Korrelation zwischen Hb A₁-Konzentration und der zurückliegenden Blutzuckermittellage

Th. Gain, I. Tuphorn, P. Bottermann

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München (Klinikum rechts der Isar)

Zusammenfassung:

Die Bestimmung der glykosylierten Hämoglobine A_{1a+b+c} (Hb A₁) gilt als Langzeitparameter zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung des Diabetikers und wird im wesentlichen von der Blutzuckermittellage der zurückliegenden vier bis sechs Wochen beeinflusst. Um zu ermitteln, welche vorausgegangene Blutzuckereinstellung bei einer bestimmten Hb A₁-Konzentration angenommen werden muß, wurden 82 über mehrere Wochen stationär behandelte Diabetiker untersucht.

Auswahlkriterium war eine stabile Stoffwechseleinstellung während des Untersuchungszeitraumes von 37 ± 6 Tagen ($\bar{x} \pm S.D.$). Das arithmetische Mittel aller Blutzuckerwerte aus den täglichen Tagesprofilwerten wurde errechnet und mit der Hb A₁-Konzentration am Ende des Untersuchungszeitraumes korreliert. Außerdem wurden 23 Stoffwechselgesunde in die Studie einbezogen, hierbei der Mittelwert aus einem Blutzuckertagesprofil als repräsentativ für die zurückliegende Stoffwechsellage angenommen. Es besteht eine gute Korrelation zwischen den Blutzuckermittelwerten und den entsprechenden Hb A₁-Konzentrationen ($r = 0,89$). Aufgrund der linearen Abhängigkeit kann eine Regressionsgerade mit $y = 0,038 x + 3,78$ berechnet werden. Damit kann einem ermittelten Hb A₁-Wert die entsprechende zurückliegende Blutzuckermittellage zugeordnet werden.

Schlüsselwörter:

Glykosyliertes Hämoglobin – Hb A₁-Konzentration – Blutzuckermittellage – Regressionsgerade – Langzeitkontrolle

Summary:

The determination of the glycosylated hemoglobin A_{1a+b+c} (Hb A₁) is valid as long term parameter for the assessment of metabolic control in diabetics and essentially influenced by the mean blood glucose concentration of the previous four to six weeks.

To find out, which preceding mean blood glucose concentration at a defined Hb A₁-value can be assumed, 82 diabetics have been investigated which were under clinical control.

The selection based on a stable metabolic state during the time of investigation. In each case the arithmetic mean of all blood glucose values – generally three to five daily – was calculated and correlated with the Hb A₁-concentration at the end of the period of stable metabolic control, which lasted 37 ± 6 days ($\bar{x} \pm S.D.$).

In addition 23 healthy controls were included into the study, in these persons the mean value of one blood glucose profile was assumed to be representative for the previous metabolic control. There was a high correlation between the mean blood glucose values and the corresponding Hb A₁-concentrations ($r = 0,89$). Because of the linear relation a regression line can be calculated ($y = 0,038 x + 3,78$). In this way to a determined Hb A₁-value now the corresponding preceding mean blood glucose concentration can be associated.

Keywords:

Glycosylated hemoglobin – Hb A₁-concentration – mean blood glucose – regression-line – long-term control

Einführung

Seit die Hb A₁-Bestimmung in den letzten Jahren zunehmend Verbreitung gefunden hat, steht ihr Wert für die langfristige, retrospektive Beurteilung der Stoffwechseleinstellung des Diabetikers außer Zweifel. Insbesondere bei der ambulanten Betreuung ist ein Nachweis über den Erfolg der Diabetestherapie möglich, unbeeinflusst vom gerade aktuellen Blutzuckerwert.

Auch beim stationär behandelten Patienten läßt sich durch Hb A₁-Bestimmung bei Aufnahme die Ausgangslage festlegen und durch Abfall des Hb A₁-Wertes die Wirksamkeit der evtl. durchgeführten Therapieänderung objektivieren.

Hierzu zwei Beispiele:

Abb. 1 zeigt die Verlaufskontrolle der Diabeteseinstellung eines stationär behandelten insulinpflichtigen Diabeti-

Abb. 1: Verlauf der HbA₁-Konzentrationen und Blutzuckerwerte (= Mittelwerte aus mindestens drei Blutzuckertagesprofilwerten) bei guter Stoffwechseleinstellung

Abb. 2: Verlauf der HbA₁-Konzentrationen und Blutzuckerwerte (= Mittelwerte aus mindestens drei Blutzuckertagesprofilwerten) bei schlechter Stoffwechseleinstellung

Tab. 1: Auswahlkriterium der in die Untersuchung einbezogenen Diabetiker ($n = 82$) sowie Stoffwechselgesunde ($n = 23$)

Diabetiker ($n = 82$)		
1. Alter 16–74 Jahre	$\bar{x} = 49 \pm 13$ ($\pm$ S.D.)	
2. Diät allein	$n = 33$	
Orale Antidiabetika	$n = 22$	
Insulintherapie	$n = 27$	
3. Untersuchungszeitraum 28–47 Tage; $\bar{x} = 37 \pm 6$ ($\pm$ S.D.), vor HbA ₁ -Bestimmung		
4. Weitgehend stabile Stoffwechsellaage über den gesamten Untersuchungszeitraum		
Stoffwechselgesunde Normalpersonen ($n = 23$)		
1. Alter 19–41 Jahre; $\bar{x} = 30 \pm 7$ ($\pm$ S.D.)		

kers. Die angegebenen Blutzuckerwerte sind jeweils Mittelwerte aus mindestens drei Tagesprofileinzelwerten. Zu Beginn der Untersuchungen bestanden Hyperglykämien über 350 mg/dl, die Hb A₁-Konzentration von 14,2% sagt aus, daß die Stoffwechselkompensation schon einige Wochen bestanden hat. Bereits nach einer Woche werden weitgehend normoglykämische Blutzuckerwerte erreicht, dabei bleiben jedoch weiterhin zunächst erhöhte Hb A₁-Werte nachweisbar. Erst nach einer Behandlungsdauer von über 40 Tagen werden Hb A₁-Konzentrationen unter 10% erreicht, was nach unserer bisherigen Erfahrung Ausdruck einer guten Diabeteseinstellung ist.

Abb. 2 zeigt die Verlaufskontrolle bei einem Patienten, bei dem mangels Diätdisziplin keine ausreichende Blutzuckereinstellung zu erreichen war. Die Blutzuckerwerte schwankten stark bei insgesamt hoher Blutzuckermittellage. Trotz vereinzelt niedriger Blutzuckertagesprofilwerte bleibt die Hb A₁-Konzentration im wesentlichen unverändert (4). Ein niedriger Mittelwert der Blutzuckertagesprofilwerte läßt daher nur in Verbindung mit gleichzeitig erhöhtem Hb A₁ auf die insgesamt schlechte Diabeteseinstellung schließen. Die Beispiele machen auch deutlich, daß die Hb A₁-Konzentration ein integraler Parameter zur Beurteilung der Blutzuckermittellage der zurückliegenden Wochen ist. Der Zeitraum, der so erfaßt werden kann, liegt im Bereich von vier bis acht Wochen (1, 3, 7).

Aufgrund einer Vielzahl von Untersuchungen ist bekannt, daß bei Stoffwechselgesunden ca. 6–7% des Hämoglobins als Hb A₁ vorliegt. Die klinische Erfahrung zeigt auch, daß Diabetiker mit guter Stoffwechseleinstellung Hb A₁-Konzentrationen unter 10% aufweisen (4–6).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Frage, welche vorausgegangene Blutzuckermittellage bei einem bestimmten Hb A₁-Wert zugeordnet werden kann.

Patientenauswahl und Methodik

Aus einem allgemein-internistischen Krankengut wurden die Krankengeschichten von 82 stationär behandelten Diabetikern ausgewertet. Auswahlkriterium war eine weitgehend stabile Stoffwechseleinstellung über einen möglichst langen Untersuchungszeitraum, der im Mittel 37 ± 6 ($\bar{x} \pm$ S.D.) Tage betrug. Mit Diät allein wurden 33 Patienten, zusätzlich mit oralen Antidiabetika 22 Patienten behandelt. 27 Diabetiker waren insulinpflichtig. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, die zusätzliche Erkrankungen aufwiesen, die eine geringgradige Beeinflussung der Hb A₁-Werte bewirken können, wie z. B. Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, veränderte Erythropoese. Weiterhin wurden 23 stoffwechselgesunde Normalpersonen in die Untersuchung einbezogen (Tab. 1).

Bei allen Patienten wurden täglich oder in mehrtägigen Abständen Blutzuckertagesprofile aus drei bis fünf Einzelwerten durchgeführt. Aus jeweils allen Blutzuckerwerten eines Patienten wurde das arithmetische Mittel gebildet und als repräsentativ für die Blutzuckermittellage des Untersuchungszeitraumes angenommen. Die Verteilung der unterschiedlichen Stoffwechseleinstellung nach Höhe des Blutzuckermittelwertes bei den 82 Diabetikern zeigt Abb. 3. Bei den 23 Stoffwechselgesunden wurde der Mittelwert aus einem Blutzuckertagesprofil als repräsentativ für die zurückliegende Stoffwechsellaage angenommen. Gleichzeitig erfolgte die Hb A₁-Bestimmung, die mittels Mikrosäulentechnik durchgeführt wurde. Bei

den 82 Diabetikern erfolgte ebenfalls am Ende des jeweiligen Untersuchungszeitraumes die Hb A₁-Bestimmung. Die Hb A₁-Werte wurden mit den jeweils berechneten Blutzuckermittelwerten korreliert.

Abb. 3: Mittlere Blutzuckerkonzentration (MBZ) der 82 Patienten errechnet aus allen Tagesprofilwerten ($\bar{x} \pm S.D.$) im Untersuchungszeitraum

Abb. 4: Korrelation zwischen Mittelwerten der Blutzuckertagesprofilwerte während des zurückliegenden Untersuchungszeitraumes von 37 ± 6 Tagen ($\bar{x} \pm S.D.$) und der HbA₁-Konzentration am Ende des Untersuchungszeitraumes (Diabetiker mit stabiler Stoffwechselleage ($n = 82$) und Nicht-Diabetiker ($n = 23$))

Tab. 2: Rechnerisch ermittelte Blutzuckermittellage während der vorausgegangenen ca. vier Wochen, die bei einem bestimmten HbA₁-Wert vorliegen

Hb A ₁ (%)	10	11	12	13	14	15	16
Blutzucker- mittellage (mg/dl)	163	190	216	242	268	295	322

Ergebnisse und Schlußfolgerung

Abb. 4 zeigt eine gute Korrelation zwischen den Hb A₁-Werten und den berechneten Blutzuckermittelwerten der 82 Diabetiker ($r = 0,89$). In die Korrelation einbezogen wurden auch die Untersuchungsergebnisse der 23 Stoffwechselgesunden. Hieraus wird deutlich, daß Stoffwechselgesunde und in seltenen Fällen auch Diabetiker Hb A₁-Werte unter 8% aufweisen, wobei bei derart scharf eingestellten Diabetikern häufig mehr oder weniger asymptotische Hypoglykämien vorkommen können (Abb. 4, grauer Bereich). Bei gut eingestellten Diabetikern mit Blutzuckerwerten um 160 mg/dl liegen die Hb A₁-Werte unter 10% (Abb. 4, schwarzer Bereich). Aufgrund der im untersuchten Bereich linearen Abhängigkeit zwischen Hb A₁-Wert und mittleren Blutzuckerwert kann eine Regressionsgerade mit $y = 0,038x + 3,78$ berechnet werden. Damit kann tabellarisch einem ermittelten Hb A₁-Wert die entsprechende zurückliegende Blutzuckermittellage zugeordnet werden (Tab. 2). Es muß darauf hingewiesen werden, daß bei instabiler Stoffwechseleinstellung mit häufigen, in der Regel wohl asymptotischen Hypoglykämien im Wechsel mit Phasen der Hyperglykämie durchaus Hb A₁-Werte im Bereich einer „guten“ Stoffwechseleinstellung vorliegen können.

Schrifttum:

1. DITZEL, J., KJAERGAARD, J. J.: Haemoglobin A_{1c} Concentration after initial insulin treatment for newly discovered diabetes. Brit. med. J. 1, 741-742 (1978).
2. DITZEL, J., MOURITS-ANDERSEN, T.: Hämoglobin-A_{1c}-Konzentration bei neu entdeckten Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 106, 266-268 (1981).
3. GABBAY, K. H., HASTY, K., BRESLOW, J. L., ELLISON, R. C., BUNN, H. F., GALLOP, P. M.: Glycosylated hemoglobins and long term glucose control in diabetes mellitus. J. clin. Endocr. 44, 859-864 (1977).
4. GAIN, TH., BOTTERMANN, P.: Möglichkeiten durch Hämoglobin A₁-Bestimmung. Klinikarzt 11, 48-51 (1982).
5. GOLDSTEIN, D. E., PARKER, K. M., ENGLAND, J. D., ENGLAND, J. E., WIEDMEYER, H.-M., RAWLINGS, S. S., HESS, R., LITTLE, R. R., SIMONDS, J. F., BREYTOGLE, R. P.: Clinical Application of Glycosylated Hemoglobin Measurements. Diabetes 31 (Suppl 3), 70-78 (1982).
6. HENRICH, H. R., SÖTEMANN, W., LEMKE, C., SETIAKUSUMA, I.: Hb A₁-Bestimmung verbessert Diagnostik und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus. Med. Klin. 17, 471-475 (1981).
7. KOENIG, R. J., PETERSON, C. M., JONES, R. L., SAUDEK, C., LEHRMANN, M., CERAMI, A.: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. New Eng. J. Med. 259, 417-420 (1976).

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Th. Gain
II. Med. Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22
D-8000 München 80