

Methodische und klinische Aspekte zur Fructosaminbestimmung mit einem verbesserten Test

Evaluation and Clinical Aspects of an Improved Fructosamine Assay

R. Koberstein, B. Sowodniok, Th. Ebinger

Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim

Zusammenfassung:

Die Fructosaminbestimmung umfaßt die glykierten Plasmaproteine. Sie ist eine integrale Meßgröße der Glucosespiegel während der zurückliegenden ein bis zwei Wochen und deckt damit zur Beurteilung des Stoffwechsels ein kürzeres Zeitintervall ab als HbA1.

Die Fructosaminbestimmung läßt sich methodisch sicher mit sehr guter Präzision (VK von Tag zu Tag < 3 %) an verschiedenen mechanisierten Systemen durchführen. Die Richtigkeit wurde durch eine Ringstudie in acht Laboratorien charakterisiert. Die Mediane der Meßwerte lagen zwischen 95 und 105 %, bezogen auf die Sollwerte.

Die relativen Änderungen von Fructosamin sind bei erfolgreicher Therapieumstellung innerhalb von einhalb Wochen mit ca. 30 % etwa doppelt so hoch wie beim HbA1. Aus der gemeinsamen Betrachtung von Fructosamin und HbA1 lassen sich kürzerfristige Trends der Stoffwechseleinstellung (Verbesserung/Verschlechterung) ableiten.

Durch die Normierung des Fructosamins auf einen Gesamtproteinwert von 72 g/l läßt sich der Einfluß variabler Plasmaprotein-Konzentrationen eliminieren.

Schlüsselwörter:

Fructosamin – glykierte Plasmaproteine – Diabetes – Stoffwechselkontrolle – Proteinbezug

Summary:

The determination of fructosamine represents an integral measure of the glucose levels during the past one to two weeks, thus providing a reflection of the glucose metabolism over a shorter time interval as compared to HbA1.

The new fructosamine assay shows an excellent precision (day-to-day-CV < 3 %) and can be performed reliably on different laboratory analyzers. The accuracy was characterized by a ring trial in 8 laboratories. With respect to the target values, the medians of the results ranged between 95 and 105 %

Upon successful therapy, the relative changes of fructosamine in one and a half week were about twice as high as those of HbA1 over the same period of time. From the combined interpretation of fructosamine and HbA1 values metabolic trends (improvement or impairment) can be derived.

The influence of variable plasma protein concentrations can be eliminated by relating the measured fructosamine to a protein concentration of 72 g/l.

Keywords:

Fructosamine – glycated plasma proteins – diabetes – protein relation

Einleitung

Glukose reagiert mit exponierten Aminogruppen von Proteinen über Zwischenstufen zu Ketoaminen. Diese nichtenzymatische Reaktion wird in der neueren Fachliteratur als „Glykierung“ bezeichnet. Glykierte Proteine werden als Mitverursacher von Folgeerkrankungen bei schlecht eingestellten Diabetikern angesehen (1).

Aus dem Anteil der glykierten Proteine im Blut kann auf die zurückliegende Glukose-Stoffwechsellage geschlossen werden. So hat sich die Bestimmung der glykierten Hämoglobine zur Beurteilung der Stoffwechselsituation bei Diabetikern während der vorausgegangenen sechs bis acht Wochen bewährt.

Die Hauptkomponente der Serumproteine ist Albumin. Entsprechend dessen Halbwertszeit eignet sich die Bestimmung der glykierten Serumproteine für die Erfas-

sung der Stoffwechselsituation der letzten ein bis zwei Wochen (2). Die Bestimmung kann mit Hilfe einer von Johnson und Baker 1982 beschriebenen Methode durchgeführt werden (3). Dieser ursprüngliche Test wurde überarbeitet und in seinen Eigenschaften erheblich verbessert (4, 5).

Mit dem neuen Reagenz wurden an zehn Prüfstellen methodische und klinische Aspekte der Fructosaminbestimmung evaluiert.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- Wie ist die Performance der Fructosaminbestimmung an verschiedenen Analysengeräten?
- Für welches Zeitintervall werden Stoffwechseländerungen durch die Fructosaminbestimmung am besten erfaßt?

- Bei welchen Konstellationen und in welcher Form ist ein Bezug der Fructosaminwerte auf das Gesamtprotein sinnvoll oder notwendig?

Material und Methoden

Fructosamin wurde mit einem neuen, verbesserten Reagenz* bei 37 °C bestimmt. Im Vergleich zur bisherigen Methode nach Johnson und Baker (3) enthält der neue Test Detergentien und Uricase, um Störungen durch Lipämie und Harnsäure zu vermeiden. Des weiteren wurde ein neues Standardisierungsverfahren entwickelt, das sich auf Primärstandards von ¹⁴C-markiertem glykiertem Albumin und glykiertem Polylysins stützt. Damit wird die Fructosaminkonzentration eines Sekundärstandards aus glykiertem Albumin festgelegt, der als Kalibrator eingesetzt wird. Auf dieser Basis werden die Sollwerte der Fructosamin-Kontrollseren nach dem VDGH-Sollwertmodell ermittelt.

Mit diesem Konzept werden Fructosaminwerte erhalten, die den physiologischen Konzentrationen glykierter Serumproteine entsprechen (6). Insgesamt wurden von 863 manifesten Diabetikern (Typ I und II) Fructosaminwerte ermittelt. Der höchste Wert wurde mit 800 µmol/l, der tiefste mit 193 µmol/l bestimmt.

Die Messungen des Fructosamins wurden sowohl manuell als auch an verschiedenen Analysesystemen durchgeführt. Als Probenmaterial wurden frische Seren bzw. Plasmen aus der Tagesroutine verwendet. Für den Prüfteil Präzision von Tag zu Tag und für die Ringstudie wurden glucosefreie Kontrollseren (Precinorm® Fructosamin*, Precipath® Fructosamin*, Precimat® Fructosamin*) eingesetzt. Die Proben für die Präzision von Tag zu Tag wurden portioniert eingefroren.

Für die Bestimmung der glykierten Hämoglobine wurde die Routinemethode der jeweiligen Prüfstelle verwendet. Das Gesamtprotein wurde in allen Fällen mit der Biuret-Methode bestimmt. Für die Blutzuckerbestimmung wurden jeweils die laborüblichen naß- und trockenchemischen Methoden eingesetzt. Die mittleren Blutzuckerwerte wurden aus Tagesprofilen mit mindestens fünf Meßwerten errechnet.

*) Boehringer Mannheim GmbH

Tab. 1: Präzision in der Serie. Die Präzision in der Serie wurde in drei Laboratorien an unterschiedlichen Analysensystemen bestimmt. Die Proben (Humanserumpools) hatten unterschiedliche Fructosaminkonzentrationen

	n	\bar{x} (µmol/l)	VK (in %)
Labor 04	21	213	1,60
(Hitachi 705)	21	234	1,30
	21	271	1,20
Labor 05	20	291	0,93
(Hitachi 717)	20	348	0,55
	20	683	0,61
Labor 10	21	325	1,65
(Cobas Bio)	21	368	1,59
	21	419	1,80

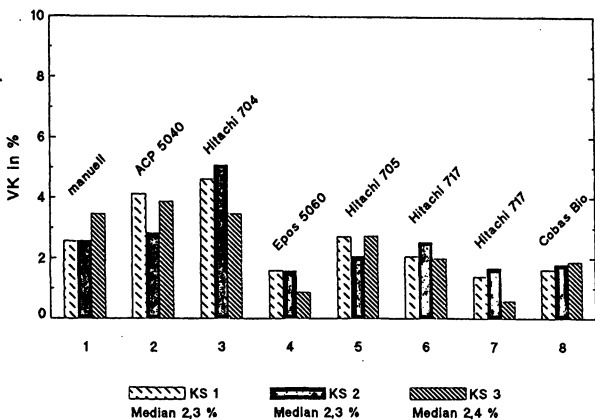


Abb. 1: Präzision von Tag zu Tag (n = 10). Variationskoeffizienten der Präzisionsuntersuchungen von Tag zu Tag, wie sie mit den drei Kontrollseren KS1, KS2 und KS3 in den Konzentrationsbereichen 300, 380 und 500 µmol/l erzielt wurden.

Ergebnisse und Diskussion

Präzision

Die Präzision in der Serie (n = 21) wurde in drei Laboratorien mit je drei verschiedenen Poolseren geprüft. Der Variationskoeffizient war in allen Fällen kleiner als 2%. Eine Übersicht gibt Tab. 1.

Die Präzision von Tag zu Tag wurde in acht Laboratorien mit Kontrollseren, die drei unterschiedliche Fructosaminkonzentrationen enthielten, ermittelt. Die Variationskoeffizienten erstrecken sich über einen Bereich von 0,9 bis 5,1 % (Abb. 1). Die Mediane liegen bei 2,3 bis 2,4 % für alle drei Kontrollproben. Dabei fügen sich die mit manueller Technik erzielten Werte (Labor 1) gut in die mit verschiedenen mechanisierten Analysengeräten erhaltenen Werte ein.

Damit zeigt sich, daß die neue Fructosaminbestimmung an allen untersuchten Analysengeräten mit guter bis sehr guter Präzision durchführbar ist. Die Präzision erreicht ein Niveau, wie es für mechanisierte klinisch-chemische Routineparameter üblich ist.

Ringstudie

Im Rahmen einer Ringstudie wurde die Reproduzierbarkeit der Methode in acht Laboratorien überprüft. Dabei

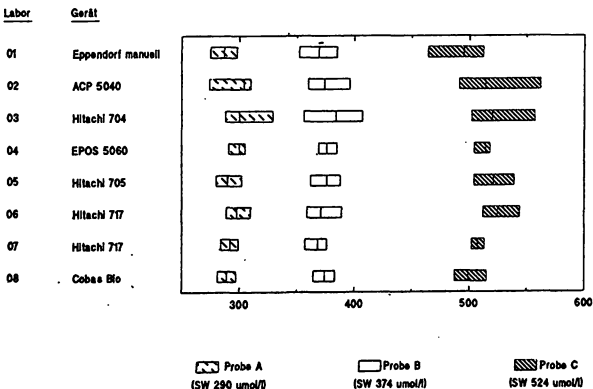


Abb. 2: Ringstudie (n = 8). Ergebnisse mit drei Proben. Dargestellt sind die Mediane sowie die Minima und Maxima der Meßwerte.

wurden drei Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen an fünf Tagen in Doppelbestimmung gemessen. Der Gehalt an Fructosamin war den Teilnehmern unbekannt. Die Ergebnisse in Abb. 2 zeigen, daß von allen Teilnehmern die Sollwerte im Mittel gut wiedergefunden wurden. Bei jeweils geringer Streuung der Einzelwerte liegen die Mittelwerte alle im Bereich $100 \pm 5\%$ zu den Sollwerten. Dies zeigt, daß die neue Methode, im Gegensatz zur ursprünglichen Version (3), auch mit unterschiedlichen Analysensystemen von Labor zu Labor gut übereinstimmende Ergebnisse liefert.

Klinische Bewertung

a) transversale Betrachtung

In einem weiteren Prüfteil wurden bei Diabetikern und Nichtdiabetikern die Werte für Fructosamin und HbA1c bestimmt. Die Probanden wurden nach steigendem HbA1c, entsprechend einer qualitativen Beschreibung der längerfristigen Stoffwechseleinstellung, in folgende sechs Gruppen eingeteilt:

Nichtdiabetiker	
Diabetiker mit HbA1c < 8,0 %	8,0 %
Diabetiker mit HbA1c 8,0–8,9 %	8,9 %
Diabetiker mit HbA1c 9,0–10,9 %	10,9 %
Diabetiker mit HbA1c 11,0–12,9 %	12,9 %
Diabetiker mit HbA1c $\geq 13,0\%$	13,0 %

Diesen Gruppen wurden die entsprechenden Fructosaminwerte zugeordnet und in Abb. 3 dargestellt.

Bei den Nichtdiabetikern liegen die Werte für Fructosamin sämtlich im Normalbereich ($\leq 285 \mu\text{mol/l}$). In der Gruppe der Diabetiker mit HbA1c-Werten unter 8 % wird erwartungsgemäß der Großteil der Fructosaminwerte (63 %) ebenfalls im Normalbereich gefunden. Für die übrigen HbA1c-Teilkollektive sind in Abb. 3 größere Bandbreiten der Fructosaminwerte zu erkennen, wobei mit schlechterer Stoffwechseleinstellung auch die Mediane der Fructosaminwerte ansteigen.

In Abb. 3 wird auch sichtbar, daß im Einzelfall Fructosamin im Vergleich zu HbA1c eine andere Bewertung der Einstellungsqualität ergibt. Beispielsweise deuten normale Fructosaminwerte bei unbefriedigenden HbA1c-Spiegeln auf eine seit kurzem verbesserte Stoffwechsellaage

Tab. 2: Absolute und relative Änderungen von Fructosamin (FA) und HbA1c bei neu einzustellenden Diabetikern. Dargestellt sind die Eingangswerte sowie die absolute und relative Abnahme nach elf Tagen. Die relativen Abnahmen beziehen sich auf FA = $285 \mu\text{mol/l}$ und HbA1c = 6,2 % (HPLC)

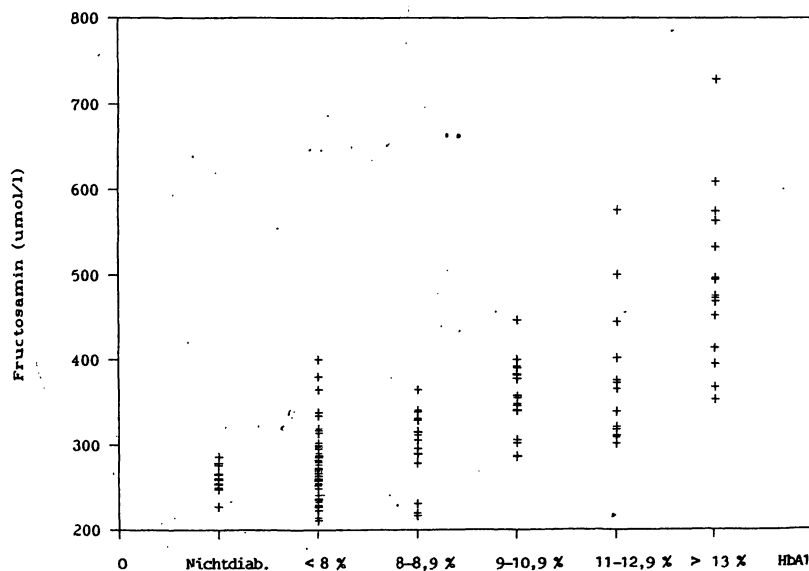
lfd. Nr.	FA Anfangswert	HbA1c Anfangswert	Abnahme absolut		Abnahme relativ	
			FA	HbA1c	FA (%)	HbA1c (%)
1	659	14,1	116	1,0	41	17
2	467	19,6	122	2,5	43	31
3	556	10,1	100	0,3	35	5
4	433	8,8	101	0,7	35	11
5	484	8,1	75	0,1	26	2
6	643	12,8	134	1,5	47	24
7	530	10,0	72	0,3	25	5
8	697	13,5	198	1,4	69	23
9	489	11,0	99	1,2	35	19
10	427	9,4	48	0,1	17	2
11	530	10,0	72	0,3	25	5
12	490	11,4	55	0,9	19	15
13	540	11,1	97	1,4	34	23
14	407	9,4	17	0,7	6	11
15	417	9,3	37	1,2	13	19
16	481	10,3	34	1,1	12	18
17	442	10,6	22	0,7	8	11
18	453	10,6	108	0,7	38	11
19	424	10,9	50	0,7	18	11
20	460	8,9	20	0,3	7	5
21	575	12,0	128	0,4	25	6
22	461	9,0	55	0,7	19	11
23	505	11,0	140	1,7	49	27
24	416	10,4	19	0,3	7	5
25	455	10,1	64	0,5	22	8
26	460	11,6	65	0,3	23	5
Mittelwerte:						
	503	11,0	82,6	0,9	28,1	13,6

hin, während hohe Fructosaminwerte bei normalen HbA1c-Spiegeln eine kurzzeitig deutlich verschlechterte Stoffwechsellaage vermuten lassen, wie sie etwa bei Diabetikern durch Infekte hervorgerufen wird.

b) Neueinstellung

In Tab. 2 sind die Werte von 26 Typ-1- und Typ-II-Diabetikern zusammengefaßt, die Fructosaminwerte über $400 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen und zur Neueinstellung anstanden. Dargestellt sind Fructosamin und HbA1c zu Beginn sowie die

Abb. 3: Fructosaminwerte von Patienten mit unterschiedlichen HbA1c-Werten. Die Patienten wurden in Gruppen unterteilt: Nichtdiabetiker und Diabetiker, nach steigenden HbA1c-Werten (Microsäule) geordnet.



nach elf Tagen erzielten absoluten und relativen Abnahmen. Diese wurden auf die jeweilige Normalwertgrenze normiert und als Prozentwert aufgeführt. Die jeweiligen Mittelwerte wurden berechnet.

Beim Vergleich der letzten Spalte zeigt sich, daß die relative Änderung des Fructosamins in elf Tagen, bis auf wenige Ausnahmen, erheblich größer ist als die des HbA1c. Aus den Mittelwerten folgt eine etwa doppelt so hohe relative Abnahme des Fructosamins.

Weiterhin wird sichtbar, daß es auch Patienten gibt (24–26), die auf das eingeschlagene Therapieschema nicht im Sinne einer Verbesserung der Stoffwechselsituation reagieren bzw. bei denen die Änderung der Parameter Fructosamin und HbA1c konträr ist. Das Studium der Krankenakte von Patient 25 zeigt, daß Fructosamin als der schneller reagierende Parameter die aktuelle Änderung der Stoffwechselsituation besser widerspiegelt als HbA1c. Dagegen erscheinen bei Patient 26 Episoden mit Verschlechterung der Stoffwechselsituation, erkennbar am zwischenzeitlichen Ansteigen der Fructosaminwerte und der Blutglukose, auf die das „trägere“ HbA1c in dem betrachteten Zeitraum kaum reagiert.

Insgesamt zeigen die hier dargestellten Zusammenhänge, daß die Fructosaminbestimmung bereits nach eineinhalb Wochen die Verbesserung der Stoffwechselsituation erkennen läßt.

c) Zeitverläufe

Die exemplarische Gegenüberstellung der Zeitverläufe von Fructosamin und HbA1c (Abb. 4) zeigt das schnellere Reagieren von Fructosamin in den ersten ein bis drei Wochen nach Therapieänderung. Das Fructosamin fällt bereits in der ersten Woche nach Therapiebeginn deutlich ab, während das HbA1c noch keinen Therapieerfolg in dieser Zeit anzeigt. Nach etwa vier Wochen sind die beiden Parameter in normierter Darstellung um den gleichen relativen Betrag abgefallen.

Aufgrund der verschiedenen biologischen Halbwertszeiten von Fructosamin und HbA1c, ergeben sich je nach Stoffwechselsituation unterschiedliche Beurteilungen. Beispiele für dynamische und stabile Situationen zeigt die Abb. 5. Im oberen Bild ist das Verhalten von Fructosamin bei einer Verbesserung der Einstellqualität zu sehen. Diese zeichnet sich durch die deutliche Abnahme des Fructosaminwertes von 530 auf 416 $\mu\text{mol/l}$ innerhalb von 17 Tagen ab und wird durch die Blutzucker-Mittelwerte aus Tagesprofilen bestätigt. HbA1c sinkt im gleichen Zeitraum nur von 10,0 auf 9,3 %. Bei Diabetikern mit sich ändernder Stoffwechselsituation findet man daher auch nur eine geringe Korrelation von HbA1c- und Fructosaminwerten.

Im unteren Bild ist das Verhalten der Fructosaminkonzentration bei einem Diabetiker (Typ I) dargestellt, der aufgrund seiner Vorwerte als stabil und gut eingestellt klassifiziert ist. Die relative Schwankungsbreite von Fructosamin beträgt 5,6 % über neun Messungen, die HbA1c-Werte bleiben dabei praktisch konstant. Fructosamin und HbA1c-Wert geben hier die gleiche Beurteilung der Stoffwechselsituation.

Proteinbezug

Die Fructosaminkonzentration wird nicht nur durch die diabetische Stoffwechselsituation, sondern prinzipiell auch durch die aktuelle Konzentration der Plasmaproteine beeinflusst. Für die Interpretation der Fructosaminwerte ist es daher notwendig zu wissen, welches Ausmaß diese

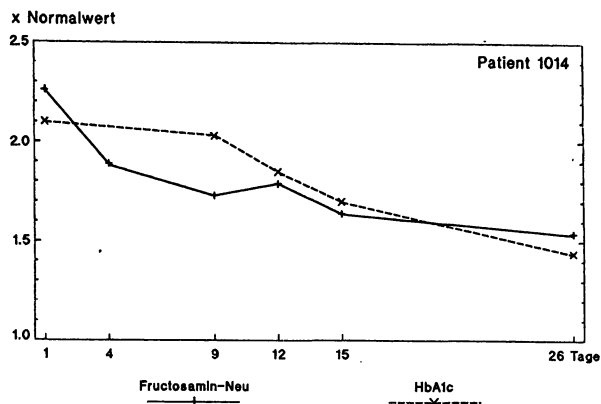


Abb. 4: Zeitverlauf von Fructosamin und HbA1c bei einem Patienten. Die Werte der beiden Methoden sind als Vielfaches ihrer Normalwertgrenze (Fructosamin = 285 $\mu\text{mol/l}$, HbA1c = 6,2 %, mit HPLC bestimmt) dargestellt.

Einflüsse haben können. Grundsätzlich müssen intraindividuell kurzfristige (Tag/Nacht) und langfristige Schwankungen unterschieden werden. Für vergleichende Darstellungen sind daneben die interindividuellen Differenzen zu bewerten.

Zur Abklärung kurzfristiger Schwankungen der Plasmaprotein-Konzentrationen wurden an einer Prüfstelle bei

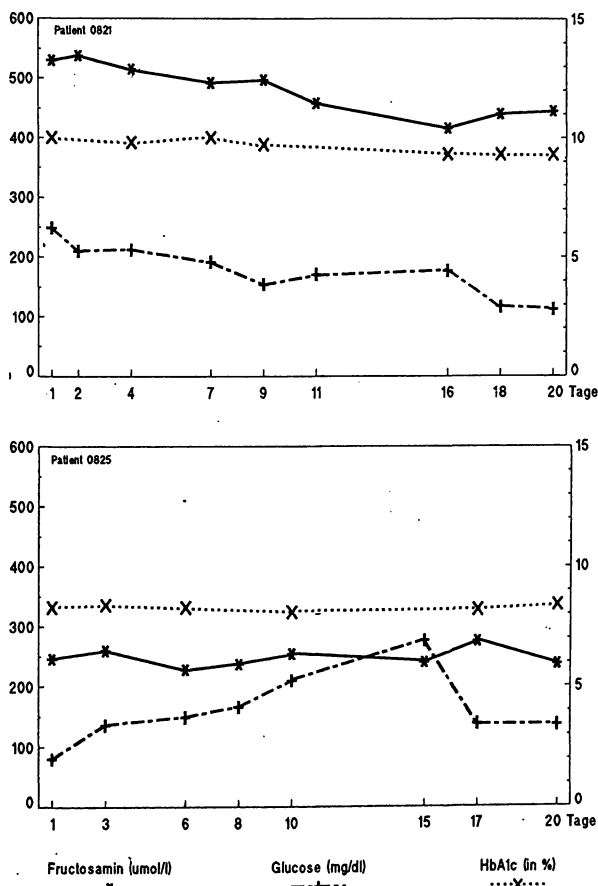


Abb. 5: Profile von Fructosamin, HbA1c und Glucose über mehrere Tage. Bei Patient 0821 zeigt die deutliche Abnahme der Fructosaminkonzentration die Verbesserung der Einstellqualität. Die Profile von Patient 0825 sind ein Beispiel eines stabil eingestellten Diabetikers. Die Blutzuckerwerte sind Mittelwerte aus Tagesprofilen. HbA1c wurde mit HPLC bestimmt.

zwei Diabetikern (Typ I) die Tagesverläufe der Parameter Blutzucker, Fructosamin und Gesamtprotein bestimmt (Abb. 6). Die Blutentnahme erfolgte aus einer Dauerkanüle alle zwei Stunden.

Es sind bei beiden Patienten deutlich zwei Plateaus, sowohl des Fructosamins als auch des Gesamtproteins, zu erkennen. Die Konzentrationsänderungen in der Größenordnung von 10 % von Fructosamin bzw. Gesamtprotein fallen mit dem Tag-/Nachtrythmus zusammen. Sie sind durch Orthostase erklärbar (7). Während des Tagesplateaus beträgt die relative Schwankungsbreite nur 2 % ($n = 8$) und bewegt sich damit in einem sehr engen Bereich.

Zur Erfassung längerfristiger intraindividuelle Schwankungen der Plasmaprotein-Konzentrationen wurde bei 71 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 10 bis 35 Tagen an mindestens fünf Tagen Fructosamin und Gesamtprotein bestimmt. Die relativen Schwankungsbreiten des Gesamtproteins sind aus Tab. 3 ersichtlich. 61 % der Patienten zeigen longitudinale Schwankungen im Plasmaproteinspiegel von mehr als 10 %. Exemplarisch ist in Abb. 7 der Zeitverlauf von Gesamtprotein, Fructosamin und auf Gesamtprotein bezogenes Fructosamin (gemäß Gleichung (1)) eines Patienten dargestellt.

Die Gesamtprotein-Konzentration schwankt bei diesem Patienten zwischen 59 und 78 g/l. Die gemessenen Fructosaminwerte liegen zwischen 433 und 237 $\mu\text{mol/l}$. Die auf Gesamtprotein bezogenen Fructosaminwerte bewe-

Tab. 3: Schwankungsbreite der Gesamtproteinwerte bei Diabetikern. Dargestellt sind die prozentualen Proteinschwankungen (Amplituden) im Zeitverlauf einzelner Patienten ($n = 71$). Range der Schwankungen: 4 % bis 32 %; Median: 12,5 %.

Schwankungsbreiten	Anteil der Patienten in %
< 10,0 %	39
10,0–14,9 %	31
15,0–19,9 %	17
$\geq 20,0$ %	13

gen sich nur noch in einem Bereich von 400 bis 289 $\mu\text{mol/l}$ und erlauben somit eine bessere, von der Plasmaprotein-Konzentration unabhängige, Beurteilung der Stoffwechseleränderung (8).

Um ein Bild der interindividuellen Schwankungen der Plasmaprotein-Konzentration bei Diabetikern zu erhalten, wurde an sieben Prüfstellen die Gesamtprotein-Konzentration von insgesamt 594 Diabetikern parallel zur Bestimmung des Fructosamins ermittelt. Die relativen Differenzen der Proteinkonzentrationen, bezogen auf den Median von 72 g/l, sind in Abb. 8 in Form eines Histogramms dargestellt. Es zeigt sich bei der Auszählung, daß 38 % aller Werte in einem Bereich von ± 5 % und 75 % aller Werte in einem Bereich von ± 10 % liegen. Die restlichen 25 % der Proteinkonzentrationen weichen um mehr als 10 % vom Schwerpunktwert 72 g/l ab. Dies bedeutet, daß bei 25 % aller Fructosaminwerte ohne Bezug

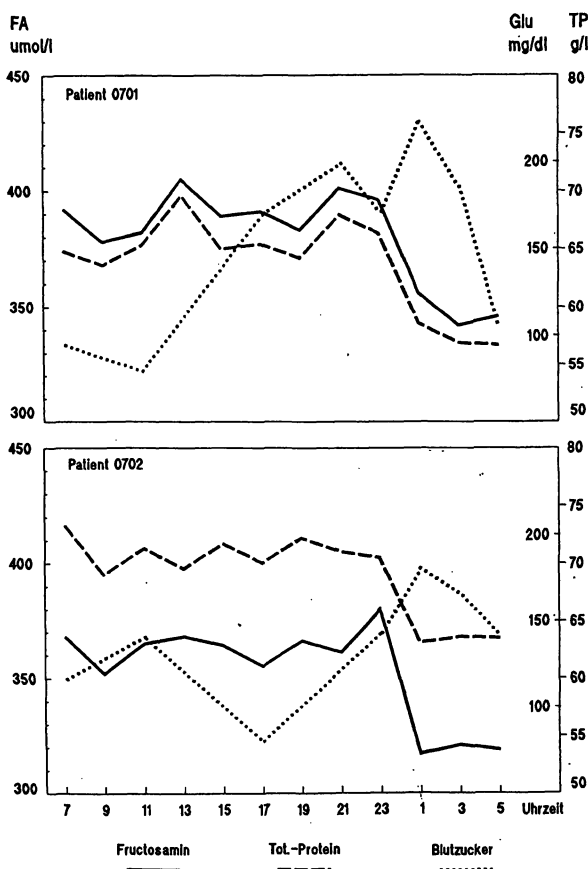


Abb. 6: Tagesprofile. Bei zwei Diabetikern wurde jeweils aus einer Dauerkanüle in zweistündigem Abstand Blut entnommen und die Parameter Fructosamin, Glucose und Gesamtprotein bestimmt.

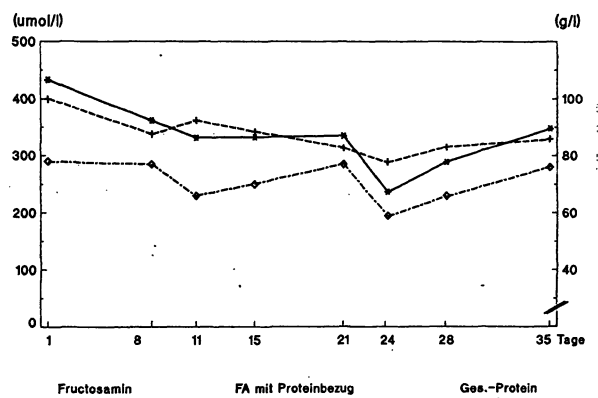


Abb. 7: Verlauf von Fructosamin und Gesamtprotein bei einem Patienten über 35 Tage. Die Fructosaminwerte mit Proteinbezug wurden mit Gleichung (1) berechnet.

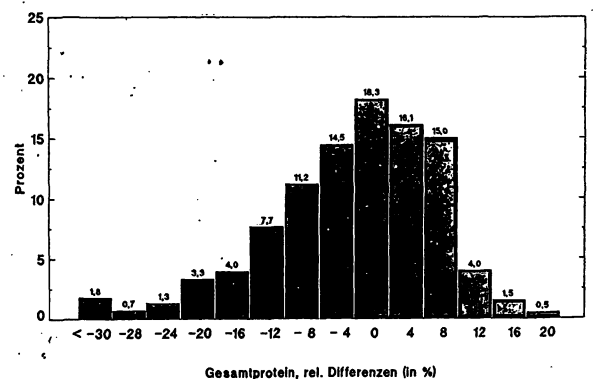


Abb. 8: Histogramm der Gesamtprotein-Konzentration bei Diabetikern ($n = 594$). Ordinate: prozentuale Verteilung der Patienten auf die einzelnen Klassen. Abszisse: relative Differenzen der Gesamt-Protein-Konzentration, bezogen auf 72 g/l, Klassenbreite 4 %.

auf das Gesamtprotein Abweichungen von mehr als 10 % vorliegen, die durch die Proteinkonzentration verursacht sind.

Aus diesen Befunden wird die Empfehlung abgeleitet, zur exakten Bestimmung des Fructosamins gemäß Gleichung (1) auf Gesamtprotein zu normieren (9).

$$FA_{\text{norm.}} = FA_{\text{Meßwert}} \times \frac{72 \text{ [g/l]}}{\text{Gesamtprotein}_{\text{Meßwert}} \text{ [g/l]}} \quad (1)$$

Für die Gesamtproteinbestimmung wird die Biuretreaktion mit Abzug des Probenleerwertes empfohlen, und zwar nach der Candidate Reference Method (10). Dadurch werden Veränderungen der Fructosaminkonzentration unabhängig vom jeweiligen Hydratationszustand des Patienten interpretierbar. Auch im interindividuellen Vergleich wird damit der Proteineinfluß als wesentliche Variable der Fructosaminbestimmung eliminiert. Da die Proteinbestimmung routinemäßig mit sehr guter Präzision durchführbar ist, wird der Präzisionsverlust, der durch eine Kombination beider Parameter gemäß Gleichung (1) entsteht, vernachlässigbar.

In Situationen, die als proteinpathologische oder dysproteinämische Zustände beschrieben werden, liefert der Bezug auf das Gesamtprotein keine sinnvolle Normierung der Fructosaminwerte. Hier ist im Einzelfall zu entscheiden, ob die Fructosaminbestimmung interpretierbare Ergebnisse erwarten läßt.

Schlußbetrachtung

Die verbesserte Methode zur Fructosaminbestimmung zeichnet sich durch gute Präzision und Übereinstimmung von Labor zu Labor aus, sie ist problemlos auf die verschiedenen Analysensysteme übertragbar. Dadurch kann dieser Parameter leicht in die Laborroutine integriert werden.

Die etwa doppelt so hohe Abnahme des Fructosamins im Vergleich zu HbA1 in der Einstellphase entgleister Diabetiker spricht für die Verwendung des Fructosamins als Kontrollparameter bei stationären und ambulanten Neueinstellungen. Trends der Einstellung werden durch gleichzeitige Betrachtung von Fructosamin und HbA1 erkennbar.

Die Normierung auf Gesamtprotein erlaubt eine Beurteilung der Fructosaminwerte unbeeinflusst von Variationen der Plasmaprotein-Konzentration.

Danksagung

Die Autoren danken den Teilnehmern dieser Studie für die vielen hilfreichen Diskussionen und Vorschläge.

Schrifttum:

1. SCHLEICHER, E., WIELAND, O. H.: Protein glycation: Measurement and clinical relevance. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 27, 577–587 (1989).
2. ARBRUSTER, D. A.: Fructosamine: Structure, analysis and clinical usefulness. *Clin. Chem.* 33, 2153–2163 (1987).
3. JOHNSON, R. N., METCALF, P. A., BAKER, J. R.: Fructosamine: A new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin. Chim. Acta* 127, 87–95 (1982).
4. SIEDEL, J., VOGT, B., KERSCHER, L., ZIEGENHORN, J.: Serum fructosamine assay: two different color reagents compared with reference to a HPLC-procedure. *Clin. Chem.* 34, 1316 (1988).
5. KRUSE-JARRES, J. D., JARAUSCH, J., LEHMANN, P., VOGT, L., RIETZ, P.: A new colorimetric method for the determination of fructosamine. *Lab.med.* 13, 245–253 (1989).
6. SCHLEICHER, E. D., VOGT, B.: Standardisation of serum fructosamine assays. *Clin. Chem.* 36, 136–139 (1990).
7. THOMAS, L.: Venöse Stauung und Orthostase als Einflußgrößen der Fructosaminkonzentration. *Wien. Klin. Wochenschr.* 102, Heft 3, 34–38 (1990).
8. HENRICHS, H. R.: Grenzen der Fructosaminbeurteilung. *Wien. Klin. Wochenschr.* 102, Heft 3, 94–95 (1990).
9. THOMAS, L.: Proteinbezug des Fructosaminwertes: Empfehlung der Evaluatoren und Kommentierung. *Wien. Klin. Wochenschr.* 102, Heft 3, 98 (1990).
10. DOUMAS, B. T., BAYSE, D. D., CARTER, R. J., PETERS jr., T., SCHAFFER, R.: A candidate reference method for determination of total protein in serum. Development and validation. *Clin. Chem.* 27, 1642–1650 (1981).

Teilnehmer:

Prof. Dr. Bottermann	II. Med. Klinik Rechts der Isar Ismaninger Str. 22 8000 München 80
Dr. Dannehl	Städt. Kliniken Grafenstraße 9 6100 Darmstadt
Dr. Hilgenfeldt	Klinikum der BfA Kurhausstraße 21 8730 Bad Kissingen
Prof. Dr. Hinsch	Reinhard-Nieter-Krankenhaus Fr.-Paffrath-Straße 100 2940 Wilhelmshaven
Prof. Dr. Kattermann Dr. Aufenanger	Klinikum Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 6800 Mannheim 1
Prof. Dr. Landgraf	Med. Klinik Innenstadt Ziemssenstraße 1 8000 München 2
Dr. Look	Klinik Hellbachtal der BfA Sebastian-Kneipp-Str. 10 2410 Mölln
Prof. Dr. Reinauer Prof. Dr. Koschinsky	Diabetes-Forschungsinstitut Auf'm Hennekamp 65 4000 Düsseldorf
Prof. Dr. Seiler Dr. Nagel	Klinikum Ludwigshafen Bremserstraße 79 6700 Ludwigshafen
Prof. Dr. Schöffling PD Dr. Schifferdecker	Zentrum Innere Medizin der-Universität Theodor-Stern-Kai 7 6000 Frankfurt a. M. 70

Anschrift für die Verfasser:

PD Dr. R. Koberstein
Dr. B. Sowodniok
Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Straße 116
6800 Mannheim 31