

Testul de toleranță la glucoză – valoare diagnostică dovedită

Oral glucose tolerance test – proof of strength over time

Dr. MARIA-GABRIELA MAIDANIUC, Dr. ADORATA-ELENA COMAN, Dr. ELENA POPA, Dr. CECILIA GRIGORE,
Dr. ANA MARIA HOLICOV, Dr. RODICA PETROVANU

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Pre-diabetul reprezintă o tulburare care precede apariția diabetului zaharat și care are o importantă valoare în intervenția asupra riscului cardiovascular. Testul de toleranță la glucoză și-a dovedit valoarea diagnostică de-a lungul timpului.

Obiective. Diagnosticul precoce al tulburărilor de glicoreglare folosind testul de toleranță la glucoză, și corelația acestuia cu microalbuminuria, ca marker al disfuncției endoteliale, și cu HbA1c ca reper al controlului glicemic anterior.

Material și metodă. Studiul s-a adresat persoanelor aflate la risc de a dezvolta diabet zaharat tip 2. Pentru identificarea și cuantificarea riscului am utilizat grila de risc elaborată de Federația Internațională de Diabet în 2005. Protocolul studiului a constat în: anamneză completă, examen fizic cu folosirea indicatorilor antropometrici, teste biochimice, testul de toleranță la glucoză, HbA1c și microalbuminuria (din urina de 24 de ore).

Rezultate și discuții. Grupul de studiu a cuprins 160 de pacienți care s-au adresat Ambulatoriului de Specialitate în perioada iunie 2010-februarie 2011. Rezultate: 28,75% au prezentat glicemie a jeun modificată, 21,25% au avut scăderea toleranței la glucoză și 50% au fost diagnosticați cu diabet zaharat tip 2.

Concluzii. 1. Testul de toleranță la glucoză rămâne un test util în diagnosticul precoce al diabetului zaharat. 2. HbA1c a prezentat valori patologice încă de la pacienții cu glicemie a jeun modificată, iar valoarea sa a crescut proporțional cu creșterea valorilor glicemice, fiind prezentă la 40% dintre pacienții cu diabet zaharat. 3. Microalbuminuria a fost identificată mai precoce comparativ cu HbA1c, ceea ce înseamnă că endoteliul vascular este sensibil la creșteri minore ale glicemiei comparativ cu HbA1c.

Cuvinte cheie: microalbuminurie, hiperglicemie, diabet zaharat, insulinorezistență

ABSTRACT

Pre-diabetes is a disorder that precedes diabetes and has a great value thus intervention in cardio metabolic risk and therefore in slowing „the cardiovascular continuum”. Using the glucose tolerance test proves its diagnostic value over time.

Objectives. The aim of our study was a precocious diagnosis of glucose regulation disorders using a glucose tolerance-test, we studied this correlation OGTT with microalbuminuria as a marker of endothelial dysfunction and HbA1c as a marker of previous hyperglycaemias.

Methods. The study is aimed at people at risk of developing diabetes mellitus type 2. For identification and quantification of risk we used the risk score according to International Diabetes Federation 2005 (Global Guideline for Type 2 Diabetes). Protocol investigation consisted of: complete history, physical examination with anthropometric indices, biochemical tests, glucose tolerance test, HbA1c and microalbuminuria (urine for 24 hours).

Adresă de corespondență:

Dr. Maria-Gabriela Maidaniuc, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Iași

Results and discussion. The study group included 160 patients who were sent in June 2010 - February 2011 to Ambulatory Specialty. After the protocol the investigator has obtained the following results: 28.75% of the patients have fasting blood glucose, 21.25% of the patients have decrease in glucose tolerance and half of them were diagnosed with diabetes mellitus type 2.

Conclusions. 1. OGTT remains helpful in early diagnosis of diabetes. 2. Glycated haemoglobin (HbA1c) was identified as early pathological values in patients with decreased fasting glucose (28.26%) and increased proportionally with increasing glucose values, those with diabetes had HbA1c in 40% of cases the pathological. 3. Microalbuminuria was earlier identified compared with HbA1c, which means that the vascular endothelium is more sensitive to minor changes into blood glucose than HbA1c.

Key words: microalbuminuria, hyperglycemia, diabetes mellitus, insulin resistance

INTRODUCERE

Prin frecvența sa, diabetul zaharat intră în categoria bolilor civilizației. Pe cât de cunoscută este modalitatea de testare a glicemiei, pe atât este de dificil de definit prevalența diabetului zaharat la o anumită populație, din cauza faptului ca standardele de diagnosticare a bolii nu sunt încă uniform aplicate. Organizația Mondială a Sănătății apreciază că peste 180 de milioane de persoane au diabet pe întreg globul și se estimează că acest număr se va dubla până în anul 2030. Se estimează că 2-6% din populația Europei occidentale și a Americii de Nord suferă de această boală. Și mai alarmant este că aproape o treime dintre acești oameni nu sunt conștienți de existența bolii. În România au fost înregistrate 1.092.000 de cazuri de diabet în anul 2000 și se estimează că în anul 2030 vor fi cel puțin 1.395.000.

Mortalitatea determinată de diabet și complicațiile sale este extrem de mare. Astfel, în 2005, aproximativ 1,1 milioane de persoane au murit din cauza diabetului. OMS estimează că în următorii 10 ani decesele datorate diabetului vor crește cu 50% iar, în cazul țărilor în curs de dezvoltare, această creștere a mortalității ar putea atinge 80%.

| Anul | 2000 | 2030 |
|---------|-------------|-------------|
| Global | 171.000.000 | 366.000.000 |
| România | 1.092.000 | 1.395.000 |

Tranziția de la anomalii metabolice care preced diabetul, glicemie a jeun modificată și scăderea toleranței la glucoză spre diabet zaharat poate dura mulți ani; oricum, estimările actuale indică faptul că majoritatea indivizilor (~70%) cu status pre-diabetic vor dezvolta, eventual, diabet zaharat. (2,6,7,10,11,12,13).

Numeroase studii publicate în ultimii ani au oferit date privind costurile îngrijirii pacienților cu diabet zaharat (*DCCT Research. Group-resource utilization and cost of care în the Diabetes Care and Control Trial. Diabetes Care 18:361-

376.1995.)(**ETU-SEPPALA L: Long Way but Real Hope. Diab. Voice 46:50.2001.). Costurile directe și indirecte ale diabetului reprezintă până la 10% din bugetele de sănătate în majoritatea țărilor. Complicațiile micro și/sau macrovasculare cresc costurile diabetului zaharat de 3 până la 5 ori (studiul CODE-2, 2002). Prevenția complicațiilor cronice va avea ca efect nu doar creșterea calității vieții, ci și scăderea costurilor îngrijirilor celor cu DZ. Identificarea diabetului zaharat trebuie să fie precoce, chiar în stadiile de pre-diabet, pentru o prevenție eficientă a complicațiilor acestuia.

Societatea Americană de Diabet a elaborat în ianuarie 2011 o serie de criterii pentru depistarea diabetului zaharat la indivizii asimptomatici:

1. Testarea ar trebui considerată la toți adulții supraponderali (IMC \geq 25 kg/m², poate fi mai mic în diverse grupări etnice) și care au factori de risc adiționali:

- sedentarism;
- rude de gradul 1 cu diabet zaharat;
- apartenența la rase sau grupuri etnice cu risc (ex. africani, latino-americani, americani nativi sau asiatici);
- HbA1c \geq 5,7% sau scăderea toleranței la glucoză (la teste anterioare);
- antecedente de DZ gestațional sau naștere de feți macrosomi (peste 4.000 grame);
- femei cu sindrom de ovar polichistic;
- HTA (\geq 140/90 mmHg sau sub tratament antihipertensiv);
- nivel scăzut al HDL-colesterol (< 35 mg/dl) și/sau nivelul trigliceridelor > 250 mg/dl;
- istoric de boli cardiovasculare;
- alte condiții clinice asociate cu insulino-rezistența (obezitate severă, acanthosis nigricans).

2. În absența criteriilor mai sus menționate, testarea pentru diabet se va face peste vârsta de 45 de ani.

3. Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată cel mult într-un interval de 3

ani, iar frecvența repetărilor va fi în funcție de rezultatele inițiale sau de starea de risc.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectiv principal: diagnosticarea tulburărilor de glicoreglare utilizând testul de toleranță la glucoză.

Obiectiv secundar: corelația testului de încărcare cu glucoză cu prezența microalbuminuriei ca marker al disfuncției endoteliale și cu HbA1c, ca reper al hiperglicemiilor anterioare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a adresat persoanelor cuantificate ca având risc de a dezvolta diabet zaharat tip 2 conform grilei de risc elaborată de Federația Internațională de Diabet (Tabelul 1) și care s-au adresat Ambulatorului de Specialitate în perioada iunie 2010 – februarie 2011.

TABELUL 1. Scorul de risc pentru diabet zaharat tip 2 (nu a fost inclus sedentarismul)

| Categori | Factori de risc | Punctaj * |
|--------------|---|-----------|
| Ereditate | Rude de gradul 1 cu diabet zaharat | 3 pct |
| | 2 rude de gradul 2 cu diabet zaharat | 2 pct |
| | 0 rudă de gradul 2 cu diabet zaharat | 1 pct |
| Vârsta | > 55 ani | 2 pct |
| | 45-55 ani | 1 pct |
| Sex | Masculin | 2 pct |
| | Antecedente de diabet gestațional sau naștere de feți macrosomi (> 4.000 g) | 2 pct |
| Talie | > 102 cm la bărbați | 1 pct |
| | > 88 cm la femei | 1 pct |
| IMC | > 30 kg/m ² | 2 pct |
| | 26-30 kg/m ² | 1 pct |
| HTA | TA > 140/90 mmHg | 1 pct |
| Dislipidemie | Trigliceride > 150 mg/dl sau HDL-colesterol < 40 mg/dl (B) sau < 50 mg/dl (F) | 1 pct |

*Dacă totalul de puncte este > 9, riscul de diabet zaharat tip 2 este foarte mare.

Dacă totalul de puncte este între 6 și 9, riscul de diabet zaharat tip 2 este mare.

Dacă totalul de puncte este între 2 și 5, riscul de diabet zaharat tip 2 este mediu.

Dacă totalul de puncte este între 0 și 2, riscul de diabet zaharat tip 2 este mic.

Lotul a cuprins 160 de pacienți, care au fost înștiințați despre acest studiu, li s-a explicat scopul, obiectivele și importanța rezultatelor și au semnat consimțământul informat, după care au fost evaluați complet, astfel: anamneză completă

inclusiv medicația administrată; examen fizic complet: evaluarea indicilor antropometrici prin măsurarea greutății corporale, a taliei, calcularea indicelui de masă corporală (IMC) (greutatea/talia²) pentru a putea cuantifica gradul obezității, perimetrul abdominal; evaluarea tensiunii arteriale, investigații de laborator: profil lipidic, teste hepatice, renale, test de încărcare cu glucoză, microalbuminuria (urina de 24 ore), HbA1c.

În evaluarea obezității am ținut cont de clasificarea conform OMS (Tabelul 2).

TABELUL 2. Clasificarea obezității conform indicelui de masă corporală (IMC)

| CLASIFICARE | IMC (Kg/m ²) |
|--------------------|--------------------------|
| Subpondere | < 18,5 |
| Normopondere | 18,5-24,9 |
| Suprapondere | 25-29,9 |
| Obezitate grad I | 30-34,9 |
| Obezitate grad II | 35-39,9 |
| Obezitate grad III | ≥ 40 |

Testul de toleranță la glucoză a fost efectuat și interpretat conform criteriilor OMS (2010), astfel:

- cu trei zile înainte de testare s-a indicat o alimentație cu cel puțin 150 g de glucide (deci nu post sau restricție de hidrocarbone);
- testul s-a efectuat dimineața, în repaus, după minim 8 ore de repaus caloric (post nocturn);
- s-a recoltat sânge venos pentru dozarea glicemiei a jeun;
- pacientul a ingerat apoi 75 g de glucoză pulvis dizolvată în 300 ml apă (concentrație 25%) în decurs de 5 minute;
- după două ore s-a prelevat sânge în același mod;
- dozarea glicemiei s-a făcut prin metoda enzimatică cu glucozoxidază;
- interpretarea rezultatelor s-a realizat în funcție de valoarea glicemiei la 2 ore:
 - glicemie < 140 mg/dl – normal
 - glicemie 140-199 mg/dl – scăderea toleranței la glucoză
 - glicemie ≥ 200 mg/dl – diabet zaharat.

Microalbuminuria a fost investigată din urina de 24 ore, manevră efectuată astfel:

- pacientul a fost instruit să evite exercițiile fizice înainte de recoltare și modul de colectare a urinei: la ora 7 dimineața pacientul urinează și nu reține această urină; apoi, colectează într-un vas de plastic toate emisiunile de urină până la ora 7 dimineața în ziua următoare, inclusiv; omogenizează urina recoltată; măsoară

întreaga cantitate; reține 100 ml într-un pahar de plastic de unică folosință, pe care se notează întreaga cantitate din 24 de ore (Laborator Synevo. Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog)

- proba astfel recoltată s-a prelucrat imediat sau a fost păstrată la frigider (stabilitate probă: 7 zile la 2-3°C) Laborator Synevo. Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog)
- metoda de prelucrare a fost imunoturbidimetrică, limita de detecție a laboratorului fiind de 3 mg/l (0,046 μmol/l) Laborator Synevo. Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog), zona de microalbuminurie: 20-200mg/L.

Limite și interferențe

În interpretarea rezultatelor s-a ținut cont de următoarele situații care pot induce microalbuminurie: infecții urinare, hematurie, efort fizic intens în special în ortostatism, sarcină, febră, inflamații. Nu s-a recoltat în flacoane de sticlă (albumina aderă la sticlă). (3)(5)(11) (***)Laboratory Corporation of America. Directory of Services and Interpretive Guide. Microalbumin, 24-Hour Urine. www.labcorp.com. Ref Type: Internet Communication. 2010.) Medicamente care pot interfera cu rezultatele: creșteri (amikacină, calcitriol, carbamazepin, cisplatin, contraceptive orale, diazoxid, doxorubicina, gentamicină, litiu, naproxen, nifedipină, norfloxacin, ofloxacin, verapamil). (5) Scăderi (atenolol, captopril, furosemid, ibuprofen, inhibitori ai enzimelor de conversie). (4)

Hemoglobina glicozilată/glicată a fost recoltată pentru a evalua controlul glicemic în ultimele 3 luni, pentru a evalua dacă există o diferență între aceasta și microalbuminurie, în precocitatea diagnosticului. Interpretarea rezultatului a fost realizată conform recomandărilor OMS:

- < 5,5% – normal/control optim;
- 5,7-6,5 – prediabet/risc crescut de a dezvolta diabet;
- ≥ 7 – diabet zaharat.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În lotul studiat s-a observat o predominanță cu 10% a sexului masculin, ceea ce coincide cu faptul că sexul masculin reprezintă un parametru de risc cardiovascular.

Antecedentele heredocolaterale pozitive pentru diabet zaharat tip 2 au fost prezente în

procent de 80%, cu o predominanță a celor de gradul I.

TABELUL 3. Structura lotului de studiu

| | | |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Vârsta | 45-55 ani | 46,87% |
| | > 55 ani | 53,13% |
| Sex | Feminin | 45% |
| | Masculin | 55% |
| AHC (+) pentru DZ tip 2 | 80% | Rude grd I 57,03% |
| | | Rude grd II 42,96% |
| IMC | 26-30 kg/m ² | 27,5% |
| | > 30 kg/m ² | 44,37% |
| Circumferință abdominală | Bărbați > 102 cm | 85% |
| | Femei > 88 cm | 69,31% |
| HTA | 36,87% | |

Ca și indicatori ai obezității am utilizat atât indicele de masă corporală (greutate/talie²) și clasificarea obezității conform OMS, cât și măsurarea circumferinței abdominale și raportarea ei la valorile considerate de risc (> 88 cm la femeii, > 102 cm la bărbați). Astfel, indicele de masă corporală reprezentând supraponderea (26-30 kg/m²) a fost prezent la 27,5% dintre acești pacienți, pe când obezitatea a fost prezentă la aproximativ jumătate dintre pacienți. Circumferința abdominală peste valoarea normală (> 88 cm la femeii și > 102 la bărbați) a fost prezentă la 85% dintre pacienții de sex masculin și la aproximativ 70% dintre femeii, subliniind faptul știut, că obezitatea androidă are determinism în apariția bolii cardiovasculare.

Hipertensiunea arterială a fost prezentă la aproximativ 35% dintre cazuri, cu predominanța celei nou diagnosticate. Jumătate dintre pacienți prezentau și simptome ale hipertensiunii și aproximativ 40% dintre cei diagnosticați cu această boala aveau semne ale atingerii organelor țintă (în special la nivel ocular). Astfel, putem afirma că hipertensiunea arterială este încă subdiagnosticată și implicit subtrată.

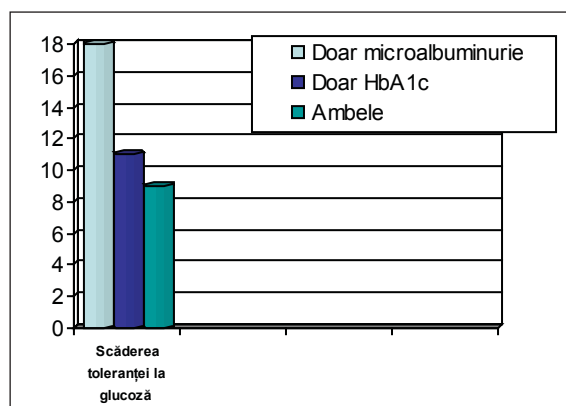


FIGURA 1. Corelația microalbuminuriei și HbA1c cu glicemia modificată a jeun

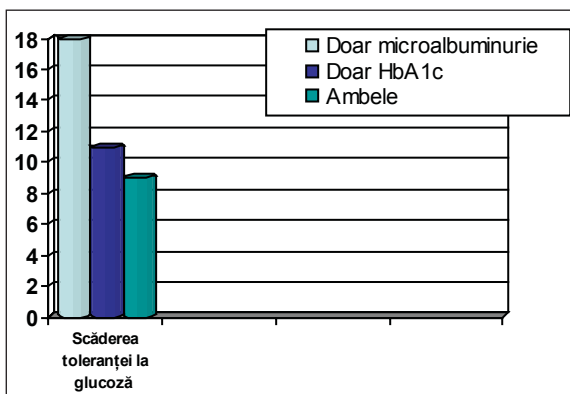


FIGURA 2. Corelația microalbuminuriei și HbA1c cu scăderea toleranței la glucoză

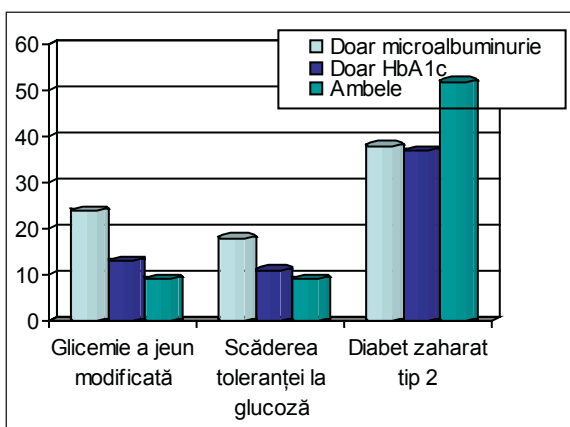


FIGURA 3. Corelația microalbuminuriei și HbA1c cu diabetul zaharat

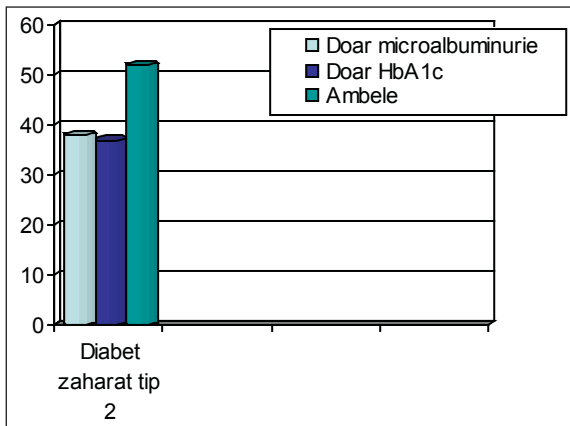


FIGURA 4. Corelația microalbuminuriei și HbA1c pe cele trei subloturi

Conform acestei structuri a lotului de studiu, am considerat integrarea lui în sindromul metabolic și am evaluat toleranța la glucoză a acestor pacienți, corelând rezultatele cu microalbuminuria, ca marker al disfuncției endoteliale precoce, și cu HbA1c ca evidență a controlului glicemic.

Testul de toleranță la glucoză a relevat:

- 21% dintre pacienți au prezentat scăderea toleranței la glucoză;

- 30% dintre pacienți au prezentat glicemie a jeun modificată;
- 50% dintre pacienți au fost diagnosticați cu diabet zaharat.

TABELUL 4. Corelația cu celelalte două teste

| | | |
|--|------------------|--|
| Glicemie a jeun modificată (110-126 mg/dl)* | 46 pac. (28,75%) | Microalbuminurie: 52,17% HbA1c (5,5-6%): 28,26% Microalbuminurie + HbA1c: 19,56% |
| Scăderea toleranței la glucoză (140-200 mg/dl la 2 ore postingestie de glucoză)* | 34 pac. (21,25%) | Microalbuminurie: 52,94% HbA1c (5,5-6%): 32,35% Microalbuminurie + HbA1c: 26,47% |
| Diabet zaharat tip 2 (> 200 mg/dl la 2 ore postingestie de glucoză)* | 80 pac. (50%) | Microalbuminurie: 47,5% HbA1c (5,5- 6%): 46,25% Microalbuminurie + HbA1c: 65% |

*American Diabetes Association – Standards of Medical Care in Diabetes – Diabetes Care 28:S4-S36, 2005.

Tabelul 4 prezintă corelația celorlalte două teste utilizate cu testul de toleranță la glucoză și totodată utilitatea lor. Astfel, se poate observa că, la pacienții cu glicemie a jeun modificată, prezența microalbuminuriei este net superioară HbA1c, această diferență scăzând o dată cu creșterile valorilor glicemice la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, la care diferența dintre cele două teste a devenit nesemnificativă, ambele fiind prezente la aproximativ 50% dintre pacienți.

CONCLUZII

1. Testul de toleranță la glucoză rămâne un test util în diagnosticul precoce al diabetului zaharat.

2. Hemoglobina glicozilată (HbA1c) fost identificată ca având valori patologice încă de la pacienții cu scăderea glicemiei a jeun (28,26%) și a crescut proporțional cu creșterea valorilor glicemice, cei cu diabet zaharat prezentând HbA1c patologică în 40% dintre cazuri.

3. Microalbuminuria a prezentat valori patologice precoce comparativ cu HbA1c, din cauza faptului că endoteliul vascular este mai sensibil la modificările minore ale glicemiei comparativ cu HbA1c.

BIBLIOGRAFIE

1. **Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S.** – The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233-240.1997.
2. **DeVegt F., Dekker J.M., Jager A., Hienkens E., Kostense P.J., Stehouwer C.D., Nijpets G., Bouter L.M., Heine R.J.** – Relations of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch populations: the Hoorn Study. *JAMA* 285:2109–2113.2001.
3. **Fischbach F.** – Urine Studies. In *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 ed.:212-215.2009.
4. **Fischbach F.** – Effects of the Most Commonly Used Drugs on Frequently Ordered Laboratory Tests. In *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 ed.:1221-1222.2009.
5. **Fritz B.** – Urinary proteins. In *Clinical Laboratory Diagnostics-Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Lothar Thomas. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt / Main, Germany, 1 ed.:382-400.1998.
6. **Knowler W.C., Barrett-Conner E., Fowler S.E., Hammon R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.** – The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403.2002.
7. **Larson H., Lindgarde F., Berglund G., Ahren B.** – Prediction of diabetes using ADA or WHO criteria in post-menopausal women: a 10-year follow-up study. *Diabetologia* 43:1224–1228.2004.
8. **Levitan E.B., Song Y., Ford E.S., Liu S.** – Is non-diabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164:2147-2155.2004.
9. **Santaguida P.L., Balion C., Hunt D., Morrison K., Gerstein H., Raina P., Booker L., Yazdi H.** – Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *AHRO Study* 128:1-12.2006.
10. **Shaw J.E., Zimmet P.Z., de Courten M., Dowse G.K., Chitson P., Gareeboo H., Hemraj F., Fareed D., Tuomilehto J., Alberti K.G.** – Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 22: 399-402.1999.
11. **Tietz N.** – General Clinical Tests. In *Clinical Guide to Laboratory Tests*. W.B. Saunders, USA, 3 ed.:24-25.1995.
12. **Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., et. al.** – The Finnish Diabetes Prevention Study group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343–1350.2002.
13. **Vendrame F., Gottlieb P.A.** – Prediabetes: prediction and prevention trials. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:75-92.2004.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro