

HbA1c Direct

PL

REF 08V4220

REF 08V4225

REF 08V4230

Alinity c

Odczynnik diagnostyczny do oznaczania stężenia HbA1c.

Roztwór. Odczynnik dwuskładnikowy (Stosunek: R1/R2: 3/1). Przechowywać w temperaturze +2°C do +8°C. Do diagnostyki in vitro (IVD). Nie zamrażać. Produkty o podanych numerach referencyjnych 08V4220/08V4225/08V4230 są dedykowane do stosowania z serią biochemicznych autoanalyzerów Abbott Alinity .

Zmiany wprowadzone w instrukcji użytkowania zostały zaznaczone kolorem szarym

Instrukcje należy dokładnie przestrzegać. Wiarygodność wyników badań nie może być zagwarantowana, jeśli niniejsze instrukcje nie są przestrzegane.

NAZWA

HbA1c Reagent Kit

PRZEZNACZENIE

Badanie HbA1c stosowane jest do ilościowego oznaczania stężenia HbA1c w ludzkiej pełnej krwi przy użyciu analizatora Alinity c.

STRESZCZENIE I OPIS TESTU

HbA1c powstaje w wyniku nieodwracalnej enzymatycznej lub nieenzymatycznej kondensacji jednej lub obu N-końcowych waliny w łańcuchach β tetramerycznej cząsteczki hemoglobiny A. Proces ten może również zachodzić przez glikozylację reszt lizyny w hemoglobinie.¹

Pierwszą powstałą formą jest niestabilna zasada Schiffa (aldimina, pre-HbA1c). Zasada Schiffa może ulec rozkładowi lub podlegać przegrupowaniu Amadori, prowadząc do powstania stabilnej ketoaminy – cząsteczki HbA1c.²

Badanie HbA1c dostarcza wskaźnika średnich poziomów glukozy we krwi z ostatnich 2 do 4 miesięcy. Mimo że czas życia erytrocytów wynosi około 120 dni, poziomy HbA1c reprezentują ważony poziom glukozy, w którym najmłodsze erytrocyty mają większy udział niż starsze. W celu oceny kontroli glikemicznej zaleca się pomiar stężenia HbA1c co 3 do 6 miesięcy.¹

Badanie HbA1c jest stosowane zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu pacjentów z cukrzycą (DM). W monitorowaniu chorych na DM bezwzględna różnica wyników HbA1c między kolejnymi próbkami pacjenta wynosząca 0,5% w jednostkach Krajowego Programu Standaryzacji Glikohemoglobiny (NGSP) lub 5 mmol/mol w jednostkach Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (IFCC) jest klinicznie istotną zmianą kontroli glikemicznej.³

Badanie Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) wykazało, że obniżenie poziomu glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 1 spowalnia i zapobiega rozwojowi mikronaczyniowych powikłań DM, takich jak retinopatia, neuropatia i nefropatia.

W badaniu DCCT w grupie pacjentów intensywnie leczonych, u których wartości HbA1c obniżono do 7,2%, zaobserwowano zmniejszenie częstości powikłań o 50–75% w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie, u której wartości HbA1c wynosiły 9,0%.⁷ Podobne zmniejszenie mikronaczyniowych powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano w badaniu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) i kilku innych badaniach.^{1,8}

Zgodnie z badaniem UKPDS, obniżenie wartości HbA1c z 7,9% (63 mmol/mol) do 7,0% (53 mmol/mol) u pacjentów intensywnie leczonych skutkuje średnio 25-procentowym zmniejszeniem powikłań mikronaczyniowych. W badaniu obserwacyjnym UKPDS doniesiono również o zmniejszeniu liczby głównych powikłań DM przy tym podejściu terapeutycznym.^{1,2} Na przykład każde obniżenie HbA1c o 1% (np. z 8,0% do 7,0% [64 do 53 mmol/mol]) wiąże się z 14-procentowym zmniejszeniem ryzyka zawału mięśnia sercowego.⁹ Ponadto, poziomy HbA1c u osób bez cukrzycy są bezpośrednio związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W badaniu European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) wzrost HbA1c o 1% był powiązany z 28-procentowym wzrostem ryzyka zgonu.¹⁰

Nie osiągnięto konsensusu co do optymalnej częstości badań zarówno dla pacjentów z cukrzycą typu 1, jak i typu 2. ADA zaleca rutynowe monitorowanie HbA1c co najmniej raz na 6 miesięcy u pacjentów spełniających cele terapeutyczne (i ze stabilną kontrolą glikemiczną).¹¹ W badaniu obejmującym ponad 79 000 pacjentów stwierdzono, że optymalną częstością badań w celu maksymalizacji obniżenia HbA1c jest wykonywanie ich co 3 miesiące, a rzadsze badania wiązały się z pogorszeniem kontroli.¹²

HbA1c nie charakteryzuje się wystarczającą swoistością i czułością w

diagnostyce cukrzycy ciążowej (GDM).^{2,13} Kobiety z GDM powinny być badane przesiewowo w kierunku cukrzycy od 4 do 12 tygodni po porodzie z zastosowaniem kryteriów OGTT dla osób niebędących w ciąży. HbA1c nie jest zalecana w leczeniu przedporodowym hiperlikemii. Jeśli wyniki glukozy są prawidłowe, zaleca się ponowną ocenę glikemii co najmniej raz na 3 lata za pomocą testu glukozy lub HbA1c.²

ZASADA PROCEDURY

Test ten opiera się na metodzie immunoturbidymetrycznej. W oznaczaniu glikohemoglobiny (GHb) stosuje się ponad 250 metod. Większość metod rozdziela GHb od hemoglobiny nieglikowanej z użyciem technik opartych na różnicach ładunku (chromatografia jonowymienna, HPLC, elektroforeza i ogniskowanie izoelektryczne) lub różnicach strukturalnych (chromatografia powinowactwa i immunoanalizy).¹⁴ Dostępne są również komercyjnie pewne analizy chemiczne (enzymatyczne, fotometryczne i spektrofotometryczne), a ostatnio także elektroforeza kapilarna i metody enzymatyczne mierzące specyficznie HbA1c.²

Niezależnie od stosowanej metody wyniki HbA1c wyrażane są jako frakcja całkowitej hemoglobiny. W tym sensie test Archem HbA1c również wyraża procentowy stosunek stężenia HbA1c do stężenia całkowitej hemoglobiny (THb).

Brak reaktywności krzyżowej przeciwciała stosowanego w teście Archem HbA1c z labilną HbA1c sprawia, że jest ono swoiste dla formy ketoaminowej HbA1c. Stabilna HbA1c nie wykazuje gwałtownych wahań w odpowiedzi na szybkie zmiany czynników fizjologicznych, co umożliwia pomiar średnich poziomów glukozy we krwi u poszczególnych osób na przestrzeni kilku miesięcy.

Metoda ta wykorzystuje reakcję antygen–przeciwciała do bezpośredniego oznaczania poziomu HbA1c w pełnej krwi. Cząsteczki THb i HbA1c wykazują niespecyficzną absorpcję na cząstkach lateksu. Po dodaniu mysiego monoklonalnego przeciwciała anty-ludzkie HbA1c (R2) do mieszaniny reakcyjnej, lateks-HbA1c i mysie przeciwciała anty-ludzkie HbA1c tworzą kompleks. Dodanie koziego poliklonalnego przeciwciała anty-mysie IgG powoduje aglutynację. Ilość aglutynacji jest proporcjonalna do HbA1c zaabsorbowanej na powierzchni cząstek lateksu. Mętność wywołana aglutynacją mierzona jest jako absorbancja przy 660 nm (przy wyborze podwójnej długości fali stosuje się 800 nm).

ODCZYNNIKI

Zawartość zestawu

R1 Lateks (< 0,15%). Bufor. Stabilizatory.

R2 Mysie monoklonalne przeciwciała antyludzkie HbA1c (< 0,06 mg/mL). Kozie poliklonalne przeciwciała anty-mysie IgG (< 0,09 mg/dL). Bufor. Stabilizatory.

Odczynnik lizujący: Stabilizatory. Bufor. Czynniki lizujący. Woda.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro (IVD) oraz użytku profesjonalnego. Nie używać odczynników po upływie daty ważności. Nie mieszać odczynników z różnych numerów partii. Przestrzegać zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP).

UWAGA: W ramach tego produktu przetwarzane są próbki pochodzenia ludzkiego. Wszystkie próbki ludzkie należy traktować jako potencjalnie zakaźne i zaleca się postępowanie z nimi zgodnie ze standardami systemu zarządzania bezpieczeństwem i higieną pracy (OSHA).

Zagrożenie
EUH032

: W kontakcie z kwasami wydzielają bardzo toksyczny gaz.

H317 : Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Środki ostrożności

- P280 : Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.
P264 : Po użyciu dokładnie umyć ręce.
P272 : Zanieczyszczona odzież robocza nie powinna być wynoszona poza miejsce pracy.

Postępowanie

- P302+P352 : W przypadku kontaktu ze skórą.: umyć dużą ilością wody z mydłem.
P333+P313 : W przypadku podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
P362+P364 : Zdjąć zanieczyszczoną odzież i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja

- P501 : Zawartość i pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

Postępowanie z odczynnikiem

- Po otrzymaniu kasety z odczynnikami należy przechowywać je w pozycji pionowej przez co najmniej 8 godzin przed użyciem, aby umożliwić odprowadzenie ewentualnych pęcherzyków powietrza.
- W przypadku upadku kasety należy przechowywać ją w pozycji pionowej przez 8 godzin przed użyciem, aby pęcherzyki powietrza mogły się rozproszyć.
- W odczynnikach mogą tworzyć się piana i pęcherzyki powietrza; może to uniemożliwić prawidłowe wykrycie poziomu odczynnika w kasecie, prowadząc do niedostatecznej aspiracji odczynnika i niekorzystnie wpływając na wyniki analizy.

Przechowywanie odczynnika¹⁵

	Temperatura przechowywania	Maksymalny czas przechowywania	Dodatkowe instrukcje przechowywania
Nieotwarte	2°C do 8°C	Do daty ważności	Przechowywać w pozycji pionowej.
Na urządzeniu	Temperatura systemu	30 dni	

Nie zamrażać.

Oznaki pogorszenia jakości odczynnika

Jeśli wystąpi błąd kalibracji lub wartość kontrolna wykracza poza dopuszczalny zakres, należy podejrzewać pogorszenie jakości odczynników. W takim przypadku wyniki testów są nieważne, a próbki należy ponownie oznaczyć. Może być wymagana ponowna kalibracja.

Alternatywne jednostki wyników

Do przeliczania alternatywnych jednostek wyników należy użyć poniższej tabeli konwersji jednostek. Metoda IFCC raportuje HbA1c w mmol/mol (HbA1c/całkowite Hb)¹⁶ i jest automatycznie obliczana przez system za pomocą poniższego wzoru:¹⁷

Domyślna jednostka	Współczynnik przeliczeniowy	Jednostka wyników
(HbA1c/THb)	1000	mmol/mol

Jednostki konwencjonalne (NGSP):

Zgodnie z metodą NGSP, HbA1c jest raportowana jako odsetek całkowitej hemoglobiny w systemie NGSP. Wartości te, równoważne raportowanym przez DCCT i UKPDS, stanowią najczęściej stosowany system raportowania w opiece nad pacjentem i opublikowanej literaturze.

Porównanie siatek IFCC i NGSP pozwoliło wyprowadzić główne równanie umożliwiające przeliczanie między dwoma układami odniesienia.¹⁸ Na przykład wynik HbA1c wynoszący 7,0% (w jednostkach NGSP/DCCT/UKPDS) odpowiada 53 mmol/mol (w jednostkach IFCC).

Kalkulatory do przeliczania jednostek są dostępne bezpłatnie <http://www.ngsp.org/convert1.asp> na różnych stronach internetowych, takich jak² Obliczenia przeliczania jednostek wykonuje się zgodnie z poniższym wzorem:

$$\text{NGSP}\% = [0,09148 \times (\text{IFCC})] + 2,152$$

Wiele czasopism wymaga obecnie, aby wyniki HbA1c były raportowane zarówno w jednostkach NGSP/DCCT, jak i SI.¹⁶

W wielonarodowym prospektywnym badaniu oceniono związek między stężeniami HbA1c a długoterminowymi wartościami glukozy. Wykazano

liniową korelację uzyskaną z pomiaru HbA1c, umożliwiającą obliczenie szacowanej średniej glukozy (eAG).¹⁹

Równania regresji są następujące:

$$\begin{aligned} \text{eAG mg/dL} &= 28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7 \text{ ve} \\ \text{eAG mmol/L} &= 1,59 \times \text{HbA1c} - 2,59 \end{aligned}$$

Na przykład wartość HbA1c wynosząca 7,0% (53 mmol/mol) odpowiada eAG równemu 140 mg/dL. Niektórzy klinicyści i wielu edukatorów diabetologicznych uważa, że eAG ułatwia komunikację z pacjentami.²⁰ ADA i AACC zalecają, aby laboratoria raportowały zarówno HbA1c, jak i eAG. Niemniej jednak koncepcja wyrażania HbA1c w średnim stężeniu glukozy nie jest powszechnie akceptowana.^{21,22}

POBIERANIE PRÓBEK I PRZYGOTOWANIE DO ANALIZY

Rodzaje próbek

Zalecane rodzaje próbek do tego testu podano poniżej.

Rodzaj próbki	Pojemnik do pobierania
Pełna krew żylna z antykoagulantem	próbówki z dipotasowym EDTA (K2-EDTA) lub tripotasowym EDTA (K3-EDTA)

Należy przestrzegać instrukcji dołączonych do próbek do pobierania próbek dotyczących użytkowania i przetwarzania.

Warunki dotyczące próbek

- Należy używać świeżych próbek.
- Aby uzyskać wiarygodne wyniki, surowica nie powinna zawierać fibryny, komórek krwi ani cząstek obcych. Pozostałości fibryny mogą być obecne w próbkach od osób poddawanych terapii przeciwzakrzepowej lub trombolitycznej, ponieważ proces krzepnięcia może nie być zakończony.
- W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zanieczyszczeń między próbkami należy używać nowej pipety lub końcówki do pipety przy każdej czynności.
- Nie należy stosować próbek pełnej krwi pobranych do próżniowych pojemników zawierających antykoagulanty inne niż EDTA.
- Wysokie poziomy HbF mogą prowadzić do zaniżonej oceny HbA1c.
- Próbki z próbkami nie powinny być nadmiernie napełniane; poziom pełnej krwi przekraczający 78 mm od podstawy powoduje błąd urządzenia i brak wyniku.
- Należy używać wyłącznie próbek pełnej krwi pobranych do plastikowych próbek standardowymi metodami wene punkcji.
- Do analizy próbek pełnej krwi o objętości poniżej 600 µL należy stosować próbki polipropylenowe o stożkowym dnie o wymiarach 12 × 75 mm. Minimalna wymagana objętość dla próbek do stosowania w systemie Alinity c wynosi 150 µL.
- Próbki nie należy odwirowywać.

Przygotowanie do analizy

- Przed rozpoczęciem testu próbki pełnej krwi należy delikatnie wymieszać przez obracanie do uzyskania jednorodności, aby zawiesić erytrocyty.
- Przy przygotowywaniu próbek z próbkami należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta próbek; samo odstawienie próbki nie jest wystarczające do separacji.
- Próbki nie powinny zawierać pęcherzyków powietrza. Pęcherzyki należy usunąć za pomocą aplikatora przed analizą, używając oddzielnego aplikatora dla każdej próbki.
- Jeśli próbki zawierają fibrynę, erytrocyty lub inne cząstki stałe, skrzepy i cząstki należy usunąć za pomocą aplikatora w celu uzyskania wiarygodnych wyników.
- Jeśli próbki nie wyglądają na jednolite, należy zastosować mieszanie na vorteksie z małą prędkością lub odwrócić próbkę 10 razy.

Przechowywanie próbek

Rodzaj próbki	Temperatura	Maksymalny czas przechowywania
Pełna krew	+20°C / +25°C	8 godzin
	+2°C / +8°C	7 dni
Hemolizat	+20°C / +25°C	4 godziny
	+2°C / +8°C	1 dzień

Podane informacje dotyczą próbek pełnej krwi. Należy unikać wielokrotnego zamrażania i rozmrażania próbek. Próbek hemolizowanych nie należy zamrażać.

PROCEDURA

Materiały dostarczone

HbA1c Reagent Kit

Materiały wymagane, ale niedostarczone

- Zestaw Kalibratora HbA1c – liofilizowany
- Zestaw Kontrolny HbA1c Direct (Niski/Wysoki) – liofilizowany lub dostępne komercyjnie kontrole

Procedura badania

- W przypadku stosowania próbek pierwotnych lub alikwotowych należy upewnić się, że objętość próbki jest wystarczająca.
- Aby zapobiec odparowaniu próbki, przed każdym testem należy sprawdzić, czy objętość próbki jest wystarczająca.
- Minimalne wymagania dotyczące objętości próbki:
 - Objętość próbki do pojedynczego testu: 1,6 µL

Procedury rozcieńczania próbek

Metoda ta wykazuje liniowość pomiaru do 15,5%. W przypadku stężeń powyżej tej wartości można zastosować ręczne rozcieńczenie.

Procedura ręcznego rozcieńczania

Zalecane rozcieńczenie 1:2.

Do 250 µL próbki o niskim, znanym stężeniu HbA1c (tj. < 6,0% HbA1c) należy dodać 250 µL pełnej krwi z próbki, którą chcemy oznaczyć, i dokładnie wymieszać przed testem. Przed zastosowaniem obliczenia rozcieńczenia wynik musi być wyższy niż 4,0% HbA1c. Wartość próbki należy obliczyć za pomocą poniższego wzoru:

Wartość próbki (%): (Obserwowane stężenie × 2) – Stężenie próbki niskiej

Procedura ręcznego rozcieńczania jest możliwa do zastosowania wyłącznie wtedy, gdy stężenia Hb zarówno próbki pacjenta, jak i próbki o niskim HbA1c mieszczą się w zakresie 7–20 g/dL.

Kalibracja

Do tego testu wymagany jest Liofilizowany Zestaw Kalibratora HbA1c.

Zestaw Kalibratora HbA1c Direct (4 Poziomy)

Ref. No: 01R97-01

Stabilność kalibracji wynosi 30 dni. Nieotwarte butelki kalibratora są stabilne w temperaturze +2°C do +8°C do daty ważności. Liofilizowaną zawartość zestawu kalibratora należy rozpuścić zgodnie z instrukcją w ilości wody dejonizowanej podanej na etykiecie i odczekać 30 minut przed użyciem. Zaleca się przechowywanie rozpuszczonych kalibratorów w temperaturze +2°C do +8°C, w pojemnikach na próbki kompatybilnych z autoanalizatorem, z szczelnie zamkniętymi wieczkami. W ten sposób przechowywane kalibratory są stabilne przez 30 dni w temperaturze +2°C do +8°C. Zmiany numeru partii odczytnika wymagają kalibracji. Kalibrację należy wykonać, jeśli wyniki kontroli jakości nie mieszczą się w dopuszczalnych granicach.

Procedury kontroli jakości

Można stosować komercyjnie dostępny materiał kontrolny, którego wartości zostały wyznaczone tą metodą. Zalecany:

Zestaw Kontrolny HbA1c Direct (Niski/Wysoki)

Ref. No: 01R96-01

Nieotwarte butelki kontrolne są stabilne w temperaturze +2°C do +8°C do daty ważności. Liofilizowaną zawartość zestawu kontrolnego należy rozpuścić zgodnie z instrukcją w ilości wody dejonizowanej podanej na etykiecie i odczekać 30 minut przed użyciem. Zaleca się przechowywanie rozpuszczonych kontroli w temperaturze +2°C do +8°C, w pojemnikach na próbki kompatybilnych z autoanalizatorem, z szczelnie zamkniętymi wieczkami. W ten sposób przechowywane kontrole są stabilne przez 30 dni w temperaturze +2°C do +8°C.

Co najmniej dwa poziomy kontroli należy wykonywać co 24 godziny. Każde laboratorium powinno opracować własne procedury kontroli jakości. Jeśli wymagane jest ściślejsze monitorowanie kontroli, należy zapoznać się z procedurami kontroli jakości opracowanymi dla danego laboratorium.

OGRANICZENIA PROCEDURY

- Liniowość metody pomiaru wynosi do 15,5% HbA1c. Próbek z wartościami poniżej 15,5% nie należy rozcieńczać ani ponownie oznaczać.
- U pacjentów z DM i słabą kontrolą glikemiczną wartości mogą sięgać dwukrotnie lub więcej górnej granicy zakresu referencyjnego, rzadko jednak przekraczają 15,0% HbA1c. Wartości powyżej 15,0% (140 mmol/mol) lub poniżej 4,0% (20 mmol/mol) wymagają dalszych badań w celu ustalenia ewentualnej obecności wariantów hemoglobiny.²⁷ W takim przypadku oznaczenie HbA1c należy w miarę możliwości

powtórzyć metodą opartą na innej zasadzie analitycznej niż przy pierwszym oznaczeniu.²

- Interpretacja HbA1c zależy od prawidłowego czasu życia erytrocytów. U pacjentów z chorobą hemolityczną lub innymi stanami skracającymi czas życia erytrocytów mogą być obserwowane znaczące zmniejszenia wyników testu HbA1c.²⁷
- Osoby ze znaczną utratą krwi w niedawnym czasie mogą mieć fałszywie niskie wartości z powodu wyższego odsetka młodych erytrocytów.²
- Rasa wpływa na stężenie HbA1c. Opublikowane dane wskazują, że stężenia HbA1c są wyższe u osób czarnoskórych, Azjatów i osób pochodzenia latynoamerykańskiego niż u osób białych.

WARTOŚCI OCZEKIWANE

Każde laboratorium powinno zbadać możliwość przeniesienia wartości oczekiwanych na własną populację pacjentów i w razie potrzeby określić własny zakres referencyjny.

Zakres referencyjny^{10,11}

Wartości HbA1c są wyrażane jako odsetek całkowitej hemoglobiny we krwi. W przeszłości oznaczano jedną z trzech głównych form HbA1c, tj. HbA1, HbA1c lub całkowite GHb. Obecnie wiele krajów, w tym Stany Zjednoczone, Kanada, Australia, Nowa Zelandia i Wielka Brytania, raportuje wszystkie wyniki jako HbA1c.

Obecnie wartości HbA1c są powszechnie stosowane — obok stężeń glukozy we krwi — do diagnostyki DM i identyfikacji osób z wysokim ryzykiem DM. Docelowe wartości DM i wysokiego ryzyka DM określone przez ADA na podstawie wartości HbA1c są następujące.⁶

Zalecana diagnoza	HbA1c (%) *	HbA1c (mmol/mol) *
Cukrzyca	≥ 6,5	≥ 48
Stan przedcukrzycowy	5,7–6,4	39–47
Prawidłowe	<5,7	<39

*: Wartości procentowe są podane w jednostkach NGSP, wartości w mol w jednostkach IFCC.

Propozycja Międzynarodowego Komitetu Ekspertów (ICP) z 2009 roku, aby kliniczny punkt decyzyjny HbA1c w diagnostyce cukrzycy typu 2 wynosił 6,5% (48 mmol/mol),^{4,5} została przyjęta przez wiele wiodących organizacji klinicznych, m.in. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA),⁶ Światową Organizację Zdrowia (WHO) i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (EASD), i zaczęła być szeroko stosowana jako kryterium diagnostyczne cukrzycy typu 2.^{2,4}

Do oceny kontroli metabolicznej u pacjentów z DM stosuje się nie wartości referencyjne, lecz wartości docelowe opracowane przez DCCT i UKPDS i zalecane przez ADA i inne organizacje.

Nie istnieje konkretna wartość HbA1c, przy której ryzyko powikłań DM zostaje całkowicie wyeliminowane. ADA zaleca, aby ogólnym celem leczenia było utrzymanie HbA1c poniżej 7,0% (53 mmol/mol), natomiast niektóre inne organizacje zalecają cel HbA1c poniżej 6,5% (48 mmol/mol).^{2,11}

U kobiet w ciąży z wcześniej istniejącą DM, w celu ochrony płodu przed wadami wrodzonymi oraz dziecka i matki przed powikłaniami, docelowa wartość HbA1c powinna wynosić poniżej 6,5% (wartości te są obowiązujące jedynie wtedy, gdy metoda badania jest certyfikowana przez NGSP w odniesieniu do standardu DCCT).²

Wpływ wieku na zakres referencyjny jest przedmiotem dyskusji.²³ Niektóre badania donoszą o wzroście związanym z wiekiem (≈0,1% na każdą dekadę do 30. roku życia), podczas gdy inne wykazują brak wzrostu u osób bez cukrzycy.^{24,25}

Każde laboratorium powinno zbadać możliwość przeniesienia wartości oczekiwanych na własną populację pacjentów i w razie potrzeby określić własny zakres referencyjny.

Zakres referencyjny zweryfikowano z użyciem protokołu CLSI EP28-A3c.²⁶

SZCZEGÓŁOWE CHARAKTERYSTYKI WYDAJNOŚCI

Precyzja

Próbka	N	Średnia (%)	SD	Wewnątrzserijna (Powtarzalność) ^{31,32}		Wewnątrz laboratorium (Całkowita) ^{31,32}	
				%CV	SD	%CV	SD
Poziom 1	80	5,1	0,06	1,17	0,11	2,15	
Poziom 2	80	10,4	0,16	1,53	0,22	2,11	

*: Obejmuje zmienność wewnątrzserijną, międzyseryjną i międzylaboratoryjną.

Dolne limity pomiaru

Dolne limity pomiaru odnoszą się do zakresu między dolnym limitem oznaczalności (LLOQ) a górnym limitem oznaczalności (ULOQ) danego analitu, w którym stężenie analitu może być mierzone z pożądaną dokładnością kliniczną i laboratoryjną bez rozcieńczania, zagęszczania lub wstępnego przetwarzania.²⁸ Wartości LoD i LoQ zweryfikowano z użyciem protokołu CLSI EP17-A2:2012.²⁹

	%
LoD**	2,9
LoQ***	3,9

** : LoD oznacza najniższe stężenie, przy którym analiz jest wykrywany z prawdopodobieństwem 95% na podstawie $n \geq 60$ replikacji próbek z niskim poziomem analitu.

***: LoQ LoQ wyznaczono przy wartości procentowego współczynnika zmienności (%CV) $\leq 20\%$.

Zakres pomiaru

Metoda ta wykazuje liniowość pomiaru w zakresie 3,9–15,5%. W przypadku stężeń powyżej tej wartości można zastosować procedurę ręcznego rozcieńczania. Dodatkowe informacje można znaleźć w instrukcji obsługi urządzenia. Badania liniowości zweryfikowano z użyciem wytycznych CLSI EP06-A:2003.³⁰

Zakłócenia

Stężenia endogennych substancji zakłócających i analitu stosowane w badaniu przesiewowym zakłóceń HbA1c zostały określone zgodnie z wytycznymi »CLSI EP37-ED1:2018« i »CLSI EP07-ED3:2018«.^{33,34}

Całkowity akceptowalny błąd wynoszący $\pm 10\%$ zastosowano do ustalenia, czy obserwowana różnica uzyskana w badaniu przesiewowym zakłóceń HbA1c jest istotna pod względem zakłóceń.³⁵

W wyniku testu zakłóceń HbA1c przy ustalonych stężeniach endogennych substancji zakłócających i analitu nie zaobserwowano wyraźnych interakcji między substancjami zakłócającymi a analizem.

Substancja zakłócająca – stężenie	HbA1c Cel (%)	N*	% Obserwowanego odzysku
Bilirubina 48,0 mg/dL	6,2	3	94
Lipemia 2000 mg/dL	6,1	3	96

*Do obliczenia liczby powtórzeń dla próbek kontrolnych i testowych (zawierających substancję zakłócającą) przygotowanych jako pula surowicy zastosowano wcześniej wyznaczone wartości SD powtarzalności (within-run) dla danej metody oraz całkowity akceptowalny błąd przyjęty jako limit zakłóceń. W obliczeniach przyjęto błąd typu 1 (błąd α) na poziomie 5% i błąd typu 2 (błąd β) na poziomie 10% (moc 90%).¹⁹

Należy pamiętać, że liczne substancje mogą powodować różnorodne zakłócenia i błędne oceny z wielu powodów — w tym różne leki i metabolity, dodatki do próbek takie jak antykoagulanty (np. heparyna, EDTA, cytrynian, szczawian) i konserwanty (np. fluorek sodu, jodoocetan, kwas solny), substancje mogące mieć kontakt z próbkami podczas pobierania i przetwarzania (separatory surowicy, pojemniki do pobierania próbek i ich zawartość, cewniki, roztwory do płukania cewników, środków dezynfekujących skórę, środki czyszczące do rąk i balsamy, detergenty do mycia szkła, rękawice pudrowane itp.), składniki diety wpływające na określone testy (np. kofeina, beta-karoten, nasiona maku itp.) lub obecne w próbce substancje związane z obcymi białkami (np. przeciwciała heterofilne), odpowiedzią autoimmunologiczną (np. autoprzeciwciała) lub nowotworem złośliwym (np. paraproteiny zakłócające oznaczenie fosforanów i metody pośredniej selektywnej elektrody jonowej).¹⁹

Niniejsze charakterystyki wydajności uzyskano przy użyciu autoanalyzera. Wyniki mogą się różnić przy stosowaniu innego sprzętu lub procedur ręcznych.

Warianty hemoglobiny

Ponieważ HbF jest włączana do pomiaru całkowitej hemoglobiny, próbki z wysokim poziomem HbF ($> 9,2\%$) mogą dawać niższe niż oczekiwano wyniki HbA1c.

HbF (%)	HbA1c (%)	% Zakłócenia
2,5	5,6	-2,6
5,2	5,4	-3,1
7,2	5,2	-4,3
9,2	5,7	-4,8
13,1	5,0	-11,6

Porównanie metod

Po statystycznej ocenie danych z porównania metod z zastosowaniem regresji Passing-Babloka tabelę opracowano w następujący sposób: Archem HbA1c– Roche Cobas Integra 400 Plus

Wzrost i masa ciała – integralność 400 ml						
Jednostki	n	Współczynnik korelacji	Wyraz wolny	Nachylenie	Zakres stężeń	
Surowica	%	100	0,9953	0,1070	0,9903	4, – 14,4

BIBLIOGRAFIA

- McPherson, R. A., Pincus, M. R., (2017) Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (23rd ed.), p.252, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043.
- Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 47: Diabetes Mellitus, p.502-43.e12, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
- Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 10: Evidence-Based Laboratory Medicine, p.194-e21, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
- The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–34.
- Sacks DB. The diagnosis of diabetes is changing: how implementation of hemoglobin A1c will impact clinical laboratories. Clin Chem 2009;55:1612–4.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62–9.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus, N Engl J Med 329:977–986, 1993
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study, Diabetes Res Clin Pract 28:103–117, 1995.
- U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837–53.
- Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPICNorfolk). BMJ 2001;322:15–8.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes —2009. Diabetes Care 2009;32(Suppl 1):S13–61.
- Driskell OJ, Holland D, Waldron JL, et al. Reduced testing frequency for glycated hemoglobin, HbA1c, is associated with deteriorating diabetes control. Diabetes Care 2014;37:2731–7.
- Wexler DJ, Powe CE, Barbour LA, et al. Research gaps in gestational diabetes mellitus: executive summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. Obstet Gynecol 2018;132:496–505.
- Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, England JD, Rohlfing CG. Glycated haemoglobin estimation in the 1990s: a review of assay methods and clinical interpretation. In: Marshall SM, Home PD, editors. The diabetes annual. New York: Elsevier Science B. V.; 1994. p. 193–212.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI Document EP25-A. Wayne, PA: CLSI; 2009.
- Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. Diabetes Care 2012;35:2674–80.
- Geistanger A, Arends S, Berding C, et al. Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. Clin Chem 2008; 54(8): 1379 – 1385.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem 2004;50:166–74.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the hemoglobin A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1473–8.
- Sacks DB. Translating hemoglobin A1c into average blood glucose: Implications for clinical chemistry. Clin Chem 2008;54:1756–58.
- Kilpatrick ES. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. J Clin Pathol 2008;61:977–82.
- Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:113–8.

23. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011;57:e1–47.
24. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. Diabetes Care 2008;31:1991–6.
25. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. QJ Med 1999;92:169–73. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:883–7.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: CLSI; 2010.
27. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin [Review]. Clin Chem 2001;47:153–63.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking - First Edition. CLSI Document EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
29. CLSI EP17-A protocol. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach - 1st Edition. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – 2nd Edition. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry - First Edition. CLSI Document EP37. Wayne, PA: CLSI; 2018.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. CLSI Document EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
35. CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance, as printed in the Federal Register July 11, 2022;87(131:41194-242.
36. Goldstein DE, Wiedmeyer HM, England JD, et al. Recent advances in glycosylated hemoglobin measurements. Crit Rev Clin Lab Sci 1984;21(3):187–228.
37. Peacock I. Glycosylated haemoglobin: measurement and clinical use. J Clin Pathol 1984;37:841-851.
38. Horton BF, Huisman TH. Studies on the heterogeneity of haemoglobin, VII. Minor haemoglobin components in haematological diseases. Br J Haematol 1965;11(3):296–304.
39. Lind T, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. Br J Obstet Gynaecol 1979;86(3):210–213.

SYMBOLE

IVD

Wyrób medyczny do diagnostyki in vitro

LOT

Numer partii

R1

Odczynnik 1

R2

Odczynnik 2

GTIN

Globalny numer jednostki handlowej (Global Trade Item Number)

REF

Numer katalogowy

GLP

Dobra Praktyka Laboratoryjna

FOR USE WITH

Określa produkty do stosowania razem

PRODUCT OF TURKEY

Produkt wytworzony w Turcji



Producent



Data ważności



Ograniczenie temperatury (Warunki przechowywania)



Zapoznać się z instrukcją stosowania



Przeostoga



Liczba testów



Archem Sağlık Sanayi ve Tic. A.Ş.

Mahmutbey Mah. Halkalı Cad. No:124 Kat:4

Bağcılar/Istanbul/Turcja

Tel: + 90 212 444 08 92

Fax: +90 212 629 98 89

info@archem.com.tr www.archem.com.tr

