

# HbA1c, diabetes en cardiovasculair risico bij volwassenen zonder diabetes

**Duiding:** P. Van Crombrugge, Dienst Endocrino-diabetologie, O.L. Vrouwziekenhuis, Aalst

**Referentie:** Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassenen zonder diabetes de waarde van HbA1c versus nuchtere glykemie om het risico van diabetes, cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit te voorspellen?

## Achtergrond

Recent werd door een International Expert Committee voorgesteld om naast een nuchtere glykemie of een orale glucosetolerantietest, ook HbA1c te gebruiken als diagnostisch middel voor diabetes mellitus. Voortgaande op het epidemiologische verband tussen HbA1c en microvasculaire complicaties (vooral retinopathie) bepaalde men voor HbA1c een afkapwaarde van 6,5% als criterium voor diabetes<sup>1</sup>. De prognostische waarde van verschillende afkapwaarden voor HbA1c om het risico van macrovasculair lijden bij patiënten zonder diabetes te bepalen, is een interessante onderzoeksvraag die in grote databanken zoals de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-studie kan onderzocht worden.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 1987-89 van 15 792 personen (V.S.)
- exclusiecriteria tijdens het eerste opvolgbezoek (1990-92): andere huidskleur dan blank of zwart; zelfgerapporteerde diagnose van diabetes of gebruik van antidiabetica; voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte; niet-nuchtere bloedname; ontbrekende gegevens
- uiteindelijke studiepopulatie: 11 092 personen met gemiddelde leeftijd van 56,7 jaar (SD 5,7); 57,7% vrouwen; 77,6% blank; gemiddelde HbA1c 5,5% (SD 0,6) en nuchtere glykemie 104,7 mg/dl (SD 18,6); gemiddelde BMI 27,7 (SD 5,3); 22,7% familiale voorgeschiedenis van diabetes; 32% hypertensie; 21,9% roker en 37,3% ex-roker.

### Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek
- drie opvolgbezoeken met een interval van drie jaar
- bepaling van beginwaarde van HbA1c tijdens het eerste opvolgbezoek (1990-92)
- onderverdeling van de uiteindelijke studiepopulatie in vijf HbA1c-klassen: <5%, 5 tot <5,5%, 5,5 tot <6%, 6 tot <6,5% en ≥6,5%
- twee definities voor nieuw gediagnosticeerde diabetes: 1. gebaseerd op glykemiemeting, zelfgerapporteerde diagnose van diabetes of gebruik van diabetesmedicatie tijdens één van de opvolgbezoeken (tot zes jaar) of 2. gebaseerd op zelfgerapporteerde diagnose van diabetes of gebruik van diabetesmedicatie tijdens één van de opvolgbezoeken of tijdens een jaarlijks telefonisch interview (tot 15 jaar)
- definitie voor nieuw gediagnosticeerde coronaire hartziekte: doorgemaakt myocardinfarct, cardiovasculair overlijden, cardiale procedure (gerapporteerd tijdens interview of vastgesteld bij nazicht van ziekenhuisdossiers of bij uitvoering van ECG tijdens opvolgbezoek)
- **Cox proportional hazards model**, met 1. correctie voor leeftijd, geslacht en ras; 2. + correctie voor LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden, BMI, W/H ratio, hypertensie, familiale anamnese voor diabetes, educatieniveau, alcoholgebruik, fysieke activiteiten en rokersstatus; 3. + correctie voor nuchtere glykemie of HbA1c bij aanvang van de studie.

### Uitkomstmeting

- prognostische waarde van HbA1c voor de diagnose van diabetes en het optreden van coronaire hartziekte, ischemisch CVA en globale sterfte
- HbA1c 5 tot 5,5% en nuchtere glykemie 100 mg/dl werden als referentiewaarden gekozen.

### Resultaten

- gemiddelde follow-up van 14 jaar; >80% nam deel aan elk opvolgbezoek
- risico van diagnose van diabetes, van coronaire hartziekte en ischemisch CVA, en van sterfte nam toe met stijgende HbA1c-waarde, zelfs na correctie voor nuchtere glykemie (zie tabel)
- J-curve voor verband tussen HbA1c en globale mortaliteit (personen met een HbA1c <5% hadden een significant hoger risico voor globale mortaliteit dan personen met HbA1c 5 - 5,5%)
- een nuchtere glykemie van 100 tot 126 mg/dl en van >126 mg/dl waren significant geassocieerd met het risico van diabetes (HR 2,31; 95% BI van 2,06 tot 2,59); alleen een nuchtere glykemie >126 mg/dl was significant geassocieerd met het optreden van coronair hartlijden (HR 1,29; 95% BI van 1,04 tot 1,61), ischemisch CVA (HR 1,89; 95% BI van 1,33 tot 2,69) en globale mortaliteit (HR 1,31; 95% BI van 1,07 tot 1,61); deze resultaten bleven bestaan na correctie voor HbA1c.

### Besluit van de auteurs

De auteurs van deze algemene bevolkingsstudie bij volwassenen zonder diabetes besluiten dat HbA1c in vergelijking met nuchtere glykemie een vergelijkbare voorspeller was voor het risico van diabetes. HbA1c voorspelde wel beter het risico van cardiovasculaire ziekte en globale mortaliteit. Dit resultaat draagt bij tot de onderbouwing van het gebruik van HbA1c als diagnostische test voor type 2-diabetes.

**Financiering van de studie:** National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute.

**Belangenconflicten van de auteurs:** geen vermeld

Referenties: zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Methodologische beschouwingen

Net zoals de Framingham-studie bevat de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-studie een groot cohort waarop men veel verschillende analyses kan uitvoeren. Voor de onderverdeling van de populatie gebruiken de auteurs HbA1c <6%, 6,0-6,4%, ≥6,5% en nuchtere glykemie <100 mg/dl, 100-125 mg/dl, ≥126 mg/dl als afkapwaarden voor prediabetes en diabetes<sup>1</sup>. In Europa worden doorgaans de WHO-criteria aangehouden: <110 mg/dl, 110-126 mg/dl, ≥126 mg/dl. Deze afkapwaarden zijn gebaseerd op het verband dat men vond tussen enerzijds HbA1c en nuchtere glykemie en anderzijds de aanwezigheid van retinopathie in drie cross-sectionele epidemiologische studies<sup>1</sup>. De verdienste van de auteurs van deze cohortstudie is dat ze niet alleen zochten naar het verband tussen HbA1c en het risico om diabetes te ontwikkelen, maar ook naar het verband tussen HbA1c en coronair hartlijden, ischemisch CVA en overlijden. Deze analyse laat bijgevolg toe om de gekozen afkapwaarden voor HbA1c (en nuchtere glykemie) te valideren als voorspellers van relevante verkwikkelingen van type 2-diabetes.

Eén van de belangrijkste beperkingen van deze studie is dat men niet op een systematische manier de incidentie van diabetes evalueerde. Tijdens de opvolging was het aantal metingen van nuchtere glykemie beperkt en de zelfrapportering van diabetes tijdens een interview gebeurde niet gecontroleerd. We kunnen ons dus terecht afvragen of alle diabetespatiënten tijdens de opvolging wel ontdekt zijn. Het is bovendien niet zeker of de auteurs alle relevante confounders in rekening brachten.

### Resultaten in perspectief

Deze studie is opgezet om te onderzoeken of HbA1c een betere prognostische factor is dan nuchtere glykemie om het risico van diabetes en macrovasculaire gebeurtenissen te voorspellen. De drempelwaarde van nuchtere glykemie voor de diagnose van diabetes werd vroeger reeds bepaald op basis van haar verband met het ontstaan van diabetische retinopathie<sup>1</sup>. Uit een analyse van drie cross-sectionele studies blijkt echter dat een drempelwaarde van 126 mg/dl voor nuchtere glykemie een sensitiviteit heeft van 40% en een specificiteit van 80,8 tot 95,8 om retinopathie vast te stellen<sup>2</sup>. Men kan zich dus afvragen of de huidige drempelwaarden van nuchtere glykemie (en HbA1c) op basis van epidemiologische gegevens over retinopathie wel adequaat zijn. Uit deze studie blijkt nu dat HbA1c >5,5% veel gevoeliger is dan nuchtere glykemie tussen 110-126 mg/dl om op termijn macrovasculaire gebeurtenissen te voorspellen (hoe groter HbA1c, hoe groter het risico). Deze studie laat echter niet toe om een diagnostische drempel voor HbA1c te bepalen. Verder onderzoek hiernaar is zeker gewenst, want als diagnostisch middel voor diabetes stemmen een nuchtere glykemie, een 2u-OGTT en een HbA1c niet altijd met elkaar overeen. Ten opzichte van

nuchtere glykemie en oGTT heeft de bepaling van HbA1c als diagnostische test enkele theoretische voordelen: de test is beter gestandaardiseerd (DCCT/UKPDS-standaard), hij geeft een betere weerspiegeling van de algemene glucoseblootstelling en van het risico van complicaties, er is minder biologische variabiliteit, de test is minder gevoelig aan pre-analytische instabiliteit, men moet niet nuchter zijn, er is geen probleem van timingfouten en er is minder interferentie van stress of ziekte. HbA1c heeft echter ook enkele nadelen: de waarden kunnen verschillen volgens ras, personen met een hemoglobinopathie (in onze streken niet onfrequent bij allochtonen) kunnen een vals gestoorde waarde hebben, en de parameter wordt beïnvloed door de RBC turnover (lagere waarden bij snelle RBC afbraak en vice versa).

### Andere studies

Reeds vroeger waren er studies die een verband aantoonde (zowel in het diabetes- als in het niet-diabetesgebied) tussen nuchtere glykemie of HbA1c en het risico van cardiovasculaire problemen<sup>3-5</sup>. De huidige studie geeft een meer gedetailleerd zicht op de relatie tussen enerzijds nuchtere glykemie en HbA1c en anderzijds het risico van cardiovasculair ziekte. Inmiddels wordt eveneens onderzocht of HbA1c ook een voorspellende waarde heeft voor andere cardiovasculaire problemen zoals hartfalen<sup>6</sup>.

### Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat HbA1c >5,5% beter dan nuchtere glykemie van 110 tot 126 mg/dl het risico van coronaire hartziekte, CVA en globale mortaliteit kan voorspellen bij personen zonder type 2-diabetes bij inclusie. Deze studie zegt niets over de diagnostische waarde van HbA1c bij 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>. De resultaten van de hier besproken cohortstudie tonen aan 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. Deze studie zegt echter niets over de plaats van HbA1c als diagnostische test voor diabetes. De resultaten nodigen wel uit om de diagnostische waarde van HbA1c ten opzichte van nuchtere glykemie en oGTT verder te onderzoeken. HbA1c is in België overigens niet terugbetaald als diagnostische test.

Tabel: Verband tussen HbA1c van <5%; 5%-5,5%; 5,5%-6%; 6%-6,5%, >6,5% en het risico van diabetes (volgens definitie 1), coronaire hartziekte, ischemisch CVA en globale mortaliteit (HR, 95% BI) versus HbA1c 5-5,5% en gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, LDL-cholesterol, triglyceriden, BMI, W/H ratio, hypertensie, familiale anamnese voor diabetes, educatieniveau, alcoholgebruik, fysieke activiteiten en rokersstatus en nuchtere glykemie.

HbA1c	Diabetes	Coronaire hartziekte	Ischemisch CVA	Globale mortaliteit
<5%	0,57 (0,31-1,03)	0,95 (0,73-1,22)	1,09 (0,68-1,77)	1,48 (1,21-1,81)
5%-5,4%	1,00	1,00	1,00	1,00
5,5%-5,9%	1,77 (1,41-2,22)	1,25 (1,09-1,44)	1,16 (0,89-1,53)	1,19 (1,05-1,35)
6%-6,4%	5,08 (3,93-6,56)	1,88 (1,55-2,28)	2,19 (1,58-3,05)	1,61 (1,35-1,91)
≥6,5%	14,53 (10,53-20,04)	2,46 (1,84-3,28)	2,96 (1,87-4,67)	1,71 (1,30-2,25)