

文章编号: 1000-8020(2014)03-0439-05

· 实验研究 ·

## 糖化血红蛋白与口服糖耐量试验诊断 糖尿病的比较研究



黄淑娥 张坚<sup>1</sup> 孟丽苹 宋鹏坤 满青青 李丽祥 王春荣 付萍 贾珊珊

中国疾病预防控制中心营养与食品安全所 北京 100050

**摘要:**目的 比较糖化血红蛋白(HbA1c)与口服糖耐量试验(OGTT)在一般人群中筛检糖尿病和糖尿病前期的效果。方法 测定2010年中国居民营养与健康调查中江西省南昌市和湖北省武汉市的1416名调查对象的HbA1c,比较两种方法诊断的患者分布及血糖水平。用受试者工作特征曲线分析HbA1c诊断糖尿病的灵敏度和特异度。结果 根据1999年WHO标准,研究对象中糖尿病、糖调节受损(IGR)患者分别为86例和262例。与OGTT相比,HbA1c $\geq$ 6.5%的灵敏度为41.9%,特异度为98.9%。HbA1c标准与OGTT标准检出的糖尿病患者例数不同,两部分人群的HbA1c水平不同。HbA1c 5.7%~6.4%筛检IGR的灵敏度为78.6%,特异度为55.1%。HbA1c 5.7%~6.4%与IGR检出的患者不同,HbA1c 5.7%~6.4%患者的空腹血糖及餐后2h血糖水平均低于IGR患者。结论 HbA1c $\geq$ 6.5%诊断糖尿病特异度较高但灵敏度较低。HbA1c 5.7%~6.4%筛查糖尿病前期的价值较低。

**关键词:** 糖化血红蛋白 口服糖耐量试验 糖尿病 糖调节受损

中图分类号: R587.1 R195.4 R446.11

文献标志码: A

### Comparison of HbA1c and oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes

HUANG Shu'e, ZHANG Jian, MENG Liping, SONG Pengkun,  
MAN Qingqing, LI Lixiang, WANG Chunrong, FU Ping, JIA Shanshan

Institute of Nutrition and Food Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

**Abstract: Objective** To compare the performance of glycated hemoglobin (HbA1c) and oral glucose tolerance test (OGTT) in diagnosing diabetes and pre-diabetes in the general population. **Methods** A total of 1416 subjects from Nanchang, Jiangxi Province and Wuhan, Hubei Province who have participated the 2010 Chinese Nutrition and Health Survey were studied and their HbA1c were measured. The glycemic levels and distribution of the subjects diagnosed with diabetes and pre-diabetes by OGTT and HbA1c were compared. Receiver operating characteristic curves were constructed to determine the sensitivity and specificity of HbA1c in detecting diabetes as defined by OGTT. **Results** According to the 1999 WHO criteria, 86 subjects were diagnosed with diabetes and 262 were with pre-diabetes. Comparing with OGTT, the sensitivity and specificity of HbA1c $\geq$ 6.5% was 41.9% and 98.9%. Subjects with diabetes diagnosed by HbA1c and OGTT were not consistent, and they have different HbA1c level. The HbA1c level of 5.7% - 6.4% was associated with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 55.1% in detecting

作者简介: 黄淑娥,女,硕士研究生,研究方向:营养与慢病防控,E-mail: huangshue1988@163.com

1 通信作者: 张坚,男,博士,研究员,E-mail: zhjian6708@aliyun.com

impaired glucose regulation ( IGR ). Cases with pre-diabetes identified by HbA1c 5.7% -6.4% were different from those with IGR. They had lower fasting glucose and 2-hour plasma glucose after glucose load than those with IGR. **Conclusion** Among this studied population , HbA1c  $\geq 6.5\%$  showed high specificity but low sensitivity for detecting glucose-defined diabetes. The performance of HbA1c of 5.7% -6.4% in screening pre-diabetes is poor.

**Key words:** glycated hemoglobin , oral glucose tolerance test , diabetes , impaired glucose regulation

在临床诊断或流行病学调查中,口服糖耐量试验(OGTT)一直被推荐作为糖尿病诊断的标准试验。然而,OGTT要求采集受试者的空腹血样,且现场需要2次采血,耗时较长,给受试者带来许多不便。以往研究表明,在人群糖尿病筛查项目中,OGTT方法的依从性不理想<sup>[1]</sup>。虽然空腹血糖(FPG)在某些情况下也被推荐单独用于诊断糖尿病,但也面临着要求空腹、且可能漏掉约一半的餐后血糖升高患者的问题。此外,个体血糖水平在一天不同时间存在较大的生物变异,也会影响诊断。因此,一个更方便、有效的糖尿病诊断方法亟需建立。

糖化血红蛋白(HbA1c)反映了人体过去1~3个月的血糖代谢状况,对受试者无空腹要求,现场无需对血样进行离心分离等处理,操作相对简便。作为一种个体糖尿病诊断和人群糖尿病筛查方法一直备受关注。在前期人群研究的基础上,美国糖尿病协会于2010年推荐将HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的一项诊断标准,同时对应OGTT方法判断标准,将HbA1c在5.7%~6.4%范围作为糖调节受损的判断标准<sup>[2]</sup>。正如FPG与餐后2h血糖(2hPG)诊断的患者并不完全一致,HbA1c标准与OGTT可能也并不完全一致,新的诊断标准可能导致人群中的患者分布比例发生变化。本研究对2010年全国营养与健康监测大城市点中江西省南昌市和湖北省武汉市的调查人群增加了HbA1c检测,并对相关资料进行了分析,以比较HbA1c与OGTT诊断的患病人群分布差异及相关代谢指标特征,探讨该方法在我国人群糖尿病诊断方面的适用性。

## 1 对象与方法

### 1.1 抽样方法与研究对象

2010年中国居民营养与健康监测工作在全国大城市点开展。此次调查采用多阶段分层整群抽样方法。根据人口比例在调查点抽取6个居委会,再从每个居委会中随机抽取75户,对本户

中所有常住家庭成员进行调查。根据现场质量控制情况和OGTT应答率,本研究选择了江西省南昌市和湖北省武汉市两个调查点的人群作为研究对象。排除孕妇和未成年人,两点共1726名成年人参加了此次调查。在此基础上再排除已明确诊断糖尿病患者163人,未进行糖耐量试验者83人,以及体检资料或实验室资料缺失者64人,最终1416名对象纳入分析。

### 1.2 调查内容与方法

由经过统一培训的调查员和实验室人员进行现场调查和实验室检测。

**1.2.1 问卷调查** 采用2010年中国居民营养与健康监测调查问卷,包括年龄、民族、性别、职业、受教育程度等一般情况,主要慢性疾病的现患状况和家族史。

**1.2.2 体格测量** 包括身高(cm)、体重(kg)、腰围(cm)、血压(mmHg)、体质指数(BMI)。血压测量使用普通汞柱血压计,采用《中国高血压防治指南》(2005)中推荐的诊所偶测血压方法进行测量,间隔30s重复测量3次,取平均值用于分析。

**1.2.3 生化指标测定** 所有调查对象隔夜空腹10~14h,取血测定FPG、HbA1c、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。除已确诊糖尿病患者外,其余受试者在抽取空腹静脉血后口服75g葡萄糖(溶于300ml温白开水中)2h( $\pm 3$ min)后再次抽血测定2h血糖。血糖测定于现场完成,采用葡萄糖氧化酶法。TC、TG和HDL-C分别采用CHOD-PAP法、GPO-PAP法和直接清除法测定(Hitachi 7600全自动生化分析仪,试剂为日本和光株式会社出品)批间差异分别为 $< 1.5\%$ 、 $< 2\%$ 和 $< 5\%$ 。HbA1c测定采用硼酸盐亲和层析高效液相色谱法(Primus Ultra2检测仪),批间差异 $< 2.5\%$ ,批内差异 $< 1.5\%$ ,参考值范围为4.0%~6.0%(该实验室通过美国NGSP认证)。

**1.2.4 诊断标准** 糖尿病的分类根据1999年世

界卫生组织诊断标准,分为正常血糖(NGT/NFG,正常空腹血糖和正常糖耐量)、糖调节受损(IGR,包括空腹血糖受损和糖耐量受损,也称糖尿病前期)和糖尿病(DM)。同时采用2010年美国糖尿病协会推荐的糖化血红蛋白诊断标准,HbA1c ≥ 6.5%诊断为糖尿病,HbA1c在5.7%~6.4%之间诊断为糖尿病高危(即糖尿病前期),HbA1c < 5.7%为正常。高血压的诊断标准根据《中国高血压防治指南》(2005),收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或正在服用降压药物而血压正常者诊断为高血压。血脂异常的诊断根据《中国成人血脂异常防治指南》(2007),TC ≥ 5.18 mmol/L或(和)TG ≥ 1.70 mmol/L或(和)HDL-C < 1.04 mmol/L,或已诊断为血脂异常正在治疗者均诊断为血脂异常。

### 1.3 统计分析

用SAS 9.2软件进行统计分析,对各组数据进行正态性检验,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用一般线性模型对年龄(和性别)进行校正,多组间比较整体有差异时,采用Bonferroni法进行两两比较。用受试者工作特征曲线(ROC)获得HbA1c与OGTT糖尿病诊断相关的最佳临界点,并评价HbA1c为6.5%时的诊断效能。分类资料用率(%)表示,率的比较用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 调查对象的一般情况

由表1可见,女性的年龄、血压和TG低于男性,而TC及HDL-C水平高于男性( $P < 0.05$ )。

表1 调查对象一般情况

Table 1 Characteristics of the subjects studied

一般情况	男	女	合计
例数	565	851	1416
年龄/岁	56.4 ± 13.1	55.0 ± 13.0 <sup>(1)</sup>	55.5 ± 13.1
BMI	24.4 ± 3.2	24.2 ± 3.7	24.3 ± 3.5
收缩压/mmHg	128 ± 19	124 ± 19 <sup>(1)</sup>	126 ± 19
舒张压/mmHg	81 ± 11	79 ± 11 <sup>(1)</sup>	80 ± 11
FPG/(mmol/L)	5.52 ± 0.86	5.53 ± 0.97	5.52 ± 0.93
2HPG/(mmol/L)	5.89 ± 2.43	5.94 ± 2.30	5.92 ± 2.35
HbA1c/%	5.71 ± 0.48	5.73 ± 0.49	5.73 ± 0.48
TC/(mmol/L)	4.65 ± 0.86	4.83 ± 0.90 <sup>(1)</sup>	4.76 ± 0.89
TG/(mmol/L)	1.60 ± 1.18	1.45 ± 0.98 <sup>(1)</sup>	1.51 ± 1.07
HDL-C/(mmol/L)	1.09 ± 0.29	1.21 ± 0.28 <sup>(1)</sup>	1.16 ± 0.29
高血压	227(40.2%)	274(32.2%) <sup>(1)</sup>	501(35.4%)
血脂异常	274(48.5%)	399(46.9%)	673(47.5%)

注:(1)与男性相比 $P < 0.05$

### 2.2 两种方法诊断的人群患病情况

由表2可见,HbA1c检出的糖尿病患者少于OGTT。按HbA1c 5.7%~6.4%标准诊断可使糖尿病前期患者增加81.3%。

表2 按HbA1c标准和OGTT标准分类的人群分布

Table 2 Distribution of the subjects, according to HbA1c and OGTT categories

HbA1c/%	OGTT							
	NGT/NFG		IGR		DM		合计	
	n	r/%	n	r/%	n	r/%	n	r/%
<5.7	588	41.5	56	4.0	12	0.8	656	46.3
5.7~6.4	475	33.6	196	13.8	38	2.7	709	50.1
≥6.5	5	0.4	10	0.7	36	2.5	51	3.6
合计	1068	75.4	262	18.5	86	6.1	1416	100

### 2.3 与OGTT诊断的糖尿病和糖尿病前期相关的HbA1c的ROC曲线

由图1可见,HbA1c ≥ 6.5%筛检以OGTT诊断的糖尿病的灵敏度和特异度分别为41.9%、98.9%;HbA1c与OGTT诊断为糖尿病相关的最佳切点为6.1%,灵敏度和特异度分别为67.4%和88.9%,曲线下面积为0.837(95%CI 0.784~0.890)。HbA1c 5.7%~6.4%筛检IGR的特异度和灵敏度分别为78.6%和55.1%,HbA1c与诊断IGR的最佳临界点为5.8%,相应的灵敏度和特异度分别为69.9%和68.26%,曲线下面积为0.754(95%CI 0.722~0.787)。

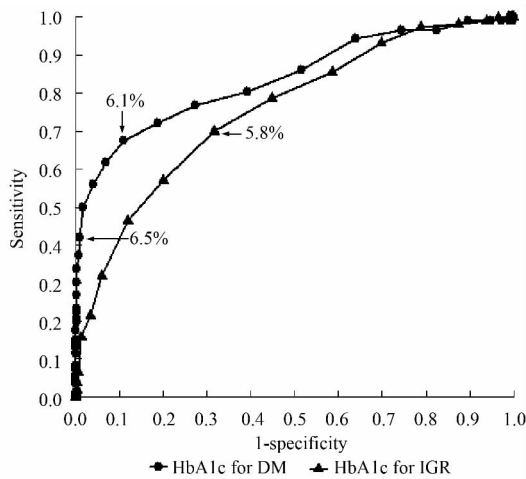


图1 与OGTT诊断的DM和IGR相关的HbA1c的ROC曲线

Figure 1 Receiver operating characteristic curve of HbA1c in diagnosing diabetes and impaired glucose regulation

表3 HbA1c标准及OGTT标准诊断的糖尿病、糖尿病前期及血糖正常人群的血糖及HbA1c水平

Table 3 Glycemic measures of subjects with diabetes, pre-diabetes and normal glycaemia by HbA1c criteria and glucose criteria

人群特征	DM		糖尿病前期		正常组	
	HbA1c $\geq$ 6.5%	WHO	HbA1c 5.7% ~ 6.4%	IGR	HbA1c < 5.7%	NGT/NFG
例数	51	86	709	262	656	1068
男/女	20/31	35/51	272/437	104/158	273/383	426/642
年龄/岁	61.00 $\pm$ 10.5	58.9 $\pm$ 12.2	58.7 $\pm$ 11.8	58.4 $\pm$ 11.9	51.8 $\pm$ 13.6 <sup>(1,2)</sup>	54.6 $\pm$ 13.3 <sup>(3,4)</sup>
FPG/(mmol/L)	7.86 $\pm$ 2.14	7.98 $\pm$ 1.81	5.61 $\pm$ 0.74 <sup>(1)</sup>	5.98 $\pm$ 0.55 <sup>(2,3)</sup>	5.25 $\pm$ 0.64 <sup>(1,2)</sup>	5.22 $\pm$ 0.42 <sup>(3,4)</sup>
2hPG/(mmol/L)	12.19 $\pm$ 5.14	11.39 $\pm$ 4.49	6.21 $\pm$ 1.93 <sup>(1)</sup>	7.38 $\pm$ 1.80 <sup>(2,3)</sup>	5.11 $\pm$ 1.44 <sup>(1,2)</sup>	5.12 $\pm$ 1.16 <sup>(3,4)</sup>
HbA1c/%	7.38 $\pm$ 0.99	6.63 $\pm$ 1.10 <sup>(1)</sup>	5.91 $\pm$ 0.19 <sup>(1)</sup>	5.91 $\pm$ 0.32 <sup>(3)</sup>	5.40 $\pm$ 0.19 <sup>(1,2)</sup>	5.61 $\pm$ 0.32 <sup>(3,4)</sup>

注: (1) 与 HbA1c  $\geq$  6.5% 诊断的糖尿病组比较,  $P < 0.05$ ; (2) 与 HbA1c 5.7 ~ 6.4% 诊断的糖尿病前期比较,  $P < 0.05$ ; (3) 与 OGTT 诊断的糖尿病比较,  $P < 0.05$ ; (4) 与 OGTT 诊断的糖尿病前期比较,  $P < 0.05$ ;  $P$  值均为性别、年龄校正后的值

HbA1c 在 6.5% 及以上时对糖尿病视网膜病的预测能力与 FPG 和 2hPG 相当<sup>[3-4]</sup>, ADA 推荐 HbA1c  $\geq$  6.5% 可作为糖尿病诊断的又一标准。然而, HbA1c  $\geq$  6.5% 与 OGTT 诊断的糖尿病人群并不一致, 两种方法得到的糖尿病患病率差异较大, 且与 OGTT 诊断的糖尿病患者相关的心血管危险因素高于 HbA1c  $\geq$  6.5% 诊断的糖尿病患者<sup>[5]</sup>。本研究也发现同时被 HbA1c  $\geq$  6.5% 与 OGTT 诊断的糖尿病患者比例仅为 2.5%, 而用 HbA1c、OGTT 分别诊断的糖尿病患者比例为 3.6% 和 6.1%, 约一半多的 OGTT 的糖尿病患者 HbA1c < 6.5%。此外, 本研究中, HbA1c  $\geq$  6.5% 诊断的糖尿病组与 OGTT 诊断的糖尿病组间仅 HbA1c 水平有差异, 而 FPG 与 2hPG 相似, 可能的原因是根据血糖水平新诊断的糖尿病患者由于血

## 2.4 两种方法诊断的糖尿病、糖尿病前期及正常人群的特征

由表 3 可见, 无论根据 OGTT 或是 HbA1c 对应的标准对研究对象进行诊断分类, 各组间差异的趋势相似, 均为 DM 组的 FPG、2hPG、HbA1c 高于 IGR 组 ( $P < 0.05$ ), IGR 组高于正常组 ( $P < 0.05$ )。

将两种方法诊断的糖尿病组进行比较发现, 除 OGTT 诊断的糖尿病组 HbA1c 水平低于 HbA1c  $\geq$  6.5% 组 ( $P < 0.05$ ) 外, 两组间 FPG、2hPG 均无显著差异。OGTT 诊断的糖尿病前期的 FPG 和 2hPG 水平则显著高于 HbA1c 标准诊断的高危组 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

依据在欧美人群中开展的多项大型研究中

糖水平波动, 测定时恰处于高值状态, 而实际血红蛋白糖化率还处于较低水平, 但根据 HbA1c 诊断的患者则由于长期处于高血糖状态糖化率水平已经较高。这也提示在人群中 HbA1c 可能较好地反映患者较长时间段的血糖水平。

与既往研究<sup>[6-8]</sup>一致, 本研究也发现 HbA1c  $\geq$  6.5% 诊断糖尿病的灵敏度较低, 可能导致部分糖尿病患者漏诊。在本人群中, HbA1c  $\geq$  6.5% 诊断糖尿病的灵敏度仅为 41.9%。如果仅用 HbA1c  $\geq$  6.5% 作为糖尿病诊断标准, 得到的患病率仅为 3.6%, 比使用 OGTT 时的糖尿病患病率 (6.1%) 低 41%。较低的灵敏度和患病率也表明 HbA1c  $\geq$  6.5% 是否在人群中诊断糖尿病的最佳切点仍需探讨。此外, 由于 HbA1c 水平存在种族差异<sup>[9]</sup>, 提出现有研究<sup>[10-13]</sup> 的 HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点各不相同, 且均小于

推荐的6.5% BENNETT在回顾了63项有关HbA1c作为筛查试验的研究后指出HbA1c筛查糖尿病的最佳切点为5.8%~6.3%。而BAO等<sup>[8]</sup>则提出适宜中国人群诊断糖尿病的HbA1c切点为6.3%。本研究根据ROC曲线得出HbA1c诊断糖尿病的最佳切点为6.1%与之接近。然而,由于这些研究人群仅来自部分地区,缺乏全国代表性,加上这些切点均来自横断面调查,如果扩大样本量,按照与视网膜病发病关系定义,切点是否仍维持该值还需要进一步验证。

已发表的研究均指出HbA1c在筛查糖调节受损方面的效能较低<sup>[11-13]</sup>,HbA1c 5.7%~6.4%与IGR诊断的人群差异较大。本研究结果再一次证实了两种方法在诊断糖尿病高危人群方面的差异。在本研究中,尽管HbA1c 5.7%~6.4%检出OGTT诊断的糖调节受损患者的灵敏度可达78.6%,略高于同样一项对中国人群研究的结果(59.4%)<sup>[12]</sup>。然而,HbA1c 5.7%~6.4%的特异度仅为55.1%,近一半的血糖正常的人群被误诊为高危患者。本研究还发现HbA1c诊断的高危组的FPG、2HPG水平均低于IGR组,而HbA1c水平无差异,推测原因可能也如上述提及的FPG、2HPG更多地反映了某一时点的血糖,而HbA1c则反映了长期的血糖代谢状态。这些结果提示由于反映的血糖代谢状态不同,相应的诊断结果也会明显不同。

综上所述,与OGTT相比,HbA1c对现场操作要求低、分析结果变异较小,但是根据本研究结果,HbA1c 5.7%~6.4%作为糖尿病高危的诊断标准与OGTT标准差异较大,假阳性率较高,诊断效果较差,因此在我国人群中以6.5%作为诊断切点的合理性还需验证。本研究得到的诊断OGTT糖尿病的最佳切点6.1%来自两中部城市人群的横断面调查资料,仍需结合其他更大人群的前瞻性研究资料明确适合我国人群的最佳HbA1c诊断切点。

(志谢:感谢江西省南昌市和湖北省武汉市两个调查点的省、市疾控工作人员和现场调查工作人员的辛勤工作及为本研究提供的数据支持!)

#### 参考文献

[1] VAN DEN DONK M, SANDBAEK A, BORCH-JOHNSEN K, et al. Screening for type 2 diabetes: lessons from the ADDITION-Europe study [J]. Diabet Med, 2011, 28(11): 1416-1424.

[2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010 [J]. Diabetes Care, 2010,

33(Suppl 1): S11-S61.

- [3] WONG T Y, LIEW G, TAPP R J, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies [J]. Lancet, 2008, 371(9614): 736-743.
- [4] VISTISEN D, COLAGIURI S, BORCH-JOHNSEN K. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(3): 397-403.
- [5] JORGENSEN M E, BJERREGAARD P, BORCH-JOHNSEN K, et al. New diagnostic criteria for diabetes: is the change from glucose to HbA1c possible in all populations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(11): E333-E336.
- [6] 肖海英,田慧,李春霖,等. 老年人群糖化血红蛋白用于诊断糖调节异常的可行性研究 [J]. 军医进修学院学报, 2011, 32(6): 542-544, 547.
- [7] CHRISTENSEN D L, WITTE D R, KADUKA L, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups [J]. Diabetes Care, 2010, 33(3): 580-582.
- [8] BAO Y, MA X, LI H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey [J]. BMJ, 2010(340): e2249.
- [9] HERMAN W H, MA Y, UWAIFO G, et al. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program [J]. Diabetes Care, 2007, 30(10): 2453-2457.
- [10] BENNETT C M, GUO M, DHARMAGE S C. HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review [J]. Diabet Med, 2007, 24(4): 333-343.
- [11] MOHAN V, VIJAYACHANDRIKA V, GOKULAKRISHNAN K, et al. A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians [J]. Diabetes Care, 2010, 33(3): 515-519.
- [12] ZHOU X H, JI L N, LUO Y Y, et al. Performance of HbA(1c) for detecting newly diagnosed diabetes and pre-diabetes in Chinese communities living in Beijing [J]. Diabet Med, 2009, 26(12): 1262-1268.
- [13] OLSON D E, RHEE M K, HERRICK K, et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria [J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2184-2189.

收稿日期: 2014-01-17