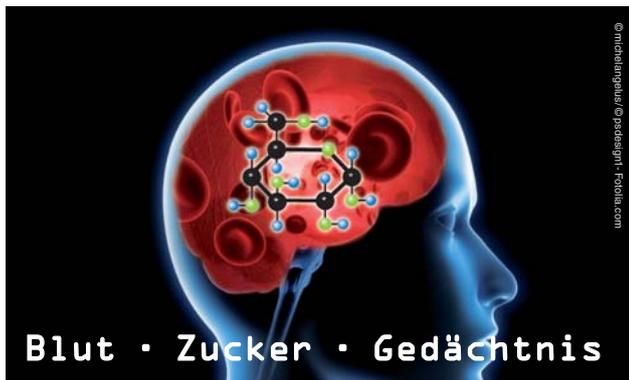


HbA1c als Diagnostikum

Neue Karriere eines Biomarkers

2010 wurde HbA1c in die Primärdiagnostik des Diabetes mellitus aufgenommen. Die neue Leitlinie vereinfacht den diagnostischen Prozess erheblich, wirft aber auch Fragen zur Analytik und Interpretation auf, deren Beantwortung solide Fachkenntnisse erfordert.



konzentration im Blut an, so binden vermehrt Zuckermoleküle an das Hämoglobin. Sie bleiben dort über die gesamte Lebensdauer des Proteins von rund vier Monaten nachweisbar – auch wenn sich der Blutzucker zwischenzeitlich wieder normalisiert hat.

aller Vorteile lange Zeit nicht, weil die unterschiedlichen Methoden schlecht vergleichbare Resultate lieferten. Das änderte sich ab 2002 mit der Entwicklung einer internationalen Referenzmethode², auf die mittlerweile alle kommerziellen Verfahren kalibriert sein müssen. In epidemiologischen Studien konnten so einheitliche Richtwerte ermittelt werden.

Damit hat HbA1c der Blutzuckerbestimmung den Rang als Diabetesdiagnostikum der ersten Wahl abgelaufen; nur noch Werte im Graubereich müssen wie bisher durch die Messung der Nüchtern glukose sowie den aufwendigeren oralen Glukose-Toleranz-Test (OGTT) abgeklärt werden.

Ein HbA1c-Anteil unter 5,7 Prozent (39 mmol/mol Hb) schließt einen Diabetes mellitus aus, ein Wert über 6,5 Prozent (48 mmol/mol Hb) beweist ihn (Einschränkungen siehe Text).

Vor wenigen Jahren starteten die *Rolling Stones* die erfolgreichste Revival-Tournee ihrer gesamten Karriere, und auch andere Stars der 68er-Generation erstrahlen heute wieder in neuem Glanz. Nur Insider aus der Diabetologie wissen jedoch, dass auch ein im Jahr 1968 entdecktes Protein¹ zurzeit ein bemerkenswertes Revival erlebt: Der Biomarker HbA1c wurde Ende 2010 durch eine neue Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) in den Rang eines Diagnostikums erhoben, nachdem er sich bereits seit Jahrzehnten bei der Kontrolle der Diabeteseinstellungen bewährt hatte.

Erhebliche Vorteile

Diese „verzuckerte“ Variante des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin (Hb) stellt ein molekulares Langzeitgedächtnis dar, sozusagen ein Addierwerk für die Registrierung von Blutzuckerspitzen: Steigt die Glukose-

Gegenüber der Momentaufnahme einer einzelnen Glukosemessung hat HbA1c erhebliche Vorteile: Der Patient muss bei der Blutabnahme nicht nüchtern sein, die Probe kann in einem normalen EDTA-Röhrchen ohne Stabilisator abgenommen werden, und der HbA1c-Wert korreliert besser mit dem Risiko für diabetische mikrovaskuläre Komplikationen. Einschränkungen der Aussagekraft gibt es lediglich bei Erkrankungen mit verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten (Anämien und erbliche Hb-Varianten), bei chemischer Modifikation des Hämoglobins (Urämie, hochdosierte ASS-Behandlung) sowie bei Schwangeren. Eine verlängerte Lebensdauer der Erythrozyten, z. B. nach Entfernung der Milz, führt zu erhöhten HbA1c-Werten, die einen Diabetes vortäuschen können.

Die ganz großen Hoffnungen, HbA1c als universelles Diabetesdiagnostikum einsetzen zu können, erfüllten sich trotz

Der Grund dafür ist, dass nach der neuen Leitlinie weniger Patienten als diabetisch eingestuft werden, als dies mit der OGTT der Fall ist. Allerdings treten Diabetes-assoziierte Risiken wie die koronare Herzkrankheit ohnehin nicht schlagartig ab einem bestimmten HbA1c-Grenzwert auf; sie steigen vielmehr mit der Höhe des Spiegels kontinuierlich an. Deshalb empfiehlt die DDG, Patienten mit Werten im Graubereich auf die Risiken hinzuweisen und nach einem Jahr zu kontrollieren.

¹Rahbar S. An Abnormal Hemoglobin in Red Cells of Diabetics. Clin Chim Acta 1968; 22: 296-8

²Jeppsson J et al. Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 78-89

³Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V., <http://www.dgkl-rfb.de>

Dank der verbesserten Analytik wird zudem immer deutlicher, dass das HbA1c zwar bei ein und derselben Person sehr konstant ist, dass aber interindividuell große Differenzen bestehen. Zwillingstudien belegen eine familiäre Beeinflussung: Nur ca. 50 Prozent des HbA1c-Wertes eines Nichtdiabetikers werden durch den mittleren Blutzuckerspiegel bestimmt, die anderen 50 Prozent sind offenbar genetisch determiniert. Für den bedeutenden Einfluss der Gene spricht auch, dass bei Afroamerikanern die HbA1c-Referenzwerte allgemein um 0,4 Prozentpunkte höher liegen, was bei der Diabetesdiagnostik berücksichtigt werden muss.

Hohe analytische Anforderungen

Nachzutragen wäre an dieser Stelle, dass die eingangs erwähnte Revival-Tournee der *Rolling Stones* unter dem durchaus

witzigen Titel *Oh, not you again (Nein, nicht ihr schon wieder)* stand. Dieser Seufzer mag auch Labordiagnostikern auf den Lippen liegen, die sich seit Jahren mit der Qualitätskontrolle von HbA1c plagen. Ein extrem scharfer *cut-off* von 6,5 Prozent (48 mmol/mol Hb) stellt nämlich sehr hohe Anforderungen an die Analytik. Wie die Ringversuche des letzten Jahres gezeigt haben, ist die Richtigkeit nach Kalibration am internationalen Standard für die am häufigsten verwendeten Methoden HPLC und Immunoassay erfreulich gut³. Die technisch bedingte Schwankungsbreite der Messergebnisse (Impräzision) ist aber bei einigen Verfahren zu hoch. Vor allem POCT-Methoden dürfen aus diesem Grund nur für die intra-individuelle Kontrolle der Stoffwechseleinstellung, nicht aber für die Diagnostik eines Diabetes mellitus eingesetzt werden.

Wachsender Markt

Alles in allem kann man dem HbA1c ein erfolgreiches „Revival“ prophezeien: Die Anforderungszahlen sind in den letzten Jahren bei Krankenhauslaboratorien und niedergelassenen Laborärzten pro Jahr um mindestens zehn Prozent angestiegen und dürften mit der Zulassung als Diagnostikum der ersten Wahl noch weiter zulegen. Der "Alt-68er" liegt also weiterhin durchaus im Trend. 🌸



Prof. Dr. Erwin Schleicher

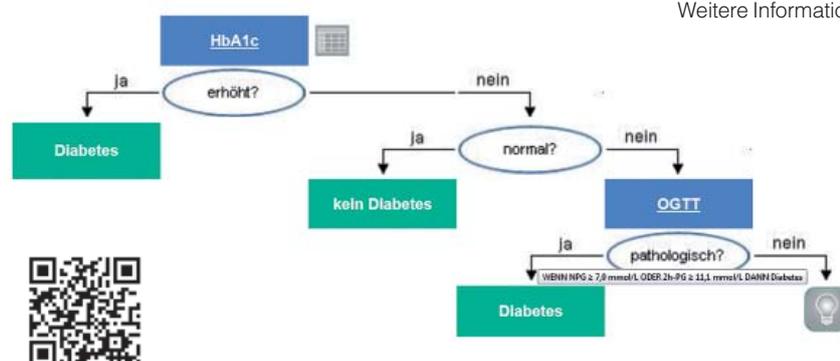
Univ. Tübingen, Zentrallabor des Klinikums

Erwin.Schleicher@med.uni-tuebingen.de

Diabetespfad im Internet

Leitlinien und Entscheidungsbäume

Seit März 2012 ist die neue Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft, basierend auf HbA1c und OGTT, auch als diagnostischer Pfad im Internet verfügbar (www.diaprof.org). Alle wesentlichen Informationen wie Indikationen, Richtwerte oder Messmethoden erhält man per Mausklick oder Touchscreen in übersichtlichen Fenstern. Rechts unten sind als Beispiel die aktuellen HbA1c-Richtwerte für die Diabetesprimärdiagnostik dargestellt.



IT-gerechte Darstellung

Alle Grafiken sind hochgradig standardisiert, so dass sie problemlos in IT-Systeme (KIS, LIS) übertragen werden können. Die Entscheidungsregeln, auf denen die Bäume basieren, sind strikt als binäre Ja-Nein-Aussagen (wenn...dann...sonst) angelegt und werden als Tooltips angezeigt, wenn man mit der Maus über die Pfeile gleitet (Beispiel rechts unten im Pfad).

Bei komplexen Konstellationen wie zum Beispiel erhöhtem HbA1c-Wert und normaler oder grenzwertiger Glukosetoleranz im OGTT verweist das Glühbirnen-Symbol auf hinterlegte Zusatzinformationen. Weitere Informationen zum DiaProf-Projekt siehe Interna auf S. 66.

gh

DiaProf
Diagnostik für Profis

www.diaprof.org

HbA1c (glykiertes Hämoglobin A1c)

Richtwerte

Kategorie	Grenzwert
normal	< 39 mmol/mol Hb < 5,7%
erhöht	≥ 48 mmol/mol Hb ≥ 6,5%