

Samuel Rahbar, aki megajándékozta a diabetológiát a glikohemoglobinnal, és az általa felfedezett HbA_{1c} útja a mai napig

Rácz Viktor Olivér,¹ Hubka Beáta²

¹ Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar

² Šafárik Egyetem, Orvosi Kar, Biokémia és Orvosi Biokémiai Tanszék, Kassa, Szlovákia

Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- folyamatos vércukormérés
- glikémiás kontroll
- HbA_{1c}
- vércukorszint-ingadozás

Összefoglalás

A diabetes mellitus anyagcserekontrolljának meghatározó mutatója a HbA_{1c}-érték. A munka áttekinti felfedezésének történetét, kitérve a HbA_{1c} felfedezőjének, Samuel Rahbarnak az életpályájára is. Ezt követi a HbA_{1c} alkalmazásának hosszú távú vizsgálatokban (DCCT, UKPDS) történő igazolása, valamint a meghatározás standardizálásának szükségességét indokló okok felsorolása. A Nemzetközi Klinikai Kémiai Társaság (IFCC) munkacsoportja által kidolgozott eljárás bevezetését követően a mérési eredmények összehasonlíthatóvá váltak, ami hozzájárult a kezelési elvek egységesítéséhez, és hatékonyabbá tette a cukorbetegség idült szövődményeinek megelőzésére irányuló erőfeszítéseket. A HbA_{1c} a folyamatos cukormérés (CGM) elterjedését követően is őrzi az anyagcsere-vezetésben betöltött helyét, kiegészítve a CGM-en alapuló újabb mutatók és a vércukor rövid távú ingadozásainak a kezelésben való alkalmazását.

Key words

- continuous glucose measurement
- diabetes mellitus
- glycaemic control
- glycaemic variability
- HbA_{1c}

Samuel Rahbar, who donated the gift of glycohemoglobin to diabetology and the pathway of HbA_{1c} from its discovery to the present day

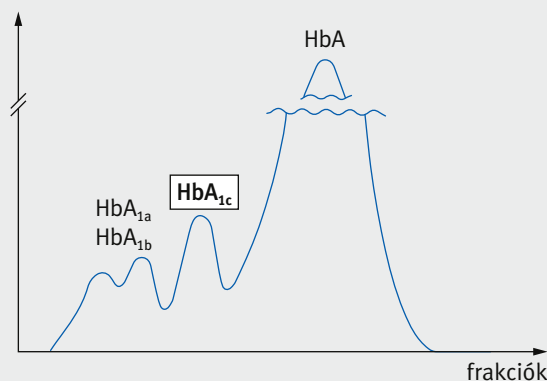
HbA_{1c} is a key indicator of metabolic control in diabetes mellitus. This work reviews the history of its discovery, including the career of *Samuel Rahbar*, the discoverer of HbA_{1c}. This is followed by a discussion of the justification for the use of HbA_{1c} in long-term studies (DCCT, UKPDS) and the need for standardisation of its measurement. Following the introduction of the procedure developed by the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) working group, measurement results became comparable, which contributed to the standardisation of treatment principles and made efforts to prevent chronic complications of diabetes more effective. Regular HbA_{1c} assays has retained its place in metabolic management following the introduction of continuous glucose monitoring (CGM), complementing the use of new markers based on CGM and the assessment of glycaemic variability in management of patients with diabetes mellitus.

IFJÚ ÉVEK ÉS A KEZDETEK

Samuel Rahbar Teheránban született 1921-ben egy jó módú zsidó család legfiatalabb gyermekeként. (Akko-riban Iránban még jelentős számú zsidó közösség volt, amely ma már nem létezik). A középiskola elvégzése után felvették a teheráni egyetem orvosi karára, amelynek elvégzése után immunológiával akart foglalkozni. Ezt

az elhatározását egy izraeli útja során változtatta meg, ahol találkozott egy amerikai genetikussal, aki felkeltette érdeklődését a monogénis betegségekkel kapcsolatban.

Hazatérve fontos feladatot kapott: felmérni az iráni lakosságban a hemoglobinopátiák előfordulását. Munkatársaival naponta több száz mintát analizáltak elektroforézissel, és vizsgálataiknak komoly eredménye volt. Sok ismert és néhány addig nem ismert új variánst



1. ábra. A hemoglobinfrakciók kromatográfiás szétválasztása

Ezzel a módszerrel a HbA₂ nem választható el a HbA-tól és HbF nincs a felnőtt vörösvérsejtjeiben.

1. táblázat. A hemoglobin kromatográfiával vagy elektroforézissel kimutatható kis frakciói egészséges felnőttekben

Frakció	Szerkezet	Mennyiség (az össz-Hb %-a)
A ₂	$\alpha_2\delta_2$	≈ 2–3
F	$\alpha_2\gamma_2$ (magzati hemoglobin)	< 1
A _{1c}	$\alpha_2\beta_2$ + glükóz	≈ 5, cukorbetegben több
A _{1a1}	$\alpha_2\beta_2$ + különböző monoszacharidok	≈ 1–2
A _{1a2}		
A _{1b}		
A _{1e}		

Az egyes elválasztási módszerek kismértékben különböző eredményeket adnak, de a vércukortól függő A_{1c} frakció minden esetben jelen van.

azonosítottak. Közben azonban történt valami, ami felkeltette *Rahbar* más irányú érdeklődését. Két mintában, amelyek cukorbeteg egyénektől származtak, egy addig nem ismert sáv jelent meg. A jelenséget nem tudta megmagyarázni, de leköszölte,¹ és később célzott vizsgálatokkal több nem hemoglobinopátiás, normális vérképű cukorbetegben látta a számára ismeretlen sávot.

A továbbiakban *Rahbar*nak két szempontból is szerencséje volt: akkoriban Irán uralkodója *Reza Pahlavi* volt, akinek jó kapcsolatai voltak az amerikaiakkal és *Rahbar* munkássága nem volt ismeretlen az amerikai hematológusok és genetikusok között. Ezeknek köszönhetően kiutazhatott tanulmányútra az Egyesült Államokba, ahol rövid idő alatt sikerült megfejtieni az ismeretlen sáv titkát.

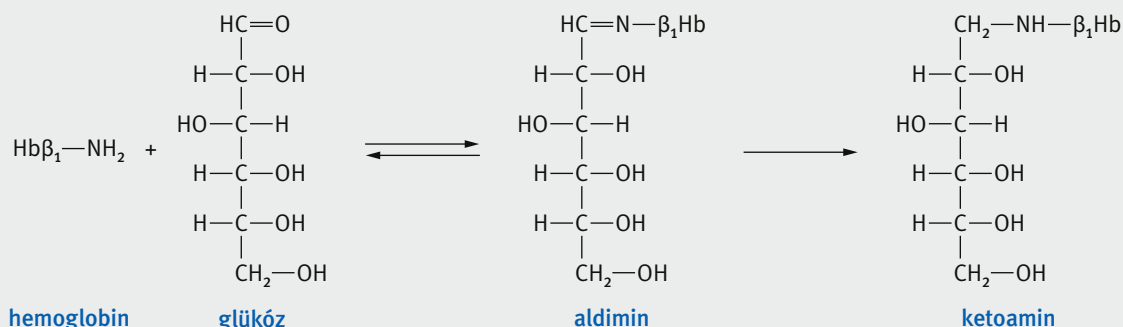
Az egészséges felnőtt emberek hemoglobinja majdnem teljesen homogén, 95 százalék a két alfa- és két béta-láncból álló HbA (A=adult). Emellett a kromatográfiás és elektroforézis szeparáció során néhány kis (minor) frakció is látható, többek között a HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c} és a HbA₂ (1. táblázat, 1. ábra). *Rahbar* és az amerikai kollégák együttműködése meghozta az eredményt: az ismertlen sáv azonos a HbA_{1c}-vel.^{2,3}

Az igazsághoz az is hozzátartozik, hogy *Rahbar* előtt mások is láttak valami szokatlant a cukorbeteg vörösvérsejtjeiben. *Huisman* és *Dozy* 1962-ben látták a sávot tolbutamiddal kezelt cukorbetegben, de ezt a tolbutamid hatásának tulajdonították.⁴ Egészséges emberek véréhez tolbutamidot adtak, és mivel nem történt semmi, a kísérleteket abbahagyták. Valami hasonlót látott Japánban *Shibata* is, de cikkét japán nyelven közzölte, amire Európában senki sem figyelt fel.⁵

HOGYAN LETT A FURCSA SÁVBÓL AZ ANYAGCSERE MINŐSÉGÉNEK ALAPVETŐ MUTATÓJA?

A további kutatások kiderítették, hogy a HbA_{1c} úgy keletkezik, hogy a glükóz két lépésben kapcsolódik a hemoglobin béta-láncának terminális aminosortjához, és a reakció második lépése gyakorlatilag irreverzibilis (2. ábra).^{6,7} Valójában ezt a reakciót (a cukrok aldehid és a fehérjék szabad aminosortjai között) már a huszadik század elején leírta *Maillard*.⁸ Az általa leírt reakció felelős többek között a nem hűtött kondenzált tej megsárgulásáért és a whisky különleges ízéért. Az így keletkezett reaktív termékeknek (advanced glycation endproducts, AGEs) szerepük van a diabetikus mikroangiopátia patogenezisében is.⁹

Ezekben az években nyilvánvalóvá vált, hogy a HbA_{1c} koncentrációja a cukorbeteg vércukrát retrospektív integrált módon tükrözi. Ezek után megjelentek a klinikai laboratóriumi gyakorlatban alkalmazható mérési módszerek, amelyek lehetővé tették a HbA_{1c} meghatározását a betegek nagy számában. Ennek az időszaknak a csúcspontja az American Diabetes Association (ADA) konferenciája volt 1993-ban Las Vegasban, amikor közzétették a Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) tanulmány eredményeit, amelyekből minden kétséget kizárva kiderült, hogy a jó vércukorkontroll (glikémiás kompenzáció) az alapja a cukorbetegség mikroangiopátiás szövdményei megelőzésének. Ezt az Egyesült Királyságban végzett UKPDS tanulmány is megerősítette kettes típusú cukorbetegben.^{10,11} Azóta tekintjük a HbA_{1c}-t a kezelési eredményesség „gold standardjának”, amelyet minden cukorbetegben évente legalább kétszer meg kell mérni.¹²



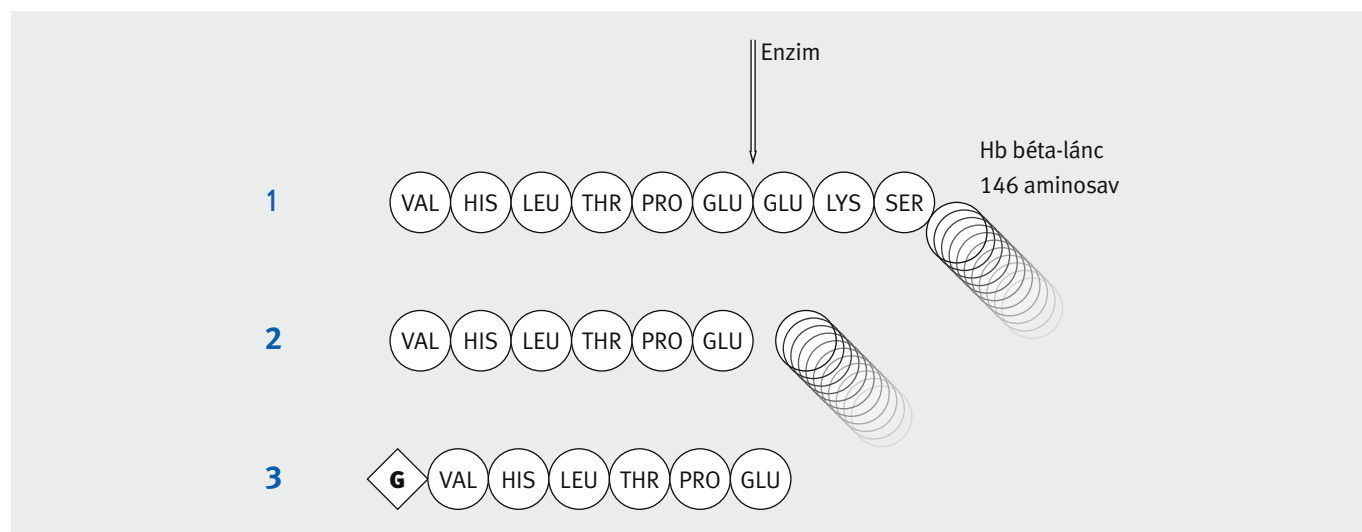
2. ábra. A glükóz kötődése a hemoglobin szabad aminosóportjához

Az első lépés reverzibilis, a második nem. A felnőtt emberi hemoglobinnak több szabad aminosóportja van, de a HbA_{1c} csak az a frakció, amelyben a béta-lánc végéhez kötött glükóz van.

I GOLD STANDARD, DE HOGYAN MÉRJÜK PONTOSAN?

A DCCT-t követő nagy örömjongásba belekerült egy kis öröm is, amikor a vizsgálatban alkalmazott mérési módszerek különbözőségét súlyos kritika érte.¹³ Ezek után az Egyesült Államokban, Svédországban és Japánban

nemzeti standardizációs programokat végeztek, de a végső megoldást az IFCC által a 90-es években elkezdett és 2002-ben befejezett nemzetközi standardizációs munkacsoportja hozta meg.^{14,15,16,17} Nem volt egyszerű dolguk, mert a HbA_{1c} nem hasonlít a laboratóriumokban rendszeresen mért anyagokra (glükóz, nátrium, kreatinin, fehérjék,



3. ábra. Az IFCC standardizáció alapelve

A standardizáció kiinduló anyaga a megtisztított HbA (1) béta-láncából proteolitikus enzimmel kivágott hexapeptid (2) és az ennek megfelelő peptid (3) a végén a kötött cukorral („G”). Az új egységek a terminális hexapeptidhez kötött glükóz koncentrációját adják meg millimólokban a teljes hemoglobin koncentrációjához (mólokban) viszonyítva.

2. táblázat. A HbA_{1c}-értékek szerinti vércukorkontroll egyes szintjei a régi és az új egységek szerint

Kontroll szintje	Egység	
	Régi (%)	Új (mmol/mol)
Jó	<6,5	<48
Elfogadható	6,5–7,5	48–60
Nem megfelelő	7,6–9,0	61–75
Rossz	>9,0	>75

A táblázat adatait csak általánosan lehet értelmezni és minden esetben össze kell hasonlítani a vizsgált beteg vércukorértékeivel. Az egyes ajánlások főleg a jó és az elfogadható tartományban különböznek egymástól. Az ADA legújabb ajánlása a például a 7% (53 mmol/mol) alatti értékeket tekinti jónak.

enzimek stb.), hanem egy nagy molekula (hemoglobin) kis megváltozott része (kötött glükóz az egyik lánc végén).

Az IFCC rendszer lényege, hogy az elsődleges standard a HbA_{1c}-ből kivágott, kitisztított hexapeptid lett a végén a kötött cukorral (3. ábra). Ma minden módszer erre van kalibrálva, ami azt jelenti, hogy az általános mérési előírásokat betartva ezekkel minden laboratóriumban azonos eredményeket kell kapni. Ezt a szakirodalom teljes nyomonkövethetőségnek (full traceability) nevezi. Az IFCC standardizációnak az is következménye lett, hogy a HbA_{1c} százalékban kifejezett értékeiről új egységekre kell áttérni, és ez az áttérés nem volt könnyű (máig sokan használják a régi egységeket) (2. táblázat).

A régi százalékos (DCCT) adatok átszámítása az újakra.

$$\text{HbA}_{1c} (\text{mmol/mol}) = 10,95 \cdot \text{HbA}_{1c} (\%) - 23,5$$

ez egy egyes rendű folyamat. A két folyamat kombinációja bonyolult, amit Beach 1979-ben oldott meg.¹⁸

A kinetikus modell egyenlete állandó vércukorszint esetében:

$$\text{HbA}_{1c} = 1 - (1 - e^{-t \cdot k \cdot g}) / (t \cdot k \cdot g),$$

ahol e a természetes logaritmus alapja ($\approx 2,718$); k a glikáció sebességi állandója ($1,86 \cdot 10^{-4}$ mmol/l/nap); g a vércukor koncentrációja (mmol/l); t a vörösvérsejtek élettartama, 120 nap.

A kinetikus modell egyenletei változó vércukorszint esetében:

$$\text{HbA}_{1c} = \{1 - [1 - 1/A + (1/A - 1 + X) \cdot Y] \cdot Z\} / (t \cdot k \cdot g),$$

$$X = e^{-k \cdot g \cdot (120 - t1)}, Y = e^{-k \cdot g \cdot (t1 - t0)}, Z = e^{-k \cdot g \cdot t0},$$

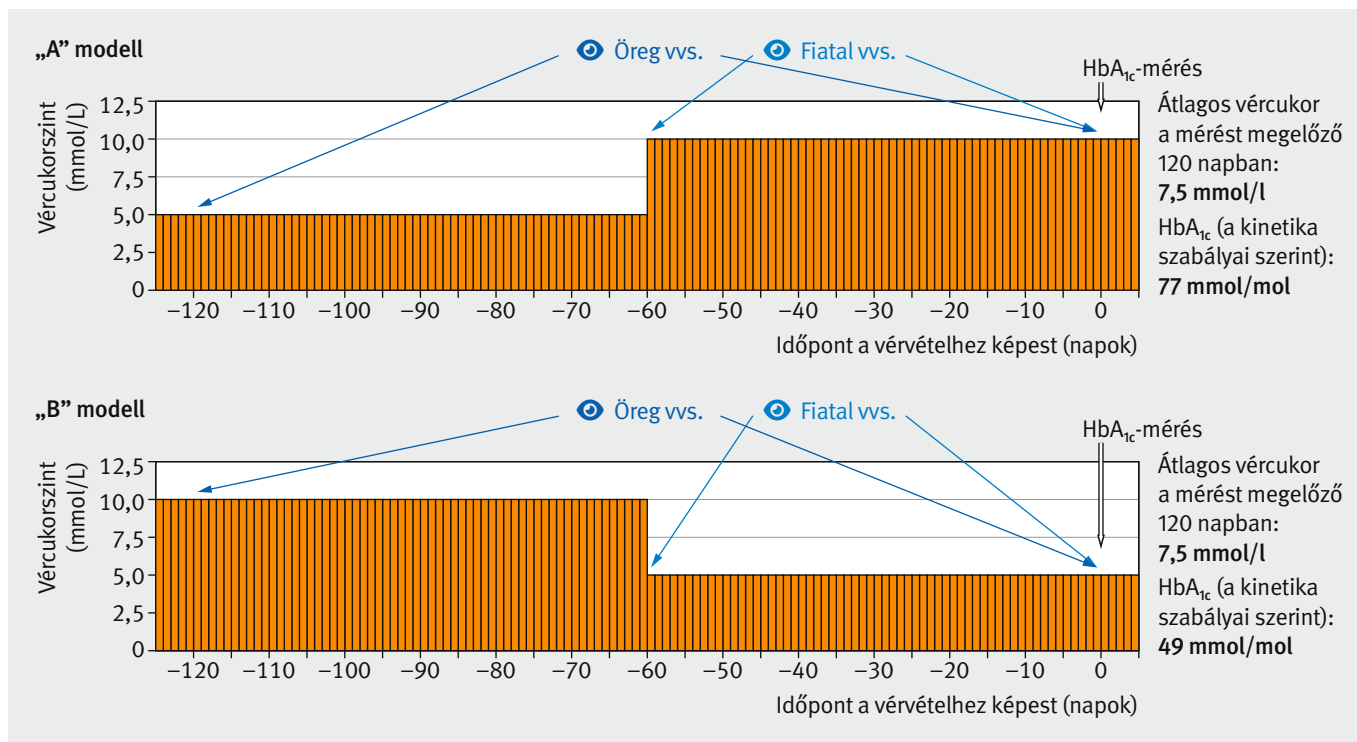
ahol A a vércukor emelkedése a hiperglikémiás időszakban az eredetihez viszonyítva (pl. 5 mmol/l-ről 15 mmol/l-re: $A=3$); e a természetes logaritmus alapja ($\approx 2,718$); k a glikáció sebességi állandója ($1,86 \cdot 10^{-4}$ mmol/l/nap); g a vércukor koncentrációja (mmol/l); $t0$ és $t1$ a hiperglikémiás időszak kezdete és vége (napokban – pl. a 30. naptól a 90. napig: $t0=30$, $t1=90$).

Munkacsoportunkban Futás Jenő matematikus kollégánk az egyenletek alapján számítógépes programot dolgozott ki a HbA_{1c} modellezésére.¹⁹ Ennek egy eredménye a 4. ábrán látható, és azt a meglepő eredményt adja, hogy a HbA_{1c} értéke függ attól, mikor történt a hiperglikémiás epizódus, régebben, vagy pedig röviddel a HbA_{1c} mérése előtt. Ennek megértésére nincs is szükség bonyolult egyenletekre, mert az ábrából nyilvánvaló, hogy a retrospektív torzítás

I A KINETIKA CSAPDÁJA

A HbA_{1c} értékelésében sokáig tartotta magát az a nézet, hogy az előző hónapok átlagos vércukrát tükrözi, ez azonban két okból is tévedés.

1. Az „átlagos” vércukornak nincs értelme mert például 4 és 12 mmol/l vércukornak ugyanaz az átlaga mint 7 és 9 mmol/l-nak, amelyek azonban nagyon különböző állapotok.
2. Az emberi vörösvérsejtek élettartama 120 nap, és ennek az értéknek kicsi a variabilitása. Az öreg vérsejtek állandó sebességgel cserélődnek le fiatalokra, ami szakmai nyelven egy nulla rendű kinetika. A glükóz kötődése a hemoglobinhoz viszont koncentrációfüggő,



4. ábra. A különböző időben történt hiperglikémiás epizódok modelljei

A HbA_{1c} mérése mind a két esetben a nyíllal jelzett időpontban történt. A két minta között az a különbség, hogy az „A” modellben a vérvétel előtti 60 napban a betegnek magas volt a vércukra, előtte pedig nem. A „B” modellben a beteg vércukra a mérés előtti két hónapban jó volt, de előtte magas.

magyarázata az, hogy az öregebb (61–120 napos) vörösvérsejtek „látták” az összes 120 nap vércukrát, ezeknek mindegy, melyik hiperglikémia mikor történt. A fiatalok (1–60 naposak) pedig csak ennek a felét, amelyik az egyik esetben magas volt, a másikonban nem.

Ennek a torzításnak fontos szerepe van a HbA_{1c}-értékek interpretációjában. Tudni kell, hogy a mérés előtti hiperglikémiák nagyobb hatással vannak a HbA_{1c}-re, mint a régebbiek. Azt is tudni kell, hogy a hipoglikémiáknak semmi hatása nincs a HbA_{1c} értékére, mert túl rövidek ahhoz, hogy ezt a glikáció lassú folyamata megérezze.^{20,21}

TWIST IN THE TALE, VAGY NEM LÁTJUK AZ ERDŐTŐL A FÁKAT?

A HbA_{1c}-mérések fontosságát ma már senki sem vitatja, de az eredmények helyes értékelésében még vannak

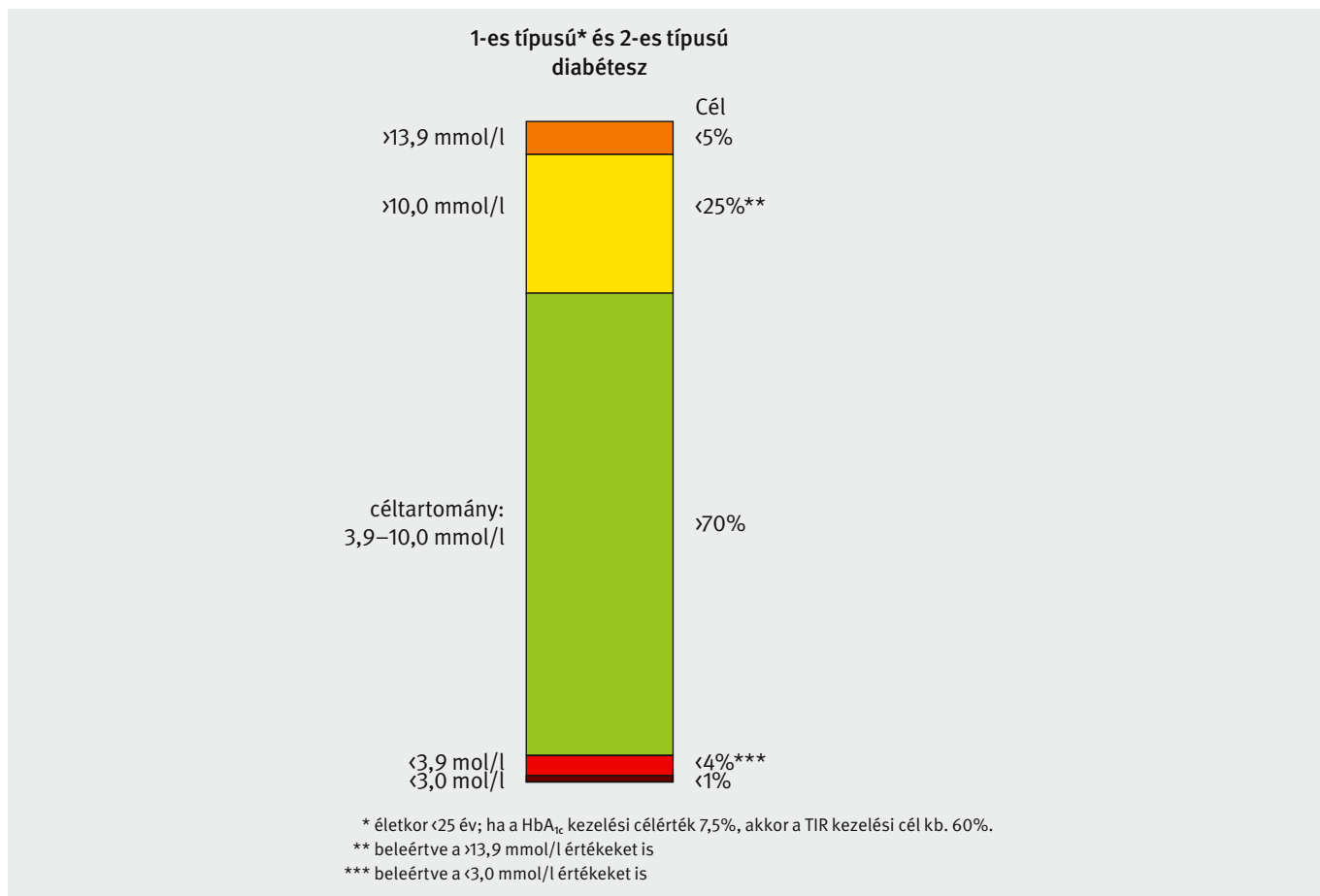
vitatott kérdések. Ezek főleg azokra az esetekre vonatkoznak, amikor a HbA_{1c} értéke nem felel meg a vércukorból számított adatoknak (konkordancia helyett diszkordancia van), és ekkor a kezelő diabetológus nem tudja, minek higgyen. Az irodalom ezt a problémát HbA_{1c}-résnek vagy glikációs indexnek nevezi. Ezekhez először a vércukorértékekből különböző egyenletek alapján ki kell számolni az így „megbecsült” HbA_{1c}-értéket (estimated HbA_{1c}, eHbA_{1c}), és azt összehasonlítani a mérttel. A kettő különbsége a HbA_{1c}-rés, értéke ideális konkordancia esetében nulla. Gyakrabban használják a két egység hányadosát, ez a glikációs index, amelynek értéke egyezés esetén közel van az egyhez. Sajnos a vércukor és a HbA_{1c} közötti diszkordancia jelenségre ma még nincs egyértelmű magyarázat.^{22,23,24} Munkacsoportunk a kérdést az előző részben leírt kinetikával próbálta magyarázni.²⁵ Sajnos, ebben a retrospektív analízisben csak a laboratóriumokban időközönként mért vércukorértékeket tudtuk viszonyítani

a HbA_{1c}-vel. Közben elterjedt a folyamatos cukormérés (continuous glucose monitoring, CGM), ami teljesen új megvilágításba helyezte a vércukorkontroll mutatóinak értékelését.^{26,27,28}

MOST MÁR LÁTJUK AZ ERDŐT ÉS BENNE A NAGY FÁKAT, A KIS BOKROKAT ÉS A GÖDRÖKET IS

A folyamatos cukormérés ma már széles körben elterjedt módszer, amelynek számos változata van,²⁹ és ma már nem csak az egyes típusú cukorbetegekben alkalmazzák. Az ötpercenkénti mérés naponta 288, hetente

több mint 2000 adatot szolgáltat, tehát a régebbi, rendelőintézetben, kórházban vagy otthoni vércukormérővel mért adatokkal ellentétben, amelyek pillanatképeket mutattak, egy folyamatos videófelvételhez hasonlítható, ami előtt semmi sem marad elrejtve. Ezzel pontosan azt a rést tölti ki, amit a HbA_{1c} nem mutat ki. Értékelése azonban nem egyszerű, mert amíg a HbA_{1c} egy számérték, addig a CGM adathalmazát át kell alakítani könnyen értelmezhető mutatókká. Ennek alapja ma három érték, amelyeket a szakirodalom TIR, TAR és TBR-nek nevezett el. A rövidítések mögött az a három időszak van, amelyben a cukorbeteg a normálshoz közeli tartományban van (time in range), magas a vércukra (time



5. ábra. A TIR, TAR és TBR célértékei, amelyek megfelelő vércukorkontrollt biztosítanak (forrás: Jermendy Gy [szerk.]. Diabetol Hung 2023; 31(5): 331-444.)

Az ajánlásokat rugalmasan kell értelmezni és individuális esetekben szigorúbb (pl. terhesség) vagy kevésbé szigorú (pl. idős kor) célokat kell kitűzni.

above range) vagy hipoglikémiája van (time below range) (5. ábra).³⁰ Az értékelő rendszerek megadják a vércukor ingadozásának a mértékét is, rendszerint mint az összes adat standard deviációja és variációs koefficiense (SD, CV), de ezek nem tükrözik megfelelő módon az ingadozásokat, amelyeknek valószínűleg fontos szerepük van a diabetes mellitus komorbiditásainak és idült szövődményeinek patogenezisében.^{31,32,33} A közeli jövőben várható a megoldása ennek a kérdésnek. Ez várhatóan lehetővé teszi majd a cukorbetegséggel kapcsolatos cukoranyagcsere-zavar integrált értékelését. Átvitt értelemben nem csak az erdőt (HbA_{1c}), de a fákat és bokrokat (hiperglikémiák) és a gödröket (hipoglikémiák) is látni fogjuk.³⁴

UTÓSZÓ

Rahbar professzort az 1979-es iszlám forradalom után ki-dobták a teheráni egyetemről, állítólag az uralkodó család-jával való szoros kapcsolata miatt. Családjával az Egyesült Államokba emigrált, ahol 2012-ben bekövetkezett haláláig a City of Hope Nemzeti Orvosi Központban (Duarte, Kalifornia) folytatta kutatásait. Segítette az ott élő perzsa közösséget is. Nem sokkal halála előtt Samuel Rahbar megkapta az Amerikai Diabétesz Szövetség kiemelkedő felfedezésért járó díját.³⁵ Három lánya sem esett messze a fájától: a legidősebb, Roya molekuláris biológiai kutatásokkal foglalkozik, Geeta általános orvos, a legfiatalabb, Firozeeh pedig fogorvos.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGE: késői glikációs végtermék (advanced glycation endproducts); **CGM:** folyamatos cukormérés (continuous glucose monitoring); **DCCT:** Diabetes Control and Complication Trial; **IFCC:** International Federation of Clinical Chemistry; **TAR:** céltartomány felett töltött idő (time above range); **TBR:** céltartomány alatt töltött idő (time below range); **TIR:** céltartományban töltött idő (time in range); **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study

IRODALOMJEGYZÉK

1. Rahbar S: An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968; 22(2): 296-298. doi:10.1016/0009-8981(68)90372-0
2. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM: Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969; 36(5): 838-843. doi:10.1016/0006-291X(69)90685-8
3. Holmquist WR, Schroeder WA: A new n-terminal blocking group involving a schiff base in hemoglobin A1c. *Biochemistry* 1966; 5(8): 2489-2503. doi:10.1021/bi00872a002
4. Huisman THJ, Dozy J: Studies on the heterogeneity of hemoglobin V. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J Lab Clin Med* 1962; 60: 302-319.
5. Shibata S, Miyaji T, Iuchi I: Hemoglobin M-Kurume: its identity with hemoglobin M-Saskatoon. *Acta Haemat Jap* 1962; 25: 690-694.
6. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, et al.: Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 67(1): 103-109. doi:10.1016/0006-291X(75)90289-2
7. Koenig RJ, Blobstein SH, Cerami A: Structure of carbohydrate of hemoglobin A1c. *J Biol Chem* 1977; 252(9): 2992-2997. doi:10.1016/S0021-9258(17)40461-3
8. Maillard LC: Action des acides aminés sur les sucres; formation des mélanoidines par voie méthodique. *Compt Rend Acad Sci* 1912; 154: 66-68. Francia.
9. Liu J, Pan S, Wang X, et al.: Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Eur J Med Res* 2023; 28: 553. doi:10.1186/s40001-023-01431-w
10. The DCCT 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* 1993; 329(14): 977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
11. Turner R: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Glycemic targets and hypoglycemia. Standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care* 2025; 48(Suppl): S128-S145. doi:10.2337/dc25-S006
13. Santiago JV: Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1993; 42(11): 1549-1554. doi:10.2337/diab.42.11.1549
14. Weykamp CW, Penders TJ, Muskiet FAJ, et al.: Evaluation of a Reference Material for Glycated Haemoglobin. *Clin Chem Lab Med* 1996; 34(1): 67-72. doi:10.1515/cclm.1996.34.1.67
15. Jeppson JO, Kobold U, Barr J, et al.: Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(1): 78-89. doi:10.1515/CCLM.2002.016
16. Mosca A, Goodall I, Hoshino T., et al.: Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC working group. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(8): 1077-1080. doi:10.1515/cclm.2007.246
17. Gillery P: A history of HbA1c through Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(1): 65-74. doi:10.1515/cclm-2012-0548

18. Beach KW: A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels. *J Theor Biol* 1979; 81(3): 547-561. doi:10.1016/0022-5193(79)90052-3
19. Rácz O, Varga S, Futás E, et al.: Simple algorithm for evaluation of glycaemic control based on the biokinetic model of haemoglobin glycation. In: XXIIIth International Karlsburg Symposium on Problems of Diabetes. Dresden, Germany 16th-18th October 1989. Abstract No. 2.10. pp. 28.
20. Rácz O: A HbA1c régi és szép új világa. *Diabetol Hung* 2008; 16(3): 239-248.
21. Jermendy Gy: HbA1c-meghatározás, glikált fehérjék. In: Jermendy Gy: Mérföldkövek a klinikai diabetológia fejlődésében – visszatekintés öt évtizedre. Medicina, Budapest 2022. pp. 7-16.
22. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, García Lopez JM, et al.: Estimation of the Glycation Gap in Diabetic Patients With Stable Glycemic Control. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2447-2450. doi:10.2337/dc11-2450
23. Hempe JM, Hsia DS: Variation in the hemoglobin glycation index. *J Diabetes Complications* 2022; 36(7): 108223. doi:10.1016/j.jdiacomp.2022.108223
24. Hempe JM Yang S, Liu S, Hsia DS: Standardizing the haemoglobin glycation index. *Endocrin Diab Metab* 2021; 4: e00299. doi:10.1002/edm2.299
25. Rácz O, Barkai L, Eigner G, et al.: A glikációs index lehetséges magyarázata a hemoglobinglikáció biokinetikus modellje alapján. *Orv Hetil* 2021; 162(41): 1652-1657. doi:10.1556/650.2021.32203
26. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.: International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631-1640. doi:10.2337/dc17-1600
27. Tozzo V, Genco M, Omololu SO, et al.: Estimating glycemia from HbA1c and CGM: analysis of accuracy and sources of discrepancy. *Diabetes Care* 2024; 47(3): 460-466. doi:10.2337/dc23-1177
28. Akturk HK, Battelino T, Castañeda J, et al.: Future of time-in-range goals in the era of advanced hybrid closed-loop automated insulin delivery systems. *Diabetes Technol Ther* 2024; 26(S3): 102-106. doi:10.1089/dia.2023.0432
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 7. Diabetes technology: Standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care* 2025; 48(Supplement_1): S146-S166. doi:10.2337/dc25-S007
30. Bedros JR, Jermendy Gy, Gaál Zs, et al.; Jermendy Gy (szerk.): Egészségügyi szakmai irányelv. A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetol Hung* 2023; 31(5): 331-444. doi:10.24121/dh.2023.20
31. Monnier L, Colette C, Owens DR: Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1094-1100. doi:10.1177/193229680800200618
32. Bibok Gy, Hosszúfalusi N: A glykémia variabilitás fogalma és jelentősége a mindennapi gyakorlatban. *Diabetol Hung* 2015; 23(2): 101-113.
33. Howsawi AA, Alem MM: Clinical implications and pharmacological considerations of glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nature Scient Rep* 2024; 14: 24062. doi:10.1038/s41598-024-74535-w
34. Rácz O: Progress in markers of glycaemic compensation of diabetes mellitus from Joslin, through DCCT study and to continuous glucose measurement. In: 3rd EAPF Congress, 'The Capital of Knowledge', University of East London, 3-5 April 2024, Book of abstracts. pp. 18.
35. Gebel E: The Start of Something Good: The Discovery of HbA1c and the American Diabetes Association Samuel Rahbar Outstanding Discovery Award. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2429-2431. doi:10.2337/dc12-1763