

Positionspapier der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie der DGKL und der DDG

Position statement of the DDG working group for measurement of HbA1c

Autoren

W. Kerner¹, G. Freckmann², U. A. Müller³, J. Roth³, E. Schleicher⁴, C. Niederau⁵, D. Müller-Wieland⁶, R. Landgraf⁷, L. Heinemann⁸

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- glykiertes Hämoglobin
- Stoffwechselkontrolle
- HbA1c
- Qualitätskontrolle

Key words

- glycated hemoglobin
- metabolic control
- HbA1c
- quality control

eingereicht 2.7.2015
akzeptiert 13.10.2015

Erstpublikation

Eine Kurzfassung dieser Stellungnahme erschien in „Diabetes, Stoffwechsel und Herz 24:130, 2015“

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-109081>
Diabetologie 2015; 10: 329–333 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse

Prof. Lutz Heinemann
Management, Science Consulting
Kehler Str. 24
40468 Düsseldorf
Germany
Tel.: ++49/21 31/4 01 84 02
Fax: ++49/21 31/4 01 85 02
lutz.heinemann@profil.com

Zusammenfassung

Ziel dieses Positionspapiers ist es, kritische Aspekte bei der HbA1c-Messung zu beleuchten und Schritte zu einer weiteren Verbesserung in der Qualität und Vergleichbarkeit der Messung dieses zentralen Parameters der Diabetologie aufzuzeigen. Der Fokus dieser Stellungnahme liegt auf methodologischen/analytischen Aspekten und nicht auf der Interpretation oder der klinischen Bedeutung dieses Messwerts.

Einleitung

Ziel dieses Positionspapiers der neu gegründeten Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie der DGKL und DDG (KLD) zur HbA1c-Messung (ADHA) ist es, kritische Aspekte bei der HbA1c-Messung zu beleuchten und Schritte zu einer weiteren Verbesserung in der Qualität und Vergleichbarkeit der Messung aufzuzeigen. Der Fokus dieser Stellungnahme liegt auf methodologischen/analytischen Aspekten dieses zentralen Parameters der Diabetologie und nicht auf der Interpretation oder der klinischen Bedeutung dieses Messwerts. Die Arbeit der KLD soll zu einer Aktualisierung der DDG-Leitlinien und der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes beitragen [1].

Stand der Dinge

Die Beobachtung in der Praxis zeigt, dass trotz langjähriger Standardisierungsbemühungen der HbA1c-Messung (die zu einer signifikanten Verbesserung der Situation geführt haben) in vielen Fällen (auch bei Verwendung der gleichen Blutprobe!) die Messergebnisse, die mit verschiedenen Analysemethoden erhalten werden, in einem klinisch relevanten Ausmaß voneinander abweichen: Sie differieren oft mehr als 0,5 %-Punkte /

Abstract

Aim of this position statement is to highlight critical aspects of the measurement of HbA1c and to indicate steps towards and improvement in quality and comparability of the measurement of this important parameter. The focus of this statement is on methodological/analytical aspects and not on interpretation and the clinical importance of this parameter.

5 mmol/mol voneinander. Dabei können die Ergebnisse bei Verwendung der gleichen Labormethode ebenfalls in einem solchen Ausmaß voneinander abweichen.

Die Einführung des IFCC-Standards vor ca. 10 Jahren diente nicht zur Optimierung der täglichen Messung im Labor, sondern war die Umsetzung einer EU-Empfehlung zur Rückführbarkeit der benutzten Methode auf einen internationalen Standard mit einer „tertiären“ Methode (Traceability); diese überprüft die Richtigkeit der Methoden für den Hersteller (inklusive der verwendeten Reagenzien) und hat nichts mit Variabilität und analytischer Sensitivität der Methode im Alltag zu tun. Dabei hat die Bundesärztekammer erst 2009 empfohlen, neben der klassischen Einheit (%) auch die Einheit der Referenzmethode (mmol/mol) zu verwenden.

Die Standardisierung hat nicht direkt die Präzision verbessert, sondern primär die Richtigkeit. Dass die Präzision in den letzten Jahren besser geworden ist, liegt vermutlich vorrangig daran, dass es infolge der Standardisierung zu Marktaustritten von „schlechteren“ Methoden gekommen ist. Es gibt immer weniger Anbieter von HbA1c-Methoden/-Reagenzien/-Systemen, und kritische Methoden (v. a. ältere Elektrophorese-Methoden und einige Affinitätschromatografische Reagenzien) sind fast vom Markt verschwunden. Bei den Teil-

nehmern (n = 27) an einem internationalen Ringversuch („College of American Pathologists“) fanden sich folgende Analytik-Hersteller: Abbott, Alere, Beckman, Biorad, Roche, Sebia, Siemens, Tosoh, Trinity und Ortho, d. h. nur noch 10 Hersteller bei 27 Resultaten. Bei den Methoden fanden sich sogar nur noch fünf: HPLC (Bio-Rad, Tosoh, Trinity), Immunologisch (Abbott, Beckman, Roche Diagnostics, Siemens) und 1× Affinitätschromatografie (Axis-Shield) und neuerdings auch eine Kapillarelektrophorese (Sebia) sowie eine enzymatische Methode (Abbott enzymatisch). Der Markt ist demnach anscheinend weitgehend zwischen HPLC- und immunologischen Methoden aufgeteilt.

Methoden zur HbA1c-Messung

Die Methoden, die für die HbA1c-Messung verwendet werden, unterscheiden sich in der Analysemethodik wesentlich stärker voneinander als z. B. diejenigen, die für die Glukosemessung zur Verfügung stehen. Dies bedeutet, die Fehlerquellen/Probleme die mit der jeweiligen Messtechnik auftreten können, unterscheiden sich erheblich von Methode zu Methode. Dabei sind diese Schwierigkeiten nur entsprechenden Methodenspezialisten und den Herstellern im Detail vertraut, d. h. sie werden nicht offen kommuniziert. In Labors wird bei der Glukosemessung üblicherweise ein Variationskoeffizient (VK) von <2% erreicht. Der VK hängt bei der HbA1c-Messung von der Methode ab, dabei ist der Bias, d. h. die Abweichungen unterschiedlicher Methoden voneinander, wahrscheinlich größer als bei der Glukosemessung (s. u.).

Bei den Methoden stellt die Massenspektrometrie die Referenzmethode dar. In der Praxis werden – wie oben dargestellt – aber überwiegend immunologische/HPLC-Methoden verwendet. Dabei sind immunologische Methoden anscheinend unpräziser als die HPLC-Methoden. Unklar ist, welche Methodik wie häufig in der Praxis verwendet wird, d. h. werden (günstigere) Methoden bevorzugt?

Praktisch alle Hersteller betonen, dass ihre Methode anhand der IFCC-Referenzmethode abgeglichen wird und daher die Umrechnung in NGSP-Werte anhand der „Master-Equation“ erfolgen kann. Dieser „Standardisierungsprozess“ hat gegenüber der Situation vor der Einführung des IFCC-Standards zu der erwähnten Verbesserung der Vergleichbarkeit geführt. Da die Methoden selbst aber nicht standardisiert sind, sondern durch Verwendung eines Kalibrators die Messwerte auf einen Standardwert bezogen werden, hat die Standardisierung nicht zu einer wirklichen Problemlösung geführt. Aus analytischer Sicht kann eine perfekte Vergleichbarkeit nicht erreicht werden: Bei der Affinitätschromatografie wird ab einem gewissen HbA1c-Level auch die Seitenkettenglykierung gemessen. Die Chromatografie ist im Vergleich zu früher deutlich „entstört“ worden, hat aber *per se* eine analytische Unspezifität im Hinblick auf den Analyten. Die Immunoassays sind zwar sehr analytischspezifisch, hatten aber vor allem in der Vergangenheit eine deutlich schlechtere Präzision. In den USA (und in den Niederlanden) wurde versucht, mit einem Versand von Vollblut mit Standard-HbA1c-Werten einen Abgleich zwischen den Labors zu erreichen. Der Aufwand wird in Anbetracht der Vielzahl der Labore in Deutschland als nicht machbar betrachtet. In der Praxis werden von den Labors, die bei den Messungen erhaltenen „wahren“ HbA1c-Werte (die deutlich niedriger sind als die berichteten) üblicherweise auf die „gewohnten“ hochgerechnet, d. h. die mit der IFCC-Standardisierung erhaltenen Messergebnisse werden mit einem Faktor um-

gerechnet. Es hat in der Vergangenheit Versuche gegeben, einen Index zwischen gemessenem HbA1c-Wert und der oberen Referenzbereichsgrenze/dem Mittelwert des Referenzbereichs zu kalkulieren, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Da es keine „richtigen“ Referenzbereiche gibt (s. u.), hat sich dies nicht durchgesetzt.

Diabetesdiagnose und Leitlinien

In den Leitlinien der DDG wird in dem Abschnitt zur Diagnose des Diabetes die Verwendung der HbA1c-Messung als eine Option angegeben. Diese prinzipiell attraktive Option erscheint durch messtechnische Fragen (= Bestimmungsmethoden sind nicht ausreichend zuverlässig) in der Realität problematisch zu sein, d. h., die diagnostische Sensitivität der HbA1c-Messung ist im Vergleich zur Nüchtern-Blutglukose und dem oGTT (insbesondere bei Risikopatienten) am niedrigsten. Unter Verwendung aller drei Parameter hat HbA1c eine „100%ige diagnostische Spezifität nur bei Werten $\geq 7,0\%$. Daher sollten bei Verwendung aller drei Parameter zur Diagnostik die Ergebnisse mit einem „oder“ versehen werden und bei klinischer Inplausibilität sollte eine Wiederholung oder ein zweites Kriterium genutzt werden. Weiterhin kommt es zu Interferenzen bei der Analyse oder der Interpretation der HbA1c-Werte [3]. Die Gefahr, die gesehen wird, ist die einer Über- oder Untertherapie infolge falscher Diagnosestellung. Zu diesem Diabetes-Diagnoseansatz (dabei liegt der Fokus auf der Diagnose des Typ-2-Diabetes) gibt es nur wenige gute und aktuelle Untersuchungen, d. h. die Evidenzlage ist moderat. Insgesamt betrachtet, wird aus methodischen Gründen die alleinige Verwendung der HbA1c-Messung zur Diabetesdiagnose kritisch gesehen.

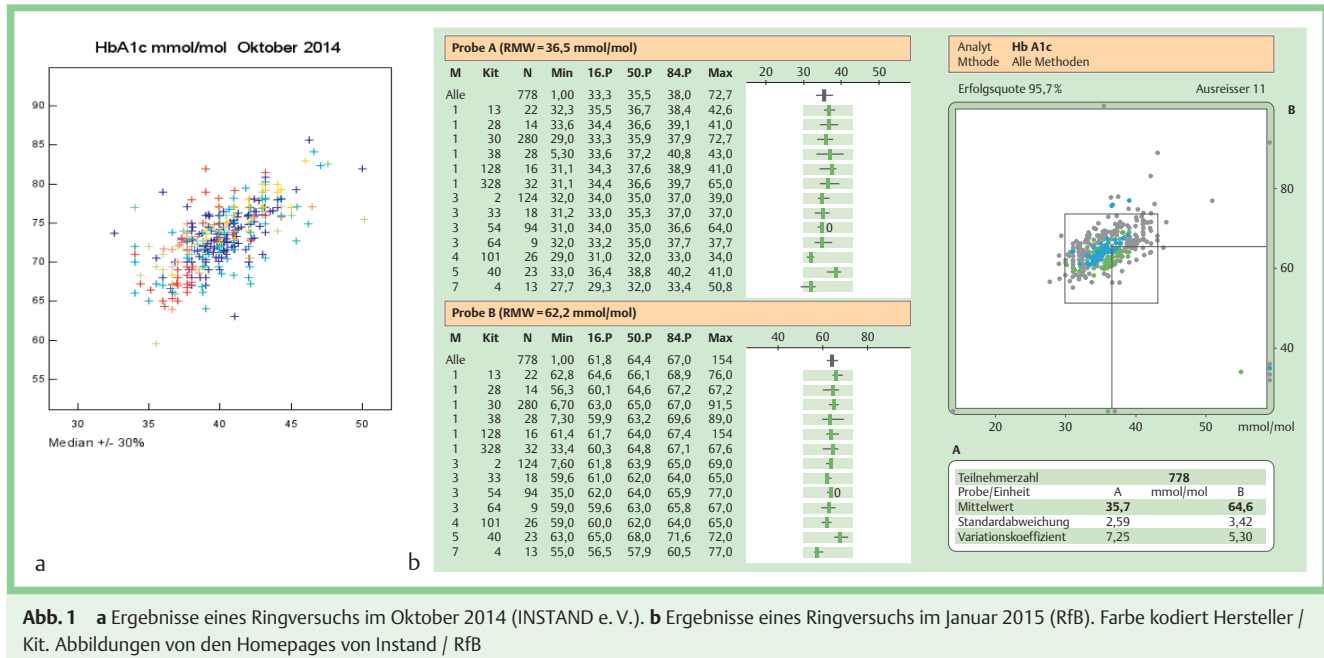
Ringversuche

Zur Beurteilung der langfristigen Güte der Stoffwechselkontrolle gibt es bisher für den praktisch tätigen Kollegen in Klinik oder Praxis (außer der Teilnahme an Ringversuchen) keine Möglichkeit, Aussagen zur Richtigkeit der HbA1c-Messungen zu erhalten. Leider gibt es bisher keine systematischen Auswertungen (auch nicht von Ringversuchen) zu Ergebnissen, die mit verschiedenen Methoden erhalten werden. Im Prinzip sollten bei den Ringversuchen (und dem dafür genutzten Ringversuchsmaterial, dessen Zielwerte mit der Referenzmethode festgelegt wurden) alle Methoden vergleichbare Werte ergeben. Die Ergebnisse der Ringversuche weisen aber erhebliche Unterschiede bei den verschiedenen HbA1c-Messmethoden auf (auch innerhalb der Methoden).

Bei den Ringversuchen ist das Ziel, dass 95% aller Teilnehmer diese Kontrolle bestehen. Die Vergleichbarkeit der Messergebnisse bei einem aktuellen Ringversuch von INSTAND (mit Vollblutproben mit Referenzmethoden-Zielwert) ist aber eher schlecht (☉ **Abb. 1a**).

In ☉ **Abb. 1b** sind die Ergebnisse des ersten Ringversuchs 2015 mit Proben des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) gezeigt. Dabei haben von 778 Teilnehmern 95,7% bestanden. Allerdings weichen die mit den Methoden 4, 5 und 7 gemessenen HbA1c-Werte deutlich von den mit Methode 1 (Immunologie) und Methode 3 (HPLC) erhaltenen Werten ab (vergleichbare Aussagen auch bei ☉ **Abb. 1a**). Die immunologischen Methoden sind deutlich unpräziser als die HPLC-basierten Methoden.

Die Vorgaben der RiLiBÄK zur internen Qualitätskontrolle betragen $\pm 10\%$, das bedeutet, dass ein HbA1c-Wert von 6,5% von 5,8



bis 7,2% HbA1c streuen darf; die entsprechenden Werte für die externe Qualitätskontrolle sind $\pm 18\%$; d.h., ein gemessener HbA1c-Wert darf bei gleichem Sollwert zwischen 5,3 und 7,8% variieren! Laut den DDG- und internationalen Leitlinien spricht ein HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ diagnostisch für einen Diabetes mellitus, ein HbA1c-Wert $< 5,7\%$ spricht gegen diese Diagnose.

Es scheint schwierig zu sein, eine Kombination aus nicht optimaler Präzision und methodologischen Unterschieden „wegzu-standardisieren“. Die Ergebnisse mit immunologischen Methoden scheinen nicht einfach mit z.B. einer chromatografischen Methode zur Deckung zu bringen zu sein. Unklar ist, warum die Vorgaben zur Qualitätskontrolle bei den RiLiBÄK $\pm 18\%$ betragen und nicht $\pm 6\%$ wie in den USA oder $\pm 10\%$ wie in der Schweiz.

HbA1c und Einflussgrößen

Eine Reihe von Größen, die hier nur kurz erwähnt werden sollen, beeinflusst den HbA1c-Wert:

- ▶ Genetik (z.B. haben Afroamerikaner einen um etwa 0,5% HbA1c höheren Referenzbereich)
- ▶ Anämie
- ▶ Eisenmangel
- ▶ Urämie und Dialyse

Dazu kommt eine Altersabhängigkeit des HbA1c-Werts bei Nichtdiabetikern. Eine Analyse von Pani 2013 [4] zeigte einen Unterschied von 0,6% bei Menschen < 40 Jahren im Vergleich zu solchen > 70 Jahren. Neue Auswertungen in Jena bestätigen diese Abhängigkeit; dort wurde ein Unterschied von 0,47% bei Menschen < 30 Jahren im Vergleich zu solchen > 70 Jahre beobachtet [5]. Diese Hinweise auf einen diabetesunabhängigen Anstieg der HbA1c-Werte mit dem Alter (und andere Einflussfaktoren) sollten intensiver untersucht und ggf. bei Diagnose und Therapieziel berücksichtigt werden.

Präanalytik

Der Analyt HbA1c ist recht stabil, da die Glykierung irreversibel ist und im menschlichen Blut kein Enzymsystem bekannt ist, das die Glykierung „rückgängig“ machen könnte. Vor allem bei chromatografischen Methoden zeigt sich eine Störung durch einen längeren Transport der Proben bis zur Analytik vor allem in einer „Nachglykierung“ (abhängig von der Glukosekonzentration) und dem Auftreten eines „Alterungspeaks“ (v.a. Gluthathionaddukte des Hämoglobins).

Störfaktoren

Der Einfluss von Medikamenten als Störfaktor auf das Ergebnis der HbA1c-Messung ist bei Menschen mit und ohne Diabetes schlecht untersucht [6, 7]. Es gibt z.B. in Jena eine große Datenbank (mit Angaben zu 3000 Menschen mit 8000 Visiten), die eine systematische Analyse auf Störfaktoren und Einflussgrößen (u.a. Diagnosen, Arzneimittelinnahme mit Dosierung, weitere Laborparameter) ermöglicht.

Referenzbereich

Nach unserem Verständnis haben die meisten Labore keine eigenen HbA1c-Referenzbereiche durch Messung einer relevanten Anzahl von stoffwechselgesunden Probanden (> 100) etabliert. Dabei müsste auf eine adäquate Altersverteilung der Teilnehmer geachtet werden, ein Diabetes mit Durchführung eines standardisierten OGTT (mit einer eigenen Problematik bei der Reproduzierbarkeit) weitgehend ausgeschlossen und Informationen zu den verwendeten Medikamenten gesammelt werden.

Theoretisch sollte jedes Labor ein eigenes, für seine Klientel adäquates Referenzkollektiv zusammenstellen und seinen eigenen Referenzbereich ermitteln. Da dies in der Praxis kaum machbar ist, sollte bei Patienten mit grenzwertigen HbA1c-Werten eine Diabetesdiagnose durch Nutzung anderer Parameter (z.B.

Nüchtern-Plasmaglukose und OGTT) und durch Einbeziehung der Klinik des Patienten gesichert werden.

Aufgrund von Veränderungen bei der Messtechnik (bei Verwendung von anderem Referenzmaterial/Kalibrator) kann es zu Verschiebungen im Referenzbereich über die Zeit hinweg kommen, die zu klinisch relevanten Problemen führen. In der Praxis werden Patienten unter Umständen zu einer Therapieintensivierung angehalten (=Therapieeskalation oder -deeskalation) angehalten, weil der HbA1c scheinbar oberhalb des individuellen Zielwerts liegt.

POCT-Systeme

Bei den in vielen Praxen genutzten POCT-Systemen gibt es Zweifel an der erforderlichen Präzision und Richtigkeit. Dabei ist zur Realität der Nutzung von POCT-Systemen in Deutschland wenig bekannt, d. h., in welchem Ausmaß werden diese wo und wofür genutzt? Weiterhin ist der Sprachgebrauch nicht eindeutig, d. h., welche Systeme werden als POCT-Systeme eingestuft und welche als Laborgeräte? Welche Systeme müssen an Ringversuchen teilnehmen?

Noch weniger als bei den Labormethoden gibt es systematische Untersuchungen zu POCT-Systemen unter den Bedingungen des deutschen Gesundheitssystems. Aktuelle Publikationen aus den Niederlanden zeigen, dass sich in der Praxis im Vergleich zu Labormessungen teilweise gute Übereinstimmungen ergeben, teilweise aber auch erhebliche Unterschiede [8, 9]. Sandberg fordert ein stringentes Qualitätskontrollprogramm, wenn POCT-Systeme im Monitoring und in der Diagnostik eingesetzt werden sollen [10]. POCT-Messungen dürfen nach den DDG-Leitlinien bisher nicht für die Diabetesdiagnostik verwendet werden (s. o.). Dafür sollen nur qualitätsgesicherte und standardisierte Systeme verwendet werden!

„Unplausible“ HbA1c-Werte

Jede Praxis/Klinik hat Patienten mit „unplausiblen“ HbA1c-Werten (d. h., die Plasmaglukosewerte passen nicht zum HbA1c). Es fehlt ein analytischer Algorithmus zur Klärung der Ursachen bei diesen häufig komplexen Patienten/Situationen [11].

Relevanz der HbA1c-Messung in Labors

In vielen Laboren wird die HbA1c-Messung als eine Messung unter vielen anderen betrachtet, d. h., es gibt dort eher geringe Spezialkenntnisse zu diesem Parameter. Wie kann diese Situation geändert werden? Für den Laborarzt ist es wichtig, dass die Präzision und die Richtigkeit der verwendeten Methode noch in den erlaubten Grenzen liegen.

Marktgröße

Es gibt keine öffentlich zugänglichen Informationen zur Größe des Marktes in Deutschland. Ausgehend von der Zahl der Labore, die an den (kostenpflichtigen) Ringversuchen teilnehmen, gibt es wohl 700 bis 800 in Deutschland, bei denen HbA1c-Messungen durchgeführt werden. Möglicherweise könnten die Hersteller

Daten bereitstellen, in welchen Laboren wie viele HbA1c-Messungen erfolgen.

Ausgehend von der Annahme, dass es in Deutschland ca. 6–8 Millionen Patienten mit Diabetes gibt, bei denen realistisch ein- bis viermal pro Jahr ein HbA1c gemessen wird, werden hierzulande schätzungsweise 10 Millionen HbA1c-Messungen pro Jahr durchgeführt. Wenn die Kosten pro HbA1c-Messung, die den Kostenträgern in Rechnung gestellt werden, 4 Euro (EBM) betragen, dann ist die ökonomische Bedeutung dieses Marktes erheblich.

Viele der hier genannten Überlegungen und Fragen treffen nicht nur für Deutschland zu, sondern auch für die EU/International.

Diskussion und Ausblick

Die Standardisierung wurde als eine Art „Zauberlösung“ betrachtet für die methodischen Fragen bei der HbA1c-Messung. Dieser Schritt hat eine deutliche Verbesserung gebracht, stellt aber keine Lösung für alle Aspekte bei der HbA1c-Messung dar. In Zusammenarbeit mit Herstellern von HbA1c-Messmethoden sollen Lösungen für offene Fragen gefunden werden. In Anbetracht der Größe des HbA1c-Marktes, der Bedeutung des HbA1c in der Diabetologie und im Sinne der Sicherheit der Patienten sollte es ein Interesse der Hersteller daran geben.

Im Kontrast zur klinischen Bedeutung der HbA1c-Messung erfährt diese in Deutschland relativ wenig wissenschaftliche Aufmerksamkeit, d. h., es gibt unserer Kenntnis nach keine Forschungsgruppen, die sich um dieses Thema kümmern und kein unabhängiges Referenzlabor dafür.

Durch ein Treffen an einem runden Tisch sollten sich alle Beteiligten, d. h. die Hersteller der Tests, die Ringversuchsorganisationen, die Labormediziner und Kliniker, zu den in diesem Kommentar angesprochenen Themen austauschen und eine Verbesserung der Situation erreichen.

Abkürzungen

AGDT Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie
 RfB Referenzinstitut für Bioanalytik

Institute

- ¹ Direktor der Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Klinikum Karlsburg der Klinikgruppe Dr. Guth GmbH & Co. KG, Karlsburg
- ² Management, Institut für Diabetes-Technologie, Ulm
- ³ Klinik für Innere Medizin, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- ⁴ FB Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena
- ⁵ Ärztliche Leitung, MVZ Labor Dortmund
- ⁶ I. Med. Abteilung, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- ⁷ Beauftragter des Vorstands, Deutsche Diabetes Stiftung, München
- ⁸ Management, Science Consulting, Düsseldorf

Interessenkonflikte: G. Freckmann ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IDT (Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm), welches klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder für verschiedene Firmen durchführt. GF/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Bayer, Berlin-Chemie, Becton-Dickinson, Dexcom, LifeScan, Menarini Diagnostics, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi und Ypsomed.

J. Roth erhielt eine Publikationspauschale von Tosoh Bioscience Europe.

U. A. Müller ist Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Er erhielt in den Jahren 2010–2013 keine Honorare für Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge oder Stellungnahmen von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen. Er erhielt persönlich Honorare für Beratertätigkeiten von der Stiftung Warentest und von Stern Gesundheit. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben sowie für medizinische Fortbildungsveranstaltungen erhielt er Zuwendungen auf ein Drittmittelkonto des Universitätsklinikums Jena und auf das Konto des Diabeteszentrums Thüringen von Roche Diagnostics, Novo Nordisk, Novartis, Abbott und Medtronic. Er ist Vorsitzender des Diabeteszentrums Thüringen.

C. Niederau ist bei INSTAND e. V. als Ringversuchsbetreuer tätig. Die anderen Autoren haben keine Interessenkonflikte.

Literatur

- 1 Landgraf R, Kellerer M, Fach E et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. *Diabetologie* 2015; 10 (Suppl 2): S140–S151
- 2 Müller UA, Müller N, Heller T et al. Vergleichbarkeit von HbA1c-Bestimmungen mit drei verschiedenen Methoden an vier regionalen Standorten 2013. *Diabetologie* 2014; 9: P164
- 3 Landgraf R, Kowall B, Rathmann W. HbA1c – ein Alleskönner? *Diabetologie* 2011; 7: 335–346
- 4 Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31: 1991–1996
- 5 Roth J, Müller N, Kloos C et al. One normal range for HbA1c for all age groups? The effect of aging on HbA1c in the people without diabetes. *Diabetologia* 2014; 57 (Suppl 1): S1–S564
- 6 Roth J, Müller N, Askitis D et al. HbA1c-Veränderungen in Abhängigkeit vom Verlauf der Schilddrüsenhormone bei Patienten mit autoimmuner Hyperthyreose oder Schilddrüsenautonomie. *Diabetologie* 2013; 8: P262
- 7 Askitis D, Roth J, Müller N et al. Besteht ein Hyperglykämie Risiko bei nicht diabetischen Patienten unter Therapie mit Thiaziden und deren Analoga? *Diabetologie* 2014; 9: P149
- 8 Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 2014; 60: 1062–1072
- 9 Little RR, Lenters-Westra E, Rohlfing CL et al. Point-of-care assays for hemoglobin A(1c): is performance adequate? *Clin Chem* 2011; 57: 1333–1334
- 10 Sandberg S. POC testing instruments for diagnosing and monitoring diabetes in clinical setting. *Biochemica Medica* 2014; 24 (Suppl 1): 39–40
- 11 Heinemann L, Freckmann G. Quality of HbA1c Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 687–695