

STANDARD SPIKAD FÖR LÅNGTIDSMÅTT PÅ BLODSOCKER

Sverige har nu, som ett av de första länderna i världen, enats om en nationell standardisering av HbA1c-analysen. Rekommendationerna har utarbetats av företrädare för diabetesvård, klinisk kemi och Svenska diabetesförbundet.

Under normala förhållanden regleras koncentrationen av glukos i blodet, av insulin och motregulatoriska hormoner, nästan lika strikt som viktiga elektrolyter. Vilken betydelse förhöjt blodglukos har för utvecklingen av senkomplikationer till diabetes mellitus har länge varit omdiskuterat och särskilt vid diabetes typ I med svängande blodglukos var det tidigare svårt till omöjligt att få ett kvantitativt mått på medelkoncentrationen av blodglukos.

HbA1c ett långtidsmått på koncentration av blodglukos

I mitten av 1970-talet påvisades den praktiska möjligheten att använda hemoglobinfractionen HbA1c som utgörs av hemoglobin A till vilket glukos bundits genom en irreversibel, icke enzymatisk process, som ett mått på medelkoncentrationen av blodglukos [1, 2]. Denna geniala idé ledde till en rad kliniska undersökningar som visade att HbA1c speglade blodglukosvärdet de senaste 2–12 veckorna. HbA1c kunde därmed användas som ett mått på koncentrationen av blodglukos under lång tid, vilket gav oss en ny dimension vid

bedömning av glykemisk kontroll [3, 4]. Glykerat hemoglobin som långtidsmått på glykemisk kontroll infördes i diabetesvården under första åren på 1980-talet och är nu ett etablerat rutinprov vid typ I- och typ II-diabetes.

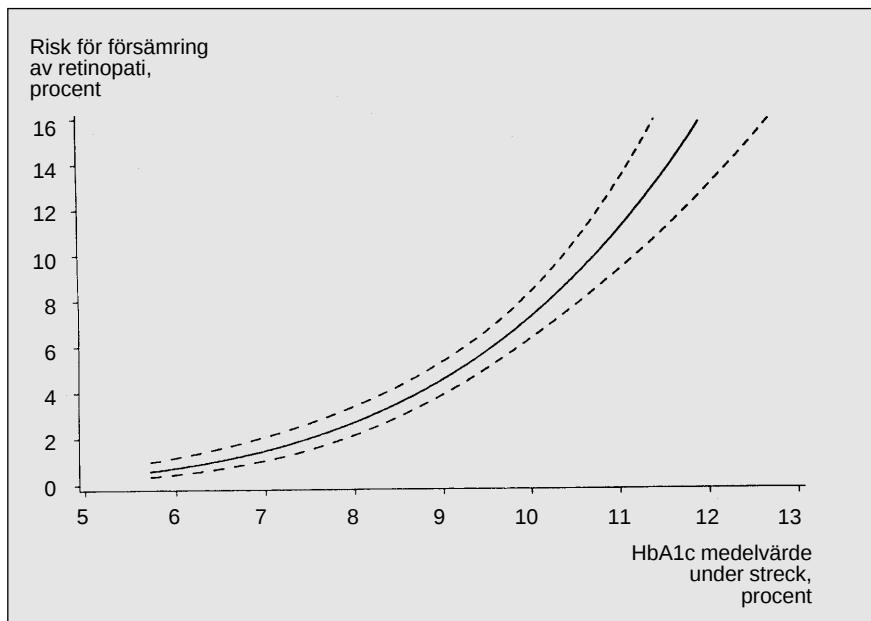
En rad undersökningar, bland annat den så kallade DCCT (Diabetes control and complications trial and research group)-studien [5] och svenska studier från Stockholm och Linköping [6–9], har visat klara samband mellan diabeteskontrollen, mätt som HbA1c, och förekomst av senkomplikationer till diabetessjukdomen. HbA1c-nivåer strax ovan referensintervallet ger liten risk för komplikationer medan höga HbA1c-nivåer kraftigt ökar risken för senkomplikationer [10–11] som framgår av Figur 1.

Behov av standardisering

Ett stort problem med HbA1c-analysen är att det finns ett flertal olika metoder med varierande kvalitet på resultaten och med olika referensintervall [12]. För att kunna jämföra resultat från

en patient vars blod analyserats vid sjukhuslaboratorier eller vårdcentraler och motsvarande med olika metoder krävs därför standardisering av analysmetoderna. Med hänsyn till att små förändringar i HbA1c, 0,5–1 procent, på lång sikt kan innebära betydande förändringar i risk för framtida komplikationer är det också mycket viktigt att analyserna har ett försumbart systematiskt fel och hög precision. Vid analys av samma blodprov på olika sjukhuslaboratorier och vårdcentraler inom Östergötland var skillnaden mellan högsta och lägsta värdet cirka 2 procent vilket är oacceptabelt [EQUALIS, Extern kvalitetssäkring för laboratoriemedicin i Sverige, opubl rapport].

HbA1c-analysen är ett viktigt prognostiskt instrument med avseende på utvecklingen av senkomplikationer. I DCCT-studien använde man en äldre ospecifik HPLC-metod som ger 1,2 procent högre HbA1c-nivåer inom hela mätområdet, jämfört med den i Sverige dominerande Mono S-metoden. Nya immunkemiska metoder vilkas användning ökar, eller andra HPLC-metoder,



Figur 1. Risk för försämring av retinopati i förhållande till HbA1c-nivå. Från den amerikanska DCCT-studien i vilken totalt 1 441 patienter med diabetes typ I randomiserades till konventionell eller intensiv insulinbehandling och följdes i 4–9 år [10].

Författare

HANS ARNQVIST

docent, överläkare, endokrin enheten, GE-kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

MÅNA WALLENSTEEN

överläkare, Barnmedicinska kliniken KS/S:t Görans Stockholm

JAN-OLOF JEPPSON

docent, överläkare, klinisk kemisk avdelning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Rekommendationer

Svensk standard för HbA1c

Analys svaren på HbA1c standardiseras till den nivå som erhålles med Mono S-metoden (Ann Clin Biochem 1994; 31: 355-60). Standardiseringen görs mot en nivå som erhålles genom att man beräknar medelvärden på identiska prov analyserade med Mono S-metoden på sju särskilt utsedda referenslaboratorier. Alla som analyserar HbA1c, både sjukhuslaboratorier och öppenvårdsmottagningar, skall kalibrera sin utrustning till denna nivå.

Med regelbundenhet bör dessa värden kontrolleras mot internationellt referenslaboratorium t ex, Missouri health science center, Columbia, USA.

Precisionskrav

Från klinisk synpunkt är det önskvärt att variationen från dag till dag inom samma laboratorium eller mottagning är <3 procent. Variationen mellan laboratorier eller mottagningar skall vara ≤3 procent.

Kvalitetssäkring

Alla enheter som analyserar HbA1c skall vara anslutna till EQUALIS kvalitetssäkringsverksamhet, och därigenom kontrollera riktigheten av analysen bl a med hjälp av de sju referenslaboratorierna. Variationen från dag till dag bestäms genom daglig analys av samma prov. Man bör kontrollera precisionen av HbA1c-analy-

sen vid ca fem procent, vid vid ca sju procent och på en hög nivå, cirka 10 procent.

Läkare med ansvar för diabetesvård skall fortlöpande informera sig om kvalitetsdata, precision och EQUALIS-resultat, på den HbA1c-metod som används.

Referensområden

Adekvata referensintervall skall finnas för både vuxna och barn.

Genomförande

En kalibrering av svenska HbA1c-utrustningar kan omgående utföras genom assistans från EQUALIS och vid behov från instrumentleverantör.

Ovanstående krav och kriterier för en nationell standardisering av HbA1c-analysen rekommenderas av:

Svensk förening för diabetologi,

Svensk förening för klinisk kemi,

Svenska barnläkarföreningens sektion för diabetologi och endokrinologi,

Svenska endokrinologföreningen,

Svensk förening för allmänmedicin,

Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård,

Svenska diabetesförbundet.

kan kalibreras till Mono S-metodens nivå och ger därmed jämförbara HbA1c-värden.

Sedan 1990 har ett kvalitetssäkringsarbete av HbA1c-analysen pågått i Sverige initierat av EQUALIS expertgrupp för plasmaproteiner. Kvaliteten på HbA1c-analysen har sedan starten av detta arbete avsevärt förbättrats, men fortfarande finns alltför stora skillnader mellan olika sjukhusbundna laboratorier. Det finns dessutom ett stort antal patientnära analysapparater i bruk, som ibland är kalibrerade till det lokala laboratoriets utrustningar eller har bibehållit kalibreringen från tillverkaren, oftast till DCCT-nivåer från USA. Analysresultaten har således ej varit jämförbara.

Bred överenskommelse

I januari 1997 samlades en grupp representanter för professionen, diabetologer och kliniska kemister, och patient-

organisationen, Svenska diabetesförbundet, till ett möte i Linköping, i anslutning till Diabetes Forum '97, med syfte att utarbeta rekommendationer avseende HbA1c-analysens standardisering och kvalitet. Efter ingående diskussioner uppnåddes enighet om nationella rekommendationer. När dessa är genomförda under hösten 1997 kommer vi att kunna jämföra HbA1c-värden oberoende av var i landet de är analyserade. Rekommendationerna innebär också höga krav på HbA1c-analysens kvalitet. Eftersom det pågår ett internationellt standardiseringsarbete [13] och eftersom det fortfarande är oklart till vilken nivå som HbA1c kommer att standardiseras internationellt beslutades det att tills vidare standardisera den svenska HbA1c-nivån till den nivå som erhålles med Mono S-metoden [12] och som för närvarande är den förhärskande i Sverige.

Överenskommelsen, som finns sammanfattad i rutan här intill, är en viktig förutsättning för god diabetesvård, nationell kvalitetsuppföljning och forskning.

Referenser

1. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellisson RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1977; 144: 859-64.
2. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. N Engl J Med 1976; 295: 417-20.
3. Wettre S. Glycosylated haemoglobi. Studies on methodology, kinetics and clinical application [dissertation]. Linköping: University of Linköping, 1983.
4. Tahara Y, Shima K. The response of GHb of stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. Diabetes Care 1993; 16: 1313-4.
5. 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.
6. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 304-9.
7. Kullberg CE, Arnqvist HJ. Elevated long-term glycated haemoglobin precedes proliferative retinopathy and nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1993; 36: 961-5.
8. Kullberg CE, Arnqvist HJ. Good blood glucose control characterizes patients without retinopathy after long diabetes duration. Diabet Med 1995; 12: 314-20.
9. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in Type 1 diabetes. N Engl J Med 1994; 330: 15-8.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial. Diabetes 1995; 44: 968-83.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996; 45: 1289-98.
12. Kullberg CE, Bergström A, Dinesen B, Larsson L, Little RR, Arnqvist HJ. Comparisons of studies on diabetic complications hampered by differences in GHb measurements. Diabetes Care 1996; 19: 726-9.
13. Kobold U, Jeppsson JO, Dülffer T, Finke A, Hochzel W, Miedema K. Candidate reference methods for HbA1c based on peptide mapping. Clin Chem 1997; 43: 1944-51.