

Vásárhelyi Barna  
Semmelweis Egyetem Laboratóriumi  
Medicina Intézet

# A diabetes laboratóriumi vonatkozásai

Predikció, diagnózis, monitorozás

# Diabetes

- Leggyakoribbak: 1-es és 2-es típusú
- Relatív vagy abszolút inzulinhiány
- Akut és krónikus szövődmények

# Laboratóriumi vizsgálatok szerepe

- Veszélyeztetett személyek azonosítása
- Diagnózis felállítása
- Kezelés monitorozása
- Szövődmények kimutatása

# Veszélyeztetett személyek azonosítása

- Teljesen tünet- és panaszmentes esetekben:
  - Autoantitestek kimutatása
  - Genetikai hajlam (HLA)
  - GWAS eredmények

# AUTOANTITESTEK

- **Veszélyeztetett egyének kimutatására**

T1DM: 75-85%+ (egyébként: 0,5%)

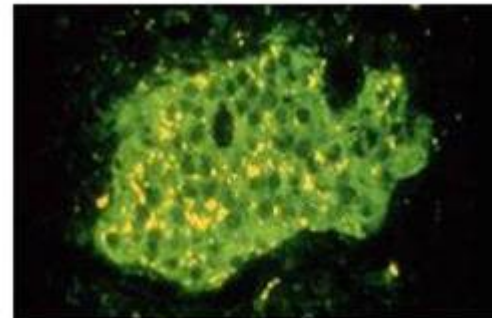
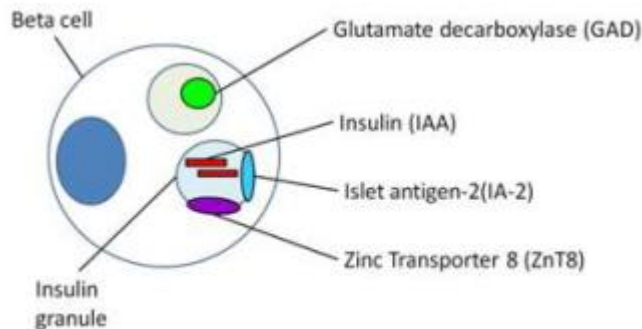
Islet cell autoantibodies: ICA

Glutamátsav dekarboxiláz autoantitest: GADA

Tirozin-foszfataz IA-2 autoantitest: IA-2A

Inzulin autoantitestek: IAA

Kimutatás: szövetkivonatokon, immunoassayvel.



Islet cell autoantibodies (ICA) shown by green fluorescence on a section of human pancreas

## Genetikai vizsgálatok

HLA-DR3 (30%)

HLA-DR4 (95%) hisztokompatibilitási gének.

((nem diabéteszes populáció: 40%))

# Genetikai vizsgálatok - GWAS

**Table 1.** The top AUCs observed in regression methods and the number of SNPs used in risk prediction model construction.

algorithm	method	#SNPs used	AUC:clinical (95%CI)	AUC:combined (95%CI)
GWAS	ridge regression	5	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.8019 (0.7682–0.8356)
	elastic net	5	0.7984 (0.7644–0.8323)	0.8025 (0.7689–0.8361)
	lasso	5	0.7984 (0.7645–0.8324)	0.8027 (0.7691–0.8363)
with r-square	ridge regression	5	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.8019 (0.7682–0.8356)
	elastic net	5	0.7984 (0.7644–0.8323)	0.8025 (0.7689–0.8361)
	lasso	5	0.7984 (0.7645–0.8324)	0.8027 (0.7691–0.8363)
SIS	ridge regression	5	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.7989 (0.7651–0.8328)
	elastic net	5	0.7984 (0.7644–0.8323)	0.7994 (0.7656–0.8332)
	lasso	5	0.7984 (0.7645–0.8324)	0.7995 (0.7657–0.8333)
with r-square	ridge regression	5	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.7989 (0.7651–0.8328)
	elastic net	5	0.7984 (0.7644–0.8323)	0.7994 (0.7656–0.8332)
	lasso	5	0.7984 (0.7645–0.8324)	0.7995 (0.7657–0.8333)
ABF	ridge regression	10	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.8050 (0.7715–0.8386)
	elastic net	10	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.8054 (0.7719–0.8388)
	lasso	10	0.7984 (0.7645–0.8324)	0.8054 (0.772–0.8389)
with r-square	ridge regression	10	0.7986 (0.7646–0.8326)	0.8051 (0.7717–0.8385)
	elastic net	10	0.7984 (0.7644–0.8323)	0.8056 (0.7723–0.8389)
	lasso	9	<b>0.7984 (0.7645–0.8324)</b>	<b>0.8057 (0.7724–0.839)</b>

For the elastic net alpha is set to 0.5. Alphas of 0.1 to 0.9 at 0.1 intervals were tested and the complete results are in Table S2. Many coefficients of the lasso and the elastic net methods are set to 0 due to variable selection in regression models.  
doi:10.1371/journal.pone.0092549.t001

# Diagnózis felállítása

- Diagnózis alapja: a vércukorszint eltérés

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glukózkoncentráció, mmol/l (vénás plazma, laboratóriumi mérés)
<b>Normális glukóztolerancia:</b> Éhomi vércukorszint OGTT 2 órás érték	$\leq 6,0$ $< 7,8$
<b>Emelkedett éhomi vércukor (IFG)</b> Éhomi vércukorszint és OGTT 2 órás érték	$\geq 6,1$ de $< 7,0$ (azaz: 6,1-6,9) $< 7,8$
<b>Csökkent glukóztolerancia (IGT)*</b> Éhomi vércukorszint és OGTT 2 órás érték	$\leq 7,0$ $\geq 7,8$ de $< 11,1$ (azaz: 7,8-11,0)
<b>Diabetes mellitus</b> Éhomi vércukorszint vagy OGTT 2 órás érték	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$

A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban.

A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014.



# Vércukorszint mérés

Amit minden laboros tud

- NaF cső, minél előbb lemérni
- Glukokináz vs. Hexokináz
- Glukokináz: POCT mérők, vizelet tesztcsík; oxidoredukciós elv, oxidáló és redukáló szerek is befolyásolják az eredményt

# POCT-eszköz

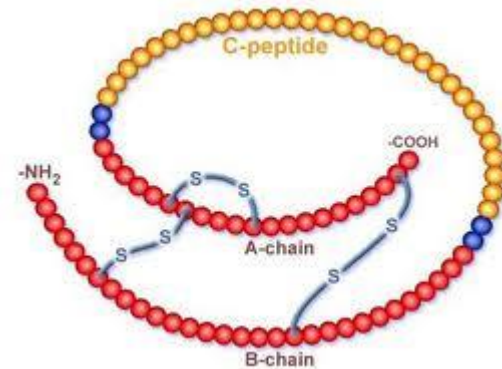


# OGTT

- A vizsgálatot reggel, éhombra kell végezni, előzetes (minimum 10 órán keresztül) koplalást követően.
  - A terhelést megelőző 3 napon keresztül korlátozás nélküli, de legalább 150 gramm szénhidrátot tartalmazó étrend tartása szükséges.
  - A vizsgálatot megelőző napokban a terhelendő személynek átlagos fizikai tevékenységet kell végeznie.
  - A vizsgálatot nyugalmi körülmények között, dohányzás és fizikai aktivitás mellőzésével kell lebonyolítani.
  - A vizsgálat eredményét és értékelését esetleg befolyásoló tényezők (infekciók, gyógyszerhatások, stb.) fennállását figyelembe kell venni – egyes esetekben indokolt lehet a terheléses vizsgálat halasztása is.
  - A teszt elvégzéséhez szükséges 75 gramm glukózt 250-300 ml vízben feloldva, 5 perc alatt kell elfogyasztani (gyermekek számára 1,75 gramm/tesztömeg kg, de maximum 75 gramm tesztdózis ajánlott).
  - A szénhidrát-anyagcsere kategorizálásához elégséges a terheléses vizsgálat 0. és 120. percében mért értéket figyelembe venni. Egyéb klinikai és experimentális célok további időpontokban történő vizsgálatot is indokoltá tehetnek.
- A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban.

## KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK

# INZULIN



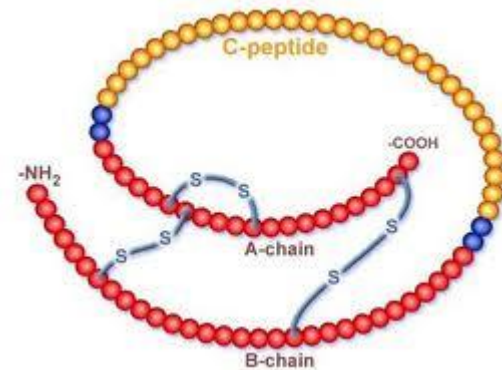
**Referencia tartomány: éhomi állapotban 18-170 pmol/l (2,6-25 mU/l).**

- Diabétesz mellitusz klasszifikációja / predikciója
- Béta-sejt aktivitás kimutatása
- Emelkedett értékek: inzulinóma, nezidioblasztózis, policisztás ovárium szindróma, inzulin rezisztencia, II. típusú diabétesz, exogen inzulin bevitel, szulfanilurea kezelés esetén.
- Csökkent értékek: I. típusú diabétesz esetén.

# Inzulin meghatározás

- Immunoassay
- Hemolizált minta NEM jó, mivel a vörösvérsejtekből inzulin degradáló enzim szabadul fel
- 0,75 g/L szabad Hb feletti minták nem használhatóak

# C-peptid



**Referencia tartomány: 0,3-1,4 nmol/l (0,8-4,2 ng/ml).**

- proinzulin molekula a szekréció előtt elhasad inzulinra és C-peptidre.
- C-peptid az inzulinnal azonos mennyiségben jut ki a plazmában.
- Jelzi a pankreász endogén inzulintermelését.
- Mérése: szigetsejtes daganatok diagnosztizálása, pre-diabétesz, hipoglikémia kivizsgálása, endogén inzulintermelés.
- Emelkedett a C-peptid szint: inzulinóma, 2-es típusú diabétesz, veseelégtelenség
- Csökkent értékek: 1-es típusú diabétesz

MEGJEGYZÉS:

C-peptid biológiai funkcióval rendelkezik

Endoteliális NO-szintáz aktivitást fokozza

Védő hatás a veseszövődményekkel szemben

[Am J Physiol Endocrinol Metab.](#) 2000 May;278(5):E759-68.

# HOMA-INDEX számítása (homeostasis model assessment)

## Éhomi INZULIN és éhomi GLÜKÓZ egymáshoz való viszonya

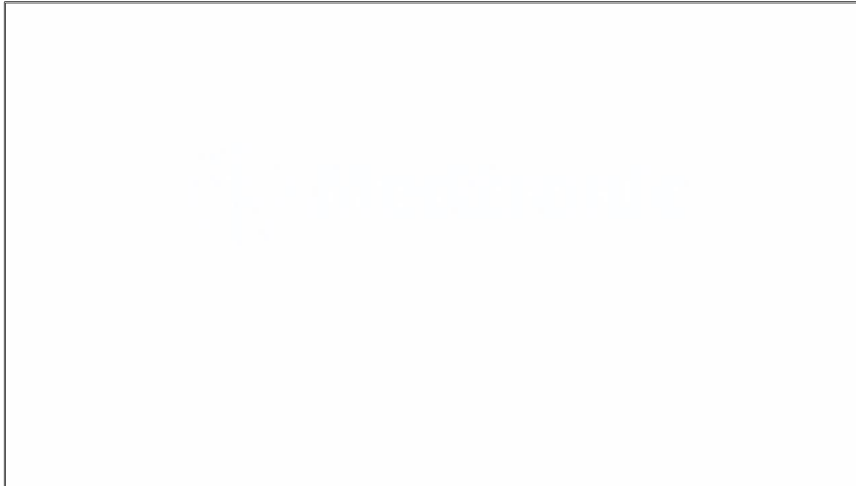
*HOMA-IR =*

$$\frac{[Fasting\ glucose\ (mM/l)] \times [Fasting\ insulin\ (IU/ml)]}{22.5}$$

*(Normal <3.0)*

Magas értékek: inzulin rezisztenciát jelez

# Kezelés monitorozása: CGMS



1. Intersticiális folyadék glükózsintjét méri
2. 5-10 perccel elmarad a vércukortól
3. Nem teszi feleslegessé az ujszúrást; gyakori kalibrálás szükséges
4. Korlátozott időtartam
5. Transzmitteren keresztül inzulinpompával összekötve
6. HbA1c szint csökken, miközben nem nőtt a hipoglikémiás epizódok száma





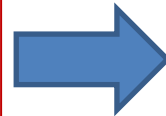
## Kezelés monitorozása / szövődmények előrejelzése

- Glükóz nem enzimatikusan kapcsolódik a fehérjékhez.

Kötőszöveti fehérjék

Szérumfehérjék

Vörösvérsejtekben levő  
fehérjék



AGE

Fruktózamin

Glikált hemoglobin

# AGE-képződés



A diabeteses szövődmények  
HELYE a szövet (kötőszövet,  
érfal).

A szövődmények kialakulásában  
az AGE (advanced glycation end  
products) termékek játszanak  
szerepet.

# AGE-mérés



Bőr  
autofluoreszcencia =  
SAF

# SAF: tényleg jelez

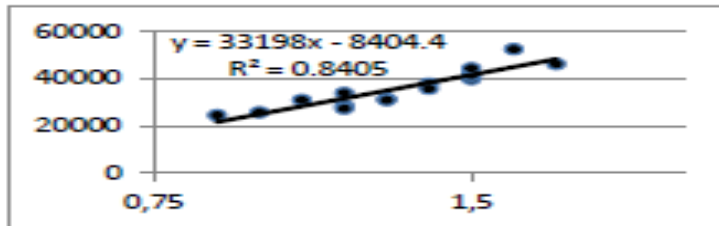


Figure 1a

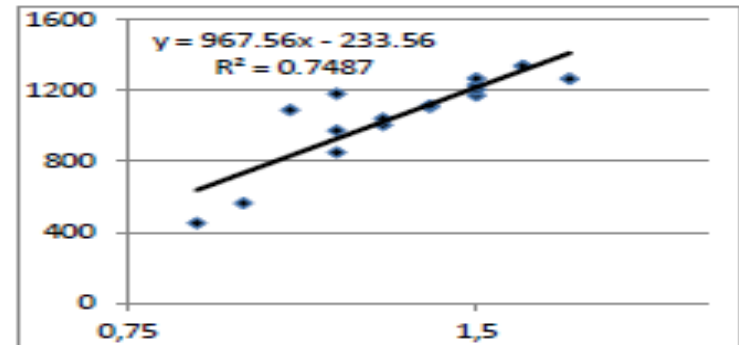


Figure 1b

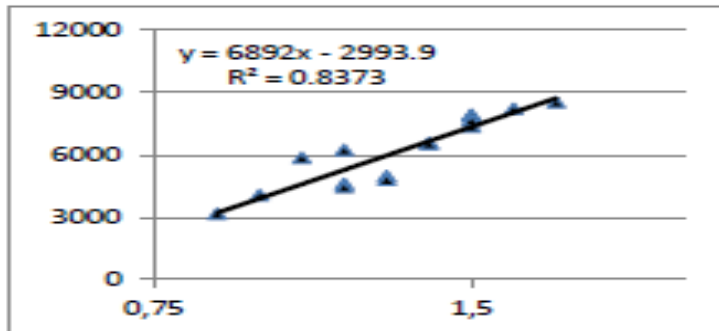


Figure 1c

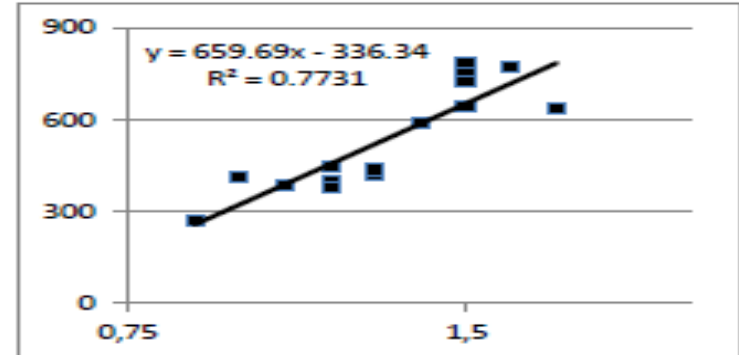


Figure 1d

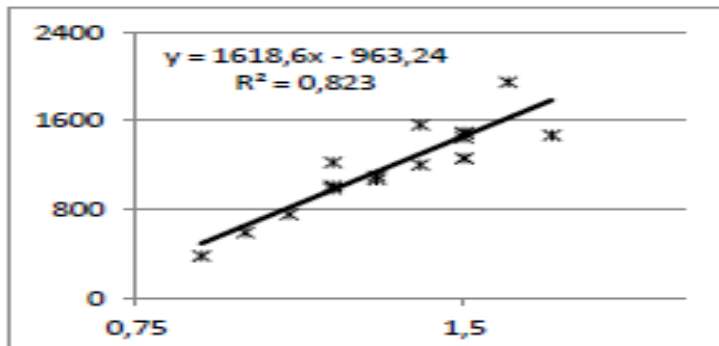


Figure 1e

glucuronsav (Fig 1 a)  
3-indoxil-szulfát (Fig 1 b)  
3-hidroxi-butirát (Fig 1 c)  
fenol-szulfát (Fig 1 d)  
pentozidin (Fig 1 e)

Sajnos,

a helyzet nem ennyire rózsás:

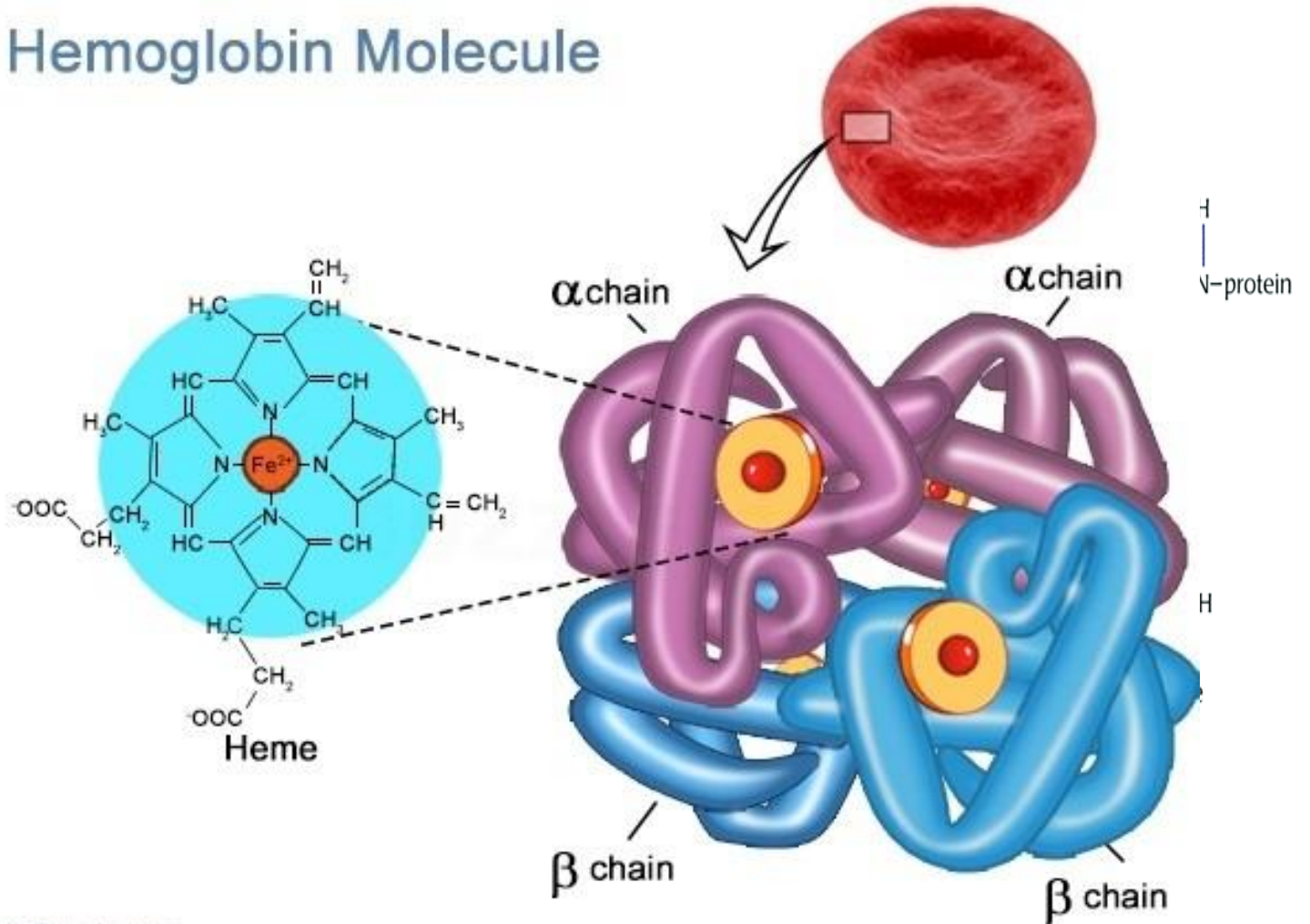


- standardizáció hiánya
- interferáló tényezők
- klinikai kimenetellel / paraméterekkel kapcsolat kevésbé ismert

EZÉRT helyettesítő markerre van szükség

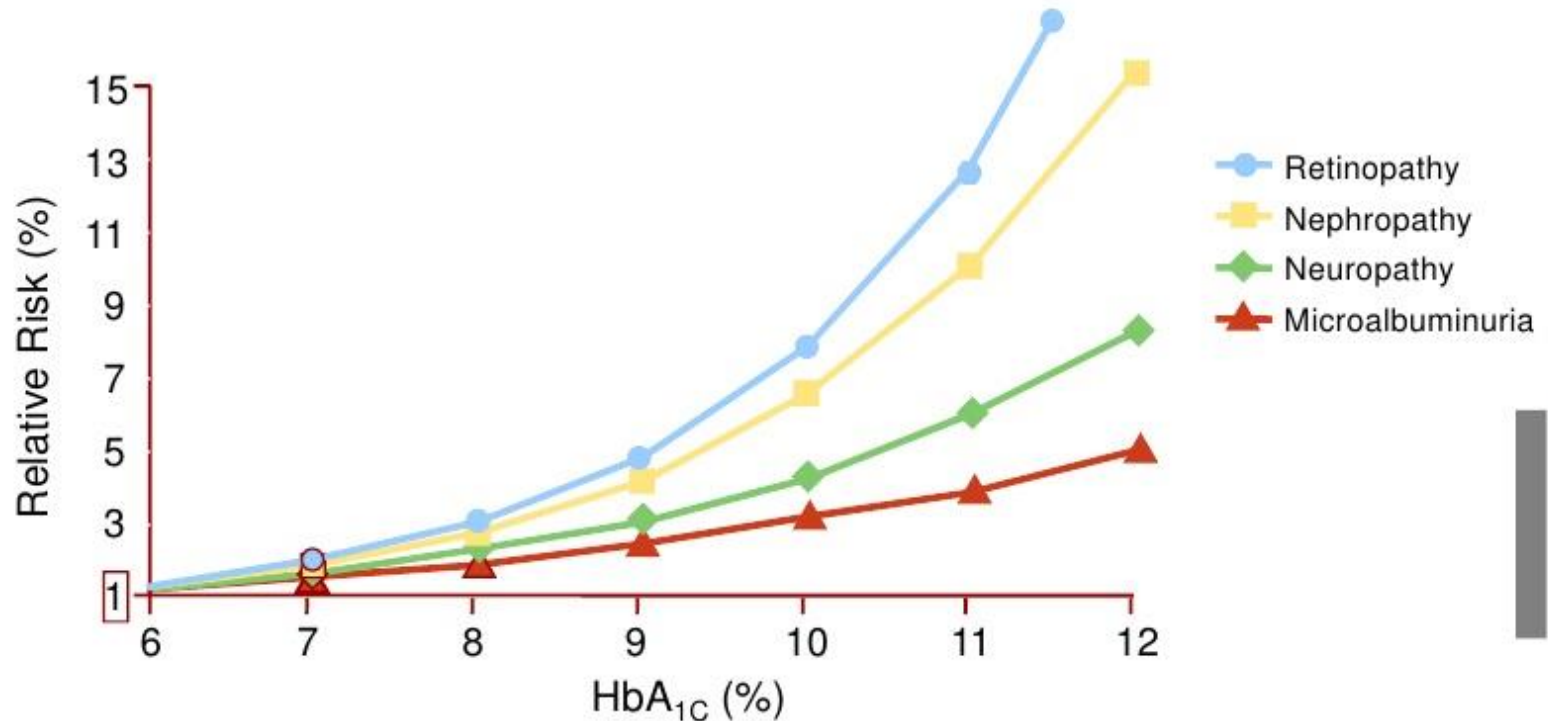
# EZ A MARKER A GLIKÁLT HEMOGLOBIN

Hemoglobin Molecule



# Relationship of HbA<sub>1c</sub> to Risk of Microvascular Complications

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)



# Mit is mérünk?

## HEMOGLOBIN:

4 db (2 alfa, 2 béta) láncból áll

4 hem molekula

cca 250 – 300 millió Hb molekula / vvt

béta láncokon a valin nem enzimatikusan glükózt köt

HbA0 ( $\alpha_2\beta_2$ ): 90%

HbA1

HbA1: N terminális valin, különböző cukorokkal glikálva

HbA1a1: fruktóz 1,6 difoszfát N terminális valin

HbA1a2: glükóz 6 foszfát N terminális valin

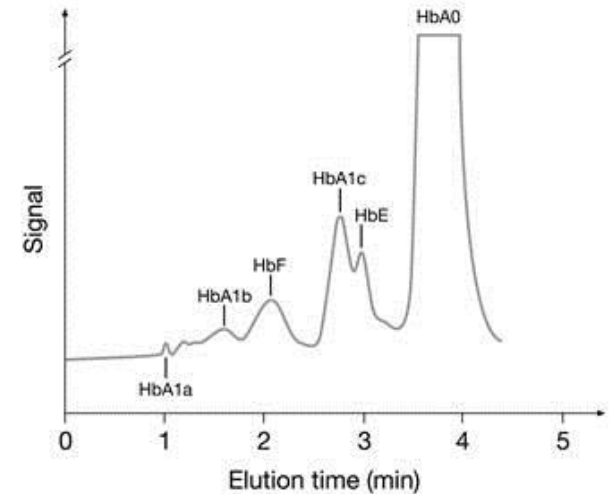
HbA1b: ismeretlen szénhidrát N terminális valin

HbA1c (60-80%): glükóz N terminális valinhoz való kapcsolódása  
(beta-N-1-deoxi fructosil komponens)

HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ )

HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ )

Össz glikált hemoglobin: HbA1c + nem N-terminális helyeken glikált Hb  
(15 egyéb helyen; akár 40-50%-ért felelős)



# Miből mérünk?

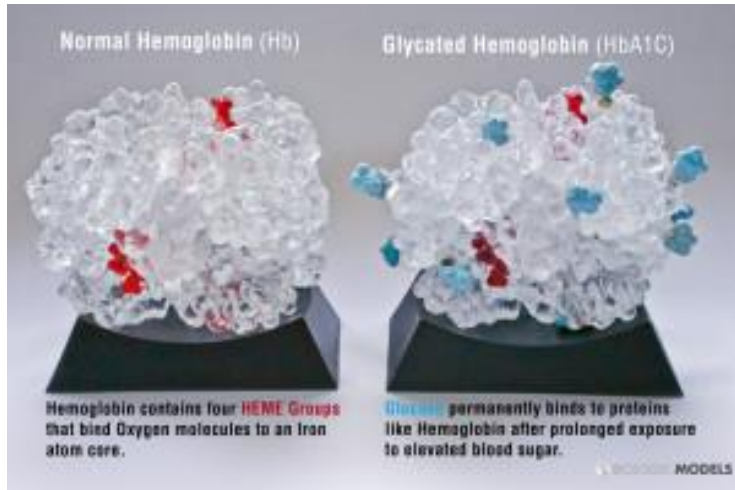
- EDTAs (lila kupakos) vér
- vénás és kapilláris vér egyaránt használható
- Esetleg: szűrőpapírra szárított vérminta
- a nap során bármikor levehető

Stabil:

- 2 – 8 °C-on 1 hétig
- -70 °C-on 1 évig.
  
- -20 °C-on való tárolás kerülendő



# Mérés alapja

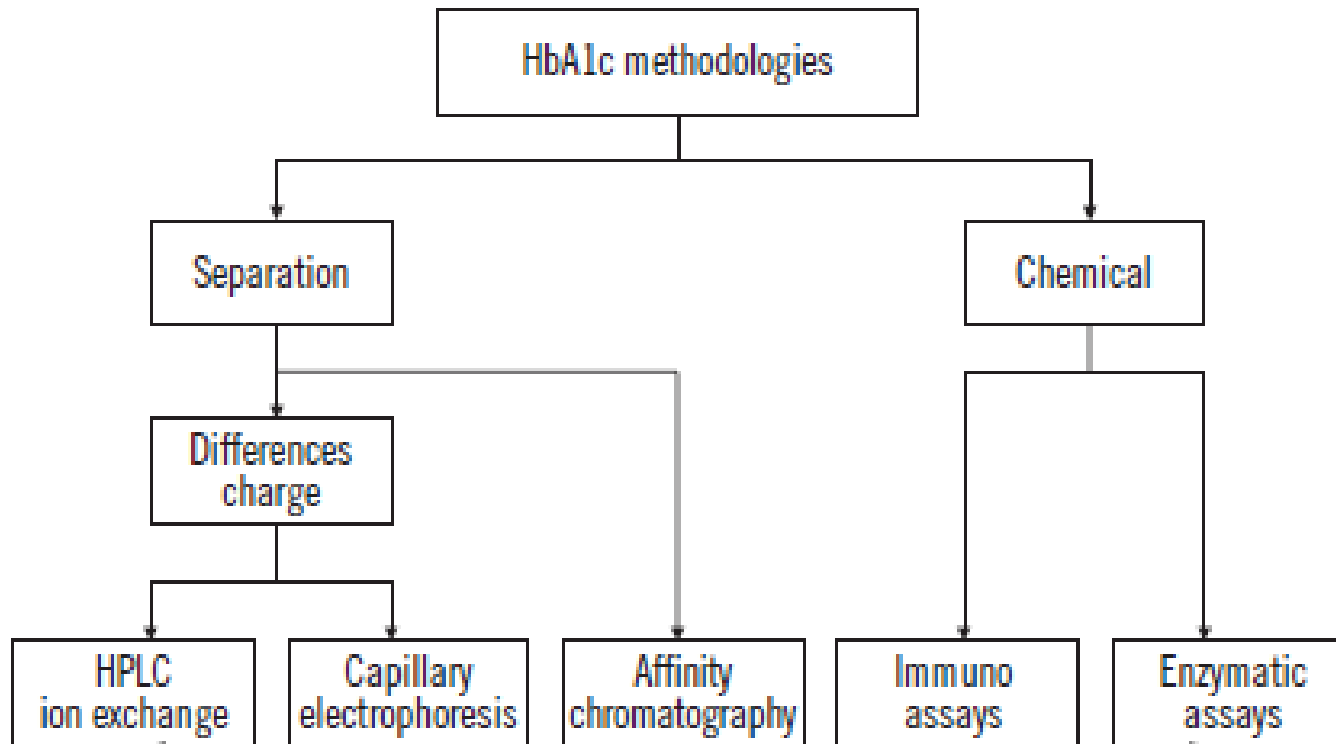


## Glikáció következtében:

1. töltésviszonyok megváltoznak
2. antigenitás megváltozik
3. szerkezet megváltozik

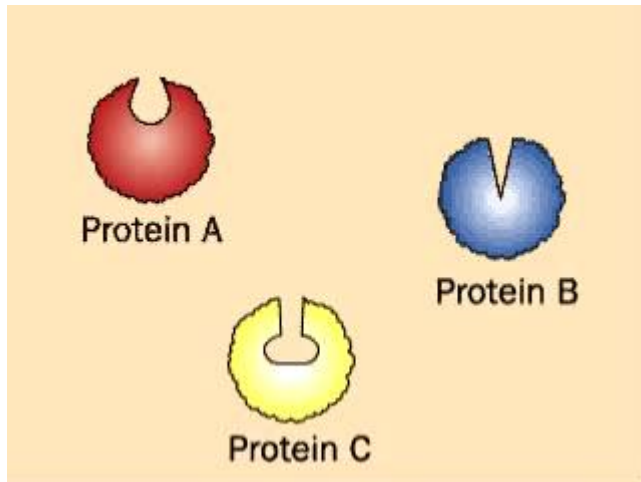
Több mint 100 féle HbA1c mérő módszer

# Főbb módszertípusok



# HbA1c méréshez leggyakrabban használt eljárások: elválasztástechnika

HPLC ioncserélő kromatográfia



Affinitás kromatográfia



Kapilláris elektroforézis

Bio-Rad CDM System  
CDM 5.1 VII TURBO Instrument

PATIENT REPORT  
V2TURBO\_A1c\_2.0

Patient Data

Sample ID: Unknown-1-39  
Patient ID:  
Name:  
Physician:  
Sex:  
DOB:

Analysis Data

Analysis Performed: 09/06/2010 18:55:19  
Injection Number: 39  
Run Number: 11  
Rack ID: 0006  
Tube Number: 2  
Report Generated: 11/06/2010 14:35:46  
Operator ID:

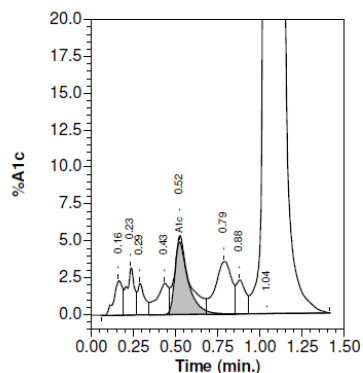
Comments:

Peak Name	IFCC mmol/mol	NGSP %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	---	1.0	0.161	32941
A1b	---	---	1.2	0.232	39668
F	---	---	0.8	0.287	25659
LA1c	---	---	1.3	0.433	42133
A1c	30	4.9	---	0.523	109277
P3	---	---	3.0	0.786	95651
P4	---	---	1.1	0.877	35576
Ac	---	---	88.1	1.040	2814708

Total Area: 3,195,611

HbA1c (IFCC) = 30 mmol/mol

HbA1c (NGSP) = 4.9 %



3. ábra: Nem diabetikus (normál) minta

Bio-Rad CDM System  
CDM 5.1 VII TURBO Instrument

PATIENT REPORT  
V2TURBO\_A1c\_2.0

Patient Data

Sample ID: Unknown-1-38  
Patient ID:  
Name:  
Physician:  
Sex:  
DOB:

Analysis Data

Analysis Performed: 09/06/2010 18:53:42  
Injection Number: 38  
Run Number: 11  
Rack ID: 0006  
Tube Number: 1  
Report Generated: 11/06/2010 14:35:37  
Operator ID:

Comments:

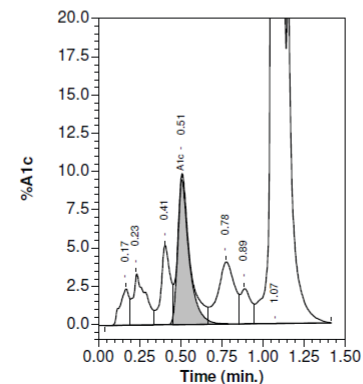
Peak Name	IFCC mmol/mol	NGSP %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	---	1.4	0.165	31282
A1b	---	---	2.7	0.230	59971
LA1c	---	---	3.4	0.406	76905
A1c	80*	9.5*	---	0.508	159876
P3	---	---	4.4	0.775	99359
P4	---	---	1.5	0.887	33611
Ac	---	---	79.6	1.073	1797385

\*Values outside of expected ranges

Total Area: 2,258,389

HbA1c (IFCC) = 80\* mmol/mol

HbA1c (NGSP) = 9.5\* %



4. ábra: Diabetikus minta, emelkedett HbA<sub>1c</sub> szinttel

# HbA1c méréshez leggyakrabban használt eljárások: általános klinikai labor

Immunkomplex vizsgálata

MINTA

Proteázokkal emésztés

fructosyl valine oxidase (FVO) enzim  
oxidálja a glikált valint

Reakció során H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> képződik

Peroxidázzal színes termék

Enzimatiskus teszt

# Módszerek: előnyök és hátrányok

Elválasztástechnika  
(CV%: 2-3%)

Előny: pontos, robusztus, Hb variánsok láthatóak,

Hátrány: egyedi készülék, külön rezort, drágább, interferencia variánsokkal

Immunanalitika / enzimes assay  
(CV%: 5-6%):

Előny: nagy teljesítmény, gyors, olcsóbb [600 német pont], Hb variánsok nem interferálnak

Hátrányok: Hb variáns nem látható, sokszor két teszt (totál Hb ill. HbA1c), pontatlanabb

# Zavaró tényezők

**Hemoglobin variánsok** – elválasztástechnikai módszerekkel esetén láthatóak

**Béta-talasszémia**: béta-láncok termelődése gátolt; HbF és HbA2 szintek nőnek

**HbF szint emelkedés**: 25% felett nem értékelhető a HbA1c (újszülöttnél ne kérjük...)

1%-os HbF emelkedés esetén

IA: relatív 1%-kal csökken;

AC: relatív 0,7%-kal nő.

IEC és CE általában elkülöníti.

**Poszttranszlációs modifikáció**: karbamilált Hb, pre-HbA1c

**900 Hb variáns**; 99% 4 fő kategória

S: fekete, mediterrán, indiai

C: fekete, indián

E: dél-ázsiai

D: általános

Szerencsére fentiek esetében is van valin, éppen úgy glikálódnak; ha nincs hemolízis, mérsékelt a zavaró hatás.

Bio-Rad CDM System  
CDM 5.1 VII TURBO Instrument

PATIENT REPORT  
V2TURBO\_A1c\_2.0

Patient Data

Sample ID: Unknown-1-39  
Patient ID:  
Name:  
Physician:  
Sex:  
DOB:

Analysis Data

Analysis Performed: 09/06/2010 18:55:19  
Injection Number: 39  
Run Number: 11  
Rack ID: 0006  
Tube Number: 2  
Report Generated: 11/06/2010 14:35:46  
Operator ID:

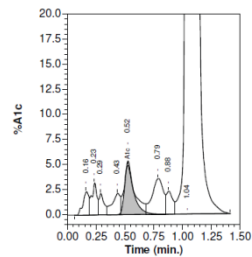
Comments:

Peak Name	IFCC mmol/mol	NGSP %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	---	1.0	0.161	32941
A1b	---	---	1.2	0.232	39666
F	---	---	0.8	0.287	25659
LA1c	---	---	1.3	0.433	42133
A1c	30	4.9	---	0.523	109277
P3	---	---	3.0	0.796	95651
P4	---	---	1.1	0.877	35767
Ao	---	---	88.1	1.040	2814705

Total Area: 3,195,611

HbA1c (IFCC) = 30 mmol/mol

HbA1c (NGSP) = 4.9 %



3. ábra: Nem diabetikus (normál) minta

Bio-Rad CDM System  
CDM 5.1 VII TURBO Instrument

PATIENT REPORT  
V2TURBO\_A1c\_2.0

Patient Data

Sample ID: Unknown-1-38  
Patient ID:  
Name:  
Physician:  
Sex:  
DOB:

Analysis Data

Analysis Performed: 09/06/2010 18:53:42  
Injection Number: 38  
Run Number: 11  
Rack ID: 0006  
Tube Number: 1  
Report Generated: 11/06/2010 14:35:37  
Operator ID:

Comments:

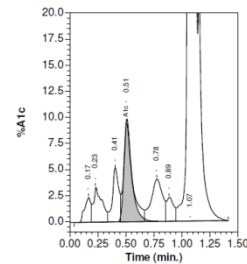
Peak Name	IFCC mmol/mol	NGSP %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	---	1.4	0.165	31282
A1b	---	---	2.7	0.230	59971
LA1c	---	---	3.4	0.406	76905
A1c	80*	9.5*	---	0.508	159876
P3	---	---	4.4	0.775	39389
P4	---	---	1.5	0.887	33611
Ao	---	---	79.6	1.073	1797365

\*Values outside of expected ranges

Total Area: 2,258,389

HbA1c (IFCC) = 80\* mmol/mol

HbA1c (NGSP) = 9.5\* %



4. ábra: Diabetikus minta, emelkedett HbA<sub>1c</sub> szinttel

Bio-Rad CDM System  
VARIANT II TURBO Instrument

PATIENT REPORT  
V2TURBO\_A1c\_2.0

Patient Data

Sample ID: Unknown-1-4127  
Patient ID:  
Name:  
Physician:  
Sex:  
DOB:

Analysis Data

Analysis Performed: 12/08/2008 16:39:46  
Injection Number: 4127  
Run Number: 118  
Rack ID:  
Tube Number:  
Report Generated: 12/08/2008 16:46:02  
Operator ID:

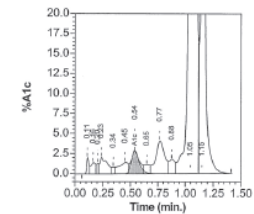
Comments:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.5	0.110	13060
A1a	---	0.7	0.164	17811
Unknown	---	0.3	0.202	6393
A1b	---	1.7	0.234	41421
Unknown	---	0.3	0.341	7591
LA1c	---	1.2	0.448	30371
A1c	5.2	---	0.538	69572
Unknown	---	0.7	0.646	17213
P3	---	4.1	0.766	101523
P4	---	1.2	0.877	28772
Ao	---	50.2	1.046	1243867
Variant Window	---	36.7	1.150	909532

Total Area: 2,479,116

A1c Concentration =

5.2 %



5. ábra: Több kisebb mennyiségű komponens (ismeretlen csúcsok) integrálva  
MESEGYTES, A CDM 5.1 VII TURBO Instrument



# Zavaró tényezők

## Emelkedést okoz

Hipertrigliceridémia (IEC+)  
hiperbilirubinémia (IEC+)  
aspirin  
Urémia  
aplasticus anémia  
életkor (10 évente 0,1%)  
etnikum

## Csökkenést okoz

HbC, HbS  
E/C-vitamin  
hemolitikus anémiák  
terhesség  
akut/krónikus vérvesztés  
súlyos nefropátia  
májbetegség  
dialízis  
malária

# Eredmények értékelése

Klinikailag szignifikáns változás: 0,5%-os eltérés két egymást követő mintából.

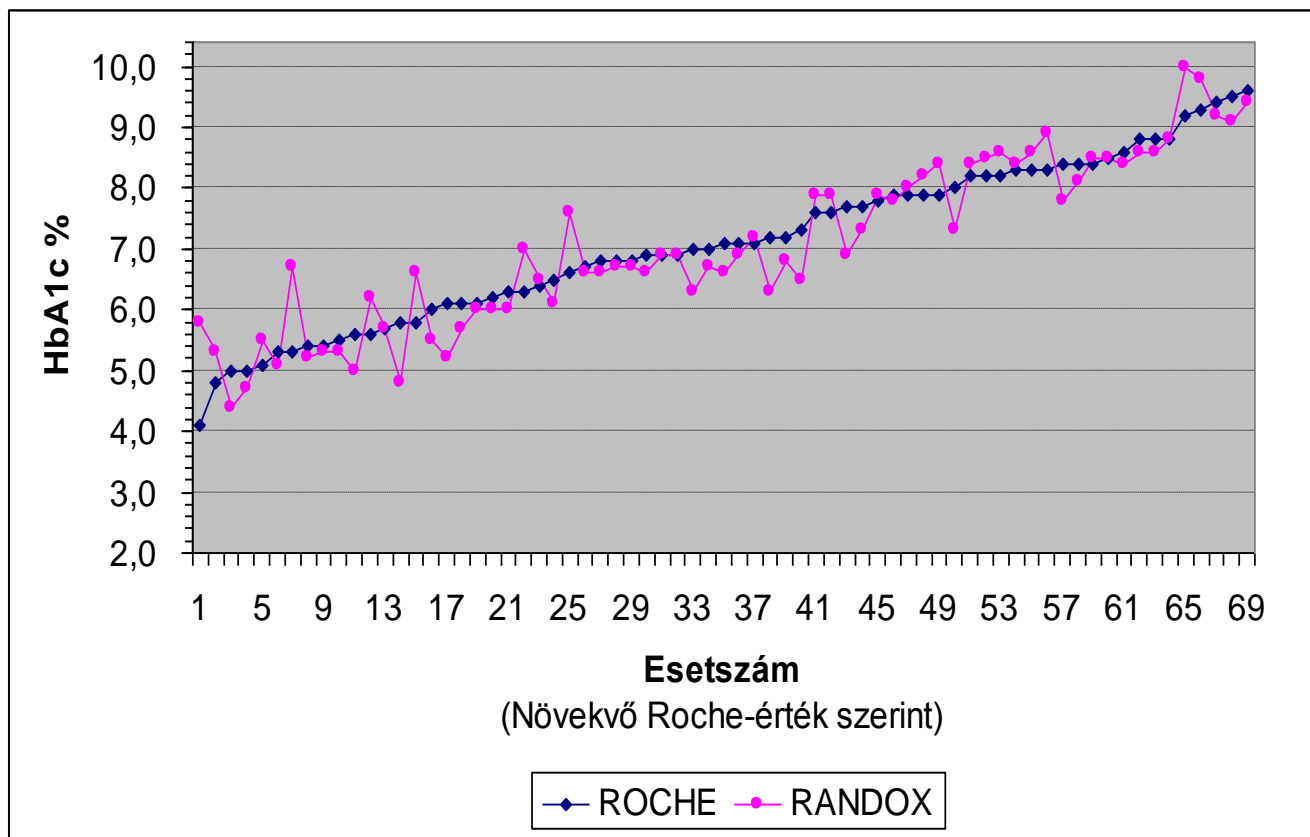
Ennek feltétele:

Az azonos mintákból történő ismételt mérések esetén a kapott eredmények között a relatív szórás (CV%)

- A laboron belüli <3%
- a laborok között különböző módszerek esetében <5%;
- egy módszer esetében <3%

Ez pedig korántsem magától értetődő

# Roche Tina-quant és Randox HbA1c immunassay-vel kapott eredmények összevetése



[Beko G](#) [Introducing the new laboratory standard for HbA1c determination in Hungary].  
[Orv Hetil.](#) 2011 Apr 3;152(14):555-8.

# Megoldás: standardizáció

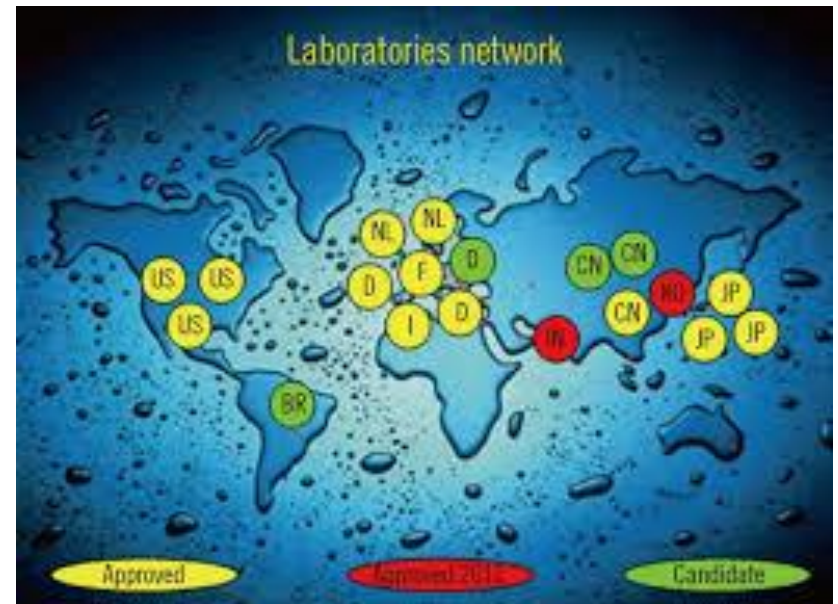
Világszerte egy referencia-eljáráshoz viszonyítják a tesztek (IFCC)

Referencia anyag kidolgozása: tiszta HbA1c standardot és

HbA0-t kevernek össze meghatározott arányban.

Ezután proteinázzal emésztik a keveréket. HPLC-CE-vel, vagy HPLC-MS-sel mérik.

Globálisan IFCC- referencia laboratóriumok. Gyártók standardjait erre vezetik vissza / ezekkel mérik össze.



<http://www.ngsp.org/>

# Következmény

1. Összehasonlíthatóvá váltak a különböző módszerekkel kapott eredmények
2. Időben követhetővé váltak az egyes betegek
3. Lehetőség nyílt arra, hogy SI mértékegységre áttérjenek (mmol/mol)

## Mértékegység

mmol/mol vagy %?

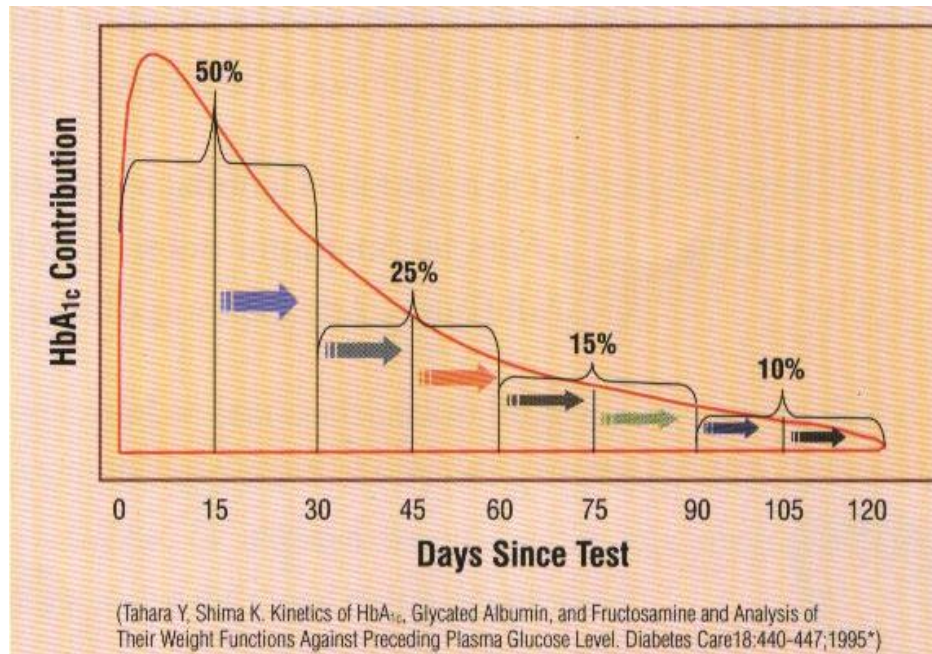
$NGSP\% = 0,0915 * IFCC \text{ mmol/l} + 2,15$   
(%: ez NEM AZ a %)

$IFCC \text{ mmol/l} = 10,93 NGSP\% - 23,5$

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
13	119
12	108
11	97
10	86
9	75
8	64
7	53
6	42
5	31

# Mire használható az eredmény?

Anyagcsere-állapot monitorozása: a HbA1c az elmúlt 2 – 3 hónap átlagos vércukorszintjét tükrözi



A HbA1c 50%-a az első 30 napi, 40%-a 31-90. napi és 10 %-a a 91-120. napi glükózkoncentráció eredményeként jön létre

# HbA1c és eAG

Becsült átlagos vércukor: eAG:

ADA, EASD & IDF támogatta ADAG vizsgálat

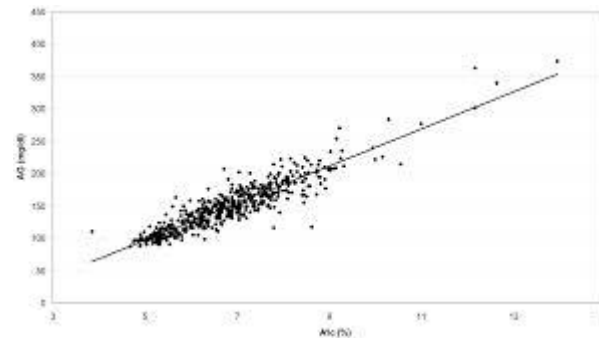
10 központban 507 T1DM, T2DM és kontroll egyén

Átlagos vércukor: legalább 2 nap CGM 4 alkalommal, legalább heti 3 nap otthoni vércukorszint-ellenőrzés

ADAG Study: "Translation" of HbA1c into eAG

HbA1c (%)	eAG	
	(mg/dl)	(mmol/l)
5	97	5.4
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4

www.diabetes.org 1-800-DIABETES



$$eAG(\text{mg/dl}) = (28.7 * \text{HbA1c}) - 46.7, r^2 = 0.84$$

Probléma: kevés klinikai adat, különösen alsoportok esetében

# HbA1c: célértékek és DM diagnosztika

Standard interpretation norm*			IFCC (mmol/mol)	NGSP (%)
Normal reference range			20-42	4-6
Decision limits	Monitoring therapy	Target treatment	53	7
		Limit change therapy	64	8
Diagnosis	Low risk		<40	<5.8
	Increasing risk future diabetes		40-46	5.8-6.4
	Diabetes		>46	>6.4



# HbA1c vs. glükózsztint a DM diagnosztikában

## HbA1c előnyei a glükózzal szemben:

1. mintavétel után stabil
2. betegen belüli ingadozás napok között: <2%  
(éhomi glükóz esetében 10-15%)
3. stressz, akut betegség kevésbé befolyásolja
4. könnyű a mintavétel

általános célérték: <7%

<5,8%: alacsony kockázat

>6,4%: diabetes

5,8 – 6,4%: DM kockázata nő

# HbA1c diagnosztikus értékével kapcsolatos kérdések

1. BIZTOSAN minden csoportban ugyanazok a vágóértékek?
2. Mérési bizonytalanság?
3. Mi van az átmeneti tartománnyal?
4. Egyéb (kór)állapotok befolyásoló hatása?
5. Hogyan változnak az eddigi besorolási határok (IGT, prediabetes)?
6. Milyen a pontos reláció az OGTT eredményéhez?

Standard interpretation norm*			IFCC (mmol/mol)	NGSP (%)
Normal reference range			20-42	4-6
Decision limits	Monitoring therapy	Target treatment	53	7
		Limit change therapy	64	8
Diagnosis	Low risk		<40	<5.8
		Increasing risk future diabetes	40-46	5.8-6.4
		Diabetes	>46	>6.4

Aktuálisan inkább kockázat, mint definitív diagnózis

HbA1c: betegágy melletti meghatározás?



# HbA1c diagnosztikus értéke korlátozott az alábbi állapotokban

Csak akkor használható diagnózis felállítására, ha a következő állapotok kizárhatóak:

- terhesség
- 1-es típusú diabetes
- friss diabetes
- akut pancreasbetegség
- Gyógyszer indukálta hiperglikémia
- hemoglobinopátiák
- Súlyos anémia
- **veseelégtelenség**
- májelégtelenség
- dialízis
- HIV fertőzés

Ráadásul a pontos vágóérték (6,5%?) sem ismert.

# HbA1c terápiás célértékeket befolyásolja

Célérték: nem egyértelmű. Egyedileg kell megállapítani.

- Alacsonyabb célérték: hosszabb életkilátás, kevésbé intenzív terápia
- Magasabb célérték: rosszabb általános állapot, hipoglikémiás hajlam, gyermek- és serdülőkor, előrehaladott érszövődmények
- Nagyon alacsony érték: akár még emeli is a vascularis szövődmények kockázatát

# Mikor mérendő?

## **Javasolt mérési gyakoriság:**

évi 2 alkalommal stabil állapotú diabeteses betegeknél;  
évenként 4 alkalommal, ha rossz a diabetes kontroll, vagy ha  
gyógyszerváltás történt.

Kórházi kezelés esetén – amennyiben a korábbi 3 hónapról nincs  
eredmény – mérni kell diabeteses betegnél.

## **Ismétlendő a teszt (lehetőleg másik módszerrel):**

klinikai képpel össze nem egyeztethető eredmények

HbA1c értéket befolyásoló kórképek

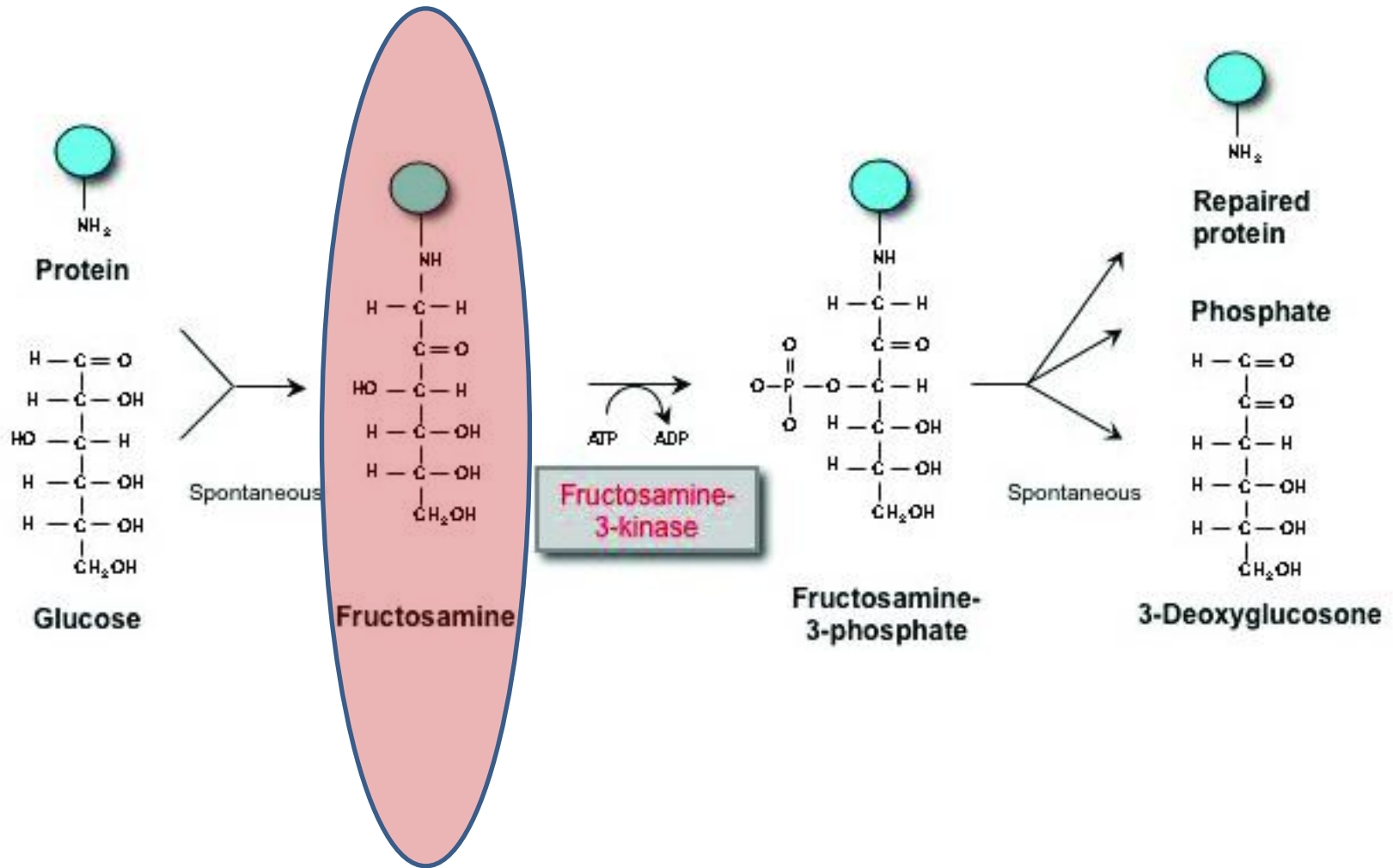
(nagyon alacsony értékek: hemolitikus anémia, vagy variáns jelenlétét  
fel kell vesse)

## **OEP:**

Évi kb. 1 milliárd Ft

3 hónapon belüli ismételt mérést nem támogat

# Fruktózamin, amikor a HbA1c teszt nem használható



# Fruktózamin

## Kimutatására számos módszer

Hasonló jellegű standardizációs problémák, mint a HbA1c-vel

Aktuálisan: kolorimetriás módszerrel, kémiai reaktivitás alapján. Gyors eredmény

A fruktózamin és a HbA1c közötti erős az összefüggés

$$\text{HbA1c} = 0,017 * \text{fruktózamin } (\mu\text{mol/L}) + 1,61$$

Nem egyértelmű, hogy kell-e az összfehérje vagy albumin szintekre korrigálni

**Minta:** Natív cső

Az analit szobahőmérsékleten 7 napig, hűtőben 14 napig, fagyasztva 30 napig stabil.

Hemolizált minta: tévesen magas értékek

**Eredményt befolyásolja:** fehérje turnover változása

Májbetegségek

Nephrosis szindróma

Pajzsmirigybetegség

Paraproteinémia

Magas C-vitaminszint



# Fruktózamin

**Referenciatartomány:** életkortól és nemtől függ

Nem diabeteses személyeknél: 175-280  $\mu\text{mol/L}$

Albumin szintre korrigálva: 4,7-6,5  $\mu\text{mol/g}$  albumin

Kisebb albuminszint – kisebb fruktózaminszint

Kontrollált diabetes: 210-421  $\mu\text{mol/L}$

Nem kontrollált diabetes: 268-870  $\mu\text{mol/L}$

Rendszeres mérés informatívabb

# Főbb kérdések / megjegyzendő

1. Autoantitestek kimutatása az 1-es típusú cukorbetegség tekintetében nagy kockázatú személyek azonosítását segíti
2. Magyarországon a diabetes diagnózisa a glükózsztint mérésen alapul
3. HbA1c teszt: számos módszer áll rendelkezésre. Ezek eredménye a referens eljárás kidolgozása óta összehasonlítható. CAVE: POCT meghatározás
4. HbA1c eredményt befolyásolhatja: Hb variáns, vörösvérsejt-élettartam, kismértékben egyéb betegség