

HbA_{1c} räcker inte vid screening för störd glukosmetabolism

Även glukosbelastning behövs, visar svensk prospektiv epidemiologisk studie

MARGARETA HELLGREN, med dr, distriktsläkare, Hentorps vårdcentral; FoU-enheten, Skaraborgsinstitutet, Skövde margareta.leonardsson-hellgren@vgregion.se

BLEDAR DAKA, med dr, distriktsläkare, Kvarterskliniken Lorens-

berg, Göteborg; båda institutionen för allmänmedicin, Göteborgs universitet

CHARLOTTE A LARSSON, med dr, socialmedicin och global hälsa, institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

Styrelsen för Svensk förening för diabetologi med stöd från Svensk förening för sköterskor i diabetesvård och Equalis/Svensk förening för klinisk kemi beslutade att från och med 1 januari 2014 följa internationella rekommendationer och lägga till HbA_{1c}, med ett gränsvärde på 48 mmol/mol, för att identifiera och diagnostisera individer med diabetes mellitus. American Diabetes Association har också föreslagit intensifierad livsstilsintervention för individer med HbA_{1c} ≥42 mmol/mol, vilka bedöms vara i riskzonen för att utveckla diabetes.

Flera tidigare studier har visat skiftande resultat när man screenat med fasteplasmaglukos, glukosbelastning och HbA_{1c}, eftersom sensitiviteten tycks variera beroende på bla studiepopulationens etnicitet.

Resultat från en studie av screening med HbA_{1c} i en svensk befolkning diskuteras här mot bakgrund av tidigare kunskap på området.

Prediabetes är förstadiet till typ 2-diabetes

Prediabetes är ett uttryck som ofta används för att beskriva förstadiet till typ 2-diabetes. Med prediabetes menas vanligen antingen fasteplasmaglukos 6,1–6,9 mmol/l, dvs IFG (impaired fasting glucose) [1], eller 2-timmars venöst plasmaglukos 7,8–11,0 mmol/l (kapillärt plasmaglukos 8,9–12,1 mmol/l) i kombination med fasteplasmaglukos <7,0 mmol/l vid glukosbelastning, dvs IGT (impaired glucose tolerance).

Det vanligaste sättet att screena för diabetes i Sverige är med ett icke-fastande slumpmässigt blodglukosprov alternativt ett fasteplasmaglukosprov, vilket är smidigt och enkelt. Erfarenhetsmässigt ordinerar endast ett fåtal kollegor en glukosbelastning där patienten måste komma fastande, inta 75 g glukos löst i vatten och dessutom sitta och vänta i 2 timmar på att ett nytt glukosvärde ska tas. Dock är andelen individer med IFG som samtidigt har IGT endast 16–50 procent i internationella studier [2, 3] och 19 procent i en svensk studie [4].

Genom att ta endast ett fasteplasmaglukosvärde missar vi således många individer med IGT.

Gränsen för diabetesdiagnos bestämdes 2011 i riktlinjer från WHO till HbA_{1c} ≥48 mmol/mol [5]. I riktlinjerna angavs inget HbA_{1c}-område för störd glukosmetabolism i nivån under diabetesgränsen. Däremot angav expertkommittéerna från de europeiska (EASD), amerikanska (ADA) och internationella (IDF) diabetesorganisationerna att HbA_{1c}-området 42–47 mmol/mol indikerar hög risk för utveckling av diabetes och att diabetespreventiva åtgärder är indicerade [6].

Grundläggande skillnader mellan IFG och IGT

Det finns en del grundläggande skillnader mellan IFG och IGT

som är av klinisk betydelse. Grunden för typ 2-diabetes är i första hand nedsatt insulinkänslighet med sekundär »utmattning« av betacellerna i pankreas, vilket på sikt resulterar i minskad insulinproduktion och långsammare insulinsvar vid intag av snabba kolhydrater. Individer med IFG, vilket är det vanliga hittar (eftersom få glukosbelastningar görs), har initial betacellspåverkan och i första hand nedsatt insulinkänslighet i levern, vilket leder till ökad glukoneogenes nattetid med förhöjda glukosvärden i en fastesituation. Individer med IGT har däremot i första hand nedsatt insulinkänslighet i muskulatur och fettvävnad med sekundär betacellspåverkan [7].

Gemensamt för individer med IFG och individer med IGT är alltså nedsatt insulinkänslighet i lever och muskulatur, betacellspåverkan och påverkan på fettmetabolismen. Individer med IFG har dock i första hand betacellspåverkan, och individer med IGT har i första hand påverkan på insulinkänslighet i muskulatur [8].

Livsstilsintervention ger effekt vid nedsatt glukostolerans

Har det någon betydelse om en individ har IFG eller IGT? Såväl individer med IFG som individer med IGT har ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes. Medan risken för individer med normal glukosomsättning är ca 0,5 procent under en 10-årsperiod är risken 20–70 procent för en individ med antingen IFG eller IGT, beroende av ålder vid baslinjen, kön och etnicitet. Har personen ifråga både IFG och IGT ökar risken till ca 40–80 procent under en 10-årsperiod [9].

Ur klinisk synvinkel spelar det dock en viss roll för vilka förväntningar man kan ha på sedvanliga livsstilsförändringar. Medan det finns tre banbrytande studier som påvisar mycket god diabetespreventiv effekt (58 procent minskad risk) av vikttnedgång, dietföreskrifter och fysisk aktivitet hos individer med IGT [10–12], finns det inga studier som kan visa effekt av livsstilsinterventioner hos individer med IFG [13]. En bra sammanfattning av diabetespreventiva studier är publicerad i Läkartidningen 2007 [14].

Orsaken till skillnaden mellan effekten vid IFG och IGT hittar man huvudsakligen i den bakomliggande mekanismen. Det är svårt att påverka såväl betacellsskada som insulinresistens i levern hos individer med IFG, medan individer med IGT har god effekt av ökad fysisk aktivitet mot bakgrund av resistens i främst muskulaturen.

Det finns också i dag ett flertal studier som påvisar att IGT i

■ SAMMANFATTAT

Prediabetes defineras som förhöjt fasteplasmaglukosvärde (6,1–6,9 mmol/l) och/eller nedsatt glukostolerans (venöst 2-timmarsvärde 7,8–11,0 mmol/l).

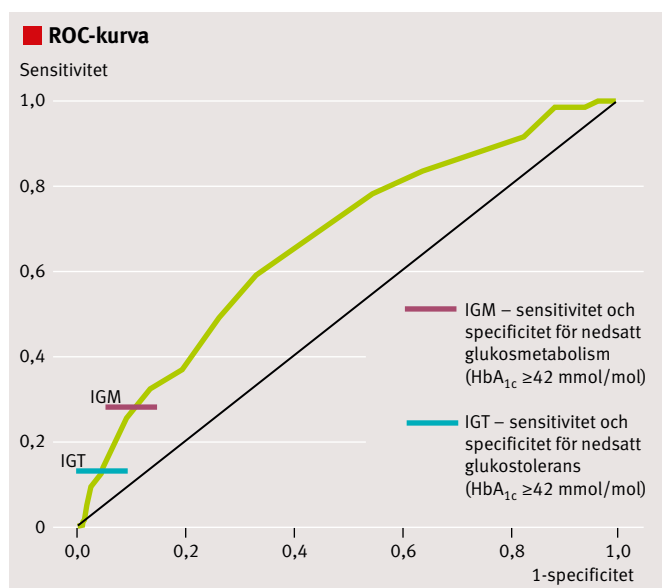
Många individer med nedsatt glukostolerans undgår upptäckt om man inte genomför glukosbelastning.

Manifest diabetes kan förhindras eller fördröjas med livsstilsåtgärder, i första hand för

individer med nedsatt glukostolerans.

Med ett HbA_{1c}-värde ≥42 mmol/mol hittar man endast ca 16 procent av alla med nedsatt glukostolerans.

Glukosbelastning kan även fortsättningsvis rekommenderas hos individer med övervikt, högt blodtryck och ärftlighet för diabetes.



Figur 1. Sensitivitet och specificitet för störningar i glukosmetabolismen med $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol.

sig medför ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, medan resultatet av motsvarande studier gällande IFG är mer motsägelsefulla [9, 15-18].

HbA_{1c} i stället för glukosbelastning för att hitta riskindivider

Att detektera individer med IGT är alltså av stor vikt, dels mot bakgrund av att det är möjligt att förebygga övergång till manifest diabetes, dels på grund av den ökade risken för hjärt-kärlsjukdom, varför även andra riskfaktorer behöver värderas. Till dags dato har standardmetoden varit glukosbelastning. Men nu finns alltså förslag på att öka möjligheten att hitta individer med prediabetes med hjälp av HbA_{1c} med ett gränsvärde på 42 mmol/mol för att intensifiera livsstilsförändringar [5, 6].

Tidigare internationella studier har påvisat en diskrepans mellan förmågan att detektera individer med IGT med hjälp av glukosbelastning respektive HbA_{1c} [19]. Risken för utveckling av typ 2-diabetes tycks dock vara densamma oberoende av om riskpersoner detekterats med fasteplasmaglukos, glukosbelastning eller $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol [20].

Aktuell studie – screening med HbA_{1c}

För att klargöra hur screening med HbA_{1c} skulle falla ut med avseende på såväl prediabetes (med tonvikt på IGT) som diabetes genomfördes, inom ramen för Skaraborgsprojektet, en studie med syfte att undersöka sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde för prediabetes (IFG och IGT) med $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol. Vi avsåg även att värdera följande tre frågor i kombination med ett slumpmässigt taget blodglukosprov:

- Har du någon i din släkt (mamma, pappa, syskon) som har diabetes?
- Har du behandling för högt blodtryck?
- Har du övervikt (BMI >25)?

Som jämförelse användes det etablerade riskformuläret FINDRISC (Finnish diabetes risk score) med 8 frågor som gemene man lätt kan besvara [21].

METOD

Studiepopulation. En slumpmässigt utvald grupp på 967 individer, 40–85 år gamla, kallades i Vara och Skövde mellan 2012 och 2014 till en uppföljningsundersökning i en prospek-

tiv epidemiologisk studie med fokus på metabola riskfaktorer (Vara-Skövde-kohorten i Skaraborgsprojektet) [22]. Kallelsen hörsammades av 66 procent ($n = 638$ individer) av de tidigare deltagarna, och av dessa uteslöts sedan 65 deltagare på grund av redan konstaterad diabetes eller saknad information om viktiga variabler. Den slutliga studiepopulationen utgjordes av 573 individer med en medelålder på 56 år, varav 48,5 procent var män och 36 procent var <50 år. Studiepopulationen hade huvudsakligen europeiskt ursprung, och endast 49 individer hade annat etniskt ursprung.

Vara är ett mindre samhälle med ca 16 000 invånare, och Skövde är närmaste större stad med ca 50 000 invånare. Samtliga deltagare undersöktes med glukosbelastning och diagnostiserades med störningar i glukosmetabolismen (IFG, IGT eller typ 2-diabetes) i enlighet med WHO:s kriterier [23]. Diagnos ställdes efter en glukosbelastning, såsom ofta görs i studier (två glukosbelastningar krävs för diagnos i klinisk praxis). Deltagarna fick besvara de tre frågorna och ta ett prov för HbA_{1c} . De fyllde även i enkäten FINDRISC.

Vid det första besöket med provtagning fick deltagarna en tid för uppföljning och undersökning ca 1 vecka senare. Vid det uppföljande besöket togs också ett icke-fastande prov för blodsocker. Tre sköterskor undersökte samtliga deltagare med längd, vikt, midjemått och blodtryck taget i sittande och liggande efter 5 minuters vila samt EKG. Deltagarna fick information och livsstiletsråd gällande rökning, kost och motion; om de befanns ha diabetes remitterades de till respektive vårdcentral [24].

Statistik. Bland de 573 deltagarna beräknades sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde för IGT definierat med $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol. Resultaten från glukosbelastningen användes som referens. På samma sätt bedömdes de tre frågorna i kombination med ett slumpmässigt taget blodglukosprov, där jakande svar på minst två av frågorna alternativt »ja« på en av frågorna i kombination med ett slumpmässigt taget blodsocker $\geq 7,2$ mmol/l jämfördes med resultatet av glukosbelastningen. Samma beräkningar gjordes för riskformuläret FINDRISC.

RESULTAT

I överensstämmelse med tidigare internationella studier visade den här aktuella studien en påtaglig diskrepans mellan antalet individer med IGT, diagnostiserade med glukosbelastning, och antalet individer detekterade med HbA_{1c} . Endast 16 procent av dem med IGT, enligt glukosbelastningen, kunde detekteras med hjälp av $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol. Detta innebär att majoriteten av individer med IGT skulle undgå upptäckt om man endast använde informationen om HbA_{1c} . Medelvärdet för HbA_{1c} hos individer med IGT var 36,3 mmol/mol, medan medelvärdet för individer med IFG var 37,9 mmol/mol.

Att screena med tre enkla frågor i kombination med ett slumpmässigt taget blodglukosprov visade en sensitivitet för störningar i glukosmetabolismen på 59 procent och för IGT på 50 procent. Specificiteten för IGT var dock god i gruppen som detekterats med $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol (94 procent) och sämre om man använde de tre frågorna i kombination med ett slumpmässigt taget blodglukosprov $\geq 7,2$ mmol/l (69 procent). Sensitivitet och specificitet för nedsatt glukosmetabolism (impaired glucose metabolism; IGM=IGT, IFG eller typ 2-diabetes) och för IGT specifikt redovisas i ROC (receiver

»Endast 16 procent av dem med IGT, enligt glukosbelastningen, kunde detekteras med hjälp av $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol.«

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

operating characteristic)-kurvan i Figur 1. Som jämförelse hade FINDRISC en sensitivitet på 26 procent och en specificitet på 90 procent för IGT [24].

Av de individer som upptäcktes genom screening med $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol hade varannan någon form av störning i glukosmetabolismen (IFG, IGT eller diabetes) enligt glukosbelastningen, medan endast cirka var tredje individ som upptäcktes genom screening med de tre frågorna kombinerat med ett slumpmässigt blodglukosprov hade någon störning i glukosmetabolismen. Utfallet av FINDRISC var ungefär detsamma som för $HbA_{1c} \geq 42$ mmol/mol med ungefär varannan som hade positivt utfall vid glukosbelastning [24].

DISKUSSION

Det finns i dag ingen bra metod, utöver glukosbelastning, för att hitta individer med nedsatt glukostolerans. Man kan argumentera för att livsstilsåtgärder med diet och fysisk aktivitet alltid ska ingå i behandlingsarsenalen för individer med övervikt, högt blodtryck och lipidstörningar. Att konstatera en eventuell nedsatt glukostolerans är dock ett starkt argument vid ett individuellt motiverande samtal och stärker angelägenheten av ett kraftfullt förhållningssätt till behandlingen av övriga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

Att genomföra glukosbelastningar på befolkningsnivå är dock knappast kostnadseffektivt, vilket även bekräftades i vår studie. Glukosbelastningar är krävande såväl för patient som för personal och har dessutom hög variabilitet [25].

Kanske annat resultat med äldre studiepopulation

Man kan då välja att använda sig av något av de många frågeformulär som finns utvecklade för att detektera individer med störningar i glukosmetabolismen. Det mest använda är sannolikt FINDRISC, som utvecklats i Finland [21]. FINDRISC är ett utmärkt instrument för att hitta individer med hög risk för att utveckla typ 2-diabetes, men förmågan att identifiera IGT är låg/dålig [4].

De tre korta frågorna i kombination med ett slumpmässigt taget blodglukosprov som användes i vår studie identifierar procentuellt fler individer med störningar i glukosmetabolismen än FINDRISC. Å andra sidan är det positivt prediktiva värdet lägre, vilket innebär att fler individer behöver undersökas för att man ska hitta en person med IGT eller typ 2-diabetes jämfört med FINDRISC [24]. Vid bedömning av resultatet av studien är det också av vikt att ta hänsyn till åldern i den undersökta populationen. Vår studiepopulation är förhållandevis ung med 36 procent av individerna <50 år. Eftersom HbA_{1c} ökar med åldern, är det möjligt att resultatet skulle se annorlunda ut i en äldre population.

Tvåstegsförfarande mest effektivt

Möjligheten att ställa diagnosen diabetes med hjälp av $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol eller däröver förenklar diagnossättandet, eftersom det är enkelt för patienten och kan tas icke-fastande. Om man misstänker att patienten löper hög risk att utveckla diabetes på grund av tex ärftlighet och övervikt, trots normalt fasteplasmaglukos och HbA_{1c} , finns det dock fortfarande skäl att ändå överväga en glukosbelastning. Enligt vår och flera kollegors erfarenhet ställer sig också de flesta patienter positiva till en »extra« undersökning när de vet syftet.

Baserat på både tidigare studier och egna resultat förefaller det således vara mest effektivt att använda sig av ett tvåstegsförfarande: dvs fasteplasmaglukos och HbA_{1c} i första hand och i andra hand vid negativt resultat ändå överväga glukosbelastning som ett komplement för patienter med ärftlighet för diabetes, övervikt och högt blodtryck.

SAMMANFATTNING

Nedsatt glukostolerans är ett förstadium till typ 2-diabetes

och innebär ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Varken ett gränsvärde av HbA_{1c} på ≥ 42 mmol/mol eller fasteplasmaglukos detekterar alla individer med IGT (endast 16 procent detekterades i denna studie). Att IGT är ett behandlingsbart tillstånd ger anledning till att fortsätta genomföra glukosbelastningar i utvalda fall.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1786-8.
3. Ziemer DC, Kolm P, Foster JK, et al. Random plasma glucose in serendipitous screening for glucose intolerance: screening for impaired glucose tolerance study 2. *J Gen Intern Med*. 2008;23(5):528-35.
4. Hellgren MI, Petzold M, Björkelund C, et al. Feasibility of the FINDRISC questionnaire to identify individuals with impaired glucose tolerance in Swedish primary care. A cross-sectional population-based study. *Diabet Med*. 2012;29(12):1501-5.
5. Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-16.
7. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):439-44.
8. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Curr Diab Rep*. 2009;9(3):193-9.
9. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19(9):708-23.
10. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
12. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
13. Healy GN, Dunstan DW, Shaw JE, et al. Beneficial associations of physical activity with 2-h but not fasting blood glucose in Australian adults. *Diabetes Care*. 2006;29:2598-60.
14. Jansson S, Engfeldt P. Förändrad livsstil kan förhindra typ 2-diabetes. Interventionsstudier visar goda resultat hos »prediabetiker«. *Läkartidningen*. 2007;104(49-50):3771-4.
15. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, et al. Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2077-83.
16. Knowler WC, Sartor G, Melander A, et al. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia*. 1997;40(6):680-6.
17. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):264-70.
18. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1845-50.
19. Saukkonen T, Cederberg H, Jokelainen J, et al. Limited overlap between intermediate hyperglycemia as defined by A1C 5.7-6.4%, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2314-6.
20. Schottker B, Raum E, Rothenbacher D, et al. Prognostic value of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose for incident diabetes and implications for screening. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(10):779-87.
21. Saarto T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(2):67-72.
22. Larsson CA, Gullberg B, Merlo J, et al. Female advantage in AMI mortality is reversed in patients with type 2 diabetes in the Skaraborg Project. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2246-8.
23. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
24. Hellgren MI, Daka B, Jansson PA, et al. Primary care screening for individuals with impaired glucose metabolism with focus on impaired glucose tolerance. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(4):261-6.
25. Peter R, Dunseath G, Luzio SD, et al. Daytime variability of postprandial glucose tolerance and pancreatic B-cell function using 12-h profiles in persons with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(3):266-73.

SUMMARY

An HbA_{1c} threshold of ≥ 42 mmol/mol has been proposed to diagnose prediabetes. The sensitivity, specificity and positive predictive value of the proposed threshold for detection of individuals with prediabetes was examined in a study of 573 randomly selected individuals from Vara and Skövde. In addition, the utility of the FINDRISC questionnaire and of a fasting glucose test in combination with three short questions concerning BMI, heredity for type 2 diabetes and known hypertension was examined. Results from an oral glucose tolerance test were used as reference. The sensitivity of HbA_{1c} and FINDRISC to detect individuals with IGT was 16 and 26 per cent respectively. Questions regarding BMI, heredity and hypertension together with a fasting glucose test yielded a sensitivity of 50%, but a lower specificity and positive predictive value. We conclude that HbA_{1c} inefficiently detected individuals with impaired glucose tolerance and that oral glucose tolerance tests can still preferably be recommended.