

ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВЕРИФІКАЦІЇ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ КАТЕГОРІЙ: ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ

Проф. Т. В. АЩЕУЛОВА, проф. Т. М. АМБРОСОВА

Харківський національний медичний університет, Україна

Наведено основні статистичні та епідеміологічні дані про розповсюдження предіабету і діабету й прогнози щодо їх зростання. Подано різні класифікаційні підходи до діагностики порушеної толерантності до глюкози та цукрового діабету. Обґрунтовано включення показників глікірованого гемоглобіну в діагностику порушень вуглеводного стану у пацієнтів із предіабетом/діабетом. Дано верифікаційні критерії визначення високого ризику розвитку діабету.

Ключові слова: предіабет, діабет, діагностичні критерії, глюкоза плазми, порушення толерантності до глюкози, глікований гемоглобін.

Останніми десятиліттями спостерігається зростання кількості пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та коморбідною патологією. Яскравим прикладом такого сполучення є супровідний перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Перебіг та прогноз АГ значно погіршуються за наявності ЦД 2-го типу, які мають за припущенням деякі спільні ланки патогенезу. Це стосується цитокінів, гіперактивація яких визнається однією з причин виникнення та прогресування як АГ, так і ЦД 2-го типу. Метаболічні детермінанти ЦД 2-го типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції, ремоделювання серця та судин, активації імунозапальних процесів та апоптозу [1, 2].

За даними Міжнародної федерації діабету, на 2011 р. 52 млн європейців у віці 20–79 років мають ЦД, а до 2030 р. прогнозується зростання до 64 млн хворих. Додатково до цих показників поширеності саме ЦД експерти станом на 2011 р. визначили, що ще у 63 млн населення європейських країн встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ) [3]. З огляду на майже співставні дані епідеміологічної поширеності як діабету, так і ПТГ, останнім часом предметом активного наукового обговорення є питання діагностичного та прогностичного підходів до виявлення порушень вуглеводного обміну, що передують розвитку та клінічній маніфестації ЦД 2-го типу. На основі клінічних досліджень гранична гіперглікемія натще $> 7,0$ ммоль/л та рівень глюкози плазми через 2 год після перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) $> 11,1$ ммоль/л розглядаються як доклінічні стани маніфестації ЦД. Ці порушення було запропоновано визначити терміном «предіабет», для того щоб акцентувати увагу на клінічному значенні цього стану та підкреслити високий ризик розвитку ЦД у майбутньому. Важливість предіабету визначається тим, що він є не тільки предиктором ЦД, але й кардіо- та цереброваскулярних захворювань [4–6]. Саме когорта пацієнтів

із предіабетом має бути основним контингентом для проведення профілактики як ЦД 2-го типу, так профілактики ризику серцево-судинних та церебральних захворювань.

До факторів ризику, які сприяють виникненню глюкозо-інсулінової дисоціації, належать АГ, хронічні захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок, прийом діабетогенних препаратів (гормональні лікарські засоби, пероральні проти-заплідні, кортикостероїди), ожиріння, стрес, вагітність (гестаційний діабет), атерогенна дисліпідемія, аутоімунні захворювання, захворювання ендокринної системи, неправильне харчування, вік (старше 45 років), генетична схильність (діагностований ЦД або ПТГ у близьких родичів).

У теперішній час на основі даних клінічних досліджень дещо змінюються та уточнюються уявлення про діагностичні критерії ЦД та предіабету. Рекомендації ВООЗ 2006/2011 [7, 8] щодо глюкометаболічної класифікації та Американської діабетичної асоціації (АДА) 2003/2012 [9, 10] ґрунтуються на визначенні рівня глюкози у плазмі натще і через 2 год після навантаження глюкозою при проведенні ПТТГ (табл. 1).

Діагностичні підходи експертів ВООЗ та АДА дещо відрізняються. Так, ВООЗ для діагностики діабету рекомендує визначити рівні глюкози плазми (ГП) натще та після ПТТГ, а визначення HbA1c можливе лише при його значенні понад 6,5%. Американські експерти наполягають на обов'язковому визначенні усіх трьох параметрів — ГП натще, ГП після ПТТГ та рівня HbA1c, причому перевагу надають саме глікованому гемоглобіну. Щодо діагностики ПТГ ці групи експертів мають однакові погляди на значення порогових рівнів глюкози натще при паралельному обов'язковому ПТТГ. Відносно діагностики такого стану, як підвищення глюкози натще, діагностичні підходи різняться: ВООЗ установлює граничні рівні глюкози 6,1–6,9 ммоль/л і рекомендує проводити ПТТГ, а американські експерти знижують нижню межу глюкози натще до 5,6 ммоль/л, проте не

Таблиця 1

Порівняльна характеристика діагностичних критеріїв предіабету/діабету за стандартами ВООЗ 2006/2011 та АДА 2003/2012

Діагноз/параметр	ВООЗ 2006/2011	АДА 2003/2012
<i>Діабет</i>		
НbA1c	Може використовуватись, якщо $\geq 6,5\%$	Рекомендовано, якщо $\geq 6,5\%$
ГП натще	$\geq 7,0$ ммоль/л	$\geq 7,0$ ммоль/л
	або	
ГП 2 год	$\geq 11,1$ ммоль/л	$\geq 11,1$ ммоль/л
<i>Порушення толерантності до глюкози</i>		
ГП натще	$< 7,0$ ммоль/л	$< 7,0$ ммоль/л
ГП 2 год	$\geq 7,8-11,1$ ммоль/л	Не потрібно, якщо $7,8-11,0$ ммоль/л
<i>Підвищення глюкози натще</i>		
ГП натще	$6,1-6,9$ ммоль/л	$5,6-6,9$ ммоль/л
ГП 2 год	$< 7,8$ ммоль/л	—

Примітка. НbA1c – глікований гемоглобін, ГП – глюкоза плазми, ГП 2 год – глюкоза плазми через 2 год після прийому 75 г глюкози.

рекомендують проводити ПТТГ. Ці різні верифікаційні підходи до діагностики діабету за подвійними та потрійними критеріями, різні думки щодо визначення стану підвищення глюкози натще залишаються предметами наукової дискусії й поки що не мають єдиного діагностичного алгоритму.

Із метою уніфікації лабораторних досліджень, що лежать в основі класифікації глюкометаболічних розладів, європейські експерти вводять таке поняття, як стандартизовані значення. Як коректне стандартизоване значення глюкози рекомендовано аналіз венозної плазми. До даних вмісту у плазмі венозної крові рекомендовано такі показники: порушення глюкози натще – $6,1$ ммоль/л, ПТГ через 2 год ПТТГ – $7,8$ ммоль/л; діагностики діабету: ГП натще – $7,0$ ммоль/л, через 2 год ПТТГ – $11,1$ ммоль/л [11]. Рекомендації експертів ґрунтуються на тому, що глюкоза у венозній крові має тенденцію до зниження в середньому на $0,5$ ммоль/л, а капілярна кров (експрес-діагностика) при ПТТГ демонструє менш точні значення з тенденцією до заниження показників порівняно зі стандартизованими показниками плазми венозної крові.

Складність діагностування ЦД пояснюється недостатністю специфічних біологічних маркерів для визначення ПТГ, порушення рівня глюкози натще та наявності ЦД. Установлення окулістом діагнозу діабетичної ретинопатії не завжди є доказом наявності у хворого ЦД. Суттєвішим фактором для визначення прогнозу у хворих на ЦД є серцево-судинні захворювання, оскільки більшість хворих на ЦД помирають від цієї патології, при цьому навіть

безсимптомні глюкометаболічні розлади збільшують ризики розвитку ішемічної хвороби серця [12], виникнення інфаркту міокарда [12, 13] та інсульту й смертності від них більше ніж удвічі [14].

У ході останніх досліджень не вдалося з'ясувати, який показник ефективніше інформує про ризик смерті у людей із порушеннями обміну глюкози: рівень глюкози плазми натще чи показники 2-годинного ПТТГ. Збіг критеріїв – рівень глюкози плазми натще $> 7,0$ ммоль/л та постпрандіальна глікемія через 2 год $> 11,1$ ммоль/л трапляються рідко і у більшості осіб діагностично (прогностично) значущим виявляється лише один із показників [15].

Тенденцією останніх років є збільшення об'єму діагностичних процедур. Так, згідно з рекомендаціями ВООЗ діагностика ЦД передбачає визначення гіперглікемії натще, через 2 год після ПТТГ (або вибірково у будь-який час після їжі). Однак підкреслюється, що застосування одного з цих обстежень не дає змогу виявити усіх хворих із порушеннями вуглеводного обміну і надає можливість діагностувати ЦД 2-го типу лише у $60-65\%$ випадках. Результати дослідження DECODE свідчать про підвищення обох показників лише у 431 пацієнта, у 613 хворих було ізольоване підвищення глікемії натще і в 473 – підвищена лише глікемія через 2 год після ПТТГ [16].

Класично діагностика діабету базувалася на визначенні плазматичного рівня глюкози натще або через 2 год після ПТТГ. Слід зазначити, що суттєвим недоліком визначення глікемії з метою діагностики ЦД є висока варіабельність цього показника залежно від поточного харчування, що особливо актуально щодо визначення рівня глюкози натще. У 2009 р. Міжнародний експертний комітет, до складу якого увійшли представники АДА, Міжнародної діабетичної федерації (IDF) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), рекомендував використання як найбільш об'єктивного тесту діагностики ЦД визначення рівня НbA1c при зростанні його $\geq 6,5\%$. Аналіз епідеміологічної бази даних указує на взаємозв'язок між підвищеним рівнем НbA1c та розвитком діабетичної ретинопатії, тотожний до відповідного з гіперглікемією натще та після ПТТГ. Разом із тим установлення рівня НbA1c має низку переваг [17], а саме: його визначення не залежить від харчування та не потребує стану натще; він є відображенням вуглеводного гомеостазу за останні 6–8 тиж. НbA1c є більш об'єктивним показником, оскільки на його рівень не впливають короточасні обмеження та погрішності в дієті. Водночас нормальний рівень НbA1c не виключає діагнозу діабету та порушеної толерантності до вуглеводів.

Ці переваги збалансовані більшими економічними затратами, неповними кореляціями з рівнем глюкози у деяких осіб, етнічними розбіжностями та впливом певних анемії та гемоглобінопатій на рівень НbA1c [18–20]. Тому для найбільш адекватної діагностики ЦД бажано проводити одночасне визначення всіх або принаймні кількох по-

Таблиця 2

Категорії підвищеного ризику
предіабету/діабету

Показник	Рівень
Плазматичний рівень глюкози натще	100–125 мг/дл (5,6–6,9 ммоль/л): порушений рівень глюкози натще
або	
Плазматичний рівень глюкози через 2 год після ПТТГ	140–199 мг/дл (7,8–11,0 ммоль/л): порушена толерантність до глюкози
або	
HbA1c	5,7–6,4%

казників, що характеризують вуглеводний обмін. Визначення всіх наведених показників вимагає кількогодинної участі пацієнта в діагностичних процедурах, тому можна обмежитися встановленням рівня HbF1c та одного з показників ГП (натще або постпрандіальної).

У 2003 р. Експертний комітет з діагностики класифікації цукрового діабету визначив граничу категорію осіб, у яких рівень глюкози хоча і не відповідає критеріям ЦД, все ж таки був достатньо високим для того, щоб вважатися нормальним. Ці особи були визначені такими, що мали порушений плазматичний рівень глюкози натще (5,6–6,9 ммоль/л) або порушену толерантність до глюкози (плазматичний рівень глюкози через 2 год після ПТТГ 7,8–11,0 ммоль/л). Індивідууми за наявності гіперглікемії натще та/або порушеної толерантності до глюкози віднесені до таких, які мають предіабет, що є індикатором відносно високого ризику розвитку діабету у майбутньому. Предіабет не є клінічним діагнозом чи станом, це скоріше фактор ризику розвитку як ЦД, так і серцево-судинних захворювань. Предіабет асоціюється з ожирінням (особливо абдомінальним чи вісцеральним), дисліпідемією з високим рівнем тригліцеридів та/або низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності та гіпертензією [21]. У табл. 2 наведено категорії підвищеного ризику діабету за даними Європейських рекомендацій 2013 р. [11].

Низка проспективних досліджень продемонструвала щільний зв'язок між HbA1c та подальшим виникненням та прогресуванням ЦД. При аналізі даних, що отримано при обстеженні 44 203 осіб у 16 когортних дослідженнях із середнім інтервалом спостереження 5, 6 року (у межах від 2,8 до 12,0 року) виявлено, що особи, які мали рівень HbA1c у межах 6,0–6,6%, мали 5-річний

ризик розвитку ЦД між 25–50% та відносний ризик у 20 разів вищий порівняно з рівнем HbA1c 5,0% [22]. В іншому дослідженні дорослих осіб без ЦД з'ясовано, що базовий рівень HbA1c був більш потужним предиктором подальшого діабету та кардіоваскулярних подій порівняно з плазматичним рівнем глюкози натще [23].

Таким чином, за даними нових наукових досліджень у сфері діагностики предіабету та ЦД триває жвава наукова дискусія щодо уніфікації діагностичних критеріїв цих станів, а також стосовно нормативних показників, їх прогностичної та діагностичної значущості. Удосконалення верифікаційних підходів до скринінгу предіабету та діагностики прогностичних біомаркерів у пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком дасть змогу виявляти та попереджати доклінічні стани маніфестації вуглеводних порушень, що може позитивно впливати на первинну та вторинну профілактику діабету та його ускладнень.

Список літератури

- Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? / R. P. Donahue, K. Reiman, L. B. Rafalson [et al.] // *Diabetes Care*.— 2007.— Vol. 30.— P. 354–359.
- Charting weight four times daily as an effective behavioural approach to obesity in patients with type 2 diabetes / T. Yamada, Y. Kiuchi, M. Nemoto, S. Yamashita // *Diabetes and Vascular Disease Research*.— 2014.— Vol. 11.— P. 118–120.
- International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>
- Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials / K. K. Ray, S. R. Seshasai, S. Wijesuriya [et al.] // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373.— P. 1765–1772.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2013 (American Diabetes Association) // *Diabetes Care*.— 2013.— Vol. 36 (1).— P. 11–66.
- Sahib A. K. Prediabetes and hypertension / A. K. Sahib, S. K. Sahu, K. N. Reddy // *J. Indian Med. Assoc.*— 2007.— Vol. 105 (1).— P. 25–28.
- World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
- World Health Organization (WHO), Abbreviated report of aWHOconsultation. Use of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
- Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K. G. Alberti, P. Bennett [et al.] // *Diabetes Care*.— 2003.— Vol. 26.— P. 3160–3167.

10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.*— 2012.— Vol. 35 (Suppl. 1).— P. 64–71.
11. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* — 2013.— Vol. 34.— P. 7–12.
12. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients / E. Cosson, M. T. Nguyen, B. Chanu [et al.] // *Diabetes Care.*— 2011.— Vol. 34.— P. 2101–2107.
13. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature / P. Valensi, L. Lorgis, Y. Cottin [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.*— 2011.— Vol. 104.— P. 178–188.
14. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients / C. Gazzaruso, A. Coppola, T. Montalcini [et al.] // *Intern. Emerg. Med.*— 2012.— Vol. 7.— P. 257–266.
15. Glycaemic control and other cardiovascular risk factors should be targeted independently in patients with type 2 diabetes mellitus / J. W. Stephens, J. E. Carman, S. L. Prior [et al.] // *Atherosclerosis.*— 2011.— Vol. 217 (Iss. 1).— P. 297–298.
16. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.*— 2010.— Vol. 33 (Suppl. 1).— P. S62–S69.
17. International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32.— P. 1327–1334.
18. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies / D. C. Ziemer, P. Kolm, W. S. Weintraub [et al.] // *Ann. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 152.— P. 770–777.
19. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U. S. population in 1988–2006 / C. C. Cowie, K. F. Rust, D. D. Byrd-Holt [et al.] // *Diabetes Care.*— 2010.— Vol. 33.— P. 562–568.
20. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA (1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population / B. Costa, F. Barrio, J. J. Cabre [et al.] // *Diabet. Med.*— 2011.— Vol. 28.— P. 1234–1237.
21. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K. G. Alberti, P. Bennett [et al.] // *Diabetes Care.*— 2003.— Vol. 26.— P. 3160–3167.
22. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review / X. Zhang, EW. Gregg, DF. Williamson [et al.] // *Diabetes Care.*— 2010.— Vol. 33.— P. 1665–1673.
23. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults / E. Selvin, M. W. Steffes, H. Zhu [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362.— P. 800–811.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕРИФИКАЦИИ ГЛЮКОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ КАТЕГОРИЙ: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

Т. В. АЩЕУЛОВА, Т. Н. АМБРОСОВА

Приведены основные статистические и эпидемиологические данные о распространении предиабета и диабета и прогнозы относительно их возрастания. Представлены различные классификационные подходы к диагностике нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Обосновано включение показателей гликированного гемоглобина в диагностику нарушений углеводного состояния у пациентов с предиабетом/диабетом. Даны верификационные критерии определения высокого риска развития диабета.

Ключевые слова: предиабет, диабет, диагностические критерии, глюкоза плазмы, нарушение толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин.

DIAGNOSTIC APPROACHES TO GLUCOMETABOLIC CATEGORIES VERIFICATION: VIEWS EVOLUTION

T. V. ASHCHEULOVA, T. M. AMBROSOVA

The article presents the basic statistical and epidemiological data on the prevalence of diabetes and prediabetes, and forecasts for the growth of these conditions. Different classification approaches to the diagnosis of glucose tolerance disorders and diabetes mellitus are presented. The rationale for the inclusion of indicators of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of carbohydrate status disorders in patients with prediabetes/diabetes is given. Verification criteria for high risk of diabetes development determining are presented.

Key words: prediabetes, diabetes, diagnostic criteria, plasma glucose, glucose tolerance disorders, glycosylated hemoglobin.

Надійшла 09.10.2015