

# HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes type 2

Notat fra Kunnskapscenteret  
Hurtigoversikt  
Mai 2013

<b>Tittel</b>	HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes type 2
<b>English title</b>	HbA1c in the diagnosis of type 2 diabetes
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, direktør
<b>Forfattere</b>	Frønsdal, Katrine B, prosjektleder, <i>forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i> Lauvrak, Vigdis, prosjektmedarbeider, <i>forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i> Fure, Brynjar, <i>seksjonsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-531-3
<b>Notat</b>	2013
<b>Prosjektnummer</b>	663
<b>Publikasjonstype</b>	Hurtigoversikt
<b>Antall sider</b>	31 (42 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet v/ Tore Julsrud Berg, Strategidirektør-Diabetes
<b>Sitering</b>	Frønsdal KB, Lauvrak V, Fure B. HbA1c in the diagnosis of type 2 diabetes. Notat 2013. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2013.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Tore Julsrud Berg, Strategidirektør-Diabetes, Avdeling for rehabilitering og minoritetshelse ved Helsedirektoratet, for å ha bidratt med sin kompetanse i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, mai 2013

# Hovedfunn

I denne hurtigoversikten har vi formidlet og kvalitetsvurdert to systematiske oversikter som er benyttet som dokumentasjonsgrunnlag for to anbefalinger. Den ene er Verdens helseorganisasjon (WHO) sin anbefaling fra 2011 vedrørende HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes, og den andre er National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sin anbefaling fra 2012 om bruk av HbA1c i risikovurdering for å forebygge diabetes type 2 eller påvise såkalt “prediabetes”.

Begge oversiktene er vurdert til å ha høy kvalitet, det vil si at de sannsynligvis ikke er påvirket av metodologiske svakheter. Vi har ikke undersøkt hvordan WHO og NICE har tolket og vektlagt resultatene fra oversiktene i sine anbefalinger. Vi har heller ikke tatt standpunkt til om anbefalingene fra WHO og NICE er overførbare til norske forhold.

Vedrørende bruk av HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes type 2, konkluderer de to systematiske oversiktene følgende:

- HbA1c med en terskelverdi på 6,5 % har en treffsikkerhet for påvisning av mikrovaskulære komplikasjoner (retinopati) som er sammenlignbar med oral glukosetoleransetest og test av fastende blodsukker, men det er usikkerhet knyttet til resultatene fra de enkelte studiene.
- HbA1c med en terskelverdi på 5,8 % for europeere og 6,0 % for asiater har en relativ god treffsikkerhet med hensyn til å identifisere “prediabetes” eller økt risiko for å utvikle diabetes type 2.
- Treffsikkerheten ved bruk av HbA1c er sammenlignbar med test av fastende blodsukker for å påvise “prediabetes”.
- Ingen konklusjoner kan trekkes med hensyn til bruk av HbA1c alene for å diagnostisere “prediabetes”, men usikkerheten reduseres ved at risikofaktorer fastslås først (alder, blodtrykk, midjestørrelse osv.), videre fulgt av mål av HbA1c-nivå (eller fastende blodsukker eller oral glukosetoleransetest).

## Tittel:

HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes type 2

## Publikasjonstype:

### Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap

- med kort tidsfrist og
- med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering.

## Svarer ikke på alt:

- Ikke omfattende søkestrategi
- Søk i få litteraturlister
- Ingen gradering av studienes kvalitet
- Ikke vurdert av eksterne fagfelle
- Enkel intern kvalitetssjekk av prosjektplan og sluttprodukt
- Ingen anbefalinger

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Tore Julsrud Berg, Helsedirektoratet

## Når ble litteratursøket utført?

Mars 2012

---

# Sammendrag

---

## Bakgrunn

---

De nasjonale retningslinjene for diabetes er nylig blitt oppdatert. Oppdateringen gjelder også de anbefalte diagnostiske kriteriene, som etter endringene også omfatter HbA1c.

I forbindelse med disse endringene fikk Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag fra Helsedirektoratet å oppsummere bruk av HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes type 2.

HbA1c (glykosylert hemoglobin A1c) er en blodprøve som påviser gjennomsnittlig blodsukker de siste 6 til 8 ukene før prøven er tatt. Bruk av HbA1c gjør at man unngår problemer forbundet med de daglige variasjonene i glukoseverdier, i tillegg til at man unngår å måtte faste før blodprøvetaking. Dette er hovedargumentene for innføring av HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes.

Målet med denne hurtigoversikten var å oppsummere og kvalitetsvurdere to systematiske oversikter som er benyttet som dokumentasjonsgrunnlag for anbefalinger vedrørende bruk av HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes.

---

## Metode

---

Vi utførte et enkelt handsøk i mars 2012 etter diabetesretningslinjer og identifiserte to systematiske oversikter, som er benyttet som henholdsvis grunnlag for at Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefaler at HbA1c kan brukes som diagnostisk kriterium og som grunnlag for at National Institute for Health and Care Excellence (NICE) anbefaler at HbA1c kan brukes i risikovurdering for å forebygge diabetes type 2 i Storbritannia. Disse to oversiktene er oppsummert og kvalitetsvurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter.

---

## Resultat

---

### ***Systematisk oversikt utført for WHO***

Denne oversikten ble utført av Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, The University of Sydney i Australia i 2011, og er dokumentasjonsgrunnlag for de nye WHO-retningslinjene for diabetes. Ifølge Kunnskapscenterets kriterier for metodisk kvalitet av systematiske oversikter, har vi vurdert oversikten til å være av høy kvalitet. Forskningsspørsmålet oversikten skulle besvare var: "Hva er den diagnostiske nøyaktigheten av HbA1c-testing for å diagnostisere type 2 diabetes basert på påvisning og det å kunne predikere mikrovaskulære komplikasjoner (herunder retinopati)?" Det ble søkt i databasene Medline, Embase, PubMed, Cinahl, PsycInfo og Cochrane Library etter kohortstudier som evaluerte sammenheng mellom HbA1c nivåer og prevalens og/eller insidens av mikrovaskulære komplikasjoner forbundet med diabetes, herunder diabetisk retinopati.

Oversikten inkluderte til sammen 9 studier. Syv studier av moderat til høy kvalitet vurderte HbA1c, FPG og OGTT terskelverdier i forhold til prevalensen av retinopati. Her spant de optimale HbA1c terskelverdiene seg fra 6,0 til 7,6 %, med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 68 til 87 % og 77 til 100 %, mens for FPG gikk de fra 6,4 til 8,5 mmol/l med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 81 til 87 % og 77 til 100 %, og for OGTT gikk de fra 9,8 til 14,4 mmol/l med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 83 til 90 % og 76 til 100 %. To studier, én av moderat og én av høy kvalitet i følge The Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) kriteriene for diagnostiske studier, vurderte HbA1c- og FPG terskelverdier i forhold til insidensen av retinopati, men bare den av høy kvalitet rapporterte sensitivitet og spesifisitet. Her spant de optimale HbA1c terskelverdiene seg fra 6,0 til 7,6 %, med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 68 til 87 % og 77 til 100 %, mens for FPG gikk de fra 6,4 til 8,5 mmol/l med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 81 til 87 % og 77 til 100 %, og for OGTT spant de seg fra 9,8 til 14,4 mmol/l med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 83 til 90 % og 76 til 100 %. Kvalitet på dokumentasjonen for estimatene for sensitivitet og spesifisitet var lav til moderat, ved bruk av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-verktøyet. Det vil si at det er sannsynlig at videre forskning kan påvirke estimatet, og dermed vår tillit til resultatene.

### ***Systematisk oversikt utført for NICE***

Denne oversikten ble utført av Universitet i Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR) i England i 2011, som dokumentasjonsgrunnlag for NICE-retningslinjene for diabetes. Ifølge Kunnskapscenterets kriterier for metodisk kvalitet av systematiske oversikter, har vi vurdert oversikten til å være av høy kvalitet. Vedrørende bruk av HbA1c som diagnostisk kriterium, var målet med denne systematiske oversikten å besvare følgende forskningsspørsmål: "Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av HbA1c-måling for å påvise prediabetes"? Det ble søkt i Med-

line, Embase, British Nursing Index and Archive, Cinahl, PsycInfo, Science Citation Index, EPPI Centre Databases og Cochrane Library.

Oversikten inkluderte til sammen 18 studier som hadde vurdert ulike strategier ved bruk av blodsukkerindikatorer, inkludert HbA<sub>1c</sub>. Fire av studiene omhandlet HbA<sub>1c</sub> alene, hvor optimale cut-off verdier var 5,8 % hos europeerne og 6,0 % i den asiatiske populasjonen, og hvor begge var relativt sensitive og spesifikke ( $\geq 61$  %). Åtte studier hadde vurdert HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med fastende blodsukker, og seks studier hadde vurdert strategier som innebar flere trinn og minst to ulike diagnostiske tilnærminger. I følge QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Studies) kriteriene var én studie av høy kvalitet og én var av lav kvalitet, mens de andre 16 studiene var av moderat kvalitet. Det var betydelig variasjon mellom studiene med hensyn til sensitivitet og spesifisitet, men usikkerheten knyttet til resultatene ble redusert ved måling av flere risikofaktorer i kombinasjon med blodprøver. Det var ikke gjort noe vurdering av styrken på dokumentasjonen med hensyn til spesifisitet eller sensitivitet i denne oversikten.

---

## Diskusjon

---

De to systematiske oversiktene er vurdert til å være av høy metodisk kvalitet, men vi har ikke undersøkt hvordan WHO og NICE har vektlagt resultatene fra oversiktene i sine anbefalinger i retningslinjene. Vi har heller ikke tatt standpunkt til om anbefalingene fra WHO og NICE er overførbare til norske forhold.

---

## Konklusjon

---

For påvisning av mikrovaskulære komplikasjoner (herunder retinopati) har HbA<sub>1c</sub> med en terskelverdi på 6,5 % en treffsikkerhet (diagnostisk nøyaktighet) som er sammenlignbar med oral glukose toleransetest og test av fastende blodsukker (venøs plasmaglukose), men det er usikkerhet knyttet til styrken på dokumentasjonen.

Med hensyn til å identifisere “prediabetes” eller økt risiko for å utvikle diabetes type 2 har HbA<sub>1c</sub> med en terskelverdi på 5,8 % for europeere og 6,0 % for asiater en relativ god treffsikkerhet. Treffsikkerheten ved bruk av HbA<sub>1c</sub> er sammenlignbar med test av fastende blodsukker (venøs plasmaglukose) for å påvise “prediabetes”. Ingen konklusjoner blir trukket med henblikk på bruk av HbA<sub>1c</sub> alene for å diagnostisere “prediabetes”, men det påpekes at usikkerheten reduseres ved at risikofaktorer fastslås først (alder, blodtrykk, midjestørrelse osv), videre fulgt av mål av HbA<sub>1c</sub>-nivå (eller fastende blodsukker eller oral glukosetoleransetest).

Langtids prospektive studier trengs for alle store etniske grupper for mer presist å kunne fastslå nivåer av HbA<sub>1c</sub> og plasmaglukose som er prediktive for mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner.

---

## Key messages (English)

In this rapid review, we have summarized and quality assessed two systematic reviews. They are evidence support for the World Health Organization (WHO)'s recommendations from 2011 on use of HbA1c as diagnostic criteria for diabetes, and the recommendation from 2012 issued by National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on use of HbA1c in the risk assessment for preventing diabetes type 2 or detecting so-called "prediabetes".

Both systematic reviews have been assessed to be of high quality, which means they are likely not to be affected by weaknesses related to methodological issues. We have not looked into how WHO and NICE actually have used results from the systematic reviews in their guidelines, nor have we examined whether the recommendation can be transferred into Norwegian settings.

Regarding use of HbA1c as diagnostic criteria for diabetes type 2, conclusions from the two systematic reviews are the following:

- HbA1c with a cut-off of 6.5 % has diagnostic accuracy for detecting microvascular complications similar to oral glucose tolerance testing and testing of fasting plasma glucose, but there are uncertainties related to the quality of the evidence from the included studies.
- HbA1c with a cut-off of 5.8 % for Europeans and 6.0 % for Asians has a relatively good diagnostic accuracy for identifying "prediabetes" or increased risks of developing diabetes type 2.
- The diagnostic accuracy using HbA1c is similar to the diagnostic accuracy using fasting plasma glucose for identifying "prediabetes".
- No conclusions can be drawn regarding use of HbA1c alone to diagnose "prediabetes", however uncertainties are reduced when risk factors are determined first (age, blood pressure, waist size etc), followed by measurement of HbA1c-level (or fasting glucose or oral glucose tolerance test).

---

### Title:

HbA1c in the diagnosis of type 2 diabetes

---

### Type of publication:

Rapid review

A rapid review is a review that makes use of less comprehensive methods than a systematic review due to limited time-frame, e.g. less comprehensive search strategy, search in fewer databases, no grading of the quality of selected studies, no external peer review, and simpler quality check of both project plan and final manuscript.

---

### Doesn't answer everything:

- Limited search strategy
  - Search in few databases
  - No grading of study quality
  - No recommendations
- 

### Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services  
commissioned by Tore Julsrud Berg, Norwegian Directorate of Health

---

### Updated:

Literature searches for clinical guidelines for diabetes performed March 2012

---

---

# Executive summary (English)

---

## Background

---

The national guidelines for diabetes have recently been updated. This includes the recommended diagnostic criteria, which now have been revised to also include the use of HbA1c.

During the process of updating the guidelines, the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) was commissioned by Tore Julsrud Berg at the Norwegian Directorate of Health to assess the use of HbA1c as diagnostic criteria for diabetes type 2.

HbA1c (glycated haemoglobin A1c) is a test that reflects the mean glucose level in the blood during the last 6 to 8 weeks before the blood sample is taken. By using HbA1c, problems related to the daily variations in glucose levels are avoided. In addition, fasting before taking the blood sample is not necessary. These are the main arguments for introducing HbA1c as diagnostic criteria for diabetes.

---

## Objective

---

The purpose of this rapid review was to summarize and quality assess two systematic reviews that are evidence support for recommendations on the use of HbA1c as diagnostic criteria for diabetes.

---

## Method

---

In March 2012, we performed a hand search for diabetes guidelines, and identified two systematic reviews which were evidence support for the World Health Organization (WHO)'s recommendations from 2011 on use of HbA1c as diagnostic criteria for diabetes, and the recommendation from 2012 issued by National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on use of HbA1c in the risk assessment for preventing diabetes type 2 in the United Kingdom. These two systematic reviews are summarized and quality assessed using the checklist for systematic reviews developed by NOKC.



---

## Results

---

### ***The systematic review carried out for WHO***

This systematic review was performed in 2011 by the Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, The University of Sydney in Australia, as evidence support for the new WHO guidelines for diabetes. According to the criteria for methodological quality of systematic reviews set by NOKC, this systematic review was of high quality. The research question to be answered was: “How does HbA1c perform in the diagnosis of type 2 diabetes based on the detection and prediction of microvascular complications (retinopathy)?”. Searches were carried out in Medline, Embase, PubMed, Cinahl, PsycInfo and the Cochrane Library for cohort studies evaluating relations between HbA1c levels and prevalence and/or incidence of microvascular complications, including retinopathy which affects sight due to damages in the retina.

The systematic review included 9 studies in total. Seven studies of moderate to high quality assessed HbA1c, FPG and OGTT cut-off levels in relation to the prevalence of retinopathy. Here, optimal HbA1c cut-offs ranged from 6.0 to 7.6 % with sensitivities and specificities spanning from 68 to 87 % and 77 to 100 % respectively, whereas cut-offs for FPG ranged from 6.4 to 8.5 mmol/L with sensitivities and specificities spanning from 81 to 87 % and 77 to 100 %, and cut-offs for OGTT ranged from 9.8 to 14.4 mmol/L with sensitivities and specificities spanning from 83 to 90 % and 76 to 100 % respectively. Two studies, one of moderate and one of high quality according to The Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) criteria for diagnostic studies, assessed HbA1c and FPG cut-off levels in relation to the incidence of retinopathy, but only the one of high quality reported sensitivity and specificity. Here, optimal HbA1c cut-offs ranged from 6.0 to 7.6 % with sensitivities and specificities spanning from 68 to 87 % and 77 to 100 % respectively, whereas cut-offs for FPG ranged from 6.4 to 8.5 mmol/L with sensitivities and specificities spanning from 81 to 87 % and 77 to 100 %, and cut-offs for OGTT ranged from 9.8 to 14.4 mmol/L with sensitivities and specificities spanning from 83 to 90 % and 76 to 100 % respectively. The quality of the evidence for sensitivity and specificity estimates was low to moderate, according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), which means that further research is likely to affect the estimates, thus our confidence in the results.

### ***The systematic review carried out for NICE***

This systematic review was performed in 2011 at the University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR) in the United Kingdom as evidence support for the NICE guidelines for diabetes. According to NOKC’ criteria for quality assessment of systematic reviews, the systematic review was of high quality. In terms of use of HbA1c as diagnostic criteria, the aim was to answer the following research question: “What is the evidence on the effect of HbA1c testing for identifying

prediabetes”? Literature searches were performed in Medline, Embase, British Nursing Index and Archive, Cinahl, PsycInfo, Science Citation Index, EPPI Centre Databases and Cochrane Library.

The systematic review included totally 18 studies that assessed various strategies using blood glucose indicators, including HbA1c. Four of the studies assessed HbA1c alone, where optimal cut-off levels were 5.8 % in Europeans and 6.0 % in Asians, both being relatively sensitive and specific ( $\geq 61$  %). Eight studies had assessed HbA1c in relation to fasting glucose, while six studies assessed multi-step strategies and at least two different diagnostic approaches. According to the QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Studies) criteria, one study was of low quality, one was of high quality, whereas the other 16 studies were of moderate quality. There were large variations between the studies in terms of sensitivity and specificity however uncertainties were reduced when multiple risk factors were assessed in combination with blood samples. Strength of evidence regarding sensitivity and specificity estimates was not assessed in this systematic review.

---

## **Discussion**

---

Although the quality of the systematic reviews is high, we have not looked into how WHO and NICE actually have used results from the systematic reviews in their guidelines, nor have we examined whether the recommendation can be transferred into Norwegian settings.

---

## **Conclusion**

---

For the detection of microvascular complications (retinopati) HbA1c with a cut-off level of 6.5 % has a diagnostic accuracy similar to the oral glucose tolerance and the fasting plasma glucose test. There is however uncertainty related to the level of evidence.

In terms of identifying “prediabetes” or increased risks of developing diabetes type 2, HbA1c with a cut-off of 5.8 % for Europeans and 6.0 % for Asians had a relatively good diagnostic accuracy. Diagnostic accuracy using HbA1c is similar to that of fasting plasma glucose for detecting “prediabetes”. However no conclusions were drawn regarding the use of HbA1c alone for diagnosing “prediabetes”, but it was pinpointed that the uncertainty was reduced when risk factors were assessed first (age, blood pressure, waist size etc.), followed by measurement of the HbA1c level (or fasting plasma glucose or oral glucose tolerance test).

Long term prospective studies are needed for all major ethnic groups to be able to determine more precisely the levels of HbA1c and plasma glucose that are predictive for microvascular og macrorovascular complications.

---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	5
Konklusjon	5
<b>KEY MESSAGES (ENGLISH)</b>	<b>6</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>7</b>
Background	7
Objective	7
Method	7
Results	8
Discussion	9
Conclusion	9
<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>13</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>14</b>
Nasjonale retningslinjer om de diagnostiske kriteriene	14
Retningslinjer fra WHO og NICE om de diagnostiske kriteriene	15
Hvorfor innføre HbA1c i diagnostikk av diabetes?	15
HbA1c og diabetisk retinopati	16
<b>METODE</b>	<b>17</b>
Søk og inklusjon av relevant dokumentasjon	17
Kvalitetsvurdering av dokumentasjonen	17
Besvarelse av bestillingen	17
<b>RESULTAT</b>	<b>18</b>
Systematisk oversikt utført for WHO	18
Systematisk oversikt utført for NICE	20

<b>DISKUSJON</b>	<b>26</b>
Systematisk oversikt utført for WHO	26
Systematisk oversikt utført for NICE	26
<b>KONKLUSJON</b>	<b>28</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>29</b>
<b>VEDLEGG 1</b>	<b>31</b>
Systematisk oversikt utført for WHO	31
Systematisk oversikt utført for NICE	34
<b>VEDLEGG 2</b>	<b>39</b>
<b>VEDLEGG 3</b>	<b>41</b>

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra Helsedirektoratet ved Tore Julsrud Berg om å oppsummere bruk av HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes type 2. Denne hurtigoversikten er tenkt som et dokumentasjonsgrunnlag for nasjonale faglige retningslinjer for diabetes.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: forsker Katrine B. Frønsdal, Kunnskapssenteret
- Prosjektmedarbeider: Forsker Vigdis Lauvrak, Kunnskapssenteret
- Tore Julsrud Berg, Strategidirektør-Diabetes ved Helsedirektoratet

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Brynjar Fure  
*Seksjonsleder*

Katrine B. Frønsdal  
*Prosjektleder*

---

# Problemstilling

De nasjonale retningslinjene for diabetes, inklusive de anbefalte diagnostiske kriteriene, er blitt oppdatert. De anbefalte diagnostiske kriteriene i Norge, som frem til høsten 2012 ikke har omfattet bruk av HbA1c, er endret til også å omfatte HbA1c.

I forbindelse med denne endringen i retningslinjene, er Kunnskapscenteret blitt bedt om å vurdere kunnskapsgrunnlaget for bruk av HbA1c til å diagnostisere diabetes type 2.

# Innledning

## Nasjonale retningslinjer om de diagnostiske kriteriene

Inntil høsten 2012, var de diagnostiske kriterier i Norge i følge nasjonale retningslinjer for diabetes fra 2009 (1) følgende:

### **Diagnostiske grenser for diabetes mellitus**

*Fastende plasmaglukose (FPG)  $\geq 7,0$  mmol/l og/eller oral glukosetoleransetest (OGTT) 2 timer etter inntak av 75 g glukose  $\geq 11,1$  mmol/l og/eller tilfeldig plasmaglukose i kombinasjon med symptomer  $\geq 11,1$  mmol/l.*

*Dersom pasienten ikke har symptomer på diabetes eller det ikke foreligger klinisk mistanke om diabetes, kreves to glukoseverdier over de diagnostiske grensene før diagnosen stilles.*

*Diagnosen bør ikke stilles når pasienten er akutt syk eller kort tid etter skader eller operasjoner. HbA1c bør foreløpig ikke benyttes ved diagnostikk av diabetes på grunn av variasjon mellom måle-metodene og uklarthet om de diagnostiske grensene.*

De nasjonale retningslinjene anbefaler at personer med høy risiko for type 2-diabetes bør få målt fastende plasmaglukose (FPG) og eventuelt utført oral glukosetoleransetest (OGTT) hvert 2.-3. år (1).

Kriteriene satt av Helsedirektoratet (2) er nå endret til:

### **Diagnostiske kriterier for diabetes mellitus<sup>1,2,3</sup>**

*HbA1c  $\geq 6,5$  %*

*Hvis ikke HbA1c kan benyttes<sup>4</sup>:*

*Enten: fastende venøs plasmaglukose (FPG)  $\geq 7,0$  mmol/l*

*Eller: 2-timers venøs plasma-glukose etter 75 g oral glukosetoleransetest (OGTT)  $\geq 11,1$  mmol/l*

*Eller: tilfeldig venøs plasmaglukose i kombinasjon med symptomer  $\geq 11,1$  mmol/l hos en person som har klassiske symptomer på hyperglykemi eller hyperglykemisk krise*

<sup>1</sup> *Dersom pasienten ikke har symptomer på diabetes eller det ikke foreligger klinisk mistanke om diabetes, kreves to tester over de diagnostiske grensene før diagnosen stilles. Hvis pasienten av*

*spesielle grunner undersøkes med to forskjellige diagnostiske kriterier og begge er over de diagnostiske grensene, har pasienten diabetes. Hvis to forskjellige tester er diskordante med hensyn til diabetes, gjentas testen som har gitt et resultat over den diagnostiske grensen. Diagnosen stilles hvis den gjentatte testen er over den diagnostiske grensen.*

<sup>2</sup> *For svangerskapsdiabetes er det egne diagnostiske kriterier som bare er basert på glukosemålinger.*

<sup>3</sup> *Diagnosen bør ikke stilles når pasienten er akutt syk eller kort tid etter skader eller operasjoner.*

<sup>4</sup> *HbA1c kan ikke benyttes ved endret omsetning av erytrocytter. Ved jernmangelanemi, hemolytisk anemi, kronisk malaria, større blødninger og transfusjoner kan det være manglende samsvar mellom HbA1c-resultatet og pasientens grad av glykemi. Enkelte hemoglobinvarianter kan føre til falske HbA1c-verdier. I disse tilfellene må diabetesdiagnostikken basere seg på glukosemålinger.*

---

## **Retningslinjer fra WHO og NICE om de diagnostiske kriteriene**

---

I følge World Health Organization (WHO) kan HbA1c benyttes som diagnostisk kriterium for diabetes (3). Retningslinjene anbefaler terskelverdi for HbA1c på 6,5 % for å kunne sette diagnosen diabetes, men poengterer at verdier under 6,5 % ikke utelukker diabetes diagnostisert ved hjelp av glukosetester. For denne anbefalingen tar WHO utgangspunkt i en systematisk oversikt fra 2011 utarbeidet av Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise ved Universitet i Sydney i Australia (3) gitt som supplement til en WHO-rapport om diagnostikk av diabetes fra 2006 (4).

I følge nye retningslinjer fra engelske National Institute for Health and Care Excellence (NICE), kan både HbA1c, FPG og OGTT benyttes som uavhengige tester for å identifisere “prediabetes”, det vil si økt risiko for utvikling av diabetes i risikopopulasjoner. Retningslinjen anbefaler bruk av en terskelverdi mellom 6,0 og 6,4 % for HbA1c eller med tilsvarende treffsikkerhet, bruk av FPG med terskelverdi mellom 5,5 og 6,9 mmol/l for å identifisere “prediabetes” (5). For denne anbefalingen tar NICE blant annet utgangspunkt i en systematisk oversikt utarbeidet av Universitet i Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR) i England gitt som vedlegg til retningslinjen (6).

---

## **Hvorfor innføre HbA1c i diagnostikk av diabetes?**

---

HbA1c (glykosylert hemoglobin A1c) er en blodprøve som gjenspeiler gjennomsnittlig blodsukker de siste 6-8 ukene før prøven er tatt. Bruk av HbA1c gjør at man unngår problemer forbundet med de daglige variasjonene i glukoseverdier, og at man unngår å måtte faste før blodprøvetaking. Dette er hovedargumentene for bruk av HbA1c som diagnostisk kriterium for diabetes.

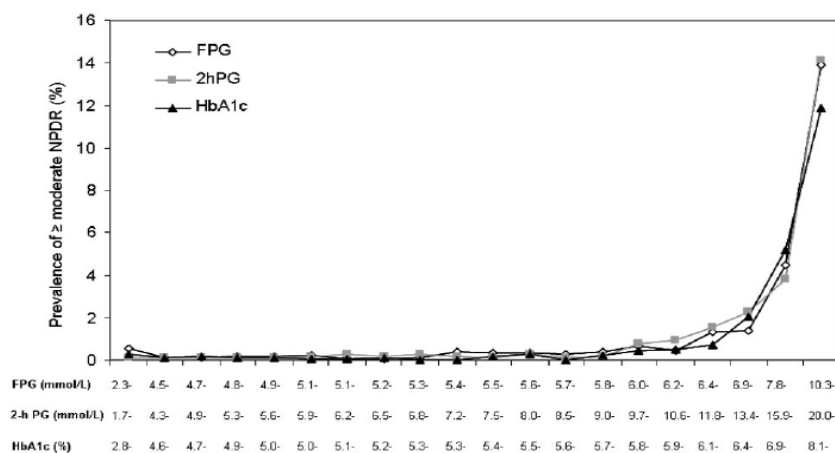


## HbA1c og diabetisk retinopati

Diabetisk retinopati er en synsskade som følge av diabetes pga endringer på øyets netthinne. Ved diabetes kan det utvikles fortetninger i de tynne hårrørsårene (kapillarene) i kroppen (mikrovaskulære komplikasjoner), slik at blodstrømmen stopper opp. For å gi fortsatt næring til cellene danner kroppen nye blodårer. De nydannede årene er skjøre og det oppstår lett blødninger. Danning av nye blodårer på netthinnen, blødninger og påfølgende dannelse av arrvev vil gi nedsatt syn, og kan i ytterste konsekvens resultere i total blindhet.

Forholdet mellom HbA1c og retinopati-prevalens som er tilsvarende som for glukose og retinopati-prevalens (Figur 1).

**Figur 1.** Prevalens av diabetes-spesifikk retinopati dvs. verre enn moderat ikke-proliferativ diabetes-spesifikk retinopati (NPDR) målt ift. økende verdier av FPG, OGTT og HbA1c



(Figuren er tatt fra WHO-retningslinjene)

Selv om HbA1c nesten har lik sensitivitet og spesifisitet som glukose med hensyn til å predikere prevalens av retinopati, vet man ikke hvilken av de to som er best for å predikere risiko for retinopati. Sensitivitet er sannsynligheten for at prøven skal være positiv gitt at vedkommende som prøven tas av faktisk har tilstanden det testes for. Spesifisitet er sannsynligheten for at en prøve skal være negativ (her i betydningen at den indikerer at tilstanden ikke foreligger) dersom vedkommende som testes faktisk ikke har tilstanden det testes for.

---

# Metode

---

## Søk og inklusjon av relevant dokumentasjon

---

I mars 2012 utførte vi et enkelt håndsøk etter diabetesretningslinjer og identifiserte to systematiske oversikter (3;6) som er benyttet som henholdsvis grunnlag for at WHO anbefaler at HbA1c kan brukes som diagnostisk kriterium (4) og grunnlag for at NICE anbefaler at HbA1c kan brukes i risikovurdering for å forebygge diabetes type 2 i England (5). Disse to oversiktene er inkludert i denne hurtigoversikten.

---

## Kvalitetsvurdering av dokumentasjonen

---

Vurdering av metodisk kvalitet av de to oversiktene er utført ved bruk av Kunnskapscenterets sjekkliste for systematiske oversikter (7). Kvalitetsvurderingen baserer seg på hvorvidt oversiktene tilfredsstillende spesifikk kriterier. Disse er blant annet knyttet til hvorvidt forfatterne har forklart hvilke metoder de har brukt for å finne primærstudiene, om det er utført et tilfredsstillende litteratursøk, om forfatterne beskriver hvilke kriterier som er brukt for å bestemme hvilke studier som skal inkluderes i forhold til studiedesign, deltakere, tiltak og utfall, men også om det er blitt sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjonen av studiene.

---

## Besvarelse av bestillingen

---

Som svar på bestillingen, valgte vi å kvalitetsvurdere, samt kort å gjengi resultatene av disse to systematiske oversiktene (3;6). Men bestillingen fra Tore Julsrud Berg, ved Helsedirektoratet var en hastebestilling, og prosjektet var på det tidspunktet allerede forsinket. Derfor valgte vi i mars 2012 i første omgang kun å utføre kvalitetsvurderingen av de systematiske oversiktene og sende direkte til Strategidirektøren, dette også fordi retningslinjene fra NICE og den systematiske oversikten som disse bygde på fortsatt var på høring frem til juli 2012.

---

# Resultat

---

## Systematisk oversikt utført for WHO

---

Denne oversikten som er dokumentasjonsgrunnlag for de nye WHO-retningslinjene ble utført av Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, The University of Sydney i Australia i 2011, og er publisert på WHO sine hjemmesider (3).

Vi har vurdert oversikten til å være av høy kvalitet, i følge Kunnskapssenterets kriterier for metodisk kvalitet av systematiske oversikter (7). Beskrivelse og kvalitetsvurdering av oversikten vises i Vedlegg 1.

### ***Problemstilling***

Forskningsspørsmålet som skulle besvares i denne oversikten var følgende: “Hva er den diagnostiske nøyaktigheten av HbA1c-testing for å diagnostisere type 2 diabetes basert på påvisning og det å kunne predikere mikrovaskulære komplikasjoner (herunder retinopati)?”

### ***Metode***

#### *Søk etter dokumentasjon*

Det var søkt etter kohortstudier som evaluerte sammenheng mellom HbA1c nivåer og prevalens og/eller insidens av mikrovaskulære komplikasjoner forbundet med diabetes, som for eksempel retinopati eller mikroalbinuri. Oppsøkte databaser for relevante artikler publisert mellom 1990 og 2010 var Medline, Embase, PubMed, Cinahl, PsycInfo og Cochrane Library. Utfallene det var søkt etter innebar sensitivitet and spesifisitet, samt grafer som beskrev en assosiasjon mellom HbA1c, FPG eller OGTT verdier og prevalens eller insidens av mikrovaskulære komplikasjoner.

#### *Kvalitetsvurdering og rapportering av inkludert dokumentasjon*

Vurdering av den metodologiske kvaliteten (det vil si høy, moderat eller lav) av hver studie i oversikten ble gjort ved bruk av kriteriene utviklet av The Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) som er vist i Vedlegg 2 (9). GRADE-verktøyet, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (10) ble benyttet for å avgjøre kvaliteten på dokumentasjonen for ulike utfall. Tabell hvor gradering er gjort med hensyn til antall falske og ekte positive og antall falske og ekte negative for prevalens og insidens av mikrovaskulære komplika-

sjoner, er vist i Vedlegg 3. Oversikten beskriver ikke hvilke verdier som ble rapportert direkte fra studiene og hvilke verdier forfatterne selv har beregnet ut ifra data fra studiene.

## Resultat

Oversikten inkluderte 9 studier, som tilfredsstilte inklusjonskriteriene. Åtte av disse er vist i Tabell 1, mens én studie bare er beskrevet narrativt, trolig grunnet mangel på data om sensitivitet og spesifisitet. Vi har funnet det mest hensiktsmessig å oppsummere helt kort resultatene fra studiene fremfor å beskrive hver studie, som forfatterne av oversikten har gjort.

**Tabell 1.** HbA1c, FPG og OGTT terskelverdier assosiert med prevalens og insidens av mikrovaskulære komplikasjoner (retinopati og mikroalbuminuri)

HbA1c, FPG og OGTT terskler i forhold til prevalens av mikrovaskulære komplikasjoner												
Studie År Land Antall deltakere	Mikro- vaskulær komplika- sjon	HbA1c			FPG			OGTT			Prevalens (diabetes) %	Kvalitet av studien
		Optimal terskel- verdi (%)	Sensiti- vitet (%)	Spesifi- sitet (%)	Optimal terskel- verdi (mM)	Sensiti- vitet (%)	Spesifi- sitet (%)	Optimal terskel- verdi (mM)	Sensitivi- tet (%)	Spesifi- sitet (%)		
Colagiuri 2011 Internasjonal 47364	Retinopati (ROC kurve analyse)	≥ 6.3	86	86	≥ 6.5	82	81	≥ 12.4	83	83	14,3	++
	Retinopati (visuell inspeksjon)	6.4-6.8	NR	NR	6.4-6.8	NR	NR	9.8-10.6	NR	NR		
Engelgau. 1997 Egypt 1018	Retinopati Bi-modal	≥ 6.7	68	100	≥ 7.2	84	100	≥ 11.5	90	100	35,6	+
	Retinopati#	≥ 7.6	NR	NR	≥ 6.6	NR	NR	≥ 14.4	NR	NR		
Expert Committe 1997 USA 2821	Retinopati	≥ 6.2	NR	NR	≥ 6.7	NR	NR	≥ 10.8	NR	NR	NR	+
Ito 2000 Japan 12208	Retinopati	≥ 7.3	NR	NR	≥ 7.0	NR	NR	≥ 11.0	NR	NR	NR	++
McCance 1994 US 960	Retinopati	≥ 7.0	78	85	≥ 7.2	81	80	≥ 13.0	88	81	14 - 26 avhengig av mål og cut-off (26,3 for OGTT ≥ 11.1 M)	++
	Retinopati WHO ekviva- lent	≥ 6.1	81	77	≥ 6.8	81	77	≥ 11.1	88	76		
	Retinopathy ROC kurve analyse	≥ 5.7	87	90	≥ 6.4	87	87	≥ 11.1	87	90		
Miyazaki 2004 Japan 1637	Retinopati	≥ 5.8	NR	NR	≥ 6.5	NR	NR	≥ 11.0	NR	NR	21 - 23 avhengig av mål (21 for OGTT ≥ 11.1 mM)	++
Tapp 2006 Australia 2476	Retinopati#	≥ 6.1	NR	NR	≥ 7.1	NR	NR	≥ 13.1	NR	NR	34,5	++
	Mikroalbu- minuri	≥ 6.1	NR	NR	≥ 7.2	NR	NR	NR	NR	NR		
	Retinopati§	≥ 6.0	NR	NR	≥ 8.5	NR	NR	NR	NR	NR		
HbA1c and FPG terskler i forhold til insidens av diabetes komplikasjoner												
Studie År Land Antall	Mikro- vaskulær komplika- sjon	HbA1c			FPG			OGTT			Insidens (retinopati) %	Kvalitet av studien
		Optimal terskel- verdi (%)	Sensiti- vitet (%)	Spesifi- sitet (%)	Optimal terskel- verdi (mM)	Sensiti- vitet (%)	Spesifi- sitet (%)	Optimal terskel- verdi (mM)	Sensitivi- tet (%)	Spesifi- sitet (%)		
Massin 2011 Frankrike 700	Retinopati	≥ 6.0	16	97	≥ 6.5	21	96	-	-	-	6,3	++

\* Significantly different from HbA1c ( $p < 0.01$ ); # Median decile value OGTT = 2 timers plasma glukose metning; FPG = fasting plasma glucose; NR = Not reported; ROC = receiver operator characteristic; § By change point analysis

## HbA1c og prevalens av mikrovaskulære komplikasjoner (retinopati)

Syv studier vurderte HbA<sub>1c</sub>, FPG og OGTT terskelverdier i forhold til prevalensen av retinopati (Tabell 1). Mens fem studier var av høy metodologisk kvalitet er to studier vurdert til å ha tilsvarende moderat kvalitet. En studie vurderte disse indikatorene også med tanke på mikroalbinuri (protein i urin), men resultatene var ikke rapportert. De optimale HbA<sub>1c</sub> terskelverdiene spant seg fra 6,0 til 7,6 %, med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 68 til 87 % og 77 til 100 %. For FPG gikk de optimale terskelverdiene fra 6,4 til 8,5 mmol/liter med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 81 til 87 % og 77 til 100 %. Optimale OGTT terskelverdier spant seg fra 9,8 til 14,4 mmol/liter med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 83 til 90 % og 76 til 100 %.

#### *HbA<sub>1c</sub> og insidens av mikrovaskulære komplikasjoner (retinopati)*

To studier vurderte HbA<sub>1c</sub>, FPG terskelverdier i forhold til insidensen av retinopati. Bare én studie rapporterte sensitivitet og spesifisitet og ble vurdert til å være av høy metodologisk kvalitet (Tabell 1). For en optimal HbA<sub>1c</sub> terskelverdi på 6,0 % var sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 16 og 97 %, mens for en optimal terskelverdi for FPG på 6,5 mmol/liter var sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 21 og 96 %. Forfatterne av oversikten påpeker at i den andre studien var HbA<sub>1c</sub> verdiene signifikant høyere hos pasienter som siden har utviklet retinopati ( $6,1 \pm 1,0$  %) sammenlignet med pasienter som ikke utviklet retinopati ( $5,6 \pm 1,0$  %,  $p = 0,03$ ).

---

## **Systematisk oversikt utført for NICE**

---

Denne oversikten som er dokumentasjonsgrunnlag for NICE-retningslinjene ble utført av Universitet i Sheffield, School of Health and Related Research (SchARR) i England i 2011, og er publisert på NICE sine hjemmesider (3).

Vi har vurdert oversikten til å være av høy kvalitet, i følge Kunnskapssenterets kriterier for metodisk kvalitet av systematiske oversikter (7). Beskrivelse og kvalitetsvurdering av oversikten vises i Vedlegg 1.

### ***Problemstilling***

Vedrørende bruk av HbA<sub>1c</sub> som diagnostisk kriterium var målet med denne systematiske oversikten å besvare følgende forskningsspørsmål: "Hva er kunnskapsgrunnet for effekt av HbA<sub>1c</sub>-måling for å påvise prediabetes"?

### ***Metode***

#### *Søk etter dokumentasjon*

Systematisk søk etter litteratur utgitt mellom 1998 og 2010 var utført i alle aktuelle databaser. Oppsøkte databaser for relevante artikler publisert mellom 1990 og 2011 var Medline, Embase, British Nursing Index and Archive, Cinahl, PsycInfo, Science Citation Index, EPPI Centre Databases og Cochrane Library. Artikler ble inkludert

dersom de beskrev sensitivitet, spesifisitet eller utfall som for eksempel positiv prediktiv verdi.

### *Kvalitetsvurdering og rapportering av inkludert dokumentasjon*

For å vurdere kvaliteten av studiene som er inkludert i selve oversikten tok forfatterne utgangspunkt i QUADAS (Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies) sjekklisten (8), som tar for seg kvalitetskrav av studier om diagnostiske tester og metoder. Sjekklisten og hvordan de overfører til kvalitetskåring høy, moderat eller lav av studiene vises i Vedlegg 2. Treffsikkerhet ble beregnet for ulike terskelverdier for å finne den optimale terskelverdien. Optimale terskelverdier ble rapportert som de verdiene hvor “trade-off” mellom sensitivitet og spesifisitet var minst, altså en verdi som går minst mulig utover (en avveining mellom) sensitivitet og spesifisitet sammenlagt. Variasjoner i optimal terskelverdi skyldes stort sett variasjoner i populasjonene. Kvaliteten på dokumentasjonen for ulike utfall var ikke vurdert.

### **Resultat**

Oversikten inkluderte 18 studier som hadde vurdert en rekke forskjellige strategier ved bruk av blodsukkerindikatorer, inkludert HbA1c. Strategiene som involverer bruk av HbA1c er følgende og hvorav:

1. Fire studier vurderer HbA1c alene (Tabell 2)
2. Ingen studier vurderer HbA1c sammenlignet med måling av ikke-fastende blodsukker
3. Åtte studier vurderer HbA1c sammenlignet med fastende blodsukker (Tabell 3)
4. Fire studier vurderer kombinasjon av HbA1c og fastende blodsukker (Tabell 4)
5. Seks studier vurderer strategier med flere trinn og minst to ulike diagnostiske tilnærminger (Tabell 5)

#### *HbA1c alene*

Det var moderat kvalitet på studiene som vurderte bruk av HbA1c alene med henblikk på å identifisere “prediabetes”. Spesifisiteten økte med høyere terskel (cut-off) verdier, men også med økende prevalens (Tabell 2). Studien fra England målte HbA1c-testens nøyaktighet hos hvite europeere og hos sørasiater. Optimale cut-off verdier var 5,8 % hos europeerne og 6,0 % i den asiatiske populasjonen, hvor begge var relativt sensitive and spesifikke ( $\geq 61$  %). Positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) var rundt 0,50 i begge gruppene (Tabell 1). Mens PPV er sannsynligheten for at en person med utslag på testen (positiv test) virkelig er syk eller virkelig har den undersøkte risikofaktoren, er NPV sannsynligheten for at en person uten utslag på testen virkelig er frisk. Forfatterne av oversikten beskrev ikke resultatene i tabellen utover dette, og trakk heller ikke noen konklusjoner med hensyn til bruk av HbA1c alene for å identifisere “prediabetes”.

**Tabell 2: Funn fra de fire studiene som vurderer HbA1c alene**

Studie År Land	Antall Popu- lasjon	Refe- ranse Stan- dard	Indeks/ komparator	Optimal cut-off (%)	Sensiti- vitet (%)	Spesifi- sitet (%)	PPV (NPV) (%)	Prevalens (%)	Kvalitet av studien
Mohan	2350	OGTT	HbA1c - IGT	5,6	65,6	62,1	20 (92,6)	11, 8 IGT	+

2010 India	Hele popu- lasjon	IGT IFG	HbA1c – IFG (WHO kriterie*)	5,6	60,0	56,5	8 (99,6)		
			HbA1c – IFG (ADA kriterie**)	5,6	65,1	63,4	8 (97,3)		
Mostafa 2010 UK	8696 Studie- popu- lasjon	OGTT	HbA1c 5,7-6,4 % eller HbA1c 6,0-6,4 %	5,8 hos hvite europere 6,0 hos sør- asiater	61,5 63,8	67,9 69,4	50 (51) 50 (51)	16,2 IGR	+
Zhou 2009 Kina	903 Hele popu- lasjon	HbA1c med HPLC	HbA1c	≥ 5,7	59,4	73,9	46,0 (54,7)	22,4 pre- diabetes	+
Luders 2005 Tyskland	267 Høy- risiko pasi- enter	OGTT	HbA1c alene	≥ 6	58	84	79 (66)	37 med HbA1c ≥ 6 %	+

IGT: Impaired Glucose Tolerance IGR: Impaired Glucose regulation OGTT: 75g Oral Glucose Tolerance Test  
 PPV: positiv prediktiv verdi NPV: negativ prediktiv verdi HPLC: (boronate affinity) High Pressure liquid  
 chromatography \*WHO (World Health Organization) kriterie - FPG ≥ 6,1mmol/l (mM) og < 7,0mmol/l (mM)  
 \*\*ADA (American Diabetes Association) kriterie - FPG ≥ 5,6mmol/l (mM) og < 7,0mmol/l (mM)

### HbA1c sammenlignet med måling av ikke-fastende blodsukker

Ingen studier vurderte HbA1c sammenlignet med måling av ikke-fastende blodsukker. Forfatterne av oversikten trakk da heller ingen konklusjoner med hensyn til hvordan HbA1c er som diagnostisk test for å identifisere “prediabetes” sammenlignet med ikke-fastende blodsukker.

### HbA1c sammenlignet med fastende blodsukker

Det var stort sett moderat kvalitet på studiene som sammenlignet fastende blodsukker med HbA1c med henblikk på å identifisere “prediabetes” (én av lav-, mens de andre syv studiene har moderat kvalitet). Som vist i Tabell 3, viste en japansk studie at det var forskjeller i optimale cut-off verdier for FPG (fastende plasmaglukose) i forhold til kjønn, mens HbA1c test-egenskapene varierte i forhold til alder med hensyn til spesifisitet. I en studie fra USA var sensitivitet av FPG og HbA1c med hensyn til å detektere IGT (Impaired Glucose Tolerance eller glukose-intoleranse) avhengig av alder og BMI (body mass index). IGT er en risikofaktor for fremtidig utvikling av diabetes, og de gjeldende WHO-kriterier for IGT er at FPG er mindre enn 7,0 mmol/l samtidig som OGTT (oral glukosetoleransetest) verdien er mellom 7,8 og 11,1 mmol/l. Videre, en studie utført i Kina konkluderte med at FPG og HbA1c målt samtidig kunne være et mer sensitivt og spesifikt screeningsverktøy for å identifisere høyrisiko personer med diabetes og IGT på et tidlig stadium. En annen studie, også fra Kina, konkluderte derimot at for populasjonsscreening var fastende kapillær-blodmåling bedre enn HbA1c s for den kinesiske befolkningen. I følge forfatterne av oversikten var det vanskelig å trekke noe faste konklusjoner siden resultatene fra sammenligningene varierte mellom studiene.

**Tabell 3: Funn fra de åtte studiene som vurderer HbA1c sammenlignet med fastende blodsukker**

Studie År Land	Antall Popu- lasjon	Referanse Standard	Indeks/ kompara- tor	Optimal cut-off (mM for FPG og % for HbA1c)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV (NPV) (%)	Prevalens (%)	Kvali- tet av studen- en
KAPILLÆRT BLOD									
Herdzik 2002 Polen	538 Risiko- popula- sjon	OGTT	FCG	5,5	63,5	99,4	40,6 (60,0)	17,65 IGT	-
			HbA1c	5,29	51,3	95,8	36,4 (64,2)		

Zhou 2010 Kina	2332 Hele popula- sjon	OGTT	FCG HbA1c	≥ 6,0 ≥ 6,5	60,5 (menn) 56,7 (kvinner) 4,5 (menn) 5,7 (kvinner)	62,8 (menn) 67,8 (kvinner) 88,3 (menn) 89,4 (kvinner)	NR NR	29,5 pre- diabetes	+
<b>PLASMA</b>									
Simmons 2004 NZ, EU	534? Maori og Pacific popula- sjon	OGTT	FCG HbA1c	≥ 5,3 ≥ 5,3	66,3 50,9	NR NR	36,8 for IFG/IGT/DM 46,6 for IFG/IGT/DM	20 IFG/IGT	+
Hu 2009 Kina	2298 Høy-risiko popula- sjon	OGTT	FPG HbA1c	≥ 5,6 ≥ 6,1 ≥ 5,6	64,1 32,4 66,2	65,4 88,3 51,0	51,4 (49,3) 28,3 (72,5) 58,4 (42,3)	16,5 IGT/IFG	+
Gomyo 2004 Japan	997 Studie- popula- sjon	OGTT	FPG HbA1c	5,7 5,3	69,1 57,2	61,6 67,4	54,0 (46,0) 47,0 (54,0)	25,7 IGT 8,7 IFG	+
Saydah 2002 USA	2844 Høy-risiko popula- sjon	OGTT	FPG HbA1c	≥ 5,83 ≥ 5,5	56 60	72 55	17 21	24,8 IGT	+
Luders 2005 Tyskland	N? Høy-risiko popula- sjon	OGTT	FPG HbA1c	≥ 6,1 ≥ 6,0	62 58	57 84	60 (59) 79 (66)	37 med HbA1c ≥ 6 %	+
Colagiuri 2004 Australia	10508 Hele popula- sjon	OGTT	RV og FPG RV og HbA1c	≥ 5,5 ≥ 5,3	51,9 42,0	86,7 88,2	45,5 (59) 43,2 (66)	47,7 IFG/IGT	+

FCG: Fasting Capillary Glucose FPG: Fasting Plasma Glucose i mmol/l (mM) IFG: Impaired Fasting Glucose  
RV: risikovurdering IGT: Impaired Glucose Tolerance IGR: Impaired Glucose regulation OGTT: 75g oral  
Glucose Tolerance Test PPV: positiv prediktiv verdi NPV: negativ prediktiv verdi NR: Not reported  
DM: diabetes mellitus

## Kombinasjon av HbA1c og fastende blodsukker

**Tabell 4: Funn fra fire studier som vurderer kombinasjon av HbA1c og fastende blodsukker**

Studie År Land	Antall Popu- lasjon	Refe- ranse Stan- dard	Indeks/ komparator	Optimal cut-off (mM for FPG og % for HbA1c)	Sensi- tivitet (%)	Spesifi- sitet (%)	PPV (NPV) (%)	Prevalens (%)	Kvalitet av studien
Hu 2009 Kina	2298 Høy-risiko populasjon	OGTT	FPG og HbA1c	≥ 5,6 ≥ 5,6	42,4	82,4	35,6 (82,4)	16,5 IGT/IFG	+
Luders 2005 Tyskland	267 Høy-risiko populasjon	OGTT	FPG og HbA1c	≥ 6,1 ≥ 6,0	61	78	78 (60)	37 med HbA1c ≥ 6 %	+
<b>Risikovurdert populasjon</b>									
Colagiuri 2004 Australia	10508 Hele populasjon	OGTT	RV og FPG og HbA1c	≥ 5,5 ≥ 5,3	42,0	88,4	54,8 (NR)	47,7 IFG/IGT	+
Saydah 2002 USA	2844 Hele populasjon	OGTT	BMI ≥ 24 kg/m <sup>2</sup> Age 40-74 years FPG and HbA1c	≥ 5,8	33,4	84,8	37,9 (NR)	24,8 IGT	+
				≥ 5,5	11,2	97,5	45,1 (NR)		
				≥ 6,0	21,1	93,5	42,3 (NR)		
				≥ 6,1	6,2	98,7	42,3 (NR)		
				≥ 5,5					

FCG: Fasting Capillary Glucose FPG: Fasting Plasma Glucose i mmol/l eller mM IFG: Impaired Fasting Glucose  
RV: risikovurdering IGT: Impaired Glucose Intolerance IGR: Impaired Glucose regulation  
OGTT: 75g oral Glucose Tolerance Test PPV: positiv prediktiv verdi NPV: negativ prediktiv verdi DM: diabetes mellitus

Det var moderat kvalitet på studiene som kombinerte HbA1c og fastende blodsukker med henblikk på å identifisere “prediabetes” (Tabell 4). Sensitivitet og PPV var høyest (61 % og 78 %) ved bruk av kombinasjonen FPG med cut-off på 6,1 mmol/l and



HbA1c med cut-off på 6,0 % i følge en studie fra Tyskland. Spesifisiteten var høy i alle de fire studiene (>78 %), men ikke så høy som ved bruk av HbA1c alene. Den høyeste spesifisiteten (88,4 %) ble oppnådd ved at risikofaktorer ble undersøkt først. Forfatterne av oversikten konkluderte med at det kan være en fordel å kombinere tester gjennomført i flere trinn.

### *Strategier i flere trinn med minst to tilnærminger*

Det var stort sett moderat kvalitet på dokumentasjonen som vurderte strategier med flere trinn og med minst to ulike diagnostiske tilnærminger med henblikk på å identifisere “prediabetes” (én av høy-, mens de andre fem studiene hadde moderat kvalitet). Som vist i Tabell 5, var det seks studier som så på multikomponent strategier, som består av en risikofaktorberegning og en blodindikator-test. Høyest sensitivitet og spesifisitet ble oppnådd i en studie hvor det ble brukt en kombinasjon av HbA1c og FPG etter å ha vurdert risikofaktorer som alder, blodtrykk og midjestørrelse. Her varierte sensitiviteten fra 79 % til 83 % og spesifisiteten fra 74 % til 76 %. Utover dette, trakk ikke oversikten noen konklusjoner.

**Tabell 5: Funn fra seks studier vurderer strategier med flere trinn og minst to ulike diagnostiske tilnærminger**

Studie År Land	Antall Populasjon	Referanse standard	Indeks/ komparator	Optimal cut-off (mM for glukose og % for HbA1c)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV (NPV) (%)	Prevalens (%)	Kvalitet av studien
Colagiuri 2004 Australia	10508 Hele populasjon	OGTT	RV	-	NR (87,4 for T2DM)	NR (58,4 for T2DM)	NR	47,7 IGT/IFG	+
			RV og FPG	≥ 5,5	51,9	86,7	45,5 (NR)		
Franciosi 2005 Italia	1377 Minst 1 CVD risiko- faktor	OGTT	RV og FPG og HbA1c	≥ 5,5 ≥ 5,3	42,0	88,2	43,2 (NR)	11 IGT/IFG	+
			DRS	>9	77	45	48 (76)		
			FBG+DRS>9	≥ 5,6 ≥ 6,1	69 55	65 84	56 (76) 69 (74)		
Lidfelt 2001 Sverige	6917 Kvinner midtlivs	OGTT	FBG	≥ 5,6 ≥ 6,1	86 68	44 75	50 (83) 64 (78)	3,7 IGT/IFG	++
			Risikofaktor- er og til- feldig CBG	≥ 8,0	70	55	33,6 (85,1)		
Luders 2005 Tyskland	267 Høy- risiko popul- asjon	OGTT	HbA1c alene	≥ 6,0	58	84	79 (66)	37 med HbA1c ≥ 6 %	+
			FPG alene	6,1	62	57	60 (59)		
			HbA1c + FPG		61	78	78 (60)		
			HbA1c+FPG +alder		82	76	81 (74)		
			HbA1c+FPG +alder+BT		79	74	79 (74)		
HbA1c+FPG +alder+BT+ waist		83	76	80 (82)					

Rolka 2001 USA	1471  Hele popula- sjon	OGTT+	ADA-RQ	ADA ≥ 10	FBG 6.6mM 69% 2hOGTT 7.8mM 72%	FBG 6.6mmol/l 51% 2hOGTT7.8mM 53%	NR	15 IGT/IFG	+
			CBG	6,6	FBG 6.6mM 62% 2hOGTT 7.8mM 48%	FBG 6.6mM 90% 2hOGTT7.8mM 89%	NR		
			CBG	7,8	FBG 6.6mM 41% 2hOGTT 7.8mM 33%	FBG 6.6mM 97% 2hOGTT7.8mM 96%	NR		
			ADA-RQ +CBG	ADA ≥ 10 ≥ 140 mg/dl 7.8	FBG 6.6mM 45% 2hOGTT 7.8mM 36%	FBG 6.6mM 95% 2hOGTT7.8mM 94%			
Simmons 2004 NZ, EU	534?  Maori og Pacific popula- sjon	OGTT	Risikofaktor	Any 3 factors	71,6	NR for IGT	43,5 for IFG/IGT/DM	20 IGT/IFG	+
			Tilfeldig Glc	≥5,6	66,3	NR for IGT	41,3 for IFG/IGT/DM		
			Risikofak- tor+tilfeld. GLC	≥5,6	52	NR for IGT	56,3 for IFG/IGT/DM		
			Fastende GLC	≥5,3	66,3	NR for IGT	36,8 for IFG/IGT/DM		
			Fastende GLC+faktor	≥5,3	60,8	NR for IGT	48,9 for IFG/IGT/DM		
			HbA1c	≥5,3	50,9	NR for IGT	46,6 for IFG/IGT/DM		
			HbA1c+ faktor	≥5,3	44,2	NR for IGT	61,4 for IFG/IGT/DM		

FCG: Fasting Capillary Glucose FPG: Fasting Plasma Glucose IFG: Impaired Fasting Glucose RV: risikovurdering  
 IGT: Impaired Glucose Intolerance IGR: Impaired Glucose regulation OGTT: 75g oral Glucose Tolerance Test  
 PPV: positiv prediktiv verdi NPV: negativ prediktiv verdi NR: Not Registered T2DM: Type 2 diabetes mellitus  
 CVD: cardiovascular disease DRS: diabetes risk score FBG: Fasting Blood Glucose CBG: capillary Blood Glucose  
 BT: systolic blood pressure ADA-RQ: American Diabetes Association-Risk-Questionnaire

---

# Diskusjon

---

## Systematisk oversikt utført for WHO

---

Hovedhensikten med å stille diagnosen diabetes er å hindre tidlig død og morbiditet knyttet til komplikasjoner. Det er derfor naturlig å betrakte diagnosen i forhold til risiko for komplikasjoner. Ideelt sett burde de diagnostiske kriteriene baseres på studier på utfall og komplikasjoner i en ubehandlet prospektiv kohort som måler potensielle diagnostiske kriterier på basalnivå. Alternativt kunne man sammenligne ulike diagnostiske kriterier i intervensjonsstudier. Forfatterne av oversikten fremhever at mangel på slike studier, rettferdiggjør å se på forholdet mellom HbA1c og diabetes-spesifikke komplikasjoner vha direkte eller indirekte mål av glukose, enten prospektivt eller i tverrsnittstudier slik det er gjort i denne oversikten.

Oversikten påpeker at det er behov for standardiserte målinger og systemer som sikrer at resultatene for glukose og HbA1c er konsistente mellom laboratorier. Oversikten poengterer at en asymptomatisk person ikke burde diagnostiseres med diabetes bare på grunnlag av en enkelt måling av plasmaglukose eller HbA1c. Minst en ekstra test trengs enten av HbA1c eller plasmaglukose som viser forhøyet nivå tilsvarende diabetes, enten fastende, ved tilfeldig prøvetaking eller med OGTT. Forfatterne understreker at man ved diagnosestilling bør unngå enkle blodsukker-monitoreringsapparater og éngangstest-kit.

Til slutt poengterer forfatterne at langtids prospektive studier trengs for alle store etniske grupper for å kunne fastslå mer presist nivåer av HbA1c og plasmaglukose som er prediktive for mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner.

---

## Systematisk oversikt utført for NICE

---

Ett av målene med oversikten utført for NICE var å vurdere dokumentasjonen om effekt av HbA1c-testing mht til å påvise “prediabetes”. Oversikten rapporterer at de inkluderte studiene var heterogene i forhold til studiedesign, populasjon, prevalens av “prediabetes” og mål, derfor lot det seg ikke gjøre å samle dataene i noe metaanalyse. Derimot viser oversikten spesielt til de seks studiene som vurderte de såkalte

flertrinnsstrategiene, som oppnår høy spesifisitet, selv om en studie rapporterte en enda høyere spesifisitet ved bruk av HbA1c alene med cut-off på 6,0 % eller mer. Med dette vises det til betydningen av å vurdere risikofaktorene først, altså før blodprøvetesting, slik at ressursene blir brukt til personer med høy risiko. I den forbindelse, påpeker oversikten at dette også er en måte å redusere risiko for falske positive, og at det gir mulighet for pasientene å “venne seg til” en mulig positiv diagnose.

Videre understreker oversikten at mål av fastende blodsukker og mål av HbA1c bruker ulike metoder og ser på helt forskjellige parametre/molekyler som gjenspeiler nivået av sukker i blod, og at det derfor er en viss usikkerhet knyttet til at bare en av disse to testene kan benyttes alene i diagnostiseringen.

Tilslutt viser oversikten til den foreliggende dokumentasjon som ikke kan konkludere noe mht bruk av HbA1c alene for å påvise “prediabetes”, men henviser til WHO sine nye anbefalinger vedr. bruk av HbA1c med terskelverdi på 6,5 % for å diagnostisere diabetes.

---

# Konklusjon

I følge World Health Organization (WHO) kan HbA<sub>1c</sub> benyttes som diagnostisk kriterium for diabetes, og i følge nye retningslinjer fra NICE, kan både HbA<sub>1c</sub>, FPG og OGTT benyttes som uavhengige tester for å identifisere “prediabetes”, det vil si økt risiko for utvikling av diabetes hos risikopopulasjoner. De to systematiske oversiktene som er del av dokumentasjonsgrunnlaget for disse anbefalingene har vi vurdert til å være av høy metodisk kvalitet. Det er derimot usikkerhet knyttet til resultatene i studiene som er inkludert i oversiktene. Mht sensitivitet og spesifisitet varierer kvaliteten fra lav til moderat, det vil si at det er sannsynlig at videre forskning kan påvirke effektestimaten, ergo vår tillit til resultatene.

Den systematiske oversikten utført for WHO påpeker at det meste av datamateriale om forholdet mellom hyperglykemi (høyt blodsukker) og retinopati stammer fra tverrsnittstudier hvor HbA<sub>1c</sub> verdier assosiert med retinopati går fra 5,8 til 7,3 %. Forfatterne viser til en metaanalyse med rundt 50,000 personer hvor HbA<sub>1c</sub> med en terskelverdi på rundt 6,5 % påviser diabetes-spesifikk retinopati. Oversikten konkluderer med at for påvisning av mikrovaskulære komplikasjoner har HbA<sub>1c</sub> med en terskeverdi på 6,5 % en treffsikkerhet (diagnostisk nøyaktighet) sammenlignbar med oral glukosetoleransetest (OGTT), konkluderer den systematiske oversikten utført for WHO, men det er usikkerhet knyttet til resultatene.

Den systematiske oversikten utført for NICE konkluderer at HbA<sub>1c</sub> med en terskelverdi på 5,8 % for europeerne og 6,0 % for asiater kan ha en relativt god treffsikkerhet mht å identifisere “prediabetes” eller økt risiko for å utvikle diabetes type 2, og at dette er med en treffsikkerhet sammenlignbar med test av fastende blodsukker (venøs plasmaglukose). SCHARR påpeker at usikkerheten reduseres ved at generelle risikofaktorer vurderes først (alder, blodtrykk, midjestørrelse osv.), fulgt av mål av nivå av HbA<sub>1c</sub>, fastende blodsukker eller oral glukosetoleransetest.

Det er viktig å understreke at retningslinjene fra WHO og NICE ikke bare bygger på forskningsdokumentasjonen vi har kvalitetsvurdert, men også ekspertuttalelser, innspill fra pasientorganisasjoner med mer vi ikke kan vurdere. Vi kan derfor ikke ta standpunkt til hvor mye eller hvordan resultatene og konklusjonene fra de systematiske oversiktene er blitt vedlagt i de endelige anbefalingene i retningslinjene.

---

# Referanser

1. Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes - forebygging, diagnostikk og behandling, 2009. Tilgjengelig fra:  
<http://www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/Diabetes/Forside;jsessionid=1DD891460163C834971370C040211934>
2. HbA1c som diagnostikum for diabetes: Helsedirektoratet anbefaler nå at HbA1c  $\geq 6,5$  % bør brukes som det primære diagnostiske kriterium for diabetes i Norge (høst 2012). Tilgjengelig fra:  
<http://www.helsedirektoratet.no/Om/nyheter/Documents/blodproven-hba1c-som-diagnostikum-for-diabetes.pdf>
3. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (Addendum to – Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia) 2011 WHO IDF. Tilgjengelig fra: [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf) og [http://www.who.int/diabetes/publications/sys\\_rev\\_hba1c\\_web.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/sys_rev_hba1c_web.pdf)
4. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation, 2006. Tilgjengelig fra:  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf)
5. National Institute of Clinical Excellence (NICE), Public Health Draft Guidance: Preventing type-2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk, 2012. Tilgjengelig fra:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13791/59951/59951.pdf>
6. Johnson M, Everson-Hock, Jones R, Woods HB, Goyder E, Chilcott J, Payne N. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. SchARR – systematic review, 2011. Tilgjengelig fra:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57042/57042.pdf>
7. Kunnskapssenteret- Slik oppsummerer vi forskning (2011). Tilgjengelig fra:  
<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/Slik+oppsummerer+vi+forskning.2139.cms>

8. QUADAS: Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic review. BMC Medical Research Methodology, 3:5, 2003. Tilgjengelig fra: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25>
9. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Tilgjengelig fra: [http://www.nhmrc.gov.au/files\\_nhmrc/publications/attachments/cp69.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/cp69.pdf)
10. GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Tilgjengelig fra: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

# Vedlegg 1

## Systematisk oversikt utført for WHO

### Vurdering av metodisk kvalitet av oversikten fra Boden Institute utført for (2011)

Check list for systematic reviews*	Yes	Unclear	No
1. Is the specific purpose (question to be answered) stated?	X		
<i>Comment:</i>			
2. Are the comparison groups clearly stated?	X		
<i>Comment:</i>			
3. Are the sources and search methods used to find evidence (primary studies) on the questions to be answered stated?	X		
<i>Comment:</i>			
4. Is the search strategy for evidence reasonably comprehensive?	X		
<i>Comment:</i>			
5. Are explicit criteria used for deciding which studies to include in the review?	X		
<i>Comment:</i>			
6. Is bias in the selection of articles likely to be avoided?	X		
<i>Comment:</i>			
7. Are the reasons for excluding studies from the review reported?			X
<i>Comment: No list of excluded studies</i>			
8. Are the criteria used for assessing the quality of the studies reported?	X		
<i>Comment:</i>			
9. Is the quality of all the studies to be reviewed assessed using appropriate criteria?	X		
<i>Comment:</i>			



10. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies reported?	X		
<i>Comment: Narrative</i>			
11. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies appropriate to the questions to be answered by the review?	X		
<i>Comment:</i>			
<b>Overall quality: High</b>			
Assessed by/date: 120308 VL/KBF			

*\*Tilpasset fra EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. Tilgjengelig via: <http://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MF9000E/h09/lectures/kornoer-metaanalysis/EPOC%20checklist.pdf>*

**High Quality:** All or most criteria from the checklist are met.

**Medium Quality:** Some criteria from the checklist are not met. It is unlikely that the study conclusions are affected.

**Inadequate Quality:** Few or no criteria in the checklist are met. It is likely that the study conclusions may be affected.

## Beskrivelse av innhold av oversikten fra Boden Institute utført for WHO (2011)

Characteristics of the systematic review		
Article	Full reference	Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (Addendum to —Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation. 2006) 2011 WHO IDF. Tilgjengelig fra: <a href="http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf">http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf</a>
	DOI	
Project details	Reviewed by	VL
	Date of review	120308
	Project name	Hba1c
	Project ID	663 NOKC
Study type	Type of publication	Systematic review of evidence in support of an WHO recommendation on diagnosis of diabetes type 2
	Country (area)	Australia 2011
	Year	
	Last updated	

	search	
<b>Research question</b>	<b>Overall question of the review:</b> How does HbA1c perform in the diagnosis of type 2 diabetes based on the detection and prediction of microvascular complications?	
<b>Study design</b>	<b>Type of studies included:</b> Cohort studies evaluating the association between HbA1c levels and prevalent or incident microvascular complications.	
<b>Quality included studies</b>	<b>The quality of included studies:</b> Quality was assessed using Australian National Health and medical Council (NHMRC) criteria for assessing study quality  <b>Quality of evidence statement (outcome):</b> Quality of effect was assessed using GRADE –true positives, true negatives, false positives and false negatives given a prevalence of 80%, 40% or 10% diabetes type 2.	
<b>Number of included studies</b>	Total number of studies included in the review: 11  All relevant	
<b>Population</b>	<b>Patient characteristics of included studies:</b> Adults aged 18 or older with or without diabetes (cohorts of patients with prevalent or incident cases of undiagnosed type 2 diabetes), Excluded: Cohorts of patients with confirmed type 2 diabetes	
	<b>Disease/condition:</b> Diabetes type 2	
<b>Intervention</b>	<b>Index tests:</b> HbA1c FPG OGTT	
<b>Comparison</b>	<b>Reference standards: WHO criteria from 2006</b> Fasting Plasma Glucose (FPG) $\geq 7.0$ mmol (126 mg/dl) Or 2-h Oral Glucose Tolerance Test (2h-OGTT) 11.1mmol/l (200mg/dl) (studies using ADA criteria or older WHO criteria were also included)  <b>Comparators:</b> Microvascular complications (retinopathy)	

<b>Outcomes/ Endpoints</b>	HbA1c cut-point associated with prevalent or incident microvascular complications associated with diabetes (e.g. retinopathy, microalbuminuria) Acceptable forms of analyzing data on this association including sensitivity and specificity, ROC curve analysis, change point analysis, inspection of decile/vigintile distribution, and inspection of continuous plots.										
<b>Sources of information</b>	<b>Databases:</b> Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, The Cochrane library										
	<b>Other sources of information:</b> Reference list of relevant articles										
<b>Main Conclusion</b>	The WHO Consultation concluded that HbA1c can be used as a diagnostic test for diabetes, provided that stringent quality assurance tests are in place and assays are standardised to criteria aligned to the international reference values, and there are no conditions present which preclude its accurate measurement.										
	An HbA1c of 6.5% is recommended as the cut point for diagnosing diabetes. A value less than 6.5% does not exclude diabetes diagnosed using glucose tests. The expert group concluded that there is currently insufficient evidence to make any formal recommendation on the interpretation of HbA1c levels below 6.5%.										
<b>Quality assessment (Based on NOKC check list for systematic reviews)</b>											
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Quality</b>	
<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>N</b>	<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>Y</b>	<b>High</b>	
<b>Comments:</b> -											

---

## Systematisk oversikt utført for NICE

---

### Vurdering av metodisk kvalitet av oversikten fra SchARR (2011) utført for NICE

<b>Check list for systematic reviews*</b>	<b>Yes</b>	<b>Unclear</b>	<b>No</b>
1. Is the specific purpose (question to be answered) stated?	X		
<i>Comment:</i> -			
2. Are the comparison groups clearly stated?	X		
<i>Comment:</i> Unclear if the reference standards were pre-defined			
3. Are the sources and search methods used to find evidence (primary studies) on the questions to be answered stated?	X		
<i>Comment:</i> -			

4. Is the search strategy for evidence reasonably comprehensive?	X		
<i>Comment: The search strategy is complex and iterative, but transparent, systematic and replicable.</i>			
5. Are explicit criteria used for deciding which studies to include in the review?	X		
<i>Comment: Only population is pre-defined</i>			
6. Is bias in the selection of articles likely to be avoided?	X		
<i>Comment: -</i>			
7. Are the reasons for excluding studies from the review reported?	X		
<i>Comment: List of excluded studies with reason for exclusion provided</i>			
8. Are the criteria used for assessing the quality of the studies reported?	X		
<i>Comment: 6 stated items partially selected from QUADAS**</i>			
9. Is the quality of all the studies to be reviewed assessed using appropriate criteria?	X?	X?	
<i>Comment: For diagnostic test evaluation the full QUADAS checklist ** would have been more appropriate, for studies of effectiveness risk of bias is not transparently reported.</i>			
10. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies reported?	X		
<i>Comment: Narrative</i>			
11. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies appropriate to the questions to be answered by the review?	X	X?	
<i>Comment: -</i>			
<b>Overall quality: High to medium</b>			
Assessed by/date: 120307 VL/KBF			

*\*Adapted from EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. Available at: <http://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MF9000E/ho9/lectures/kornoer-metaanalysis/EPOC%20checklist.pdf>*

*\*\*Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic review. BMC Medical Research Methodology 2003;3:5 [www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25](http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25)*

**High Quality:** All or most criteria from the checklist are met.

**Medium Quality:** Some criteria from the checklist are not met. It is unlikely that the study conclusions are affected.

**Inadequate Quality:** Few or no criteria in the checklist are met. It is likely that the study conclusions may be affected.

## Beskrivelse av innhold av oversikten fra ScHARR (2011)

Characteristics of the systematic review		
Article	Full reference	Johnson M, Everson-Hock, Jones R, Woods HB, Goyder E, Chilcott J, Payne N. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. ScHARR – systematic review – version 5. 26.08. 2011. Available at <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a> ( <a href="http://guidance.nice.org.uk/PHG/Wave19/62/Consultation/Latest">http://guidance.nice.org.uk/PHG/Wave19/62/Consultation/Latest</a> )
	DOI	NA
Project details	Reviewed by	VL
	Date of re-view	120307
	Project name	HbA1c
	Project ID	663 NOKC
Study type	Type of publication	One of four systematic reviews on evidence statements commissioned by the National Institute For Clinical Excellence (NICE), National Health Service (NHS), UK to support the development of the new guidelines: Preventing type 2 diabetes - risk identification and interventions for individuals at high risk. Expected date of issue 2012-06-27 <a href="http://guidance.nice.org.uk/PHG/Wave19/62">http://guidance.nice.org.uk/PHG/Wave19/62</a>
	Country (area)	United Kingdom (UK)
	Year	2011
	Last updated search	Early 2011 (?) covering 1998-2010
Research question	<p><b>Overall question of the review:</b> What is the evidence for the effectiveness and cost-effectiveness of methods to identify adults with pre-diabetes, especially the evidence for how to increase identification and the uptake of risk assessment in high-risk groups?</p>	
Study design	<p>An iterative transparent search strategy was developed to allow decisions on study design (RCTs, observational studies, studies on diagnostic accuracy) to be made based on the available evidence.</p> <p>Only studies published in 1998 or later were include due to changes in diagnostic cut-off points for the diagnosis of type 2 diabetes, IGT and IFG at this time.</p>	
Quality Of Included studies	<p><b>The quality of included studies:</b> 6 criteria from items of the QUADAS checklist was considered. Studies were graded as ++ (5 or 6 out of 6), + (3 or 4 out of 6) or - (2 or less). (Only 5 criteria are revealed)</p> <p><b>Quality of evidence statement (outcome):</b> ++ (high), + (medium) or – (low), based on narrative synthesis and evaluation of each outcome relative to study characteristics with causes for down grading stated.</p>	

<b>Number of included studies</b>	<p><b>Total number of included in the review:</b> 29 studies</p> <p><b>Relevant assessments:</b></p> <p>HbA1c alone: 4 studies</p> <p>HbA1c compared to non-FPG measures: 1 study</p> <p>HbA1c compared to FPG: 7 studies</p> <p>Combination of HbA1c and FPG: 3 studies</p>
<b>Population</b>	<p><b>Patient characteristics of included studies:</b></p> <p>South Asian, African–Caribbean, Chinese or black African descent and older than 25 years, or white and aged 40 years or older, and who have one or more of the following characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-obesity (a body mass index [BMI] of 30 kg/m<sup>2</sup> or above, or 27.5 kg/m<sup>2</sup> or above if of south Asian or Chinese descent)</li> <li>-a waist circumference: <ul style="list-style-type: none"> <li>greater than 80 cm for women of European or African descent,</li> <li>greater than 94 cm for men of European or African descent,</li> <li>equal to or greater than 80 cm for women of south Asian or Chinese descent, equal to or greater than 90 cm for men of south Asian or Chinese descent (Alberti et al 2007)</li> </ul> </li> <li>-a history of cardiovascular disease</li> <li>-abnormal blood lipids or lipoprotein level (for example low high-density lipoprotein [HDL] cholesterol)</li> <li>-hypertension</li> <li>-a first-degree relative with type 2 diabetes (IFG/IGT or raised glycated haemoglobin (HbA1c)).</li> <li>-sedentary lifestyle.</li> </ul> <p>Not covered:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>People younger than 18 years of age.</li> <li>People with a diagnosis of type 2 diabetes or other forms of diabetes.</li> <li>Pregnant women.</li> </ul>
	<p><b>Disease/condition:</b></p> <p>pre-diabetes 2</p>
<b>Intervention</b>	<p><b>Index tests:</b> Interventions delivered at individual, family, community and population levels in primary, secondary and tertiary care, the community, residential care sector, and prisons.</p> <p>The following index tests were found to be described in included studies:</p> <p>Risk assessment (including assessment of demographic data), HbA1c, point of care tests, random blood glucose, oral glucose challenge, SAGE</p>

<b>Comparison</b>	<p><b>Comparators:</b> any index test compared with another</p> <p><b>Reference standards:</b>  For identification of impaired glucose tolerance (IGT): Oral Glucose Tolerance Test (OGTT/2h-OGTT)  For identification of impaired fasting glucose (IFG): Fasting Plasma Glucose (FPG) with criteria 6,1-6,9 mmol/l or IGT at cut point of &lt;7,0 mmol/l or diabetes at &gt;7,0 mmol/l  For risk assessment tools: IGT, FPG or impaired glucose regulation (IGR) measured by other means.</p>										
<b>Outcomes/ Endpoints</b>	<p>No pre-stated outcomes</p> <p>The following outcomes were described in the included studies:  <b>Diagnostic accuracy:</b> sensitivity and specificity,  <b>Effectiveness:</b> Response rates, costs of tests, barriers and facilitators to uptake strategies</p>										
<b>Sources of information</b>	<p><b>Databases:</b> Medline, Embase, CINAHL, British Nursing index, The Cochrane library, Science Citation Index, social Science Citation Index, PsycINFO, selected EPPI centre databases</p> <p>Other sources of information: Specialist websites, reference and citation searching for those studies identified for inclusion in Web of science, Scopus and Google Scholar.</p>										
<b>Main Conclusion</b>	<p>A range of risk assessment tools and blood glucose indicators are available for the identification of pre-diabetes in individuals. Findings from international studies provide multiple combinations of assessment tools and indicators for use in a range of settings, with general and at risk populations, at a number of optimal cut points. However, a strategy that assesses initial risk followed by diagnostic testing appears to have acceptable specificity. Response rates indicate that some groups are less likely to attend for risk assessment and testing. A number of strategies are available to increase uptake, mainly based on improved communication.</p> <hr/> <p>Denne konklusjonen er den overordnede i oversikten. Oversikten trekker ikke noen endelig konklusjon bare ut i fra studiene som omhandler HbA1c., men henviser til WHO rapporten...</p> <hr/>										
<b>Quality assessment (based on check list for systematic reviews)</b>											
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Quality</b>	
Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High	
<p><b>Comments:</b></p> <p>The quality assessment of included studies was limited to 5 out of 14 items of the QUADAS tool, the reason for not using all items for evaluating studies of diagnostic accuracy was not given. There were some disagreements between evidence statement 12 in the summary and the corresponding evidence statements 12 in the result chapter. It seems the evidence statement of the result chapter is the correct one. In addition we have discovered several minor mistakes however these do not affect overall results.</p>											

# Vedlegg 2

## The criteria (based on QUADAS\*)

1. Were demographics provided?
2. Was co-morbidity described?
3. Were eligibility criteria and participation rate provided?
4. Criterion standard evaluation of all screened subjects?
5. Analysis of pertinent subgroups?

Grade	Criteria
++	All of the criteria have been fulfilled. Where they have not been fulfilled the conclusions are thought very unlikely to alter.
+	Most of the criteria have been fulfilled. Those criteria that have not been fulfilled or adequately described are thought unlikely to alter the conclusions.
-	Few or no criteria have been fulfilled. The conclusions of the study are thought likely or very likely to alter.

\* Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic review. BMC Medical Research Methodology 2003;3:5

## Study Assessment Criteria from NHMRC

### Study quality criteria for cohort and diagnostic accuracy studies

#### ***Cohort studies***

1. Are study participants well-defined in terms of time, place and person?
2. What percentage (%) of individuals or clusters refused to participate?
3. Are outcomes measured in a standard, valid and reliable way?
4. Are outcomes measured in the same way for both intervention and control groups?
5. Was outcome assessment blind to exposure status?
6. Are confounding factors, comparable between the groups and if not comparable, are they adjusted for in the analysis?
7. Were >80% of subjects entered accounted for in results and clinical status described?
8. Was follow-up long enough for the outcome to occur
9. Was follow-up complete and were there exclusions from the analysis?
10. Are results homogeneous between sites? (Multicentre/multisite studies only)

#### ***Diagnostic accuracy studies***

1. Has selection bias been minimized?
2. Were patients selected consecutively?
3. Was follow-up for final outcomes adequate?
4. Is the decision to perform the reference standard independent of the test results (ie avoidance of verification bias)?
5. If not, what per cent were not verified?
6. Has measurement bias been minimised?



7. Was there a valid reference standard?
8. Are the test and reference standards measured independently (ie blind to each other)
9. Are tests measured independently of other clinical and test information?
10. If tests are being compared, have they been assessed independently (blind to each other) in the same patients or done in randomly allocated patients?
11. Has confounding been avoided?
12. If the reference standard is a later event that the test aims to predict, is any intervention decision blind to the test result?

### **Study quality – Rating**

The following was used to rate the quality of each study against the study type criteria listed above.

**High:** all or all but one of the criteria were met

**Medium:** 2 or 3 of the criteria were not met

**Low:** 4 or more of the criteria were not met

### **Classifying magnitude of the effect: ranking statistical significance clinical importance of benefit**

**High:** Difference is statistically significant AND there is a clinically important benefit for the full range of estimates defined by the confidence interval.

**Medium:** Difference is statistically significant AND the point estimate of effect is clinically important BUT the confidence interval includes some clinically unimportant effects

**Low:** Difference is statistically significant OR difference is not statistically significant (no effect) or shows a harmful effect AND the confidence interval does not include any clinically important effects The range of estimates defined by the confidence interval includes clinically important effects.

### **Classifying the relevance of the evidence: ranking relevance of the evidence**

**High:** Evidence of an effect on patient-relevant clinical outcomes, including benefits and harms, and quality of life and survival *Or* evidence of an effect on a surrogate outcome that has been shown to be predictive of patient-relevant outcomes for the same intervention

**Medium:** Evidence of an effect on proven surrogate outcomes but for a different intervention *Or* evidence of an effect on proven surrogate outcomes but for a different intervention and population

**Low:** Evidence confined to unproven surrogate outcomes.

# Vedlegg 3

## GRADE table for HbA1c and detection of prevalent microvascular complications

Outcome	No. of studies	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Final quality	Effect per 10001	Importance
			Limitations	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Reporting bias			
<b>True positives</b> (patients with prevalent complications)	3 studies <sup>2</sup> (31 797 patients)	Observational	None <sup>3</sup>	None	None	None	Unlikely	⊕⊕⊕O moderate	Prev 80%: 672 Prev 40%: 336 Prev 10%: 84	IMPORTANT
<b>True negatives</b> (patients without prevalent complications)	3 (31 797 patients)	Observational	None <sup>3</sup>	None	None	None	Unlikely	⊕⊕⊕O moderate	Prev 80%: 172 Prev 40%: 516 Prev 10%: 774	IMPORTANT
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having prevalent complications)	3 (31 797 patients)	Observational	None <sup>3</sup>	None	None	None	Unlikely	⊕⊕⊕O moderate	Prev 80%: 28 Prev 40%: 84 Prev 10%: 126	IMPORTANT
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having prevalent complications)	3 (31 797 patients)	Observational	None <sup>3</sup>	None	None	None	Unlikely	⊕⊕⊕O moderate	Prev 80%: 128 Prev 40%: 64 Prev 10%: 16	IMPORTANT
Inconclusive <sup>4</sup>	4 studies (19 142 patients)	Observational	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT
Cost	Not reported	–	–	–	–	–	–	–	–	NOT RELEVANT

1 Based on combined sensitivity of 84% and specificity of 86%.

2 One study contained pooled data from eight studies with 29 819 participants.

3 Although not a serious limitation, one study oversampled people with known diabetes.

4 These four studies did not report information on sensitivity and specificity of HbA1c for predicting prevalent microvascular complications.

## GRADE table for HbA1c and incident microvascular complications

Outcome	No. of studies	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Final quality	Effect per 10002	Importance
			Limitations	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Reporting bias			
<b>True positives</b> (patients with incident complications)	1 study (700 patients)	Observational	None	None	N/A <sup>2</sup>	Not assessable <sup>3</sup>	Unlikely	⊕⊕OO low	Prev 80%: 128 Prev 40%: 64 Prev 10%: 16	IMPORTANT
<b>True negatives</b> (patients without incident complications)	1 (700 patients)	Observational	None	None	N/A <sup>2</sup>	Not assessable <sup>3</sup>	Unlikely	⊕⊕OO low	Prev 80%: 194 Prev 40%: 582 Prev 10%: 873	IMPORTANT
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having incident complications)	1 (700 patients)	Observational	None	None	N/A <sup>2</sup>	Not assessable <sup>3</sup>	Unlikely	⊕⊕OO low	Prev 80%: 6 Prev 40%: 18 Prev 10%: 27	IMPORTANT
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having incident complications)	1 (700 patients)	Observational	None	None	N/A <sup>2</sup>	Not assessable <sup>3</sup>	Unlikely	⊕⊕OO low	Prev 80%: 672 Prev 40%: 336 Prev 10%: 84	IMPORTANT
Inconclusive <sup>4</sup>	1 study (233 patients)	Observational	–	–	–	–	–	–	–	IMPORTANT
Cost	Not reported	–	–	–	–	–	–	–	–	NOT RELEVANT

1 Based on combined sensitivity of 16% and specificity of 97%.

2 Imprecision could not be assessed as confidence intervals were not reported.

3 Inconsistency is not applicable with data from only one study.

4 This study did not report information on sensitivity and specificity of HbA1c for predicting incident microvascular complications.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)  
Notat: ISBN 978-82-8121-531-3

**Mai 2013**