

Hb-A_{1c} revisited

Peter Diem

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital Bern

Hb-A_{1c} revisited

Quintessenz

- Die «International Federation of Clinical Chemistry» (IFCC) hat ein neues Referenzsystem zur internationalen Standardisierung der Routinemethoden für die Bestimmung des Hb-A_{1c} erarbeitet.
- Bei der Verwendung von IFCC-referenzierten Methoden ergeben sich nun «wahre» Hb-A_{1c}-Werte, die um 1 bis 2% tiefer liegen als die mit den bisherigen Verfahren bestimmten.
- Damit besteht eine erhebliche Gefahr der klinischen Fehlbeurteilung.
- Für die Evaluation der Diabeteseinstellung ist es deshalb wichtig, dass die genaue Bestimmungsmethodik und mögliche Umrechnungsverfahren bekannt sind.

Hb-A_{1c} revisited

Quintessence

- *L'«International Federation of Clinical Chemistry» (IFCC) a créé un nouveau système de référence pour la standardisation internationale des méthodes de routine de dosage de l'Hb-A_{1c}.*
- *Avec les méthodes référencées de l'IFCC, il y a maintenant de «vrais» taux d'Hb-A_{1c}, de 1 à 2% inférieurs à ceux obtenus avec les anciennes méthodes.*
- *Il y a donc un très grand risque d'appréciation clinique erronée.*
- *Pour juger de l'équilibre d'un diabète, il est donc important que soient connus la méthode de dosage exacte et les éventuels calculs de conversion.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Hb-A_{1c} revisited

Summary

- The «International Federation of Clinical Chemistry» (IFCC) has developed up a new reference system to standardize routine methods of Hb-A_{1c} determination on the international level.
- With the use of IFCC referenced methods «true» Hb-A_{1c} values are now obtained which are 1 to 2% lower than those obtained with the previous methods.
- There is thus considerable danger of clinical misjudgement.
- For assessment of diabetes control it is therefore important to know the precise method of determination and possible conversion methods.

Translation R. Turnill, MA

Einleitung

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 die verbesserte Blutzuckereinstellung das Risiko einer Entwicklung bzw. eines Fortschreitens mikrovaskulärer Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern signifikant reduziert werden kann. Die DCCT und die UKPDS bilden damit die heutige Basis für die praktische Interpretation von Hb-A_{1c}-Werten. Was die spezifischen Aspekte der Methodik, der Fehlermöglichkeiten sowie der Interpretation betrifft, kann an dieser Stelle auf einen früheren Übersichtsartikel verwiesen werden [3]. Um die Vergleichbarkeit verschiedener Assays mit den erwähnten Studien zu verbessern, wurde in den USA bereits vor einigen Jahren das «National Glycohemoglobin Standardization Program» (NGSP) initiiert. In diesem Kontext wurde ein Netzwerk von Referenzlaboratorien aufgebaut und die Vergabe von Zertifikaten an Gerätehersteller geregelt. Dieses Verfahren sorgt dafür, dass Hb-A_{1c}-Werte verschiedener Gerätehersteller mit der DCCT kompatibel (sogenannt «DCCT-traceable») bleiben. Allerdings hatte dieses Programm nur geringen Einfluss auf die Variabilität innerhalb und zwischen den verschiedenen zertifizierten Methoden.

Technische Neurungen

Mit dem Ziel, eine bessere internationale Standardisierung des Hb-A_{1c} zu ermöglichen, bildete die «International Federation of Clinical Chemistry» (IFCC) 1995 eine Arbeitsgruppe, die während der letzten Jahre ein Verfahren zur Messung des «wahren» Hb-A_{1c} entwickelt hat, das nun von der IFCC als offizielle Referenzmethode gewählt wurde [4]. Dieses neue Referenzsystem basiert auf folgenden drei Elementen:

- *Definition des Hb-A_{1c}:* Die IFCC-Arbeitsgruppe definierte das Hb-A_{1c} als Hämoglobin, das an einem oder beiden N-terminalen Valinen der Betaketten irreversibel glykiert ist. Hämoglobine, die zusätzlich an anderen Stellen der Alpha- oder Betaketten glykiert sind, gelten ebenfalls als Hb-A_{1c}.
- *Primäres Referenzmaterial:* Für die Kalibrierung der Referenzmethoden wurden Mischungen von reinem Hb-A_{1c} und Hb-A₀ erstellt. Diese Fraktionen isolierte man mittels Kationenaustausch und Affinitätschromatographie und charakterisierte sie schliesslich durch die Bezeichnungen «Capillary Isoelectric Focusing» und «Electrospray Ionization Mass Spectrometry».
- *Referenzmethoden:* Es wurden zwei Referenzmethoden erarbeitet, die spezifisch die N-terminale Glykierung der Betaketten bestimmen. Im Prinzip wird als erster Schritt

das Hämoglobin durch proteolytische Enzyme in Peptide aufgespalten. Anschliessend eruiert man die spezifischen glykierten und nichtglykierten N-terminalen Peptide der Betaketten mittels HPLC kombiniert mit Massenspektrometrie oder Kapillarelektrophorese. Diese Referenzmethoden wurden im Juli 2001 durch die IFCC genehmigt. Damit ergeben sich nun «wahre» Hb-A_{1c}-Werte, die um 1 bis 2% tiefer liegen als die mit den bisherigen Methoden bestimmten.

In der Absicht einer Verbesserung der generellen Vergleichbarkeit der Resultate empfiehlt heute deshalb eine internationale Arbeitsgruppe den Herstellern, ihre Geräte mit der IFCC-Methode zu referenzieren [5]. Für die klinische Beurteilung der Qualität der Stoffwechsellkontrolle von Diabetikern bleibt jedoch eine Vergleichbarkeit der Laborresultate mit der DCCT bzw. der UKPDS essentiell. Deshalb wurden zwei Referenzgleichungen entwickelt, die es erlauben, die erhaltenen Daten in die bekannten DCCT-Werte umzurechnen:

$$\begin{aligned} \text{Hb-A}_{1c}\text{-NGSP} &= (0,9148 \times \text{Hb-A}_{1c}\text{-IFCC}) + 2,152 \\ \text{Hb-A}_{1c}\text{-IFCC} &= (1,093 \times \text{Hb-A}_{1c}\text{-NGSP}) - 2,350 \end{aligned}$$

Obwohl die mittels IFCC- und NGSP-Methode bestimmten Werte hervorragend korrelieren, differieren die beiden Verfahren hinsichtlich der absoluten Werte deutlich, wie Tabelle 1 zeigt:

Tabelle 1. Hb-A_{1c}-Werte im Vergleich zwischen NGSP- und IFCC-referenzierten Messungen (Angaben in Prozent).

NGSP	IFCC	Differenz
4	2,1	1,9
5	3,2	1,8
6	4,3	1,7
7	5,4	1,6
8	6,4	1,6
9	7,5	1,5
10	8,6	1,4
11	9,7	1,3
12	10,7	1,3

Literatur

- 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;329:977–86.
- 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; 352:837–53.

Situation in der Schweiz

Basierend auf den Resultaten der DCCT [1] und der UKPDS [2] empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) als Behandlungsziel Hb-A_{1c}-Werte von <7% (ideal wären sogar solche von <6,5%). Bei Hb-A_{1c}-Werten von >8% muss die Therapie überdacht werden. Diese Empfehlungen können in der Praxis nur sinnvoll umgesetzt werden, wenn Methoden zur Bestimmung des Hb-A_{1c} verwendet werden, die 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 und 6,5%, sind im Vergleich zur intraindividuellen Streuung bei Patienten mit stabiler Stoffwechsellage (etwa 2%) also relativ hoch. Dies unterstreicht die grosse Bedeutung der gegenwärtigen Standardisierungsbemühungen, wie sie jene der IFCC darstellen.

Zahlreiche Grosslabors haben bereits auf Methoden umgestellt, welche IFCC-referenziert sind. Damit besteht die Gefahr, dass Resultate falsch interpretiert werden.

Die SGED begrüsst einerseits die grössere Genauigkeit von IFCC-referenzierten Methoden der Hb-A_{1c}-Bestimmung. Gleichzeitig ist sie aber der Meinung, dass es derzeit im Interesse der Patienten und ihrer Betreuung nicht ratsam wäre, von der Vergleichbarkeit von gemessenen Hb-A_{1c}-Werten mit DCCT- bzw. UKPDS-Resultaten abzurücken. Aus diesen Überlegungen empfiehlt sie jenen Labors, die eine mit der IFCC-Methode kompatible Messung des Hb-A_{1c} durchführen, die Resultate in Werte umzurechnen, die eine Vergleichbarkeit mit DCCT und UKPDS garantieren (vgl. obige Gleichungen). Gleichzeitig sind die Ergebnisse in geeigneter Form zu kennzeichnen (beispielsweise mit der Beschriftung «IFCC-» bzw. «DCCT-traceable») und mit dem jeweiligen Normbereich zu versehen.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Peter Diem
Abteilung für Endokrinologie
und Diabetologie
Inselspital
CH-3010 Bern
peter.diem@insel.ch

- Stettler C, Mueller B, Diem P. Was Sie schon lange über das HbA_{1c} wissen wollten. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130: 993–1005.
- Jeppsson J-O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:78–89.
- Report of the ADA/EASD/IDF working group of the HbA_{1c} assay. London, 20th January 2004. *Diabetologia* 2004;47: R53–4.