ESZKÖZ-SPECIFIKUS EGYENLETEK A GLIKÁLT HEMOGLOBIN A1C BECSLÉSÉRE FOLYAMATOS SZÖVETI CUKORMONITOROZÁSSAL

Doktori értekezés

dr. Jávorfi Tamás

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat

Témavezetők:
Dr. Putz Zsuzsanna PhD
Prof. Dr. Tabák Gy. Ádám PhD

Hivatalos bírálók:
Dr. Nádas Judit PhD
Dr. Nagy Géza PhD

A komplex vizsgabizottság elnöke:
Prof. Dr. Demeter Judit, az MTA doktora

A komplex vizsgabizottság tagjai:
Dr. Reismann Péter PhD
Dr. Vermes Gábor PhD

Budapest
2026

BEVEZETÉS

Az 1-es típusú cukorbetegség a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek autoimmun károsodása következtében létrejövő krónikus megbetegedés, mely relatív, majd abszolút inzulinhiányhoz vezet. A közel-normoglikémia elérése 1-es típusú diabéteszben nehéz, és a krónikus hiperglikémia makrovaszkuláris (atheroszklerotikus kardiovaszkuláris megbetegedések) és mikrovaszkuláris (retinopátia, diabéteszes vesekárosodás, neuropátia) szövődmények kialakulásához vezethet. A glikált hemoglobin A1c (HbA1c) a hosszú távú anyagcserekontroll felmérésének aranystandard markere, melynek erős prediktív értékét a krónikus diabéteszes szövődmények kialakulására nagy prospektív és hosszú-távú obszervációs vizsgálatok igazolták. Ugyanakkor a folyamatos szöveti cukormonitorozás (CGM, continuous glucose monitoring) és a CGM-el nyerhető („szenzoros") anyagcsere-paraméterek is egyre fontosabbá válnak.

A glükóz menedzsment indikátor (GMI) egy standard glikémiás paraméter, ami a CGM-el mért átlagos glükózszintből becsli a HbA1c-t. A GMI hasznos paraméter a páciensek, gondviselők, egészségügyi szakemberek és kutatók számára, különösen akkor, ha a HbA1c-t valamilyen nem-glikémiás tényező befolyásolja, például anaemia vagy veseelégtelenség. A jelenleg használt GMI-egyenletet Dexcom G4/G5 szenzorokkal nyert adatok alapján dolgozták ki, és nem biztos, hogy más típusú CGM készülékekre is megbízhatóan alkalmazható.

CÉLKITŰZÉSEK

A fenti megfontolások és a Medtronic Guardian Sensor 3 (Guardian-3) és Medtronic Guardian 4 Sensor (Guardian-4) CGM készülékekkel szerzett klinikai tapasztalataink alapján azt a hipotézist állítottuk fel, hogy a jelenleg használt GMI-egyenlet (Bergenstal-GMI) szuboptimális lehet a Dexcom G4/G5 típusoktól eltérő szenzorokra. Ezért, egy olyan felnőtt 1-es típusú cukorbeteg populációban, ahol lehetőségig kizárásra kerültek a HbA1c-t befolyásoló non-glikémiás faktorok, a célkitűzésünk az volt, hogy:

1., szenzor-specifikus GMI egyenleteket dolgozzunk ki a Guardian-3 és Guardian-4 szenzorokhoz (Guardian-3 GMI, Guardian-4 GMI)

2., összehasonlítsuk a Bergenstal-GMI és a szenzor-specifikus GMI egyenletek megbízhatóságát a HbA1c becslésében, és

3., vizsgáljuk az összefüggést az úgynevezett „glikémiás rés” (HbA1c-GMI) nagysága és a HbA1c érték között, módosított Bland-Altman analízis segítségével.

MÓDSZEREK

A vizsgálat elrendezése

Két, egy-centrumos, obszervációs kohorszvizsgálatot végeztünk a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika diabétesz ambulanciáján 2021.01.01-2025.12.09. között gondozott felnőtt 1-es típusú cukorbeteg páciensek részvételével. A kiindulási viziten rögzítettük a demográfiai és kórtörténeti adatokat, a gyógyszerelést és laborvizsgálatokat, valamint a megelőző 60-90 nap CGM adatait, az elektronikus egészségügyi dokumentáció segítségével. A modell javítása érdekében, ha rendelkezésre állt, akkor további vizitet vontunk be (további egy HbA1c értékkel és CGM adatokkal) ≥ 90 nappal a kiindulási vizit után. A CGM által mért átlagos glükóz értékekkel modelleztük a laboratóriumban mért HbA1c értékeket. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (SE RKEB szám: 273/2023 és 163/2025).

Résztvevők

Két vizsgálatunkba azokat a 18-75 éves 1-es típusú cukorbetegeket vontuk be, akiknek legalább 1 HbA1c meghatározása és ezzel egyidőben teljes vérkép és szérum kreatinin szint meghatározása történt a Semmelweis Egyetem Központi Laborjában / Laboratóriumi Medicina Intézetében, és a megelőző 60 napban ≥70%-ban viseltek Guardian-3 vagy Guardian-4 szenzort. Kizárási kritérium volt

bármilyen állapot vagy társbetegség, ami a HbA1c-t nem-glikémiás módon befolyásolhatja, illetve ha bármilyen jelentős terápiaváltás történt a kiindulási vizitet megelőző 6 hónap során, beleértve CGM vagy inzulinpumpa kezelés indítását.

Mérések

A páciensek elektronikus egészségügyi dokumentációjából az alábbi adatok kerültek kigyűjtésre: demográfiai adatok (életkor, nem, diabétesz típusa és időtartama), az inzulinterápiára vonatkozó adatok az elmúlt 6 hónap során (inzulinkészítmény[ek] típusa, terápiás rezsim, napi többszöri inzulin injekció vagy fejlett hibrid zárt-hurkú inzulinpumpa [MiniMed 780G]), társbetegségek és szövődmények, orális antikoncipiens szedés, vas/B12/fólsav pótlás.

Az alábbi laborvizsgálatokat végeztük: HbA1c, teljes vérkép, szérum kreatinin, becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR), pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH) szint. A HbA1c tekintetében csak a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában / Laboratóriumi Medicina Intézetében high-performance liquid chromatography (HPLC) módszerrel (Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC-723G11 device) történt HbA1c meghatározást fogadtunk el, minden más labor történhetett helyi laboratóriumokban is.

Az alábbi szenzoros (CGM) anyagcsereparamétereket gyűjtöttük ki a HbA1c meghatározás előtti 60-90 napos időszakra vonatkozóan: GMI

(Bergenstal-GMI), átlagos glükózszint, variációs koefficiens (CV), glükóz céltartományban (3,9-10,0 mmol/L) eltöltött idő (TIR; %), céltartomány alatt töltött idő (TBR; %), céltartomány felett eltöltött idő (TAR, %), szenzorhasználat az idő %-ában.

Statisztikai elemzés

A kiindulási paraméterekben a folyamatos változókat átlaggal és standard deviációval, a kategorikus változókat esetszámmal és százalékkal szerepeltettük. Az egyes alcsoportok összevetése (például Guardian-3 vs Guardian-4 használók) folyamatos változók esetén független mintás t-próbával, kategorikus változók esetén chi^2-teszttel történt.

Először a laboratóriumban mért HbA1c-t, mint függő változót modelleztük a CGM-el meghatározott átlagos glükózszinttel, mint független változóval. A nem-linearitást az átlagos glükóz négyzetes tagjának hozzáadásával teszteltük, azonban ez nem volt szignifikáns, ezért a végső modellekben nem használtuk. Mivel egy adott pácienshez több HbA1c – átlagos glükóz pár tartozhatott, ezért általános becslési egyenleteket (generalised estimating equations, GEE) használtunk, az egyéni méréseket analízis-egységenként csoportosítva egyéneken belül.

Második lépésként a modellek hibáit (a mért és a becsült HbA1c közötti különbségeket, az úgynevezett „réseket" [Bergenstal-rés a Bergenstal-GMI esetén, Guardian-3 rés és Guardian-4 rés a szenzorspecifikus

GMI-k használata esetén]) vizsgáltuk. McNemar teszttel összehasonlítottuk azoknak a pácienseknek a számát, akik az egyes modelleket használva a kiindulási viziten klinikailag jelentős résekkel (abszolút érték ≥ 0,5 %) rendelkeztek.

Harmadik lépésként módosított Bland-Altman analízissel vizsgáltuk a HbA1c és a modellek hibái (rések) közötti összefüggést. Ezután modelleztük a réseket (általános becslési egyenleteket használva) mint eredményt és a laboratóriumi HbA1c-t mint prediktort.

Minden statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics 29-es verziójával (IBM Corp, NY, USA), vagy StataNOW/MP 18.5-al (StataCorp LLC, TX, USA) készült. A kétoldali P-értékeket < 0,05 érték esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

Kiindulási paraméterek

Kétszázegy (n=201) 1-es típusú cukorbeteg, 18-75 éves pácienst vontunk be a vizsgálatokba (n=90 Guardian-3 és n=145 Guardian-4 felhasználót, köztük n=34 pácienst, aki mindkét szenzort használta). Összesen 365 mérési pontot (HbA1c – szenzorglükóz párt) rögzítettünk, n=149 pontot Guardian-3 és n=216 pontot Guardian-4 szenzorokkal.

Szenzor-specifikus egyenletek versus Bergenstal-egyenlet a HbA1c becslésére

A laboratóriumi HbA1c értékeket az átlagos szenzorglükóz-szintekkel modellezve (külön a Guardian-3 és Guardian-4 szenzorokra) az alábbi szenzor-specifikus GMI egyenleteket alkottuk meg:
Guardian-3 GMI (%)=2,32+0,59×átlagos_szenzorglükóz (mmol/l)
Guardian-4 GMI (%)=2,02+0,60×átlagos_szenzorglükóz (mmol/l)
Míg az eredeti, Bergenstal és munkatársai által publikált GMI egyenlet:
GMI (%)=3,31+0,43×átlagos_szenzorglükóz (mmol/l)

A Bergenstal egyenlethez képest mind a Guardian-3-, mind a Guardian-4 specifikus egyenlet meredeksége nagyobb (Δ HbA1c / Δ átlagos_szenzorglükóz 0,43% versus 0.59% és 0.60% / mmol/L rendre a Bergenstal-egyenletre, Guardian-3 - és Guardian-4 GMI-re), míg a Guardian-3 és Guardian-4 egyenletek meredeksége lényegében azonos. Ezáltal a Bergenstal-egyenlet egyenese a

szenzorspecifikus egyenletek alá esik a magasabb szenzorglükóz tartományokban. (**1. ábra, „A" panel**)

A Bergenstal-egyenlet jól becsülte a HbA1c-t a vizsgált populáció körülbelüli átlagos szenzorglükóz-koncentrációjánál (8,5 mmol/l) a Guardian-4 szenzor esetében, míg ugyanitt szignifikánsan alulbecsülte a HbA1c-t a Guardian-3 szenzor esetében.

A Guardian-3 specifikus modell konfidencia intervalluma magában foglalta a Bergenstal-GMI-t alacsony szenzorglükóz-koncentrációk esetén, de a Bergenstal-egyenlet fölé esett ~7 mmol/l átlagos szenzorglükóz értéktől. A Guardian-4 specifikus modell konfidencia intervalluma a Bergenstal-modell alá esett alacsony szenzor-glükóz koncentrációk esetén, magában foglalta a Bergenstal-GMI-t ~ 6,8-8,1 mmol/l átlagos szenzorglükóznál, és a Bergenstal-GMI fölé esett ~8.1 mmol/l felett.

A Bergenstal-GMI és az eszköz-specifikus GMI közötti különbség a klinikailag szignifikáns 0,5% különbséget Guardian-3 szenzorok esetén 9,5 mmol/L-es átlagos szenzorglükóz-szintnél, Guardian-4 szenzorok esetén 10,6 mmol/L-nél érte el.

Azon betegek aránya, akikben a mért és a becsült HbA1c klinikailag szignifikáns mértékben (≥0,5% abszolút értékkel) eltért, szignifikánsan alacsonyabb volt a szenzor-specifikus egyenletekkel, mint a Bergenstal-egyenletet használva (Guardian-3 csoportban: ≥0,5% csak Guardian-3 GMI-vel n=7, ≥0,5% csak Bergenstal-GMI-vel n=18, P=0,043 ;

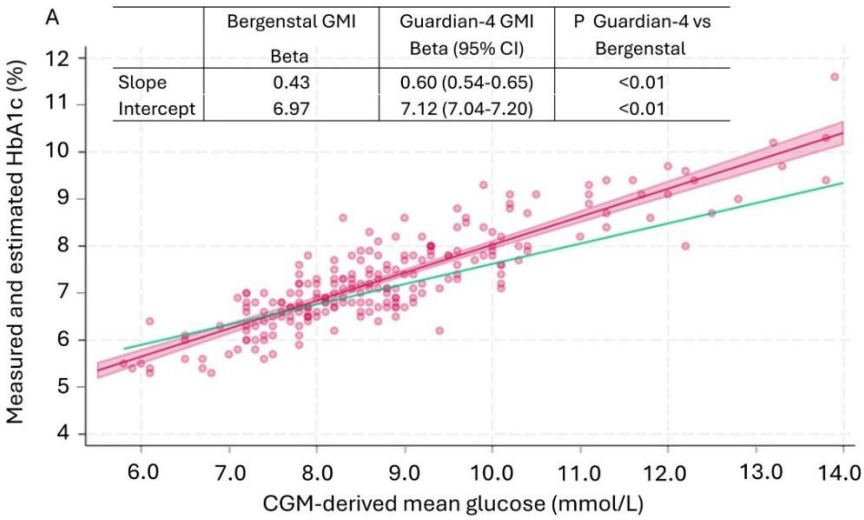
Guardian-4 csoportban: ≥0,5% csak Guardian-4 GMI-vel n=11, ≥0,5% csak Bergenstal-GMI-vel n=24, P=0,04).

A HbA1c – GMI különbség Bland-Altman analízise

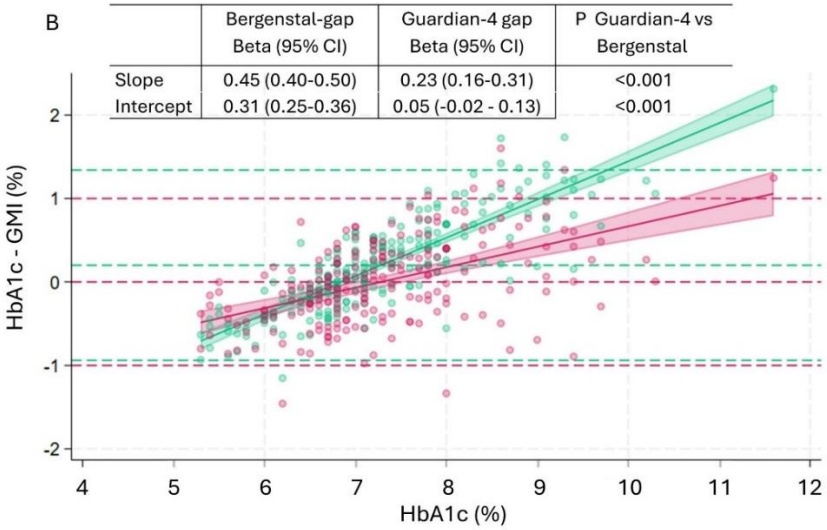
Amikor a modellek hibáit (HbA1c – GMI, Bergenstal- illetve szenzor-specifikus egyenletekkel) ábrázoltuk a HbA1c függvényében, szoros összefüggést találtunk a hibák és a HbA1c értékek között, egyre nagyobb pozitív előjelű hibákkal (tehát: HbA1c > GMI) ahogy a HbA1c nőtt, mindhárom modell esetében. Ennek az összefüggésnek a meredeksége 40-50%-al nagyobb volt a Bergenstal-GMI esetén, mint a szenzor-specifikus modellek esetében. **(1. ábra, „B" panel)**

Guardian-3 felhasználók esetén a Bergenstal-GMI klinikailag szignifikánsan (≥0,5%) alulbecsülte a HbA1c értéket 7,6% feletti HbA1c esetén, míg a Guardian-3 specifikus GMI ugyanezt a pontatlanságot 9%-os HbA1c felett érte el. Guardian-4 felhasználók esetén a Bergenstal-GMI klinikailag szignifikánsan (≥0,5%) alulbecsülte a HbA1c értéket 8% feletti HbA1c esetén, míg a Guardian-4 specifikus GMI ugyanezt a pontatlanságot 9,3%-os HbA1c felett érte el.

Tézisfüzetünkben csak a modernebb, gyárilag kalibrált Guardian-4 szenzorhoz és a Guardian-4 specifikus GMI egyenlethez tartozó ábrát közöljük (**1. ábra**), míg a régebbi generációs Guardian-3 szenzorhoz és a Guardian-3 specifikus GMI egyenlethez tartozó ábrák a disszertációban és a hivatkozott közleményünkben tekinthetők meg.



	Bergenstal GMI Beta	Guardian-4 GMI Beta (95% CI)	P Guardian-4 vs Bergenstal
Slope	0.43	0.60 (0.54-0.65)	<0.01
Intercept	6.97	7.12 (7.04-7.20)	<0.01



	Bergenstal-gap Beta (95% CI)	Guardian-4 gap Beta (95% CI)	P Guardian-4 vs Bergenstal
Slope	0.45 (0.40-0.50)	0.23 (0.16-0.31)	<0.001
Intercept	0.31 (0.25-0.36)	0.05 (-0.02 - 0.13)	<0.001

HbA1c (%) (baseline)	5.0-5.4	5.5-5.9	6.0-6.4	6.5-6.9	7.0-7.4	7.5-7.9	8.0-8.4	8.5-8.9	9.0-9.4	9.5-9.9	10.0-10.4	≥10.5
Number of patients	3	8	11	34	31	21	11	10	11	2	2	1

1. ábra

1. ábra *A CGM (Guardian 4 Sensor) által mért átlagos glükóz szint és a laboratóriumi HbA1c összefüggése (nyers adatok, illetve a Bergenstal-féle egyenlet és a Guardian-4 specifikus egyenlet) (**"A" panel**), valamint módosított Bland-Altman plotok a laboratóriumi HbA1c és az egyes modellek szerinti GMI-k egyezőségének vizsgálatára (a Bergenstal-féle és a Guardian-4 specifikus egyenleteket használva) (**"B" panel**)* (1)

*Az **"A" panel**be ágyazott táblázat a CGM által mért átlagos glükóz szint (8,5 mmol/l-re centrálva) és a becsült HbA1c (%, a Bergenstal-GMI és a Guardian-4 specifikus GMI alapján) közötti összefüggés meredekségét és interceptjét mutatja. A vörös pontok a nyers HbA1c adatokat (%) mutatják minden mérési pontban. A zöld vonal a Bergenstal-GMI egyenlet alapján becsült HbA1c értékeket mutatja (%). A vörös vonal (és sáv) a Guardian-4 specifikus GMI egyenlet alapján becsült HbA1c értékeket (%, és 95%-os konfidencia-sáv) mutatja, általános becslési egyenletek (GEE) alapján.*
*A **"B" panel**be ágyazott táblázat paraméterei általános becslési egyenleteken (GEE) alapulnak. A HbA1c-t 7,52%-ra centráltuk. A pontok a (HbA1c[%]-GMI[%]) értékek nyers adatait mutatják a laboratóriumi HbA1c függvényében. A zöld vonal (és sáv) a Bergenstal-féle GMI egyezőségi adatait mutatja (95%-os konfidencia intervallummal). A vörös vonal (és sáv) a Guardian-4 specifikus GMI egyezőségi adatait mutatja, általános becslési egyenletek (GEE) alapján. A szaggatott vonal 1,96 standard deviációt és a nyers adatok átlagát mutatja.*
Measured and estimated HbA1c (%): mért és becsült HbA1c (%)
CGM-derived mean glucose (mmol/L): CGM által mért átlagos glükóz szint
Slope: meredekség
Intercept: intercept
Bergenstal-gap: Bergenstal-rés (laboratóriumi HbA1c – Bergenstal-GMI)
Guardian-4 gap: Guardian-4 rés (laboratóriumi HbA1c – Guardian-4 GMI)
Baseline: kiindulási
Number of patients: páciensek száma

KÖVETKEZTETÉSEK

1-es típusú diabéteszben a hosszú távú anyagcserekontroll felmérésének aranystandardja a HbA1c. Azonban a folyamatos szöveti cukormonitorozás (CGM) szerepe egyre nő. A glükóz menedzsment indikátor (GMI) az átlagos szenzorglükóz-szint alapján becsült HbA1c. A GMI egy standard CGM-es paraméter, amit Dexcom G4 és Dexcom G5 szenzorokkal dolgoztak ki.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy

1., Az eredeti GMI egyenlet a Guardian Sensor 3 és Guardian 4 Sensor szenzorokra szuboptimálisan alkalmazható. Az eredeti GMI a magasabb HbA1c tartományokban a HbA1c-t mindkét szenzor esetében jelentősen alulbecsüli.

2., Az alábbi eszköz-specifikus GMI egyenleteket alkottuk meg:

Guardian Sensor 3 specifikus GMI:

Guardian-3 GMI (%)=2,32+0,59×átlagos_szenzorglükóz (mmol/l)

Guardian 4 Sensor specifikus GMI:

Guardian-4 GMI (%)=2,02+0,60×átlagos_szenzorglükóz (mmol/l)

Az eredeti GMI egyenlethez képest mind a Guardian-3-, mind a Guardian-4 specifikus egyenlet meredeksége szignifikánsan nagyobb.

3., Igazoltuk, hogy a HbA1c becslés pontossága a Guardian Sensor 3 és Guardian 4 Sensor szenzorok esetében klinikailag szignifikáns mértékben javítható az eszköz-pecifikus GMI egyenletek alkalmazásával. Guardian Sensor 3 és Guardian 4 Sensor felhasználók

számára a mindennapi klinikai gondozás során javasoljuk az eszköz-specifikus GMI egyenleteink használatát.

Az eredményeink külső validálását tervezzük.
A GMI-t (eszköz-specifikus GMI-t) a laboratóriumban mért HbA1c-vel és más CGM-es paraméterekkel együtt javasoljuk használni a páciensek gondozása során.
Vizsgálatunk rámutat a CGM készülékek megfelelő standardizálásának fontosságára.
További vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy más típusú CGM készülékekben is torzul-e a HbA1c becslés az eredeti GMI egyenlet használatával, és javítható-e a modell pontossága eszköz-specifikus egyenletek alkalmazásával.
(1)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Javorfi T, Kocsis G, Svebis MM, Ferencz V, Domjan BA, Kezdi A, et al. Glucose management indicator: Do we need device-specific equations? Diabetes Metab. 2025;51(4):101661.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A JELÖLT PUBLIKÁCIÓI, AMELYEK KÖZVETLENÜL KAPCSOLÓDNAK A TÉZISHEZ

1., Jávorfi Tamás, Kocsis Győző, Svébis Márk M, Ferencz Viktória, Domján Beatrix A, Kézdi Árpád, Hankó Hanna, Putz Zsuzsanna, Tabák Ádám G

Glucose management indicator: Do we need device-specific equations?
DIABETES & METABOLISM 51: 4 Paper: 101661, 8 p. (2025)
Közlemény: 36163744 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos
Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: D1
Scopus - Endocrinology SJR indikátor: Q1
Scopus - Endocrinology, Diabetes and Metabolism SJR indikátor: Q1
Scopus - Internal Medicine SJR indikátor: Q1
IF: 5,8

A JELÖLT PUBLIKÁCIÓI, AMELYEK KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDNAK A TÉZISHEZ

1., Kézdi Árpád, Horváth Viktor J, Vass Viktor, Svébis Márk M, Kocsis Győző, Ferencz Viktória, Jávorfi Tamás, Domján Beatrix A, Tabák Ádám G

Changes of the cardiac electrical cycle in type 1 diabetes during hypoglycaemia – a prospective observational study
FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 16 Paper: 1690371, 14 p. (2026)
Közlemény: 36855454 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos
Scopus - Endocrinology, Diabetes and Metabolism SJR indikátor: Q1
IF: 5,7

2., Panykó István, Kun Attila, Visolyi Gergely A, Domján Beatrix A, Svébis Márk M, Ferencz Viktória, Kézdi Árpád, Jávorfi Tamás, Kocsis Győző, Szabó Eszter, Kerényi Zsuzsa, Tabák Ádám
Trends in Gestational Diabetes Identified through Universal Screening: A Population-Based Observational Study
BJOG: AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
2026 Paper: DOI: 10.1111/1471-0528.70261, 10 p. (2026)
Közlemény: 37170195 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos
Scopus - Obstetrics and Gynecology SJR indikátor: D1
IF: 4,8

A JELÖLT ABSZTRAKTJAI (KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDNAK A TÉZISHEZ)

1., Hankó H, Lee Y, Tóth B, Garam N, Jávorfi T, Svébis M, Tabák G, Kocsis G
A MINIMED 780G INZULINPUMPARENDSZER ANYAGCSERÉRE GYAKOROLT HATÁSA MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 77: 5-

6 pp. 339-339. (2024) Közlemény: 35707528 | Absztrakt | Kivonat (Folyóiratcikk) | Tudományos Jávorfi T,

2., Garam N, Kocsis G, Svébis M, Tóth B, Ferenci T, Eigner G, Barkai S, Kovács L
A MINIMED™ 780G INZULINPUMPA-RENDSZER HATÁSA AZ ANYAGCSERÉRE – EGY-CENTRUMOS PROSPEKTÍV OBSZERVÁCIÓS VIZSGÁLATUNK EREDMÉNYE
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76: 5-6 pp. 313-314. (2023) Közlemény: 34561937 | Absztrakt | Kivonat (Folyóiratcikk) | Tudományos

3., Jávorfi Tamás, Kocsis Győző
Adjuváns kezelések 1-es típusú diabetes mellitusban – elméleti háttér és esetbemutatás
DIABETOLOGIA HUNGARICA 28: Suppl. 1 pp. 53-54. (2020) Közlemény: 32784737 | Absztrakt | Kivonat (Folyóiratcikk) | Tudományos