Stellenwert des HbA_{1c} für Diabetesscreening und -diagnose

Wirklich ein valides Werkzeug?

Liebe Leserinnen und Leser,

glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) ist seit seiner Erstbeschreibung 1969 durch Rahbar et. al. unverzichtbar bei der Betreuung von Menschen mit Diabetes. Dieser Wert zeigt nicht nur die Güte der Stoffwechseleinstellung an, sondern ist auch ein zuverlässiger Prädiktor für die Entwicklung und Progression diabetischer Sekundärkomplikationen. Als primärer Endpunkt der wichtigen Interventionsstudien (u.a. UKPDS, DCCT/EDIC, KUMAMOTO, ADVANCE, ACCORD, VADT, RECORD) ist das HbA_{1c} entscheidend.

Da HbA_{1c} eng mit der mittleren Blutglukose der letzten 8–12 Wochen korreliert, wurde es von einem internationalen Expertengremium als Instrument für die Diabetesdiagnose propagiert [1]. Die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) hat als Konsequenz im Jahr 2010 ein HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ als Parameter für die Diagnose eingeführt. Die Festlegung der Höhe des HbA_{1c} beruht dabei fast nur auf dem epidemiologischen Zusammenhang zwischen Höhe des HbA_{1c}-Wertes und Inzidenz einer moderaten nicht proliferativen diabetischen Retinopathie. Der Schwellenwert von 6,5% ist aber für das Diabetescreening und die Diagnose viel zu hoch, wenn man die Assoziation zwischen HbA_{1c}-Höhe und Prävalenz sowie Inzidenz von schweren makroangiopathischen Komplikationen berücksichtigt. Damit wird die Frühdiagnose und -intervention fast unmöglich.

Wegen des Zusammenhangs von mittlerer Blutglukose und HbA_{1c} wurde die „estimated Average Glucose“ (eAG) eingeführt, um das belastende Glukosemonitoring und die Kosten zu reduzieren. Das bedingt wegen der starken interindividuellen HbA_{1c}-Variabilität aber oft Fehlinterpretationen!

Die Argumente für HbA_{1c} als Diagnoseinstrument sind plausibel und attraktiv, denn im Gegensatz zur Glukosemessung ist die HbA_{1c}-Analyse weniger präanalytischen Variablen ausgesetzt, unterliegt kaum tageszeitlichen oder ernährungsabhängigen Schwankungen, wird nicht durch Andidiabetika akut beeinflusst und zeigt intraindividuell geringe Schwankungen. Diese Argumente zählen aber nur, wenn die Analyse streng nach der national und international geforderten IFFC-Standardisierung erfolgt.

Die Zuverlässigkeit des HbA_{1c} als Diagnostikum ist aber zweifelhaft. Angeborene oder erworbene Faktoren können zu ernststen Fehlinterpretationen führen (zu hoch oder zu niedrig): Alter, Schwangerschaft, Situationen mit längerem (Eisenmangel, An-

ämien) oder kürzerem Erythrozyten-Überleben (Leistungssport, große Höhen, Hämolyse, Blutverlust, Pharmaka,...). Auch müssen bei der HbA_{1c}-Analyse Hämoglobinopathien und mit wachsender genetischer Heterogenität auch genetisch bedingte HbA_{1c}-Hyperglykierungen bei Afro-Amerikaner, Hispaniern und Asiaten berücksichtigt werden.

Die Festlegung der ADA hat selbst unter Nichtberücksichtigung der Fehlinterpretationen weltweit eine breite evidenzbasierte Kritik ausgelöst. Dennoch will sich die WHO unverständlicherweise in Kürze den Empfehlungen der ADA anschließen.

Die Festlegung des HbA_{1c} auf einen Diagnose-Schwellenwert von 6,5% würde bedeuten, dass nach den bisher international geltenden Kriterien der Diagnostik mit Berücksichtigung der Höhe der Fasten- und 2-Stunden-Plasmaglukose (OGTT), 30–50% der manifesten Diabetiker nicht erkannt würden. Da schon mit den aktuellen Kriterien und einem gutem Gesundheitssystem ca. 50% der Menschen mit manifestem Typ-2-Diabetes unerkannt und damit unbehandelt in Deutschland leben, würde ein Schwellenwert des HbA_{1c} von 6,5% die Primär- und Sekundärprävention des Diabetes extrem einschränken. Das darf nicht gewollt sein!

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat daher einen international viel beachteten Kompromiss verabschiedet, der sowohl die Höhe des HbA_{1c} als auch Fasten- und/oder 2-Stunden-Plasmaglukose in einem gut nachvollziehbarem Algorithmus berücksichtigt [2].

HbA_{1c} ist ein einfaches, inzwischen präzise messbares – wenn auch relativ teures – Screening-Instrument. Es ist aber in vielen Ländern nicht verfügbar. Hier muss mit den Glukosewerten diagnostiziert werden. Damit sind kaum mehr international einheitlichen Diagnosekriterien möglich, denn mit dem HbA_{1c} werden andere Populationen als Diabetiker identifiziert als mit den Plasmaglukose-Werten. Daher muss die Diagnose, die ja erhebliche Folgen hat, zuverlässig und sicher sein, d.h. ein HbA_{1c} $< 6,5\%$ und $> 5,7\%$ bedarf einer weiteren diagnostischen Abklärung (diabetesassoziierte Symptome plus standardisierter Plasmaglukose-Test). So kann eine Über-, Unter- oder Fehldiagnostik des Diabetes vermieden werden.

Rüdiger Landgraf

1. Diabetes Care 2009;32:1327–34.

2. Diabetologie und Stoffwechsel 2010;5(Suppl 2):S109–S12.

**Prof. Dr. med.
Rüdiger Landgraf,
Vorsitzender
Deutsche Diabetes-
Stiftung, Mitglied
der Steuergruppe der
gesamten Nationalen
Versorgungs-Leitli-
nien Typ-2-Diabetes**