

Standardisert hemoglobin A_{1c} til diagnostisk bruk?

Analyse av hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) er det viktigste hjelpemidlet til å vurdere hvor godt regulert blodsukker-nivået til en pasient med diabetes er over tid. I januar i år anbefalte WHO's ekspertgruppe at måling av HbA_{1c} også kan benyttes diagnostisk. Dette vil gjøre det enklere å diagnostisere diabetes, men forutsetter en standardisert analyse av høy kvalitet.

■ Konsentrasjonen av HbA_{1c} gjenspeiler gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon i blodet de siste 5–12 ukene, og høye verdier er forbundet med økt risiko for utvikling av diabetiske senkomplikasjoner (1, 2). Det er utviklet en rekke forskjellige analyseinstrumenter som benytter ulike prinsipper for å måle HbA_{1c}. Standardisering av instrumenter og harmonisering av resultater har forutsatt samarbeid mellom nasjonale og internasjonale organisasjoner for medisinsk biokjemi, diabetesorganisasjoner og produsenter av analyseinstrumenter og reagenser.

Ved etablering av analysemetodene er det viktig å ta hensyn til at HbA_{1c} vil bli målt og registrert gjennom mange år hos den enkelte pasient. Resultatene bør være sammenliknbare over lang tid og med kliniske studier. De to mest sentrale studiene av behandling av diabetes og bruk av HbA_{1c} er The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1) og UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (2), som i stor grad har definert behandlingsmålene ved diabetes.

I tillegg til at HbA_{1c}-analysen skal være standardisert, må den være enkel å ta for pasient og rekvirent, og resultatet bør være tilgjengelig for legen ved pasientkonsultasjonen. For laboratoriet er det viktig at analysen kan utføres i stort volum med høy grad av automatisering og til lav kostnad. De ulike metodene for å måle HbA_{1c} er basert på at det er forskjeller i ladning mellom HbA_{1c} og HbA₀ eller at det er strukturelle forskjeller mellom hemoglobinene. Forskjellene kan benyttes enten i kromatografiske, immunkjemiske eller enzymatiske målemetoder. I Norge benyttes det stort sett kromatografiske (høytrykksvæskrokromatografi (HPLC) eller affinitetskromatografi) og immunkjemiske metoder til bestemmelse av HbA_{1c}.

Standardisering

Etter publiseringen av DCCT-studien i 1993 gikk den amerikanske foreningen for medisinsk biokjemi inn for at alle HbA_{1c}-resultater skulle harmoniseres til standarden som ble benyttet av laboratoriene i studien. Det ble etablert et program (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) som skulle ivareta dette i samarbeid med et sentralt referanselaboratorium. Samtidig ble det i Sverige og Japan utviklet to

andre referansemetoder og standarder, som hver for seg ga litt forskjellige verdier av HbA_{1c}. Ingen av metodene kan sies å måle «sann» HbA_{1c}.

For å oppnå en global standardisering og for å oppfylle et EU-direktiv om in vitro-diagnostikk etablerte The International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) en arbeidsgruppe for å standardisere HbA_{1c}-analysen (3). En viktig forutsetning var å lage og beskrive et referansepreparat og å etablere referansemetoder. HbA_{1c}-molekylet ble definert som de seks aminoterminale aminosyrene i hemoglobinet beta-kjede hvor sidekjeden til aminosyren valin binder et glukosemolekyl (βN-1-deok-sifruktosyl-hemoglobin), mens HbA₀-molekylet er den tilsvarende peptidkjeden uten glukose. Både HbA_{1c} og HbA₀ kan fremstilles fra fullblod og blandes i veldefinerte forhold til et primært referansmateriale. Dette brukes til å kalibrere apparatene slik at en HbA_{1c}-verdi hos en pasient er sporbar til det primære referans materialet.

Rapportering av HbA_{1c}-verdier

IFCCs referansepreparat inneholder kjente molare mengder av HbA_{1c} og HbA₀, og ratioen mellom disse oppgis i SI-enheter (mmol HbA_{1c}/mol (HbA₀ + HbA_{1c})). Et

våren 2008 en arbeidsgruppe som februar 2009 ga en uttalelse til de respektive selskapene om harmonisering av HbA_{1c}-verdier i henhold til anbefalingene fra IFCC.

Gruppen har i tillegg deltakere som representerer allmenntidmedisin, pediatri og Diabetesforbundet. Den anbefaler at man i Norge fortsetter å rapportere HbA_{1c}-verdier kun i prosent (DCCT-verdier) ved hjelp av en omregningsformel fra mmol/mol (IFCC-verdier):

$$\text{DCCT-HbA}_{1c} (\%) = 0,0915 \cdot \text{IFCC-HbA}_{1c} (\text{mmol/mol}) + 2,15$$

Omregningen skjer i analyseinstrumentene, som gir ut svaret i DCCT-verdier. Formelen har vist seg å være stabil. HbA_{1c}-resultater rapportert som IFCC-verdier er foreløpig lite utbredt, men flere land har begynt eller planlegger å gi ut resultater både i prosent og i mmol/mol (6). Arbeidsgruppen mener at rapportering av svar med flere enheter generelt kan skape forvirring og usikkerhet og bør unngås. Utviklingen vil bli fulgt nøye, og arbeidsgruppen vil revurdere sin anbefaling om å gi ut svar bare uttrykt i prosent senest i løpet av 2012.

November 2010 etablerte Norsk Selskap for Endokrinologi og Norsk Selskap for

«Arbeidsgruppen mener at rapportering av svar med flere enheter generelt kan skape forvirring og usikkerhet og bør unngås»

samarbeid mellom IFCC og flere diabetesorganisasjoner endte i et kompromiss med en anbefaling om at HbA_{1c} bør rapporteres både som IFCC-verdi (mmol/mol), i prosent (%) (relatert til DCCT-enheter, som er det vi bruker i Norge) og som gjennomsnittlig blodglukose (4). Det siste er senere blitt frafalt på grunn av betydelig variasjon i sammenhengen mellom HbA_{1c} og gjennomsnittlig blodglukose hos den enkelte pasient (5).

Anbefaling i Norge

Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Selskap for Endokrinologi etablerte

Medisinsk Biokjemi en ny arbeidsgruppe som vil vurdere om HbA_{1c} skal anbefales som diagnostisk kriterium for diabetes og i så fall vurdere om det skal stilles nasjonale krav til kvaliteten på analysen av HbA_{1c}. Det er ikke formulert noen eksplisitte krav i dag, men det er generelt akseptert at resultatet på kontrollprøver som sendes ut gjennom det eksterne kvalitetssikringsprogrammet til Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) skal ha under 10% avvik fra etablert fasitverdi. De fleste laboratorier ligger godt innenfor dette. I USA er det en gradvis skjerping av kravene i forbindelse

med at HbA_{1c} er blitt tatt i bruk til diagnostikk av diabetes. I 2011 vil det amerikanske kvalitetssikringsprogrammet ha som krav at resultatet skal ha under 7% avvik fra fasit. Arbeidsgruppen vil vurdere en tilsvarende skjerpning av kravene til analysekvalitet for norske laboratorier hvis Norge skal følge WHO's aksept av at HbA_{1c}-analysen kan brukes diagnostisk (7).

Jens Petter Berg

j.p.berg@medisin.uio.no
 Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Oslo
 0407 Oslo
 og
 Avdeling for medisinsk biokjemi
 Oslo universitetssykehus

Kristian F. Hanssen

Endokrinologisk avdeling
 Oslo universitetssykehus
 og
 Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Oslo

Kristian S. Bjerve

Avdeling for medisinsk biokjemi
 St. Olavs hospital
 og
 Institutt for laboratoriemedisin,
 barne- og kvinnesykdommer
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Tor Claudi

Medisinsk klinikk
 Nordlandssykehuset
 Bodø

Knut Dahl-Jørgensen

Det medisinske fakultet
 Universitetet i Oslo
 og
 Barneklubben
 Oslo universitetssykehus

Pål Rustad

Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring

Sverre Sandberg

NOKLUS
 og
 Laboratorium for klinisk biokjemi
 Haukeland universitetssykehus
 og
 Institutt for samfunnsmedisinske fag
 Universitetet i Bergen

Torild Skriverhaug

Barneklubben
 Oslo universitetssykehus
 og
 Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister
 for barne- og ungdomsdiabetes

Alle forfatterne har deltatt arbeidsgruppen til Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Selskap for Endokrinologi for innføring av The International Federation of Clinical Chemistries anbefalinger for HbA_{1c}.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.

2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
3. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A_{1c} 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.
4. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399–400.
5. Hanas R, John G; International HbA_{1c} Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Diabetes Care* 2010; 33: 1903–4.
6. Lägesrapport inför 2010: ny enhet för HbA_{1c} i Norden. *Klinisk Biokemi i Norden* 2010; 22: 7.
7. WHO. Health experts accept use of HbA_{1c} for diagnosing diabetes. www.who.int/chp/media/news/releases/2011_1_diabetes/en/index.html (10.2.2011).

Mottatt 20.10. 2010, første revisjon innsendt 21.12. 2010, godkjent 10.2. 2011. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.