

A HbA_{1c} mérésének új nemzetközi standardizációja hazánkban is bevezetésre kerül*

Bekő Gabriella dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Központi Laboratórium (Pest), Budapest

Az International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine új, specifikus HbA_{1c}-standardot állított elő. A jövőben a HbA_{1c}-méréseket a laboratóriumok világszerte az International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine módszere szerint standardizált tesztekkel végzik. A HbA_{1c} mértékegysége is megváltozik az új referencia-módszer szerint. Hazai laboratóriumokban a bevezetés időpontja 2011. április 1. A megvalósítandó cél, hogy valamennyi laboratórium a standardizált módszert használja, a HbA_{1c}-eredményeket mmol/mol egységben és az ebből visszszámolt Diabetes Control and Complication Trial/National Glycohemoglobin Standardization Program szerinti százalékos értékben adja ki. A standardizáció eredményeként lehetővé válik a HbA_{1c}-értékek széles körű összehasonlítása. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 555–558.

Kulcsszavak: HbA_{1c}-standardizáció, IFCC referens módszer, mmol/mol

Introducing the new laboratory standard of HbA_{1c} determination in Hungary

A new laboratory standard, specific for HbA_{1c} was prepared by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Consequently, manufacturers will supply their calibrators with the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine standard. Laboratories in Hungary switch to this new method in April 1, 2011. After this date, results of HbA_{1c} measurements will be reported in International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine units (mmol/mol) and in the derived National Glycohemoglobin Standardization Program units (%) calculated by master equation from the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine/National Glycohemoglobin Standardization Program methods. Using the new standardization the HbA_{1c} measurements will be traceable to the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine reference method and interlaboratory comparisons will be possible. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 555–558.

Keywords: standardization of HbA_{1c}, IFCC reference method, mmol/mol

(Beérkezett: 2011. február 12.; elfogadott: 2011. február 28.)

Rövidítések

ADA = American Diabetes Association; ADAG = A1c-derived average glucose; DCCT = Diabetes Control and Complication Trial; eAG = estimated average glucose; EASD = European Association for the Study of Diabetes; HbA₀ = glikálatlan hemoglobin-A; IDF = International Diabetes Federation; IFCC

= International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IFCC WG-HbA_{1c} = IFCC Working Group of HbA_{1c}; IRMM = Institute for Reference Materials and Measurements; NGSP = National Glycohemoglobin Standardization Program

*A dolgozat a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság támogatásával készült.

A HbA_{1c}-mérés metodikai problémái

A HbA_{1c} mérésére több módszer áll rendelkezésre, úgymint a nagynyomású folyadékromatográfia (HPLC), az elektroforézis, az affinitáskromatográfia, az izoelektromos fókuszálás, a különböző immunoassay-k és a tömegspektrometria. A rutin laboratóriumi diagnosztika ezek közül a HPLC-t és az immunassay-t (közel 30-féle teszt) használja. Az immunológiai teszteket immunturbidimetriás módszerrel kémiai automaták segítségével, speciális műszerigény nélkül alkalmazza a laboratóriumok többsége, így a HbA_{1c} meghatározására is ez a módszer vált a legelterjedtebbé. A forgalomban levő teszteket azonban különféle módszerekre és kalibrátorokra vezették vissza. Ezért ugyanazon vérminta esetében a különböző tesztekkel végzett HbA_{1c}-mérések eltérő eredménnyel jártak; az egyes mérési eredmények között akár 1–1,4% HbA_{1c}-eltérés tapasztalható (relatív eltérés 15–20%), ami megnehezíti a hosszú távú anyagcsere-állapot és kockázat megítélését. Ez különösen a labilis szénhidrát-anyagcseréjű, nehezen beállítható és a közel diabeteses betegek esetében okozott gondot. A megvalósítandó célhoz, hogy a betegek követése ne legyen módszerhez és laboratóriumhoz kötött, egységes standardizáció kidolgozására volt szükség, amelyre az International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) vállalkozott.

Mit jelent az IFCC-standardizáció?

Az IFCC 1995-ben létrehozott egy munkacsoportot (IFCC WG-HbA_{1c}) a HbA_{1c} nemzetközi standardizációjának megoldására. A megvalósulás a következőképpen alakult:

1. Referens mérési módszert dolgoztak ki tisztított elsődleges kalibrátorral (β-NI-deoxifruktozil-hemoglobin) [1]. Ez a reagensgyártó cégek számára fontos elsődleges referens anyag 2007-től beszerezhető az Institute for Reference Materials and Measurementstől (IRMM). Természetesen az új referencia-módszer a HbA_{1c}-tesztek standardizálására alkalmas, és nem használható a klinikai laboratóriumokban a vizsgálati mintákban a HbA_{1c} mérésére [2]. A standardizált immunoassay-vel a laboratóriumok ténylegesen csak a hemoglobin-A-β-lánc N-terminális valinjához kötött glükózt mérik [3].

2. Referens laboratóriumokat hoztak létre világszerte, ahol az összemérések, kipróbálások és továbbfejlesztések történtek.

3. Nemzetközi orvostársaságok [American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) és International Diabetes Federation (IDF)] elfogadtatták az IFCC referens mérési módszert, továbbá megállapodtak a használandó mértékegységekben [4]. A HbA_{1c}-standardizációval kapcsolatos nemzetközi konszenzus

2007. május 4-én, Milánóban született meg a fent említett négy társaság jóváhagyásával, amelynek lényegét a következőkben foglalhatjuk össze [5]:

1. A HbA_{1c}-eredményeket standardizálni kell világszerte, beleértve a referens módszert és az eredményközlést is
2. Ehhez az új IFCC referens módszert kell alkalmazni a már meglévő és természetesen az újonnan beszerzendő HbA_{1c}-mérő készülékeken is.
3. A HbA_{1c}-eredményeket mindenütt IFCC-egységben (mmol/mol) és az IFCC-NGSP egyenlet alapján ebből számított NGSP-egységben (%) kell közölni.
4. Miután befejeződik egy folyamatban levő klinikai vizsgálat, az „Average Plasma Glucose Study”, és ez teljesíti az elsődlegesen előírt kritériumokat, a leleten fel kell tüntetni a HbA_{1c}-ből számított átlagos glükózkoncentrációt is, amire a nemzetközi irodalom ADAG (A1c-derived average glucose) jelölést használja. Ez segíti a HbA_{1c} értelmezését a klinikus és a beteg számára.
5. A klinikusok által használt kezelési útmutatókban is IFCC-egységben, ebből számolt NGSP-százalékban és szintén ebből levezetett átlagos glükózkoncentrációban kell a HbA_{1c}-eredményeket megadni.

A standardizáció bevezetése után a HbA_{1c}-eredmény közlése hazánkban is megváltozik. Az eddig használt DCCT/NGSP százalék helyett a magyar laboratóriumok is IFCC-egységben (mmol HbA_{1c}/mol HbA₀) és az ebből számított DCCT/NGSP százalékban fogják kiadni az eredményt. A százalékos értéket az IFCC-NGSP egyenlettel

$$(DCCT/NGSP\% = [0,0915 \times IFCC \text{ mmol/mol}] + 2,15)$$

számolja ki a laboratórium. A kettős eredményközlés azért szükséges, hogy mindenkinek legyen ideje megismerni az új mértékegység kapcsolatát a DCCT-számokkal és azzal, hogy ezek hogyan mutatják a szövődmények kockázatát. Ennek az eredményközlésnek az volt a feltétele, hogy a reagenseket gyártó cégek IFCC szerint kalibrálják tesztjeiket és a felhasználó laboratóriumoknak lehetőséget, számológépet biztosítsanak az új mértékegységben való leletkiadáshoz. 2011-től már csak olyan eszköz (reagens) hozható forgalomba, amely teljesíti ezeket a kritériumot [6].

Természetesen összefüggés van az új IFCC referens módszer és a jelenleg használatban levő DCCT/NGSP százalékos értékre kalkulált tesztek eredménye között. Ha a HbA_{1c}-t DCCT/NGSP százalékban mérjük, az összefüggést az alábbi egyenlet írja le:

$$IFCC-HbA_{1c} \text{ (mmol/mol)} = [DCCT-HbA_{1c} (\%) - 2,15] \times 10,929.$$

1. táblázat | A DCCT- és IFCC-értékek egymáshoz való viszonya

Jelenlegi DCCT HbA _{1c} -százalék	Új IFCC HbA _{1c} mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
6,5	48
7,0	53
7,5	59
8,0	64
9,0	75
10,0	86

2. táblázat | Régi és új referenciatartomány és kezelési célértékek

Referenciatartomány	
Régi	Új
4,0–6,0%	20–42 mmol/mol
Terápiás célérték (ADA szerint)	
Régi	Új
<7,0%	<53 mmol/mol

Az 1. táblázat az útmutató az új mmol/mol-ban kö-zölt értékekhez [7].

A régi és az új referenciatartományt és kezelési célér-téket a 2. táblázat mutatja be.

A 2. táblázatból kitűnik, hogy az új módszer refe-renciatartománya és a terápiás célérték jelentősen eltér-nek a köztudatban rögzült, mind a betegek, mind pedig a szakemberek körében elfogadott DCCT/NGSP szá-zalékhoz tartozó referenciatartománytól és célértéktől. Természetesen a hazai laboratóriumok, folytatva a Ma-gyar Diabetes Társasággal megkezdett egyeztetéseket és követve a nemzetközi útmutatókat, ajánlásokat, mindaddig, amíg megnyugtató nemzetközi tanulmá-nyok konszenzusra nem jutnak az új IFCC-értékben kifejezett referenciatartomány és célérték meghatáro-zásában, a laboratóriumi leletek tartalmazni fogják a je-lenleg használatos referenciatartományokat és terápiás célértéket is.

A HbA_{1c}-értékből számított átlagos glükózkoncentráció kérdése

Az átlagos glükózsztint a nemzetközi irodalomban ADAG (A1c-derived average glucose) vagy eAG (esti-mated average glucose) néven ismert.

A milánói konszenzus szerint az „Average Plasma Glucose Study” klinikai vizsgálat megfelelő eredmén-nyel zárulása esetén a leleten fel kell majd tüntetni a HbA_{1c}-ből számított átlagos glükózkoncentrációt is [5].

2008-ban 3 hónapig tartó, 2700 vércukormérési eredmény analízisén alapuló számításiképlet-ajánlás je-

lent meg az eAG (estimated average glucose) kiszámítá-sára ($r = 0,91$, $p < 0,0001$) [7, 8]. Az eAG számolásá-hoz a használt mértékegység függvényében a követ-kező egyenleteket használhatjuk:

$$eAG \text{ mmol/l} = 1,59 \times HbA_{1c} \% - 2,59;$$

$$(eAG \text{ mg/dl} = 28,7 \times HbA_{1c} \% - 46,7).$$

A lineáris regressziós összefüggés nem mutatott szig-nifikáns különbséget kor, nem, a diabetes típusa és az etnikum, valamint dohányzási státusz szerint.

Európában és Ausztráliában az eAG bevezetésével kapcsolatban kételyek merültek fel. Úgy vélik, a fent em-lített tanulmányt egy leszűkített populáción végezték el (például hiányoztak a gyermekek, terhesek), és a tanul-mány tervezésével kapcsolatban is felmerültek problé-mák. Továbbá az eAG csak korlátozottan alkalmazható azon betegek többségénél, akik nem mérik a saját vér-cukorszintjüket, mert így a napi vércukor-ingadozásokat nem észleljük. Néhány beteg esetében pedig a becslések túl pontatlanok, és ezért félrevezetőek lehetnek. Így az Egyesült Királyságban, Svédországban, Németország-ban, de Ausztráliában is arra a következtetésre jutottak a szakemberek, hogy az eAG-t nem közlik a leleten. A kutatások azonban tovább folynak az eAG alkalmaz-hatóságáról és hasznosságáról egy szélesebb diabeteses betegcsoportban [7, 9].

Hazánkban az Orvosi Laboratóriumok Szakmai Kol-légiuma, a Magyar Diabetes Társaság egyetértésével, azt a döntést hozta, hogy az egységes és megbízható nem-zetközi ajánlás megjelenéséig az eAG közlését a magyar-oroszági laboratóriumok mellőzzék a leleten.

A HbA_{1c}-standardizáció bevezetése után a HbA_{1c}-eredmények függetlenné válnak a laboratóriumban hasz-nált tesztekől, így a cukorbetegség hosszú távú követése átláthatóbbá válik, a betegcsoportok eredményeinek összehasonlítása nemcsak országos, hanem nemzetközi szinten is lehetséges lesz.

Az IFCC-standardizáció és az új eredményközlés bevezetése Európában már 2009-ben megkezdődött [10]. Magyarországon a bevezetés időpontja 2011. áp-rilis 1. A kettős eredményközlés, mmol/mol és az ebből számolt DCCT/NGSP százalék, mindaddig szerepelni fog a hazai laboratóriumok leletein, amíg az abszolút érték kezelési célértékként történő meghatározására mértékadó nemzetközi klinikai állásfoglalás nem szü-letik. A bevezetéssel kapcsolatos tájékoztatók, amelyek a laboratóriumi szakemberek, a klinikusok és a betegek számára készültek, elérhetők a www.MLDT.hu, illetve a www.laborlelet.hu hírei között.

Irodalom

- [1] Finke, A., Kobold, U., Hoelzel, W. és mtsai: Preparation of a can-didate primary reference material for the international standardi-sation of HbA_{1c} determinations. Clin. Chem. Lab. Med., 1998, 36, 299–308.

- [2] Jeppsson, J.-O., Kobold, U., Barr, J. és mtsai: Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. Clin. Chem. Lab. Med., 2002, 40, 78–89.
- [3] Góth L.: A hemoglobin-A_{1c}-meghatározás analitikai problémái és az eredményközlés gondjai. Orv. Hetil., 2009, 150, 747–751.
- [4] Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B. és mtsai; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2009, 32, 193–203. és Diabetologia, 2009, 52, 17–30. (párhuzamos közlés).
- [5] Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement. Diabetologia, 2007, 50, 2042–2043.
- [6] Implementation of Standardization of Hemoglobin A_{1c} Measurement. Condensed Summary of the Meeting with Manufacturers Held in Milan, Italy, Dec 12., 2007. Clin. Chem., 2008, 54, 1098–1099.
- [7] Barth, J. H., Marshall, S. M., Watson, I. D.: Consensus meeting on reporting glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) and estimated average glucose (eAG) in the UK: report to the National Director for Diabetes, Department of Health. Diabet. Med., 2008, 25, 381–382.
- [8] Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R. és mtsai, A1c-Derived Average Glucose Study Group: Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care, 2008, 31, 1473–1478.
- [9] Kilpatrick, E. S.: Consensus meeting on reporting glycosylated haemoglobin and estimated average glucose in the UK: time for 'Kilpatrick's Kludge'? Ann. Clin. Biochem., 2009, 46, 84–85.
- [10] Middle, J.: UK NEQAS Organiser: HbA_{1c} – UK NEQAS Guide to Dual Reporting Updated on 21st January 2009. www.diabetes.org.uk

(Bekő Gabriella dr.,
Budapest, Korányi Sándor u. 2/a, 1083
e-mail: bekgab@bell.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemig térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.