

Diagnostyka cukrzycy z wykorzystaniem hemoglobiny glikowanej w trakcie hospitalizacji ze szczególnym uwzględnieniem chorych z hiperglikemią na czczo

Diagnosis of diabetes mellitus using glycated haemoglobin during hospitalization, especially among patients with fasting hyperglycemia

PIOTR PIETRASIK, DARIUSZ MOCZULSKI

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wprowadzenie. Cukrzyca jest chorobą społeczną o stale wzrastającej chorobowości. Wczesne rozpoznanie choroby ma duże znaczenie w zapobieganiu powikłaniom tego schorzenia. Diagnostyka cukrzycy może opierać się na pomiarze stężenia glukozy we krwi lub na pomiarze odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Cel. Ocena chorobowości świeżo rozpoznanej cukrzycy diagnozowanej w oparciu o HbA1c w trakcie hospitalizacji u chorych z hiperglikemią szpitalną w populacji polskiej.

Materiały i metody. Oznaczono stężenie glukozy na czczo we krwi (FBG) i odsetek HbA1c u 239 pacjentów przyjmowanych z różnych przyczyn do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy. Na podstawie wartości FBG (próg 7,0 mmol/l) i HbA1c (próg 6,5%) wyodrębniono 4 grupy chorych. Świeżo rozpoznana cukrzyca definiowana jako obecność glikemii na czczo $\geq 7,0$ mmol/l i odsetka hemoglobiny glikowanej $\geq 6,5\%$.

Wyniki. U 25,9% hospitalizowanych chorych (62 pacjentów) w pierwszym pomiarze glikemii na czczo stwierdzono hiperglikemię szpitalną (definiowaną jako FBG $\geq 7,0$ mmol/l), a u 18,0% (43 pacjentów) odsetek HbA1c wyniósł $\geq 6,5\%$. Świeżo rozpoznana cukrzyca w badanej populacji na podstawie łącznego pierwszego oznaczenia FBG i HbA1c wystąpiła u 7,1% (17 chorych). Grupa ta miała wyższy wskaźnik masy ciała, glikemię na czczo oraz HbA1c, a niższe stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji HDL niż grupa z FBG $< 7,0$ mmol/l i HbA1c $< 6,5\%$. Jednak pod względem większości analizowanych parametrów grupa ze świeżo rozpoznaną cukrzycą nie różniła się od pozostałych grup.

Wnioski. Występowanie świeżo rozpoznanej cukrzycy było dość częstym zjawiskiem w badanej populacji. Wykorzystanie oznaczenia odsetka HbA1c u chorych w trakcie hospitalizacji było pomocne w rozpoznaniu cukrzycy i odróżnieniu jej od hiperglikemii stresowej.

Słowa kluczowe: cukrzyca, rozpoznanie, hemoglobina glikowana, glikemia na czczo, hiperglikemia

Introduction. Diabetes mellitus is an ever increasingly prevalent social disease. Early diagnosis of diabetes is crucial in the prevention of complications. Diagnosing diabetes can be based on a measurement of the concentration of glucose in the blood or the glycated haemoglobin level (HbA1c).

Aim. To assess the prevalence in the Polish population of newly diagnosed diabetes based on an HbA1c level blood test among hospitalized patients with hospital-related hyperglycaemia.

Materials & methods. Measurements were made of fasting blood glucose (FBG) and HbA1c levels in 239 patients with no previous history of diabetes mellitus, admitted for various reasons to the Department of Internal Medicine and Nephrodiabetology. 4 sets of patients were grouped based on their FBG (a threshold of 7.0 mmol/l) and HbA1c levels (a threshold of 6.5%). Newly diagnosed diabetes was defined as a fasting blood glucose presence of ≥ 7.0 mmol/l and a glycated haemoglobin level of $\geq 6.5\%$.

Results. In the first fasting blood glucose measurement, 25.9% of the hospitalized individuals (62 patients) were diagnosed with hospital-related hyperglycaemia (defined as an FBG of ≥ 7.0 mmol/l) and 18.0% (43 patients) had HbA1c of $\geq 6.5\%$. Of those examined, 7.1% (17 patients) had newly diagnosed diabetes based on a combined first measurement of FBG and HbA1c. This group had a higher BMI, FBG and HbA1c and a lower total cholesterol concentration and HDL fraction than the group with an FBG of < 7.0 mmol/l and an HbA1c of $< 6.5\%$. However, in terms of most of the analyzed parameters, the group with newly diagnosed diabetes did not differ from the remaining groups.

Conclusion. Newly diagnosed diabetes was a quite common phenomenon among the studied population. Among hospitalized patients, the HbA1c proved helpful in diagnosing diabetes mellitus and distinguishing it from stress-induced hyperglycaemia.

Key words: diabetes mellitus, diagnosis, glycated haemoglobin, fasting blood glucose, hyperglycaemia

© Hygeia Public Health 2018, 53(3): 299-306

www.h-ph.pl

Nadesłano: 26.06.2018

Zakwalifikowano do druku: 20.07.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. med. Piotr Pietrasik

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii

Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

tel. 42 639 35 71, e-mail: piotrekpietrasik@gmail.com

Wprowadzenie

Cukrzyca stanowi obecnie jeden z największych problemów medycznych i społecznych na świecie i dlatego została uznana przez ONZ i WHO za pierwszą niezakaźną chorobę epidemiczną [1]. Od drugiej połowy XX w. na świecie obserwuje się stały wzrost zapadalności na cukrzycę. Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation – IDF*) blisko 2,5 mln osób w wieku 18-99 lat chorowało w Polsce na cukrzycę w 2017 r., co daje częstość 7,8%, w tym 45,1% pacjentów nie wiedziało o swojej chorobie [2]. Częstym problemem jest opóźnione rozpoznanie cukrzycy typu 2, a szacunkowy czas od zachorowania do diagnozy to 8 lat [3]. Skutkuje to zwiększoną częstością rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych już przy rozpoznaniu choroby (sięgającą nawet 48%) [4-6].

Diagnostyka cukrzycy w Polsce wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2018 r. opiera się wyłącznie na pomiarze stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej [7]. Natomiast w 2010 r. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association – ADA*) uznało hemoglobinę glikowaną (HbA1c) za kryterium rozpoznania cukrzycy, z wartością $\geq 6,5\%$ jako próg diagnostyczny [8]. Odsetek HbA1c 5,7-6,4% uznano za stan przedcukrzycowy. PTD nie zaleca używania HbA1c do rozpoznania cukrzycy ze względu na niewystarczającą kontrolę jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA1c w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji [9].

Oznaczanie odsetka HbA1c w porównaniu do pomiarów glikemii ma wiele zalet, w tym nie zależy od wpływu czynników zewnętrznych, jak ostra choroba czy stres, spożyty pokarm. Pomiar HbA1c charakteryzuje się większą stabilnością przedlaboratoryjną i mniejszą zmiennością wewnątrzsobniczą niż oznaczenie glikemii na czczo i 2 godziny po doustnym teście tolerancji glukozy (*Oral Glucose Tolerance Test – OGTT*) [10]. Z ww. powodów wydaje się, że zastosowanie HbA1c do rozpoznania cukrzycy mogłoby uprościć diagnostykę cukrzycy, szczególnie w szpitalu i ułatwić rozpoczęcie wcześniejszego jej leczenia. Z wad oznaczenia hemoglobiny glikowanej należy wymienić m.in. konieczność standaryzacji metody oznaczania HbA1c i problem z dostępem do tej metody we wszystkich regionach Polski oraz wyższy koszt badania niż glikemii na czczo, ale porównywalny z kosztem wykonania OGTT. Wartość HbA1c może być zaburzona przez czynniki niezwiązane z glikemią, takie jak rasa, niedokrwistość (hemolityczna, z niedoboru żelaza), nagła i znaczna utrata krwi, dializoterapia, choroby nerek i wątroby, hemoglobinopatie oraz wiek. W wielu badaniach zaobserwowano, iż odsetek HbA1c $\geq 6,5\%$ jest za wysoki do rozpoznania

cukrzycy i charakteryzuje się za niską czułością [11]. Mimo wymienionych ograniczeń oznaczenie odsetka HbA1c wiąże się z mniejszą ilością błędów i trudności w porównaniu z oznaczeniem glikemii [12]. Pomiar odsetka HbA1c jest uważany w niektórych badaniach za najlepszy pojedynczy test do diagnostyki cukrzycy [13].

Często spotykaną sytuacją w codziennej pracy w szpitalu, niejasną pod względem diagnostycznym, jest wystąpienie podwyższonego stężenia glukozy we krwi w trakcie hospitalizacji u chorych bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy. Może to być skutkiem ostrej choroby będącej przyczyną hospitalizacji, stresu lub leków, ale również może świadczyć o nierozpoznanej wcześniej cukrzycy. Badania wskazują, iż pomiary odsetka HbA1c u pacjentów z hiperglikemią bez wcześniejszej rozpoznanej cukrzycy mogą różnicować hiperglikemię stresową i wcześniej nierozpoznaną cukrzycę podczas hospitalizacji [14-16]. Według wytycznych ADA z 2018 r. odsetek HbA1c $\geq 6,5\%$ przy przyjęciu do szpitala sugeruje, iż cukrzyca występowała przed aktualną hospitalizacją [17].

Częstość świeżo rozpoznanej cukrzycy wśród ogólnej populacji chorych hospitalizowanych wynosi od 1,9% na podstawie pomiaru stężenia glukozy na czczo do 32% w przypadku ostrego zespołu wieńcowego (OZW) na podstawie OGTT [18, 19]. Większość przeprowadzonych badań oceniających częstość cukrzycy i sposoby jej rozpoznania w warunkach hiperglikemii szpitalnej dotyczyła jednej wybranej grupy chorych, np. z OZW, udarem mózgu, krytycznie chorych lub w warunkach izby przyjęć [14, 15, 19, 21-24]. Jak dotychczas brak badań dotyczących diagnostyki cukrzycy u pacjentów z hiperglikemią szpitalną, hospitalizowanych z różnych przyczyn na oddziale chorób wewnętrznych, bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, z zastosowaniem HbA1c w populacji polskiej.

Cel

Ocena częstości występowania hiperglikemii szpitalnej oraz świeżo diagnozowanej cukrzycy w oparciu o hemoglobinę glikowaną u chorych z hiperglikemią szpitalną oraz charakterystyka grupy ze świeżo rozpoznaną cukrzycą na podstawie łącznych kryteriów glikemii na czczo i HbA1c w porównaniu do pozostałych grup chorych.

Materiały i metody

Badanie zostało przeprowadzone w latach 2012-2015 wśród świeżo przyjętych pacjentów do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi.

Kryteria włączenia do badań: 1. populacja polska (osoby posiadające obywatelstwo polskie) i 2. wiek ≥ 18 lat.

Kryteria wyłączenia: 1. rozpoznana przed aktualną hospitalizacją cukrzyca, 2. cukrzyca rozpoznana w dniu przyjęcia do szpitala na podstawie przygodnej glikemii ≥ 200 mg/dl z towarzyszącymi objawami hiperglikemii, 3. przyjmowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych przed aktualną hospitalizacją (z powodu ryzyka zaniżenia wyjściowej wartości glikemii na czczo), 4. stany zaburzające interpretację wartości HbA1c (nagła, znaczna utrata krwi przed oznaczeniem HbA1c lub przetoczenie KKCz przed oznaczeniem HbA1c) i 5. chorzy w terminalnym stadium choroby oraz zgon w trakcie hospitalizacji (z powodu współwystępowania wielu czynników zaburzających wyniki oznaczeń glikemii na czczo i HbA1c niemożliwych do wykluczenia u tych chorych, m.in. zwiększone wydzielanie hormonów stresu wpływających hiperglikemicznie związane z ciężkim stanem ogólnym, częste przetoczenia krwi i politerapią).

Przebieg badania

W pierwszym etapie badania oznaczono stężenie glukozy na czczo w surowicy krwi żyłnej (*fasting blood glucose* – FBG) w pierwszych dobach hospitalizacji u nowo przyjętych pacjentów do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii w trybie ostrym i planowym, którzy nie mieli wcześniej rozpoznanej cukrzycy.

Na podstawie pierwszego pomiaru glikemii na czczo wyodrębniono 3 grupy chorych [7]:

1. ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) – chorzy z hiperglikemią szpitalną;
2. 100-125 mg/dl (5,6 do 6,9 mmol/l) – z niepravidłową glikemią na czczo;
3. < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) – z normoglikemią.

W kolejnych dobach hospitalizacji oznaczano po raz drugi stężenie glukozy na czczo w surowicy krwi żyłnej (u wszystkich chorych w grupach z wyjściowo podwyższoną glikemią na czczo i u większości chorych z normoglikemią) oraz odsetek hemoglobiny glikowanej w pełnej krwi żyłnej u chorych ze wszystkich 3 grup. Oznaczanie odsetka HbA1c było wykonywane metodą immunoinhibicji (analizator Olympus AU640, firmy Beckman Coulter, USA), certyfikowaną przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), w laboratorium USK im. WAM-CSW w Łodzi. Precyzja w serii oznaczeń wynosiła 0,74% współczynnika zmienności (CV) dla wartości średniej 4,98%, precyzja ogółem wynosiła 1,32% CV dla średniej 4,98%. Wartości referencyjne HbA1c dla dorosłych przy użyciu tej metody wynoszą 4,0-6,2%.

Wartości HbA1c $\geq 6,5\%$ (zgodnie z wytycznymi ADA) przy współistniejącym pierwszym pomiarze stężenia glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) uznano za przemawiającą za rozpoznaniem cukrzycy w warunkach szpitalnych [8]. Wartości HbA1c w granicach 5,7-6,4% (zgodnie z wytycznymi ADA) świadczyły o podwyższonym ryzyku wystąpienia cukrzycy [8].

Następnie wyodrębniono 4 grupy chorych w oparciu o wartości wyjściowej glikemii na czczo i HbA1c w badanej populacji:

1. glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) i HbA1c $\geq 6,5\%$ – chorzy z hiperglikemią szpitalną u których rozpoznano cukrzycę;
2. glikemia na czczo < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) i HbA1c $\geq 6,5\%$ – w chorzy bez hiperglikemii szpitalnej, z wartością HbA1c sugerującą rozpoznanie cukrzycy;
3. glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) i HbA1c $< 6,5\%$ – chorzy ze stresową hiperglikemią szpitalną;
4. glikemia na czczo < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) i HbA1c $< 6,5\%$ – chorzy nie spełniający żadnych kryteriów rozpoznania cukrzycy.

Dodatkowo u tych chorych zostały uwzględnione dane demograficzne i kliniczne obejmujące: wiek, płeć, BMI, tryb przyjęcia do szpitala (nagły, planowy), przyczynę aktualnej hospitalizacji (wyróżniając infekcyjną – zapalenie płuc, ostre zapalenie oskrzeli, zakażenie układu moczowego i inne ostre choroby infekcyjne; kardiologiczną – przewlekłą niewydolność serca, chorobę wieńcową, arytmie i inne choroby serca; udary mózgu i przemijające napady niedokrwienia mózgu (*transient ischemic attack* – TIA) oraz inne), przyjmowane leki.

Analizowano wyniki dostępnych badań dodatkowych, w tym pomiary ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP) i rozkurczowego (*diastolic blood pressure* – DBP) oraz badań laboratoryjnych krwi: stężenie hemoglobiny (*hemoglobin* – HGB), leukocyty (*white blood cell* – WBC), stężenie cholesterolu całkowitego (*Total cholesterol*), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglicerydy (*triglycerides* – TG), stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), kreatyniny, szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) wyliczana wg wzoru CKD-EPI.

Protokoły badania zostały zatwierdzone i pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RNN/443/12/KB z dnia 22.05.2012 r. i RNN/136/13/KB z dnia 12.03.2013 r.).

Analiza statystyczna

Ocena statystyczna wyników obejmowała wyliczenie podstawowych danych statystyki opisowej ($M \pm SD$) oraz adekwatne dla celu badań testy statystyczne. Normalność rozkładu zmiennych zweryfikowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Analiza zmienności ilościowych została przeprowadzona przy pomocy nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa (w przypadku braku normalności) lub analizy wariancji (test jednoczynnikowej ANOVA) (przy rozkładzie normalnym) z wykorzystaniem testu post hoc Tukeya dla nierównych liczebności (test Spjotvolla-Stolinea). Dla porównania istotności różnic wyjściowej i drugiej wartości glikemii na czczo w grupie stosowano test kolejności par Wilcoxon (w przypadku braku normalności) lub test t dla prób zależnych (przy rozkładzie normalnym). Zmienne jakościowe przedstawiono jako częstość (procenty). Analizy jakościowej dokonano przy pomocy testu χ^2 . Zależność pomiędzy zmiennymi ilościowymi oceniono za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Dla wszystkich analiz testowych za poziom istotności statystycznej przyjęto $p=0,05$.

Analiza statystyczna została wykonana przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 12,5.

Wyniki

Grupa badawcza liczyła 239 osoby, w tym 148 kobiet (61,9%) i 91 mężczyzn (38,1%) w wieku 28-98 lat, średnia wieku wynosiła $70,5 \pm 14,5$ lat; średnie BMI $27,0 \pm 4,4$ kg/m² (od 17,8 do 40,2 kg/m²).

U 17 osób (7,1% badanej populacji) rozpoznano cukrzycę na podstawie pierwszego pomiaru glikemii na czczo $\geq 7,0$ mmol/l i odsetka HbA1c $\geq 6,5\%$. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między 4 wyodrębnionymi grupami w zależności od wieku, płci, wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, stężenia hemoglobiny, eGFR. Po dokonaniu stratyfikacji względem płci nie stwierdzono, aby płeć miała istotny wpływ na uzyskane wyniki (tab. I).

Chorzy z HbA1c $\geq 6,5\%$ zarówno z hiperglikemią, jak i bez niej, mieli wyższe BMI niż chorzy z HbA1c $< 6,5\%$. Pacjenci z hiperglikemią szpitalną (zarówno z HbA1c $\geq 6,5\%$, jak i $< 6,5\%$) częściej

Tabela I. Kliniczna i biochemiczna charakterystyka badanych grup ($M \pm SD$ lub %) / Table I. Clinical and biochemical characteristics of the studied groups ($M \pm SD$ or %)

Parametr /Parameter	HbA1c $< 6,5\%$		HbA1c $\geq 6,5\%$		p
	$< 7,0$ mmol/l	$\geq 7,0$ mmol/l	$< 7,0$ mmol/l	$\geq 7,0$ mmol/l	
FBG					
n (%)	151 (63,2)	45 (18,8)	26 (10,9)	17 (7,1)	
wiek (w latach) /age (in years)	$70,4 \pm 14,1$	$70,0 \pm 16,3$	$70,3 \pm 12,1$	$72,2 \pm 14,7$	NS*
płeć – kobiety /gender – women (%)	62,9	57,8	69,2	52,9	NS***
BMI (kg/m ²)	$26,7 \pm 4,2$	$25,6 \pm 4,3$	$28,5 \pm 5,9$	$29,2 \pm 3,2$	$< 0,05^{**}$
nagłe przyjęcia do szpitala /urgent admissions to hospital (%)	72,2	95,6	76,9	88,2	$< 0,01^{***}$
przyczyna hospitalizacji /cause of hospitalization:					
– infekcyjna /infection (%)	29,1	51,1	30,8	29,4	0,051***
– kardiologiczna /cardiological (%)	9,3	17,8	15,4	23,5	NS***
– udar mózgu i TIA /stroke and TIA (%)	13,2	13,3	11,5	11,8	NS***
– inne /others (%)	48,4	17,8	42,3	35,3	$< 0,01^{***}$
SBP (mmHg)	$134,0 \pm 24,9$	$132,0 \pm 26,8$	$131,9 \pm 22,6$	$132,6 \pm 20,5$	NS*
DBP (mmHg)	$78,7 \pm 13,6$	$79,7 \pm 16,0$	$76,2 \pm 14,2$	$79,9 \pm 11,3$	NS*
nadciśnienie tętnicze /hypertension ^a (%)	61,7	51,2	64,0	56,2	NS***
cholesterol całkowity /Total cholesterol (mmol/l)	$4,7 \pm 1,3$	$4,2 \pm 1,2$	$4,6 \pm 1,6$	$4,0 \pm 1,1$	$< 0,05^*$
HDL-cholesterol (mmol/l)	$1,3 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,4$	$< 0,001^*$
LDL-cholesterol (mmol/l)	$2,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,5$	$2,4 \pm 0,9$	NS**
TG (mmol/l)	$1,6 \pm 1,3$	$1,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,4$	$1,8 \pm 1,0$	NS*
hipercholesterolemia ^b (%)	25,7	19,5	37,5	33,3	NS***
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	$60,1 \pm 24,7$	$63,3 \pm 26,0$	$52,3 \pm 23,8$	$57,6 \pm 21,2$	NS**
HGB (g/dl)	$13,4 \pm 1,7$	$13,1 \pm 2,1$	$12,7 \pm 1,7$	$13,2 \pm 2,4$	NS*
WBC ($\times 10^3$ /mcl)	$9,2 \pm 3,9$	$11,5 \pm 5,1$	$9,3 \pm 3,0$	$9,4 \pm 4,1$	$< 0,05^*$
CRP (mg/l)	$47,4 \pm 73,3$	$91,4 \pm 101,1$	$72,7 \pm 73,9$	$57,4 \pm 74,9$	$< 0,01^*$
FBG – I pomiar /I measurement (mmol/l)	$5,4 \pm 0,8$	$8,4 \pm 1,4$	$5,5 \pm 0,8$	$8,6 \pm 1,7$	$< 0,001^*$
FBG – II pomiar /II measurement (mmol/l)	$5,1 \pm 0,7$	$5,6 \pm 1,4$	$6,0 \pm 1,0$	$6,9 \pm 1,8$	$< 0,001^*$
HbA1c (%)	$5,8 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,7$	$< 0,001^*$
leczenie glikokortykosteroidami /glucocorticosteroid treatment (%)	4,0	20,0	3,8	0	$< 0,01^{***}$

* test Kruskala-Wallisa /Kruskal-Wallis test; ** jednoczynnikowa ANOVA /single-factor ANOVA; *** test χ^2 /Chi-Squared test

^a nadciśnienie tętnicze /hypertension – definiowane jako rozpoznanie nadciśnienia tętniczego przed hospitalizacją /defined as history of hypertension before hospitalization

^b hipercholesterolemia – definiowana jako przyjmowanie statyny przed hospitalizacją /defined as taking statin before hospitalization

byli hospitalizowani w trybie nagłym niż chorzy bez hiperglikemii. Hiperglikemia stresowa była częstsza wśród chorych hospitalizowanych z przyczyn infekcyjnych ($p < 0,01$). Pacjenci z hiperglikemią stresową mieli wyższą leukocytozę i wyższe stężenie CRP niż chorzy z pierwszym FBG $< 7,0$ mmol/l i HbA1c $< 6,5\%$. Współczynnik korelacji Spearmana wyliczony pomiędzy pierwszym pomiarem CRP a pierwszym pomiarem glikemii na czczo wynosił $r = 0,278$; $p < 0,001$, a pomiędzy pierwszym oznaczeniem CRP a HbA1c $r = 0,235$; $p < 0,001$, co wskazuje na słabą korelację badanych parametrów. Grupa chorych z wyjściowym FBG $\geq 7,0$ mmol/l i HbA1c $\geq 6,5\%$ miała niższe stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji HDL niż pozostałe grupy (tab. I).

Chorzy z hiperglikemią nie różnili się istotnie pod względem wartości pierwszej glikemii na czczo, natomiast drugi pomiar glikemii na czczo był istotnie wyższy u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą niż z hiperglikemią stresową (odpowiednio: $6,9 \pm 1,8$ vs. $5,6 \pm 1,4$ mmol/l; $p < 0,05$). Ponadto chorzy bez hiperglikemii z HbA1c $\geq 6,5\%$ mieli wyższą wartość drugiej glikemii na czczo niż pacjenci z FBG $< 7,0$ mmol/l i HbA1c $< 6,5\%$ ($6,0 \pm 1,0$ vs. $5,1 \pm 0,7$ mmol/l; $p < 0,01$). Wartości wyjściowej i drugiej glikemii na czczo były istotnie niższe w grupie z hiperglikemią szpitalną ($8,4 \pm 1,4$ vs. $5,6 \pm 1,4$ mmol/l; $p < 0,001$) i w grupie ze świeżo rozpoznaną cukrzycą ($8,6 \pm 1,7$ vs. $6,9 \pm 1,8$ mmol/l; $p < 0,001$), natomiast nie różniły się istotnie w pozostałych grupach. W grupie z FBG $< 7,0$ mmol/l i HbA1c $\geq 6,5\%$ – jako jedynej – glikemia na czczo w drugim pomiarze nie spadała, a wykazywała tendencję do wzrostu ($5,5 \pm 0,8$ vs. $6,0 \pm 1,0$ mmol/l; $p = 0,12$). Wartości odsetka hemoglobiny glikowanej u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą oraz w grupie z FBG $< 7,0$ mmol/l i HbA1c $\geq 6,5\%$ nie różniły się, podobnie jak u chorych z hiperglikemią stresową oraz w grupie z FBG $< 7,0$ mmol/l i HbA1c $< 6,5\%$ (tab. I).

W pierwszym pomiarze glikemii na czczo u 62 chorych stwierdzono hiperglikemię szpitalną (35 kobiet, 27 mężczyzn, ogółem 25,9% badanej populacji, średnia wieku $70,5 \pm 15,9$ lat; średnie BMI $27,0 \pm 4,2$ kg/m²). Grupa z wartościami HbA1c $\geq 6,5\%$ liczyła 43 pacjentów (27 kobiet, 16 mężczyzn, ogółem 18,0% populacji, średnia wieku $71,0 \pm 13,1$ lat; średnie BMI $29,1 \pm 4,6$ kg/m²). Istotnie częściej stwierdzono przetrwałą hiperglikemię na czczo $\geq 7,0$ mmol/l w grupie chorych z HbA1c $\geq 6,5\%$ niż z HbA1c $< 6,5\%$ ($47,1$ vs. $11,1\%$ odpowiednio; $p < 0,01$), choć należy podkreślić, iż u ponad połowy chorych z odsetkiem HbA1c $\geq 6,5\%$ nastąpił spadek glikemii na czczo poniżej 7,0 mmol/l w drugim pomiarze (tab. II).

Wykorzystując samo oznaczenie odsetka HbA1c, w porównaniu z łącznym oznaczeniem wyjściowej glikemii na czczo i HbA1c, można rozpoznać istotnie

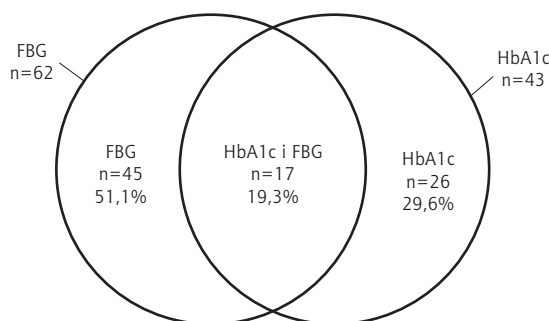
więcej nowych przypadków cukrzycy ($18,0$ vs. $7,1\%$; $p < 0,001$). Natomiast zastosowanie wspólnego pomiaru odsetka HbA1c z wyjściową glikemią na czczo, w porównaniu z samą 2-krotnie oznaczaną glikemią na czczo, umożliwia rozpoznanie cukrzycy u podobnej ilości pacjentów ($7,1$ vs. $5,4\%$; $p = NS$).

Glikokortykosteroidy przyjmowało 16 chorych – 6,7% pacjentów w badanej populacji (w tym istotnie więcej w grupie z hiperglikemią szpitalną i żaden chory w grupie ze świeżo rozpoznaną cukrzycą). U 19 osób z wartością odsetka HbA1c $\geq 6,5\%$ wystąpiła choroba mogąca wpływać na jej oznaczenie (niedokrwistość u 19 osób, w tym dodatkowo upośledzona funkcja nerek z eGFR < 15 ml/min/1,73 m² u 2 osób i marskość wątroby u 1 osoby).

W oparciu o wyniki wyjściowej glikemii na czczo lub odsetka hemoglobiny glikowanej cukrzycę można podejrzewać u 88 chorych (36,8%) w badanej populacji, w tym w oparciu o wartości wyjściowego FBG i HbA1c u 17 chorych (19,3% chorych z podejrzeniem cukrzycy) (ryc. 1). U 29,6% chorych z podejrzeniem cukrzycy można rozpoznać chorobę w oparciu jedynie o kryterium HbA1c. 51,1% chorych spełniło wyłącznie kryterium glikemiczne (tj. jeden wyjściowy pomiar FBG $\geq 7,0$ mmol/l). 13 osób miało stwierdzoną 2-krotnie hiperglikemię na czczo w trakcie hospitalizacji (6 kobiet, 7 mężczyzn, 21% chorych z wyjściową hiperglikemią, 14,8% z podejrzeniem cukrzycy). Wśród nich 8 pacjentów (9,1% podejrzewanych o cukrzycę) miało HbA1c $\geq 6,5\%$, a 5 chorych

Tabela II. Liczba pacjentów w zależności od wyjściowej glikemii na czczo oraz odsetka hemoglobiny glikowanej
Table II. Number of patients based on output fasting blood glucose and glycated haemoglobin level

		HbA1c (%)		
		<5,7	5,7-6,4	$\geq 6,5$
I FBG (mmol/l)	<5,6	38	49	11
	5,6-7,0	18	46	15
	$\geq 7,0$	14	31	17



Ryc. 1. Podejrzewanie i rozpoznanie cukrzycy w oparciu o wyjściową glikemię na czczo $\geq 7,0$ mmol/l lub hemoglobinę glikowaną $\geq 6,5\%$
Fig. 1. Suspicion and diagnosis of diabetes mellitus based on output fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/l or glycated haemoglobin $\geq 6.5\%$

(5,7%) miało HbA1c <6,5% (u 4 chorych HbA1c w granicach 5,7-6,4%, u 1 chorego <5,7%). 39,5% chorych z HbA1c \geq 6,5% miało również wyjściowe FBG \geq 7,0 mmol/l.

Natomiast u 27,4% chorych z początkowym FBG \geq 7,0 mmol/l stwierdzono również HbA1c \geq 6,5%.

Dyskusja

Wyniki przedstawionego badania przeprowadzonego u chorych hospitalizowanych na oddziale chorób wewnętrznych bez postawionego wcześniej rozpoznania cukrzycy wykazały, że u 18,0% pacjentów odsetek HbA1c wynosił minimum 6,5%. Wyjściową hiperglikemię szpitalną w pomiarze na czczo stwierdzono u 25,9% chorych, a w kolejnym pomiarze hiperglikemię potwierdzono jedynie u 21% chorych z wyjściową hiperglikemią. Sugeruje to niską użyteczność glikemii na czczo do diagnostyki cukrzycy w badanej populacji chorych ze względu na jej przemijający charakter u większości pacjentów. Rozpoznanie cukrzycy postawione na podstawie łącznych kryteriów wyjściowej glikemii na czczo i odsetka HbA1c wystąpiło u 7,1% chorych, a wyłącznie na podstawie 2-krotnej glikemii na czczo u 5,4% badanej populacji. Zastosowanie hemoglobiny glikowanej w trakcie hospitalizacji w badanej populacji pozwoliło przy progu \geq 6,5% na rozpoznanie cukrzycy u 27,4% chorych z wyjściową hiperglikemią na czczo. Natomiast u 10,9% badanej populacji, którzy nie mieli wyjściowej hiperglikemii na czczo stwierdzono odsetek HbA1c \geq 6,5%, co sugerowałoby obecność cukrzycy. Badanie przeprowadzono u chorych hospitalizowanych z różnych przyczyn internistycznych, w większości w trybie nagłym (78,2%). Wybór miejsca przeprowadzenia badania z jednej strony powoduje wiele utrudnień związanych z postawieniem rozpoznania cukrzycy, zwłaszcza w ostrym stanie, ale jednocześnie daje możliwość badania różnorodnych chorych. Według naszej wiedzy jest to pierwsza praca poruszająca temat hiperglikemii szpitalnej oraz możliwości wykorzystania odsetka HbA1c do rozpoznania cukrzycy w warunkach szpitalnych w Polsce. Aktualnie cukrzyca w Polsce jest rozpoznawana wyłącznie na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi, co w wielu ostrych stanach chorobowych jest obarczone dużym ryzykiem błędu.

Na świecie powstały liczne badania dotyczące wartości diagnostycznej HbA1c pochodzące z populacji chorych ambulatoryjnych oraz hospitalizowanych z różnych przyczyn z określeniem częstości występowania nie rozpoznanej wcześniej cukrzycy. Towpik i wsp. stwierdzili u 6,6% populacji polskiej badanej w ramach programu profilaktycznego wartość odsetka HbA1c \geq 6,5% [20]. Cukrzycę rozpoznano u 75% chorych z HbA1c \geq 6,5% na podstawie kryteriów glikemicznych. Wśród pacjentów z odsetkiem

HbA1c <6,5% u 1,14% rozpoznano cukrzycę. Autorzy badania sugerują do rozpoznania cukrzycy w badanej populacji próg HbA1c 7,5%, osiągnięty u 2,2% badanych, który umożliwiłby w opinii badaczy szybkie rozpoznanie choroby w ostrych stanach z hiperglikemią. W naszym badaniu udział chorych z HbA1c minimum 6,5% był blisko 3-krotnie wyższy i wynosił 18,0%, a 3,8% badanej populacji (9 chorych) osiągnęło próg HbA1c 7,5%, w tym 2,5% (6 chorych) miało równocześnie wyjściową hiperglikemią na czczo, a 1,3% (3 pacjentów) było bez hiperglikemii.

Bjarnason i wsp. rozpoznali cukrzycę typu 2 u 7,2% chorych hospitalizowanych w Islandii z powodu OZW na podstawie spełnienia minimum 2 kryteriów: glikemia na czczo, glikemia 2 godziny po OGTT i HbA1c [21]. Zastosowanie łącznego oznaczenia HbA1c i glikemii na czczo w opinii autorów dostarczało wiarygodnych pomiarów do rozpoznania cukrzycy typu 2 u chorych z OZW, przy ograniczonej dodatkowej wartości wykonywania OGTT. Autorzy pracy nie zamieścili danych u ilu chorych rozpoznano cukrzycę w oparciu o glikemię na czczo i HbA1c. W naszej pracy uzyskano niemalże identyczny procent nowych rozpoznań cukrzycy (tj. 7,1% chorych) tylko, że na podstawie łącznych 2 kryteriów wyjściowej glikemii na czczo i HbA1c, bez OGTT, co zapewne zaniżyło ilość nowych rozpoznań cukrzycy.

Abdullatef i wsp. rozpoznali u 21,1% chorych przyjętych z powodu OZW do szpitala w Katarze cukrzycę w oparciu o glikemię na czczo lub przygodną glikemię z HbA1c [22]. Hiperglikemię stresową (definiowaną jako wysokie wartości glikemii na czczo lub przygodnej oraz HbA1c <6,0%) stwierdzono u 9,8% analizowanej populacji. W porównaniu z naszą pracą częstość rozpoznanej cukrzycy była 3-krotnie wyższa w omawianej pracy, co mogło wynikać zarówno z zastosowania dodatkowego kryterium (przygodnej glikemii), jak i rasy badanej populacji. W naszym badaniu hiperglikemia stresowa (definiowana jako wyjściowa glikemia na czczo \geq 7,0 mmol/l oraz HbA1c <6,5%) wystąpiła u 18,8% chorych, a przy HbA1c <6,0% u 10% chorych, czyli podobnie jak w omawianej pracy. Natomiast badacze nie stwierdzili istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami m.in. w zakresie BMI, stężenia całkowitego cholesterolu, frakcji HDL, które stwierdzono w naszym badaniu w grupie ze świeżo rozpoznaną cukrzycą.

Roquer i wsp. wysunęli podejrzenie cukrzycy (HbA1c \geq 6,5% niezależnie od glikemii) u 11,5% chorych hospitalizowanych w Hiszpanii z powodu udaru niedokrwiennego mózgu [23]. Według autorów oznaczenie HbA1c było użyteczne do rozpoznania cukrzycy zarówno u chorych z ostrą hiperglikemią, ale też u chorych z glikemią <126 mg/dl, którzy stanowili 26,8% nowych rozpoznań cukrzycy. W naszym

badaniu uzyskano wyższy procent chorych (18,0%) w badanej populacji, u których HbA1c wynosiło przynajmniej 6,5%, w tym aż 60% tych pacjentów nie miało wyjściowo hiperglikemii na czczo.

Fonville i wsp. stwierdzili świeżo rozpoznaną cukrzycę (na podstawie glikemii na czczo lub 2 godziny po OGTT lub HbA1c) u 27% chorych hospitalizowanych w Holandii z powodu udaru mózgu, najczęściej na podstawie glikemii 2 godziny po OGTT (23% pacjentów), u 7% w oparciu o FBG oraz u 5% na podstawie HbA1c [24]. Autorzy wnioskowali, iż oznaczenie jedynie glikemii na czczo u znacznej większości chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą nie pozwalało na jej rozpoznanie, a wspólne oznaczenie glikemii 2 godziny po OGTT i HbA1c identyfikowało więcej takich chorych. Łączne zastosowanie glikemii na czczo i HbA1c pozwoliło autorom na rozpoznanie cukrzycy u 2,6% chorych, a hiperglikemii stresowej u 4,4% badanych, czyli kilkukrotnie mniej niż w naszym badaniu (odpowiednio 7,1 i 18,8%). Częstość występowania odsetka HbA1c $\geq 6,5\%$ w omawianym badaniu była również kilkukrotnie niższa niż w naszym badaniu i badaniu Roquer i wsp. [23]. Pomiar glikemii na czczo w badaniu Fonville i wsp. [24] był wykonywany 3-11 dni po wystąpieniu objawów neurologicznych, co mogło być związane z rzadszym stwierdzeniem hiperglikemii na czczo niż w naszym badaniu (gdzie pierwszy pomiar FBG następował najczęściej w pierwszych 3 dniach hospitalizacji).

Nasze badanie ma pewne ograniczenia. Po pierwsze oznaczenie glikemii dokonywano w surowicy krwi żyłnej, a nie w jej osoczu, co wynikało z praktycznego aspektu – zdecydowana większość badań laboratoryjnych w badanej populacji chorych wykonywana była w surowicy. Jednak należy podkreślić iż, jak wykazano w kilku badaniach z ostatnich lat, stężenie glukozy jest jedynie nieco wyższe w osoczu niż surowicy (różnica 0,9 i 1,15%) [25, 26], a według innych badań stężenie glukozy mierzone w surowicy i osoczu jest zasadniczo takie same [27, 28]. Po drugie nie wykonywano w badanej populacji hospitalizowanych OGTT, co wynikało z czasowych przeciwwskazań do przeprowadzenia tego testu z powodu ostrego stanu chorobowego u znacznej części badanych. Po trzecie brak jest kontrolnych wyników badań glikemii na czczo i HbA1c u chorych po zakończonej hospitalizacji. Natomiast stan ten jest typowy w codziennej praktyce klinicznej. Po czwarte u części chorych stwierdzono czynniki i choroby mogące mieć wpływ na oznaczenie odsetka HbA1c. Jednak chorych tych nie wykluczono z badania, gdyż stanowią oni znaczną część pacjentów

hospitalizowanych, u których występuje hiperglikemia szpitalna. W związku z tym wydaje się, że szczególnie u nich problematyczne, ale równocześnie ważne, jest postawienie rozpoznania cukrzycy umożliwiającego rozpoczęcie leczenia. Ponadto ze względu na relatywnie małą liczbę chorych w podgrupach po dokonanej stratyfikacji nie wykonano analizy wieloczynnikowej ze względu na małą moc takiej analizy i związane z tym ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich.

Pomimo powyższych ograniczeń jest to pierwsze badanie poruszające temat zastosowania odsetka hemoglobiny glikowanej jako kryterium diagnostycznego u chorych hospitalizowanych w populacji polskiej. Jego wyniki mogą być pomocną wskazówką dla polskich lekarzy pracujących w szpitalu, dotyczącą postępowania w warunkach hiperglikemii szpitalnej. Otwarte pozostają pytania o optymalną wartość progową hemoglobiny glikowanej do rozpoznania cukrzycy oraz o dalsze postępowanie u chorych spełniających kryterium HbA1c bez współistnienia hiperglikemii w warunkach polskich.

Wnioski

1. Występowanie hiperglikemii szpitalnej oraz podwyższonego odsetka hemoglobiny glikowanej było częstym zjawiskiem w badanej populacji, natomiast świeżo rozpoznana cukrzyca była stwierdzona rzadziej.
2. Znaczna część chorych bez hiperglikemii na czczo, w tym z normoglikemią, miała odsetek HbA1c $\geq 6,5\%$.
3. Użycie odsetka HbA1c do rozpoznania cukrzycy wykazało znacznie więcej chorych z podejrzeniem cukrzycy niż 2-krotne pomiary glikemii na czczo.
4. Zastosowanie oznaczenia odsetka HbA1c było przydatne w różnicowaniu hiperglikemii stresowej od świeżo rozpoznanej cukrzycy wśród chorych hospitalizowanych z hiperglikemią na czczo. Wskazane są dalsze badania w zakresie możliwości zastosowania hemoglobiny glikowanej do rozpoznania cukrzycy w trakcie hospitalizacji z uwzględnieniem kontrolnych badań po wypisie ze szpitala.

Źródło finansowania: Praca współfinansowana z grantu nr 502-03/5-165-02/502-54-075

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

Piśmiennictwo / References

1. Zawada-Targoni S. Ogłoszenie Rezolucji Zgromadzenia Ogólnego Organizacji Narodów Zjednoczonych w sprawie intensyfikacji walki z cukrzycą – zwycięstwo dla dobra chorych. *Med Metabol* 2007, 2: 8-9.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edition. Brussels, Belgium 2017. <http://www.diabetesatlas.org> (10.04.2018).
3. Zozulińska-Ziółkiewicz D, Araszkiiewicz A. Strategia diagnostyczna w cukrzycy. [w:] Wielka Interna. *Diabetologia*. Moczulski D (red). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 29-30.
4. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998, 116(3): 297-303.
5. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn screening study. *Diabetes Care* 2003, 26(9): 2604-2608.
6. Koopman RJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA, et al. Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. *Ann Fam Med* 2006, 4(5): 427-432.
7. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol* 2018, 7(1): 1-90.
8. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2010*. *Diabetes Care* 2010, 33(Suppl 1): S4-S61.
9. 2016 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol* 2016, 5(Suppl A): A1-A73.
10. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007, 167(14): 1545-1551.
11. Strojek K, Potyrska MM. Ocena przydatności oznaczania stężenia HbA1c do diagnostyki cukrzycy w wybranej próbie populacji polskiej. *Diabet Klin* 2014, 3(2): 51-56.
12. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011, 34(2): 518-523.
13. Kernan WN. Screening for diabetes after stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2013, 36(4): 290-291.
14. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003, 26(4): 1064-1068.
15. Mazurek JA, Hailpern SM, Goring T, Nordin C. Prevalence of hemoglobin A1c greater than 6.5% and 7.0% among hospitalized patients without known diagnosis of diabetes at an Urban Inner City Hospital. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(3): 1344-1348.
16. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012, 11(3): 261-271.
17. American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018, 41(Suppl 1): S144-S151.
18. Carral F, Oliveira G, Aguilera M, et al. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003, 59(2): 145-151.
19. Lankisch M, Fütth R, Gülker H, et al. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2008, 97(10): 753-759.
20. Towpik I, Gronkowska E, Jedyński K i wsp. Hemoglobina glikowana w diagnostyce cukrzycy w populacji polskiej po 45. roku życia – badanie wieloośrodkowe. *Diabet Klin* 2012, 1(4): 131-137.
21. Bjarnason TA, Kristinsdottir LB, Oskarsdottir ES, et al. Editor's Choice-Diagnosis of type 2 diabetes and prediabetes among patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017, 6(8): 744-749.
22. Abdullatef WK, Al-Aqeedi RF, Dabdoob W, et al. Prevalence of Unrecognized Diabetes Mellitus in Patients admitted with Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2013, 64(1): 26-30.
23. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. The role of HbA1c determination in detecting unknown glucose disturbances in ischemic stroke. *PLoS ONE* 2014, 9(12): e109960.
24. Fonville S, Zandbergen AA, Vermeer SE, et al. Prevalence of prediabetes and newly diagnosed diabetes in patients with a transient ischemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013, 36(4): 283-289.
25. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009, 55(5): 1019-1021.
26. Frank EA, Shubha MC, D'Souza CJ. Blood glucose determination: plasma or serum? *J Clin Lab Anal* 2012, 26(5): 317-320.
27. Boyanton BL Jr, Blick KE. Stability studies of twenty-four analytes in human plasma and serum. *Clin Chem* 2002, 48(12): 2242-2247.
28. Miles RR, Roberts RF, Putnam AR, Roberts WL. Comparison of serum and heparinized plasma samples for measurement of chemistry analytes. *Clin Chem* 2004, 50(9): 1704-1706.