

ANALYSENYTT

Februar 2016

Hormonlaboratoriet anbefaler å måle både anti-GAD og anti-IA2 ved utredning av type 1 diabetes / LADA.

Autoimmune reaksjoner er en viktig årsak til ødeleggelsen av β -cellene i pankreas og det medfølgende bortfall av insulinsekresjonen ved type I diabetes. Det er publisert en rekke arbeider som viser nytten av å bestemme ulike sirkulerende øycelle autoantistoffer (ICA) for prediksjon av type I diabetes. Islet Autoantibody Standardization Program (IASP) (tidligere kalt The Diabetes Autoantibody Standardization Program (DASP)) har som mål å forbedre og standardisere måling av ulike autoantistoffer assosiert med type 1 diabetes.

Omtrentlig hvert andre år arrangeres det en workshop i regi av IASP hvor det sendes ut totalt 140 prøver fra pasienter som nylig er blitt diagnostisert med type 1 diabetes og ikke diabetiske kontroller. Hormonlaboratoriet er en av mange laboratorier som deltar og analyserer de tilsendte prøvene for autoantistoffer mot både glutaminsyre dekarboksylase (anti-GAD), protein tyrosin fosfatase-intracellulær del (anti-IA2), insulin (anti-IAA) og sinktransporter T8 (anti-ZnT8). I etterkant får deltagerne tilsendt en rapport som viser beregnet sensitivitet og spesifisitet for de ulike analysene.

Hormonlaboratoriets resultater fra de to siste workshopene ble som følger (i %):

Analyse	IASP 2015		IASP 2016	
	<i>Sens</i>	<i>Spes</i>	<i>Sens</i>	<i>Spes</i>
anti-GAD	44	88,9	54	97,8
anti-IA2	70,8	100	66	100
anti-IAA	8	100	8,2	100
anti-ZnT8	49	98,9	50	98,9
anti-GAD og anti-IA2*	85,1	88,4	82,0	97,8

* Prøven defineres som positiv dersom minst en av analysene er positiv.

En analyses sensitivitet og spesifisitet er i IASP definert som treffsikkerhet i forhold til å skille kontroller fra pasienter med diagnostisert type 1 diabetes. Selv blant type 1 diabetikere er det uvanlig å uttrykke alle fire autoantistoffene, derfor vil det i IASP resultatene bli en del prøvesvar som blir registrert som falsk negative, noe som vil redusere sensitiviteten for aktuelle antistoff. Dvs. en test for et autoantistoff som er mer sjeldent uttrykt, vil høyst sannsynlig komme ut med lavere sensitivitet enn en test for et mer vanlig uttrykt autoantistoff, -og dette er noe av forklaringen på den lave sensitiviteten vi ser for anti-IAA analysen.

Sensitivitet og spesifisitet: Eksempel på beregning hvor vi har brukt Hormonlaboratoriets IASP 2016 resultater for anti-GAD analysen.

Diagnostiserte Type I diabetikere i IASP 2016 50	Friske kontroller i IASP 2016 90
Sanne positive anti-GAD resultater 27	Falske positive anti-GAD resultater 2
Falske negative anti-GAD resultater 23	Sanne negative anti-GAD resultater 88
Sensitivitet Sanne positive/ antall Type I diagnostiserte $27/50 = 0,54 = \mathbf{54\%}$	Spesifisitet Sanne negative/antall friske kontroller $88/90 = 0,978 = \mathbf{97,8\%}$

Vi ser at også sensitiviteten til anti-GAD analysen, som er den autoantistoff analysen vi mottar flest prøver til ved Hormonlaboratoriet, er noe lav, - dvs **tester man kun for anti-GAD er det relativt stor sannsynlighet for å ikke oppdage at pasienten har type I diabetes da testen kun slår positivt ut på ca 50% av diagnostiserte type I diabetikere**. Anti-IA2 analysen derimot har bedre sensitivitet, -men ved å analysere en prøve for både anti-GAD og anti-IA2, og definere prøven som positiv dersom den er positiv for ett eller begge antistoffene, så finner vi at det gir betydelig økt sensitivitet (se første tabell, nederste rad). Vi undersøkte også hvordan det å legge til ytterligere analyser (anti-IAA og anti-ZnT8) påvirket sensitivitet og spesifisitet, men i dette tilfellet ga det ingen eller svært liten effekt.

I tillegg til å se hvordan de ulike autoantistoff analysene presterer i forhold til hverandre og i forhold til andre laboratorier og metoder, bruker Hormonlaboratoriet også IASP resultatene til å vurdere gjeldende cut-off grenser. For å teste om dagens cut-off grenser er fornuftige, analyseres resultatene ved hjelp av ROC kurver. En ROC kurve brukes blant annet til å vurdere optimal cut-off grense for en test, dvs den

verdi som gir flest mulig sanne positive samtidig med færrest mulig falske positive. Med andre ord kan man bruke ROC kurven til å se hvordan en endring i cut-off påvirker sensitivitet og spesifisitet. Senker man cut-off grensen for en analyse vil man finne flere sanne positive og dermed øke sensitiviteten, men man vil også få flere falske positive som gir redusert spesifisitet. Basert på ROC analyser av Hormonlaboratoriets IASP resultater 2015 og 2016 er det ikke funnet grunnlag for å endre dagens cut-off grenser for noen av våre autoantistoff analyser.

Konklusjon:

Basert på IASP 2015 / 2016, og fordelene med økt sensitivitet ved å måle både anti-GAD og anti-AI2, anbefaler Hormonlaboratoriet først og fremst å teste for disse to auto-antistoffene ved utredning av mistenkt type I diabetes / LADA.

