



УДК 616.379-008.64-07-036.86

CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF PREDIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY: LITERATURE REVIEW**КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ПРЕДІАБЕТУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ОЖИРІННЯМ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Tolstikova O.O. / Толстікова О.О.

MD, PhD in medicine, c.med.s., associate prof. / к.мед.н., доцент

ORCID 0000-0002-4952-1080

Dnipro State Medical University, Dnipro city, Ukraine

Department of Pediatrics 3 and Neonatology

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Кафедра педіатрії 3 та неонатології

Анотація. Ожиріння в усьому світі продовжує зростання, у тому числі серед дітей та підлітків, набуваючи риси глобальної пандемії та призводячи до розвитку цукрового діабету. Предіабет, що передує діабету, визначають як концентрацію глюкози в крові, що перевищує норму, але нижчу за порогові значення діабету. Визначенню сучасних критеріїв діагностики предіабету у дітей та підлітків з ожирінням присвячений даний огляд літератури.

Ключові слова: предіабет, діагностика, оральний глюкозо-толерантний тест, глікований гемоглобін, рівень глюкози натщесерце, діти, підлітки, огляд літератури.

Надлишкова маса тіла й ожиріння часто спостерігаються у дітей і підлітків у найбільш розвинених країнах та в країнах, що розвиваються. Х поширення становить 20–35 % [1]. Ожиріння є багатофакторним захворюванням, в генезі якого грають роль як спадкові, так і багаточисленні фактори зовнішнього впливу [2]. Зі збільшенням частоти ожиріння серед дітей та підлітків, медичні працівники повинні розпізнавати та діагностувати супутні ожирінню захворювання, такі як цукровий діабет (ЦД) та предіабет (ПД), ще на початку їх розвитку [3]. ПД, який зазвичай визначають як концентрацію глюкози в крові, що перевищує норму, але нижчу за порогові значення ЦД, є станом високого ризику розвитку ЦД. Докази підтверджують зв'язок між ПД у дитинстві та розвитком ЦД в молодому віці [3, 4]. Поширеність ПД серед підлітків становить 16,1% і зростає [4]. Хоча існує загальний консенсус щодо необхідності скринінгу на ЦД у дітей та підлітків із високим ризиком, суперечки щодо найбільш підходящих методів скринінгу продовжуються. У 2009 році Міжнародний комітет експертів рекомендував використовувати глікований гемоглобін (HbA1C) як діагностичний засіб для ЦД та ПД [5], що було схвалено Американською діабетичною асоціацією (ADA) у 2010 році [6]. До цього аналіз глюкози в крові був ексклюзивним методом діагностики ЦД. Одним із основних обмежень було те, що ця зміна базувалася на епідеміологічних дослідженнях лише серед дорослого населення [7, 8]. У 2017 році ADA продовжує рекомендувати скринінг на ЦД за допомогою HbA1C, особливо у осіб із надмірною вагою (ІМТ \geq 85-й перцентиль для віку та статі) з двома з наступних факторів ризику: ознаки резистентності до інсуліну (наприклад, acanthosis nigricans) або станів, пов'язаних з резистентністю до інсуліну (наприклад, гіпертензія, дисліпідемія, синдром полікістозних яєчників,



мала вага при народженні для гестаційного віку), або мати з ЦД або гестаційним діабетом під час виношування дитини [9].

Педіатри дотримувались цих вказівок, проводячи скринінг пацієнтів на ПД та ЦД, використовуючи, зокрема, випадкові заходи, такі як НвА1С. НвА1С вимірює неферментативне глікозилювання гемоглобіну і може бути надійно використаний для діагностики ПД та ЦД у дорослих.

Діагностичні критерії ПД включають НвА1С 5,7–6,4%; рівень глюкози в плазмі натще (ГН) 5,6–6,9 ммоль/л, що свідчить про порушення глюкози натще; або 2-годинний рівень глюкози 7,8–11,0 ммоль / л під час проведення орального тесту на толерантність до глюкози (ОГТТ), що свідчить про порушення толерантності до глюкози (ПТГ) [9-11]. Відповідно до керівних принципів ADA, ті ж критерії застосовуються до дитячого населення [9, 12]. ОГТТ, який вважається золотим стандартом для діагностики ПД та ЦД, має обмеження, включаючи необхідність його проведення натщесерце [13, 14]. Випадкове вимірювання НвА1С не вимагає голодування, а тому є більш зручним. Значення НвА1С відносно стабільні після збору [12, 15] і відображають приблизний рівень глікемії протягом 3 місяців. Показано, що рівень НвА1С має меншу повсякденну, та внутрішньоклітинну варіабельність, ніж концентрація глюкози у плазмі крові [13, 14, 16]. Проте, серед молодих людей із ожирінням спостерігаються варіації результатів НвА1С у межах різних методологій [15, 16]. Крім того, умови, що включають високий обмін еритроцитів, включаючи гемоглобінопатії, анемію, вагітність, недавню крововтрату або переливання крові, гемоліз або вживання еритропоєтину, заважають надійності НвА1С як глікемічного показника [17, 19]. Дослідження дорослих показали, що НвА1С є хорошим предиктором ускладнень, пов'язаних з ЦД [18]. Однак дослідження у дітей та підлітків продемонстрували, що НвА1С має нижчу чутливість та специфічність, ніж ОГТТ, при діагностиці як ПД, так і ЦД [20, 21]. Продемонстровано, що серед дітей та підлітків значення НвА1С від 5,7 до 6,4% мають лише 47% відповідності ОГТТ, тоді як НвА1С $\geq 6,5\%$ мають 62% відповідності ОГТТ. Хоча автори зазначили, що зменшення порогу НвА1С до 5,8% покращило б чутливість [22]. Показник ІМТ, НвА1С та НОМА-IR суттєво асоціюються з ПД [24, 25]. Сам по собі НвА1С як діагностичний засіб ПД у дитячої популяції є поганим дискримінатором ПД у дітей із надмірною вагою та ожирінням [26, 27]. Поширеність ПД на основі ГН у досліджуваній популяції становила 26%. Цей результат узгоджується з іншими дослідженнями, що повідомляють про поширеність ГН і ПТГ у 12,3–28,0% серед дітей із надмірною вагою / ожирінням у США та підлітків різних етнічних груп [26-28].

Як було показано в дослідженнях [29, 30], у пацієнтів з ПД спостерігався більш високий рівень НОМА-IR [31] та більш високий 2-годинний рівень інсуліну в плазмі крові на ОГТТ [32], що свідчить про більш високий ступінь резистентності до інсуліну, що є добре відомим попередником ЦД 2 типу [33].

ПД є станом високого ризику для розвитку ЦД, і медичну допомогу слід приділяти особам з ПД, які мають ознаки і симптоми резистентності до інсуліну навіть у молодому віці [34]. Присутність acanthosis nigricans вважається маркером гіперінсулінемії та резистентності до інсуліну [35]. Однак



інші дослідження не виявили або виявили мінімальний зв'язок між акантозом нігрікан і рівнем інсуліну або чутливістю до інсуліну після коригування віку та ожиріння у дітей із надмірною вагою різних етнічних груп [34]. Клінічне використання acanthosis nigricans як показника гіперінсулінемії не є остаточним [33].

Незважаючи на те, що у предіабетичної групи рівень НВА1С був вищий, а він тісно пов'язаний з результатами ОГТТ, коли для виявлення ПД на ОГТТ використовували показник НВА1С $\geq 5,7\%$, показники НВА1С були низькими.

Оптимальним НВА1С для виявлення ПД було 5,7%, що мало відносно високу чутливість (70%), але низьку специфічність (48%). Чутливість граничного значення 5,7% для виявлення ПД була вищим у ряді досліджень, ніж повідомлялося раніше у дітей [34, 35]. Оцінка НВА1С, НОМА-IR та ВМІ рахуються найсильнішими предикторами ПД у ряді досліджень.

Як вищий рівень НОМА-IR, так і вищий рівень НВА1С збільшували шанси на наявність ПД. Вищий показник ІМТ вказував на підвищений ризик ПД. Всі ці три предиктори, враховуючи їх разом, забезпечували кращу діагностичну інформативність ПД, ніж НВА1С або НОМА-IR. Таким чином, НВА1С може бути використаний як клінічний інструмент для прогнозування ПД у дітей, коли його враховують з іншими клінічними предикторами. НОМА-IR як міра інсулінорезистентності використовується для дослідницьких цілей і не використовується для діагностики інсулінорезистентності через відсутність стандартизації аналізів інсуліну [35, 36]. Не рекомендують використання НОМА-IR для прогнозування ПД у дітей із ожирінням. Вимірювання НВА1С має ряд переваг перед іншими методами діагностики, включаючи те, що його легше отримати, ніж ОГТТ або вимірювання маркерів сироватки натще. Для виявлення більшої кількості дітей, яким загрожує розвиток ЦД, випадковий НВА1С може слугувати корисним скринінговим інструментом. Однак, лише вимірювання НВА1С слід застосовувати з обережністю у дітей та підлітків через низьку чутливість. Повна клінічна картина, включаючи результати фізикального обстеження, сімейний анамнез та інші лабораторні параметри, повинні враховуватися зі значенням НВА1С при визначенні ризику ЦД та ПД. Повторне вимірювання НВА1С може покращити його чутливість [37]. Потрібні додаткові дослідження для перевірки надійних маркерів ПД та ЦД у дітей.

Висновки.

1. НВА1С є легкодоступним скринінгом на ПД, але є недостатньою ознакою ПД через низьку специфічність (48,8%).
2. Додаткове тестування з повторним вимірювання НВА1С та ОГТТ є більш інформативним для діагностики ПД у дітей та підлітків з ожирінням.
3. Оцінка ВМІ, НВА1С та НОМА-IR є важливими предикторами розвитку ПД та, разом узяті, забезпечують кращу діагностику ПД.
4. Сучасні маркери, які використовуються у дітей та підлітків з ожирінням для скринінгу ПД, не є досконалими, і необхідні подальші дослідження.

Література:

1. Агарков С.Ф., Толстикова Е.А. (2015) Сравнительная оценка



липидограммы, лептин- и адипонектинемии у подростков и лиц молодого возраста с метаболическим синдромом. Здоровье ребенка. №7 (67). С. 93-96.

2. Толстікова, О.О., Агарков, С.Ф. (2019) Сучасні уявлення про метаболічний синдром у дітей та підлітків. Лікарська справа. Врачебное дело (№ 5/6). С. 27-39. ISSN 1019-5297.

3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 35: S 64–71.

4. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the right diagnosis to optimize treatment. Can J Diabetes 2016; 40:449–54.

5. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: An international cohort study. Lancet 2015; 386:957–63.

6. Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. BMJ Open 2015;5: e009088.

7. Fatima A, Khawaja KI, Burney S, et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus: Are they mutually exclusive? Singapore Med J 2013; 54:396–400.

8. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:422–6.

9. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med 2013; 30:803–17.

10. Redondo MJ, Rodriguez LM, Escalante M, et al. Types of pediatric diabetes mellitus defined by anti-islet autoimmunity and random C-peptide at diagnosis. Pediatr Diabetes 2013; 14:333–40.

11. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. Diabetes Care 2016; 39:337–44.

12. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Executive summary: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011; 57:793–8.

13. Nakagami T, Takahashi K, Suto C, et al. Diabetes diagnostic thresholds of the glycated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels considering the 5-year incidence of retinopathy. Diabetes Res Clin Pract 2017; 124:20–9.

14. Sabanayagam C, Khoo EY, Lye WK, et al. Diagnosis of diabetes mellitus using HbA1c in Asians: Relationship between HbA1c and retinopathy in a multiethnic Asian population. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:689–96.

15. Ito C. Evidence for diabetes mellitus criteria in 2010 using HbA1c. Diabetol Int 2013;4:9–15. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13340-012-0086-7>.

16. Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cut off perform? Diabetes Metab Syndr Obes 2013; 6:477–91.

17. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardio-vascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010; 362:800–11.

18. International Diabetes Federation. Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes



mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:299–

309. [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(11\)00131-8/pdf](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00131-8/pdf).

19. Nielsen AA, Petersen PH, Green A, et al. Changing from glucose to HbA1c for diabetes diagnosis: Predictive values of one test and importance of analytical bias and imprecision. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:1069–77.

20. Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in Canada (2007–2011) according to fasting plasma glucose and HbA1c screening criteria. *Diabetes Care* 2015; 38:1299–305.

21. Karnchanasorn R, Huang J, Ou HY, et al. Comparison of the current diagnostic criterion of HbA1c with fasting and 2-hour plasma glucose concentration. *J Diabetes Res* 2016; 2016:6195494.

22. Son JI, Rhee SY, Woo JT, et al. Hemoglobin A1c may be an inadequate diagnostic tool for diabetes mellitus in anemic subjects. *Diabetes Metab J* 2013; 37:343–8.

23. Attard SM, Herring AH, Wang H, et al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes* 2015; 5: e166.

24. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, et al. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015; 445:107–14.

25. Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Pillay TD, et al. Glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose relationships in sea-level and high-altitude settings. *Diabet Med* 2017; 34:804–12.

26. Carson AP, Muntner P, Selvin E, et al. Do glycemic marker levels vary by race? Differing results from a cross-sectional analysis of individuals with and without diagnosed diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4: e000213.

27. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, et al. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12: e0171315.

28. Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, et al. Should the hemoglobin A1c diagnostic cutoff differ between blacks and whites? A cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2012; 157:153–9.

29. Davidson MB, Schriger DL. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: Implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:415–21.

30. Sacks DB. A1C versus glucose testing: A comparison. *Diabetes Care* 2011; 34:518.

31. Christophi CA, Resnick HE, Ratner RE, et al. Confirming glycemic status in the Diabetes Prevention Program: Implications for diagnosing diabetes in high risk adults. *J Diabetes Complications* 2013; 27:150–7.

32. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 355: i5953.

33. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: A prospective cohort analysis of the



Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 5:34–42.

34. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665–73.

35. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: The Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med* 2012; 29: e279–85.

36. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: Implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:145–50.

37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.

Abstract. *Obesity continues to grow worldwide, including among children and adolescents, becoming a global pandemic and leading to the development of diabetes. Prediabetes that precedes diabetes is defined as a blood glucose concentration that exceeds the norm but is below the diabetes threshold. This review of the literature is devoted to the definition of modern criteria for the diagnosis of prediabetes in children and adolescents with obesity.*

Key words: *prediabetes, diagnosis, oral glucose tolerance test, glycated hemoglobin, fasting glucose level, children, adolescents, literature review.*