

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20925>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Problemen bij de interpretatie van het percentage geglyceerd hemoglobine bij patiënten met diabetes mellitus

C.J.J.TACK EN J.A.LUTTERMAN

Dames en Heren,

Bij de behandeling van diabetes mellitus staat vast dat door een zo goed mogelijke metabole instelling de kans op het ontstaan of toenemen van microvasculaire complicaties wordt verminderd.¹ Bij het nastreven hiervan zijn patiënteneducatie, controle door de patiënt zelf, flexibele schema's voor insuline-injectie en zelfregulatie belangrijke hulpmiddelen. Van groot belang is ook een regelmatige evaluatie van de gemiddelde metabole instelling.² Naast de door de patiënt zelf verrichte meting van de bloedglucosewaarden vormt de bepaling van het percentage geglycosyleerd, of liever geglyceerd, hemoglobine een essentieel onderdeel hiervan. De term 'geglyceerd' refereert aan een aantal hemoglobinecomponenten die ontstaan door binding van het eiwitmolecuul met glucose, en die op grond van fysische eigenschappen te scheiden zijn van het normale hemoglobine (HbA₀). Deze hemoglobinecomponenten, voor het eerst geïsoleerd in 1958, bestaan uit HbA_{1a}, HbA_{1b} en HbA_{1c}, tezamen HbA_{1(a+b+c)} ofwel HbA₁. Het HbA_{1c}-gedeelte vormt kwantitatief verreweg de belangrijkste component.³

Niet-enzymatische binding van glucose aan eiwit is een proces dat leidt tot irreversibele biochemische veranderingen. Dit gaat in principe levenslang door; het is een verouderingsproces in de bloedcel ('browning'): wanneer een erythrocyt het beenmerg verlaat, is dus nog geen glycering opgetreden, maar naarmate de cel ouder wordt, neemt het percentage hemoglobine dat geglyceerd is toe. Deze toename is sneller wanneer de gemiddelde glucoseconcentratie hoger is.

In de jaren zestig werd voor het eerst beschreven dat de concentratie geglyceerde hemoglobinecomponenten verhoogd was bij patiënten met diabetes mellitus, en vanaf 1976 is aangetoond dat de hoogte van het percentage HbA_{1(c)} een goede maat is voor de gemiddelde bloedglucoseconcentratie over een periode van circa de halve levensduur van de erythrocyt, dus 6-8 weken.⁴

Er bestaan verschillende meettechnieken voor het bepalen van het geglyceerd hemoglobine, met verschillende referentiewaarden; momenteel wordt meestal de HbA_{1c}-component bepaald.^{5,6} De bepaling is onbetrouwbaar wanneer er afwijkingen in de hemoglobinestructuur bestaan (hierop komen wij verderop terug). Minder be-

kend is dat allerlei factoren die de gemiddelde leeftijd van erythrocyten beïnvloeden weliswaar de bepaling zelf niet storen, maar wel van invloed kunnen zijn op de uitkomst van de bepaling. Aan de hand van een aantal patiënten willen wij u in deze klinische les op enkele van deze factoren opmerkzaam maken.

Patiënt A, een man geboren in 1926, bekend wegens diabetes mellitus type II vanaf 1985, werd in 1992 verwezen naar onze polikliniek voor behandeling met insuline, omdat met orale bloedglucoseconcentratie-verlagende middelen de instelling van de diabetes onvoldoende leek te worden. Allereerst leerde de patiënt zelf zijn bloedglucosewaarden te controleren; verder werd zijn dieet nog eens systematisch doorgenomen. De HbA_{1c}-waarde (als percentage van de totale hoeveelheid HbA) was 8,9-9,4% (in ons ziekenhuis wordt die waarde chromatografisch gemeten met behulp van een 'high pressure liquid chromatography' (HPLC)-methode (Dia-Mat, BioRad, Veenendaal), met als referentiewaarden 4,8-6,3%). Een half jaar later werd aanvullend laboratoriumonderzoek verricht in verband met algemene malaise en buikklasten: patiënt bleek onder andere anemie te hebben. Hoewel de bloedglucosewaarden hoger waren dan tevoren: 17,4-19,4 mmol/l, was de HbA_{1c}-waarde nu 5,3%. Bij verdere analyse bleek dat patiënt een idiopathische auto-immuun-hemolytische anemie had (de directe Coombs-reactie was positief; andere uitslagen waren: Hb: 5,8 mmol/l; reticulocyten: 42-58 promille; lactaatdehydrogenase (LDH) rond 400 U/l (normaal: < 330); haptoglobine: niet aantoonbaar). Patiënt werd behandeld met corticosteroiden en de diabetes werd ingesteld op insuline. Hoewel de door patiënt zelf gemeten bloedglucosewaarden vrij constant waren: tussen 4 en 14 mmol/l, bleef de HbA_{1c}-uitslag erg laag: altijd onder de 4,3%, minimaal zelfs 2,2%. In die periode bleef ook de hemolyse actief. Met hogere doses dexamethason kwam de hemolyse ten slotte in remissie. Sindsdien ligt de HbA_{1c}-waarde in de verwachte orde van grootte van 7,6-8,8% (figuur 1).

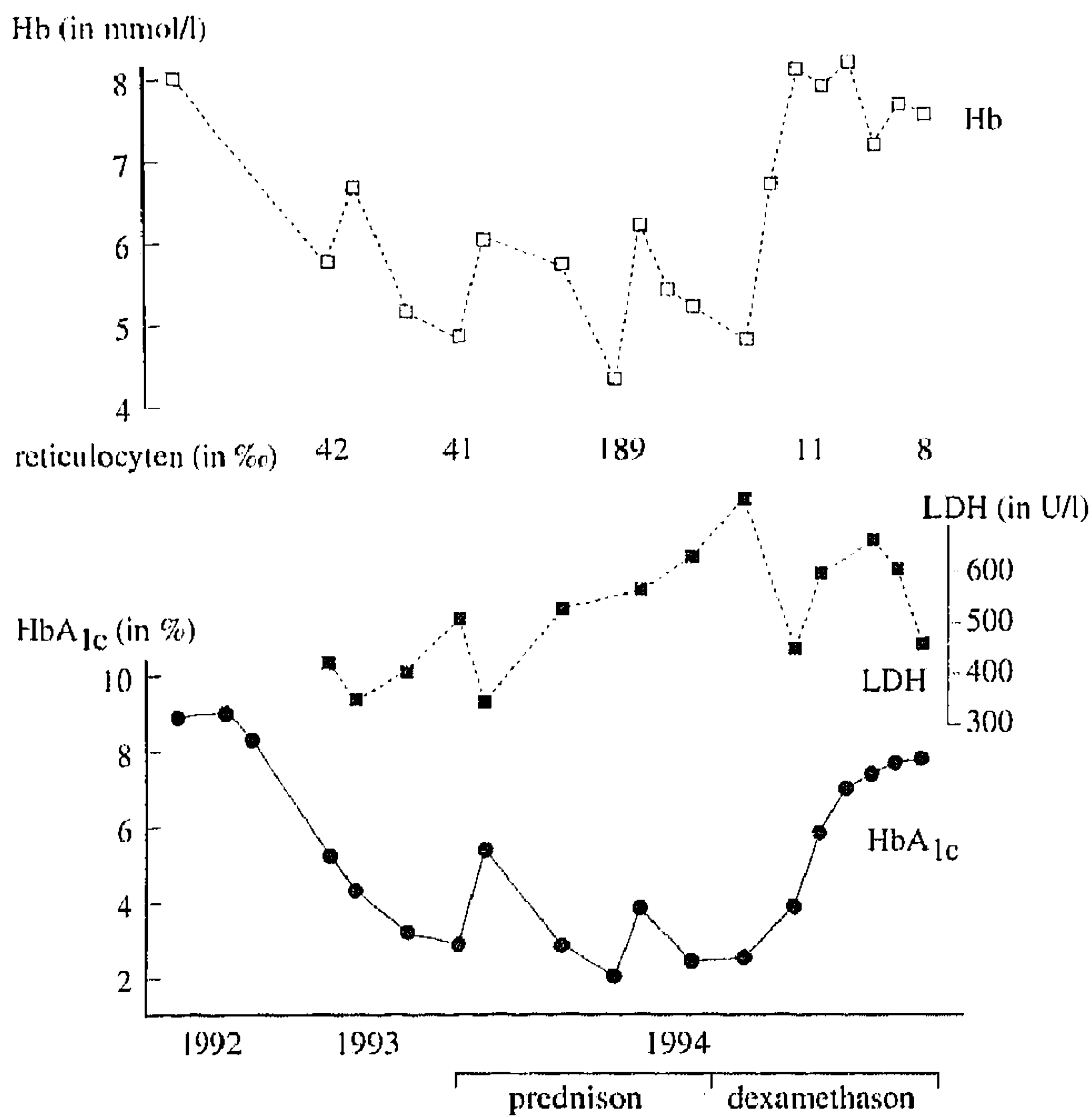
Commentaar. De (sterk) verlaagde HbA_{1c}-waarde bij deze patiënt is dus toe te schrijven aan de ernstige hemolyse, waardoor er een sterk verkorte levensduur van de erythrocyten ontstond en de gemiddelde leeftijd van de cellen laag bleef.

Patiënt B, een man geboren in 1921, werkzaam in Gabon, was sedert 1975 bekend wegens diabetes mellitus type II en gebruikte daarvoor glibenclamide 5 mg 3 dd. Hij bezocht ons spreekuur voor tropische ziekten in 1994, me-

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Kliniek voor Interne Ziekten, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

C.J.J.Tack en dr.J.A.Lutterman, internisten.

Correspondentie-adres: C.J.J.Tack.



FIGUUR 1. Grafische weergave van het beloop in de tijd (horizontale as) van de enkele laboratoriumwaarden bij patiënt A: hemoglobineconcentratie (Hb), het promillage reticulocyten, de serumactiviteit van lactaatdehydrogenase (LDH; rechter verticale as) en de HbA_{1c}-uitslag (als percentage van de hoeveelheid HbA). Merk op dat de HbA_{1c}-waarde min of meer parallel loopt aan de Hb-concentratie.

de vanwege 3 ernstige malaria-aanvallen, respectievelijk 2, 3 en 8 maanden tevoren. De gemeten bloedglucose-spiegel bleek bij herhaling meer dan 25 mmol/l te bedragen, de HbA_{1c}-waarde echter 'slechts' 6,3%. Poliklinisch werd de diabetes ingesteld op insuline, waarmee acceptabele glucosewaarden werden verkregen. Het HbA_{1c}-percentage steeg tot 7,1.

Commentaar. De verklaring voor deze ogenschijnlijk tegenstrijdige bevindingen is: door de herhaaldelijk doorgemaakte malaria-infecties heeft waarschijnlijk een sterke hemolyse plaatsgevonden. Inmiddels was de Hb-concentratie weer hersteld. (Bij het eerste bezoek was de Hb-waarde licht verlaagd (6,7 mmol/l), later was deze 7,0 mmol/l; andere uitslagen waren: reticulocyten: 14 promille; hoge antistoftiter tegen malaria, dikke-druppelpreparaten: negatief.) Door deze versnelde aanmaak is de gemiddelde levensduur van de erythrocyten waarschijnlijk gering geweest, waardoor het HbA_{1c}-waarde ten onrechte laag leek. Overigens is patiënt inmiddels weer in goede toestand teruggekeerd naar Gabon.

Bij patiënt C, een man geboren in 1928, werd in 1978 de ziekte van Rendu-Osler gediagnostiseerd; als gevolg van deze ziekte had hij ernstige, recidiverende epistaxis en mede daardoor chronisch gastro-intestinaal bloedverlies. Frequent trad er een ijzerebreksanemie op, waarvoor patiënt de laatste jaren onderhoudstherapie kreeg

met ferrofumaraat. De in 1981 geconstateerde diabetes mellitus type II (bij overgewicht) werd sinds 1986 behandeld met insuline. Opvallend was dat de bloedglucosewaarden die patiënt zelf bepaalde telkens tussen 15 en 20 mmol/l lagen, terwijl de HbA_{1c}-uitslagen niet erg hoog waren: tussen 7,8 en 8,1%.

Commentaar. Waarschijnlijk is de verklaring voor het verschil tussen Hb- en HbA_{1c}-waarden bij deze patiënt dat door het chronisch gastro-intestinaal bloedverlies in combinatie met de ijzersuppletie de bloedaanmaak is toegenomen met een gemiddeld jonge populatie erythrocyten: de HbA_{1c}-waarde is dus waarschijnlijk ten onrechte laag.

Bij patiënt D, een vrouw geboren in 1958, werd in 1970 diabetes mellitus type I gediagnostiseerd, en in 1973 reumatoïde artritis. De diabetes was met diverse insulineregimes, onder andere continue subcutane insuline-infusie en multipiele injectietherapie, goed gereguleerd: de uitslag van HbA_{1c} lag meestal rond 7,5-8,0%. In 1990 werd patiënte in verband met een exacerbatie van het reuma behandeld met sulfasalazine 1000 mg 2 dd. Opvallend was dat hierna de HbA_{1c}-waarde daalde tot 4,5-5%, terwijl de door patiënte dagelijks vervaardigde glucosedagprofielen onveranderd leken. Ook de fructosamineconcentratie bleef duidelijk verhoogd, circa 380 µmol/l (normaalwaarde in ons laboratorium < 280). (Op de bepaling van fructosamine komen wij verderop terug.) In 1992 werd de sulfasalazine-inname gestaakt omdat het reuma al langere tijd in remissie was. De HbA_{1c}-waarde steeg weer tot 7,5-9,0%. In de loop van 1994 kreeg patiënte opnieuw een exacerbatie van het reuma, waarvoor zij opnieuw behandeling met sulfasalazine kreeg. Bij wettelijk laboratoriumonderzoek bleek dat het HbA_{1c}-percentage opnieuw daalde. De sulfasalazinetherapie bleek hemolyse te induceren (hetgeen onder andere bleek uit een sterke daling van de haptoglobineconcentratie; haptoglobine is een serumeiwit dat vrij Hb bindt). De fructosamineconcentratie veranderde niet. Het verloop van de laboratoriumwaarden is grafisch weergegeven in figuur 2.

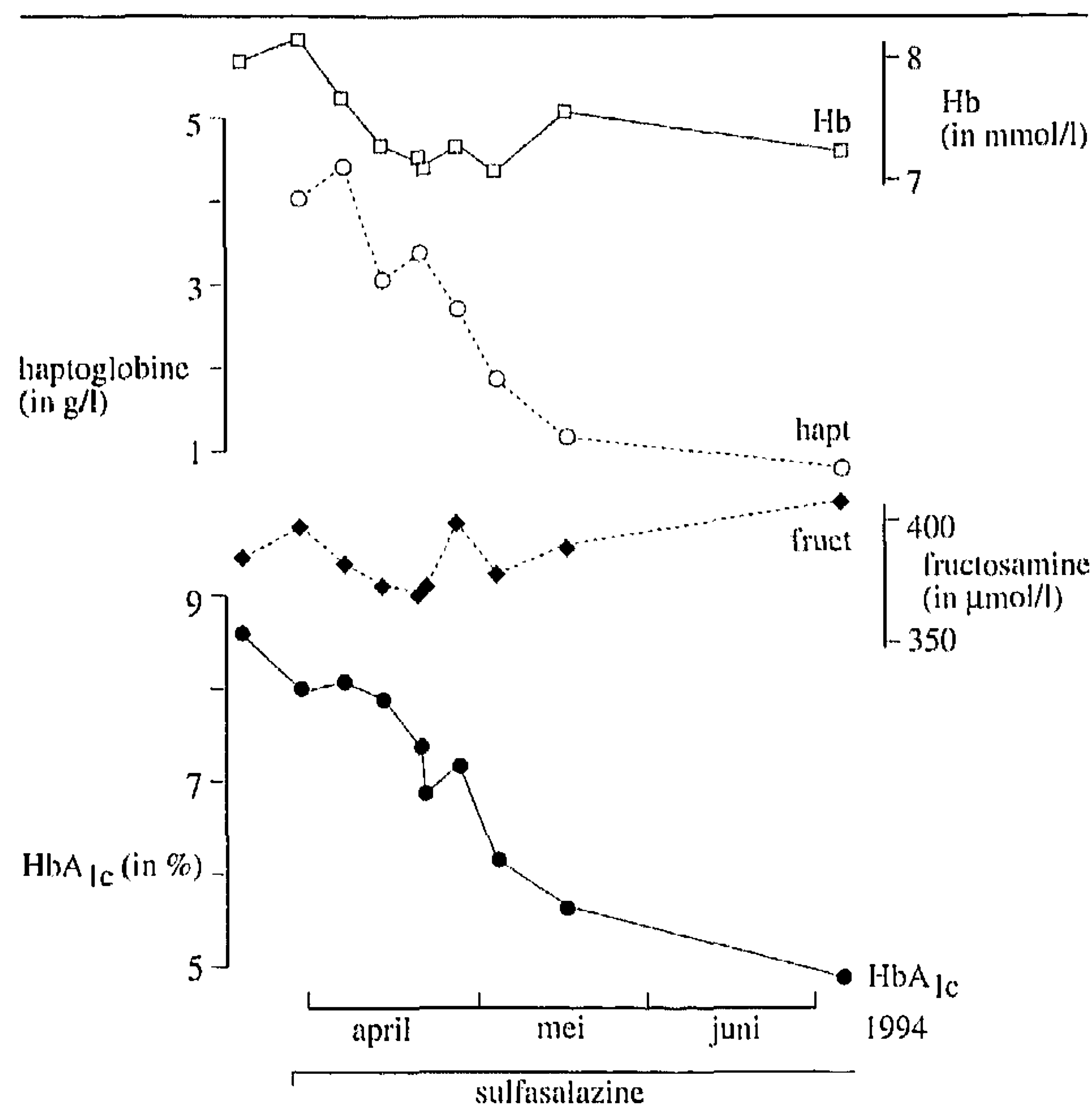
Commentaar. Hemolyse is inderdaad een bekende bijwerking van sulfasalazine, waarschijnlijk van de sulfapyridinecomponent van het middel.

Patiënt E, een vrouw geboren in 1928, werd opgenomen op de afdeling Dermatologie in verband met een ernstige parapemphigus, die werd behandeld met hoge doseringen corticosteroiden en tijdelijk met azathioprine. Tijdens de periode van het steroïdgebruik ontstond diabetes mellitus, die aanvankelijk werd behandeld met orale middelen, later met insuline. De corticosteroiddoserings werd verlaagd; aanvullend werd patiënte voor haar huidziekte behandeld met dapson. Poliklinisch kon de behandeling met insuline worden gestaakt; door patiënte zelf gemeten bloedglucosewaarden waren normaal tot licht verhoogd. Opvallend was dat de HbA_{1c}-uitslag telkens extreem laag was: 2,5-2,8%. De fructosamineconcentratie bleek echter ongeveer normaal: 270-291 µmol/l.

Commentaar. Ook bij deze patiënte was de verklaring voor de tegenstrijdige laboratoriumuitslagen gelegen in een sterke hemolyse, een bekende bijwerking van dapsone, die inderdaad ook bij patiënte bleek te bestaan (Hb: 6,9 mmol/l; reticulocyten: 32 promille; LDH: 506 U/l; haptoglobine < 0,03 g/l).

Bij deze 5 diabetespatiënten werd de hoogte van het HbA_{1c}-percentage zodanig beïnvloed dat het gemiddelde glykemische niveau werd onderschat. Er bestond enerzijds een verkorte overlevingsduur van de erythrocyten, op basis van hemolyse ofwel op basis van chronisch bloedverlies; anderzijds was er sprake van een toegenomen aanmaak van jonge cellen. Daardoor waren de erythrocyten gemiddeld jong. Wanneer men zich van deze factoren niet bewust is, zal de mate van metabole diabetesregulatie verkeerd worden ingeschat. Klinische situaties waarbij er sprake is van hemolyse zijn niet zeldzaam, vooral omdat tal van medicamenten hemolyse als bijwerking hebben. Blijkbaar is het niveau van de HbA_{1c}-waarde een vrij gevoelige graadmeter voor hemolyse (eigenlijk voor de daaropvolgende compensatoire erythropoëse); uit figuur 2 blijkt dat de daling van de HbA_{1c}-waarde welhaast parallel loopt aan die van de haptoglobineconcentratie.

In klinische situaties met een versnelde bloedaanmaak is het HbA_{1c}-percentage dus geen betrouwbare maat voor de diabetesregulatie. Er zijn eerdere, zij het spaar-



FIGUUR 2. Grafische weergave van het beloop in de tijd (horizontale as) van enkele laboratoriumwaarden bij patiënt D: hemoglobineconcentratie (Hb), haptoglobineconcentratie (hapt), fructosamineconcentratie (fruct) en HbA_{1c}-percentage, vóór en tijdens gebruik van sulfasalazine. Duidelijk is dat tijdens de behandeling met sulfasalazine de concentratie van fructosamine niet verandert, maar dat het percentage HbA_{1c} daalt. Verder valt op dat deze daling vrijwel parallel loopt met de daling van de haptoglobineconcentratie.

zame vermeldingen in de literatuur van daling van de HbA_{1c}-waarde door acuut bloedverlies,⁷ of door hemolyse.⁸ Behalve hemolyse kunnen ook andere oorzaken van een versnelde aanmaak van erythrocyten het percentage HbA_{1c} verlagen, bijvoorbeeld behandeling van ijzergebreksanemie of pernicieuze anemie.⁹ De gerapporteerde veranderingen, waargenomen bij overigens gezonde personen, zijn relatief gering. Het is plausibel dat de HbA_{1(c)}-waarde sterker zal worden beïnvloed bij het gelijktijdig bestaan van diabetes mellitus.

Beïnvloeding van de hoogte van het HbA_{1c}-percentage door het gebruik van medicamenten is slechts weinig gemeld. Recentelijk is beschreven dat gebruik van dapsone de bepaling van het HbA_{1c} stoorde, overigens zonder dat werd aangetoond dat hier hemolyse bestond.¹⁰ Van sulfonamide-derivaten is goed bekend dat ze hemolyse kunnen induceren.¹¹ Hemolyse als bijwerking van sulfasalazine is vrij bekend uit de literatuur van inflammatoire darmziekten,¹² en is ook in de reumatologische literatuur gemeld.¹³ Hoewel de hemolyse gering is, is de invloed ervan op het percentage HbA_{1c} blijkbaar aanzienlijk; daarom mag dit percentage ook in deze situatie niet gebruikt worden als maat voor metabole regulatie. Bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie kan door medicamenten geïnduceerde hemolyse nog sterker zijn en zal deze wellicht nog eerder optreden; deze aandoening is in ons land echter zeldzaam.

Het is van belang te bedenken dat de beschreven interferenties niet berusten op een bepalingsfout; in essentie zal met iedere bepalingsmethode het 'foutief lagere' HbA_{1c}-percentage gevonden worden. Een stoornis die wél berust op interferentie met de bepalingsmethode is die welke optreedt bij de meting van het HbA_{1c}-percentage wanneer hemoglobinevarianten bestaan (zoals sikkelcelanemie en tal van andere ziekten die worden gekenmerkt door hemoglobinevarianten), maar ook dat zijn in ons land weinig voorkomende situaties.^{14 15} De invloed op de uitkomst van de bepaling varieert sterk en is afhankelijk van de gebruikte bepalingsmethode en de aard van de hemoglobinevariant. Zowel 'foutief' verhoogde als verlaagde waarden zijn beschreven. Overigens is het van belang op te merken dat de meeste HPLC-bepalingsmethoden (in ons land frequent gebruikt) het bestaan van hemoglobinevarianten ook zelf detecteren.

Er bestaat geen goed alternatief voor de bepaling van HbA_{1c} als maat voor de gemiddelde metabole controle bij patiënten met diabetes mellitus. Er bestaan wel bepalingsmethoden die kwantitatief geglyceerd albumine of andere serumeiwitten meten, maar de waarde in de dagelijkse praktijk is veel minder goed omschreven. Bovendien moet worden gevreesd dat de uitkomst ook afhankelijk zal zijn van de actuele hoogte van de albumineconcentratie, een graadmeter die zo mogelijk nog variabelere is dan de Hb-concentratie. Een andere methode, bekend als de fructosamintest, maakt gebruik van de eigenschap van ketoaminen (de glyceringsprodukten) om als reducerende stof te werken in alkalische oplossingen. De test is simpel, snel uitvoerbaar, goedkoop en goed reproduceerbaar. De specificiteit van de bepaling is

echter een belangrijk punt van zorg.¹⁶ Er bestaat een matige correlatie met het HbA_{1c}-percentage, en de uitkomst is afhankelijk van korte-termijnfluctuaties van serum-eiwitten.¹⁷ Bovendien is het spreidingsgebied van de fructosaminewaarden bij diabetespatiënten kleiner dan dat van de HbA_{1c}-waarden. In situaties waarbij er een duidelijke discrepantie tussen de bloedglucosewaarden en het HbA_{1c}-percentage bestaat, zoals bij de door ons beschreven patiënten, kan de fructosamineconcentratie mogelijk enige aanvullende informatie verschaffen.

Dames en Heren, wij hebben u de ziektegeschiedenis gepresenteerd van enkele patiënten die naast diabetes mellitus door verschillende oorzaken hemolyse en (of) chronisch bloedverlies hadden. Door de daarbij ontstane verkorte levensduur van erythrocyten, in combinatie met toegenomen aanmaak, daalde het HbA_{1c}-percentage, waardoor het gemiddelde glykemische niveau dreigde te worden onderschat. In de beschreven situaties was de HbA_{1c}-uitslag niet geschikt als graadmeter van metabole controle. Deze klinische situaties zijn zeker niet zeldzaam en verdienen wellicht meer aandacht.

LITERATUUR

- 1 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive 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.
- 2 Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;323:1021-5.
- 3 Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976;57:1652-9.
- 4 Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.

- 5 Pickup JC, Crook MA, Tutt P. Blood glucose and glycated haemoglobin measurement in hospital: which method? *Diabetic Med* 1993;10:402-11.
- 6 Weykamp CW, Penders ThJ, Miedema K, Muskiet FAJ, Slik W van der. Standardization of glycohemoglobin results and reference values in whole blood studied in 103 laboratoria using 20 methods. *Clin Chem* 1995;41:82-6.
- 7 Starkman HS, Wacks M, Soeldner JS, Kim A. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. *Diabetes Care* 1983;6:291-4.
- 8 Horton BF, Huisman THJ. Studies on the heterogeneity of haemoglobin. VII. Minor haemoglobin components in haematological diseases. *Br J Haematol* 1965;11:296-304.
- 9 Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) in iron- and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 1990;227:133-6.
- 10 Bertholon M, Mayer A, Francina A, Thivolet CH. Interference of dapsone in HbA_{1c} monitoring of a type 1 diabetic patient with necrobiosis lipoidica [letter]. *Diabetes Care* 1994;17:1364.
- 11 Wijngaarden JB, Smith LH, Benneth JC, editors. *Cecil textbook of internal medicine*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992:863, 869.
- 12 Hees PAM van, Elferen LW van, Rossum JM van, Tongeren JHM van. Hemolysis during salicylazosulfapyridine therapy. *Am J Gastroenterol* 1978;70:501-5.
- 13 Wijnands MJH, Nuvet-Zwart IH, Riel PLCM van, Hof MA van 't, Gribnau FWJ, Putte LBA van de. Hemolysis during low-dose sulfasalazine treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 1991;20:52-7.
- 14 Goujon R, Thivolet C. Glycation of hemoglobin C in the heterozygous state in diabetic patients [letter]. *Diabetes Care* 1994;17:247.
- 15 Eberentz-Lhomme C, Ducrocq R, Intrator S, Elion J, Nunez E, Assan R. Haemoglobinopathies: a pitfall in the assessment of glycosylated haemoglobin by ion-exchange chromatography. *Diabetologia* 1984;27:596-8.
- 16 Furuseth K, Bruusgaard D, Rutle O, Vaaler S. Fructosamine cannot replace HbA_{1c} in the management of type 2 diabetes (NIDDM). *Scand J Prim Health Care* 1994;12:219-24.
- 17 McCance DR, Clarke KC, Kennedy L. Serum fructosamine in uraemia, myeloma and acute inflammatory disorders - relationship to serum glucose and albumin levels. *Ann Clin Biochem* 1989;26:63-8.

Aanvaard op 6 juni 1995

Commentaren

Over muizen en mensen: de pathogenese en behandeling van adipositas in genetisch perspectief

H. PIJL EN A. E. MEINDERS

Adipositas vormt een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. Een groeiend aantal mensen in Nederland is adipeus. De metabole gevolgen van (met name viscerale) vetstapeling kunnen bijdragen aan het ontstaan van diabetes mellitus type II, cardiovasculaire ziekte en verscheidene typen maligniteit.

De pathogenese van adipositas bij mensen is niet duidelijk. Dat maakt de behandeling moeilijk. De recente

identificatie van een 'nonsense'-mutatie van een gen op chromosoom 6 bij adipeuze muizen en de identificatie van een homoloog humaan gen dragen in belangrijke mate bij aan de begripsvorming inzake de pathogenese van adipositas.¹ Welke gevolgen heeft deze vondst voor de ideeën met betrekking tot de pathogenese en de behandeling van adipositas bij mensen?

DE 'ADIPOSTAAT'

Het lichaamsgewicht van mens en dier is in normale omstandigheden vrijwel stabiel. Opslag van energie in de vorm van triglyceriden in vetweefsel vindt plaats indien er meer energie wordt ingenomen dan er wordt ver-

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Dr.H.Pijl en prof.dr.A.E.Meinders, internisten.

Correspondentie-adres: dr.H.Pijl.