

## VEJLEDNING I DIAGNOSTIK AF TYPE 2 DIABETES

### DES, DSKB OG DSAM

#### Baggrund:

Type 2 diabetes er en folkesygdom i betydelig vækst, og der er i dag mere end 200.000 danskere med diabetes (langt de fleste med type 2 diabetes), hvoraf 30-50% er udiagnosticerede. Disse personer løber en betydelig risiko for at udvikle sendiabetiske komplikationer, inden diagnosen stilles, og mellem 25 og 50% af alle type 2 diabetikere har komplikationer på diagnosetidspunktet.

Tidlig diagnose af type 2 diabetes øger mulighederne for forebyggelse og tidlig behandling af komplikationerne, og personer med høj risiko for at få eller allerede have diabetes bør derfor kunne tilbydes en let og sikker afklaring af, om de har diabetes. Type 2 diabetes behandles i dag overvejende i almen praksis.

På denne baggrund er de ideale krav til den diagnostiske test for type 2 diabetes som følger:

- Sikker og præcis diagnose (minimal risiko for misklassifikation)
- Hurtig diagnostik
- Patientvenlig diagnostik (færrest mulige gener og omkostninger for patienten (tid, penge, transporttid etc.))
- Simpel diagnostisk procedure (gennemførlighed, patientaccept og logistik).

Med henblik på udarbejdelse af anbefalinger vedrørende diagnostik af type 2 diabetes nedsatte Dansk Endokrinologisk Selskab (DES), Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) en arbejdsgruppe. Arbejdsgruppen skulle udarbejde retningslinier baseret på rekommandationerne fra American Diabetes Association (ADA) og World Health Organisation (WHO). Arbejdsgruppens medlemmer har suppleret vurderingsgrundlaget med studier helt eller delvist initieret af gruppens opgave (undersøgelser udført på h.h.v. Klinisk Biokemisk afdeling, Vejle Sygehus, Medicinsk afdeling M, Århus Kommunehospital/Institut for Almen Medicin, Århus

Universitet samt på Københavns Amts Center for Sygdomsforebyggelse/Steno Diabetes Center). Arbejdsgruppens medlemmer:

- Cheflæge, dr.med. Knut Borch-Johnsen (formand)
- Professor, overlæge, dr.med. Henning Beck-Nielsen
- Professor, overlæge, dr.med. Jens Sandahl Christiansen
- Adm. Overlæge, dr.med. Lene Heickendorff
- Adm. Overlæge, dr.med. Ivan Brandslund
- Overlæge, dr.med. Jens Faber
- Forskningslektor Niels de Fine Olivarius

### **Arbejdsgruppens anbefalinger**

#### **Hvem bør undersøges for type 2 diabetes**

Arbejdsgruppen anbefaler en intensiveret indsats med henblik på opsporing af personer med ikke erkendt diabetes, men anbefaler ikke generel screening. Intensiveret opsporing anbefales gennemført overfor højrisikogrupper og udført som beskrevet i figur 1 (i overensstemmelse med klaringsrapport nr. 6, 2000, Type 2-diabetes og det metaboliske syndrom – diagnostik og behandling [1]). Opsporing baseret på tilstedeværelse af blot én risikofaktor identificerer en relativt stor del af befolkningen som værende i risiko.

En dansk udarbejdet risikoscore afprøves aktuelt i almen praksis i flere danske amter.

Følges strategien i denne risikoscore vil ca. 20-25% af befolkningen over 45 år identificeres som tilhørende højrisikogruppen og vil derfor have behov for måling af ikke-fastende blodglukose, mens 10% vil have behov for videre diagnostisk udredning (faste blod/plasma glukose) og hos 3-5% vil en oral glukosebelastning være nødvendig.

#### **Diagnostisk udredning**

For patienter med kliniske symptomer på diabetes kan diagnosen stilles baseret på én fastende eller ikke-fastende måling, der opfylder nedennævnte diagnostiske grænser for diabetes. Hos personer uden kliniske symptomer på diabetes (præsymptomatisk diagnostik) forudsætter diagnosen, at nedennævnte diagnostiske grænser for diabetes mellitus overskrides i mindst to prøver taget på forskellige dage.

### *Diagnostik i fastende tilstand*

Faste venøs plasmaglukose (vP-Glukose)  $\geq 7$  mmol/l målt mellem kl. 7.00 og kl. 10.30 efter minimum 8 timers faste er diagnostisk for diabetes. Hos personer uden kliniske symptomer skal undersøgelsen gentages for at bekræfte diagnosen.

### *Oral glukosebelastning*

Blandt personer screenet for uerkendt diabetes vil hver tredje nyopdagede diabetiker have ikke-diabetiske fasteværdier, men en diabetisk glukosebelastning [2]. Denne gruppe af personer har en lige så stor eller større risiko for tidlig død og udvikling af hjertekredsløbssygdomme [3]. Af denne gruppe vil mere end 80% have fasteglukose i den høje ende af normalområdet.

Hos personer med faste vP-Glukose fra 6,1 til 6,9 mmol/l kombineret med tilstedeværelse af to eller flere risikofaktorer for type 2 diabetes bør oral glukosebelastning udføres (denne målgruppe svarende til ca. 3-5% af den danske befolkning).

Ved en oral glukosebelastning måles plasmaglukose fastende og efter 120 minutter. En 120-minutters værdi  $\geq 11,1$  mmol/l er diagnostisk for diabetes.

120-minutters værdi fra 7,8 til 11,0 mmol/l og faste vP-Glukose  $< 7,0$  mmol/l klassificerer individet som havende nedsat glukosetolerance. Dette er ikke en sygdom, men er en markør for øget risiko for udvikling af hjertekredsløbssygdom (1,5-2 gange øget risiko) og for senere udvikling af type 2 diabetes (3-5% risiko per år).

Glukosebelastning kan udføres på centrallaboratorium eller i almen praksis. Ved udførelse i almen praksis skal anvendes afmålte glukoseopløsninger. Hvor diagnostik baseret på glukosebelastning er nødvendig, skal diagnosen baseres på måling af vP-Glukose.

### **Diagnostik – hvilken glukosemåling kan anvendes**

American Diabetes Association [4] angiver kun diagnostiske kriterier baseret på plasma-glukose. World Health Organisation [5] angiver diagnostiske kriterier baseret på venøst plasma, venøst fuldblod samt kapillært fuldblod.

Venøst plasma glukose (vP-Glukose) måles på klinisk biokemisk afdeling, hvor det er muligt at opfylde følgende krav til analytisk kvalitet for vP-Glukose: bias  $< 0,1$  mmol/l og en imprecision  $\leq 2,5\%$ . Måling af vP-Glukose er velegnet i diagnostisk øjemed.

Prøvens håndtering er afgørende for at opnå et korrekt måleresultat, da blodets celler forbruger glukose efter prøvetagningen (0.1-1.0 mmol/l per time uafhængigt af eventuel tilsætning af NaFl). Prøven skal centrifugeres indenfor 10 minutter, hvorefter plasma skal afpippeteres. Når afpippeteret er plasma stabilt. Alternativt skal prøven omgående stilles på isbad, og prøven skal da centrifugeres og plasma afpippetes indenfor maks. 60 minutter.

#### Kapillært fuldblod:

Samtidig måling af glukose i plasma og kapillært fuldblod giver ikke identiske resultater. WHO har derfor fastlagt grænseværdien for diabetes i kapillært fuldblod til 6.1 mmol/l eller 0.9 mmol lavere end værdien for plasmaglukosemålinger. Nye danske undersøgelser tyder på, at denne værdi kan være sat for lavt, idet den finder, at en plasmaglukoseværdi på 7.0 mmol/l modsvarer en værdi i kapillært fuldblod på 6.4 til 6.5 mmol/l (og således lidt højere end værdien 6.1 fastlagt af WHO). Det skal derfor bemærkes, at diagnostik baseret på fuldblod, hvor værdierne ligger tæt på den diagnostiske værdi for diabetes, kan føre til misklassifikation af enkeltstående individer (falsk positive tests).

Blodglukose (B-Glukose) måles typisk på patientnært apparatur med hurtig svarafgivelse. De kvalitetskrav, der muliggør diagnostik, kan p.t. ikke honoreres med patientnært apparatur. Selv om måleusikkerheden kan reduceres gennem dobbeltbestemmelse, er det for øjeblikket ikke muligt at opnå en tilstrækkelig analysekvalitet, da et væsentligt problem er analyseapparaturets bias (kalibreringsusikkerheden).

Med dokumentation for bias og upræcision for det enkelte analyseudstyr vil der være mulighed for at fastlægge en øvre grænse for B-Glukose, hvor diagnosen diabetes vil være sikker med anvendelse af det pågældende udstyr. Dette vil imidlertid forudsætte, at analysen er underlagt regional eller national kvalitetskontrol, hvor udstyrets bias og upræcision løbende overvåges, og relevant handling iværksættes, når nødvendigt.

#### *Kriterier for anvendelse af B-Glukose i diagnostisk øjemed*

Der kan således anvendes en grænse på 7.5 mmol/l for fastende B-Glukose målt med kvalitetssikret og kalibreret patientnært udstyr med dokumenteret maksimal afvigelse på <0,7 mmol/l i forhold til angivet targetværdi på ukendt prøvemateriale. Kan denne

analysekvalitet opnås vil alene målinger i området 6.1 til 7.5 mmol/l skulle bekræftes ved indsendelse af plasmaprøve til centrallaboratorium.

Venøst fuldblod: Grundet fald i glukosekoncentrationen ved henstand bør venøst fuldblod ikke anvendes til diagnostisk formål, idet det kan føre til falsk negative resultater.

Serum: Af samme grunde som ovenfor nævnt bør serum ikke anvendes til diagnostik af type 2 diabetes. I begge sidstnævnte situationer bør prøven erstattes af venøst plasma (da der jo allerede er foretaget venepunktur).

#### Konklusion og sammenfatning:

Tidlig opsporing af type 2 diabetes må anses for væsentligt for at sikre forebyggelse og tidlig behandling af sendiabetiske komplikationer. Opsporing bør ikke gennemføres som screening af hele populationen, men bør begrænses til intensiveret opsporing blandt individer med én eller flere alvorlige risikofaktorer for udvikling af DM.

Identifikation af individer med høj risiko finder primært sted i almen praksis, hvor primær udredning i form af ikke-fastende blodglukose også gennemføres.

Endelig diagnostik forudsætter en analysekvalitet, der kan opnås i klinisk biokemiske afdelinger, men som sjældent er til stede i almen praksis. Diagnostik bør primært baseres på vP-Glukose i almen praksis, hvor den praktiserende læge centrifugerer og forsender prøverne som beskrevet. Diagnostik ved patientnært udstyr i almen praksis baseret på måling af blodglukose forudsætter, at der er en tilstrækkelig god analysekvalitet dokumenteret ved ekstern kvalitetskontrol.

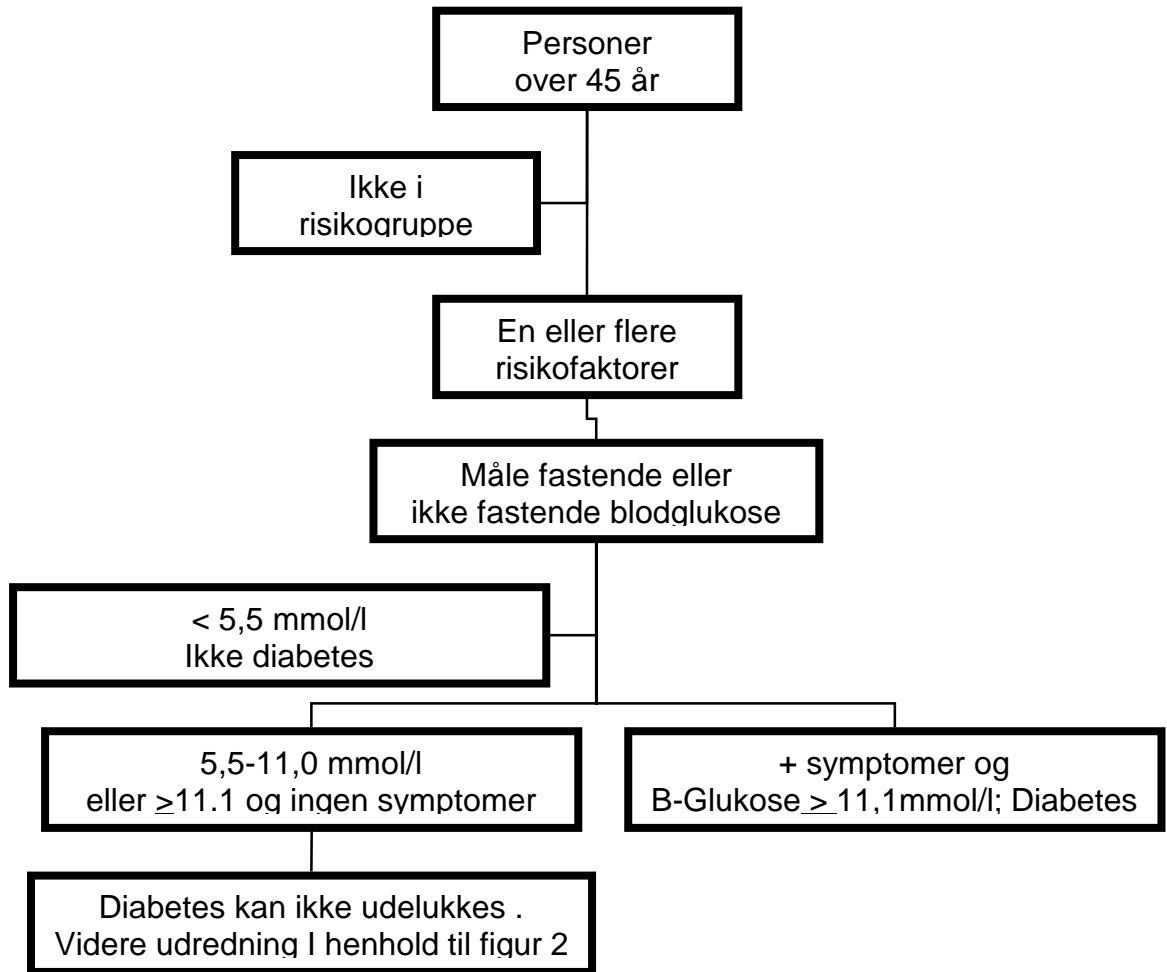
Da diagnostiske procedurer fremover primært bør gennemføres baseret på plasma-glukose, og da sammenhængen mellem blodglukose og plasmaglukose er kompleks, anbefales det at overgå til P-glukose som kalibreringsgrundlag for patientnært udstyr.

Udvalget ser i øvrigt ingen problemer i at anvende kapillært fuldblod glukose til monitorering af allerede diagnosticerede diabetespatienter. Dette gælder dog indtil målinger baseret på kapillære plasmaværdier er tilgængelige

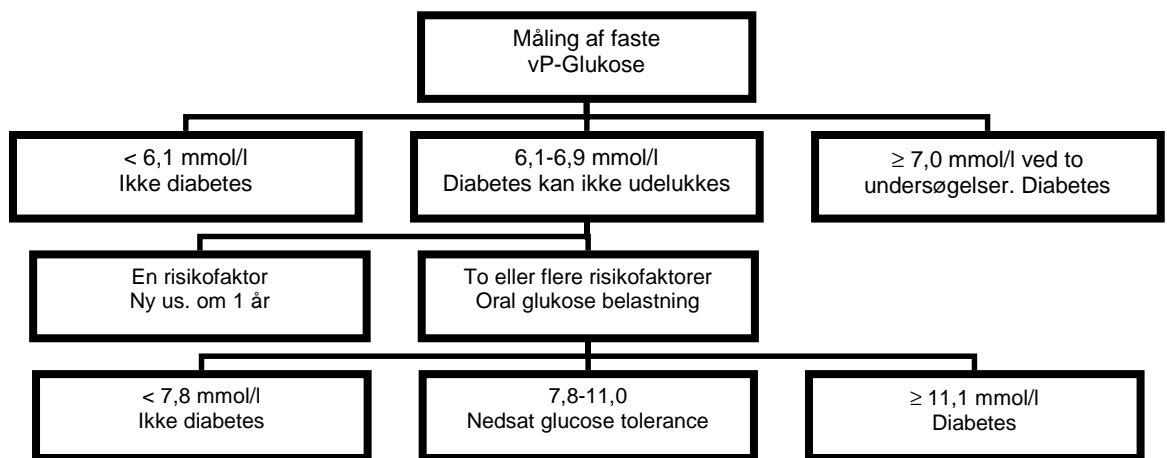
## Referencer:

1. Bech-Nielsen H, Henriksen JE, Hermansen K, Madsen LD, Olivarius NdF, Mandrup-Poulsen TR, Pedersen OB, Richelsen B, Schmitz OE. Type 2-diabetes og det metaboliske syndrome – diagnostik og behandling (klaringsrapport). Ugeskr Læger, (Suppl. 6) 2000; 162; 1-36.
2. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change the phenotype of patients with diabetes? Br Med J 1998; 317: 371-5.
3. DECODE-Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of the WHO and ADA diagnostic criteria. The Lancet 1999; 354 (9179) 617-621.
4. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.
5. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organisation; 1999.

Første fase i den diagnostiske procedure ved udredning for type 2 diabetes (baseret på måling af kapillært fuldblod).



Figur 2 Endelig diagnostisk udredning beskrevet baseret på vP-Glukose, idet værdier ved anvendelse af kapillært fuldblod afviger fra værdier ved glukose (se tekst), og da kapillært fuldblod kun kan anvendes, hvis særlige kvalitetskrav er opfyldt.





## Appendiks 1

Plasmaglukose; prøvetagning i almen praksis.

Venepreven skal tages fastende (min. 8 timers faste) om morgenen mellem kl. 07.30 og 10.30.

Hos lægen skal prøven tages i heparin-fluoridglas. Centrifugering skal påbegyndes *senest*