

A bőr-autofluoreszcencia és a konvencionális glykaemiás markerek kapcsolata diabeteses betegekben

Mácsai Emília dr. ■ Rakk Erika dr. ■ Miléder Margit dr. ■ Fulcz Ágnes dr.

Csolnok Ferenc Kórház, Diabetológiai és Anyagszere Centrum, Veszprém

Bevezetés: A bőr-autofluoreszcencia mérése elterjedt nem invazív módszer a diabetes korai felfedezésére és a szövőd-mények kialakulásának előrejelzésére. A cardiovascularis eseményeket a bőr-autofluoreszcencia a hemoglobin-A-1c-hez képest érzékenyebben jelezte, mivel az előbbi a kumulatív szöveti glykaemiás terhelés markere, míg az utóbbi az elmúlt 6–8 hét anyagszere-állapotát jellemzi. **Célkitűzés:** A szerzők diabeteses betegekben a bőr-autofluoreszcencia és a konvencionális glykaemiás markerek közötti kapcsolat tanulmányozását tűzték ki célul. **Módszer:** A bőrautofluoreszcencia-mérést 2010-ben 18 diabeteses betegnél végezték el (követési idő 2624 hónap, 476 laboratóriumi adat; 8 nő és 10 férfi, életkoruk $61,4 \pm 13,8$ év, glomerularis filtrációs ráta normális), és Spearman-rank teszttel elemezték a bőr-autofluoreszcencia, valamint a mérés előtti és utáni időszak éhgyomri vércukorértékei, a hemoglobin-A-1c-szintek és egyéb anyagszere-paraméterek közötti összefüggéseket. **Eredmények:** A bőr-autofluoreszcencia $2,88 \pm 0,65$ arbitrary unit volt, amely sem a korábbi ($7,84 \pm 1,08\%$; $p = 0,07$), sem a mérés utáni hemoglobin-A-1c (HbA_{1c}) átlagával ($7,45 \pm 1,18\%$; $p = 0,71$) nem korrelált. A laboratóriumi éhgyomri vércukorértékek átlagával sem volt szoros az összefüggés. **Következtetések:** A bőr-autofluoreszcencia a diabeteses betegek glykaemiás terhelésére vonatkozó új információt hordoz, amely a hemoglobin-A-1c- és vércukor-átlagértékekkel nem mutat összefüggést, és feltételezhetően pontosabb cardiovascularis kockázatbecslést jelent. Orv. Hetil., 2015, 156(33), 1341–1347.

Kulcsszavak: bőr-autofluoreszcencia, hemoglobin-A-1c, cardiovascularis kockázat

Relationship between skin autofluorescence and conventional glycaemic markers in patients with diabetes

Introduction: Skin autofluorescence has a well-known significance for screening diabetes and early diagnosis of vascular complications. It predicts cardiovascular events better than hemoglobin A1c, hence skin autofluorescence is a marker of cumulative tissue glycaemic load whereas hemoglobin A1c reflects changes occurring in the previous 6–8 weeks. **Aim:** The aim of the authors was analyze the relationship between skin autofluorescence and conventional glycaemic markers in patients with diabetes. **Method:** Skin autofluorescence measurements were performed in 2010 in 18 patients (10 men and 8 women with normal glomerular filtration rate; age, 61.4 ± 13.8 years) with long term follow-up (2624 months, 476 laboratory results). Relationships between skin autofluorescence values and fasting blood glucose, hemoglobin A1c levels and metabolic parameters obtained before and after skin autofluorescence measurements were analysed using Spearman rank test. **Results:** The average skin autofluorescence value was 2.88 ± 0.65 arbitrary units. There were no significant correlations between skin autofluorescence and hemoglobin A1c levels obtained before ($7.84 \pm 1.08\%$, $p = 0.07$) and after the skin autofluorescence measurements ($7.45 \pm 1.18\%$, $p = 0.71$). Skin autofluorescence values also failed to show relationship with fasting blood glucose obtained before ($p = 0.09$) and after ($p = 0.29$) the skin autofluorescence measurements. **Conclusions:** In patients with diabetes skin autofluorescence may provide novel information about glycaemic burden. Skin autofluorescence values (which may presumably provide a more accurate estimation of the cardiovascular risk) do not correlate with hemoglobin A1c and fasting blood glucose

Keywords: skin autofluorescence, hemoglobin A1c, cardiovascular risk

Mácsai, E., Rakk, E., Miléder, M., Fulcz, Á. [Relationship between skin autofluorescence and conventional glycaemic markers in patients with diabetes]. Orv. Hetil., 2015, 156(33), 1341–1347.

(Beérkezett: 2015. június 6.; elfogadva: 2015. július 2.)

Rövidítések

AGE = glikációs végtermékek; CABG = coronaria arteria bypass graft; CACS = coronaria arteria kalcifikációs score; CGMS = (continuous glucose monitoring system) szövetglükóz-szint monitorozása; CKD = krónikus veseelégtelenség; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; IGT = csökkent glükóztolerancia; PAD = perifériás artériás betegség; RAGE = (receptor for AGE) glikációs végtermékek receptora; SAF = bőr-autofluoreszcencia; T1DM = diabetes mellitus 1-es típus; T2DM = diabetes mellitus 2-es típus

A bőrautofluoreszcencia- (SAF-) mérés már 10 éve ismert és alkalmazott, egyszerű, nem invazív módszer a kumulatív glykaemiás terhelés és oxidatív stressz mérésére, értéke diabetes mellitusban és veseelégtelenségben emelkedik. Biopsziás mintákat vizsgálva megállapították, hogy a bőrben egyes specifikus glikációs végtermék (AGE) -molekulák szintjével korrelál [1]. Az alkar hajlítófelszínének körülbelül 4 cm²-es felületén végezhető el a környezetből származó hullámok kirekesztése mellett egy erre a célra kifejlesztett eszközzel. Az eszközben lévő fényforrás 300–420 nm tartományba eső gerjesztőfényt bocsát ki, aminek hatására a bőrben lévő fluoreszcens AGE-termékek – mennyiségükkel arányos mértékben – 420–600 nm közé eső fényt emittálnak, amelyet szintén az eszköz belsejében található detektorral mérünk. A kibocsátott és a gerjesztőhullámok intenzitásának arányát 100-zal szorozva kapjuk a SAF elméleti értékét (arbitrary unit – AU), amelyet életkorra, nemre, egyéb faktorokra korrigálhatunk [2]. A diabetesben használható markerek testfolyadékokban mérhető molekulák vagy úgynevezett szöveti markerek, például retina, bőr, szív, vese [3], ez utóbbiak közé tartozik a SAF. A szolubilis jelzőanyagok aktuális szintje kevésbé utal az összegzett terhelésre, technikai nehézségekkel kell számolni, mindez a SAF-mérés előtérbe kerüléséhez vezetett (www.diagnoptisc.com).

Jelenleg a szénhidrát-tolerancia zavarainak korai felismerésében a HbA_{1c} és az éhgyomri vércukorérték mellett egyre nagyobb jelentősége van a SAF mérésének (különösen a közepes rizikócsoporthoz tartozó egyénekben), további előnye a diabeteses szövődmények előrejelzése [4]. Nagyobb betegcsoportban, a NSEEDS tanulmányban megerősíthető volt a SAF HbA_{1c}-hez hasonló és éhgyomri vércukorértékhez viszonyítottan jobb szenzitivitása az abnormális glükóztolerancia szűrésében, emellett a SAF-mérés variabilitását 7,6%-nak találták [5].

A bőr-autofluoreszcencia helye a cardiovascularis rizikó becslésében

A szubklinikus atherosclerosis magasabb SAF-értékekkel járt a kontrollegyénekhez képest egy 223 beteget felvonultató holland vizsgálatban. A carotisrendszerben és femoralis lokalizációban ultrahangos módszerrel észlelt

plakkok és a szív CT-vizsgálatával kiszámítható CACS score (coronary artery calcium score) 100 feletti értéke alapján kimutathatóan atherosclerosisban szenvedő, de klinikai tüneteket még nem produkáló páciensekben szignifikáns különbség volt a SAF értékében a képalkotókkal negatív vizsgálati alanyokhoz képest (2,11 vs. 1,8), miközben az ismert cardiovascularis betegek csoportjában 2,71 volt az átlagérték. A SAF így a diabetes-től, a veseelégtelenségtől és egyéb ismert cardiovascularis rizikófaktoroktól függetlenül jelzi a klinikai tüneteket még nem okozó érelváltozásokat, korrelál az intima-media vastagsággal és a CACS-ral [6].

A SAF 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) a micro- és macrovascularis szövődmények jelenlététől függően szignifikánsan különbözött a kontrollcsoport-hoz képest, mindkét szövődmény esetén ugyancsak szignifikánsan magasabb volt. Tehát populációs vizsgálatokban bizonyítottan alkalmas volt a diabeteses szövődmények jelzésére, a klasszikus rizikó tényezőktől függetlenül felismerhetővé tette a nagyérbetegségeket produkáló betegeket [7]. Egy másik vizsgálatban is kimutatták, hogy a T2DM-betegekben mérhető SAF függetlenül korrelált a veseelégtelenséggel és a macroangiopathia jelenlétével [8]. Elhízás, hypertonia, dyslipidaemia jelenléte esetén, de diabetes-től és vesebetegségtől mentes egyénekben, 3 éves megfigyelési idő alatt észlelt konvencionális kockázatfelméréshez (SCORE: systematic coronary risk evaluation, a 10 éves cardiovascularis mortalitás százalékos valószínűsége) képest észlelt SAF-változást értékelték a GOAL vizsgálat során. A résztvevőket életmódbeli és gyógyszeres terápiában részesítették. A SAF-változás mértéke negatív korrelációt mutatott a testsúllyal, nem függött össze a SCORE-változással, magasabb volt a korábban igazolt cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél. Vagyis a konvencionális faktorokhoz képest a SAF jobban jellemzi a cardiovascularis rizikót [9].

Módszer

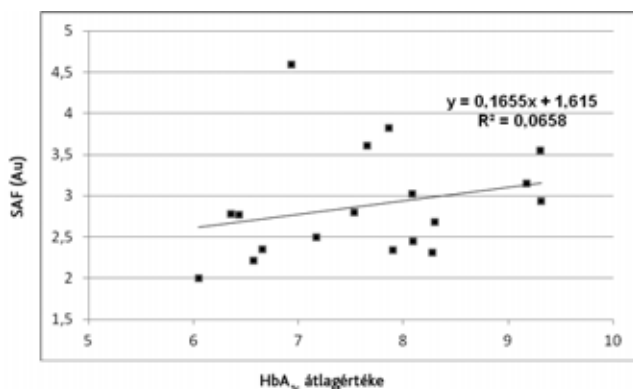
A vizsgált 18 beteg közül 8 nő és 10 férfi volt, átlagéletkoruk 61,4±13,8 évnek adódott. Valamennyi beteg a laboratóriumi tesztek során minden alkalommal normális eGFR-értéket mutatott. A SAF mérésekor a korábbi átlagos gondozási idejük 100±62 hónap volt. A SAF-mérés előtt a betegcsoport összesített gondozási ideje 1795 hónapnak adódott, ez idő alatt 371 alkalommal került sor a rutin szerinti anyagcsere-paraméterek laboratóriumi ellenőrzésére. A mérés utáni követési idő összesen 829 hónap volt, ez idő alatt 105 laboratóriumi kontroll készült. A betegcsoport SAF-értékét 2,88±0,65-nak mértük 2010 márciusában. Az összefüggések vizsgálatára Spearman-rank tesztet használtunk. Kizárási kritérium volt az icterus, szisztémás bőrbetegség, malignoma, autoimmun társbetegség. A betegek anyagcsere-paramétereit az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat | A betegek (n = 18) laboratóriumi adatai a SAF-mérést megelőző és követő periódusban, valamint a teljes vizsgálati idő alatt

	A mérés előtti időszak (1795 hónap) átlagai	A mérés utáni időszak (829 hónap) átlagai	A teljes vizsgálati idő (2624 hónap) átlagai
HbA _{1c} (%)	7,8±1,1	7,4±1,2	7,6±1,1
Szérumglükóz (mmol/L)	10,3±2,8	8,8±2,4	9,6±2,7
Szérum-összcholesterin (mmol/L)	5,3±0,7	5±0,9	5,1±0,8
Szérumtriglicerid (mmol/L)	1,7±0,7	1,4±0,6	1,6±0,7
Szérum-HDL (mmol/L)	1,34±0,25	1,31±0,48	1,33±0,38
Szérum-LDL (mmol/L)	3,2±0,6	2,8±1,1	3±0,9
Szérumhúgsav (umol/L)	285±80	256±97	270±89

Eredmények

A betegek SAF-értéke $2,88 \pm 0,65$ AU (arbitrary unit) volt, amely sem a korábbi periódus HbA_{1c}-átlagértékével ($7,8 \pm 1,1\%$; $p = 0,07$; CI $-0,06$ -tól $+0,76$ -ig), sem a mérést követő időszak HbA_{1c}-átlagaival ($7,4 \pm 1,2\%$; $p = 0,71$; CI $-0,40$ -tól $+0,54$ -ig) nem mutatott szignifikáns korrelációt. Valamennyi HbA_{1c}-értéket véve sem kaptunk (1. ábra) szignifikáns összefüggést ($p = 0,20$). A laboratóriumi éhgyomri értékek átlagával való kapcsolatot a mérés előtti időszakban $p = 0,09$ (CI $-0,09$ -tól $0,75$ -ig) és utáni időszakban $p = 0,22$ (CI $-0,21$ -tól $0,67$ -ig) sem találtuk statisztikailag szignifikánsnak. Kizárólag a teljes vizsgálati időszak alatti valamennyi éhgyomri vércukorérték átlaga (2. ábra) és a SAF között találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést ($p = 0,03$; CI $0,01$ – $0,78$). A lipid- és szérumhúgsavértékek nem korreláltak a SAF-értékkel. A részletes adatokat a 2. táblázat szemlélteti.



1. ábra | A betegek teljes vizsgálati periódusra eső HbA_{1c}-értékeinek átlaga és a SAF közötti összefüggés (n = 18)

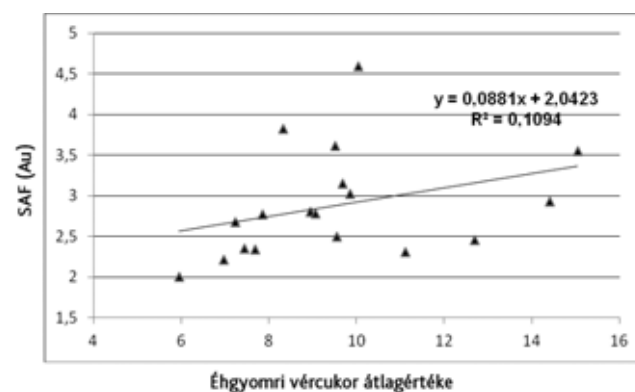
Megbeszélés

A bőrautofluoreszcencia-mérés és a HbA_{1c} összefüggésének irodalma

A HbA_{1c} és a bőr-autofluoreszcencia kapcsolata T1DM-betegek csoportjában megfigyelhető volt, a javuló glykaemiás kontroll mellett észlelt sorozatos HbA_{1c}-meghatározás eredményeit tekintve. Stabil állapotú, jól kontrollált T2DM-betegek körében ugyanakkor csak gyenge összefüggés volt a SAF és a HbA_{1c} között. Mindkét populációban a SAF pontosabb előrejelzője volt a diabeteses szövödményeknek a HbA_{1c}-hez képest. A SAF mind az IGT, mind a diabetes diagnosztizálásában hatékony eszköznek bizonyult, érzékenyebb ezen kóralapok felismerésében az éhgyomri vércukorértéknél és a HbA_{1c}-nél. A glükózsztint ingadozásai nem befolyásolják az aktuálisan mérhető értéket, az étel esetleg magasabb AGE-tartalma miatt azonban körülbelül 10%-os emelkedéssel számolhatunk a postprandialis 2–4 órában [10]. Idős betegekben a SAF a 10 évvel korábbi vércukorértékekkel, HbA_{1c}-vel és a GFR-szinttel mutatott korrelációt, ennél fogva a metabolikus memória markerének tartható. Ugyanakkor nem volt összefüggés a SAF és az aktuális vércukor- és HbA_{1c}-szintek között [11]. Más vizsgálok gyenge pozitív korrelációt észleltek az aktuális HbA_{1c} és a SAF szintjei között, de az elmúlt 3–15 év HbA_{1c}-adataiból származtatható AUC értékeit tekintve szignifikáns korrelációt találtak (n = 200; $p < 0,0001$) T1DM-páciensekben a bőrautofluoreszcencia-eredményekkel. Ugyancsak összefüggött a SAF a diabeteses retinopathia súlyosságával és a nephropathia előrehaladottsági fokával [12].

Az AGE-mediált károsodások patomechanizmusa

A kollagén és más kötőszöveti struktúrproteinek közötti keresztkötések AGE-mediált kialakulása nemcsak az ér-falak és a myocardium tágulékenységét csökkenti, hanem számos szerv élettani működésében és biokémiai szerke-



2. ábra | A betegek teljes vizsgálati periódusra eső éhgyomri vércukorértékeinek átlaga és a SAF közötti összefüggés (n = 18)

2. táblázat | A SAF és a laboratóriumi paraméterek összefüggése a mérés előtti és utáni időszakban, valamint a teljes követési periódus alatt Spearman-rank teszttel

	A mérés előtti időszak korrelációs adatai, koefficiens és 95% CI	p-érték	A mérés utáni időszak korrelációs adatai, koefficiens és 95% CI	p-érték	A teljes vizsgálati idő korrelációs adatai, koefficiens és 95% CI	p-érték
HbA _{1c}	0,44 (-0,06-0,76)	0,07	0,09 (-0,40-0,54)	0,71	0,31 (-0,19-0,68)	0,20
Szérumglükóz	0,41 (-0,09-0,75)	0,09	0,29 (-0,21-0,67)	0,22	0,48 (0,01-0,78)	0,03
Szérum-összcholeszterin	-0,18 (-0,62-0,33)	0,47	-0,14 (-0,58-0,36)	0,57	-0,26 (-0,66-0,24)	0,28
Szérumtriglicerid	0,002 (-0,49-0,49)	0,99	-0,017 (-0,49-0,46)	0,94	-0,003 (-0,48-0,47)	0,99
Szérum-HDL	0,088 (-0,42-0,55)	0,73	-0,25 (-0,65-0,25)	0,29	-0,21 (-0,63-0,29)	0,38
Szérum-LDL	-0,24 (-0,65-0,28)	0,35	-0,32 (-0,69-0,18)	0,19	-0,39 (-0,73-0,1)	0,1
Szérumhúgysav	-0,09 (-0,56-0,41)	0,71	-0,03 (-0,50-0,44)	0,88	-0,05 (-0,51-0,43)	0,83

zetében változásokat okoz. A sejtfelszíni RAGE-hez kötődő AGE-ligand az oxidatív stressz fokozódása után a gyulladással, thrombotikus és fibrotikus folyamatok felgyorsulását vonja maga után. Emiatt az AGE-RAGE tengely aktivációjának szerepet tulajdonítanak a cardiovascularis betegségek, a cardiorenalis szindróma, az Alzheimer-kór, az osteoporosis kialakulásában, akár csak a carcinomanövedésben és metasztázisok képződésében. A SAF a vascularis szövődmények jelenlétével és súlyosságával korrelál diabetesben, és jellemző a későbbi cardiovascularis események kialakulására és a mortalitásra [13]. A diabeteses szövődmények és az AGE-RAGE tengely közötti összefüggések részben magyarázhatók a DPP-4 inkretin rendszer és az AGE-mediált folyamatok között fennálló kapcsolattal. Az AGE-produktumok a DPP-4 enzim upregulációját idézik elő, amely az endogén inkretin hatás csökkenését, az arterioscleroticus események, a nephropathia, retinopathia progresszióját, a pancreas-béta-sejtek diszfunkcióját elősegítik. Mindezen folyamatok gátlhatók DPP-4-gátlók, GLP-1 receptorra ható szerek adásával [14].

A RAGE az immunoglobulin szupercsaládba tartozik, a PRR- (pattern-recognition receptor) csoport tagjaként szerepe van a veleszületett immunitással kapcsolatos folyamatokban. Bizonyos körülmények között a RAGE adipocyták, immunsejtek, endothelialis sejtek és a pancreas béta-sejtjeinek felszínén expresszálódik. Az adipocytahypertrophia és az inzulinrezisztencia mellett a proinflammatorikus hatást erősíti, végső soron a T2DM kialakulásában és a diabeteses érszövődmények megjelenésében van jelentősége [15]. Az AGE-RAGE interakció egyik további következménye az immunrendszer generalizált szükségtelen aktivációja, az egyensúlyi állapot eltolódása az immunszabályozásban, a diabeteses betegekben kialakuló sebek atípusos gyógyulása, és az adott lokalizációban az immunsejtek kisebb mértékű jelenléte.

Ez a szubklinikus gyulladási aktivitás jellemző a T2DM kialakulására, és az ebből származtatható micro- és macroangiopathiás szövődményekre, korrelál a SAF értékével, lehetőséget adva az anti-AGE-kezelésre várományos betegek kiválasztására [16].

Állatkísérletes adatok alapján az emelkedett glükózszint a szövetekben toxikus metabolitok képződését okozza, a dikarbonil típusú molekulák a mitokondriumokban oxidatív folyamatok révén termelődnek, hozzájárulnak a gyulladási események aktivációjához és az erek károsodásához [17]. A dikarbonilstressz atherosclerosisra kifejtett glükózfüggetlen hatása elsősorban a RAGE-aktiváció útján valósul meg. A RAGE beindította intracelluláris mechanizmusok révén citokinek, sejtadhéziós molekulák, növekedési faktorok, vascularis mátrixmetalloproteinázok expresszálódnak, amelyek a plakkképződésben játszanak szerepet. A glioxaláz-1 enzim működésének fokozása elvileg képes az AGE keletkezésében kulcsszerepet játszó metil-glioxal szintjét csökkenteni, ezáltal az atherosclerosis megelőzhető lehetne. Értelmezhetővé válnak azok a korábbi esetek, ahol a glykaemiás állapot és a kialakuló érszövődmények nem voltak korrelációban [18]. Erre vonatkozó újabb eredmény a metformin glioxaláz-1 enzim működését fokozó hatásának felismerése, amely a plazma metil-glioxal és karboximetil-lizin szintjeinek csökkentésével terápiás lehetőségként már rendelkezésünkre áll [19].

A bőrautofluoreszcencia-mérés jelentősége a diabeteses szövődmények felismerésében és prognózisában

CABG-műtét során vett jobb pitvari szövetminták biokémiai analízisekor a kollagén frakcióhoz köthető, AGE-termékek jelenlétével magyarázható intrinszik fluoreszcencia szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral,

a vércukor- és HbA_{1c}-szintekkel és a bőrben mérhető fluoreszcenciával ($p = 0,008$). Vagyis a szív glikációs károsodása követhető a subcutan szövetek autofluoreszcenciájának mérésével [20]. A cardialis kollagén fluoreszcenciája a SAF mellett a pulzushullám-terjedési sebességgel is szignifikáns korrelációt mutatott, az artériás rendszer AGE-modifikációja tehát generalizált, nemcsak a coronariakeringést érinti. A SAF mérése így mintegy tükrözi a vasculatura funkcióját [21].

A diabeteshez csatlakozó agyi atrophia és a SAF kapcsolatát a koponya MRI-vel felbecsült szürkeállomány-térfogat és kognitív tesztek segítségével vizsgálva független összefüggést igazoltak [22]. A SAF és a kognitív működések korrelációját mind diabeteses, mind nem diabeteses betegekben szignifikánsnak értékelték, különösen a verbális memória vonatkozásában. Ha a kapcsolatot korrigálták egyes demográfiai tényezőkre, cardiovascularis meglévő betegségekre, eGFR-re, diabetes vagy depresszió jelenlétére, tradicionális rizikótényezőkre, dohányzásra, gyengült a kapcsolat. A plazmában egyedül a pentozidin szintje volt összefüggésben a mentális funkciók hanyatlásával. Az AGE-produktumok szerepelnek az Alzheimer-betegség patogenezisében, vagyis a SAF-meghatározás noninvazív módszerével a kórfolyamat kezdő fázisa felismerhetővé válhat [23].

A retinopathia proliferatív vagy enyhébb formájában a SAF aktuálisan mérhető szintjeiben T2DM-betegekben különbséget találtak, vagyis a bőr-AGE mérése a retinopathia rizikójának felmérésére használható noninvazív módszernek tartható [24]. Az ismert perifériás érbetegségben szenvedő páciensek (kizárási kritérium volt a súlyos veseelégtelenség vagy transzplantáció utáni állapot, a közelmúltban zajlott szívinfarktus vagy stroke) csoportjában az 5 éves mortalitás a tradicionális cardiovascularis rizikófaktoroktól függetlenül korrelált a SAF-mérés eredményével, hasonló összefüggés a nem fatális eseményekkel kapcsolatban is kimutatható volt [25]. A PAD követése során megfigyelt mortalitás SAF-fal történő predikcióját egyéb felmérésben is bizonyították [26].

A bőr-autofluoreszcencia vizsgálata nefrológiai betegpopulációban

Predialitikus stádiumú krónikus veseelégtelen betegekben a SAF mérése a CKD progressziója szempontjából a 3,5 éves követési idő alatt erős és független (korrigálva életkorra, nemre, dohányzási anamnézisére, diabetes és eGFR-csökkenés/proteinuria fennálltára) prediktornak mutatkozott (HR 2,58, $p = 0,004$), a ROC-görbe alapján 2,31 AU körülnek találták a cut-off szintet. Kifejezettebb volt a különbség a veseelégtelenség előrehaladottabb stádiumaiban és diabetes jelenléte esetén. Ez lehetővé teszi a magas rizikójú páciensek felismerését [27]. Az albuminuria mértéke és a SAF között mind a T1DM-, mind a T2DM-betegek esetében szignifikáns korrelációt mutattak ki, az összefüggés T2DM esetében

volt erősebb. A SAF kapcsolatos volt a T2DM-betegek HbA_{1c}-értékével, a T1DM-páciensek életkorával, de nem mutatott párhuzamot a fruktózamin és az éhgyomri plazmaglükóz értékeivel [28].

A SAF a cardiovascularis mortalitás erős markere CKD-ben, az AGE-termékek az uremiás toxinok egy speciális csoportjának tekinthetők. Veseelégtelen betegekben megfigyelhető szintnövekedésük nemcsak a renalis elimináció miatti passzív folyamat, hanem a termelődésük is fokozottabb az oxidatív folyamatok nagyobb intenzitása miatt (Maillard-reakció, reaktív karbonilmetabolitok, metil-glioxál). Dializált betegekben az AGE szöveti szintjének noninvazív mérése révén felismert magas cardiovascularis rizikójú betegek esetében a táplálék AGE-tartalmának csökkentése, alacsony AGE-expozíció jelentő peritonealis dializálóoldatok bevezetése, jobb közép molekula-eltávolítást lehetővé tevő hemodialízistechnikák alkalmazása javíthat a további prognózison [29].

Hemodializált betegcsoportban a SAF mérése a diabeteses és a nem diabeteses betegcsoportban egyaránt prediktív volt a cardiovascularis események 3 éven belüli bekövetkeztére [30]. A cardiovascularis mortalitás és a SAF közötti összefüggést hemodializált betegcsoportban 6 éves japán vizsgálatban is megerősítették [31]. A hemodialízis előtt és után mérhető SAF-szint egyetlen kezelést tekintve nem mutatott változást, a plazma autofluoreszcencia ugyanakkor a dialízis után az eltávolított fluoreszcens molekulák miatt csökkent [32].

A bőr-autofluoreszcencia értékét befolyásoló tényezők

Egészséges kaukázusi típusú kontrollszemélyekben mérve a SAF értéke az életkorral, kisebb mértékben a dohányzással mutatott összefüggést, a nemek között is találtak eltérést [33]. Erősebben pigmentált bőrű betegcsoportban a SAF értékei alacsonyabbak, kevésbé jelzik a diabeteses szövödményeket [34]. A bőrautofluoreszcencia-mérés céljából kifejlesztett eszköz 2010-től alkalmas a bőr pigmenttartalomtól független meghatározására is egy algoritmus segítségével, így sötét (Fitzpatrick V–VI) bőrszínű páciensek esetében is alkalmazható [35].

Népegészségügyi szempontok

Átlagpopulációban az étkezési szokásokat a szénhidrát-tartalmú ételek és az ebből eredő átmeneti vércukorszint-emelkedés szempontjából vizsgálva a legpontosabb információ a CGMS-től nyerhető. Az egyéb glykaemiás markerek (HbA_{1c}, fruktózamin, 1,5-anhidroglucitol, SAF) különböző időtartamra vonatkozó információkat szolgáltatnak; a SAF-mérés alkalmas a leghosszabb kumulatív károsodás értékelésére, de ennek nem diabeteses betegcsoportokon történő vizsgálata még csak a közeli jövőben várható. A diétás javaslatok és az ételmezési innováció vélhetően módosulás előtt áll [36].

A NAT2-acetilátor genetikai fenotípus összefügg a SAF-szintekkel, a gyors acetilátor status alacsonyabb SAF-szintekkel, hidroimidazon- és glioxákoncentrációval társult bőrbioptizás mintákban [37]. A microalbuminuria és a lassú acetilátor állapot társulását magyar szerzők már korábban megfigyelték [38].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. E.: A vizsgálat elméleti hátterének kidolgozása. R. E., M. M.: A kézirat megszövegezése. F. A.: Részvétel a cikk szerkesztésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *Stáblné Tausz Katalinnak, Dergezné Borongics Mariannak, Hegedűs Mariannak, Bosits Istvánnénak, Csebiné Nincsi Emókének* és a veszprémi Diabetológiai Centrum további szakdolgozóinak a statisztikai adatok gyűjtésében nyújtott segítségükért.

Irodalom

- [1] Meerwaldt, R., Links, T., Graaff, R., et al.: Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1043, 290–298.
- [2] Lutgers, H. L., Gerrits, E. G., Graaff, R., et al.: Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2009, 52(5), 789–797.
- [3] Lyons, T. J., Basu, A.: Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. *Transl. Res.*, 2012, 159(4), 303–312.
- [4] Smit, A. J., Smit, J. M., Botterblom, G. J., et al.: Skin autofluorescence based decision tree in detection of impaired glucose tolerance and diabetes. *PLoS ONE*, 2013, 8(6), e65592.
- [5] Olson, B. P., Matter, N. I., Ediger, M. N., et al.: Noninvasive skin fluorescence spectroscopy is comparable to hemoglobin A1c and fasting plasma glucose for detection of abnormal glucose tolerance. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2013, 7(4), 990–1000.
- [6] Den Dekker, M. A., Zwiwers, M., van den Heuvel, E. R., et al.: Skin autofluorescence, a non-invasive marker for AGE accumulation, is associated with the degree of atherosclerosis. *PLoS ONE*, 2013, 8(12), e83084.
- [7] Noordzij, M. J., Mulder, D. J., Oomen, P. H., et al.: Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus – a multi-centre study. *Diabet. Med.*, 2012, 29(12), 1556–1561.
- [8] Rigalleau, V., Cougnard-Gregoire, A., Nov, S., et al.: Association of advanced glycation end products and chronic kidney disease with macroangiopathy in type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*, 2015, 29(2), 270–274.
- [9] Tiessen, A. H., Jager, W., ter Bogt, N. C., et al.: Skin autofluorescence as proxy of tissue AGE accumulation is dissociated from SCORE cardiovascular risk score, and remains so after 3 years. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, 52(1), 121–127.
- [10] Noordzij, M. J., Lefrandt, J. D., Graaff, R., et al.: Skin autofluorescence and glycemic variability. *Diabetes Technol. Ther.*, 2010, 12(7), 581–585.
- [11] Rajaobelina, K., Cougnard-Gregoire, A., Delcourt, C., et al.: Autofluorescence of skin advanced glycation end products: marker of metabolic memory in elderly population. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2015, 70(7), 841–846.
- [12] Sugisawa, E., Miura, J., Iwamoto, Y., et al.: Skin autofluorescence reflects integration of past long-term glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36(8), 2339–2345.
- [13] Yamagishi, S. I., Fukami, K., Matsui, T.: Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2015, 185, 263–268.
- [14] Yamagishi, S. I., Fukami, K., Matsui, T.: Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)-receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2015, 14, 2.
- [15] Yamamoto, Y., Yamamoto, H.: RAGE-mediated inflammation, type 2 diabetes, and diabetic vascular complication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2013, 4, 105.
- [16] Hu, H., Jiang, H., Ren, H., et al.: AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2015, 31(2), 127–137.
- [17] Tikellis, C., Pickering, R. J., Torotes, D., et al.: Dicarbonyl stress in the absence of hyperglycemia increases endothelial inflammation and atherogenesis similar to that observed in diabetes. *Diabetes*, 2014, 63(11), 3915–3925.
- [18] Muniyappa, R., Srinivas, P. R.: Dicarbonyl stress and atherosclerosis: is it all RAGE? *Diabetes*, 2014, 63(11), 3587–3589.
- [19] Kender, Z., Fleming, T., Kopf, S., et al.: Effect of metformin on methylglyoxal metabolism in patients with type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2014, 122(5), 316–319.
- [20] Hofmann, B., Jacobs, K., Navarrete Santos, A., et al.: Relationship between cardiac tissue glycation and skin autofluorescence in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab.*, 2014 Dec 29. pii: S1262-3636(14)00196-7. [Epub ahead of print]
- [21] Hofmann, B., Adam, A. C., Jacobs, K., et al.: Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? *Exp. Gerontol.*, 2013, 48(1), 38–44.
- [22] Moran, C., Münch, G., Forbes, J. M., et al.: Type 2 diabetes, skin autofluorescence, and brain atrophy. *Diabetes*, 2015, 64(1), 279–283.
- [23] Spauwen, P. J., van Eupen, M. G., Köhler, S., et al.: Associations of advanced glycation end-products with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes: the Maastricht Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, 100(3), 951–960.
- [24] Yasuda, M., Shimura, M., Kunikata, H., et al.: Relationship of skin autofluorescence to severity of retinopathy in type 2 diabetes. *Curr. Eye Res.*, 2015, 40(3), 338–345.
- [25] Schmidt, A. M.: Skin autofluorescence, 5-year mortality, and cardiovascular events in peripheral arterial disease: all that glitters is surely not gold. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, 34(4), 697–699.
- [26] De Vos, L. C., Mulder, D. J., Smit, A. J., et al.: Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, 34(4), 933–938.
- [27] Tanaka, K., Nakayama, M., Kanno, M., et al.: Skin autofluorescence is associated with the progression of chronic kidney disease: a prospective observational study. *PLoS ONE*, 2013, 8(12), e83799.
- [28] Skrbha, J. Jr., Soupal, J., Loni Ekali, G., et al.: Skin autofluorescence relates to soluble receptor for advanced glycation end-products and albuminuria in diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.*, 2013, 2013, 650694.

- [29] Arsov, S., Graaff, R., van Oeveren, W., et al.: Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, 52(1), 11–20.
- [30] Furuya, F., Shimura, H., Takahashi, K., et al.: Skin autofluorescence is a predictor of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Ther. Apher. Dial.*, 2015, 19(1), 40–44.
- [31] Kimura, H., Tanaka, K., Kanno, M., et al.: Skin autofluorescence predicts cardiovascular mortality in patients on chronic hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.*, 2014, 18(5), 461–467.
- [32] Graaff, R., Arsov, S., Ramsauer, B., et al.: Skin and plasma autofluorescence during hemodialysis: a pilot study. *Artif. Organs*, 2014, 38(6), 515–518.
- [33] Koetsier, M., Lutgers, H. L., de Jonge, C., et al.: Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol. Ther.*, 2010, 12(5), 399–403.
- [34] Abdi, M., Gerdes, V. E., Graaff, R., et al.: Skin autofluorescence and complications of diabetes: does ethnic background or skin color matter? *Diabetes Technol. Ther.*, 2015, 17(2), 88–95.
- [35] Koetsier, M., Nur, E., Chunmao, H., et al.: Skin color independent assessment of aging using skin autofluorescence. *Opt. Express*, 2010, 18(14), 14416–14429.
- [36] Alsema, M., Boers, H. M., Ceriello, A., et al.: Diet and glycaemia: the markers and their meaning. A report of the Unilever Nutrition Workshop. *Br. J. Nutr.*, 2015, 113(2), 239–248. (Published online: 11 December 2014)
- [37] Eny, K. M., Lutgers, H. L., Maynard, J., et al.: GWAS identifies an NAT2 acetylator status tag single nucleotide polymorphism to be a major locus for skin fluorescence. *Diabetologia*, 2014, 57(8), 1623–1634.
- [38] Madácsy, L., Szórády, I., Sánta, A., et al.: Association of microalbuminuria with slow acetylator phenotype in type 1 diabetes mellitus. *Child Nephrol. Urol.*, 1992, 12(4), 192–196.

(Mácsai Emília dr.,
Veszprém, Kórház u. 1., 8200
e-mail: macsaim1@gmail.com)

25 éves orvostalálkozó

A SZOTE Általános Orvosi Karán 1990-ben végzett orvosok évfolyamtalálkozót szerveznek
Szegeden 2015. október 10-én.

Szervező iroda: Top Congress Kft. Szeged

Telefon: 30-968-2725

E-mail: info@top-congress.hu