

David B. Sacks, Mark Arnold, George L. Bakris, David E. Bruns, Andrea Rita Horvath, M. Sue Kirkman, Ake Lernmark, Boyd E. Metzger és David M. Nathan  
**Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus**  
Clinical Chemistry 57:6; e1–e47 (2011)

## **A cukorbetegség diagnózisához és kezeléséhez szükséges laboratóriumi vizsgálatok összefoglalása**

Az eredeti közlemény rövid kivonatát készítették: a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársai

### **A cukorbetegség osztályozása**

A diabetes mellitus (DM) a cukorháztartást érintő anyagcsere-betegség. Több kategóriára osztható. Az első, 1997-es osztályozásban megkülönböztetnek I-es típusú DM-et (T1DM) (ezt korábban inzulinfüggő DM-nek (IDDM) vagy fiatalkori DM-nek nevezték) és II-es típusú DM-t (T2DM) (más néven nem-inzulin függő DM, NIDDM). A terhességi cukorbetegség (GDM) jellegzetességei alapján inkább a T2DM-hez hasonlít; ez a terhességek közel 7%-át (5%-15%) érinti. A cukorbetegség többi típusa ritka. A T2DM a DM-es esetek 85-95%-áért felelős a fejlett országokban. Néhány esetben nem lehet egyértelműen eldönteni, hogy T1DM-ről vagy T2DM-ről van szó.

A DM gyakori betegség. Becslések szerint ma világszerte 250 millió embert érint, 2025-re várhatóan 380 milliót. Az USA-ban a betegség prevalenciája (az éhomi vércukorértékek alapján) a felnőtt lakosságban 1999-2002 között a becslések szerint 9,3% volt, de az esetek 30%-át nem diagnosztizálták. Egy legújabb 2005-2006-os amerikai felmérés szerint az éhomi és a 2 órás glukóz tolerancia teszt eredménye alapján a 20 évnél idősebb amerikaiak között a betegség prevalenciája 12,9% (azaz kb. 40 millió embert érint a DM), akiknek 40%-ánál (16 millió ember) még nem diagnosztizálták a betegséget. Az USA-n kívül is emelkedik a DM prevalenciája. Ázsiában legalább 110 milliónyi embert érint a betegség (de lehet, hogy ennél akár lényegesen többet is).

A cukorbetegség költsége globálisan hozzávetőleg 232 milliárd dollár volt 2007-ben, 2025-re ez az összeg akár 302 milliárd dollárra is nőhet.

A cukorbetegség (DM) osztályozása az ADA szerint:

#### I. típusú 1-es cukorbetegség (T1DM)

- A. Immunmediált
- B. Idiopátiás

#### II. típusú 2-es cukorbetegség (T2DM)

#### III. Egyéb típus

- A.  $\beta$ -sejt funkció genetikai hibája
- B. Inzulin jelátvitel genetikai hibája
- C. Exokrin hasnyálmirigy betegség
- D. Endokrin betegségek
- E. Gyógyszer vagy vegyszer kiváltotta DM
- F. Fertőzésből eredő DM
- G. Az immunmediált DM ritka formája
- H. Egyéb genetikai szindrómához társuló DM

#### IV. Terhességi cukorbetegség (GDM)

A Clinical Chemistry folyóiratban a közelmúltban jelent meg az az összefoglaló, amely a DM diagnosztizálására és a betegség monitorozására aktuálisan javasolt irányelveket tárgyalja. A Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársai a közlemény kivonatos formáját készítették el magyar nyelven.

#### **Glükózsztint mérés**

A DM diagnózisa a hiperglikémia meglétéen alapul. Sok-sok éven át a diagnózis kizárólag a hiperglikémia közvetlen kimutatásán alapult. 1979-ben a magas rizikójú populációban a glükózsztintre vonatkozóan számos kritériumot állapítottak meg a diagnózis standardizálása érdekében. Ezeket a WHO által is jóváhagyott ajánlásokat 1997-ben módosították. A cél az volt, hogy jobban azonosítsák azokat a DM betegeket, akiknél nagy a retinopátia és nefropátia kockázata.

Az 1997-ben elfogadott kritériumok:

- (a) éhomi plazma glükózsztint (FPG)  $\geq 7,0$  mmol/L;
- (b) az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) során 2 órával a glükózterhelés után a glükózsztint  $\geq 11,1$  mmol/L;
- (c) diabetesre utaló tünete mellett egy eseti időpontban (azaz az étkezés óta eltelt időtől függetlenül), a plazmaglükóz szint  $\geq 11,1$  mmol/L.

A 3 kritérium közül bármelyik fennállása esetén a diagnózis megerősítése érdekében meg kell ismételni a vizsgálatot egy következő napon (amennyiben nincs egyértelmű hiperglikémiája a betegnek).

2009-ben az International Expert Committee javasolta, hogy a DM diagnózisa a hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) szinten alapuljon, mivel az egy hosszabb időszakra jellemző glükózsztintet tükröz. Az American Diabetes Association (ADA) ajánlása szerint az összes tünetmentes populációban minden  $\geq 45$  éves egyénnél a DM-et általános szűrni kell vagy a HbA<sub>1c</sub>, vagy az FPG, vagy a kétórás OGTT alapján. Az International Diabetes Federation (IDF) javaslata szerint a DM szűréséhez az FPG-t kell mérni. Az IDF-fel ellentétben az International Expert Committee és az ADA a HbA<sub>1c</sub>-t javasolja a diabetes szűrésére.

A szűrés során, ha az FPG eredménye  $< 5,6$  mmol/l és/vagy a 2 órás postprandiális glükózsztint  $< 7,8$  mmol/l, a tesztet elég 3 évente ismételni. A szűrésre fiatalabb korban kell kezdeni akkor, ha valakinél a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> és a DM még legalább egy rizikófaktora fennáll. Mivel gyerekekben egyre gyakoribb a T2DM, a DM szűrése korábban, akár már 10 éves kortól három évente javasolt olyan túlsúlyos egyéneknél, akiknél még két DM kockázati tényező fennáll (azaz a DM a családban halmozódik, az etnikai hovatartozás miatt gyakori az inzulinrezisztencia, vagy a kórelőzményben GDM szerepel). A közölt irodalomban nincs konszenzus arról, hogy melyik szűrési módszer (FPG, OGTT és/vagy HbA<sub>1c</sub>) a legmegfelelőbb. Egy friss elemzés szerint viszont a 30 – 45 éves korosztályban a szűrés kiemelkedően költséghatékony.

2003-ban az ADA csökkentette az FPG egészséges referencia határértékét 6,1 mmol/l-ről 5,6 mmol/l-re csökkentette. Ezt a változtatást azonban nem minden szervezet fogadta el.

#### Monitorozás/prognózis.

Klinikai vizsgálatok dokumentálják a hiperglikémia és a kései renális, retinalis ill. a neurológiai szövődmények közötti összefüggést. Azoknál a T1DM és T2DM betegeknél, akiknél a glükózsztint a mindennapi életben tartósan alacsony, ritkábbak a microvasculáris szövődmények. Érdekes módon azonban a makrovaszkuláris szövődmények gyakorisága nem csökkent ezzel egyidejűleg.

### Analitikai megfontolások a glükózsztint mérése kapcsán

A vércukrot mérni lehet teljes vérben, szérumban vagy plazmában, de diagnózis felállítására a plazma vizsgálata ajánlott.

A vért legalább 8 órás éjszakai éhezést követően, reggel kell levenni. A glükózsztint a teljes vérben ex vivo a glikolízis következményeként csökken, óránként átlagosan 5-7 %-kal (kb.0,6 mmol/l-rel). Ez az érték a glükózsztintól, a hőmérséklettől, a fehérvérsejt-számtól és más tényezőktől függően változhat. Ez a jelenség vezet ahhoz, hogy ha valakinél a glükózsztint a glükóz határértékhez közel esik, fennáll annak a veszélye, hogy nem veszik észre a DM-et. A glikolízis gátlása érdekében nátrium fluoridot (2,5 mg/ml vér), ritkábban lítium-jodoacetátot (0,5 mg/ml) adnak a vérhez. A fluorid a glükózsztintet hosszabb távon, akár 72 órán át stabilizálja. (Fontos: leukocitózis mellett a glikolízis még fluorid jelenlétében is gyorsabb).

A mintában a glükózsztint csökkenését két klasszikus módszerrel lehet minimalizálni:

- (a) mintavétel után azonnal leválasztjuk a plazmát a vérsejtekről, így a glükózsztint 25 °C-on 8 órán keresztül, 4 °C-on 72 órán keresztül stabil marad;
- (b) vérvétel után azonnal jég-víz keverékébe tesszük a vérvételi csövet és 30 percen belül leválasztjuk a plazmát, centrifugáljuk. Ezek a módszerek nem mindig kivitelezhetőek könnyen és ezért nem is használják széles körben.

A glükóz mérése ma már kizárólagosan enzimatisz úton történik. Az USA-ban hexokináz illetve glükóz-oxidáz módszer mellett elenyésző arányban glükóz dehidrogenáz módszer is használják.

A glükózmérés enzimatisz módszereit jól standardizálták. Az azonos módszert használó laboratóriumok között 7,5 mmol/l es glükóz koncentrációjú plazma esetében a variációs koefficiens <2,6%. 6000 klinikai mérés alapján az átlagos szérum glükózsztint a hexokináz ill. glükóz-oxidáz módszerek esetében lényegében azonos volt (76).

Nincs konszenzus a glükózmérésre használt módszerre vonatkozóan. Jelenleg az javasolt, hogy a módszer esetében igazolt legyen, hogy az analitikai pontatlanság ne haladhassa meg az individuális biológiai CV felét. Plazma glükóz esetében ez 2,2%-nak felel meg – célszerű lenne, ha ez az érték a laboratóriumok között sem nőne. Ha ez teljesülne, a küszöbérték közeli esetek tekintetében is laboratóriumtól függetlenül, ugyanolyan eséllyel lehetne diagnosztizálni a DM-et.

### **Glükométerek**

Hordozható glükométerekeket a DM betegek, a háziiorvosi rendelőkben, az akut- és krónikus betegellátásban, pl. az intenzív osztályokon is használják.

Az ujjbegy-verből glükómméterrel végzett vércukorszint mérés szerepe a DM diagnosztikájában és a lakosság szűrésében nem egyértelmű, sőt, az eredmények pontatlansága és a glükométerek közti jelentős különbségek miatt ezek alapján tilos a DM-t diagnosztizálni. A glükométerek teljes verből mérnek vércukorszintet, bár a beállítás szerint a

plazma glükózszintet adják meg. Ezeknek a készülékeknek a vércukorszint monitorozásában van szerepe.

Az ADA ajánlása szerint a napi többszöri inzulin adagra szoruló betegeknek naponta legalább háromszor, a DCCT szerint naponta legalább négyszer kell a vércukorszintjét ellenőrizni. Minden inzulinnal kezelt cukorbetegnek ajánlott az önmaga által végzett vércukor szint-monitorozás (SMBG: self-monitoring of blood glucose). A diétával és orális szerekkel kezelt T2DM betegeknél az SMBG főleg a terápia kezdetén vagy változtatásakor segítheti a jobb vércukorszint-kontrollt, de összességében (HbA<sub>1c</sub> szint-változás, hypoglycemiás epizódok, beteg elégedettség, életminőség, költségek) az SMBG hatékonysága kérdéses ebben a populációban.

Az intenzív glikémiás kontroll csökkentheti T1DM-ben és T2DM-ben is a mikrovaszkuláris komplikációkat. A glükométerrel mért adatok alapján a betegek a beadandó inzulin mennyiségét glükózszintjükhez tudják igazítani. A hipoglikémia a diabetes kezelésének egyik legsúlyosabb és potenciálisan életveszélyes komplikációja. SMBG-vel a hipoglikémia már a tünetmentes szakaszban is detektálható, így a betegek megelőzhetik a súlyos hipoglikémiát.

A betegeket meg kell tanítani a glükométer helyes használatára, beleértve a minőségellenőrzést is. Az SMBG-vel mért vércukor értékeket rendszeresen össze kell vetni a laboratóriumban mért eredményekkel. Ezzel ellenőrizhető az is, hogy a beteg helyesen használja-e a glükométert. Számos tényező (hematokrit változás, környezeti hőmérséklet és páratartalom, hipotenzio, hipoxia, magas triglicerid szint, gyógyszerek) befolyásolhatja a glükométerekkel mért eredményeket. Emellett a legtöbb glükométer nagyon magas vagy nagyon alacsony vércukorszint esetén hibásan mér. A különböző glükométerekkel mért eredmények eltérőek, mivel különböző metodikával mérnek és különböző felépítésűek. Még azonos márkájú glükométerek eredményei közt is jelentős különbségek vannak. A vércsepp vételének helye is befolyásolja a glükométerrel mért eredményt.

A glükométerek pontossága sokszor elmarad az ajánlottól. 5,6 mmol/L feletti glükózszint esetén a minták 95%-ánál 15%-nál kisebb kellene legyen az eltérés a laboratóriumi és a glükométerrel mért eredmények között, 5,6 mmol/L alatti glükóz szint esetén pedig <0,8 mmol/l kell legyen a hibahatár. Ezenkívül a glükométereknek plazma glükózt kellene mérniük, hogy összevethetőek legyenek az eredmények a laboratóriumi mérésekkel.

A glükométerekhez használt tesztszkek tartalmaznak a mérési reakcióhoz szükséges reagenseket, így a glükóz oxidáz vagy glükóz dehidrogenáz enzimeket is. Néhány glükométernél porózus membrán elválasztja a vörösvérsejteket, így a mérés a plazmából történik. A glükométerek kalibrálhatóak úgy, hogy a plazma glükóz értéket adják meg (az IFCC ajánlása szerint), akkor is, ha a minta teljes vér volt. Ez javítja a glükométerek harmonizációját és lehetővé teszi a laboratóriumi eredményekkel való összevetést. A glükométerek 33,3 mmol/l glükózszintig mérnek. A mérési hibák az automatikus megjegyzések alapján csökkenthetők (pl. elégtelen minta mennyiség, nem mért kontrollok).

A glükométerek több száz eredményt tárolnak, melyek letölthetők az értékeléshez. Egyelőre nincs konszenzus a glükométerek minőségi követelményeiről, bár Norvégiában a glükométerek értékelésére egy standardizált módszert fejlesztettek ki és minden ott forgalmazott SMBG mérő készüléket eszerint meg kellett vizsgálni. A 9 vizsgált glükométertípusból 3 nem felelt meg az ISO kritériumoknak és egyik sem felelt meg az ADA 1996-ban megfogalmazott kritériumainak (5% alatt legyen az analitikai hibák száma). A glükométerek intenzív osztályos gyakorlatban való használhatósága és analitikai értéke egyelőre nem egyértelmű.

## **Folyamatos minimálisan invazív glükózmonitorozás**

Több szubkután implantálható rendszer van forgalomban. Kifejlesztésük elsődleges célja az volt, hogy érzékeljék a váratlan hipoglikémiás epizódokat. A folyamatos *in vivo* glükóz monitorozás az automatikus inzulin pumpák alkalmazásához alapfeltétel. Használatuk széles körben egyelőre nem terjedt el.

### **Neminvazív glükózmérés**

Neminvazív glükózmérés háttérében az a jelenség áll, hogy a glükózsztint-változásakor a fényvisszaverődés (refraktivitási index) a hámsejtek és a környező interstitialis folyadék között megváltozik.

Számos módszert alkalmaznak erre a célra. Ilyen az abszorpciós spektroszkópia, a fotoakusztikus spektroszkópia, a Raman-szórás spektroszkópia, a statikus fényszórás, a polarimetria, az optikai koherens tomográfia, valamint a közép- és közeli infravörös spektroszkópia.

Előnyei: fájdalommentes mérés, olcsó készülék, a méréshez nincs szükség reagensekre, folyamatos monitorozásra van lehetőség, nem keletkezik veszélyes hulladék

Alkalmazási területek: SBGM, éjszakai hipoglikémiás epizód, háziorvosi rendelőben, illetve betegség melletti mérésre.

Jelenleg intenzív fejlesztések zajlanak ezen a területen, a gyakorlatban egyelőre nem terjedt el széles körben.

### **Gesztációs diabetes (GDM)**

Minden, 24-28. hét közötti terhes nőt szűrni kell gesztációs diabetesre.

A 25 000 terhes részvételével készült The Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO) vizsgálat szoros összefüggést mutatott ki az alábbiak között:

anyai vércukorszint; 90 percentil fölötti testtömeeggel született újszülött; császármetszés; neonatalis hipoglikémia; 90 percentil fölötti újszülöttben mért C-peptid szint; terhességi és szülészeti szövődmények.

A GDM diagnosztikus kritériumai nem azonosak az általános DM diagnosztikai kritériumaival.

	Glükózkoncentráció küszöbértéke (mmol/l)	%-os küszöbérték
Éhgyomri glükóz	5,1	8,3
1 órás plazma glükóz	10,0	14,0
2 órás plazma glükóz	8,5	16,1

A GDM diagnózisa felállítható, ha egy mért érték is meghaladja a fenti küszöbértéket.

Megjegyzések:

Arra vonatkozóan nincs megegyezés, hogy GDM kimutatásakor az OGTT-hez 75 vagy 100 g glükózt célszerű-e használni.

GDM esetében szülés után 6-12 héttel OGTT-t kell végezni.

Mivel GDM a későbbi DM kockázatát emeli, GDM esetén három évente szűrni kell az illetőnél a DM kialakulását.

### **Vizelet glükózmérés**

Aszemikvantitatív vizelet glükóz kimutatás nem ajánlott cukorbetegnek rutinszerű ellátására. A szemikvantitatív vizelet glükózsztint-mérést az utóbbi időben felváltotta az otthoni vércukor ellenőrzése. Mivel a vizelet glükózsztint nem tükrözi pontosan a vércukor koncentrációját, ma csak azoknál a betegeknél ajánlható ez a vizsgálat, akik nem tudják, vagy nem akarják az SBGM-t végezni.

Megjegyzések:

A szemikvantitatív vizelet glükózsztint diagnosztikus értékét számos tényező korlátozza. Csak bizonyos vércukorszint felett (10 mmol/l) mutatható ki a vizeletből a glükóz; a teszt nem különíti el az euglikémiás és a hypoglikémiás állapotot; a vese koncentráló képessége is befolyásolja a vizelet glükóz mennyiségét.

A hétköznapiakban alkalmazott vizelet glükóz tesztsík a glükóz oxidáció kimutatásán alapszik. A redukción alapuló tesztek nem javasoltak, mert számos analit a vizeletben, pl. gyógyszermetabolit befolyásolhatja az eredményt (pl. álnegatív eredményt okoznak).

### **Ketontestek kimutatása vérből és vizeletből**

DM-ben a ketontest szint emelkedését a trigliceridek fokozott bontása és a máj ketontest elimináló-képességének romlása okozza. Mindkettő háttérben relatív vagy abszolút inzulinhiány áll.

Cukorbetegknél a ketontestek vérből vagy vizeletből történő kimutatása otthoni és a kórházi körülmények között egyaránt csupán kiegészítő vizsgálat a diabéteszes ketoacidózis (DKA) diagnosztikájában. A vizelet ketontest mérése önmagában nem alkalmas a DKA diagnosztikájára és a kezelés monitorizálására. Az ADA ajánlása szerint ketózisra hajlamos cukorbetegknél a vizelet vagy vér ketontest meghatározás a DKA megelőzésében, megállapítására alkalmas a glikémiás kontroll romlása esetén.

A vérből történő, nitroprusszid reakción alapuló ketontest kimutatás csak kiegészíti a DKA diagnosztikáját, a kezelés monitorizálására nem alkalmas. A béta-hidroxivajsav (BHBA) kimutatásán alapuló speciális eljárás a DKA diagnosztikájára és a kezelés követésére egyaránt alkalmas.

DKA fennállása esetén a ketontestek közül legnagyobb mennyiségben a BHBA keletkezik, amit a nitroprusszid reakció nem mutat ki, ezért a DKA diagnosztikájára önmagában nem alkalmas. Önmagában a kezelés követésére sem alkalmas, mert sikeres terápia esetén a BHBA szintje csökken, míg egyéb ketontestek (acetecetsav, aceton) szintje emelkedhet. A BHBA kimutatására specifikus módszerek viszont a DKA diagnosztikájára és a kezelés monitorizálására önmagukban is alkalmasak.

A vizelet és vér ketontest kimutatására színreakciót adó tesztsíkok vannak forgalomban, némelyek a glükóz és a ketontestek együttes kimutatására is alkalmasak. A vizelet ketontest

kimutatására alkalmas eljárások a szérum/plazma ketontest tartalmának meghatározására is alkalmasak a minta hígítását követően.

### Megjegyzések

A vizelet ketontest kimutatása során álpozitív lehet az eredmény sötét színű vizelet és szulfhidril-tartalmú gyógyszerek jelenlétekor.

Pozitív lehet a teszt éhezést, hipoglikémiát követően és alkoholos ketoacidózis esetén egyaránt.

Lejárt reagens esetén álnegatív lesz az eredmény. A vizelet savas kémhatása (pl.: nagy mennyiségű aszkorbinsav bevitel) és bizonyos mikrobák jelenléte esetén szintén álnegatív eredményt kaphatunk.

### HbA1c

A glikált fehérjéket, elsősorban a HbA1c mérést széles körben alkalmazzák a hosszú távú anyagcsere-állapot jellemzésére diabetesez betegekben. Alkalmas a diabetesez szövödmények kialakulásának a beclslésére is.

A glikált fehérjék a glükóz és a szabad aminocsoportok fehérjékre való poszttranszlációs nem enzimátikus reakciójából keletkeznek. A glikált hemoglobinok (Ghb) szintézisének aránya elsősorban a glükóz koncentráció függvénye, amelynek a vörösvérsejtek ki vannak téve, ezért a legutóbbi 120 napra jellemző átlagos vércukorszintjét tükrözi.

Jelenleg számos Ghb meghatározására metodikát használnak. Az módszerek egy része a glikált és nem glikált komponensek töltés különbségének meghatározásával számszerűsíti a Ghb mennyiségét. Ide tartozik a HPLC és az agar gélelektroforézis. A módszerek másik része strukturális különbségek alapján különíti el a glikált és nem glikált komponenseket. Ide tartoznak az immunoassay-k. A legtöbb kromatográfiás metodika és immunoassay HbA1c-t határoz meg, ami a HbA  $\beta$ -lánc N-terminális valinjához kötött glükózként definiálható. Más metodikák a teljes glikált hemoglobin mennyiséget határozzák meg.

A különböző módszerekkel kapott eredményeket az összehasonlíthatóság érdekében standardizálni kell. A standardizálásra az IFCC vállalkozott. Referens mérési módszert dolgoztak ki egy tisztított elsődleges kalibrátorral ( $\beta$ -N1-deoxifruktosyl-hemoglobin). A standardizált immunoassay-vel ténylegesen csak a HbA  $\beta$ -lánc N-terminális valinjához kötött glükózt mérik. Az eredményeket IFCC egységben (mmol/mol) és az IFCC-NGSP egyenlet alapján ebből számított NGSP egységben (%) kell közölni. A leleten fel kell tüntetni a HbA1c-ből számított átlagos glükóz koncentrációt (ADAG-A1c Derived Average Glucose), amely segíti a HbA1c értelmezését a klinikus és a beteg számára.

A HbA1c értékét nem befolyásolják a vércukorértékek akut változásai betegségek vagy étkezések kapcsán, de az életkornak és rassznak befolyásoló szerepe van. 30 éves kor után a HbA1c érték 0,1%-os emelkedése figyelhető meg évtizedenként. Az afroamerikai és hispániai rasszban magasabb érték mérhetőek. A vörösvérsejtek élettartamát befolyásoló tényezők (pl. hemolitikus anémia, súlyos vérvesztés), C és E vitamin hatására hamisan alacsony, vashiányos anémia, hypertrigliceridémia, hyperbilirubinémia, krónikus alkoholizmus, szalicilát és opiát fogyasztás hamisan magas értékeket okozhatnak. A hemoglobinopáthiák úgyszintén befolyásolhatják a kapott értéket.

A meghatározáshoz többnyire EDTA-s vér szükséges.

Referencia tartománya 20-42 mmol/mol (4-6%), terápiás célértéke (ADA szerint) <53 mmol/mol (<7%). Gyerekeknek és tinédzsereknek valamivel szélesebb tartományok javasoltak.

A HbA1c meghatározást félévente javasolt elvégezni minden cukorbetegnél és negyedévente azoknál a betegeknek, akiknek a terápiáját módosították vagy a terápiás célérték nem elérhető.

A > 6,5% (48 mmol/mol) magasabb HbA1c érték diagnosztikus lehet diabetesre a retinopáthiákkal kapcsolatos megfigyelések alapján. A diagnózishoz a meghatározást meg kell ismételni vagy egy konfirmáló teszttel (OGTT) meg kell erősíteni.

A point-of-care HbA1c vizsgálatok nem elég pontosak a diabetes diagnózisának a felállításához.

## **Genetikai markerek**

A genetikai analízis a perifériás vér leukocytaiból történik, a mintát EDTA-t tartalmazó csőbe kell levenni és a DNS extrakciónak 3 napon belül meg kell történnie. 10 ml teljes vérből mintegy 100-200µg DNS nyerhető, ami -80°C-on tárolható. A HLA meghatározás molekuláris biológiai módszerrel történjen, ne szerológival, mivel az utóbbi módszer esetén a keresztreakciók miatt az esetek 15%-ban téves eredményt kapunk.

T1DM rizikóbecslésére hasznos a HLA-DQA1 és HLA-DQB1 genotipizálás. A HLA DQA1\*0301-DQB1\*0302 és a DQA1\*0501-DQB1\*0201 haplotípus önállóan vagy kombinációban T1DM betegek 90%-ában kimutatható. Ez a két haplotípus azonban az általános kaukázusi populáció 30-40%-ában is kimutatható, vagyis a HLA önmagában nem jelenti azt, hogy a betegség kialakul. Szigetsejt elleni autoantitest kimutatással kiegészítve a HLA tipizálás segíthet a T1DM rizikó meghatározásában. A genetikai markerek rutinszerű meghatározása egyébként nem nyújt értékes információt T1DM diagnosztikája és terápiája szempontjából.

A T2DM heterogén, poligén betegség. Az érintett gének azonosítása rendkívül nehéz feladat; a kutatások legalább 30 rizikótényezőnek számító genetikai variánst határoztak meg. Ezeknek önmagukban nagyon kis hatás tulajdonítható, és segítségükkel nem lehetséges a betegség rizikójának megállapítása. T2DM diagnosztikájában sincs jelentősége a rutinszerűen végzett genetikai analízisnek. Az ilyen típusú vizsgálatokat kizárólag a kutatásban érdemes végezni.

MODY (maturity onset diabetes in youth) esetén a specifikus mutációk alapján a MODY betegek tovább osztályozhatók. Várhatóan ezeknek a mutációknak a kimutatása szerepet fog kapni a MODY diagnosztikájában: a rizikó, illetve a prognózis megállapításában. (Például bizonyos mutációk, például a glukokináz mutációi esetén enyhe fokú, késői szövődményekkel nem járó diabetes alakul ki; míg a HNF (hepatocytá nukleáris faktor) mutációk az 1-es típusú diabeteshez hasonló, súlyos állapotot okoznak).

## **Albuminuria**

Diabetesben a rizikótényezők korai felismerése igen fontos. Ilyen az albuminuria (korábban microalbuminuria) is. Az ebből kialakuló macroalbuminuria (>300 mg/nap) összefüggést mutat a vesebetegségekkel és fokozott rizikót jelent a végstádiumú vesebetegség szempontjából.

Az ADA ajánlása szerint normálisnak tekinthető, ha a vizelet albumin <30mg/nap, vagy <20 µg/min, vagy <30mg/g kreatinin. A ≥30mg/g kreatinin albuminürítést kardiovaszkuláris rizikófaktornak kell tekinteni. Alacsony fokú az albuminuria, ha a vizelet albumin 30-300 mg/nap, vagy 20-200 µg/min, vagy 30-300mg/g kreatinin érték közé esik. Ezt meghaladó értékek esetén magas szintű az albuminuria. Az albuminuria kvantitatív mérését használhatjuk az albuminuria súlyosságának és progressziójának megállapítására, a kezelés megtervezésére, vagy a kezelés hatásának a vizsgálatára. A kvalitatív és szemikvantitatív szűrőtesztek csak akkor használhatók, ha az albuminuriás betegek >95%-ában pozitívak. Az eredményt akkreditált laboratóriumban ellenőrizni kell megfelelő kvantitatív mérési módszerrel.

Az NKF, ADA és JNC7 az albuminuria évenkénti mérését javasolja DM-ben, ha az albumin/kreatinin hányados <30 mg/g. Később ismételt vizsgálat indokolt a választott kezelés hatásosságának ellenőrzésére. Hasznos lehet még a betegség progressziójának becslésére és így a végstádiumú vesebetegség gondozásának megtervezésére. Habár az ADA ajánlása azt sugallja, hogy általában nem szükséges a teszt végzése a pubertás előtt, indokolt lehet egyéni megfontolások alapján korai DM kezdet, rossz glikémiás kontroll, vagy családban halmozott DM nefropátia esetén.

Az NKF és ADA vizeletfehérje vizsgálati algoritmusában az alacsony fokú albuminuria diagnózis kimondásához emelkedett albuminkiválasztás bizonyítása szükséges (>30mg/nap) 3 mintából legalább 2-ben 3-6 hónapon belül ismételve, és a zavaró tényezők kizárása. Negatív eredmény esetén évente ismételni kell a vizsgálatot.

A konvencionális kvalitatív tesztsíkok nem mutatják ki a nagyon kis mennyiségű albumint, helyettük az albuminszintet immunanalitikai tesztekkel javasolt mérni. A kémiai tesztsíkok nem elég érzékenyek a vizelet albumin koncentrációra 20-50 mg/l közötti tartományban. A tesztsíkokat alacsony fokú albuminuria vizsgálatára nem ajánlhatjuk a kvantitatív mérés helyett. Az alacsony fokú albuminuria mérésére alkalmas kvantitatív módszerek mérési határa 0,02 -6 mg/l. A legtöbb módszer jó egyezést mutat és 2-20 mg albumin/g kreatinin tartományban megfelelően mér. Az alacsony fokú albuminuria kimutatására használt tesztek analitikai varianciája <15% kell legyen.

Az albuminürítést lehet vizsgálni gyűjtött (pl. 12 vagy 24 órás) vizeletből (napi ürített mennyiség), vagy spontán ürített mintából (kreatininre vonatkoztatott albuminszint). A 24 órás vizeletgyűjtésnek vannak hátrányai, sok mintát nem megfelelően gyűjtenek. Az albumin/kreatinin hányados prediktív értéke ezért nagyobb. Spontán vizelet leadására az optimális idő a kora reggeli órák. Minden mintagyűjtést azonos időpontban kell végezni a variancia minimalizálására. A páciens ne egyen a vizsgálat előtt 2 órával, de legyen megfelelően hidratált.

Az albumin nem kezelt mintában 4-20 °C-on 1 hétig stabil. -20 °C vagy -80 °C-ra történő fagyasztás előtt nincs szükség centrifugálásra vagy szűrésre. -20 °C 0,27 %-kal csökken naponta az albuminszint, -80 °C-on 160 napig nem változik. Az albumin kiválasztás nem mutat jelentős cirkadián ritmust diabetesben, csak hipertenzió esetén

#### Megjegyzések:

A becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) a vesebetegség súlyosságának másik paramétere. A <60 mL/min.1,73m<sup>2</sup> eGFR, tekintet nélkül az alacsony albuminuria jelenlétére, független kardiovaszkuláris rizikófaktor. Normotenzív betegeknél az alacsony vizelet albumin koncentráció (<30mg/g kreatinin) nem jelent magas kardiovaszkuláris kockázatot, ha az eGFR >60 ml/min.1,73m<sup>2</sup>. Hipertenzív betegeknél, ha az eGFR <60ml/min.1,73m<sup>2</sup> és/vagy az albuminuria ≥30mg/g kreatinin spontán vizeletből, egy éven belül meg kell ismétetni a vizsgálatot a változás megítélésére.

Az albuminuria átmeneti emelkedését írták le rövid ideig tartó hiperglikémia, fizikai terhelés, húgyúti fertőzések, kifejezett magas vérnyomás, szívelégtelenség, akut lázas betegségek, hiperlipidémia esetén

Az egyénen belüli albumin ürítés variációjára magas a diabetesben nem szenvedő egyéneknél, és még magasabb diabetesesekben. Vizsgálták a 24 órás albuminürítést, az albumin koncentrációt és az albumin/kreatinin hányados naponkénti variációját 24 órás gyűjtött vizeletből, a reggeli első spontán vizeletből és random mintából. Egészséges önkéntesekben a legalacsonyabb egyénen belüli VK-t a reggeli első vizeletből mért albuminnál találták (36%), illetve az ebből a mintából mért albumin/kreatinin hányadosnál (31%).

A szemikvantitatív tesztek esetében <20mg/l-es határértéket kellene használni, hogy biztosítsuk a >20mg/L-es albumin detektálását. További vizsgálatok szükségesek, mielőtt az alacsony albuminuria detektálására alkalmas tesztsíkokat a kvantitatív tesztek helyett ajánlani lehetne. Az ágymelletti használatra akkor lesznek alkalmasak, ha kimutatható, hogy nagy százalékban szükségtelenné teszik a kvantitatív méréseket és észlelik a korai vesebetegségeket..

## **Inzulin és prekurzorai**

Az inzulin, C-peptid, proinzulin szintek mérésére nincs általános szabály a DM-ben. Ezek a tesztek kutatási célokra, illetve a C-peptid mérés a DM 1-es és 2-es típusának elkülönítésére használhatóak olyan esetekben, amikor DKA alakul ki egy T2DM-nek tartott betegnél.

Az inzulin, C-peptid vagy proinzulin mérések segíthetnek kiválasztani a legjobb kezdeti terápiát T2DM-ben. Minél alacsonyabb a terápia megkezdése előtti inzulinszint, annál inkább javasolt az inzulin vagy inzulin szekretagógok használata. Az exogén inzulinnal kezelt betegekben detektálhatóak inzulin ellenes antitestek. A humán rekombináns inzulinnal kezelt betegekben alacsony szinteket mértek. Magas antitesttiterrel mértek T2DM esetekben, akiknél az exogén inzulin glükózcsökkentő hatása csökkent mértékű.

A plazma inzulin és proinzulin koncentrációk mérése szükséges az éhezési hipoglikémia megállapításához. Sziget sejt tumor jelenlétére utal, ha a hipoglikémiás betegnél az éhezési proinzulin-inzulin arány megemelkedik.

Nehezen differenciálható T1DM és T2DM eseteknél az i.v. glukagonra adott C-peptid válasz nyújthat segítséget. A C-peptid szintjének mérése segíthet a tiltott inzulin adagolás mellett kialakuló mesterséges hipoglikémia diagnózisában is.

### Analitikai megfontolások:

A jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő inzulin tesztek eredményei nem harmonizálnak, mert nincs standardizált referencia módszer. Az Inzulin Standardizációs Munkacsoport dolgozik egy izotópdilúciós folyadék kromatográfia – tandem tömegspektrometriás referenciamódszeren.

A proinzulin és C-peptid metodikák immunometriás alapú módszerek. A proinzulin referencia intervallumok módszerfüggőek és minden laboratóriumnak saját referenciaintervallumot ajánlott felállítani. C-peptid esetében a tesztek megbízhatósága változó a különböző specificitású ellenanyagok, a kalibráció standardizációjának hiánya és a proinzulinnal való keresztreakciók miatt.