

Analysekvalitetskrav til HbA1c ved brug til diagnostik og monitorering af diabetes

Rekommanderet relativ analyseusikkerhed for HbA1c ved den diagnostiske grænse (HbA1c DCCT = 6,5% og HbA1c IFCC = 48 mmol/mol)

| Usikkerhedsbegreb | HbA1c DCCT | HbA1c IFCC |
|---|------------|------------|
| Maksimal kombineret relativ standardusikkerhed (CVkomb) | 2,5% | 3,7% |
| Maksimal relativ total error | 4,9% | 7,3% |
| Maksimal relativ bias | 1,8% | 2,8% |
| Maksimal dag til dag CV | 1,8% | 2,8% |
| Maksimal relativ afvigelse fra sikker target ved ekstern kvalitetsvurdering | 4,9% | 7,3% |

1 Baggrund og afgrænsning

WHO's udmelding om anvendelse af HbA1c til diagnostik af diabetes mellitus (1) og Sundhedsstyrelsens brev til DSKB og andre medicinske selskaber den 12. maj 2011 om konsekvenserne af dette er baggrunden for denne tilbagemelding til DSKB fra DSKB's videnskabelig udvalg for kvalitetssikring (VUK) om analysekvaliteten for HbA1c til diagnostik af diabetes.

Vedrørende gennemgang af HbA1c generelt og definitioner og forskelle på HbA1c DCCT og HbA1c IFCC henvises til tidligere skrivelser fra DSKB (2,3)

Følges WHO's retningslinier (1) bevares de hidtidige diagnostiske kriterier f.eks. morgen faste plasma glukose $\geq 7,0$ mmol/l eller glukosetolerance (120 min værdien) $\geq 11,1$ mmol/l, men HbA1c $\geq 6,5$ DCCT% (svarende til HbA1c IFCC ≥ 48 mmol/mol) tillægges som et alternativt kriterium. Blot ét af kriterierne (f.eks. HbA1c kriteriet) er opfyldt (med passende sikkerhed) kan diagnosen stilles.

Den endelige diagnose bør ifølge WHO (1) og ADA (4) ikke hvile alene på kun ét diagnostisk resultat fra en af de ovennævnte 3 diagnostiske tests. Sådan er det også i dag i Danmark med de nuværende 2 nævnte diagnostiske tests. VUK har intet særligt at tilføje hertil udover, at den af WHO anbefalede konfirmatoriske procedure indebærer, at diagnosen ikke kan stilles *alene* med et HbA1c POC instrument (de nærmere regler for, hvornår diagnosen kan stilles med kun ét laboratorieresultat eller andre resultater end de ovennævnte i kombination med klare klinisk fund, må udformes af andre selskaber).

VUK har ikke behandlet de bl.a. af WHO (1) AACC(5) og ADA(4) nævnte begrænsninger i anvendeligheden af HbA1c, der skyldes forskellige sygdommes påvirkning af relationen mellem plasma glukose og HbA1c f.eks. hæmolytiske anæmier eller pågående eller nylig behandling af anæmi (transfusion,

jern, B12 , erythropoietin mm.) eller graviditet og heller ikke, hvordan man skal forholde sig til hæmoglobinvarianters eventuelle metodeafhængige påvirkning af analyseresultatet (som i særlig grad gør sig gældende for HPLC-metoderne). VUK udtaler sig her om de tekniske kvalitetskrav til analysen, når den anvendes på patienter, hvor analysen giver mening.

2 Analysekvalitet og usikkerhedsbegreber

Analysekvalitet og analyseusikkerhed kan udtrykkes på flere måder. Til omregning/beregning af forskellige udtryk for analyseusikkerhed benyttes her følgende formler, som pragmatisk anvendes i klinisk biokemi ved ikke ubetydelig tilladt bias f.eks. ved kvalitetssikring af POC instrumenter i almen praksis (6) og delvis af SKUP (7), men som forbinder principielt uforenelige størrelser(8):

Ligning 1: Total error = 1,96 CVkomb = bias + 1,65 CV

hvor 1,96 og 1,65 er henholdsvis 97,5 % og 95 % fraktilerne i normalfordelingen og hvor intervallet: resultatet +/- total error med 95 % sandsynlighed inkluderer den sande værdi i det målte materiale (evt. en vedtagen sådan). CVkomb er kombineret relativ standardusikkerhed, der inkluderer kalibreringsusikkerhed og dag til dag tilfældig analyseusikkerhed, men ikke præanalytiske bidrag. Bias er den systematiske forskel fra et målt materiales targetværdi (target = bedste skøn over sande værdi). CV (dag til dag CV) er den relative standardusikkerhed i fordelingen af resultater fra gentagne målinger over flere dage på samme (stabile) materiale på samme laboratorium inkluderende bidrag fra evt. flere apparater.

3 Rekommandation vedrørende analysekvalitet for HbA1c

HbA1c metoder skal være sporbare til IFCC referencemetoden uanset om svaret afgives i IFCC-enheder eller DCCT/NGSP-enheder. Følgende omsætningsformler er meget sikkert empirisk bestemt (9) og kan indgå i sporbarhedskæden.

Ligning 2: HbA1c DCCT % = 0,0915*HbA1c IFCC mmol/mol +2,153 ("the master equation") eller

Ligning 3: HbA1c IFCC mmol/mol = 10,93* HbA1c DCCT% - 23,54

Kilder til analysekvalitetskravene:

VUK har vurderet dels andres rekommandationer dels aktuelle danske resultater ved ekstern kvalitetsvurdering.

NACB/AACC's (National Academy of Clinical Biochemistry / American Association for Clinical Chemistry) har for 2011 udmeldt følgende for DCCT resultater fra DCCT godkendte metoder (5): " We recommend an intralaboratory CV <2% and an interlaboratory CV <3.5%. For a single method, the goal should be an interlaboratory CV <3%". CAP's krav for et enkelt resultat ved proficiency testing i 2011 er en relativ afvigelse på mindre end 7,0 % fra DCCT target (10). VUK anser, at interlaboratory CV er udtryk for en gennemsnitlig kombineret relativ standardusikkerhed CVkomb, hvis de deltagende laboratorier stiler efter samme DCCT sandhed (hvad de gør i dette tilfælde), men anvender forskellige kalibratorer og/eller forskellige kalibratorlotnumre.(hvad de formodes at gøre). Bruges ligning 1 og CVkomb = interlaboratory der god overensstemmelse mellem AACC's interlaboratory CV på 3,5% og CAP's maksimal relativ afvigelse (relativ total error) på 7%.

Seneste Labquality udsendelse for HbA1c 2/2011 gav for sample 1 for "all output groups" i DCCT enheder n= 131, middel = 6,38 DCCT% , interlaboratory CV 3,2 %. De tilsvarende tal i IFCC enheder var n = 124, middel = 45,99 mmol/mol og interlaboratory CV = 4,7 %. Svenske EQALIS (11) har angivet analysekvalitetskrav på en lidt anden måde, men deres krav kan omregnes til en maksimal relativ total error på 6,9 % for HbA1c IFCC på niveauet 52 mmol/mol (hvor VUK endte med at foreslå en maksimal relativ

total error på 7,3 % ved niveauet 48 mmol/mol).

DEKS/Labquality-udsendelserne i 2010 har givet følgende for indrapporterede danske DCCT resultater:

Tabel I.

Resultater fra ekstern kvalitetsvurdering af HbA1c metoder i 2010 i Danmark. Der var 5 udsendelser med i alt 6 prøver i det udvalgte niveau ERL-targetet 5,0-7,5 DCCT% . Der var højst 36 deltagende danske laboratorier per prøve. Ikke alle laboratorier deltog hver gang.

| | Antal medtagne resultater | Middel af medtagne resultater DCCT% | Skøn over fælles interlaboratoriel CV ** for alle udsendelser % | CVkomb*** % |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---|-------------|
| ERL-kalibrerede metoder | 131 | 6,24 | 1,96 | 2,20 |
| Metoder uden ERL-kalibrering* | 75 | 6,32 | 3,63 | 3,77 |
| Alle metoder | 206 | 6,26 | 2,91 | 3,08 |

*én outlier er fjernet

**interlaboratoriel CV = $\sqrt{(\sum fi \cdot CV_i^2) / \sum fi}$, hvor i angiver prøven (1-6), f er antal resultater fra prøven -1. CV_i er interlaboratoriel CV beregnet for hver udsendelse og for hver analysemetodegruppe i udsendelsen.

***Da det skønnes, at mange laboratorier i 2010 i Danmark brugte samme lotnr. af ERL-kalibratoren, hvilket fjerner en del af kalibreringsusikkerheden fra den interlaboratorielle CV, er CVkomb her beregnet som $\sqrt{(CV_{interlaboratoriel}^2 + CV_{kalibratortarget}^2)} = \sqrt{(CV_{interlaboratoriel}^2 + 1,0^2)}$. CVkalibratorusikkerheden er taget fra producentens angivelser.

Ved diagnostik og styringen af behandlingen til et udefra rekommanderet niveau er det vigtigt, at HbA1c - metoden har lille total fejl og lille bias ved det aktuelle niveau (Ved diagnostik 6,5 DCCT % eller 48 mmol/mol og ved behandling f.eks. 7,0 DCCT % eller 53 mmol/mol). VUK har ikke kunnet identificere relevante medicinske krav som udgangspunkt for fastsættelsen af analyseusikkerheden ved diagnostik. Derimod er kravet til dag til dag CV ved monitorering, at en forskel på 0,5 DCCT% mellem HbA1c i to prøver fra samme patient skal afspejle en signifikant forskel i patientens middel HbA1c ved DCCT niveauet 7,0 DCCT%. Dvs $0,5/7 = 2^{(1/2)} \times 1,96 \times [(CV_A)^2 + (CV_I)^2]^{(1/2)}$, hvor CV_A er dag til dag analytisk CV og CV_I er den intraindividuelle biologiske CV (10). Sidstnævnte er <1 % (10). Ved en intraindividuel biologisk CV på 1 % giver det mulighed for, at en dag til dag analytisk CV på 2,3 % netop kan tilfredsstille det medicinske monitoreringskrav. Ser man bort fra den biologiske variation vil en analytisk dag til dag CV på 2,6 % netop klare det medicinske monitoreringskrav.

Da den intraindividuelle biologiske dag til dag variation er meget lille, har denne ikke været begrænsende for at øge analysekvaliteten så meget som teknisk muligt.

Konklusion efter samlet vurdering af kilder til mulige krav.

Ud fra ovennævnte rekommandationer og de danske data har VUK valgt at foreslå, at maksimal relativ standardusikkerhed (CVkomb) for DCCT resultater sættes til 2,5 %. Kravene til de øvrige usikkerhedsudtryk afledes heraf, idet vi foreslår en ligelig fordeling af relativ total error på relativ bias og CV.

3.1 Analyse kvalitetskrav når der afgives svar i DCCT-enheder

Følgende analysekvalitetskrav anbefales for NPU03835 Hb(Fe; B)—Hæmoglobin A1c(Fe); stoffr. = ? (HbA1c DCCT). Alle angivelser er relative usikkerheder for HbA1c DCCT ved den diagnostiske grænse 6,5 DCCT %

1. Maksimal kombineret relativ standardusikkerhed (CVkomb): 2,5 %
2. Maksimal relativ total error: 4,9 % ($1,96 \cdot CV_{\text{komb}}$).
3. Maksimal relativ bias: 1,8 % (Bias er her metodens systematiske differens fra referencemetodeværdien fastsat af ERL (European Reference Laboratory for Glycohemoglobin) omsat til DCCT = NGSP enheder (%))
4. Maksimal dag til dag CV: 1,8 %
5. Maksimal relativ afvigelse fra middel af ERL kalibrerede Danske laboratorier ved ekstern kvalitetsvurdering: 4,9 % eller
6. Maksimal relativ afvigelse fra ERL target på kvalitetskontrolmaterialet, når denne target kan accepteres af DEKS: 4,9 %

Note 1 ad krav 3 og 4 :

Fordeling af usikkerheden mellem bias og dag til dag CV med overholdelse af relativ total error = 4,9 % og ligning 1 kan diskuteres. VUK har valgt en ligelig fordeling under hensyntagen til, at kravene skal gælde både for diagnostik og monitorering. Hvis man øger dag til dag CV til det i USA maksimalt rekommanderede 2 %, vil man kunne sænke den maksimale relative bias til 1,6 % under overholdelse af uændret total error. Dette ville formentlig være en fordel ved diagnostik, men da dag til dag CV er det lettest tilgængelige mål for analysekvalitet og bestemmelsen af bias altid kan diskuteres, bør man alene af den grund ikke lette kravet til dag til dag CV for meget.

Note 2 ad krav 5 og 6:

Der hersker en noget uafklaret forskel mellem de danske ERL kalibrerede laboratoriers middelværdi ved EQA og EQA materialets ERL-fastsatte target. ERL kalibratorernes target (kalibratorværdi) er fastsat med ægte IFCC metode. Det er EQA materialernes ERL target ikke. Aktuelt foretrækker VUK, at man bruger de ERL kalibrerede metoders middel som target. Kravene indebærer, at 5 % af EQA resultater fra laboratorier med maksimal total error vil falde uden for acceptområdet.

Note 3:

Et laboratorium (eller en analysemetode) anses for at have opfyldt alle kravene til diagnostik, hvis det/den kan opfylde

- Krav 1 (CVkomb) eller
- Krav 3 (bias) + krav 4 (CV)

Dette skulle gerne, hvis kontrolmaterialets matrix muliggør det, kunne demonstreres ved opfyldelse af krav 5 eller 6 (EQA)

Bruges metoden til monitorering, bør krav 4 (CV) altid være opfyldt.

3.2 Analysekvalitetskrav når der afgives svar i IFCC-enheder

Analysekvalitetskrav til NPU27300 Hæmoglobin beta kæde(B)—N-(1-deoxyfructos-1-yl)hæmoglobin beta kæde; stoffr. = ? mmol/mol (HbA1c IFCC). Alle angivelser er relative usikkerheder for HbA1c IFCC ved den diagnostiske grænse 48 mmol/mol:

Analysekvalitetskravene til HbA1c IFCC er her beregnet ud fra kravene til HbA1c DCCT:

For $Y = bX + a$ gælder ifølge almene statistiske regler $SD_Y = b \cdot SD_X$. Dette giver for HbA1c IFCC mmol/mol $= 10,93 \cdot \text{HbA1c DCCT\%} - 23,53$ følgende: $SD_{\text{HbA1c IFCC}} = 10,93 \cdot SD_{\text{HbA1c DCCT}} = 10,93 \cdot CV_{\text{HbA1c DCCT}} \cdot \text{HbA1c DCCT}$ og $CV_{\text{HbA1c IFCC}} = SD_{\text{HbA1c IFCC}} / \text{HbA1c IFCC} = 10,93 \cdot CV_{\text{HbA1c DCCT}} \cdot \text{HbA1c DCCT} / \text{HbA1c IFCC}$. Ved den diagnostiske grænse gælder således for HbA1c IFCC: Maksimal $CV_{\text{komb}} = 10,93 \cdot 2,5 \cdot 6,5 / 47,5 = 3,7 \%$. De øvrige relative usikkerheder beregnes på tilsvarende måde ved i formelen $10,93 \cdot 2,5 \cdot 6,5 / 47,5$ at erstatte 2,5 med den tilsvarende værdi for DCCT.

Dette indebærer, at metoder der netop opfylder ovennævnte krav til DCCT resultater også netop opfylder de her angivne krav til IFCC resultater og omvendt.

1. Maksimal kombineret relativ standardusikkerhed (CV_{komb}): 3,7 %
2. Maksimal relative total error: 7,3 %
3. Maksimal relative bias: 2,8 % (Bias er her metodens systematiske differens fra referencemetodeværdien fastsat af ERL(European Reference Laboratory for Glycohemoglobin))
4. Maksimal dag til dag CV: 2,8 %
5. Maksimal relativ afvigelse fra middel af ERL kalibrerede Danske laboratorier ved ekstern kvalitetsvurdering: 7,3 % eller
6. Maksimal relativ afvigelse fra ERL target på kvalitetskontrolmaterialet, når denne target kan accepteres af DEKS: 7,3 %

Note 1: De meget store relative usikkerheder for IFCC resultater afspejler virkningen af det konstante led i den anvendte ligning (ligning 3) $\text{HbA1c IFCC mmol/l} = 10,93 \cdot \text{HbA1c DCCT\%} - 23,53$, der afspejler, at DCCT metoden medbestemmer non-glykerede hæmoglobinfraktioner (12).

Note 2: Et laboratorium(eller en analysemetode) anses for at have opfyldt alle kravene til diagnostik, hvis det/den kan opfylde

- Krav 1 (CV_{komb}) eller
- Krav 3 (bias) + krav 4 (CV)

Dette skulle gerne, hvis kontrolmaterialets matrix muliggør det, kunne demonstreres ved opfyldelse af krav 5 eller 6 (EQA)

Bruges metoden til monitorering bør krav 4 (CV) altid være opfyldt.

4 Kan laboratorierne i Danmark klare kravene?

Kravene er væsentlig skrapere end kravene i USA(5), men formentlig mindre skrappe end de svenske (11), Kravene er fastsat således, at ERL-kalibrerede metoder med burde kunne opfylde kravene (Tabel I). Alle laboratoriers metoder undtagen Vitros-metoden kan teknisk set benytte ERL-kalibratorer, men ikke alle laboratorier gør det. I Figur 1 er for hvert dansk laboratorium angivet fraktionen af EQA resultater i 2010 med relativ afvigelse fra target på $\leq 4,9 \%$. Det ses, at non-ERL-kalibrerede immunkemiske metoder har sværest ved at klare kravet. Det er VUK's opfattelse, at alle danske laboratorier vil kunne klare kravene,

nogle dog først efter overgang til ERL-kalibratører (eller andre kalibratører af tilsvarende kvalitet). Ikke alle metoder er egnet til kontrolmaterialet. De må så dokumentere deres kvalitet på anden måde.

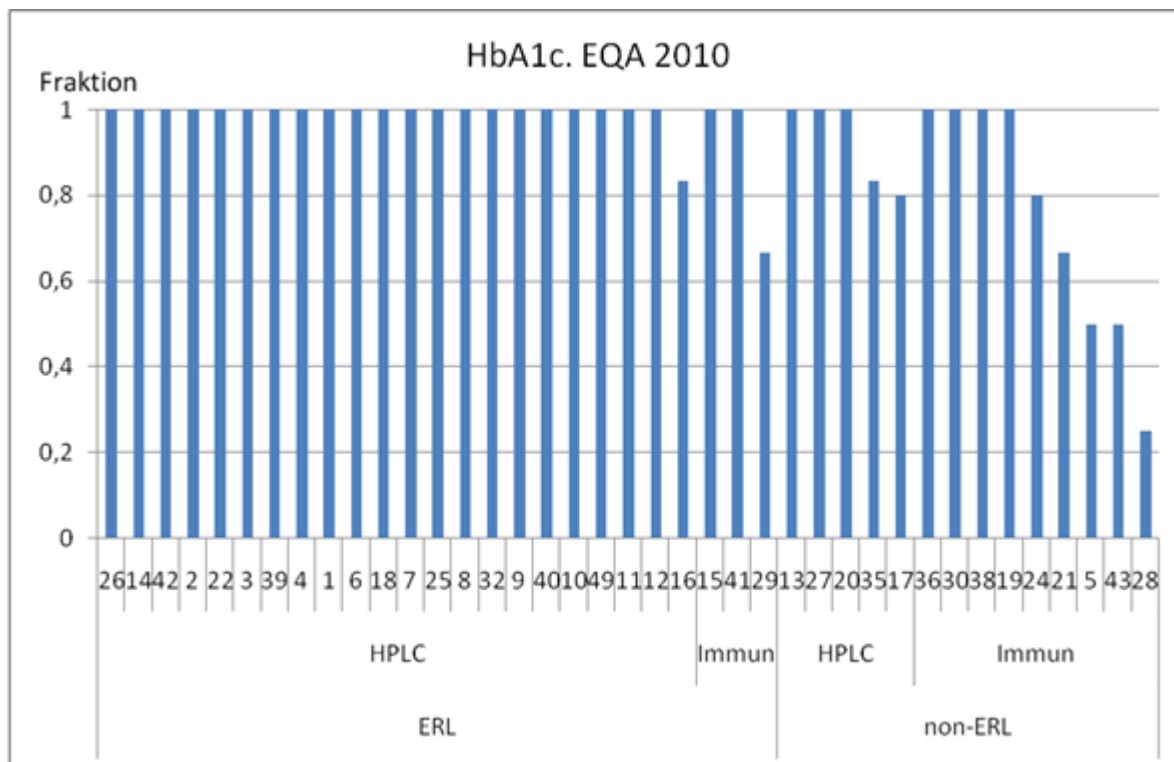
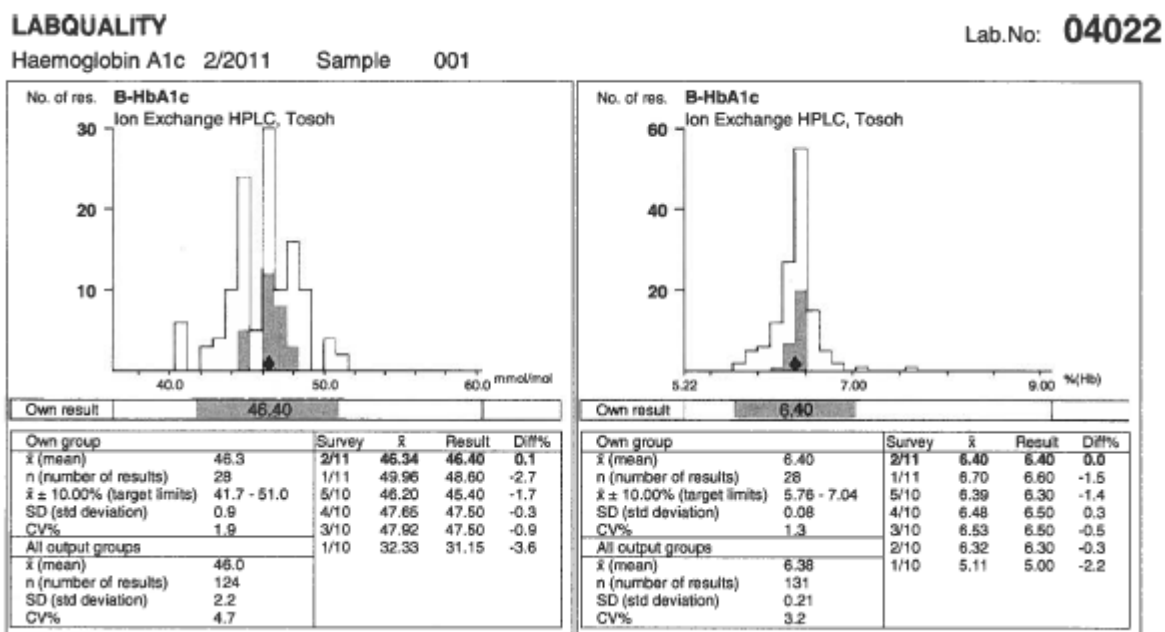


Fig 1. Danske laboratoriers HbA1c resultater i EQA 2010. For hvert laboratorium er på Y-aksen angivet laboratoriets fraktion af DCCT resultater med relativ afvigelse fra middel af ERL-kalibrerede danske laboratoriers resultater på mindre end eller lig 4,9 % . På X-aksen er angivet et anonymiseret laboratorienummer og HbA1c metoden. Kun prøver med DCCT-targetet i intervallet 5,0 -7,5 er medtaget. Der blev i perioden udsendt 6 sådanne prøver. Dette har givet op til 6 resultater fra hvert laboratorium. (Ikke alle laboratorier deltog hver gang). Der var én outlier, som ikke er medtaget.

5 Kan POC instrumenter til HbA1c anvendes til diagnostik af diabetes?

I litteraturen er det hidtil anført at disse instrumenter ikke bør anvendes til diagnostik (1,4). Principielt kan dette næppe opretholdes, hvis de opfylder kvalitetskravene, og brugeren er bekendt med de mulige fejlkilder (f.eks. hæmolytisk anæmi eller visse hæmoglobinvarianter). Som eksempel kan nævnes parallelanalyse af HbA1c DCCT mellem almen praksis (47 ydernumre) og Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL) af 236 prøver målt med formentlig 47 forskellige DCA Vantage instrumenter i almen praksis i perioden 26 januar 2010 – 19 maj 2011 viste, at HbA1c ratio = lægens resultat/ KPLLs resultat havde middel 0,999 og SD 0,035 min. 0,831, max. 1,107. Alle numeriske resultater blev medtaget (ingen eksklusioner). KPLL's middelresultat for HbA1c DCCT% i disse prøver var 6,5 %, min. 4,7 %, max. 12,0 %, altså et relevant koncentrationsområde. KPLL brugte 3 stk. Tosoh g8 over hvilke parallelanalyseprøver som andre rutineprøver var tilfældigt fordelt. Apparaterne var kalibreret med ERL-kalibratører med DCCT værdien, som kalibratorværdi og havde i perioden nedenstående resultater ved ekstern kvalitetsvurdering. KPLL's eget usikkerhedsbudget for HbA1c DCCT resultater poollet fra de 3 maskiner angiver CVkomb = 1,7 % på niveauet 5,6 DCCT% og CV komb = 1,6 % på niveauet 9,4 DCCT%. Betragter man SD for det angivne ratio som CVkomb for dette, kan man beregne CV komb for DCA Vantage ud fra ligningen $CV\ ratio^2 = CVkomb\ DCA\ Vantage^2 + CVkomb\ kpll^2$. Det giver $CVkomb\ DCA\ Vantage = 3,1\ %$, hvilket ikke opfylder AACC kravet 3,0 % for samme metode og heller ikke VUK kravet 2,5 %. De øvrige bedømbare POC

instrumenter havde større CVkomb og opfyldte derfor heller ikke kravene. I betragtning af den beregnede CVkomb for DCA Vantage på 3,1% inkluderer usikkerhedsbidrag fra prøvetagning (kapillær- eller veneblod til DCA Vantage, Veneblod til KPLL) og eventuelle forskelle mellem HbA1c i kapillær- og veneblod) samt prøvehåndtering er det muligt, at den rene analyseusikkerhed opfylder AACC kravet og måske også VUK kravet.”



Figuren er en udskrift fra labquality, der dels viser KPLL's bias (af relevans for ovennævnte undersøgelse af POC instrumenter og dels viser forskellen på CV% for IFCC og DCCT resultater.

6 Vil brug af HbA1c til diagnostik ændre hyppigheden af diagnosticeret diabetes i Danmark?

Følges WHO's retningslinier vil der fremover som nævnt være 3 kriterier, der uafhængigt af hinanden kan bruges til at diagnosticere Diabetes: Morgen faste plasma glukose, glukosetolerance (120 min værdien) og nu HbA1c. Blot ét af kriterier er opfyldt (med passende sikkerhed) kan diagnosen stilles. Som omtalt i WHO rapporten vil foreningsmængden af diagnostiske resultater være større end fællesmængden. Det gælder allerede nu for faste plasma glukose og glukosetolerancen og ved indførelse af HbA1c vil foreningsmængden øges yderligere, dvs. der vil blive diagnosticeret flere diabetikere, hvis HbA1c blot anvendes i tillæg til samme brug af de to andre diagnostiske undersøgelser. HbA1c er imidlertid en lettere tilgængelige diagnostisk måling end de glukosemålingerne, der kan bruges til diagnostik. Formentlig vil HbA1c derfor i nogen grad fortrænge de to andre diagnostiske undersøgelser. Hvis dette sker, er den samlede virkning svær at forudsæ. Ved brug af HbA1c analysemetoder uden bias viser nedenstående tabeller fra Vejle (13) og andre rapporter (4) nemlig, at HbA1c kriteriet opfanger færre nye diabetikere i en baggrundsbefolkning end faste plasmaglukose kriteriet. Formentlig vil HbA1c af praktiske grunde blive førstehåndsvælget ved diagnostik af diabetes type 2 i Danmark, og ADA og andre diabetes organisationer synes at gå ind for HbA1c som førstehåndsvælget (14), selvom dette ikke er eksplicit udtrykt i den seneste version af ADA's standarder(4). Som det fremgår af tabellen har analytisk bias for HbA1c stor betydning for antallet af diabetikere diagnosticeret alene med HbA1c. VUK's anbefalede maksimale relative bias på 1,8 % ved den diagnostiske grænse svarer til 0,12 DCCT% ($0,018 \cdot 6,5 = 0,117$), i Tabel II er angivet virkningen af bias fra -0,3 til + 0,3 DCCT%).

Tabel II. Fordeling af personer over 25 år i Danmark uden tidligere kendt diabetes efter faste plasma glukose og HbA1c.

| | Relativ hyppighed i stikprøven fra Vejle (4.785 personer i 2007 med alder 25-75 år uden tidligere diagnosticeret diabetes) | Skønnet antal personer 1. jan. 2007 i den danske befolkning uden kendt diabetes i alderen 25-75 år inkl. er 3293189 *. De relative hyppigheder af disse personer, der opfylder de angivne kriterier antages at være som for personer på 25-75 år i stikprøven fra Vejle |
|---|--|---|
| (fPt)-Glukose \geq 7,0 mmol/l | 5,2% | 171.246 |
| HbA1c \geq 6,5 DCCT% | 3,2 % | 105.382 |
| HbA1c \geq 6,5 DCCT% OG P(fPt)-Glukose \geq 7,0 mmol/l | 2,5% | 82.330 |
| HbA1c \geq 6,5 DCCT% OG P(fPt)-Glukose $<$ 7,0 mmol/l | 0,73% | 24.040 |
| HbA1c $<$ 6,5 DCCT% OG P(fPt)-Glukose \geq 7,0 mmol/l | 2,7% | 88.916 |
| HbA1c \geq 6,5 DCCT% ELLER P(fPt)-Glukose \geq 7,0 mmol/l | 5,9 % | 194.298 |
| HbA1c $<$ 6,5 DCCT% OG P(fPt)-Glukose $<$ 7,0 mmol/l | 94,1% | 3.098.891 |

Med "OG" forstås "både og" dvs fællesmængden, altså personer, der opfylder begge angivne kriterier. Udtryk med ELLER angiver foreningsmængden, altså personer, der opfylder mindst et af kriterierne.

*Tal fra Danmarks Statistik med fradrag af 5 % diabetikere (skønnet fra stikprøven i Vejle og Det Nationale Diabetesregister. Det angivne tal er således befolkningstallet i Danmark for den angivne aldersgruppe uden hensyn til fødested 3.466.515 multipliceret med 0,95)

Tabel III. Antal* skjulte diabetikere afhængigt af diagnostisk test og analytisk bias. Målingerne er foretaget på en stikprøve i baggrundsbefolkningen i Vejle, hvor tidligere diagnosticerede diabetikere er ekskluderet.

| Befolkning | Antal skjulte diabetikere påvist med faste plasma glukose kriteriet (faste plasmaglukose \geq 7,0 mmol/l) | Antal*skjulte diabetikere påvist med HbA1c kriteriet (målt HbA1c DCCT \geq 6,5%) | | | | | | |
|--|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | | ingen bias | Bias +0,1 | Bias -0,1 | Bias +0,2 | Bias -0,2 | Bias +0,3 | Bias -0,3 |
| Stikprøve i baggrunds befolkningen i Vejle | 248 af 4785 = 5,2 % | 154 af 4785 = 3,2 % | 184 af 4785 = 3,9 % | 118 af 4785 = 2,5 % | 245 af 4785 = 5,1 % | 97 af 4785 = 2,0 % | 326 af 4785 = 6,8 % | 75 af 4785 = 1,6 % |
| Personer 25-75 år i Danmark* | 3293189*0,052 = 171.246 | 105.382 | 128.434 | 82.329 | 167.952 | 65.863 | 223.936 | 52.691 |

*De relative hyppigheder af personer, der opfylder de angivne størrelser i Danmark antages at være som for personer 25-75 år i stikprøven fra Vejle. Befolkningstal 1 januar 2007 i Danmark i alderen 25-75 år inkl. uanset fødeland: 3.466.515. (Befolkningstal 1 januar 2007 i Danmark i alderen 25-75 år inkl. født i Danmark :3.146.459). Antal personer i Danmark 1. januar 2007 uden kendt diabetes uden hensyn til fødested 3.466.515*0,95 = 3.293.189. Faktoren 0,95 kommer fra stikprøven i Vejle og Det Nationale Diabetesregister.

7 Forkortelser

AACC = American Association for Clinical Chemistry

ADA = American Diabetes Association

CAP = College of American Pathologists

DCCT = Diabetes Control and Complications Trail (1993)

DEKS = Dansk institut for Ekstern Kvalitetssikring af laboratorier i Sundhedssektoren

DSKB= Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

ERL= European Reference Laboratory for Glycohemoglobin

EQA= External quality assessment (proficiency testing)
NACB = National Academy of Clinical Biochemistry
IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
KPLL= Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium
NGSP = National Glycohemoglobin Standardization Program
POC= Point Of Care
SKUP= SKandinavisk Utrøvning af laboratorieudstyr til Primærsektoren
VUK = DSKB's videnskabelige udvalg for kvalitetssikring

8 Referencer

1. Report of a WHO Consultation. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated . WHO/NMH/CHP/CPM/11.1
 2. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) anbefaler danske klinisk biokemiske afdelinger at ændre rapporteringen af HbA1c resultater
<http://www.dskb.dk/media/documents/HbA1c%20UfL.pdf> også publiceret som annonce i UFL.
 3. Peter Felding, Ivan Brandslund, Linda Hilsted og Nete Hornung. Hæmoglobin A1c i Danmark, DSKB-NYT 2/2009, side 24. http://www.dskb.dk/media/documents/DSKB-Nyt%202_2009.pdf
 4. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes—2011, Diabetes Care, volume 34, supplement 1, january 2011
 5. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, and Nathan DM. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry 57:6 e1–e47 (2011)
 6. Regionernes lønnings- og takstnævn og praktiserende lægers organisation. Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis 2010 del 2, s 28.
 7. SKUP <http://www.skup.dk/flx/afproevninger/?mode=liste&category=14>
 8. Petersen PH, Stöckl D, Westgard JO, Sandberg S, Linnet K, Thienpont L. Models for combining random and systematic errors. assumptions and consequences for different models. Clin Chem Lab Med. 2001 Jul;39(7):589-95.
 9. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, Goodall I, Miedema K, Myers G, Reinauer H, Sacks DB, Slingerland R, Siebelder C. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. Clin Chem. 2008 Feb;54(2):240-8.
 10. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011;57:205-214.
 11. Svensk Förening för Klinisk Kemi och EQUALIS Rekommendationer för HbA1c – IFCC-kalibreringen 9 mars 2010 Revision 1 2010-08-26
http://www.equalis.se/media/19964/rekommendationer%20hba1c_kalibrering%202010.pdf
 12. Cas W, Weykamp CW, Mosca A, Gillery P, Mauro Panteghini, M. The Analytical Goals for Hemoglobin A1c Measurement in IFCC Units and National Glycohemoglobin Standardization Program Units Are Different. Clin Chem 2011; 57: 1204-1206
 13. Personlig meddelelse fra professor Ivan Brandslund, Vejle
 14. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care, 2009, 32:1327-1334
06. 08.2011 Peter Felding (formand), Ivan Brandslund, Inger Plum, Morten Pedersen, Lars Ødum og Ulrik Gerdes. Småfejl rettet 24.11.2011 PF.