

VU Research Portal

Measures of glycemc control:

Kuenen, J.C.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kuenen, J. C. (2013). *Measures of glycemc control: do we need more than HbA1c?*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse Samenvatting

De ADAG studie

HbA_{1c} is het percentage versuikerde rode bloedcellen en is een afspiegeling van de gemiddelde bloedsuiker van de afgelopen 2 a 3 maanden. Tot voor kort was de HbA_{1c} bepaling wereldwijd niet gestandaardiseerd. Door de ontwikkeling van een nieuwe IFCC-HbA_{1c} referentie methode, die veel nauwkeuriger en specifiek het HbA_{1c} meet en die nu het anker voor de HbA_{1c} test wereldwijd is, werd de invoering van deze test met de nieuwe referentiewaarden heel belangrijk. Een internationale studie, de ADAG (de A1c Derived Average Glucose) studie werd uitgevoerd, die de basis van dit doctoraatsproject is en wordt beschreven in hoofdstuk 2. De HbA_{1c} studie ofwel ADAG studie is een internationale studie uitgevoerd in 10 verschillende centra over de wereld (2006-2008) waarin de relatie tussen de gemiddelde bloedsuikers over de afgelopen 3 maanden en het HbA_{1c} aan het eind van die 3 maanden, is onderzocht in een diverse populatie. Dit werd gedaan om te kijken of HbA_{1c} ook als geschatte gemiddelde bloed glucose gerapporteerd kon worden in dezelfde eenheden als de zelfgemeten glucose waarden door de patienten met een vingerprik. Verder hebben we onderzocht of factoren zoals leeftijd, geslacht, etniciteit en roken deze relatie beïnvloeden. In totaal hebben 507 deelnemers de onderzoeksperiode van 3 maanden waarin frequent glucose metingen werden gedaan, volbracht.

De ADAG studie toonde een sterk lineair verband tussen HbA_{1c} en gemiddelde bloed glucose bij patienten met zowel type 1 als type 2 diabetes mellitus (DM) ($R^2 = 0.84$). Deze relatie werd al eerder beschreven in de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT studie) ($R = 0.82$), en door Nathan ($R = 0.90$) maar alleen bij patienten met T1DM diabetes. In de DCCT studie werden wel 1441 patienten geïnccludeerd maar deze patienten maakten maar 1 keer per 3 maanden een 7-punt dag curve. Nathan daarintegen includeerde maar 22 patienten met T1DM en 3 zonder diabetes waar echter wel een continue glucose registratie werd gedaan gedurende 3 maanden.

De ADAG studie was speciaal opgezet om de relatie tussen HbA_{1c} en gemiddelde bloedglucose te onderzoeken, waarbij frequent bloed glucose waarden werden gemeten zowel door middel van het maken van een glucose dag curve m.b.v. een vingerprik als met behulp van continue glucose monitoring middels een sensor. Dit leverde gemiddeld 2700 glucose waarden op ongeveer 52 dagen in een periode van 3 maanden op. Daarnaast werden 507 patienten (268 T1DM, 159 T2DM) onderzocht maar ook gezonde vrijwilligers ($n = 80$) en bovendien verschillende etnische groepen.

Het HbA_{1c} werd in een centraal laboratorium gemeten met 4 verschillende methoden die goedgekeurd zijn door de DCCT. Dit suggereert een preciezere meting en verklaart waarom wij minder spreiding rondom de regressielijn en lagere waarden van de geschatte gemiddelde bloedglucose vonden dan in de DCCT studie.

Leeftijd en geslacht: Een meta-analyse van data van de Framingham Offspring Study en the National Health and Nutrition Examination Survey toonde dat HbA_{1c} waarden van personen zonder diabetes geleidelijk stegen met ongeveer 7 mmol/mol HbA_{1c} (0.6%) tussen de leeftijd van 40 en 70 jaar, wat de verandering in gemiddelde glucose weerspiegelt met de leeftijd. Andere studies bevestigden de positieve associatie tussen leeftijd en HbA_{1c} in volwassenen. Faerch en Gulliford vonden beide iets hogere waarden van HbA_{1c} bij mannen vergeleken met vrouwen, maar andere studies vonden geen geslachts gerelateerde verschillen in HbA_{1c}.

Etniciteit: De resultaten van de ADAG studie ($P = 0.07$) suggereerden dat de regressie lijn verschillend was voor de Afrikaans-Amerikanen zodat voor een gegeven waarde van HbA_{1c}, de Afrikaans-Amerikanen een iets lagere gemiddelde bloedglucose zouden hebben. De groep Afrikaanse en Indiase mensen waren helaas onder vertegenwoordigd in de ADAG studie. Dit laatste kwam vooral omdat het Zuidoost Aziatische studiecetrum zich terug getrokken heeft uit de studie vanwege technische moeilijkheden. De invloed van etniciteit op de gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie moet daarom verder onderzocht worden.

Recent werden etnische verschillen in de relatie tussen HbA_{1c} en bloed glucose beschreven. Ziemer vond hogere HbA_{1c} waarden bij zwarte dan bij blanke mensen in het volledige spectrum van glycemie na correctie voor plasma glucose en andere factoren die correleren met HbA_{1c}. Ook personen van Zuid-Aziatische origine hebben een hoger HbA_{1c} dan blanke mensen onafhankelijk van nuchtere waarden en waarden na een glucose belasting test (OGTT). De resultaten van de Diabetes Prevention Program (3819 individuen ≥ 25 jaar met verminderde glucose tolerantie) tonen aan dat etniciteit een onafhankelijke factor is in het vaststellen van HbA_{1c}: 'na correctie voor glucose concentraties en een aantal andere factoren, waren gemiddelde HbA_{1c} waarden 5.78% voor blanke, 5.93% voor Spanjaarden, 6.00% voor Aziaten, 6.12% voor Amerikaans-Indiaanse, en 6.18% voor Afrikaans-Amerikanen ($p < 0.001$).

Alhoewel de potentiële oorzaken voor etnische verschillen onbekend blijven, zijn mogelijke bijdragende factoren zoals verschil in overleving van rode bloedcellen, extra- en intra cellulaire glucose balans en niet glycemische genetische varianten van hemoglobine glycering nagegaan. Ook de manier waarop de gemiddelde bloedglucose was verkregen, bijv. glucose waarden voor versus na het eten zou de schatting van het gemiddelde bloedglucose hebben kunnen beïnvloedt en daarmee de vaststelling van de relatie met HbA_{1c}.

Totdat de oorzaken voor deze verschillen duidelijker zijn, is het vertrouwen op alleen HbA_{1c} of dit zelfs gebruiken als voorkeurs criterium voor het stellen van de diagnose diabetes een potentieel gevaar voor systematische fouten en misclassificatie. HbA_{1c} moet zorgvuldig gebruikt worden in combinatie met traditionele glucose criteria voor het screenen op en diagnosticeren van diabetes.

Er is steeds meer literatuur die maten van glycemische controle in verschillende etnische groepen en

data werpen vragen op over concordantie van zelf gemeten bloed glucose waarden, HbA_{1c} en 1,5AG en stippen de behoefte aan om factoren die elk van deze parameters zouden kunnen beïnvloeden beter te begrijpen, voordat een betrouwbare vergelijking van deze maten tussen verschillende etnische groepen gemaakt kan worden.

Natuurlijk kunnen deze resultaten niet vergeleken worden met de ADAG studie omdat deze studies primair niet ontworpen waren om de bloedglucose-HbA_{1c} relatie en om betrouwbaar een gemiddelde bloedglucose vast te stellen.

Tegenwoordig is HbA_{1c} de marker van glycemische controle voor patiënten met diabetes, voornamelijk vanwege de sterk voorspellende relatie met lange termijn complicaties. Echter de ADAG studie en andere recente bevindingen suggereren het nut van het gebruik van meerdere maten van glycemie bijvoorbeeld 1,5AG en glucose variabiliteit (GV) om ons begrip van “overall” goede glycemische instelling te verbeteren in verschillende populaties.

Roken en alcohol consumptie: In tenminste 3 studies is een negatieve associatie gevonden tussen alcohol consumptie en HbA_{1c}. In tegenstelling tot Meyer, die deze bevindingen t.a.v. alcohol gebruik en HbA_{1c} bij mannen zonder diabetes, in hun studie niet konden bevestigen.

Verschillende studies hebben beschreven dat roken geassocieerd is met hogere HbA_{1c} waarden, maar Koga vond geen associatie tussen roken en HbA_{1c}. Glycotoxinen gevonden in sigaretten rook zouden een hogere mate van glycering van HbA kunnen induceren, of de relatieve weefsel hypoxie zou de verhoogde HbA_{1c} waarden bij rokers kunnen verklaren.

Beperkingen

De ADAG studie heeft aan aantal tekortkomingen. In tegenstelling tot onze intentie en verwachting, waren sommige etnische groepen ondervertegenwoordigd, voornamelijk doordat een van de studie centra met een grote Aziatische populatie zich teruggetrokken heeft en werden er ook maar een beperkt aantal Afrikanen geïnccludeerd.

Daarnaast was de schatting van de gemiddelde bloedsuiker gebaseerd op 2 methoden: de continue glucose monitoring ofwel sensor en de zelf gemeten glucose waarden. Om deze metingen te combineren en een enkele geschatte glucose waarde te berekenen, moesten de metingen van de continue meting en de zelf gemeten glucose waarden gewogen worden naar het verschillend aantal metingen op een dag, echter de separate analyse naar de relatie tussen HbA_{1c} en de zelfgemeten waarden danwel de continue gemeten waarden was niet significant verschillend.

Verder zijn de resultaten alleen toepasbaar op deze populatie aangezien alleen patiënten met diabetes met stabiele regulatie zonder stoornissen of aandoeningen van de erythrocyten (rode bloedcellen) of rode bloedcel turnover werden onderzocht.

Personen met aandoeningen die de levensduur van de erythrocyten konden aantasten en daardoor

en personen met ernstige nier- of leveraandoeningen. Er is over gesproken dat aanvullend onderzoek in deze groepen gedaan zou moeten worden, maar dit zou een meer complexe logistiek en studie protocol vergen. Glucose metingen zouden gepland moeten worden in verschillende stadia van de zwangerschap en bij specifieke hoogte van bloedarmoede en nierfunctie. Zo een onderzoek is uitdagend en niet haalbaar. In plaats daarvan zou nadruk moeten liggen op het feit dat het glyceringsproces (versuikeringsproces) afhankelijk is van de levensduur van de erythrocyten, onafhankelijk welke assay's of meeteenheden worden gebruikt.

Conclusies

Wij concludeerden dat HbA_{1c} waarden uitgedrukt kunnen worden in geschatte gemiddeld bloedglucose voor vrijwel alle patiënten met T1DM en T2DM en voor patiënten zonder diabetes. De gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie voor het niet blanke ras en voor jonge patiënten zou verder onderzocht moeten worden.

Implementatie van IFCC HbA_{1c} test resultaten

De belangrijke diabetes organisaties en de American Association for Clinical Chemistry (AACC) hebben consensus bereikt dat HbA_{1c} gerapporteerd zou moeten worden in NGPSP HbA_{1c} in % en in IFCC HbA_{1c} in mmol HbA/mol Hb samen met geschatte gemiddelde bloedglucose in ofwel mmol/L danwel mg/dL.

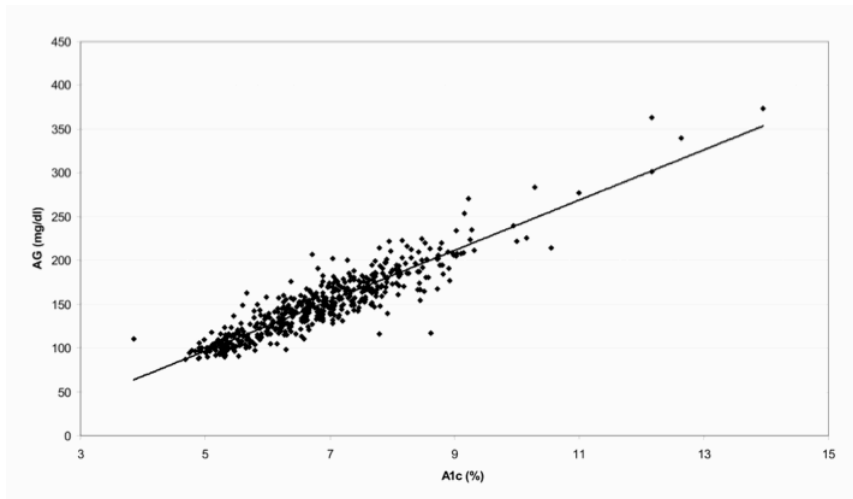
Tabel 1 geeft de door de National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) gestandaardiseerde HbA_{1c} waarden en de geschatte gemiddelde glucose (eAG) in mmol/L en mg/dL voor de verschillende gegeven IFCC-HbA_{1c} waarden.

Tabel 1: NGSP gestandaardiseerde HbA_{1c} waarden en de geschatte gemiddelde bloedglucose (eAG) in mmol/L en mg/dL voor verschillende IFCC-HbA_{1c} waarden.

| IFCC-HbA_{1c} (mmol/mol) | NGSP-HbA_{1c} (%) | eAG (mg/dL) | eAG (mmol/l) |
|---|--|------------------------------|-------------------------------|
| 31 | 5 | 97 | 5.4 |
| 42 | 6 | 126 | 7.0 |
| 53 | 7 | 154 | 8.6 |
| 64 | 8 | 183 | 10.2 |
| 75 | 9 | 212 | 11.8 |
| 86 | 10 | 240 | 13.4 |
| 97 | 11 | 269 | 14.9 |
| 108 | 12 | 298 | 16.5 |

spreiding in gemiddelde bloedglucose voor een gegeven HbA_{1c}. Inderdaad toont de regressie lijn van de ADAG studie een spreiding van gemiddelde bloedglucose voor individuen met dezelfde HbA_{1c} waarde (Fig. 1).

Een HbA_{1c} waarde van 6.0% correspondeert met een geschatte gemiddelde bloedglucose van 5.5 – 8.5 mmol/l (100–152 mg/dl), en een HbA_{1c} waarde van 7.0% correspondeert met een geschatte gemiddelde bloedglucose van 6.8 – 10.3 mmol/l (123–185 mg/dl) (95% betrouwbaarheidsinterval) [1].



Figuur 1: Lineaire relatie tussen geschatte gemiddelde glucose (eAG over 3 maanden) en HbA_{1c} aan het eind van de 3 maanden.

In de Verenigde Staten adviseerde de Amerikaanse Diabetes Associatie en de AACC om NGSP HbA_{1c} in % samen met de geschatte gemiddelde bloedglucose te rapporteren. De meeste landen rapporteren IFCC HbA_{1c} in mmol HbA/mol Hb en de NGSP HbA_{1c} in % en sommige landen zijn helemaal overgestapt op de IFCC HbA_{1c}. Ondanks de verschillende getallen, zullen de gerapporteerde resultaten altijd terug te traceren zijn tot de verankerde IFCC assay via omrekenformules. (Tabel 2)

De ADA, de International Diabetes Federation (IDF), de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de International Society Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) en ook andere associaties verstrekken richtlijnen voor patiënten zorg die direct verwijzen naar de DCCT uitgelijnde NGSP getallen. Deze richtlijnen zullen moeten worden aangepast zodat ze zowel NGSP als IFCC referentie waarden bevatten.

Zoals eerder genoemd was het doel om HbA_{1c} als geschatte gemiddelde bloedglucose, in de zelfde eenheden als de zelfgemeten bloedglucose waarden, te rapporteren om de interpretatie in de dagelijkse praktijk te vergemakkelijken, maar dit is mislukt. Helaas is de wereldwijde standaardisatie en implementatie hoe de HbA_{1c} test resultaten te rapporteren, niet succesvol geweest. Het rapporteren en implementeren van HbA_{1c} van klinische data en research resultaten in het diabetes veld wereldwijd is meer gecompliceerd geworden maar de vergelijkbaarheid van de assay's wereldwijd is verbeterd en ze

Het IFCC netwerk is nu een secundair anker voor de NGSP. De stabiliteit van de relatie over langere tijd tussen de IFCC en NGSP zal continue gemonitord worden. Het NGSP certificatie proces zal niet veranderen en het IFCC Laboratorium Netwerk is vastgesteld. De lijst met huidige goedgekeurde en kandidaat IFCC Netwerk Laboratoria kan gevonden worden op: <http://www.ifchba1c.net/>. Tabel 2 toont de omrekeningsfactoren voor IFCC vergeleken met elk van de aangewezen vergelijkingsmethode inclusief de NGSP.

Tabel 2: Omrekeningsfactoren voor IFCC vergeleken met elk van de aangewezen vergelijkingsmethode inclusief de NGSP.

| Van IFCC naar vergelijkingsmethode | Van vergelijkingsmethode naar IFCC |
|---|---|
| NGSP (USA) | |
| NGSP = (0.09148*IFCC) + 2.152 | IFCC = (10.93*NGSP) - 23.50 |
| JDS/JSCC (Japan) | |
| JDS = (0.09274*IFCC) + 1.724 | IFCC = (10.78*JDS) - 18.59 |
| Mono-S (Zweden) | |
| Mono-S = (0.09890*IFCC) + 0.884 | IFCC = (10.11*Mono-S) - 8.94 |

Glucose Variabiliteit en HbA_{1c} (Hoofdstuk 3)

Glucose Variabiliteit

De potentiële bijdrage van glucose schommelingen (glucose variabiliteit (GV)) of stijgingen in de bloedsuiker na het eten (postprandiale hyperglycemie (PPG)) aan het versuikeringsproces van de rode bloedcel (Hemoglobine glycerings proces) is nog steeds onduidelijk. Nuchtere waarden en postprandiale excursies dragen bij aan de gemiddelde bloedglucose ofwel aan de totale glucose blootstelling en dus aan HbA_{1c}. De specifieke vraag is of PPG en GV, separaat van de bijdrage aan het gemiddelde bloedglucose ook het glyceringsproces beïnvloeden en daarmee de relatie tussen gemiddelde bloedglucose en HbA_{1c}.

Vaststellen van Glucose Variabiliteit

Er zijn verschillende methoden om GV te kwantificeren. In de ADAG studie hebben we verschillende variabiliteit maten berekend, zoals bijv. de amplitude van glycemische uitslagen, de Standaard Deviatie (SD) van alle bloed glucose waarden, en de omvang van de Amplitude van de Glycemische Excursies (MAGE) zoals beschreven door Service. Daarnaast verkregen we de Continue Overlappende Netto Glycemische Actie (CONGA) om GV te berekenen uit de glucose getallen van de sensor. De CONGA is gedefinieerd als de standaard deviatie van de verschillen, en meet de totale “binnen de dag variatie” van glucose metingen.

variabiliteit maat SD toonde de sterkste invloed. Een hoge mate van GV (SD) was geassocieerd met een hoger HbA_{1c} voor de gegeven gemiddelde bloedglucose, dit effect was meer uitgesproken bij hogere HbA_{1c} waarden. Hoe dan ook de grootte van dit effect van GV was klein en alleen aan te tonen bij T1DM. Waarschijnlijk was de groep met T2DM patiënten te klein en de glucose variabiliteit te laag in deze groep om deze interactie aan te tonen.

Onze resultaten liggen in een lijn met de resultaten van de DirectNet studie bij kinderen. Alhoewel de auteurs ook concludeerden dat HbA_{1c} de gemiddelde bloedglucose over een bepaalde tijd reflecteert, vonden zij een substantieel grotere variatie tussen de individuen in de gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie dan in onze en Nathan's studie bij volwassenen met T1DM. De DirectNet studie gebruikte een niet-gecentraliseerde HbA_{1c} methode die relatief slecht correleerde met een high-performance liquid chromatografie (HPLC) methode, bovendien verrichtte zij in maar 67% van de studie periode een continue registratie (sensor), vergeleken met 97% in de 12-weken studie van Nathan. Daarnaast hadden deze kinderen een grote glucose variabiliteit waardoor de gemiddelde bloedglucose minder accuraat bepaald werd. Bij hoge GV kan het moeilijk zijn om de daadwerkelijk gemiddelde bloedglucose te bepalen, wat op zijn beurt de gemeten HbA_{1c} waarde weer bepaalt, omdat de timing van deze meting in relatie tot het HbA_{1c} kritisch zal zijn.

Korte perioden van hyperglycemie zouden gezien de langzame kinetiek van glycering, geen grote impact moeten hebben op HbA_{1c}. Eerdere studies hebben onderzocht of de gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie beïnvloedt wordt door GV, maar vonden geen of weinig invloed. Echter deze studies maakten gebruik van weinig zelfgemeten bloedglucose waarden om gemiddelde bloedglucose en GV te bepalen in relatief kleine patiënten aantallen. Deze beperkingen tasten de precisie en accuraatheid van de schatting van gemiddelde bloedglucose en glycemische excursies aan. Continue glucose registratie geeft de mogelijkheid om glycemische excursies meer precies te registreren, inclusief de duur en frequentie van de excursies, en om verschillende maten van GV te berekenen.

In het algemeen is GV hoger bij patiënten die slecht gereguleerd zijn en bij patiënten met T1DM dan bij patiënten met T2DM, wat waarschijnlijk toegeschreven kan worden aan insuline therapie en een hogere insuline gevoeligheid. Een hoge GV zou de glycering kunnen beïnvloeden doordat de rode bloedcel periodiek aan hoge bloedglucose wordt blootgesteld wat oxidatieve stress stimuleert en irreversibele glycering versnelt. Recent werd gespeculeerd dat zuurstof vrije radicalen de vorming van vroege eiwit glycering stimuleert. Zoals beweerd door Brownlee, zou hyperglycemie het onderliggende mechanisme kunnen zijn van toegenomen oxidatieve stress.

Hoge GV en vooral post prandiale glucose excursies werden recent ook geassocieerd met oxidatieve stress bij T2DM. De activatie van oxidatieve stress, geschat door middel van de hoeveelheid uitgescheiden Isoprostane in de urine, correleerde hoog met de variabiliteit maat MAGE berekend uit de sensor. Echter, Wentholt kon deze resultaten niet repliceren bij patiënten met T1DM.

en endotheel dysfunctie. Oxidatieve stress wordt beschouwd als de belangrijke speler in de pathogenese van diabetische complicaties. Oxidatieve stress wordt geproduceerd tijdens hyperglycemie op mitochondriaal niveau, identiek als bij hypoglycemie. Daarom zou oxidatieve stress beschouwd kunnen worden als de onderliggende factor die hyperglycemie, hypoglycemie, en de vasculaire complicaties van diabetes aan elkaar linkt. Consistent met deze hypothese is het bewijs dat hyperglycemie en hypoglycemie beide endotheel dysfunctie en inflammatie veroorzaken door het genereren van oxidatieve stress. Endotheel dysfunctie en inflammatie zijn bekende pathogenetische factoren voor vasculaire ziekten, vooral bij patiënten met diabetes.

Echter, Ceriello toonde aan dat de manier waarop herstel van hypoglycemie plaats vindt ook een effect zou kunnen hebben op cardiovasculair risico. De schadelijke effecten van de voorafgaande hypoglycemie worden grotendeels opgevangen wanneer herstel van hypoglycemie resulteert in normoglycemie, terwijl endotheel functie, oxidatieve stress, en inflammatie verder verslechteren wanneer het herstel vanuit een hypoglycemie resulteert in hyperglycemie.

De kracht van de ADAG studie is de grote precisie waarmee gemiddelde bloedglucose is gemeten in een grote groep van individuen met en zonder diabetes waarbij herhaaldelijke metingen werden verricht. De intensieve glucose monitoring met behulp van verschillende methoden maakte het ook mogelijk om op verschillende manieren postprandiale glucose te definiëren en leverde voldoende metingen op om betrouwbaar verschillende maten van GV te berekenen.

Beperkingen

MiniMed continue glucose monitor heeft de beperking dat glucose waarden onder 2.2 mmol/l of boven 22.2 mmol/l niet gemeten kunnen worden. Omdat de participanten geselecteerd werden op het hebben van een stabiel HbA_{1c} bij aanvang van de studie (gedefinieerd als een < 1% HbA_{1c} verandering gedurende de 6 maanden voorafgaand aan de studie), en ook relatief stabiel bleven tijdens de studie zou de mate van glucose variabiliteit beperkt gebleven kunnen zijn in deze populatie vergeleken met de algemene populatie. Ondanks een stabiel HbA_{1c} was de mate van GV nog steeds aanzienlijk bij de deelnemers van de ADAG studie.

Conclusies

Bij hogere mate van GV verandert de relatie tussen HbA_{1c} en gemiddelde bloedglucose bij patiënten met T1DM, wat resulteert in een hoger HbA_{1c} voor de gegeven gemiddelde bloedglucose. Echter, de impact (rond een HbA_{1c} streefwaarde van 7 %) valt erg mee. De potentiële invloed van GV op het glycerings proces, en HbA_{1c} in het bijzonder, is bescheiden. Het mechanisme moet verder opgehelderd worden.

Zijn bloedglucose concentraties de enige determinant van HbA_{1c} ?

Gemiddelde bloedglucose en HbA_{1c} zijn nauw aan elkaar gerelateerd, maar inter-individuele variabiliteit, gekwantificeerd met Hemoglobine Glycering Index (HGI), bestaat en zou toe te schrijven kunnen zijn aan niet-glycemische factoren die glycering beïnvloeden. We hebben onderzocht of niet-glycemische factoren geassocieerd zijn met HGI.

Vierenzeventig (14.6%) van de 507 personen hadden HbA_{1c} waarden buiten de 80% voorspelling band van de HbA_{1c}-gemiddelde bloedglucose relatie, 44 (8.7%) personen waren uitschieters naar boven met hoger dan voorspelde HbA_{1c} waarden, en 30 (5.9%) personen waren uitschieters naar beneden met lager dan voorspelde HbA_{1c} waarden.

Maten van GV waren de belangrijkste determinanten van een hoge HGI. De GV maten SD, MAGE, CONGA₄, AUC₂₄ en fructosamine verklaarden de grootste fractie van de variantie van de uitschieter status voor de uitschieters naar boven, maar niet voor de uitschieters naar beneden. Het kleine aantal in deze groep zou dit kunnen verklaren.

Roken was de volgende variabele die de uitschieter status verklaarde. Zoals eerder beschreven is roken geassocieerd met hogere HbA_{1c} waarden, maar andere vonden geen associatie tussen roken en HbA_{1c} waarden. Roken zou de rode bloed cel turnover kunnen veranderen.

Als laatste waren diabetes type, Apo-B spiegels en insuline therapie en cholesterolverlagende medicijnen geassocieerd met uitschieters naar boven. Echter deze factoren gecombineerd verklaarde maar 25% van de variantie in de HbA_{1c}-gemiddelde bloedglucose relatie voor de uitschieters naar boven.

De “niet-glucose variabele” diabetes type en insuline waren niet onafhankelijk geassocieerd met HGI. Roken, LDL, Apo-B en Apo-B/A1, waren onafhankelijk gerelateerd met hoge HGI.

Fructosamine concentraties gemeten aan het begin van de studie (n = 507) waren significant gecorreleerd met HGI en uitschieter status. Dit suggereert dat patiënten met een hoge HGI en dus een hoger dan voorspeld HbA_{1c} ook hogere fructosamine spiegels hebben. Deze bevinding ondersteunt eerdere suggesties dat de periode van glycemische blootstelling enige weken voor een HbA_{1c} meting – zoals weerspiegelt door fructosamine- een disproportionele rol zou kunnen spelen in de HbA_{1c} waarde. Als alternatief zou GV de mate van glycering in algemeen kunnen beïnvloeden, gemeten d.m.v. HbA_{1c} of fructosamine.

Zoals verwacht, had de groep patiënten met T1DM een hoger gemiddelde bloedglucose, HbA_{1c} en GV waarden dan de groep met T2DM dan de groep zonder DM. Dit verklaart de grotere variantie in de relatie met hoger HGI. Kilpatrick vond dat HbA_{1c} waarden tussen personen zonder diabetes aanzienlijk varieerden, terwijl waarden binnen de zelfde personen erg consistent zijn.

Een potentiële niet bewezen verklaring voor deze biologische variabiliteit is het concept van snelle en

Voor de meeste van deze studies zouden de discrepanties tussen HbA_{1c} en gemiddelde bloedglucose toegeschreven kunnen worden aan een inaccuraat schatting van de gemiddelde bloedglucose vanwege een insufficiënt aantal glucose metingen.

De ADAG studie maakte gebruik van frequente metingen van bloedglucose gedurende de tijd, met frequente metingen op 52 van de 84 dagen voorafgaand aan de HbA_{1c} meting. HbA_{1c} werd bepaald d.m.v. 4 zeer nauwkeurige assay's in een centraal laboratorium. Daarom zijn discrepanties in de gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie tussen individuen minder waarschijnlijk tgv fouten in de metingen van ofwel gemiddelde bloedglucose danwel HbA_{1c}.

Beperkingen

Alhoewel de ADAG studie populatie was geselecteerd op factoren die niet met de meting van gemiddelde bloedglucose danwel met HbA_{1c} interfereren of met de relatie tussen deze twee, werden factoren zoals etniciteit, leeftijd en geslacht, natuurlijk niet uitgesloten.

Andere tekortkomingen van deze studie zijn de beperkingen in het verkrijgen van betrouwbare metingen buiten de grenzen van 2.2 en 22.2 mmol/L bij het gebruik van de sensor en de variatie in de gemeten bloedglucose waarden met de Lifescan meter. Alhoewel het een van de grootste studies was die de relatie tussen HbA_{1c} en gemiddelde bloedglucose onderzocht, hebben de relatieve kleine subpopulaties onze bevindingen beïnvloedt. Als laatste is de HGI niet onafhankelijk van het HbA_{1c}, dus de gedocumenteerde associaties met HGI zouden kunnen worden beschaamd door HbA_{1c} waarde op zichzelf.

Conclusies

Wij concludeerden dat hogere GV was geassocieerd met hogere HGI. Maten van GV (SD, MAGE en CONGA₄) en AUC₂₄ en fructosamine zijn sterk gecorreleerd met HGI en uitschieters naar boven. De GV maat SD en roken verklaarden de grootste fractie van de uitschieter status voor de uitschieters naar boven. Deze variabelen samen verklaren maar 13 % van de variantie in de HbA_{1c}-gemiddelde bloedglucose relatie. Als laatste waren, diabetes type, Apo-B spiegels en insuline therapie en cholesterolverlagende behandeling geassocieerd met uitschieters naar boven. Echter al deze factoren samen verklaarden maar 25% van de variantie in de gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie voor de uitschieters naar boven.

1,5 AnhydroGlucitol (Hoofdstuk 5)

Markers voor langere termijn glycemische controle, inclusief fructosamine en HbA_{1c}, weerspiegelen gemiddelde glucose concentraties over 2 en 8 a 10 weken respectievelijk, maar geven geen informatie over GV. Patiënten die goed gereguleerd zijn volgens volgens het HbA_{1c} zouden nog steeds postprandiale hyperglycemie kunnen hebben.

1,5AG spiegels laten zien in patiënten met hoge bloedglucose waarden (hyperglycemie). Daarom is 1,5AG voorgesteld als een marker voor glycemische excursies. We hebben onderzocht of 1,5AG gebruikt zou kunnen worden als een indicator van GV inclusief overall (postprandiale) hyperglycemische episodes in vooraf gedefinieerde HbA_{1c} ranges.

Conclusies

Wij concludeerden dat de testprestaties van 1,5AG om hyperglycemische episodes aan te tonen in matig gereguleerde patiënten (HbA_{1c} ≤ 64 mmol/mol (8%)) matig goed was (AUC of ROC curve 0.73, $p < 0.001$). Maten van GV en hyperglycemische episodes correleerden significant en omgekeerd met 1,5AG bij HbA_{1c} waarden ≤ 64 mmol/mol (8%) en tussen 42 en 64 mmol/mol (6 - 8%). Het meten van 1,5AG naast HbA_{1c} zou GV en postprandiale hyperglycemie aan kunnen tonen, vooral in patiënten met DM die matig gereguleerd zijn.

Beperkingen

De grootste beperking van deze studie was het feit dat alle variabelen werden gemeten op een tijdstip (een 48 uur periode) wat niet volledig de tijdsperiode dekt zoals gereflecteerd wordt door de verschillende gemeten parameters (HbA_{1c} en 1,5AG). Omdat alleen participanten met relatief stabiele glycemische controle in de studie werden geïnccludeerd, veronderstelden we dat de GV maten en gemiddelde bloedglucose, bepaald op dit tijdstip, representatief zijn voor de periode die voorafgaat aan de meting. Ook konden we 1,5AG waarden niet corrigeren voor nierfunctie, maar participanten met ernstige nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd.

1,5AG routinematig in de dagelijkse praktijk ?

1,5AG zou gebruikt kunnen worden als een aanvullende tool om glycemische instelling te monitoren gedurende de afgelopen 2 a 3 weken voorafgaande aan de HbA_{1c} meting. Dit zou patiënten kunnen motiveren om glycemische excursies te monitoren en betere glycemische instelling te bereiken. De keerzijde is de noodzaak van een extra bloedtest, aangezien op dit moment geen thuisstest voor 1,5AG beschikbaar is.

De referentie waarde van 1,5AG is vastgesteld bij personen zonder diabetes en is vrij breed, wat een grote biologische variatie aangeeft in de populatie. Dit en ook het feit dat de 1,5AG concentratie onder invloed is van de hoogte van de gemiddelde bloedglucose en HbA_{1c}, maakt de test minder betrouwbaar en minder makkelijk om te interpreteren. Patiënten kunnen eenvoudig hun glycemische instelling controleren door op relevante tijdstippen zelf controle te verrichten d.m.v. glucose metingen op de vingerprik en elke 3 maanden een HbA_{1c} te laten meten.

Helaas is 1,5AG niet bruikbaar bij zwangere vrouwen, een patiënten groep waar strakke glycemische controle extra belangrijk is, omdat de glomerulaire filtratie kan veranderen tijdens de zwangerschap. Abnormale waarden zijn ook beschreven bij individuen met een abnormale glomerulaire filtratie

bruikbaarheid van 1,5AG vast te stellen, en in het bijzonder bij specifieke patiënten populaties zoals bijvoorbeeld zwangeren.

Associaties tussen verschillende glucose indices en HbA_{1c} (Hoofdstuk 6)

Vaststellen van glucose blootstelling

Er bestaan diverse methoden om postprandiale glycemie of GV te kwantificeren, maar alleen een paar zijn met elkaar en met HbA_{1c} vergeleken. Wij onderzochten de relatie tussen de meest gebruikte indices van GV, gemiddelde glucose, postprandiale glycemie en HbA_{1c} door gebruik te maken van gedetailleerde glucose metingen verkregen onder normale levensomstandigheden in het ADAG studie cohort. Zoals we verwacht hadden, toonde onze analyse dat veel van deze glycemische indices sterk met elkaar gecorreleerd waren binnen elke categorie. Aanvullend bestudeerde we welke bloedglucose waarde(n) van de dag de sterkste voorspelling verleenden voor de gemiddelde bloedglucose, zoals gemeten met HbA_{1c}, waarbij we speciaal focusten op de bijdrage van pre- en postprandiale glucose aan gemiddelde bloedglucose.

Indices van postprandiale glycemie en glucose variabiliteit

Vooraf indices van GV (CONGA, SD van de sensor of van de zelfgemeten glucose dag curven en de MAGE) waren sterk met elkaar gecorreleerd wat weergeeft dat deze berekende maten van variabiliteit bijna identieke informatie geven. MAGE is eerder beschreven als de gouden standaard om GV vast te stellen.

Onze bevindingen tonen dat MAGE en CONGA of de ‘eenvoudige’ standaard deviatie (SD) informatie vangen over variabiliteit in zeer vergelijkbare mate, wat aangeeft dat de keuze gemaakt kan worden op basis van het gemak van de berekening of uit praktische overwegingen. De variabiliteit maten correleerden niet goed met de postprandiale metingen of met indexen van nuchtere of gemiddelde glycemie.

De met de sensor gemeten postprandiale 2-uurs Area Under the Curve (AUC) volgend op een maaltijd correleerde erg goed met de postprandiale metingen m.b.v. de zelfcontroles met de vingerprik. Dit betekent dat de glucose excursie in de uren na een maaltijd betrouwbaar gevangen wordt met een routine vingerprik meting 90 minuten na een maaltijd. Beide postprandiale metingen (d.m.v. een vingerprik of door een sensor) correleren matig met “overall” hyperglycemie zoals gemeten met de sensor (AUC >11.1 mmol/l), gemiddelde bloedglucose en HbA_{1c}.

Een ‘postprandiale stijging’ is in eerdere studies gebruikt om GV en postprandiale glucose vast te stellen maar de definitie en rekenmethode verschilden nogal. Wanneer we de postprandiale stijging

0.51) en met indices van gemiddelde glycemie of hyperglycemie ($\rho = 0.26-0.27$). Van grote postprandiale stijgingen zou verwacht worden dat dat hoge GV reflecteert, echter de correlatie met de GV maten zijn niet sterk ($\rho =$ van 0.41 (SMBG SD) tot 0.54 (CONGA₄)). Daarom, lijken postprandiale glucose stijgingen niet een bevredigende manier om GV mee vast te stellen.

Zoals verwacht correleerde HbA_{1c} goed met gemiddelde bloedglucose van de sensor, de zelfgemeten bloedglucose met de vingerprik en de twee gecombineerd. Bij het verkennen van de bijdrage van de glucosespiegels van zelfgemeten glucose waarden op verschillende tijdstippen van de dag aan het HbA_{1c}, hadden de glucose waarden voor de maaltijd een groter effect op HbA_{1c} dan postprandiale glucosespiegels, vermoedelijk omdat ze meer lijken op de 24-uur glucose spiegels (en dus de lange termijn blootstelling aan glucose).

Dit resultaat was hetzelfde vóór en na inclusie van de nachtelijke bloedglucose index in het regressiemodel. Het leidde verrassenderwijs alleen tot een kleine toename van het aandeel in HbA_{1c} variatie.

Het frequent geciteerde artikel van Monnier concludeerde dat postprandiale glucose spiegels het meeste bijdragen aan HbA_{1c} waarden bij patiënten met een HbA_{1c} < 8.5%, terwijl nuchtere glucose spiegels het meeste bijdragen bij patiënten met een HbA_{1c} > 8.5%.

De berekeningen die deze conclusie ondersteunen werden alleen gebaseerd op AUC metingen verkregen van maaltijd-perioden, en dus hielden ze geen rekening met de bijdrage van blootstelling aan glucose buiten de maaltijden om aan het HbA_{1c}.

Monnier definieerde postprandiale glycemie als de AUC boven ieders individuele nuchtere waarde, terwijl preprandiale glycemie werd gedefinieerd als de AUC tussen 6.1 mmol/l (110 mg/dl) en de gemeten nuchtere bloedglucose voor elk individu. Deze benadering introduceert bias wanneer de associatie tussen deze 2 indexen en HbA_{1c} onderzocht wordt. Individuen met HbA_{1c} waarden van 8.5% zullen sterk de neiging hebben om hogere nuchtere bloedglucose waarden te hebben. Hun postprandiale AUC waarden zullen daarom vals verlaagd zijn omdat alleen excursie boven deze hoge individuele nuchter waarden beschouwd worden als postprandiale glucose blootstelling. Tegelijkertijd verschaft Monnier's definitie hogere preprandiale AUC in dezelfde groep, en dus introduceert hij hiermee het gerapporteerde effect. Dit methodologisch probleem zou kunnen verklaren waarom Monnier's resultaten verschillen van onze bevindingen en van die van anderen.

De vermeende rol van GV en postprandiale glucose als risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetische complicaties zijn gebaseerd op 1) studies die een associatie rapporteren tussen buitensporige postprandiale glucose spiegels en factoren die zouden kunnen lijden tot de ontwikkeling van diabetische complicaties, 2) epidemiologische studies die glucosewaarden 2 uur na een glucose belasting test associeerden met toegenomen mortaliteit en cardiovasculaire ziekten, en 3) een paar klinische studies in erg specifieke subgroepen (bijv. zwangere vrouwen en individuen met een

verschillen en overeenkomsten tussen de verschillende metingen van postprandiale glucose, overall hyperglycemie en GV is belangrijk.

Nuchtere bloedglucose spiegels waren alleen matig gecorreleerd met indexen van hyperglycemie en gemiddelde of postprandiale glucose spiegels.

De glucose metingen in de ADAG studie waren intensief en niet bruikbaar in de dagelijkse praktijk. Metingen van nuchtere, goed getimede postprandiale glucose waarden en HbA_{1c} zijn veel makkelijker inzetbaar in de klinische praktijk.

Sensor versus zelfgemeten bloedglucose waarden met de vingerprik

Conventionele zelfgemeten bloedglucose waarden zijn goed bekend en worden regelmatig gebruikt door de meeste patiënten. Een continue registratie (sensor) heeft het voordeel van uitgebreide bloedglucose gegevens verzameling en heeft een duidelijke educatieve kracht, maar vereist ook aanzienlijke extra middelen, met name van personeel en door educatieve eisen. Dit maakt dat de sensor duurder is in het gebruik in de dagelijkse praktijk maar ook in een research setting. Deze extra middelen zouden kosten effectief kunnen zijn als een betere glycemische instelling het doel is, maar het gebruik van de sensor lijkt niet nodig te zijn om de mate van GV en postprandiale variabiliteit vast te stellen in situaties waar frequente zelf controle plaats kan vinden d.m.v. zelfgemeten bloedglucose.

Beperkingen

Het feit dat participanten een stabiel HbA_{1c} (< 1% HbA_{1c} verandering in de 6 maanden voorafgaand aan de studie) hadden, zou geleid kunnen hebben tot een onderschatting van GV. Echter, er werden hoge waarden van GV gevonden ondanks stabiele waarden van HbA_{1c}. Zelfs al hebben patiënten met T1DM en T2DM verschillende glucose patronen door een verschillende pathofysiologie, het mechanisme van glycering van hemoglobine is waarschijnlijk hetzelfde. Daarom hebben we de glycemische indexen berekend voor de gecombineerde groep.

Conclusies

Er wordt nog steeds gediscussieerd over het belang van glucose excursies en postprandiale glycemie in de dagelijkse controle van diabetes en risico management. Verschillende indices die op verschillende manieren gemeten en berekend zijn, correleren goed binnen elke categorie (variabiliteit, postprandiaal, gemiddelde indices). Variabiliteit indices correleerden zwak met de andere categorieën wat aangeeft dat deze maten andere informatie verschaffen. Echter, indices van postprandiale, gemiddelde “overall” hyperglycemie correleren matig tussen de categorieën.

Onze bevindingen bevestigen dat nuchtere glucose geen goede indicator is van algemene glycemie. Het gemiddelde van alle preprandiale waarden heeft een sterkere relatie met HbA_{1c}, zowel bij patiënten met T1DM en T2DM, vergeleken met de postprandiaal glucose waarden.

Artsen moeten GV zowel kwalitatief als kwantitatief begrijpen en ernaar streven om de variabiliteit te verminderen voordat je probeert om het gemiddelde niveau van de bloedglucose te verlagen. Dit klinkt intuïtief logisch en kan wiskundig worden aangetoond. Als het gemiddelde glucosegehalte 5,6 mmol/L (100 mg/dl) is, maar de SD is 2,2 mmol/L (40 mg/dL), dan kan men voorspellen dat er een onaanvaardbaar hoog aantal ernstige hypoglycemieën zou optreden, hoewel de gemiddelde glucose in het normale bereik ligt.

Dit geldt voor bloedglucose zoals gemeten met zelfcontroles op de vingerprik, laboratorium metingen van veneuze monsters en interstitiële glucose zoals gemeten door de continue registratie. Bij de titratie van basale insuline, is het essentieel om de tussen- de dag (binnen-subject) variabiliteit te kennen van de nuchtere plasmagluucose om de streef glucosewaarde goed in te stellen zodat het risico op hypoglykemie aanvaardbaar is. Helaas zijn deze schattingen van GV zelden verkregen.

GV dient ook als een facet van de kwaliteit van de glycemische controle, nog een reden om GV kwantificeren. Epidemiologische en preklinische studies suggereren dat GV bijdraagt aan het risico van complicaties bij diabetes. Deze hypothese blijft controversieel en zal een actief gebied van onderzoek blijven.

De drie bovenstaande overwegingen, de eis van een goede controle, de wens om de kwaliteit van de glycemische controle te evalueren, en de plausibele link naar complicaties, vormen een belangrijke impuls om methode om GV te kwantificeren, te ontwikkelen, te testen en toe te passen. Om de arts te helpen bij de interpretatie van GV maten, moeten we "normaal waarden" of "referentie waarden" hebben. Gegevens verkregen bij individuen zonder diabetes, zoals gerapporteerd door Mazze en Zhou, kunnen helpen bij het opzetten van een baseline. Echter, deze waarden liggen zo ver van wat wordt waargenomen bij patiënten met diabetes dat zij slechts weinig relevant zijn.

We moeten in staat zijn om de waargenomen variabiliteit te beoordelen in een grote populatie (of populaties) van de mensen met diabetes (T1DM en T2DM). Omdat de meeste maten van GV nauw verwant zijn aan gemiddelde glucose en HbA_{1c} waarden, moeten criteria worden ontwikkeld voor meerdere ranges van de HbA_{1c}-waarden.

Verschillende groepen hebben computerprogramma's ontwikkeld om GV te berekenen. Deze omvatten methoden voor het berekenen van MAGE, software zogenaamde "Gly-culator" en spreadsheets om onder andere SD's te berekenen. Het doel was een standaardisatie te introduceren om daarmee het risico van fouten in de berekeningen te reduceren.

Momenteel is er een overvloed aan maten van GV, en het aantal blijft groeien. We moeten ervoor zorgen dat deze parameters klinisch bruikbaar worden, door het verstrekken van referentiegebieden voor bepaalde categorieën patiënten (gedefinieerd door type diabetes, soort therapie, de mate van glycemische controle door de "gouden standaard" HbA_{1c}). Datareductie moet volledig worden geautomatiseerd, of de glucose data nu worden gegenereerd uit zelfmetingen, continue glucose

Real life glycemische profielen bij individuen zonder diabetes (Hoofdstuk 7)

Glucose profielen verkregen bij gezonde personen onder real-life omstandigheden kunnen dienen als een benchmark voor studies bij patiënten met hyperglycemie. Het huidige begrip van normoglycemia is grotendeels gebaseerd op studies van populaties zonder diabetes, met een beperkt aantal glucose metingen per individu in experimentele omstandigheden. Real-life glycemische profielen van gezonde individuen zijn niet direct beschikbaar.

In de ADAG studie werden real-life glycemische profielen verkregen, waaronder postprandiale glucose waarden van 80 personen zonder diabetes. Het doel was om inzicht te krijgen in glycemische variabiliteit bij individuen zonder diabetes en om te onderzoeken of orale glucose tolerantie test (OGTT) drempels voor verminderde glucosetolerantie (IGT) en diabetes in het echte leven werden overschreden. De mediane tijd van de continue glucose monitoring (over een periode van 3 maanden) was 230 uur per persoon. Dit bood gedetailleerde informatie over glucose profielen onder reële omstandigheden, verschillende mogelijkheden om postprandiale glucose te definiëren, en voldoende metingen voor het betrouwbaar beoordelen van kenmerken van GV (SD).

We vonden dat bijna alle personen (93%) zonder diabetes de IGT drempel van 7,8 mmol/l op een bepaald punt van de dag overschreden en zij brachten een mediaan van 26 minuten (range 0 min - 6 uur 52 min) per dag boven dit niveau door. Acht personen (10%) verbleven al meer dan 2 uur in het IGT bereik. Een op de tien bereikte glucose spiegels van (11,1 mmol/l) wat diagnostisch is voor het stellen van de diagnose diabetes. Deze bevindingen suggereren dat glucosespiegels bij personen zonder diabetes vaak in het IGT bereik zitten en dat een aanzienlijk deel op nog hogere niveaus komt.

Dit wijst erop dat, hoewel de gecontroleerde individuen zonder diabetes in de ADAG studie, geselecteerd op basis van een zeer lage nuchtere bloed glucose, een deel van de blootstelling aan matig verhoogde glucosewaarden uit het zicht bleef, toen we individuen classificeerden op basis op geïsoleerde glucose metingen en HbA_{1c}. Eerdere kleinere studies suggereren vergelijkbare patronen, zij het in meer homogene populaties.

Glucose en HbA_{1c}-waarden van personen zonder diabetes en patiënten met verminderde glucose tolerantie of diabetes zijn onderdeel van een continuüm, er zijn geen strikte afkappunten, maar het is een glijdende schaal.

Tijdens een gestandaardiseerde glucose belasting test (OGTT) is het bekend dat glucose waarden de concentratie van 7,8 mmol/l kunnen overschrijden bij personen met een normale glucosetolerantie. Echter, aangezien de 75g glucose bij de OGTT een extreem vloeibare glucose belasting is in vergelijking met een gemiddelde gemengde maaltijd, vinden we dat onze resultaten op basis van real-

Een beperking van de ADAG studie bij het onderzoeken van individuen zonder diabetes is de afwezigheid van OGTTs bij de screening om diabetes met zekerheid uit te sluiten of patiënten te classificeren als het hebben van verminderde glucose tolerantie. Echter, ons exclusie criterium van een nuchtere glucose $<5,4$ mmol/l is zeer specifiek voor het uitsluiten van diabetes.

Bovendien werd het exclusie criterium van een $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$ in de ADAG studie recent voorgesteld als nieuw diagnosticum voor diabetes. Het gemiddelde HbA_{1c} voor individuen zonder DM in onze studie was aanzienlijk lager: $5,2\%$ (SD 0.3). Bovendien zou het interessant geweest zijn om de oorzaken van glucose schommelingen te analyseren, dit hebben we echter niet gedaan.

HbA_{1c} en gemiddelde bloedglucose tonen sterkere associaties met risicofactoren voor hart- en vaatziekten dan postprandiale glycemie of glucose variabiliteit bij patiënten met diabetes (Hoofdstuk 8)

Beoordeling van de blootstelling aan glucose

Gesuggereerd werd dat verhoogde glucose excursies en postprandiale hyperglycemie unieke risicofactoren zijn van cardiovasculaire ziekten (CVD) en mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus. Een groot deel van het bewijs is gebaseerd op een 2-uur glucose waarde na orale glucosetolerantietest in epidemiologische studies. Behandelingsschema's en richtlijnen focussen steeds meer op postprandiale glucose controle als extra doel naast de gemiddelde glucose controle.

Echter, direct bewijs voor een extra effect van het reguleren van postprandiale glucose - bovenop het effect van lagere gemiddelde glucosewaarden - op relevante diabetische eindpunten is beperkt.

Slechts enkele studies hebben deze hypothese direct getest of vergeleken naast het effect met dat van de totale blootstelling aan glucose (HbA_{1c}) en hebben aangetoond dat postprandiale glucose spiegels en/of GV onafhankelijke mechanismen zijn. Een enkele gerandomiseerde studie vergeleek de effecten van twee insulinesecretagogen met verschillende effecten op postprandiale glucose, en hebben gevonden dat de controle van postprandiale hyperglycemie tot een vermindering van intima-media dikte bij patiënten met T2DM leidt in vergelijking met de controlegroep. Therapie die leidt tot lagere postprandiale glucose spiegels werd geassocieerd met significante reducties in de concentraties van de ontstekingsfactoren IL6 en hs-CRP. Een recente gerandomiseerde klinische studie bij patiënten met T2DM en CVD was geen voorstander van een extra voordeel van het mikken op controle van postprandiale glucose op latere CVD events. Echter, in deze studie zou het verschil het tussen de 2 postprandiale glucose interventie groepen te klein kunnen zijn om dit effect aan te tonen.

We onderzochten de associatie tussen de verschillende indices van glycemie gemeten tijdens elke-dag-activiteiten en metabole CVD risicofactoren (lipiden, hs-C-reactief proteïne, bloeddruk). Om de risicofactoren van hart- en vaatziekten te correleren aan de blootstelling aan glucose. moesten we

postprandiale glycemie definiëren. Zoals we verwacht hadden, bleek uit onze analyse dat veel van deze glycemische indices sterk gecorreleerd waren binnen elke categorie.

In onze studie toonden indices van GV geen significante associaties met cardiovasculaire risicofactoren. GV en postprandiale hyperglycemie waren niet sterker geassocieerd met bekende metabole CVD risicofactoren dan de maten van de gemiddelde glucose. Dit suggereert dat de impact van postprandiale glucose op cardiovasculair risico waarschijnlijk gevangen wordt door de bepaling van de gemiddelde bloedglucose of HbA_{1c}.

Verschillende epidemiologische studies die een verband tussen post-OGTT hyperglycemie en verhoogde CVD en mortaliteit aantonen, hebben geen rekening gehouden met een gemiddelde glucose meting (bijvoorbeeld door HbA_{1c}). Bovendien, de grondige meting van glycemie onder reële omstandigheden in de ADAG studie geeft een betrouwbaardere index van dag tot dag blootstelling dan de gebruikelijke eenmalige meting van glucose spiegels na een OGTT. Bovendien liet intensieve glucose monitoring met diverse methodes het toe om op verschillende manieren postprandiale glucose te definiëren en leverde het voldoende metingen op om de verschillende functies van glycemie zoals GV betrouwbaar te beoordelen.

Van GV is het niet aangetoond dat het geassocieerd is met het ontwikkelen van complicaties in T1DM. In de DCCT bleek GV (van zeven punt glucose dag curve) geen factor te zijn in het ontwikkelen van micro-vasculaire complicaties en pre- en postprandiale glucose waarden droegen evenveel bij aan complicaties van de kleine vaten.

Het CVD risicofactoren die we hebben gekozen, zijn goed gevalideerde of "traditionele" risicofactoren van hart en vaat ziekten (lipiden en de bloeddruk) en een indicator van low-grade ontsteking (hs-CRP). We hebben nagedacht over de mogelijke impact van de behandeling door het verlagen van deze risicofactoren op onze bevindingen. Het uitsluiten van deelnemers met lipiden verlagende of anti-hypertensie behandeling, veranderde de resultaten niet wezenlijk.

De associaties tussen de berekende glycemische indexen en CVD risicofactoren werden onderzocht in individuele lineaire regressiemodellen gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, en het type diabetes. We overwogen het gebruik van multivariate modellen, die zowel gemiddelde als postprandiale glycemie bevatten. We kozen dit model niet omdat gemiddelde bloedglucose en HbA_{1c} nauw verwant zijn aan de maaltijd gerelateerde glucose waarden en bij dergelijke analyses zouden kleine schommelingen te grote invloed hebben

Om een vergelijking van de associaties te vergemakkelijken, werden potentieel verklarende glycemische variabelen gestandaardiseerd in de studie populatie standaarddeviatie (SD). Omdat onze data cross-sectioneel zijn en wij geen informatie over CVD uitkomsten hebben, hebben wij rekening gehouden met manieren om het risico van hart- en vaatziekten te schatten als een continue uitkomst.

instrument niet worden gebruikt. Daarom werd een gecombineerde Z-score berekend uit de gestandaardiseerde cardiovasculaire risicofactoren. Deze Z-score is gebaseerd op de verdeling in de huidige studie populatie (gestandaardiseerd door SD), daarom zijn de resultaten niet vergelijkbaar met andere populaties. Echter, het gebruik van deze score gaf ons een index voor een gecombineerd cardiovasculaire risico voor elk individu.

Onze resultaten ondersteunen niet een unieke rol van postprandiale hyperglycemie in cardiovasculaire ziekten. Monitoring van postprandiale glucose en GV kan belangrijk zijn bij het aanpassen van de behandeling om goede glycemische controle te bereiken en dagelijkse excursies waaronder hypoglykemie te voorkomen, maar onze resultaten suggereren dat interventies om het risico op cardiovasculaire ziekten te verminderen, het beste zijn gericht op het beheersen van gemiddelde glucose en HbA_{1c}.

Beperkingen

De belangrijkste beperking van de studie in deze context is het cross-sectionele karakter. Hoewel het een zeer hoge resolutie heeft, is de glucose controle op korte termijn, en zijn de uitkomsten cardiovasculaire ziekten risicofactoren in plaats van werkelijke gebeurtenissen van cardiovasculaire ziekten. Daarom kan deze studie geen directe conclusies trekken over de impact van postprandiale glucose spiegels of GV op cardiovasculaire eindpunten. Echter, onze resultaten wijzen erop dat indien er een dergelijke effect bestaat, het onwaarschijnlijk is dat het gemedieerd wordt door mechanismen (risicofactoren) onderzocht in onze studie.

Bovendien hadden de deelnemers een stabiel HbA_{1c} bij aanvang (gedefinieerd als <1% verandering in HbA_{1c} tijdens de 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek), en relatief stabiel tijdens het onderzoek. Hierdoor zou GV beperkt geweest kunnen zijn bij de patiënten met diabetes. Echter, hoge waarden van GV werden gezien bij onze mensen ondanks stabiele HbA_{1c} waarden.

Conclusies

Gemiddelde glycemie en HbA_{1c} tonen consistente associaties met risicofactoren voor hart- en vaatziekten op een sterker niveau dan nuchtere glucose en de meeste maten van postprandiale glucose en GV. In onze studie, kunnen de eerder waargenomen associaties tussen GV en postprandiale glucose en gebeurtenissen van hart- en vaatziekten niet worden verklaard door een associatie met bekende metabole risicofactoren voor hart- en vaat ziekten.

Toekomstperspectieven

Het NGSP certificatie proces zal zorgen voor standaardisatie en het IFCC Laboratorium Netwerk zal

Wetenschappelijke rapportage zal geleidelijk veranderen in de SI-eenheden (mmol/mol), terwijl artsen en patiënten DCCT of geschatte gemiddelde glucose waarden zullen blijven gebruiken.

HbA_{1c} zal steeds meer worden gebruikt voor diagnostische doeleinden en in de eerste lijn en in de opkomende landen. Deze toegenomen vraag heeft geleid tot een grotere vraag naar nieuwe en goedkopere HbA_{1c} testsystemen. Deze hogere kosten, in vergelijking met de glucose test, strepen weg tegen gebruiksgemak (geen vasten vereist) en mogelijk minder personele kosten als de glucose tolerantie test niet nodig zal zijn.

Glucose variabiliteit zal de aandacht van diabetes onderzoekers blijven vragen. De vragen die moeten worden aangepakt zijn onder meer: wat is de beste maatstaf van glucose variabiliteit in het dagelijks leven? Hoe GV te definiëren voor verschillende patiëntengroepen en voor verschillende niveaus van de glycemische controle? Hoe dit te implementeren in de dagelijkse klinische praktijk? Nieuwe technologie voor continue glucose monitoring hebben geleid tot de beschikbaarheid van grote aantallen bloedglucosewaarden. Nu hebben we software nodig om klinisch betekenisvolle, dat wil zeggen bruikbare informatie te extraheren uit deze rijke databronnen.

Een andere gebied van aandacht blijft de rol van glucose variabiliteit en oxidatieve stress, en de vermoedelijke relatie met de ontwikkeling van diabetes gerelateerde complicaties. Een beter begrip van de rol van oxidatieve stress en geavanceerde glycerings eindproducten (AGE) in de pathofysiologie van complicaties moet worden verkregen. De nadruk zal verschuiven van postprandiale glucose naar alle aspecten van glucose variabiliteit.

1.5AG werd gepropageerd als klinisch relevante informatie voor patiënten. Nieuwe assay systemen zullen ontwikkeld worden voor thuisgebruik. Dit zal patiënten hopelijk ondersteunen om een stabielere glycemische controle te bereiken en een goede controle te houden. Dit moet in goed gecontroleerde studies worden vastgesteld.

Conclusies

De algemene conclusies van dit proefschrift zijn:

De ADAG studie toonde een eenvoudige lineaire relatie tussen gemiddelde glucose en HbA_{1c} in een klinisch relevante bereik van glucose controle bij patiënten met T1DM en T2DM. Factoren die van invloed zijn op deze relatie zijn; ras/ethniciteit, roken, hoge glucose variabiliteit, veranderde erythropoïese, veranderde erythrocyten levensduur, zwangerschap, nierfalen, bloeding, bloedtransfusie en hemoglobinopathieën.

HbA_{1c} kan in een geschatte gemiddelde bloedglucose worden weergegeven met een standaarddeviatie van 0,87 mmol/l. Het wereldwijde gebruik van geschatte gemiddelde bloedglucose in de klinische praktijk is mislukt.

De wereldwijde standaardisatie hoe HbA_{1c} testresultaten te rapporteren is niet succesvol gebleken. De vergelijkbaarheid van de wereldwijde test is verbeterd, maar de rapportage en interpretatie van HbA_{1c} in klinische gegevens en onderzoeksresultaten op het gebied van diabetes wereldwijd is ingewikkelder geworden.

We vonden dat alle glucose variabiliteit maten bescheiden, maar significante, invloed hebben op de MBG-HbA_{1c} relatie.

Hogere glucose variabiliteit werd geassocieerd met hogere HGI. Maten van glucose variabiliteit (SD, MAGE en CONGA₄) en fructosamine zijn sterk gecorreleerd met HGI en hoge outlier-status.

De glucose variabiliteit maat SD en roken verklaarden de grootste fractie van uitschieter status voor de hoge uitschieters. Deze variabelen samen verklaren slechts ongeveer 13% van de variantie in de gemiddelde bloedglucose-HbA_{1c} relatie.

1,5AG zou naast HbA_{1c} glucose variabiliteit en postprandiale hyperglycemie kunnen identificeren, vooral bij matig gecontroleerde diabetes patiënten.

In het algemeen waren berekeningen op basis van de continue glucose registratie niet meer informatief dan op basis van frequente zelfgemeten 7-punt dag curve.

Indices van glucose variabiliteit correleren niet sterk met indices van nuchtere, postprandiale of totale hyperglycemie.

Het gemiddelde van alle pre-prandiale glucosewaarden had een grotere impact op HbA_{1c} dan postprandiale glucosewaarden bij individuen met T1DM en T2DM.

Personen zonder diabetes zitten onder real-life omstandigheden een aanzienlijke hoeveelheid van de tijd met hun bloedsuikerspiegels op waarden geclassificeerd als 'pre diabetes' of zelfs diabetes.

Bij patiënten met diabetes tonen gemiddelde glycemie en HbA_{1c} een sterkere en consistentere associatie met risicofactoren voor hart- en vaatziekten dan nuchtere glucose of postprandiale glucosewaarden of maten van glucose variabiliteit.