

Feilkilder ved bruk av hemoglobin A_{1c}

BAKGRUNN Måling av glykert hemoglobin A1 i fullblod (b-HbA_{1c}) kan benyttes ved både diagnostikk og oppfølging av pasienter med diabetes. Riktig fortolkning av analyseresultatet forutsetter samsvar mellom gjennomsnittlig plasma-glukose (p-glukose) og b-HbA_{1c}. I denne artikkelen gis en oversikt over hva som kan forårsake diskrepans mellom gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon og b-HbA_{1c}.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Vi gjorde litteratursøk i PubMed for å identifisere vitenskapelige artikler der styrker og svakheter ved måling av b-HbA_{1c} beskrives.

RESULTATER Som oftest gir b-HbA_{1c} et godt bilde av gjennomsnittlig p-glukose de siste to–tre månedene. Pasienter som behandles med jerntilskudd/vitamin B₁₂-tilskudd, som har leversvikt, hemolytisk anemi eller blødninger får oftest lavere b-HbA_{1c} enn p-glukosenivået skulle tilsi. Ved økende alder, B₁₂-mangel eller jernmangelanemi ser man høyere verdier for b-HbA_{1c} enn det man ut fra p-glukosenivået skulle forvente. Det gjelder også noen etniske grupper. Risikoen for senkomplikasjoner synes generelt å være tettere assosiert med b-HbA_{1c} enn med glukosenivå. Graviditet, nyresvikt eller hemoglobinopatii kan gjøre b-HbA_{1c}-verdien usikker som uttrykk for gjennomsnittlig p-glukose.

FORTOLKNING Riktig fortolkning av b-HbA_{1c} forutsetter at rekvirenten er klar over mulige feilkilder. Ved mistanke om at pasienten har en tilstand som fører til manglende samsvar mellom b-HbA_{1c} og gjennomsnittlig p-glukose, skal det benyttes glukosebaserte kriterier ved diagnostikk av diabetes.

Diabetes mellitus er en kronisk metabolsk sykdom kjennetegnet av hyperglykemi og økt risiko for utvikling av senkomplikasjoner i øyne, nyrer, hjerte, kar og nervesystem (1). Ifølge reseptregisteret hentet 160 740 personer ut diabetesmidler fra apotek i 2012 (2). Hvis andelen med diabetes som behandles med livsstiltiltak alene fortsatt er ca. 30 % (3), kan antall mennesker i Norge med kjent diabetes anslås til ca. 190 000. Antallet udiagnostiserte anslås til mellom 80 000 og 170 000 (4).

HbA_{1c} i fullblod (b-HbA_{1c}) er forholdet mellom konsentrasjonen av glykert hemoglobin og konsentrasjonen av hemoglobin. Glykering er en ikke-enzymatisk prosess der glukose bindes til et protein, i dette tilfellet hemoglobin (HbA) (5). Graden av glykering øker med mengde glukose i blodet (5).

Frem til høsten 2012 var diagnostikk av diabetes i Norge basert på måling av glukose i plasma eller serum – enten fastende, ikke-fastende eller i forbindelse med en standardisert glukosebelastningstest. Det er tilnærmet like glukosekonsentrasjoner i plasma og serum (6), i resten av artikkelen omtales kun p-glukose. I 2009 anbefalte en internasjonal ekspertkomité at b-HbA_{1c} ≥ 6,5 % kunne brukes som et diagnostisk kriterium for diabetes (1). Høsten 2012 anbefalte Helsedirektoratet også dette til norske leger (4).

Grensen på 6,5 % var basert på en terskelverdi for økt fremtidig risiko for diabetesretinopati, som er en relativt spesifikk, objektiv og tidlig komplikasjon ved diabetes (7). To store studier med til sammen 5 300 del-

takere (8, 9) har vist at b-HbA_{1c} predikerer risiko for mikrovaskulære komplikasjoner ved type 1- og type 2-diabetes og at å redusere b-HbA_{1c} reduserer risikoen for disse komplikasjonene. I begge studiene fant man at en økning i b-HbA_{1c} på ett prosentpoeng økte risikoen for mikrovaskulære komplikasjoner med 30 % (8, 9). På bakgrunn av disse studiene er behandlingsmålet for b-HbA_{1c} blitt satt til < 7 % (10).

ADAG-studien (A1c-Derived Average Glucose) (11) viste at det er en lineær sammenheng mellom gjennomsnittlig p-glukose og b-HbA_{1c} hos de fleste pasienter. En b-HbA_{1c} på 6 % gir en estimert gjennomsnittsglukosekonsentrasjon på 7,0 mmol/l (tab 1) (12). I noen pasientgrupper er det en annen relasjon mellom b-HbA_{1c} og gjennomsnittlig p-glukose. Slike forskjeller får diagnostiske og behandlingsmessige konsekvenser hvis b-HbA_{1c} skal vurderes mot samme intervensjonsgrense for alle pasientgrupper. Målet med denne oversiktsartikkelen er å gi en sammenfatning av litteratur som omhandler mulige feilkilder i tolkingen av resultatet.

Kunnskapsgrunnlag


Det ble gjort to søk i PubMed for å få en oversikt over litteratur som omhandler feilkilder ved analyse av b-HbA_{1c} (fig 1). På bakgrunn av overskrift og eventuelt abstrakt ble totalt 108 artikler skjønsmessig valgt ut. I tillegg ble 56 referanser fra disse artiklene inkludert.

Totalt ble 164 artikler lest. I disse artiklene var det en del overlappende funn og

Thea Berge Vikøren
t.b.vikoren@studmed.uio.no

Jens Petter Berg
Avdeling for medisinsk biokjemi
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
og
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Tore Julsrud Berg
Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt
og forebyggende medisin
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
og
Oslo universitetssykehus, Aker

 Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no

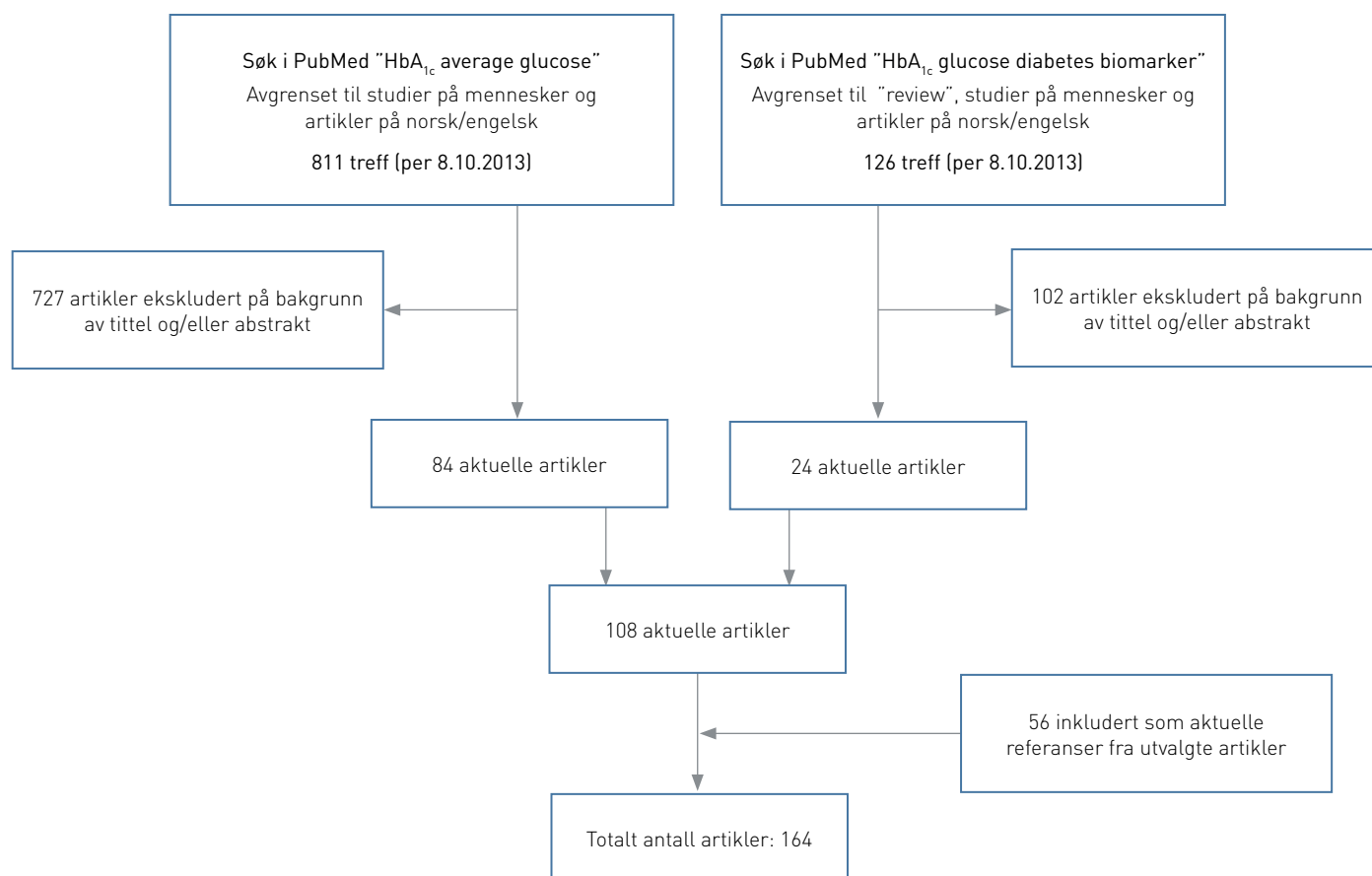
Artikkelen er en revidert versjon av Thea Berge Vikørens prosjektoppgave ved medisinstudiet i Oslo.

HOVEDBUDSKAP

Det er oftest god sammenheng mellom gjennomsnittlig plasma-glukose og HbA_{1c}

Tilstander som påvirker erytrocytenes levetid vil gi endret forhold mellom plasma-glukose og HbA_{1c}

Nyresvikt, graviditet og hemoglobinopatii kan påvirke forholdet i så stor grad at glukosebaserte kriterier bør benyttes



Figur 1 Flytdiagram litteratursøk

gjentakelser, slik at de 41 artiklene i litteraturlisten, slik vi ser det, gir et dekkende bilde av problemstillingen.

Fordeler og ulemper med måling av b-HbA_{1c}

Den kanskje største utfordringen med hensyn til type 2-diabetes i dag er at diagnosen

Tabell 1 Sammenhengen mellom b-HbA_{1c} og estimert gjennomsnittlig p-glukose (mmol/l) (12)

HbA _{1c} (%)	Estimert gjennomsnittlig p-glukose (mmol/l)
5	5,4
6	7,0
7	8,6
8	10,2
9	11,8
10	13,4
11	14,9
12	16,5

stilles for sent, slik at vaskulære senkomplikasjoner allerede er utviklet på diagnose-tidspunktet. For å stille diagnosen på et tidligere tidspunkt er det viktig å ha en enkel og pålitelig diagnostisk test. En amerikansk studie viste at det var lite utbytte av opportunistisk screening med måling av tilfeldig, ikke-fastende p-glukose for å påvise diabetes (12), blant annet fordi det er vanskelig å tolke betydningen av et slikt øyeblikksbilde. Til sammenlikning gir en tilfeldig tatt b-HbA_{1c} et godt mål for gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon i plasma de siste to-tre månedene (13).

En erytrocytt lever i underkant av 120 dager hos mennesker, og b-HbA_{1c} vil derfor gjenspeile p-glukose i denne perioden. Det antas at glukosenivået fra de siste 30 dagene representerer ca. 50 % av b-HbA_{1c}-verdien, mens perioden 90–120 dager før prøven er tatt representerer ca. 10 % (13).

Den viktigste fordelene med b-HbA_{1c} sammenliknet med glukose er at prøven kan tas når som helst på døgnet, siden pasienten ikke trenger å faste. Nivået av b-HbA_{1c} vil påvirkes mye mindre av for eksempel sykdom, trening og diett enn p-glukosenivået (14). Blodprøven kan stå lenger før analysen gjennomføres, uten at dette påvirker resulta-

tet (15). Både instrumenter på sykehus og i primærhelsetjenesten kan brukes til å stille diagnosen, men det er strenge krav til instrumentets avvik mellom sann verdi og kontrollresultatene (4).

Ulempene er at b-HbA_{1c} kun gir et indirekte mål på konsentrasjonen av glukose i blodet. Selve analysen er dyrere enn en måling av glukose og derfor ikke tilgjengelig i mange land (15). I tillegg er det en del faktorer som påvirker prøveresultatet og gjør at b-HbA_{1c}-verdien kan bli misvisende i forhold til gjennomsnittlig p-glukose hos pasienten (tab 2).

Variasjon mellom individer

Verdien av b-HbA_{1c} varierer betydelig mellom individer med samme gjennomsnittlige p-glukose. Flere studier har vist at b-HbA_{1c} har en heritabilitet på 47–59 %. Heritabilitet vil slå ut både hos personer med og hos personer uten diabetes. Fastende p-glukose har til sammenlikning en heritabilitet på 34–36 % (16).

Genetiske faktorer kan påvirke de biokjemiske betingelsene for glykering av proteiner, i tillegg kan det være genetiske forskjeller i erytrocyttens levetid eller i transporten av glukose inn i cellene (17).

Det ser ut som det er forskjeller i glykeringshastighet mellom mennesker, og man skiller mellom «low and high glycaters» (18). En «high glyicator» har høyere b-HbA_{1c} enn forventet ut fra sin gjennomsnittlige p-glukose. Muligheten for at «high glycaters» også har økt risiko for glykering av andre proteiner og dermed for utvikling av senkomplikasjoner til diabetes er blitt diskutert (18). Omvendt har noen pasienter med diabetes overraskende lite komplikasjoner til tross for at gjennomsnittet av målt p-glukose er høyt. Disse er kanskje «low glycaters» (18).

Alder og etnisitet

Pani og medarbeidere viste at b-HbA_{1c} øker med alderen (19). De fant en økning på 0,10 og 0,14 prosentpoeng per tiår hos personer uten påvist diabetes fra henholdsvis NHANES-studien (National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004) og Framingham Offspring-studien. De hadde korrigert for at p-glukose og forekomst av diabetes øker med økende alder. Mulige forklaringer på økt b-HbA_{1c} hos eldre kan være endringer i glykeringsrate, økt forekomst av anemi og nedsatt nyrefunksjon (19).

Tabell 3 gir en oversikt over studier der man har vurdert forskjeller i b-HbA_{1c} hos personer av ulik etnisitet. Det er en tendens til at kauasiere har lavere b-HbA_{1c} enn folk av annen etnisitet ved samme p-glukose. For eksempel har afrikanere med diabetes 0,4–0,9 prosentpoeng høyere b-HbA_{1c} ved samme nivå av p-glukose (tab 3) (20–25). Man har ennå ikke funnet noen forklaring på dette.

En nyere studie (7) viste at forekomsten av retinopati begynner å øke ved et lavere b-HbA_{1c}-nivå hos afroamerikanere enn hos hvite amerikanere. Muligens reflekterer b-HbA_{1c} reelle forskjeller i kronisk glykemi som er av betydning for utvikling av komplikasjoner ved diabetes, men som ikke fanges opp ved hjelp av p-glukose eller glukosetoleransetest (15). Det har vært hevdet at man ved fastsettelse av intervensjonsgrenser for b-HbA_{1c} bør ta hensyn til etniske forskjeller i forholdet mellom p-glukose og b-HbA_{1c}. I en slik korreksjon må man også eventuelt ta hensyn til forskjeller mellom b-HbA_{1c} og utvikling av senkomplikasjoner, og kunnskapsgrunnlaget for dette er ennå for svakt.

Endring i erytrocyttens levealder

Som en generell regel kan man si at enhver prosess som reduserer erytrocyttens levetid gir lavere b-HbA_{1c}, mens forlenget levetid gir økt nivå i forhold til gjennomsnittlig p-glukose (15). Unge erytrocytter, som for eksempel retikulocytter, inneholder omtrent en tittel av gjennomsnittlig HbA_{1c} i erytrocytter fra en fullblodprøve (26).

Tabell 2 Oversikt over ikke-glykemiske faktorer som påvirker forholdet mellom b-HbA_{1c} og gjennomsnittlig p-glukose. ↑↓ er hhv. høyere og lavere b-HbA_{1c} enn forventet ut fra gjennomsnittlig p-glukose. Ved graviditet og nyresvikt er det en rekke faktorer som påvirker glykeringen og kan gi både høyere og lavere HbA_{1c} enn forventet ut fra gjennomsnittlig p-glukose

Faktorer	Påvirkning av b-HbA _{1c}
Individuell glykeringshastighet	↑↓
Hereditet	↑↓
Alder	↑
Etnisitet (afrikansk og latinamerikansk)	↑
Hemoglobinvarianter	(Avhengig av metode)
Redusert levealder for erytrocytter/økt antall retikulocytter	↓
Hemolytisk anemi	
Blødning	
Erythropoietinbehandling	
Jern-/B ₁₂ -behandling	
Nyresvikt	
Leversvikt	
Økt hemolyse	
Splenomegali	
Revmatoid artritt	
Medikamenter (ribavirin og dapson)	
Økt levealder for erytrocytter/reduert erytropoese	↑
Splenektomi	
Jernmangelanemi	
B ₁₂ -mangel	
Aplastisk anemi	
Beinmargssuppresjon	
Kronisk alkoholisme	
Nyresvikt	-
Graviditet	-

Ved tilstander der konsentrasjonen av retikulocytter og relativt unge erytrocytter i blodet er økt, for eksempel ved hemolytisk anemi og akutte blødninger, og like etter behandling med erythropoietin, jern eller vitamin B₁₂ (13) er b-HbA_{1c} lavere enn forventet – dette sammenliknet med personer uten disse tilstandene, men med samme gjennomsnittlige p-glukose. Mange pasienter med diabetes får vitamin B₁₂-tilskudd på grunn av nevropati og metforminindusert vitamin B₁₂-mangel (27). Økt hemolyse på grunn av splenomegali, revmatoid artritt og enkelte medikamenter, for eksempel ribavirin og dapson, gir også redusert b-HbA_{1c} (13). Det samme ses hos pasienter med leversvikt. Det henger mest sannsynlig sammen med hypersplenisme på grunn av portal hypertensjon (28).

Tilsvarende vil økt gjennomsnittlig levealder for erytrocyttene, for eksempel etter splenektomi, gi økt b-HbA_{1c}. Ved jern- og B₁₂-mangel øker gjennomsnittsalderen for erytrocyttene og b-HbA_{1c} blir høyere enn forventet (13). I en studie fra 2004 undersøkte man effekten av jernmangel på b-

HbA_{1c}-verdien hos pasienter uten diabetes (29). Ved studiestart var det ingen forskjell i fastende p-glukose mellom de to gruppene, mens b-HbA_{1c} var høyere i gruppen med jernmangelanemi (b-HbA_{1c} 7,4 ± 0,8 % og b-Hb 10,8 g/100 ml) enn i kontrollgruppen (b-HbA_{1c} 5,9 ± 0,5 % og b-Hb 13,6 g/100 ml). Da gruppen med jernmangelanemi ble behandlet med 100 mg jerntilskudd per dag i tre måneder, falt b-HbA_{1c} betraktelig, til 6,2 ± 0,6 %. Økt b-HbA_{1c} ses også ved kronisk alkoholisme (muligens pga. beinmargssuppresjon) (30) og aplastisk anemi (31).

Hemoglobinopati og hemoglobinvarianter

Det antas at 7 % av verdens befolkning har en hemoglobinopati (32). Man er usikker på forekomsten i Norge, men den er økende med økende innvandring (33).

Feil i b-HbA_{1c}-verdien ved hemoglobinopati eller tilstedeværelse av andre hemoglobinvarianter enn HbA₁ avhenger av målemetode (34). De mest brukte analysemetodene i dag påvirkes ikke hvis pasienten er heterozygot for hemoglobinene HbS, HbC

Tabell 3 Oversikt over studier der man har vurdert forskjeller i b-HbA_{1c} hos personer av ulik etnisitet – økning i prosentpoeng hos afrikanere, latin-amerikanere og asiater sammenliknet med kaukasiere. Det er ikke angitt nivå av b-HbA_{1c} for kaukasiere i alle studiene

Referanse (studie)	Diabetestatus ¹	b-HbA _{1c} (%) hos kaukasiere	Prosentpoeng økning av b-HbA _{1c} i forhold til hos kaukasiere		
			Afrikanere	Latin-amerikanere	Asiater
Ziemer og medarbeidere [20] (SIGT ²)	Normal glukosetoleranse		+ 0,1		
Ziemer og medarbeidere [20] (NHANES III ³)	Normal glukosetoleranse		+ 0,2		
Saaddine og medarbeidere [21]	Normal glukosetoleranse, barn	4,9	+ 0,2	+ 0,1	
Ziemer og medarbeidere [20] (SIGT)	Prediabetes		+ 0,3		
Ziemer og medarbeidere [20] (NHANES III)	Prediabetes		+ 0,3		
Herman og medarbeidere [22] (Diabetes Prevention Program)	Prediabetes	5,8	+ 0,4	+ 0,1	+ 0,2
Ziemer og medarbeidere [20] (NHANES III)	Diabetes		+ 0,5		
Ziemer og medarbeidere [20] (SIGT)	Diabetes		+ 0,5		
Boltri og medarbeidere [23]	Diabetes	7,6	+ 0,5	+ 0,6	
Heisler og medarbeidere [24]	Diabetes	7,2	+ 0,9	+ 0,9	
Herman og medarbeidere [22] (DURABLE ⁴)	Diabetes type 2		+ 0,4	+ 0,3	+ 0,3
Herman og medarbeidere [22] (ADOPT ⁵)	Diabetes type 2	7,3	+ 0,7	+ 0,7	
Adams og medarbeidere [25]	Diabetes type 2	8,9	+ 0,9		

¹ Normal glukosetoleranse: Fastende plasmaglukose < 5,5 mmol/l og glukosebelastningstest (2 t) < 7,8 mmol/l. Prediabetes: Fastende plasmaglukose 5,5–7,0 mmol/l og glukosebelastningstest 7,8–11,1 mmol/l. Diabetes: Fastende plasmaglukose > 7,0 mmol/l eller glukosebelastningstest (2 t) > 11,1 mmol/l

² Screening for Impaired Glucose Tolerance

³ Third National Health and Nutrition Examination Survey

⁴ Assessing the DURAbility of Basal vs. Lispro Mix 75/25 Insulin Efficacy

⁵ A Diabetes Outcome Progression Study

eller HbE. Enkelte analyseinstrumenter varsler ved mistanke om slike varianter (35).

Dersom pasienten har en hemoglobino-pati, inkludert talassemi, som fører til anemi, økt omsetning av erytrocytter og eventuelt økt uttrykk av HbF, vil alle metodene være misvisende (36). Pasienter som er homozygote for HbS, HbC eller har HbSC, vil alle falle i denne kategorien (35).

Hemoglobinopati bør mistenkes dersom b-HbA_{1c} er mer enn 15 % eller målt verdi ikke stemmer overens med det kliniske bildet eller pasientens hjemmemålinger av p-glukose (34). Ved slik mistanke bør b-HbA_{1c} kontrolleres, fortrinnsvis med en annen metode (35).

Nyresvikt

Hos pasienter med nyresvikt vil b-HbA_{1c} ikke være pålitelig, da en rekke faktorer som anemi, erytropoietinterapi, jerntilskudd, uremi og blodtransfusjoner påvirker nivået (37). Hos disse er b-HbA_{1c} i de fleste tilfeller lavere enn forventet på grunn av erytrocytenes reduserte levetid (5). Det er foreslått at b-HbA_{1c} ikke kan brukes hos pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet < 60 (ml/min/1,73 m²) (5).

Graviditet

Da Helsedirektoratet sendte ut retningslinjer for bruk av b-HbA_{1c} ved diabetesdiagnostikk (4), ble det presisert at svangerskapsdiabetes fremdeles skal diagnostiseres ved glukosebelastningstest (10). Når glukosekonsentrasjonen endrer seg raskt (38), noe som kan være tilfellet under svangerskap, er b-HbA_{1c} uegnet.

En studie har vist at gravide har lavere b-HbA_{1c} enn ikke-gravide (39). Mulige forklaringer på dette er økt omsetning av erytrocytter (40). Imidlertid ses en økning i b-HbA_{1c} fra annet til tredje trimester, noe man antar henger sammen med en relativ jernmangel som ofte kommer i denne fasen av svangerskapet (38, 41).

Konklusjon

Ved behandling og diagnostikk av diabetes er b-HbA_{1c} en viktig og svært anvendelig analyse. Likevel er det noen faktorer som påvirker resultatet og som fører til at det kan avvike i forhold til pasientens gjennomsnittlige p-glukose. Generelt vil man ved økende alder, i visse folkegrupper og ved jern- og B₁₂-mangel få høyere verdier for b-HbA_{1c} enn nivået av p-glukose skulle tilsi.

Pasienter med hemolytisk anemi, blødninger, leversvikt og noen andre blodsykdommer vil få lavere b-HbA_{1c} enn p-glukosenivået skulle tilsi – dermed kan det være en risiko for at de ikke får stilt diagnosen diabetes eller blir underbehandlet. Det samme gjelder pasienter som behandles med jerntilskudd eller vitamin B₁₂-tilskudd. Forekomsten av hemoglobinopati er økende i Norge, og det er viktig å huske at de kan påvirke analysen av b-HbA_{1c}. Hos gravide og pasienter med nyresvikt er b-HbA_{1c}-verdien upålitelig som uttrykk for gjennomsnittlig p-glukose.

I denne oversiktsartikkelen er det presentert tilstander som fører til manglende samsvar mellom b-HbA_{1c} og gjennomsnittlig p-glukose. Korrekt tolking av et b-HbA_{1c}-resultat, enten det er til diagnostikk eller behandling av diabetes, krever kjennskap til disse tilstandene. Dersom man mistenker at pasienten lider av en av disse, bør man benytte glukosebaserte diagnostiske kriterier og legge vekt på p-glukose i oppfølgingen.

>>>

Thea Berge Vikøren (f. 1989)

er medisinstudent ved Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jens Petter Berg (f. 1960)

er spesialist i medisinsk biokjemi, professor og overlege. Han har ledet arbeidsgruppen for HbA_{1c} etablert av Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Selskap for Endokrinologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt fordragshonorar fra Novo Nordisk, Abbott og Eli Lilly.

Tore Julsrud Berg (f.1962)

er spesialist i indremedisn og endokrinologi. Han er overlege med fagansvar for diabetes og førsteamanuensis. Han er tidligere strategidirektør for diabetes i Helsedirektoratet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–34.
2. Reseptregisteret. <http://reseptregisteret.no/Prevalens.aspx> [17.7.2013].
3. Claudi T, Ingskog W, Cooper JG et al. Kvaliteten på diabetesbehandlingen i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2570–4.
4. Helsedirektoratet. HbA_{1c} som diagnostikum for diabetes. Oslo: Helsedirektoratet, 2012.
5. Oppenheimer M, Jensen R, Huntington MK. When 7 isn't 7: glycohemoglobin and chronic kidney disease. *S D Med* 2013; 66: 59–61.
6. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011; 57: e1–47.
7. Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB et al. Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2012; 157: 153–9.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
10. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.
11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–8.
12. Ealovega MW, Tabaei BP, Brandle M et al. Opportunistic screening for diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care* 2004; 27: 9–12.
13. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009; 1: 9–17.
14. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998; 21: 261–4.
15. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med* 2012; 271: 227–36.
16. Soranzo N. Genetic determinants of variability in glycated hemoglobin (HbA(1c)) in humans: review of recent progress and prospects for use in diabetes care. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 562–9.
17. Sniieder H, Sawtell PA, Ross L et al. HbA(1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes* 2001; 50: 2858–63.
18. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ Jr et al. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycaemic control. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 313–20.
19. Pani LN, Korenda L, Meigs JB 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: 1991–6.
20. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152: 770–7.
21. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D et al. Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1326–30.
22. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1067–72.
23. Boltri JM, Okosun IS, Davis-Smith M et al. Hemoglobin A1c levels in diagnosed and undiagnosed black, Hispanic, and white persons with diabetes: results from NHANES 1999–2000. *Ethn Dis* 2005; 15: 562–7.
24. Heisler M, Faul JD, Hayward RA et al. Mechanisms for racial and ethnic disparities in glycemic control in middle-aged and older Americans in the health and retirement study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1853–60.
25. Adams AS, Trinacty CM, Zhang F et al. Medication adherence and racial differences in A1C control. *Diabetes Care* 2008; 31: 916–21.
26. Brun A, Gaudernack G, Sandberg S. A new method for isolation of reticulocytes: positive selection of human reticulocytes by immunomagnetic separation. *Blood* 1990; 76: 2397–403.
27. de Jager J, Kooy A, Leheret P et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c2181.
28. Koga M, Kasayama S, Kanehara H et al. CLD (chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 258–62.
29. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126–8.
30. Proto G, De Marchi S, Cecchin E. Glycosylated hemoglobin in chronic alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 1983; 12: 299–302.
31. Hardikar PS, Joshi SM, Bhat DS et al. Spuriously high prevalence of prediabetes diagnosed by HbA(1c) in young Indians partly explained by hematological factors and iron deficiency anemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 797–802.
32. Roszyk L, Faye B, Sapin V et al. Glycated haemoglobin (HbA1c): today and tomorrow. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68: 357–65.
33. Lilleholt K, Hallberg MH, Hagve TA. Hemoglobino-patier og fremmedartede navn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1164–7.
34. Behan KJ, Merschen J. HbA1c does not always estimate average glucose. *Clin Lab Sci* 2011; 24: 71–7.
35. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47: 153–63.
36. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl 1): S11–61.
37. Zheng CM, Ma WY, Wu CC et al. Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1555–61.
38. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* 2010; 57: 751–62.
39. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006; 52: 1138–43.
40. Makris K, Spanou L. Is there a relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin? *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 1572–83.
41. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010; 33: 509–11.

Mottatt 2.8. 2013, første revisjon innsendt 13.10. 2013, godkjent 5.12. 2013. Redaktør: Kristin Viste.