

## Diagnostisk bruk av HbA1c

NKK-møtet 2011, Trondheim

Jens P Berg  
Avdeling for medisinsk biokjemi  
Institutt for klinisk medisin, UiO  
og  
Oslo Universitetssykehus

UiO **Institutt for klinisk medisin**  
Det medisinske fakultet

**Oslo**  
universitetssykehus

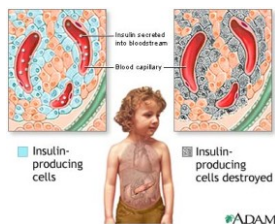


## Hva er diabetes?

- Kronisk sykdom karakterisert av forhøyede nivåer av glukose i blodet
  - Type 1
  - Type 2
  - Svangerskapsdiabetes
  - Monogen diabetes
    - Maturity onset diabetes of the young (MODY)

## Type 1 diabetes

- Skyldes primært at øycellene i pankreas ikke lenger er i stand til å produsere nok insulin
  - Høyt glukose og lavt insulin i blodet
- Ca 300 nye tilfeller pr år blant personer under 15 år i Norge
- Utgjør i underkant av 10% av diagnostisert diabetes i Norge



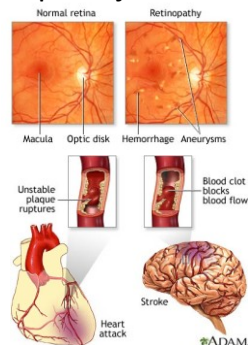
## Type 2 diabetes

- En kombinasjon av nedsatt følsomhet for insulin og utilstrekkelig kompensatorisk økt insulinproduksjon
  - Høyt glukose og høyt insulin i blodet
- Påvist hos ca 120 000 personer i Norge
- Estimert at ca 265 000 i Norge har diabetes

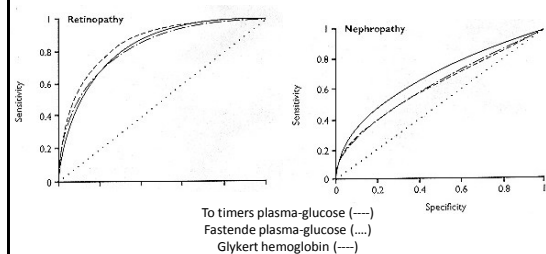


## Diabetiske senkomplikasjoner

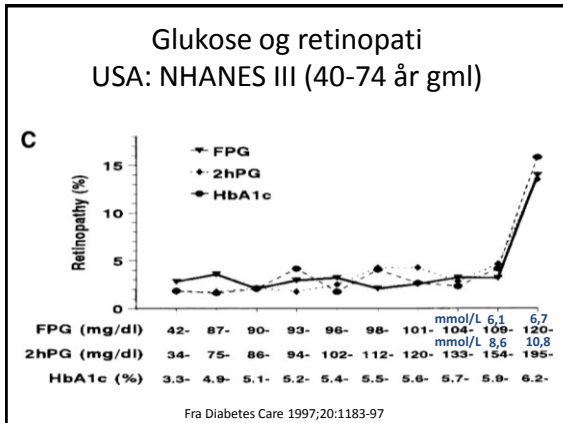
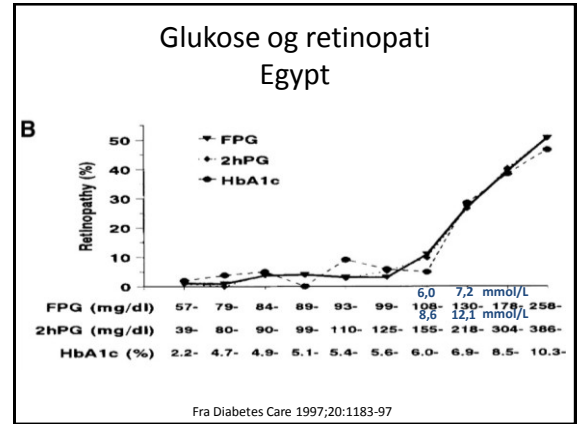
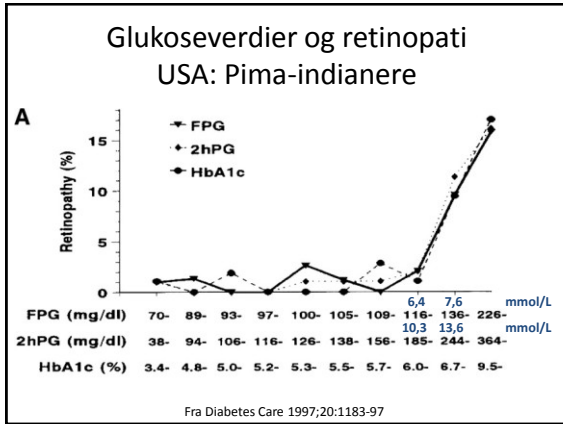
- Mikrovaskulære
  - Retinopati
  - Nefropati
- Makrovaskulære
  - Hjerterinfarkt
  - Slag
  - Claudicatio/gangren
- Nevrogene
  - Perifer neuropati



## ROC-kurver for prevalens av retinopati og nefropati



McCane et al. BMJ 1994;308:1323



### Diagnostiske kriterier for diabetes

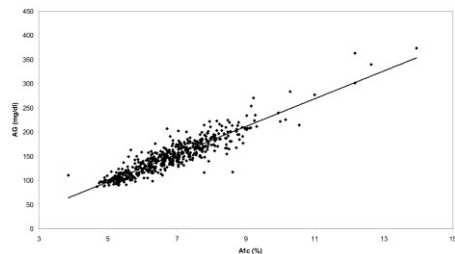
Venøs plasma-glukose	
<b>Diabetes mellitus</b>	
Fastende P-glukose	> 7,0 mmol/L
og/eller 2 timer etter inntak av 75 g glukose	> 11,1 mmol/L
og/eller tilfeldig P-glukose i kombinasjon med symptomer	> 11,1 mmol/L

Dersom pasienten ikke har symptomer på diabetes eller det ikke foreligger klinisk mistanke om diabetes, kreves to glukoseverdier over de diagnostiske grensene før diagnosen stilles.

- ### Hva med HbA1c?
- Diabetiske senkomplikasjoner er forbundet med kronisk hyperglykemi
  - HbA1c gir uttrykk for lang tids eksponering for glukose
  - Amerikanske ekspertkomiteer avviste diagnostisk bruk av HbA1c i 1997 og 2003 pga manglende standardisering av analysen

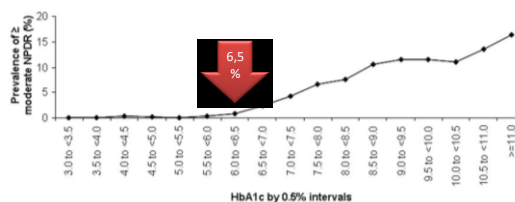
- ### HbA1c vs. fastende og 2-timers P-glukose
- Standardiseringen av HbA1c er bedre enn for glukose
  - Gir et bedre uttrykk for total eksponering for glukose og risiko for komplikasjoner
  - Betydelig mindre biologisk variasjon
  - Betydelig mindre preanalytisk ustabilitet
  - Ikke behov for fastende prøve eller prøve tatt etter en bestemt tid
  - Lite påvirket av akutte endringer i glukosenivå (stress, andre sykdommer)
  - Brukes til oppfølging og justering av behandling
- International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes  
Diabetes Care 2009;32:1327-34

### Sammenheng mellom HbA1c og gjennomsnittlig glukose



Nathan et al. Diabetes Care 2008;31:1473

### Diagnostisk grense for diabetes



Referanseområde 4,0 – 6,0 %  
Aksjonsgrense for diabetesbehandling 7 %

Fra Diabetes Care 2009;32:1327-34

### Diagnostiske kriterier

- Diabetes ved HbA1c  $\geq 6,5$  %
  - Diagnosen bør bekreftes ved å gjenta testen
  - Behøver ikke gjentas hos pasienter som har symptomer på diabetes og P-glukose  $>11,1$  mmol/L
- Hvis HbA1c-testen ikke kan utføres, anbefales de tidligere diagnostiske metodene (fastende P-glukose, to-timers P-glukose med bekrefteelse)
- Det er indikasjon for HbA1c-testing av barn hvis det har symptomer på diabetes, men tilfeldig P-glukose  $\leq 11,1$  mmol/L

Fra Diabetes Care 2009;32:1327-34

### WHO, jan. 2011 HbA1c kan brukes diagnostisk

[http://www.who.int/chp/media/news/releases/2011\\_1\\_diabetes/en/index.html](http://www.who.int/chp/media/news/releases/2011_1_diabetes/en/index.html)

### ”Prediabetes”

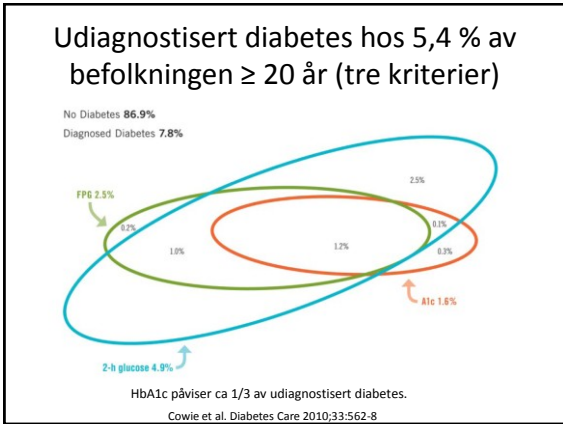
- “Impaired fasting glucose (IFG)”
  - FP-Glukose 5,6 mmol/L til 6,9 mmol/L
- “Impaired glucose tolerance (IGT)”
  - 2-timers P-Glukose etter 75 g belastningstest 7,8 til 11,0 mmol/L
- “Prediabetes”
  - American Diabetes Association: HbA1C 5,7-6,4 %
  - International Expert Committee: HbA1c 6,0-6,4 %

Fra Diabetes Care 2010;33(S1):S62-9

### Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988–2006

CATHERINE C. COWIE, PHD<sup>1</sup> EARL S. FORD, MD<sup>3</sup>  
KEITH F. RUST, PHD<sup>2</sup> LINDA S. GEIS, MS<sup>3</sup>  
DANIELA D. BRAD-HEAL, BS<sup>3</sup> KATHLEEN E. BARNBRIDGE, PHD<sup>3</sup> Diabetes Care 33:562–568, 2010  
EDWARD W. GREGG, PHD<sup>4</sup> JUDITH E. FRADKIN, MD<sup>1</sup>

- NHANES 2003–6 samlet  $>14000$  prøver
  - Intervju, målt HbA1c, fastende og 2-timers P-glukose i subgrupper

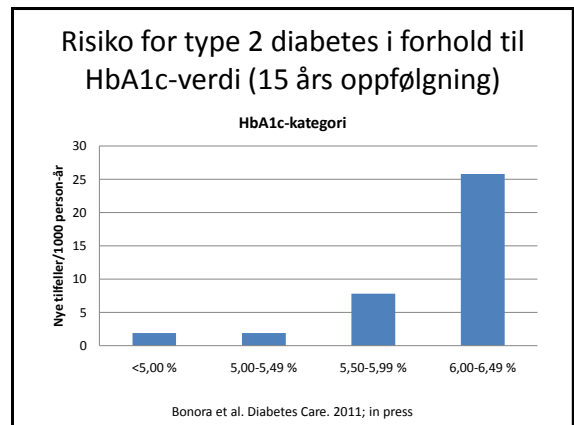
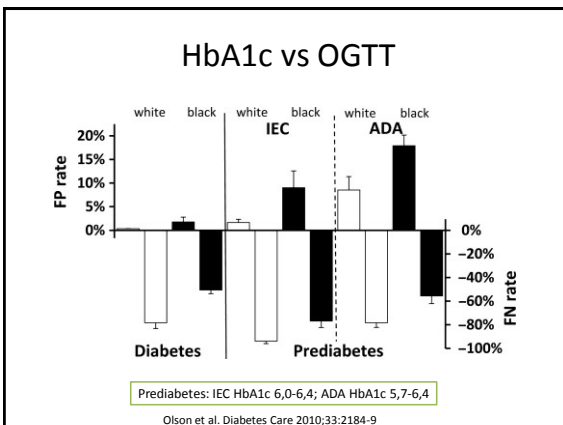
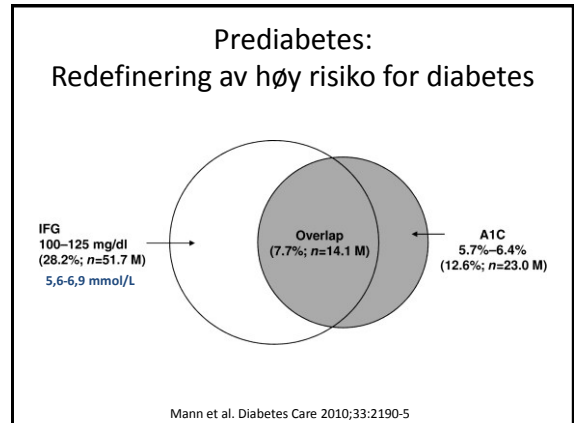
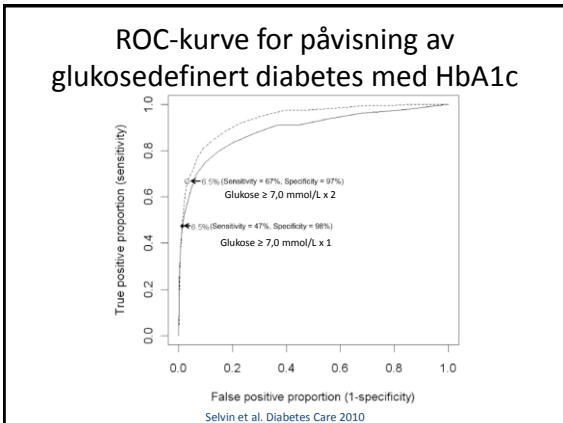


Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online September 20, 2010

### Performance of Glycated Hemoglobin for the Classification and Prediction of Diabetes

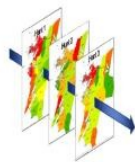
Elizabeth Selvin, PhD, MPH<sup>1,2</sup>; Michael W. Steffes, MD, PhD<sup>3</sup>; Edward Gregg, PhD<sup>4</sup>; Frederick L. Brancati, MD, MHS<sup>2,1</sup>; Josef Coresh, MD, PhD<sup>1,2,5</sup>

- Inkludert personer fra ARIC-studien
  - The Atherosclerosis Risk in Communities
  - Lagret fullblod fra 14348 personer i 1990-92
    - Ekskludert annen etnisitet enn sort og hvit og personer med diabetes
    - Undersøkt HbA1c i prøver fra 12485 personer



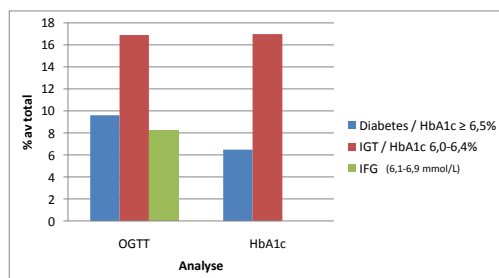
## Sammenligning av HbA1c og OGTT i HUNT-studien

- HUNT III-studien 2006-2008
  - 50406 personer > 20 år
- Spørreskjema FINDRISC
  - 9,9 % hadde score  $\geq 15$ 
    - Tilsvarer minst 30 % risiko for diabetes neste 10 år
  - Invitert til oppfølging med OGTT og HbA1c-måling



Midthjell et al. Abstrakt EASD Stockholm sep. 2010

## 2645 personer til oppfølgingsstudien (HUNT)



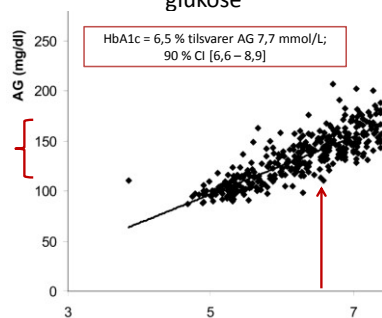
Midthjell et al. Abstrakt EASD Stockholm sep. 2010

## HbA1c i OGTT-gruppene (HUNT)

- Diabetes: 6,4 %  $\pm$  0,7
  - HbA1c < 6,5 % hos 61 % av disse
- IGT: 5,8 %  $\pm$  0,5
  - IGT: To-timersverdi mellom 7,8 og 11,0 mmol/L
- IFG: 5,8 %  $\pm$  0,4
  - Fastende mellom 6,1 og 7,0 mmol/L
- Av 170 med HbA1c  $\geq 6,5$  % hadde 100 glukosedefinert diabetes

Midthjell et al. Abstrakt EASD Stockholm sep. 2010

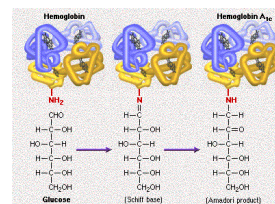
## Sammenheng mellom HbA1c og gjennomsnittlig glukose



Nathan et al. Diabetes Care 2008;31:1473

## HbA1c vil ikke erstatte glukose i all diabetesdiagnostikk

- Barn og ungdom med rask utvikling av diabetes
- Graviditet
  - Redusert HbA1c i andre trimester og økning i tredje trimester
- Etniske forskjeller i glykeringsrate
- Hos pasienter med akutt eller kronisk blodtap
  - Nedsatt levetid for RBC og falsk lavt HbA1c
- Hemolytiske anemier
  - Lavt HbA1c
- Hemoglobinopatier
  - Endret RBC-levetid og metodologiske problemer
- Høyt urea
  - Karbamylering av Hb kan føre til metodologiske problemer



Arbeidsgruppe utreder diagnostisk bruk av HbA1c

**ER VI KLARE TIL Å BRUKE HbA1c  
DIAGNOSTISK I NORGE?**

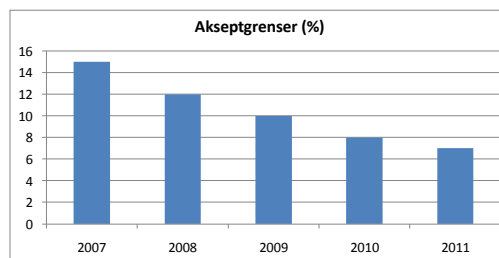
## Arbeidsgruppe nedsatt av Norsk Selskap for Endokrinologi og Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi

### Mandat:

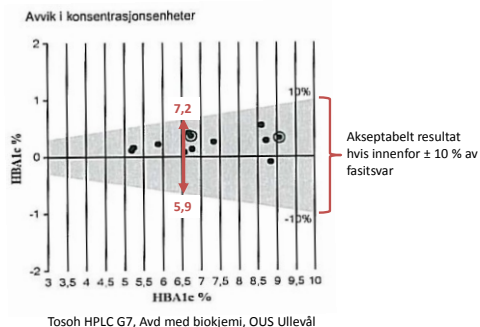
1. Vurdere om HbA1c skal kunne brukes diagnostisk i Norge.
2. Hvilke kvalitetskrav skal stilles til analysen.

- Jens P Berg
- Tore Julsrud Berg
- Kristian Bjerve
- Tor Claudi
- Knut Dahl-Jørgensen
- Kristian Fougner
- Kristian Furuseth
- Pål Rustad
- Sverre Sandberg
- Torild Skriverhaug
- Lars Christian Stene

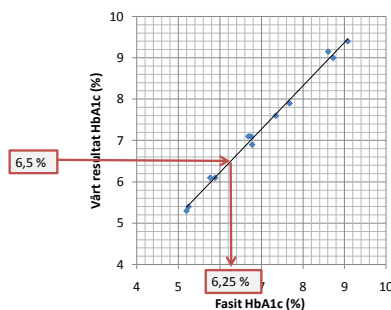
## Skjerpning av akseptgrenser i NGSP-programmet



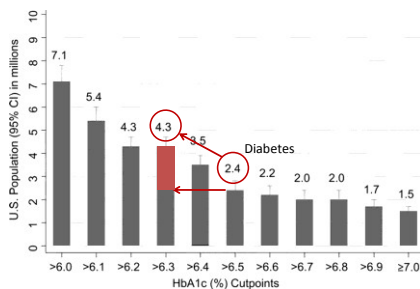
## Analysekvaliteten sikres ved hjelp av tilsendte kontrollprøver med fasitsvar



## Siste 12 HbA1c-kontroller, Ullevål



## Estimert antall voksne uten diabetes, men med forhøyet HbA1c (USA)



Selvin E, Zhu H, Brancati FL. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the US. Diabetes Care 2009;32:828-833

## Oppsummering

- Den største utfordringen med diabetes er at mange har sykdommen uten å være klar over det
- HbA1c kan brukes til å identifisere personer som har økt risiko for å få diabetisk øyesykdom
- Diagnostisk bruk av HbA1c vil forenkle diabetesdiagnostikken
- HbA1c kan ikke brukes i all diabetesdiagnostikk
- Det må stilles strengere krav til analysekvaliteten for HbA1c