

Wenyu Wang, Elisa T. Lee, Richard Fabsitz, Thomas K. Welty, Barbara V. Howard

Oznaczanie HbA_{1c} w celu zwiększenia skuteczności rozpoznawania cukrzycy typu 2 na podstawie zalecanego przez *American Diabetes Association* kryterium glikemii na czczo w badaniach przesiewowych w populacji Indian amerykańskich

Badanie *Strong Heart*

Using HbA_{1c} to improve efficacy of the American Diabetes Association fasting plasma glucose criterion in screening for new type 2 diabetes in American Indians
The Strong Heart Study

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 8, 1365–1370

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania jest określenie optymalnej krytycznej linii FPG-HbA_{1c}, umożliwiającej rozpoznanie cukrzycy w grupie chorych z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) i poprawa skuteczności oznaczenia glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), stosowanego jako samodzielne badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy u Indian amerykańskich.

MATERIAŁ I METODY. Analizowano oznaczenia stężenia glukozy na czczo i 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą (2hPG) oraz HbA_{1c} w grupie 2389 Indian amerykańskich w wieku 45–74 lat, którzy dotychczas nie byli leczeni z powodu cukrzycy, u których wcześniej nie rozpoznawano cukrzycy, a których pod-

dano wyjściowej i powtórnej ocenie w ramach badania SHS (*Strong Heart Study*). Zgodnie z kryteriami *American Diabetes Association* cukrzycę rozpoznawano, gdy stężenie glukozy na czczo było równe lub wyższe niż 126 mg/dl lub gdy wartość 2hPG wynosiła 200 mg/dl lub więcej. Nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo rozpoznawano, gdy mieściło się ono w przedziale $110 \leq \text{FPG} < 126$ mg/dl, a jako wartość prawidłową (NFG, *normal fasting glucose*) przyjęto stężenie glukozy na czczo niższe niż 110 mg/dl. Do rozpoznawania cukrzycy w grupie badanych z IFG (2hPG ≥ 200 mg/dl) zastosowano modele regresji logistycznej. Najlepszy model wybrano na podstawie porównania pól pod krzywymi ROC (*receiver operating characteristic*) utworzonymi w oparciu o różne modele regresji logistycznej. Do wyznaczenia optymalnych wartości krytycznych użyto funkcji przydatności opartej na najlepszym modelu oraz współczynnika koszt/korzyść. Dane z drugiego badania wykorzystano do oceny wpływu czasu, jaki upłynął pomiędzy dwoma kolejnymi badaniami przesiewowymi, zarówno na kryterium FPG, jak i na optymalną krytyczną linię FPG-HbA_{1c}.

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, 37–45

Tłumaczenie: lek. Karolina Ambroch-Dorniak

Wydanie polskie: Via Medica

WYNIKI. W grupie chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą, u 37% w badaniu wyjściowym oraz u 55,2% w badaniu powtórным stwierdzono wartości 2hPG większe bądź równe 200 mg/dl, przy wartościach FPG mniejszych niż 126 mg/dl. Zarówno w wyjściowym, jak i w drugim oznaczeniu u znacznej części pacjentów z IFG rozpoznano cukrzycę (odpowiednio: 19,3 i 22,9%). Porównanie pól pod krzywymi ROC dla poszczególnych modeli regresji logistycznej wykazało, że największa wartość pola odpowiada łącznemu oznaczeniu FPG i HbA_{1c}. Wartość ta była znamienne wyższa od wartości pola dla oznaczenia FPG ($p = 0,0008$). Dla współczynnika koszt/korzyść = 0,23888 optymalna linia krytyczna o największej użyteczności miała wartość równą $0,89 \times \text{HbA}_{1c} + 0,11 \times \text{FPG} = 17,92$. U chorych, u których wartości FPG i HbA_{1c} znajdowały się na tej linii lub powyżej, zalecano wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w celu rozpoznania lub wykluczenia cukrzycy. Optymalne wartości krytyczne w badaniu powtórzonym po 4 latach były mniejsze.

WNIOSKI. Według kryteriów *American Diabetes Association* cukrzycę rozpoznaje się, gdy wartość FPG jest większa lub równa 126 mg/dl albo gdy wartość 2hPG wynosi 200 mg/dl lub więcej. Wykonanie badania FPG jest proste i zaleca się je jako badanie przesiewowe. Natomiast stosowanie w praktyce OGTT w celu uzyskania wartości 2hPG jest kłopotliwe, szczególnie u chorych, u których stwierdza się wartość FPG poniżej 126 mg/dl. Wykonywanie OGTT jako badania przesiewowego u każdego pacjenta również jest niepraktyczne. Uzyskane dane wskazują, że u 37% osób z nowo wykrytą cukrzycą w badaniu wyjściowym i u 55,2% w oznaczeniu drugim stężenie glukozy w OGTT wynosiło 200 mg/dl lub więcej, podczas gdy wartość FPG była niższa niż 126 mg/dl. W takich wypadkach, na podstawie oznaczenia wyłącznie FPG jako badania przesiewowego, cukrzyca nie zostałaby rozpoznana. Mimo że odsetek chorych na cukrzycę w grupie NFG jest mały i może zostać zignorowany (4,7% w pierwszym i 6,5% w drugim oznaczeniu), to częstość przypadków cukrzycy stwierdzonych w grupie IFG w trakcie niniejszego badania (około 20%) wymaga uwzględnienia w dyskusji na temat metody badań przesiewowych. Wydaje się, że u części chorych z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo, wybranych na podstawie optymalnych krytycznych wartości FPG-HbA_{1c}, warto wykonać OGTT. Wyznaczenie optymalnej linii krytycznej i odstępu między kolejnymi testami przesiewowymi wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: badania przesiewowe, cukrzyca typu 2, stężenie glukozy na czczo, nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo

ABSTRACT

INTRODUCTION. To find an optimal critical line in the fasting plasma glucose (FPG)-HbA_{1c} plane for identifying diabetes in participants with impaired fasting glucose (IFG) and thereby improve the efficacy of using FPG alone in diabetes screening among American Indians.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We used FPG, 2-h postload glucose (2hPG), and HbA_{1c} measured in the 2,389 American Indians (aged 45–74 years, without diabetes treatment or prior history of diabetes) in the Strong Heart Study (SHS) baseline (second) examination. Participants were classified as having diabetes if they had either $\text{FPG} \leq 126$ mg/dl or $2\text{hPG} \geq 200$ mg/dl, as having IFG if they had $110 \leq \text{FPG} < 126$ mg/dl, and as having normal fasting glucose (NFG) if they had $\text{FPG} < 110$, according to the American Diabetes Association (ADA) definition. Logistic regression models were used for identifying diabetes ($2\text{hPG} \geq 200$ mg/dl) in IFG participants. The areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves generated by different logistic regression models were evaluated and compared to select the best model. A utility function based on the best model and the cost-to-benefit ratio was used to find the optimal critical line. The data from the second examination were used to study the effect of the time interval between the successive diabetes screenings on both the FPG criterion and the optimal critical line.

RESULTS. A total of 37% of all subjects with new diabetes at baseline and 55.2% of those in the second exam had $2\text{hPG} \geq 200$ but $\text{FPG} < 126$. There was a very large portion of IFG participants with diabetes (19.3 and 22.9% in the baseline and second exam, respectively). Among the areas under the ROC curves, the area generated by the logistic regression model on FPG plus HbA_{1c} is the largest and is significantly larger than that based on FPG ($P = 0.0008$). For a cost-to-benefit ratio of 0.23888, the optimal critical line that has the highest utility is: $0.89 \times \text{HbA}_{1c} + 0.11 \times \text{FPG} = 17.92$. Those IFG participants whose FPG and HbA_{1c} were above or on the line were referred to take an oral glucose tolerance test (OGTT) to diagnose diabetes. The optimal critical line is lower if a successive diabetes screening will be conducted 4 years after the previous screening.

CONCLUSIONS. $\text{FPG} \geq 126$ and $2\text{hPG} \geq 200$, as suggested by the ADA, are used in-dependently to defi-

ne diabetes. The FPG level is easy to obtain, and using FPG alone is suggested for diabetes screening. It is difficult to get physicians and patients to perform an OGTT to get a 2hPG level because of the many drawbacks of the OGTT, especially in those patients who already have FPG < 126. It is also impractical to conduct an OGTT for everyone in a diabetes screening. Our data show that 37% of all subjects with new diabetes in the SHS baseline exam and 55.2% of those in the second exam have 2hPG \geq 200 but FPG < 126. These cases of diabetes cannot be detected if FPG is used alone in a diabetes screening. Therefore, although the small portion of diabetes in the NFG group (4.7% in the base-line and 6.9% in the second exam) may be ignored, those cases of diabetes among IFG participants (~20% in our data) need further consideration in a diabetes screening. It may be worthwhile for those IFG participants identified by the optimal critical line to take an OGTT. The optimal critical line and time interval between successive diabetes screenings need further study.

Key words: screening, type 2 diabetes, fasting plasma glucose, impaired fasting glucose

Cukrzyca jest narastającym problemem medycznym obciążającym system opieki zdrowotnej. Jej powikłania, w tym powikłania związane z układem sercowo-naczyniowym oraz stopień obciążenia budżetu systemu opieki zdrowotnej opisywano już wcześniej [1]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych, oprócz 8 milionów chorych z rozpoznaną cukrzycą, żyje około 8 milionów pacjentów z cukrzycą, u których nie rozpoznano choroby. Dlatego, aby skutecznie ograniczyć powikłania cukrzycy i zmniejszyć ryzyko innych chorób, a tym samym zredukować koszty leczenia chorych na cukrzycę, bardzo ważna jest wczesna diagnostyka i wczesne wdrożenie leczenia tej choroby.

Według kryteriów ustalonych w 1997 roku przez *American Diabetes Association* (ADA), cukrzycę rozpoznaje się niezależnie na podstawie oznaczenia stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) \geq 126 mg/dl lub na podstawie oznaczenia glikemii po 2 godzinach od doustnego obciążenia glukozą (2hPG, *2-h postload glucose*) \geq 200 mg/dl [2]. Badanie FPG jest proste i zaleca się je jako badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy. Jednak w niektórych doniesieniach podkreśla się, że kryteria FPG i 2hPG nie są zgodne [3–11]. Rozbieżność ta powoduje, że skuteczność badania FPG jako samodzielnego testu przesiewowego jest ograniczona (np.

u pacjentów z FPG < 126) [12–16]. Natomiast stosowanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) jako badania przesiewowego umożliwiającego oznaczenie 2hPG u wszystkich chorych jest niepraktyczne. Wykazano, że gdy stosuje się FPG jako jedyne badanie przesiewowe, u części pacjentów, u których wartość FPG < 126, ale wartość 2hPG \geq 200 mg/dl (ok. 20% w niniejszym badaniu oraz 39% w badaniu *Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran* (INNSZ) [4]), cukrzyca nie zostanie wykryta. Dlatego też w badaniach przesiewowych w kierunku cukrzycy wydaje się konieczne wprowadzenie dodatkowego prostego, skutecznego, dobrze tolerowanego i ekonomicznie uzasadnionego testu.

Dodatkowym oznaczeniem, które można wykorzystać w diagnostyce klinicznej lub w badaniach przesiewowych, jest wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Badanie HbA_{1c} określa sumarycznie wartości stężeń glukozy na czczo i po posiłkach w ciągu ostatnich 2–3 miesięcy. Obecnie oznaczenie to wykorzystuje się do oceny skuteczności leczenia cukrzycy. W przeszłości porównywano już zastosowanie oznaczeń FPG, 2hPG i HbA_{1c} [17–20].

W niniejszym badaniu analizowano oznaczenia FPG, 2hPG oraz HbA_{1c}, uzyskane podczas *Strong Heart Study* (SHS) — obserwacyjnego badania populacyjnego, oceniającego występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego i czynników ryzyka tych chorób u Indian amerykańskich [21]. Zgromadzone dane stwarzają możliwość oceny skuteczności oznaczenia FPG jako samodzielnego testu przesiewowego i poszukiwania sposobów poprawy skuteczności wykrywania cukrzycy oraz próby rozwiązania innych problemów związanych z prowadzeniem badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u Indian amerykańskich.

Materiał i metody

W pierwszej fazie badania SHS brało udział 4549 Indian w wieku 45–74 lat z 13 szczepów Arizony, Oklahoma oraz Południowej i Północnej Dakoty (odsetek odpowiedzi > 50%) [21]. Spośród informacji uzyskanych w tym wyjściowym badaniu autorzy wykorzystali dane dotyczące łącznie 2389 uczestników, u których wcześniej nie rozpoznawano cukrzycy, których nie leczono insuliną ani doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, nie poddawano dializie oraz którzy nie przeszli przeszczepu nerki.

Te same kryteria zastosowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów z drugiej części badania SHS (n = 3638). Na tej podstawie wyłoniono grupę 1644 chorych objętych niniejszym badaniem (należy

nadmienić, że z zasady wykluczono chorych, u których wykryto cukrzycę podczas 1. części badania). Drugie badanie przeprowadzono 4 lata po badaniu wyjściowym. Metodyka była zgodna z przedstawioną przez Lee i wsp. [21].

Zarówno w pierwszej, jak i drugiej części badania ocena chorych obejmowała: indywidualny wywiad, badanie przedmiotowe i testy laboratoryjne. Badania przeprowadzono rano po 12-godzinach od ostatniego posiłku.

Po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta, pobierano próbki krwi w celu wykonania wielu oznaczeń (m.in. glukoza, lipidy i lipoproteiny). Stężenie HbA_{1c} mierzono metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej [22]. Doustny test tolerancji glukozy (OGTT) z 75 g glukozy (Glutol; Paddock Laboratory, Minneapolis, MN) przeprowadzono u chorych nieprzyjmujących leków przeciwcukrzycowych ani insuliny oraz u osób, które nie były w trakcie przewlekłej dializoterapii, ani nie miały transplantacji nerki w przeszłości, u których stężenie glukozy w teście paskowym było mniejsze lub równe 225 mg/dl (*One Touch glucose meter*). Stężenie glukozy w osoczu oznaczono 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy.

Analiza statystyczna

Do przedstawienia rozkładu cukrzycy w grupach z IFG oraz prawidłową glikemią na czczo (NFG, *normal fasting glucose*) zastosowano tablicę częstości. Wartość $Y_i = 1$ przypisywano uczestnikowi i z grupy IFG, gdy stwierdzano u niego wartość 2hPG ≥ 200 mg/dl, w przeciwnym wypadku wartość Y_i wynosiła 0. Symbolem $P(Y_i = 1)$ określano prawdopodobieństwo, że u osoby i z grupy IFG wartość 2hPG jest równa 200 mg/dl lub więcej.

W trzech odrębnych modelach regresji logistycznej dla $P(Y_i = 1)$, dla FPG, HbA_{1c} oraz obu tych wartości łącznie, analizowano dane dotyczące osób z grupy IFG w badaniu wyjściowym. Następnie użyto ich do skonstruowania krzywych ROC (*receiver operating characteristic*), w których oceniano przydatność tych modeli do wykrywania cukrzycy w grupie osób z IFG (*SAS Logistic procedure* [23]). Pola pod krzywymi ROC porównywano, aby określić najlepszy model, używając metody zaproponowanej przez DeLonga i wsp. [24]. W materiale autorów najlepszy okazał się model FPG + HbA_{1c}.

W niniejszym opracowaniu K oznacza szereg wartości odcięcia, na przykład $K = \{k, k = 0 \text{ do } 1 \text{ o } 0,0001\}$, a $SEN(k)$ oznacza czułość. Natomiast $SPE(k)$ odpowiada specyficzności obliczanej dla wartości odcięcia k oraz opartej na najlepszym modelu.

Symbol P odpowiada częstości cukrzycy ($2hPG \geq 200$) w grupie osób z IFG. Natomiast R oznacza stosunek kosztów przeprowadzenia OGTT u osoby z grupy IFG z wartością $2hPG < 200$ do korzyści wynikających z wykrycia wartości $2hPG \geq 200$ u osoby z tej grupy. Symbol $U(k, P, R)$ oznacza tu funkcję przydatności. Równanie przedstawia się zatem następująco [25]:

$$U(k, P, R) = P \times SEN(k) - (1 - P) \times [1 - SPE(k)] \times R \quad [1]$$

Dla oszacowanej wartości P i określonej wartości R można ocenić użyteczność w każdym punkcie odcięcia szeregu K . Punkt odcięcia dla najwyższej użyteczności oznaczono k^* i uznano za optymalny. Dlatego też pacjentów, u których wartości FPG_i i HbA_{1ci} znajdowały się powyżej lub na następującej linii:

$$b \times FPG_i + c \times HbA_{1ci} = Z^* \quad [2]$$

powinno się kierować na OGTT jako badanie dodatkowe, potwierdzające rozpoznanie cukrzycy, gdzie $Z^* = \log(k^*/[1 - k^*]) - a$, gdzie a, b, c oznaczają odpowiednio oszacowaną wartość przejścia (*intercept*), współczynnik dla FPG oraz współczynnik dla HbA_{1c}. Powstała krzywa jest optymalną krytyczną linią. Szczegóły procedury opisano w dodatku.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono rozkład wartości FPG w zależności od wyjściowego 2hPG dla 2389 uczestników badania SHS. Przy zastosowaniu wyłącznie oznaczenia FPG, wśród 473 nowo zdiagnozowanych przypadków cukrzycy (na podstawie FPG ≥ 126 lub 2hPG ≥ 200) u 297 osób FPG ≥ 126 , co dawało czułość równą 62,8% w przypadku zastosowania oznaczenia FPG jako jedynego testu.

Tabela 1. Wartości FPG w zależności od stężenia 2hPG: badanie SHS

2hPG [mg/dl]	FPG [mg/dl]			Razem
	< 110	110–126	> 126	
Badanie wyjściowe				
< 200	1489	427	117	2033
≥ 200	74	102	180	356
Razem	1563	529	297	2389
Drugie badanie				
< 200	1058	289	57	1404
≥ 200	78	86	76	240
Razem	1136	375	133	1644

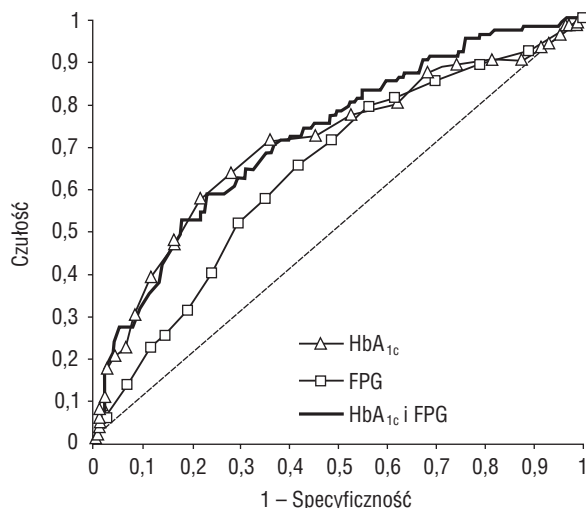
Z kolei wśród 356 badanych, u których wartość 2hPG \geq 200, u 176 (49,4%) wartość FPG była niższa niż 126. Grupa ta stanowiła 37,2% (176 osób) wszystkich nowo wykrytych przypadków cukrzycy w badaniu wyjściowym. Spośród badanych, u których wartość FPG $<$ 126, u 102 (19,3%) z 529 pacjentów z grupy IFG i u 74 (4,7%) z 1563 osób z grupy NPG stwierdzono wartości 2hPG \geq 200.

W tabeli 1 przedstawiono również odpowiednie wyniki 1644 uczestników drugiego oznaczenia w ramach badania SHS. Wyniki oparte na danych z drugiego badania można traktować jak wyniki badania przesiewowego, powtórzonego po 4 latach. Spośród 297 nowo wykrytych przypadków cukrzycy u 133 chorych wartości FPG były \geq 126, co odpowiada czułości oznaczenia FPG jako jedynego testu przesiewowego równej 44,8%. Spośród 240 badanych, u których 2hPG \geq 200, u 164 (69,3%) wartość FPG była niższa niż 126. Te 164 przypadki nowo wykrytej cukrzycy stanowiły 55,2% wszystkich nowych przypadków cukrzycy w powtórznym badaniu SHS. Spośród wszystkich uczestników z FPG $<$ 126, u 86 (22,9%) z 375 chorych z grupy IFG i u 78 (6,9%) spośród 1133 uczestników grupy NFG stwierdzono wartości 2hPG \geq 200.

Spośród wszystkich uczestników badania wyjściowego i powtórzonego u około 20% osób z grupy IFG stwierdzono wartości 2hPG większe lub równe 200. Aby wykryć nowe przypadki cukrzycy, utworzono 3 modele regresji logistycznej przedstawione w części dotyczącej analizy statystycznej. Na rycinie 1 przedstawiono krzywe ROC, utworzone na podstawie 3 modeli oraz porównanie pól pod tymi krzywymi. Pole powstałe pod krzywą utworzoną na podstawie oznaczeń FPG i HbA_{1c} jest spośród nich największe. Jest ono znamienne większe od pola dla FPG (0,7237567 vs. 0,640343; $p = 0,0008$), ale niezamienne statystycznie większe od pola HbA_{1c} (0,7237567 vs. 0,7053313; $p = 0,463$). Pole pod krzywą dla HbA_{1c} jest większe od pola pod krzywą dla FPG, ale różnica ta nie jest istotna statystycznie ($p = 0,153$).

Dlatego też model oparty na oznaczeniach HbA_{1c} plus FPG uznano za najlepszy. W tabeli 2 przedstawiono optymalne wartości krytyczne oparte na funkcji użyteczności (równanie 1) oraz odpowiednie wartości czułości i specyficzności przy oszacowanej częstości cukrzycy P u chorych z IFG ($0,193 = 102/529$ z tab. 1) i dla różnych wartości stałego wskaźnika R. Z tabeli można odczytać, że dla stosunku koszt/korzyść: $R = P/(1 - P) = 0,23888$, optymalną linię krytyczną określa wyrażenie:

$$0,89 \times \text{HbA}_{1c} + 0,11 \times \text{FPG} = 17,92 \quad [3]$$



Rycina 1. Krzywe ROC powstałe na podstawie modelu regresji logistycznej uwzględniającego wartości odpowiednie FPG, HbA_{1c} oraz FPG i HbA_{1c}. Pola pod krzywymi ROC oznaczono odpowiednio jako pole dla FPG, dla HbA_{1c} oraz dla HbA_{1c} i FPG. Ich powierzchnie wynoszą odpowiednio 0,640343, 0,7053313 i 0,7237567. Wyniki oceny porównawczej pól pod krzywymi są następujące: $p = 0,153$ dla pola FPG względem pola HbA_{1c}; $p = 0,0008$ dla pola FPG względem pola HbA_{1c}; $p = 0,463$ dla pola HbA_{1c} względem pola HbA_{1c} i FPG

Zastosowanie takiej linii krytycznej u pacjentów z IFG wiązało się z czułością 58,82% i specyficznością 76,82% w wykrywaniu cukrzycy. Model regresji logistycznej, oparty na oznaczeniu FPG plus HbA_{1c}, zastosowano również w badaniu powtórznym. Odpowiednie optymalne linie krytyczne dla różnych wartości R przedstawiono w tabeli 2. Dla $R = P/(1 - P) = 0,2976$ (P oszacowano jako 86/375 na podstawie tab. 1) odpowiednia optymalna linia krytyczna to:

$$0,106 \times \text{HbA}_{1c} + 0,078 \times \text{FPG} = 9,43 \quad [4]$$

Obie linie krytyczne przedstawiono na rycinie 2.

Dyskusja

Chociaż w 1997 roku ADA zaleciło stosowanie oznaczenia FPG jako jedynego badania przesiewowego i uznanie wartości FPG = 126 mg/dl jako wartości progowej w rozpoznaniu cukrzycy, to oznaczenie takie charakteryzuje się małą czułością (62,8% przy oznaczeniu wyjściowym i 44,8% przy powtórznym oznaczeniu w badaniu SHS). W badaniu obejmującym starszych dorosłych (*Cardiovascular Health Study*) [1], w populacji pracujących Chińczyków w Hongkongu [2], w Indiach [3] oraz w badaniach przeprowadzonych przez centralne laboratorium INNSZ [4] odsetek nowych przypadków cukrzycy wykrytych za pomocą kryterium FPG również był niski.

Tabela 2. Optymalna linia krytyczna dla różnych wartości współczynnika koszt/korzyść R

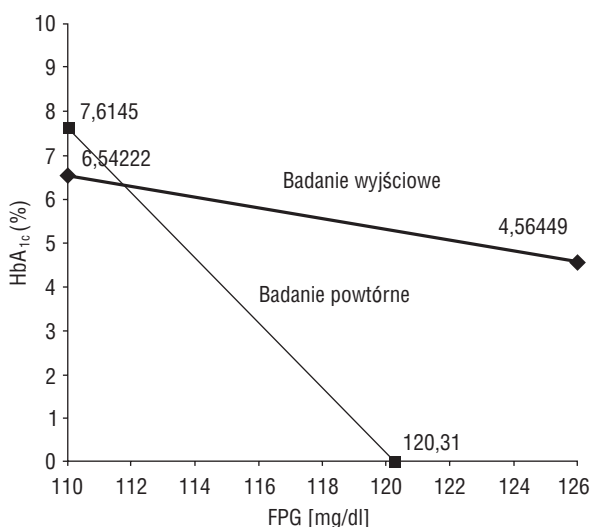
R	FPG w punkcie przecięcia OCL i HbA _{1c} = 0 [mg/dl]	HbA _{1c} w punkcie przecięcia OCL i FPG = 110 (%)	HbA _{1c} w punkcie przecięcia OCL dla FPG = 126 (%)	Z*	k*	Specy- ficzność (%)	Czułość (%)
	Badanie wyjściowe SHS (OCL: $0,89 \times \text{HbA}_{1c} + 0,11 \times \text{FPG} = Z^*$)						
P/(1 - P)	162,93	6,54	4,56	17,924	0,222	76,81	58,82
0,05	153,26	5,35	3,37	16,861	0,090	18,03	97,06
0,10	154,22	5,47	3,49	16,966	0,099	23,89	95,10
0,15	157,74	5,90	3,92	17,353	0,139	44,96	83,33
0,20	160,50	6,24	4,26	17,657	0,180	61,83	71,57
0,25	162,93	6,54	4,56	17,924	0,222	76,81	58,82
0,30	164,31	6,71	4,74	18,076	0,250	81,97	52,94
0,35	164,31	6,71	4,74	18,076	0,250	81,97	52,94
0,40	164,31	6,71	4,74	18,076	0,250	81,97	52,94
0,45	164,31	6,71	4,74	18,076	0,250	81,97	52,94
0,50	169,16	7,31	5,34	18,610	0,362	95,32	26,47
1,00	170,78	7,51	5,54	18,788	0,404	97,42	19,61
Badanie powtórne SHS (OCL: $0,106 \times \text{HbA}_{1c} + 0,078 \times \text{FPG} = Z^*$)							
P/(1 - P)	120,31	7,61	-4,20	9,433	0,189	36,33	83,72
0,05	117,31	5,40	-6,41	9,197	0,155	9,34	98,84
0,10	117,31	5,40	-6,41	9,197	0,155	9,34	98,84
0,15	117,31	5,40	-6,41	9,197	0,155	9,34	98,84
0,20	120,31	7,61	-4,20	9,433	0,189	36,33	83,72
0,25	120,31	7,61	-4,20	9,433	0,189	36,33	83,72
0,30	120,31	7,61	-4,20	9,433	0,189	36,33	83,72
0,35	127,31	12,78	0,97	9,981	0,287	83,74	30,23
0,40	127,31	12,78	0,97	9,981	0,287	83,74	30,23
0,45	127,31	12,78	0,97	9,981	0,287	83,74	30,23
0,50	128,26	13,48	1,67	10,056	0,303	87,54	24,42
1,00	132,80	16,84	5,02	10,412	0,382	98,96	3,49

R — współczynnik koszt/korzyść; p — częstość cukrzycy wśród badanych z IFG, którą oszacowano odpowiednio na poziomie 0,193 i 0,229 na podstawie danych z wyjściowego i powtórnego badania; k* — optymalny punkt odcięcia; $Z^* = \log [(k^*/(1 - k^*)) - a]$, gdzie a jest wartością punktu przecięcia (intercept) dla dopasowanego modelu regresji logistycznej dla FPG i HbA_{1c} która na podstawie danych z badania wyjściowego i badania powtórnego wynosi odpowiednio -19,176 oraz -10,891; OCL — optymalna linia krytyczna. Wszystkie zmienne opisano w części *Material i metody* dotyczącej analizy statystycznej

Jednak przeciwne wyniki uzyskano w badaniu *San Antonio Heart Study*, które objęło Meksykanów i pacjentów rasy białej pochodzenia innego niż latynoamerykańskie [26]. Rozbieżności te mogły być spowodowane różnicami etnicznymi lub wiekowymi bądź różnymi definicjami rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczenia FPG lub 2hPG, co wykazano w 9 badaniach *Southern Hemisphere*, dotyczących krajów półkuli południowej [8].

W grupie uczestników badania SHS, u których stwierdzono 2hPG \geq 200 i FPG < 126 około połowę

stanowili chorzy z IFG (58% w oznaczeniu wyjściowym i 52,4% w badaniu powtórnym). W grupie chorych z IFG u około 20% stwierdzono wartości 2hPG \geq 200 mg/dl (19,3% w oznaczeniu wyjściowym i 22,9% w badaniu powtórnym). Podobne dane, dotyczące odsetka chorych z wartościami 2hPG \geq 200 wśród chorych z IFG, uzyskano w badaniu INNSZ (w którym odsetek ten wyniósł 39%) [4]. Dlatego też mały procent chorych na cukrzycę w grupie z prawidłowym stężeniem glukozy na czczo można pominąć (4,7% w oznaczeniu wyjściowym i 6,9%



Rycina 2. Optymalne linie krytyczne dla $R = P/(1 - P)$ — na podstawie danych z wyjściowego i powtórnego badania SHS. Pacjentów z IFG, u których wartości HbA_{1c} i FPG znajdują się powyżej lub na linii krytycznej kieruje się na test OGTT w celu potwierdzenia lub wykluczenia cukrzycy (2hPG ≥ 200 mg/dl)

w badaniu powtórnych), natomiast duży procent chorych na cukrzycę w grupie chorych z IFG należy uwzględnić w rozważaniach na temat badań przesiewowych w kierunku cukrzycy.

Na podstawie uzyskanych wyników zaproponowano następujący sposób prowadzenia badań przesiewowych: 1) u pacjentów spełniających kryteria podane w części *Materiał i metody* oznaczyć FPG i HbA_{1c} (jeśli to możliwe). Pozostałych pacjentów powinno się traktować indywidualnie; 2) jeżeli FPG < 110, chorego należy zakwalifikować do grupy NFG; jeżeli FPG ≥ 126 , rozpoznaje się cukrzycę; 3) w wypadku, gdy wartość FPG mieści się w przedziale $100 \leq \text{FPG} < 126$, należy wyróżnić pacjentów, u których wartości FPG i HbA_{1c} znajdują się poniżej optymalnej krytycznej linii (dla $R = P/(1 - P) = 0,2388$:

$$0,89 \times \text{HbA}_{1c} + 0,11 \times \text{FPG} = 17,92 \quad [5]$$

Pacjentów takich zalicza się do grupy chorych z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo bez cukrzycy. U pozostałych należy wykonać OGTT; 4) spośród osób, u których wykonano test OGTT, pacjentów, u których wartość 2hPG ≥ 200 należy zaliczyć do grupy chorych na cukrzycę, a pozostałych do grupy pacjentów bez cukrzycy z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo.

Aby ocenić wpływ długości okresu między kolejnymi oznaczeniami na kryterium FPG i optymalną linię krytyczną, porównywano wyniki między

oznaczeniem wyjściowym a powtórnym. Odsetek chorych z 2hPG ≥ 200 i FPG < 126 z nowo wykrytą cukrzycą zwiększył się z 37,2% w oznaczeniu wyjściowym do 55,2%, w badaniu powtórnym ($p < 0,0001$). Jednak wśród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą pomiędzy oznaczeniami odsetek osób z wartościami 2hPG ≥ 200 nie zwiększył się znacznie (z 75,3% do 80,8%; $p = 0,074$). W badaniu drugim u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą średnie wartości FPG były znacznie niższe niż w grupie chorych, u których rozpoznano cukrzycę w badaniu wyjściowym (129,5 vs. 140,2; $p < 0,001$), jednak zależności takiej nie obserwowano dla wartości 2hPG (234,7 vs. 299,2; $p = 0,441$). Różnicę tę można tłumaczyć faktem, że osoby, u których wykryto cukrzycę podczas badania wyjściowego, mogły chorować od wielu lat, podczas gdy pacjenci z cukrzycą świeżo rozpoznaną w powtórnym badaniu chorowali na nią nie dłużej niż 4 lata. Może to również oznaczać, że odstęp czasu od początku choroby do momentu, w którym wartości 2hPG ≥ 200 , był krótszy niż czas od początku choroby do momentu, gdy wartości FPG przekraczały 126 mg. Wynika stąd, że czułość testu FPG jako jedyne badania przesiewowego (62,8% w oznaczeniu wyjściowym i 44,8% w badaniu powtórnym; $p < 0,001$) nie była tak stabilna, jak czułość oznaczenia wyłącznie 2hPG (75,3 i 80,8%; $p = 0,074$). Dlatego też skuteczność oznaczenia FPG zależy od odstępu czasowego między kolejnymi badaniami przesiewowymi. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że wśród Indian amerykańskich oznaczenie jedynie samego FPG co 4 lata może być niewystarczające.

Na rycinie 2 pokazano, że optymalne wartości krytyczne są mniejsze w badaniu powtórnym niż w wyjściowym.

Wnioski

Poprawne i odpowiednio wczesne rozpoznanie cukrzycy pozwala na zmniejszenie częstości powikłań tej choroby i związanych z tym kosztów. W badaniu dotyczącym Indian amerykańskich stwierdzono rozbieżność pomiędzy stosowanymi niezależnie kryteriami rozpoznania cukrzycy zalecanymi przez ADA — oznaczeniem FPG i 2hPG. W porównaniu z 2hPG oznaczenie FPG i HbA_{1c} wykonuje się prościej i wygodniej. Są one też powtarzalne i charakteryzują się dużą trafnością, dlatego wydaje się, że warto stosować je jako metody służące wykrywaniu cukrzycy w grupie chorych z IFG. Odstęp czasu, po jakim należy przeprowadzić ponownie badania przesiewowe oraz zastosowanie optymalnej linii krytycznej, wymagają dokładniejszego określenia i dodatkowych badań.

Dodatek

Stosując oznaczenia przedstawione w części *Materiał i metody*, na podstawie modelu regresji logistycznej, dla wartości FPG i HbA_{1c}, gdzie p_i oznacza oszacowaną wartość P(Y_i = 1) autorzy otrzymali:

$$\log[p_i/(1 - p_i)] = -19,176 \quad [6] \\ + 0,116 \times \text{FPG}_i + 0,89 \times \text{HbA}_{1c_i}$$

Dla każdego punktu odcięcia *k* w szeregu *K* zakwalifikowano badanych, u których p_i > *k* jako „dodatnich” i wyznaczono SEN(*k*) oraz SPE(*k*) według wzoru:

SEN(*k*) = (liczba badanych z grupy IFG z wartościami 2hPG > 200 i p_i ≥ *k*)/(liczba badanych z grupy IFG z 2hPG ≥ 200);

SPE(*k*) = (liczba pacjentów z grupy IFG z wartościami 2hPG < 200 oraz p_i < *k*)/(liczba pacjentów z grupy IFG z wartościami 2hPG < 200) [7]

Krzywa ROC jest wynikiem wykresu SEN(*k*) w stosunku do 1 – SPE(*k*) dla *k* w szeregu *K* [23]. Dla P = 0,193 i R = P/(1 – P) = 0,2388 optymalny punkt odcięcia *k** wynosił 0,222 (tab. 2). Dla tak określonego *k** pacjentów z grupy IFG z wartością p_i ≥ 0,222 lub na podstawie równania 2:

$$0,11 \times \text{FPG}_i + 0,89 \times \text{HbA}_{1c_i} \geq \log \quad [8] \\ (0,222/[1 - 0,222]) + 19,176$$

kwalifikuje się jako „dodatnich” i powinno się u nich wykonać test OGTT jako dodatkowe badanie. Inaczej mówiąc, test OGTT wykonuje się u chorych, u których wartości FPG i HbA_{1c} znajdują się powyżej lub na linii opisanej wyrażeniem:

$$0,11 \times \text{FPG}_i + 0,89 \times \text{HbA}_{1c_i} = 17,92 \quad [9],$$

gdzie 17,92 = log [0,222/(1 – 0,222)] + 19,176.

PIŚMIENNICTWO

- National Diabetes Data Group: Diabetes in America. (wyd. 2) Harris M.I., Cowie G.C., Stern M.P., Boyko E.J., Reiber G.E., Bennett P.H. (red.). Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office 1995; (NIH publ. nr 95-1468).
- 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.
- Deepa R., Shanthi Rani S., Premalatha G., Mohan V.: Comparison of ADA 1997 and WHO 1985 criteria for diabetes in south Indians: the Chennai Urban Population Study: American Diabetes Association. *Diabet. Med.* 2000; 17: 872-874.
- Gomez-Perez F.J., Aguilar-Salinas C.A., Lopez-Alvarenga J.C., Perez-Jauregui J., Guillen-Pineda L.E., Rull J.A.: Lack of agreement between the World Health Organization Category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998; 21: 1886-1888.
- Ko G.T., Chan J.C., Woo J., Cockram C.S.: Use of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Care* 1998; 21: 2094-2097.
- Mannucci E., Bardini G., Ognibene A., Rotella C.M.: Screening for diabetes in obese patients using the new diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1998; 21: 468-469.
- Park K.S., Park Y.J., Kim S.W. i wsp.: Comparison of glucose tolerance categories in the Korean population according to World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Korean J. Intern. Med.* 2000; 15: 37-41.
- Shaw J.E., de Courten M., Boyko E.J., Zimmet P.Z.: Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. *Diabetes Care* 1999; 22: 762-766.
- Tanaka Y., Atsumi Y., Asahina T. i wsp.: Usefulness of revised fasting plasma glucose criterion and characteristics of the insulin response to an oral glucose load in newly diagnosed Japanese diabetic subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1133-1137.
- Unwin N., Alberti K.G., Bhopal R., Harland J., Watson W., White M.: Comparison of the current WHO and new ADA criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in three ethnic groups in the UK: American Diabetes Association. *Diabet. Med.* 1998; 15: 554-557.
- Wahl P.W., Savage P.J., Psaty B.M., Orchard T.J., Robbins J.A., Tracy R.P.: Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998; 352: 1012-1015.
- Kosaka K., Mizuno Y., Kuzuya T.: Reproducibility of the oral glucose tolerance test and the rice-meal test in mild diabetics. *Diabetes* 1966; 5: 901-904.
- Rushforth N.B., Miller M., Bennett P.H.: Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia* 1979; 16: 373-379.
- Olefsky J.M., Reaven G.M.: Insulin and glucose responses to identical and oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. *Diabetes* 1974; 23: 449-453.
- Orchard T.J.: From diagnosis and classification to complications and therapy. DCCT. Part II? Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1994; 17: 326-338.
- American Diabetes Association: Office guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance (Position Statement). *Diabetes Care* 1993; 16 (supl. 2): 4.
- Peters A.L., Davidson M.B., Schriger D.L., Hasselblad V.: A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels: Meta-Analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Level. *JAMA* 1996; 276: 1246-1252.
- Hanson R.L., Nelson R.G., McCance D.R. i wsp.: Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 2133-2140.
- Harris M.I., Eastman R.C.: Early detection of nondiagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1996; 276: 1261-1262.
- McCance D.R., Hanson R.L., Charles M.A. i wsp.: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323-1328.
- Lee E.T., Welty T.K., Fabsitz R. i wsp.: The Strong Heart Study: a study of cardiovascular disease in American Indians: design and methods. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132: 1141-1155.
- Little R.R., England J.D., Wiedmeyer H.M. i wsp.: Interlaboratory standardization of glycated hemoglobin determinations. *Clin. Chem.* 1986; 32: 358-360.

23. SAS/STAT User's Guide 1990; tom 1 i 2, wersja 6, wyd. 4, Cary, NC, SAS Institute.
24. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L.: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837–845.
25. Weinstein M.C., Fineberg H.V., Elstein A.S. i wsp.: *Clinical Decision Analysis*. W.B. Saunders, Philadelphia 1980.
26. 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.

