

Srovnání diagnostiky diabetu pomocí glukózového tolerančního testu a stanovením glykovaného hemoglobinu

Racek J., Růžičková V., Rajdl D.

Ústav klinické biochemie a hematologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Plzeň

SOUHRN

Cíl studie: V USA je pro určení diagnózy diabetes mellitus možné užít stanovení koncentrace glykovaného hemoglobinu vedle dosud doporučované glykémie nalačno či glukózového tolerančního testu (oGTT). Cílem studie bylo srovnat citlivost oGTT a glykovaného hemoglobinu v diagnostice diabetu, tedy dosud užívaného a navrhovaného způsobu, a to na vlastním souboru nemocných.

Typ studie: Observační srovnávací retrospektivní studie.

Název a sídlo pracoviště: Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN v Plzni.

Materiál a metody: Bylo vyšetřeno 255 nemocných, kterým byl proveden oGTT s výsledkem diabetes mellitus nebo porušená glukózová tolerance a současně stanovena hladina glykovaného hemoglobinu. Nemocní byli zařazeni do těchto diagnostických skupin podle hladiny glykovaného hemoglobinu a zařazení bylo srovnáno s původní diagnózou podle oGTT.

Výsledky: U nemocných diagnostikovaných pomocí oGTT jako diabetici byla nalezena shoda podle glykovaného hemoglobinu jen ve 44,4 %, v 16 % nebyla odhalena ani porucha glukózové tolerance. U nemocných, zařazených podle oGTT jako porucha glukózové tolerance, byla shoda v 37,9 %, ve 12 % případů byl diagnostikován diabetes, v 46,0 % pak normální glukózová tolerance. Snižování diagnostického kritéria pro poruchu glukózové tolerance vede k vyššímu procentu pozitivních výsledků, ale dá se očekávat větší překrývání se zdravou populací.

Závěr: Užítí glykovaného hemoglobinu pro stanovení diagnózy diabetes mellitus nedává výsledky srovnatelné s dosud užívaným oGTT. I když má ve většině případů nižší diagnostickou senzitivitu, v určitém počtu případů dává naopak falešně pozitivní výsledky. Bude třeba zhodnotit, zda se jedná o nesprávné stanovení diagnózy, či zda stanovení glykovaného hemoglobinu lépe odráží riziko budoucích diabetických komplikací.

Klíčová slova: glykovaný hemoglobin, glukózový toleranční test, diabetes mellitus.

SUMMARY

Racek J., Růžičková V., Rajdl D.: Comparison of diabetes mellitus diagnostics using glucose tolerance test and determination of glycated hemoglobin

Objective: In USA it is possible to use determination of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) for diagnostics of diabetes mellitus in addition to hitherto recommended fasting plasma glucose or oral glucose tolerance test (oGTT). Aim of the study was to compare sensitivity of oGTT and HbA_{1c} determination in diagnostics of diabetes mellitus, i.e. up to now used and proposed way, namely in our group of patients.

Design: Observational comparative retrospective trial.

Settings: Institute of Clinical Biochemistry and Hematology, Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital, Pilsen, Czech Republic.

Material and Methods: In 255 patients, oGTT was carried out with the result of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT); at the same time, concentration of HbA_{1c} was determined. The patients were then classified into these diagnostic groups according to HbA_{1c} and their categorization was compared to that according to oGTT.

Results: In patients with diabetes mellitus according to oGTT, the concordance with the categorization according to HbA_{1c} was found only in 44.4 %, in 16 % of patients normal glucose tolerance was diagnosed. In a subgroup of patients with IGT according to the results of oGTT, the concordance was in 37.9 %, in 12 % of these patients diabetes mellitus was diagnosed and 46.0 % of the cases normal glucose tolerance was assessed. Lowering diagnostic criterion for IGT leads to higher percentage of positive results but we can assume higher overlapping with the healthy population.

Conclusion: Diabetes mellitus diagnostics according to HbA_{1c} level is not comparable with the results according to oGTT. Although it is less sensitive in most cases, in some cases it offers even false positive results. It will be necessary to decide whether it is a false diagnosis or it reflects better risk of future diabetic complications.

Key words: glycated hemoglobin, glucose tolerance test, diabetes mellitus.

Úvod

Podle doporučení České diabetologické společnosti a České společnosti klinické biochemie je v případě pochybnosti rozhodující pro stanovení diagnózy diabetu výsledek glukózového tolerančního testu (oGTT). Stanovení glykovaného hemoglobinu se užívá pouze k hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu [1].

V poslední době se však v USA objevily snahy využít koncentraci HbA_{1c} i k diagnostice diabetu. Je pro to několik důvodů:

- lepší analytické parametry;
- vyšší stabilita analytu ve vzorcích biolog. materiálu;
- nižší biologická variabilita HbA_{1c} (pod 2 %);
- vyšší komfort pro pacienta (odpadá nutnost lačnění a pití roztoku glukózy);

- minimální vliv stresu na výsledek;
- použití identického vyšetření k diagnóze i ke kontrole terapie.

Skupina expertů z ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes) a IDF (International Diabetes Federation) doporučuje jako „cut-off“ hodnotu glykovaného hemoglobinu pro diagnostiku diabetu 6,5 % [2]; tomu odpovídá podle kalibrace IFCC hodnota 4,5 % [3].

Cílem práce bylo provést srovnání citlivosti oGTT a glykovaného hemoglobinu v diagnostice diabetu, tedy dosud užívaného a navrhovaného způsobu.

Pacienti a metody

Pro uvedené srovnání byli vybráni všichni nemocní, kterým byl v Ústavu klinické biochemie a hematologie LF UK a Fakultní nemocnice v Plzni proveden orální glukózový toleranční test (oGTT) v r. 2008 a v prvních pěti měsících r. 2009. Celkem bylo v tomto období provedeno 1 143 vyšetření oGTT. Z tohoto počtu byla v 813 případech (v 71,1 %) zjištěna normální glukózová tolerance, u 106 nemocných (v 9,3 %) byl diagnostikován diabetes mellitus a konečně 224 pacientů (19,6 %) mělo porušenou glukózovou toleranci.

U všech nemocných s patologickým výsledkem oGTT (tj. u těch, u nichž byl diagnostikován diabetes mellitus nebo porušená glukózová tolerance) byl dohledán výsledek stanovení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), pokud byla krev na toto vyšetření odebrána v intervalu ± 2 týdny od provedení oGTT. U nemocných s diabetem jsme získali výsledek HbA_{1c} v 81 případech (76,4 %), u nemocných s porušenou glukózovou koncentrací ve 174 případech (77,7 %).

Orální glukózový toleranční test byl proveden podle [1], glykovaný hemoglobin byl měřen v krvi nabrané do K_3EDTA kapalinovou chromatografií na přístroji Analyser G7 (Tosoh, Tokyo, Japonsko).

Za hodnotu HbA_{1c} , která je již patologická a mohla by svědčit pro diabetes, jsme považovali výsledek $> 4,5\%$ (tj. $6,5\%$ podle doporučení platného v USA, [4]). Za zvýšené riziko diabetu jsme zvolili postupně následující kritéria:

- $> 4,0\%$ (tj. vyšší než horní referenční mez pro zdravou populaci) a současně $\leq 4,5\%$;
- $> 3,7\%$ a $\leq 4,5\%$;
- $> 3,5\%$ a $\leq 4,5\%$.

Srovnání diagnostiky diabetu „klasickým“ způsobem (tedy při použití oGTT) a navrhovaným způsobem (pomocí hodnoty HbA_{1c}) jsme provedli takto:

- Za zlatý standard jsme vzali dosud platné doporučení, tj. hodnocení podle výsledku oGTT.
- U všech nemocných hodnocených podle výsledku oGTT jako porušená glukózová tolerance či jako diabetes mellitus jsme srovnali hodnoty glykémie 2 hod. po oGTT (osa x) a koncentrace HbA_{1c} (osa y), a to metodou lineární regrese.
- Zjistili jsme, kolik nemocných diagnostikovaných podle oGTT jako diabetici by bylo stejně zařazeno i podle výsledků glykovaného hemoglobinu (tedy jaké procento bylo správně pozitivních výsledků) a kolik jich bylo hodnoceno jako normální glukózová tolerance (falešně negativní). Vyjádřili jsme rovněž, kolik by jich bylo zařazeno jako porušená glukózová tolerance.
- Stejně jsme postupovali u skupiny s porušenou glukózovou tolerancí – tedy kolik nemocných mělo shodný výsledek, kolik jich vyšlo jako diabetici a kolik by bylo zařazeno ve skupině s normální glukózovou tolerancí.

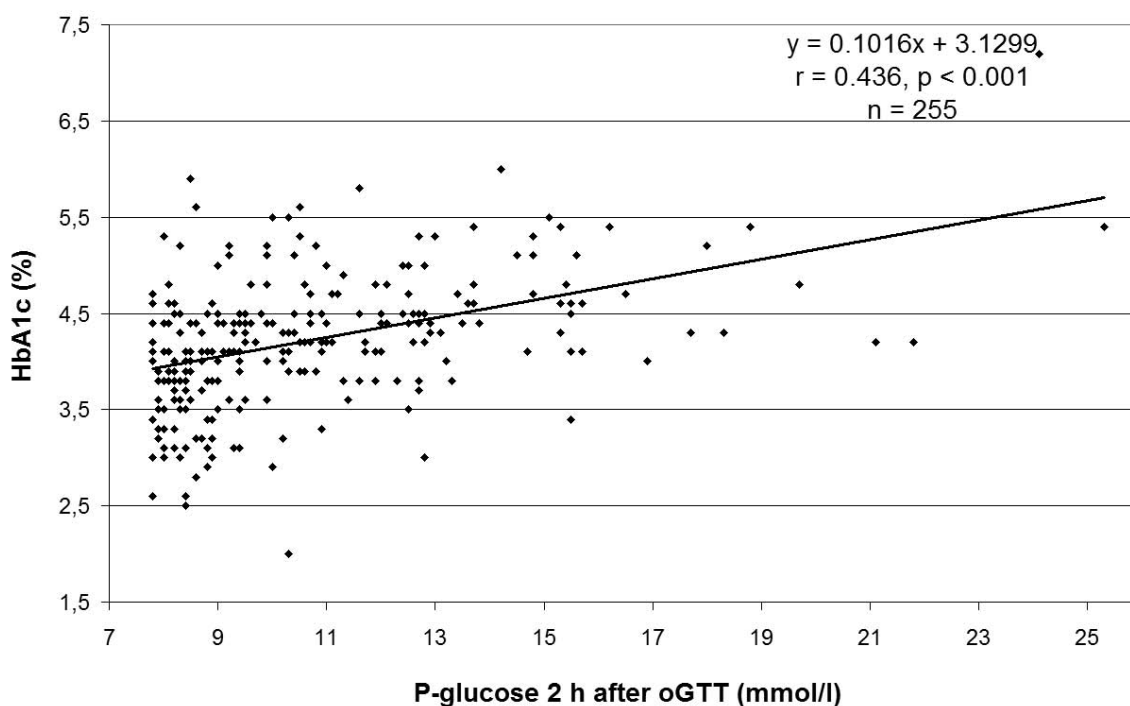


Fig. 1. Correlation between plasma glucose level 2 h after load with 75g glucose p. os in the frame of oGTT and HbA_{1c} concentration in patients with diabetes and impaired glucose tolerance (n = number of patients)

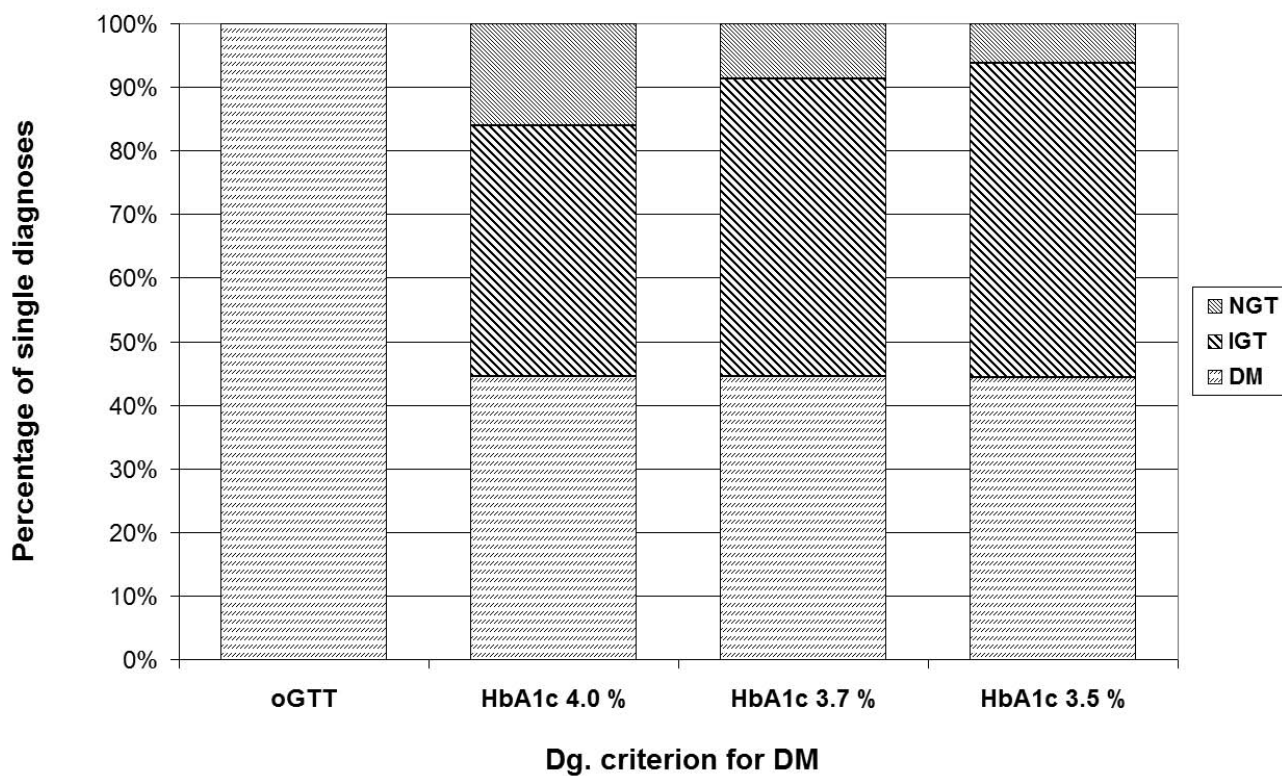


Fig. 2. Subgroup of patients with the diagnosis of diabetes mellitus according to oGTT; comparison with their categorization according to HbA_{1c} concentration, using three lower limits for diagnosis of impaired glucose tolerance. Criterion for DM is HbA_{1c} > 6.5 %.

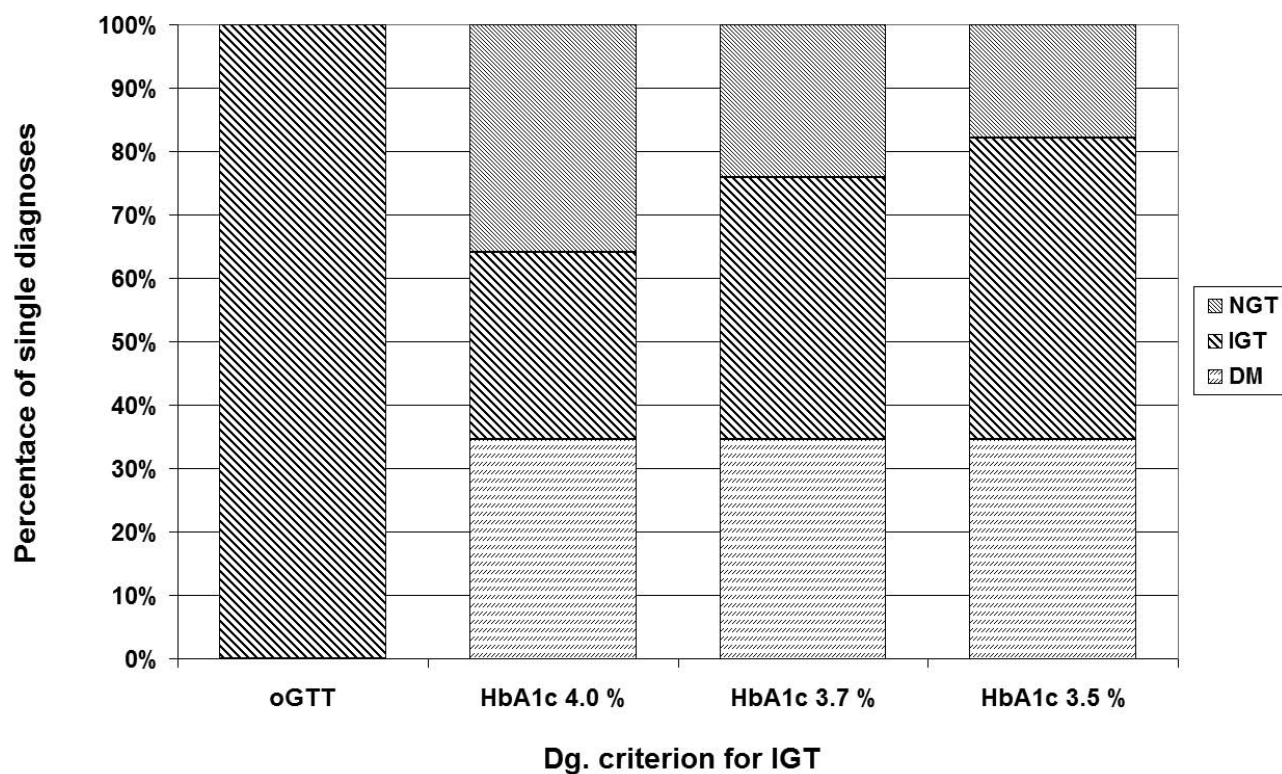


Fig. 3. Subgroup of patients with the diagnosis of impaired glucose tolerance according to oGTT; comparison with their categorization according to HbA_{1c} concentration, using three lower limits for diagnosis of impaired glucose tolerance. Criterion for DM is HbA_{1c} > 6.5 %.

Table 1. Comparison of diabetes mellitus (DM) diagnostics using oGTT or determination of HbA_{1c} in patients with DM and with impaired glucose tolerance (IGT) according to oGTT (in absolute numbers, percentage in brackets; cut-off value for DM 4.5 %, lower limit for IGT: *4.0 %, **3.7 %, ***3.5 %)

Diagnosis according to oGTT	Diagnosis according to HbA _{1c}		
	DM	IGT	Normal glucose tolerance
DM (n = 81)	36 (44.4 %)	32 (39.5 %)* 38 (46.9 %)** 40 (49.4 %)***	13 (16.0 %)* 7 (8.6 %)** 5 (6.2 %)***
IGT (n = 174)	28 (16.1 %)	66 (37.9 %)* 92 (52.9 %)** 106 (60.9 %)***	80 (46.0 %)* 54 (31.0 %)** 40 (23.0 %)***

Výsledky

Výsledky jsou shrnuty na obrázcích 1–3 a v tabulce 1.

Je patrné, že existuje korelace mezi hodnotou glykémie 2 hod. po zátěži 75g glukózy per os a koncentrací glykovaného hemoglobinu; korelační koeficient 0,436 však zdaleka nedovoluje říci, že korelace je těsná (viz obr. 1).

Dalším rozbohem bylo zjištěno, že z původních 81 diabetiků (diagnostikovaných pomocí oGTT) by podle hladiny glykovaného hemoglobinu bylo považováno za diabetiky jen 36 osob; považujeme-li za porušenou glukózovou toleranci hodnotu HbA_{1c} 4–4,5 %, pak dalších 32 zkoumaných osob by mělo porušenou glukózovou toleranci a 13 pacientů by mělo normální glukózovou toleranci (viz obr. 2).

Vezmeme-li skupinu nemocných, kteří podle výsledku oGTT měli porušenou glukózovou toleranci, pak ze 174 takto zařazených by podle hladiny HbA_{1c} bylo 28 osob označeno za diabetiky, 66 z nich bylo zařazeno shodně (tj. jako porušená glukózová tolerance), ale 80 pacientů by bylo hodnoceno jako normální glukózová tolerance (viz obr. 3).

Posouváme-li dolní mez pro hodnocení zvýšeného rizika diabetu, tj. hodnotu koncentrace HbA_{1c}, směrem dolů, roste počet zachycených nemocných, avšak ani zde není uspokojivá shoda s výsledkem oGTT (viz obr. 2 a 3 a tab. 1).

Diskuse

V České republice se uvádí, že asi 8 % populace má diagnostikovaný diabetes, další neznámý počet osob má však diabetes, aniž by o něm věděli, nebo mají zvýšené riziko jeho rozvoje. Selvin et al. [5] našli v obecné populaci USA mezi osobami bez známek a anamnézy diabetu 3,8 % osob se zvýšenou hodnotou glykovaného hemoglobinu. Podle Cowie et al. [6] je v současné populaci v USA mezi osobami ve věku nad 20 let 12,9 % diabetiků, z nichž však asi 40 % nemá chorobu diagnostikovanou. Dalších přibližně 30 % osob této věkové kategorie má hyperglykémii nalačno či porušenou glukózovou toleranci. Je tedy jasné, že diabetes mellitus je onemocnění časté a vzhledem k možným komplikacím závažné. Je potřebná jeho včasná diagnostika, aby mohla být přijata opatření, která by oddálila nástup obávaných pozdních komplikací diabetu.

Kritéria pro diagnostiku diabetu v ČR (a v celé Evropě) vycházejí z klinického obrazu a v laboratoři z hodnoty glykémie nalačno (> 7 mmol/l), náhodné glykémie (> 11 mmol/l) a v indikovaném případě z hodnocení výsledku glukózového tolerančního testu [1]. Podobná kritéria (s méně zdůrazňovaným oGTT) platila i v USA ještě počátkem r. 2009. V příslušném dokumentu je doslova uvedeno, že vyšetření HbA_{1c} v diagnostice diabetu není doporučeno [7]. Jak již bylo uvedeno v úvodu, v průběhu r. 2009 došlo ke změně názoru, jehož výsledkem je, že hodnota HbA_{1c} > 6,5 % (podle IFCC kalibrace > 4,5 %) je považována za rovnocenné kritérium pro diagnostiku diabetu [4, 8]. O těchto změnách bylo referováno i v našem písemnictví [9].

Hodnota HbA_{1c} > 6,5 % je v příslušném doporučení uváděna jako další diagnostické kritérium. Otázkou však je, jaká hodnota by měla být užita pro odhalení porušené glukózové tolerance, respektive prediabetu. Podle [8] je to hodnota HbA_{1c} mezi 6,0–6,4 %, jsou však autoři, kteří dolní hranici posouvají na 5,7 % [10], či dokonce až na 5,5 % [11]. Podle Selvina et al. [12] je tuto hranici těžké určit, neboť riziko vzniku diabetu i závažných komplikací, jako je koronární onemocnění srdce, roste plynule se zvyšující se hladinou HbA_{1c}. Koncentrace HbA_{1c} je stále častěji dávána do souvislosti s rizikem rozvoje pozdních diabetických komplikací.

Logicky vyvstává otázka, zda „klasická“ a navrhovaná diagnostická kritéria poskytují srovnatelné výsledky. Na čínské populaci 6 100 osob ve věku 35–74 let provedli srovnání Zhou et al. [13]. Porovnali výsledek lačné kapilární glykémie (FCG) a stanovení HbA_{1c} v diagnostice diabetu jako plochy pod ROC křivkami. Pro muže i ženy vyšly AUC pro FCG významně vyšší (0,77 a 0,75) než pro stanovení HbA_{1c} (0,67 pro obě pohlaví). Pro diagnostiku porušené glukózové tolerance byly AUC pro FCG 0,64 a 0,65 proti hodnotám 0,47 a 0,51 pro HbA_{1c}. Optimální cut-off hodnota pro nově diagnostikovaný diabetes byla určena jako HbA_{1c} 5,6 %, tedy ještě v rámci referenčního rozmezí. Podobné srovnání provedli Mohan et al. [14] pro 26 001 příslušníků indické populace. Hodnoty HbA_{1c} pro podskupiny s normální glukózovou tolerancí, porušenou glukózovou tolerancí a diabetem podle oGTT se významně překrývaly. Optimální cut-off hodnota pro nově diagnostikovaný diabetes byla stanovena jako HbA_{1c} 6,1 % (při diagnostice diabetu podle oGTT) a 6,4 % (při diagnostice pomocí glykémie nalačno). Celkem 855 osob populace USA srovnávali ve své studii Lorenzo et al. [10]. Srovnávali diagnos-

tiku porušené glukózové tolerance pomocí glykémie ve 2. hodině oGTT a stanovením HbA_{1c} (5,7–6,4 %). I zde byla záchytnost oGTT více než dvojnásobná ve srovnání s HbA_{1c}; rozdíly byly ještě výraznější po vyloučení afroamerické a hispánské populace. Konečně Lu et al. [15] srovnali výsledek oGTT a koncentraci HbA_{1c} u 8 504 Australanů; jako cut-off hodnotu pro potvrzení diabetu určili koncentraci HbA_{1c} 7 %, zatímco hodnota nižší než 5,5 % diabetes s vysokou pravděpodobností vylučuje.

V našem případě jsme porovnávali výsledky od české populace (samozřejmě po odečtení 2 %, abychom dostali hodnoty HbA_{1c} podle kalibrace IFCC) a došli jsme k podobným výsledkům: při použití hodnoty HbA_{1c} jako diagnostického kritéria unikne významné množství osob, které by byly pomocí oGTT diagnostikovány jako diabetici či osoby s porušenou glukózovou tolerancí. Výpovědní hodnotu naší studie limituje absence výsledků HbA_{1c} u skupiny osob s normální glukózovou tolerancí podle oGTT. Rovněž nebyla hodnocena diagnostická účinnost HbA_{1c} u osob, kde byl diabetes mellitus diagnostikován bez provedení oGTT.

Závěr

Cílem práce bylo zjistit, který z testů je citlivější vzhledem ke schopnosti diagnostikovat poruchu metabolismu glukózy. Z výsledků studie vyplývá, že 16 % nemocných s diabetem diagnostikovaným podle oGTT by bylo při užití glykovaného hemoglobinu jako diagnostického kritéria zařazeno mezi zdravé. Z osob, které oGTT zařadil do skupiny s porušenou glukózovou tolerancí, by podle hladiny glykovaného hemoglobinu mělo normální metabolismus glukózy dokonce 46 % osob. Z toho plyne, že diagnostická senzitivita (a tedy i záchytnost diabetu) se u těchto dvou metod diametrálně liší. Zdá se tedy, že náhrada oGTT v diagnostice diabetu stanovením glykovaného hemoglobinu nebude otázkou krátké doby a bude vyžadovat ještě mnoho testování a srovnávání s dosavadním způsobem rozhodování. Je možné, že hladina glykovaného hemoglobinu lépe odráží riziko budoucích komplikací, i to je však třeba jasně prokázat.

Literatura

1. **Friedecký, B.** Diagnostika a sledování diabetes mellitus (Společné doporučení České diabetologické společnosti a České společnosti klinické biochemie, 2003 (akt. 2005) [cit. 2010-12-05]. Dostupný z: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--diagnostika-a-sledovani-DM>.
2. **Sacks, D. B.** The diagnosis of diabetes is changing: How implementation of hemoglobin A_{1c} will impact clinical laboratories. *Clin. Chem.*, 55, 2009, 9, p. 1612–1614.
3. Změna kalibrace hemoglobinu A_{1c} a referenčních mezí, 2003 [cit. 2010-12-06]. Dostupný z: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--zmena-kalibrace-a-referencnich-mezí-HbA1c>

4. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology statement on the use of hemoglobin A_{1c} for the diagnosis of diabetes. *Endocrine Practice*, 16, 2010, 2, p. 155–156.
5. **Selvin, E., Zhu, H., Brancati, F. L.** Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S. *Diabetes Care*, 32, 2009, 5, p. 828–833.
6. **Cowie, C. C., Rust, K. F., Ford, E. S., Eberhardt, M. S., Byrd-Holt, D. D., Li, C., Williams, D. E., Gregg, E. W., Bainbridge, K. E., Sydah, S. H., Geiss, L. S.** Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U. S. population of 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*, 32, 2009, 2, p. 287–294.
7. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (American Diabetes Association). *Diabetes Care*, 32, 2009, Suppl. 1, p. S62–S67.
8. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32, 2009, 7, p. 1327–1334.
9. **Freidecký, B., Vávrová, J., Kratochvíla, J.** Změny v laboratorní diagnostice a při sledování diabetu. *Klin. Biochem. Metab.*, 39, 2010, 1, p. 26–29.
10. **Lorenzo, L., Wagenknecht, L. E., Hanley, A. J. G., Revers, M. J., Karter, A. J., Haffner, S. M.** A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*, 33, 2010, 9, p. 2104–2109.
11. **Zhang, X., Gregg, E. W., Williamson, D. F., Barker, L. E., Thomas, W., McKeever Bullard, K., Imperatore, G., Williams, D. E., Albright, A. L.** A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 33, 2010, 7, p. 1665–1672.
12. **Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsuhita, K., Wagenknecht, L., Pankow, J., Coresh, J., Brancati, F. L.** Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N. Engl. J. Med.*, 362, 2010, 9, p. 800–810.
13. **Zhou, X., Pang, Z., Gao, W., Wang, S., Zhang, L., Ning, F., Qiao, Q.** Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnose diabetes and pre-diabetes defined by and oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care*, 35, 2010, 3, p. 545–550.
14. **Mohan, V., Vijaychandrika, V., Gokulakrisnan, K., Anjana, R. M., Ganesan, A., Weber, M. B., Narayan, K. M. V.** A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians. *Diabetes Care*, 33, 2010, 3, p. 515–519.
15. **Lu, Z. X., Walker, K. Z., O'Dea, K., Sikaris, K. A., Shaw, J. E.** A1C for screening and diagnosis of type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care*, 33, 2010, 4, p. 817–819.
16. **Malone, M.** Identifying pre-diabetes with hemoglobin A_{1c}. *Clin. Lab. Strategies*, 28, 2010.

Do redakce došlo dne 5. 1. 2011.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.
Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: racek@fnplzen.cz