

# DIABETES

DAS PRAXISFORUM DER ÖSTERREICHISCHEN DIABETES GESELLSCHAFT

# FORUM

4/2010

**ÖDG** Österreichische Diabetes Gesellschaft  
helfen, heilen, forschen

- **Beurteilung der Glykämiekontrolle in Umbruch**
- **Vom Analyseartefakt zum Goldstandard der Diabeteskontrolle**
- **Weltweite HbA<sub>1c</sub> –Standardisierung nach IFCC  
Fakten und Hintergründe**
- **Labors messen weiter wie gewohnt**
- **Beurteilung der Stoffwechselkontrolle  
HbA<sub>1c</sub> ist nicht alles**
- **HbA<sub>1c</sub> als Kriterium für die Diabetesdiagnose**
- **Probleme der HbA<sub>1c</sub> –Bestimmung bei Nierenversagen**

In Zusammenarbeit mit der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Qualitätssicherung und  
Standardisierung medizinisch-  
diagnostischer Untersuchungen



## HbA<sub>1c</sub> neu

Alle Informationen zur Umstellung der  
HbA<sub>1c</sub>-Analytik auf das IFCC-Referenzsystem



MedMedia  
Verlags Ges.m.b.H.

+++ **40 Jahre HbA<sub>1c</sub>**: Vom Analyseartefakt zum Goldstandard der Diabeteskontrolle +++  
+++ Prognostischer Stellenwert des HbA<sub>1c</sub>: mikro- und makrovaskuläre Evidenz +++  
+++ HbA<sub>1c</sub> in der Diabetesdiagnose und bei Nierenversagen +++ HbA<sub>1c</sub> und glykämische Variabilität +++  
+++ **Kongressnachlese**: 46. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes, Stockholm 2010 +++

Sehr geehrte Frau Kollegin,  
sehr geehrter Herr Kollege!



**Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Guntram Schernthaner**

Herausgeber  
DIABETES FORUM

## Beurteilung der Glykämiekontrolle im Umbruch

Es mag überraschen, dass die vorliegende Ausgabe von DIABETES FORUM nicht, wie sonst üblich, der Vermeidung oder Behandlung einer der zahlreichen Diabeteskomplikationen gewidmet ist und auch nicht die diesbezüglichen therapeutischen Entwicklungen aufgreift und kommentiert. Thema dieses Heftes ist vielmehr schlicht das HbA<sub>1c</sub> – DiabetologInnen und DiabetespatientInnen bekannt als Ausdruck der längerfristigen Blutzuckereinstellung und somit auch als Maß für das Ansprechen auf die antidiabetische Therapie.

Dass wir dieses auf den ersten Blick eher theoretische Thema gewählt haben, ist zwei Entwicklungen geschuldet, deren Folgen für die therapeutische Praxis der Diabetologie zweifellos weitreichend sein werden: Mit 1. Jänner 2011 erfolgt weltweit die Umstellung der HbA<sub>1c</sub>-Analytik auf das neue Referenzsystem der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), dessen Implementierung von der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) im Konsens mit der IFCC beschlossen wurde (ADA/EASD/IFCC Consensus Committee, *Diabetes Care* 30:2399, 2007). Ein weiterer wichtiger Punkt sind die vor allem in den USA immer stärker werdenden Bestrebungen, das HbA<sub>1c</sub> als Screening- und Diagnosekriterium des Diabetes mellitus zu nutzen.

Es besteht kein Zweifel daran, dass die Diabetestherapie, wie wir sie heute kennen, ohne die Messung des HbA<sub>1c</sub> nicht denkbar wäre. Erst die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung hat es möglich gemacht, die Qualität der Stoffwechseleinstellung unabhängig von kurzfristigen Blutzuckerschwankungen zu evaluieren und die Diabeteskontrolle an objektivierbaren, interindividuell gültigen Zielwerten auszurichten. Die Bedeutung dieses Surrogatparameters für die Diabetologie lässt sich auch daran ermesen, dass die PubMed-Suche nach den Stichworten „HbA<sub>1c</sub>“ und „Diabetes“ nahezu 20.000 Publikationen zutage fördert.

Umso erstaunlicher ist es, dass es noch vor wenigen Jahren auch an Orten mit hervorragender Gesundheitsversorgung nicht immer möglich war, Therapieentscheidungen anhand von verlässlichen, d. h. vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Messwerten zu treffen. Die internationale Standardisierung der HbA<sub>1c</sub>-Analytik kann daher als Meilenstein in der diabetologischen Entwicklung gelten. Dabei ist die labortechnische Implementierung des IFCC-Standards zumindest in Österreich bereits

größtenteils umgesetzt, sodass sich die formelle Einführung des neuen Standards – trotz neuer Einheit [mmol/mol] – in der Praxis wohl recht unspektakulär gestalten wird. Wie Prof. Mauro Panteghini, als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Exekutivkomitees der IFCC eine der Schlüsselpersonen hinter der HbA<sub>1c</sub>-Standardisierung, bei uns in DIABETES FORUM ausführt, erfolgen die Routinemessungen in den Blutproben der Patienten ohnehin mit den bisher verwendeten, allerdings nach weltweit einheitlichem Standard kalibrierten Assays.

Natürlich hat das HbA<sub>1c</sub> auch seine Limitationen, zum einen im Zusammenhang mit verschiedenen hämatologischen Anomalien, zum anderen dadurch, dass Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker wichtige Informationen liefern, die aus dem HbA<sub>1c</sub>-Wert nicht ablesbar sind. Auf beide Aspekte wird in diesem Heft detailliert eingegangen.

Aufgrund der beschränkten Aussagekraft des HbA<sub>1c</sub> unter bestimmten Bedingungen, aber auch mit Verweis auf die unzureichende analytische Standardisierung hat die Österreichische Diabetes Gesellschaft in ihren Praxisleitlinien 2009 noch den Standpunkt vertreten, dass die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> zur Diabetesdiagnose derzeit nicht empfohlen werden kann (Roden, *Wien Klin Wochenschr* 121[Suppl 1]:S5, 2009). Wenige Monate später hat die ADA (*Diabetes Care* 33[Suppl 1]:S11, 2010) ihre Therapiestandards aktualisiert. Eine der markantesten Neuerungen in diesem Papier ist die Empfehlung, neben pathologischen Nüchternblutzucker- oder OGTT-Werten auch ein HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6,5 % als Kriterium der Diabetesmanifestation zuzulassen. Eine ähnlich lautende Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation ist in Vorbereitung.

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat auf diese Entwicklung schon reagiert und in einer Stellungnahme die HbA<sub>1c</sub>-Messung als Option für die Diabetesdiagnose mit Einschränkungen gutgeheißen – unter der Voraussetzung allerdings, dass die eingesetzten Analysetechniken nach internationalen Standards zertifiziert sind (<http://profi.diabetesde.org/stellungnahmen>). Mit der erfolgreichen Implementierung des IFCC-Referenzsystems kann diese Forderung als erfüllt gelten. Inwieweit bzw. wie rasch sich das HbA<sub>1c</sub> in der Diabetesdiagnose dann auch bei uns durchsetzen wird, bleibt abzuwarten.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner

40 Jahre HbA<sub>1c</sub>

# Vom Analyseartefakt zum Goldstandard der Diabeteskontrolle

Mitte der 1960er-Jahre stieß der Immunologe Samuel Rahbar in Blutproben von Diabetikern auf ein Hämoglobin mit ungewöhnlichen Ladungseigenschaften. Die später als HbA<sub>1c</sub> identifizierte Variante des Blutfarbstoffs ist heute unangefochtener Goldstandard für die Beurteilung der Glykämiekontrolle. Der Urheber der weitreichenden Entdeckung musste lange auf Anerkennung warten.

**H**ämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bezeichnet jene Fraktion des adulten Typ-1-Hämoglobins (HbA<sub>1</sub>), die glykiert, d. h. in irreversibler nichtenzymatischer Bindung mit Glukose vorliegt; dabei stellt die N-terminale Aminosäure Valin in der Betakette des Moleküls die bevorzugte Bindungsstelle dar (Shaklai et al., *J Biol Chem* 1984). HbA<sub>1</sub> ist

mit einem Anteil von 98 % die dominierende Hämoglobin-Komponente, somit entspricht der HbA<sub>1c</sub>-Wert näherungsweise dem Anteil glykierter Hämoglobine am Gesamthämoglobin. Bei

Molekülstruktur des Hämoglobins – zur damaligen Zeit eines der Modellproteine der biochemischen Forschung – ab dem Jahr 1963 immer wieder auf eine Molekülvariante stieß, die bei der elektrophoretischen Trennung besonders schnell wanderte und vor allem in Proben von Diabetespatienten mit schlechter Blutzuckereinstellung zu finden war. Nach der Publikation eines Berichtes über ein „abnormes Hämoglobin in roten Blutzellen von Diabetikern“ (Rahbar, *Clin Chim Acta* 1968) setzte Rahbar seine Untersuchungen in den USA fort und konnte schon im Folgejahr zeigen, dass das von ihm gefundene Hämoglobin strukturell mit einer von Allen et al. (*J Am Chem Soc* 1958) als HbA<sub>1c</sub> beschriebenen Fraktion des Blutfarbstoffs identisch ist (Rahbar et al., *Biochem Biophys Res Comm* 1969). HbA<sub>1c</sub> galt zu diesem Zeitpunkt als Analyseartefakt ohne physiologische Bedeutung. Diese Einschätzung änderte sich grundlegend, nachdem Rahbar et al. (*Diabetes* 1969) berichteten, dass das HbA<sub>1c</sub> bei Diabetespatienten im Vergleich zu Nichtdiabetikern um den Faktor 2–3 erhöht ist.

Kurz darauf kehrte Rahbar in den Iran zurück und war in die Weiterentwicklung und Patentierung von Methoden zur Separation und Detektion von glykierten Hämoglobinen, die auf seinen Arbeiten aufbauten, nicht mehr eingebunden. Erst 1996, anlässlich der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Wien, wurde Samuel Rahbar für seine Verdienste um die Diabetologie die Ehrenmitgliedschaft der EASD verliehen.

## Analytische Verfahren für die Hämoglobinseparation

Nachdem mehrere Arbeitsgruppen (z. B. Trivelli et al., *NEJM* 1971; Koenig et al., *NEJM* 1976) gezeigt hatten, dass erhöhte HbA<sub>1c</sub>-Werte nicht nur charakteristisch für Diabetespatienten sind, sondern auch Aufschluss über die Qualität der Stoffwechseleinstellung geben können (**Abb. 1**), wurde ab den 1980er-Jahren intensiv an immer neuen



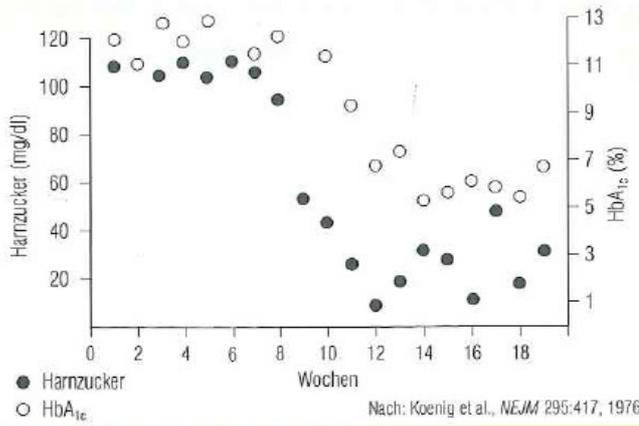
**Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner**  
1. Medizinische Abteilung,  
Rudolfstiftung Wien

Personen liegt dieser Prozentsatz üblicherweise im Bereich zwischen 4 und 6 %.

Der relative Anteil glykierter HbA<sub>1</sub>-Moleküle wird in erster Linie durch die Glukosekonzentration im Umgebungsmilieu der roten Blutzellen und durch die Kontaktzeit bestimmt. Entsprechend gilt der HbA<sub>1c</sub>-Wert als Ausdruck der Blutzuckerbelastung in einem Zeitraum von bis zu 120 Tagen (der mittleren Lebenszeit humaner Erythrozyten) vor der Probennahme. Neuere Arbeiten zeigen, dass der HbA<sub>1c</sub>-Wert zu ca. 50 % durch die mittlere Blutzuckerkonzentration in den 30 Tagen vor der Blutentnahme determiniert wird und die 30 Tage davor weitere 20–25 % zum HbA<sub>1c</sub> beitragen (Tahara et al., *Diabetes Care* 2006). Kurzfristige Blutzuckerschwankungen haben auf das HbA<sub>1c</sub> keinen Einfluss.

## Die Teheran-New-York-Connection

Den ersten Schritt auf dem Weg des HbA<sub>1c</sub> zum Goldstandard der diabetischen Verlaufskontrolle markieren Arbeiten des Immunologen Samuel Rahbar an der Universität Teheran (Iran), der bei der Suche nach Variationen in der



**Abb. 1:** Verlauf von Harnzucker (Wochenmittel von 4 semiquantitativen Messungen/Tag) und HbA<sub>1c</sub> bei 5 hospitalisierten Diabetespatienten (Nüchternblutzucker: 280–450 mg/dl)

**Störfaktoren, die unabhängig vom glykämischen Status den HbA<sub>1c</sub>-Wert beeinflussen können**

HbA <sub>1c</sub> „falsch tief“	HbA <sub>1c</sub> „falsch hoch“
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin S, Hämoglobin C</li> <li>• Hämoglobin D *</li> <li>• hämolytische Anämie</li> <li>• kongenitale Sphärozytose</li> <li>• akuter Blutverlust</li> <li>• Zustand nach Erythrozyten-Transfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fetales Hämoglobin &gt; normal oder 0,5 %</li> <li>• Urämie (mit oder ohne Hämodialyse)</li> <li>• chronische Eisenmangelanämie</li> <li>• Hypertriglyceridämie</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Acetylsalicylsäure</li> <li>• β-Lactam-Antibiotika</li> <li>• Bleivergiftung</li> <li>• Hydroxyurea</li> </ul>

\* Falls mit HPLC-Methode gemessen: sowohl falsch hohe als auch falsch tiefe Resultate

**TABELLE**

Methoden für die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung gearbeitet. Das amerikanische National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) listet gegenwärtig ca. 100 Analyseassays verschiedener Hersteller, die für die routinemäßige HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung zertifiziert sind ([www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)). Die Methoden lassen sich im Wesentlichen einer der folgenden Gruppen zuordnen (Weykamp et al., *J Diabetes Sci Technol* 2009):

Die **isoelektrische Separierung** basiert auf den unterschiedlichen Ladungscharakteristika von nichtglykiertem Hämoglobin (HbA<sub>0</sub>) und HbA<sub>1c</sub>. Die zunächst eingesetzte Ionenaustauschchromatographie mittels Mikro- oder Makrosäulen wurde bald schon durch die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) abgelöst. Die HPLC-basierte Separation ist heute als IFCC-Referenzstandard etabliert (Jappsson et al., *Clin Chem Lab Med* 2002). Kapillarelektro-

Ereignisse	Betroffene Patienten (%)		Hazard Ratio (95% CI)
	Schwere Hypoglykämie (n = 231)	Keine schwere Hypoglykämie (n = 10.909)	
Schwerwiegende makrovaskuläre Events	33 (15,9 %)	1.114 (10,2 %)	
nicht adustiert			4,05 (2,86–5,74)
adustiert			3,53 (2,41–5,17)
Schwerwiegende mikrovaskuläre Events	24 (11,5 %)	1.107 (10,1 %)	
nicht adustiert			2,39 (1,60–3,59)
adustiert			2,19 (1,40–3,45)
Gesamt mortalität	45 (19,5 %)	986 (9,0 %)	
nicht adustiert			4,86 (3,60–6,57)
adustiert			3,27 (2,29–4,65)
Kardiovaskuläre Mortalität	22 (9,5 %)	520 (4,8 %)	
nicht adustiert			4,87 (3,17–7,49)
adustiert			3,79 (2,36–6,08)

Nach: Zoungas et al., *NEJM* 363:1410, 2010

**Abb. 2:** Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und Todesfälle in Abhängigkeit vom Auftreten schwerer Hypoglykämien in der *ADVANCE*-Studie

phorese und isoelektrische Fokussierung haben aufgrund der im Vergleich zu anderen Methoden geringeren analytischen Performance heute keine Bedeutung mehr.

**Affinitätschromatographie:** Die unterschiedliche Affinität von glykiertem und nichtglykiertem Hämoglobin gegen-

über Aminophenylboronat kann ebenso für die chromatographische Auftrennung genutzt werden. Affinitätschromatographische Methoden unterscheiden nicht zwischen HbA<sub>1c</sub> und anderen glykierten Hämoglobinen, jedoch sind beide Fraktionen weitgehend linear korreliert, sodass eine entsprechende Korrektur möglich ist.

**Immunochemische Assays** basieren auf der Bindung spezifischer Antikörper an glykierte N-terminale Peptidgruppen der Hämoglobin-Betakette. Sie haben in der Routineanwendung zuletzt stark an Bedeutung gewonnen. Immunochemische HbA<sub>1c</sub>-Messmethoden sind generell unempfindlich gegenüber isoelektrischen Interferenzen, erfordern aber relativ häufige Rekalibrationen. Das Gesamthämoglobin wird nicht erfasst und muss in einem zusätzlichen Arbeitsschritt mit einem alternativen Assay gemessen werden.

**Direkte Enzymassays:** In den vergangenen Jahren wurden neue enzymbasierte Verfahren vorgestellt, die an strukturellen Differenzen der einzelnen Hämoglobin-Spezies ansetzen. Dabei werden Blutproben proteolytisch aufgeschlossen und aus glykiertem Valin enzymatisch Wasserstoffperoxid freigesetzt und detektiert (Liu et al., *Clin Biochem* 2008).

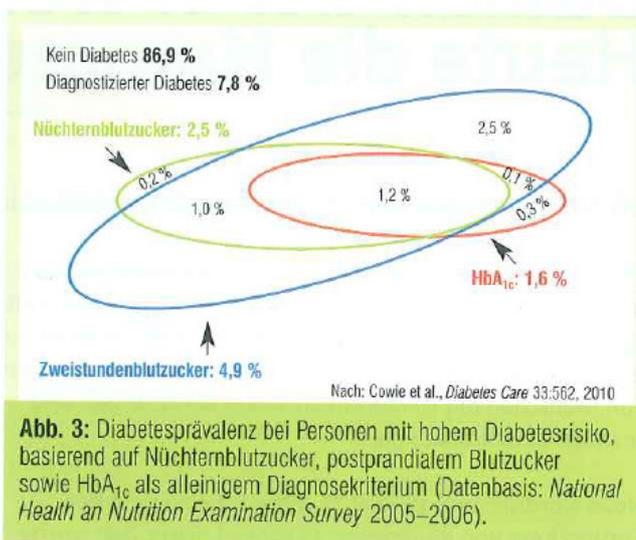
### Diagnostische Limitationen der HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung

Neben methodenspezifischen Limitationen und Störfaktoren sind bei der klinischen Beurteilung von HbA<sub>1c</sub>-Befunden auch einige grundsätzliche Aspekte zu bedenken, welche die Aussagekraft von HbA<sub>1c</sub>-Messungen beeinträchtigen können (siehe **Tabelle auf Seite 11**).

In der klinischen Praxis am bedeutsamsten sind Faktoren, die auf die Lebensdauer der Erythrozyten oder anderweitig auf den Hämoglobingehalt des Blutes Einfluss nehmen. Dazu zählen insbesondere Anämien (umgekehrt aber beispielsweise auch die Eisensubstitution bei Schwangeren), akuter Blutverlust, Bluttransfusionen bzw. Erythropoese-stimulierende Therapien sowie fortgeschrittene Nephropathie (siehe dazu den Beitrag ab Seite 33 in diesem Heft). Unterschiede im Lebenszyklus der roten Blutzellen, die im Einzelfall das HbA<sub>1c</sub> in signifikanter Weise beeinflussen, können allerdings auch zwischen hämatologisch unauffälligen Personen auftreten, wie eine rezente Studie von Cohen et al. (*Blood* 2008) gezeigt hat.

Ein weiterer potenzieller Störfaktor ergibt sich aus Interferenzen mit Varianten des Hämoglobins (HbS, HbE, HbC, HbD), die abhängig vom ethnischen Hintergrund unterschiedlich prävalent sind und sich methodenabhängig auf die HbA<sub>1c</sub>-Messung auswirken. Beispielsweise liefern bei Patienten mit homozygotem HbS- oder HbC-Genotyp alle derzeit etablierten Messmethoden bezogen auf den glykämischen Status falsch niedrige HbA<sub>1c</sub>-Werte. Heterozygote HbA/S- und HbA/C-Genotypen interferieren mit einigen Immunoassays, während HbD vor allem mit HPLC-basierten Assays interferiert. Bei Patienten mit Leukämie, Anämie oder hereditärer Persistenz von fetalem Hämoglobin (HbF) kann auch dieses die Messung beeinträchtigen (Little & Sacks, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009).

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass der Glykierungsgrad des Hämoglobins keine Informationen über kurzfristige



**Abb. 3:** Diabetesprävalenz bei Personen mit hohem Diabetesrisiko, basierend auf Nüchternblutzucker, postprandialen Blutzucker sowie HbA<sub>1c</sub> als alleinigem Diagnosekriterium (Datenbasis: *National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006*).

Blutzuckerfluktuationen liefert. So ist der relative Beitrag von Nüchternblutzucker und postprandialen Blutzucker zum glykämischen Status eines Diabetespatienten aus dem HbA<sub>1c</sub>-Wert ebenso wenig ablesbar wie die Häufigkeit oder der Schweregrad von Hypoglykämien (siehe Beitrag ab Seite 28).

### HbA<sub>1c</sub> als primäres therapeutisches Target

Die enge, von kurzfristigen Schwankungen unbeeinflusste Korrelation zwischen Blutzuckerkonzentration und HbA<sub>1c</sub>-Wert hat auch dazu geführt, dass sich das HbA<sub>1c</sub> rasch als Standardparameter für die Evaluation der Diabeteskontrolle in klinischen Studien durchgesetzt hat, aus deren Ergebnissen in weiterer Folge therapeutische Empfehlungen abgeleitet wurden. Ein Meilenstein in dieser Entwicklung war die DCCT-Studie, in der das Risiko für die Progression mikrovasculärer Diabeteskomplikationen bei HbA<sub>1c</sub>-Werten über 6,5 % sukzessive anstieg (DCCT Research Group, *NEJM* 1993). Einen ähnlichen HbA<sub>1c</sub>-Cut-off ergab die UKPDS für Patienten mit Typ-2-Diabetes (Stratton et al., *BMJ* 2000).

Diese Ergebnisse waren wesentlich dafür verantwortlich, dass ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von ≤ 6,5–7 % von Fachgesellschaften weltweit als Therapieziel im Hinblick auf die Prävention vaskulärer Komplikationen festgesetzt wurde – wobei, wie wir nach den Ergebnissen neuerer Endpunktstudien (ACCORD Collaborative Group, *NEJM* 2008; Duckworth et al., *NEJM* 2009; Zoungas et al., *NEJM* 2010) feststellen müssen, eine derart rigide Stoffwechseleinstellung nicht pauschal für alle Diabetespatienten empfohlen werden kann und zusätzliche Aspekte wie Diabetesdauer, Komorbiditäten und Hypoglykämieeigung (**Abb. 2**) in die Therapieplanung mit einbezogen werden müssen. In diesem Sinn haben ACCORD, ADVANCE, VADT und zahlreiche andere Studien auch deutlich gemacht, dass eine ausschließlich am HbA<sub>1c</sub> ausgerichtete Diabetes therapie vor allem in makrovaskulärer Hinsicht nicht dazu geeignet ist, ▶

die Prognose von Diabetespatienten zu verbessern. Die grundsätzliche Stellung des HbA<sub>1c</sub> als primäre Richtgröße für die Beurteilung der Blutzuckereinstellung bzw. der Effektivität antidiabetischer Therapiemaßnahmen steht bei aller Diskussion um den im individuellen Fall optimalen Zielbereich aber trotzdem außer Zweifel (Clodi et al., *Wien Klin Wochenschr* 2009; American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2010).

### Ausblick: Point of Care Testing, HbA<sub>1c</sub> für die Diabetesdiagnose

Die Entwicklung von Analysesystemen, die auch außerhalb von spezialisierten Laboreinrichtungen – in der ärztlichen Ordination oder im mobilen Einsatz – in kurzer Zeit verlässliche HbA<sub>1c</sub>-Bestimmungen ermöglichen, eröffnen der HbA<sub>1c</sub>-Analytik weitere Anwendungsmöglichkeiten. So wurde gezeigt, dass unmittelbar verfügbare HbA<sub>1c</sub>-Werte die Therapieentscheidung erleichtern und die Motivation der Patienten unterstützen (Ferenczi et al., *Endocrine Pract* 2001; Mattewal et al., *J Diabetes Sci Technol* 2007).

Die technischen Fortschritte haben aber auch Bestrebungen gefördert, die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung im Rahmen von Screening-Programmen sowie zur Diagnose des Diabetes mellitus zu nutzen. Als Hauptargumente für das HbA<sub>1c</sub> in diesem Kontext werden die im Vergleich zum Nüchternblutzucker geringere intraindividuelle Variabilität und der im Vergleich zum oralen Glukosetoleranztest (OGTT) geringere klinische Aufwand angeführt, zudem ist das

HbA<sub>1c</sub> im Hinblick auf diabetische Komplikationen von allen Glykämieparametern am besten validiert (Bennet et al., *Diabet Med* 2007). Dagegen spricht, dass selbst bei HbA<sub>1c</sub>-Werten von < 6 % ein manifester Diabetes mellitus nicht ausgeschlossen werden kann (Kumar et al., *Clin Endocrinol Metab* 2010; Lorenzo et al., *Diabetes Care* 2010) und dass bei alleiniger Verwendung von HbA<sub>1c</sub>-Werten deutlich weniger Diabetesmanifestationen erfasst werden als durch die Bestimmung des Nüchternblutzuckers oder durch einen OGTT (Cowie et al., *Diabetes Care* 2010; **Abb. 3**).

### Resümee

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zur unverzichtbaren Grundlage der glykämischen Verlaufskontrolle entwickelt und die heute etablierte zielwertorientierte antidiabetische Therapie in ihrer heutigen Form überhaupt erst ermöglicht. Mit zunehmender Verfügbarkeit von Point-of-Care-Analysesystemen wird die diesbezügliche Bedeutung des HbA<sub>1c</sub> noch steigen, zudem eröffnen sich im Screening bzw. Diagnosebereich, weitere Anwendungsmöglichkeiten. Diese Debatte sollte unter sorgfältiger Abwägung der methodischen und physiologischen Vorzüge und Limitationen der verschiedenen Glykämieparameter geführt werden. Wie in der glykämischen Verlaufskontrolle wird sich der Stellenwert des HbA<sub>1c</sub> auch in der Diabetesdiagnose letztlich daran bemessen, inwieweit sich durch die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung die Prognose der Patienten positiv beeinflussen lässt. ■

# Weltweite HbA<sub>1c</sub>-Standardisierung nach IFCC Fakten und Hintergründe

Gemäß internationalem Konsens wird die Kalibrierung von HbA<sub>1c</sub>-Messungen mit 1. Jänner 2011 formell auf das Referenzsystem der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) umgestellt. HbA<sub>1c</sub>-Messwerte in Publikationen, aber auch in Patientenbefunden sollen dann sowohl weiterhin als das bisherige HbA<sub>1c</sub> (DCCT/NGSP) in [%] als auch das neue HbA<sub>1c</sub> nach IFCC in der SI-Einheit [mmol/mol HbA<sub>0</sub>] angegeben werden.

Die Messung des glykierten Hämoglobins (Hämoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) wird heute als goldener Standard für die Langzeitkontrolle des Blutzuckerspiegels betrachtet. Es reflektiert den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 6 bis 12 Wochen. Die Bindung der Glukose an die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette des Hämoglobins erfolgt in der nichtenzymatischen Amadori-

Reaktion. Das Hauptglykierungsprodukt ist das HbA<sub>1c</sub> mit seiner stabil an das N-terminale Valin der  $\beta$ -Kette gebundenen Glukose. Seit der Erstbeschreibung des HbA<sub>1c</sub> in der Diagnostik des Diabetes mellitus (Rahbar et al., *Biochem Biophys Res Commun* 1969) wurden eine Reihe von Methoden basierend auf der chemischen Struktur bzw. der Ladung entwickelt. Die verschiedenen



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Andrea Griesmacher**

Zentralinstitut für  
Medizinisch-chemische  
Labordiagnostik,  
Universitätsklinikum  
Innsbruck



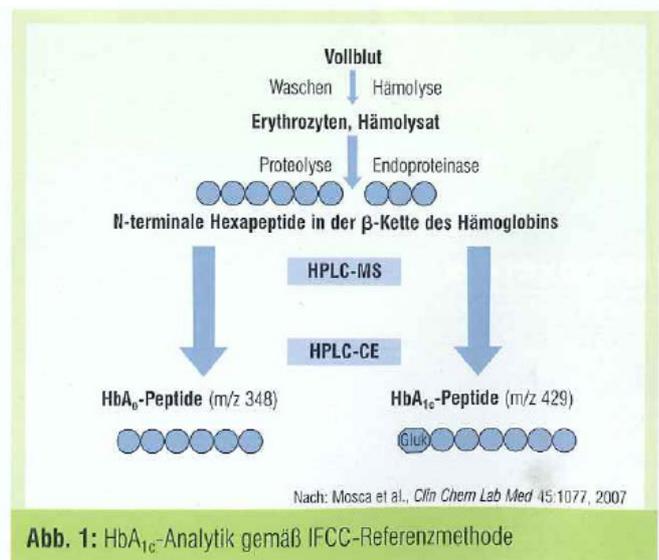
**Univ.-Prof. Dr. Mathias M. Müller**

Österreichische  
Gesellschaft für  
Qualitätssicherung und  
Standardisierung für  
medizinisch-diagnostische  
Untersuchungen

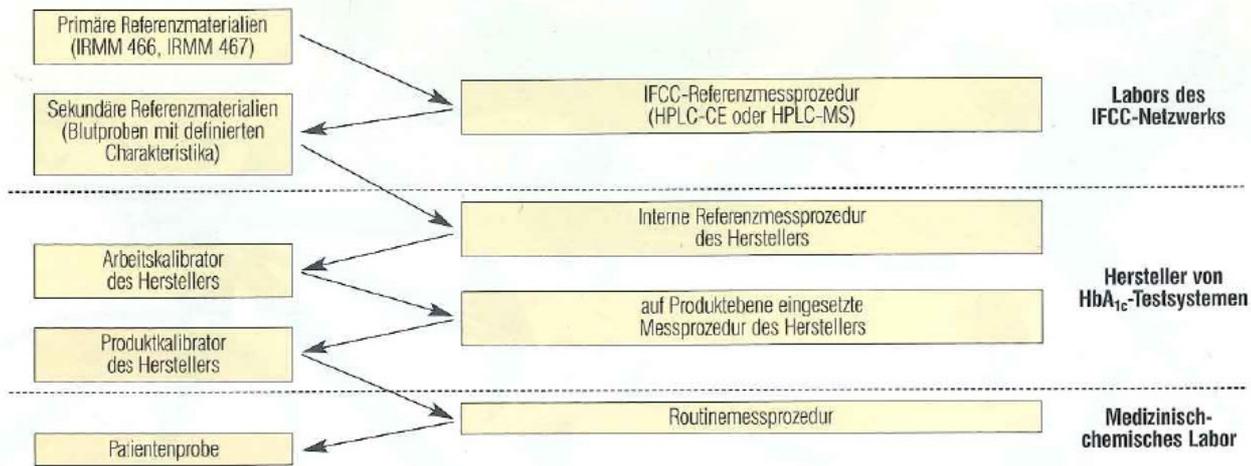
analytischen Verfahren beruhen auf Ionenaustauschchromatographie, Affinitätschromatographie, Immunoassays und Kolorimetrie. Diese Methoden führten zu diskrepanten Ergebnissen zwischen verschiedenen Laboratorien und dem Ruf nach Harmonisierung der Methoden vorerst durch Vereinheitlichung der Kalibration. Daraus entwickelten sich drei nationale Standardisierungsprogramme in den USA, in Schweden und in Japan. Durch das auch teilweise in Europa angewandte amerikanische Programm basierend auf der Bio-Rex-70-HPLC-Kalibrationsmethode, wurde eine gewisse Harmonisierung der Ergebnisse mittels kommerzieller Tests erzielt. Allerdings bestehen noch erhebliche Unterschiede der Resultate weltweit, da neben HbA<sub>1c</sub> durch Routinemethoden noch andere Glykohämoglobine miterfasst werden.

## IFCC-Standardisierung des HbA<sub>1c</sub>

Das Fehlen einer globalen Standardisierung der klinisch wichtigen HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung veranlasste die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) im Jahre 1995, eine Arbeitsgruppe zu gründen, die basierend auf den Prinzipien der Metrologie ein Referenzsystem für das HbA<sub>1c</sub> entwickeln sollte (Hölzel & Miedema, *J Int Fed Clin Chem* 1996), zu dem die kommerziellen Routinemethoden rückführbar sind. Als der zu messende Bestandteil des HbA<sub>1c</sub> wurde die an N-terminale Valin-Hexapeptide gebundene Glukose der  $\beta$ -Kette festgelegt; diese Glukose ist der Hauptbestandteil von HbA<sub>1c</sub>. Die Herstellung der für die Kalibration der Referenzmethoden benötigten Referenzmaterialien erfolgt aus Blut durch Hämolyse und anschließende enzymatische Proteolyse der  $\beta$ -Kette. Als Referenz-Messmethoden zur Trennung der Hexapeptide wurden eine Kombination aus Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit anschließender Elektrospray-Ionisation-Massenspektrometrie (ESI/MS) bzw. HPLC mit Kapillarelektrophorese (CE) und UV-Detektion entwickelt (Jappsson et al., *Clin Chem Lab Med* 2002). Als neue SI-Einheit wurde mmol HbA<sub>1c</sub>/mol HbA<sub>0</sub> ▶



**Abb. 1:** HbA<sub>1c</sub>-Analytik gemäß IFCC-Referenzmethode



Nach: Mosca et al., *Clin Chem Lab Med* 45:1077, 2007

**Abb. 2:** Rückführung der HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung auf das IFCC-Referenzsystem

### Das IFCC-HbA<sub>1c</sub>-Referenzsystem

Referenzsystem	Methodik	Erklärung
Analytisches HbA <sub>1c</sub>	β-N-1-deoxyfructosyl-Hämoglobin	N-terminales stabiles Glukoseaddukt der β-Kette des Hämoglobins
SI-Einheit	mmol HbA <sub>1c</sub> /mol HbA <sub>0</sub>	Ratio glykierte/nichtglykierte Hexapeptide
Referenzmaterialien - HbA <sub>1c</sub> IRMM 466 - HbA <sub>0</sub> IRMM 467	Glukose-Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu	Glykiertes Hexapeptid der β-Kette Hexapeptide der β-Kette
Probenvorbereitung	Hämolyse Proteolyse durch Endoproteinase Glu-C	Hämolyse, Spaltung in glykierte und nichtglykierte Peptide
Messmethode	HPLC-ESI/MS HPLC-CE	Trennung und Quantifizierung der Hexapeptide
Netzwerk von Referenzlaboratorien	Zertifizierung von Referenzmaterialien und Kalibratoren	Rückführbarkeit (Anbindung) von Routinemethoden an das Referenzsystem
sekundäres Referenzmaterial	Panel von Blutproben mit Referenzmethodenwerten (Sollwerten)	Kalibration der Routinemethoden – Rückführbarkeit
Referenzbereich	20–42 mmol/mol	IFCC-Referenzintervall-Studie

Nach: Jappsson et al., *Clin Chem Lab Med* 40:78, 2002

**TABELLE 1**

### „Master equations“ für die HbA<sub>1c</sub>-Umrechnung zwischen IFCC-Referenzsystem und den nationalen Referenzsystemen

	Nationale Referenzsysteme (y, %)	IFCC Referenzsysteme (x, %)
USA	Diabetes Control and Complications Trial/National Glycohemoglobin Standardization Program (DCCT/NGSP)	$y = 0,915x + 2,153$ ; $r^2 = 0,998$
Japan	Japanese Diabetes Society Standardization (JDS)	$y = 0,927x + 1,725$ ; $r^2 = 0,997$
Schweden	Mono-S Ion-Exchange chromatography	$y = 0,989x + 0,883$ ; $r^2 = 0,996$
	Nationales Referenzsystem (y, %)	IFCC Referenzsystem (x, mmol/mol)
USA	Diabetes Control and Complications Trial/National Glycohemoglobin	$y = 10,929x + 2,15$ ; $r^2 = 0,998$

Nach: Hölzel et al., *Clin Chem* 50:166, 2004

**TABELLE 2**

**Referenzintervalle und therapeutische Zielwerte bei Diabetes mellitus  
nach den Empfehlungen der American Diabetes Association (2010) und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (2009)**

American Diabetes Association	DCCT/NGSP HbA <sub>1c</sub> (%)	IFCC HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Blutglukose (kapillär, mg/dl)
Referenzintervall	4–6	20–42	70–100
Zielwerte der Therapie	< 7	< 53	nüchtern 90–130 postprandial Spitzenwert: < 180
Österreichische Diabetes Gesellschaft	DCCT/NGSP HbA <sub>1c</sub> (%)	IFCC HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Blutzucker (kapillär, mg/dl)
Zielwerte der Therapie (maximale Prävention)	< 6,5	< 48	nüchtern < 110  2 Stunden postprandial < 135 (Selbstmessung)

Nach: American Diabetes Association, *Diabetes Care* 33 (Suppl 1), 2010; Österreichische Diabetes Gesellschaft, *Wien Klin Wochenschr* 121 (Suppl 5), 2009

**TABELLE 3**

**Konsensus über die globale Standardisierung von HbA<sub>1c</sub>-Messungen**

1. HbA<sub>1c</sub>-Ergebnisse sollen global anhand des Referenzsystems standardisiert werden.
2. Das IFCC-Referenzsystem für das HbA<sub>1c</sub> ist das einzige Referenzsystem zur Standardisierung der Messungen.
3. Die HbA<sub>1c</sub>-Testergebnisse werden global in den IFCC-Einheiten (mmol/mol) und in den abgeleiteten DCCT/NGSP-Einheiten (%) unter Verwendung der sogenannten FCC-NGSP-Mastergleichung (siehe **Tab. 2**) angegeben.
4. Falls die laufende „durchschnittliche Blutglukose-Studie“ (ADAG-Studie) die *a priori*-Kriterien erfüllt, kann der abgeleitete durchschnittliche Blutzuckerwert als eine Interpretation des HbA<sub>1c</sub>-Wertes verwendet werden.
5. Glykämische Bedingungen in klinischen Studien sollen sowohl in IFCC- als auch in NGSP-Einheiten angegeben werden.

Nach: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation, *Diabetes Care* 30:2399, 2007; Hanas & John, *Clin Chem Lab Med* 48:775, 2010

**TABELLE 4**

festgelegt (Nordin et al., *Clin Chem Lab Med* 2007). Das IFCC-Referenzsystem und die metrologische Rückführbarkeit von Routinemessungen sind in **Abbildung 2** dargestellt: Durch das IFCC-Netzwerk von Referenzlaboratorien wurden vorerst in einem Panel von Blutproben mittels der Referenzmethode die HbA<sub>1c</sub>-Konzentrationen gemessen. Dieses Panel wird zur Kalibration der kommerziellen Systeme verwendet, mit denen im Routinelaboratorium das HbA<sub>1c</sub> in Patientenproben quantitativ gemessen wird.

**Referenzsystem und nationale Referenzsysteme**

Im Vergleich zu den bisherigen Verfahren für die Kalibrierung der Routine-HbA<sub>1c</sub>-Messmethoden erhält man bei IFCC-Kalibration durchschnittlich um 25–35 % niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Messresultate in Patientenproben. Dies würde unter Beibehaltung der HbA<sub>1c</sub>-Angabe in den bisher üblichen %-Einheiten zu einer Änderung der klinischen Entscheidungskriterien (Referenzintervalle der glykämischen Kontrolle,

Klassifizierung von Patienten mit Diabetes mellitus) und somit zu einer Verunsicherung der Patienten und Ärzte führen. Von der IFCC-Arbeitsgruppe wurden umfassende Vergleichsmessungen mit den bisherigen Standard-Kalibrationsverfahren vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass die mit den in den USA (DCCT/NGSP), in Japan (JDS) sowie in Schweden (Mono-S) verwendeten Systemen erzielbaren Messergebnisse mit den nach dem IFCC-Referenzsystem kalibrierten HbA<sub>1c</sub>-Messungen stabile, reproduzierbare und lineare Beziehungen aufweisen (Hölzel et al., *Clin Chem* 2004). Somit können HbA<sub>1c</sub>-Messungen, die nach dem IFCC-Referenzsystem kalibriert wurden, gemäß den in **Tabelle 2** angegebenen Regressionsgleichungen in die bisherigen nationalen Systeme umgerechnet werden. Diverse Internetseiten (z. B. <http://www.labor-limbach.de/HbA1c-Standardisie.452.0.html>, <http://www.agla.ch/p17-4.html>) bieten die Möglichkeit der automatisierten Umrechnung zwischen HbA<sub>1c</sub> NGSP [%], HbA<sub>1c</sub> IFCC [mmol/mol] und dem mittleren geschätzten Blutzucker [mg/dl; mmol/l], einer vom HbA<sub>1c</sub> abgeleiteten Größe, an. ▶

### Korrelation zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und der mittleren Plasmaglukose in der ADAG-Studie

NGSP HbA <sub>1c</sub> (%)	IFCC HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	mittlere Blutglukose (mg/dl)
5	31	97 (76–120)
6	42	126 (100–152)
7	53	154 (123–185)
8	64	183 (147–217)
9	75	212 (170–249)
10	86	240 (193–282)
11	97	269 (217–314)
12	108	298 (240–347)

Nach: Nathan et al., *Diabetes Care* 31:1473, 2008

TABELLE 5

Für den klinischen Bereich ist vorerst keine Änderung der Referenzintervalle bzw. der Beurteilung der Therapie bei Diabetes mellitus erforderlich, auch bleiben die Ergebnisse der bisher durchgeführten klinischen Studien über die Bedeutung des HbA<sub>1c</sub> gültig. Für die vergleichende Beurteilung der Patientenresultate in der klinischen Praxis sind in **Tabelle 3** die Referenzintervalle und Entscheidungskriterien für das HbA<sub>1c</sub> angegeben.

### Globale und nationale Umsetzung des IFCC-Standards

Das IFCC-Referenzsystem für die HbA<sub>1c</sub>-Kalibrierung wurde den diabetologischen Fachgesellschaften als Basis für eine weltweite Standardisierung vorgestellt und ein internationaler Konsens über das weitere Vorgehen erzielt (**Tab. 4**). Zur Umsetzung des Konsensus hat die IFCC mit Repräsentanten der diagnostischen Industrie mehrere Treffen abgehalten und schließlich vereinbart, am 1. Jänner 2011 das IFCC-HbA<sub>1c</sub>-Referenzsystem in die Praxis umzusetzen. Ab diesem Zeitpunkt sollten bei Publikationen und auf den Patientenbefunden beide Einheiten verwendet werden. Weiters wurde angeregt, den Klinikern und Patienten entsprechende Tabellen für die Umrechnung zwischen [mmol/mol] und [%] zur Verfügung zu stellen.

### Anschauliche Interpretation des HbA<sub>1c</sub>-Wertes

Von der American Diabetes Association wurde die *A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study* initiiert. Dabei wurden sowohl Blutglukose als auch HbA<sub>1c</sub> von diabetischen Patienten selbst mittels Point-of-Care-Tests über einen Zeitraum von drei Monaten gemessen. Für die Blutglukosemessung wurden verschiedene Methoden angewandt. Die mittleren Glukosewerte pro Monat wurden mit den monatlichen HbA<sub>1c</sub>-Werten korreliert; daraus wurde

eine Gleichung zur Berechnung des mittleren Blutglukosespiegels aus dem HbA<sub>1c</sub> erstellt (**Tab. 5**). Neuere Publikationen zeigen, dass die berechnete mittlere Blutglukose den tatsächlich durchschnittlichen Butzuckerspiegel bei den Patienten deutlich überschätzt (Chalew et al., *J Diabetes Sci Technol* 2009). Die Autoren befürchten dadurch eine Intensivierung der Therapie mit Zunahme der hypoglykämischen Episoden. Aus diesen Gründen sollte von der Einführung des aus dem HbA<sub>1c</sub>-Wert berechneten mittleren Blutglukosespiegels Abstand genommen werden.

### Stand der Implementierung in Österreich

Entsprechend einer von der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung für medizinisch-diagnostische Untersuchungen (ÖQUASTA) durchgeführten Erhebung bei den Diagnostikfirmen in Österreich wurden die kommerziellen HbA<sub>1c</sub>-Tests in den Jahren 2009 und 2010 bereits auf die Kalibration nach IFCC unter Verwendung der in **Tabelle 2** angegebenen IFCC/NGSP-Mastergleichung umgestellt. In den Arbeitsanleitungen wird sowohl eine Kalibration in % HbA<sub>1c</sub> nach DCCT/NGSP als auch in mmol/mol HbA<sub>1c</sub> nach dem Standard der IFCC angegeben. Von manchen Firmen werden auch Programme in den Analysatoren zur Übernahme beider Einheiten in das Laborinformationssystem angeboten. Dadurch soll längerfristig die SI-Einheit [mmol/mol] in das Bewusstsein der Patienten und Ärzte gelangen. Da die Ergebnisse in der SI-Einheit numerisch größer sind, sollten bisher eventuell als gering eingestufte Änderungen des HbA<sub>1c</sub> auch besser erkannt werden.

Die international vereinbarte Umstellung des HbA<sub>1c</sub> am 1. Jänner 2011 mit der Angabe beider Kalibrationen sowie Einheiten [mmol/mol; %] in den Patientenbefunden sollte in Österreich durch die tatkräftige Mitarbeit der Diagnostikfirmen kein Problem sein. ■

# „Labors messen weiter wie gewohnt“

Als langjähriger Vorsitzender des „Scientific Division Executive Committee“ der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) war Prof. Dr. Mauro Panteghini maßgeblich an der Etablierung des IFCC-Referenzsystems für die HbA<sub>1c</sub>-Analytik beteiligt. DIABETES FORUM sprach mit Prof. Panteghini über die klinische Bedeutung und den Status der Implementierung des neuen Standards. Interview: Dr. Albert Brugger

**DIABETES FORUM: Prof. Panteghini, warum war es so wichtig, einen weltweit einheitlichen Standard für die Kalibrierung von HbA<sub>1c</sub>-Messungen zu schaffen?**

**Prof. Dr. Mauro Panteghini:** Die Objektivierung von Messergebnissen ist eine Grundlage jeder messenden

Wissenschaft. Für Kliniker, aber auch für Patienten ist es wesentlich, dass Therapieentscheidungen auf der Basis von reproduzierbaren und vergleichbaren Messdaten getroffen werden. Labormesswerte sind

aber keine absoluten Größen, sondern werden relativ zu einem analytischen Standard ermittelt; dazu müssen Methoden und Geräte kalibriert werden. Gerade HbA<sub>1c</sub>-Messergebnisse sind stark vom jeweils verwendeten Assay abhängig und selbst bei Anwendung derselben Analyse-methode können die Werte zwischen einzelnen Labors in klinisch relevantem Ausmaß variieren.

Aus diesem Grund wurden verschiedene nationale Programme gestartet, um die HbA<sub>1c</sub>-Analytik zu harmonisieren. Das verbreitetste System ist das US-amerikanische National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP), das auf den in der DCCT-Studie verwendeten Messmethoden basiert; vergleichbare Programme wurden in Japan und in Skandinavien etabliert. Die Messwerte, die auf Basis dieser Standards ermittelt werden, sind aber untereinander nicht ohne weiteres vergleichbar. Es gab also Bedarf an einer internationalen

Standardisierung der HbA<sub>1c</sub>-Analytik mit einer allgemein akzeptierten Definition der Messgröße und mit einheitlichen Referenzmaterialien, damit weltweit vergleichbare Messergebnisse gewährleistet werden können.

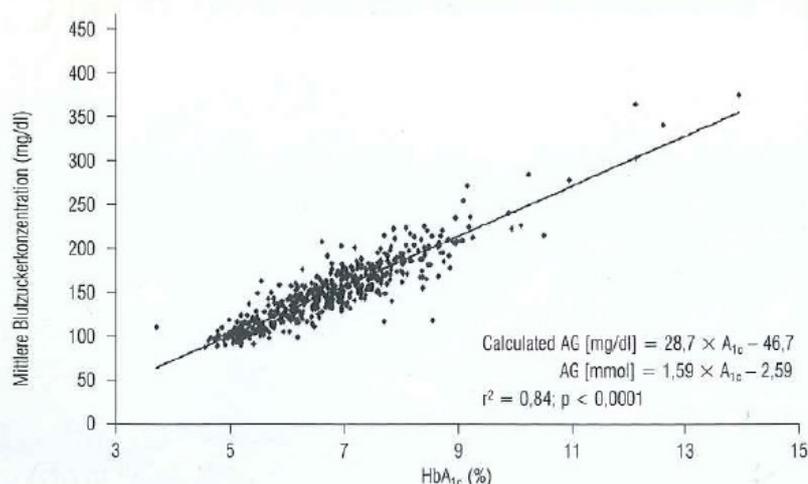
**Seit Publikation des „Consensus on the Worldwide Standardization of the HbA<sub>1c</sub> Measurement“ sind 3 Jahre vergangen. Wie weit ist die Implementierung des IFCC-Systems seitdem fortgeschritten?**

Nachdem man sich international auf die Standardisierung der HbA<sub>1c</sub>-Kalibration verständigt hatte, wurden die Akteure auf nationaler Ebene (Fachgesellschaften, Industrie, Labors, Patientenorganisationen etc.) aufgerufen, den neuen Standard zu unterstützen. In den vergangenen zwei Jahren wurden dabei in sehr vielen Ländern große Fortschritte gemacht. Nach meinem Kenntnisstand sind die USA das einzige große Land, das derzeit noch nicht darauf vorbereitet ist, den Wechsel auf den IFCC-Standard mit 1. Jänner 2011 zu vollziehen – es gibt dort noch Widerstände, vom etablierten NGSP-Standard abzugehen. ▶



**Prof. Dr. Mauro Panteghini**

Centre for Metrological Traceability in Laboratory Medicine (CIRME), Università degli Studi di Milano; Laboratorio di Biochimica Clinica, Ospedale Luigi Sacco, Mailand (Italien)



Calculated AG = errechnete mittlere Blutzuckerkonzentration

Nach: Nathan et al., Diabetes Care 31:1473, 2008

**Abb.:** Beziehung zwischen HbA<sub>1c</sub> und mittlerer Blutzuckerkonzentration (basierend auf kontinuierlichem Glukosemonitoring über 3 Monate) in der ADAG-Studie

Für die Umstellung ist eine zweijährige Übergangsperiode vorgesehen, während welcher die HbA<sub>1c</sub>-Werte sowohl in der alten %-Schreibweise als auch in der neuen SI-Einheit [mmol/mol] angegeben werden. Damit soll Klinikern und Patienten die Gelegenheit gegeben werden, sich mit der neuen Einheit vertraut zu machen. Nach Ablauf der Übergangsperiode gilt die Empfehlung, HbA<sub>1c</sub>-Werte ausschließlich in mmol/mol anzugeben.

### **Welche Vorteile bietet das IFCC-Referenzsystem aus analytischer Sicht?**

Der IFCC-Referenzstandard umfasst eine genaue Definition der zu messenden chemischen Verbindung (mit entsprechenden Referenzmaterialien und -blutproben) und gibt detaillierte Anweisungen für die Probenvorbereitung und die biochemische Analytik. Die IFCC-Messmethode ist sehr spezifisch, aber auch aufwändig. In diesem Zusammenhang ist der Hinweis wichtig, dass die IFCC-Messmethode eben nicht für die Routineanwendung in klinisch-chemischen Labors gedacht ist, sondern ausschließlich für den Gebrauch in den Referenzlaboratorien des IFCC-Netzwerkes. In einem weiteren Schritt werden die Messdaten der Netzwerklaboratorien den Herstellern von HbA<sub>1c</sub>-Messgeräten zur Verfügung gestellt, um ihre Analysensysteme zu kalibrieren. Routinemessungen in Patientenproben werden mit den bestehenden, aber gemäß IFCC-Standard kalibrierten Geräten und Methoden durchgeführt (vergleiche *Abb. 2 auf Seite 20*).

### **Warum sind HbA<sub>1c</sub>-Werte, die nach der IFCC-Methode gemessen werden, ca. 30 % niedriger als Messungen nach dem NGSP-Standard?**

Gemäß IFCC-Standard wird ausschließlich die Glykierung der N-terminalen Aminosäure Valin in der Betakette des Hämoglobins gemessen, während ältere Methoden Glukose auch an anderen Bindungsstellen des Hämoglobin-Moleküls detektieren. Der relative Glykierungsgrad der verschiedenen Bindungsstellen unterliegt jedoch inter- und intraindividuellen Schwankungen, was die Standardisierung erschwert. Mit der Einführung des IFCC-Referenzsystems gibt es nun erstmals eine weltweit akzeptierte, einheitliche und analytisch eindeutige Definition dessen, was wir unter „HbA<sub>1c</sub>“ als Maß für die chronische Blutzuckerbelastung bei Diabetes mellitus verstehen.

Allerdings konnte demonstriert werden, dass HbA<sub>1c</sub>-Messwerte, die nach dem neuen IFCC-Referenzstandard ermittelt werden, und Messungen nach den wichtigsten bisher verwendeten Standards über den gesamten klinisch relevanten HbA<sub>1c</sub>-Bereich in linearer Beziehung stehen. Die Messungen sind somit zwischen den Systemen grundsätzlich vergleichbar und können unter Zuhilfenahme entsprechen-

der „Master equations“ (vergleiche *Tab. 2 auf Seite 20*) ineinander umgerechnet werden.

### **Erwarten Sie, dass die Angabe des HbA<sub>1c</sub> in %-Einheiten mittelfristig obsolet wird?**

Das erwarte ich. Um %-Werte für das HbA<sub>1c</sub> zu erhalten, muss man die Messwerte aus dem SI-System mittels Mastergleichung umrechnen. Das erledigen die Messgeräte zwar jetzt schon automatisch, allerdings erhöht sich dabei aus mathematischen Gründen die Messunsicherheit. Im wissenschaftlichen Kontext, aber auch in kommerziellen Labors wird sich die mmol/mol-Einheit daher rasch durchsetzen.

### **Im Verlauf des Standardisierungsprozesses wurde die Einführung eines weiteren Glykämieparameters – „HbA<sub>1c</sub> derived average blood glucose“ (ADAG) bzw. „estimated average glucose“ (eAG) – vorgeschlagen. Was sind die Hintergründe dieser Diskussion?**

Diese Bestrebungen kommen vor allem aus dem amerikanischen Raum. Hintergrund ist die Tatsache, dass sich das HbA<sub>1c</sub> als klinischer Goldstandard für die Beurteilung der Diabeseinstellung durchgesetzt hat, während Patienten bei der Selbstkontrolle die Blutglukosekonzentration messen. Es wird argumentiert, dass die mittlere Blutzuckerkonzentration einem Patienten den Verlauf seiner Erkrankung besser veranschaulichen könne als der Glykierungsgrad des Hämoglobins und dass die ADAG aufgrund identer Einheiten (mg/dl bzw. mmol/l) mit den alltäglichen Selbstkontrollmessungen besser vergleichbar seien.

Voraussetzung für die Einführung eines solchen Parameters ist eine stabile und enge Korrelation zwischen diesen beiden Größen. Wie die von der American Diabetes Association, der European Association for the Study of Diabetes und der International Diabetes Federation initiierte ADAG-Studie (Nathan et al., *Diabetes Care* 2008) gezeigt hat, gibt es tatsächlich eine enge Beziehung zwischen dem HbA<sub>1c</sub> und der durchschnittlichen Glukosekonzentration (gemessen mittels kontinuierlicher Glukosemessungen im interstitiellen Raum, *Abb.*). Die Frage ist, ob die ADAG als zusätzlicher Parameter zur Anwendung kommt (im Sinne einer Interpretation des HbA<sub>1c</sub>-Werts, analog etwa zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate aus dem Serumkreatinin) oder ob es das HbA<sub>1c</sub> in der klinischen Praxis ersetzen soll. Letzteres halte ich aus grundsätzlichen Überlegungen, aber auch wegen der in der ADAG-Studie gefundenen doch erheblichen Variabilität der Beziehung (*Abb.*) für nicht gerechtfertigt. In jedem Fall muss auch die Berechnung von Blutzuckerkonzentrationen aus dem HbA<sub>1c</sub> noch besser validiert werden. ■

# Beurteilung der Stoffwechselkontrolle HbA<sub>1c</sub> ist nicht alles

Das HbA<sub>1c</sub> ist die Messgröße der Wahl zur Beurteilung der längerfristigen Blutzuckerkontrolle, liefert aber keine Informationen über die tageszeitlichen Blutzuckerschwankungen oder den basalen Insulinbedarf eines Patienten. HbA<sub>1c</sub>-Daten können die Messung des Nüchternblutzuckers und strukturierte Blutzuckertagesprofile somit nicht ersetzen.



Univ.-Prof. Dr.  
Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung,  
Hanusch-Krankenhaus,  
Wien

Das HbA<sub>1c</sub> gilt als der Goldstandard zur Überprüfung antidiabetischer Therapien bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und ist das primäre Therapieziel antihyperglykämischer Therapiestrategien. Da das glykierte Hämoglobin durch eine nichtenzymatische, konzentrationsabhängige Reaktion gebildet wird, spiegelt es den mittleren Blutzucker der vergangenen ca. 8 Wochen wider. Damit ist auch gleich die Limitierung dieses Parameters für jede individualisierte Therapie klar: Als integrierter Mittelwert kann das HbA<sub>1c</sub> die im Tagesablauf auftretenden Blutzuckerschwankungen nicht widerspiegeln. **Abbildung 1** zeigt schematisiert, dass praktisch jeder gemessene HbA<sub>1c</sub>-Wert das Resultat einer relativ stabilen Stoffwechsellaage sein kann oder aber auf Basis starker Blutzuckerschwankungen entstehen kann.

## Nüchternblutzucker und diurnale Glukosevariabilität

Nach Nathan et al. (*NEJM* 1984) lässt sich die mittlere Blutglukose aus dem HbA<sub>1c</sub> nach folgender Formel berechnen:

$$\text{mittlerer Blutzucker [mg/dl]} = 33,3 \times \text{HbA}_{1c} [\%] - 86$$

Daraus folgt, dass das in **Abbildung 1** angeführte HbA<sub>1c</sub> von 7,8 % einem mittleren Blutzucker von 173 mg/dl entspricht.

Für die umfassende Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellaage sind nun im Weiteren der Nüchternblutzucker sowie strukturierte Blutzuckertagesprofile unumgänglich. Der Nüchternblutzucker liefert dabei einen Hinweis auf die hepatische Glukoneogenese über Nacht sowie auf das Ausmaß der hepatischen Insulinresistenz (bei Typ-2-Diabetikern) bzw. des Insulinmangels (bei Typ-1-Diabetikern) in diesem Zeitraum. Strukturierte Blutzuckertagesprofile erlauben durch die Messungen vor und nach den Hauptmahlzeiten das Zusammenspiel zwischen Kohlenhydrat-

zufuhr und verfügbarem (endogenem oder exogenem) Insulin auf Basis der individuellen Insulinresistenz zu beurteilen.

## Aussagekraft von strukturierten Tagesprofilen

In **Abbildung 2** sind zwei strukturierte Tagesprofile dargestellt, wobei im einen Fall ein relativ hoher Nüchternblutzucker bei geringen Schwankungen und im anderen Fall besonders hohe Schwankungen im Vordergrund stehen. Aus diesen Tagesprofilen ist klar ersichtlich, dass jede mögliche therapeutische Intervention neben dem HbA<sub>1c</sub> auf dem Wissen um diese diurnalen Veränderungen beruhen muss. Ebenso klar ist, dass bei der Beurteilung des Risikos für Hypoglykämien die Kenntnis solcher Blutzuckerläufe unumgänglich ist. So wird etwa ein Patient mit starken Schwankungen trotz möglicherweise höherem HbA<sub>1c</sub>-Wert ein größeres Risiko haben, eine Hypoglykämie zu erleiden, als ein Patient mit niedrigerem HbA<sub>1c</sub>-Wert, aber stabilerem Blutzuckerlauf. ▶

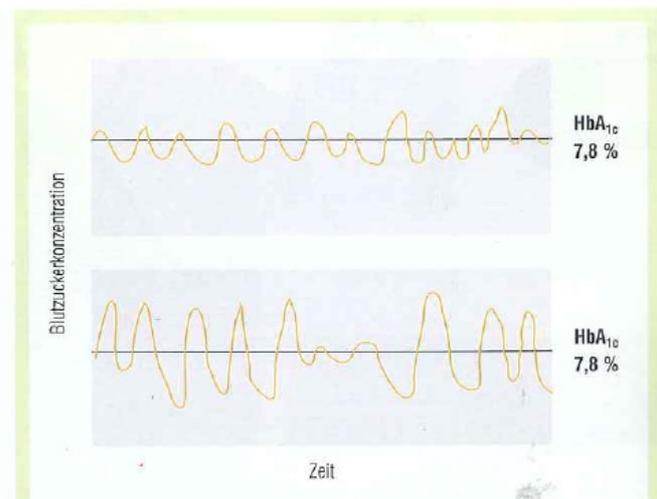


Abb. 1: Exemplarische Gegenüberstellung von unterschiedlichen Blutzuckerläufen bei gleichem HbA<sub>1c</sub>-Wert

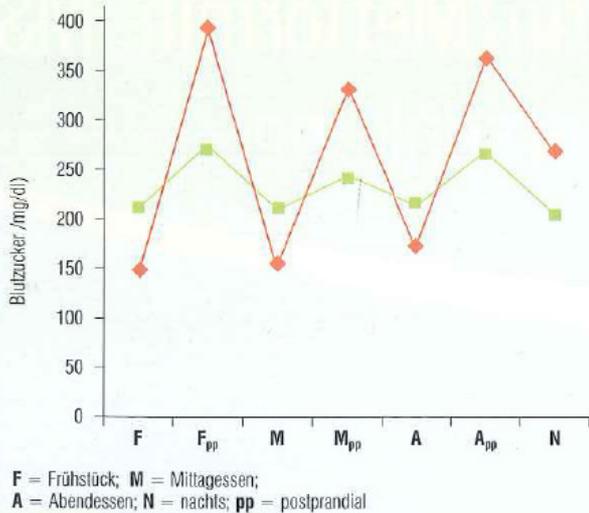
# HbA<sub>1c</sub> als Kriterium für die Diabetesdiagnose

Seit den 1980er-Jahren hat sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert als der wichtigste Parameter zur retrospektiven Messung der Qualität der Blutzuckereinstellung etabliert. Aus der Diabetesbetreuung ist diese Messgröße damit nicht mehr wegzudenken. Zur Diabetesdiagnose hat sich das HbA<sub>1c</sub> bisher allerdings (noch) nicht durchgesetzt.

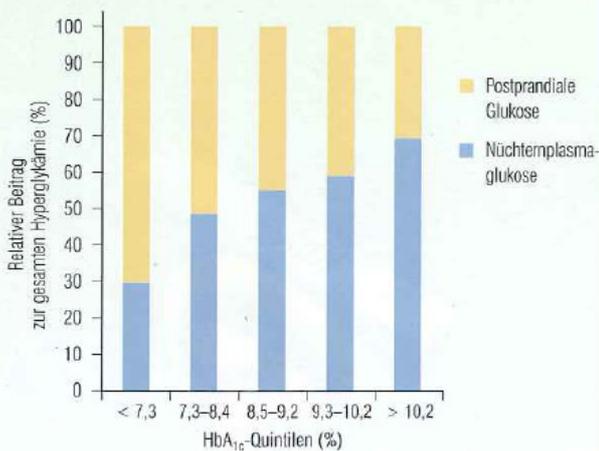
**E**pidemiologische Querschnittsuntersuchungen, welche die Entstehung diabetischer Folgeerkrankungen in Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckers beschrieben, führten zur gängigen Diagnostik des Diabetes mellitus entsprechend den aktuellen WHO-Richtlinien. Diese sind auch als Diagnosekriterien in den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) festgehalten (**Tab.**). Voraussetzung für die Etablierung des HbA<sub>1c</sub> als verlässlicher Diagnoseparameter ist die in den vergangenen Jahren gelungene Standardisierung der HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung entsprechend den DCCT-Kriterien in verschiedenen Labors. Damit wurde eine Vergleichbarkeit von HbA<sub>1c</sub>-Werten erreicht, die zuvor nicht möglich war. Noch vor wenigen Jahren galt die Empfehlung, HbA<sub>1c</sub>-Werte für den individuellen Patienten nur in jeweils einem Labor bestimmen zu lassen, um verlässlich vergleichbare Werte zu erhalten. Im Weiteren war es nötig, die Beziehung von HbA<sub>1c</sub> und Blutzucker zu definieren, wobei eine lineare Beziehung zur mittleren Blutzucker sowohl für Kinder (Wilson et al., *Diabetes Care* 2008) als auch für Erwachsene (Nathan et al., *Diabetes Care* 2008) festgestellt wurde. Durch den Konsensus einer weltweiten Standardisierung der HbA<sub>1c</sub>-Messung nach Empfehlung der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) mit Festlegung auf SI-Einheiten in mmol/mol und davon abgeleiteten %-Einheiten entsprechend den (wie bisher verwendet) DCCT-Einheiten (Hanas & John et al., *Clin Chem Lab Med* 2010) ist nunmehr ein weiterer wichtiger Schritt zur Verlässlichkeit des HbA<sub>1c</sub> im klinischen Alltag gelungen.



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasse**  
Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg



**Abb. 2:** Detektion der diurnalen Blutzuckervariabilität mithilfe von strukturierten Tagesprofilen



Nach: Monnier et al., *Diabetes Care* 2003; 26:881, 2003

**Abb. 3:** Relative Beiträge von Nüchternblutzucker und postprandial-blutzucker zur Erhöhung des HbA<sub>1c</sub> bei Diabetikern

Ein weiterer wichtiger Punkt ist vor allem für frühe Phasen des Typ-2-Diabetes, dass einerseits die Erkrankung in den meisten Fällen als postprandiale Hyperglykämie beginnt und andererseits die leichte Erhöhung des HbA<sub>1c</sub> über den Normalbereich (im Bereich < 7,3 %) zu 70 % von den postprandialen Exkursionen bedingt wird (Monnier et al., *Diabetes Care* 2003; **Abb. 3**). Das bedeutet, dass auch in diesem Stadium der Erkrankung strukturierte Blutzuckertagesprofile für Patienten, die möglicherweise noch keine orale antidiabetische Therapie haben, einen hohen diagnostisch-therapeutischen Stellenwert haben.

## Zusammenfassung

Neben dem HbA<sub>1c</sub>-Wert sind sowohl der Nüchternblutzuckerspiegel wie auch postprandiale Blutzuckerwerte notwendig, um die Hyperglykämie eines Diabetespatienten umfassend beurteilen zu können. Diese Parameter sollten im Optimalfall mittels strukturierter Blutzuckerselbstkontrolle erhoben werden. ■

## Argumente für die HbA<sub>1c</sub>-basierte Diabetesdiagnose

Bei der zunehmenden Prävalenz der Adipositas, gemeinsam mit den Risikofaktoren des metabolischen Syndroms, ist eine möglichst einfache und zuverlässige Methode zur frühzeitigen Diagnosestellung eines Diabetes nötig. Abhängig von der Zahl der individuell vorhandenen Faktoren des metabolischen Syndroms liegt das relative Risiko für die Entwicklung eines Diabetes beim 3,5- bis 5,2-Fachen, bei Vorhandensein von vier oder mehr Komponenten des metabolischen Syndroms sogar bis zum 24-Fachen im Vergleich zur Normalbevölkerung (Ford et al., *Diabetes Care* 2008). Weltweit steigende Diabetes-Prävalenzraten – in den USA bei über 20-Jährigen von 5,1 % im Zeitraum 1988–1994 auf 7,7 % im Zeitraum 2005–2006 (Cowie et al., *Diabetes Care* 2009) – rufen ganz eindeutig nach einer vergleichbaren und einfachen Methode zur Diabetesdiagnose.

Bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko konnte in einer Untersuchung an über 11.000 Personen im Kollektiv der *Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study* ein eindeutiger prädiktiver Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA<sub>1c</sub> und kardiovaskulären Ereignissen sowie der kardiovaskulären Mortalität festgestellt werden (Selvin et al., *NEJM* 2010). Für HbA<sub>1c</sub>-Werte von 6–6,5 % lag das auf verschiedene Variable korrigierte Risiko für eine koronare Herzkrankheit bei 1,78, bei Werten > 6,5 % bei 1,95 (**Abb. 1**). Für den Nüchternblutzucker fand sich dieser Zusammenhang nicht. Schlussfolgernd wird von den Autoren die Verwendung des HbA<sub>1c</sub> als Parameter zur Prädiktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen. Dafür spricht auch der in einem nichtdiabetischen Kollektiv (n = 1.219) festgestellte direkte Zusammenhang zwischen der Carotis-Intima-Media-Dicke und dem HbA<sub>1c</sub>, nicht aber mit dem Nüchternblutzucker oder dem postprandialen Blutzucker (Bobbert et al., *Diabetes Care* 2010).

Das HbA<sub>1c</sub> könnte somit gerade beim Prädiabetes mit einer einmaligen Blutabnahme im Vergleich zum aufwändigen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) die Diagnostik vereinfachen. Letzterer wird zudem häufig in unexakter Weise durchgeführt: Personen kommen nicht nüchtern zur Untersuchung oder bewegen sich während der Zeit bis zur Untersuchung des Zweistunden-Blutzuckerwerts zu viel; die Blutzuckerbestimmung bzw. die Diagnosestellung erfolgt nicht mit einem geeichten Labormessgerät; die Blutabnahme erfolgt nicht adäquat (z. B. kapilläres Vollblut anstatt venöses Plasma beim OGTT in der Schwangerschaft).

## Grenzen der HbA<sub>1c</sub>-basierten Diabetesdiagnostik

Die Verwendung des HbA<sub>1c</sub> als diagnostischer Parameter im Vergleich zum Nüchternblutzucker wurde erst kürzlich in großen Kollektiven untersucht. Zum Beispiel wurde in einer Querschnittsuntersuchung des US-amerikanischen

## Glukosekonzentrationen für die Diagnose des Diabetes mellitus gemäß ÖDG-Leitlinien

		Plasma		Vollblut	
		Venös	Kapillär	Venös	Kapillär
<b>Nüchternwert</b>					
Normal	mg/dl	< 100	< 100	< 90	< 90
	mmol/l	< 5,6	< 5,6	< 5,0	< 5,0
Gestörte Nüchtern-Glukose	mg/dl	100–125	100–125	90–109	90–109
	mmol/l	5,6–6,9	5,6–6,9	5,0–6,1	5,0–6,1
Diabetes mellitus	mg/dl	≥ 126	≥ 126	> 110	> 110
	mmol/l	≥ 7,0	≥ 7,0	> 6,1	> 6,1
<b>2-h-Wert (75 g OGTT)</b>					
Normal	mg/dl	< 140	< 160	< 120	< 140
	mmol/l	< 7,8	< 8,9	< 6,7	< 7,8
Gestörte Glukosetoleranz	mg/dl	140–199	160–219	120–179	140–199
	mmol/l	7,8–11,1	8,9–12,1	6,7–9,9	7,8–11,1
Diabetes mellitus	mg/dl	≥ 200	≥ 220	≥ 180	≥ 200
	mmol/l	≥ 11,1	≥ 12,2	≥ 10,0	≥ 11,1

Nach: Roden, Wien Klin Wochenschr 2009; 121(Suppl 5): S6, 2009

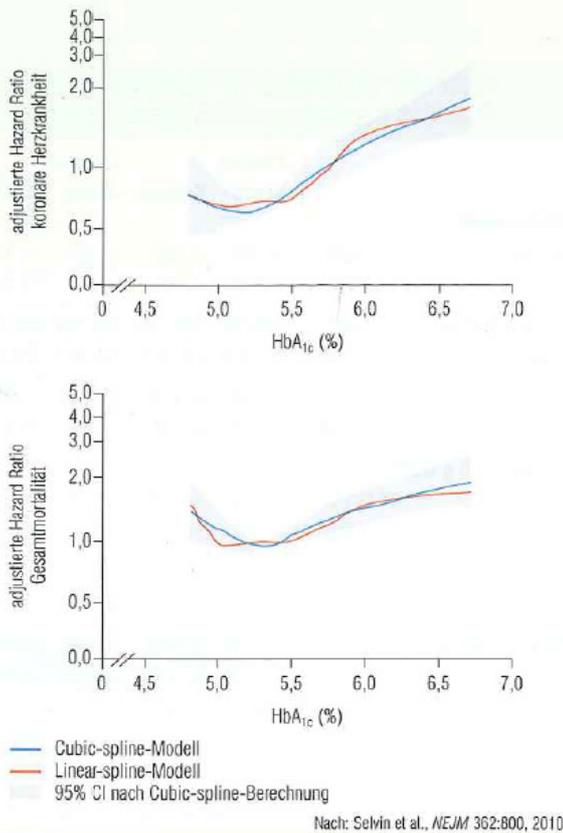
TABELLE

*National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* 2005–2006 an 3.056 Personen über 40 Jahren festgestellt, dass das HbA<sub>1c</sub> die Prävalenz einer diabetischen Retinopathie besser definiert als der Nüchternblutzucker (**Abb. 2**). Solche Untersuchungen dienen zur Findung diagnostischer Schwellenwerte bzw. eines entsprechenden Cut-off-Werts zur Diabetesdefinition.

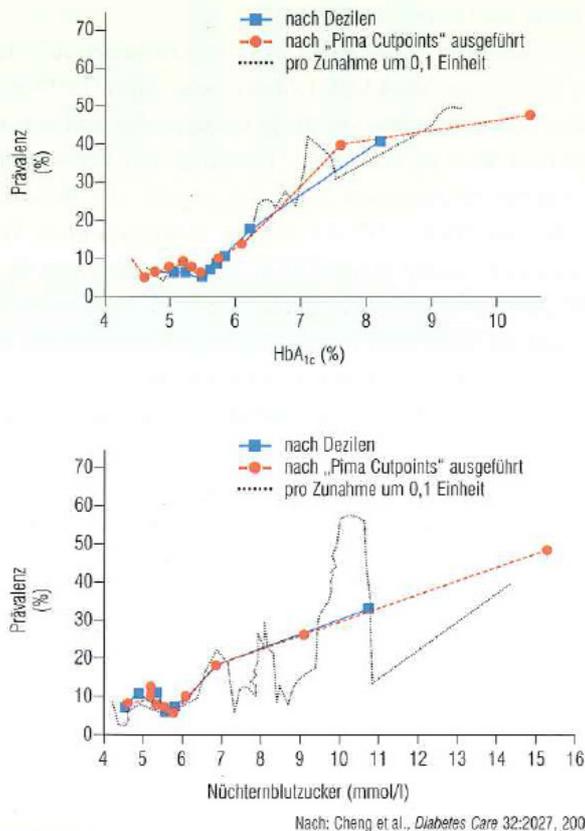
In einer weiteren Auswertung von 7.029 Personen mit Diabetes aus einem *NHANES*-Kollektiv der Jahre 1999–2006 wurden Sensitivität und Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert für das HbA<sub>1c</sub> bestimmt. Bei Verwendung des Nüchternblutzuckers (100–125 mg/dl) als Referenz erreichte das HbA<sub>1c</sub> (5,7–6,4 %) zur Definition eines Prädiabetes eine Sensitivität von 27 %, eine Spezifität von 93 % sowie einen positiv prädiktiven bzw. negativ prädiktiven Wert von 61 % bzw. 77 %. Bei alleiniger Verwendung des HbA<sub>1c</sub>-Werts als Diagnosekriterium würden damit in den USA 37,6 Millionen Personen mit gestörtem Nüchternblutzucker (Impaired fasting glucose; IFG) als nichtprädiabetisch klassifiziert und andererseits 8,9 Millionen Personen ohne IFG als Personen mit Prädiabetes eingestuft (Mann et al., *Diabetes Care* 2010).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Untersuchung an über 10.000 Personen in China, wobei in einer Subgruppe in Beijing mittels OGTT eine Prävalenz von 11,1 %, auf Basis des HbA<sub>1c</sub> hingegen von nur 6,5 % festgestellt wurde (Linong J et al., *Chin Med J* 2010). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der diagnostische Cut-off-Wert für das HbA<sub>1c</sub> für China bei ≥ 6,1–6,2 % und nicht wie in den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft bei ≥ 6,5 % liegen sollte. Eine weitere chinesische Studie an ca. 5.000 Personen kommt auf einen Cut-off von 6,3 % (Bao et al., *Chin Med J* 2010).

Die Studien spiegeln die Problematik einer alleinigen Verwendung des HbA<sub>1c</sub> als Testparameter zur Diagnose des Typ-2-Diabetes wider, ohne zusätzliche Überlegungen anzustellen – die Kombination von Blutzucker bzw. OGTT ▶



**Abb. 1:** Einfluss des Baseline-HbA<sub>1c</sub> auf das Risiko für koronäre Herzkrankheit und Gesamt mortalität bei Diabetespatienten der ARIC-Studie



**Abb. 2:** Assoziation zwischen Retinopathieprävalenz, Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub> (National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006)

spezifische Symptome ( $n = 184$ , im Mittel 9 Jahre alt), bei denen das HbA<sub>1c</sub> über 6,35 % lag, ein Typ-1-Diabetes vor (Ehehalt et al., *Pediatr Diabetes* 2010).

### Zusätzliche Einflussfaktoren

Beim Einsatz des HbA<sub>1c</sub> als diagnostischer Parameter sollten einige grundsätzliche Überlegungen angestellt werden: Das HbA<sub>1c</sub>, welches durch die Glykosylierung des Hämoglobins entsteht, ist von einer normalen Erythrozyten-Lebensdauer und von der Funktion des GLUT-1-Transporters, der für die Aufnahme der Glukose in den Erythrozyten verantwortlich ist, abhängig. Eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten (z. B. bei Hämolyse oder chronischer Blutungsanämie) führt zu einem niedrigeren HbA<sub>1c</sub>, eine verlängerte Lebensdauer (wie nach Splenektomie) zu einem erhöhten HbA<sub>1c</sub>. Weiters liegt bei Niereninsuffizienz ein höheres HbA<sub>1c</sub> in der Schwangerschaft ein niedrigeres HbA<sub>1c</sub> vor. Hämoglobinvarianten, wie z. B. die Verbreitung von HbS in der schwarzen Bevölkerung, ergeben ein um 0,2–0,3 % höheres HbA<sub>1c</sub> im Vergleich zur weißen Bevölkerung (Ziemer et al., *Ann Intern Med* 2010). Auch ein Unterschied zwischen Frauen und Männern wird beschrieben – bei letzteren liegt das HbA<sub>1c</sub> im Durchschnitt der nichtdiabetischen Bevölkerung etwas höher (Faerch et al., *Diabetologia* 2010).

Die American Diabetes Association (ADA) hat im diesjährigen Leitlinien-Update (*Diabetes Care* 2010) erstmals das HbA<sub>1c</sub> als Parameter zur Diabetesdiagnose aufgenommen. Demnach gilt ein HbA<sub>1c</sub>-Messwert  $\geq 6,5$  % als diagnostisch gesicherter Diabetes. Dabei folgt die ADA einer Empfehlung des dazu installierten Internationalen Expertenkomitees, welches zusätzlich empfiehlt, bei einem HbA<sub>1c</sub> von  $\geq 6$  % und  $< 6,5$  % Maßnahmen zur Prävention einzuleiten (International Expert Committee, *Diabetes Care* 2009). Für diese Maßnahmen spricht die Tatsache, einen „chronischen Marker“ im Vergleich zur punktuellen Bestimmung des Blutzuckers zu verwenden, im Weiteren die weltweite Standardisierung der HbA<sub>1c</sub>-Messung. Auch der OGTT ist, wie bereits angesprochen, kein idealer Test und unterliegt einer Variabilität von Messung zu Messung, selbst wenn die Untersuchungsbedingungen standardisiert und genau eingehalten werden.

Unter Beachtung der in diesem Überblick diskutierten Einflüsse auf die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung und die Einbeziehung des OGTT bei grenzwertigem Befund kann der diagnostische Einsatz des HbA<sub>1c</sub> bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko mittlerweile wohl empfohlen werden, wenngleich der vorgeschlagene Cut-off von  $\geq 6,5$  % noch zu Diskussionen führen wird. Die rezenten Leitlinien der ÖDG und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft DDG aus dem Jahr 2009, die das HbA<sub>1c</sub> (noch) nicht als diagnostischen Test empfehlen, wurden vor Publikation der NHANES-Daten und der daraus abgeleiteten Entscheidung der ADA erarbeitet.

und HbA<sub>1c</sub> wird damit favorisiert. Klarer stellt sich die Sicherheit des HbA<sub>1c</sub> als diagnostisches Mittel beim Typ-1-Diabetes dar: In einer Studie in Deutschland lag bei allen untersuchten Kindern und Jugendlichen ohne diabetes-

# Probleme der HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung bei Nierenversagen

Neben der Blutzuckerkonzentration können weitere Faktoren, darunter Eisenmangelanämie und verkürzte Erythrozytenlebensdauer den HbA<sub>1c</sub>-Wert beeinflussen. Daher ist der HbA<sub>1c</sub> leider kein idealer Parameter für die Einstellung des Blutzuckers bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Schon früh wurde die Methodik zur Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> mittels Ionenaustauschchromatographie bei Patienten mit chronischer und terminaler Niereninsuffizienz in Frage gestellt. In einer vergleichenden Untersuchung von HbA<sub>1c</sub> und Nüchternblutzucker bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) unterschiedlichen



Univ.-Prof. Dr.  
Gerit Schernthaler

Universitätsklinik für  
Innere Medizin II,  
Wien

Schweregrades kamen Schernthaler et al. (*Lancet* 1979) zu dem Schluss, dass das HbA<sub>1c</sub> als Indikator für eine Langzeitblutzuckereinstellung bei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (> 2,5 mg/dl) mit Vorsicht zu interpretieren ist. Hintergrund ist die bei Patienten mit CNI bzw. unter Hämodialysetherapie verkürzte Erythrozytenhalbwertszeit, welche erniedrigte HbA<sub>1c</sub>-Werte zur Folge hat.



Priv.-Doz. Dr.  
Marcus Sämann

Universitätsklinik für  
Innere Medizin III,  
Wien

Zwei neuere Studien (Inaba et al., *JASN* 2007; Peacock et al., *Kidney Int* 2008) bestätigten, dass das HbA<sub>1c</sub> die Blutglukosespiegel bei Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) signifikant unterschätzt (*Abb.*).

Glykosyliertes Albumin würde die Blutzuckerwerte besser reflektieren, ist aber leider nicht generell verfügbar.

## Prognostische Implikationen unklar

Die Ergebnisse einer rezenten Untersuchung an ca. 5.000 Hämodialysepatienten in Europa (Eckardt et al., *JASN* 2010), in welcher die Variabilität des Hämoglobins kein

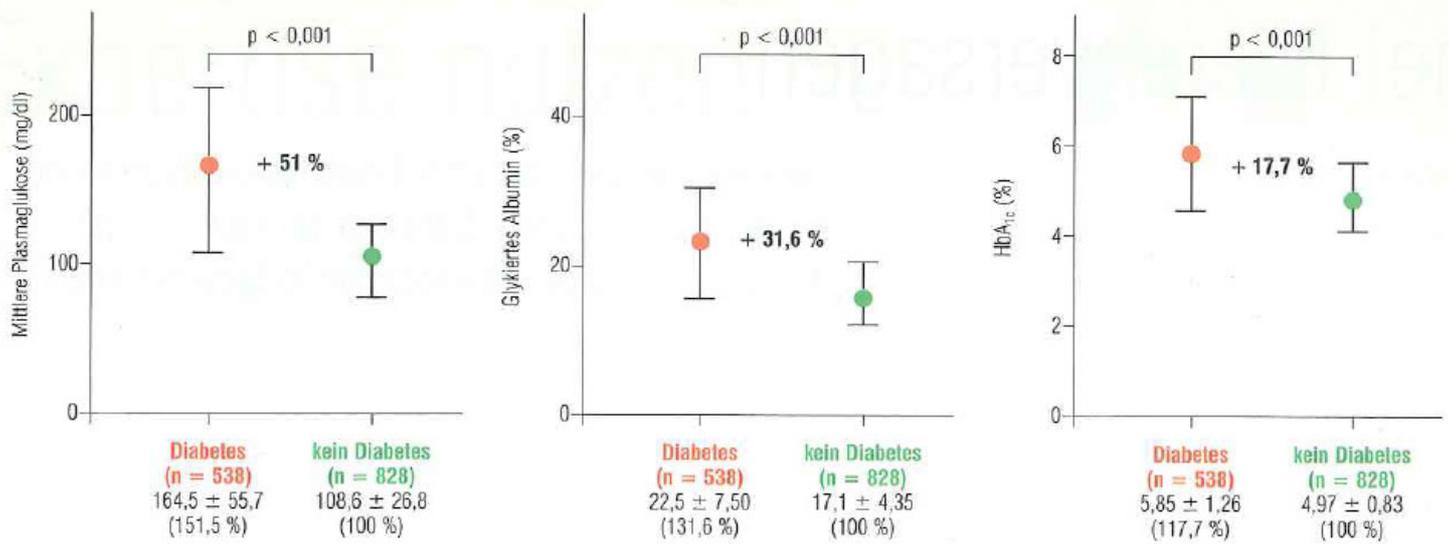
unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität war, sind weiters ein indirekter Hinweis darauf, dass das HbA<sub>1c</sub> kein guter Parameter für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Patienten mit ESRD sein dürfte.

Leider fehlen (prospektive) Studien, die einen signifikanten Beitrag der Glukosevariabilität zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Hämodialysepatienten belegen könnten. Gründe für eine exzessive Variabilität gebe es mehrere: die bekannte inhärente Urämie-bedingte Insulinresistenz, eine aberrante Insulinkinetik (Niere als insulinabbauendes Organ plus Hämodialyse), eine geschwächte Glukoneogenese (Niereninsuffizienz plus Muskelatrophie), die dreimal wöchentliche Dialyse gegenüber einer Dialysatglukosekonzentration von 100 mg/dl und letztlich die geforderte den Gesamtkatabolismus antagonisierende Hochprotein-diät, gepaart mit ausgesprochenem Bewegungsmangel.

Die Probleme, die sich aus der „Schwäche“ des HbA<sub>1c</sub> als Verlaufsindikator bei Patienten mit Nierenversagen ergeben, sind mannigfaltig (Schernthaler et al., *NDT* 2010): Durch die schlechte Einschätzbarkeit der glykämischen Kontrolle ist es schwierig, „ideale“ Studien durchzuführen, um die am besten geeignete bzw. bestmögliche Diabetes-therapie festzulegen – sowohl hinsichtlich des therapeutischen Ziels („Wie niedrig soll der Blutzucker dauerhaft sein?“) als auch hinsichtlich der Medikation („Welche Strategie ist die beste?“).

## Blutzuckerkontrolle bei chronischer Niereninsuffizienz

Daten über den Effekt einer strikten Blutzuckerkontrolle auf das Überleben von Patienten mit CNI sind limitiert. In der *PROactive*-Studie hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes und CNI (n = 597; 12 % von insgesamt 5.154 Studienteilnehmern) eine besonders hohe kardiovaskuläre Ereignisrate (Schneider et al., *JASN* 2008). Die Inzidenz des kombinierten Endpunktes (nichttödlicher Myokardinfarkt, Insult, ▶



Nach: Inaba et al., *JASN* 18:896, 2007

**Abb.:** Mittlere Blutzucker, glykiertes Albumin und HbA<sub>1c</sub> bei Hämodialysepatienten mit und ohne Diabetes

Tod) betrug 18,3 % bei Patienten mit CNI im Vergleich zu 11,5 % bei Patienten ohne CNI ( $p < 0,0001$ ). Weiters war die Gesamtmortalität mit 10,9 % versus 5,9 % in der Gruppe mit CNI deutlich höher. Nierenkranke Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, erreichten seltener den kombinierten Endpunkt (-34 %;  $p < 0,001$ ) unabhängig vom Schweregrad der Nierenerkrankung. Nachdem der HbA<sub>1c</sub>-Unterschied am Ende der Studie in der Pioglitazongruppe gegenüber der Placebogruppe nur 0,5 Prozentpunkte betrug (6,9 % versus 7,4 %), waren vermutlich die pleiotropen Effekte von Pioglitazon (Schernthaner, *Int J Clin Pract* 2009) für die kardiovaskuläre Protektion verantwortlich.

## Strikte Blutzuckerkontrolle bei Nierenversagen

Die Veröffentlichungen United States Renal Data System ([www.usrds.org](http://www.usrds.org)) zeigen, dass das Fünfjahresüberleben von Hämodialysepatienten mit Diabetes drastisch reduziert ist. Mehrere Beobachtungsstudien der letzten 10 Jahre ergaben, dass das Überleben von ESRD-Patienten mit Diabetes durch Blutzuckerkontrolle positiv beeinflusst werden könnte (siehe dazu auch *DIABETES FORUM* 2/2010): Morioka et al. (*Diabetes Care* 2001) fanden bei 150 Diabetespatienten mit ESRD, dass Patienten mit einer besseren Blutzuckereinstellung ( $HbA_{1c} < 7,5 \%$ ) in der Beobachtungszeit von 2,8 Jahren eine niedrigere Mortalität aufweisen. In einer siebenjährigen Observationsstudie an Patienten unter chronischer Hämodialyse zeigten Oomichi et al. (*Diabetes Care* 2006) jedoch, dass die Mortalität bei HbA<sub>1c</sub>-Werten unter 6,5 % im Vergleich zu Werten zwischen 6,5 % und 8 % gleich groß ist, wohingegen die Mortalität bei

schlechter HbA<sub>1c</sub>-Einstellung ( $> 8 \%$ ) signifikant höher war. Hayashino et al. (*Diabetologia* 2007) analysierten die Mortalität in der *Japanese Dialysis Outcomes and Practice Pattern Studie (DOPPS)* bei 1.569 Diabetespatienten mit ESRD nach HbA<sub>1c</sub>-Quintilen und fanden eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Werten  $\geq 7,3 \%$ ; zwischen den anderen vier Quintilen ( $HbA_{1c}$ : 5,0–7,2 %) war kein Unterschied.

Im Gegensatz zu diesen Daten bei asiatischen ESRD-Patienten, konnte in einer Untersuchung an 24.875 US-amerikanischen Diabetikern mit ESRD keine Korrelation zwischen HbA<sub>1c</sub> und Überleben nach 12 Monaten gefunden werden (Williams et al., *Kidney Int* 2006). Dies könnte allerdings durch unterschiedliche Messverfahren des Blutzuckers erklärt werden, denn Kalantar-Zadeh et al. (*Diabetes Care* 2007) fanden bei 23.618 dialysepflichtigen Diabetikern in den USA, dass ein steigender HbA<sub>1c</sub> eng mit erhöhter kardiovaskulärer sowie Gesamtmortalität assoziiert war.

## Zusammenfassung

Dringend benötigt werden große prospektiv randomisierte Studien mit Diabetespatienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Hämodialyse mit folgenden Zielen: Vergleich besserer Blutzuckermessverfahren (z. B. glykosyliertes Albumin und andere) hinsichtlich ihrer Prädiktion von kardiovaskulären, aber auch renalen Outcomes; Vergleich verschiedener neuerer antidiabetischer Therapiemöglichkeiten; Vergleich von aggressiven versus moderaten Blutzuckerzielen bei Patienten mit chronischer und terminaler Niereninsuffizienz. ■