

# HbA<sub>1c</sub> blir kompletterande metod för diagnostik av diabetes

## Samordnat införande i Sverige januari 2014

**MIKAEL LILJA**, med dr, distriktsläkare, folkhälsa och klinisk medicin, Kliniskt forskningscentrum, Östersund, Umeå universitet  
mikael.lilja@jll.se

**STEFAN JANSSON**, distriktsläkare, Allmänmedicinskt forskningscentrum, Örebro universitet

**MICHAEL ALVARSSON**, docent, överläkare, kliniken för endokri-

nologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**MATTIAS ALDRIMER**, överläkare, laboratoriemedicin Dalarna, Falun

**GUNNAR NORDIN**, leg läkare, vd Equalis

**STIG ATTVALL**, docent, överläkare, Diabetescentrum, SU Sahlgrenska, Göteborg

Redan 1985 diskuterade WHO möjligheten att använda HbA<sub>1c</sub> för att diagnostisera diabetes [1]. En internationell standardisering av HbA<sub>1c</sub>-analyserna genom International Federation of Clinical Chemists (IFCC), där HbA<sub>1c</sub>-nivån anges i absoluta tal med enheten mmol/mol [2], har underlättat en sådan användning av HbA<sub>1c</sub>. Att HbA<sub>1c</sub> dessutom väl predicerar allvarliga hjärt-kärlhändelser och död [3] har ökat argumenten för tillämpning av metoden för diagnostik. En kommitté med experter representerande de europeiska (EASD), amerikanska (ADA) och internationella (IDF) diabetesorganisationerna rekommenderade 2009 användning av HbA<sub>1c</sub> som alternativ diagnostisk metod [4], och 2011 gav WHO samma rekommendation [1]. Ett stort antal länder, t ex samtliga nordiska grannländer, använder sig i dag av de nya WHO-rekommendationerna [5].

De svenska kvalitetskraven på HbA<sub>1c</sub>-analyser är höga: noggrannheten ska vara bättre än ±3,5 mmol/mol på nivån 48 mmol/mol. Efter omläggningen till IFCC-standard år 2010 har vissa sjukhusmetoder haft ett systematiskt fel som inneburit att noggrannhetskravet inte uppfyllts. Felet är nu åtgärdat. Svensk förening för diabetologi (SFD) har därför beslutat, med stöd av Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård (SFS), Equalis expertgrupp för proteinanalyser och Svensk förening för klinisk kemi (SFKK), att även Sverige med start första januari 2014 inför HbA<sub>1c</sub> som en möjlig metod för att diagnostisera diabetes hos vuxna (≥20 år). Socialstyrelsen har informerats om beslutet.

### HbA<sub>1c</sub>-gränser

Gränsen för diabetesdiagnos anges av WHO och är bestämd till HbA<sub>1c</sub> ≥48 mmol/mol, men det poängteras att ett lägre värde på inget sätt utesluter diabetes. Gränsen på 48 mmol/mol är, liksom tidigare diagnosgränser för faste-P-glukos och tvåtimmars-P-glukos, vald utifrån den nivå där förekomsten av diabetesretinopati märkbart ökar [1]. Om uppenbara symptom saknas ska provet upprepas innan diagnosen fastställs [4, 6]. Enligt aktuella amerikanska riktlinjer kan diabetes fastställas om diabeteskriterierna för HbA<sub>1c</sub> och faste-P-glukos eller tvåtimmars-P-glukos är uppfyllda vid samma tillfälle [7].

I riktlinjerna från WHO anges inget HbA<sub>1c</sub>-område för störd glukosmetabolism i nivån under diabetesgränsen. Där emot angav expertkommittén från EASD, ADA och IDF att HbA<sub>1c</sub>-området 42–47 mmol/mol indikerar hög risk för utveckling av diabetes och att diabetespreventiva åtgärder är

indicerade [4]. Under 2011 beslöt ADA att i USA använda HbA<sub>1c</sub>-gränsen 48 mmol/mol för diagnosen diabetes, men man utvidgade intervallet för att identifiera patienter med ökad diabetesrisk till 39–47 mmol/mol [6]. Brittiska riktlinjer förordar intervallet 42–47 mmol/mol för särskilda åtgärder i avvaktan på utvärdering av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [8].

### Skäl för att använda HbA<sub>1c</sub>

Vid typ 2-diabetes kommer vanligen symtomgivande hyperglykemi sent i förloppet, och diagnosen ställs ofta först i samband med en diabeteskomplikation inträffat. Vården har en viktig uppgift att med olika metoder tidigt identifiera symptomfria patienter med störd glukosmetabolism för att genom livsstilsintervention och eventuell läkemedelsbehandling minska risken för allvarliga hjärt-kärlkomplikationer.

Ingen av de tre diagnostiska metoder vi nu använder – två prov med förhöjt faste-P-glukos, två med förhöjt tvåtimmars-P-glukos eller ett med förhöjt P-glukos (slumpvärde) och hyperglykemisymtom – identifierar samtliga personer med ökad hjärt-kärlrisk på grund av störd glukosmetabolism, och detsamma gäller för HbA<sub>1c</sub>. De diagnostiska metoderna överlappar inte varandra utan identifierar olika grupper, dessutom med något olika kardiovaskulär risk [4, 9–11]. Som exempel uppfyllde enbart 28 procent av nydiagnostiserade patienter med typ 2-diabetes diagnoskriterierna för både faste-P-glukos och tvåtimmars-P-glukos [4]; samstämmigheten i diagnostiken mellan HbA<sub>1c</sub> och faste-P-glukos var 47 procent i en annan studie [10].

Enkelheten vid provtagning av HbA<sub>1c</sub> har uppenbara fördelar då provet inte fordrar fasta och inte påverkas av fysisk aktivitet eller stress. Precisionen i bestämningen är hög [4]. Enkelheten kommer sannolikt att leda till att fler patienter undersöks. En nackdel är att HbA<sub>1c</sub> med gränsen 48 mmol/mol identifierar betydligt färre diabetespatienter, bara två tredjedelar av dem som identifieras med faste-P-glukos ≥7,0 mmol/l [7]. Därför är HbA<sub>1c</sub> ett komplement i diagnostiken, inte en ersättning av glukosbaserad diagnostik. För att inte förlora viktig information om förhöjt blodsocker rekommenderar vi att ett P-glukos (slumpvärde) alltid tas samtidigt som HbA<sub>1c</sub>.

### SAMMANFATTAT

**Användning av HbA<sub>1c</sub>** som kompletterande metod för diagnos av diabetes införs i Sverige i januari 2014.

**HbA<sub>1c</sub>** för diagnostik av diabetes mellitus ska enbart användas på icke-gravida vuxna där typ 2-diabetes misstänks.

**P-glukos** (slumpvärde) tas samtidigt som HbA<sub>1c</sub>.

**Nyttillkomna** diagnoskriterier är två HbA<sub>1c</sub>-prov ≥48 mmol/mol eller ett prov ≥48 mmol/mol samtidigt som P-glukos (fastan-

de eller efter glukosbelastning) är över gränsen för diabetes.

**Då hyperglykemisymtom** eller kort diabetesduration misstänks ska HbA<sub>1c</sub> inte användas för diagnostik.

**Vissa sjukdomar** och viss mediciner påverkar HbA<sub>1c</sub>-värdet.

**HbA<sub>1c</sub> <48 mmol/mol** utesluter inte diabetes.

**Lämplig** riskintervention ges och uppföljning planeras vid HbA<sub>1c</sub> 42–47 mmol/mol.

**FAKTA 1****HbA<sub>1c</sub> för diagnostik ska inte användas i följande fall**

- Misstanke om diabetes mellitus typ 1
- Barn och unga <20 år
- Gravida eller nyförlösta (<2 månader)
- Misstanke om kort duration av diabetes (<2 månader)
- Akut sjukdom som misstänks utlösa diabetes

- Blodsockerhöjande mediciner (<2 månader), tex kortison eller antipsykotisk mediciner
- Vid skada eller operation av pankreas
- Njursvikt (se Fakta 2)
- Leversvikt (se Fakta 2)
- HIV-infektion (se Fakta 2)
- Anemi
- Hemoglobinopati

**FAKTA 2. Mekanismer och tillstånd som kan påverka HbA<sub>1c</sub>-nivån [11]****Förändrad erythrocytomsättning**

- Hemoglobinopati
- Anemi
- Behandling av anemi
- Kronisk njursvikt
- Kronisk leversjukdom
- Splenektomi/splenomegali
- Reumatoid artrit
- Vissa läkemedel, tex anti-retrovirala vid HIV

**Tillstånd som påverkar glykosyleringen av hemoglobin**

- Kronisk njursvikt
- Uttalad alkoholism

**Tillstånd som påverkar analysen av HbA<sub>1c</sub>**

- Hemoglobinopati
- Uttalad höga triglyceridnivåer

**FAKTA 3. Diagnoskriterier för diabetes gällande från 2014**

- Faste-P-glukos  $\geq 7,0$  mmol/l (konfirmerande prov vid annat tillfälle fordras) eller
- Tvåtimmars-P-glukos  $\geq 12,2$  (kapillärt) eller 11,1 (venöst) mmol/l (konfirmerande prov vid annat tillfälle fordras) eller
- Slumpmässigt P-glukos  $\geq 12,2$  (kapillärt) eller 11,1 (venöst) mmol/l vid samtida hyperglykemisymtom eller
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol (konfirmerande prov vid annat tillfälle fordras) eller
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol med samtidigt faste-P-glukos  $\geq 7,0$  mmol/l eller tvåtimmars-P-glukos  $\geq 12,2$  (kapillärt) eller 11,1 (venöst) mmol/l

**FAKTA 4. Åtgärder vid HbA<sub>1c</sub>  $< 48$  mmol/mol****HbA<sub>1c</sub> 42–47 mmol/mol**

- Patienten kan ändå ha diabetes – överväg oral glukosbelastning
- Patienten har hög risk att utveckla diabetes i framtiden – livsstilsråd ges, främst beträffande rökning, fysisk aktivitet och kost
- Skatta patientens allmänna hjärt-kärlrisk och behandla vid behov
- Skatta patientens risk att utveckla diabetes och kontrollera HbA<sub>1c</sub> igen efter 6 (–12) månader

**HbA<sub>1c</sub>  $< 42$  mmol/mol**

- Livsstilsråd ges beträffande främst rökning, fysisk aktivitet, kost
- Skatta patientens allmänna hjärt-kärlrisk och behandla vid behov
- Enstaka patienter (tex med tidigare graviditetsdiabetes, uttalad diabeteshereditet eller övergående hyperglykemi i samband med akut sjukdom) kan ändå ha hög risk att utveckla diabetes – gör individuell riskskattning
- HbA<sub>1c</sub>-kontroll efter individuell bedömning

**Överväganden när HbA<sub>1c</sub> används**

Det finns tillfällen då HbA<sub>1c</sub> inte ska användas för diagnostik av diabetes då resultatet kan vara missvisande och potentiellt farligt för patienten (Fakta 1). Hos unga (<20 år), vid graviditet, vid kort sjukdomsduration och vid misstanke om hyperglykemisymtom ska alltid glukosbaserad diagnostik användas. Utöver dessa finns ytterligare tillfällen då klinikern

behöver överväga om HbA<sub>1c</sub> kan användas för diagnostik (Fakta 2). Den genomsnittliga glukosnivån speglas av HbA<sub>1c</sub>, men HbA<sub>1c</sub>-nivån är beroende av erythrocytens överlevnad, som beräknats till 117 dagar hos män och 106 dagar hos kvinnor. Merparten, 50 procent, av HbA<sub>1c</sub> bestäms av glukosnivån den senaste månaden, medan tiden mer än 90 dagar före provtagningen bidrar med 10 procent. Förlängd eller förkortad erythrocytöverlevnad, liksom en stor andel nybildade erythrocyter, kan påverka HbA<sub>1c</sub>-nivån påtagligt. Dessutom kan graden av glykosylering av hemoglobin påverkas vid alkoholism och njursvikt [12], vilket kan omöjliggöra användning för diagnostik. Korrekta resultat förutsätter även att huvuddelen av hemoglobinet är HbA. Förekomst av hemoglobinopati kan påverka resultatet direkt och även indirekt genom ändrad erythrocytöverlevnad [8, 12].

Det finns även rapporter att stort intag av salicylika och C- eller E-vitamin skulle kunna påverka HbA<sub>1c</sub>, men det fåtal studier som finns har visat varierande resultat, och eventuella HbA<sub>1c</sub>-förändringar har varit små. En mindre, knappast kliniskt relevant, interferens med HbA<sub>1c</sub>-analyser av hyperbilirubinemi finns även beskriven [12, 13]. Hög ålder och etnicitet har också beskrivits ha en mindre påverkan på HbA<sub>1c</sub> [8], men detta har inte påverkat rekommendationerna från vare sig WHO eller andra [1, 4, 8].

**Diagnoskriterier för diabetes**

Vi föreslår att WHO-rekommendationerna om att använda HbA<sub>1c</sub> för diagnostik införs samordnat i landet från 1 januari 2014. Diagnoskriterierna för diabetes blir därefter i enlighet med Fakta 3. De glukosbaserade kriterierna är oförändrade förutom att ett enda förhöjt faste-P-glukos- eller tvåtimmars-P-glukosvärde räcker om ett samtidigt HbA<sub>1c</sub>-prov bekräftar diagnosen. I WHO-dokumentet finns inget skrivet om tiden till ett eventuellt andra konfirmerande HbA<sub>1c</sub>-prov. Vi rekommenderar att det sker en annan dag, inom två veckor från det första provet.

Såväl patientnära analys av HbA<sub>1c</sub> som analys på centralt laboratorium kan användas för diagnostik, förutsatt att använd metod och använt analysinstrument håller tillfredsställande kvalitet. Att analysresultaten överensstämmer med de internationella referensmetoderna är ett WHO-krav för diagnostik [1]. Det noggrannhetskrav som SFK och Equalis enats om innebär en högsta tillåten avvikelse från referensmetodvärdet i nivån 48 mmol/mol med 3,5 mmol/mol, eller ca 7 procent, vilket vi anser är ett rimligt krav för att använda HbA<sub>1c</sub> för diagnostik. Noggrannheten i bestämningarna ska följas upp kontinuerligt med extern kvalitetssäkring för varje mätinstrument som används.

**HbA<sub>1c</sub> under gränsen för diabetes**

I inget fall utesluter ett HbA<sub>1c</sub>  $< 48$  mmol/mol förekomst av diabetes [1]. Oral glukosbelastning bör alltid övervägas om misstanken om diabetes kvarstår. Risken att utveckla diabetes stiger ju högre HbA<sub>1c</sub>-nivån är. I avvaktan på ytterligare studier rekommenderar vi, i enlighet med det internationella konsensusutalandet från 2009 [4] och brittiska rekommendationer från 2012 [8], att särskild observans och åtgärder vidtas vid HbA<sub>1c</sub>-nivån 42–47 mmol/mol. Även vid HbA<sub>1c</sub>-nivån  $< 42$  mmol/mol kan stor risk finnas för att utveckla diabetes. Tidigare graviditetsdiabetes, uttalad diabeteshereditet eller övergående hyperglykemi i samband med akut sjukdom är exempel där stor risk för diabetes finns trots ett HbA<sub>1c</sub>  $< 42$  mmol/mol [8] (Fakta 4).

**Referensintervall för HbA<sub>1c</sub>**

Laboratoriernas praxis är att ange ett referensintervall för sina analysresultat, dvs ett gränsvärde för ett intervall som uppmätts hos en population friska kontrollpersoner. Resultat

## KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

utanför referensintervallet blir märkta med asterisk. För HbA<sub>1c</sub> anger de flesta laboratorier referensintervallet 27–42 mmol/mol för personer under 50 år och 31–46 mmol/mol för personer 50 år och äldre. Det är viktigt att dessa värden inte förväxlas med den diagnostiska gränsen 48 mmol/mol för diabetes.

### Konklusion

Med start första januari 2014 har styrelsen för SFD med stöd av SFSD, SFKK och Equalis beslutat att Sverige inför tilläggsriktlinjerna från WHO och accepterar användning av HbA<sub>1c</sub> för diagnostik av diabetes mellitus typ 2 med gränsen  $\geq 48$  mmol/mol [1]. I WHO-dokumentet redogörs för vad en internationell expertgrupp föreslår i de fall HbA<sub>1c</sub> är under den diagnostiska gränsen för diabetes [4], men inget tydligt uttalande om vad värden bör göra i dessa fall lämnas. Då patienter med HbA<sub>1c</sub> 42–47 mmol/mol har klart förhöjd risk att utveckla diabetes är en fungerande övervakning av dessa individer nödvändig, och vi föreslår en uppföljningsmodell baserad på internationella och brittiska rekommendationer [4, 8].

Användning av HbA<sub>1c</sub> för diagnostik erbjuder förenklad provtagning, vilket kan möjliggöra att fler patienter med typ 2-diabetes kan identifieras i tidigare stadium av sjukdomen. Det är viktigt att beakta HbA<sub>1c</sub>-provets begränsningar och att vården fortsätter att vid kvarstående misstanke om diabetes eller störd glukosmetabolism utreda vidare med faste-P-glukos och/eller glukosbelastning. Vi rekommenderar att vårdens huvudmän uppdaterar lokala vårdprogram och informerar om de fördelar och potentiella risker som användning av HbA<sub>1c</sub> för diabetesdiagnostik erbjuder.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Lilja har motagit föreläsningarsvoden från Novo Nordisk, Lilly och Astra Zeneca, Stefan Jansson från Novo Nordisk och Sanofi, Michael Alvarsson från Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, BMS och MSD och Stig Attvall från Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, BMS och MSD.*

### REFERENSER

- Use of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in the diagnosis of diabetes mellitus. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A<sub>1c</sub> in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50:166-74.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A<sub>1c</sub> with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141:413-20.
- International expert committee. International expert committee report on the role of the A<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-34.
- Moberg Aakre K, Berg JP. Bruk av HbA<sub>1c</sub> till diagnostik av diabetes i Norden – forskjeller og likheter. *Klinisk Biokemi Norden*. 2012;4:28-33.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-61.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36:S67-S74.
- John WG; UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA<sub>1c</sub> in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med*. 2012;29:1350-7.
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization 2006, WHO/NCD/NCS/99.2.
- Selvin E, Michael Steffes W, Gregg E, et al. Performance of A<sub>1c</sub> for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:84-9.
- DECODE study group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317:371-5.
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A<sub>1c</sub> in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009;1:9-17.
- Koskinen LK, Korpela MM, Lahtela JT, et al. Effect of acetaldehyde and acetylsalicylic acid on HbA<sub>1c</sub> chromatography in the FPLC method with Mono S cation exchanger. *Clin Chim Acta*. 1998;275:53-61.

### SUMMARY

Starting in January 2014 Sweden will adopt the WHO recommendations from 2011 for the use of HbA<sub>1c</sub> in the diagnosis of diabetes mellitus (decision limit  $\geq 48$  mmol/mol). For patients with HbA<sub>1c</sub> 42–47 mmol/mol life style intervention, a global risk assessment and a follow up within 6–12 months is recommended.