

Interference léku při sledování pacienta s diabetes mellitus – kazuistika

Pitělinová J.¹, Šolcová L.¹, Tichý M.²

¹Oddělení klinické biochemie, Oblastní nemocnice Trutnov a.s.

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

U pacienta s diabetes mellitus 1. typu je výrazný, opakující se nesoulad mezi vyšší glykémii v plazmě nalačno a glykovaným hemoglobinem. Příčinou snížených hodnot glykovaného hemoglobinu je zkrácená životnost erytrocytů způsobená hemolýzou po podání léku dapsonu. Vhodnější metoda ke sledování dlouhodobé kompenzace diabetes mellitus je v tomto případě stanovení fruktosaminu, jelikož koncentraci fruktosaminu neovlivňuje hemolýza.

Klíčová slova: dapson, interference, glykovaný hemoglobin.

SUMMARY

Pitělinová J., Šolcová L., Tichý M.: Interference of drug in monitoring of a diabetic patient – case report

There is significant recurrent discrepancy between elevated fasting plasma glucose and glycohemoglobin in a patient with diabetes mellitus type 1.

The fall in glycohemoglobin results is due to short life span of erythrocytes as a product of dapson-induced hemolysis. Fructosamine concentrations is more appropriate to control diabetes mellitus in this case, because is not affected by hemolysis.

Key words: dapsone, interference, glycohemoglobin.

Úvod

Glykovaný hemoglobin (HbA1c) je produkt neenzymové glykace na N-terminálním valinu beta řetězce hemoglobinu. Slouží ke sledování léčby a dlouhodobé kompenzace diabetu. Hladina glykovaného hemoglobinu odpovídá průměrné glykémii za posledních 6–8 týdnů.

Mezi interference, které ovlivňují výsledky měření, patří hemoglobinopatie, ale nesystematicky a v závislosti na metodě měření. V případě neočekávaného výsledku je však třeba pomyslet i na ně. Záznamy chromatogramů (HPLC, LC) dávají dobrou možnost zpětné kontroly jejich výskytu. Příčinou falešně snížených výsledků měření může být anémie, paraproteinémie. V případě paraproteinémie se mohou vyskytovat i falešně zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu. Dále u uremických pacientů dochází ke karbamylaci hemoglobinu, která působí silné interference při měření HbA1c v závislosti na použité metodě. Vlivy věku, pohlaví, etnicity, ročního období nejsou považovány za významné [1].

Kazuistika

Muž ve věku 57 let je sledován a léčen pro diabetes mellitus 1. typu v diabetologické ambulanci. Jeho stav je dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaný, což

bylo ověřeno opakovanou hospitalizací. U pacienta je podezření na chronický ethylismus. Dále je dispenzarizován v kožní ambulanci pro herpetiformní dermatitidu Dühring.

V laboratorním obraze je patrný nesoulad mezi glykémii v plazmě nalačno (FPG) a glykovaným hemoglobinem. Přehled výsledků je v tabulce 1.

Stanovení glykovaného hemoglobinu bylo realizováno na přístroji D-10 od firmy Bio-Rad, který používá princip ionexové vysokotlaké kapalinové chromatografie na katexové koloně s gradientovou elucí. Vzorky jsou automaticky ředěny a nastříknuty na chromatografickou kolonu. Separované hemoglobiny procházejí průtokovou kyvetou filtrového fotometru, kde se měří změna absorbance při vlnové délce 415 nm. Pro kvantitativní stanovení HbA1c slouží dvoubodová kalibrace. Pro výpočet plochy HbA1c je použit exponenciálně modifikovaný gaussovský algoritmus, který z plochy píku HbA1c eliminuje píky labilního HbA1c a karbamylhemoglobinu.

Výrobce v návodu uvádí interference působící na výsledek HbA1c. Pacienti s hemolytickou anémií se mohou vyznačovat sníženými hodnotami HbA1c v důsledku kratší délky života erytrocytů. Tento efekt závisí na stupni anémie. U pacientů s polycystémií nebo po splenektomii lze pozorovat vyšší hladinu HbA1c v důsledku delší doby života erytrocytů. Hemoglobinopa-

Table 1. The summary of results – HbA1c and FPG

	2. 5. 2008	3. 9. 2008	19. 11. 2008	13. 2. 2009	30. 9. 2009
FPG [mmol/l]	18.7	29.0	13.6	13.7	17.6
HbA1c [mmol/mol]	35	54	42	34	45

tie HbS a HbC nevykazujú klinicky významné odchyľky a tvorí typické chromatogramy. Koncentrace triacylglycerolů do 64,7 mmol/l a bilirubinu do 340 μmol/l nemají klinicky významný vliv na stanovení HbA1c na přístroji D-10.

Další vlivy uvádí NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation Program) [2]: Vitaminy C a E falešně snižují výsledky HbA1c pravděpodobnou inhibicí glykace. U některých metod ovšem může vitamin C naopak výsledky zvýšit. Anémie z nedostatku železa zvyšuje výsledky testu. Hypertriacylglycerolémie, hyperbilirubinémie, urémie, chronický alkoholismus, chronické užívání salicylátů nebo opiátů v závislosti na typu metody také zvyšují výsledky HbA1c.

Z laboratorních výsledků pacienta, které jsou k dispozici, známe krevní obraz: WBC $5,9 \times 10^9/l$, RBC $4,6 \times 10^{12}/l$, PLT $195 \times 10^9/l$, HGB 149 g/l, MCV 96,9 fl. Opakovaně měřená methemoglobinémie je mírně zvýšená (2–3 %). V chromatogramu stanovení HbA1c není přítomna hemoglobinopatie (HbS, HbC). Základní biochemické vyšetření: urea 4,4 mmol/l, kreatinin 93 μmol/l, bilirubin 19 μmol/l, ALT 0,44 μkat/l, AST 0,42 μkat/l, GGT 0,50 μkat/l, ALP 0,72 μkat/l, cholesterol 6,6 mmol/l, triacylglycerol 1,40 mmol/l, celková bílkovina 76 g/l, v elektroforéze bílkovin není přítomen paraprotein.

Pacient trvale užívá antidiabetika – Actrapid, Levemir, Glucobay, antipsychotikum Tiapridal, antihypertenzivum Amprilan, hypolipidemikum Tulip, chemoterapeutikum Disulone.

Disulone není v ČR registrovaným lékem. Disulone je přípravek určený k léčbě herpetiformní dermatitidy, k léčbě a prevenci lepry (vyvolané *Mycobacterium leprae* Hanseni). Mechanismus účinku u herpetiformní dermatitidy není dosud přesně objasněn. V léčbě obou uvedených chorob je nutné přípravek užívat dlouhodobě, po dobu několika měsíců až několik let. Přípravek mohou užívat dospělí, děti i mladiství. Mezi nežádoucí účinky léčby patří porucha krvetvorby, zvýšený rozpad erytrocytů a methemoglobinémie.

Účinnou látkou disulonu je dapson (4,4'-diamino-difenylsulfon – strukturní vzorec viz obrázek 1) patřící do skupiny sulfonů. Vznik této látky se datuje k roku 1932, kdy německý lékař Gerhard Domagk, později za tento čin získal Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu, objevil antibakteriální účinek barviva Prontosilu. Dalším výzkumem byl získán dapson a sulfonamidová antibiotika. Dapson působí antibakteriálně, inhibuje myeloperoxidázu.

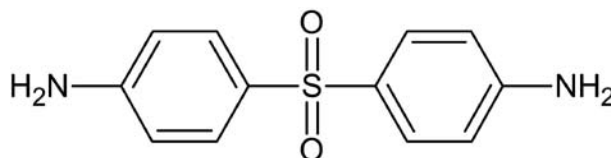


Fig. 1. Structural formula of dapson

Diskuse

V odborné literatuře byly publikovány články [3], které informují o vlivu dapsonu na výsledky HbA1c. Tento náález jsme potvrdili i my v předloženém sdělení. Falešně snížený výsledek HbA1c se vysvětluje zkrácenou životností erytrocytů po dapsonem vyvolané hemolýze. Podobně na výsledek HbA1c účinkuje sulfonamid Sulfasalazin, který se užívá při léčbě revmatoidní artritidy a zánětů tlustého střeva (tj. ulcerózní kolitidy, proktitidy, Crohnovy choroby).

U pacientů se zkrácenou životností erytrocytů se jeví jako vhodnější ke sledování kompenzace diabetu zvolit místo HbA1c stanovení fruktosaminu, přestože stanovení fruktosaminu informuje lékaře o průměrné glykémii pouze za 2–3 týdny.

Literatura

1. **Friedecky, B.** Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14, 35, 1, p. 54–65.
2. NGSP [online], 2009-08. Dostupný na: <http://www.ngsp.org/prog/index.html>
3. **Saudek, C. D., Herman, W. H., Sacks, D. B., Bergental, R. M., Edelman, D., Davidson, M. B.** A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 7, p. 2447–2453.

Do redakce došlo dne 24. 11. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Ing. Jitka Pitělinová
Oddělení klinické biochemie,
Oblastní nemocnice Trutnov, a. s.
M. Gorkého 77
541 21 Trutnov
e-mail: pitelinova.j@nemtru.cz