

**Position der
Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
zur Verwendung des HbA1c und des OGTT als Kriterien zur Diabetesdiagnose
(25. Juni 2011)**

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) nimmt hiermit Stellung zu einem „verkürzten Report“, in dem die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im März 2011 den HbA1c als Kriterium zur Diagnose des Diabetes mellitus eingeführt hat¹. Die DEGAM übernimmt die Empfehlung, einen HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ zur Diagnose als geeignet zu erachten – und empfiehlt darüber hinaus auch, einen HbA1c-Wert $< 5,7\%$ zum Ausschluss eines Diabetes mellitus zu nutzen. Empfehlungen für die dazwischen liegenden Messwerte ergeben sich ebenso wenig wie die Bestimmung des HbA1c zur Diabetes-Diagnose in der Schwangerschaft oder bei zeitgleich bestehenden Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Hämoglobinregeneration einhergehen.

Einleitung

Bereits 2010 empfahl die American Diabetes Association (ADA) in überarbeitete Praxisempfehlungen² das glykierte Hämoglobin A1c (HbA1c) zur Diabetesdiagnose (HbA1c $\geq 6,5\%$) und zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko (HbA1c-Grenzbereich zwischen 5,7 und 6,4%) zu verwenden.

Die WHO hat nun eine Bestätigung des HbA1c-Wertes von $\geq 6,5\%$ als Diagnosekriterium postuliert, gibt aber anders als die ADA und andere nationale Fachgesellschaften, (wie für den deutschsprachigen Raum zum Beispiel die Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG³), keine weiteren Empfehlungen hinsichtlich der darunter liegenden Messwerte.

Wie bei der bereits etablierten Bestimmung der Nüchtern glukose wird beim asymptomatischen Patienten eine Bestätigung durch einen weiteren pathologischen Wert verlangt.

HbA1c zur Diagnose und Prognose und zum Diagnoseausschluss

Ein steigender HbA1c-Wert signalisiert eine hohe Korrelation zu kardiovaskulären Ereignissen und stellt einen wichtigen Indikator zur Bestimmung von Risikopatienten dar. Das HbA1c dient darüber hinaus als Surrogat für die Güte der Blutzuckereinstellung in der Diabetestherapie. Die Wertigkeit einer prognostischen Aussage seiner medikamentösen Senkung wird aber insbesondere wegen neuerer Publikationen zunehmend kontrovers diskutiert^{4;5;6}. Auch wenn das kardiovaskuläre Risiko mit der Höhe des HbA1c ansteigt, existieren keine Studien, die eine Therapiestrategie abhängig vom HbA1c-Ausgangswert

¹ http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf

² American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 33, S62-S69, 2010

³ Brückel J et al: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, diabetesDE und des Kompetenznetzes: Diabetes mellitus zur Verwendung des HbA1c-Wertes als Biomarker zur Diabetesdiagnose, 2010;

http://profi.diabetesde.org/stellungnahmen/hba1c_wertes_als_biomarker/

⁴ Duckworth W et al for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009 Jan 8; 360:129

⁵ Miller et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–2559

⁶ ACCORD Study Group; Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes; N Engl J Med 2011;364:818-28.

untersucht haben. Solche scheinen auch nicht sinnvoll, weil bekannt ist, dass eine Therapieplanung nicht nur abhängig von Alter und Lebenserwartung des Patienten, sondern auch von der zu erwartenden Einflussnahme auf die Lebensqualität durch eine solche Therapie, von einer vorbestehenden Morbidität sowie den vorhandenen therapeutischen Optionen gemacht werden sollte. Bereits oberhalb eines HbA1c-Wertes von 5,7% finden sich Häufungen Diabetes-assoziiierter Folgeerkrankungen, insbesondere der Retinopathie. Ein Cut-off-Wert von <6,5% eignet sich folglich auch nicht, um einen bereits manifesten Diabetes und damit einen kardiovaskulären Risikofaktor sicher auszuschließen.

Laboranalytik und Messfehler

In der Präanalytik bietet die Bestimmung des HbA1c Vorteile auf Grund der lang anhaltenden Stabilität des Parameters im Blut sowie der hohen Reliabilität der Messung. Ähnlich wie beim OGTT stimmt die Gruppe derjenigen Patienten, deren Diabetes mellitus in verschiedenen Populationen durch Bestimmung der Nüchtern glukose diagnostiziert wurde, allerdings nur teilweise mit derjenigen überein, die mittels des HbA1c als Menschen mit Diabetes mellitus detektiert wurden.

Stellungnahme der DEGAM

Nicht selten ist die herkömmliche Sicherung der Diagnose mittels wiederholter Bestimmungen der Nüchtern glukose erschwert. Hierzu gehören präanalytische Probleme wie die Stabilisierung von Glukose in Serumblut bei langen Transportwegen in Gemeinschaftslabore, Anfälligkeit und Schwankungen der Messungen im Kapillarblut und die fehlende Messgenauigkeit trockenchemischer Methoden (BZ-Stix), weshalb letztere nicht zur Diagnose eines Diabetes mellitus zugelassen sind. Ebenso ist die Diagnostik erschwert, wenn auf Grund körperlicher Gebrechen, Kommunikationsschwierigkeiten oder fehlender Mitarbeit der Patienten eine sichere Nüchternheit nicht gewährleistet ist.

Die DEGAM sieht in „schwierigen Situationen“, also vor allem für Menschen, bei denen die Nüchtern glukose nur erschwert oder unsicher zu bestimmen ist, in der Bestimmung des HbA1c-Wertes einen Zusatznutzen. So kann mit Hilfe des HbA1c-Wertes die Diabetesdiagnose mit einer einzigen – allerdings in jedem Fall durch einen Zweittest zu bestätigenden – Blutprobe unabhängig von der Tageszeit gestellt werden. Nachteilig sind relativ hohe Kosten der Untersuchung und deren potentielle Fehlinterpretationsmöglichkeiten: Hämoglobinopathien, Anämien und Erkrankungen, bei denen ein beschleunigter Umsatz der roten Blutkörperchen auftritt wie Leber- und Nierenerkrankungen sollten dem Arzt bereits vor Bestimmung bekannt sein. Erstere täuschen erhöhte, letztere unter Umständen pseudonormale Werte vor. Medikamentös ist der Wert auch durch Vitamine (Ascorbinsäure, Vitamin E) und Medikamente (z.B. Acetylsalicylsäure) oder aber auch durch eine Schwangerschaft beeinflussbar.

Es wird befürchtet, dass dem Benefit für neu erkannte Diabeteserkrankte eine große Gruppe von Personen gegenübersteht, die medikalisiert wird, ohne jedoch einen gesicherten Nutzen davon zu haben. Ein starker Indikator hierfür ist die Beobachtung, dass immer früher medikamentöse Therapieempfehlungen ausgesprochen werden, ohne dass entsprechende Evidenz hinsichtlich eines relevanten Nutzens für die Patienten nachgewiesen werden konnte.

Es ist auch nicht auszuschließen, dass das HbA1c mit dem Alter physiologisch ansteigt, vielleicht sogar ein Zeichen des Alterungsprozesses selbst ist. Während der Schwangerschaft ist die Verwendung des HbA1c-Wertes zur Diagnose eines Gestationsdiabetes nicht geeignet. Auch für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Typ-1-Diabetes ist das

HbA1c zur Diagnostik ungeeignet, verzögert eine rasche Intervention und ist insofern eine gefährliche Diagnostik, wenn zu seinen Gunsten auf die Bestimmung der Harnglukose verzichtet wird.

Empfehlungen

1. Bei Vorliegen von Diabetes-Symptomen (Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie) ist die Diabetesdiagnose primär durch Glukosemessung zu stellen.
2. Die Spezifität der HbA1c-Bestimmung ist groß genug, dass bei einem Wert $\geq 6,5\%$ die Diagnose Diabetes mellitus gestellt werden kann.
3. Bei Zuständen, die zur Verfälschung der HbA1c-Werte führen, ist die Diabetesdiagnose ausschließlich durch Glukosemessung zu stellen.
4. Die Durchführung eines OGTT bleibt seltenen Indikationen überlassen.

Die DEGAM teilt die Einschätzung der ADA und DDG in folgenden Aussagen:

5. Der Bedarf an epidemiologischer Forschung zu diesem Thema ist, vor allem hinsichtlich möglicher Besonderheiten in der deutschen Bevölkerung, noch erheblich.
6. Die Sensitivität der HbA1c-Bestimmung ist groß genug, dass bei einem Wert $< 5,7\%$ der Ausschluss der Diagnose Diabetes mellitus möglich ist.

Die HbA1c-Messung zur Diagnose des Diabetes mellitus sollte über die oben genannten „schwierigen Situationen“ hinaus ausschließlich bei Personen erfolgen, denen eine individualisierte Therapieplanung abhängig von ihren Risikofaktoren, z.B. im Sinne einer ARRIBA-Beratung angeboten wird.

Anders als die genannten nationalen diabetologischen Fachgesellschaften sieht die DEGAM für die Patientengruppe mit einem HbA1c-Wert von 5,7 bis 6,4% für eine weitergehende Diagnostik – z.B. Kontrollen in Abständen oder die Durchführung des OGTT – nur in Abhängigkeit vom globalen Risiko des Patienten und vor allem vom Alter eine Indikation.

Zum Umgang mit Grenzbereichen und dem OGTT

Der HbA1c-Wert von 5,7 bis 6,4% korreliert ähnlich wie die gestörte Nüchternglukose und die gestörte Glukosetoleranz mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Eine anti-hyperglykämische medikamentöse Therapie ist jedoch in einem solchen Grenzgebiet der Glykämie in der Regel weder indiziert noch zugelassen.

Allgemeine Beratungen zur Prävention bei vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren haben ihre Gültigkeit auch ohne Kenntnis des Ergebnisses eines oralen Glukosetoleranztestes. Dem Hausarzt steht die Option zu Verlaufskontrollen, z.B. in Ein- oder Zwei-Jahresfrist offen. Es kommt dadurch sehr sicher zu keinen relevanten Verzögerungen adäquater Therapien. Daher sollte der orale Glukosetoleranztest auf durch den Arzt festzulegende seltene Ausnahmen beschränkt bleiben.

Die DEGAM unterstreicht die aktuelle Empfehlung der WHO, keine Empfehlungen zur Durchführung eines OGTT für HbA1c-Werte unter 6,5% zu geben.

Dr. Til Uebel (Ittlingen)

Sprecher der Arbeitsgruppe Diabetes der DEGAM

Mitarbeit: Prof. Dr. Harald Abholz, (Düsseldorf), Prof. Dr. Erika Baum (Marburg),
Dr. Günther Egidi (Bremen), Dr. Bernd Hemming (Düsseldorf), Dr. Uwe Popert (Kassel),
Dr. Gernot Rüter (Benningen), Prof. Dr. med. Stefan Wilm (Witten)