

University of Groningen

## Determinants of HbA1c in non-diabetic children and adults

Jansen, Hanneke

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Jansen, H. (2011). *Determinants of HbA1c in non-diabetic children and adults*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### 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.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

### SAMENVATTING

---

HbA<sub>1c</sub> ontstaat door de versuikering van hemoglobine, het belangrijkste bestanddeel van rode bloedcellen. In het bloed bindt een glucosemolecuul (niet-enzymatisch) met een aminozuur van de  $\beta$ -keten van hemoglobine. Deze reactie gaat door tijdens de gehele levensduur van hemoglobine in de circulatie. Omdat rode bloedcellen vrij permeabel zijn voor glucose, geeft de HbA<sub>1c</sub> waarde een beeld van de gemiddelde glucose concentratie in het bloed over de afgelopen 120 dagen, zijnde de gemiddelde levensduur van rode bloedcellen.

HbA<sub>1c</sub> wordt op dit moment gebruikt als maat voor de gemiddelde glucoseconcentratie over langere tijd en tevens als voorspeller van het risico op het ontwikkelen van complicaties bij mensen met diabetes. Onlangs heeft een internationaal expert comité officieel aangeraden om HbA<sub>1c</sub> ook te gaan gebruiken om diabetes te diagnosticeren. Tevens hebben meerdere studies bij mensen zonder diabetes een associatie aangetoond tussen de hoogte van het HbA<sub>1c</sub> en het risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten, en het is bekend dat dit cardiovasculaire risico accumuleert gedurende het verloop van het leven. Dientengevolge kan men een toename en een verandering in het gebruik van HbA<sub>1c</sub> verwachten. Om die reden is het belangrijk meer inzicht te krijgen in de normale verdeling van HbA<sub>1c</sub> bij kinderen van alle leeftijden zonder diabetes. Tevens is het belangrijk de kennis over alle factoren die het HbA<sub>1c</sub> bepalen, de zgn. determinanten, te vergroten.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift is het onderzoeken van determinanten van HbA<sub>1c</sub> bij kinderen en volwassenen zonder diabetes.

**Hoofdstuk 2** geeft de resultaten weer van onze studie naar de verdeling van HbA<sub>1c</sub> bij 8-12 maanden oude zuigelingen. Voor deze studie werd HbA<sub>1c</sub> gemeten bij 86 zuigelingen zonder diabetes die allen deelnamen aan het Groningen Expert Center for Kids with Obesity (GECKO)-Drenthe geboortecohort. In deze groep zuigelingen was het HbA<sub>1c</sub> normaal verdeeld met een gemiddeld (SD) HbA<sub>1c</sub> van 5.38% (0.24), en een range van 4.8-6.0% (of een gemiddeld (SD) HbA<sub>1c</sub> van 35.29 mmol/mol (2.65), en een range van 29.1-42.1 mmol/mol). Leeftijd, geslacht, geboortegewicht, duur van de borstvoeding, anthropometrie and body mass index (BMI) van de moeder waren allen niet geassocieerd met HbA<sub>1c</sub>. We concluderen uit deze studie dat HbA<sub>1c</sub> normaal is verdeeld bij zuigelingen zonder diabetes, met een relatief hoog gemiddeld (SD) HbA<sub>1c</sub> van 5.38% (0.24), en voorts dat er geen associatie is tussen bekende risicofactoren voor type 2 diabetes en HbA<sub>1c</sub> bij zuigelingen zonder diabetes.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van ons onderzoek naar de verdeling en determinanten van HbA<sub>1c</sub> bij Nederlandse kinderen van 8-9 jaar oud zonder diabetes. In een groep van 788 kinderen zonder diabetes die allen deelnamen aan de PIAMA geboortecohort studie vonden we dat HbA<sub>1c</sub> normaal verdeeld was met een gemiddeld (SD) HbA<sub>1c</sub> van 4.9% (0.33), range 3.5-6.0. HbA<sub>1c</sub> was

---

---

significanter hoger bij jongens en bij kinderen van moeders met zwangerschapsdiabetes en er was een negatieve associatie tussen hemoglobine en HbA<sub>1c</sub>. Deze resultaten suggereren dat HbA<sub>1c</sub> niet alleen de voorafgaande bloed glucose concentraties weergeeft, maar dat HbA<sub>1c</sub> tevens wordt bepaald door andere niet-glycemische factoren.

**Hoofdstuk 4** geeft de resultaten weer van onze studie naar de associatie tussen (lifestyle) determinanten en HbA<sub>1c</sub> op de leeftijd van 12 jaar en het effect van groei op de verandering in HbA<sub>1c</sub> tussen de leeftijd van 8 en 12 jaar. Voor deze studie werd HbA<sub>1c</sub> gemeten bij 955 kinderen zonder diabetes die allen deelnamen aan de PIAMA geboortecohort studie. Bij 363 van deze kinderen was tevens een HbA<sub>1c</sub> gemeten op de leeftijd van 8 jaar. In deze studie werd er geen significante associatie gevonden tussen bekende risicofactoren voor insuline resistentie en HbA<sub>1c</sub> op de leeftijd van 12 jaar. De gemiddelde (SD) verandering in HbA<sub>1c</sub> tussen de leeftijd van 8 en 12 jaar was 0.6 (0.7) mmol/mol per jaar. HbA<sub>1c</sub> bleek redelijk constant over de tijd omdat 68.9% van de kinderen in hetzelfde quintiel bleven of een HbA<sub>1c</sub> hadden in één quintiel hoger of lager op 8-jarige leeftijd in vergelijking met op 12-jarige leeftijd. Zowel antropometrische maten als de verandering in antropometrische maten waren niet geassocieerd met de verandering in HbA<sub>1c</sub>. Uit de resultaten van deze studie kan worden geconcludeerd dat HbA<sub>1c</sub> bij kinderen zonder diabetes redelijk stabiel is over de tijd, en dat HbA<sub>1c</sub> wordt bepaald door factoren die ook redelijk constant zijn over de tijd. Het gebrek aan associaties tussen bekende risicofactoren voor insuline resistentie en HbA<sub>1c</sub> suggereert wederom dat HbA<sub>1c</sub> bij kinderen zonder diabetes relatief weinig wordt beïnvloed door glycemische factoren.

**Hoofdstuk 5** geeft de resultaten weer van de studie naar de associatie tussen "omgevingsfactoren", genetische factoren, en gen-omgevingsinteracties en HbA<sub>1c</sub> bij 2.921 Nederlandse volwassenen zonder diabetes allen deelnemend aan de LifeLines cohort studie. In deze populatie vonden we dat leeftijd, geslacht, BMI, nuchter plasma glucose, MCH (mean corpuscular haemoglobin), MCHC (mean corpuscular haemoglobin concentration), roken en alcohol consumptie allemaal onafhankelijk geassocieerd zijn met HbA<sub>1c</sub>. Een volledig model met deze acht "omgevingsfactoren" verklaarde 26.2% van de variantie in HbA<sub>1c</sub> en nuchter plasma glucose droeg slechts minder dan de helft bij aan deze verklaarde variantie, namelijk 10.9%. Tevens konden we de associatie tussen drie van de 12 eerder geïdentificeerde single-nucleotide polymorphisms (SNPs) en HbA<sub>1c</sub> repliceren. De berekende genetische risico scores (GRSs) (berekend door het optellen van het gewogen effect van de HbA<sub>1c</sub>-verhogende allelen) waren onafhankelijk geassocieerd met HbA<sub>1c</sub> en verklaarden 0.2% van de variantie in HbA<sub>1c</sub>. We categoriseerden de 12 eerder geïdentificeerde SNPs in "glycemisch" en "niet-glycemisch" overeenkomstig de verwachte manier waarop ze HbA<sub>1c</sub> beïnvloedden en we berekenden GRSs voor deze twee groepen apart. Het effect van de "niet-glycemische GRS" bleek

---

## SAMENVATTING

### SAMENVATTING

---

kleiner bij vrouwen dan bij mannen en er was een afname van het effect van de GRS van alle 12 SNPs bij een toename in BMI. Al deze resultaten suggereren dat HbA<sub>1c</sub> wordt bepaald door andere factoren naast voorafgaande glucose concentraties, hetgeen serieuze vragen opwerpt over het gebruik van HbA<sub>1c</sub> voor het diagnosticeren van diabetes.

Een international expert comité heeft onlangs aangeraden HbA<sub>1c</sub> te gaan gebruiken bij het diagnosticeren van diabetes.

**Hoofdstuk 6** omvat een discussie waarin ik belangrijke tekortkomingen bespreek van HbA<sub>1c</sub> als diagnosticum voor diabetes.

Het vinden van de beste manier om diabetes te diagnosticeren is een uitdaging geweest gedurende vele jaren. Het stellen van de diagnose op basis van het risico op het ontwikkelen van complicaties veroorzaakt door de hyperglycemie in plaats van de hyperglycemie zelf is hoogstwaarschijnlijk het meest klinisch relevant. En omdat HbA<sub>1c</sub> veel wordt gebruikt als maat voor het risico op het ontwikkelen van complicaties lijkt het gebruik van HbA<sub>1c</sub> voor het diagnosticeren van diabetes een logische stap. Er zijn echter belangrijke bezwaren tegen het gebruik van een HbA<sub>1c</sub> level  $\geq 6.5\%$  voor het stellen van de diagnose diabetes.

Ten eerste heeft onderzoek aangetoond dat er een continue relatie bestaat tussen HbA<sub>1c</sub> en het optreden van cardiovasculaire complicaties ook in de niet-diabetische range van HbA<sub>1c</sub>. Een afkapwaarde van 6.5% leidt dus tot onderbehandeling van veel mensen at risk voor het ontwikkelen voor cardiovasculaire ziekten. Tevens lijken andere factoren naast glycemie van invloed te zijn op HbA<sub>1c</sub>, zoals bijvoorbeeld de "glycation gap". Maar ook genetische factoren, de levensduur van rode bloedcellen, leeftijd en ethniciteit beïnvloeden HbA<sub>1c</sub> onafhankelijk van bloed glucose concentraties. Substantiële effecten van deze factoren op HbA<sub>1c</sub> zal belangrijke consequenties hebben voor het gebruik van HbA<sub>1c</sub> als diagnosticum voor diabetes. Tot slot zijn er ook een aantal praktische bezwaren, zoals hemoglobine varianten, assay imprecisie en kosten, en de vertraging bij het stellen van de diagnose, die tegen het gebruik van HbA<sub>1c</sub> voor het diagnosticeren van diabetes pleiten.

Concluderend kan worden gesteld dat HbA<sub>1c</sub> grote mogelijkheden biedt als continue marker voor het bepalen van het cardiovasculaire risico, zowel bij patiënten met als bij patiënten zonder diabetes. Maar de resultaten weergegeven in dit proefschrift laten zien dat de variatie in HbA<sub>1c</sub> ook wordt veroorzaakt door andere factoren naast glycemie, en dit maakt HbA<sub>1c</sub> ongeschikt als diagnosticum voor diabetes.

Overgewicht komt steeds vaker voor bij kinderen en adolescenten, en is geassocieerd met ernstige gezondheidsproblemen op korte en lange termijn. Het is onder andere bekend dat overgewicht een belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van insuline resistentie, ook bij kinderen. Deze

---

---

insuline resistentie leidt tot hogere bloedglucosewaarden en dus hogere HbA<sub>1c</sub> waarden. Er is slechts beperkte, eenduidige kennis over de risicofactoren en de juiste behandeling van overgewicht bij kinderen.

Hoofdstuk 7 en hoofdstuk 8 zijn twee aanvullende hoofdstukken over overgewicht bij kinderen.

**Hoofdstuk 7** omvat een samenvatting van de resultaten van de Cochrane review die wij schreven met als doel de effectiviteit van verschillende interventies voor de behandeling van overgewicht bij kinderen en adolescenten te bepalen. Voor deze review werden acht databases doorzocht van 1985 tot mei 2008. Randomised controlled trials (RCTs) naar de effecten van lifestyle veranderingen (te weten dieet, lichamelijke activiteit en gedragstherapie), medicijnen en chirurgische interventies voor de behandeling van overgewicht bij kinderen met een follow-up van minimaal zes maanden werden geselecteerd en twee reviewers bepaalden onafhankelijk van elkaar de kwaliteit van de trials en extraheerden de data. We includeerden uiteindelijk 64 RCTs met in totaal 5.230 deelnemers. Meta-analyses lieten een reductie zien in overgewicht na 6 en 12 maanden follow-up bij: i) life-interventies bij kinderen (jonger dan 12 jaar); en bij ii) lifestyle-interventies bij adolescenten (ouder dan 12 jaar) met of zonder toevoegen van orlistat of sibutramine. Verschillende bijwerkingen werden genoemd in de medicatie RCTs. Ondanks dat er te beperkte data van voldoende kwaliteit beschikbaar is om één type behandeling aan te raden boven een andere behandeling, laat deze review wel zien dat een gecombineerde gedragsmatige lifestyle interventie kan leiden tot een significante en klinisch relevante afname in de mate van overgewicht bij kinderen en adolescenten. Bij obese adolescenten kan het toevoegen van orlistat of sibutramine aan de life-style interventie worden overwogen, hoewel deze keuze goed moet worden afgewogen tegen de potentiële bijwerkingen van deze medicatie.

**Hoofdstuk 8** beschrijft de resultaten van onze studie naar energie inname en lichamelijke activiteit tijdens de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) met intermitterend dexamethasone (DEXA), met als doel een verklaring te vinden voor de toename in gewicht die vaak wordt gezien bij kinderen die behandeld worden voor ALL. Voor deze studie werden BMI, energie inname en lichamelijke activiteit gemeten bij 16 ALL patiënten die in de onderhoudsfase zaten van hun behandeling voor leukemie en bij 17 gezonde controle kinderen. ALL patiënten werden gemeten tijdens behandeling met dexamethasone ("on DEXA") en op momenten van de behandeling zonder dexamethasone ("off DEXA"). We vonden een gemiddelde (SD) toename in BMI z-score van 1.4 (1.1) bij ALL patiënten. Energie inname on DEXA was groter, en de energie inname off DEXA was kleiner in vergelijking met de energie inname van de gezonde controle kinderen. Lichamelijke activiteit on DEXA was kleiner in vergelijking met gezonde controle kinderen, terwijl er geen verschil was

---

## SAMENVATTING

## SAMENVATTING

---

tussen de lichamelijke activiteit van de ALL patiënten off DEXA en gezonde controle kinderen. We concludeerden naar aanleiding van deze resultaten dat de toename in gewicht die vaak wordt gezien bij patiënten tijdens hun behandeling voor ALL mogelijk ontstaat door een toename in energie inname en

---

