

Hb A₁ als Kontrollparameter in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ I

H. KARAZEYBEK^a, F.C. SITZMANN^b

^a Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Yard. Doç. Dr.) 22030. Edirne

^b Chefarzt der Universitäts - Kinderklinik Homburg/Saar 6650 Homburg/Saar

Zusammenfassung:

Hb A₁-Bestimmung ist die zuverlässigste Methode bei der klinischen Beurteilung der Diabetes-Einstellung. In dieser Arbeit wurden Hb A₁-Kontrollen bei 268 Typ I-Diabetikern vorgenommen und Zusammenhänge zwischen Hb A₁ und Alter der Diabetiker, Insulinsorten, Mittelwerte der dreiwöchigen Glykämien, Glucosurien und Acetonurien sowie Retinopathien statistisch bewertet.

EINFÜHRUNG:

In den letzten Jahren wurde Hb A₁ oder Hb A_{1c} eine Routinelaborkontrolle neben Harn- und Blutzuckerbestimmungen bei Diabetikern. Die Wertigkeit der Hb A₁ als Kontrollparameter der diabetischen Stoffwechsellage und seine Rolle als Indikator bei der Entstehung von diabetesspezifischen Folgeschäden sind nicht mehr umstritten^{1, 2, 10, 11, 12}.

In den letzten Jahren wurde sogar eine Zuordnung von bestimmten Hb A₁-Werten zu ihren entsprechenden Blut- und Urinzuckerwerten auch möglich^{19, 20}. Hb A₁ 9% entspricht einem mittleren Nüchternblutzuckerwert 7,88 mmol/l²⁰ oder einem mittleren Postprandialenblutzuckerwert 9,2 mmol/l (1) und einer Urinzuckerausscheidung 7,5 g pro Tag¹⁹.

Glykosylierte Hämoglobine werden nicht nur als Meßparameter der diabetischen Stoffwechsellage angesehen, sondern auch in die pathophysiologischen Überlegungen hinsichtlich der Genese der diabetischen Komplikationen mit einbezogen. Es gibt Arbeiten, in denen nachgewiesen wurde, daß der Hb A₁-Wert 11,1 ± 2,2 %, 200 mg % oder 12,5 % Hb A_{1a+b+c} 198 mg/dl postprandialer Glykämie entsprechend sind^{13, 16, 20} und eine Hb A₁ Langzeitüberwachung, die unter den oben genannten Werten bleibt; eine Verminderung sogar Verhinderung der diabetischen Spätkomplikationen garantieren kann^{3, 8, 20}.

Dagegen zeigten SIPERSTEIN et al und BARNES in einer prospektiven Studie, daß trotz der optimalen Diabetes - Einstellung die Rate der diabetischen Folgeschäden nicht gesenkt werden¹⁵. Die Ansicht, daß die vaskulären Spätmanifestationen mehr oder weniger schicksalhaft genetisch determiniert sind und unbeeinflussbar nach einer gewissen Diabetesdauer (ca. 10 Jahre) auftreten, ist allgemein nicht mehr zu akzeptieren. Bei einer neuen Arbeit wurde bewiesen, daß die Retino-, Neuro- und Nephropathie - Häufigkeit nach Diabetesdauer von mehr als 20 Jahren mit Hb A₁ - Werten unter 9 % nur 4,8 %, wogegen mit Hb A₁ - Werten über 9 % 33,3 % aufweist.¹⁹

MATERIAL UND METHODIK :

Die Proben stammen von 268 insulinabhängigen diabetischen Kindern und Jugendlichen, die in den Jahren von 1981, 1982 und 1983 in Kaiserslautern im Rehabilitations- und Schulungszentrum vom Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher E.V. für 21 Tage stationär behandelt wurden. Alter und Diabetesdauer wurden von den Eltern angegeben. Insulinart und Dosierung sowie ophthalmoskopischer Befund der Augenhintergrunduntersuchung wurden aus dem hausärztlichen Entsendebericht eingetragen. Bei den von uns auf ein anderes Insulin umgestellten Diabetikern wurde die frühere Insulinart und Dosis eingetragen. Für die Blutzuckerbestimmung wurden Dextrostix - Teststreifen und Dextrometer (Ames) und für die semiquantitative Urinzuckerbestimmung Clinitest Tabletten nach der 2 - Tropfen Methode oder Diaburtest 5000 und für Ketonbestimmung Acetest - Tabletten oder Ketostix Teststreifen verwandt.

Urinzuckerbestimmungen wurden unter Beaufsichtigung der Betreuer von den Patienten selbst, dreimal am Tag vorgenommen und die Meßangaben von 0 bis 5 % von Betreuern eingetragen.

Blutzucker wurde in drei Wochen mehrmals zu unterschiedlichen Zeiten von einer MTA gemessen. Die Summe der prozentualen Uringlucoseausscheidung nach der Methode "Doppelentleerung der Blase" sowie die Summe der Blutzuckerwerte wurde durch die Anzahl der Messungen dividiert und so der Durchschnitt für Glykosurie als Quotient in^g/‰ und für Glykämie als Mittelwert für 3 Wochen in mg/dl erhalten, die in Beziehung zu den während des Aufenthaltes einmal gemessenen Hb A₁ - Werten gesetzt werden können. Hb A₁ - Werte wurden nach der Methode Schneck - Schröder². (Boehringer) chromatografisch in dem Labor der Universitäts - Kinderklinik des Saarlandes in Homburg ermittelt. (Direktor Prof. Dr. F.C. Sitzmann).

**Hb A₁ ALS KONTROLLPARAMETER IN DER BEHANDLUNG
DES DIABETES MELLITUS TYP I**

ERGEBNISSE :

Nach den anamnestischen Angaben haben 88 (32,8 %) von 268 Diabetikern mindestens eine/n Diabetiker (in) in der Familie. Bei 180 Patienten (67,2 %) war in der Familie kein/e Diabetiker (in) bekannt. In der Verwandtschaft von 88 Typ I Diabetikern waren 20 Typ I, 64 Typ II und 4 Patienten gemischt bekannt. Bei 19 (21,5 %) von 88 Kindern und Jugendlichen war bei den Eltern oder Geschwistern Diabetes Typ I oder II bekannt, während bei 69 (78,5 %) nur bei den entfernteren Verwandten (Großeltern, Urgroßeltern, Tanten, Onkeln, Cousinsen) Diabetes Typ I oder II bekannt war.

Hb A₁ - Mittelwert war $10,17 \pm 2,17$. Mittelwert für Mädchen (n=146) $10,36 \pm 2,19$ und für Jungen (n=122) $9,95 \pm 2,15$. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. (F=2,368 p>0,05) (Abb. 1).

243 Diabetiker injizierten morgens und abends täglich zweimal Insulin, deren Hb A₁ - Mittelwert mit 10,08 im Gegensatz zu den einmal injizierten Diabetikern (n=25) mit Hb A₁ - Mittelwert 11,07 deutlich niedriger war. (F=4,773 p < 0,05) (Abb. 1).

Hb A ₁ — Mittelwert (n = 268)	10.17 ± 2.17	Statistik
Hb A ₁ — Mittelwert bei Jungen (n = 122)	9.95 ± 2.15	F = 2.368
Hb A ₁ — Mittelwert bei Mädchen (n = 146)	10.36 ± 2.19	P > 0.05
Hb A ₁ — Mittelwert bei Einmalinjektion (n = 25)	11.07	F = 4.733
Hb A ₁ — Mittelwert bei Zweimalinjektion (n = 243)	10.08	< 0.05
Hb A ₁ — Mittelwert bei Rinderinsulinen (n = 41)	9.60	F = 3.434
Hb A ₁ — Mittelwert bei Schweininsulinen (n = 227)	10.28	P > 0.05
Hb A ₁ — Mittelwert bei Intermediärsulinen (n = 106)	10.36	F = 1.295
Hb A ₁ — Mittelwert bei Mischinsulinen (n = 162)	10.05	P > 0.05

Abb. 1 Hb A₁ — Ergebnisse bei 268 Typ I Diabetikern

Hb A₁ - Mittelwert von 41 Patienten, die Rinderinsulin erhielten, war 9,60 %, der von 227 Patienten, die Sschweineinsulin erhielten 10,36 %. Die Differenz war statistisch nicht signifikant. ($F=3,434$, $p>0,05$) (Abb. 1).

Bei den Diabetikern, die 2% und noch mehr Urinzuckerausscheidung hatten, wurden Acetontests vorgenommen. Die Patienten wurden nach Häufigkeit von Acetonurien in 3 Gruppen unterteilt. 124 Diabetiker von Gruppe I zeigten keine Acetonurie innerhalb von 3 Wochen und deren Hb A₁ - Mittelwert war mit $9,24 \pm 1,78$ im Normbereich.

Von Gruppe II zeigten 1-3 mal Acetonurien, deren Hb A₁ - Mittelwert lag mit $10,67 \pm 1,99$ etwas höher vom Normbereich. 25 Diabetiker von Gruppe III hatten viel häufiger Acetonurien, viermal und mehr, während des Aufenthalts und der Hb A₁ - Mittelwert von dieser Gruppe war mit $12,39 \pm 2,52$ deutlich höher im pathogenen Bereich. ($F=34,08$ $p<0,05$) (Abb. 2.) Alter und Diabetesdauer war in der Gruppe I 12,5-5, in der Gruppe II 11,7-4,7 und in der Gruppe III 11,7-5,1 Jahren ziemlich gleichmäßig.

Gruppen	Acetonurie - Häufigkeit	Hb A ₁ - Mittelwert (%)	Statistik
I (n = 124)	keine	9.245 ± 1.782	$F = 34.08$ $P < 0.05$
II (n = 119)	1 - 3	10.675 ± 1.992	
III (n = 25)	4 - und mehr	12.396 ± 2.522	

Abb. 2 Hb A₁ — Mittelwert in den Gruppen der Acetonurie — Häufigkeit

268 Diabetiker waren im Alter von 3 bis 33 Jahren. Korrelation- und Regression - Analysen zeigten keinen Zusammenhang zwischen Lebensalter der Probanden und ihrem Hb A₁ - Wert ($F: 2,11$ $p>0,05$ $r=0,08$ $Y=10,79 - 0,05170 \cdot X_1$). Diabetesdauer war zwischen 0,5 und 22 Jahren unterschiedlich. Statistisch bestand hier auch keine Korrelation zwischen Diabetesdauer und

Hb A₁ - Wert. ($F: 0,205$ $p>0,05$ $r=0,01$ $Y=10,25 - 0,01634 \cdot X_1$)

Bei 268 Diabetikern wurde einzeln Glykämie - Mittelwert für 3 Wochen errechnet, der zwischen 71 mg/dl und 375 mg/dl % lag. Korrelation zwischen Hb A₁ und Glykämie war sehr deutlich. ($F=273,48$ $p<0,05$ $r=0,507$ $Y=5,374 + 0,02335 \cdot X_1$) (Abb. 3).

Hb A₁ ALS KONTROLLPARAMETER IN DER BEHANDLUNG DES DIABETES MELLITUS TYP I

X. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN Hb A₁ UND BLUTZUCKER

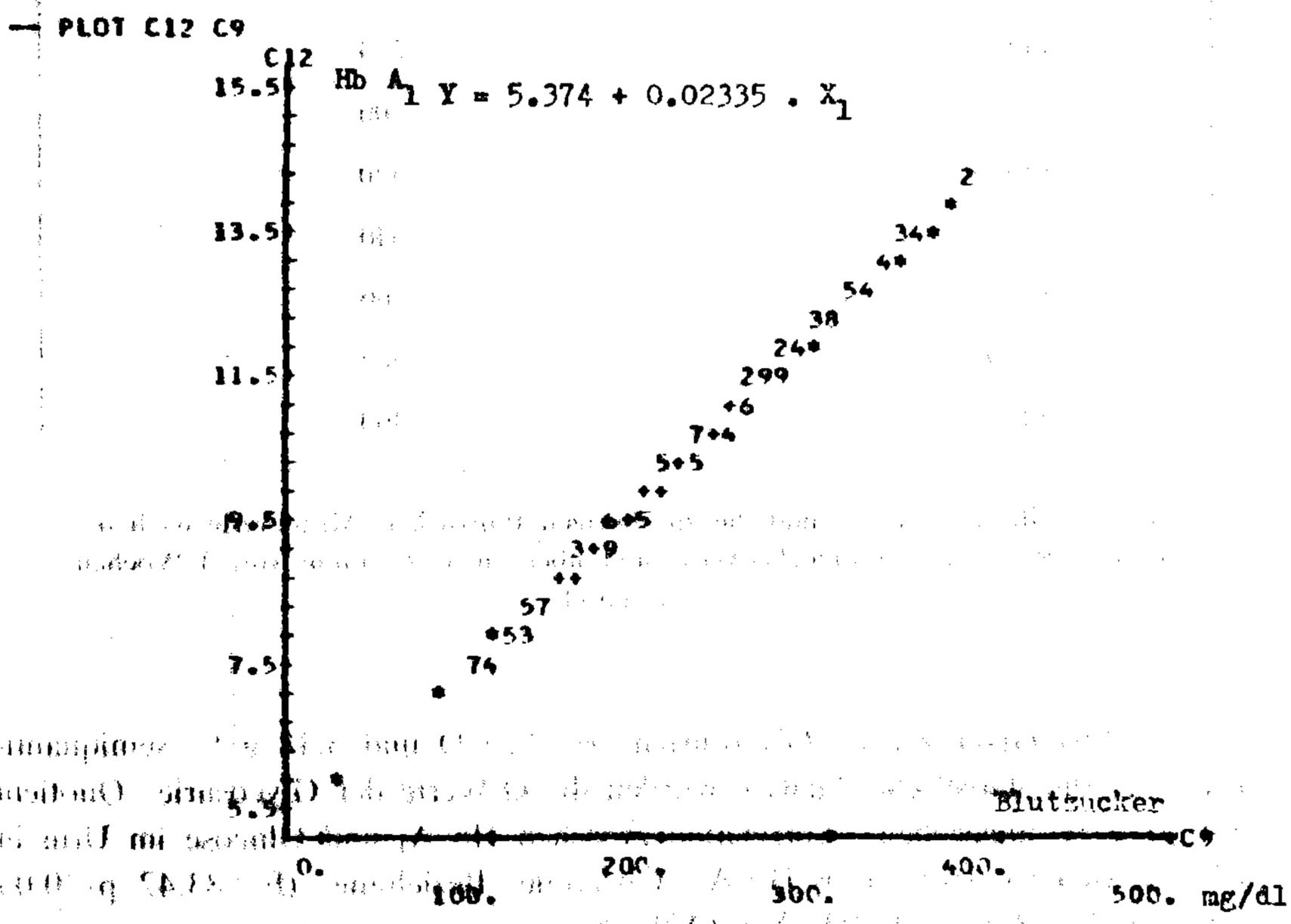
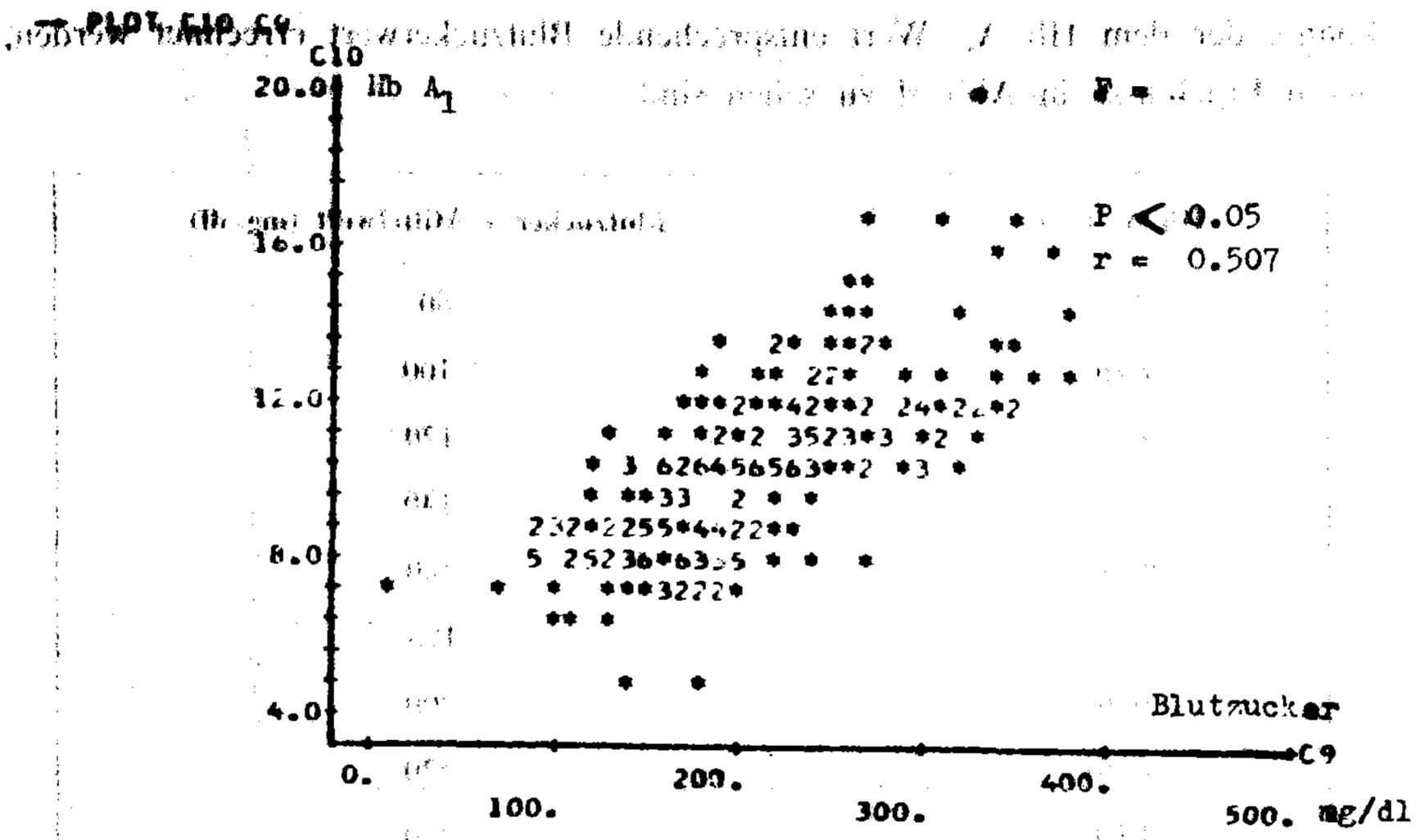
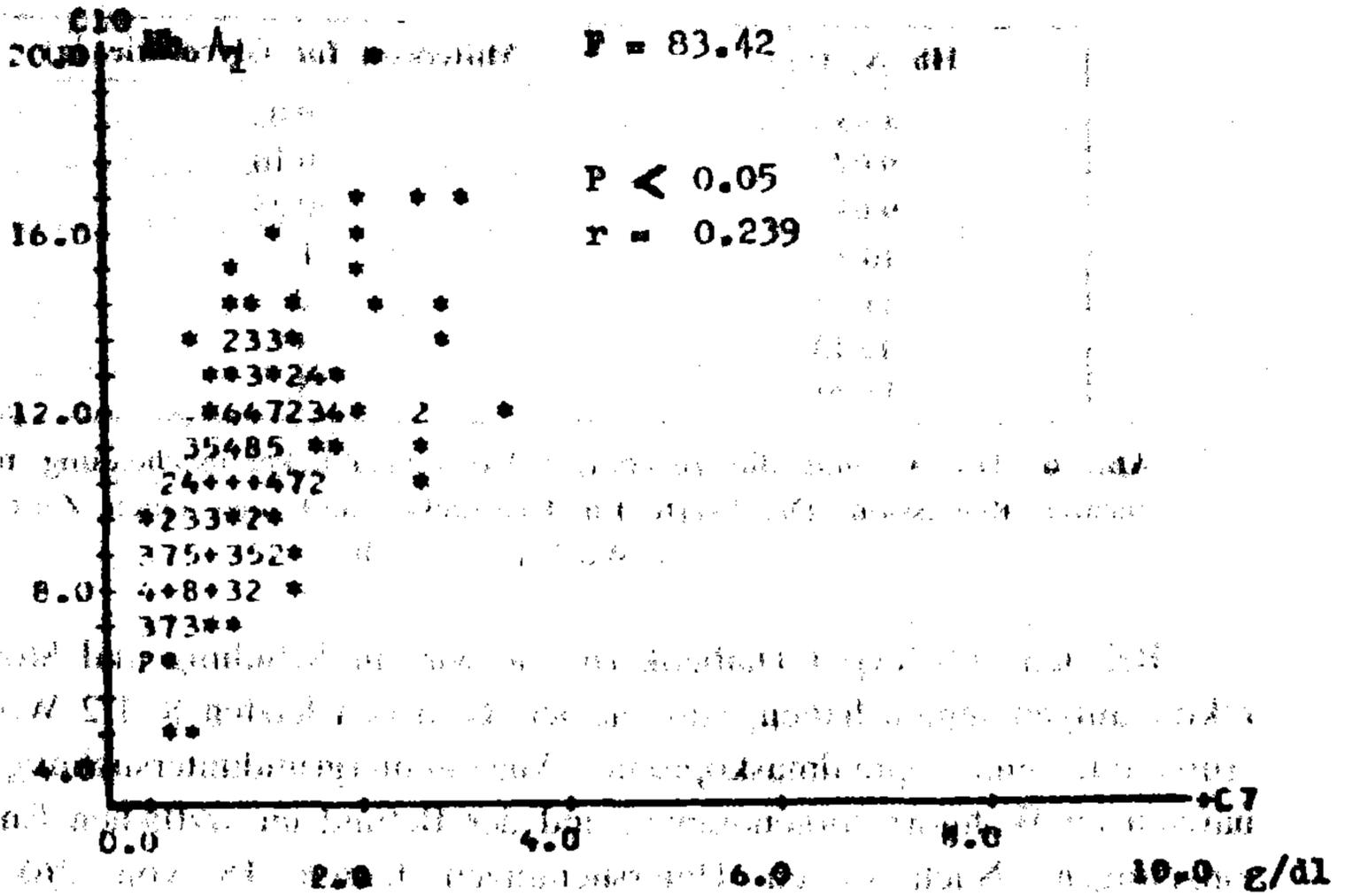


Abb. 3 Zusammenhang zwischen Blutzucker und Hb A₁

**Hb A1 ALS KONTROLLPARAMETER IN DER BEHANDLUNG
DES DIABETES MELLITUS TYP I**

-- PLOT C10 C7



-- PLOT C12 C7

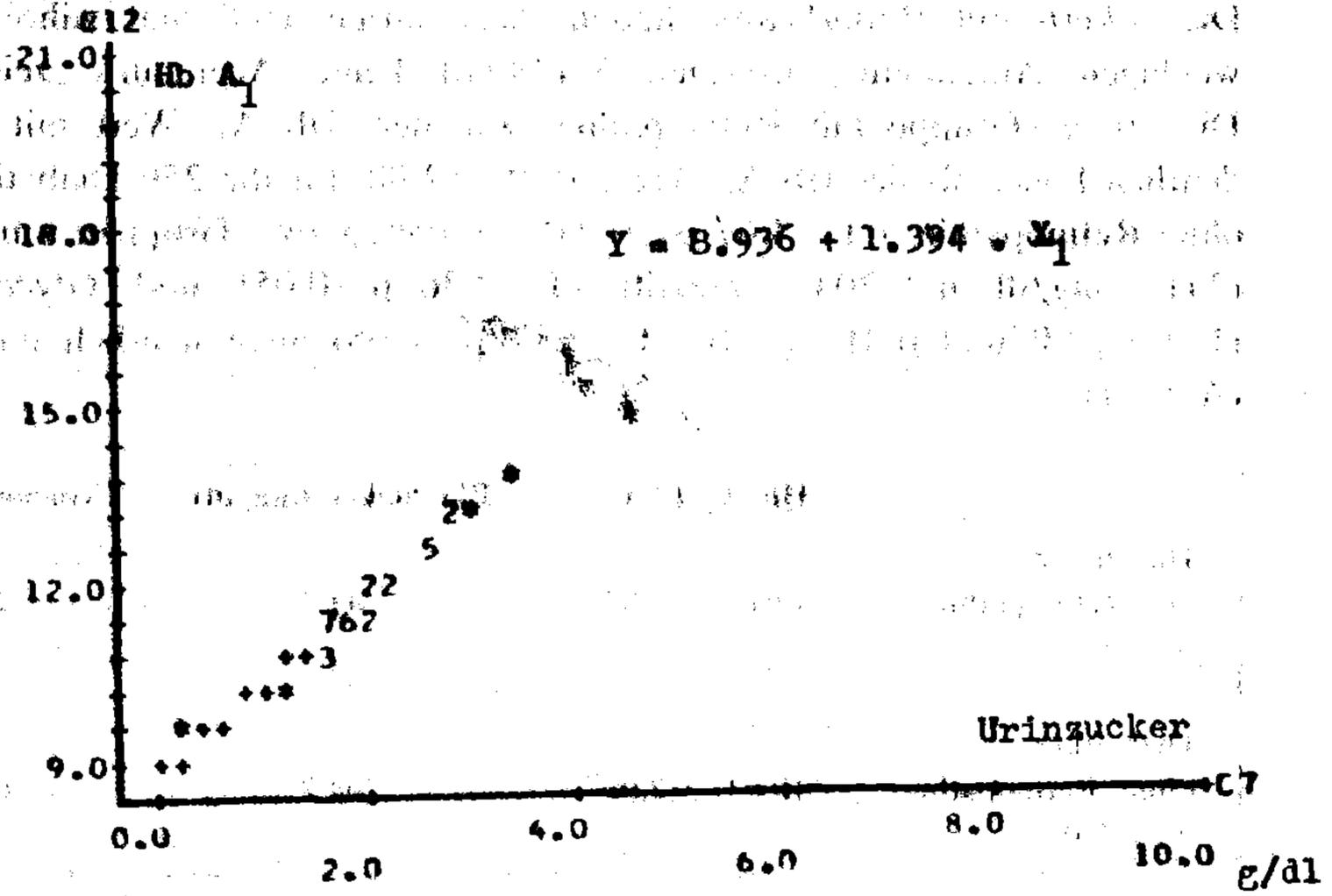


Abb. 5 Zusammenhang zwischen Urinzuckerabscheidung und Hb A1

Mit Hilfe der "Regressionsformel für Hb A₁ Glycosurie" wurden die dem Hb A₁ - Wert entsprechenden mittleren Urinzuckerausscheidungen errechnet, deren Ergebnisse in Abb. 6 zu sehen sind.

Hb A ₁ (%)	Mittelwert für Glycosurie (g)
8.93	0.00
9.07	0.10
9.63	0.25
10.33	1
11.72	2
13.13	3
15.90	5

Abb. 6 Hb A₁ und die zugehörige Urinzuckerausscheidung nach der linearen Regression. Die Werte für Urinzucker sind über einen Zeitraum von 3 Wochen ermittelt.

Bei den 268 Typ I Diabetikern, die wir zur Schulung und Stoffwechselkorrektur aufgenommen haben, wurden bereits in den letzten 8-12 Wochen vor der Aufnahme eine ophtalmoskopische Augenhintergrunduntersuchung von Augenärzten im Wohnort vorgenommen und der Befund im ärztlichen Entsendebericht eingetragen. Nach diesen Untersuchungen hatten 18 von 268 Diabetikern Retinopathien (6,7 %). In der Gruppe von 18 Diabetikern mit Retinopathien war das Lebensalter von 10 - 29 (Durchschnitt 14,7) Jahren und Diabetesdauer von 3 - 22 (Durchschnitt 10.2) Jahren unterschiedlich. 13 (72 %) von 18 Diabetikern mit Retinopathie hatten Acetonurien 1 - 8 mal während des dreiwöchigen Aufenthalts, wogegen 5 (28 %) keine Acetonurie zeigten. In der Diabetiker - Gruppe mit Retinopathie war der Hb A₁ - Wert mit $12,14 \pm 2,65$ deutlich höher als der Hb A₁ - Wert $10,03 \pm 2,08$ für die 250 Diabetiker - Gruppe ohne Retinopathie. ($T=4.07$ $p<0.05$). In diesen zwei Gruppen waren Glykämie (241,3 mg/dl und 204,2 mg/dl) ($T=2.36$ $p<0.05$) und Glycosurie - Werte (1.265 g/dl und 0.815 g/dl) ($T=3.12$ $p<0.05$) auch deutlich unterschiedlich. (Abb. 7).

	Hb A ₁ (%)	Blutzucker (mg/dl)	Urinzucker (g/dl)
Diabetiker mit Retinopathie n = 18	12.14 ± 2.65	241.3	1.265
Diabetiker ohne Retinopathie n = 250	10.03 ± 2.08	204.2	0.815

Abb. 7 Hb A₁ — Blut — und Urinzucker — Mittelwerte in den Diabetikergruppen mit und ohne Retinopathie

**Hb A₁ ALS KONTROLLPARAMETER IN DER BEHANDLUNG
DES DIABETES MELLITUS TYP I**

Stützpunkt

(1) ambulante Betreuung

(2) stationäre Betreuung

Station

In den Jahren von 1981 - 82 und 83 wurden mehr als 500 Diabetiker im Diabetikerzentrum geschult.

Bei 268 Diabetikern konnte Hb A₁ mindestens einmal bestimmt werden, 38 von 268 Kindern und Jugendlichen wurden nach einem Jahr erneut noch einmal stationär aufgenommen und der Hb A₁ - Werten kontrolliert.

Statistische Analysen zeigten, daß der Unterschied von Hb A₁ - Werten bei der ersten Schulung und nach einem Jahr bei der zweiten Schulung deutlich war. Hb A₁ - Mittelwert war im ersten Jahr $10,25 \pm 2,52$ und nach einem Jahr $8,08 \pm 1,36$. Differenz für Mittelwert war $2,17 \pm 0,39$. ($T=5,54$ $p<0,05$) (Abb. 8).

Nur 3 Diabetiker (7,9 %) zeigten Hb A₁ - Anstieg von 0,1 - 0,9 %. Bei 34 (89,4 %) von 38 Diabetikern sank Hb A₁ zwischen 0,3 und 6,6 %. Bei einem Patient (2,7 %) wurde keine Hb A₁ - Differenz festgestellt.

DISKUSSION:

88 (32,8 %) von 268 Personen hatten mindestens ein/en Diabetiker/in in ihrer Verwandtschaft. Allein der Typ I Diabetes war in der Verwandtschaft nur bei 24 Patienten (8,9 %) bekannt.

Hb A₁ - Mittelwert von 268 Diabetikern mit $10,17 \pm 2,117$ entsprach auch den Angaben der Literatur^{2, 11, 19}.

Interessant war, daß der Hb A₁ - Wert bei Jungen im Vergleich zu Mädchen niedriger lag, jedoch statistisch nicht deutlich genug (Abb. 1).

Hb A₁ - Wert bei Einmalinsulin - Injektion war deutlich höher als bei Zweimalinjektion, welche auch bei anderen Arbeiten bestätigt wurde^{12, 20}.

Allgemein waren unsere Patienten mit 2 Injektionen eingestellt (89,1 %), 4 Diabetiker injizierten 3 x am Tag Insulin (1,5 %). Diese wurden auch zu der Gruppe mit zwei Injektionen gerechnet, da die Zahl statistisch nicht hoch war. 25 von 268 Diabetikern (9,4 %) injizierte einmal am Tag Insulin, bei denen wir nachts und morgens häufiger Hyperglykämien festgestellt haben.

Statistisch nicht signifikant, trotzdem ein Paradoxbefund war der niedriger Hb A₁ - Wert bei der Rinderinsulingruppe im Vergleich zu der Schweineinsulingruppe. Bei Mischinsulinen wurden noch niedrigere Hb A₁ - Werte ermittelt im Vergleich zu Mono - Insulinen, jedoch ohne Bedeutung (Abb. 14).

Patienten	Hb A ₁ bei der ersten Schulung (%)	Hb A ₁ bei der zweiten Schulung (%)	Differenz
1 - SJ	8	7.4	-0.6
2 - BW	10	9	-1
3 - CS	10	6.6	-3.4
4 - DF	10	7.5	-2.5
5 - IP	8.5	8.6	+0.1
6 - AB	11.8	8.3	-3.5
7 - KF	13.2	7.4	-5.8
8 - KG	9.6	6.5	-3.1
9 - GG	6.7	6.4	-0.3
10 - MK	11.6	6.9	-4.7
11 - PM	8	7.2	-0.8
12 - SS	14.4	8.3	-6.1
13 - MV	11.2	8.9	-2.3
14 - TW	10.6	10	-0.6
15 - MS	10.1	6.9	-3.2
16 - SP	10.7	6.7	-4
17 - MS	11.4	8.2	-3.2
18 - SM	13.8	7.2	-6.6
19 - AP	10.1	8.9	-1.2
20 - SG	12.1	8.1	-4
21 - SC	8.7	9.6	+0.9
22 - AR	10.6	8.5	-2.1
23 - MR	11.3	9.8	-1.5
24 - PB	13.6	10.1	-3.5
25 - RB	14.7	10	-4.7
26 - TE	10.7	10.7	0
27 - CS	9.2	7.6	-1.6
28 - MI	10.5	10.2	-0.3
29 - FG	10.2	8.8	-1.4
30 - TH	10	10.1	+0.1
31 - SF	10.5	7.6	-3.1
32 - MB	9	7.9	-1.1
33 - DB	11.6	8.3	-3.3
34 - AF	8	6.3	-1.7
35 - TB	8	6.2	-1.8
36 - SN	8	6.7	-1.3
37 - WL	12	8.4	-3.6
38 - DW	9	5.1	-3.9

Abb. 8 Hb A₁ — Werte von 38 Diabetikern während der Schulungen mit Zeitabstand von 1 Jahr

Hb A₁ ALS KONTROLLPARAMETER IN DER BEHANDLUNG DES DIABETES MELLITUS TYP I

Interessant und bedeutungsvoll war auch der Zusammenhang zwischen Hb A₁ und Acetonuri-Häufigkeit. Acetonurie soll bei Diabetes möglichst vermieden werden. Es gibt aber auch Kinder im Wachstumsalter, bei denen Acetonurien morgens ohne Hyperglykämie- und Acetonämie-Symptomatik auftraten und die Stoffwechseleinstellung nicht soviel negativ beeinflussen. Wie bei einigen Arbeiten bewiesen wurde, war bei dieser Arbeit auch kein Einfluß von Alter und Diabetes-Dauer auf den Hb A₁-Wert festzustellen¹. Zusammenhang zwischen Hb A₁, Blut- und Urinzucker wurde bei allen Arbeiten nachgewiesen^{2, 10, 11, 19}.

Die Zuordnung der Hb A₁-Werte zu entsprechenden Blut- und Urinzuckerwerten zeigte eine gewisse Parallelität zu den Ergebnissen von WARKEN¹⁰ und BERGER². (Abb. 4 und 6) Probanden von unserer Arbeit waren nur Typ I Diabetiker (Kinder und Jugendliche) und Blutzuckerwerte wurden als Mittelwert für 20 Tage ermittelt, die in unterschiedlichen Zeiten bestimmt waren.

Diese Zuordnung dürfte noch mehr aussagekräftig sein, die die Werte nicht nach Termin zu bestimmten Zeiten, sondern, sehr unterschiedlich in Hypo- Normo und Hyperglykämiezuständen ermittelt wurden.

Retinopathiehäufigkeit 6,7 % liegt deutlich niedriger als die Angaben aus der Literatur. Vor der Insulinzeit war Retinopathie-Prevalance 8,3 %, die im Jahre 1934 17,7 %, 1945 29,6 % und 1954 auf 52,4 % anstieg. Die Zahlen aus der Literatur stiegen bis 80 % nach 20 Jahren und 90 % nach 30 Jahren Diabetesdauer in der Zeit von 1965 - 1975¹⁶. Zur Zeit ist die Retinopathie-Prevalance ca. 30 - 35 % für Typ I und Typ II Diabetiker zusammengerechnet⁹. Die deutlich niedrigere Retinopathie-Prevalance 6,7 % bei unseren Patienten sind damit zu erklären, daß 65 % der Probanden kürzer als 5 Jahre Diabetesdauer hatten und 95 % jünger als 15 Jahre alt waren.

18 Patienten mit Retinopathie hatten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 10,2 Jahren. Bei 17 von 18 Retinopathie-Patienten war die Diabetesdauer länger als 5 Jahre. 1 Patient war nur seit 3 Jahren Diabetiker und hatte 17,1 % Hb A₁ sowie Retinopathie an beiden Augen, wogegen einer nach 21 Jahren und mit 7 % Hb A₁ kein Zeichen für Retinopathie hatte. Allein die Diabetesdauer spielt eine Rolle bei der Entstehung der Retinopathien. Jedoch kann mit Beibehaltung der stabilen Stoffwechseleinstellung das Retinopathie-Risiko deutlich reduziert werden; dafür sprachen einige Arbeiten^{5, 10} wogegen bei einer Arbeit kein Zusammenhang zwischen Retinopathie und Hb A₁ nachgewiesen wurde¹. Vergleich der Hb A₁-Werte von ersten und zweiten Schulungen mit Zeitabstand von einem Jahr deutet darauf hin, daß die Schulung hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung sehr positiv wirkt. Die Kinder lernten, wie sie ihren

Diabetes beherrschen, was die Stoffwechseleinstellung bedeutet, wie sie mit verschiedenen Insulinen umgehen sollen, Probleme und gebotene Anpassung in der Familie und Gesellschaft sowie Risikofaktoren hinsichtlich der Diabetesfolgeschäden. Daß die geschulten Kinder den Diabetes deutlich besser beherrschen, konnte man anhand der Hb A_{1c}-Kontrollen beweisen. Einige Autoren haben bewiesen, daß ein signifikanter Anstieg oder Senkung des glykosilierten Hämoglobins in einer sehr kurzen Zeit (z.B. in einigen Stunden) vorkommen kann^{18, 21}, wogegen viele Autoren anderer Meinung sind und in ihren Arbeiten nachgewiesen haben, daß ein klinisch bedeutungsvoller Unterschied frühestens in 7-14 Tagen festgestellt werden kann^{17, 19}.

Allgemein ist die Meinung zur Zeit, daß der Anstieg von Hb A₁ oder Hb A_{1c} zeitlich noch rascher vorkommt als die Normalisierung der hohen Werte, somit in den Praxis Hb A₁- oder Hb A_{1c}-Kontrollen in Zeitabständen von 3-4 Monaten empfehlenswert sind.

Bei höheren Blutzucker wird dementsprechend mehr "Glykosyliertes Hämoglobin" gebildet. Aber es gibt Krankheiten wie hämolytische Anämien, Niereninsuffizienz und Medikamente wie Acetylsalicylsäure und Antibiotika, die Hb A₁ oder Hb A_{1c}-Werte unabhängig von der Stoffwechsellage beeinflussen^{4, 19}. Alter, Diabetesdauer, Körpergewicht, Hyperlipidemie und Harnsäure haben keinen Einfluß auf die Glykosilierungsrate des Hämoglobins^{8, 10, 18, 19}.

LITERATUR:

1. Barnes, A. J. et al.: "Retinopathy", Barnet General Hospital Wellhouse Lane. UK. The Lancet — 1 — 8555 (1985) 1466
2. Berger, W., Sonnenberg, G. E.: "Blutzuckertagesprofile und Hb A₁ bzw. Hb A_{1c} zur Überwachung der Diabetesbehandlung"
3. Boncher, B. J., Welch, G., Beer, M. S.: "Glycosylated haemoglobin in the diabetes mellitus, and for the assesment of chronic hyperglykaemia", Diabetologia 21 (1981) 34
4. Bruneder, H., Klein, H. J., Pollak, A.: "Haemoglobin A₁ bei einer Diabetikerin mit Thalassaemia minor, Deutsche Med. Wochenschrift 108 — 3 (1983)
5. Flock, E. V., Bennet, P. H., Savage, P. J., Howard, B. V., Rusford, N. B., Müller, M.: "Bimodality of glycosylated haemoglobin distribution in Pima Indians" Diabetes — 28 (1979)
6. Heinze, E., Vetter, U., Thon, A., Kohne, E.: "Die risikolose Haemoglobin A_{1c}-Konzentration für den Typ 1 Diabetiker" Deutsche Med. Wochenschrift 108 — 43 (1983)

Hb A₁ ALS KONTROLLPARAMETER IN DER BEHANDLUNG DES DIABETES MELLITUS TYP I

7. Henkind, P.: "The eye in syttemic disease". The C. V. Mosb y Comp. Pub. Saint Louis, Missouri 1971
8. Kennedy, A. L., Lappin, T. R. J., Hadder, D.: "Hemoglobin A_{1c} and protein cholesterol concentration to typ of diabetes and its control." Brit. Med. Journal. 2 (1978)
9. Paisey, R. B., Arrendo, G., Vlahopoulos, A. et al.: "Association of differing dietary, metabolic and clinical risk factors with microwascular complications of diabetes: "A prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects". Diabetes Care (1984) 7/5 428 — 433
10. Reinauer, K. M.: "Hämoglobin A_{1c} als Kontrollparameter in der Behandlung der Adipositas und des Diabetes mellitus." Dissertation Med. Fakultät der Eberhard — Karl Univ. Tübingen (1983)
11. Schernthaler, G., Müller, M. M., Prager, R., Mühlhauser, L.: "Die klinische Bedeutung des Glykohaemoglobins (Hb A_{1c}) W. Klin. Wschr. 15 (1980)
12. Schiffman, A. et al.: "Combined continuous subcutaneous insulin infusion and multiple subcutaneous injections in typ I diabetic patients" Diabetes Care — 4 (1981)
13. Schneek, A. G., Schröder, W. A.: "Glycosylated haemoglobin" J. Amer. Chem. Soc. 83 (1961)
14. Sebeck, H. J., Mally, A., Rager, M., Broermann, C. H., Sonnenberg, G.: "Zur Wertigkeit der Fast-Hb - Bestimmung der isolab Mikrosäulenmethode" 25. — 26.4.1980 Diabetes Kongreß für Hb A_{1c} in München
15. Siperstein, M. D., Foster, D. W., Knowless, H. C., Levine, R., Madison, L. L., Roth H.: "Control of Blood Glucose and Diabetic Vascular Disease". N. Eng. J. Med. — 296 (1977) 1060 — 1063
16. Svendsen, P., Christiansen, J. S., Soergaard, U. Winder, B. S., Nerup, J.: "Rapid Changes in chromatographically Determined Hemoglobin A_{1c} Induced by short-term changes in glucose concentration" Diabetologia — 19 (1980) 130 — 136
17. Svendsen, P. A., Winder, B., Nerup, J.: "The Significance of Rapid Changes Hb A_{1c}" Diabetologia — 19 (1980) 318 — 319
18. Travell, L. A., Ranney, H. M., Lee, H. H.: "Haemoglobin Components in Patients with Diabetes Mellitus." N. Eng. J. Med. — 284 (1971)
19. Warken, B.: "Das Verhalten des glykossierten Haemoglobins (Hb A_{1c}) und seine Bedeutung für die Verlaufskontrolle mit diabetes mellitus". Dissertationsarbeit. Univ. Saarland (1984) Homburg
20. Weber, B.: "Kriterien Diabeteseinstellung bei Kindern und Jugendlichen" Monatsschrift Kinderheilkunde 130 (1982)
21. Welch, A. G.: "Fast Glycosylation of Haemoglobin". The Lancet — 31 (1979) 728
22. Werthner, G. A. et al.: "Twenty four hours metabolic profiles in diabetic children receiving insulin injections once or twice daily" B. Med. J. 2 (1980)