

Die Bedeutung von Serumglukose, Uringlukose und HbA1c bei der Langzeitüberwachung juveniler Diabetiker

H. Böhles, H. Segerer

Universitätskinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. K. Stehr)

Zusammenfassung

Bei 43 insulinpflichtigen Diabetikern wurden postprandiale Serumglukosekonzentrationen, sowie die 24-Stundenglukoseausscheidung in den Urin mit der HbA1c Konzentration verglichen und auf ihre Aussagekraft im Rahmen einer Langzeitüberwachung der Stoffwechseleinstellung überprüft. Die anfänglich bestehende Korrelation zwischen postprandialer Serumglukosekonzentration und HbA1c ist nach Berechnung partieller Korrelationskoeffizienten, welche die Korrelation der Glukosekonzentrationen zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten ausschließt, nicht mehr haltbar. Zwischen HbA1c und der Ausscheidung von Glukose in den Urin konnte keine Korrelation festgestellt werden. Die Untersuchung zeigt, daß einzelne, postprandiale Serumglukosebestimmungen, sowie die Uringlukosemenge bei nur mäßiger Ausscheidung zu den Kontrollzeitpunkten, für die Langzeitüberwachung juveniler Diabetiker ohne Aussagekraft sind.

Im medizinischen Alltag werden bei juvenilen Diabetikern sowohl die Serumglukosekonzentration, als auch die in den Urin ausgeschiedene Glukosemenge zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung herangezogen. Verschiedene Autoren heben andererseits die Bedeutung von HbA1c, einem bei Diabetikern vermehrt auftretenden glykosylierten Hämoglobin, zur Langzeitbeurteilung der Stoffwechseleinstellung hervor (7, 9).

Die vorliegende Arbeit sucht die Aussagekraft einmaliger Konzentrationsbestimmungen von Glukose im Serum, sowie die in den Urin ausgeschiedene Glukosemenge gegenüber HbA1c abzugrenzen. Eine vorangestellte historische Einführung soll ein besseres Verständnis für die Bedeutung dieser Hämoglobinfraktion vermitteln.

The Value of Serum Glucose, Urine Glucose and HbA1c for Long Term Metabolic Information in Juvenile Diabetics

In 43 insuline dependent diabetics postprandial serum glucose concentrations as 24-hour glucose excretions have been determined. Their value for a long term metabolic information was compared to that of HbA1c concentrations. A correlation between postprandial serum glucose concentrations and HbA1c disappeared after calculation of the partial correlations. Those excluded the influence of an interrelationship among the individual serum glucose concentrations, at the time of different presentations for metabolic control, on the serum glucose to HbA1c relationship. There was no correlation between the concentrations of HbA1c and the amount of glucose excreted into the urine. The study shows that single determinations of postprandial serum glucose concentrations, as the excretion of small amounts of glucose into the urine are of no use for a long term metabolic information in juvenile diabetics.

Historische Einführung

Bis 1951 waren drei wesentliche menschliche Hämoglobine, das Hb A des Erwachsenen, das HbF des Neugeborenen und das HbS bei Sichelzellanämie, charakterisiert worden. 1955 fanden *Kunkel* u. Mitarb. (14) bei elektrophoretischer Auftrennung normalen Hämoglobins außer der Hauptfraktion noch kleinere Nebenkomponten. Durch säulenchromatographische Trennung gelang es *Allen* u. Mitarb. (1), sich vor der Hauptfraktion bewegendes Hämoglobin in drei Komponenten zu zerlegen. Von ihm wurde die erste Fraktion als HbAI und deren Komponenten in der Reihenfolge ihres Auftretens mit A_{1a}, b und c, sowie die zweite, anteilig größere Fraktion, mit HbAII bezeichnet. 1962 bemerkten *Huisman* et al. (11), daß bei Diabetikern die Hämoglobine der AI Gruppe anteilmäßig erhöht sind. Diese Beobachtung wurde von *Rahbar* u. Mitarb. (15) bestä-

tigt und hauptsächlich als eine Vermehrung von HbA1c erkannt (16).

Koenig u. Mitarb. (13) konnten einen linearen Zusammenhang zwischen Nüchternblutzucker und HbA1c feststellen.

Der grundlegende Entstehungsmechanismus von HbA1c war Gegenstand verschiedener Hypothesen:

1. Alterungshypothese

Clegg u. Mitarb. (5) hielten es für denkbar, daß die HbA1-Fraktion ausschließlich durch Alterungsvorgänge entstände.

2. Hypothese der genetischen Bedingtheit.

Die Vermutung, der erhöhte Hämoglobanteil A1 bei Diabetikern sei ein angeborenes Charakteristikum dieser Patienten, konnte durch *Tattersall* u. Mitarb. (18) an 16 eineiigen Zwillingen, von denen nur ein Zwilling an Zuckerkrankheit litt, widerlegt werden.

Bookchin u. Mitarb. (3) erkannten, daß die Enden beider β -Ketten des HbA1c-Moleküls mit einem Hexosemolekül substituiert sind. Durch Inkubationsversuche mit ¹⁴C-Glukose kamen *Bunn* u. Mitarb. (4) zu der Ansicht, daß HbA1c langsam aus HbA1I und Glukose gebildet wird. Diese Folgerung wurde durch *Gabbay* u. Mitarb. (8) bestätigt. *Dolhofer* u. Mitarb. (7) gelang die in vitro Synthese von HbA1c aus gereinigter HbA1I-Lösung durch Inkubation mit ¹⁴C-Glukose. Damit wurde bewiesen, daß die nicht enzymatische HbA1c-Bildung möglich ist.

Untersuchungsgut

Alle Patienten sind insulinpflichtige Diabetiker. Sie stehen in regelmäßiger (ca. sechswöchiger) Überwachung der Universitätskinderklinik Erlangen. Das Alter der untersuchten Patienten (n = 43; männlich: 23; weiblich: 20) lag zwischen 6 und 19 Jahren (\bar{x} = 12,3 Jahre; s = 3,6 Jahre). Die Dauer der Diabeteserkrankung reichte von 0 (neuentdeckte Patienten) bis zu 15 Jahren. Die Kontrolle der Meßwerte nach Alter und Geschlecht erfolgte durch Patienten unserer Klinik, bei denen ein Blutzuckertagesprofil keinen Hinweis auf eine Störung des Glukosestoffwechsels erbracht hatte. Patienten mit glukosehaltigen Infusionen waren von der Studie ausgeschlossen. Die Blutentnahme

zur Bestimmung von HbI und Serumglukose erfolgte im Rahmen der ambulanten Routinekontrollen, die jeweils nachmittags 1 bis 2 Stunden nach der mittäglichen Nahrungsaufnahme stattfanden. Zur Beurteilung der Stoffwechselsituation wurden postprandiale Blutzuckerwerte herangezogen. Die den Krankenblättern entnommenen Daten enthielten Angaben über die Ergebnisse der zurückliegenden, im Abstand von jeweils 6 bis 8 Wochen erfolgten Kontrolluntersuchungen. Neben den Blutzuckerbestimmungen lagen jeweils Uringlukosebestimmungen des vorausgegangenen Tages- und des Nachturins vor.

Methoden

Die Vorbereitung und nachfolgende säulenchromatographische Auftrennung des Hämoglobins erfolgte nach *Trivelli* u. Mitarb. (19). Serum- und Uringlukose wurden mit klinisch-chemischen Routinemethoden bestimmt.

Die Korrelationsberechnungen erfolgten mittels der Rechenanlage des Regionalen Rechenzentrums Erlangen. Die Signifikanz von Unterschieden wurde mit dem t-Test nach Student überprüft.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hämoglobin A1 – und der Serumglukosebestimmungen bei Diabetikern sowie Kontrollpersonen sind in Tab. 1 dargestellt.

HbA1c korrelierte signifikant mit den Komponenten A1 a + b (Diabetiker: $r = 0,54$; $p < 0,01$). Bei Diabetikern bestand eine signifikante Korrelation zwischen HbA1c und dem postprandialen Glukosespiegel (Abb. 1) ($r = 0,48$; $p < 0,01$) zum Zeitpunkt der HbA1c-Bestimmung (Zeitpunkt 0), sowie mit den postprandialen Glukosekonzentrationen, die bis zu 18 Wochen vor der HbA1-Bestimmung zu den ambulanten Kontrollterminen festgestellt wurden (Abb. 2).

Gleichzeitig muß aber eine signifikante Korrelation zwischen Serumglukose zum Zeitpunkt 0 und allen bei den ambulanten Kontrollen festgestellten Glukosekonzentrationen hervorgehoben werden.

Keine Korrelation konnte zwischen HbA1c und dem Alter der Patienten bzw. der Dauer ihrer Erkrankung gefunden werden. Bezüglich

Tabelle 1

	HbA1ab	HbA1c (% des Gesamthämoglobins)	HbA1abc	Serumglukose (mg / 100 ml)
Diabetiker \bar{x} (n = 43) s	3,14 0,83	9,90 2,77	13,04 3,29	221 128
Kontrollen \bar{x} (n = 43) s	2,52 0,49	5,52 1,03	8,02 1,29	101 28
Signifikanz	p < 0,001 t = 4,16	p < 0,001 t = 9,73	p < 0,001 t = 9,30	p < 0,001 t = 5,84

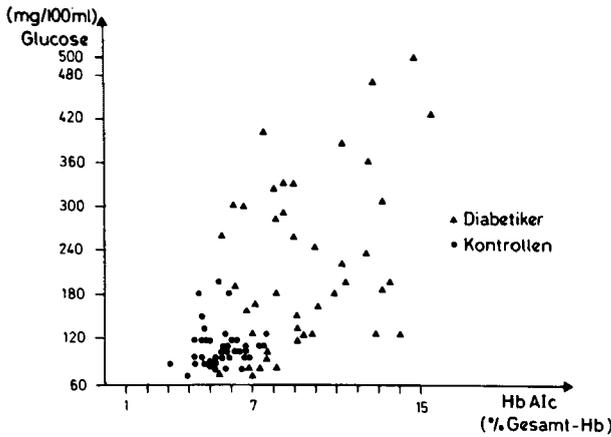


Abb. 1 Korrelation zwischen postprandialer Serumglukosekonzentration und HbA1c zum Zeitpunkt der Hämoglobinbestimmung

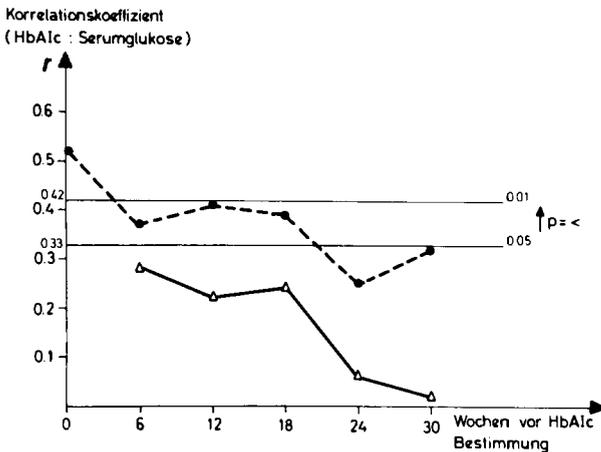


Abb. 2 Korrelationskoeffizienten (●) und partielle Korrelationskoeffizienten (Δ) zwischen HbA1c und postprandialer Serumglukosekonzentration zu den Zeitpunkten der ambulanten Kontrollvorstellung

der HbA1c-Konzentration bestand kein signifikanter Geschlechtsunterschied.

Die Uringlukoseausscheidung in den letzten 24 Stunden vor der Kontrollvorstellung betrug bei 213 Vorstellungen der 43 Patienten: $\bar{x} = 13,05$ g; $s = 16,76$ g pro 24 Stunden. Zwischen der in den Urin ausgeschiedenen Glukosemenge zum Zeitpunkt 0 und HbA1c konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Partieller Korrelationskoeffizient

Die berechneten Korrelationskoeffizienten zeigen, daß die HbA1-Konzentration sowohl von der aktuellen Serumglukosekonzentration (Zeitpunkt 0), wie auch von den Serumglukosespiegeln zu verschiedenen zurückliegenden Kontrollzeitpunkten abhängt. Um also den Einfluß jedes einzelnen der zurückliegenden Glukosewerte auf die aktuelle HbA1-Konzentration festzustellen, muß deshalb die Korrelation der Glukosekonzentrationen untereinander ausgeschaltet werden. Dies erfolgt durch die Berechnung eines partiellen Korrelationskoeffizienten. Dieser sagt etwas über den Einfluß eines Faktors auf einen Wert aus, dessen Konzentration von zwei oder mehreren Faktoren abhängig ist. Die partielle Korrelation zwischen HbA1c und den Glukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten der ambulanten Kontrollvorstellungen (Ausschaltung der Korrelation mit dem Glukosewert zum Zeitpunkt der Hb-Bestimmung) fällt unter die Signifikanzgruppe von $p < 0,05$ (Abb. 2).

Diskussion

Die von uns ermittelten HbA1-Konzentrationen (HbA1a+b; HbA1c) bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren (6, 13, 17). Mehrfach wurde berichtet, daß die Komponenten A1a und A1b eng mit der Konzentration von A1c korrelieren (6, 8). Dieses gleichsinnige Verhalten von HbA1a+b ermöglicht die Abschätzung des Kontrollzustandes diabetischer Patienten durch die alleinige und labortechnisch weniger aufwendige Erfassung der Gesamtfraction A1.

Auch die Korrelation von HbA1 zu den Serumglukosekonzentrationen am Tag der Blut-

entnahme entspricht den Ergebnissen anderer Autoren (6, 7, 10, 13). Da wir aber nicht wie diese die Hämoglobinkonzentration mit dem Nüchternblutzucker, sondern mit Postprandialwerten verglichen, die stärkeren Schwankungen unterworfen sind, durften wir nicht ebenso hohe Korrelationskoeffizienten wie *Koenig* u. Mitarb. (13) mit $r = 0,62$ oder *Ditzel* u. Mitarb. (6) mit $r = 0,79$, erwarten.

Die 24-Stundenausscheidung von Glukose im Urin gilt als zuverlässiger Parameter für den Kontrollzustand eines Diabetikers. Daher überrascht es zunächst, daß sich zwischen den Uringlukosekonzentrationen und den Hämoglobinkonzentrationen keine signifikante Korrelation ergab, wie sie von anderen Autoren (6, 8, 12) festgestellt wurde. Der entscheidende Unterschied zwischen diesen und den vorliegenden eigenen Ergebnissen liegt in der Höhe der Zuckermengen, die von den Patienten täglich ausgeschieden wurden. Sie bewegen sich zum größten Teil zwischen 50 und 150 g/Tag (8), während die Mehrzahl unserer Patienten lediglich eine Glukoseausscheidung um 13 g/Tag aufwies.

Die Überlegungen bezüglich der Beziehung zwischen *HbA1c* und den Glukosekonzentrationen zu den ambulanten Kontrollzeitpunkten, die zur Berechnung des partiellen Korrelationskoeffizienten führten machen auf die Ergebnisse von *Koenig* u. Mitarb. (13) aufmerksam. Nachdem diese Autoren eine signifikante Korrelation zwischen HbA1c und der Nüchternblutzuckerkonzentration festgestellt hatten ($r = 0,62$; $p < 0,001$), ergab sich nach Berechnung des partiellen Korrelationskoeffizienten unter rechnerischer Ausschaltung der bekannten Beziehung zwischen Nüchternblutzucker und Glukosetoleranztest eine deutliche Verschlechterung der Korrelation ($r = 0,22$; $p < 0,05$).

Schwarz et al. (17) stellten fest, daß keine Übereinstimmung der HbA1c-Konzentration mit einer akuten Erhöhung des Serumglukosespiegels besteht. Dagegen besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen HbA1c und den Werten eines Glukosetoleranztestes (2).

Aus unseren Berechnungen der partiellen Korrelationskoeffizienten kann in Analogie gefolgert werden, daß von einzelnen postprandialen

Serumglukosewerten, wie sie im Glauben an eine schnelle Beurteilungsmöglichkeit in der medizinischen Praxis geübt werden, nicht auf die HbA_{1c}-Konzentration und damit auf die Stoffwechseleinstellung geschlossen werden kann.

Somit muß die Aussagekraft postprandialer Glukosekonzentrationen hinsichtlich der Beurteilung der diabetischen Stoffwechselsituation stark eingeschränkt werden.

Weiterhin folgern wir, entsprechend der fehlenden Korrelation zwischen der Uringlukoseausscheidung und HbA_{1c}, daß erst bei längerer und starker Überhöhung der Ausscheidung eine Aussage über die Langzeiteinstellung des Stoffwechsels gemacht werden kann.

Literatur

- 1 Allen, W.A., W.A. Schroeder, J. Balog: Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal hemoglobin. *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 1628
- 2 Bunn, H.F., D.N. Haney, K.H. Gabbay: Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A_{1c}. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 67 (1975) 103
- 3 Bookchin, R.M., M.P. Gallop: Structure of hemoglobin A_{1c}: Nature of the N-terminal β -chain blocking group. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 32 (1968) 86
- 4 Bunn, H.F., D.N. Haney, S. Kamin, K.H. Gabbay, P.M. Gallop: The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J. Clin. Invest.* 52 (1976) 1952
- 5 Clegg, N.D., W.A. Schroeder: A chromatographic study of the minor components of normal adult human hemoglobin including a comparison of hemoglobin from normal and phenylketonuric individuals. *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 6065
- 6 Ditzel, J., J.J. Kjaergaard: HbA_{1c} concentration after initial insulin treatment for newly discovered diabetics. *Brit. Med. J.* 1 (1978) 741
- 7 Dolhofer, R., A. Städele, O.H. Wieland: Clinical and biochemical studies on the significance and formation of hemoglobin A_{1c} and A_{1a+b} in diabetes mellitus. *Klin. Wochenschr.* 55 (1977) 945
- 8 Gabbay, K.H., K. Hasty, J.L. Breslow, R.C. Ellison: Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44 (1977) 859
- 9 Gonen, B., H. Rockman, S.P. Tanega, A.H. Rubinstein: Correlation between hemoglobin A₁ levels and clinical assessment of diabetic control. *Diabetes* 26 (1977) 368 Abstr.
- 10 Graf, R., D. Porte: Glycosylated hemoglobin as an index of glycemia independent of plasma insulin in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 26 (1977) 368 Abstr.
- 11 Huisman, T.H.J., A.M. Dozy: Studies on the heterogeneity of hemoglobin. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J. Lab. Clin. Med.* 60 (1962) 302
- 12 Koenig, R.J., C.M. Peterson, R.L. Jones, C. Sauddek, Lehrman: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 295 (1976) 417
- 13 Koenig, R.J., C.M. Peterson, C. Kilo, A. Cerami, Williamson: Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 25 (1976) 230
- 14 Kunkel, H.G., G. Wallenius: New hemoglobin in normal adult blood. *Science* 122 (1955) 288
- 15 Rahbar, S.: An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin. Chim. Acta* 22 (1968) 296
- 16 Rahbar, S., O. Blumenfeld, H.M. Ranney: Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 36 (1969) 838
- 17 Schwartz, H.C., K.C. King, A.L. Schwartz, D. Edmunds: Effects of pregnancy on hemoglobin A_{1c} in normal, gestational diabetic and diabetic women. *Diabetes* 25 (1976) 1118
- 18 Tattersall, R.B., D.A. Pyke, H.M. Ranney, S.M. Bruckheimer: Hemoglobin components in diabetes mellitus: Studies in identical twins. *New Engl. J. Med.* 293 (1975) 1171
- 19 Trivelli, L.A., H.M. Ranney, H.T. Lai: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 284 (1971) 353