

# Is HbA1c betrouwbaar voor de diagnose van type 2-diabetes?

**Duiding:** B. Van der Schueren en C. Mathieu, Dienst Endocrinologie, UZ Leuven - KU Leuven

**Referentie:** Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, et al. HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med* 2011;28:31-35.

## Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van HbA1c voor type 2-diabetes in vergelijking met een nuchtere glykemie en/of een orale glucose tolerantietest (OGTT) bij patiënten met een verhoogd risico van type 2-diabetes?

## Achtergrond

Gezien de onstuitbare opmars van type 2-diabetes in zowel de geïndustrialiseerde als de ontwikkelingslanden, is er nood aan goedkope en betrouwbare screeningstrategieën<sup>1</sup>. Door de introductie van een nieuwe, verbeterde referentiemethode voor de bepaling van HbA1c<sup>2,3</sup> zou deze test gebruikt kunnen worden voor diagnose en screening van type 2-diabetes. Voor de diagnose van diabetes stelde een comité van experts recent de afkapwaarde van HbA1c vast op 6,5% (48 mmol/mol)<sup>4</sup>. Deze studie wil de diagnostische waarde van deze HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) nagaan.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 498 patiënten met type 2-diabetes of met verhoogd risico of verdacht op het ontwikkelen van type 2-diabetes, doorgestuurd naar een ziekenhuis in Porto Alegre (Brazilië) voor het uitvoeren van een OGTT
- exclusiecriteria: anemie, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, gewijzigd hemoglobine
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 56 jaar, 83,8% blanken, 64% vrouwen, gemiddelde BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, buikomtrek 96 cm, familiale voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen.

### Onderzoekopzet

- nuchtere bloedname voor bepaling van glykemie, HbA1c, lipidenprofiel en nierfunctie bij alle patiënten
- aanvullend: OGTT met 75 g suikerwater bij alle patiënten.

### Uitkomstmeting

- **sensitiviteit** en **specificiteit** van HbA1c (indextest) voor de diagnose van type 2-diabetes in vergelijking met nuchtere glykemie en/of OGTT (referentietest).

### Resultaten

- 115 patiënten hadden type 2-diabetes volgens de nuchtere glykemie en/of de OGTT
- de sensitiviteit en de specificiteit van HbA1c  $\geq 6,5\%$  om de diagnose van type 2-diabetes te stellen, bedroegen respectievelijk 25 en 93% (zie tabel 1)
- de sensitiviteit en de specificiteit van HbA1c  $\geq 6\%$  om de diagnose van type 2-diabetes te stellen, bedroegen respectievelijk 56 en 73% (zie tabel 2)
- gelijktijdige afname van een OGTT deed de sensitiviteit en de specificiteit van HbA1c toenemen.

### Besluit van de auteurs

Een HbA1c  $\geq 6,5\%$  heeft een beperkte sensitiviteit en een hoge specificiteit om de diagnose van type 2-diabetes te stellen. De resultaten suggereren dus dat de afkapwaarde van HbA1c  $\geq 6,5\%$  onvoldoende is om de diagnose van type 2-diabetes te kunnen stellen. Wanneer HbA1c als enige test gebruikt wordt, moet hij voorzichtig geïnterpreteerd worden om patiënten met type 2-diabetes te identificeren.

Tabel 1. Vierveldentabel met het aantal patiënten met een HbA1c  $\geq 6,5$  versus het aantal patiënten met diabetes volgens nuchtere glykemie en/of OGTT.

	Diabetes	Geen diabetes	
HbA1c $\geq 6,5$	29	27	56
HbA1c < 6,5	86	356	442
	115	383	498

Tabel 2. Vierveldentabel met het aantal patiënten met een HbA1c  $\geq 6$  versus het aantal patiënten met diabetes volgens nuchtere glykemie en/of OGTT.

	Diabetes	Geen diabetes	
HbA1c $\geq 6$	65	102	167
HbA1c < 6	50	281	331
	115	383	498

**Financiering van de studie:** Fundo de Incentivo a Pesquisa (Brazilië)

**Belangenconflicten:** de auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben.

### Methodologische beschouwingen

De klinische vraag van deze studie is relevant. Ook in België is er vraag naar een vereenvoudigde screeningstest voor type 2-diabetes en dit vooral omdat het uitvoeren van de orale glucose tolerantie test tijdrovend en arbeidsintensief is. De onderzoekers vertrekken van een populatie met reeds aanwezige type 2-diabetes (verdacht) of met een verhoogd risico van ontwikkeling van type 2-diabetes. Vandaar dat we deze studie eerder moeten beschouwen als een diagnostisch dan wel als een screeningsonderzoek. De auteurs zijn weinig exhaustief met betrekking tot de klinische beschrijving (fenotypering) van de geïncludeerde patiënten. Een gedetailleerdere omschrijving van de populatie (sociale klasse, co-morbiditeiten, etc.) had ons waarschijnlijk meer in staat gesteld om te beoordelen of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de algemene populatie. Bovendien had een meer uitgebreide fenotypering toegelaten om een beter beeld te krijgen van de klinische kenmerken die als vroegtijdig alarmsignaal kunnen dienen voor de aanwezigheid van of het risico van type 2-diabetes. In plaats van de resultaten weer te geven in een onoverzichtelijke tabel met de verdeling van het aantal patiënten over drie HbA1c groepen (<6%, 6-6,4%, ≥6,5%), hadden de auteurs beter een vierveldentabel gebruikt. Een vierveldentabel zoals gebruikt in de samenvatting stelt ons beter in staat om de diagnostische waarde te berekenen van de HbA1c-test ten opzichte van nuchtere glykemie en/of OGTT.

### Resultaten in perspectief

HbA1c werd door een aantal organisaties als een aantrekkelijk alternatief voorgesteld om de diagnose van type 2-diabetes te stellen, omdat het duidelijke logistieke voordelen heeft. De patiënt dient zich niet nuchter aan te bieden en de resultaten voor HbA1c zijn een betere weergave van de gemiddelde suikerspiegel van de voorbije maanden en dus minder beïnvloed door tijdelijke stressfenomenen. Een 'probleem' is echter dat - zoals deze studie aantoont - er geen goede overeenkomst bestaat tussen de diagnose van diabetes op basis van de nu gangbare methodes (nuchtere glykemie en/of OGTT) en HbA1c. Zelfs bij een afkapwaarde van HbA1c ≥6% wordt met de HbA1c-test bij ruim 40% van de patiënten de diagnose van type 2-diabetes gemist. De geringe toename in sensitiviteit ten opzichte van een afkapwaarde van HbA1c ≥6,5% gaat bovendien gepaard met een 20% afname in specificiteit. Anderzijds stelden de onderzoekers vast dat 93% van de patiënten met een vals-positieve diagnose van type 2-diabetes volgens HbA1c ≥6%, een gestoorde OGTT had. Alhoewel deze studie de diagnostische waarde van HbA1c evalueert, suggereert dit resultaat dat het introduceren van HbA1c in screeningsalgoritmes kan helpen om patiënten met glucose-intolerantie vroegtijdig op te sporen. De meeste gevallen van type 2-diabetes worden immers voorafgegaan door een periode van glucose-intolerantie waarna de eigenlijke diagnose van type 2-diabetes ook nog eens gemiddeld pas zeven jaar na de aanvang van diabetes gesteld wordt<sup>5</sup>. Het feit dat macrovasculaire aandoeningen bij 20 tot 30% van de patiënten al aanwezig zijn bij de eigenlijke diagnose van type 2-diabetes, geeft eveneens duidelijk aan dat de huidige screeningsmiddelen op basis van glykemiewaarden verre van ideaal zijn<sup>6</sup>. Glucose-intolerantie en type 2-diabetes kunnen we beschouwen als een soort continuum. Screenen naar beiden is dan ook efficiënter (en vermoedelijk ook relevanter) dan alleen screenen naar diabetes<sup>7</sup>. Uit een recente

cohortstudie<sup>8</sup> bleek ook dat HbA1c een betere voorspeller is van cardiovasculaire aandoeningen en globale mortaliteit dan een klassieke nuchtere glykemie van 100 tot 126 mg/dl bij patiënten zonder diabetes. HbA1c lijkt dan ook een waardevolle aanvulling voor het opstellen van een adequaat risicoprofiel bij een individuele patiënt. Naast biochemische screening dienen we ook actiever op te sporen welke patiënten een verhoogd risico hebben van gestoorde glucosetolerantie op basis van hun klinisch voorkomen (fenotype) en familiale voorgeschiedenis. Bij deze patiënten is het niet zozeer van belang een welbepaalde test aan te bieden, dan wel vroegtijdig het risicoprofiel te bepalen en met veranderingen van levensstijl te starten.

### Besluit Minerva

Uit deze studie kunnen we besluiten dat HbA1c ≥6,5% in vergelijking met nuchtere glykemie en een orale glucose tolerantietest, weinig gevoelig is om de diagnose van type 2-diabetes te stellen bij patiënten met een verhoogd risico van type 2-diabetes.

### Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling Diabetes mellitus wordt nuchtere glykemie als diagnostische test voor diabetes mellitus type 2 aanbevolen. HbA1c komt niet aan bod als diagnostisch middel<sup>7</sup>. HbA1c is in België overigens niet terugbetaald als diagnostische test. Uit deze studie blijkt dat bij patiënten met een verhoogd risico van diabetes, een afkapwaarde van ≥6,5% ( of >6%) minder gevoelig is dan de nuchtere glykemie en of een OGTT om de diagnose van type 2-diabetes te stellen.

### Referenties

1. King H, Rewers W. Diabetes in adults is now a Third World problem. The WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Bull World Health Organ 1991;69:643-8.
2. Hanas R, John C; International HbA(1c) Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care 2010;33:1903-4.
3. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. [Comment] Diabetes Care 2009;32:e159; author reply e160.
4. 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.
5. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992;15:815-9.
6. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999;354:617-21.
7. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. BMJ 2008; 336:1180-5.
8. Van Crombrugge P. HbA1c, diabetes en cardiovasculair risico bij volwassenen zonder diabetes. Minerva 2011;10(1):8-9.
9. Wens J, Snaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.