

## 糖化血红蛋白在 2 型糖尿病诊断与防治中的临床意义

黄琼<sup>1</sup>, 刘梦兰<sup>1</sup>, 李璐<sup>1</sup>, 张日化<sup>1</sup>, 陶然<sup>2</sup>, 武鸣<sup>2</sup>, 刘云<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>江苏省疾病预防控制中心慢性非传染病防制所, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 目的: 研究糖化血红蛋白(HbA1c)检测在 2 型糖尿病(T2DM)早期筛查中的应用。方法: 2013 年在江苏省淮安地区随机选择 40 岁及以上在该地区居住 6 个月以上的居民作为调查对象, 共 1 089 例。采用统一的流行病学调查表收集调查对象的人口学特征、饮食生活习惯、对糖尿病认知度及患病史。对调查对象进行身体测量, 内容包括: 身高、体重、腰围和血压。采集所有调查对象晨尿、空腹静脉血和口服 82.5 g 葡萄糖粉后 2 h 静脉血(有糖尿病病史者不服糖粉)。检测指标包括尿常规、血糖、生化全套、胰岛素、HbA1c、糖化白蛋白等。结果: 调查中空腹血糖(FPG)诊断 T2DM 敏感性 73.89%, 误诊率 26.11%; HbA1c 诊断 T2DM 敏感性 73.22%, 误诊率 26.78%; FPG 与 HbA1c 联合起来共同诊断 T2DM, 则敏感性 89.59%, 误诊率为 10.41%, FPG 与 HbA1c 两种诊断结果的差异无统计学意义 ( $P = 0.830$ ), 两种诊断方法的吻合度有统计学意义, 吻合度一般 ( $k = 0.374, P_k < 0.01$ )。采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), HbA1c  $\geq 6.5\%$  受试者的 HOMA-IR 均大于诊断标准 (HOMA-IR  $\geq 2.68$ ) 且 HbA1c 水平与 HOMA-IR 大小呈正相关 ( $r = 0.375$ )。结论: FPG 联合 HbA1c 不仅可大大提高对 T2DM 诊断的准确性, 还可以评价胰岛素抵抗情况和糖尿病的治疗效果。

**[关键词]** 糖尿病; 糖化血红蛋白; 筛查; 胰岛素抵抗

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)10-1363-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20141017

## The application value of glycated hemoglobin (HbA1c) for type 2 diabetes in diagnosis and prevention

Huang Qiong<sup>1</sup>, Liu Menglan<sup>1</sup>, Li Lu<sup>1</sup>, Zhang Rihua<sup>1</sup>, Tao Ran<sup>2</sup>, Wu Ming<sup>2</sup>, Liu Yun<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Chronic Non-communicable Disease, Jiangsu Province Center for Disease Prevention and Control, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the application value of glycated hemoglobin(HbA1c) in type 2 diabetes early screening.

**Methods:** A total of 1 089 inhabitants for 40 years old and above were from Huaian area of Jiangsu province. A questionnaire survey was established to collect demographic characteristics, dietary habits, the prevalence of diabetes awareness, and illness history. The measurement of body included: height, weight, waist circumference and blood pressure. Collection of morning urine, fasting venous blood and venous blood was obtained 2 hours after oral glucose powder 82.5 g(except who has a history of diabetes). Detection indexes included routine urine, blood sugar, biochemical full, insulin and glycosylated hemoglobin and glycosylated albumin.

**Results:** FPG diagnosed T2DM sensitivity was 73.89%, while the misdiagnosis rate was 26.11%; HbA1c diagnosed T2DM sensitivity 73.22%, while the misdiagnosis rate was 26.78%; according to FPG joint HbA1c to diagnosis T2DM, the sensitivity was 89.59%, while the misdiagnosis rate was 10.41%. The diagnosis difference of FPG and HbA1c had no statistical significance ( $P=0.830$ ). The diagnosis alignment was statistically significant, inosculation general( $k = 0.374, P_k < 0.01$ ). Using HOMA-IR to assess insulin resistance(HOMA-IR), the result of HbA1c  $\geq 6.5\%$  subjects were greater than the HOMA - IR diagnostic criteria (HOMA-IR  $\geq 2.68$ ) and HbA1c level was positive correlated with HOMA-IR ( $r = 0.375$ ). **Conclusion:** FPG joint HbA1c not only greatly improves the diagnostic accuracy of T2DM, also evaluates insulin resistance and the therapeutic effect of diabetes.

**[Key words]** diabetes; HbA1c; screening; insulin resistance

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(10): 1363-1366]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81070684); 江苏省卫生厅兴卫工程重点个人项目(RC2011069); 江苏省社会发展科技支撑计划项目(BE 2011802); 南京医科大学第一附属医院创新团队(20113012)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyun@njmu.edu.cn

糖尿病是一种由多种致病因素引起的全身性慢性代谢疾病。目前,我国有 9 700 万糖尿病患者,1 600 万人已出现血糖异常但尚未诊断糖尿病,其中 2 型糖尿病(T2DM)占 90%以上。由于糖尿病起病隐匿,早期症状不典型,进行糖尿病早期筛查已成为我国糖尿病防治的重要任务之一。选择简单而又具有高特异性、高敏感性的诊断方法对糖尿病的早期诊断具有重要意义,目前我国 T2DM 的诊断金标准仍是口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。鉴于 OGTT 试验需要多次采血、耗时长、可重复性差,自 2010 年起美国糖尿病协会(ADA)已将糖化血红蛋白(HbA1c)  $\geq 6.5\%$  引入糖尿病的诊断标准<sup>[1]</sup>。HbA1c 是反映血糖稳定性的指标,能否将 HbA1c 用于 T2DM 的诊断目前是医学界讨论的热点。本研究对淮安市乡镇地区 40 岁以上 1 089 例同时进行了 OGTT 试验和 HbA1c 检测,以比较两者在诊断糖尿病方面的差异,并且评估 HbA1c 在糖尿病诊断中的意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

按照多阶段分层整群抽样的方法,在淮安地区随机抽取 3 个乡镇,每个乡镇随机抽取 3 个村,每个村进行满布筛查,研究对象为 40 岁及以上在该地区居住 6 个月以上的居民。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 调查人员

调查人员均为镇卫生院护理及检验人员,经过统一上岗培训,专人负责问卷调查、体格检查、静脉采血、生化指标检测和数据输入。

#### 1.2.2 调查问卷

采用统一的流行病学调查表,内容包括基本情况、吸烟情况、饮酒情况、饮食情况、身体活动、健康状况及家族史等。

#### 1.2.3 体格检查

按国际医学标准测定血压、身高、体重、腹围。

#### 1.2.4 生化指标检测

采集静脉血,HbA1c 使用美国 Bio-Rad D-IO 糖化血红蛋白分析仪及配套试剂。葡萄糖氧化酶法测

定空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2hPG)(OLYMPUS AU-5400 全自动生化分析仪,试剂由上海申能-德赛诊断技术有限公司提供)。

### 1.2.5 评价方法

根据 2013 年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊疗指南,诊断标准为 FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 或者 HbA1c  $\geq 6.5\%$ 。对于 FPG  $< 7.0$  mmol/L 或 HbA1c  $< 6.5\%$  的异常者,经 OGTT 试验结果确诊糖尿病患者。

## 1.3 统计学方法

每天回收表格,经专人确认表格完整性和准确性,并输入电脑,建立了数据库。采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,各组数据统计以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较使用 *t* 检验,*k* 系数为吻合度测量系数,*r* 系数为相关性系数。

## 2 结果

### 2.1 调查基本情况

计划调查 1 000 例,实际调查 1 089 例,完成 OGTT 试验 1 043 例。

### 2.2 临床与实验室诊断

本调查中 FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 为 157 例,其中 HbA1c  $< 6.5\%$  为 57 例,经过 OGTT 试验,确诊 T2DM 116 例;HbA1c  $\geq 6.5\%$  的人数为 127 例,其中 FPG  $< 7.0$  mmol/L 31 例,经过 OGTT 试验,确诊 T2DM 93 例;FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 且 HbA1c  $\geq 6.5\%$  96 例,经过 OGTT 试验,确诊 T2DM 86 例。以 FPG 为诊断标准,敏感性为 64.7%,假阳性率为 35.3%;以 HbA1c 为诊断标准,敏感性为 67.7%,假阳性率为 32.3%;以 FPG 联合 HbA1c 为诊断标准,敏感性为 88.4%,假阳性率为 11.6%(表 1);若将 FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 与 HbA1c  $\geq 6.5\%$  作为两个独立的诊断方法,则两种诊断结果差异无统计学意义( $P = 0.830$ ),两种诊断方法的吻合度有统计学意义,且吻合度一般( $k = 0.374, P_k < 0.01$ ,表 2)。

### 2.3 不同 HbA1c 值对应胰岛素水平的人群分布

按照不同 HbA1c 水平将受试者分为 3 组,HbA1c 组 1 (HbA1c  $< 6.5\%$ )、HbA1c 组 2 (6.5%  $\leq$  HbA1c  $< 10.0\%$ )、HbA1c 组 3 (HbA1c  $\geq 10.0\%$ )。采用

表 1 FPG 和 HbA1c 诊断 T2DM 效果的比较

Table 1 Comparison of diagnosis effect of T2DM between FPG and HbA1c

诊断标准	检出人数	FPG $< 7.0$ mmol/L	HbA1c $< 6.5\%$	2hPG $\geq 11.1$ mmol/L	(n)
FPG $\geq 7.0$ mmol/L	157	-	57	116	
HbA1c $\geq 6.5\%$	127	31	-	93	
FPG $\geq 7.0$ mmol/L 且 HbA1c $\geq 6.5\%$	96	-	-	86	

表 2 FPG 和 HbA1c 诊断 T2DM 的一致性分析  
Table 2 Consistency analysis of FPG and HbA1c in diagnosis of T2DM (n)

FPG 诊断	HbA1c 诊断			P 值
	T2DM	非 T2DM	合计	
T2DM	96	100	196	0.830
非 T2DM	96	947	1 043	
合计	192	1 047	1 249	

P=0.830,两诊断结果差异无统计学意义,k=0.374,P<sub>k</sub> < 0.01,两诊断方法的吻合度有统计学意义,且吻合度一般。

表 3 不同 HbA1c 值对应胰岛素水平的人群分布

Table 3 HbA1c values corresponding to different insulin levels

观察指标	HbA1c 组 1	HbA1c 组 2	HbA1c 组 3
例数	913	94	34
BMI	25.63 ± 3.98	26.00 ± 3.65	26.55 ± 3.58
FPG(mmol/L)	5.98 ± 1.25	8.62 ± 2.22 <sup>#</sup>	13.29 ± 4.29 <sup>#</sup>
2hPG(mmol/L)	7.55 ± 2.94	14.12 ± 5.01 <sup>#</sup>	20.83 ± 7.90 <sup>#</sup>
HbA1c(%)	5.48 ± 0.42	7.73 ± 0.93	11.57 ± 1.25
FINS(mU/L)	8.03 ± 6.80	11.13 ± 6.18 <sup>#</sup>	12.27 ± 6.45 <sup>#</sup>
INS120(mU/L)	43.38 ± 35.53	51.87 ± 47.01	43.58 ± 30.21
HOMA-IR	2.01 ± 2.39	3.56 ± 2.52 <sup>#</sup>	5.79 ± 3.96 <sup>#</sup>

BMI: 体质指数; FINS: 空腹胰岛素; INS120: 120 min 胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。与 HbA1c 组 1 比较, <sup>#</sup>P < 0.01。

### 3 讨论

由于糖尿病早期发病隐匿, 缺乏典型症状, 选择简单而又具有高特异性、高敏感性的诊断方法对糖尿病的早期诊断具有重要意义。一直以来被普遍接受的 T2DM 诊断方法为 FPG ≥ 7.0 mmol/L, 但 FPG 只是反映受试者的即时血糖水平, 且易受到饮食、药物及情绪等众多因素的影响<sup>[3]</sup>, FPG 诊断 T2DM 的敏感性较低误诊率较高, 单纯 FPG 测定不能作为诊断的确认依据。HbA1c 水平通常可以反映近 8~12 周的血糖控制情况, 且可以在任何时间取血, 不需要受试者保持长时间空腹状态, 稳定性较好。因此, 从 2010 年起, ADA 已将 HbA1c ≥ 6.5% 引入糖尿病的诊断标准。

本研究中, FPG 诊断 T2DM 敏感性 73.89%、误诊率 26.11%, 与 HbA1c 诊断 T2DM 敏感性 73.22%、误诊率 26.78% 无明显差异。但是, 若将 FPG ≥ 7.0 mmol/L 与 HbA1c ≥ 6.5% 联合起来共同诊断 T2DM, 则敏感性 89.59%、误诊率为 10.41%, 可以大大提高对 T2DM 诊断的准确性, 这一研究结果与以往研究结果非常相似<sup>[4-5]</sup>。另外, 由表 3 可见 FPG 和 HbA1c 这两种诊断方法差别无统计学意义, 而且吻合度较好。同时发现, 如以 FPG ≥ 7.0 mmol/L 为

稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 公式为 HOMA-IR = FPG × FINS / 25<sup>[2]</sup>, 其中 FINS 为空腹胰岛素, INS120 为 120 min 胰岛素。用 SPSS 进行变量多组之间两两比较卡方检验, 数据分析得出 FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR, 组 2、3 均明显高于组 1 (P 值均 < 0.01), 其中 FINS 组 2 与组 3 间差异不明显 (P = 0.588), 各组间体质指数(BMI), INS120 差异不明显, 无统计学意义 (P 均 > 0.05)。HbA1c 水平与 HOMA-IR 大小呈正相关 (r = 0.375, 表 3)。

诊断标准, 则约有 36.31% 受试者 HbA1c < 6.5%; 反之 HbA1c ≥ 6.5% 的受试者中有 24.41% FPG < 7.0 mmol/L。这两种诊断标准的人群分布特征不一致, 可能是由于测量方法的差异以及测量时不同的生理状态导致的, 如糖化血红蛋白的糖化率、肝糖产生率等<sup>[6]</sup>。

在糖尿病的患者中, T2DM 占 95% 以上, 而 T2DM 发病的两个重要环节是胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足或缺陷。胰岛素抵抗是指细胞失去对正常浓度的胰岛素产生反应的现象, 亦即这些细胞需要更高的胰岛素浓度才能对胰岛素产生反应, 引起胰岛素依赖性糖尿病。已有研究证实, 糖尿病并发症与胰岛素抵抗有密切关系, 如糖尿病肾病、脂肪肝变性、细菌性眼内炎等<sup>[7-9]</sup>, 而本文使用稳态模型评估胰岛素抵抗指数发现, HbA1c ≥ 6.5% 受试者的 HOMA-IR 均大于诊断标准 (HOMA-IR ≥ 2.68)<sup>[10]</sup>, 且在相关性分析中 HbA1c 与 HOMA-IR 呈正相关, 即 HOMA-IR 数值随着 HbA1c 水平的升高而增大。表明 HbA1c 在一定程度上反映了机体对胰岛素抵抗的强弱。已有研究证明糖尿病患者降糖治疗 20 d 后, HbA1c 水平会有所下降<sup>[11]</sup>, 因此, HbA1c 不仅可以作为糖尿病诊断的“金标准”, 还可以评价胰岛素抵抗情况和糖尿病的治疗效果。

## [参考文献]

- [1] Association AD. Standards of medical care in diabetes--2010[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1):S11-61
- [2] Ader M, Stefanovski D, Richey JM, et al. Failure of homeostatic model assessment of insulin resistance (Homa-IR) to detect marked diet-induced insulin resistance in dogs[J]. *Diabetes*, 2013, 63(6):1914-1919
- [3] Adamu AN. Comparative performance of HbA1c 6.5% for FPG  $\geq 7.0$  vs 2hr PG  $\geq 11.1$  criteria for diagnosis of type 2 diabetes[J]. *Afr Health Sci*, 2011, 11(3):421-426
- [4] Nomura K, Inoue K, Akimoto K. A two-step screening, measurement of HbA1c in association with FPG, may be useful in predicting diabetes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e36309
- [5] Li LJ, Zhou JX, Chen HT, et al. Effect of HbA1c combined FPG on screening diabetes in health check-up[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(6):472-475
- [6] Association AD. Standards of medical care in diabetes——2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1):S14-80
- [7] Bjornstad P, Snell-Bergeon JK, Rewers M, et al. Early diabetic nephropathy: a complication of reduced insulin sensitivity in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3678-3683
- [8] Gupta SK, Veith FJ, Ascer E, et al. Anaphylactoid reactions to protamine: an often lethal complication in insulin-dependent diabetic patients undergoing vascular surgery [J]. *J Vascular Surg*, 1989, 9(2):342-350
- [9] Torun D, Oguzkurt L, Sezer S, et al. Hepatic subcapsular steatosis as a complication associated with intraperitoneal insulin treatment in diabetic peritoneal dialysis patients [J]. *Perit Dial Int*, 2005, 25(6):596-600
- [10] Hidalgo B, Irvin MR, Sha J, et al. Epigenome-wide association study of fasting measures of glucose, insulin, and HOMA-IR in GOLDN[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2):801-807
- [11] Sidorenkov G, Haaïjer-Ruskamp FM, de Zeeuw D, et al. A longitudinal study examining adherence to guidelines in diabetes care according to different definitions of adequacy and timeliness[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24278

[收稿日期] 2014-03-23

(上接第 1349 页)

## [参考文献]

- [1] Widera C, Horn-Wichmann R, Kempf T, et al. Circulating concentrations of follistatin-Like 1 in healthy individuals and patients with Acute coronary syndrome as assessed by an Immunoluminometric Sandwich assay[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(10):1794-1800
- [2] Shibanuma M, Mashimo J, Mita A, et al. Cloning from a mouse osteoblastic cell line of a set of transforming-growth-factor-beta 1-regulated genes, one of which seems to encode a follistatin-related polypeptide[J]. *Eur J Biochem*, 1993, 217(1):13-19
- [3] Oshima Y, Ouchi N, Sato K, et al. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart[J]. *Circulation*, 2008, 117(24):3099-3108
- [4] Widera C, Giannitsis E, Kempf T, et al. Identification of follistatin Like 1 by expression cloning as an activator of the growth differentiation Factor 15 gene and a prognostic biomarker in acute coronary syndrome[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(8):1233
- [5] Lara-Pezzi E, Felkin LE, Birks EJ, et al. Expression of follistatin-related genes is altered in heart failure[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(11):5822-5827
- [6] 张 芄, 郑 哲, 魏英杰, 等. 人血清卵泡抑素样蛋白 1 与器质性心脏病左心室重构程度的相关性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2010, 29(3):169-173
- [7] Liu S, Sheng H, Xu M, et al. FRP inhibits ox-LDL induced endothelial cell apoptosis through an AKT-NF $\kappa$ B Bcl2 pathway and inhibits endothelial cell apoptosis in an ApoE knockout mouse mode [J]. *Am J Physiol Endocrinol*, 2010, 299(3):E351-363
- [8] El-Armouche A, Ouchi N, Tanaka K, et al. Follistatin-Like 1 in Chronic Systolic Heart Failure: A Marker of Left Ventricular Remodeling[J]. *Circulation*, 2011, 124(5):621-627

[收稿日期] 2013-10-29