

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-008.934.54-07

А. В. Древаль, И. В. Мисникова, И. А. Барсуков

ВОСЕМЬ МОДЕЛЕЙ СКРИНИНГА НА НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — проф. А. В. Древаль) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Оноприенко)

Результаты скрининга по выявлению нарушений углеводного обмена зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования: определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

По результатам популяционного исследования среди взрослого населения двух районов Московской области (2638 лиц), включавшего проведение ОГТТ у 2508 лиц, проанализированы чувствительность и специфичность различных моделей скрининга (ВОЗ, АДА, МДФ и несколько гипотетических моделей), оценена распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН). Рассмотрено 8 моделей скрининга. Показано, что выбор модели скрининга существенно влияет на распространенность СД2, НТГ и НГН, что объясняется различной чувствительностью моделей по выявлению нарушений углеводного обмена. Скрининг с использованием рекомендаций ВОЗ 1999 г. обладает наибольшей чувствительностью для выявления СД2 и НТГ, а наименьшей чувствительностью ($Se = 0,80$) по выявлению СД2 обладает модель скрининга, при которой измерение глюкозы плазмы проводится только после нагрузки 75 г глюкозы. Скрининг согласно консенсусу АДА и МДФ позволяет значительно сократить число ОГТТ на 43,5% без существенного влияния на чувствительность по определению СД2 ($Se = 0,96$).

Ключевые слова: скрининг, нарушения углеводного обмена, НТГ, НГН, сахарный диабет 2-го типа, чувствительность.

The results of a screening for carbohydrate metabolic disturbances depend on used diagnostic criteria and a study method: determination of fasting blood glucose levels alone or use of an oral glucose tolerance test (OGTT).

The results of a population-based screening among the adult populations of two districts of the Moscow Region ($n = 2638$), which involved OGTT in 2508 persons, were used to analyze the sensitivity (Se) and specificity of different screening models (developed by WHO, ADA, and IDF and several hypothetic models) and to estimate the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM-2), glucose intolerance (GI), and impaired fasting glycemia (IFG). Eight screening models were considered. Choice of a screening model substantially was shown to affect the prevalence of DM-2, GI, and IFG, which is attributable to a varying sensitivity of the models in detecting carbohydrate metabolic disturbances. Screening using the 1999 WHO recommendations shows the highest sensitivity in detecting DM-2 and GI but the screening model in which plasma glucose is measured only after 75-g glucose load has the least one ($Se = 0,80$) in identifying DM-2. According to the ADA and IDF consensus, screening may considerable reduce the number of OGTTs by 43.5% without substantially affecting the sensitivity ($Se = 0,96$) in detecting DM-2.

Key words: screening, glucose metabolic disturbances, glucose intolerance, impaired fasting, glycemia, type 2 diabetes, sensitivity.

В настоящее время ведущие международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Американская диабетическая ассоциация (АДА), Международная диабетическая ассоциация (МДФ), предлагают различные модели проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена (НУО). При этом результаты скрининга во многом зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования (определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)).

В большинстве стран скрининг проводится на основании рекомендаций ВОЗ 1999 г. [15]. Согласно классификации ВОЗ, нарушенная гликемия натощак (НГН) диагностируется при уровне глюкозы плазмы выше 6,0 ммоль/л. ВОЗ рекомендует ОГТТ как оптимальный метод выявления нарушений углеводного обмена, позволяющий диагностировать не только НГН и сахарный диабет (СД), но и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Тем не менее при ограничении материальных и организационных ресурсов эксперты ВОЗ допускают при скрининге измерение глюкозы только натощак или через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.

АДА предлагает другой подход к проведению скрининга для выявления НУО. Согласно рекомендациям АДА диагностика НУО при скрининге осуществляется на основании определения только гликемии натощак. Существенным отличием классификации АДА от классификации ВОЗ является снижение верхней границы нормы глюкозы плазмы натощак (ГПН) до 5,5 ммоль/л, что значительно увеличивает распространенность НГН в популяции [13].

Некое компромиссное решение по проведению скрининга отражено в рекомендациях МДФ (2005 г.). Согласно этим рекомендациям, известным также как консенсус АДА и МДФ [8], всем обследованным определяется ГПН, а ОГТТ проводится только при выявлении НГН по критериям АДА, т. е. при ГПН более 5,5 ммоль/л. Следует отметить, что в мае 2007 г. опубликованы новые рекомендации МДФ, в которых ОГТТ рекомендуется проводить лицам с ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л, т. е. при выявлении НГН по критериям ВОЗ [2].

Цель данной статьи — сравнение различных моделей скрининга на НУО путем определения их чувствительности и специфичности по выявлению СД 2-го типа (СД2), НТГ и НГН на примере ре-

зультатов скрининга, проведенного в двух районах Московской области. В статье рассмотрены известные модели скрининга, предложенные АДА, ВОЗ и МДФ, а также несколько гипотетически возможных моделей скрининга, предполагающие использование различных критериев НГН и проведение ОГТТ в особых группах.

Материалы и методы

Скрининг на НУО проведен среди населения двух муниципальных образований Московской области (Луховицкий район и г. Жуковский) с 23 марта по 10 мая 2006 г.

Стратифицированная выборка формировалась следующим образом: из базы данных полисов обязательного медицинского страхования, насчитывающей 100 666 человек (41% — мужчины и 59% — женщины), методом случайной выборки согласно половозрастному составу населения были отобраны 8000 человек в возрасте от 18 лет и старше, которым разослали письма с приглашением пройти скрининг на НУО. Выборка осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, генерируемых компьютерной программой Microsoft Office Excel 2006. Полученные числа соответствовали порядковым номерам полисов в базе данных ОМС. Из 8000 приглашенных согласились принять участие в скрининге 2638 человек (797 (30,21%) мужчин и 1841 (69,79%) женщина). Средний возраст обследованных составил $52,61 \pm 15,79$ года, что соответствует среднему возрасту взрослого жителя данных районов Московской области.

У 130 человек диагноз СД2 был установлен ранее, поэтому их исключили из исследования. В результате стандартный ОГТТ был проведен всем лицам, у которых ранее НУО не выявлялись: всего 2508 обследованных (30,5% мужчин и 69,5% женщин). Все участники до начала обследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНИКИ. Глюкозу капиллярной плазмы крови определяли с помощью автоматического анализатора NemoCue Glucose 201+ (Швеция).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического модуля компьютерной программы Microsoft Office Excel 2006.

В зависимости от выбора диагностических критериев (АДА или ВОЗ) и метода исследования (только определение ГПН или ОГТТ) рассмотрено 8 моделей проведения скрининга.

Модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ). ОГТТ проводится всем лицам, участвующим в скрининге. НГН определяется, когда уровень ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л и глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ менее 8,9 ммоль/л; НТГ определяется как ГПН менее 6,1 ммоль/л и глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ от 8,9 до 12,1 ммоль/л. Чувствительность и специфичность по выявлению СД2, НГН и НТГ данного метода проведения скрининга приняты за стандарт, т. е. равны 1.

Модель 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ). Всем участникам определяется

только ГПН. Критерием НГН является уровень ГПН до 6,9 ммоль/л.

Модель 3 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без определения ГПН). Всем участникам выполняется определение только глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.

Модель 4 (проведение скрининга по критериям АДА). Скрининг проводится только на основании определения ГПН. Критерием НГН является уровень ГПН от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Модель 5 (проведение скрининга согласно консенсусу АДА и МДФ, 2005 г.). Всем участникам определяется гликемия натощак, а ОГТТ осуществляется только у лиц с уровнем ГПН от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Модель 6 (проведение скрининга согласно консенсусу МДФ, 2007). Всем участникам определяется ГПН, а ОГТТ проводится у лиц с уровнем ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

Модель 7 (проведение ОГТТ только у лиц с нормогликемией по критериям ВОЗ). Всем участникам определяется ГПН, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем ГПН ниже 6,1 ммоль/л.

Модель 8 (проведение ОГТТ только у лиц с нормогликемией по критериям ВОЗ). Всем участникам определяется ГПН, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем ГПН менее 5,6 ммоль/л.

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) различных моделей скрининга рассчитывали по формулам:

$$Se = TP/(TP + FN) \text{ и } Sp = TN/(TN + FP),$$

где: TP — число правильных положительных результатов; TN — число правильных отрицательных результатов; FP — число ложноположительных результатов; FN — число ложноотрицательных результатов.

Результаты и их обсуждение

Модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ). Распространенность СД2 по критериям ВОЗ (согласно модели 1) составила 3,9%, НГН — 2,31%, НТГ — 4,78% и сочетания НГН + НТГ — 1,75% (рис. 1). Нормальные показатели углеводного обмена выявлены у 87,26% обследованных.

Таким образом, данная модель скрининга позволяет выявить 100% лиц с СД2 и НТГ, а также НГН (в случае ГПН от 6,1 ммоль/л и выше).

Модель 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ). При проведении скрининга по модели

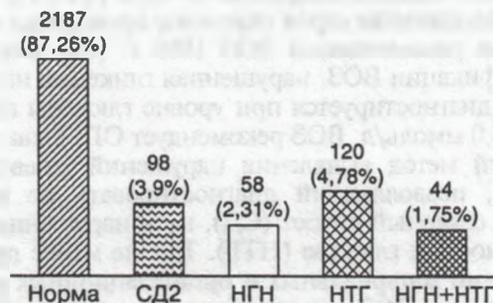


Рис. 1. Распространенность СД2, НГН, НТГ и сочетания НГН + НТГ на основании скрининга по модели 1.

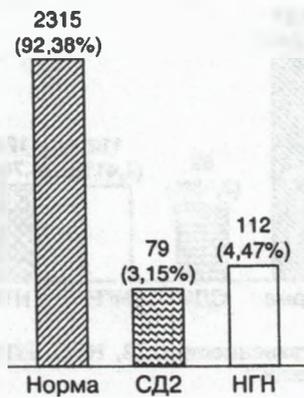


Рис. 2. Распространенность СД2, НГН на основании скрининга по модели 2.

2 СД2 диагностируется у 3,15%, НГН — у 4,47%, а 92,38% лиц признаются здоровыми (рис. 2).

При использовании данной модели скрининга чувствительность по выявлению СД2 составляет 0,84, а специфичность — 1. Лица с НТГ при использовании модели 2 не выявляются, т. е. чувствительность и специфичность по диагностике НТГ равны 0. Чувствительность и специфичность по выявлению НГН при использовании данной модели равны 1.

Определение только уровня ГПН в эпидемиологических исследованиях не отражает в полной мере распространенность ранних НУО и СД2 среди населения. Более того, заведомо ее занижает, так как не позволяет обнаружить лиц, у которых НУО (СД2 или НТГ) можно выявить только в условиях углеводной нагрузки. Причем доля НТГ в общей структуре ранних НУО составляет 54,05% (при скрининге по критериям ВОЗ). Следовательно, исключение 2-часовой точки из обследования, проводимого по критериям ВОЗ, приведет к потере более половины лиц с ранними НУО.

Модель 3 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без определения ГПН). Используя данную модель скрининга, получаем распространенность СД2 2,9%. Чувствительность по выявлению СД2 составит 0,80, а специфичность — 1 (рис. 3).

НТГ установлено в 7,18% случаев, при этом чувствительность 1, а специфичность 0,99. Специфичность по выявлению НТГ снижается, так как у час-

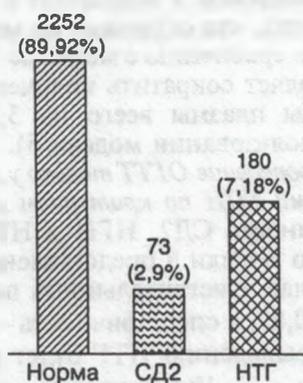


Рис. 3. Распространенность СД2 и НТГ на основании скрининга по модели 3.

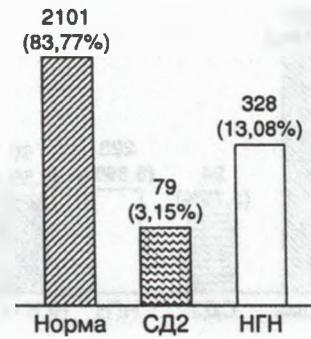


Рис. 4. Распространенность СД2 и НГН на основании скрининга по модели 4.

ти лиц с НТГ на самом деле имеется СД, который мог быть выявлен при определении гликемии натощак.

Лица с НГН при использовании данной модели не выявляются (чувствительность и специфичность равны 0), вследствие чего у 26,13% лиц с ранними НУО диагноз остается неустановленным.

Очевидные недостатки данной модели скрининга — низкая чувствительность по выявлению СД2 и невозможность диагностировать НГН.

Модель 4 (проведение скрининга по критериям АДА). По схеме скрининга НУО, предлагаемой АДА, когда рекомендуется исследовать только ГПН, частота выявления СД2 составляет 3,15%. НГН наблюдается у 13,08% обследованных. В итоге лиц с нормальными показателями ГПН оказывается 83,77% (рис. 4).

Чувствительность по выявлению СД2 с помощью данной модели снижается до 0,84 по сравнению с моделью 1, так как СД2 не определяется у лиц, у которых СД диагностируется только по 2-й точке при проведении ОГТТ. Специфичность по выявлению СД2 с помощью модели 4 остается равной 1.

Диагностировать НТГ с помощью модели 4 невозможно, так как ОГТТ не проводится, т. е. чувствительность и специфичность этого метода по определению НТГ равна 0.

Чувствительность по выявлению НГН с помощью 4-й модели равна 1, а специфичность по сравнению с 1-й моделью снижается до 0,91. Следует отметить, что 2/3 лиц с НГН по критериям АДА (9,01% от всех обследуемых) — это лица с ГПН от 5,6 до 6,0 ммоль/л и лишь 4,07% обследованных имеют ГПН 6,1 — 6,9 ммоль/л. Очевидно, что если за "золотой стандарт" проведения скрининга принять рекомендации АДА, то специфичность метода по выявлению НГН будет равна 1.

При проведении скрининга по модели 4 потери в диагностике ранних НУО будут гораздо меньше по сравнению с моделью 2. Так, диагноз ранних НУО не будет установлен у 19,12% обследованных (при использовании модели 2 — у 49,55%), так как у этих лиц имеется НТГ при нормальном уровне ГПН. Следовательно, предлагаемое АДА снижение порогового значения нормы ГПН с 6,1 до 5,6 ммоль/л позволяет косвенно выявить часть лиц с НТГ, не проводя специально ОГТТ, так как у них уже имеется НГН.

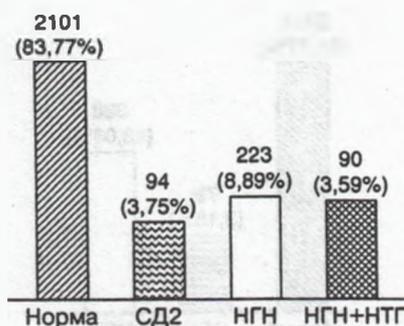


Рис. 5. Распространенность СД2, НГН и сочетания НГН + НТГ на основании скрининга по модели 5.

Модель 5 (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям АДА). При использовании модели 5 распространенность СД2 составит 3,75%, НГН — 8,89%, а НГН + НТГ — 3,59%. У 83,77% обследованных лиц НУО не обнаруживаются (рис. 5).

Чувствительность модели 5 по выявлению СД2 увеличивается по сравнению с моделью 4 до 0,96, так как проведение ОГТТ лицам с НГН позволяет у некоторых из них диагностировать СД2 по 2-й точке в тесте. Специфичность по выявлению СД2 остается равной 1. Эта модель позволяет выявить часть больных с НТГ ($Se = 0,69$).

Чувствительность модели 5 по выявлению НГН составляет 1, а специфичность — 0,92.

Отказ от проведения ОГТТ у лиц с нормальной ГПН приводит к существенной экономии средств, так как количество измерений глюкозы плазмы сокращается на 43,5%. Однако в этом случае невозможно выявить изолированную НТГ, а только сочетание НТГ + НГН.

Модель 6 (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям ВОЗ, 1999 г.). При использовании модели 6 распространенность СД2 составит 3,55%, НГН — 2,31%, а НГН + НТГ — 1,75%, у 92,38% обследованных лиц НУО не выявляются (рис. 6).

Чувствительность данной модели по выявлению СД2 равна 0,92, а специфичность — 1.

Чувствительность и специфичность модели 6 по выявлению НГН составляют 1. Чувствительность по выявлению НТГ остается крайне низкой — 0,58. Использование данной модели существенно снижает возможности скрининга по выявлению НТГ по сравнению с моделью 5.

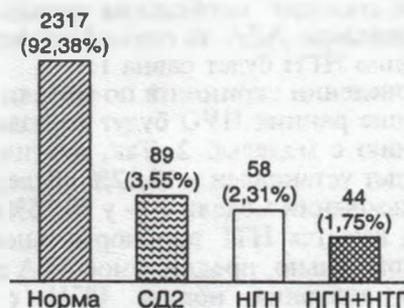


Рис. 6. Распространенность СД2, НГН и сочетания НГН + НТГ на основании скрининга по модели 6.

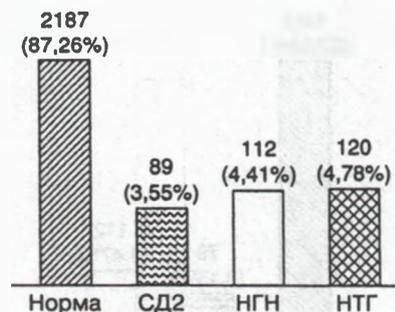


Рис. 7. Распространенность СД2, НГН, НТГ на основании скрининга по модели 7.

Пусть цель эпидемиологического обследования — выявление всех лиц с теми или иными НУО. Тогда тем, у кого выявлено НГН, можно не проводить ОГТТ, так как НУО уже диагностировано. Следовательно, ОГТТ необходимо проводить только у лиц с нормальными значениями ГПН. Это позволит выявить лиц с НТГ или явным СД среди тех, у кого ГПН нормальна и в результате будут охвачены все обследуемые с НУО. Эти рассуждения позволили нам предложить модели 7 и 8 проведения скрининга.

Модель 7 (определение гликемии натощак + проведение ОГТТ только у лиц с нормальными значениями ГПН по критериям ВОЗ, 1999 г.). Распространенность СД2, НГН и НТГ согласно модели 7 представлена на рис. 7. Чувствительность по выявлению СД2 составляет в этом случае 0,92, а специфичность равна 1.

Чувствительность и специфичность модели 7 по выявлению НГН составляет 1. Чувствительность по выявлению НТГ — 0,79.

Следует отметить, что при использовании модели 7 СД2 не выявляется у лиц, у которых ГПН повышена до уровня НГН, а по 2-й точке в ОГТТ мог бы быть установлен СД2, что занижает распространенность диабета в популяции. Причем чувствительность данной модели по выявлению диабета ниже, чем у модели 5 — 0,92 и 0,96 соответственно. Несомненным преимуществом модели 7 является выявление НТГ среди лиц с нормальными показателями гликемии натощак, которые были бы признаны здоровыми при скрининге по модели 5. Чувствительность по выявлению НТГ модели 7 по сравнению с моделью 5 возрастает с 0,69 до 0,79. Следует признать, что скрининг по модели 5 более экономичен по сравнению с моделью 7, так как последний позволяет сократить количество исследований глюкозы плазмы всего на 3,81% (против 43,5% при использовании модели 5).

Модель 8 (проведение ОГТТ только у лиц с нормальными значениями ГПН по критериям АДА, 2003 г.). Распространенность СД2, НГН и НТГ при скрининге согласно модели 8 представлена на рис. 8.

В этом случае чувствительность по выявлению СД2 составит 0,87, а специфичность — 1. Чувствительность по выявлению НТГ будет равна 0,65, а специфичность — 1. Чувствительность по выявлению НГН составит 1, а специфичность — 0,91. Снижение специфичности по выявлению НГН

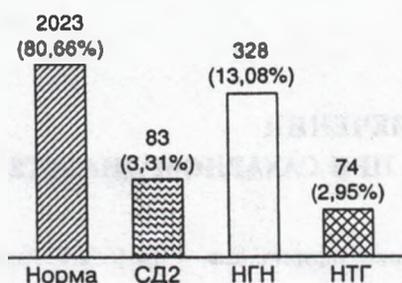


Рис. 8. Распространенность СД2, НГН, НТГ на основании скрининга по модели 8.

обусловлено тем, что у части лиц НГН будет диагностировано по уровню ГПН, попавшему в интервал от 5,6—6,0 ммоль/л.

Ограничения представленного анализа

При проведении данного анализа за "золотой стандарт" принята модель 1 (осуществление скрининга по критериям ВОЗ 1999 г.). Однако на сегодняшний день остается спорным вопрос о верхней границе нормы ГПН. Снижение верхней границы нормы ГПН, предложенное АДА, связано с тем, что риск развития СД2 увеличивается при ГПН не только выше 6,0 ммоль/л, но и выше 5,5 ммоль/л [4, 11]. Однако в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих ГПН от 5,5 до 6,0 ммоль/л, получены противоречивые результаты [3, 9—12, 14]. У лиц, имеющих НТГ по результатам ОГТТ, отмечен повышенный риск развития не только СД, но и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 6, 7, 11]. Отсутствие убедительных данных о необходимости снижения верхней границы нормы ГПН до 5,5 ммоль/л (сохранение прежних критериев ВОЗ и МДФ) послужило основанием использования в данном анализе в качестве "золотого стандарта" рекомендаций ВОЗ 1999 г.

Выводы

1. Выбор модели скрининга (диагностические критерии и методика проведения) существенно влияет на распространенность СД2, НТГ и НГН, что объясняется различной чувствительностью моделей по выявлению нарушений углеводного обмена.

2. Использование рекомендаций ВОЗ 1999 г. для проведения скрининга (модель 1) обладает наибольшей чувствительностью для выявления СД2 и

НТГ, а наименьшей чувствительностью ($Se = 0,80$) по выявлению СД2 обладает модель скрининга, при которой измерение глюкозы плазмы проводится только после нагрузки 75 г глюкозы (модель 3).

3. Полный отказ от проведения ОГТТ, предусмотренный в моделях 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ) и 4 (рекомендации АДА, 2003 г.) не позволяет выявить лиц с НТГ и приводит к снижению чувствительности скрининга по выявлению СД2 ($Se = 0,84$ в обоих случаях).

4. Консенсус АДА и МДФ (модель 5) позволяет значительно сократить число ОГТТ (на 43,5%) без существенного влияния на чувствительность по выявлению СД2 ($Se = 0,96$).

5. При использовании любых моделей, предусматривающих сокращение числа ОГТТ, наблюдается значительное снижение чувствительности метода для выявления НТГ (от 0,58 при использовании модели 6 до 0,79 при использовании модели 7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Чазова Т. Е., Сунцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета. — М., 2003. — С. 47—51.
2. Alberti K. G. M., Zimmet P., Shaw J. // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24. — P. 451—463.
3. Balkau B., Bertrais S., Ducimetiere P., Eschwege E. // *Diabet. Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 696—699.
4. Balkau B., Hillier T., Vierron E. et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 801—802.
5. Dekker J. M., Balkau B. // *Diabet. Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1173—1175.
6. de Vegt F., Dekker J. M., Ruhe H. G. et al. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 926—931.
7. de Vegt F., Dekker J. M., Jager A. et al. // *J. A. M. A.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2109—2113.
8. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. — Brussels, 2005. — P. 8—11.
9. Kanaya A. M., Herrington D., Vittinghoff E. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P. 813—820.
10. Tai E. S., Goh S. Y., Lee J. J. M. et al. // *Diabet. Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1728—1734.
11. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 61. — P. 397—405.
12. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group // *Diabet. Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 688—696.
13. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabet. Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 3160—3167.
14. Wen C. P., Cheng T. Y. D., Tsai S. P. et al. // *Diabet. Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 2756—2761.
15. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. — Geneva, 1999.

Поступила 18.01.08