

# Sinn und Unsinn der Fructosaminbestimmung\*

## Fructosamine Determination: Diagnostic Sense or Nonsense

L. Thomas

Zentrallabor Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main

Plasmaproteine werden vergleichbar den Hämoglobinen in Abhängigkeit von der Höhe des Blutglucosewertes und der Dauer seines relativen Anstieges zum normalen irreversibel nichtenzymatisch glykiert. Die Glykierung betrifft die ε-Aminogruppe der Lysinreste und die primären Aminogruppen der N-terminalen Aminosäuren (Abb. 1).

Ausschlaggebend für den Anteil eines einzelnen Plasmaproteins an der Totalglykierung von Serum oder Plasma ist

- sein relativer Anteil am Totalprotein. Albumin und IgG machen etwa 80 % des Glykierungsumfanges aus;
- seine Halbwertszeit, hier sind bedeutsam Albumin mit 18 Tagen und IgG mit 21 Tagen, die anderen Plasmaproteine haben eine Halbwertszeit von unter 1 Woche;
- der Kohlenhydratanteil, je höher er ist, desto weniger wird das Plasmaprotein glykiert, Albumin hat keinen Kohlenhydratanteil;
- der isoelektrische Punkt (IEP), je tiefer er liegt, desto schlechter wird das Plasmaprotein glykiert. Gegenüber anderen Plasmaproteinen liegt der IEP des Albumins mit 4,7 relativ niedrig,

An dem Glykierungsumfang des Totalproteins im Plasma hat Albumin den weitaus größten Anteil. Auf molekularer Ebene werden 0,3 Moleküle Glucose in 1 Albuminmolekül eingebaut.

Die Glykierung von Plasmaprotein ist bei Diabetes mellitus verstärkt. Die Messung glykierter Plasmaproteine erlaubt deshalb eine Beurteilung der Stoffwechselsituation des Diabetikers für einen Zeitraum, der kürzer ist als die Halbwertszeit des Proteins, das im wesentlichen den Glykierungsumfang ausmacht. Da es sich bei diesem Protein um das Albumin handelt, ist der Beurteilungszeitraum bis zu 18 Tage.

Unter Fructosamin wird der Glykierungsumfang des Totalproteins im Serum oder Plasma verstanden, der bei alkalischem pH-Wert Nitroblau-Tetrazoliumchlorid zu einem Formazanfarbstoff reduziert (Abb. 2).

\* Vortrag auf der van Swieten-Tagung am 25. 10. 1990 in Wien

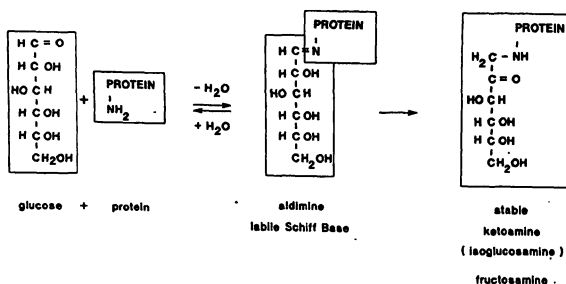


Abb. 1: Nichtenzymatische Glykierung der Plasmaproteine

Seit 1985 wird die Fructosaminbestimmung nach der von Baker und Johnson entwickelten Nitroblau-Tetrazoliumchlorid-Methode zur Beurteilung der Stoffwechselführung des Diabetikers eingesetzt. Die klinische Bedeutung wird kontrovers diskutiert, nicht wenige Diabetologen halten die Fructosaminbestimmung für wenig sinnvoll.

Im Jahre 1990 erschien von Windeler und Köbberling eine Publikation, die nach Aufarbeitung der Literatur bis zum Jahre 1988 die Fructosaminbestimmung nach dem Test, der von Baker und Johnson in Zusammenarbeit mit der Firma Roche entwickelt wurde, für wenig sinnvoll hält (1). Wesentliche Kritikpunkte sind

- es herrscht keine Klarheit darüber, welches biochemische Substrat analysiert wird. Die Eichung der Bestimmungsmethode erfolgt mit einem synthetischen Fructosamin (1-Desoxy-1-morpholinofruktose) in 4 g/dl Albumin,
- zwischen den Kollektiven der Diabetiker und der Nichtdiabetiker besteht eine erhebliche Überlappung. Diese führt zur Schwierigkeit, einen Grenzwert zwischen Diabetiker und Nichtdiabetiker zu finden unter den Bedingungen einer guten diagnostischen Sensitivität und Spezifität. Die Angaben über den Referenzbereich differieren deshalb erheblich in der Literatur;
- schlechte Diskriminierung der Stoffwechselzustände durch Fructosamin im Vergleich zur Nüchternnglucose und zum HbA<sub>1c</sub>. So ist zwar die Korrelation zwischen Nüchternnglucose bzw. HbA<sub>1c</sub> und Fructosamin bei diabetischen Kollektiven besser als bei Nichtdiabetikern, aber wiederum in einigen Studien noch besser in einem gemischten Kollektiv von Diabetikern und Nichtdiabetikern als im rein diabetischen Kollektiv;
- Zweifel an den Angaben für die diagnostische Sensitivität von im Mittel 75 % bei einer diagnostischen Spezifität von im Mittel 90 % des Fructosamins für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung des Diabetes mellitus. So hatten in den Kollektiven zur Verlaufsbeurteilung des Diabetes mellitus über 80 % der Patienten eine erhöhte Nüchternnglucose bzw. eine erhöhte postprandiale Glucose. In den Kollektiven zur Diagnostik des

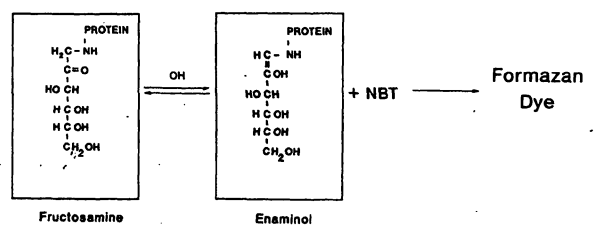


Abb. 2: Reduktion von Nitroblau-Tetrazoliumchlorid durch Fructosamine bei alkalischem pH-Wert

Diabetes mellitus, als Goldstandard wurde der orale Glucosetoleranz-Test eingesetzt, war die Prävalenz der Diabetiker zwischen 10 und 20 %, also relativ hoch.

Mitte des Jahres 1989 ist von Roche und Boehringer Mannheim ein verbesserter Fructosamin-Test auf den Markt gebracht worden (2). Zur Vermeidung von Störungen, die der vorangehende Nitroblau-Tetrazoliumtest zeigte, wurden folgende Änderungen durchgeführt

- Zugabe eines Detergens zur Minimierung störender Matrixeffekte, insbesondere der Hyperlipoproteinämie;
- Beigabe von Uricase zur Umsetzung der Harnsäure, die erhöhte Fructosaminwerte verursacht;
- Verwendung eines dem wesentlichen Substrat weitgehend angeglichenen Standards, und zwar dialysiertes Humanserum aufgestockt mit glykiertem Albumin.

Wie kann der neue Fructosamintest beurteilt werden?

1. Mehrere Arbeitsgruppen ermittelten einen annähernd gleichen oberen Referenzbereichswert für Nicht-Diabetiker (3-5). Als Referenzbereich wird deshalb 205-285  $\mu\text{mol/l}$  empfohlen (6).

2. Die Überlappung der Fructosaminwerte von Nicht-Diabetikern und schlecht eingestellten Diabetikern ist gering. Etwa 70 % der gut kontrollierten Diabetiker zeigen in der täglichen Praxis Fructosaminwerte im Referenzbereich (7).

3. Bei Patienten mit stabiler Stoffwechsellage besteht eine annehmbare Korrelation zwischen dem Blutzucker-mittelwert des Tagesprofils und dem Fructosaminwert, bezogen auf die der Fructosaminbestimmung vorangehenden 8-10 Tage (4, 8, 9). In bezug auf lange Zeiträume, z. B. über ein halbes Jahr, besteht eine gute Beziehung zwischen Fructosamin und HbA<sub>1c</sub> (8).

4. Bei instabiler Stoffwechsellage liegt eine nur mäßige Korrelation zwischen HbA<sub>1c</sub> und Fructosamin vor. Dies ist verständlich, da Fructosamin und HbA<sub>1c</sub> die Blutzuckermittelwerte unterschiedlich langer Zeiträume widerspiegeln. Aufgrund des bisher vorliegenden erst kurzen Erfahrungszeitraumes von 2 Jahren ist der Einsatz des verbesserten Fructosamintestes nicht sinnvoll

- zur Diagnose des Diabetes mellitus, denn weder die diagnostische Sensitivität noch die diagnostische Spezifität sind hoch genug;
- zur Beurteilung der Stoffwechsellage bei Patienten mit instabilem Diabetes mellitus.

Sinnvoll ist die Fructosaminbestimmung zur Beurteilung der Stoffwechselsituation der zurückliegenden 1-2 Wochen (4)

- wenn eine Therapieänderung des Diabetes mellitus erfolgen soll, also z. B. vor Neueinstellung und als Kontrolle nach Neueinstellung;
- wenn zu erwarten ist, daß sich eine stabile Stoffwechsellage ändert, z. B. durch Infekte oder wenn eine Veränderung der äußeren Lebensumstände zu erwarten ist, z. B. Urlaubsreise, Arbeitsplatzwechsel usw.

$$\text{Fructosamin (korr)} = \frac{\text{Fructosamin (gemessen)}}{\text{Gesamteiweiß (gemessen)}} \times 72$$

Abb. 3: Bezug des Fructosaminwertes auf den Gesamteiweißwert des Serums in g/l

Zur Feinabstimmung sollte, insbesondere wenn weitere Erkrankungen vorliegen, die mit einer Hypo- oder Hyperproteinämie einhergehen oder eine stärkere Dysproteinämie mit kompensatorischer Verminderung des Albumins verursachen, der Fructosaminwert korrigiert werden auf den Medianwert der Proteinkonzentration gesunder Personen (Abb. 3) (6, 10).

Als Störfaktoren, die eine Erhöhung des Fructosaminwertes vortäuschen, müssen beachtet werden Hyperbilirubinämie über 2 mg/dl, Hämolyse über 100 mg/dl, Heparin sowie die Pharmaka Dobelilat und  $\alpha$ -Methyl dopa.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der verbesserte Fructosamintest gegenüber dem alten eine Verbesserung in der Überwachung der Stoffwechseleinstellung des Diabetes darstellt. Weitere klinische Studien werden zeigen, ob diese Laboruntersuchung als generell brauchbarer Kontrollparameter beurteilt werden kann oder nur für die genannten Indikationen geeignet ist.

#### Schrifttum:

1. WINDELER, J., KÖBBERLING, J.: The fructosamine assay in diagnosis and control of diabetes mellitus. Scientific evidence for its clinical usefulness? J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 28, 129-138 (1990).
2. KRUSE-JARRES, J. D., JARAUSCH, J., LEHMANN, P., VOGT, B. W., RIETZ, P.: New colorimetric method for the determination of fructosamine. Lab.med. 13, 245-253 (1989).
3. WILLMS, B., LEHMANN, P.: Neuer Fructosamintest als Routineparameter in der Diabeteskontrolle. Wien. Klin. Wschr. 102, Suppl. 180, 5-10 (1990).
4. BOTTERMANN, P., REINAUER, H.: Fructosamin: Analytik und Klinik. Lab.med. 14, 352-354 (1990).
5. Henny, J., Schiele, F.: Altersabhängigkeit, Geschlechtsabhängigkeit und Referenzwerte von Serumfructosamin bei Bestimmung mit einer neuen kolorimetrischen Methode. Wien. Klin. Wschr. 102, Suppl. 180, 48-52 (1990).
6. THOMAS, L.: Proteinbezug des Fructosaminwertes: Empfehlung der Evaluatoren und Kommentierung. Wien. Klin. Wschr. 102, Suppl. 180, 98 (1990).
7. MELZI, D'ERIL, G. V., BOSONI, T., SOLERTE, S. B., FIORAVANTI, M., FERRARI, E.: Performance and clinical significance of the new fructosamine assay in diabetic patients. Wien. Klin. Wschr. 102, Suppl. 180, 60-63 (1990).
8. ROTMANN, D., HUSEMANN, C., SCHÖNHERR, U., MITZKAT, H. J.: Fructosamin als Parameter des Kohlenhydratstoffwechsel-Monitoring in der Therapie des Diabetes mellitus. Wien. Klin. Wschr. 102, Suppl. 180, 69-71 (1990).
9. KOBERSTEIN, R., SOWODNIOK, B., EBINGER, Th.: Methodische und klinische Aspekte zur Fructosaminbestimmung mit einem verbesserten Test. Lab.med. 14, 460-465 (1990).
10. THOMAS, L., MÜLLER, Th.: Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration als Einflußgröße des Fructosaminwertes. Wien. Klin. Wschr. 102, Suppl. 180, 82-85 (1990).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. L. Thomas  
Krankenhaus Nordwest  
Steinbacher Hohl 2-26  
6000 Frankfurt 90