

## · 论著 ·

# HbA1c 对中老年人糖尿病及糖调节受损诊断价值的探讨

刘树馨 时立新 张森 张巧 彭年春 徐淑静 张松 胡颖

**【摘要】 目的** 探讨 HbA1c 诊断中老年人糖尿病、糖调节受损的最佳切点。**方法** 采用整群随机抽样方法选取贵阳市云岩区 40 岁及以上,且居住 5 年以上的中老年人共 8 803 名。所有研究对象进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及检测 HbA1c 等指标。对 HbA1c 诊断糖尿病、糖调节受损的切点进行分析;按年龄分层分析 HbA1c 诊断糖尿病在不同年龄段的切点。**结果** HbA1c 诊断新发现糖尿病的切点为 6.4% 的特异性较高(86.8%),相应的敏感性为 68.0%。HbA1c 诊断糖调节受损的受试者工作曲线下面积偏低(0.558)。40~49 岁年龄组 HbA1c 诊断糖尿病的切点值最低,为 6.1%;而 70~ 岁年龄组 HbA1c 诊断糖尿病切点值最高,为 6.6%。**结论** 中老年人人群中 HbA1c 6.4% 为诊断糖尿病的最佳切点,HbA1c 不适合作为诊断糖调节受损的指标。

**【关键词】** HbA1c;糖尿病;糖调节受损

**基金项目:**贵州省科技厅社会攻关计划(SY[2010]3150)

**Debate on the value of HbA1c in the diagnosis of diabetes and impaired glucose regulation in middle aged and elderly people** Liu Shuxin, Shi Lixin, Zhang Miao, Zhang Qiao, Peng Nianchun, Xu Shujing, Zhang Song, Hu Ying. Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Shi Lixin, Email: slxl962@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the best cut-off points of HbA1c for the diagnosis of diabetes and impaired glucose regulation (IGR) in middle aged and elderly people. **Methods** A total of 8 803 subjects, aged over 40 years old and lived in the community for more than 5 years, were selected from Yunyan District of Guiyang city using a cluster random sampling method. All subjects received oral glucose tolerance test (OGTT) and HbA1c checking. The cut-off points of HbA1c for diagnosis of diabetes and IGR were analyzed and compared between populations with different age. **Results** The cut-off point of HbA1c was 6.4% for diagnosis of new diabetes with the specificity of 86.8% and the sensitivity of 68.0%. The maximum area of the receiver operating curve of HbA1c was low in the diagnosis of IGR (0.558). Among populations with different age, the lowest cut-off point of HbA1c (6.1%) was found in subjects aged 40-49 years old whereas the highest cut-off point of HbA1c (6.6%) was found in subjects aged over 70 years. **Conclusions** The best cut-off point of HbA1c for the diagnosis of diabetes is 6.4% for middle-aged and elderly people. HbA1c may not be a good marker for the diagnosis of IGR.

**【Key words】** HbA1c; Diabetes mellitus; Impaired glucose regulation

**Fund program:** The Social Programs of the Science and Technology Department of Guizhou Province (SY[2010]3150)

目前我国糖尿病诊断的金标准是口服葡萄糖耐量试验(OGTT),但其存在试验结果重复性较差、患

者依从性欠佳等缺点。HbA1c 能够反映过去 2~3 个月血糖控制的平均水平,且不受偶尔血糖浓度暂时波动的影响,分析显示其每月变异率小于 2%<sup>[1]</sup>。2011 年 WHO 已建议将 HbA1c  $\geq 6.5\%$  作为新的糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>。但我国尚未将 HbA1c 列为糖尿病的诊断方法,其原因是测定方法尚未标准

化,生物变异度较大。且既往研究发现诊断糖尿病的最佳切点会因地域、种族、年龄而异<sup>[3,4]</sup>。本研究旨在探讨西南地区贵阳市云岩区 40 岁及以上中老年人群不同糖代谢状态下 HbA1c 的诊断切点,并分析年龄对 HbA1c 水平的影响。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2011 年 5 月至 10 月采用整群随机抽样方法,先对贵阳市云岩区某社区 40 岁及以上常住居民(居住 5 年以上)进行预约,待预约完毕后再对另一社区进行预约,共 10 140 人,排除以下情况:(1)糖尿病病史。(2)肿瘤病史。(3)患有严重精神疾病。(4)慢性肾功能不全。(5)妊娠期女性。(6)使用糖皮质激素治疗。(7)贫血。共 8 803 人纳入本研究,平均年龄( $58.01 \pm 8.14$ )岁,其中男性 2 305 人,平均年龄( $60.06 \pm 7.98$ )岁,女性 6 498 人,平均年龄( $57.28 \pm 8.06$ )岁。本研究经贵阳医学院附属医院伦理委员会审批,所有研究对象均签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 由经过合格培训的专业医疗人员对参检者进行病史询问及体检。研究对象均在隔夜空腹 10 h 以上,行 OGTT。分别抽取空腹及 2 h 静脉血,血浆送至贵阳医学院附属医院生化实验室检测空腹血糖、糖负荷 2 h 后血糖(2 h PG)。取手指尖毛细血管全血 5  $\mu$ l,3 周内冰排条件下( $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ ,避免冰冻)送至上海市内分泌研究所(瑞金医院)检测 HbA1c。血清  $-70^{\circ}\text{C}$  低温保存,送至上海市内分泌研究所统一检测其他生化指标。血浆葡萄糖浓度采用己糖激酶法测定,HbA1c 采用美国 Bio-Rad 公司生产的高压液相色谱法全自动 HbA1c 分析仪(variant II)测定,正常值范围 4.0% ~ 6.5%(VARIANT TM II and D-10 TM Systems, BIO-RAD, Hercules, CA, USA)。

**1.3 诊断标准** 按照 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准,正常糖耐量(NGT):空腹血糖  $< 6.1 \text{ mmol/L}$  且 2 h PG  $< 7.8 \text{ mmol/L}$ ;糖尿病:空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  且(或)2 h PG  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ;空腹血糖受损(IFG): $6.1 \text{ mmol/L} \leq \text{空腹血糖} < 7.0 \text{ mmol/L}$  且 2 h PG  $< 7.8 \text{ mmol/L}$ ;糖耐量减低(IGT): $7.8 \text{ mmol/L} \leq 2 \text{ h PG} < 11.1 \text{ mmol/L}$  且空腹血糖  $< 7.0 \text{ mmol/L}$ ;糖调节受损(IGR)包括 IFG 和(或)IGT。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,分类变量采用百分比表示。非正态资料的比较用秩和检验,计数资料以率表示。用受试者工作特征(ROC)曲线获得最佳临界点(尤登指数最大者),并进行敏感性和特异性的比较。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同糖代谢状态人群的 HbA1c 水平** 研究对象共 8 803 人,其中 NGT 4 337 人(49.3%),HbA1c 平均值( $5.9 \pm 0.4$ )%;新发糖尿病(NDM)1 208 例(13.7%),HbA1c 平均值( $7.0 \pm 1.5$ )%,其中仅 FPG  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  有 657 人(7.5%),HbA1c 平均值( $7.6 \pm 1.8$ )%;仅 2 h PG  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$  有 1 050 人(11.9%),HbA1c 平均值( $7.1 \pm 1.6$ )%;IGR 3 258 人(37.0%),HbA1c 平均值( $6.1 \pm 0.4$ )%。NDM 患者的平均年龄为( $60.84 \pm 7.83$ )岁,体重指数为( $25.41 \pm 3.34$ ) $\text{kg/m}^2$ 。

**2.2 HbA1c 诊断糖尿病和 IGR 的切点探讨** 与 OGTT 诊断糖尿病相应的 HbA1c 最佳切点值为 6.4%,具有较高的特异性(86.8%),其敏感性为 68.0%,检出 821 例糖尿病患者,较空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  诊断糖尿病的敏感性(54.4%)明显升高。如仅根据空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  作为糖尿病的诊断标准,仅有 657 人诊断为糖尿病,而未被诊断糖尿病的有 551 人,较 HbA1c  $\geq 6.4\%$  诊断糖尿病多漏诊 164 人。

空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  诊断糖尿病的 ROC 曲线下面积为 0.772,较 HbA1c 诊断糖尿病切点 6.4% 的曲线下面积(0.841,95% CI:0.827 ~ 0.855)明显降低,见图 1,表 1。

IGR 状态相关的 HbA1c 最佳切点为 5.9%,其敏感性为 72.9%,特异性为 39.5%,在人群评估中能检出 72.9% 的 IGR,见图 2,表 2。

**2.3 不同年龄阶段 HbA1c 的均值及切点比较** 按年龄每 10 岁为一个年龄段,分析不同年龄段 HbA1c 诊断糖尿病的切点值。结果显示:总人群、NGT 人群及糖尿病人群每一年龄段的 HbA1c 水平随年龄增加而升高( $r = 0.258, P < 0.01$ )。40 ~ 49 岁年龄组 HbA1c 诊断糖尿病的切点值最低,为 6.1%;而 70 ~ 岁年龄组 HbA1c 诊断糖尿病切点值最高,为 6.6%,见表 3。

表 1 HbA1c 诊断糖尿病的切点

HbA1c(%)	敏感性	特异性	尤登指数	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
5.5	0.982	0.092	0.074	0.147	0.970	1.081	0.196
5.6	0.977	0.140	0.117	0.153	0.975	1.136	0.164
5.7	0.961	0.205	0.166	0.161	0.971	1.209	0.190
5.8	0.945	0.295	0.240	0.176	0.971	1.340	0.186
5.9	0.921	0.392	0.313	0.194	0.969	1.515	0.202
6.0	0.878	0.500	0.378	0.218	0.963	1.756	0.244
6.1	0.844	0.611	0.455	0.257	0.961	2.170	0.255
6.2	0.786	0.716	0.502	0.306	0.955	2.768	0.299
6.3	0.740	0.799	0.539	0.369	0.951	3.682	0.325
6.4	0.680	0.868	0.548 <sup>a</sup>	0.450	0.945	5.152	0.369
6.5	0.620	0.913	0.533	0.531	0.938	7.126	0.416
6.6	0.554	0.948	0.502	0.629	0.930	10.654	0.470
6.7	0.495	0.966	0.440	0.698	0.923	14.559	0.523

注:a:最佳临界点

表 2 HbA1c 诊断糖调节受损的切点

HbA1c(%)	敏感性	特异性	尤登指数	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
5.5	0.946	0.099	0.045	0.381	0.757	1.050	0.545
5.6	0.916	0.149	0.063	0.387	0.751	1.076	0.564
5.7	0.869	0.213	0.082	0.393	0.735	1.104	0.615
5.8	0.801	0.300	0.101	0.402	0.720	1.144	0.663
5.9	0.729	0.395	0.124 <sup>a</sup>	0.414	0.713	1.205	0.686
6.0	0.628	0.492	0.120	0.421	0.692	1.236	0.756
6.1	0.516	0.587	0.103	0.423	0.674	1.249	0.825
6.2	0.404	0.677	0.081	0.423	0.659	1.251	0.880
6.3	0.307	0.743	0.049	0.412	0.646	1.195	0.933
6.4	0.212	0.796	0.008	0.379	0.632	1.039	0.990

注:a:最佳临界点

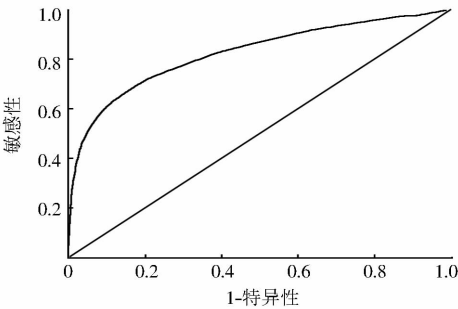
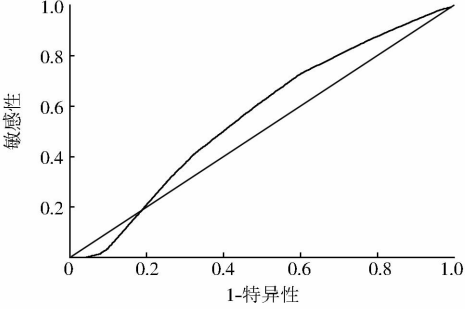


图 1 HbA1c 诊断糖尿病的受试者工作特征曲线



注:IGR:糖调节受损;曲线下面积0.558,95% CI:0.545~0.570

图 2 HbA1c 诊断 IGR 的受试者工作曲线

表 3 不同年龄段人群的 HbA1c 水平( $\bar{x} \pm s$ )

年龄(岁)	人数[n(%)]	NGT	NDM	IGR	总人群	切点(%)	敏感性(%)	特异性(%)
40~49	1 394(15.8)	5.70±0.41	6.85±1.46	5.89±0.38	5.83±0.62	6.1	0.576	0.797
50~59	3 712(42.2)	5.87±0.35	6.85±1.62	6.05±0.42	6.07±0.74	6.3	0.776	0.748
60~69	2 810(31.9)	5.93±0.35	6.94±1.34	6.10±0.38	6.18±0.75	6.5	0.679	0.822
70~	887(10.1)	5.98±0.34	7.02±1.55	6.10±0.39	6.30±0.91	6.6	0.684	0.804
总计	8 803(100)	5.86±0.37	7.01±1.48	6.06±0.40	6.09±0.76	6.4	0.680	0.868

注:NGT:正常糖耐量;NDM:新诊断糖尿病;IGR:糖调节受损

2.4 HbA1c 在糖尿病高危人群中诊断糖尿病的切点  
将 8 803 名既往无糖尿病病史者满足以下条件之一:年龄 $\geq 45$ 岁;体重指数 $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 纳为糖尿病高危人群进行亚组分析,结果显示有 8 544 名(97%)糖尿病高危人群,年龄( $58.49 \pm 7.77$ )岁。

在糖尿病高危人群中,HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点仍为 6.4%,其敏感性为 68.2%,特异性为 86.8%。ROC 曲线下面积为 0.842 (95% CI:0.828 ~ 0.856,图 3)。

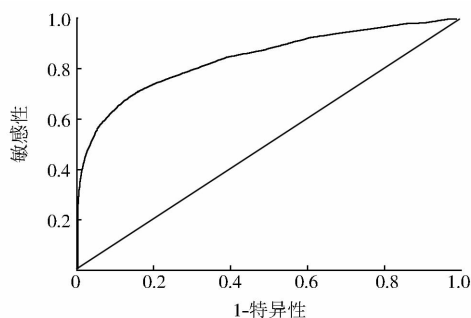


图 3 HbA1c 在糖尿病高危人群诊断糖尿病的受试者工作特征曲线

### 3 讨论

HbA1c 具有变异性小、采血量少、检测方便、患者无须特殊准备等优势<sup>[5]</sup>。2010 年 ADA 已将 HbA1c 列为糖尿病诊断标准之一<sup>[6]</sup>。但是不同的种族、地域其 HbA1c 的切点可能存在差异。国内尚无 HbA1c 诊断糖尿病的统一标准。

2011 年 ADA 推荐的 HbA1c  $> 6.5\%$  诊断糖尿病,其标准是基于美国人群的广泛调查,也许并不适用于中国人。美国 NHANES III (1988—1994) 和 NHANES (1999—2004) 基于不同人群调查结果得出,HbA1c 诊断糖尿病的切点为 6.1% 和 5.8%<sup>[7-8]</sup>。印度某社区的研究和来自加拿大的多种族研究发现,HbA1c 诊断糖尿病切点分别为 6.5% 和 5.9%<sup>[9-10]</sup>。本研究针对中国西南地区人群,所得 HbA1c 最佳切点为 6.4%,其诊断糖尿病的敏感性(68.0%)及特异性(86.8%)与上述不同地区、种族的 HbA1c 最佳切点敏感性及特异性类似,这些切点的差异可能是由于所选取的人群年龄、样本量、地域及种族的不同所造成。

本研究 HbA1c 诊断糖尿病最佳切点为 6.4%,与国内文献报道的 HbA1c 诊断切点 6.1% ~ 6.4% 基本一致<sup>[11-12]</sup>。略高于 Bao 等<sup>[13]</sup>研究选择的 $\geq 20$  岁全人群诊断糖尿病的切点(6.3%),其特异性为 96.1%,敏

感性为 62.8%。本研究的 HbA1c 6.4% 诊断糖尿病有最佳敏感性(68.0%)的同时,亦有较高的特异性(86.8%)。在诊断疾病时,在兼顾敏感性的同时,更加强调整特异性<sup>[14]</sup>。

许多研究显示,单纯采用空腹血糖筛查糖尿病虽简单易行,但会使一部分仅 2 hPG  $\geq 11.1$  mmol/L 的糖尿病患者漏诊<sup>[15]</sup>。全国流行病学调查显示,中国人群中新诊断糖尿病患者 49% 是餐后血糖升高。本研究单独使用空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 诊断 NDM 时,敏感性为 54.4%,有 45.6% (551/1 208) 的人被漏诊,较 HbA1c  $\geq 6.4\%$  作为切点时诊断 NDM 的敏感性明显偏低,HbA1c  $\geq 6.4\%$  诊断糖尿病仅 32% 漏诊。已报道空腹血糖每天的变异系数为 12% ~ 15%<sup>[16]</sup>。HbA1c 比空腹血糖更稳定,月变异系数小于 2%,故使用 HbA1c 可能优于单独使用空腹血糖。

本研究按年龄段(10 岁为一个年龄段)进行分析,发现总人群及 NGT 人群 HbA1c 水平随年龄的增长而升高,70 岁以上人群的 HbA1c 诊断糖尿病切点(6.6%)高于 40 ~ 49 岁年龄组人群(6.1%)。这与田慧等<sup>[5]</sup>的研究相似。他们的研究得出 60 岁以上的社区组 HbA1c 诊断糖尿病切点(5.9%)高于 20 岁以上的院校组(5.7%),而总人群诊断糖尿病的切点亦为 5.9%,与 60 岁以上的社区组相同。ADA、WHO 虽将 HbA1c 诊断糖尿病切点定为 6.5%,但并未指定其具体人群的年龄。本研究不同年龄段人群中 HbA1c 诊断糖尿病的切点值有明显差异,表明年龄对 HbA1c 切点值有较大影响,是否需要设定年龄特异的 HbA1c 切点值得探讨。

本研究使用 ROC 曲线得出 HbA1c 诊断高危人群糖尿病与诊断总人群糖尿病的切点(尤登指数最大者)一致,均为 6.4%,考虑本研究选取的人群年龄为 40 岁及以上中老年人群,故无明显差别。

本研究在糖尿病高危人群中以血糖诊断糖尿病 1 201 例,其中 206 例空腹血糖  $< 6.1$  mmol/L,189 例 HbA1c  $< 6.1\%$ 。提示如果对 HbA1c  $\geq 6.1\%$  的疑诊患者再测定 2 hPG,较单纯使用空腹血糖筛查糖尿病的漏诊率低,且既能简化临床操作,又能提高疾病的诊断能力,从而达到早期诊断的目的。

本研究在诊断 IGR 时的曲线下面积为 0.558,准确性较低,故 HbA1c 不适合作为诊断 IGR 的指标,这与周翔海和纪立农<sup>[17]</sup>的研究相似。

在本研究中,NDM 及糖尿病前期总患病率

(50.7%, 即 13.7% + 37.0%) 显著高于以往的报道, 可能与下列因素有关: (1) 本研究调查对象为中老年人, 年龄较大, 是糖尿病高发人群。(2) 调查对象年龄构成不一致及调查时间晚于许多研究 3~5 年。(3) 与全国调查比较, 贵阳市调查人群具有更高的体重指数 (24.0 kg/m<sup>2</sup> 比 23.7 kg/m<sup>2</sup>) 及腰围 (84.2 cm 比 80.7 cm)<sup>[18]</sup>。本研究对象在性别匹配方面欠理想, 导致男、女比例较悬殊, 为不足之处。本研究结果显示年龄对 HbA1c 诊断糖尿病切点值有较大影响, 将来还需进一步开展青年人群中 HbA1c 诊断糖尿病切点值的研究。

### 参 考 文 献

- [1] Rose E, Ketchell D, Markova T. Clinical inquiries. Does daily monitoring of blood glucose predict hemoglobin A1c levels? [J]. J Fam Pract, 2003, 52(6): 485-490.
- [2] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2011. Available from: URI: <http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis-diabetes2011/en/>
- [3] Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, et al. Is the measurement of glycated hemoglobin A1c alone an efficient screening test for undiagnosed diabetes? Japan National Diabetes Survey [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(2): 251-256.
- [4] Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review [J]. Diabet Med, 2007, 24(4): 333-343. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02106.x.
- [5] 田慧, 李春霖, 方福生, 等. 糖化血红蛋白诊断糖尿病切点的横断面研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 375-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.05.004.
- [6] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2010, 33(Suppl 1): S62-S69. DOI: 10.2337/dc10-S062.
- [7] Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U. S. population [J]. Diabetes Care, 2000, 23(2): 187-191.
- [8] Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population [J]. Diabetes Care, 2007, 30(9): 2233-2235. DOI: 10.2337/dc07-0585.
- [9] Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2832-2835. DOI: 10.1210/jc.2009-2433.
- [10] Anand SS, Razak F, Vuksan V, et al. Diagnostic strategies to detect glucose intolerance in a multiethnic population [J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 290-296.
- [11] 王连升, 庄兴, 张琦, 等. 糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值 [J]. 临床检验杂志, 2011, 29(3): 193-194.
- [12] 储小宏, 丛安丽, 吴邦庆, 等. HbA1c 与 OGTT 在糖尿病诊断中的应用比较 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 57(9): 982-983.
- [13] 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: c2249. DOI: 10.1136/bmj.c2249.
- [14] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1327-1334. DOI: 10.2337/dc09-9033.
- [15] Deepa R, Shanthi Rani S, Premalatha G, et al. Comparison of ADA 1997 and WHO 1985 criteria for diabetes in south Indians—the Chennai Urban Population Study. American Diabetes Association [J]. Diabet Med, 2000, 17(12): 872-874.
- [16] Petersen PH, Jørgensen LG, Brandslund I, et al. Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and HbA1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2005, 240: 51-60. DOI: 10.1080/00365510500236135.
- [17] 周翔海, 纪立农. 空腹血糖和糖化血红蛋白用于筛查糖尿病的研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 203-205. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2005.03.018.
- [18] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.

(收稿日期: 2015-12-21)

## • 消息 •

### 《国际内分泌代谢杂志》微信公众号开通

微信号: 国际内分泌代谢杂志。欢迎广大作者及读者关注, 提出宝贵的意见和建议。所有作者可通过用户名及密码在手机上查询稿件的处理状态, 检索相关文章。

本刊编辑部