzeczywistości ograniczają się do oceny kosztów pośrednich, podkreślają jednak konieczność ponownej analizy korzyści z szeroko zakrojonych badań przesiewowych za pomocą OGTT.

Na podstawie wyników niniejszej pracy i wcześniejszych doniesień [1] wydaje się, że znaczenie OGTT u osób młodych i w średnim wieku jako badania pozwalającego określić wysokie ryzyko zachorowania na cukrzycę czy CVD jest niewielkie. Ponadto, przeprowadzenie tego testu jest niewygodne, rzadko odbywa się w warunkach klinicznych [19], a koszty jego stosowania w szeroko zakrojonych badaniach przesiewowych byłyby zbyt wysokie. Jednak ostateczna ocena tego parametru powinna obejmować także inne populacje oraz analizę takich danych za pomocą krzywych ROC.

PIŚMIENNICTWO

1. Stern M.P., Williams K., Haffner S.M.: Identification of individuals at high risk of type 2 diabetes: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 575–581.
2. Stern M.P., Burke J.P.: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: risk factors or diagnostic categories. W: LeRoith D., Taylor S., Olefsky J. (red.). *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Wyd. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; 558–566.
3. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–405.
4. Stern M.P., Rosenthal M., Haffner S.M., Hazuda H.P., Franco L.J.: Sex difference in the effects of sociocultural status on diabetes and cardiovascular risk factors in Mexican Americans: the San Antonio Heart Study. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 120: 834–851.
5. Stern M.P., Morales P.A., Valdez R.A. i wsp.: Predicting diabetes: moving beyond impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1993; 42: 706–714.
6. Burke J.P., Williams K., Gaskill S.P., Hazuda H.P., Haffner S.M., Stern M.P.: Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1450–1456.
7. Rose G.A., Blackburn H.: *Cardiovascular survey methods*. World Health Organization, Geneva 1968.

8. Wei M., Gaskill S.P., Haffner S.M., Stern M.P.: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167–1172.
9. SAS Institute: *The SAS System for Windows Release 8.0*. Cary, NC, SAS Institute, 1999.
10. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L.: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837–845.
11. Cleves M.: Receiver operator characteristic (ROC) analysis. *Stata Technical Bulletin* 1999; 52: 19–33.
12. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
13. Barrett-Connor E., Ferrara A.: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236–1239.
14. Shaw J.E., Hodge A.M., de Courten M., Chitson P., Zimmet P.Z.: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050–1054.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
16. World Health Organization: definition, diagnosis and classification of diabetes: mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Cz. 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Org., Geneva 1999.
17. Burke J.P., Haffner S.M., Gaskill S.P., Williams K.L., Stern M.P.: Reversion from type 2 diabetes to nondiabetic status: influence of the 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 1998; 21: 1266–1270.
18. Population projections of the United States by age, sex, race, Hispanic origin, and nativity [article online], 1999–2000. Available from <http://www.census.gov/population/projections/nation/detail/np-dl-a.txt>. Accessed February 2001.
19. Stolk R.P., Grobbee D.E., Orchard T.J.: Why use the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 1995; 18: 1045–1049.