

## Диагностика и классификация сахарного диабета\*

Статья адаптирована редакцией журнала «Ліки України» по рекомендациям Американской диабетической ассоциации

### Категории лиц с повышенным риском развития сахарного диабета

В 1997 и 2003 годах Экспертный комитет по диагностике и классификации сахарного диабета (СД) [1, 2] выделил промежуточную группу лиц, у которых уровень глюкозы крови еще не соответствует критериям диагностирования диабета, но уже оказывается выше принятой нормы. К этой группе отнесены те лица, у которых наблюдается нарушенная гликемия натощак (НГН) (глюкоза в плазме крови натощак [ГПН] от 100 мг/дл [5,6 ммоль/л] до 125 мг/дл [6,9 ммоль/л]) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста [ПГТТ] уровень глюкозы – от 140 мг/дл [7,8 ммоль/л] до 199 мг/дл [11,0 ммоль/л]).

У лиц с НГН и/или НТГ следует определять преддиабет, что указывает на относительно высокий риск развития СД в будущем. НГН и НТГ не следует рассматривать в качестве самостоятельных нозологических единиц, это скорее факторы риска диабета, равно как и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их можно рассматривать как промежуточные стадии любого из перечисленных в таблице 1 (см. «Ліки України» №6/2012) патологических процессов. НГН и НТГ ассоциируются с ожирением (особенно абдоминальным или висцеральным), дислипидемией с высоким уровнем триглицеридов и/или низким уровнем холестерина ЛПВП, а также артериальной гипертензией. Структурированный подход к изменению особенностей образа жизни, направленный на повышение физической активности и снижение на 5–10% массы тела, а также определенные фармацевтические препараты, как было показано, препятствуют или отсрочивают развитие СД у людей с НТГ, однако потенциальное влияние подобного рода воздействий на снижение смертности или частоты ССЗ на данный момент не показаны. Следует отметить, что в 2003 году отчет Экспертного комитета ассоциации ADA опустил нижний порог ГПН для определения НТГ со 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) до 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), отчасти для того, чтобы подтвердить, что распространенность НГН схожа с НТГ. Однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и многие другие диабетические организации не утвердили это изменение в определении НГН.

Поскольку показатель гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) чаще используется для диагностики СД у лиц из группы риска, с его помощью также выявляют тех, кому угрожает риск развития диабета в будущем. Когда в 2009 году в своем отчете Международный экспертный комитет [3] давал рекомендации использовать HbA<sub>1c</sub> для постановки диагноза сахарного диабета, специалисты подчеркивали непрерывность риска развития СД

с учетом всех гликемических индексов и специально не стали формально выделять эквивалентную промежуточную категорию для HbA<sub>1c</sub>. При этом Комитет отметил, что у лиц, у которых HbA<sub>1c</sub> оказывается выше «нормальных» лабораторных показателей, но при этом остается ниже диагностического порога для СД (от 6,0 до 6,5%), находятся под угрозой очень высокого риска развития диабета. И действительно, частота возникновения СД у лиц с более высокими в этом диапазоне показателями HbA<sub>1c</sub> больше, чем в 10 раз, по сравнению с теми, у кого этот показатель ниже [4–7]. Однако диапазон 6,0–6,5% не позволяет выявлять значительное количество пациентов с НГН и/или НТГ. Проспективные исследования показывают, что накопительная частота случаев развития СД за 5 лет у людей с показателем HbA<sub>1c</sub> в диапазоне 5,5–6,0% находится в пределах от 12 до 25% [4–7], что ощутимо (от 3 до 8 раз) выше частоты в общей популяции в США [8]. Анализ национальных репрезентативных данных из Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) показывает, что значение HbA<sub>1c</sub>, которое наиболее точно обнаруживает людей с НГН или НТГ, находится в диапазоне от 5,5 до 6,0%. В дополнение к этому, линейно-регрессионный анализ этих данных указывает на то, что среди популяции взрослых лиц, не страдающих диабетом, показатель ГПН на уровне 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) соответствует показателю HbA<sub>1c</sub> 5,6%, тогда как ГПН на уровне 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) соответствует HbA<sub>1c</sub> 5,4% (R.T. Ackerman, личные данные). Наконец, сведения из Программы по профилактике диабета Diabetes Prevention Program (DPP), в которой средний показатель HbA<sub>1c</sub> составлял 5,9% (СО 0,5%), показывают, что профилактическое вмешательство эффективно в группах людей с уровнем HbA<sub>1c</sub> как выше, так и ниже 5,9% [9]. В свете этого, наиболее приемлемым уровнем HbA<sub>1c</sub>, превышение которого можно, вероятно, считать поводом для начала профилактического вмешательства, находится где-то в диапазоне 5,5–6%.

По сравнению с пограничным показателем глюкозы плазмы натощак на уровне 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), граничное значение HbA<sub>1c</sub> на уровне 5,7% оказывается не столько чувствительным, сколько специфическим, и имеет высокое позитивное прогностическое значение при определении людей с риском развития СД в дальнейшем. В ходе крупного проспективного исследования было обнаружено, что чувствительность пограничного значения 5,7% составляет 66%, а специфичность – 88% для выявления частоты развития СД в последующие 6 лет [10]. Анализы ROC-кривых национальных репрезентативных данных по США (исследование NHANES 1999–2006) показывают, что значение HbA<sub>1c</sub> на уровне 5,7% имеет умеренную чувствительность (39–45%), но высокую

\* Окончание. Начало – в журнале «Ліки України» №6/2012.

специфічність (81–91%) для виявлення випадків НГН (ГПН >100 мг/дл) (5,6 ммоль/л) або НТГ (глюкоза через 2 часа >140 мг/дл) (R.T. Askerman, личные данные). Таким образом, вполне разумным было бы считать, что HbA<sub>1c</sub> в диапазоне от 5,7 до 6,4% позволяет выявлять лиц с высоким риском развития СД в будущем и тех, к кому, по желанию, можно применить термин «преддиабет».

Лицам с HbA<sub>1c</sub> на уровне 5,7–6,4% следует сообщить о том, что они находятся в группе повышенного риска развития СД и ССЗ и провести консультацию относительно наиболее эффективной стратегии, направленной на снижение риска, например о похудении и физической активности. Как и в случае с индексом глюкозы, континуум риска криволинеен, т.е. на фоне возрастания показателя HbA<sub>1c</sub> риск развития СД растет непропорционально. Соответственно, профилактические меры должны быть более интенсивными, а последующее наблюдение – особенно пристальными в отношении тех людей, у которых уровень HbA<sub>1c</sub> превышает 6,0%, т.е. тех, кому грозит особенно высокий риск. Однако ровно так же, как человек с уровнем глюкозы плазмы крови натощак 98 мг/дл (5,4 ммоль/л) может и не иметь сколь-нибудь значимого риска развития СД, лица с HbA<sub>1c</sub> ниже 5,7% могут как раз подвергаться этому риску, в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> и наличия других факторов, таких как ожирение или семейный анамнез.

В таблице 2 перечислены категории повышенного риска развития СД. Оценивание пациентов, которым угрожает риск СД, следует ввести в глобальную систему оценки факторов риска как для диабета, так и для ССЗ. К проведению скрининга и консультированию пациентов относительно риска развития СД следует всегда подходить с практической точки зрения, учитывая прочие сопутствующие заболевания, ожидаемую продолжительность жизни, способность человека изменить образ жизни и общие цели поддержания здоровья.

**Таблица 2.** Категории повышенного риска развития сахарного диабета\*

ГПН: от 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) до 125 мг/дл (6,9 ммоль/л) [НГН]
ГП через 2 часа после ПГТ с 75 г глюкозы: от 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) до 199 мг/дл (11,0 ммоль/л) [НТГ]
HbA <sub>1c</sub> 5,7–6,4%

Примечание: \* – для всех трех индексов риск считается непрерывным, простирается вглубь, ниже указанной нижней границы диапазона и становится диспропорционально высоким при высоких границах диапазона.

## Диагностические критерии сахарного диабета

В течение десятилетий диагноз СД основывался на критериях концентрации глюкозы в крови, например, на показателе ГПН или ПГТ с нагрузкой 75 г. В 1997 г. первый Экспертный комитет по диагностике и классификации СД пересмотрел диагностические критерии, используя отмеченную связь между уровнем ГПН и наличием ретинопатии как ключевого фактора для определения порогового уровня глюкозы. Комитет изучил данные трех перекрестных эпидемиологических исследований, в ходе которых оценивали степень ретинопатии по фотографиям глазного дна или прямой офтальмоскопии и определяли уровень гликемии в виде ГПН, ГП через 2 часа после ПГТ и HbA<sub>1c</sub>. Эти исследования

показали уровень гликемии, ниже которого ретинопатия определялась редко, и тот, выше которого частота ретинопатии линейно возрастала. Децили трех измерений, при которых частота ретинопатии начинала возрастать, были одинаковыми для каждого измерения в пределах каждой популяции. Более того, гликемические значения, с превышением которых возрастала частота ретинопатии, были схожими между популяциями. Эти анализы помогли сформулировать новый диагностический пороговый уровень  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л) для ГПН и подтвердили многолетнее диагностическое значение ГП через 2 часа после ПГТ на уровне  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).

HbA<sub>1c</sub> – широко применяемый маркер длительной гликемии, который отражает средний уровень глюкозы крови на протяжении от 2 до 3 месяцев. Анализ играет критически важную роль в ведении пациента с СД, поскольку коррелирует с поражениями как на микроваскулярном, так и, хотя в меньшей степени, на макроваскулярном уровне, и общепризнан стандартным биомаркером адекватности гликемического контроля. Прежде Экспертные комитеты не рекомендовали использовать показатель HbA<sub>1c</sub> для постановки диагноза СД, отчасти в силу недостаточной стандартизации анализа. Однако теперь анализы на уровень HbA<sub>1c</sub> высокостандартизированы, поэтому их результаты можно применять универсально как во временном аспекте, так и в популяционном. В своем недавнем отчете [3] Международный экспертный комитет после глубокого изучения имеющихся и появляющихся эпидемиологических данных рекомендовал применять определение HbA<sub>1c</sub> для диагностики СД, принимая за пороговый уровень показатель  $\geq 6,5\%$ ; ассоциация ADA согласна с этим решением. Диагностическое пороговое значение HbA<sub>1c</sub> 6,5% ассоциируется с переломной точкой в кривой распространенности ретинопатии, так же, как и диагностические пороговые значения для ГПН и ГП через 2 часа после ПГТ [3]. Диагностический анализ следует проводить с помощью метода, сертифицированного Национальной программой по стандартизации гликогемоглобина (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP) и стандартизированного или относимого к референтному анализу, который применялся в Исследовании по контролю и осложнениям диабета. Методы анализа HbA<sub>1c</sub>, применяемые по месту лечения, пока не настолько точны, чтобы можно было применять их в диагностических целях.

Существует подспудная логика в применении длительных (хронических), а не острых маркеров нарушения гликемии, в частности, потому что HbA<sub>1c</sub> уже хорошо знаком клиницистам в качестве маркера гликемического контроля. Более того, у HbA<sub>1c</sub> имеется несколько преимуществ перед ГПН, включая большее удобство, поскольку не требуется тощачовое состояние пациента, большая преаналитическая стабильность анализа и меньшие ежедневные колебания во время периодов стресса или болезни. Однако эти преимущества необходимо уравновесить относительно более высокой цены, ограниченной доступности анализа на HbA<sub>1c</sub> в определенных регионах развивающихся стран мира и неполной корреляции между уровнем HbA<sub>1c</sub> и средним показателем глюкозы у некоторых пациентов. В дополнение к этому, HbA<sub>1c</sub> может сбивать с толку при определении у пациентов с некоторыми формами анемии и гемоглинопатий, которые также имеют

уникальное этническое и географическое распределение. Для пациентов с гемоглобинопатией при нормальном метаболизме эритроцитов, например, при носительстве признака «серповидных клеток», следует применять метод анализа на  $HbA_{1c}$  без искажающего действия аномального гемоглобина (обновленный список таких методов можно найти по адресу в интернете: [www.ngsp.org/prog/index3.html](http://www.ngsp.org/prog/index3.html)). При состояниях, сопровождающихся нарушенным метаболизмом эритроцитов, таких как анемия вследствие гемолиза и железодефицита, диагностику СД следует проводить исключительно по показателям глюкозы крови.

Установленные критерии для показателей глюкозы при диагностике СД остаются действительными. К ним относятся ГПН и ГП через 2 часа после ПГТ. Кроме того, ситуация, когда пациентам с тяжелой гипергликемией, например, при наличии тяжелого классического симптомов гипергликемии или гипергликемического криза, ставят диагноз СД по случайно обнаруженному показателю глюкозы на уровне  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л), и сейчас распространена. Вполне вероятно, что в таких случаях врач назначит и анализ на определение уровня  $HbA_{1c}$  для первичной оценки тяжести СД и что он (во многих случаях) будет выше диагностического порога для диабета. Однако при быстро развивающемся СД, например, при развитии диабета 1-го типа у детей, показатель  $HbA_{1c}$  может и не быть значительно повышенным, несмотря на бесспорный диабет.

Ровно так же, как отсутствует 100% согласованность между анализами на ГПН и ГП через 2 часа после ПГТ, нет полной согласованности и между анализом на  $HbA_{1c}$  и каждым из упомянутых тестов. Анализ данных исследования NHANES показывает, что при условии всеохватывающего скрининга недиагностированных пациентов пограничный показатель  $HbA_{1c}$  на уровне  $\geq 6,5\%$  обнаруживает на треть меньше случаев недиагностированного диабета, чем диагностический порог для глюкозы натощак  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л). Однако на практике большая доля пациентов с СД 2-го типа ничего не знает о своем состоянии. Таким образом, потенциально возможно, что низкая чувствительность  $HbA_{1c}$  при указанном диагностическом пороге будет уравновешена высокой практичностью теста и что широкое применение этого более удобного метода ( $HbA_{1c}$ ) может в итоге привести к росту случаев обнаружения скрытого СД.

Необходимо проводить дальнейшую научную работу, направленную на то, как лучше охарактеризовать пациентов, чей гликемический статус может быть отнесен к разным категориям при проведении двух различных анализов (например, ГПН и  $HbA_{1c}$ ), полученных при плотном временном приближении. Такие разногласия могут возникать в результате вариабельности измерения, временных изменений или по той причине, что  $HbA_{1c}$ , ГПН и уровень глюкозы после нагрузки дают определения разных физиологических процессов. При установленном повышенном уровне  $HbA_{1c}$  с ГПН, характерном для пациента без СД, может существовать вероятность более высоких постпрандиальных показателей глюкозы или повышенной реакции гликирования для конкретного уровня гипергликемии. При противоположном сценарии (высокая ГПН, но с  $HbA_{1c}$  ниже диабетической границы) может быть повышенная выработка глюкозы в печени и сниженная скорость реакции гликирования.

Как и в случае с большинством диагностических анализов, результат теста, указывающий на наличие диабета, необходимо проверить и повторить анализ несколько раз, чтобы исключить лабораторную ошибку, за исключением тех случаев, когда диагноз очевиден в силу клинических признаков, например, в случае с пациентом, у которого имеются классические симптомы гипергликемии или гипергликемического криза. Предпочтительнее повторять для подтверждения один и тот же анализ, поскольку в данном случае будет иметь место большая вероятность согласования. Например, если  $HbA_{1c}$  равен 7,0%, а при повторном анализе получен результат 6,8%, диагноз СД подтверждается. При этом, бывают ситуации, когда имеются результаты разных показателей для одного и того же пациента (например, ГПН и  $HbA_{1c}$ ). В ситуации, если оба анализа дают показатели выше диагностического порога, диагноз СД считают подтвержденным.

С другой стороны, когда у одного пациента имеются два разных анализа, результаты которых не согласуются между собой, необходимо повторить тот анализ, который дал превышение порогового для диагностирования значения, и ставить диагноз по подтвержденному анализу. Другими словами, если пациент соответствует критерию СД по уровню  $HbA_{1c}$  (дважды проведенный анализ дает показатель  $\geq 6,5\%$ ), а по ГПН ( $< 126$  мг/дл или 7,0 ммоль/л) – нет или наоборот, то следует считать, что у этого пациента есть СД. Хотя нужно признать, что во многих случаях «недиабетический» результат анализа чаще всего лежит в диапазоне, очень близком к пороговым значениям для диабета.

Поскольку у всех анализов существует преаналитическая и аналитическая вариабельность, вполне возможно, что при повторении анализа, который в первый раз дал показатель выше диагностического порога, второй раз результат может быть ниже диагностического порога. Для  $HbA_{1c}$  это менее вероятно, для ГПН – более вероятно, а наибольшая вероятность обнаружить такое несоответствие – для ГП через 2 часа после ПГТ. Не принимая во внимание лабораторные ошибки, чаще всего у таких пациентов результаты анализов будут близки к пороговым диагностическим границам. Врачу можно порекомендовать вплотную понаблюдать за пациентом и повторить анализы через 3–6 месяцев.

Решение о том, какой анализ применять для оценки конкретного пациента на предмет наличия СД, должно оставаться на усмотрение врача, который будет учитывать наличие и практическую ценность тестирования отдельного пациента или группы пациентов. Возможно, еще более важным, чем выбор диагностического анализа, следует считать обследование пациента на предмет выявления СД по показаниям. Имеются данные, указывающие на то, что многие пациенты из группы риска не проходят необходимого обследования и не получают консультации относительно этого непрерывно растущего по численности пациентов заболевания или факторов риска для сердечно-сосудистой системы, которые обычно сопровождают его. Текущие диагностические критерии для СД приведены в таблице 3.

## Диагноз гестационного диабета

Гестационный сахарный диабет (ГСД) несет с собой риски и для матери, и для ребенка. В крупномасштабном

**Таблиця 3.** Критерии для постановки диагноза диабета

<p>HbA<sub>1c</sub> ≥6,5%: анализ необходимо проводить в лаборатории с помощью метода, сертифицированного Национальной программой NGSP и стандартизированного по референтному анализу, который применялся в Исследовании по контролю и осложнениям диабета*</p>
или
<p>ГПН ≥126 мг/дл или 7,0 ммоль/л. «Натошак» – значит при отсутствии поступления в организм калорий на протяжении минимум 8 часов*</p>
или
<p>Глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки ≥200 мг/дл или 11,1 ммоль/л во время ПГТТ. Анализ необходимо выполнять согласно требованиям Всемирной организации здравоохранения, используя нагрузку в виде эквивалента 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде</p>
или
<p>У пациента с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза случайно выявленный показатель глюкозы плазмы ≥200 мг/дл или 11,1 ммоль/л</p>

Примечание: \* – при отсутствии несомненной гипергликемии критерии 1–3 следует подтвердить повторным анализом.

(около 25 000 беременных) многонациональном эпидемиологическом исследовании по изучению гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности (HAPO) [11] было показано, что риск патологических исходов для матери, плода и новорожденного непрерывно растет как математическая функция для показателя гликемии у матери на 24–28-й неделях, даже при показателях в тех пределах, которые ранее считались нормальными для беременности. Для большинства осложнений порогового значения для риска не было. Эти результаты привели к тщательному пересмотру диагностических критериев для ГСД. После активных дискуссий в 2008–2009 гг. Международная ассоциация исследовательских групп по диабету и беременности (IADPSG), международная согласованная группа с представителями многочисленных гинекологических и диабетических организаций, включая ассоциацию ADA, представили свои обновленные рекомендации для диагностики ГСД. Специалисты рекомендовали проводить всем женщинам, у которых нет диабета, ПГТТ с 75 г глюкозы на 24–28-й неделях беременности. Помимо этого, группой были разработаны диагностические пороговые значения для показателей глюкозы натощак, через 1 час и 2 часа после нагрузки, которые определяли отношение шансов для неблагоприятных исходов на уровне минимум 1,75, по сравнению с теми участницами исследования HAPO, у которых отмечался средний уровень глюкозы крови. Текущие скрининговые и диагностические стратегии, разработанные на основании выводов ассоциации IADPSG [12], представлены в таблице 4.

Эти новые критерии приведут к существенному росту частоты обнаружения ГСД, в первую очередь, потому что для постановки диагноза требуются отклонения от нормы только одного, а не двух анализов. Ассоциация ADA осознает ожидаемый существенный прирост частоты случаев диагностирования ГСД по этим критериям и с пониманием относится к беспокойству относительно «медикализации» беременностей, которые ранее считались нормальными. Эти изменения в диагностических критериях вводятся в контексте пугающего роста по всему миру частоты ожирения и СД, с намерением оптимизировать исходы беременности для женщин и их малышей.

**Таблиця 4.** Скрининг на наличие гестационного сахарного диабета и постановка диагноза

<p>Проводить ПГТТ с 75 г глюкозы с определением глюкозы натощак, через 1 и 2 часа после нагрузки на 24–28-й неделях беременности всем женщинам, у которых ранее не диагностировался явный диабет</p>
<p>ПГТТ проводят утром после ночи натощак на протяжении не менее 8 часов</p>
<p>Диагноз ГСД ставят в тех случаях, когда превышены следующие значения показателей глюкозы крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• натощак: ≥92 мг/дл (5,1 ммоль/л)</li> <li>• через 1 час после нагрузки: ≥180 мг/дл (10,0 ммоль/л)</li> <li>• через 2 часа после нагрузки: ≥153 мг/дл (8,5 ммоль/л)</li> </ul>

Надо признать, что в данное время не имеется большого объема данных клинических рандомизированных исследований относительно терапевтических вмешательств у женщин, которым теперь диагноз ГСД будет ставиться на основании превышения обозначенных пограничных значений глюкозы только по одному параметру (в отличие от принятых ранее критериев, предполагавших отклонение как минимум двух показателей). Выводы об ожидаемых преимуществах для женщины и ее ребенка сделаны на основании интервенционных исследований, которые концентрировали внимание на женщинах с более легкой гипергликемией, чем по значениям, определявшимся ранее по старым диагностическим критериям для ГСД, и обнаружили умеренную пользу от вмешательств [13, 14]. Частота последующих наблюдений за этими женщинами и мониторинг глюкозы крови у них пока четко не определены, но очевидно, что они будут менее интенсивными, чем у женщин, диагноз которым был поставлен на основании старых критериев. Для определения оптимальной интенсивности мониторинга и лечения женщин с ГСД, диагностированным по новым критериям (т.е. тех, кто не соответствовал бы прежнему определению ГСД), требуются новые, хорошо разработанные клинические исследования. Важно отметить, что 80–90% женщин в этих двух исследованиях с легким ГСД (с показателями глюкозы крови, которые превышают рекомендованные отныне пороговые значения) удавалось помогать одной лишь коррекцией образа жизни.