

# Många fallor vid ”enkel” mätning av glukos i blod och plasma

**Mätning av koncentrationen glukos i plasma är en grundpelare för diagnostik och uppföljning inom diabetesvård. Enkla och bra mätinstrument finns numera överallt inom vården och hemma hos patienter. Men det krävs kunskap och omdöme för att tolka resultaten. Man måste till exempel ta hänsyn till om patienten är fastande eller har symptom, och om provet är helblod eller plasma, venöst eller kapillärt.**

Mätningar av glukoskoncentrationen i plasma (eller helblod) kan tyckas enkla, eftersom de numera sker var som helst: på centrallaboratorier, avdelningar, i primärvården och hemma. Tekniskt kan de utföras av laboratoriepersonal eller av patienter och anhöriga som själva läser bruksanvisningen. Mätmetoderna ger numeriska resultat för alla som får i gång instrumentet, och leder till beslut om diagnos, behandling eller uppföljning. Den utökade tillgängligheten av förbättrade mätmetoder har stor betydelse för både patienten och vårdpersonalen. Om kloka beslut skall fattas, bör den som utför mätningarna ha kännedom om de faktorer som påverkar resultaten.

## **Glukoskoncentrationen i plasma starkt reglerad**

Glukos är kroppens viktigaste kolhydratbränsle, och koncentrationen av glukos i plasma är en av de variabler som kroppen har satsat mest noggranna biologiska regleringsystem på att hålla konstant. Den beror i första hand på leverns funktion, på användningen av glukos i perifera vävnader och på sam-

spelet mellan glukosreglerande hormonella system. Levern utövar sina effekter genom den reversibla omvandlingen av glukos till glykogen och genom glykoneogenesen, där glukos bildas från proteiner, lipider och laktat. De hormoner som förutom insulin har störst inflytande på glukoskoncentrationen är glukagon, glukokortikoider, katekolaminer och tillväxthormon.

Koncentrationen plasmaglukos är som regel mellan 2,5 och 7,1 mmol/l hos friska och varierar litet under dygnet. Den enda påtagliga fysiologiska ökningen förekommer i samband med måltider och överstiger sällan 0,6–0,8 mmol/l. Plasmaglukos mätt i prov efter 12–14 timmars fasta varierar mindre än i prov tagna när som helst under dygnet, oberoende av måltidsintag. Efter fasta är koncentrationen av plasmaglukos normalt mellan 2,8 och 6,2 mmol/l. Hos diabetiker är glukoskoncentrationerna högre i fasta och ökningen efter måltider större än hos friska på grund av insulinbrist.

Mätningar av koncentrationen glukos i plasma (eller helblod) är bland de viktigaste metoderna för uppföljning av diabetes mellitus. Vid laboratoriemedicinsk diagnostik försöker man vanligen mäta den substans som ligger »närmast» det sjukliga biokemiska förloppet. I fallet diabetes mellitus skulle detta vara koncentrationen insulin i plasma eller den samlade aktiviteten i insulinreceptorerna.

Koncentrationen glukos i plasma är under reglering av många faktorer, och vid övervakning av denna studerar man nettoresultatet av ett komplicerat samspel mellan metabola och hormonella faktorer och ligger således egentligen inte vid roten av problemet. Mycket talar trots detta för mätning av glukos som grundläggande parameter:

1. Det är tekniskt och ekonomiskt möjligt att mäta glukos relativt enkelt och regelbundet.

2. Glykosyleringen av proteiner är sannolikt den viktigaste orsaken till de skador på vävnaderna som uppkommer vid längre tids diabetes mellitus.

3. Det har visat sig att medelkoncentrationen av glukos under längre tid är den faktor som bäst förklarar organ-



## **SERIE Diabetes**

skadorna och att skadorna kan minskas genom bättre glukoskontroll [2-4].

**Faktorer som påverkar mätresultaten**  
**Koncentrationen glukos är högre i kapillärt och arteriellt blod än i venöst.** Under fasta är koncentrationen 0,1–0,2 mmol/l högre i kapillärt blod än i venöst, men kan bli 1,1–1,7 mmol/l högre i det kapillära än i det venösa blodet efter glukosbelastning eller efter intag av föda [5].

I en varm extremitet med gott kapillärt blodflöde liknar det kapillära blodet arteriellt blod. Medan nedkyllning eller stasning leder till att det kapillära blodet blir mer venöst i sin glukoskoncentration.

Referensvärden för diagnostik och uppföljning av diabetes blir därför olika beroende på om patienten är fastande, provtagnings sätt och provmaterial (Figur 1).

**Koncentrationen glukos mätt i plasma är cirka 12 procent högre än i helblod** eftersom:

1. Blodcellerna innehåller membranlipider och proteinmakromolekyler, vilket innebär att cellerna innehåller mindre vatten än motsvarande volym plasma.

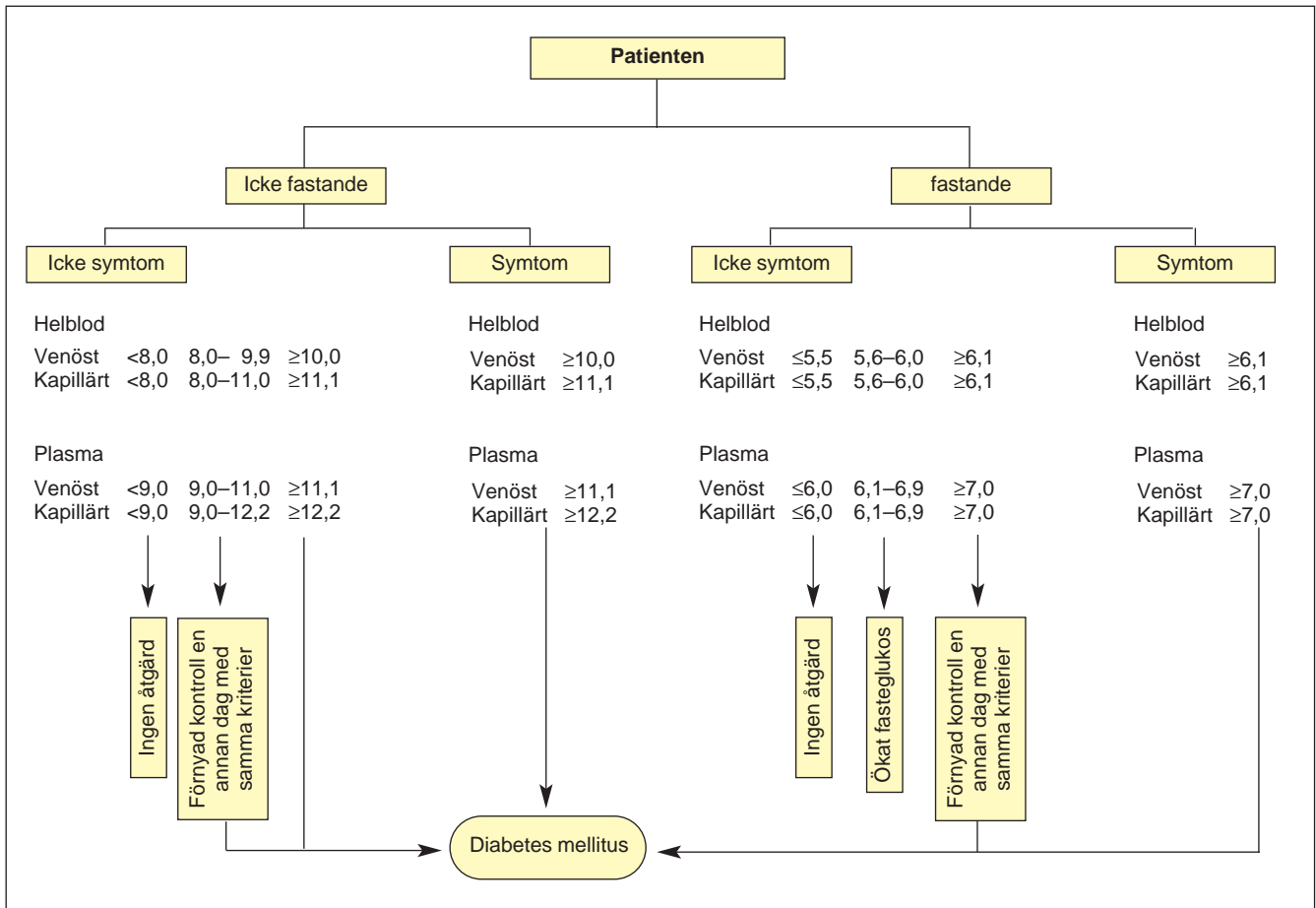
2. Glukoskoncentrationen i blodcellerna är lägre än extracellulärt på grund av metabolism och specifika transportmekanismer för glukos i cellmembranerna.

**Koncentrationen glukos i helblod varierar med hematokriten (B-EVF)** eftersom koncentrationen glukos intracellulärt är lägre än extracellulärt. Om mätmetoderna inte automatiskt kom-

## **Författare**

ELVAR THEODORSSON

professor i neurokemi vid Linköpings universitet, verksamhetschef vid Laboratoriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, Linköping.



**Figur 1.** Nya »beslutsgränser» för koncentrationen av glukos i plasma vid diagnos av diabetes mellitus i enlighet med en internationell expertkommitté [13]. Samtliga koncentrationer i mmol/l.

penserar för detta måste man i tolkningen justera för eventuell förekomst av anemi eller polycytemi när glukoskoncentrationerna skall tolkas (HemoCue kompenserar automatiskt).

**Glukosmätningar med testremsor ger egentligen koncentrationen i plasma** även om resultaten som regel uttrycks som koncentrationen i helblod. Eftersom sjukvården (i Sverige) har vant sig vid glukoskoncentrationer i helblod, omvandlar mätinstrumenten plasmakoncentrationen till helblodskoncentrationer.

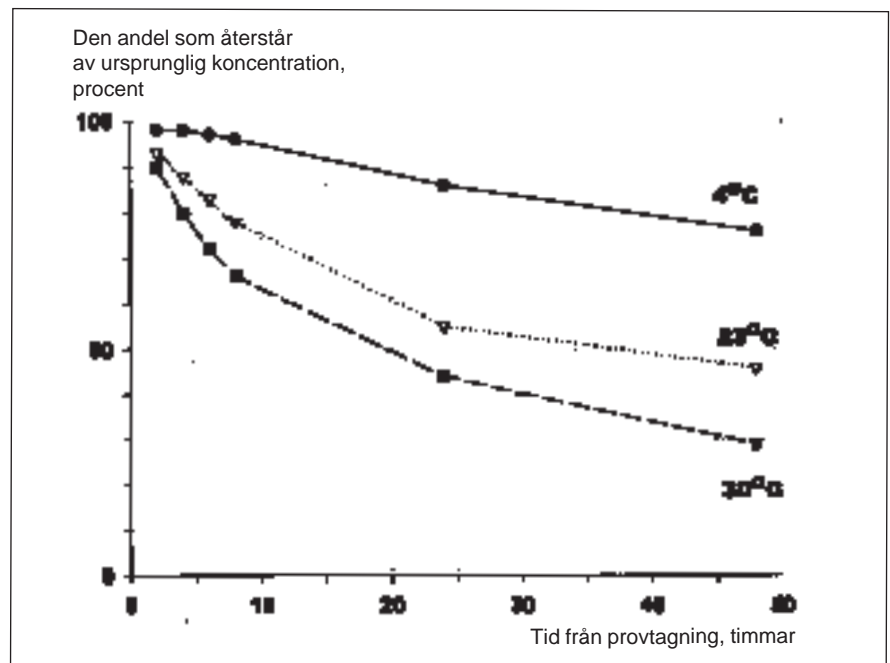
Vid hög B-EVF kan erythrocyter absorberas till testremsan, skapa en partiell blockad av den normala plasmadiffusionen in i testremsan och leda till mätningar av falskt låga koncentrationer av plasmaglukos. Samma fenomen kan uppträda vid höga koncentrationer lipoproteiner (hyperlipidemi) och plasmaproteiner (myelom).

Vid låg B-EVF diffunderar mer plasma och glukos in i testremsan, och koncentrationen plasmaglukos kan bli falskt hög.

**Koncentrationen glukos i prov av helblod minskar med tiden och är temperaturberoende.** Glykolysen i

blodprov varierar betydligt mellan individer. I normalt ocentrifugerat helblod som får koagulera vid rumtemperatur minskar koncentrationen glukos i medeltal 0,2 mmol/l varje timme (Figur 2).

**Figur 2.** Effekt av tid och temperatur på koncentrationen av glukos i helblod, utan tillsats av antikoagulant (mätt i serum) [12].



Bildandet av koagel minskar glykolysen eftersom den minskar kontaktytan mellan plasma och celler. I antikoagulerade prov minskar koncentrationen glukos med cirka 0,5 mmol/l per timme vid rumstemperatur och 0,1 mmol/l per timme vid fyra grader Celsius.

Glykolysen hämmas genom tillsats

**ANNONS**

**ANNONS**

av fluorid som hämmar det glukosmetaboliserande enzymet enolas. I praktiken förefaller det knappast nödvändigt att använda fluoridhaltiga rör vid provtagning för mätningar av glukos i serum, om moderna gelrör med trombintillsats används. Dessa påskyndar koagulationsprocessen och skiljer blodkropparna från plasma, förutsatt att centrifugeringen och mätningen sker inom 30–60 minuter.

Av blodets celler är det i första hand **leukocyterna som metaboliserar glukos**, även om erythrocyter och trombocyter också bidrar till en viss del. Eventuell förekomst av bakterier i ett blodprov bidrar också kraftigt till glykolysen.

**Koncentrationen glukos i plasma varierar normalt med åldern och är låg hos barn <30 dagar gamla och normalt hög efter 60 års ålder.** Hos nyfödda ligger värdet för glukos i plasma som regel cirka 30 procent lägre än hos barn >30 dagar gamla. Hypoglykemi är ett vanligt och allvarligt problem hos någon procent av nyfödda, och ännu mer vanligt hos prematura och dysmatura. Hos de senare kategorierna är det sannolikt att koncentrationer av B-glukos <2,5 mmol/l leder till »stress» och att behandlande personal bör eftersträva att koncentrationen inte understiger denna gräns [6].

Glukosmätningar i plasma hos små barn är tekniskt svåra eftersom provmaterialet skiljer sig i sammansättning från de fullvuxnas. Vad jag vet har ingen »patientnära» mätutrustning för denna typ av glukosmätningar validerats med fullgott resultat, och centrallaboratoriets mätmetoder är därför än så länge att föredra i dessa fall.

Koncentrationen glukos i plasma är normalt högre hos personer som är äldre än 60 år. Samma kriterier för diagnostik och uppföljning av diabetes mellitus gäller dock för denna ålderskategori som för andra.

Referensintervaller för glukosmätningar efter en natts fasta visas i Tabell I.

**Det är viktigt att skilja mellan referensintervall och »beslutsgränser» för glukos i plasma.** Referensintervall för glukos, liksom för övriga analyser, anger det koncentrationsintervall inom vilket 95 procent av koncentrationerna hos de friska ligger. Dessa intervall kan användas för att jämföra sjuk och frisk, men skall inte användas för att ställa diagnosen diabetes. »Beslutsgränserna» för glukoskoncentrationer i plasma används för att diagnostisera och följa upp diabetes, och är satta för att man ska upptäcka sjukliga koncentrationer av glukos i tid för att kunna påbörja behandling innan organskador uppkommer.

**Kroppsläget påverkar mätningar av B-glukos, men inte mätningar av**

### Nya kriterier för diagnostik och uppföljning av diabetes mellitus

American Diabetes Association tillsatte 1995 en internationell expertkommitté som skulle revidera kriterierna för diagnostik av diabetes mellitus. Kommittén publicerade 1997 sin rapport [1] och föreslog nya diagnoskriterier som snabbt har fått mycket starkt internationellt stöd. Enligt dessa rekommendationer baseras diagnosen diabetes mellitus på mätningar av koncentrationen glukos i plasma:

1. Glukoskoncentration  $\geq 11,1$  mmol/l vilken tid på dygnet som helst.
2. Fastekoncentration av glukos i plasma  $\geq 7,0$  mmol/l (motsvarar B-glukos 6,1 mmol/l).
3. Glukoskoncentration  $\geq 11,1$  mmol/l två timmar efter oral glukosbelastning.

Eftersom mätningar av glukos inte alltid sker på det standardiserade sätt (till exempel med plasma som provmaterial) som de nya kriterierna anger, visas i Figur 1 »beslutsgränser» (enligt WHO-förslagen [13]) i olika situationer.

**plasma-/serumglukos.** Ändring av kroppsläget från liggande till stående leder till hemokonzentration (ökad B-EVF) med cirka 10 procent när vätska pressas från plasma ut i vävnaderna, och erythrocyter och makromolekyler stannar kvar intravaskulärt. Provtagning för mätningar av B-glukos för uppföljning bör därför optimalt göras i samma kroppsläge. Detta behov föreligger inte vid mätningar i plasma eller serum.

**Orent provtagningsställe vid kapillär provtagning** är vanligare än man tror. Många livsmedel innehåller glukos och hanteras med fingrarna. Om patienten inte målmedvetet ser till att rengöra provtagningsstället (fingertopparna)

före provtagning kan detta leda till falskt höga koncentrationer (från glukos i livsmedel) eller till störningar i mätproceduren från kemikalier (till exempel tvål och alkoholer i parfym).

**Tekniska svårigheter med kapillärprovtagning** hos den ovane leder till avsaknad av spontant blodflöde från sticket och frampressande av vävnadsvätska i förhoppningen att kunna undvika nytt stick. Vävnadsvätskan kan ha låga glukoskoncentrationer på grund av ökad metabolism.

**Ansträngning**, både fysisk och psykisk, ökar koncentrationerna glukos i plasma, bland annat på grund av ökad utsöndring av adrenalin.

**Alkohol** har olika effekter på glukoskoncentrationerna beroende på förbrukningsmönstret. Hos person med måttlig förbrukning leder alkoholinlag till ökning av koncentrationen. Hos alkoholisten leder alkoholinlag till hypoglykemi, som ibland blir mycket uttalad och kan gå över i acidosis och ketoacidosis.

Minst 100 **läkemedel** på den svenska marknaden sänker koncentrationen, och minst lika många ökar den [7]. Flera läkemedel utövar dessutom direkt påverkan på själva glukosmätningen. De kliniskt viktigaste läkemedel som sänker koncentrationen är insulin och perorala antidiabetika (sulfonylurea); det är ju i vanliga fall vad man eftersträvar med dessa medel. De orsakar mer än hälften av incidenterna. Bland de övriga kan salicylater, sulfonamider och betablockerare nämnas.

Ett stort antal **hormoner** påverkar koncentrationen av glukos i plasma. Dessa är insulin, glukagon, katekolaminer, somatostatin, glukokortikoider och tillväxthormon. Sjukdomar som påverkar dessa medför därför klara ändringar i glukosomsättningen.

**Fasteprov för glukos i plasma är att föredra framför oral glukosbelastning** eftersom glukosbelastningen har lägre reproducerbarhet än fasteprovet, är mer tidskrävande och dyrare. Detta är en viktig orsak till att betydelsen av glukosbelastningar har minskat i de nya diagnostiska kriterierna för diabetes.

### Standardisering och kvalitetskontroll

Enzymatiska metoder för mätningar av glukos i plasma dominerar numera helt och har ersatt de mer ospecifika mätmetoder som användes tidigare. Metoder baserade på glukosdehydrogenas var tidigare förbehållna avancerade utrustningar på centrallaboratorier, men finns nu lätt tillgängliga på patientnära utrustningar, till exempel HemoCue. Denna teknik har många analytiska och praktiska fördelar värda att understryka:

Tabell I. Referensintervall för glukoskoncentration efter en natts fasta.

	P-glukos mmol/l	B-glukos mmol/l
<i>Barn</i>		
Navelsträngsblod	2,5–5,3	2,3–5,1
0–1 dag	1,7–3,4	1,6–3,1
1–2 dagar	1,1–3,4	2,0–3,1
2 dagar–1 månad	2,7–4,5	2,5–4,2
1 månad till 16 år	3,3–5,6	3,0–5,2
<i>Vuxna</i>		
16–60 år	3,8–6,0	3,5–5,5
60–70 år	4,4–6,0	4,0–5,5
>70 år	4,6–6,0	4,2–5,5

1. Den kalibreras regelbundet mot de bästa tillgängliga referensmetoderna [8].

2. Den kompenserar automatiskt för effekten av skillnader i hematokrit (B-EVF).

3. Den är robust för interferenser från störande komponenter i provmaterialet.

4. Den har i praktiska och omfattande kvalitetskontrollprogram visat utmärkta prestanda.

Eftersom referensmetod används regelbundet för att kalibrera mätkyvetterna för HemoCue är denna teknik sannolikt en av dem som är mest riktiga av dem som används i rutinsjukvården i Sverige.

Alla mätmetoder som används inom sjukvården måste underställas regelbunden kvalificerad kontroll. Den organisation som har störst erfarenhet av detta i Sverige är Equalis, som tillsammans med laboratoriet för klinisk kemi i Falun har tagit fram ett unikt helblodsmaterial för kvalitetskontroll av mätningar i plasma. God kvalitet är helt beroende av att personalen som använder mätmetoderna har god utbildning och att deras kunskap regelbundet revideras genom systematisk fortbildning. En ytterligare helt avgörande faktor är att mätutrustningens grundläggande funktioner (fotometer, elektronik etc) regelbundet kontrolleras. Kvalitetssäkring som helhet tillgodoses bäst om den sker i nära samarbete med det lokala sjukhuslaboratoriet eller motsvarande.

De mätmetoder som ofta används för uppföljning av diabetes mellitus hos enskilda patienter bör inte användas för att ställa diagnosen. För diagnostik behövs antingen optimalt kvalitetssäkrade HemoCue-utrustningar eller de metoder som används på sjukhuslaboratorier.

De omfattande och utmärkta kvalitetskontrollprogram som bedrivs i Equalis regi visar att kvaliteten på mätningar av glukos är acceptabel i Sverige. För de cirka 100 sjukhuslaboratoriernas samlade variation gäller: CV = 4–5 procent för glukoskoncentrationer upp till 5 mmol/l; CV = 3–4 procent för koncentrationer över 5 mmol/l. För de cirka 500 primärvårdslaboratorierna gäller: CV är cirka 10 procent vid koncentrationer <5 mmol/l; CV är cirka 5 procent i området 5–10 mmol/l; CV är cirka 4 procent i området 10–15 mmol/l (uppgifter från Equalis).

### Mätningar av B-glukos patientnära och hemma

Kontrollen av diabetessjukdomen förbättras avsevärt när patienterna själva regelbundet, enkelt och pålitligt kan mäta koncentrationen av B-glukos hemma. Detta medför att glukoskoncentrationerna hålls lägre än tidigare över långa tidsperioder, med minskad

risk för komplikationer från njurar, nervsystem och ögon [2–4]. Dessutom ger egna mätningar patienten möjligheter att upptäcka akuta förändringar och därmed kan eventuell ketoacidosis undvikas.

Eftersom stora populationsstudier har visat att bättre kontroll av koncentrationen glukos i plasma reducerar komplikationsfrekvensen vid diabetes, har många dragit likhetstecken mellan god glukoskontroll och glukosmätningar hemma. Detta har medfört explosionsartad ökning av antalet glukosmätare på vårdinrättningar och hos enskilda patienter. Systematiska undersökningar har emellertid visat att bara en mindre del av de diabetiker som har tillgång till mätutrustningen använder den, eller dess resultat, för att förbättra diabeteskontrollen [9]. Många gånger görs glukosmätningarna för »att vara läkaren till lags». Mycket tyder på att glukosmätningar som utförs av oiniterade och ointresserade personer kan leda till felaktiga slutsatser. I den stora amerikanska så kallade Q-probe-studien [10] avvek 9 procent av patientnära glukosmätningar mer än 25 procent från centrallaboratoriets mätningar; 1,4 procent avvek med mer än 5 mmol/l. Undersökningar visar att cirka 15 procent av felaktiga resultat vid glukosmätningar, patientnära och hemma [11], leder till felaktiga terapeutiska beslut.

En rimlig slutsats av detta borde vara att utbildningsinsatserna för patienter och personal som utför mätningar patientnära/hemma bör öka och att insatserna för kvalitetssäkring bör öka, till exempel genom deltagande i det program som Equalis tillhandahåller. Om patienterna inte kan fås att utnyttja tekniken rationellt, till bästa för sin egen kontroll, bör mätningar i samband med mer frekventa kontrollbesök hos läkare eller diabetessjuksköterska utnyttjas i större utsträckning.

Som regel upprepar en patient samma mätmetod under liknande förhållanden. Med dagens förbättrade mätmetoder ger mätningar under sådana förhållanden goda jämförelsesiffror. När man emellertid skall göra jämförelser mellan olika patienter, där mätmetoder och förhållanden kan variera, bör man känna till den fysiologiska och patofysiologiska regleringen av glukoskoncentrationen, och de faktorer som påverkar mätresultaten.

### Referenser

1. Expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97.
2. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306–9.

3. The diabetes control and complications trials 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.
4. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15–8.
5. Vallera DA, Bissell MG, Barron E. Accuracy of portable blood glucose monitoring – effect of glucose level and prandial state. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 247–52.
6. Pryds OA, Petersen S. Neonatal hypoglykæmi – nye grænser for behandling? *Ugeskr Læger* 1995; 157: 4563–7.
7. Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O. Drug effects in Clinical Chemistry. 7th edition. Stockholm: The national corporation of Swedish pharmacies, 1996.
8. Hannestad U, Lundblad A. Accurate and precise isotope-dilution mass spectrometry method for determining glucose in whole blood. *Clin Chem* 1997; 43: 794–800.
9. Gallicham M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence-based practice. *BMJ* 1997; 314: 364–7.
10. Jones B, Bechner P. Q Probe 91-09A: bedside glucose monitoring – data analysis and critique. Northfield, IL: College of American pathologists, 1992.
11. Colagiury R, Colagiury S, Jones S. The quality of self-monitoring of blood glucose. *Diabet Med* 1990; 7: 800–4.
12. Heins M, Heil W, Withold W. Storage of serum or whole blood samples? Effects of time and temperature on 22 serum analytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 231–8.
13. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.

### Summary

#### Multiple sources of error in measuring blood glucose

Elvar Theodorsson

*Läkartidningen* 1998; 95: 5157–62.

The measurement of plasma glucose concentrations is a cornerstone in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. Kits for on-the-spot measurement of blood glucose are widely available both at healthcare facilities and in the patients' homes. Although measurement techniques have improved considerably in recent years, their optimal use is still dependent on the user's knowledge, skill and judgement. Fundamental pre-analytical, analytical, and post-analytical aspects of the measurement of blood glucose are presented in the article for the aid of healthcare personnel and patients alike. The new diagnostic criteria for diabetes mellitus are also presented, and their implications in different clinical situations are discussed.

*Correspondence:* Professor Elvar Theodorsson, Laboratoriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, SE-581 85 Linköping,