

# AGDT Märztagung 2010

6. Diabetes-Technologie-Meeting

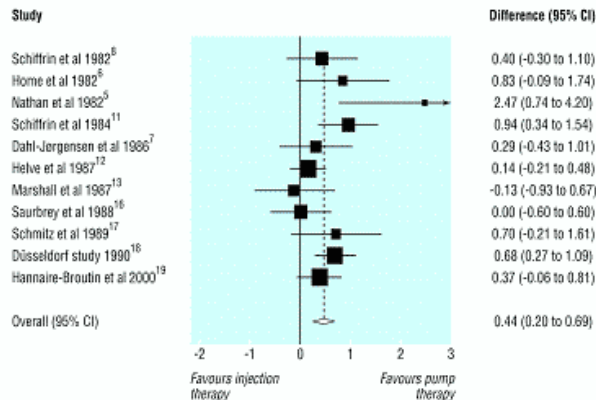
HbA1c zur (Erst-) Diagnose des Diabetes?  
HbA1c, NBZ oder OGT für die Diabeteserkennung

HR HENRICHS

Göttingen

19./20. März 2010

No Caption Found



Pickup, J. et al. EMJ 2002;324:705

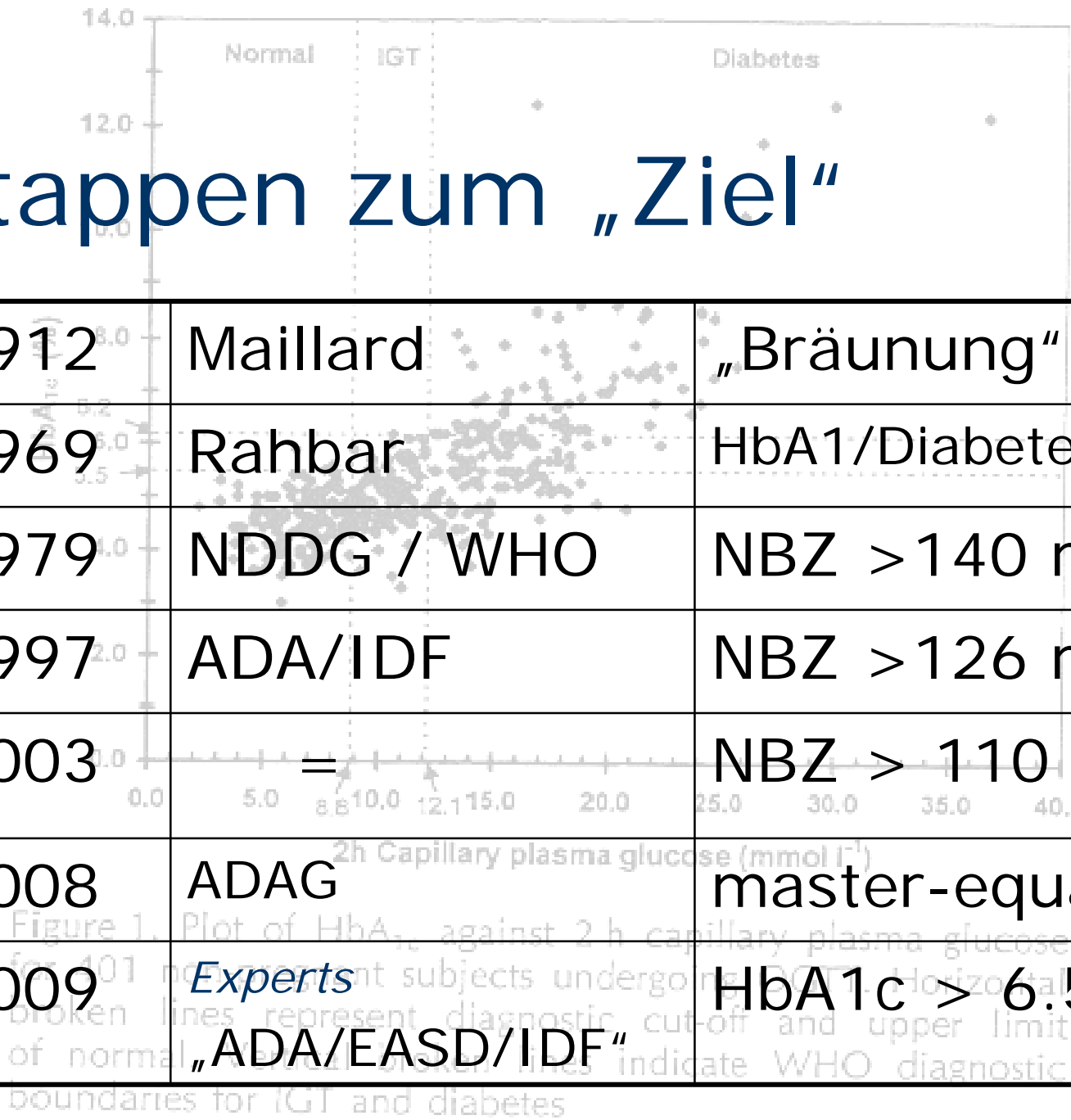
# Diabetes Diagnose mit HbA1c

---

- Schritte dahin
- (Patho)-physiologisches
- Methodisches
- Klinisch-Epidemiologisches
- die (empfohlenden) Konsequenzen

# Etappen zum „Ziel“

1912	Maillard	„Bräunung“
1969	Rahbar	HbA1/Diabetes
1979	NDDG / WHO	NBZ > 140 mg/dl
1997	ADA/IDF	NBZ > 126 mg/dl
2003	=	NBZ > 110 mg/dl
2008	ADAG	master-equation
2009	<i>Experts</i> „ADA/EASD/IDF“	HbA1c > 6.5%



# Etappen zum „Ziel“

1912	Maillard	„Bräunung“
1969	Rahbar	HbA1c/Diabetes
1979	NDDG / WHO	NBZ > 140 mg/dl
1997	ADA / IDF	NBZ > 126 mg/dl
2003	=	NBZ > 110 mg/dl
2008	ADAG	master-equation
2009	<i>Experts</i> „ADA/EASD/IDF“	HbA1c > 6.5%

**ADA clin pract recommendations 2010**



# Maillard

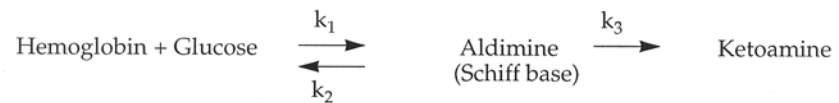
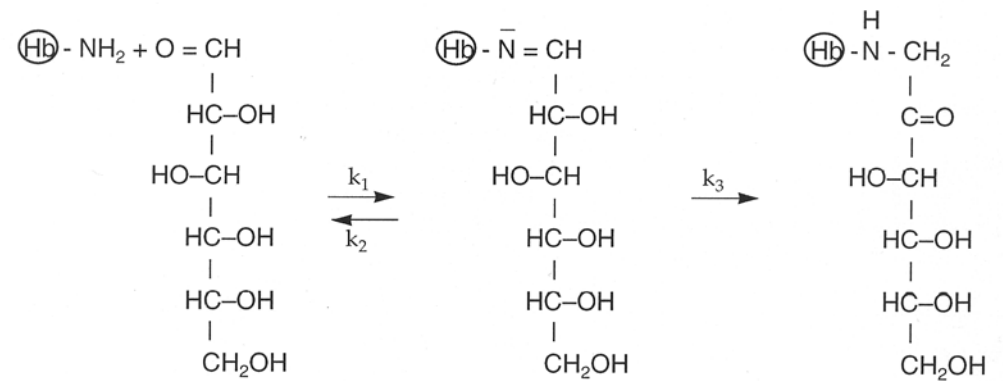
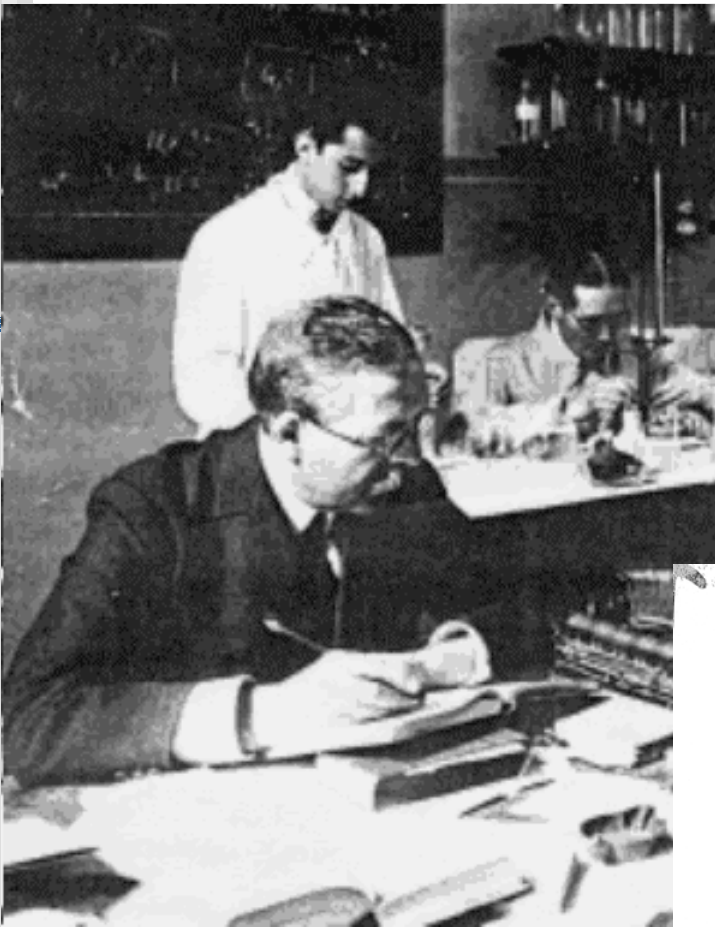
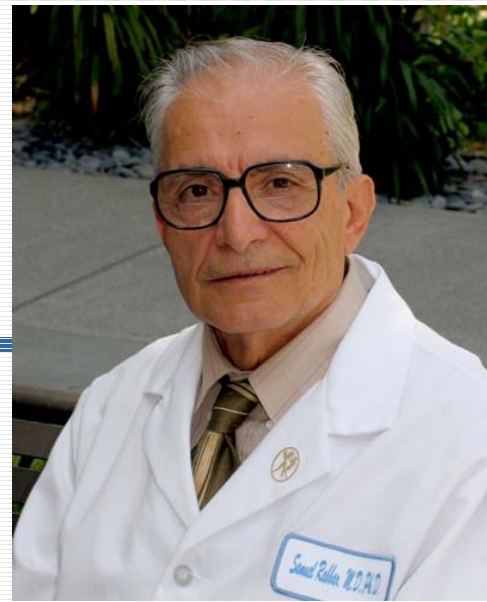


Figure 1.

Glycation of proteins

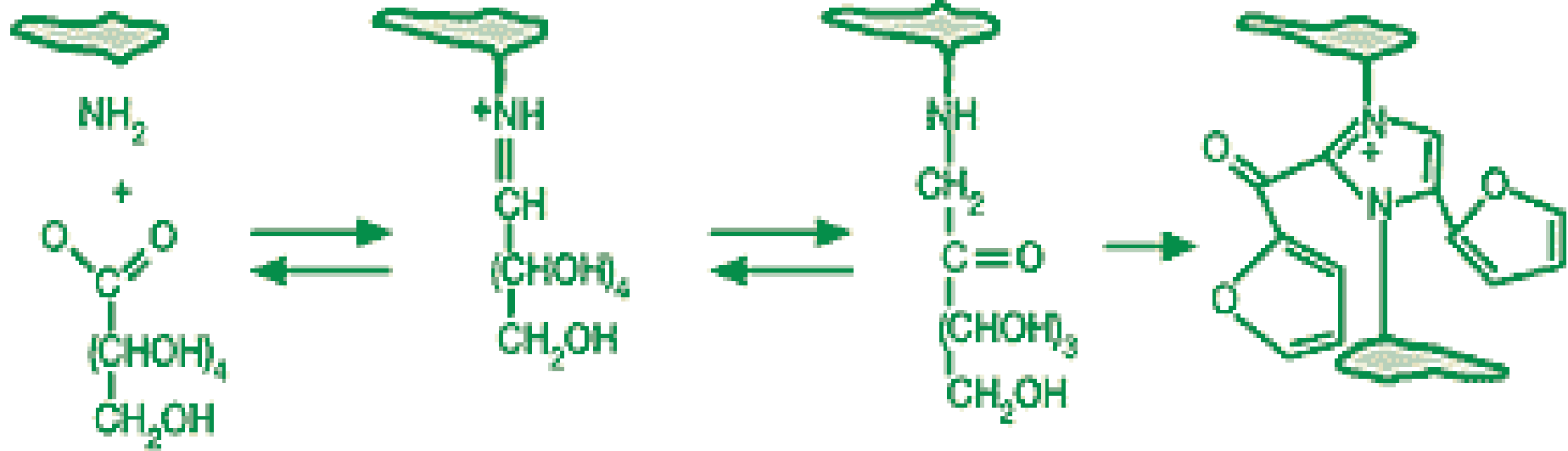
$k_1$ ,  $k_2$  and  $k_3$  are reaction speed constants for the formation of the Schiff base, the decay of the Schiff base, and the Amadori rearrangement from the schiff base to the stable ketoamine. Hb is hemoglobin.

# Samuel Rahbar



GLYCATION  $\longrightarrow$

advanced Glycation



Protein -  
Glukose

Schiffsche  
Base (Aldimin)

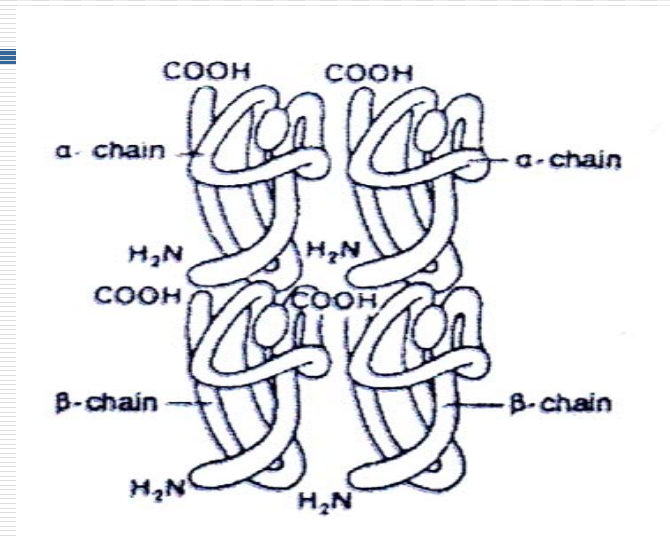
Amadori-Produkt  
(Ketoamin)

AGE-Proteine  
(«Cross-Link»)

# United Kingdom Prospective Diabetes Study „epidemiologische“ Auswertung

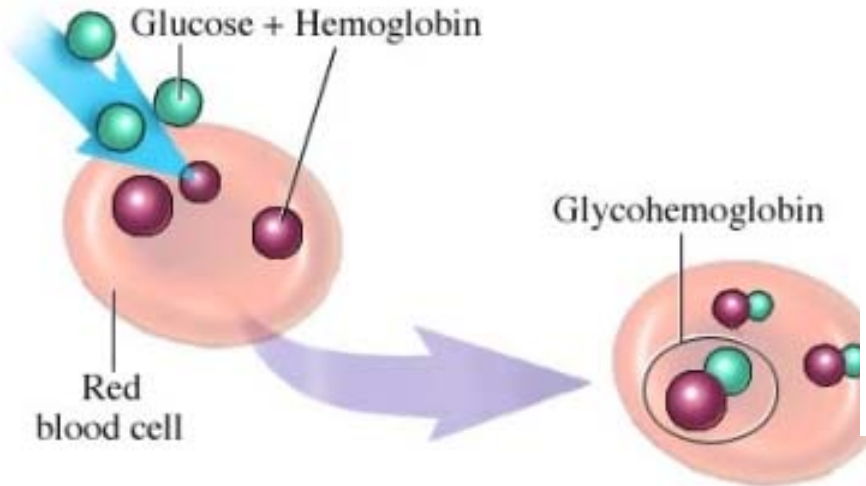
pro  
1% HbA1c  
-Senkung  
sinkt die:

- diabetesbezogene Sterblichkeit um 25 %
- diabetesbezogenen Endpunkte um 21%
- Herzinfarktrate um 18%
- Schlaganfallrate um 15 %
- Mikroangiopathien um 35%





# POCT



# LAB

## Diabetes Control Card

	HbA <sub>1c</sub> test score	MEAN BLOOD GLUCOSE mg/dL	mmol/L
☹️	14.0	380	21.1
	13.0	350	19.3
	12.0	315	17.4
	11.0	280	15.6
	10.0	250	13.7
	9.0	215	11.9
	8.0	180	10.0
	7.0	150	8.2
	6.0	115	6.3
☺️	5.0	80	4.7
	4.0	50	2.6

Vertical scale labels: excellent (at 5.0), good (at 7.0), action suggested (at 10.0).

# „STANDARDISIERUNG“

**NGSP (DCCT)**

National Glycohemoglobin  
Standardization Program

**IFCC**

International Federation of Clinical  
Chemistry

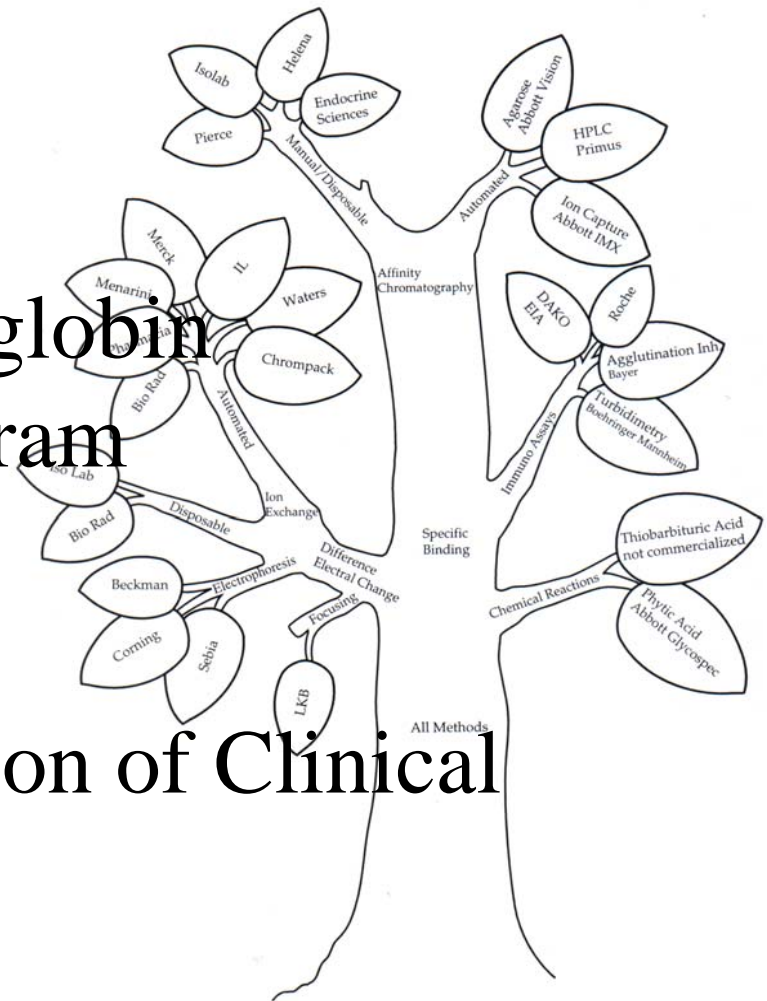
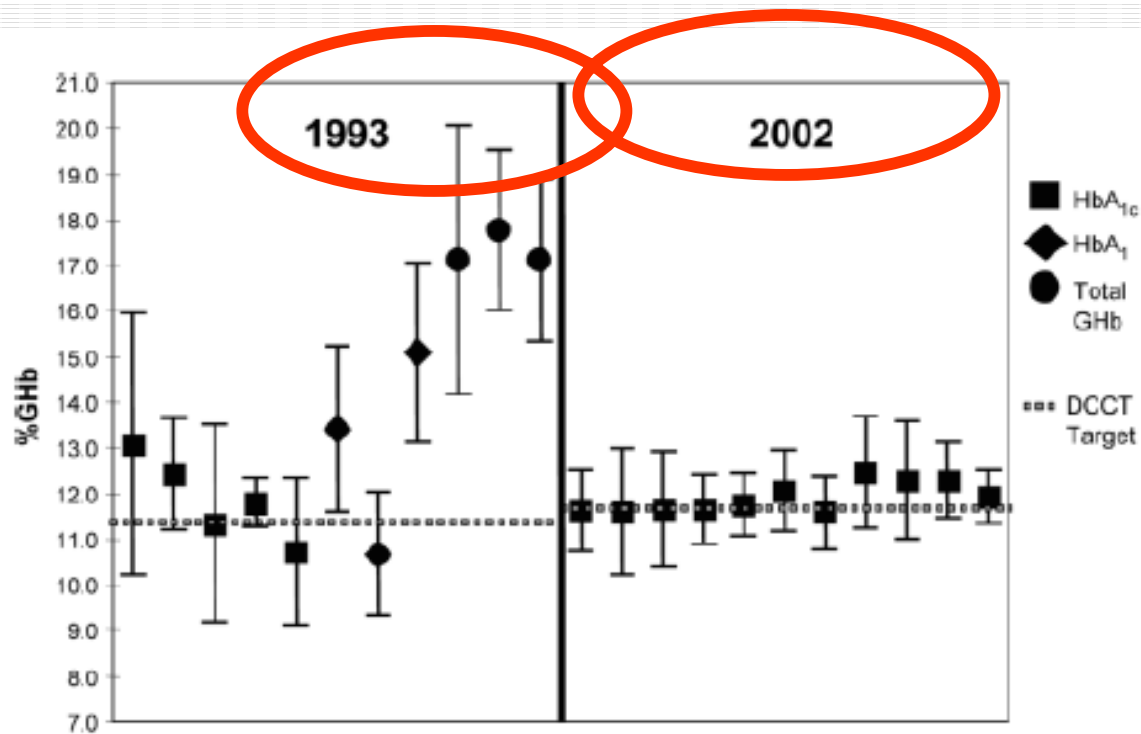


Figure 2. Concrete commercial methods for Glycohemoglobin in relation to the various analytical principles.



**Figure 5** CAP survey results in 1993 (EC-C) and 2002 (GH2-B) showing the mean ( $\pm 2SD$ ) GHb values for each method per group reported as HbA<sub>1c</sub> (■), HbA<sub>1</sub> (◆) and total GHb (●). Dot-

ted line = DCCT target value. (Data used with permission of the College of American Pathologists.)

# IFCC

---

- Arbeitsgruppe zur Standardisierung % HbA<sub>1c</sub> seit 1995.
- HbA<sub>1c</sub> :  $\beta$ -Kette-N-terminales Hexapeptid
- Referenzmethode: LC/MS -- LC/CE
- Referenzmaterial:  
hochgereinigtes HbA<sub>1c</sub> und HbA<sub>0</sub>

Vergleichbarkeit + **Richtigkeit**

# IFCC Referenzsystem

## „true HbA1c“

---

### 1. Definition des Analyten

1. Hb, das am N-Terminus seiner  $\beta$ -Kette glykiert ist

### 2. primäre Referenzmaterialien

1. Herstellung von **reinem HbA1c und HbA0** – Referenzkalibratoren

### 3. Referenzmethode

1. enzymatische Peptidspaltung –
  1. A) **HPLC/Electrospray Massenspektrometrie**
  2. b) **HPLC/Kapillarelektrophorese**

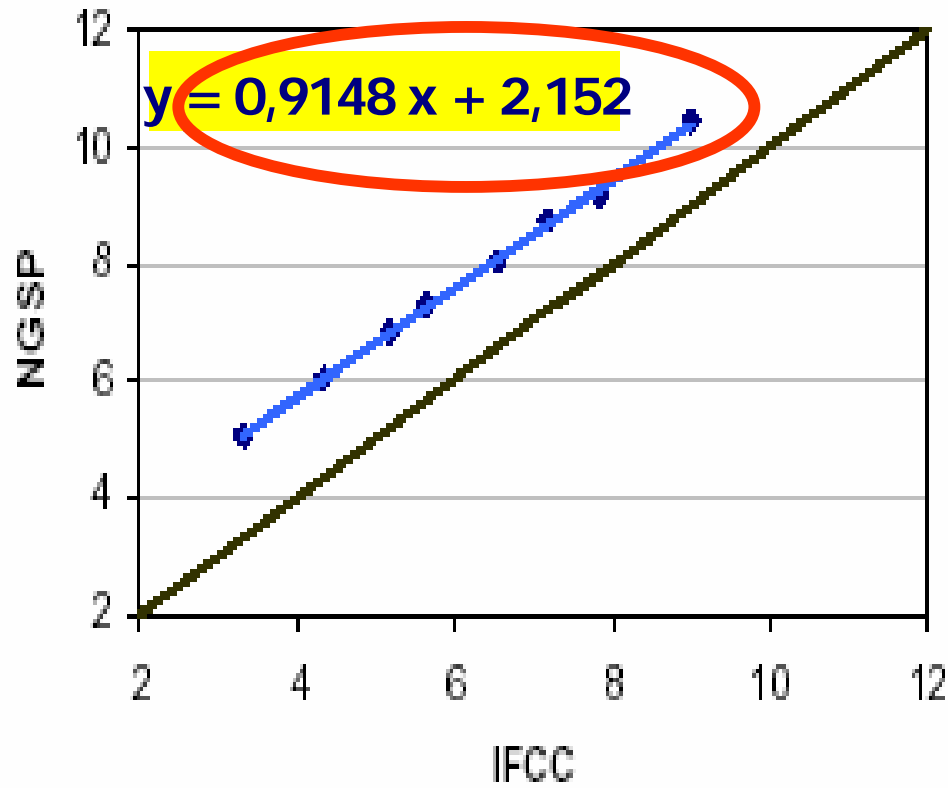
# EUROPA IVD-Richtlinien

---

Seit Dezember 2003 sind alle Hersteller in Europa verpflichtet, die Kalibrierung Ihrer HbA<sub>1c</sub> Methoden auf die höchste Referenzmethode zurückzuführen.

“Rückführbarkeit auf IFCC  
Referenzmaterial“

# IFCC/NGSP



NGSP %HbA1c	IFCC %HbA1c
4	2.1
5	3.1
6	4.2
7	5.3
8	6.4
9	7.5
10	8.5
11	9.6
12	10.7

# Irritation droht

## NGSP

---

Normbereich HbA <sub>1c</sub> :	4,3 - 6,1 %
Ziel nach DCCT:	unter 7 %
Änderung der Therapie:	> 8 %

## IFCC

Normbereich HbA <sub>1c</sub> :	3,0 - 4,0 %
Ziel:	unter 5 %
Änderung der Therapie:	> 6 %



# Die Lösung

## HbA1c- IFCC-dimension

---

„IFCC-units“

%  $\Rightarrow$  mmol/mol

z.B. 3.3% = 33mmol/mol

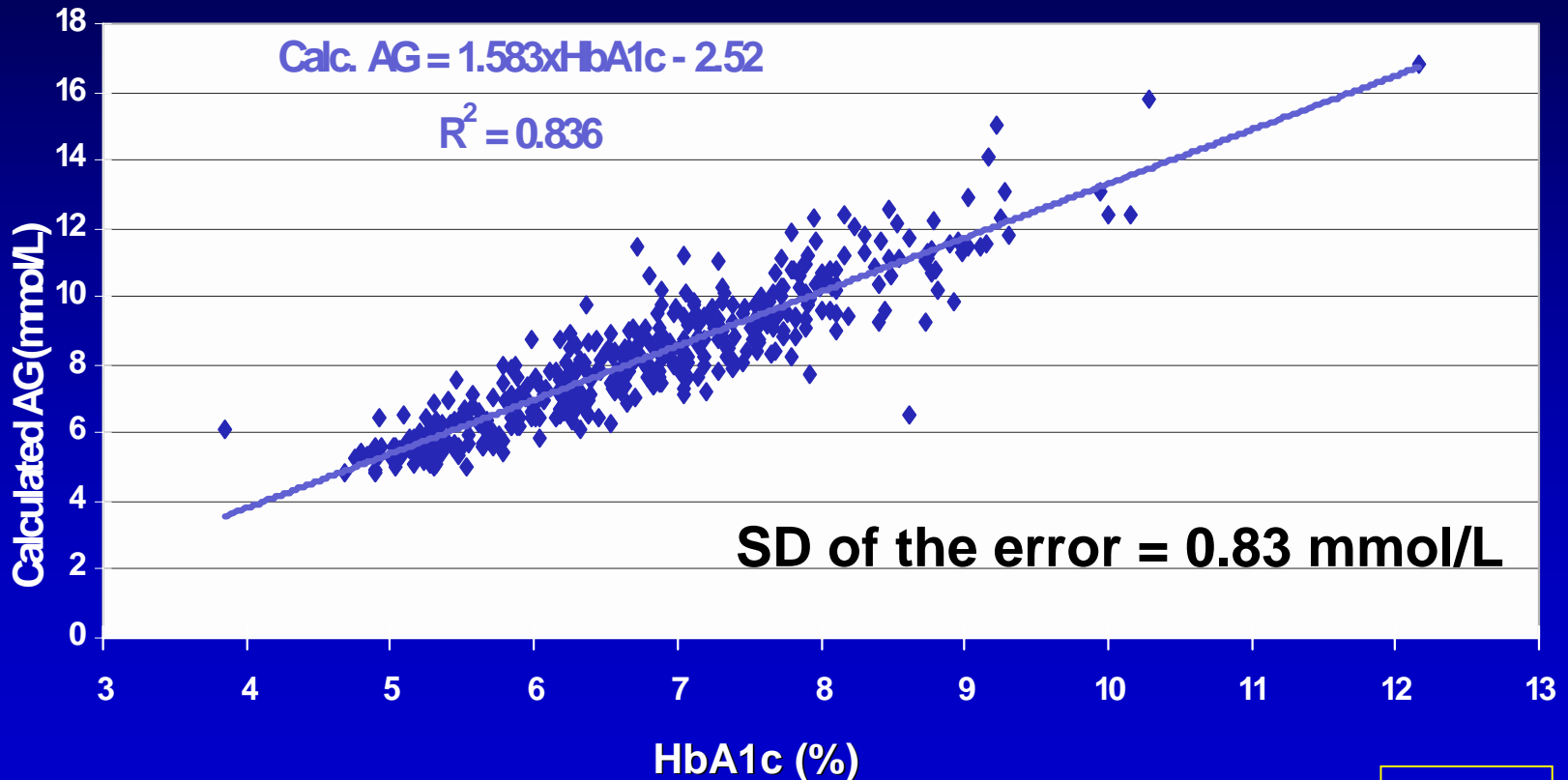
# Befund-Mitteilung ?

---

1. **NGSP: „DCCT-aligned“ [%]**
2. **„IFCC-units“ [mmol/mol]**

# Correlation of AG with HbA1c

AG over 3 months compared with HbA1c at end of Month 3  
Linear correlation (n= 427)



HbA1c 7% = 8.6 mmol/l (155 mg/dl)

**ADAG**

# mittlere Relation zwischen Blutzucker und HbA1c

---

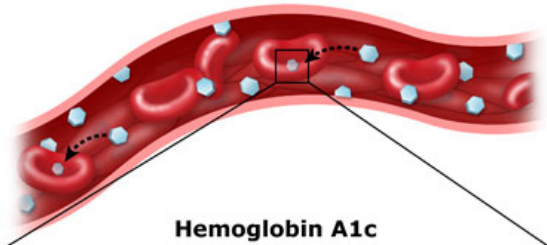
$$\text{HbA1c} = 2.07 \times \text{MBG} - 0.586^*$$

$$\text{MBG} = 33.3 \text{ HbA1c} - 86^{**}$$

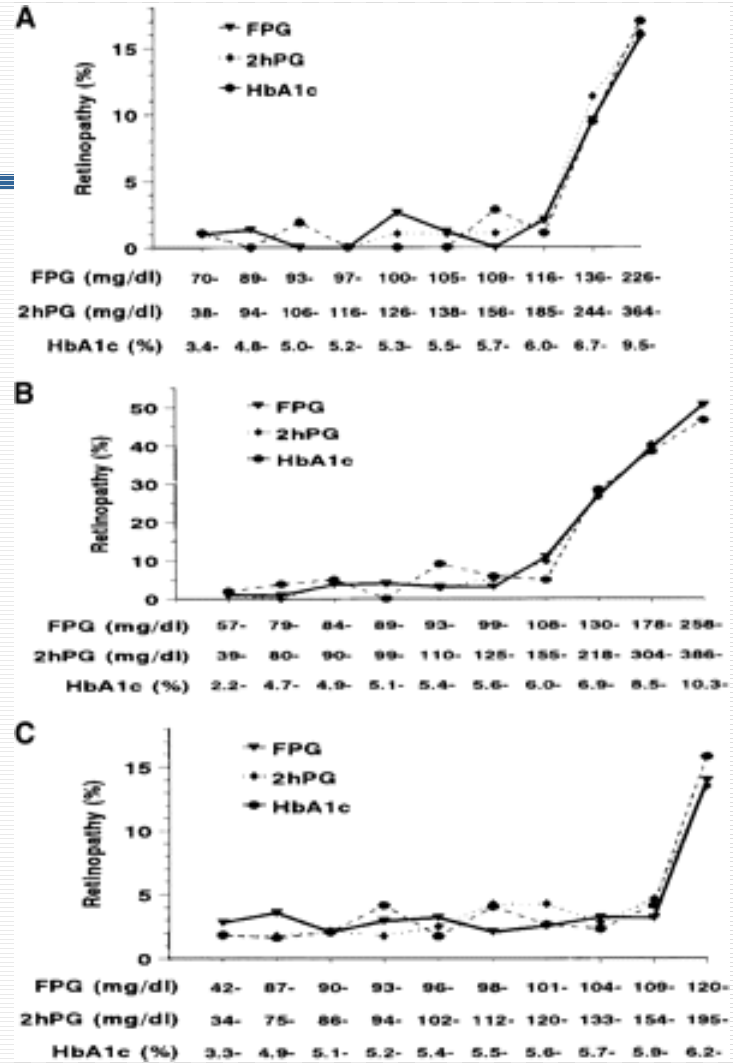
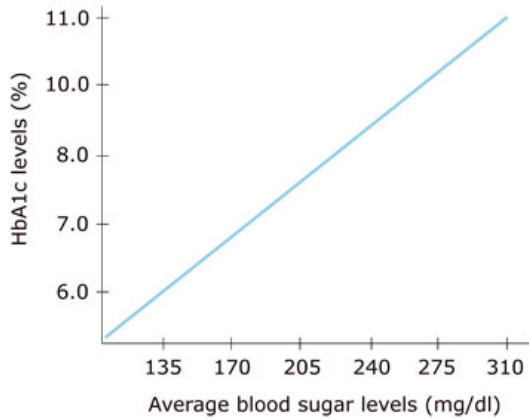
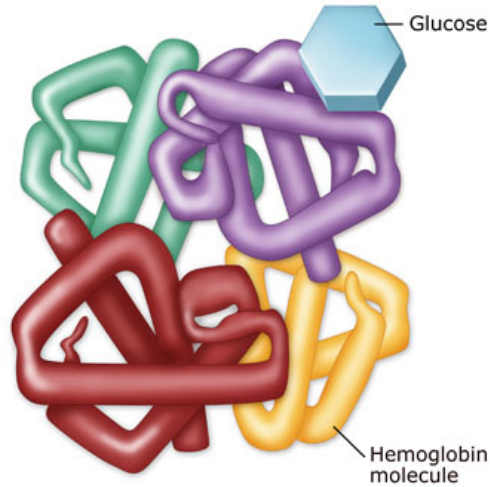
(\* Svensen et al. Diabetologia 1982)

(\*\* Nathan et al N Engl J Med 1984 acc FJ Service 1988)

# Hemoglobin A1c



## Hemoglobin A1c



# A1C, Diabetes und CV-Risk

bei nichtdiabetischen Erwachsenen

(n=11092) Selvin E et al nejm 2010; 362:800-81

HbA1c	hazard r. Diabetes
< 5.0%	0.52 (0.40-0.69)
<b>5.0 – 5.5 %</b>	<b>1.0 (reference)</b>
5.5 – 6.0 %	1.86 (1.67-2.08)
6.0 – 6.5 %	4.48 (3.92-5.13)
6.5 + >	16.47 (14.22-19.08)

Beginn 1990-1992 **ARIC**-study- follow up 14 J.

# A1C, Diabetes und CV-Risk

bei nichtdiabetischen Erwachsenen

(n=11092) Selvin E et al nejm 2010; 362:800-81

HbA1c	hazard r: CHD
< 5.0%	0.96 (0.74-1.24)
<b>5.0 – 5.5 %</b>	<b>1.0 (reference)</b>
5.5 – 6.0 %	1.23 (1.07-1.41)
6.0 – 6.5 %	1.78 (1.48-2.15)
6.5 + >	1.95 (1.53-2.48)

Beginn 1990-1992 ARIC-study

Incidence of new diabetes and hazard ratio (95% CI)<sup>a</sup> for diabetes and other clinical outcomes (14-year median follow-up), by baseline glycated hemoglobin level, in nondiabetics

Parameter	HbA <sub>1c</sub> (%)				
	<5.0	5.0 to <5.5 <sup>c</sup>	5.5% to <6.0%	6.0 to <6.5	≥6.5
Diabetes incidence (%)	6	12	21	44	79
Diabetes <sup>b</sup>	0.52 (0.40–0.69)	1.00	1.86 (1.67–2.08)	4.48 (3.92–5.13)	16.47 (14.22–19.08)
CHD	0.96 (0.74–1.24)	1.00	1.23 (1.07–1.41)	1.78 (1.48–2.15)	1.95 (1.53–2.48)
Ischemic stroke	1.09 (0.67–1.76)	1.00	1.17 (0.89–1.53)	2.22 (1.60–3.08)	3.16 (2.15–4.64)
Mortality	1.48 (1.21–1.82)	1.00	1.18 (1.04–1.35)	1.59 (1.34–1.89)	1.65 (1.31–2.08)

a. Adjusted for age, sex, race, low-density and high-density cholesterol levels, triglyceride level, body-mass index, waist-to-hip ratio, hypertension, family history of diabetes, education level, alcohol use, physical activity, and smoking status

b. Defined as self-reported diagnosis of diabetes or use of antidiabetic medications

c. Reference for hazard ratios



# International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes

corresponding author:

David M Nathan

(ADA, EASD IDF appointed members)

Diabetes Care 2009; 32: 1327-34

# HbA1c für die Diabetes Diagnose

## **Vorteile** im Vergleich zu NBZ oder 2HPG(1)

---

- Standardisiert und abgestimmt mit DCCT/UKPDS; eine Glukosemessung ist weniger gut standardisiert
- ein besserer Index für die gesamte Glukose-Exposition und für das Risiko für Langzeitkomplikationen
- erheblich geringere biologische Variabilität

# Vorteile

---

# HbA1c für die Diabetes Diagnose

## Vorteile im Vergleich zu NBZ oder 2HPG(2)

---

- erheblich geringere präanalytische Instabilität
- keine Notwendigkeit nüchtern- oder zur zeitgenauen Probennahme
- relativ unbeeinflusst durch akute Störungen des Glukosespiegels – sei es Stress- oder Krankheitsbedingt
- regelmäßig zu Managemententscheidungen und zur Therapieanpassung im Gebrauch

# Empfehlungen für die Diabetes Diagnose

---

# HbA1c für die Diabetes Diagnose

## Empfehlungen des Int. Komitees

---

### Für die Diabetes-Diagnose (1)

- A1c ist ein genaues, präzises Mass für die chronische Glykämie und korreliert gut mit dem Risiko der Diabetes-Komplikationen
- Der A1c-Assay hat mehrere Vorteile gegenüber der Labor-Glukose-Bestimmung
- Ein Diabetes sollte festgestellt werden, wenn A1c ≥6.5% ist. Die Diagnose sollte durch einen Wiederholungs-A1c-Test bestätigt werden. Eine Bestätigung erübrigt sich wenn Symptome mit Plasma-Glukosewerten >200 mg/dl (>11.1 mmol/l) vorliegen.

# HbA1c für die Diabetes Diagnose

## Empfehlungen des Int. Komitees

### Für die Diabetes-Diagnose (2)

- Wenn eine A1c-Untersuchung nicht möglich ist, sind die bisher empfohlenen Diagnose-Methoden (z.B. NBZ oder 2HPG, mit Bestätigung) akzeptabel.
- A1C Testung ist angezeigt bei Kindern, bei denen ein Diabetes vermutet wird, bei denen aber die klassischen Symptome und ein gelegentlicher (casual) Plasmaglukose  $>200$  mg/dl ( $>11.1$ mmol/l) nicht gefunden werden.

---

Empfehlungen  
für die Identifizierung  
des **Diabetes Risikos**



# HbA1c für die Diabetes Diagnose

## Empfehlungen des Int. Komitees

### Für die Identifikation eines Diabetesrisikos (1)

- Auf der Basis der Glykämie gesehen ist das Diabetesrisiko ein **Kontinuum**; daher gibt es keinen unteren Grenzwert, an dem das Risiko eindeutig beginnt.
- Die klinischen **Kategorien** Prädiabetes, IFG and IGT können dieses Risiko-Kontinuum nicht erfassen und werden aus dem Verkehr gezogen wenn A1C-Bestimmungen die Glukose-Messungen ersetzen.
- Wie für die Diabetes-Diagnose so hat der A1C-Assay verschiedene Vorteile gegenüber der Laborbestimmung der Glukose bezüglich der Identifizierung von Menschen mit einem hohen Risiko, einen Diabetes zu entwickeln.

# HbA1c für die Diabetes Diagnose

## Empfehlungen des Int. Komitees

### Für die Identifikation eines **Diabetesrisikos** (2)

- Diejenigen, deren A1c unter der Diabetesgrenze aber **über 6%** liegt sollten nachweisbare (demonstrably) effektive präventive Interventionen erfahren. Diejenigen, die mit ihrem A1C unter diesem Bereich liegen können immer noch im Risiko sein und können ebenfalls - abhängig von der Anwesenheit anderer Diabetes-Risiko-Faktoren – von präventiven Massnahmen profitieren.
- Der A1C-Spiegel, bei dem bevölkerungsbasierte Präventions-Angebote einsetzen, sollten von der Natur dieser Intervention, den verfügbaren Ressourcen und der Größe der betreffenden Population abhängig gemacht werden.

# Nachteile

---

# HbA1c vs NBZ

---

## Nachteile

- Präzision und Genauigkeit stehen –mancherorts - noch in Frage
- (wenige) Studien haben den **Cut-off** noch nicht etabliert
- POCT ?
- Konfirmation mit demselben Test !

# HbA1c Variability

- **Observe caution:** Conditions that alter red blood cell life span<sup>1</sup> (e.g. hemolytic anemia, severe iron-deficiency anemia, hemoglobin variants, recent red blood cell transfusion, chronic renal failure,<sup>2</sup> pregnancy<sup>3</sup>).
- **Aging<sup>4</sup>:**
  - HbA1c levels are positively associated with age in non-diabetic populations.
  - HbA1c increases  $\sim 0.02\%$  per year in non-diabetic individuals.
- **Ethnicity<sup>5</sup>:**
  - HbA1c levels are higher among U.S. racial and ethnic minority groups (African American ( $6.19 \pm 0.59$ ), Hispanic, American Indian, Asian American) vs. Whites ( $5.80 \pm 0.44$ )).
- **Gender<sup>6</sup>, smoking status<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Cohen RM et al. *Blood* 2008;112:4284-4291.

<sup>2</sup>Little RR et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:113-118.

<sup>3</sup>Nathan DM. *Diabetes Care* 2009;32:1-8.

<sup>4</sup>Pani LN et al. *Diabetes Care* 2008;31:1991-1996.

<sup>5</sup>Herman WH et al. *Diabetes Care* 2007;30:2453-2457.

<sup>6</sup>Higgins T et al. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:644-648.

sonst < 2.0%

Copy embed html

Show Video Info

Copy Debug Info

Basic Settings...

User Agent: Flash Player 9...

# HbA<sub>1c</sub> – Glycated Hemoglobin and Diabetes Mellitus

Prof. Dr. Helmut R. Henrichs

