

Diabeedi diagnoosimise võimalused täienevad

Tarvo Rajasalu – TÜ sisekliinik, TÜ Kliinikumi sisekliinik

Eesti Endokrinoloogia Seltsi (EES) ja Eesti Laborimediitsiini Ühingu (ELMÜ) esindajad on koostanud juhendi, milles plasma-glükoosi määramisel põhinevatele meetoditele soovitatakse täiendavalt diabeedi diagnoosimiseks rakendada ka glükohemoglobiini (HbA1c) analüüsi. Maailma Terviseorganisatsiooni sellele teemale pühendatud raport ilmus 2011. aasta jaanuaris (1) ning sama aasta kevadest on EES ja ELMÜ tegelenud Eestis kasutusel olevate HbA1c analüüsi määramise meetodite usaldusväärsuse hindamise ning Eesti olusid arvestava juhendi väljatöötamisega. EESi esindajana osales juhendi töörühmas käesoleva kommentaari autor ning ELMÜ poolt dr Katrin Reimand TÜ Kliinikumi ühendlaborist ja dr Karel Tomberg Põhja-Eesti Regionaalhaigla diagnostikakliiniku laboratooriumist.

Glükohemoglobiini analüüs on mõeldud eelkõige 2. tüüpi diabeedi diagnoosimiseks, kuid sellel võib olla abistav roll ka insuliinipuudusega kulgevate diabeedivormide (1. tüüpi diabeet, pankreatogeenne diabeet) diagnostikas.

Epidemioloogiliste uuringutega on veenvalt näidatud, et diabeet on nii Eestis kui ka mujal maailmas aladiagnoositud. Hinnanguliselt võivad diagnoosimata olla isegi pooled diabeedijuhud, iseäranis seostub see 2. tüüpi diabeedi levikuga (2–4). Klassikaline diabeedi diagnoosimine rajaneb paastuglükoosi ja juhusliku päevase glükoosi määramise kõrval glükositaluvuse proovi tegemisel, kuid et viimane on seotud ebamugavuse ja ajakuluga, siis on soostumus proovi teha puudulik nii patsientidel kui ka arstidel (1). Seetõttu on juba aastaid uuritud alternatiivseid diabeedi diagnoosimise meetodeid, eelkõige glükohemoglobiini testi kasutuselevõttu. Rahvusvahelise Kliinilise Keemia ja Laborimediitsiini Föderatsiooni soovitude järgi standarditud HbA1c määramise meetodite rakendamine on loonud selleks head laboritehnilised eeldused (5, 6), samuti on kasutusele võetud uued HbA1c ühikud (mmol/mol).

Euroopa Diabeediuuringute Assotsiatsiooni, Ameerika Diabeediassotsiatsiooni ja Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni kokku kutsutud ekspertide komitee avaldas oma seisukohad HbA1c määramise kui diabeedi diagnoosimise meetodi kohta 2009. aastal, soovitades diabeedi diagnostilise kriteeriumina HbA1c väärtust ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$) (7). Selle kriteeriumi kokkuleppimisel ei seatud eesmärgiks leida HbA1c väärtust, mis vastaks optimaalse tundlikkuse ja spetsiifilisusega klassikaliste glükeemia kriteeriumite järgi diagnoositud diabeedile. Aluseks võeti rahvastiku-uuringud, mis näitasid, et alates HbA1c tasemest 6,5% suureneb mittediabeetikute seas oluliselt diabeetilise retinopaatia kui diabeedispetsiifilise mikroangiopaatia levimus (8). HbA1c kriteeriumi ja glükeemia kriteeriumite järgi diagnoositud diabeedi võrdlusuuringud on enamikus rahvastikurühmades näidanud, et HbA1c tase alates 6,5% ennustab paastuglükoosi ja glükositaluvuse proovi järgi diagnoositud diabeeti suure spetsiifilisuse (> 90%), kuid suhteliselt väikese (umbes 50%) tundlikkusega (9). Seega peab silmas pidama, et soovitatud HbA1c kriteeriumit rakendades jäävad paljud diabeedijuhud diagnoosimata. Seda asjaolu arvestades on Eesti juhendis soovitatud isikutel, kelle HbA1c tase jääb vahemikku 42–47 mmol/mol (6,0–6,4%), glükositaluvuse proovi tegemist. Kui diabeet sellega kinnitust ei leia, siis tuleb neid isikuid käsitleda kui eeldiabeediga patsiente, kellele on oluline anda soovitusel dieediks ja kehalise aktiivsuse suurendamiseks. Näiteks on hiljutise seitsmest uuringust koosneva süstemaatilise ülevaate tulemusel leitud, et kui HbA1c väärtus on 6,0–6,5%, siis areneb diabeet 5 aasta jooksul 25–50%-l isikutest (9).

Mis puutub Eesti meditsiinilaboritesse, siis ELMÜ poolt möödunud aastal korraldatud küsitluse kohaselt on valdavas osas neist kasutusel sobivad HbA1c määramise meetodid, vaid üksikud laborid kasutavad laborivälise patsiendilähedaste uuringute

(nn *point-of-care*) seadmeid, mis ei ole diabeedi diagnoosimiseks sobilikud.

Käesoleva Eesti Arsti numbri vahelt leiab lugeja ka juhendi mugava taskuversiooni, mis ilmub peatselt ka koos ajakirjaga Perearst. Taskuversiooni on Eesti Endokrinoloogia Selts välja andnud omal kulul. Loodame, et alljärgnev juhend pälviv Eesti arstkonnas hea vastuvõtu ja leiab laialdast kasutamist.

KIRJANDUS

1. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
2. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. *Diabet Med* 2011;28:504–5.
3. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829–34.
4. Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: The Inter99 study. *Diabetes Care* 2003;26:2335–40.
5. Hanas R, John G; International HbA1c Consensus Committee. 2010 consensus statement of the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabetes Care* 2010;33:1903–4.
6. Tomberg K. 2011. aasta jooksul muutub Eestis HbA1c tulemuste väljastamise viis. *Eesti Arst* 2011;90:535.
7. Nathan DM, Balkau B, Bonora E; The 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.
8. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145–50.
9. Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycated hemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: still a long way to go. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:467–75.

tarvo.rajasalu@kliinikum.ee

Diabeedi diagnoosimine vere glükohemoglobiini taseme alusel

Maaailma Terviseorganisatsiooni 2011. aasta raportile tuginedes soovitavad Eesti Endokrinoloogia Selts ja Eesti Laborimeditiini Ühing kasutada lisaks plasmaglükooosi määramisel põhinevatele meetoditele diabeedi diagnoosimiseks ka glükohemoglobiini (HbA1c) taseme määramist veres. HbA1c taseme määramist ei kasutata diabeedi diagnoosimiseks rasedatel ega alla 18aastastel lastel.

Diabeedi kriteerium ja diagnoosi kinnitamine

Diabeedi diagnostiliseks kriteeriumiks on HbA1c väärtus ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$).

Diagnoos tuleb kinnitada korduva testi tulemusega, milleks sobivad

- korduvalt määratud HbA1c tase veres;
- paastuglükooosi tase seerumis/plasmas (diabeedi diagnostiline kriteerium $\geq 7,0$ mmol/l);
- juhusliku päevase glükooosi tase seerumis/plasmas (diabeedi diagnostiline kriteerium $\geq 11,1$ mmol/l);
- glükooositaluvuse proov (diabeedi diagnostilised kriteeriumid: paastuglükooosi tase seerumis/plasmas $\geq 7,0$ mmol/l ja/või glükooosi tase seerumis/plasmas 2

tundi pärast 75 g glükooosi manustamist $\geq 11,1$ mmol/l).

Kui erinevatel meetoditel põhinevate testide (HbA1c ja ükskõik millise plasma-glükooosi testi) kombineerimisel vastab üks tulemus diabeedile, kuid teine mitte, siis tuleb diagnoos kinnitada diabeeti näidanud analüüsi korduva määramisega.

Näide 1. Kui HbA1c väärtus on 48 mmol/mol (6,5%), kuid paastuglükooosi tase 6,2 mmol/l, siis tuleb diabeedi diagnoosi kinnitamiseks määrata korduvalt HbA1c.

Näide 2. Kui HbA1c väärtus on 45 mmol/mol (6,3%), paastuglükooosi tase 6,6 mmol/l ja glükooosi taluvuse proovis glükooosi tase seerumis/plasmas 2 tundi pärast 75 g glükooosi manustamist 11,8 mmol/l, siis tuleb diabeedi diagnoosi kinnitamiseks teha korduvalt glükooositaluvuse proov.

Referentsväärtust ületav HbA1c näitaja, mis ei vasta diabeedi kriteeriumile

HbA1c tase alla 48 mmol/mol ($< 6,5\%$) ei välista diabeeti. Kahtluse korral (riski-

rühmad on kirjeldatud Eesti 2. tüüpi diabeedi 2008. a juhendis) on soovitatav teha glükoositaluvuse proov. Diagnoosi täpsustamiseks on glükoositaluvuse proovi tegemine soovitatav ka patsientidel, kelle HbA1c väärtus jääb vahemikku **42–47 mmol/mol (6,0–6,4%)** (suure diabeediriskiga rühm). Kui HbA1c tase on 42–47 mmol/mol (6,0–6,4%) ja diabeeti, glükoositaluvuse häiret ega paastuglükoosi häiret ei esine, saab patsiendil samuti diagnoosida eeldiabeeti (kood R73.0 rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni järgi).

Eeldused HbA1c analüüsi kasutamiseks diabeedi diagnostikas

HbA1c analüüsi kasutamine diabeedi diagnoosimiseks eeldab usaldusväärse meditsiinilise labori olemasolu, kus on tagatud standarditud testide kasutamine ja regulaarne kvaliteedikontroll. Laborid on kohustatud kasutama meetodeid, mis on standarditud Rahvusvahelise Kliinilise Keemia ja Laborimeditsiini Föderatsiooni (IFCC) soovitude kohaselt. IFCC nõuete kohaselt väljastatakse HbA1c analüüsi tulemus paralleelselt nii IFCC ühikutes – mmol/mol (ilma komakohata) – kui ka sellest tuletatud protsentides (ühe komakohaga).

Laboriväliste patsiendilähedaste uurin-gute (nn *point-of-care*) seadmetel saadud määramistulemusi ei tohi nende suure analüütilise varieeruvuse tõttu diabeedi diagnoosimiseks kasutada.

HbA1c väärtust mõjutavad tegurid ja soovitused nende esinemise või kahtluse korral

Eestis 2011. aastast kasutusel olnud meeto-dite infolehtede ja kirjanduse alusel on peamised HbA1c taset mõjutavad tegurid järgmised:

- Erütrotsüütide lühenenud eluiga: hemo-lüütiline aneemia ja muud hemolüüsiga seotud seisundid.
- Hiljutine märkimisväärne verekaotus, krooniline verekaotus, hiljutised erüt-rotsüütide massi ülekanded.
- Hemoglobiнопaatiad.
- Rauavaegusaneemia.
- Rasedus.

- Polütsüteemia.
- Splenektoomia.
- Hüperbilirubineemia (väga suur bilirubiini sisaldus alates 342 µmol/l).
- Hüpertriglütserideemia (väga suur tri-glütseriidide sisaldus alates 11,3 mmol/l).
- Suur reumatoidfaktori sisaldus (alates 750 IU/ml).
- Alkoholism, opiaatide tarvitamine, plii-mürgitus.
- Krooniline neerupuudulikkus: andmeid on vähe, kuid HbA1c taset võivad mõju-tada eelkõige renaalne aneemia ja selle ravi ning kaugelearenenud neerupuudu-likkus predialüüsi ja dialüüsi staadiumis.
- Maksakahjustus: andmeid on vähe, kuid HbA1c taset võib eelkõige mõjutada maksatsirroosi staadiumis maksakah-justus.

➤ Kuna mõjutused võivad olla metodi-spetsiifilised, on soovitatav küsida lisainfot oma partnerlaborilt.

➤ HbA1c sisaldust mõjutavate seisundite esinemise korral tuleks diabeedi diag-noosimisel eelistada glükoosi määra-misel põhinevaid teste.

➤ Kuna kõige olulisemad HbA1c taset mõjutavad tegurid on seotud hemo-globiini sisalduse vähenemise või suure-nemisega, siis on soovitatav määrata koos glükohemoglobiini tasemega ka hemogramm.

➤ Täiendavate biokeemiliste analüüside (kreatiniin, uurea, maksaensüümid, triglütseriidid) tegemine on soovitatav juhul, kui esineb kahtlus vastava näitaja häirumist tingiva kliinilise seisundi olemasolu suhtes.

KIRJANDUS

1. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
2. 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.
3. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of A1c in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009;1:9–17.
4. Homa K, Majkowska L. Difficulties in interpreting HbA1c results. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:148–54.
5. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. *Eesti Arst* 2008;87:573–85.
6. Sharif A, Baboolal K. Diagnostic application of the A1c assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:383–85.
7. Spencer DH, Grossman BJ, Scott MG. Red cell transfusion decreases hemoglobin A1c in patients with diabetes. *Clin Chem* 2011;57:344–6.