

Bruk av glukose eller HbA1c til diagnostisering av diabetes?

■ REIDUN L.S. KJOME *cand. pharm., ph.d.*

Diabetes er en alvorlig tilstand som påvirker flere og flere mennesker verden over. Mens diabetes for 40–50 år siden var en akutt, dødelig sykdom, har dagens gode behandlingsmuligheter gjort at den heller blir omtalt som en kronisk sykdom. Likevel kan sykdommen medføre økt mortalitet, økt morbiditet i form av makrovaskulære og mikrovaskulære senskader og nedsatt livskvalitet hos pasientene.

Diabetes er en sykdom i vekst, og størst sykelighet og dødelighet ser man i utviklingsland, hvor sykdommen i stor grad rammer befolkningen i alderen 35–64 år. Dette står i kontrast til det man ser i den vestlige verden hvor det er den eldre befolkningen som oftest rammes (1). Ved tidlig diagnose av sykdommen og

riktig behandling er det mulig å forebygge senskader.

Historisk sett har diagnose av diabetes vært basert på glukosemålinger. Mens type 1 diabetes vanligvis utvikles raskt med akutte og tydelige økninger i glukosenivå og dertil hørende typiske, gjenkjennelige symptomer,

utvikler type 2 diabetes seg gjerne langsomt, og overgangen fra ikke-diabetes til diabetes er ikke entydig. Gjennom årene har diagnostekriteriene endret seg. I 1979 kom The National Diabetes Data Group med anbefalinger for diagnostiske grenseverdier for glukose. Disse var basert på glukosenivåer som var assosiert med symptomatisk diabetes. Fordi det ikke er en klar grense mellom diabetes og ikke-diabetes, var disse nivåene valgt noe «tilfeldig».

De diagnostiske kriteriene var:

- Symptomer og en klar økning i plasmaglukose, eller
- Venøs fastende plasmaglukose (FPG) ≥ 7.8 mmol/L, eller
- Oral glukose toleranse test (OGTT): to timers plasmaglukose (2HPG) ≥ 11.1 mmol/L

På tross av at man ikke lenge etter oppdaget at senskader opptrer ved adskillig lavere glukosenivåer enn det som kjennetegner symptomatisk diabetes, tok det nesten 20 år før nye internasjonale anbefalinger var på plass. I 1997 endret man kriteriene til et diagnostisk glukosenivå som var assosiert med mikrovaskulære senskader, særlig retinopati.

De nye diagnostiske kriteriene ble da:

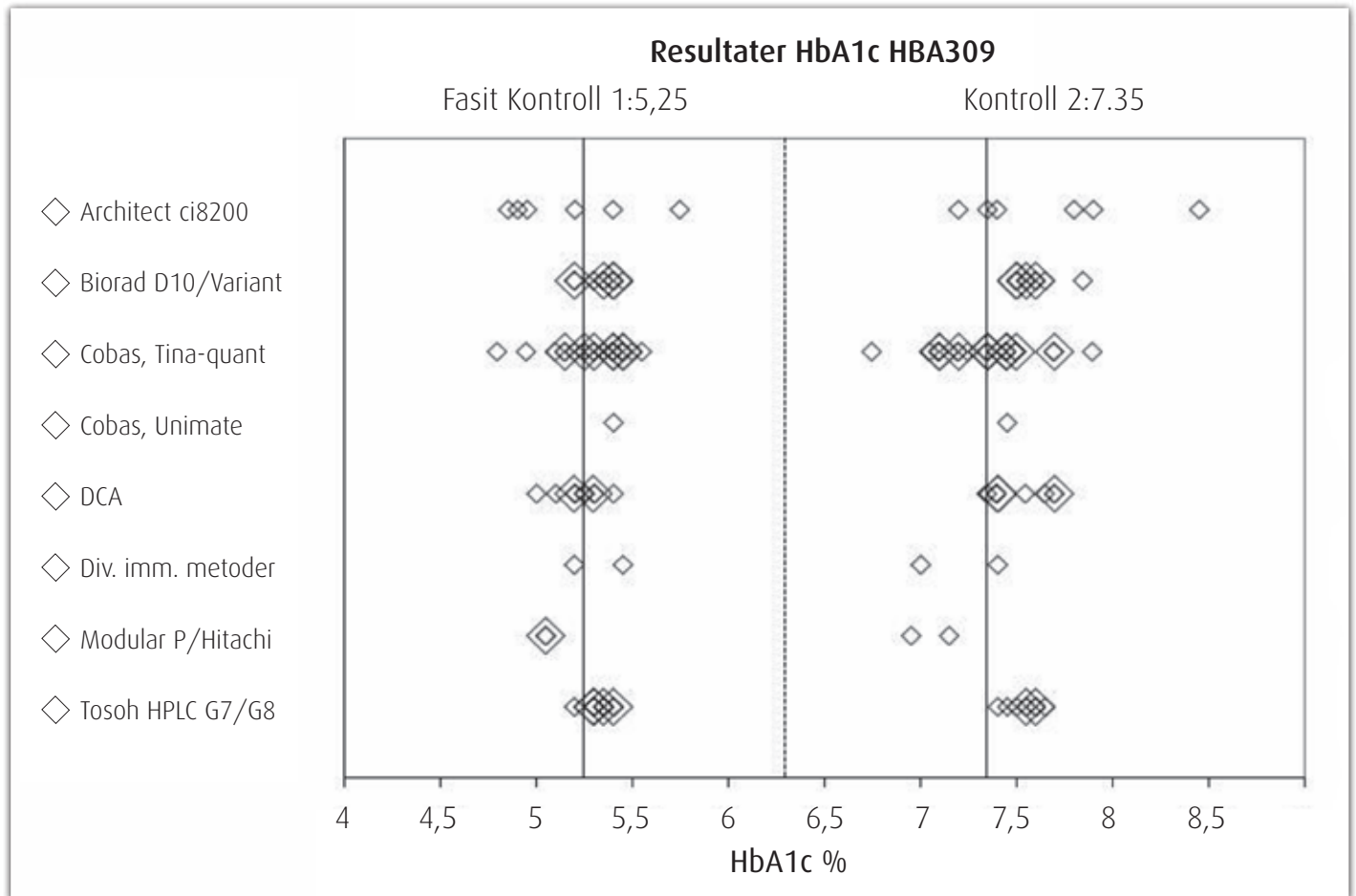
- Symptomer og tilfeldig målt plasmaglukose ≥ 11.1 mmol/L, eller
- Venøs FPG ≥ 7.0 mmol/L, eller
- OGTT: 2HPG ≥ 11.1 mmol/L (2)

Dagens norske retningslinjer for diagnose av diabetes «Diabetes – forebygging, diagnostikk og behandling», utgitt av Helsedirektoratet i 2009, følger anbefalingene fra 1997 (3). De norske retningslinjene er en videreføring av NSAMs retningslinjer for behandling av diabetes fra 2005 (4), og diagnostekriteriene er de samme.

Imidlertid ble det i 2009 også publisert forslag til nye internasjonale retningslinjer for diabetesdiagnose i tidsskriftet *Diabetes Care*. En ekspertkomité utnevnt av det amerikanske diabetesforbundet (ADA), det internasjonale diabetesforbundet (IDF) og European Association for the Study of Diabetes (EASD) anbefaler der at man skal bruke glukosylert hemoglobin (HbA1c) for å diagnostisere diabetes. Komiteen anbefaler å bruke HbA1c ≥ 6.5 prosent som diagnostisk kriterium (2).

ADA inkluderte anbefalingen i sine retningslinjer i januar 2010, og IDF, EASD og WHO vurderer nå om de skal gjøre det samme.





FIGUR 1. Hvert punkt representerer et prøveresultat fra ulike sykehus i Norge, fordelt på HbA1c metode. De to heltrukne linjene viser fasitverdien på de utsendte prøvene (6).

Fordeler og ulemper ved å endre de nåværende diagnostiske kriteriene basert på fastende plasmaglukose (FPG) til kriterium basert på HbA1c

I løpet av de ca. 120 dagene en erytrocytt lever reagerer glukosemolekyler med hemoglobinet i cellen og danner HbA1c. Dette er et ganske stabilt kompleks, og mengden HbA1c i en celle vil gjenspeile nivåene av glukose som cellen har blitt utsatt for i sin levetid. HbA1c er assosiert med det gjennomsnittlige glukosenivået i cellen de siste to til tre måneder. HbA1c har i flere år blitt brukt til å monitorere diabetespasienters sykdom, men har ikke vært anbefalt brukt i diagnostisk øyemed fordi analysemetoden ikke har vært tilstrekkelig standardisert. Det finnes mange forskjellige metoder for å måle HbA1c, men det har tidligere manglet en «gullstandard» for analysen. Det har vært betraktelig variasjonen mellom metodene. Variasjonen har vært akseptabel

hvis man skulle følge en enkelt pasient, men ikke dersom man skal bruke testresultatet til diagnose av tilfeldige personer fra en stor befolkningsgruppe. Dette er nå endret. I 2002 definerte the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) en gullstandardmetode for HbA1c (5), og alle andre metoder skal være sporbare til denne metoden. Ekspertkomiteen mener nå at denne felles standardiseringen er innført i praksis og dette danner utgangspunktet for å kunne anbefale bruken av HbA1c til diagnostikk av diabetes.

Ekspertkomiteen lister selv de følgende grunnene til å endre diagnosekriteriene (2):

1. Bruk av HbA1c krever ikke at pasienten faster eller må vente i timer slik FPG-testen og OGTT gjør.
2. HbA1c er relativt upåvirket av plutselige endringer i glukosenivåer som man kan se ved stress eller sykdom.

3. HbA1c har mindre preanalytisk instabilitet enn FPG/2HPG
4. HbA1c testene er nå standardisert etter IFCC-standard
5. HbA1c er et bedre mål på helhetlig glukoseeksponering og risiko for senkomplikasjoner.
6. HbA1c har mindre biologisk variabilitet enn FPG/2HPG

De tre første kriteriene er det vanskelig å være uenig i. Imidlertid kan det diskuteres om kvaliteten på HbA1c prøvene virkelig er stabil nok til at man kan bruke testen til diagnostikk. Figur 1 viser resultater av to HbA1c prøver sendt til norske sykehus i 2009 av Norsk Kvalitetsforbedring av Laboratorievirksomhet Utenfor Sykehus (NOKLUS). Her ser en at variasjonen er betraktelig, både mellom forskjellige metoder og mellom forskjellige sykehus som bruker samme metode.

Dette viser at det er stor risiko for at samme pasient ville få diagnostisert diabetes på noen av sykehusene og ikke på andre (6).

Når det gjelder om HbA1c er et bedre mål på helhetlig glukoseeksponering og risiko for senkomplikasjoner, henviser ekspertkomiteen til bl.a. en stor studie gjort av Cheng et al (7) som fant at HbA1c var noe bedre enn FPG til å forutsi retinopati. På den annen side har tidligere studier vist at både HbA1c, 2HPG og FPG korrelerer godt med retinopatiutvikling (8).

Det er riktig at HbA1c viser betraktelig mindre intra-individuell variasjon enn FPG og 2HPG. FPG og 2HPG har høy intra-individuell biologisk variabilitet med en variasjonskoeffisient (CV) på henholdsvis seks prosent og 17 prosent, mens HbA1c har en CV på ca to prosent innenfor en person. Imidlertid er det flere studier som har vist at HbA1c varierer mye med blant annet etnisitet (9–11) og alder (12; 13), slik at det muligvis burde settes egne diagnosekriterier for de forskjellige gruppene. Denne variasjonen består også når det er justert for faktorer som glukosenivå, kjønn, utdanning, blodtrykk, hematokritt osv. Det finnes teorier om hvorfor dette kan være tilfelle, for eksempel spekuleres det i om dette kan skyldes at hemoglobinglykosylering eller erythrocyttoverlevelse varierer mellom etniske grupper. Imidlertid er denne variasjonen ikke godt nok forklart til å kunne gi alders- og etnisitetsspesifikke HbA1c kriterier.

Er det andre grunner til å være tilbakeholden med å bruke HbA1c diagnostisk? Ekspertkomiteen nevner selv at det er noen utfordringer. Tilstander som påvirker erythrocytt levetid, som hemolytisk anemi, kronisk malaria, signifikant blodtap eller blodoverføringer og graviditet, vil påvirke HbA1c resultater. I disse tilfellene må en bruke FPG eller en OGTT. En hurtig fremskridende type 1 diabetes vil ikke alltid kunne identifiseres med en HbA1c prøve, men komiteen argumenterer for at i slike tilfeller vil symptomer og en FPG sammen kunne gi diagnosen (2). Studier har vist at bruk av HbA1c på > 6,5 prosent som diagnostisk grense vil medføre færre diagnostiserte tilfeller av diabetes (12, 14). Dersom dette ikke medfører flere langtidskomplikasjoner behøver ikke det å være et problem, men det mangler studier som entydig viser dette. Dersom en skifter diagnosekriterier vil dette i en overgangsperiode gjøre det vanskelig å følge diabetesutviklingen i befolkningen. Problemet med HbA1c-testens lavere sensitivitet kan løses ved å senke den diagnostiske grensen, og er ikke i seg selv et argument for ikke å bruke HbA1c. Et større problem med å innføre HbA1c som stan-

dard diagnoseverktøy for diabetes er at verdens utviklingsland ikke vil kunne ta denne i bruk siden testkostnader for HbA1c er betraktelig høyere enn for glukose og siden disse landene ofte ikke vil ha de nødvendige standardiseringssystemer på plass. Det vil være vanskelig å sammenligne diabetesforekomsten mellom forskjellige land dersom vestlige land bruker HbA1c kriterier mens utviklingsland bruker FPG (15).

Konklusjoner

Det er gode argumenter for å ta i bruk HbA1c til å diagnostisere diabetes. Testen er lettere å utføre for både pasienter og helsepersonell. Imidlertid vil det være vanskelig å innføre testen som standard på verdensbasis fordi HbA1c varierer med befolkningsgruppe, testen er kostbar og krever et godt utviklet standardiseringsnettverk som ikke er på plass i utviklingsland. I tillegg viser resultater fra norske sykehus at HbA1c fremdeles ikke er godt nok standardisert selv her i landet. I lys av dette er kanskje tiden ennå ikke moden for å bytte ut de nåværende diagnosekriteriene.

REFERANSER

1. World Health Organization. Diabetes Fact sheet N°312. 2009. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/ (12.09.2010)
2. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327–1334.
3. Helsedirektoratet. Diabetes – forebygging, diagnostikk og behandling. 2009. www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00113/Diabetes___Forebygg_113609a.PDF (12.09.2010)
4. Claudi T, Midthjel K, Cooper J, Daae C, Furuseth K, Hanssen KF. NSAMs handlingsprogram for diabetes I allmennpraksis 2005. www.nsamdiabetes.no
5. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human

blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(1): 78–89.

6. Sverre Sandberg N.

2010. Personlig kommunikasjon.

7. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2027–2032.

8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183–1197.

9. Getaneh A, Andres R, Brillion DJ, Findley SE. The A1c Criterion for Diabetes Diagnosis among Hispanic and Non-Hispanic Populations. *Endocr Pract* 2010; 1–21.

10. Jorgensen ME, Bjerregaard P, Borch-Johnsen K, Witte D. New Diagnostic Criteria for Diabetes: Is the Change from Glucose to HbA1c Possible in All Populations? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): E333–6. Epub 2010 Aug 25.

11. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152(12): 770–777.

12. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 562–568.

13. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamy S, Fox CS et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31(10): 1991–1996.

14. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1619–1625.

15. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman G, I, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Arch Med Res* 2010; 41(4): 302–308.