

Η γλυκοζυλιωμένη HbA_{1c} βελτιώνει την ανίχνευση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ) σε άτομα υψηλού κινδύνου με μη διαγνωστικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG)

Σ. Μπακατσέλος¹
Β. Τσάπας¹
Χ. Δημητρούλα¹
Χ. Χατζηκύρκου¹
Γ. Παπαδόπουλος¹
Σ. Τουρτούρης¹
Μ. Ιορδανίδου²
Α. Σακαλλέρου¹
Ε. Μπισορέμης¹
Δ. Σελαματζίδου¹

Περίληψη

Σκοπός: Τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) βασιζόμενα στα επίπεδα FPG (≥ 126 mg/dl) βελτίωσαν την ανίχνευση του Τ2ΣΔ. Αρκετές μελέτες όμως υποστηρίζουν ότι πολλά άτομα με Τ2ΣΔ διαγνωσμένα με δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) – γλυκόζη μετά 2 ώρες (2h) ≥ 200 mg/dl – παραμένουν αδιάγνωστα με το κριτήριο της FPG. Συνεπώς βελτιωμένες μέθοδοι ανίχνευσης του Τ2ΣΔ χρειάζονται, ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου για διαβήτη. Εκτιμήσαμε εάν ο συνδυασμός των μετρήσεων της FPG και HbA_{1c} βελτιώνει την ανίχνευση του Τ2ΣΔ σε αυτά τα άτομα με μη διαγνωστικά ή ελάχιστα αυξημένα FPG (100-139 mg/dl). **Υλικό-Μέθοδοι:** Μελετήσαμε-συγκρίναμε τα αποτελέσματα των FPG, OGTT και HbA_{1c} 109 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη με μέση ηλικία $62 \pm 12,6$ έτη. **Αποτελέσματα:** FPG και OGTT διενεργήθηκε σε όλα τα άτομα. Με OGTT είχαν Τ2ΣΔ 33 άτομα (30,27%) ενώ με FPG 23 (21,1%), $p < 0,0001$. Το 12,5% των ατόμων με FPG 100-109 mg/dl (φυσιολογικά κατά ADA) είχαν Τ2ΣΔ με OGTT. Το 23,3% των ατόμων με FPG 110-125 mg/dl (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας - IFG κατά ADA) είχαν Τ2ΣΔ με OGTT. Το 82,6% των ατόμων με FPG 126-139 mg/dl (Τ2ΣΔ κατά ADA) είχαν Τ2ΣΔ με OGTT. Στα άτομα με Τ2ΣΔ βάσει της OGTT, τα οποία είχαν FPG 100-139 mg/dl η ανίχνευση παθολογικών τιμών HbA_{1c} ($> 6,4\%$) οδήγησε σε ουσιαστική βελτίωση της ευαισθησίας του διαγνωστικού κριτηρίου της ADA, δηλαδή $73,3\% \neq 63,3\%$ αντίστοιχα, $p < 0,03$. Διαγνωστικές τιμές FPG για Τ2ΣΔ σε δύο διαδοχικές μετρήσεις (όπως προτείνεται από την ADA) διαπιστώθηκαν μόνο στο 36,3% των διεγνωσμένων με OGTT ασθενών ($p < 0,009$). **Συμπεράσματα:** Τα διαγνωστικά κριτήρια βάσει μόνο της FPG δεν είναι αρκετά ευαίσθητα στην ανίχνευση του πρώιμου Τ2ΣΔ σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο. Η μέτρηση και της HbA_{1c} σε αυτά τα άτομα βελτιώνει σημαντικά την ευαισθησία διάγνωσης του διαβήτη.

¹ Α' Παθολογική Κλινική,
² Μικροβιολογικό &
³ Αιματολογικό Εργαστήριο
Γ.Ν. Δράμας

Το 1997 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) διαφοροποίησε τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη¹. Στην ουσία, ελάττωσε το διαγνωστικό όριο της γλυκόζης νηστείας από τα 140 στα 126 mg/dl και υποβάθμισε τη χρησιμότητα της δοκιμασίας α-

νοχής στη γλυκόζη (OGTT). Πράγματι, στην κλινική πράξη σπάνια χρησιμοποιείται η OGTT για screening του διαβήτη στο γενικό πληθυσμό, καθότι αποτελεί μέθοδο χρονοβόρα, δύσκολη στην εκτέλεσή της και αμφισβητείται η επαναληψιμότητά της². Με αντικειμενικό στόχο την απλούστερη και αποτελεσματικότερη διάγνωση του διαβήτη, η ADA πρότεινε την καθιέρωση της μέτρησης επιπέδων γλυκόζης νηστείας ως μέθοδο εκλογής για screening του γενικού πληθυσμού.

Ως γνωστόν, ο διαβήτης προσδιορίζεται από τα κυκλοφορούντα επίπεδα γλυκόζης που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι επίπεδα γλυκόζης πλάσματος >200 mg/dl 2 ώρες μετά φόρτιση με γλυκόζη αντιπροσωπεύουν τον ουδό (threshold) στον οποίο ο κίνδυνος των επιπλοκών αυξάνει σημαντικά³. Έτσι, το όριο αυτό καθιερώθηκε ως διαγνωστικό κριτήριο και από την ADA και από τον WHO⁴. Αντίθετα, το επίπεδο γλυκόζης νηστείας (FPG) που συσχετίζεται με τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών είναι λιγότερο σαφές. Βασισμένη σε επιδημιολογικές μελέτες που έδειξαν ότι το όριο των 126 mg/dl της γλυκόζης νηστείας συνδέεται στενά με το όριο των 200 mg/dl ύστερα από φόρτιση, η ADA πρότεινε την καθιέρωση του ορίου των 126 mg/dl γλυκόζης νηστείας σε δύο διαδοχικές μετρήσεις ως διαγνωστικό κριτήριο για το διαβήτη⁵. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι πολλά άτομα εμφανίζουν παθολογική απάντηση στη φόρτιση με γλυκόζη πολύ πριν παρουσιάσουν υπεργλυκαιμία νηστείας. Πράγματι, πολυάριθμες ανακοινώσεις δείχνουν ότι έως και 50% των με OGTT διαγνωσμένων διαβητικών θα παρέμενε αδιάγνωστο με τα κριτήρια της FPG^{6,7}.

Ο πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης του διαβήτη είναι η πρόληψη των επιπλοκών του και αυτό καθιστά επιτακτική την πρώιμη διάγνωσή του. Γι' αυτόν το λόγο η ADA όρισε μια καινούρια υποομάδα πληθυσμού με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη, την ομάδα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG, 100-200 mg/dl). Αν και η καινούρια αυτή ταξινόμηση αυξάνει την επαγρύπνηση των ιατρών, εντούτοις δεν υπάρχει μια σαφώς καθορισμένη στρατηγική για την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας υψηλού κινδύνου. Η έλλειψη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική αν ληφθεί υπόψη ότι μελέτες έχουν δείξει ότι έως και τα 2/3 των ατόμων αυτών

τελικά πάσχουν από διαβήτη ή από διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη μετά από φόρτιση^{6,8}.

Από τα παραπάνω καταδεικνύεται ότι απαιτούνται πιο ευαίσθητες μέθοδοι για την πρώιμη διάγνωση του διαβήτη, ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου. Για το σκοπό αυτό μελετήσαμε τη συμβολή της μέτρησης της HbA_{1c} στην πρώιμη διάγνωση, σε συνδυασμό και σε σχέση με τα υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια (FPG, OGTT) σε άτομα υψηλού κινδύνου με μη διαγνωστικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας (100-139 mg/dl).

Υλικό και μέθοδος

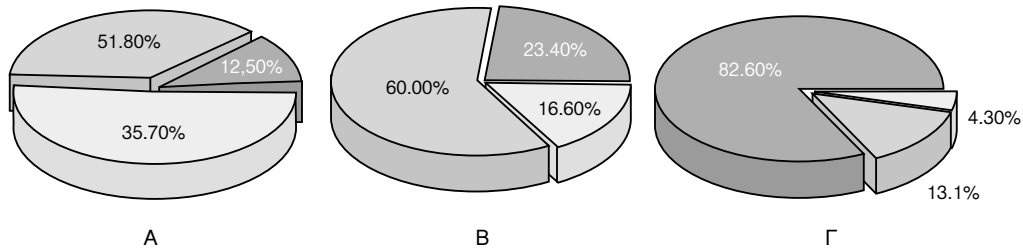
Το υλικό μας αποτέλεσαν άτομα του εξωτερικού ιατρείου και νοσηλεύόμενοι της κλινικής μας με επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας 100-139 mg/dl. Άτομα με γλυκόζη κάτω από 100 και πάνω από 139 mg/dl αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τα άτομα αυτά έπρεπε να τηρούν δύο τουλάχιστον από τα εξής κριτήρια: 1) Δείκτη μάζας σώματος (BMI) >25 kg/m². 2) Δείκτη περιμέτρου μέσης / ισχίων (WHR) >0,9. 3) Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2ΣΔ). 4) Ιστορικό διαβήτη κήσεως. 5) Αναφορά στο ιστορικό τους ύπαρξης αυξημένων τιμών γλυκόζης νηστείας, πλην όμως μη διαγνωστικών κατά WHO (<140 mg/dl).

Κριτήρια αποκλεισμού, πέραν των τιμών γλυκόζης, ήταν τα εξής: 1) Ηλικία >25 ετών, 2) Εγκυμοσύνη, 3) Έμφραγμα μυοκαρδίου ή επέμβαση bypass ή αγγειοπλαστική τους τελευταίους έξι μήνες, 4) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, 5) Μη ελεγχόμενη υπέρταση (συστολική >190 ή/και διαστολική >110 mmHg, 6) Ηπατοκυτταρική βλάβη (τρανσαμινάσες διπλάσιες του φυσιολογικού), 7) Νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη >2 mg/dl), 8) Αιματοκρίτης <38% για άνδρες και <35% για γυναίκες, 9) Νεοπλασματική νόσος.

Τα παραπάνω κριτήρια πληρούσαν 109 ασθενείς, 44 άνδρες και 65 γυναίκες, οι οποίοι αποτέλεσαν και το υλικό της μελέτης, μέσης ηλικίας 62±12,6 έτη. Ο μέσος όρος του BMI ήταν 31,7±10,6 και το μέσο WHR για τους μεν άνδρες ήταν 1,02±0,07, για τις δε γυναίκες 0,94±0,12.

Σε όλα τα άτομα διενεργήθηκαν δύο διαδοχικές μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος νηστείας με μεσοδιάστημα 15 έως 30 ημερών μεταξύ των δύο μετρήσεων (FPG1 και FPG2 αντίστοιχα). Πραγματοποιήθηκε επίσης μια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) με 75 γραμμάρια και μια ταυτόχρονη μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}).

Η μέτρηση γλυκόζης πλάσματος έγινε με την



Σχ. 1. Συχνότητα φυσιολογικών ατόμων □, με διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT) ▒, και διαβητικών ■ κατά OGTT σε άτομα φυσιολογικά (A), IFG (B) και διαβητικά (Γ) κατά κριτηρίων ADA (n = 56, 30, 23 αντίστοιχα).

ενζυμική μέθοδο με αναλυτή Olympus 640. Ο προσδιορισμός της HbA_{1c} έγινε με αυτόματο ανοσοενζυμικό αναλυτή IMX της Abbott Laboratories (μέθοδος χημικής συγγένειας με την εφαρμογή τεχνολογίας δέσμευσης ιόντων). Μέση τιμή HbA_{1c} της μεθόδου ήταν 5% με εύρος φυσιολογικών τιμών 4,6-6,4%.

Στατιστική ανάλυση

Στα περισσότερα δεδομένα υπολογίσαμε μέσο όρο και σταθερή απόκλιση. Για τη στατιστική ανάλυση των παραμέτρων της μελέτης μας χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ² και η γραμμική παλίνδρομη ανάλυση. Η επεξεργασία των δεδομένων μας έγινε με ηλεκτρονικό υπολογιστή και τα προγράμματα SPSS v10 και MS Excel+Analyse It.

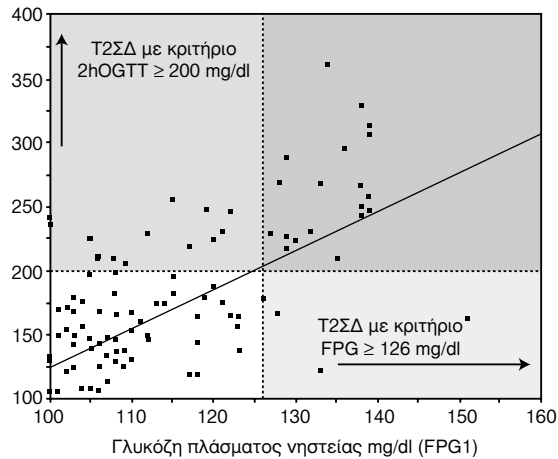
Αποτελέσματα

T2ΣΔ βρέθηκε να έχουν ύστερα από OGTT 33 άτομα από τα 109 (30,27%), ενώ με FPG1 23 άτομα (21,1%), p<0,0001. Επτά από τα 56 άτομα (12,5%) με FPG1 100-109 mg/dl (φυσιολογικά σύμφωνα με τα κριτήρια της ADA) είχαν T2ΣΔ ύστερα από OGTT. Το 23,3% των ατόμων (7 από τα 30) με FPG1 110-125 mg/dl (IFG κατά ADA) βρέθηκε να έχει T2ΣΔ ύστερα από φόρτιση με γλυκόζη. Το 82,6% των ατόμων (19 από τα 23) με FPG1 126-139 mg/dl (διαβητικοί κατά ADA), είχε διαβήτη επίσης και με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Στο σχήμα 1 συγκρίνεται η διαγνωστική ταξινόμηση με βάση την OGTT στα άτομα της μελέτης μας με εκείνη της ADA.

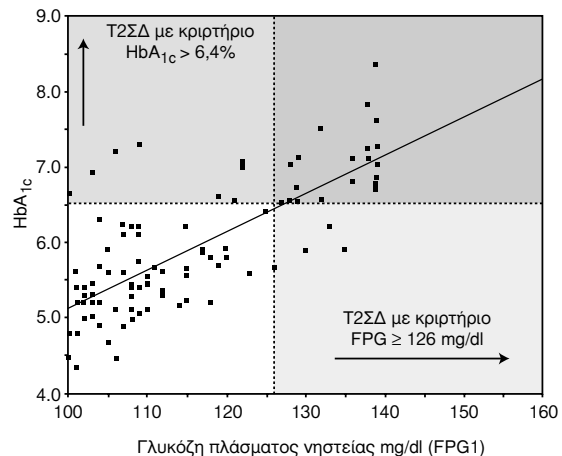
Η γραμμική παλίνδρομη ανάλυση των τιμών γλυκόζης μεταξύ FPG1 και OGTT έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο τρόπων προσδιορισμού της ομοιόστασης της γλυκόζης (κατά ADA και κατά WHO), r=0,72, p<0,0001 (Σχ. 2).

Από τα 109 άτομα που μελετήσαμε, τιμές

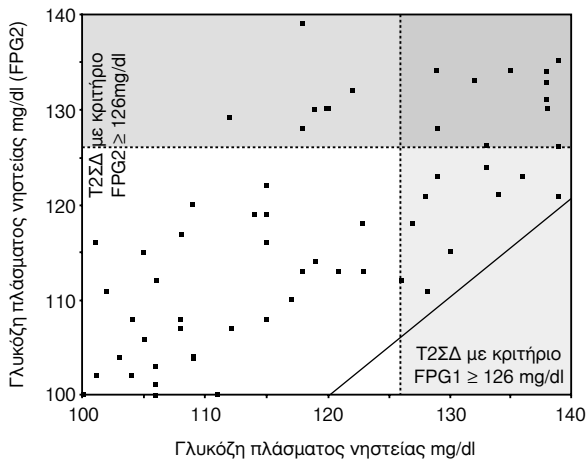
HbA_{1c} λάβαμε από 95 άτομα. Στα 14 άτομα δεν είχαμε αποτελέσματα HbA_{1c} για λόγους τυχαίους, πέραν του σχεδιασμού της μελέτης, και θεωρήσαμε ότι δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματά της. Στο σχήμα 3 φαίνεται η κατανομή των επιπέδων γλυκόζης νηστείας στο δείγμα μας και η συσχέτισή της



Σχ. 2. Συσχέτιση μεταξύ γλυκόζης πλάσματος νηστείας και γλυκόζης 2h μετά OGTT (r=0,72, p<0,0001).



Σχ. 3. Συσχέτιση των τιμών γλυκόζης πλάσματος νηστείας και HbA_{1c} (r=0,734, p<0,0001).



Σχ. 4. Έλλειψη επαναληψιμότητας της γλυκόζης πλάσματος νηστείας σε δύο διαδοχικά δείγματα (διαγνωστικό κριτήριο κατά ADA) ($r=0,36$).

με τις τιμές της HbA_{1c} . Από τα 30 άτομα που είχαν T2ΣΔ ύστερα από OGTT και για τα άτομα είχαμε τιμές HbA_{1c} , T2ΣΔ με κριτήριο την FPG1 είχαν 19 (63,3%), ενώ παθολογική τιμή HbA_{1c} ($>6,4\%$) είχαν τα 22 (73,3%), $p<0,03$. Δηλαδή με κριτήριο την HbA_{1c} ανιχνεύτηκαν περισσότερα άτομα πάσχοντα από πρώιμο διαβήτη βάσει του κριτηρίου γλυκόζης 2 ώρες μετά από φόρτιση.

Το σχήμα 4 απεικονίζει ότι δεν υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ των δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων γλυκόζης πλάσματος νηστείας ($r=0,36$). Από τα 33 συνολικά άτομα με OGTT διαγνωσμένο T2ΣΔ $FPG1 \geq 126$ mg/dl είχαν τα 19 άτομα (57,5%), ενώ $FPG2 \geq 126$ mg/dl είχαν τα 12 (36,3%), ενώ και στις δύο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ($FPG1+FPG2$) είχαν επίσης 12 άτομα ($p<0,009$). Από τα 30 άτομα με OGTT διαγνωσμένο T2ΣΔ στα οποία είχαμε και τιμές HbA_{1c} , γλυκόζη ≥ 126 mg/dl και στις δύο μετρήσεις είχαν μόνο τα 12 (40%), ενώ $HbA_{1c} >6,4\%$ είχαν 22 άτομα (73,3%) ($p<0,05$). Συνεπώς φαίνεται ότι ο προσδιορισμός της HbA_{1c} σε άτομα υψηλού κινδύνου και διαγνωσμένο T2ΣΔ με OGTT, ανιχνεύει στατιστικώς σημαντικά περισσότερα άτομα από ό,τι δύο διαδοχικές μετρήσεις γλυκόζης νηστείας. Η μειωμένη επαναληψιμότητα των δύο διαδοχικών τιμών γλυκόζης συνεπάγεται μικρότερη ευαισθησία στην πρώιμη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα υψηλού κινδύνου.

Συζήτηση

Προηγούμενες μελέτες που συνέκριναν τη διαγνωστική ταξινόμηση βασισόμενη στα κριτήρια

της γλυκόζης νηστείας και της OGTT ήταν επιδημιολογικές διότι αναφέρονταν σε γενικό πληθυσμό. Η μελέτη μας διαφέρει διότι αναφέρεται σε μια ειδική ομάδα πληθυσμού που έχει πολλούς παράγοντες που προδιαθέτουν για εμφάνιση T2ΣΔ και επομένως θεωρείται ομάδα υψηλού κινδύνου, αλλά χωρίς σαφώς διαγνωστικές τιμές γλυκόζης. Αυτή είναι μία σημαντική διάκριση διότι τα αποτελέσματά μας δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήρια στρατηγικής screening στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο όμως το δείγμα μας ήταν αρκετά αντιπροσωπευτικό μιας ειδικής ομάδας πληθυσμού, στην οποία πρέπει να γίνεται έλεγχος ρουτίνας για πρώιμη διάγνωση του T2ΣΔ περισσότερο συχνά από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη μας θέσαμε τη διάγνωση του T2ΣΔ με κριτήριο την τιμή γλυκόζης πλάσματος 2h, μετά από μια OGTT, όπως παρομοίως έγινε και σε προηγούμενες μεγάλες πληθυσμιακά μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί ο επιπολασμός, η συχνότητα και ο κίνδυνος των επιπλοκών του διαβήτη^{6,8-10}. Το κριτήριό μας αυτό όπως και των άλλων συγγραφέων δεν ήταν ίδιο με τα κριτήρια της ADA, σύμφωνα με τα οποία T2ΣΔ έχουμε όταν δύο εξετάσεις (FPG και 2h OGTT) είναι παθολογικές ή όταν μια εξέταση είναι παθολογική σε δύο διαφορετικά χρονικά στιγμιότυπα (FPG1 ή 2h OGTT). Η επιλογή μας αυτή αν και δεν ήταν η ιδανική φαίνεται από τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω ότι έδωσε πολύ σημαντικές πληροφορίες για την έγκαιρη διάγνωση του T2ΣΔ^{6,8-10}.

Τα σημαντικότερα σημεία της μελέτης μας ήταν:

1) Άτομα υψηλού κινδύνου για T2ΣΔ αλλά με μη διαγνωστικές τιμές FPG (100-139 mg/dl) έχουν πάνω από 30% πιθανότητα να έχουν πραγματικά διαβήτη βάσει του κριτηρίου της OGTT. Άτομα υψηλού κινδύνου για T2ΣΔ και με τιμές FPG 110-125 mg/dl (IFG κατά ADA) έχουν περίπου 25% πιθανότητα να έχουν πραγματικά διαβήτη.

2) Η μέτρηση της HbA_{1c} σε άτομα υψηλού κινδύνου για T2ΣΔ αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της πρώιμης διάγνωσης του.

3) Το διαγνωστικό κριτήριο που απαιτεί δύο διαδοχικές τιμές $FPG \geq 126$ mg/dl σε διαφορετικά χρονικά στιγμιότυπα (κριτήριο ADA) σε άτομα υψηλού κινδύνου μειώνει σημαντικά την ευαισθησία της πρώιμης διάγνωσης, δεδομένου ότι μόνο το 40% περίπου είχε τιμές ≥ 126 mg/dl και στις δύο μετρήσεις ($FPG1$ και $FPG2 \geq 126$ mg/dl). Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι τα καινούργια δια-

γνωστικά κριτήρια του Τ2ΣΔ της ADA αυξάνουν την ειδικότητα (specificity) παρά την ευαισθησία (sensitivity) της πρώιμης διάγνωσης στα άτομα υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα μάλιστα σε εκείνα με IFG.

Η μειωμένη αυτή ευαισθησία της FPG ≥ 126 mg/dl που διαπιστώθηκε στη μελέτη μας, επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες, στις οποίες αναφέρεται ευαισθησία $< 70\%$ ¹¹⁻¹³. Πρέπει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τις συστάσεις της ADA η ανεύρεση μιας απλής τιμής FPG ≥ 126 mg/dl πρέπει να επιβεβαιωθεί ή με μια δεύτερη μέτρηση της FPG ή με διενέργεια OGTT¹. Οι περισσότεροι ιατροί επαναλαμβάνουν τη μέτρηση FPG και ελάχιστοι διενεργούν την OGTT, γεγονός που οδηγεί συχνά στην υποδιάγνωση του Τ2ΣΔ σύμφωνα με τα δικά μας ευρήματα, αλλά και άλλων μελετών, όπως προαναφέρθηκε.

Η χρησιμότητα της HbA_{1c} στη διάγνωση του Τ2ΣΔ έχει συζητηθεί πολύ και έχει υποστεί κριτική κυρίως για τη χαμηλή ευαισθησία και για την σύγχυση σχετικά με την ακρίβεια της μεθόδου, με μέθοδο αναφοράς και το standardization αυτής. Πράγματι, επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η διαγνωστική ικανότητα της HbA_{1c} είναι μικρότερη εκείνης της FPG^{14,15}. Άλλες μελέτες όμως έδειξαν ότι ο συνδυασμός της FPG και της HbA_{1c} έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα από ό,τι η κάθε μία χωριστά.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο για Τ2ΣΔ και μη διαγνωστικές τιμές FPG η μέτρηση της HbA_{1c} φαίνεται να συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση του διαβήτη. Άτομα της ομάδας αυτής με παθολογική τιμή HbA_{1c} και μια διαγνωστική FPG έχουν μεγάλες πιθανότητες να έχουν Τ2ΣΔ. Τέλος σε άτομα υψηλού κινδύνου με FPG ≥ 126 mg/dl είναι προτιμότερη η μέτρηση της HbA_{1c} από μία δεύτερη μέτρηση της FPG δεδομένου ότι η διενέργεια της OGTT είναι δύσκολη στην καθημερινή πράξη.

Abstract

Bakatselos S, Tsapas B, Dimitroula C, Chatzikirkou C, Papadopoulos G, Tourtouris S, Iordanidou M, Sakallerou A, Bisdremis E, Selalmatzidou D. HbA_{1c} measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with non-diagnostic fasting plasma glucose (FPG) levels. *Hellen Diabetol Chron* 2003; 2: 125-130.

Objective: The diagnostic criteria of ADA based

on FPG levels ≥ 126 mg/dl have improved the detection of diabetes. However, several studies support that many individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) diagnosed by 2h Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) –glucose levels ≥ 200 mg/dl after 2 hours– remain undiagnosed based on this FPG criterion. Consequently, more accurate methods are needed to detect T2 DM, particularly for high-risk individuals. We evaluated whether the combination of FPG and HbA_{1c} measurements enhances detection of T2DM in these individuals with non-diagnostic or slightly elevated FPG levels (100-139). **Material-Methods:** We analyzed FPG, OGTT and HbA_{1c} of 109 subjects with mean age of $62 \pm 12,6$ years. **Results:** FPG and OGTT measurements were performed in all subjects. The OGTT detected T2DM in 33 subjects (30,27%) whereas FPG in 23 (21,1%), $p < 0,0001$. 12,5% of our study group with normal, according to ADA, FPG levels (100-109 mg/dl) had actually T2DM after OGTT. 23,3% of the subjects with FPG levels between 110 and 125 (Impaired Fasting Glucose according to ADA-IFG) had actually T2DM after OGTT. 82,6% of the subjects with FPG levels between 126 and 139 (T2DM according to ADA) were also diagnosed with T2DM after OGTT. In the subjects with OGTT diagnosed diabetes and FPG levels between 100 and 139, detection of elevated HbA_{1c} ($> 6,4\%$) led to a substantial improvement in diagnostic sensitivity over the FPG threshold of 126 mg/dl (73,3% vs. 63,3% respectively, $p < 0,03$). Concordant FPG levels ≥ 126 mg/dl (as proposed by ADA guidelines) were observed in only 36,3% of OGTT diagnosed subjects ($p < 0,0009$). **Conclusions:** Diagnostic criteria based on FPG levels are not adequately sensitive to detect early T2DM in high-risk subjects. HbA_{1c} measurement in these individuals improves the sensitivity of screening.

Βιβλιογραφία

1. *American Diabetes Association*. Screening for type 2 diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 1998; 21 (Supl 1): S20-S22.
2. *Stolk RP, Orchard TJ, Grobbee DE*. Why use the oral glucose tolerance test? (Commentary) *Diabetes Care* 1995; 18: 1045-1049.
3. *McCartney P, Keen H, Jarrett RJ*. The Bedford Study: observations on retina and lens of subjects with impaired glucose tolerance and in controls with normal glucose tolerance. *Diabetes Metab* 1983; 9: 303-305.
4. *The 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* 1999; 22 (Suppl. 1): S5-S19.
5. *Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA*. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and perfor-

- mance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20: 785-791.
6. *Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvarenga JC, Perez-Jauregui J, Guillen-Pineda LE, Rull JA.* 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.
 7. *Fornengo P, Brunno A, Grassi G, Vineis P, Pagano G.* Concordance between American Diabetes Association and World Health Organization criteria in a north-western Italian population (Letter). *Diabetes Care* 1999; 22: 625-653.
 8. *Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS.* Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1859-1862.
 9. *Harris MI.* Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 3): C11-C14.
 10. *Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD.* Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
 11. *Modan M, Harris MI.* Fasting plasma glucose in screening for NIDDM in the U.S. and Israel. *Diabetes Care* 1994; 17: 436-439.
 12. *de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ.* The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1686-1690.
 13. *Ollerton RL, Playle R, Ahmed K, Dunstan FD, Luzio SD, Owens DR.* Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22: 394-398.
 14. *Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG.* Biological variation of glycated hemoglobin: implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998; 21: 261-264.
 15. *Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A.* Effectiveness of glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose and a single post load plasma glucose level in population screening for glucose intolerance. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 431-444.
 16. *Simon D, Coignet mC, Thibult N, Senan C, Eschwege E.* Comparison of glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose with two-hour postload plasma glucose in the detection of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 589-593.
 17. *Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V.* A clinical approach for the diagnosis of diabetes, mellitus: analysis using glycosylated hemoglobin levels. *Meta-Analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels* (published erratum appears in *JAMA* 1997; 277: 1125). *JAMA* 1996; 276: 1246-1252.
 18. *Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorder B.* Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria (published erratum appears in *JAMA* 1999; 281: 2187). *JAMA* 1999; 281: 1203-1210.

Λέξεις κλειδιά:

Τύπου 2 ΣΔ
Γλυκόζη νηστείας
Γλυκοζυλιωμένη Hb

Key words:

Type 2 DM
Fasting plasma glucose
HBA_{1c}