

---

# Valkuilen bij interpretatie van HbA1c

**In de beoordeling van de diabetescontrole van onze patiënten met diabetes type 2 speelt de uitslag van het HbA1c een belangrijke rol. Dat is ook het geval bij de beslissing of de behandeling van diabetes type 2 wel of niet geïntensiveerd moet worden. Van belang is dus goed inzicht te hebben in de factoren die - naast de glykemische instelling - invloed hebben op het HbA1c.**

*Door:  
Roelf Holtrop  
Huisarts  
Overname vanuit EADV  
magazine mei 2014*

**HbA1c ontstaat door niet-enzymatische glycering van het N-valine residu aan het uiteinde van de bètaketen van het hemoglobine in de erythrocyt.** Bij sommige patiënten verloopt de glycering sneller dan bij andere. Het reflecteert de langer bestaande bloedglucosespiegels; het ontstaansproces van het HbA1c vormt een parallel met de processen in andere weefsels die betrokken zijn bij de diabetesgerelateerde complicaties. De proportie van het HbA1c ten opzichte van het totale hemoglobine levert een klinisch bruikbare indicatie voor de gemiddelde glykemie over de glykemische instelling in de voorafgaande zes tot acht weken aan het moment van bepaling. Ook voor de inschatting van het risico op diabetes-gerelateerde complicaties kan het HbA1c informatief zijn.

## **Onafhankelijke maat**

Glycering vindt gestaag plaats gedurende de levensduur (110120 dagen) van de erythrocyt. Het HbA1c wordt voor 50 procent bepaald door het niveau van het bloedglucose in de 30 dagen voorafgaand aan de bepaling. De 30 tot 60 dagen en de 60 tot 120 dagen voorafgaand aan de HbA1c-

meting dragen elk voor 25 procent bij. In de vijftiger jaren kon door middel van electroforese een hemoglobinefractie van HbA0 worden onderscheiden die men HbA1 noemde en die weer in diverse subfracties uiteenviel. In 1958 kon bij diabetespatiënten, als subfractie van het HbA1, een verhoogde hemoglobinefractie geïdentificeerd worden die men HbA1c noemde. Het HbA1c werd daarna al snel gebruikt als onafhankelijke maat voor de metabole controle van mensen met diabetes mellitus. Aan de hand van het HbA1c kan een inschatting worden gemaakt van de gemiddelde bloedglucoseconcentratie gedurende de laatste zes tot acht weken. Het geeft hiermee een inzicht in de glykemische regulatie dat met incidentele glucosemetingen net verkregen kan worden.

Het HbA1c werd tot april 2010 uitgedrukt in een getal met procenten, maar nu in mmol/mol. Voor omrekenen is een tabel beschikbaar: [www.nieuwedidiabeteswaarde.nl](http://www.nieuwedidiabeteswaarde.nl). Soms kan het handig zijn voor de patiënten om het HbA1c weer te vertalen naar het bijbehorende gemiddelde bloedglucose (tabel 1).

HbA1c in %	HbA1c in mmol/mol	Komt ongeveer overeen met	Gemiddelde bloedglucose laatste 2-3 mnd in mmol/l
11	97		17
10	86		14
9	75		12
8.5	69		11
8	64		10
7.5	57		9
7	53		8
6.5	48		7
6	42		6
5	31		4.5

Tabel 1: relatie tussen oude en nieuwe HbA1c  
<http://www.diep.info/Diabetes-educatie-Behandeling-en-management-Nadere-info-Meer-over-HbA1c>

### Nuchtere glucose

Door internationale organisaties (onder andere de American Diabetes Association) is vanaf 2009 het HbA1c voorgesteld als eerste keuzediagnosticum voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus. Het HbA1c wordt in Nederland vooralsnog hiervoor niet gebruikt. Reden om ervan af te zien zijn onder meer de biologische variatie in het HbA1c en invloed van fysiologische veranderingen hierop. Een aantal studies laat zien dat de sensitiviteit van een nuchtere glucose iets hoger ligt dan die van het HbA1c. Wel is mogelijk de specificiteit van het HbA1c wat hoger dan die van de nuchtere glucose bepaling. De eerste lijn doet het nu met een nuchtere glucose als diagnostisch criterium.

Hoewel het HbA1c een betrouwbare indicator is over de gemiddelde glykemische controle van de recente voorafgaande periode geeft het geen inzicht in het dagpatroon van het bloedglucoseverloop. Deze laatste informatie is van belang voor bijvoorbeeld aanpassing van de insulinedosering in het spuitschema. Wel is er een correlatie tussen

de gemiddelde dagelijkse bloedglucose en het HbA1c. Ook is aangetoond dat naar mate het HbA1c dichterbij de streefwaarde komt, de postprandiale hyperglykemische pieken in belangrijker mate bijdragen aan het HbA1c dan de nuchtere bloedglucose, die een afspiegeling is van de glucoseregulatie tijdens de nachtelijke uren (Monnier, 2003). Dit moet het voor de patiënt gemakkelijker maken om het HbA1c-gehalte te plaatsen ten opzichte van de hem meer vertrouwde glucosegehalten. Het HbA1c vormt samen met de nuchtere bloedglucose de belangrijkste pijlers voor de beoordeling van de glykemische instelling bij onze diabetespatiënten. Bij het merendeel van de patiënten met diabetes type 2 die met orale bloedglucoseverlagende medicatie wordt behandeld is de informatie over het HbA1c en de nuchtere glucose meestal voldoende om het beleid te bepalen. Voor de patiënten met diabetes type 2 die al of niet intensief met insuline worden behandeld zijn vaak aanvullende glucose bepalingen (in de vorm van glucose dagcurves) nodig. Dit geldt ook voor patiënten met diabetes type 1. De postprandiale glucosebepaling wordt van wisselend belang geacht. Door sommigen wordt postprandiale hyperglykemie als een onafhankelijke ongunstige metabole factor voor onder meer cardiovasculaire ziekte beschouwd. Nachtelijke glucosebepalingen kunnen zinvol zijn bij verdenking op nachtelijke hypoglykemie, al of niet in combinatie met compensatoire normale of verhoogde nuchtere glucose.

### Discrepantie

In de praktijk worden we soms geconfronteerd met patiënten met een HbA1c-uitslag die niet in overeenstemming is met de nuchtere bloedglucose. Dit kan diverse oorzaken hebben (zie Tabel 2). Een te hoog HbA1c in combinatie met een relatief normale nuchter bloedglucose is een aanwijzing voor een mogelijk slecht gereguleerde glykemische instelling met hogere plasma-

### Oorzaken van discrepantie tussen (nuchtere) bloedglucose en HbA1c.

- Verbetering van de diabetesregulatie op korte termijn (korter dan 6-8 weken) (HbA1c relatief hoog ten opzichte van gemeten nuchtere glucose)
- Verslechtering van de diabetesregulatie op korte termijn (korter dan 6-8 weken); recent ontstaan van diabetes mellitus, verslechtering door intercurrente ziekte of prednisongebruik. (nuchtere glucose relatief hoog ten opzichte van gemeten HbA1c)
- Onvoldoende controle over postprandiale insulinesecretie (door orale bloedglucose verlagende middelen, exogeen toegediende insuline of eigen insulineproductie) waardoor overmatige glucosetijging na de maaltijd (HbA1c relatie hoog ten opzichte van gemeten nuchtere glucose)
- Snelle of hoge glycering van hemoglobine (HbA1c relatief hoog ten opzichte van gemeten nuchtere glucose)
- Anemie: met verminderde of verlengde levensduur van erythrocyten (respectievelijk HbA1c relatief laag of hoog), behandelde bloedarmoede (HbA1c relatief laag door versterkte bloedaanmaak)
- Methodologische fouten in de HbA1c-meting: abnormale hemoglobinevarianten, nierinsufficiëntie, hyperlipoproteïnemie, medicatiegebruik (HbA1c meestal te hoog)
- Fouten bij het meten van bloedglucose: glucosebepalingen kunnen zinvol zijn bij verdenking op nachtelijke hypoglykemie, al of niet in combinatie met compensatoire normale of verhoogde nuchtere glucose.

glucose-concentraties op andere momenten van het etmaal. Om dit verder te analyseren zijn verdere glucosebepalingen in de vorm van een glucosedagcurve nodig. Hoge nuchtere bloedglucoses in combinatie met een relatief normaal HbA1c worden aangetroffen kort na het ontstaan van diabetes mellitus of in het kader van een recent ontstane verslechtering van de gly-

kemische regulatie door bijvoorbeeld intercurrente ziekte of prednisongebruik bij een reeds bekende diabetespatiënt. Omgekeerd kan een relatief hoog HbA1c bij een patiënt met een inmiddels genormaliseerde nuchtere bloedglucose nog een erfenis zijn van een voorgaande periode waarin de diabetes mellitus nog minder goed geregeld was. Fouten in capillaire bloedglucosebepalingen (door foute afname, niet geschikte meetstripjes) komen frequent voor. Deze kunnen dan ook een oorzaak zijn van een discrepantie tussen bloedsuikerbepaling en HbA1c-uitslag. Een fout in de HbA1cbepaling en uitslag kan niet geheel uitgesloten worden maar komt minder frequent voor en is minder waarschijnlijk. Verschillen tussen laboratoria in HbA1c-uitslag van minder dan 5mmol/mol kunnen nog als variatie beschouwd worden. Daarboven gaat het om significante verschillen. Informeer naar de methode bij het klinisch chemisch lab waarmee de HbA1c bepaling wordt uitgevoerd en vraag na welke storende factoren de uitslag kunnen beïnvloeden.

**Het HbA1c blijft een belangrijke parameter voor de beoordeling van de glykemische instelling van onze diabetespatiënten. Naast bepaling van nuchtere bloedglucose en glucose dagcurves draagt de bepaling van het HbA1c vaak bij tot bestellen van de diabetesbehandeling. Daarom is het belangrijk bij de interpretatie van het HbA1c kennis te hebben van de factoren die de hoogte van het HbA1c beïnvloeden (zie kader) en ook van de valkuilen die voor een afwijkende uitslag kunnen zorgen. Het is essentieel om de interpretatie van het HbA1c te interpreteren in het perspectief van de overige co-morbiditeit van de patiënt en om de overige parameters van de diabetes monitoring zoals nuchtere glucose, postprandiale glucose en glucose dagcurves bij de interpretatie te betrekken.**

### Factoren die invloed hebben op het HbA1c

**Anemie:** Zolang de levensduur van de erythrocyten normaal is, is het HbA1c niet afwijkend, ook niet bij een anemie. Bij een onbehandelde anemie kan een verlaging van het HbA1c aangetroffen

worden wanneer de anemie mede berust op een verkorte levensduur van de rode bloedcellen (zoals bij hemolyse (versterkte bloedaafbraak), hypersplenisme (verhoogde miltactiviteit met wegfilteren/afbraak van rode bloedcellen). Wanneer een anemie berust op een tekort aan vitamine B12 (zoals soms ten gevolge van metformine gebruik of door verminderde opname in de maag of verminderde resorptie in de dunne darm) foliumzuur of ijzer kan de levensduur van erythrocyten juist verlengd zijn en wordt door langere expositie van de rode bloedcellen aan een hyperglykemisch milieu soms juist een hoger HbA1c gezien. Adequate behandeling van een anemie (met suppletie, afhankelijk van de oorzaak, van vitamine B12, foliumzuur of ijzer) leidt weer tot versterkte en versnelde aanmaak van jonge rode bloedcellen die juist relatief kort de invloed van glycering ondergaan hebben. Dit geldt ook voor mensen waarbij de bloedaanmaak in het beenmerg door erythropoëetine – toediening wordt gestimuleerd en na toediening van een bloedtransfusie. Hierdoor kan na anemiebehandeling een vertekend relatief te laag HbA1c gemeten worden. Aderlatingen, als behandeling voor hemochromatose, kunnen een vertekend laag HbA1c veroorzaken.

**Hemoglobinopathie:** genetische afwijkingen kunnen tot afwijkende structuur van het hemoglobine leiden. Voorbeelden zijn alfa- en betathalassemie. Soms blijft compensatoir bij erfelijke hemoglobineveranderingen een percentage foetaal hemoglobine aanwezig (HbF). Ook bij een aanleg voor een sikkelceltrait wordt een afwijkende hemoglobinestructuur gevonden (HbS). De hemoglobinopathieën leveren soms, door deze afwijkende hemoglobinestructuren, in het laboratorium problemen op bij de HbA1c bepaling, waarbij de uitslag meestal te hoog, maar soms ook verlaagd kan zijn. Dit is mede afhankelijk van de gebruikte methode voor de analyse. Bij een chromatografische analyse van het hemoglobine ontstaan bij het onder elektrische lading 'uiteen trekken' van de Hb-fracties soms meerdere pieken, waarvan de oppervlakte dan ten onrechte wordt mee berekend in het HbA1c. Dit leidt dan tot een ten onrechte te hoog HbA1c. Bij verdenking op een hemoglobinopathie (bij onbegrepen microcytaire anemie of buitenlandse patiënten vanuit Azië, Caribisch of Middellandse Zee gebied) kan navraag gedaan worden in het klinisch laboratorium naar de methode voor HbA1c bepaling en of deze gevoelig is voor eventueel aanwezige hemoglobinopathieën. Met affiniteitschromatografie kan het HbA1c bij Hb-varianten wel betrouwbaar worden gemeten. Wanneer hemoglobinopathie aanleiding geeft tot hemolyse (versterkte bloedaafbraak), kan door versnelde compensatoire aanmaak van het rode bloed in het beenmerg ook een te laag HbA1c gemeten worden.

**Versterkte bloedaafbraak:** allerlei aandoeningen (auto-immuunziekten, hemoglobinopathie, medicatiegebruik, infectieziekten zoals malaria) kunnen tot versterkte bloedaafbraak of verkorte levensduur van erythrocyten leiden. Wanneer hierbij ter compensatie versterkte bloedaanmaak in het beenmerg plaats vindt is de netto expositie van de rode bloedcellen aan het glykemisch milieu te kort. Hierdoor wordt dan een vertekend te laag HbA1c gemeten.

**Nierinsufficiëntie:** Bij diabetespatiënten die met nierdialyse worden behandeld spelen diverse factoren die het HbA1c kunnen beïnvloeden. Uremie kan de levensduur van rode bloedcellen bekorten wat mogelijk tot een verlaging van het HbA1c kan leiden. Aan de andere kant leidt ernstige uremie ook weer tot een reactie met hemoglobine waarbij carbonyl-Hb wordt gevormd. Afhankelijk van de gebruikte analyse wordt hierbij een verhoogd HbA1c gemeten. Het zogenaamde gecarbamyleerd hemoglobine kan bij uremie tot 22 mmol/mol (2%) van het totale HbA1c uitmaken. Dit geldt voor de bepaling met elektroforetische en ionchromatografie, maar niet voor affiniteitschromatografie. Renale anemie waarbij epo (erythropoëetine) wordt toegediend, resulteert in een te laag gemeten HbA1c door toename van de aanmaak van jonge rode bloedcellen. Dit zelfde geldt, zoals reeds eerder opgemerkt voor behandeling van anemie door een bloedtransfusie. Gebruik van hoge doseringen vitamine C of E kan ook tot een te lage HbA1uitslag leiden. Een sterk verhoogd triglyceride-gehalte (zoals bij een nefrotisch syndroom kan optreden) resulteert via de beïnvloeding van de meetanalyse tot een te hoog HbA1c.

**Andere factoren** die van invloed op de meting van het HbA1c kunnen zijn betreffen medicatiegebruik. Salicylaten (zoals aspirine) resulteren via acetylering van hemoglobine tot een te hoog HbA1c. Ook alcohol beïnvloedt de meetanalyse voor HbA1c. Biologische factoren spelen ook een rol; met toenemende leeftijd neemt de levensduur van erythrocyten af. Dit geldt mogelijk in nog sterkere mate voor diabetespatiënten. Het HbA1c is 0.4% hoger bij personen >70 jaar ten opzichte van personen van 40 jaar met dezelfde glucose tolerantie. Zwangerschap kan, door onder andere hemodilutie, tot een verlaagd gemeten HbA1c leiden. Dat is in de meeste gevallen van anemie, zoals ijzerebreksanemie, het geval. Pas als de bloed-aanmaak hoger is dan normaal (veel reticulocyten), zoals door bloedafbraak bij een hemolytische anemie daalt het HbA1c en is het geen goede afspiegeling meer van de gemiddelde glucoseconcentratie.