

AUS DEM LABOR

Alles klar oder doch nicht ganz alles?

Glukosebestimmung in der Praxis

Die Messung der Glucosekonzentration im Blut ist nach wie vor eine der am häufigsten durchgeführten Untersuchungen. Das liegt neben dem zahlenmässigen Anstieg der diagnostizierten Diabetiker auch an den vereinfachten Blutzuckermesssystemen, die dem Diabetiker erlauben, auch mehrmals am Tag seinen Glucosewert zu bestimmen. Obschon diese Analyse zu den frühesten chemischen Bestimmungen im medizinischen Labor gilt, sind auch heute nicht alle Probleme im Zusammenhang mit der Glucosebestimmung bekannt. Im Folgenden sollen die praeanalytischen Einflüsse, die Technik der klassischen Bestimmung und die Patienten-nahe Diagnostik (POCT) mit einem Ausblick auf die Zukunft angesprochen werden.

Praeanalytische Einflüsse – Probenmaterial

Glucosewerte können im Kapillarblut, im Serum und im Plasma, sowie in Gewebeflüssigkeit und Urin bestimmt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Referenzwerte je nach Probenmaterial unterschiedlich sind.

Kapillarblut: Glucose im Kapillarblut ist die häufigste Methode, da sie in der Arztpraxis als POCT (Trockenchemie) mit sofort verfügbaren Resultaten und auch bei der Blutzuckerselbstmessung eingesetzt wird. Die Glucose-Konzentration ist im arteriellen Blut etwas höher (+5%) als im venösen Blut. Die Glucose-Konzentration im Kapillarblut liegt zwischen derjenigen von arteriellem und venösem Blut (2 bis 3% höher als im venösen Blut).

Serum und Plasma: Die Bestimmung im Serum erfolgt in der Regel nur im Labor. Diese Unterscheidung ist insofern von Bedeutung, als dass der im Plasma bzw. Serum ermittelte Blutzuckerwert ungefähr 10–15 % höher liegt als im Vollblut. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, existiert eine Empfehlung mehrerer Fachgesellschaften, die Messwerte nur noch plasmakalibriert anzugeben. Aus Vollblut gemessene Werte können dazu mit dem Faktor 1,11 multipliziert werden.

Bei der Bestimmung des Blutzuckers im Labor mit längeren Transportwegen müssen Probenröhrchen mit Stabilisator-Zusatz verwendet werden, da der Blutzuckerspiegel im Vollblut aufgrund des weiter laufenden Stoffwechsels der Blutzellen pro Stunde um 10–15% sinkt. Hierfür wird meistens Natriumfluorid verwendet (sog. «Laktat-Röhrchen»),

Gewebeflüssigkeit: Bei der kontinuierlichen Glucosemessung (CGM, Dexcom G5® Mobile CGM System, Contour®Next Link 2.4) und beim Flash-Glucose-Monitoring (FreeStyle Libre, Abbott) wird die Blutzuckerkonzentration der Gewebeflüssigkeit im Unterhautfettgewebe mit Hilfe eines Sensors bestimmt, ohne dass Blut ent-



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

nommen werden muss. Da der Sensor für einen längeren Zeitraum (ca. 14 Tage) verwendet werden kann, und nicht für jede Messung eine Hautverletzung notwendig ist, nimmt diese Methode als minimal-invasives Vorgehen eine Zwitterstellung zwischen den invasiven und nicht-invasiven Verfahren ein.

Glucosebestimmungsmethoden

Bei der Blutzuckermessung kann «nasschemisch» oder «trockenchemisch» gearbeitet werden. Im Krankenhauslabor wird meist die Nasschemie verwendet – beim Point-of-Care-Testing (POCT) fast ausschliesslich Trockenchemie. Die Vorteile der Trockenchemie liegen vor allem in der schnelleren Ergebnislieferung.

Die Blutzuckermessung kann dabei durch verschiedene Messmethoden erfolgen, denen eine enzymatische Umsetzung der Glucose zugrunde liegt. Man unterscheidet:

- ▶ Hexokinase-Methode
- ▶ Glucoseoxidase-Methode
- ▶ Glucosedehydrogenase-Methode

Die Messung erfolgt entweder photometrisch oder elektrochemisch. In Spitallabors oder in anderen grösseren Labors besteht die gemessene Probe hauptsächlich aus Plasma oder Serum. Normalwerte werden entsprechend festgelegt.

POCT-Instrumente benötigen im allgemeinen Kapillarblut. Diese Probe hat eine geringere Glucose-Konzentration als die Plasma/Serum-Proben, die in grösseren Labors verwendet werden. Einige Geräte rechnen in einen dem Plasma äquivalente Wert um. Andere Geräte geben die Glucose-Konzentration direkt, ohne diese Umrechnung, an. Um das Follow-Up eines Patienten sicherzustellen, ist es unerlässlich, das zur Messung verwendete Referenzsystem zu kennen. Dazu muss, wenn möglich, immer die gleiche Probenart am Morgen, nüchtern entnommen werden, so die Empfehlung des Schweiz Zentrums für Qualitätskontrolle (CSCQ).

Fehlerquellen:

- ▶ GOD/POD – Methode ist weitgehend Glucose-spezifisch, nur Mannose würde auch reagieren.
- ▶ H₂O₂ ist sehr labil (!)

Substanzen, die H₂O₂ reduzieren (Vitamin C, Hämoglobin) oder zerstören (Katalasen) ergeben zu tiefe Glucose-Werte. Vitamin C ist aber im Blut kein Problem, da die Werte zu tief sind. Dagegen kann im Urin die Vitamin C – Konzentration nach entsprechender Ernährung hoch sein und die Messung verfälschen. Die Referenzwertangaben der Fachgesellschaften sind nur für Plasma bzw. Vollbluthämolyat definiert, nicht für Serum. Die Hemmung des Blutzuckerabbaus durch Fluorid setzt bei Raumtemperatur erst nach 2–4 Stunden ein.

Ein Blick in die Zukunft: Nicht-invasive Verfahren

Derzeit werden mehrere Verfahren getestet, welche die nicht-invasive Messung des Blutzuckerspiegels, d.h. ohne Blutentnahme, ermöglichen. Ein Verfahren ist die perkutane Messung mit Hilfe eines breitbandigen Lasers im mittleren Infrarot-Bereich. Dabei wird die Absorption des Laserlichts durch die im Blut befindlichen Glucosemoleküle gemessen.

Weitere Ansätze sind die Messung des Blutzuckerspiegels durch fluoreszierende Nanopartikel und die Bestimmung des Zuckergehalts in der Tränenflüssigkeit. Das letztere Verfahren basiert darauf, dass die Zuckerwerte von Blut und Tränenflüssigkeit korrelieren. Ein weiteres Verfahren der Glucosebestimmung ohne Blut ist das bereits erwähnte Flash Glucose Monitoring (Freestyle Libre, Abbott). Das Flash Glucose Monitoring ist ein neues Verfahren der Glucosebestimmung in der Zwischenzellflüssigkeit ohne dass Blutzuckerwerte zur Kalibrierung des Gerätes, wie beim CGM, erforderlich sind. Ein Sensor, welcher am Oberarm unter der Haut platziert wird, misst und speichert die Zuckerwerte kontinuierlich Tag und Nacht. Der Sensor hält 14 Tage. Er ist bis 1 Meter unter Wasser wasserdicht und kann beim Baden, Duschen oder Schwimmen gehen getragen werden.

Mit dem Lesegerät können die Zuckerwerte durch Scannen ausgewertet werden. Diese Anwendung dauert unter 1 Sekunde und kann mit Kleidung erfolgen. Wenn mindestens alle 8 Stunden ein Scan erfolgt, ergibt sich ein vollständiges Bild aller Glucosewerte. Das Flash Glucose Monitoring benötigt keine Kalibrierung durch Glucose-Standards, da es werkskalibriert ist. Im Vergleich zur gewöhnlichen Blutzuckerbestimmung handelt es sich hier um Glucosewerte aus der Zwischenzellflüssigkeit. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Gewebsglucose der Blutzuckerbewegung um 10 bis 30 Minuten hinterher hinkt. Das Freestyle Libre System ist in Europa zugelassen, in den USA und der Schweiz noch nicht.

Klinische Bedeutung

Am gängigsten für die Blutzuckermessung sind die zur Selbstkontrolle eingesetzten Blutzuckermessgeräte. Die Häufigkeit der Messung ist abhängig vom Diabetes-Typ des Patienten und von der verordneten Therapie. Typ-1-Diabetiker oder Typ-2-Diabetiker unter Insulintherapie messen ihren Blutzucker in der Regel mehrmals täglich. Dabei sollte möglichst der präprandiale sowie der postprandiale Glucosewert erfasst werden, da beide einen Einfluss auf den HbA1c-Wert und damit auf die Qualität der Blutzuckereinstellung haben. Bei der kontinuierlichen Glucosemessung wird der Blutzuckerwert alle 5 Minuten ermittelt. Sie ermöglicht damit eine engmaschigere Kontrolle der Blutzuckerwerte als andere Methoden. Die Interpretation der Glucosewerte bezieht sich auf die Empfehlungen der Fachgesellschaften bei der Diabetesabklärung. Es gelten die folgenden Werte:

Referenzbereiche für Glucose in den verschiedenen Probenmaterialien:

- ▶ Plasma nüchtern 3.9–5.6 mmol/l
 - ▶ Liquor: 2.2–3.9 mmol/l
 - ▶ Sammelurin <0.84 mmol/l (Teststreifen zeigt keine Verfärbung an)
- Wird ein erhöhter Glucosewert im Urin nachgewiesen, kann dies auf eine schlechte medikamentöse Einstellung hinweisen. Zucker im Urin kann aber auch bei anderen Situationen festgestellt werden. Das ist z. B. bei Schwangerschaft oder nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten der Fall. Sinkt die Nierenfunktion infolge einer Erkrankung auf unter 30 Prozent ihrer normalen Leistung ab, wird ebenfalls Glucose im Urin nachweisbar, ohne dass der Betreffende an Diabetes leiden muss. In diesem Fall empfiehlt sich zur Kontrolle die Bestimmung der Glucose im Plasma.

Abklärung Diabetes (Empfehlungen der Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, SGED)

- ▶ Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 7.0 mmol/l
- ▶ OGTT ≥ 11.1 mmol/l
- ▶ Zufallsglukose ≥ 11.1 mmol/l
- ▶ Abklärung Prädiabetes
- ▶ Nüchtern-Plasmaglukose 5.6–6.9 mmol/l
- ▶ OGTT 7.8–11.1 mmol/l

HbA1c-Langzeitparameter für Glukose

Die Glukosebestimmung als Screening für Diabetes ist heute durch die Bestimmung von HbA1c weitgehend abgelöst worden. HbA1c gibt einen Überblick über die mittleren Glukosewerte während der vergangenen 8-12 Wochen wieder.

Diagnosekriterien: Normale Werte für HbA1c sind <6.5%, Verdacht/Prädiabetes 5.7–6.4%, entsprechend einer Nüchtern-Plasmaglukose von 5.6–6.9 mmol/l oder einer 2h-Plasmaglukose im oGTT von 7.8–11.1 mmol/l.

Diagnose eines Diabetes mellitus HbA1c >6.5% vergleichbar einer Plasmaglukose ≥ 7.0 mmol/l oder einer 2h-Plasmaglukose im oGTT ≥ 11.1 mmol/l oder einer Plasmaglukose ≥ 11.1 mmol/l mit hyperglykämischen Symptomen

Gebräuchlich ist nach wie vor eine Angabe in Prozent (%). Die nach Empfehlung der IFCC eingeführte internationale Einheit ist mmol/mol Hämoglobin. Zur besseren Unterscheidung von der %-Angabe kann dieser Wert auch als HbA1cM bezeichnet werden. Die Umrechnungsformel lautet:

$$\text{HbA1c [mmol/mol Hb]} = (\text{HbA1c}[\%] - 2,15) \times 10,929$$

HbA1c hat den Vorteil, dass es stabiler ist als die Glukose und keine Nüchternheit des Probanden voraussetzt.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Take-Home Message

- ◆ Die Bestimmung der Glucose gehört zu den häufigsten Analysen im Spitallabor, in der Arztpraxis und als Selbstkontrolle von Diabetikern
- ◆ Die Bestimmung wird im Kapillarblut, im Plasma und Serum, in Gewebsflüssigkeiten und im Urin durchgeführt. Je nach Probenmaterial differieren die Referenzwerte
- ◆ Zum Nachweis eines Diabetes dienen Cut-off Werte, zur Behandlung Zielwerte
- ◆ Die Glucosebestimmung als Screening für Diabetes ist durch die Bestimmung von HbA1c weitgehend abgelöst worden