

Neuer Parameter für die Stoffwechseleinstellung

Durchschnittsglukose statt HbA_{1c}?

VON E. SCHLEICHER

Weltweit werden unterschiedliche Methoden zur Messung des HbA_{1c} verwendet. Da diese keine einheitlichen Ergebnisse bringen, wurde eine Referenzmethode entwickelt und evaluiert. Sie ergibt allerdings um ca. 2% niedrigere Werte als bisher. Die amerikanische Diabetesgesellschaft hat daher vorgeschlagen, die HbA_{1c}-Werte als „geschätzte Durchschnittsglukose“ anzugeben.



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

Prof. Dr. rer. nat. Erwin Schleicher

Leiter der Abteilung
für Klinische Chemie
am Universitäts-
klinikum Tübingen



— Der HbA_{1c}-Wert ist ein seit zwei Dekaden etablierter Parameter zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. Beim Versuch, die weltweit verschiedenen Methoden zu harmonisieren, zeigte sich, dass die verwendeten HbA_{1c}-Methoden unterschiedliche Werte ergeben. Eine inzwischen etablierte und evaluierte Referenzmethode ergab dann aber niedrigere HbA_{1c}-Werte als die bislang verwendeten Methoden.

Um Patienten und Kliniker nicht zu verwirren und um eine Interpretation der Ergebnisse vorzunehmen, schlug die amerikanische Diabetesgesellschaft Folgendes vor: Die gemessenen HbA_{1c}-Werte sollten über eine Gleichung in eine „geschätzte Durchschnittsglukose“ umgerechnet und als solche in mg/dl angegeben werden.

Was ist HbA_{1c}?

HbA_{1c} ist die minore Hämoglobinfraktion, die am N-terminalen Valin der β -Kette des Hämoglobins glykiert ist. D. h., dass Glukose an dieser Stelle des Hämoglobins irreversibel gebunden ist. Das Ausmaß der Glykierung

hängt linear von der Blutglukosekonzentration und der Dauer der Glukoseexposition, also der Erythrozytenüberlebenszeit ab. Sie beträgt normalerweise ca. 120 Tage.

Obwohl auch andere Proteine im Plasma wie auch im Gewebe in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration glykiert werden, ist das HbA_{1c} in den letzten zwei Dekaden zum anerkannten Goldstandard für die quantitative Abschätzung der chronischen Hyperglykämie geworden. Es dient damit als Richtwert für die Therapieeinstellung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern.

Das liegt vor allem daran, dass große Studien eine enge Assoziation zwischen dem Risiko für Langzeitkomplikationen (vor allem mikrovaskuläre Schäden) und dem HbA_{1c}-Wert gezeigt haben. Für die erste große Studie, die amerikanische DCCT-Studie, wurde das HbA_{1c} mit der auf chromatografischer Trennung beruhenden HPLC-Methode bestimmt. Diese Studie war Grundlage für die Erstellung von Therapiezielen.

Beim Versuch, die unterschiedlichen Methoden zu standardisieren,

stellte sich heraus, dass sogar die Methoden, die auf dem gleichen Messprinzip beruhen und mit dem gleichen Standard kalibriert wurden, unterschiedliche Patientenwerte ergaben. Im Vergleich zur amerikanischen „National Glycohemoglobin Standardization Program“- (NGSP-) Methode, die auf der bei der DCCT-Studie verwendeten Methode basierte, waren die mit

► **Der Arzt spricht vom HbA_{1c}, der Patient vom Blutzucker. Könnte der neue Parameter „geschätzte Durchschnittsglukose“ die Kommunikation erleichtern?**

Abbildung 1

Bestimmung des HbA_{1c} mittels der Referenzmethode

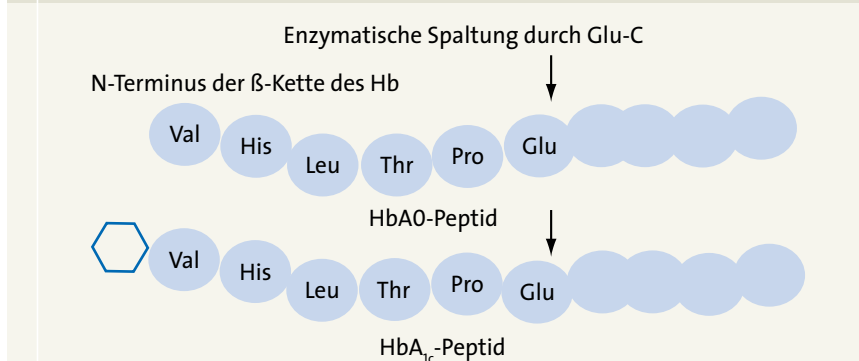


Abb. 1 Nach spezifischer enzymatischer Spaltung mit der Protease Glu-C wird das Verhältnis vom HbAO- zum HbA_{1c}-Peptid massenspektrometrisch bestimmt.

der japanischen Methode gemessenen HbA_{1c}-Werte um ca. 0,4% und die mit der schwedischen Methode gemessenen sogar um 1,4% niedriger. Deshalb wurde von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) ein Komitee gegründet, das eine Referenzmethode etablieren sollte.

Auf „Peptid-mapping“ basierende Methode

Dieses Komitee entwickelte eine neue Bestimmungsmethode, die auf „Peptid-mapping“ basierte. Um eine „absolute“ Standardisierung zu erreichen, hielt man sich streng an die Definition des HbA_{1c}, d. h. nur der N-terminale Teil des Hämoglobins der β-Kette wurde analysiert.

Für die Analytik wurde der N-terminale Teil des Hämoglobins mit einem Enzym spezifisch abgespalten und der Anteil an glykiertem versus nicht glykiertem Peptid mit modernen massenspektroskopischen Methoden gemessen (Abb. 1). Wie erwartet, erhielt man ca. 1,5–2% niedrigere HbA_{1c}-Werte.

Um die Werte vergleichen zu können, wurde eine „Master“-Regressionsgleichung mithilfe von Patientenwerten aufgestellt, mit der man die Werte umrechnen kann:

$$(\text{NGSP-HbA}_{1c}) = 0,915 \times (\text{IFCC-HbA}_{1c}) + 2,15.$$

Da Referenzmethoden in SI-Einheiten angegeben werden müssen und

um Verwechslungen zu vermeiden, wurde die Einheit für die Referenzmethode auf mmol/mol festgelegt. D. h., dass die HbA_{1c}-Werte in Promille berichtet werden, aber wegen der spezifischeren Methode niedriger liegen. Eine dänische Gruppe fand mit der neuen Referenzmethode einen Referenzbereich von 28,5–38,1 (Mittelwert = 33,3) mmol/mol für ein Kollektiv von Nichtdiabetikern.

Die Referenzmethode wurde inzwischen von allen klinisch-chemischen Gesellschaften der Welt unter dem Dach der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) und auch von der amerikanischen (ADA), der europäischen (EASD) und der internationalen Diabetesgesellschaft (IDF) anerkannt. Allerdings sprachen sich vor allem die amerikanischen Kollegen gegen die „neuen Ergebnisse“ aus (nicht gegen die neue Methode!), da die Werte, die man bekommt, mit den in den Leitlinien enthaltenen Zielwerten nicht übereinstimmen.

Wichtige Beschlüsse

Daraufhin wurde beschlossen, ein „Consensus committee“ einzurichten, das folgende Beschlüsse fasste (Mailand, 4. Mai 2007):

1 HbA_{1c}-Testergebnisse einschließlich des Referenzsystems und des „Reporting“ sollen weltweit standardisiert werden.

2 Das neue IFCC-Referenzsystem für HbA_{1c} stellt den einzigen validen Anker für die Implementierung der Standardisierung der HbA_{1c}-Messungen dar.

3 Die HbA_{1c}-Ergebnisse müssen weltweit in mmol/mol und abgeleiteten NGSP-Einheiten, die über obige Mastergleichung berechnet werden, berichtet werden.

4 Falls die laufende „mittlere Plasma-Glukose-Studie“ vordefinierte Kriterien erfüllt, kann der HbA_{1c}-Wert auch als von „A1c abgeleitete mittlere Glukose“ (ADAG) berichtet werden (Anmerkung: die neu eingeführte Abkürzung A1c für HbA_{1c} wird in Europa und inzwischen auch in den USA nicht empfohlen).

5 Die Ziele der Stoffwechseleinstellung in klinischen Leitlinien sollten in IFCC-Einheiten oder abgeleiteten NGSP-Einheiten oder als ADAG berichtet werden.

Ergebnisse der ADAG-Studie

Inzwischen wurde die ADAG-Studie veröffentlicht. Ziel dieser Studie war es, eine mathematische Beziehung zwischen dem HbA_{1c}-Wert und den vom Patienten selbst gemessenen, gemittelten Glukosewerten zu erhalten, um Folgendes herauszufinden: Können HbA_{1c}-Werte in „mittleren“ Glukosewerten in den gleichen Einheiten, wie sie beim Patientenselbstmessen verwendet werden, ausgedrückt und berichtet werden?

Die Studie wurden in zehn internationalen Zentren durchgeführt, davon sechs in den USA. Jeweils ein Zentrum war in den Niederlanden, Dänemark, Italien und Kamerun. Insgesamt wurden 268 Patienten mit Typ-1- und 159 Patienten mit Typ-2-Diabetes und 80 Nichtdiabetiker eingeschleust.

Der HbA_{1c}-Wert wurde am Ende der Dreimonatsperiode in einem Zentrallabor bestimmt und mit den mittleren Glukosewerten, die aus den sehr häufig (ca. 2700) innerhalb der drei Monate von den Patienten bestimmten Glukosewerten berechnet wurden, verglichen.

Folgende lineare Regressionsgerade wurde erhalten (Abb. 2):

Durchschnittsglukose AG (mg/dl) = $28,7 \times \text{HbA}_{1c} - 46,7$ ($R^2 = 0,84$, $p < 0,0001$).

Die Autoren schließen daraus, dass die HbA_{1c} -Werte von den meisten Typ-1- und Typ-2 Diabetikern in „geschätzten“ Durchschnittsglukosewerten ausgedrückt werden können.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass die Streuung in dem gut definierten Kollektiv relativ groß ist. Ein HbA_{1c} -Wert von z. B. 7 entspricht einer „geschätzten“ Durchschnittsglukose von 123 bis 185 mg/dl. Noch größer sind die Streuungen in höheren Bereichen. So entspricht ein HbA_{1c} -Wert von 9 einer „geschätzten“ Durchschnittsglukose von 170 bis 249 mg/dl.

Weiterhin ist anzumerken, dass für die Erstellung der Gleichung ein ausgewähltes Kollektiv verwendet wurde. In der Praxis kann somit eine größere Streuung erwartet werden. Eine Studie mit Diabetikern, die eine eingeschränkte Nierenfunktion hatten, zeigte z. B. eine schlechte Korrelation zwischen mittlerer Glukose und HbA_{1c} .

Unnötige Verwirrung

Durch die neue Referenzmethode, die den absoluten Standard für die HbA_{1c} -Methode darstellt, ist – z. T. unnötig – einige Verwirrung aufgetreten. Das liegt vor allem daran, dass die amerikanischen Kollegen keine neue Einheit, sondern eine „Interpretation“ des gemessenen HbA_{1c} , ausgedrückt in geschätzter Durchschnittsglukose, wünschen. D. h., es soll der HbA_{1c} -Wert gemessen und dann soll durch das Laborinformationssystem über eine Formel die geschätzte Durchschnittsglukose ermittelt werden. Diese ist dann unabhängig von der HbA_{1c} -Methode und der Benennung.

Folgende Nachteile werden vor allem von der europäischen, japanischen und kanadischen Diabetesgesellschaft gesehen, sodass diese wahrscheinlich die Umrechnung nicht empfehlen werden:

① Die HbA_{1c} -Werte werden in Glukoseeinheiten ausgedrückt, obwohl keine Glukose gemessen wurde.

Abbildung 2

Lineare Regression von HbA_{1c} und Durchschnittsglukose

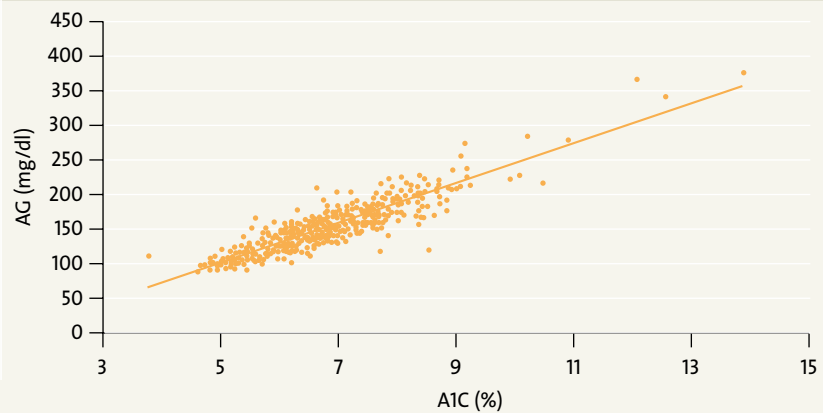


Abb. 2 Lineare Regression von HbA_{1c} nach drei Monaten und errechnete Durchschnittsglukose (AG) während der drei Monate.

- ② Es gibt für die geschätzte Durchschnittsglukose keine Therapieziele.
- ③ Die HbA_{1c} -Werte und die gemessenen Durchschnittsglukosewerte korrelieren teilweise nur schlecht.

Zusammenfassung

- Die bislang verwendeten HbA_{1c} -Messmethoden erfassen auch nicht glykieretes Hämoglobin.
- Es wurde eine Referenzmethode etabliert und evaluiert, die zeigte, dass die HbA_{1c} -Werte um ca. 2% zu hoch sind. Die IFCC-Referenzmethode ist inzwischen von allen relevanten Gesellschaften anerkannt, und die Ergebnisse sollen in mmol/mol angegeben werden.
- Die Kalibrierung aller Geräte muss mit Standards erfolgen, deren Sollwerte sich auf die Referenzmethode zurückführen lassen (Umsetzung bis 31.12.2009).
- Die HbA_{1c} -Werte können mithilfe einer Formel in eine „geschätzte“ Durchschnittsglukose umgerechnet werden, um eine Interpretation für Ärzte und Patienten zu erleichtern.

Fazit für die Praxis

- Durch die Rückführbarkeit der verschiedenen Methoden auf eine Referenzmethode wird die Qualität der HbA_{1c} -Messung deutlich verbessert.

- Die Referenzmethode nach IFCC wird sich langfristig durchsetzen, sodass langfristig auch die neue Benennung verwendet wird.
- Die Ergebnisse werden in mmol/mol angegeben, das bisher verwendete HbA_{1c} (DCCT) weiterhin in %.
- In Europa wird sich die Umrechnung von HbA_{1c} (egal ob „alte“ oder „neue“ Methode) in eine „Durchschnittsglukose“ nicht durchsetzen.

Literatur

1. Nathan DM et al.: Translating the A1c Assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31: 1473–78, 2008.
2. Consensus Committee: Consensus statement on the worldwide standardization of the haemoglobin. *Diabetes Care* 30: 2399–2400, 2007.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. rer. nat. Erwin Schleicher
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik und Poliklinik
IV/Zentrallabor
Hoppe-Seylerstr. 3
D-76076 Tübingen
E-Mail: Erwin.Schleicher@med.uni-tuebingen.de

Keywords

New Parameter for Metabolic Control: Average Control Instead of HbA_{1c} ?
 HbA_{1c} methods – "Estimated average glucose values"