

# Könnun á stöðugleika glúkósa í þremur tegundum blóðsýnaglasa



**Þóra Guðrún Jónsdóttir**

Höfundur er lífeindafræðingur og starfar á vefjarannsókn á rannsóknarsviði LSH. [tgudrunj@gmail.com](mailto:tgudrunj@gmail.com)

*Greinin er byggð á ritgerð til diplómaprófs á meistarastigi í lífeindafræði og var lögð fram til varnar við HÍ í júní 2010.*

*Leiðbeinendur og meðhöfundar:*



**Gunnlaug Hjaltadóttir**  
Lífeindafræðingur MSc og starfar á klínískri lífeindafræðideild LSH. [ghjalta@landspitali.is](mailto:ghjalta@landspitali.is)



**Ingunn Þorsteinsdóttir**  
Læknir, sérfræðingur í klínískri lífeindafræði á klínískri lífeindafræðideild Landspítalans. [ingunnth@landspitali.is](mailto:ingunnth@landspitali.is)

Lykilord:  
Stöðugleiki glúkósa, glýkólýsa, FcMix, natríum flúoríð.

## Ágrip

**Inngangur:** Glúkósi lækkar í blóðsýnaglösum vegna glýkólýsu sem er einn helsti skekkjuvaldur í forgreiningarfasa glúkósamælinga. Klínískar rannsóknarstofur hafa notað ýmis verndunarefni í blóðsýnaglösum til að reyna að koma í veg fyrir glýkólýsu.

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (World Health Organisation, WHO) hefur gefið út alþjóðlegar leiðbeiningar um glúkósamælingar og greiningu á sykursýki. Forsenda fyrir rétttri sjúkdómsgreiningu á sykursýki er að mælingar á glúkósa í blóði séu stöðugar og nákvæmar.

**Markmið:** Að kanna stöðugleika glúkósa í mismunandi tegundum blóðsýnaglasa og leggja mat á hvort æskilegt væri að breyta vali á blóðsýnaglösum á klínískri lífeindafræðideild (KL) á Landspítala háskólasjúkrahúsi (LSH) út frá vitneskju um óstöðugleika glúkósa fyrir mælingu.

**Efni og aðferðir:** Úrtak rannsóknarinnar samanstóð af 30 heilbrigðum einstaklingum og 20 einstaklingum með sykursýki sem voru í eftirliti á göngudeild sykursjúkra á LSH. Blóðsýni voru tekin í mismunandi blóðsýnaglös úr hverjum þátttakanda: Glös með lithíum heparíni (Li-Hep), glös með geli, glös með natríum flúoríði (NaF) og glös með sítrati (FcMix). Blóðsýnaglös voru geymd við stofuhita í 2, 4 og 24 klukkustundir áður en þau voru skilin niður og glúkósi mældur. Glúkósastrykur úr mismunandi blóðsýnaglösum var borinn saman við glúkósastryk í viðkomandi viðmiðunarsýni. Viðmiðunarsýni voru tekin í Li-Hep glös sem voru sett í ísvatn strax eftir blóðtöku og skilin niður innan 10 mínútna.

**Niðurstöður:** Rannsóknin leiddi í ljós að stöðugleiki glúkósa er mismikill í mismunandi blóðsýnaglös. Glös sem innihalda FcMix virðast vera bestu glösin til að minnka áhrif glýkólýsu á niðurstöður glúkósamælinga. Æskilegt væri að skoða breytingu á vali á blóðsýnaglösum á Landspítalanum. Samkvæmt niðurstöðum þessara rannsókna væru FcMix glösin besti kosturinn þar sem glúkósi helst stöðugri í þeim samanborið við aðrar tegundir blóðsýnaglasa sem rannsakaðar voru.

## Inngangur

Glýkólýsa, niðurbrot glúkósa í blóðsýnaglös, er eitt helsta vandamál í forgreiningarfasa glúkósamælinga en í honum verða mun fleiri skekkjur en í greiningarfasa. Náðst hefur lágur fráviksstuðull (CV%) glúkósamælinga með tilkomu hátækni efnagreina á klínískum rannsóknarstofum. Framfarir hafa ekki verið þær sömu hvað varðar forgreiningarfasa. Lækkun á glúkósa í blóðsýnaglösum vegna glýkólýsu hefur verið rannsökuð lengi en framfarir hafa þó verið litlar síðustu ár þar sem natríum flúoríð (NaF) sem verndunarefni hefur verið álitid hindra glýkólýsu. Lækkun glúkósa í blóðsýnaglös er orsök einnar mestu skekkju við mælingar á glúkósa [1].

Mælingar á glúkósa eru notaðar til sjúkdómsgreiningar á sykursýki og til að finna þá

einstaklinga sem eru í áhættu á að fá sykursýki [1]. Nákvæm greiningarmörk eru notuð við sjúkdómsgreiningu á sykursýki. Áreiðanleg flokkun einstaklinga eftir þessum viðmiðum fer eftir nákvæmni glúkósamælinga á klínískum rannsóknarstofum [2, 3].

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (World Health Organisation, WHO) hefur sett fram í leiðbeiningum sínum að ekki skuli mæla glúkósa í sermi nema blóðkorn séu fjarlægð strax eftir að blóðsýni er tekið. Glýkólýsa mun að öðrum kosti eiga sér stað og glúkósa-gildi verða ófyrirsjáanlega lægri miðað við raunveruleg gildi. Einnig leggur WHO sérstaka áherslu á að verndunarefni gegn glýkólýsu í blóðsýnaglös komi ekki að öllu leyti í veg fyrir hana. Ef heilblóð er notað í glúkósamælingar skal mæla um leið eða

geyma sýnið í ísskáp (0-4°C) eða ísvatni þangað til mæling fer fram. Erfitt getur verið að uppfylla áður nefnd skilyrði á klínískum rannsóknarstofum þar sem sýnaþjöldi er mikill. Því hafa víða verið tekin í notkun blóðsýnaglös sem innihalda verndunarefni til að hindra glýkólýsu [4].

Seinustu áratugi hafa ýmis verndunarefni verið notuð, til dæmis NaF. Sýnt hefur verið fram á minnkun glýkólýsu í blóðsýnaglösum sem innihalda NaF og hefur notkun þeirra verið samþykkt af WHO [3, 4]. Stöðvun á glýkólýsu verður þó ekki fyrr en einni til fjórum klukkustundum eftir blóðsýnatöku [5]. Rannsóknir Stahl et al. hafa sýnt að NaF eitt og sér hamlar ekki glýkólýsu í blóðsýnaglösum á áreiðanlegan hátt. Einnig leiddi rannsókn þeirra í ljós að tími og hitastig væru kritískar breytur og geymsla blóðsýnis í ísvatni lengdi leyfilegan tíma milli blóðsýnatöku og niðurskiljunar sýnis [2]. Gambino et al. hafa sýnt fram á að stöðugleiki glúkósa eykst með notkun blóðsýnaglasa sem fyrst var lýst af Uchida et al. [5]. Þar lýsa þeir hvernig lækun á sýrustigi (pH) blóðs kemur fljótt í veg fyrir lækun sykurs í FcMix blóðsýnaglösum [6].

Á klínískri lífefnafræðideild (KL) á Landspítala háskóla-sjúkrahúsi (LSH) er nú notast við blóðsýnaglös með geli og glúkósi mældur úr sermi. Leitast er við að skilja blóðsýni niður innan klukkutíma frá blóðsýnatöku. Í sumum tilfellum er það þó ekki mögulegt þar sem blóðsýni berast ekki rannsóknarstofu svo fljótt eftir blóðsýnatöku. Á göngudeild sykursjúkra LSH er glúkósi aftur á móti mældur í heilblóði úr eyrnasnepli eða fingurgómi.

## Glúkósi

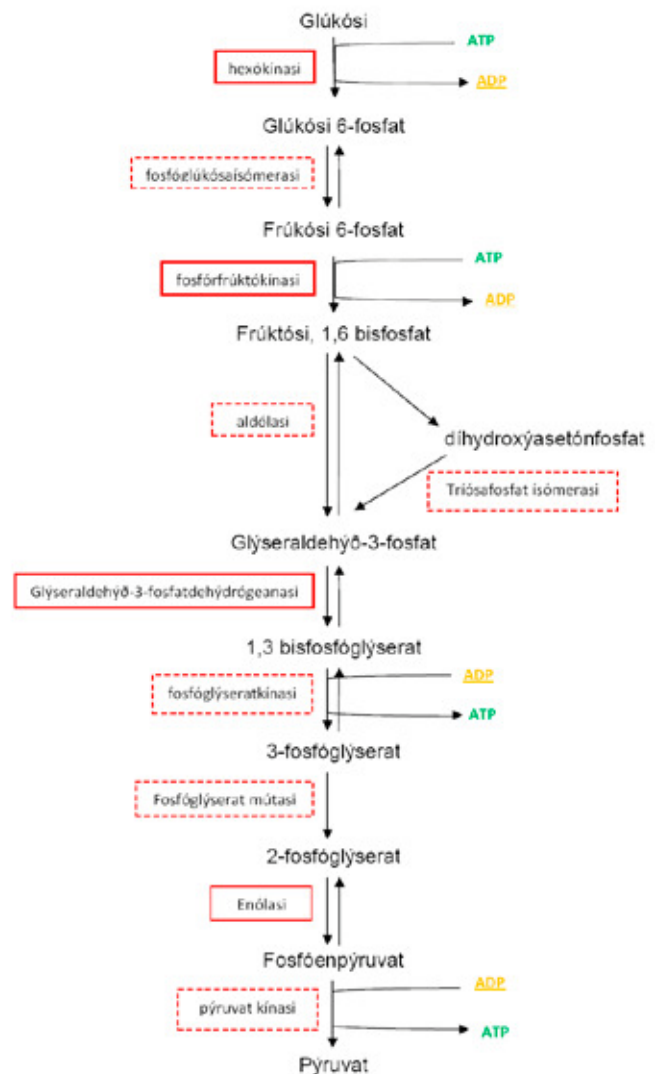
Glúkósi er einn aðal orkugjafi mannlíkamans og er uppruni hans í kolvetnissamböndum úr fæðu sem brotin er niður úr fjölsykrum í einsykrur. Niðurbrot fjölsykra hefst í munni með hjálp amýlasa og heldur áfram með hjálp ýmissa efna í gegnum meltingarveg. Í skeifu- og dausgörn (duodenum og ileum) eru kolvetni komin á form einsykrunga, það er frúktósa, galaktósa og glúkósa. Sykur á formi einsykrunga frásogast með virkum, orkukræfum flutningi [7]. Þessi flutningur gerist með tilstilli flutningsganga í frumuhimnum úr glýkópróteinum, og gera þau glúkósa kleift að komast inn í frumur þrátt fyrir að styrkur insúlíns og glúkósa sé mjög lágur. Í frumum líkamans er glúkósa breytt í glúkósa-6-fosfat (G6P). Þetta efnahvarf er hvatað af hexókinasa og glúkókinasa í lifur og brisi. Þessi breyting er orkukræf og frá G6P getur glúkósi farið í fjóra mismunandi efnaskiptaferla og er glýkólýsa einn þeirra [8].

## Glýkólýsa

Glýkólýsa, „Embden-Meyerhof pathway,“ er það ferli þegar glúkósa eða öðrum hexósa er sundrað í píruvat við loftfirrtar aðstæður [7]. Í glýkólýsu eru samtals tíu efnahvörf sem hvert um sig er hvatað af mismunandi ensímum og eiga sér stað í umfrymi flestra frumna líkamans, sjá mynd 1. Glúkósi, sem inniheldur sex kolefni, er klofinn í tvö mól af píruvati sem hvort um sig inniheldur þrjú kolefni. Fyrir eitt mól af glúkósa þarf tvö mól af adenó-

þrifosfati (Adenosin triphosphate, ATP) til að efnaskiptaferlið geti átt sér stað [8]. ATP er eins konar orkumiðill líkamans. Orkan felst í tengjum milli fosfathópa sem leysist úr læðingi þegar tengi eru rofin og verður sameindin þá að adenósíntvífosfati (Adenosin diphosphate, ADP) eða adenósíneinfosfati (Adenosin monophosphate, AMP). Þetta virkar einnig í hina áttina, svo að orkan geymist þegar tengin eru mynduð [9]. Seinna í glýkólýsu myndast fjórar einingar ATP og er því heildarútkoman tvö ATP fyrir hvert mól af glúkósa. Pýruvat sem myndast er síðan umbreytt í önnur efni sem flutt eru út úr frumum, til dæmis breytt í laktat í vöðva þegar þess er þörf [8].

Af tíu efnahvörfum í glýkólýsu eru þrjú þeirra óafturkræf. Ef ensím er ekki til staðar til að hvata næsta efnahvarf hleðst viðkomandi efni upp, sjá mynd 1 [8].



**Mynd 1.** Skematísk mynd af glýkólýsu sem samanstendur af tíu efnahvörfum sem felast í að breyta glúkósa í píruvat. Ensím sem hvata þessi efnahvörf eru inni í rauðum heilum kössum eða punktalínum. Þau verndunarefni sem til eru í dag virka á ensímin sem eru í rauðum heilum kössum. ATP = Adenosin triphosphate, ADP = Adenosin diphosphate og AMP = Adenosin monophosphate.

Hraði glýkólýsu fer aðallega eftir fjölda hvíttra blóðkorna en einnig eftir fjölda rauðra blóðkorna og blóðflagna [7, 13]. Glýkólýsa fer helst fram í þessum frumum og því fleiri sem þær eru því meiri verður lækkun á glúkósa. Hraði glýkólýsu í rauðum blóðkornum er háður Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, öðru nafni Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpa. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasinn er staðsettur í frumuhimnu rauðra blóðkorna og flytur efni, meðal annars glúkósa, inn í frumur með orkukræfum flutningi. Í sykursjúkum er Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasinn með minni virkni sem veldur því að glýkólýsa í sykursjúkum er hægari en í þeim sem ekki eru sykursjúkir [15].

### Sykursýki

Sykursýki er efnaskiptasjúkdómur sem einkennist af afbrigðilegum efnaskiptum kolvetna sem veldur því að styrkur glúkósa í blóði er of hár. Sykursýki er gróflega skipt í tvær gerðir út frá orsökum, tegund 1 og tegund 2. Auk þessara tveggja tegunda er til meðgöngusykursýki og sykursýki vegna annarra undirliggjandi sjúkdóma eða erfðagalla (secondary diabetes).

Almenn einkenni sykursýki eru aukinn þorsti, endurteknar sýkingar, ofsamiga (polyuria) og óútskýrt þyngdar-tap. Einstaklingar með sykursýki tegund 2 eru yfirleitt með mildari einkenni [7].

WHO skilgreinir greiningarmörk glúkósa fyrir sykursýki á glúkósagildi í plasma og eru þau í sífelldri endurskoðun. Þeir einstaklingar sem mælast  $\geq 7,0$  mmól/L í tveimur óháðum mælingum á fastandi blóðsykri,  $\geq 11,1$  mmól/L í einni handahófsmælingu á blóðsykri eða  $\geq 11,1$  mmól/L eftir tveggja klukkustunda sykurþolspróf eru sjúkdómsgreindir með sykursýki. Einnig er hægt að greina sykursýki ef dæmigerð einkenni eru til staðar ásamt einungis einni glúkósamælingu sem fellur undir ofangreind viðmið. Áreiðanleiki sjúkdómsgreiningar fer eftir nákvæmni glúkósamælinga á klínískum rannsóknarstofum og hvernig sýni eru meðhöndluð í forgreiningarfasa [4].

### Heildarferli lífefnarannsókna

Heildarferli lífefnarannsókna samanstendur af þremur fös-um. Það er skilgreint sem sá tími sem líður frá ákvörðun um blóðsýnatöku úr sjúklingi og þangað til niðurstöður berast lækni. Heildarrannsóknarferli er skipt í: forgreiningarfasa, greiningarfasa og eftirgreiningarfasa.

Forgreiningarfasi er skilgreindur sem sá tími sem líður frá því að læknir ákveður að taka blóðsýni og lýkur þegar mæling á lífefni hefst. Undir þennan hluta fellur pöntun rannsókna, persónustaðfesting sjúklings, blóðsýnataka, meðhöndlun blóðsýnis, niðurskiljun og fleira [11].

Greiningarfasi, í honum fer mæling lífefna fram, er sá fasi heildarrannsóknarferlis sem gefinn hefur verið mestur gaumur síðustu áratugina. Stöðlun, sjálfvirkni og tækni-legal framfarir hafa dregið úr skekkjum og þar af leiðandi eru mælingar á lífefnum orðnar nákvæmari en áður. Í eftirgreiningarfasanum eru niðurstöður lífefnarannsókna samþykktar í tölvu- og upplýsingakerfi klínískra rannsóknarstofa og þeim komið til viðkomandi lækni sem síðar kemur þeim til sjúklings [11].

### Forgreiningarfasi glúkósamælinga

Meðhöndlun blóðsýna fyrir glúkósamælingar hefur verið könnuð lítillega undanfarin ár en ekki jafn mikið og ætla mætti. Því er kannski helst um að kenna að talið hefur verið að NaF kæmi í veg fyrir glýkólýsu í blóðsýnaglös-um í forgreiningarfasa glúkósamælinga. Glýkólýsa í blóðsýnaglös-um veldur meiri skekkju á niðurstöðum glúkósamælinga fyrstu tvær klukkustundirnar eftir blóðsýnatöku heldur en skekkjur í greiningarfasa glúkósamælinga [1]. Ef miðað er við allt að 2,6 % CV á glúkósamælingum í greiningarfasa þá getur styrkur glúkósa lækkað um allt að 5-10% og jafnvel meira á einum til tveimur klukkutímum eftir blóðsýnatöku [1, 7].

Hægt er að minnka skekkju sem verður vegna breytilegs tíma frá blóðsýnatöku og þangað til blóðsýni er skilið niður með ýmsum verndunarefnum í blóðsýnaglös-um en þau hindra glýkólýsu og gera styrk glúkósa stöðugan í blóðsýnaglös-um. Mismikið niðurbrot glúkósa vegna notkunar mismunandi verndunarefna í blóðsýnaglös-um getur hafa valdið því að gildi glúkósa eru talin sveiflast mun meira líffræðilega hjá sama einstaklingi en raunin er [1].

Rannsóknir Sack's et al. sýna að glúkósi lækkar um 5-7% á klukkutíma meðan blóðsýnaglas er óniðurskilið við stofuhita [7]. Sumar rannsóknir segja lækkunina vera fasta tölu eða 0,5 mmól/L á klukkutíma [2, 12]. Glýkólýsa er hraðari í nýburum þar sem efnaskiptahraði rauðra blóðkorna í þeim er meiri [13]. Lækkun á glúkósa hjá nýburum getur verið allt að 24% á klukkustund og þá sérstaklega ef fjöldi blóðflagna og rauðra- og/eða hvíttra blóðkorna er aukinn [14].

### Styrkur glúkósa í mismunandi blóðsýnum

Styrkur glúkósa er 12-15% lægri í heilblóði borið saman við plasma. Glúkósagildi úr plasma með heparín sem storkuvara er sagt vera 5% lægra en í sermi [16]. Samkvæmt Gambino et al. er styrkur glúkósa í plasma hins vegar 0,9% hærri en í sermi [5]. Ósamræmi er á milli rannsókna hversu miklu munar. Einnig er um 7% munur hvað glúkósi er hærri í slagæðablóði en bláæðablóði [4].

### Verndunarefni gegn glýkólýsu

Ýmis efni virka gegn glýkólýsu og sum þeirra virka einnig sem storkuvarar. Blóðsýnaglös sem nú eru notuð til mælinga á glúkósa eru ýmist með eða án verndunarefna. Hingað til hefur NaF verið mest notað sem verndunarefni gegn glýkólýsu en gildi þess hefur þó verið ofmetið þar sem virkni þess hefst ekki að fullu fyrr en fjórum tímum eftir blóðsýnatöku [17].

### NaF

Flúoríð hindrar enólasa sem er níunda ensímið af tíu í glýkólýsu, sjá mynd 1. Virkni þess hefst ekki strax og rannsóknir hafa sýnt að það nær ekki fullri virkni fyrr en að fjórum tímum liðnum [5]. Hindrunin á sér stað í návist ólífræns fosfats. Kenning er um að flúorfosfatjón sem binst síðar við magnesíum myndi flóka með enólasa og geri það óvirkt [18]. Ensím fyrr í glýkólýsu eru enn virk

þegar enólasi hefur verið hindraður og halda áfram að brjóta niður glúkósa þangað til hvarfefni eru uppurin [5]. Flúoríð veldur hemólýsu í réttu hlutfalli við styrk þess. Hemólýsan eykst einnig því lengur sem líður frá sýnatöku þar til blóðsýni er skilið niður [14].

Samkvæmt Chan et al. virkar NaF sem hægvirkt verndunarefni gegn glýkólýsu. NaF hefur enga virkni fyrsta klukkutímamann en NaF er alveg farið að virka gegn glýkólýsu eftir fjóra klukkutíma og helst sú verndun í þrjá sólarhringa. Þar sem virknin er engin fyrsta klukkutímamann er óþarfi að nota blóðsýnaglös sem innihalda NaF ef sýnið er mælt innan þess tíma [19].

#### Sítrat (FcMix)

Notkun á sítrati sem verndunarefni var kynnt árið 1987 af Uchida et al. og felst sú aðferð í sýrustigslækkun í blóði. Ákjósanlegt pH flestra ensíma er 8,0. Hexókinasi og fosfórfúktasi, lykilensím glýkólýsu, hafa litla sem enga virkni á bilinu pH 5,3-5,9 svo glýkólýsa stöðvast. Viðkomandi sýra þarf að halda pH á áður nefndu bili, valda sem minnstri hemólýsu og hafa ekki truflandi áhrif á glúkósamælingu.

Rannsókn þessi var gerð með sítrónusýru en hún var talin standast þessar kröfur. Einnig var notað þrínatríum sítrat, NaF og disódium ethylenediamine tetraacetate (Na<sub>2</sub>-EDTA) [20]. Na<sub>2</sub>-EDTA var notað sem storkuvari og gripkló fyrir magnesíum sem stöðvar ensím virkni enn frekar [5, 20]. Hlutföll efnanna voru höfð 3,4; 1,6; 4,8 og 0,2 í þeirri röð sem þau eru talin upp hérna að ofan og var styrkur þessarar FcMix blöndu hafður 1,0 g/L. Talið var að sýring stöðvaði glýkólýsu í 8 tíma við 25°C. Við þetta miklar breytingar á pH fara frumur í lostástand. Með tímanum venjast þær þessum breytingum og þá hefst glýkólýsan á ný. NaF var sett í blóðsýnaglösin til að taka við sem verndunarefni þegar sýringin var hætt að virka. Lækkað pH hafði ekki áhrif á þrjár helstu mæliaðferðir fyrir glúkósa. Lækkun á pH hefur aftur á móti áhrif á styrk ATP í rauðum blóðkornum sem hefur áhrif á osmótískan þrýsting og getur valdið hemólýsu [20].

Gambino et al. gerðu samanburðarrannsókn á blóðsýnaglösum sem innihéldu blöndu af NaF og natríum oxalati annars vegar og FcMix hins vegar. FcMix er sama blanda og Uchida et al. notaðu og lýstu en styrkur efnanna var hafður rúmlega sjöfaldur eða 7,5 g/L. Niðurstaða Gambino et al. var að glúkósamælingar úr FcMix glösum skiluðu nákvæmstu glúkósamælingum þar sem þau kæmi í veg fyrir niðurbrot glúkósa álíka vel og að blóðsýni væru látin í ísvatn [5].

#### Markmið

Ákveðið var að kanna stöðugleika glúkósa í þremur gerðum blóðsýnaglasa: blóðsýnaglös með geli þar sem þau glös eru notuð við glúkósamælingar á LSH og blóðsýnaglös sem innihalda verndunarefni: NaF þar sem það hefur verið helst notað sem verndunarefni gegn glýkólýsu og FcMix þar sem rannsókn sýndi góðar niðurstöður.

## Efni og aðferðir

### Þátttakendur

Þátttakendur í rannsókninni voru 50 talsins: 30 heilbrigðir starfsmenn KL LSH í Fossvogi (Fv) og 20 sykursýkissjúklingar sem voru í eftirliti á göngudeild sykursjúkra á LSH. Skilyrði fyrir þátttöku sjálfboðaliða var að vera á aldursbilinu 20-64 ára. Fengið var leyfi frá siðanefnd LSH, yfirlækni KL LSH og tilkynning um rannsóknina var send til Persónuverndar.

### Tegundir blóðsýnaglasa

Í rannsókninni voru notaðar fjórar gerðir af blóðsýnaglösum, ýmist með eða án verndunarefna.

1. *Lithíum beparín blóðsýnaglös (Li-Hep) (VACUETTE® LH Lithium heparin. Framleiðandi: Greiner bio-one, Kremsmunster, Austria). Li-Hep blóðsýnaglös eru búðuð að innan með lithíum beparíni. Blöndun við blóð orsakar virkni antitbrombíns sem hindrar blóðstorknun [21].*
2. *Blóðsýnaglös með geli (VACUETTE® Z Serum Clot Activator blóðsýnaglös. Framleiðandi: Greiner bio-one, Kremsmunster, Austria). Gel-blóðsýnaglös eru búðuð að innan með örsmáum kísilögnum sem braða storknun blóðsins. Í botni glasanna er gel sem flyst á milli sermis og frumubluta (blóðkorna) við niðurskiljun vegna mismunandi eðlisþyngdar. Gelið kemur í veg fyrir leka frumuinnibalds út í sermi sem gerir það að verkum að hægt er að geyma sermi í upprunalegu glasi [21].*
3. *NaF blóðsýnaglös (VACUETTE® FX Sodium Fluoride / Potassium Oxalat. Framleiðandi: Greiner bio-one, Kremsmunster, Austria). NaF blóðsýnaglös innihalda bæði NaF og kalíum oxalat (KOx). NaF verkar sem verndunarefni gegn glýkólýsu en KOx sem storkuvari [21].*
4. *FcMix blóðsýnaglös (Venosafe® Glycemia. Framleiðandi: Terumo Europe NV, Lauren, Belgíum). FcMix blóðsýnaglös innihalda svokallaða FcMixture sem er sambland af sítrónusýru, þrínatríumsítrat, NaF og Na<sub>2</sub>-EDTA en framleiðandi gefur ekki upp blutfall á milli efna. Notuð er 7,5 g af þessari blöndu á móti hverjum lítra af blóði og er hún á formi hvítra korna í blóðsýnaglas [5].*

### Blóðsýnataka úr þátttakendum

Tíu blóðsýnaglös voru tekin úr hverjum þátttakanda í eftirfarandi röð: þrjú gelglös, eitt Li-Hep, þrjú NaF glös og þrjú FcMix glös. Li-Hep blóðsýnaglas frá hverjum þátttakanda var notað sem viðmiðunarsýni fyrir glúkósa-styrk. Blóð var tekið í glösin í þessari ákveðnu röð til þess að draga úr smitun storkuvara og verndunarefna í þau blóðsýnaglös sem á eftir koma.

Blóðsýnataka úr þátttakendum var framkvæmd samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðendum og almennum verklagsreglum um blóðsýnatöku.

### Meðhöndlun sýna fyrir mælingu

Blóðsýnaglös með og án verndunarefna fyrir glýkólýsu voru geymd í uppréttri stöðu við 25°C og skilin niður eftir mislangan tíma, við mismunandi hraða (revolution per minute, RPM), hitastig og í mislangan tíma, sjá töflu I. Viðmiðunarsýni þátttakenda voru strax sett í ísvatn að lokinni blóðsýnatöku og skilin niður innan 10 mínútna í kældri skilvindu. Plasma var tekið ofan af viðmiðunarsýnum og látið í plastglös og geymd í ísskáp. Farið var eftir leiðbeiningum framleiðanda blóðsýnaglasa um hraða og tímalengd niðurskiljunar en hitastigs var ekki getið í leiðbeiningum.

Eftir að blóðsýnaglös höfðu verið skilin niður var plasma/sermi tekið ofan af og látið í lítil plastglös og þau geymd við 0-4°C. Plasma/sermissýni voru tekin úr kæli um tveimur tímum fyrir mælingu svo þau næðu stofuhita. Plasma/sermissýni voru ekki mæld sama dag en alltaf innan fimm daga frá því að þau voru tekin en það er innan þeirra marka sem framleiðandi hvarfefna (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, USA) gefur upp.

Framleiðandi Vitros tækisins mælir með að glúkósi sé mældur úr blóðsýnaglösnum sem innihalda Na<sub>2</sub>-EDTA, heparín eða NaF/KOx storkuvara [22]. Plasma/sermissýni skulu hafa náð stofuhita, 18-28°C, áður en þau eru mæld. Plasma/sermissýni sem ætluð eru til glúkósamælinga geymast í kæli (2-8°C) í allt að sjö daga eftir að búið er að skilja þau niður og taka plasma/sermi ofan af [22].

### Mælingar á glúkósa

Mælingar á glúkósa í plasma/sermissýnum voru framkvæmdar á Vitros® 250 efnagreini á KL LSH-Fv (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, USA). Vitros® 250 efnagreindir notast við glúkóshvarfefnaskífur sem byggjast á þurrkemíutækni. Í hvarfefnaskífur eru öll þau hvarfefni sem nauðsynleg eru fyrir mælingu á glúkósa [22]. Hver glúkósamæling var framkvæmd tvisvar sinnum. Stýrisýni voru ekki mæld sérstaklega áður en glúkósamælingar voru framkvæmdar þar sem þau eru mæld daglega á KL LSH-Fv.

### Truflandi þættir greiningaraðferðar

Katalasi sem losnar úr rauðum blóðkornum við hemólýsu í blóðsýni veldur skekkju í niðurstöðum glúkósamælinga. Skekkjan er í réttu hlutfalli við magn hemólýsu í sýni. Ef sýni er geymt minnkar virkni katalasans svo skekkja af

völdum hans minnkar. Í nýju blóðsýni þegar katalasi er enn virkur má búast við 10% lægri styrk glúkósa þegar styrkur hemóglóbíns í niðurskildu sýni er 2,5 g/L. Aftur á móti ef sýni er orðið það gamalt að katalasi hefur misst virkni sína getur glúkósinn mælst 10% hærri vegna hemólýsu.

Lípemía getur truflað mælingar á glúkósa. Þá hefta fitusýrur aðgang súrefnis að hvarfefnalögum glúkóshvarfefnaskífur svo hvarfið truflast. Til að leiðrétta skekkjuáhrif lípemíu skal þynna slík sýni um helming fyrir mælingu [22].

### Stöðlun mæliaðferðar og gæðaeftirlit

Greiningaraðferð glúkósa er stöðluð með tilliti til hexókinasa viðmiðunaraðferðar og farið var eftir aðferðarlýsingu EP9 frá National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Nákvæmni aðferðar var metin með aðferðarlýsingu EP5 frá NCCLS. Samkvæmt framleiðanda er CV% á glúkósamælingum hjá klínískum rannsóknarstofum gefið upp sem 1,7% á lægra stýrisýni, gildi þess var að meðaltali 4,8 mmól/L. CV% á hærri stýrisýni, sem var að meðaltali 15,9 mmól/L, var 1,4% [22].

Á KL LSH-Fv eru stýrisýni (með þekktum lágum og háum gildum) mæld daglega á öllum lífefnarannsóknunum sem framkvæmdar eru á deildinni en mæling þeirra er hluti af innra gæðaeftirlitskerfi deildarinnar. CV% var reiknuð út frá glúkósamiðgildum stýrisýna á rúmlega þriggja mánaða tímabili (01.01.2010-14.04.2010). Á lágu stýrisýni við glúkósamiðgildi 4,46 mmól/L (4,12-4,58 mmól/L) reyndist CV% vera 1,18% en á háu stýrisýni við glúkósamiðgildi 16,54 mmól/L (15,68-16,88 mmól/L) reyndist CV% vera 1,2%.

KL LSH-Fv er þátttakandi í ytra gæðaeftirliti á mælingum lífefnarannsóknna hjá Labquality í Finnlandi. Plasma/sermissýni með óþekktum gildum eru send til mælingar á deildinni til að athuga hvort mælingar séu innan skekkjumarkna. CV% á niðurstöðum glúkósamælinga á sýnum frá Labquality 2009-2010 var innan þeirra 6% skekkjumarkna sem krafist er.

### Úrvinnsla gagna og tölfraedi

Við tölfraeðilega útreikninga var stuðst við Microsoft Office Excel 2007 og GraphPad Prism 5 tölfraeðiforrit (kynningarútgáfa) (Framleiðandi: GraphPad Software, Inc.). Samanburður á meðaltals niðurstöðum glúkósa úr

Tafla I. Niðurskiljun á blóðsýnaglösnum þátttakenda miðað við hraða, hitastig, tímalengd og tíma frá sýnatöku.

Tegund blóðsýnaglasa	Teg. sýnis	Tími niðurskiljunar eftir sýnatöku (klst.)	Hraði (RPM)	Tími (mín.)	Hitastig (°C)
Li-Hep	Plasma	Ca. 0,17	3306	5	4
NaF glös	Plasma	2, 4 og 24	3453	5	4
FcMix glös	Plasma	2, 4 og 24	2730	10	4
Gelglös	Sermi	2, 4 og 24	3000	10	20

**Tafla II.** Kynjablutfall, meðalaldur, lægsta- og hæsta glúkósagildi ásamt miðgildi glúkósa.

Hópur	Fjöldi kvenna	Fjöldi karla	Meðalaldur (ár)	Lægsta glúkósagildi (mmól/L)	Hæsta glúkósagildi (mmól/L)	Miðgildi glúkósa (mmól/L)
Allt úrtakið	32 (66%)	18 (34%)	46,0	4,6	19,9	5,7
Sykursjúkir	5 (25%)	15 (75%)	41,8	4,6	19,9	10,9
Heilbrigðir	27 (90%)	3 (10%)	48,9	4,7	7,0	5,2

**Tafla III.** Breyting á meðal glúkósagildi í mmól/L í mismunandi blóðsýnaglössum á mismunandi tímum eftir blóðsýnatöku.

	Viðmiðunarglös 0,17 klst.	Gelglös 2 klst.	Gelglös 4 klst.	Gelglös 24 klst.	NaF glös 2 klst.	NaF glös 4 klst.	NaF glös 24 klst.	FcMix glös 2 klst.	FcMix glös 4 klst.	FcMix glös 24 klst.
Allt úrtakið	7,7	7,1*	6,8*	4,8*	7,1*	7,1*	7,0*	7,9*	7,9*	7,8*
Sykursjúkir	11,3	10,7*	10,3*	8,0*	10,6*	10,5*	10,3*	11,5	11,5	11,4
Heilbrigðir	5,3	4,7*	4,5*	2,7*	4,8*	4,8*	4,7*	5,5*	5,5*	5,4*

\*Þær niðurstöður eru stjórnumerktar sem sýna tölfræðilegan marktækan mun (p-gildi  $\leq 0,05$ ).

mismunandi blóðsýnaglössum var gert með þöruðu t-prófi (Student's t-test) sem gert var í GraphPad Prism 5 tölfræðiforriti. Gröf og aðrir tölfræðilegir útreikningar voru gerðir í Microsoft Office Excel 2007. Við túlkun á niðurstöðum t-prófa gildir, ef p-gildi  $\leq 0,05$  eru taldar meiri en 95% líkur á því að tölfræðilegur marktækur munur sé á milli glúkósagilda úr mismunandi blóðsýnaglössum.

## Niðurstöður

Niðurstöður glúkósamælinga frá 50 þátttakendum voru á bilinu 4,6-19,9 mmól/L. Upplýsingar um kynjablutfall og meðalaldur úrtaks ásamt hæsta og lægsta gildi glúkósa og miðgildi glúkósa sjást í töflu II.

## Dreifing glúkósagilda úr viðmiðunarsýnum

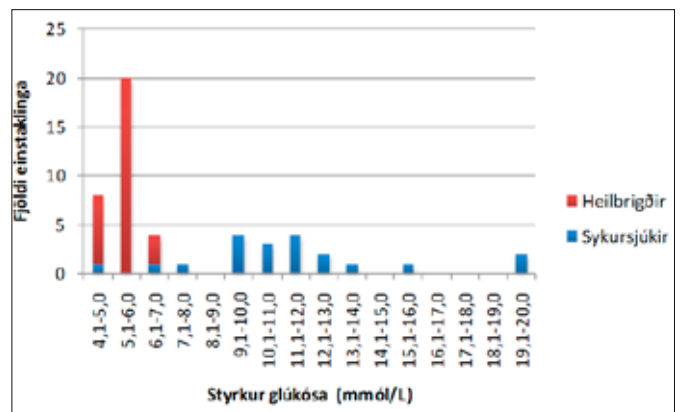
Glúkósagildi úr viðmiðunarsýnum þátttakenda dreifast á skalanum 4,6 til 19,9 mmól/L, sjá mynd 2.

## CV% glúkósamælinga milli tveggja mælinga

CV% var reiknuð út frá tví mælingum á glúkósagildum úr mismunandi blóðsýnaglössum og reyndist vera 0,69%. Allar glúkósamælingar úr rannsókninni voru teknar með í þennan útreikning. Staðalfrávik meðaltals mismunur var 0,051.

## Samanburður á glúkósastyrk milli blóðsýnaglasa

Glúkósastyrkur úr viðmiðunarsýnum var borinn saman við niðurstöður á glúkósastyrk úr mismunandi tegundum

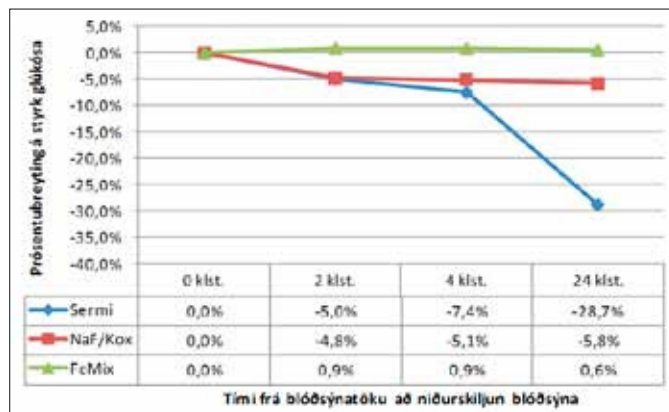


**Mynd 2.** Dreifing glúkósagilda í viðmiðunarsýnum þátttakenda, heilbrigðir og sykursjúkir.

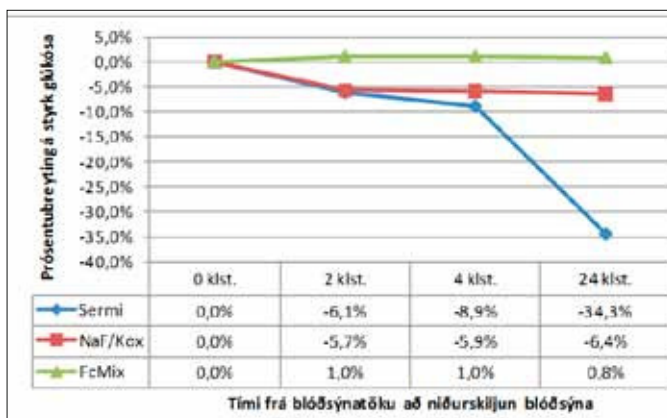
blóðsýnaglasa (gel-blóðsýnaglös, NaF glös og FcMix glös) mislöngum tíma eftir blóðsýnatöku (2, 4 og 24 klukkustundir). Samanburðurinn var gerður með þöruðu t-prófi og í þremur hópum: allir þátttakendur, sykursjúkir og heilbrigðir.

Við samanburð á glúkósastyrk blóðsýnaglasa miðað við glúkósastyrk úr viðmiðunarsýni meðal allra þátttakenda og heilbrigðra var tölfræðilega marktækur munur á milli viðmiðunarsýna og allra blóðsýnaglasa.

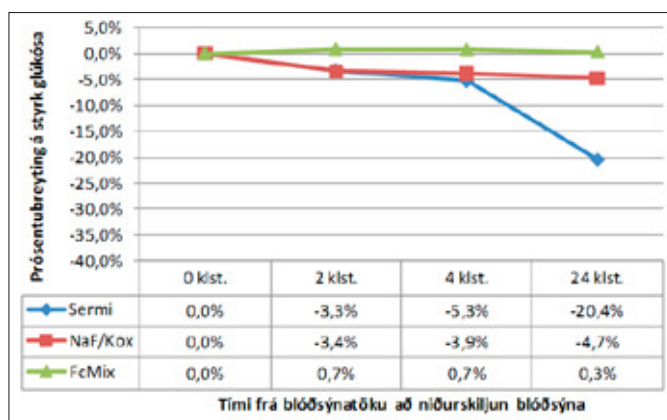
Samanburður á glúkósastyrk úr mismunandi blóðsýnaglössum meðal sykursjúkra leiddi í ljós tölfræðilega marktækan mun á milli viðmiðunarsýna og allra blóðsýnaglasa að undanskildum FcMix glössum.



**Mynd 3.** Meðaltals prósentubreyting á styrk glúkósa meðal alls úrtaksins. Myndin sýnir meðaltals breytingu á glúkósastyrk í mismunandi blóðsýnaglösum miðað við mismunandi niðurskiljunartíma þeirra. Marktæknir fyrir sermis og NaF/KOx glösin var  $p < 0,0001$  eftir 2, 4 og 24 klst. En í FcMix glösunum var marktæknin eftirfarandi:  $p = 0,004$  eftir 2 klst.,  $p = 0,0034$  eftir 4 klst. og  $p = 0,0393$  eftir 24 klst.



**Mynd 4.** Meðaltals prósentubreyting á styrk glúkósa meðal heilbrigðra. Myndin sýnir meðaltals breytingu á glúkósastyrk í mismunandi blóðsýnaglösum miðað við mismunandi niðurskiljunartíma þeirra. Marktæknir fyrir sermis og NaF/KOx glösin var  $p < 0,0001$  eftir 2, 4 og 24 klst. En í FcMix glösunum var marktæknin eftirfarandi:  $p = 0,0072$  eftir 2 klst.,  $p = 0,0051$  eftir 4 klst. og  $p = 0,0355$  eftir 24 klst.



**Mynd 5.** Meðaltalsprósentsbreyting á styrk glúkósa meðal sykursjúkra. Myndin sýnir meðaltals breytingu á glúkósastyrk í mismunandi blóðsýnaglösum miðað við mismunandi niðurskiljunartíma þeirra. Marktæknir fyrir sermis og NaF/KOx glösin var  $p < 0,0001$  eftir 2, 4 og 24 klst. En í FcMix glösunum var marktæknin eftirfarandi:  $p = 0,0794$  eftir 2 klst.,  $p = 0,0816$  eftir 4 klst. og  $p = 0,0816$  eftir 24 klst.

### Meðaltals prósentubreyting á styrk glúkósa

Reiknuð var út prósentubreyting milli styrks glúkósa úr hverju blóðsýnaglasi og borin saman við viðmiðunarsýni. Meðaltals prósentubreyting var reiknuð fyrir allt úrtakið, sjá mynd 3. Eins voru útreikningar gerðir fyrir heilbrigða annars vegar, sjá mynd 4, og sykursjúka hins vegar, sjá mynd 5.

### Umræða

Viðmiðunarsýni fyrir glúkósamælingu voru tekin í Li-hep blóðsýnaglös sem voru strax sett í ísvatn og skilin niður við  $4^{\circ}\text{C}$ . Glúkósastrykur úr viðmiðunarsýni var borinn saman við styrk glúkósa úr þremur tegundum blóðsýnaglasa sem skilin voru niður mismögum tíma eftir blóðsýnatöku. Tölfræðilega marktækur munur var á glúkósastryk í NaF og gel-blóðsýnaglösunum eftir 2, 4 og 24 klukkustundir ( $p < 0,0001$ ).

Glúkósi mældist heldur hærrí í FcMix blóðsýnaglösunum miðað við viðmiðunarsýnin eftir 2 ( $p = 0,004$ ), 4 ( $p = 0,034$ ) og 24 klukkustundir ( $p = 0,0393$ ). Ef mæling á glúkósa úr FcMix blóðsýnaglösunum var borin saman við niðurstöðu úr viðmiðunarsýnum hjá einstaklingum með sykursýki sást ekki tölfræðilega marktæk breyting. Möguleg ástæða fyrir því gæti verið að Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasinn hefur minni virkni hjá sykursjúkum en heilbrigðum [15].

Miðað við glúkósastryk viðmiðunarsýna lækkar styrkur glúkósa í blóðsýnaglösunum sem innihalda NaF um 4,8% á fyrstu tveimur tímum eftir blóðsýnatöku, 0,3% til viðbótar næstu tvo tíma og 0,7% til viðbótar á næstu 20 klukkutímum. Fyrri rannsóknir hafa sýnt að NaF hefur ekki náð fullri verkun til að hemja niðurbrot glúkósa fyrr en að fjórum klukkustundum liðnum [19]. Samkvæmt rannsókn Gambino et al. lækkaði styrkur glúkósa um 4,6% eftir tvær klukkustundir og hafði lækkað um 7% eftir sólarhring. Okkar rannsóknir sýna heldur minni lækkingu á glúkósa í NaF blóðsýnaglösunum. Ein ástæða fyrir þessum mun gæti verið að í rannsókn Gambino et al. voru blóðsýnin geymd við  $37^{\circ}\text{C}$  en blóðsýni í okkar rannsókn voru geymd við stofuhita.

Gel-blóðsýnaglös innihalda engin verndunarefni gegn niðurbroti glúkósa. Glúkósaagildi mæld úr gel-blóðsýnaglösunum lækkaði um 7,4% á 4 klukkustundum og 28,7% á 24 klukkustundum samanborið við viðmiðunarsýni. Lækkingun fyrstu klukkustundirnar er töluvert minni en fyrri rannsóknir hafa sýnt. Þær rannsóknir benda til að styrkur glúkósa lækki um 5-7% á klukkustund [7]. Okkar rannsóknir sýna meiri lækkingu á glúkósastryk í blóðsýnum frá heilbrigðum einstaklingum miðað við glúkósastryk sykursýkissjúklinga. Eftir tvær klukkustundir hefur glúkósi lækkað um 6,1% hjá heilbrigðum miðað við 3,3% hjá sykursýkissjúklingum, sjá mynd 4 og 5. Þessa hlutfallslega meiri lækkingu meðal heilbrigðra þátttakenda má rekja til þess að virkni Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasans sé minni hjá sykursjúkum en heilbrigðum [15].

Lítill munur er milli styrks glúkósa í gel-blóðsýnaglösunum og NaF glösunum eftir tvær klukkustundir. Lækkingun er 4,8%

í NaF glösnum borið saman við 5,0% lækkun í gel-blóðsýna-glösnum. Á LSH hafa um árabíl verið notuð gel-blóðsýnaglös til mælinga á glúkósa. Lang flest blóðsýni til mælinga á glúkósa á LSH eru skilin niður innan tveggja klukkustunda frá blóðsýnatöku. Það væri því lítil sem engin framför að hætta notkun gel-blóðsýnaglasa til mælinga á glúkósa og taka upp notkun á NaF blóðsýnaglösnum. Eina framförin sem yrði við það væri sú að glúkósi yrði mældur úr plasma. Samkvæmt leiðbeiningum frá WHO er mælt til þess að plasma sé notað við glúkósamælingar til greiningar á sykursýki.

FcMix blóðsýnaglös innihalda, samkvæmt niðurstöðum þessarar rannsóknar, besta verndunarefnið gegn niðurbroti glúkósa í blóðsýnaglösnum. Væg hækkun varð á styrk glúkósa í FcMix glösunum eftir tvær, fjórar og 24 klukkustundir. Ástæða þess að styrkur glúkósa mælist hærrí í FcMix blóðsýnaglösnum miðað við glúkósastryk í viðmiðunarsýnum gæti verið að verndunarefnin í FcMix blóðsýnaglösnum hindri glýkólýsu fyrr en kæling á sýnum í ísvatni. Þegar blóð er sett í ísvatn er hitastig þess nálægt 37°C og þarf að lækka hitastigið niður í 0-4°C. Það tekur smá stund þar til kuldu nær að kæla allt sýnið í glasi. Þegar verndunarefnum í FcMix blóðsýnaglösnum er blandað við blóð komast þau strax í snertingu við sítrat og ætti að valda sýrustigslækkun strax. Mæligildi glúkósa úr FcMix blóðsýnaglösnum gæti því verið nær raunverulegu gildi glúkósa í blóði. Önnur skýring á hærri glúkósa gildum úr FcMix blóðsýnaglösnum miðað við viðmiðunarsýni gæti verið að innihaldið í glösunum trufla glúkósa mæliaðferðina sem notuð var í rannsókninni.

Ef FcMix blóðsýnaglös væru notuð við sýnatökur á glúkósa í stað gel-blóðsýnaglasa væru mæliniðurstöður nær raunverulegu gildi glúkósa í blóði. Þetta myndi þýða að taka þyrfti auka blóðsýnaglas þegar beðið er um glúkósamælingu. Á LSH eru gerðar rúmlega 72.000 mælingar á glúkósa á ári (Ingunn Þorsteinsdóttir, skriflegar upplýsingar 2010). Það yrði því töluverður kostnaður fölginn í því að taka sérstakt blóðsýnaglas fyrir glúkósamælingu. Á sumum rannsóknarstofum hafa verið notuð NaF glös og þau sett í ísvatn til hindrunar á glýkólýsu fyrstu fjóra tímuna eftir sýnatöku. Það er afar óhentugt á klínískum rannsóknarstofum þar sem mörg sýni eru tekin daglega.

Þegar plasmasýnin í rannsókninni höfðu verið skilin niður kom í ljós að sum plasmasýni í NaF og FcMix blóðsýnaglösnum voru hemólýseruð, þó mis mikið. Viðmiðunarsýni og sýni í gel-blóðsýnaglösnum voru ekki hemólýseruð þannig að hemólýsa orsakaðist ekki af blóðsýnatöku. Hemólýsa er einn af þeim þáttum sem helst geta truflað lífefnarannsóknir og þar með talið mælingu á glúkósa. Hemólýsa var mæld í nokkrum sýnum á Vitros® 5,1. Mældur var svokallaður hemóglóbín index. Magn hemólýsu var innan þeirra marka sem talin eru hafa truflandi áhrif á niðurstöður mælinga á glúkósa.

Áður en FcMix blóðsýnaglös fyrir mælingu á glúkósa yrðu tekin í notkun þyrfti að skoða hvort sítrat og sýring í blóðsýnaglösnum hafi einhver áhrif á mælingu glúkósa.

Samkvæmt framleiðendum hvarfefna sem notuð eru á LSH (Vitros®) má nota þrjár tegundir storkuvara í blóðsýnaglös við mælingu á glúkósa, þar með talið NaF/Kox, EDTA og heparín. Ekki er tekið fram hvort nota megi sítrat sem storkuvara. Í þeirri grein sem fyrst lýsti FcMixi sem verndunarefni er sagt að verndunarefnin hafi ekki áhrif á þrjár helstu mæliaðferðir fyrir glúkósa [20]. Ekki er ljóst hvort það á einnig við um seinna efnahvarf glúkósa oxidasa aðferðar sem notast er við í þurrkemítækni.

Niðurstöður þessarar rannsóknar leiddu í ljós að stöðugleiki glúkósa er mismikill í mismunandi blóðsýnaglösnum. Stöðugleiki glúkósa er meiri í blóðsýnaglösnum sem innihalda FcMix en í blóðsýnaglösnum sem innihalda NaF og gelglösnum sem innihalda engin verndunarefni gegn glýkólýsu.

Æskilegt væri því að taka blóð til glúkósamælinga í FcMix blóðsýnaglös á LSH. Athuga þarf nokkur atriði betur svo sem hemólýsu í FcMix glösunum og hvort sítrat valdi skekkju við mælingar á glúkósa með þeirri greiningaraðferð sem notuð er við mælingar.

## Þakkir

Verkefnið var unnið á KL LSH-Fv og viljum við þakka starfsfólki á KL LSH-Fv fyrir ómetanlega aðstoð, sérstaklega þer að nefna Unu Guðnadóttur, Árnýju Skúladóttur, Elínu Bergljótu Björgvinsdóttur, Guðrúnu Þórunni Ingimundardóttur og Elizabeth Cook. Starfsmönnum á göngudeild sykursjúkra, einkum Katrínu H. Guðjónsdóttur og Ástráði Hreiðarsyni, þökkum við einstök liðlegheit og liðsinni við að finna sykursjúka sjálfbóðaliða á meðal þeirra er komu í reglubundið eftirlit. Síðast en ekki síst þökkum við öllum þeim sjálfbóðaliðum sem tóku þátt í rannsókninni því án þeirra hefði hún ekki verið möguleg.

## Heimildir

1. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 2009; 55(5): 850-2.
2. Stahl M, Jorgensen LG, Hyltoft Petersen P, Brandslund I, de Fine Olivarius N, Borch-Johnsen K. Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61(3): 169-79.
3. Waring WS, Evans LE, Kirkpatrick CT. Glycolysis inhibitors negatively bias blood glucose measurements: potential impact on the reported prevalence of diabetes mellitus. *J Clin Pathol* 2007; 60(7): 820-3.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
5. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55(5): 1019-21.
6. Uchida K, Okuda S, Tanaka K. Method of Inhibiting Glycolysis in Blood Samples 1988: Available from: <http://www.freepatentsonline.com/EP0202543.pdf>.
7. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis, Elsevier Saunders; 4th ed. 2006: 837-75.
8. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. How Cells Obtain Energy from Food. In *Essential Cell Biology*. New York



- and London, Garland Science; 2nd ed. 2004: 427-52.
9. Stillway LW. Bioenergetics and Oxidative Metabolism. In: Baynes JW, Dominiczak MH, editors. Medical Biochemistry. Philadelphia, Elsevier Mosby; 2nd ed. 2005: 93-111.
  10. Panteghini M, Solinge WW. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. St. Louis, Elsevier Saunders; 4th ed. 2006: 626-35.
  11. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med 2006; 44(6):750-9.
  12. le Roux CW, Wilkinson SD, Pavitt DV, Muller BR, Alagband-Zadeh J. A new antiglycolytic agent. Ann Clin Biochem 2004; 41(Pt 1): 43-6.
  13. Young DS, Bermes EW, Haverstick DM. Specimen Collection and Processing. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. St. Louis, Elsevier Saunders; 4th ed. 2006: 46-9.
  14. Narayanan S. The preanalytic phase. An important component of laboratory medicine. Am J Clin Pathol 2000; 113(3): 429-52.
  15. Suhail M, Rizvi S. Effect of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus on key glycolytic enzymes of red blood cells. Acta Diabetol Lat 1989; 26(4): 315-20.
  16. Beilby J. Diabetes. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kezmiereczak SC, editors. Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation. Mosby; 5th ed. 2010.
  17. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. Clin Chem 2007; 53(12): 2040-1.
  18. Mikesh LM, Bruns DE. Stabilization of glucose in blood specimens: mechanism of delay in fluoride inhibition of glycolysis. Clin Chem 2008; 54(5): 930-2.
  19. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989; 35(2): 315-7.
  20. Uchida K, Matuse R, Toyoda E, Okuda S, Tomita S. A new method of inhibiting glycolysis in blood samples. Clin Chim Acta 1988; 172(1): 101-8.
  21. Greiner. Evacuated Blood Collection Systems. Greiner bio-one; 2007 [cited 2010 14. jan]; Available from: [http://www.gbo.com/documents/1b\\_Vacurette\\_IFU\\_GB\\_rev08\\_hcys\\_internet.pdf](http://www.gbo.com/documents/1b_Vacurette_IFU_GB_rev08_hcys_internet.pdf).
  22. Instruction for use: VITROS Chemistry Products GLU slides [database on the Internet] 2008.



### Pípettur frá BIOHIT

Erum með flestar stærðir pípetta á lager og margar tegundir odda, t.d. steríla filterodda. Heimasíða BIOHIT er [www.biohit.com](http://www.biohit.com).

Cetus kvarðar pípettur samkvæmt ISO staðli.

 **cetus**

Vesturvör 30b • 200 Kópavogur • Sími: 510-0400 • [cetus@cetus.is](mailto:cetus@cetus.is) • [www.cetus.is](http://www.cetus.is)