

Nicht mehr nüchtern messen müssen?

Vor- und Nachteile von Blutglukose oder HbA_{1c} zur Diabetesdiagnose

Für die Diabetesdiagnose galt bis anhin die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose als Goldstandard, für die Einstellung des Blutzuckers das HbA_{1c}. Unter bestimmten Voraussetzungen empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Diabetologie und Endokrinologie das HbA_{1c} nun auch zur Diagnose des Diabetes. Was bedeutet dies für die Praxis und welche Vor- und Nachteile haben die verschiedenen Methoden?

RENATE BONIFER

Bis anhin galt die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose (NPG) als Goldstandard für die Diabetesdiagnose (1). In einer kürzlich publizierten Stellungnahme spricht sich die Schweizerische Gesellschaft für Diabetologie und Endokrinologie (SGED) nun für die Einführung des HbA_{1c} als Diagnoseparameter für Diabetes und Prädiabetes aus (2). Die SGED übernimmt damit die Diagnosekriterien der American Diabetes Association (ADA). Ein HbA_{1c} von 5,7

ADA-Journal «Diabetes Care» publizierten Übersichtsartikel (3), dass die Voraussetzung des mindestens achtstündigen Fastens vor der Blutentnahme für die NPG ein erhebliches Problem darstelle. Er führt als Beispiel eine Studie an, wonach in einem medizinischen Zentrum nur 3 Prozent der Patienten mittels NPG auf Diabetes gescreent werden konnten, der Rest nur mit dem weniger aussagekräftigen Gelegenheitsblutzuckerwert.

Während es sich bei diesem Umstand möglicherweise um ein logistisches Problem handelt, welches in Schweizer Hausarztpraxen vermutlich weniger bedeutend ist als in einer US-amerikanischen Ambulanz, beschränken Variabilität und mangelnde Reproduzierbarkeit die Aussagekraft der NPG-Befunde in jedem Fall.

Schwankungen der Glukosemesswerte

So berichtet Sacks, dass in einer Studie nicht bei allen Probanden, die einen NPG-Wert $\geq 7,0$ mmol/l in der ersten Messung aufwiesen, diese auch in einer zweiten Messung zwei Wochen später bestätigt werden konnte: Nur bei 7 von 10 lag der NPG-Wert auch nach der erneuten Messung über dem Grenzwert.

und dies innerhalb des 95-Prozent-Konfidenzintervalls, ohne die wenig wahrscheinlichen, aber nicht unmöglichen 5-Prozent-Ausreisser jenseits der üblichen Wahrscheinlichkeitsgrenze.

Auch Faktoren wie Medikamente, Fehler bei der Blutentnahme, Mahlzeiten kurz vorher, längeres Fasten, Sport oder einfach nur der Stress bei der Parkplatzsuche vor dem Arzttermin könnten den NPG-Wert verfälschen, schreibt Sacks. Als weiteren kritischen Punkt sieht er die Abnahme der Glukosekonzentration in einer Vollblutprobe über die Zeit. Sie beträgt bei Raumtemperatur in der Regel 5 bis 7 Prozent pro Stunde. In den ersten beiden Stunden nach der Blutentnahme stoppe Fluorid diesen Prozess entgegen landläufiger Meinung nicht, warnt Sacks. Dies sei erst nach vier Stunden der Fall. Um die Zellen vom Plasma zu trennen und den Glukoseabbau damit zu stoppen, sei eine Zentrifugation zwar effektiv, aber unpraktisch, meint der amerikanische Autor. Ob die korrekte Behandlung von Blutproben zum Zweck der Glukosebestimmung in den Praxislabors der Schweiz ähnliche Probleme aufwirft wie in den USA, sei dahingestellt, doch eine gewisse biologisch bedingte Variabilität der NPG-Werte ist überall eine Tatsache.

Schwankung von HbA_{1c}-Messwerten

Auf den ersten Blick liegen die Vorteile der HbA_{1c}-Messung auf der Hand: Es kann in einer Vollblutprobe unabhängig von Tageszeit und Nüchternstatus bestimmt werden, und der Wert ist recht stabil. Faktoren wie Tageszeit, Aktivität, Erkrankungen, Stress und Ernährung unmittelbar vor der Blutentnahme spielen praktisch keine Rolle. Auch die Lagerung der Blutprobe führt nicht zu grösseren Abweichungen, denn das HbA_{1c} bleibt bei 4°C für eine Woche

Verdächtige Nüchtern-Plasmaglukosewerte müssen in einem zweiten Test bestätigt werden.

bis 6,4 Prozent gilt als Prädiabetes, ab 6,5 Prozent als Diabetes (Tabelle 1). Die Befürworter der HbA_{1c}-Messung zur Diabetesdiagnose betonen vor allem die einfachere Durchführung gegenüber der NPG beziehungsweise dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT). So betont der Labormediziner David B. Sacks vom NIH in einem kürzlich im

NPG-Werte können überdies bei der gleichen Person von Tag zu Tag schwanken. Legt man beispielsweise einen Variationskoeffizienten (Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert) von 5,7 Prozent zugrunde, könnten bei einer Person mit einem NPG-Wert $\geq 7,0$ mmol/l in Wahrheit Werte von 6,1 bis 7,8 mmol/l vorliegen –

Tabelle 1:

NPG- und HbA_{1c}-Grenzwerte zur Diabetesdiagnose

	Nüchternplasmaglukose	HbA _{1c}
normal	< 5,6 mmol/l	< 5,7%
Prädiabetes	≥ 5,6–6,9 mmol/l	≥ 5,7–6,4%
Diabetes	≥ 7,0 mmol/l	≥ 6,5%

Quelle: SGED 2011 (2)

stabil, bei -70° C sogar für mindestens ein Jahr.

Allerdings ist das HbA_{1c} nicht bei allen Personen für eine Diabetesdiagnose geeignet, beispielsweise nicht bei Schwangeren sowie bei Störungen des Blutbilds, wie sie bei Patienten mit chronischen Nieren- oder Lebererkrankungen, perniziöser Anämie, Eisenmangelanämie, Sichelzellanämie oder Thalassämie auftreten. Auch kürzlich durchgemachte starke Blutungen oder Bluttransfusionen verfälschen den HbA_{1c}-Wert und können zu Fehldiagnosen führen.

Es gibt viele Gründe für ein falsch hohes HbA_{1c}.

Ein weiteres Problem ist die Messgenauigkeit. Während es bei der Verwendung von HbA_{1c} als Monitoringparameter in erster Linie auf den langfristigen Trend und weniger auf einen ganz exakten absoluten Messwert ankommt, zählt bei einer diagnostischen Messung jeder Zehntelpunkt. Die SGED weist darum ausdrücklich darauf hin, dass der HbA_{1c}-Wert zum Zweck der Diabetesdiagnose nur mit standardisierten Testverfahren ermittelt werden dürfe. Verschiedene Messmethoden liefern nämlich durchaus unterschiedliche Messwerte. So ergab eine US-amerikanische Studie, dass die Abweichung des HbA_{1c}-Werts zwischen verschiedenen Testgeräten im Praxis- und im Zentrallabor im Mittel 0,6 Prozent betrug, Abweichungen bis zu 1,4 Prozent kamen vor (4). Angesichts der Tatsache, dass zwischen den neu definierten Grenzwerten ≤ 5,7 (kein Prädiabetes) und ≥ 6,5 (Diabetes) nur 0,8 Prozentpunkte liegen, ist dies durchaus ein relevantes Problem. So sah man sich im Februar 2011 auf der Website von Lab Tests

Online (www.labtestsonline.org) zu einer Warnung vor nicht zertifizierten Messmethoden veranlasst, nachdem HbA_{1c}-Messungen zur Diabetesdiagnose bereits auf Gesundheitsmessen, in Drugstores oder auf gesponserten Wellness-Aktionen in den USA mit nicht dafür geeigneten Messgeräten durchgeführt wurden.

Die Messung des HbA_{1c} in den Praxislabors der Schweiz ist übrigens verlässlicher als jenseits des grossen Teichs. In der Schweiz kommen im Wesentlichen nur vier verschiedene Praxislaborgeräte zum Einsatz. In entsprechenden Ringversuchen zeigte sich, dass nur mit Abweichungen von maximal ± 0,5 Prozent zu rechnen ist; nur bei einem fünften, weniger verbreiteten Gerät, bei dem mehrere manuelle Pipettierschritte erfolgen, lag die Abweichung bei maximal ± 1 Prozent (5).

Mehr Diabetiker gemäss HbA_{1c}?

Befürworter der Diabetesdiagnose per HbA_{1c} hoffen, damit vormals unerkannte Diabetiker aufzuspüren. Ob das tatsächlich so ist oder ob möglicherweise eine Phase der Überdiagnostizierung eingeläutet wird, bleibt abzuwarten.

An der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie im vergangenen Jahr war zu hören, dass die Einführung des HbA_{1c} als zusätzlicher Diagnoseparameter neben der einmaligen NPG-Bestimmung zu einer Steigerung der Diabetesprävalenz um sagenhafte 253 Prozent bei den über 60-Jährigen führen würde (6). Im Rahmen der Schweizer Seniorlabor-Studie hatte man bei 899 offenbar nicht diabetischen Personen im Alter von 60 bis 96 Jahren einmalig den NPG- und HbA_{1c}-Wert bestimmt. Gemäss NPG sah es fol-

prädiabetischen Personen hatten einen normalen HbA_{1c}. Unter den «NPG-Diabetikern» wiesen 3 Prozent einen normalen und 14 Prozent einen prädiabetischen HbA_{1c} auf. Anders ausgedrückt: Hätte man nur den NPG-Wert bestimmt, wären 60 Prozent der Diabetiker in diesem Kollektiv unentdeckt geblieben, hätte man nur den HbA_{1c}-Wert bestimmt, blieben 8 Prozent unentdeckt.

Auf der anderen Seite gibt es auch Studien, wonach der HbA_{1c}-Wert ein guter diagnostischer Parameter sei, der sich bei mehreren Tausend Probanden als zuverlässig erwiesen habe (7). Auch besteht die Aussage, dass mittels HbA_{1c}-Messung weniger Prädiabetesfälle als mittels NPG-Messung erfasst würden (8). Ausserdem mehren sich die Stimmen, dass der HbA_{1c}-Wert und der NPG-Wert unterschiedlichen Risikoprofilen entsprechen (9). Keine Frage scheint es für den eingangs genannten Labormediziner David B. Sacks zu sein. Er geht jedenfalls davon aus, dass die Diagnose per HbA_{1c} zu einem Anstieg der als Diabetiker erkannten Personen führen wird.

Gegenüber dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) schneidet das HbA_{1c} zur Diabetesdiagnose übrigens eher schlecht ab. Dies ergab die Auswertung von HbA_{1c}- und oGTT-Resultaten einer 4-Jahres-Kohorte mit 522 Übergewichtigen mit gestörter Glukosetoleranz zu Studienbeginn. Demnach wies das HbA_{1c} für den Schwellenwert ≤ 6,5 Prozent im Vergleich zu einem zweimaligen oGTT eine Sensitivität von 35 bis 47 Prozent auf. Anders ausgedrückt: Rund 60 Prozent der Diabetiker wären unerkannt geblieben, wenn man nur den HbA_{1c} gemessen und keine oGTT durchgeführt hätte (10).

Es ist fraglich, ab welchem Schwellenwert höhere HbA_{1c}-Spiegel im Alter als krankhaft zu betrachten sind.

gendermassen aus: 71 Prozent gesund, 26 Prozent prädiabetisch, 3 Prozent Diabetiker. Gemäss HbA_{1c} waren nur noch 32 Prozent gesund, aber 61 Prozent prädiabetisch und 7 Prozent Diabetiker. Gleichzeitig wurde deutlich, dass HbA_{1c}-Werte und NPG nicht unbedingt korrelieren: 18 Prozent der gemäss NPG

HbA_{1c} und Lebensalter

Es gibt Hinweise darauf, dass der HbA_{1c}-Wert mit dem Alter ansteigt. Insofern ist bis anhin auch die Frage offen, ab welchem Schwellenwert höhere HbA_{1c}-Spiegel im Alter überhaupt als krankhaft zu betrachten sind. Ursachen und tatsächliches Ausmass des

Tabelle 2:

Wann ist die HbA_{1c}-Messung zur Diabetesdiagnose nicht geeignet?

1. Hämoglobinvarianten (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD u.a.): Ausmass der Verfälschung ist abhängig von der verwendeten Methode zur Bestimmung von HbA_{1c}
2. Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Blutneubildung in Rahmen der Anämiebehandlung, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen)
3. schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
4. chemische Modifikationen von Hämoglobin: Urämie (carbamyliertes Hb), hoch dosierte Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (acetyliertes Hb)
5. Hemmung der Glykierung (z.B. Dauertherapie mit hohen Dosen Ascorbinsäure oder Vitamin E)
6. Interferenz mit Eisenmangel ergibt falsch hohen HbA_{1c}-Wert
7. Schwangerschaft, Typ-1-Diabetes, mit zystischer Fibrose assoziierter Diabetes

Anstiegs seien aber noch unbekannt, sodass es zurzeit noch keine altersabhängigen Grenzwerte gebe, schreibt die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DGG) in einer Stellungnahme (11). Die DGG betrachtet den HbA_{1c}-Wert aber zur routinemässigen Untersuchung älterer Personen als gut geeignet, zumal in dieser Altersgruppe Diabetes häufig unter-

gesenkt werden, aber Joyce Lee empfiehlt, weiterhin beim NPG- und oralen Glukosetoleranztest zu bleiben.

Konsequenzen für die Praxis

Im Gegensatz zur SGED hat sich die DGG den Empfehlungen der ADA nicht vollständig angeschlossen: «Trotz der offensichtlichen methodischen Vor-

teile des HbA_{1c}-Werts konnte sich die Arbeitsgruppe zum jetzigen Zeitpunkt nicht entschliessen, die ADA-Empfehlung in vollem Ausmass zu übernehmen», heisst es in der DGG-Stellungnahme (11). Begründet wird die Zurückhaltung vor allem mit der Tatsache, «dass die Schnittmengen zwischen Patienten, deren Diabetes in verschiedenen Populationen mit Glukose beziehungsweise mit HbA_{1c} diagnostiziert wird, sehr variabel und zum Teil erstaunlich gering sind». Die praxisrelevanten Punkte fasst die DGG folgendermassen zusammen:

- ❖ Die Spezifität des HbA_{1c}-Werts $\geq 6,5$ Prozent ist für die Diagnose Diabetes gross.
- ❖ Die Sensitivität des HbA_{1c}-Werts $< 5,7$ Prozent ist gross genug, um Diabetes auszuschliessen.
- ❖ Bei einem HbA_{1c}-Wert von 5,7 bis 6,4 sollte Glukose nach herkömmlichen Kriterien bestimmt werden.

- ❖ Bei Diabetesymptomen (Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie) sollte primär eine Glukosemessung erfolgen, ebenso bei HbA_{1c}-verfälschenden Umständen (Tabelle 2).

Das HbA_{1c} wird hier also eher als Screeninginstrument für Diabetes gesehen, während man sich bei der Diagnose doch lieber auf NPG oder oGTT verlassen sollte. Ähnlich sieht das Professor Peter Diem, Direktor und Chefarzt der Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung am Inselspital Bern: «Screening mittels HbA_{1c} ist für mich eine sehr gute Option. Für die Diagnose eines Diabetes mellitus muss meines Erachtens irgendwann der Blutzucker erhöht sein. Es gibt einfach zu viele Gründe für einen falsch hohen HbA_{1c}-Wert.» ❖

Renate Bonifer

Quellen:

1. Müller B, Teuscher AU, Diem P: Neue Kriterien zur Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus. *Schweiz Ärztezeitung* 199; 80(9): 521–525.
2. Henzen C (im Namen der SGED): Messung des HbA_{1c} zur Diagnose des Diabetes mellitus. Eine Stellungnahme der SGED/SSGD. *Schweiz Med Forum* 2011; 11(13): 233.
3. Sacks DB et al.: A1C versus Glucose Testing: A Comparison. *Diabetes Care* 2011; 34(2).
4. Holmes EW et al.: Analytic Bias Among Certified Methods for the Measurement of Hemoglobin A_{1c}. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 540–547.
5. Wie treffsicher ist die HbA_{1c}-Messung? *ARS MEDICI* thema Labor 2009; 1: 14–15.
6. Medina Escobar P, Risch M et al.: Prevalence of Pre-diabetes and Undiagnosed Diabetes Mellitus in the Healthy Swiss Elderly: Results from the Seniorlabor Study. Abstract an der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie 2010.
7. Selvin E, Steffes MW, Gregg E et al.: Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 84–89.
8. Mann DM et al.: Impact of A_{1c} Screening Criterion on the Diagnosis of Pre-Diabetes Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 2190–2196.
9. Boronat M, Saavedra P, Lopez-Rios L et al.: Differences in cardiovascular risk profile of diabetic subjects discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin and oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2671–2673.
10. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG et al.: HbA_{1c} in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med* 2011; 28(1): 36–42.
11. Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, diabetesDE und des Kompetenznetzes Diabetes mellitus zur Verwendung des HbA_{1c}-Wertes als Biomarker zur Diabetesdiagnose: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_HbA1c_final.pdf
12. Lee JM et al.: Diagnosis of Diabetes using Hemoglobin A1c: Should Recommendations in Adults Be Extrapolated to Adolescents? *J Pediatrics* 2011; doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.026.

Der Grenzwert für HbA_{1c} für eine Typ-2-Diabetes-Diagnose bei Kindern und Jugendlichen ist unbekannt.

diagnostiziert ist. Eine Grössenordnung des physiologischen HbA_{1c}-Anstiegs mit dem Alter gibt die SGED in ihrer Stellungnahme an, nämlich +0,4 Prozent bei einem Alter über 70 Jahre. Auch auf der anderen Seite des Alterspektrums wird über den HbA_{1c}-Wert zur Diabetesdiagnose diskutiert. So warnte die pädiatrische Endokrinologin Joyce Lee von der Universität Michigan im «Journal of Pediatrics» vor dem Gebrauch des HbA_{1c}-Grenzwerts für Erwachsene zur Diabetesdiagnose bei Kindern und Jugendlichen (12). Im Vergleich mit der NPG-Bestimmung wurde mit dem HbA_{1c}-Grenzwert $\geq 6,5$ Prozent nur jeder zweite jugendliche Typ-2-Diabetiker erkannt. Lee hatte die Resultate beider Verfahren bei 1156 übergewichtigen und adipösen Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren verglichen. Allenfalls müsste demnach der diagnostische HbA_{1c}-Grenzwert für Kinder und Jugendliche