

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ГИПЕРГЛИКЕМИЙ

ОТЧЕТ СОВЕТА ВОЗ/МФД

*Перевод на русский язык Аббосходжаевой Л.С.  
под редакцией проф. Исмаилова С.И.*

НИИ Эндокринологии  
Министерство Здравоохранения  
Республики Узбекистан



World Health  
Organization



International Diabetes Federation

2007

Определение и Диагностика Сахарного Диабета и промежуточных гипергликемий: отчет совета ВОЗ/МФД

Перевод на русский язык Аббосходжаевой Л.С.  
под редакцией проф. Исмаилова С.И.

© Институт Эндокринологии, Министерство Здравоохранения  
Республики Узбекистан 2007

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22791 3264; fax: +41 22791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications - whether for sale or for noncommercial distribution - should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int)

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published materials being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

**Опубликовано Всемирной Организацией  
Здравоохранения в 2006 г.**

***Definition and diagnosis of diabetes mellitus  
and intermediate hyperglycaemia:  
report of a WHO/IDF consultation***

**© Всемирная Организация Здравоохранения 2006**

**Генеральный Директор Всемирной Организации Здравоохранения  
предоставил права для перевода на русском языке Министерству  
Здравоохранения Республики Узбекистан, несущему ответственность за  
редакцию на русском языке**

**Отпечатано в Endokrin Print, Ташкент, Узбекистан**

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Резюме технического отчета и рекомендации</b>	<b>1</b>
<b>Введение</b>	<b>5</b>
<b>Обоснование</b>	<b>7</b>
<b>ВОПРОС 1: Должны ли быть изменены настоящие диагностические критерии по диабету?</b>	<b>9</b>
<b>ВОПРОС 2: Как определять нормальный уровень глюкозы плазмы?</b>	<b>13</b>
<b>ВОПРОС 3: Как определять нарушенную толерантность к глюкозе?</b>	<b>17</b>
<b>ВОПРОС 4: Как определять нарушенную глюкозу натощак?</b>	<b>21</b>
<b>ВОПРОС 5: Какие диагностические тесты должны использоваться для определения гликемического статуса?</b>	<b>29</b>
<b>Приложения</b>	<b>35</b>
<b>Ссылки</b>	<b>41</b>

# РЕЗЮМЕ ТЕХНИЧЕСКОГО ОТЧЕТА И РЕКОМЕНДАЦИИ

Начиная с 1965 года, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) публикует руководства по диагностике и классификации диабета. В последний раз они были пересмотрены в 1998 году и опубликованы как руководство по *Определению, Диагностике и Классификации Сахарного Диабета и его Осложнений*. С тех пор стало доступным больше соответствующей информации касательно диагностики диабета. В ноябре 2005 года совместная Техническая Консультативная Группа ВОЗ и Международной Федерации Диабета (МФД) собралась в Женеве для пересмотра и обновления настоящих руководств ВОЗ.

После обсуждения доступных данных и последних рекомендаций, предложенных другими организациями, Группа подготовила следующие рекомендации.

---

## Рекомендация 1

Настоящий диагностический критерий ВОЗ для диабета должен быть сохранен – уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) или уровень 2-х часовой глюкозы плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл).

Несмотря на ограниченность данных, из которых были извлечены диагностические критерии для диабета, настоящие критерии определяют группу со значительным увеличением преждевременной смертности и повышенным риском микроваскулярных и кардиоваскулярных осложнений.

---

## Рекомендация 2

В связи с отсутствием достаточных данных для более точного определения нормального уровня глюкозы, термин «нормогликемия» должен использоваться для уровней глюкозы ассоциированной с низким риском развития диабета или кардиоваскулярных заболеваний, а это уровни глюкозы ниже тех которые были использованы для определения промежуточной гипергликемии

---

## Рекомендация 3

Настоящая дефиниция ВОЗ по нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) должна быть сохранена на сегодняшний день.

Необходимо подумать о замене этой категории промежуточной гипергликемии категорией оценки общего риска по диабету, кардиоваскулярной патологии, или и того и другого, включая определение уровня глюкозы как непрерывной переменной.

**Рекомендация 4**

Точка отсечения уровня глюкозы плазмы натощак для нарушенной глюкозы натощак (НГН) должна оставаться на прежнем значении - 6,1 ммоль/л.

Это решение было основано на убеждении в том, что значительное увеличение в распространенности НГН, которое последует за снижением точки отсечения, будет иметь последствия для отдельных лиц, а также для здравоохранения. Имеется недостаточно сведений о преимуществе снижения точки отсечения до 5,6 ммоль/л (100мг/дл) в плане снижения нежелательных исходов или прогрессирования в диабет, кардиоваскулярных осложнений по сравнению с критериями ВОЗ. Снижение точки отсечения привело бы к увеличению пропорции людей с НТГ, которые также имеют НГН, но также привело бы к уменьшению пропорции людей с НГН, имеющих одновременно НТГ.

Необходимо подумать о том, чтобы заменить эту категорию промежуточной гипергликемии категорией всеобщего риска по оценке диабета, кардиоваскулярной патологии или обеих, которая включала бы в себя определение глюкозы как постоянной переменной.

**Рекомендация 5**

1. Стандартным методом для определения и сообщений о концентрации глюкозы должен быть метод определения глюкозы в венозной плазме крови. Тем не менее, учитывая широкую распространенность использования капиллярных образцов, особенно в бедных странах, значения для капиллярной глюкозы в плазме даются в конверсии для после нагрузочных значений. Значения венозной и капиллярной глюкозы плазмы натощак являются идентичными.
2. Измерения глюкозы должны производиться немедленно после забора крови около больного, или если был взят образец цельной крови, плазма должна быть немедленно выделена, или образец должен быть помещен в контейнер с ингибитором гликолиза и помещен в ледяную воду до выделения перед проведением анализа.

**Рекомендация 6**

Оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) должен быть сохранен как диагностический тест по следующим причинам

- Определение только глюкозы плазмы натощак не дает возможность диагностировать около 30% случаев ранее недиагностированного диабета
- ОТТГ – единственный способ выявления НТГ у людей
- ОТТГ часто необходим для подтверждения или исключения нарушенной толерантности к глюкозе у асимптомных людей.

ОТТГ должен использоваться у лиц с уровнем глюкозы плазмы натощак 6,1-6,9 ммоль/л (110-125мг/дл) для подтверждения статуса толерантности к глюкозе.

**Рекомендация 7**

В настоящее время HbA1c не может рассматриваться как удобный метод для диагностики диабета или промежуточных гипергликемий.

Нижеследующая таблица суммирует рекомендации ВОЗ 2006 года по диагностическим критериям диабета и промежуточных гипергликемий.

**Диабет**

Глюкоза плазмы натощак	≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл)
2-ч глюкоза плазмы*	или ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

**Нарушенная Тolerантность к Глюкозе (НТГ)**

Глюкоза плазмы натощак	<7,0 ммоль/л (126 мг/дл)
2-ч глюкоза плазмы*	и ≥7,8 и <11,1 ммоль/л (140 мг/дл и 200 мг/дл)

**Нарушенная Глюкоза Натощак (НГН)**

Глюкоза плазмы натощак	6,1 до 6,9 ммоль/л
2-ч глюкоза плазмы*	(110 мг/дл до 125 мг/дл) и (если определяется) <7,8 ммоль/л (140 мг/дл)

\*Уровень глюкозы венозной плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы

\*если 2-ч глюкоза плазмы не определяется, то статус сомнителен, так как нельзя исключить диабет или НТГ

# ВВЕДЕНИЕ

Недавние подсчеты показали, что к 2000 году в мире насчитывалось 171 миллион человек с диабетом и по прогнозам к 2030 году это число должно увеличиться до 366 миллионов человек (1). Первично, диабет является состоянием, определяемым уровнем гипергликемии, приводящий к увеличению риска развития микроваскулярных повреждений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии). Диабет ассоциируется с сокращением продолжительности жизни, значительными показателями болезненности, связанными со специфическими для диабета микроваскулярными осложнениями, повышенным риском макроваскулярных осложнений (ишемическая болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических сосудов) и снижением качества жизни. Американская Диабетическая Ассоциация (АДА) подсчитала национальные затраты на диабет в США в 2002 году, составившие 132 миллиарда американских долларов, которые составят в 2020 году 192 миллиарда долларов США (2).

Начиная с 1965 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), публикует руководства по диагностике и классификации диабета. Последние рекомендации были пересмотрены в 1998 году и опубликованы как руководство по Определению, Диагностике и Классификации Сахарного Диабета (3). С тех пор накопилось большое количество информации, относящейся к диагностике диабета. Более того, в 2003 году АДА пересмотрела диагностические критерии (4). В то время как критерии диагностики диабета и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) остались без изменений, АДА рекомендовала снизить порог для Нарушенной Глюкозы Натощак (НГН) от 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) до 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) (4). В свете этих изменений ВОЗ и Международной Федерацией Диабета (МФД) было принято решение, что наступило время для пересмотра существующих руководств по определению, диагностике диабета и промежуточных гипергликемий.

Соответственно, ВОЗ назначила внутреннюю руководящую группу и техническую группу по работе над Руководством. Состав групп представлен в приложении 1. Сбор технической группы по подготовке Руководства состоялся

в штаб-квартире ВОЗ в Женеве 4-6 ноября 2005 года. Специфическими целями группы было просмотреть соответствующие данные, которые могли бы быть адресованы для пересмотра диагностических критериев:

- Сахарного диабета
- Нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)
- Нарушенной глюкозе натощак (НГН) (в особенности с пересмотренными критериями в 2003 году ADA).

Определение Метаболического Синдрома не входило в задачи этого пересмотра и поэтому не рассматривалось.

При разработке целей и формулировании рекомендаций Техническая Группа по разработке Руководства приняла во внимание следующие руководящие оценки:

- Перспективы популяции, а не перспективы первично индивидуума.
- Научная интеграция с доказательством эффективности
- Выполнимость
- Ценовая эффективность и возможные цены
- Чувствительность к местным контекстам
- Прозрачность
- Работники здравоохранения как первичная аудитория



# ОБОСНОВАНИЕ

ВОЗ опубликовала предыдущие четыре Технических Отчета по диабету в 1965 (5), 1980 (6), 1985 (7), 1999 (3). С тех пор произошли существенные изменения в диагностических критериях и классификации диабета и промежуточных гипергликемий. Диагностические критерии, использованные за прошедший период, суммированы в Приложении 2.

## Настоящие диагностические критерии

Настоящие диагностические критерии, применяемые в диагностике диабета и промежуточных гипергликемий, используются глобально почти десять лет и получили всеобщее признание. Тем не менее, в 2003 году АДА модифицировала свои рекомендации и привела к тому, что появились различия между рекомендациями АДА и ВОЗ.

Хотя внимание было сфокусировано на различиях по уровню глюкозы плазмы натощак, для определения НГН, имеются ряд важных различий между рекомендациями АДА и ВОЗ, которые могут привести к различию в индивидуальной классификации толерантности к глюкозе (см. Приложение 3). Они включают:

- Уровень глюкозы плазмы натощак для диагностики НГН
- Включение 2-х часовой глюкозы плазмы для диагностики НГН
- Требования для уровня глюкозы плазмы натощак для диагностики НТГ

АДА рекомендует использовать глюкозу плазмы натощак как метод для диагностики асимптомного диабета, в то время как ВОЗ рекомендует оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ).

Эти различия могут влиять на оценку индивидуума, а также на частоту в популяции. Например, лица, попадающие в категорию НГН по критериям АДА, могут входить в группу с НТГ или диабетом если 2-х часовая глюкоза плазмы не измерялась, а также НТГ по критериям АДА может включать диабет, если не исследовали глюкозу плазмы натощак.

Задачей Технической Группы по разработке Руководства состояла в том, чтобы проанализировать факты по указанным проблемам, относящиеся к диагностике диабета и промежуточных гипергликемий:

- Должны ли быть изменены настоящие диагностические критерии диабета?
- Какой должен быть нормальный уровень глюкозы?

- Какие критерии должны быть для нарушенной толерантности к глюкозе?
- Какие должны быть критерии для нарушенной глюкозы натощак?
- Какие диагностические тесты должны использоваться для определения толерантности к глюкозе?

Техническая группа по разработке Руководства приняла классификацию ВОЗ 1999 года по этиологическим типам и клиническим стадиям (приложение 4)

## ДОЛЖНЫ ЛИ БЫТЬ ИЗМЕНЕНЫ НАСТОЯЩИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПО ДИАБЕТУ?

Имеются важные различия между (1) определением диабета при идентификации диабета у индивидуума и его клиническими и социальными последствиями в связи с диагнозом и (2) определением диабета для эпидемиологических целей. В первом случае требуется тщательное доказательство с ретестированием на другой день, кроме тех случаев, когда у человека симптомы болезни налицо и глюкоза плазмы однозначно повышена. В то же время для эпидемиологических целей повторные исследования проводятся очень редко. При проведении повторных исследований, приблизительно у 75% людей, у которых был выявлен диабет во время эпидемиологических исследований, подтверждается клинический диабет (8,9).

При отсутствии более специфического биологического маркера для определения диабета, исследование глюкозы плазмы крови остается основным диагностическим критерием. Есть и другие рассуждения, также влияющие на то, как устанавливается диагноз диабета. Является ли диабет высшей точкой непрерывного распределения глюкозы или отдельным явлением? В то время как гипергликемия является важным прогностическим параметром, является ли он центральным или наиболее важной чертой, определяющей прогноз у людей с гипергликемией? В плане скрининга асимптомных людей, как мы можем наилучшим образом балансировать между медицинскими, социальными и экономическими выгодами и ценами?

Несмотря на то, что эти вопросы до сих пор обсуждаются, сведения о диагностической точке отсечения для диабета были получены из двух источников информации:

- Уровень глюкозы плазмы ассоциированный с риском специфических для диабета микроваскулярных осложнений, в частности ретинопатии.
- Распределение глюкозы плазмы среди популяции.

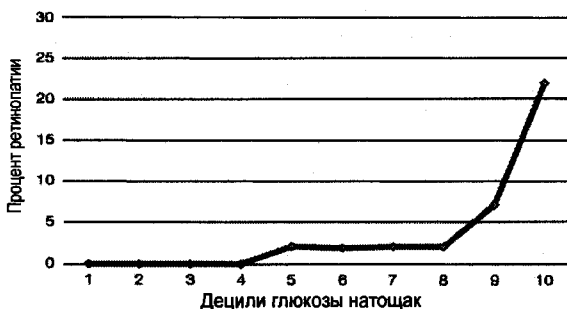
## 1. Осложнения диабета

Появление специфических для диабета осложнений было использовано для получения диагностических точек отсечения для диабета, особенно используя результаты, полученных эпидемиологических исследований, которые изучали как распространенность ретинопатии в оси абсцисс, так и частоту ретинопатии в связи с разбросом уровня глюкозы плазмы.

Рис.1 показывает пример данных типично используемых для изучения этих взаимоотношений, в которых значения глюкозы плазмы в оси ординат соотносятся с распространенностью ретинопатии в оси абсцисс. Диагностическая точка отсечения определяется как уровень, при котором риск ретинопатии повышается. Ряд исследований были идеальными для этих целей, но большинство имели ограниченную статистическую силу. Исследования различались по методам, использованным в диагностике ретинопатии, а также по включению или не включению в анализ людей предварительно диагностированных по диабету. Если в анализ включались лица с диабетом, получающие сахароснижающую терапию, сохранялась характеристика популяционных исследований, но вводились ошибки, связанные с эффективностью сахароснижающей терапии. Исключение из анализа людей, получающих лечение по диабету, устраняет ошибки, связанные с эффективностью сахароснижающей терапии, но меняет характеристику популяции с диабетом (10). Более того, специфическая методология, использованная для получения точки отсечения (т.е. основанной на значениях точки отклонения, или анализе кривой ROC (Receiver Operator Characteristic)), влияет на результат. Рис.1 показывает, что распространенность ретинопатии резко увеличивается на 9-ой дециле глюкозы натощак. Большинство исследований использовали нижнюю границу децили как точку отсечения, но средняя в пределах децилей также может соответствовать выбору точки отсечения.

Результаты, полученные на индейцах Пима, исследования в Египте и неопубликованные результаты NHANES III, цитировались в отчете ADA 1997 года. Этот анализ включал людей с медикаментозно леченным диабетом. Используя нижнюю границу децили, при котором распространенность ретинопатии значительно растет, точки отсечения из этих трех исследований были 10,3 ммоль/л, 8,6 ммоль/л и 8,5 ммоль/л соответственно для 2-х часовой глюкозы плазмы и 6,1 ммоль/л, 6,0 ммоль/л и 5,9 ммоль/л соответственно для глюкозы плазмы натощак. Использование данных, исключаящих больных с диабетом, дает другие результаты: - 9,0 ммоль/л, 8,9 ммоль/л и 9,9 ммоль/л соответственно для 2-х часовой глюкозы и 6,0 ммоль/л, 6,1 ммоль/л и 6,4 ммоль/л соответственно для глюкозы плазмы натощак.

Рис.1 Распространенность ретинопатии в соответствии с децилями глюкозы натощак.



В одном исследовании сообщалось о точках отсечения для глюкозы натощак и 2-х часовой глюкозы плазмы и случаях ретинопатии. При наблюдении более чем 11 лет, развитие ретинопатии возросло при точке отсечения глюкозы плазмы натощак 7,0ммоль/л и 2-х часовой глюкозы 13,3ммоль/л (12).

В процессе приготовления этого обзора, попытки найти доказательства взаимосвязи между глюкозой плазмы и биопсией, подтверждающей почечную патологию, были безуспешными. Исследования по взаимоотношению между глюкозой плазмы и менее специфичным маркером диабетического поражения почки, протеинурией, показали некоторые ассоциации, но не такие сильные как при ретинопатии (13).

Ряд исследований анализировали взаимоотношения между глюкозой плазмы и смертностью и сердечнососудярыными осложнениями, но не смогли показать четких порогов, которые могли бы быть использованы в определении диабета (см. разделы 2-4 ниже).

## 2. Распределение глюкозы плазмы среди населения

Рис.2 демонстрирует два различных распределения глюкозы плазмы – унимодальное распределение, в котором все население представлено единственным пиком, и бимодальное распределение в котором население может быть разделено на две отдельные, но перекрывающиеся друг друга группы. При бимодальном распределении, точка пересечения двух кривых используется для разделения нормы от патологии. Необходимо подчеркнуть, что принятие точки отсечения для разделения двух компонентов бимодального распределения глюкозы плазмы необязательно влечет за собой биологические или патогенетические последствия для здоровья, которые имеют отношение к диабету.

Бимодальное распределение концентрации глюкозы плазмы впервые было описано в 1971 году на индейцах Пима (14), и впоследствии и на других популяциях с высоким распространением диабета, включая жителей островов Тихого Океана (15,16), Азиатских индийцев (17), Мексиканских американцев(18) и Малазийцев (19). Недавно бимодальность также была описана у пожилых белых жителей Южной Калифорнии (20).

Рис. 2. Унимодальное и бимодальное распределение глюкозы плазмы



В популяции с бимодальным распределением точка отсечения глюкозы плазмы (точка пересечения двух кривых) показывает вариации между исследованиями. Например, в исследовании Rancho Bernardo (20) и в Малайзийском исследовании (19) было сообщено об одинаковой точке отсечения для 2-х часовой глюкозы плазмы в пределах 11,1 до 13,3 ммоль/л (в зависимости от возрастной группы). Тем не менее, анализ результатов DETECT-2 из 26 различных стран с определением концентрации глюкозы плазмы после ОГТТ, показал широкие вариации в точках отсечения. Точки отсечения для различных стран для концентрации глюкозы натощак варьировал от 5,7 до 8,5 ммоль/л (средняя 7,1 ммоль/л) и для глюкозы плазмы через два часа после нагрузки от 9,1 до 17,9 ммоль/л (средняя 12,4 ммоль/л) (21).

В заключении следует отметить, что имеется огромное количество данных свидетельствующих, что гипергликемия вредна. Тем не менее, полученные данные недостаточны и имеются ограничения в используемой методологии для извлечения точек отсечения, при которых этот уровень вреда специфично возрастает и четко дифференцирует диабет от недиабета.

#### Рекомендация 1

Настоящий диагностический критерий ВОЗ для диабета должен быть сохранен – уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) или 2-х часовой глюкозы плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл).

Несмотря на ограниченность данных, из которых были извлечены диагностические критерии для диабета, настоящие критерии определяют группу со значительным увеличением преждевременной смертности и повышенным риском микровазкулярных и сердечно-сосудистых осложнений.

# КАК ОПРЕДЕЛЯТЬ НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ ПЛАЗМЫ?

Прежде чем дать определение категории промежуточной гипергликемии необходимо дать определение нормальной толерантности глюкозы. Трудно дать ответ на первый взгляд, кажущийся простой вопрос. Каждая публикация АДА при определении критериев диагностики диабета давала определение нормальному уровню глюкозы плазмы. В 2003 году АДА (4) дала определение нормальному уровню глюкозы натощак как  $<5,6$  ммоль/л (ниже чем  $6,1$  ммоль/л в 1997г) и нормальную 2-х часовую глюкозу плазмы как  $<7,8$  ммоль/л. В отчете ВОЗ 1999 года тощаковая глюкоза плазмы была  $<6,1$  ммоль/л и 2-х часовая глюкоза плазмы  $<7,8$  ммоль/л как норма (3).

Трудности в определении нормы отражают трудности с определением диагностических точек отсечения для промежуточной гипергликемии, т.е. найти место точки отсечения на переменной величине. Более того, такие факторы как возраст, пол и этническая принадлежность имеют отношение к определению нормы. Также, новые данные, полученные в исследованиях, могут привести к изменению нормальных значений. Новые подходы могут использоваться для определения нормальных значений глюкозы.

## 1. Статистический подход – распределение глюкозы в популяции

Этот метод чаще всего используется в клинической практике для определения нормальных уровней лабораторных тестов. Применение этого метода требует унимодального распределения среди «здоровой» популяции. Верхняя граница нормы обычно определяется как средняя  $+2SD$  и по определению этот подход означает, что у 2,5% населения имеются нарушения, ситуация которая не соответствует высокой распространенности патологии, как диабет.

## 2. Клинический подход – риск нежелательных исходов

Проспективные популяционные исследования обеспечивают информацией по связи глюкозы плазмы и риска смерти, сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком, и развитием диабета.

Levitan et al (22) провели метаанализ 38 проспективных исследований и подтвердили, что гипергликемия в недиабетических пределах ассоциировалась повышением риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний, в таком же отношении они были с уровнем глюкозы плазмы натощак и через два часа после нагрузки. В 12 исследованиях по тощаковой глюкозе плазмы и 6 исследованиях по гликемии после нагрузки было показано, что сердечно-сосудистые эпизоды увеличивались в линейном отношении с 2-х часовой гликемией, в пределах ниже диагностического порога для диабета, тогда как для тощаковой глюкозы плазмы была возможность порога в 5,5 ммоль/л.

Парижское проспективное исследование показало J-образное отношение по всем видам смертности как с гликемией натощак, так и после 2-х часовой нагрузки, и самый низкий уровень смертности наблюдался в интервалах центрированных на 5,5 ммоль/л для тощаковой глюкозы и 5,0 ммоль/л для 2-х часовой глюкозы. Это моделировалось J-образной кривой и самая низкая смертность была в интервалах центрированных на 6,0 ммоль/л (23).

В исследовании DECODE сообщалось, что J-образное соотношение между смертностью и глюкозой с самой низкой частотой для тощаковой глюкозы было в пределах 4,50-6,09 ммоль/л. Такое же соотношение отмечалось и для 2-х часовой глюкозы. Самая низкая частота всех видов смертности и не сердечно-сосудистой смертности была в пределах 4,51-5,50 ммоль/л. Отношения между сердечно-сосудистой смертностью и 2-х часовой плазмой были таковы, что самая низкая смертность была при самом низком распределении 2-х часовой глюкозы плазмы (24).

В исследовании Whitehall, с 33-х летним наблюдением, в котором проводился ОТТГ с 50 г глюкозы на 17869 мужчинах в возрасте 40-64 лет в 1967-1969 гг. сообщалось о пороговой модели, как о нисходящей линии лучшим образом описывающей отношение 2-х часовой глюкозы с риском смертности. Угроза коронарной смертности росла по линейной кривой от порога в 4,6 ммоль/л. При 2-х часовом уровне гликемии в 11,1 ммоль/л адаптированным к возрасту, угроза соотношения была в 3,6 раза по сравнению с уровнем гликемии 4,6 ммоль/л. Это градуированное соотношение сохранялось и снизилось на 45% после установления базальной линии по ишемической болезни сердца, ИМТ, систолическому артериальному давлению, холестерину крови, курению, физической активности, функции легких и степени занятости. (25).

В длительном проспективном Балтиморском исследовании, все виды смертности значительно выросли при тощаковой глюкозе плазмы выше 6,1 ммоль/л. При 2-х часовой глюкозе плазмы выше 7,8 ммоль/л риск значительно возрастал (26). Уровень глюкозы плазмы также ассоциировался с риском к раковым заболеваниям. Jee et al сообщили о возросшем риске ко всем видам рака в когортном исследовании на 1,3 миллионах человек, наблюдавшихся в течение 10 лет с нарастающей глюкозой сыворотки выше 6,1 ммоль/л (27).



Также нет уровня глюкозы плазмы, при котором риск развития диабета четко бы вырос. В группе молодых мужчин в Израиле риск развития диабета прогрессивно вырос при тощачковой глюкозе плазмы 4,8 ммоль/л по сравнению с глюкозой натощак в 4,5 ммоль/л (28)

Эти исследования не дают четкого ответа на то, что же считать за нормогликемию, но ясно одно, что наименьший риск при таких уровнях глюкозы чаще обнаруживаются у очевидно здоровых людей.

### 3. Физиологический подход

Ряд исследований изучали физиологическую секрецию инсулина у людей с недиабетическим уровнем глюкозы плазмы натощак (<7,0 ммоль/л) и описали границы патологии.

Godsland et al (29) описали, что первая фаза инсулинового ответа у недиабетических индивидуумов начинает снижаться с уровня глюкозы плазмы натощак 5,0-5,4 ммоль/л, а поздняя фаза инсулинового ответа начинает снижаться при гликемии натощак выше 6,0 ммоль/л. Piche et al (30) сообщили о прогрессивном снижении показателей бета-клеточной функции и чувствительности к инсулину даже в пределах гликемии натощак, считавшейся нормальной. При сравнении лиц, у которых уровень гликемии натощак был ниже 4,9 ммоль/л с лицами, у которых уровень гликемии натощак был в пределах 5,3 и 6,1 ммоль/л было обнаружено, что у последних инсулинорезистентность была выше, повышена реакция инсулина и С-пептида в ответ на ОТТГ и снижена секреция инсулина. Даже у людей с гликемией натощак в пределах 4,9 до 5,3 ммоль/л выявлены нарушения секреции инсулина, снижение чувствительностью к инсулину по сравнению с лицами с более низкими цифрами гликемии натощак.

#### Рекомендация 2

В связи с отсутствием достаточных данных для более точного определения нормального уровня глюкозы, термин «нормогликемия» должен использоваться для уровней глюкозы ассоциированных с низким риском развития диабета или сердечно-сосудистых заболеваний, а это уровни глюкозы ниже тех, которые были использованы для определения промежуточной гипергликемии.

# КАК ОПРЕДЕЛЯТЬ НАРУШЕННУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ?

В 1979 году Американская национальная группа по изучению диабета (31) рекомендовала категорию Нарушенной Толерантности к Глюкозе (НТГ), чтобы обратить внимание на состояние повышенного риска прогрессирования в диабет, в то же время было отмечено, что у многих это состояние вернется к норме. Этот термин был введен, чтобы снять ярлык диабета с других терминов бывших в обиходе в то время, для того чтобы обозначить дистанцию между нормой и диабетом. Было также признано, что у людей с НТГ повышен риск сердечнососудистых заболеваний. Эта категория и определение также присутствовали в отчете ВОЗ 1980 года. НТГ не является клиническим состоянием, а является фактором риска диабета и/или нежелательных исходов. Исследования показывают, что НТГ ассоциируется с мышечной инсулинорезистентностью и секрецией дефективного инсулина, в результате чего происходит менее эффективное распределение глюкозы во время теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) (32).

Распространенность НТГ различна между популяциями, а также в различных возрастных группах. Чаще это состояние более распространено среди женщин, чем среди мужчин и частота его составляет 10% и более. В исследовании DECODE было показано его увеличение с возрастом. Так, преобладание изолированного НТГ возрастает с 2,9% в мужской возрастной группе 30-39 лет до 15,1% в возрастной группе 70-79 лет и с 4,5% в женской возрастной группе 30-39 лет до 16,9% в группе 70-79 лет (33). Подобное наблюдается в Азиатской популяции, где преобладает НТГ в возрасте 70-89 лет. Тем не менее, в Индийской популяции распространенность НТГ довольно высокая и не очень меняется с возрастом (34).

Данные Mauritius указывают, что лица с НТГ изначально, за 11 лет наблюдения 30% перешли в норму, 35% оставались с НТГ, 5% перешли в группу нарушенной глюкозы натощак, и у 30% развился диабет (35).

Воспроизводимость НТГ при ретестировании в течение 6 недель оценивается как средняя (36). Пропорция людей, классифицированных с НТГ при первом ТТГ и при ретестировании, разброс был от 33% до 48%, классифицировались как норма от 39% до 46% и 6-13% при ретестировании имели диабет.

Первоначально НТГ определялась как гликемия, ассоциированная с повышенным риском развития диабета, но сейчас все больше признается как ассоциация со значительным риском смертности и кардиоваскулярной патологии.

Обзор McMaster (36) сообщает следующее:

- относительный риск прогрессирующего диабета у человека с НТГ был в 6 раз выше, чем у человека с нормальной толерантностью к глюкозе. Этот относительный риск был в 12 раз выше у людей с наличием как НТГ, так и НГН.
- относительный риск общей смертности у людей с НТГ был в 1,48 раз выше, чем в норме. Относительный же риск фатальных кардиоваскулярных исходов был в 1,66 раз выше.

### Обоснованность настоящего определения НТГ

Настоящее определение основывается на риске развития диабета или риске нежелательных исходов, ассоциированных с 2-х часовой уровнем глюкозы плазмы. Точка отсечения в 7,8 ммоль/л для определения НТГ первоначально была получена в результате исследований на индейцах Пима по риску развития сахарного диабета (37). Разброс частоты развития диабета варьировал ниже чем 2,0 процента/год у тех, чей уровень 2-х часовой глюкозы плазмы был на уровне <5,6 ммоль/л, до 6,8 процентов/год у тех, чей уровень 2-х часовой глюкозы плазмы варьировал от 7,8-11,0 ммоль/л. Последующий анализ 6-ти проспективных исследований показал частоту диабета у людей с НТГ от 35,8 до 87,3/1000 человек/год (38). Частота возрастала с повышением уровня глюкозы натощак и индекса массы тела.

В отличие от результатов, упомянутых в секции по НГН, определение НТГ было подкреплено относительно небольшим количеством исследований по соответствию широко используемого уровня 2-х часовой глюкозы плазмы 7,8 ммоль/л (140 мг/дл). Gabir et al (39) в исследованиях на индейцах Пима показали, что риск развития в будущем диабета постепенно растет по мере распределения уровня глюкозы, но риск значительно выше в отметке более чем 10% гликемического распределения. 5-ти летняя частота развития новых случаев диабета составила 24% для людей с НТГ по сравнению с 4% у людей, чей уровень 2-х часовой гликемии был менее 7,8 ммоль/л.

Как было представлено в секции по «нормогликемии», не имеется стойкого порога для 2-х часовой гликемии и нежелательных исходов. Повышение уровня 2-х часовой гликемии в отношении диабетического и недиабетического порога ассоциируется с повышением риска фатальных и нефатальных кардиоваскулярных осложнений. Случаи кардиоваскулярных осложнений линейно повышались в отношении с постнагрузочным уровнем глюкозы в недиабетическом разбросе без порога (22) или J-подобное взаимоотношение с наиболее низким уровнем смертности в 5,0 ммоль/л для всех видов смертности и 6,0 ммоль/л для смертности от коронарной причины (23). В исследовании DECODE также сообщалось о J-подобном взаимоотношении между всеми видами смертности и некардиоваскулярной смертностью и уровнем 2-х часовой гликемии (24) с наиболее низким уровнем 2-х часовой глюкозы в 4,51-5,5 ммоль/л, и степенное взаимоотношение между кардиоваскулярной смертностью и 2-х часовой гликемией (24). Исследование Whitehall показало, что коронарная смертность растет в линейном отношении с 2-х часовой гликемией начиная с 4,6 ммоль/л (25).

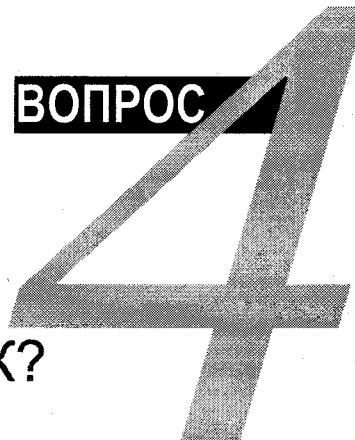
В заключении следует отметить, что хотя имеются ограниченные данные в поддержку настоящего определения НТТ по 2-х часовой гликемии, настоящая точка отсечения кажется адекватной в использовании. Тем не менее, важно отметить, что риск будущего диабета, преждевременной смертности и сердечнососудистых осложнений начинает повышаться при 2-х часовой гликемии ниже разброса НТТ. Так как рациональность этой категории является в определении риска для будущего диабета и/или будущих сердечнососудистых осложнений и преждевременной смертности, определение риска известных комбинаций факторов риска, которые включают определение глюкозы, как непрерывную изменчивую величину, представляется более логичным подходом.

**Рекомендация 3**

Настоящая дефиниция ВОЗ по нарушенной толерантности к глюкозе (НТТ) должна быть сохранена на сегодняшний день.

Необходимо подумать о замене этой категории промежуточной гипергликемии категорией оценки общего риска по диабету, сердечнососудистой патологии, или и того и другого, которая включает определение глюкозы как непрерывную изменчивую величину.

# КАК ОПРЕДЕЛЯТЬ НАРУШЕННУЮ ГЛЮКОЗУ НАТОЩАК?



В 1997 году экспертная комиссия Американской диабетической ассоциации (ADA) (11) ввела категорию нарушенной глюкозы натощак (НГН) для описания зоны между верхней границей нормы глюкозы плазмы натощак и нижней границей глюкозы плазмы натощак при диабете. В то время верилось в то, что это станет аналогом той зоне между верхней границей 2-х часовой глюкозы плазмы в норме и нижней границей 2-х часовой глюкозы плазмы при НТГ. Эта рекомендация была принята ВОЗ в 1999 году (3). Также как и НТГ, НГН не является клиническим состоянием, а является риск фактором для развития диабета и его осложнений. НГН ассоциируется с нарушенной секрецией инсулина и нарушенным подавлением выброса глюкозы печенью. Необходимо отметить, что все данные приведенные в этом разделе относятся к НГН как было дано в определении ВОЗ в 1999 году, т.е. нарушенная глюкоза натощак включает 6,1-6,9 ммоль/л (110-125 мг/дл).

Исследование DECODE показало, что из всех европейцев с НГН с цифрами глюкозы натощак 6,1-6,9 ммоль/л - 64,8% имели изолированный НГН, 28,6% имели НТГ и 6,6% имели диабет (33). Эти же исследования показали, что у азиатов с НГН с глюкозой натощак 6,1-6,9 ммоль/л - у 45,9% имелся НГН, у 35,2% - НТГ, и 18,9% - диабет (34).

Распространенность НГН различается между популяциями, а также между возрастными группами внутри популяции. Общая распространенность в 5% и более часто встречается. НГН более распространен среди мужчин, чем среди женщин. Исследование DECODE показало увеличение распространенности изолированного НТГ от 5,2% среди мужчин 30-39 лет до 10,1% среди мужчин 50-59 лет, а затем снижение в возрасте 80-89 лет до 3,2%. В то же время у женщин в возрастной группе 30-39 лет - 3,2%, 5,9% в группе 70-79 лет (33).

В азиатской популяции распространенность изолированного НГН в целом повышается с возрастом, кроме индийской популяции, где распространенность почти не меняется с возрастом (34).

Исследования MAURITIUS (35) показало, что среди лиц с НГН изначально

40% перешли в норму, 15% оставались с НГН, 20% перешли в НТГ, у 25% развился диабет через 11 лет наблюдения.

В 2-х исследованиях по воспроизводимости НГН с ретестированием в течение 6-ти недель показали, что пропорция людей классифицированных как НГН при первом тестировании при повторном исследовании соответственно составили 64% и 51%, большинство были признаны нормальными и менее чем у 10% диагностировали диабет (36).

Ежегодный риск прогрессирования в диабет лиц с изолированным НГН, при сравнении с людьми с нормальной толерантностью к углеводам в 4,7 раза выше, как было показано в трех исследованиях, включенных в обзор группы McMaster (33). НГН ассоциируется с повышенным риском нежелательных исходов с относительным риском от 1,19-1,28 для не фатального инфаркта миокарда, не фатальной кардиоваскулярной болезни, кардиоваскулярной смертности и смертности от всех причин (38).

### Обоснованность настоящего определения ВОЗ для НГН.

Принятие точки отсечения для глюкозы плазмы натощак 6,1 ммоль/л (110мг/дл) АДА (11) и ВОЗ (3) как верхнюю границу «нормогликемии» было основано на том, что это был уровень выше которого первая фаза инсулиновой секреции терялась в ответ на внутривенное введение глюкозы, а также ассоциировалась с прогрессивно большим риском развития микро- и макроваскулярных осложнений. С тех пор более пристальное внимание стали уделять также риску развития диабета в будущем. Хотя комитет АДА отмечал, что идеальным методом выбора точки отсечения для НГН было бы определение порога глюкозы плазмы натощак, при котором риск развития неблагоприятных клинических или метаболических исходов резко бы возрастал, имеющиеся данные не позволяют определить четкого или постоянного порога для глюкозы плазмы натощак или неблагоприятных исходов (4).

Риск развития диабета растет даже при уровнях глюкозы плазмы натощак, считающиеся нормальными. Trosh et al (28) сообщили, что в группе молодых израильских мужчин риск развития диабета прогрессивно увеличивался при глюкозе плазмы натощак >4,8 ммоль/л по сравнению с теми где глюкоза плазмы натощак была <4,5 ммоль/л. Эти данные свидетельствуют о том, что имеется постоянный риск даже при границах глюкозы плазмы, считающихся нормой и подчеркивают трудности в определении специфической точки отсечения для повышенного риска.

В 2003 году АДА пересмотрела точку отсечения для НГН при 5,6 ммоль/л (100мг/дл) (4). Она была основана на анализе кривой ROC исследований на индейцах Пима, Mauritius, San Antonio и Hoorn, которые определяли базальную линию уровня глюкозы плазмы натощак, максимально увеличив чувствительность и специфичность в предсказании диабета на период более чем 5 лет (4). Анализ кривой ROC показал, что точка отсечения 5,4-5,5 ммоль/л дает лучшую комбинацию чувствительности и специфичности для предсказания в будущем диабета. Тем не менее, имеется разница в истинной частоте диабета при различных уровнях глюкозы плазмы натощак. В исследовании Mauritius 5-ти летняя частота диабета при глюкозе плазмы натощак 5,5-5,7 ммоль/л была 15% по сравнению с 30%, где уровень

глюкозы плазмы натощак был 6,1-6,9 ммоль/л (40). В исследовании ARIC глюкоза плазмы натощак  $>5,6$  ммоль/л имела чувствительность в 70% в предсказании случаев диабета по сравнению с 50% для  $>5,9$  ммоль/л. Тем не менее, это увеличение чувствительности произошло за счет значительного увеличения процента популяции идентифицированной ненормальной (40% против 20% соответственно) в популяции среднего возраста США (41).

В заявлении Европейской группы по эпидемиологии диабета по поводу порога для диагностики НГН, Forouhi et al, основываясь на опубликованных данных, изучили увеличение ассоциации между разными порогом НГН и диабетом. Это увеличение ассоциации было больше для 6,1-6,9 ммоль/л, чем для 5,6-6,0 ммоль/л. Например, по данным эпидемиологических исследований по синдрому инсулинорезистентности (DESIR), частота диабета на 1000 человек/год для категории НГН  $<5,6$ , 5,6-6,0 и 6,1-6,9 ммоль/л соответственно составила для мужчин 1,8, 5,7, и 43,2, а для женщин 0,7, 6,2, и 54,7 (43).

Увеличение глюкозы плазмы натощак в сторону недиабетического разброса ассоциируется с увеличением риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, хотя уровень в которых риск начинал расти отличался между различными исследованиями. Из 12 исследований сообщавших об уровне глюкозы плазмы натощак, сердечно-сосудистые события увеличивались выше порога 5,5 ммоль/л (22). Парижское проспективное исследование показало увеличение смертности от всех причин выше 5,5 ммоль/л для тощаковой глюкозы (23). Исследование DECODE сообщило о J-образном соотношении между смертностью и наиболее низким уровнем глюкозы плазмы натощак 4,50-6,09 ммоль/л, но со значительным ростом риска только выше 7,0 ммоль/л (24). В Балтиморском лонгитудинальном исследовании все виды смертности значительно выросли при глюкозе плазмы натощак выше 6,1 ммоль/л (26). Jee et al (27) сообщили о повышении риска для всех видов раков у 1,3 миллионов корейцев с увеличением глюкозы плазмы натощак начиная с уровня 6,1 ммоль/л.

Заключение: различные подходы в выявлении наиболее подходящей, специфической точки отсечения для определения НГН не дают четкого ответа. Следовательно, необходимы иные рассуждения для определения точки отсечения. Также как и в случае с НТГ, т.к. НГН необходим для определения риска развития диабета и/или сердечно-сосудистой болезни и преждевременной смертности, баллы риска комбинирующих известные факторы риска, включающие определение глюкозы как постоянно изменчивой величины, считается наиболее логичным подходом.

---

**Нужно ли внести изменения в настоящие критерии ВОЗ по определению НГН?**

В связи с тем, что нежелательные исходы и развитие диабета являются постоянными спутниками в пределах глюкозы плазмы натощак, точка отсечения для определения нарушенной глюкозы натощак (НГН) может играть арбитражную роль. Следовательно, различные мнения должны учитываться при рекомендации точки отсечения. Считаем, что следующие положения имеют отношение к настоящим рекомендациям:

- Исходы
    - смертность, сердечно-сосудистая болезнь, микроваскулярные осложнения
    - случаи диабета
  - Профилактика
    - преждевременной смертности и сердечно-сосудистой болезни
    - прогрессирования диабета
  - Влияние на распространенность НГН
  - Конкордантность НГН с НТГ
  - Риск профиль индивидуумов с идентифицированным НГН
  - Экономические вопросы и внедрение ценовой политики
- Каждый из этих пунктов обсуждается ниже.
- 

**Исходы**

Как было приведено выше, доступные данные не указывают на специфическую и постоянную точку отсечения для нежелательных сердечно-сосудистых исходов или смертности.

---

**Случаи диабета**

Учет случаев диабета для определения точки отсечения для НГН был оставлен группой по разработке рекомендаций как резервный. Группа также оставляет в резерве метод, использованный АДА, для получения цифры 5,6 ммоль/л (т.е. максимизируя сумму чувствительности и специфичности). Группа придерживалась мнения, что точка отсечения должна отражать интересы здравоохранения и клиники, а не просто статистики. Частота диабета является важной составляющей. Например, результаты исследования Mauritius (40) и Pima Indian (39) указывают на то, что риск прогрессирования НГН у дополнительной группы людей, идентифицированных по недавним критериям АДА составит половину по критериям ВОЗ (приблизительно 15% против 30% в течение 5 лет).

---

**Профилактика преждевременной смертности и сердечно-сосудистой болезни**

К сожалению, нет данных по клиническим исходам лечебного вмешательства у лиц с НГН.



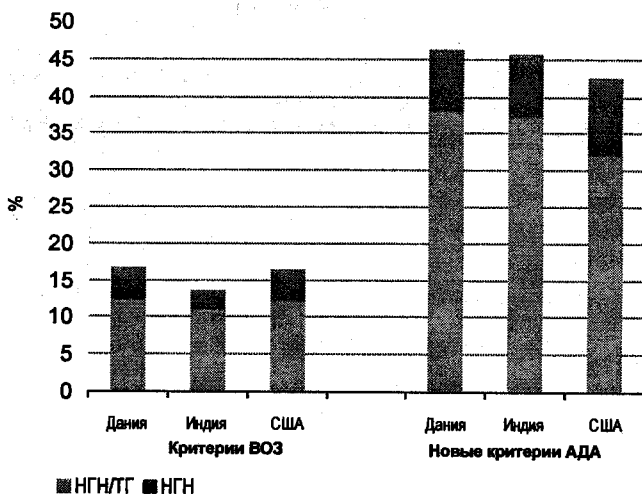
## Профилактика прогрессирования диабета

В отличие от НТГ где имеется большое количество хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований о возможности предотвращения или задержки прогрессирования НТГ в диабет путем изменения образа жизни или фармакологическим воздействием (44,45,46,47,48,49,50), в настоящее время имеются ограниченные данные о возможности предотвращения прогрессирования НГН в диабет. Недавно опубликованные исследования DREAM показали, что тиазолидинион, розиглитазон ассоциируются с одинаковым снижением риска прогрессирования НГН и НТГ по критериям ВОЗ в диабет или смерть – степень ошибки для изолированного НГН 0,30 (0,19-0,49) и 0,45 (0,36-0,55) для изолированного НТГ (51). Отсутствуют данные по профилактике прогрессирования НГН в диабет по критериям АДА.

## Влияние на распространенность НГН

Ряд исследований сообщали о 2-3-х кратном увеличении распространенности НГН при использовании рекомендаций АДА по сравнению с критериями ВОЗ по НГН, которому в исследовании DETECT-2 было уделено особое внимание (52). Рис 3 демонстрирует увеличение распространенности НГН с 11,8% до 37,6% в Дании, с 10,6% до 37,6% в Индии и с 9,5% до 28,5% в США. Такое увеличение имеет серьезные последствия в таких странах как Индия, Китай, где количество людей в возрасте от 40 до 64 лет с НГН увеличилось бы до 13 млн. и 20 млн. соответственно при использовании критериев АДА по определению НГН 2003 года.

**Рис.3 Сравнение распространенности НГН при диагностике НГН по критериям ВОЗ 1999 года и критериям АДА 2003 года.**



---

**Конкордантность  
НГН и НТГ**

Одной из причин, приведенных комитетом АДА, снижения критериев диагностики НГН было увеличение конкордантности с НТГ (4). Результаты датского исследования INTER-99 (53) свидетельствуют, что процент людей с НТГ, у которых также диагностировался НГН вырос с 25% при использовании критериев ВОЗ (ГПН 6,1-6,9 ммоль/л) до 60% при использовании критериев АДА 2003 года (ГПН 5,6-6,9 ммоль/л). Тем не менее, общий процент людей с НГН, имеющих также НТГ снижается с 25% при использовании критериев ВОЗ до 20% при использовании критериев АДА. В то время как количество людей с НГН, имеющих также НТГ, по критериям АДА увеличивается, пропорция людей с НГН, имеющих НТГ по критериям АДА, снижается. Следовательно, идентификация НГН по новым критериям АДА увеличивает количество людей с НГН, но не имеют НТГ по сравнению с критериями ВОЗ по НГН. Более того, проведение профилактической стратегии у людей с НГН по критериям АДА, благоприятное влияние которой было показано у лиц с НТГ, приведет к включению в эту стратегию большего количества людей, у которых нет НТГ и для которых нет доказательств о его положительном влиянии.

---

**Профиль риска для  
идентифицированных  
по НГН индивидуумов**

Исследования показали, что профиль риска для людей, диагностированных НГН, по критериям ВОЗ хуже по сравнению с риском у людей, дополнительно идентифицированных с НГН по критериям АДА 2003 года (52,54,55).

---

**Экономические  
вопросы и внедрение  
ценовой политики**

Это важный вопрос для политиков, общественных агентств по здравоохранению, страховых компаний, работников здравоохранения и больных. Тем не менее, в настоящее время нет сравнительного анализа по влиянию критериев ВОЗ и АДА или влияния различных точек отсечения на экономику, как это было сделано по различным скрининг стратегиям по диабету.

---

**Влияние на  
здравоохранение  
и политику**

Большое увеличение распространенности НГН в результате снижения точки отсечения будет иметь значительное влияние на систему здравоохранения во многих странах, которые стараются справиться с больными с установленным диагнозом диабета. Также имеется мнение, что повышенное внимание к НГН приведет к перераспределению ресурсов по профилактике НТГ, где имеется больше доказательной основы о её положительной значимости.

**Рекомендация 4**

Точка отсечения глюкозы плазмы натощак для нарушенной глюкозы натощак (НГН) должна оставаться на прежнем значении - 5,1 ммоль/л.

Это решение было основано на убеждении в том, что значительное увеличение в распространенности НГН, которое последует за снижением точки отсечения, будет иметь последствия для отдельных лиц, а также для здравоохранения. Имеется недостаточное сведений о пользе снижения точки отсечения до 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) в плане снижения неблагоприятных исходов или прогрессирования в диабет, кардиоваскулярных осложнений по сравнению с критериями ВОЗ. Снижение точки отсечения привело бы к увеличению пропорции людей с НГН, которую также имеют НГТ, но также привела бы к уменьшению пропорции людей с НГН, имеющих одновременно НГТ.

Необходимо подумать о том, чтобы заменить эту категорию промежуточной гипергликемии категорией всеобщего риска по оценке диабета, кардиоваскулярной патологии или обеих, которая включала бы в себя определение глюкозы как постоянной переменной.

Эти рекомендации по порогу НГН идентичны с позицией европейской группы по эпидемиологии сахарного диабета, которая также рекомендует оставить диагностический порог по НГН на уровне 5,1 ммоль/л (42).

**Значение того, что настоящая рекомендация ВОЗ по диагностическим критериям по НГН не меняется**

Группа по подготовке настоящих рекомендаций осознавала значение наличия двух разных рекомендаций одновременно по НГН – критериев ВОЗ и АДА. Мишенью рекомендации АДА была служба здравоохранения одной страны по сравнению с рекомендациями ВОЗ, имеющих глобальный характер. Отмечалось, что имелись также и другие значительные расхождения между рекомендациями АДА и ВОЗ, включающих метод диагностики диабета, т.е. глюкоза плазмы натощак против орального теста толерантности к глюкозе. Хотя вначале эти две различные рекомендации могут привести к путанице, все-таки они должны стимулировать к исследованиям которые разрешат разногласия и другие проблемы, связанные с определением точек отсечения для глюкозы плазмы натощак.

# КАКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДОЛЖНЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА

## 1. Исследование глюкозы в крови

Исследование глюкозы крови остается основным тестом в определении статуса толерантности глюкозы. Имеется ряд очень важных моментов, которые могут повлиять на это исследование, требующие внимательного отношения для обеспечения аккуратных результатов.

Большинство портативных аппаратов измеряют концентрацию глюкозы прямо в плазменном компоненте крови, отфильтровывая красные кровяные тельца. Затем сигнал калибруется и выдается уровень глюкозы или в крови или в плазме. Лабораторные измерения сейчас обычно используют выделенную плазму с определением количества или концентрации глюкозы в фиксированном объеме. Только аппараты, измеряющие фиксированный объем крови и затем определяющие глюкозу в этом объеме, измеряют истинную концентрацию глюкозы в цельной крови. В связи с тем, что со временем ингибиторы гликолиза проникают в эритроциты, только немедленная сепарация плазмы поможет избежать снижения уровня глюкозы в образце, хотя быстрое охлаждение может замедлить эту потерю. Поэтому современные рекомендации для лабораторий заключаются в правильном обращении с образцами и калибрации портативных аппаратов.

Глюкоза, замеренная в плазме приблизительно на 11% выше, чем глюкоза в цельной крови. Хотя эта разница зависит от гематокрита, повышаясь на 15% при гематокрите 0,55 и снижаясь до 8% при гематокрите 0,30 (56). Именно по этой причине конверсия глюкозы в цельной крови на ее содержание в плазме является проблематичной и в предыдущих публикациях ВОЗ таблицы по конверсии в некоторых ситуациях могут быть не точными. Следует также отметить, что многие портативные аппараты для определения глюкозы все еще калибруются на цельную кровь, несмотря на рекомендации Международной Федерации Клинической Химии (IFCC), чтобы все устройства измеряющие глюкозу показывать концентрацию глюкозы плазмы (57).

Различия в результатах определения также могут возникнуть в зависимости от места забора образца крови. Образцы венозной и капиллярной крови дадут одинаковые результаты при взятии натощак, но после приема пищи образец из

капиллярной крови даст более высокие результаты, чем в венозном образце.

Обработка образца после забора чрезвычайно важна для обеспечения аккуратного замера глюкозы плазмы. Это требует быстрого разделения плазмы после забора крови (в течение минут), но известно, что это происходит редко. Забор крови в контейнер, содержащий ингибитор гликолиза (NaF) только частично эффективен. Минимум требований состоит в том, что образец сразу после забора должен быть помещен в ледяную воду и даже при этом сепарация должна быть произведена в течение 30 минут (58).

#### Рекомендация 5

1. Стандартиским методом для определения  $\alpha$  коэффициента в концентрации глюкозы должен быть метод, стандартизованный в венозной плазме. Тем не менее, учитывая широкую распространенность использования капиллярных образцов, особенно в бедных странах, значения для капиллярной глюкозы в плазме должны в конечном счете после нагрузочных значений. Значения венозной и капиллярной глюкозы плазмы должны быть идентичными.

2. Измерения глюкозы должны производиться немедленно после забора крови большого, или если был взят образец цельной крови, плазма должна быть немедленно выделена, или образец должен быть помещен в контейнер с ингибитором гликолиза и помещен в ледяную воду до выделение перед проведением анализа.

## 2. Оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ)

До сих пор продолжают дебаты о месте ОТТГ в клинических и эпидемиологических исследованиях. Тест рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (3). Хотя АДА признает ОТТГ ценным методом в диагностике диабета, использование в клинической практике ОТТГ не приветствуется по разным причинам, включая неудобства, большую стоимость и меньшую воспроизводимость, предпочтение отдается определению глюкозы плазмы натощак (11). Некоторые из этих недостатков можно минимизировать, уделяя большее внимание подготовке диеты, а также забору 2-х часовой образца в течение последних 5 минут 120 минутной пробы (59).

Многие исследования сообщают о том, что глюкоза плазмы натощак и 2-х часовая нагрузочная проба не диагностируют диабет у одних и тех же людей. В исследовании DECODE (60) из 1517 людей с вновь выявленным диабетом 40% отвечали только критериям глюкозы плазмы натощак, 31% критерии ОТТГ, 28% отвечали критериям обоих методов. Следовательно, применяя только методику определения глюкозы плазмы натощак нам не удастся установить диагноз диабета приблизительно у 30% больных. Результаты исследования NHANES III, которые цитируются в отчете АДА 1997 года, представлены схожие данные по вновь выявленному диабету (11). Эти расхождения более заметны при проведении исследований на старшей возрастной популяции. Barrett-Colpner et al (61) сообщили, что у 70% женщин и у 48% мужчин в возрасте 50-89 лет диагноз диабета был впервые установлен только на основе повышенной 2-х часовой глюкозы.

Какое это имеет значение и имеется ли какая-либо разница в последствиях для людей диагнозов, которым был установлен на основе глюкозы натощак или 2-х часовой глюкозы или обоими одновременно? Многие исследования представили доказательства повышенной смертности у людей с диабетом. Исследования, в которых проводился сравнительный анализ частоты смертности в связи с методом использованным в диагностике диабета – тощаковая или постнагрузочная, неизменно свидетельствуют о худших исходах для тех, у которых диагноз диабета установлен на основе результатов 2-х часовой нагрузочной пробы.

Исследование Hoop показало, что смертность от всех причин и кардиоваскулярная смертность при наблюдении более чем 8 лет была значительно выше у тех, у которых 2-х часовая глюкоза плазмы была  $\geq 11,1$  ммоль/л по сравнению с теми, у которых глюкоза плазмы натощак была  $\geq 7,0$  ммоль/л (62). В исследовании DECODE относительный риск (ОР) (95%CI) для диабета, диагностированного на основе глюкозы плазмы натощак  $>7,0$  ммоль/л, был 1,6 (1,4-1,8) для смертности от всех причин, 1,6 (1,3-1,9) для кардиоваскулярной смертности, и 1,6 (1,4-1,9) для некардиоваскулярной смертности соответственно. Соответственно, ОР для диабета, диагностированного на основе 2-х часовой глюкозы плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л, был 2,0 (1,7-2,3), 1,9 (1,5-2,4) и 2,1 (1,7-2,5) соответственно. ОР для предварительно недиагностированного диабета 2-х часовой глюкозой плазмы значительно не отличался от известного диабета, но был значительно выше, чем для не диагностированного диабета на основе глюкозы плазмы натощак (24). Дальнейший анализ исследований DECODE показал, что смертность повышена у людей с впервые выявленным диабетом методом определения глюкозы плазмы натощак или 2-х часовой глюкозой плазмы, и этот повышенный риск не является значительным для глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л при установлении для 2-х часовой глюкозы плазмы, но риск, основанный на 2-х часовой глюкозы плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л остается значительным, чем при установлении для глюкозы плазмы натощак (63).

Shaw et al (64) сообщили о 2,7 кратном увеличении смертности от всех причин у мужчин и 2-х кратном увеличении смертности у женщин в длительном проспективном исследовании трех популяций (Мавритиус, Фиджи и Науру) у людей с вновь выявленным диабетом на основе 2-х часовой глюкозы плазмы по сравнению с людьми с нормальной толерантностью к глюкозе. Напротив, люди, у которых диабет был диагностирован только на базе глюкозы плазмы натощак, не имели повышенного риска. Все же не все исследования подтвердили эти данные (65).

Похоже, что 2-х часовая глюкоза имеет важное значение в развитии микроваскулярных осложнений. Ito et al (12) сообщили о том, что у людей с вновь диагностированным диабетом частота ретинопатии существенно возрастала только в том случае, когда 2-х часовая глюкоза плазмы превышала 11,1 ммоль/л, чем даже у тех, у кого глюкоза плазмы натощак была  $\geq 7,0$  ммоль/л. У больных, чья глюкоза плазмы натощак была  $\geq 7,8$  ммоль/л, но 2-х часовая глюкоза плазмы была  $<11,1$  ммоль/л ретинопатия не развивалась.

В заключение необходимо отметить, что имеются доказательства, что диабет, диагностированный только на основе повышенной 2-х часовой глюкозы плазмы, имеет худший прогноз, нежели диабет, диагностированный только на основе повышенной глюкозы плазмы натощак, как для смертности, так и для ретинопатии. Следовательно, установление диагноза у 30% людей с диабетом только на основе повышенной 2-х часовой глюкозы плазмы может

иметь прогностическое значение. Диагноз у таких людей можно достичь только с помощью ОТТГ. Вдобавок, диагноз НТГ можно установить только при помощи ОТТГ.

**Рекомендация 6** **Одноразовый тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) должен быть сохранен как диагностический тест по следующим причинам:**

- Определение только глюкозы плазмы натощак не дает возможность диагностировать около 30% случаев раннего надпочечниковидного диабета
- ОТТГ – единственное средство установления НТГ у людей
- ОТТГ часто необходим для подтверждения или исключения нарушенной толерантности к глюкозе у асимптомных людей.

ОТТГ должен использоваться у индивидуумов с глюкозой плазмы натощак 6.1-6.9 ммоль/л (110-125 мг/дл) для установления статуса толерантности к глюкозе.

### 3. Гликированный гемоглобин (HbA1c)

HbA1c отражает среднюю глюкозу плазмы за предыдущие 2-3 месяца при однократном определении, которое может быть произведено в любое время дня и не требует специальных приготовлений, как например натощак. Эти особенности, сделали его золотым стандартом при оценке гликемического контроля у людей с диабетом, и в результате, этот метод стал рассматриваться как метод выбора при оценке толерантности к глюкозе у людей с неустановленным диагнозом диабета.

Отношения между HbA1c и частотой ретинопатии подобны отношению к глюкозе плазмы иллюстрированной на Рис.1. Впервые подобные отношения были описаны на индейцах племени Пима (66), а также были отмечены на нескольких популяциях, включая египтян, американцев и японцев (67). В целом представление о HbA1c было подобно глюкозе плазмы натощак или 2-х часовой глюкозе плазмы, но настоящий уровень порога HbA1c различался между различными исследованиями.

Эти благоприятные аспекты HbA1c должны были быть сбалансированы с реальностью, что определение HbA1c широко недоступно во многих странах мира. Более того, имеются аспекты в его измерении, которые являются проблематичными. Хотя в референсных лабораториях точность измерения идентична, глобальное постоянство остается проблемой. Далее, результат HbA1c зависит от многих факторов, включая анемию, аномалии гемоглобина, беременности и уремии. Некоторые из этих факторов могут стать большими проблемами для бедных стран в связи с преобладанием анемии и гемоглобинопатий. Точный эффект этих факторов на результат HbA1c зависит от методики используемой в лаборатории (68).

Принимая во внимание все эти рассуждения, группа по подготовке настоящих рекомендаций заключила, что роль HbA1c в диагностике диабета и промежуточных гипергликемий не установлена и в настоящее время не может быть рекомендована как диагностический метод.

**Рекомендация 7** В настоящее время HbA1c не может рассматриваться как удобный метод для диагностики диабета или промежуточной гипергликемии.

## Терминология

Группа рекомендует использовать термин «промежуточная гипергликемия» для описания уровней гликемии между «нормальной» толерантностью к глюкозе и диабетом. Использование термина «предиабет» не приветствуется для исключения любых ассоциаций со словом диабет, а также в связи с тем, что не каждый человек в этом состоянии прогрессирует в диабет, что предполагает этот термин. Более того, этот акцент на диабет может отвлечь внимание от важного и значительно повышенного кардиоваскулярного риска.

## Будущие направления

Необходимы исследования, чтобы направить будущие мысли о диагностических критериях, которые выйдут далеко за пределы рассуждений о глюкозе плазмы и примут во внимание различные аспекты выгод и цен. Унифицирование методологий и подходов в анализе поможет в получении универсально сравнимых и интерпретации полученных результатов. Извлечение результатов из исследований, которые сами по себе имеют недостаточную силу, помогут разрешить некоторые в стороне стоящие вопросы, т.е. точки отсечения для диабета при которых риск ретинопатии возрастает.

Необходимо рассмотреть вопрос сохранения категорий риска НГН и НТГ в клинической практике. Определение специфических уровней для промежуточной гипергликемии может являться не самым правильным путем определения будущих рисков для диабета или кардиоваскулярных заболеваний. Риск может быть лучше определен путем использования баллов прогнозирования, которые в дополнение к глюкозе плазмы, также включают другие факторы риска.



# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## ЧЛЕНЫ КОМИТЕТА ПО РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА

---

### Группа регулирования руководства

- G Roglic, Департамент Хронических заболеваний и Содействия Здоровью, Женева, Швейцария (Председатель)
  - S Resnikoff, Департамент Хронических заболеваний и Содействия Здоровью, Женева, Швейцария
  - K Strong, Департамент Хронических заболеваний и Содействия Здоровью, Женева, Швейцария
  - N Ulwin, Департамент Хронических заболеваний и Содействия Здоровью, Женева, Швейцария
- 

- KGMMAlberti, Университет Ньюкастла, Великобритания
  - PH Bennett, NIDDK, Финикс, Аризона, США
  - K Borch-Johnsen, Диабетический Центр Стено, Джентофте, Дания
  - S Colagiuri, Госпиталь Принца Уэльского, Рэндуик, Австралия (Председатель)
  - M Engleau, Атланта, США
  - P Home, Университет Ньюкастла, Великобритания
  - Z Metelko, Университетская Клиника «Vuk Vrhovac», Загреб, Хорватия
  - V Mohan, Фонд Исследования Диабета Мадраса, Ченнаи, Индия
  - Chang Yu Pan, Китайский PLA Главный Госпиталь, Пекин, Китайская Народная Республика
  - Qing Qiao, Национальный Институт Общественного Здоровья, Хельсинки, Финляндия (технический консультант)
  - K Ramaiya, Shri Hindu Mandal Госпиталь, Дар эс Салаам, Объединенная Республика Танзания
  - J Shaw, Национальный Институт Диабета, Хельсинки, Финляндия
  - M-I Schmidt, Федеральный Институт Rio Grande do Sul, Порто Аллегре, Бразилия
  - J Tuomilehto, Национальный Институт Общественного Здоровья, Хельсинки, Финляндия
  - D Vistisen, Диабетический Центр Стено, Дания (Статистический консультант)
  - P Zimmet, Национальный Институт Диабета, Колфилд, Австралия (член-корреспондент)
- 

### Секретариат ВОЗ

- G Roglic, Департамент Хронических заболеваний и Содействия Здоровью, Женева, Швейцария
- N Ulwin, Департамент Хронических заболеваний и Содействия Здоровью, Женева, Швейцария

# ПРИЛОЖЕНИЕ 2

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВОЗ ПО

### ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ

### ПО ДИАБЕТУ И ПРОМЕЖУТОЧНЫМ

### ГИПЕРГЛИКЕМИЯМ

	1985	1990	1995	1999
<b>Норма</b>		Не определено	Не определено	
Тощачная глюкоза	Не определено			<6,1 ммоль/л
2-х часовая Глюкоза	<6,1 ммоль/л			Не определено, но венозно <7,8 ммоль/л
<b>Диабет</b>				
Тощачная глюкоза	Не определено	≥8,0 ммоль/л или	≥7,8 ммоль/л или	≥7,0 ммоль/л или
2-х часовая глюкоза	≥7,2 ммоль/л	≥11,0 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л
<b>НТГ</b>	Определено как пограничн. состояние			
Тощачная глюкоза		<8,0 ммоль/л и	<7,8 ммоль/л и	<7,0 ммоль/л и
2-х часовая глюкоза	6,1-7,1 ммоль/л	≥8,0 и <11,0 ммоль/л	≥7,8 и <11,1 ммоль/л	≥7,8 и <11,1 ммоль/л
<b>НГН</b>	Не определено	Не определено	Не определено	
Тощачная глюкоза				≥6,1 и <7,0 ммоль/л и
2-х часовая глюкоза				<7,8 ммоль/л (если измеряется)

Данные представляют венозную глюкозу плазмы

# ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ВОЗ 1999 г. и АДА 2003 г.

	ВОЗ 1999	АДА 2003
<b>Диабет</b>		
Тошачковая глюкоза	$\geq 7,0$ ммоль/л или $\geq 11,1$ ммоль/л	$\geq 7,0$ ммоль/л или $\geq 11,1$ ммоль/л
2-х часовая глюкоза*		
<b>НТГ</b>		
Тошачковая глюкоза	$< 7,0$ ммоль/л (если определяется)	Нет необходимости
2-х часовая глюкоза	$\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л	$\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л
<b>НГН</b>		
Тошачковая глюкоза	6,1 – 6,9 ммоль/л и (если определяется)	5,6 – 6,9 ммоль/л
2-х часовая глюкоза	(рекомендуется определение)	Определение не рекомендуется (но если определяется должно быть $< 11,1$ ммоль/л)

\*Глюкоза венозной плазмы после приема 75 г глюкозы



# ПРИЛОЖЕНИЕ 5

## ТАБЛИЦА ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕТОЩАКОВОЙ ВЕНОЗНОЙ ГЛЮКОЗЫ ПЛАЗМЫ В ЗНАЧЕНИЯ КАПИЛЛЯРНОЙ ГЛЮКОЗЫ ПЛАЗМЫ (ММОЛЬ/Л)

Венозная глюкоза плазмы	Капиллярная глюкоза плазмы
7,8	8,9
12,2	12,2

Натощак все значения идентичны

# ПРИЛОЖЕНИЕ 6

## ДЕКЛАРАЦИЯ ИНТЕРЕСА

Два эксперта объявили об интересе в отношении данной консультации:

- Д-р Филипп Хоум: Университет, в котором работает Д-р Хоум получает фонды от компаний, заинтересованных в лечении и диагностике диабета и сопутствующих заболеваний.
- Д-р К. Брош-Йонсен: Госпиталь, в котором работает Д-р К. Брош-Йонсен, является собственностью Novo Nordisk Ltd. Центр Диабета (где Д-р К. Брош-Йонсен является директором) получает неограниченные фонды для исследовательских грантов от компании.

# ПРИЛОЖЕНИЕ 7

## БЛАГОДАРНОСТИ

Организаторы совета ВОЗ/МФД хотели бы выразить свою благодарность за вклад людям, которые посетили собрание, а также тем, которые предоставили свои комментарии на некоторые материалы данного отчета. Отдельная благодарность выражается проф. Стивену Колагиури (Stephen Colagiuri), который председательствовал на собрании и внес огромный вклад в создании текста данного отчета.

Также, мы хотим выразить свою благодарность людям внесшим свой вклад в просмотр и комментарии к черновым вариантам данного отчета:

- B Balkau, INSERM, Villejuif, France
- JC Mbanya, University of Yaounde, I, Yaounde, Cameroon
- A Ramachandran, WHO Collaborating Center for Research, Education and Training in Diabetes, Chennai, India
- R Simmons, MRC Epidemiology Unit, Cambridge, United Kingdom
- N Wareham, MRC Epidemiology Unit, Cambridge, United Kingdom

# ССЫЛКИ

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-1053.
2. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003; 26: 917-932.
3. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
5. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Org., 1965 (Tech. Rep. Ser., no. 310).
6. World Health Organization: Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1980 (Tech. Rep. Ser., no. 646).
7. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).
8. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Kostene PJ, Popp-Snijders C, Heine RJ. Intra-Individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoom study. *Diabetologia* 1996; 39: 298-305.
9. Christensen JO, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Population-based stepwise screening for unrecognised Type 2 diabetes is ineffective in general practice despite reliable algorithms. *Diabetologia* 2004; 47: 1566-1573.
10. 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 HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20: 785-791.
11. 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* 1997; 20: 1183-1197.
12. Ito C, Maeda R, Ishida S, Harada H, Inoue N, Sasaki H. Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 49: 181-186.

13. Gabir M, Hanson RI, Dabelea O, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality. Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1113-1118.
14. Rushforth NB, Bennett PH, Steinberg AG, Burch TA, Miller M: Diabetes in the Pima Indians: evidence of bimodality in glucose tolerance distributions. *Diabetes* 1971; 20: 756-765.
15. Zimmet P, Whitehouse S: Bimodality of fasting and two-hour glucose tolerance distributions in 8 Micronesian population. *Diabetes* 1978; 27: 793-800.
16. Raper LR, Taylor R, Zimmet P, Milne B, Balkau B: Bimodality in glucose tolerance distributions in the urban Polynesian population of Western Samoa. *Diabetes Res* 1984; 1: 1-8.
17. Omar MA, Seedat MA, Dyer RB, Motala AA, Knight LT, Becker PJ. South Africa\* indians show a high prevalence of NIDDM and bimodality in plasma glucose distribution patterns. *Diabetes Care* 1994; 17: 70-73.
18. Rosenthal M, McMahan CA, Stern MP, Eifler CW, Haffner SM, Hazuda HP, Franco LJ: Evidence of bimodality of two hour plasma glucose concentrations in Mexican Americans: results from the San Antonio Heart study. *J Chronic Dis* 1985; 38: 5-16.
19. Lim T-O, Bakri R, Morad Z, Hamid MA Bimodality in blood glucose distribution. Is it universal? *Diabetes Care* 2002; 25: 2212-2217.
20. Fan J, May SJ, Zhou Y, Barrett-Connor E. Bimodality of 2-h plasma glucose distributions in whites. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1451-1456.
21. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Vistisen D on behalf of the DETECT-2 collaboration. Is there a bimodal distribution of plasma glucose. American Diabetes Association Annual Scientific Meeting 2006. *Diabetes*, 55 (Suppl 1), A19 (Abstract 77).
22. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
23. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-699.
24. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696.
25. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 26-31.
26. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality. Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28: 2626-2632



27. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, JIM, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korea men and women. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
28. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A for the Israeli Diabetes Research Group. Normal fasting plasma glucose levels and Type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005; 353: 1454-62.
29. Godsland IF, Jeffs JAR, Johnston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 2004; 47: 1157-1166.
30. Piche MV, Arcand-Bosse J-F, Despres J-P, Perusse L, Lemieux S, Weisnagel SJ. What is a normal glucose value? Differences in indexes of plasma glucose homeostasis in subjects with normal fasting glucose. *Diabetes Care* 2004; 27: 2470-2477.
31. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
32. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006; 55: 1430-1435.
33. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-69.
34. DECDOA Study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 1770-1780.
35. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, De courten M, Dowse GK, Chitson P, Stenlund H, Gareeboo H, Alberti KG, Shaw J. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 37-47.
36. McMaster University Evidence Based Practice Center. Diagnosis, prognosis and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evidence Report 128. [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov).
37. Bennett PH, Knowler WC, Pettitt DJ, Carraher MJ, Vasquez B. 1982. Longitudinal studies of the development of diabetes in the Pima Indians. In *Advances in Diabetes Epidemiology*. E. Eschwege, editor. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, The Netherlands. p65-74.
38. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller OC, Collins VR, Hamman RF. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 7017-10.

39. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea O, Imperatore G, Romain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108-1112.
40. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KGMM: Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000; 23: 34-39.
41. Schmidt M, Duncan B, Bano H, Pankow J, Ballantyne C, Golden S, Folsom A, Chambless L for The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying Individuals At High Risk For Diabetes: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013-2018.
42. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao O, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A, Wareham NJ. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822-827.
43. Balkau B, Hillier T, Vierron E, O'Hour A, Lepinay P, Royer B, Bom C. Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B et al. *Diabetologia* 2004; 47:1396-1402. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2005; 48: 801-802.
44. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 537-544.
45. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle P, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen Y, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350.
46. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
47. Chiasson J, Josse R, Gomis G, Hanefeld A, Karasik M, Laakso A. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
48. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Golco J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51: 2796-2803.
49. Torgerson J, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 155-161.

50. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AO, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
51. The DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance on impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
52. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia *Diabetologia* 2004; 47: 1396-1402.
53. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population – The Inter99 study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2335-2340.
54. Blake DR, Meigs JB, Muller OC, Najjar SS, Andres R, Nathan OM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors. Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004, 53: 2095-2100.
55. Phillips LS, Weintraub WS, Ziemer OC, Kolm P, Foster JK, Vaccarino Y, Rhee MK, Budhwani RK, Caudle JM. All prediabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dl: The Screening for Impaired Glucose Tolerance Study 1 (S1GT 1). *Diabetes Care* 2006; 29: 1405-1407.
56. Fogh-Andersen N, Wimberley PD, Thode J, Siggaard-Andersen O. Direct reading glucose electrodes detect the molality of glucose in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta* 1990; 189: 33-38
57. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, Lewenstam AJ, Maas AH, Mager G, Naskalski JW, Okorodudu AO. Approved IFCC Recommendation on Reporting Results for Blood Glucose (Abbreviated). *Clinical Chemistry* 2005; 51: 1573-1576.
58. Burrin JM, Alberti KGGM. What is blood glucose: can it be measured? *Diabetic Medicine* 1990; 7: 199-206.
59. Kanedo T, Wang PY, Tawata M, Sato A. Low carbohydrate intake before oral glucose tolerance tests. *Lancet* 1998; 352: 289
60. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371-375
61. Barrett-Connor E, Ferrara A: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-1239

62. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-931.
63. DECODE study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Int Med* 2001; 161: 397-404.
64. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42:1050-1054.
65. Eschwege E, Charles MA, Simon O, Thibault N, Balkau B: From policemen to policies: what is the future for 2-h glucose? The Kelly West Lecture, 2000. *Diabetes Care* 2001; 24: 1945-1950.
66. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt OJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994, 308:1323-1328.
67. Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, Hata 1 Y, Tokunaga S, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetologia* 2004, 47:1411-1415.
68. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 1761-1773.