

Das Blutzuckergedächtnis HbA1c

## Langzeiterfassung der Blutzuckerkonzentration

**In der ärztlichen Praxis steht das glykierte HbA1c zur Langzeiterfassung der Blutzuckereinstellung im Vordergrund. Bekanntlich repräsentiert HbA1c den Blutzuckergehalt über einen Zeitraum von etwa drei Monaten. HbA1c wird aber neuerdings auch diagnostisch eingesetzt. Es lässt sich im Praxislabor ebenfalls einfach und zuverlässig bestimmen.**

Hämoglobin A1c (HbA1c) bezeichnet jene Fraktion des adulten Typ-1-Hämoglobins (HbA1), 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 (1). HbA1 ist mit einem Anteil von 98 % die dominierende Hämoglobin-Komponente, somit entspricht der HbA1c-Wert näherungsweise dem Anteil glykierter Hämoglobine am Gesamthämoglobin. Bei stoffwechselgesunden Personen liegt dieser Prozentsatz üblicherweise im Bereich zwischen 4 und 6 %.

Der relative Anteil glykierter HbA1-Moleküle wird in erster Linie durch die Glukosekonzentration im Umgebungsmilieu der roten Blutzellen und durch die Kontaktzeit bestimmt. Entsprechend gilt der HbA1c-Wert als Ausdruck der Blutzuckerbelastung in einem Zeitraum von bis zu 120 Tagen (der mittleren Lebenszeit humaner Erythrozyten) vor der Probenahme. Neuere Arbeiten zeigen, dass der HbA1c-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 HbA1c beitragen (2). Kurzfristige Blutzuckerschwankungen haben auf das HbA1c keinen Einfluss

### Argumente für die HbA1c-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 Kom-



Prof. Dr. Dr. h.c.  
Walter F. Riesen

ponenten des metabolischen Syndroms sogar bis zum 24-Fachen im Vergleich zur Normalbevölkerung (3). 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 (4) – 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 HbA1c und kardiovaskulären Ereignissen sowie der kardiovaskulären Mortalität festgestellt werden (5). Für HbA1c-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. Für den Nüchternblutzucker fand sich dieser Zusammenhang nicht. Schlussfolgernd wird von den Autoren die Verwendung des HbA1c als Pa-

| TAB. 1 Faktoren, die die Aussagekraft von HbA1c beeinträchtigen   |   |
|---|---|
| HbA1c „falsch“ hoch   | HbA1c „falsch“ tief   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Zustand nach Erythrozytentransfusion</li> <li>▶ fetales Hämoglobin</li> <li>▶ Urämie (Messverfahrensabhängig) chronische Eisenmangelanämie</li> <li>▶ Hypertriglyceridämie</li> <li>▶ Alkohol</li> <li>▶ Acetylsalicylsäure</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ HbS, HbE</li> <li>▶ HbC, HbD</li> <li>▶ Hämolytische Anämie</li> <li>▶ Kongenitale Sphärozytose</li> <li>▶ Akuter Blutverlust</li> </ul> |

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 HbA1c, nicht aber mit dem Nüchtern Blutzucker oder dem postprandialen Blutzucker (6).

Das HbA1c könnte somit gerade beim Prädiabetes mit einer einmaligen Blutabnahme im Vergleich zum aufwändigen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) die Diagnostik vereinfachen. Letzterer wird zudem häufig in inexakter 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 Diagnostik erfolgt nicht mit einem geeichten Labormessgerät; die Blutabnahme erfolgt nicht adäquat (z.B. kapilläres Vollblut anstatt venöses Plasma beim OGTT in der Schwangerschaft). HbA1c-Werte >6.5% sprechen für das Vorhandensein eines Diabetes.

### Potenzielle Störfaktoren bei der HbA1c-Bestimmung

Bei der Beurteilung der HbA1c-Werte sind neben methodenspezifischen Limitationen und Störfaktoren in der klinischen Beurteilung auch einige grundsätzliche Aspekte zu berücksichtigen, welche die Aussagekraft der HbA1c-Bestimmung beeinträchtigen können. Klinische Faktoren, die den HbA1c-Wert unabhängig vom glykämischen Status beeinflussen können sind:

Bei hoher Harnstoffkonzentration entsteht carbamyliertes Hämoglobin, welches bei gewissen Bestimmungsverfahren als erhöhtes HbA1c „imponiert“. Die neuen affinitätschromatographischen und immunologischen Verfahren werden indessen durch carbamyliertes Hämoglobin nicht beeinflusst und sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

### Fruktosamin, eine Alternative zu HbA1c

Eine Alternative zur HbA1c-Bestimmung ist die Bestimmung von Fruktosamin. Fruktosamin ist an Proteine gebundene Glucose. Dabei bindet sich die Glucose an exponierte Aminosäuren der Proteine. Beim Mensch wird Glucose vor allem an Albumin gebunden. Der Fruktosamingehalt im Blut unterliegt viel geringeren Schwankungen als der Blutzuckerwert und repräsentiert aufgrund der Halbwertszeit der Eiweissmoleküle den mittleren Blutzuckerwert der vergangenen ein bis drei Wochen.

Bei Störungen des Albuminhaushaltes (Albuminmangel oder -überschuss) oder bei Proteinurie ist der Fruktosamin-Wert nicht aussagekräftig. Kurzfristige und vorübergehende Störungen der Blutzuckerkonzentration können ebenfalls nicht mittels des Fruktosamin-Wertes erkannt werden.

Fruktosamin eignet sich zur Kurzzeitkontrolle bei Therapieänderungen oder in Situationen, bei denen die Bestimmung von HbA1c keine zuverlässigen Werte liefert (siehe oben).

### Limitationen der Langzeiterfassung des Blutzuckers

Als integrierter Mittelwert kann das HbA1c die im Tagesablauf auftretenden Schwankungen der Blutzuckerwerte nicht widerspiegeln. Praktisch jeder gemessene HbA1c-Wert kann das Resultat einer relativ stabilen Stoffwechsellage sein oder aber auf Basis starker Blutzuckerschwankungen entstehen. Blutzuckertagesprofile erlauben durch die Messungen vor und nach den Hauptmahlzeiten das Zusammenspiel zwischen Kohlenhydratzufuhr und verfügbarem (endogenem oder exogenem) Insulin auf Basis der individuellen Insulinresistenz zu beurteilen. Neben dem HbA1c-Wert sind deshalb sowohl der Nüchternblutzuckerspiegel wie auch postprandiale Blutzuckerwerte notwendig, um die Hyperglykämie eines Diabetespatienten umfassend beurteilen zu können.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

#### Literatur:

1. Shaklai et al., J Biol Chem 1984
2. Tahara et al., Diabetes Care 2006
3. Ford et al., Diabetes Care 2008
4. Cowie et al., Diabetes Care 2009
5. Selvin et al., NEJM 2010
6. Bobbert et al., Diabetes Care 2010

#### Take-Home Message

- ◆ HbA1c misst den mittleren Blutzuckerwert über die letzten ca. 4 Monate, wobei 50% durch die letzten 30 Tage vor der Blutentnahme determiniert sind
- ◆ HbA1c eignet sich nicht nur für die Therapiekontrolle, sondern auch für die Diagnostik
- ◆ Bei der Interpretation von HbA1c-Werten sind den möglichen Störfaktoren (z.B. Urämie, Hypertriglyceridämie, Alkohol, die zu „falsch“ hohen Werten, sowie Hb-Varianten, hämolytische Anämie oder akuter Blutverlust, die zu „falsch“ tiefen Werten führen) Rechnung zu tragen
- ◆ Eine mögliche Alternative zu HbA1c stellt Fruktosamin dar, welches den mittleren Blutzucker über die letzten ein bis drei Wochen repräsentiert