

Glykiertes Hämoglobin nicht nur Goldstandard in der Diabeteskontrolle

HbA1c und kardiovaskuläres Risiko

HbA1c ist nicht nur geeignet für die Vorhersage einer späteren Diabeteserkrankung. Es ist auch bei der Risikoabschätzung eines Herzinfarkts, frühen Herztodes oder Schlaganfalls dem Nüchternblutzucker-Wert überlegen.



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

HbA1c est non seulement approprié pour la prédiction d'un future diabète, il est également supérieur à la valeur de la glycémie à jeun pour l'évaluation des risques d'une crise cardiaque, de la mort cardiaque précoce ou d'un accident vasculaire cérébral.

Diabetes-Diagnose mit Glukose oder HbA1c?

Während langer Zeit galt HbA1c lediglich als Marker für die Therapieüberwachung. Die Diagnose „Diabetes mellitus“ stützte sich auf die Messung der Plasma-Glukose, sei es als Nüchtern-Glukose, wobei Werte > 7mmol/l positiv für Diabetes mellitus galten bzw als oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit >11.1mmol/l als Entscheidungskriterium. Ein Expertenkomitee aus Mitgliedern europäischer und amerikanischer Fachgesellschaften haben bereits im Jahre 2009 die Empfehlung ausgesprochen, HbA1c nicht nur für die Therapieüberwachung sondern ebenfalls zur Diagnose eines Diabetes heranzuziehen. Der im März 2011 veröffentlichte „Abbreviated Report of a WHO Consultation“ zum Stellenwert von HbA1c (1) in der Diagnose des Diabetes mellitus stellt Folgendes fest:

- ▶ Das HbA1c kann als diagnostischer Test benutzt werden
- ▶ Der Schwellenwert für die Diagnose liegt bei 6.5%
- ▶ Ein Wert unter 6.5% schliesst einen Diabetes nicht aus, weshalb in diesem Fall die Blutzuckerwerte gemessen werden sollten

Nach Auffassung der American Diabetes Association sind die HbA1c-Kriterien genauso gut wie die alten glukosebasierten Kriterien zur Diagnose eines Diabetes oder zum Erkennen eines erhöhten Diabetesrisikos. Voraussetzung ist aber, dass zur Bestimmung von HbA1c eine standardisierte Methode verwendet wird.

HbA1c lässt sich mit den heutigen Methoden auch im Praxislabor einfach und zuverlässig bestimmen.

Kurzfristige Blutzuckerschwankungen haben auf das HbA1c keinen Einfluss. Der mittlere Blutglukosewert kann aus dem HbA1c-Wert ausgerechnet werden. Die folgende Tabelle gibt die

TAB. 1 Beziehung zwischen mittlerer Blutglukose und HbA1c (NGSP) (2)	
HbA1c %	Mittlere Glukose mmol/l
5	5.4
6	7.0
7	8.5
8	10.1
9	11.7
10	13.3
11	14.9
12	16.5

Beziehung zwischen Blutglukose und HbA1c wieder. HbA1c kann mit 2 Verfahren standardisiert werden. Verfahren nach IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). Die bisher üblichen Empfehlungen beziehen sich auf die NGSP-Werte. Das IFCC-Resultat liegt 1-2% tiefer als das NGSP-Resultat.

Es ist unerlässlich das Referenzsystem der verwendeten Methode zu kennen. Die Umrechnung lautet: NSGP= (0.915 x IFCC) + 2.15. Die mittlere Blutglukosekonzentration rechnet sich aus dem HbA1c-Wert wie folgt: Mittlere Blutglukose (mmol/l) = HbA1c x 1.59 -2.59 (2) (vgl. Tabelle 1)

Methodische Aspekte

HbA1c kann mit verschiedenen Verfahren bestimmt werden. In der Arztpraxis werden vor allem die Geräte DCA 2000, Afinion von Alere (ehem. AXIS-SHIELD) oder ACCU-CHEK eingesetzt.

Einschränkungen bei der HbA1c-Diagnostik

- ▶ Schwangerschaft (veränderte Hb-Konzentrationen)
- ▶ bei Erkrankungen mit hohem Erythrozytenumsatz wie hämolytische Anämie, chronische Malaria, nach Blutverlust oder -transfusionen,
- ▶ bei Hämoglobinopathien

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:

HbA1c „falsch“ hoch	HbA1c „falsch“ tief
Zustand nach Erythrozytentransfusion - fetales Hämoglobin - Urämie (Messverfahrensabhängig) - chronische Eisenmangelanämie - Hypertriglyceridämie - Alkohol - Acetylsalicylsäure	- HbS,, HbE - HbC, HbD - Hämolytische Anämie - Kongenitale Sphärozytose - Akuter Blutverlust

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.

HbA1c und kardiovaskuläres Risiko

HbA1c stellt nicht nur einen wertvollen Parameter für die Diabetesdiagnostik dar, sondern es ist auch ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Aktuelle Studien belegen, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels eng mit dem Risiko für eine Erkrankung der Herzkranzgefäße verbunden ist. So wurde in zwei umfangreichen Studien HbA1c als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden (3,4). Ein prädiktiver Zusammenhang zwischen HbA1c und kardiovaskulären Ereignissen sowie der kardiovaskulären Mortalität konnte auch in der ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) beobachtet werden (5). Für HbA1c-Werte von 5.0 bis $\leq 5.5\%$, 5.5 bis $\leq 6.0\%$, 6.0 bis $\leq 6.5\%$ und $\geq 6.5\%$ lag das auf verschiedene Variable korrigierte Risiko für Diabetes bei 0.52, bzw. 1.00 (Referenz), 1.86, 4.48 und 16.47. Für die koronare Herzkrankheit war die Hazard Ratio 0.96, bzw. 1.00 (Referenz), 1.23, 1.78 und 1.95. Für den Nüchternblutzucker fand sich dieser Zusammenhang nicht. Schlussfolgernd wird von den Autoren die Verwendung des HbA1c als Parameter zur Prädiktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen.

Eine unabhängige Beziehung zwischen HbA1c und dem Neuaufreten einer kardiovaskulärer Erkrankung wurde auch bei zufällig ausgewählten Probanden ohne Diabetes, die während 3.5 Jahren beobachtet wurden, festgestellt (6). Verglichen mit Personen, die ein HbA1c $\leq 5.0\%$ aufwiesen war das Risiko für kardiovaskuläre Neuerkrankung bei solchen mit HbA1c 5.4-5.6% erhöht (OR 2.5; 1.4,4.6) und bei HbA1c $\geq 5.7\%$ (OR 1.9; 1.1,3.4). Die Beziehung war bei Männern stärker als bei Frauen ($p=0.03$). Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurde die Assoziation durch andere traditionelle Risikofaktoren nicht wesentlich abgeschwächt.

Eine systematische Übersicht über 13 prospektive Kohortenstudien (7) zur Beziehung zwischen HbA1c und kardiovaskulären Krankheiten bei Patienten mit Diabetes bestätigte diese Resultate. Bei einer Zunahme der HbA1c-Konzentration um 1% stieg bei Typ-1-Diabetes das Risiko einer koronaren Herzkrankheit um 15% und dasjenige einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit um 32%. Bei Typ-2-Diabetes nahm das Risiko einer koronaren Herzkrankheit oder eines Schlaganfalls um jeweils 18% zu.

HbA1c: Je tiefer – desto besser?

Die oben dargelegten Studienresultate suggerieren, dass ein möglichst tiefer HbA1c-Wert angestrebt werden sollte. Epidemiologische Studien legen in der Tat nahe, dass es einen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Blutglukose-Konzentration bzw des HbA1c und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gibt. Damit wäre die Forderung nach einem möglichst niedrigen HbA1c-Wert für alle Patienten gerechtfertigt unter der Voraussetzung positiver Interventionsstudien. Die Evidenz aus klinischen Studien legt indessen ein differenzierteres Vorgehen nahe. Bei neu manifestiertem Typ-2-Diabetes ergab die intensive Blutzuckersenkung in der UKPDS-Studie (8) eine Reduktion der Myokardinfarkte um ca 15%.

Dagegen ergab sich in den Studien ACCORD (9), ADVANCE (10) und VADT (11), dass bei einer bekannten Diabetesdauer von im Mittel acht bis elf Jahren die intensive HbA1c-Senkung bei schlechter kontrollierten Patienten mit Typ-2-Diabetes nur bei solchen ohne manifeste Atherosklerose mit einem kardiovaskulären Nutzen einherging, nicht aber bei Patienten mit langer Diabetesdauer oder bereits stattgefundenen Ereignissen.

Daraus ergibt sich, dass für Patienten mit neu manifestiertem Typ-2-Diabetes ein möglichst niedriges HbA1c (unter 6.5%) erreicht werden sollte. Bei Patienten mit bereits länger dauernder Diabeteserkrankung sollte dagegen kein möglichst tiefer HbA1c-Wert angestrebt werden. Ein Therapieziel von 7% scheint hier günstiger.

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

Literatur:

1. Sacks DB et al. Executive summary : guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin. Chem 2011;57:793-798
2. Nathan DM et al Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31:1473-8.
3. Khaw KT et al: Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk Ann Intern Med 2004;141:413-420, 421-431, 475-476
4. Eeg-Olofsson K et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases: An observational study from the Swedish National Diabetes Registry. J Int Med 2010;268:471-482
5. Selvin E et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular disease in non-diabetic adults. NEJM 2010;362:800-11
6. Adams RJ et al Independent association of HbA1c and incident cardiovascular disease in people without diabetes. Obesity 2009 ;17 :559-563
7. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141: 421-31
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ;352 :837-853
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
10. ADVANCE Collaborative Group; Patel A et al. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560- 2572
11. Duckworth W et al Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes N Engl J Med 2009;360:129-139

Take-Home Message

- ◆ Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen wird HbA1c nicht mehr nur zur Kontrolle der Einstellung bei Diabetes mellitus, sondern auch zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt
- ◆ Epidemiologisch existiert ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse
- ◆ Die Evidenz aus klinischen Studien legt ein differenziertes Vorgehen nahe
- ◆ Bei neu manifestiertem Diabetes empfiehlt sich eine intensive Blutzuckersenkung ($<6.5\%$)
- ◆ Bei Patienten mit bereits länger dauernder Diabeteserkrankung ist kein möglichst tiefer Wert anzustreben. Ein Wert von 7% erweist sich als günstiger

Message à retenir

- ◆ Contrairement aux précédentes recommandations HbA1c n'est pas seulement utilisé pour contrôler le réglage du diabète sucré, mais aussi pour estimer le risque cardio-vasculaire
- ◆ Sur le plan épidémiologique il existe une relation continue entre le taux de HbA1c et l'incidence d'événements cardiovasculaires
- ◆ Les résultats des essais cliniques suggèrent une approche différenciée
- ◆ Pour le diabète nouvellement apparu un abaissement intensif de la glycémie ($<6,5\%$) est recommandé
- ◆ Pour les patients avec un diabète de longue durée la valeur la plus basse possible n'est pas souhaitable. Une valeur de 7% se révèle être meilleure