

Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universität Bern

Peter Diem

## HbA<sub>1c</sub> revisited (again and again ...)

*Die „International Federation of Clinical Chemistry“ (IFCC) hat ein neues Referenzsystem zur internationalen Standardisierung der Routinemethoden zur Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> erarbeitet. Bei Einsatz von IFCC-referenzierten Methoden ergeben sich nun „wahre“ HbA<sub>1c</sub>-Werte, welche 1,5–2% tiefer liegen als mit den bisherigen Methoden. Damit besteht eine erhebliche Gefahr der klinischen Fehlbeurteilung. Für die Beurteilung der Diabeseinstellung ist deshalb wichtig, dass die genaue Bestimmungsmethodik und mögliche Umrechnungsmöglichkeiten bekannt sind.*

*Eine geeignete Kennzeichnung der HbA<sub>1c</sub>-Resultate („IFCC“ bzw. „DCCT-traceable“) mit Angabe des jeweiligen Normbereichs oder die Angabe der „IFCC“-Resultate in mmol/mol helfen Fehlinterpretationen zu vermeiden und werden daher durch die SGED dringend empfohlen.*

Der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1] und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [2] haben in den letzten 20 Jahren klar gezeigt, dass durch verbesserte Blutzuckereinstellung das Risiko einer Entwicklung bzw. des Fortschreitens von mikrovaskulären Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetikern signifikant reduziert werden kann. Die DCCT und die UKPDS stellen damit die heutige Basis für die praktische Interpretation von HbA<sub>1c</sub>-Werten dar. Bezüglich spezifischer Aspekte der Methodik, Fehlermöglichkeiten und Interpretation kann auf einen früheren Übersichtsartikel verwiesen werden [3]. Um die Vergleichbarkeit verschiedener Assays mit diesen Studien zu verbessern, wurde in den USA bereits vor einigen Jahren das „National Glycohemoglobin Standardization Program“ NGSP initiiert. Im Rahmen des NGSP wurde ein Netzwerk von Referenzlaboratorien aufgebaut, und die Vergabe von Zertifikaten an Gerätehersteller geregelt. Dieses Verfahren sorgt dafür, dass HbA<sub>1c</sub>-Werte verschiedener Gerätehersteller mit den Werten in der DCCT verglichen werden können und sogenannten „DCCT-traceable“ sind. Dieses Programm hatte allerdings geringen Einfluss auf die Variabilität innerhalb und zwischen verschiedenen zertifizierten Methoden.

### Technische Neurungen

Mit dem Ziel eine bessere internationale Standardisierung zu ermöglichen, bildete die „International Federation of Clinical Chemistry“ (IFCC) 1995 eine Arbeitsgruppe zur Standardisierung des HbA<sub>1c</sub>. Diese hat in den letzten Jahren ein Verfahren zur Messung des „wahren“ HbA<sub>1c</sub> entwickelt, welches nun von der IFCC als offizielle Referenzmethode gewählt wurde [4]. Dieses neue Referenzsystem basiert auf drei Elementen:

1. *Definition des HbA<sub>1c</sub>*: die IFCC-Arbeitsgruppe definierte HbA<sub>1c</sub> als Hämoglobin, welches an einem oder beiden N-terminalen Valin der Beta-Ketten irreversibel glykiert ist. Hämoglobine, welche zusätzlich an anderen Stellen der Alpha- oder Beta-Ketten glykiert sind, gelten auch als HbA<sub>1c</sub>.

2. *Primäres Referenzmaterial*: Für die Kalibrierung der Referenzmethoden wurden Mischungen von reinem HbA<sub>1c</sub> und reinem HbA<sub>0</sub> erstellt. Diese Fraktionen wurden isoliert mittels Kationenaustausch und Affini-

tätschromatographie und schließlich charakterisiert mit „Capillary Isoelectric Focusing“ und „Electrospray Ionization Mass Spectrometry“.

3. *Referenzmethoden*: Es wurden zwei Referenzmethoden erarbeitet, welche spezifisch die N-terminale Glykierung der Beta-Ketten bestimmen. Im Prinzip wird als erster Schritt das Hämoglobin durch proteolytische Enzyme in Peptide aufgespalten. Anschließend werden die spezifischen glykierten und nicht glykierten N-terminalen Peptide der Beta-Ketten mittels HPLC und entweder Massenspektrometrie oder Kapillarelektrophorese bestimmt. Diese Referenzmethoden wurden im Juli 2001 durch die IFCC genehmigt. Dabei ergeben sich nun „wahre“ HbA<sub>1c</sub>-Werte, welche 1–2% tiefer liegen als bei den bisherigen Methoden.

Mit dem Ziel einer Verbesserung der generellen Vergleichbarkeit der Resultate empfiehlt deshalb eine internationale Working Group heute den Herstellern, ihre Geräte mit der IFCC-Methode zu referenzieren [5]. Für die klinische Beurteilung der Qualität der Stoffwechselkontrolle von Diabetikern bleibt jedoch eine Vergleichbarkeit der Laborresultate mit der DCCT bzw. der UKPDS essentiell. Deshalb wurden zwei Referenzgleichung erarbeitet, welche es erlauben, die erhaltenen Werte auf die bekannten DCCT-Werte umzurechnen:

$$\text{HbA}_{1c}\text{-NGSP} = (0.915 \times \text{HbA}_{1c}\text{-IFCC}) + 2.152$$

### Situation in der Schweiz

- Basierend auf den Resultaten der DCCT [1] und der UKPDS [2] empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und

**Tabelle 1** Obwohl IFCC- und NGSP-Werte hervorragend korrelieren, differieren die absoluten Werte deutlich

HbA <sub>1c</sub> NGSP %	HbA <sub>1c</sub> IFCC %	HbA <sub>1c</sub> IFCC* mmol/mol
4	2.1	21
5	3.2	32
6	4.3	43
7	5.4	54
8	6.4	64
9	7.5	75
10	8.6	86
11	9.7	97
12	10.7	107

\* Die Angabe der „IFCC“-Resultate in mmol/mol hilft Verwechslungen mit „NGSP“-Resultaten und Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Diabetologie (SGED) als Behandlungsziel HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 7 % (bei vergleichsweise geringer Hypoglykämieeigung sogar unter 6.5 %). Bei HbA<sub>1c</sub>-Werten > 8 % muss die Therapie überdacht werden. Diese Empfehlungen können in der Praxis nur sinnvoll umgesetzt werden, wenn Methoden zur Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> verwendet werden, welche mit der DCCT und der UKPDS vergleichbare Resultate liefern bzw. wenn eine entsprechende Umrechnung erfolgt.

- Im schweizerischen Ringversuch des Vereins für medizinische Qualitätskontrolle liegen die beobachteten Variationskoeffizienten (VK%) zwischen 3.9 bis 6.5 %. Sie sind damit im Vergleich zur intraindividuellen Streuung bei Patienten mit stabiler Stoffwechsellage (ca. 2%) relativ groß. Dies unterstreicht die große Bedeutung der gegenwärtigen Standardisierungsbemühungen der IFCC.
- Die SGED begrüßt einerseits die größere Genauigkeit von IFCC-referenzierten Methoden der HbA<sub>1c</sub>-Messung. Gleichzeitig vertritt sie die Meinung, dass es derzeit im Interesse der Patienten und ihrer Betreuung nicht ratsam wäre, von der Vergleichbarkeit von gemessenen HbA<sub>1c</sub>-Werten mit DCCT bzw. UKPDS-Resultaten abzurücken. Aus diesen Überlegungen empfiehlt sie für Labors, welche eine mit der IFCC-Methode referenzierte Messung des HbA<sub>1c</sub> durchführen, eine Umrech-

nung in Werte, welche die Vergleichbarkeit mit DCCT und UKPDS garantieren (vgl. obige Gleichungen).

- Zahlreiche Labors haben bereits auf Methoden gewechselt, welche IFCC-referenziert sind. Damit besteht die Gefahr, dass Resultate falsch interpretiert werden. Eine geeignete Kennzeichnung („IFCC“ bzw. „DCCT-traceable“) mit Angabe des jeweiligen Normbereichs oder die Angabe der „IFCC“-Resultate in mmol/mol helfen Fehlinterpretationen zu vermeiden und werden daher durch die SGED dringend empfohlen.

#### *HbA<sub>1c</sub> revisited (again and again ...)*

*The “International Federation of Clinical Chemistry” (IFCC) has developed a new international reference measurement system as anchor for worldwide standardization of HbA<sub>1c</sub> determinations. The use of IFCC-referenced methods results in “true” HbA<sub>1c</sub>-values that are 1–2 % lower compared to traditional methods. This leads to potential risks of clinical misjudgement. For the evaluation of glycaemic control it is, therefore, important to know the method used, its normal range as well as possibilities of mathematical conversion of results.*

*To reduce the risk of wrong interpretation of results the Swiss Society of En-*

*ocrinology and Diabetes recommends that reports of HbA<sub>1c</sub> clearly indicate whether the values are “IFCC-” or “DCCT-traceable”. “IFCC”-results should best be reported in mmol/mol. In addition, the normal range has to be indicated properly.*

#### Literatur

1. DCCT Research Group: The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
2. 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.
3. Stettler C, Mueller B, Diem P. Was Sie schon lange über das HbA<sub>1c</sub> wissen wollten. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130:993–1005.
4. Jeppsson J-O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mauri P, Mosca A, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp CW. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78–89.
5. Report of the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA<sub>1c</sub> Assay. London, UK, 20 January 2004. *Diabetologie* 47(5): R53–4, 2004.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter Diem  
 Universitätspoliklinik für  
 Endokrinologie, Diabetologie und  
 Klinische Ernährung  
 Inselspital  
 Universität Bern  
 CH - 3010 Bern

peter.diem@insel.ch