

# Hemoglobin-A-1c-szint-mérés: analitikai vonatkozások és ezek jelentősége a klinikai döntéshozatalban

Vásárhelyi Barna dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A diabeteses betegek gondozása, állapotuk monitorozása napjainkban nem képzelhető el hemoglobin-A-1c-szint rendszeres meghatározása nélkül. A hemoglobin-A-1c ezenkívül bizonyos feltételek mellett a diabetes diagnosztikájában is segíthet. Az áttekintő közlemény röviden ismerteti a hemoglobin-A-1c-szint meghatározására használt módszerek főbb típusait és az ezekkel nyert eredményeket befolyásoló állapotokat. Bemutatja a terápiás döntéshozatalhoz fontos hemoglobin-A-1c-szint vágóértékeit is. A különböző eszközökkel különböző laboratóriumokban mért eredmények napjainkban, a standardizációs törekvéseknek köszönhetően, összehasonlíthatók, klinikai döntéshozatalra használhatók. A hemoglobin-A-1c-szintet különösen kritikusan kell értékelni haemoglobinopathiában szenvedő betegeknél, illetve azoknál, akiknél a vörösvérsejtek átlagos élettideje megváltozik. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(19), 753–757.

**Kulcsszavak:** cukorbetegség szövődménye, klinikai laboratóriumi módszerek, hemoglobin-A, glikált

## Measurement of hemoglobin A1c: analytical principles and their significance in clinical decision making

Appropriate care and monitoring of the condition of patients with diabetes is indispensable from the regular measurement of hemoglobin A1c levels. Under well defined criteria hemoglobin A1c levels may also support the diagnosis of diabetes. This review provides a short description of the major principles of methods used for hemoglobin A1c determination and it reviews conditions interfering with the results. It also presents cut-off values for therapeutic decision making. As the results of world-wide efforts for standardization of hemoglobin A1c values obtained with different tests in different laboratories, the hemoglobin A1c results are comparable and can be used for clinical decisions. However, hemoglobin A1c should be considered with a particular caution in patients with hemoglobinopathies and in those with conditions affecting the average life-time of red cells.

**Keywords:** diabetes complications, clinical laboratory techniques, hemoglobin A, glycosylated

*Vásárhelyi, B.* [Measurement of hemoglobin A1c: analytical principles and their significance in clinical decision making]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(19), 753–757.

(Beérkezett: 2016. február 4.; elfogadva: 2016. február 25.)

### Rövidítések

HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A-1c; POCT = betegágy mellett használható eszköz

Magas glükózsztint esetén a szervezetben a különböző molekulákra, fehérjékre cukor rakódik. A glikációnak nevezett folyamat eredményeként megváltozhat a sejtek működése. Ez hosszú távon szövődményekhez vezet.

A glükózsztint arányában zajló glikációs folyamat becslésére a hemoglobin-A-1c- (HbA<sub>1c</sub>-) szint meghatározását használják. Egy nagy klinikai vizsgálat, a Diabetes Control and Complications Trial során 1441, 1-es típusú diabeteses beteg bevonásával értékelték a HbA<sub>1c</sub>-szint és a microvascularis szövődmények kapcsolatát, és kiderült: a HbA<sub>1c</sub>-érték minden 1%-os emelkedése a későbbi retinopathia kockázatának 2,26-szoros, a nephropathia kockázatának 1,80-szoros emelkedésével jár [1]. Ezenkívül

alkalmas lehet annak a becslésére, hogy mennyire volt hatékony a glykaemiás kontroll az elmúlt 3 hónap során; illetve az újabb felmérések alapján nem diabeteses személynél akár a későbbi diabetes kockázatára vonatkozóan is adhat információt. A HbA<sub>1c</sub>-mérés elvégzéséhez és az eredmények értékeléséhez nem árt azonban néhány dologgal tisztában lenni.

## Mit is mérnek voltaképp?

A vörösvérsejtekben levő hemoglobinmolekulákat 4 lánc (2 alfa- és 2 béta-lánc) alkotja. A HbA<sub>1c</sub> a Maillard-reakció eredményeként alakul ki: a béta-lánc terminális valinja a glükózzal reagálva aldimidet képez (ez a Schiff-bázis vagy labilis HbA<sub>1c</sub>), ami egy átrendeződés során stabil ketoaminná (HbA<sub>1c</sub>) alakul. Ez a reakció azonban nem egyedi: a hemoglobinmolekula legalább 10 másik pontján is bekövetkezhet, amelyek eredményeként egyéb glikált hemoglobinok is kialakulnak [2]. Az összes glikált hemoglobin mintegy 60%-át teszi ki a HbA<sub>1c</sub>. A glükóz mellett más molekulák, elsősorban karbamid is kapcsolódhat a hemoglobinban levő aminosavakhoz; ezt karbamilált hemoglobinnak nevezik.

A hemoglobin glikációját természetesen alapvetően befolyásolja a szerkezete. A szerkezetet megváltoztató pontmutációk eredményeként kialakuló hemoglobinvariánsok másutt glikálódnak, ezért hemoglobinvariánsok jelenléte esetén a HbA<sub>1c</sub> aránya is változik. Összességében a HbA<sub>1c</sub> a glikált hemoglobinok nagyobb csoportjának csupán egy tagja.

## Hogyan méri?

A vizsgálat teljes (EDTA-val alvadástárolt) vérből történik. Egy meghatározáshoz néhány mikroliter vér elegendő. Vannak olyan, betegágy mellett használható (POCT) eszközök, amelyeknél kapilláris vércseppből történik a mérés. A HbA<sub>1c</sub> stabil: az 1 héten át 2–8 °C-on tárolt mintában sem változik a mért érték. A meghatározáshoz a minta a többi mintával együtt küldhető a laboratóriumba.

A laboratóriumban hemolizált mintát használnak. A HbA<sub>1c</sub> mérésére aktuálisan több mint 100-féle mérési módszer érhető el. Ezeket két fő csoportra osztják [3].

### 1. Szeparációs módszerek

A HbA<sub>1c</sub> és a nem glikált Hb kémiai tulajdonságai eltérőek. Ennek alapján lehet elválasztástechnikával a hemoglobinfракciókat elkülöníteni és a HbA<sub>1c</sub> relatív arányát meghatározni. Elválasztástechnikát alkalmaznak az alábbi eljárások:

a) Ioncserélő kromatográfia: A HbA<sub>1c</sub> és a Hb pI-értéke kismértékben eltér. A HbA<sub>1c</sub> és a Hb elkülönítése ennek alapján – HPLC eszköz segítségével – lehetséges. Az ioncserélő kromatográfia segítségével a magzati Hb (HbF), a karbamilált HbA és a kóros Hb-variánsok jól elkülöníthetők.

b) Kapilláris elektroforézis: Ez az eljárás a HbA<sub>1c</sub> és egyéb Hb-frakciók töltéskülönbségén alapul. A szeparáció nagyfeszültségű elektromos mezőben és elektroosmotikus áramlás alapján történik.

c) Affinitáskromatográfia: A boronsavval fedett gyöngyöket tartalmazó oszlopon a nem glikált Hb szabadon átjut, míg a HbA<sub>1c</sub> az oszlopon retineálódik. A HbA<sub>1c</sub> mellett a többi glikált Hb is retineálódhat az oszlopon. (A Hb-hez mintegy 15 más ponton is tud glükóz kapcsolódni.) Az egyes glikált Hb-áltípusok (amelyek az összes glikált Hb közel felét teszik ki) a HbA<sub>1c</sub>-vel arányosan keletkeznek.

### 2. Kémiai automatán alkalmazott módszerek

A kémiai automatákon alkalmazott tesztek során a HbA<sub>1c</sub>-koncentrációt egy, a glikált N-terminális valinre specifikus reakció alapján határozzák meg. Az ebbe a csoportba tartozó eljárások során minden esetben két tesztre van szükség a HbA<sub>1c</sub>-koncentráció méréséhez: a mérések során a HbA<sub>1c</sub> mellett az összhemoglobinszintet is meghatározzák fényelnyelés alapján. (A két független teszt pontatlansága összeadódik, ezért a kémiai módszerek pontatlansága nagyobb a szeparációs módszerekénél.) Ezek a módszerek két nagyobb csoportra oszthatók:

a) Immunoassay-k: Az immunoassay-k során feleslegben anti-HbA<sub>1c</sub> ellenanyagot adnak a hemolizált mintához. A HbA<sub>1c</sub> kötődése után a feleslegben levő ellenanyagok agglutinálnak. A készülék a keletkező immunkomplexek turbiditását határozza meg.

b) Enzimatisz módszerek: A reagensben levő proteáz a béta-láncot hasítja és ennek eredményeként döntően dipeptidek keletkeznek. Az ezt követően hozzáadott fruktozil-peptid-oxidáz enzim a HbA<sub>1c</sub>-ben levő glikált aminosavakkal reagálva hidrogén-peroxidot termel, amelynek mennyiségét további segédenzimek hozzáadásával lehet meghatározni.

A különböző HbA<sub>1c</sub>-mérések pontossága eltérő lehet. Napjainkban bármelyik elfogadható, amennyiben a mérések során két feltétel teljesül. (Ez vonatkozik a betegágy mellett végzett mérésekre is.) (1) Megfelelően standardizált referenciaanyagra visszavezethető a mérés. (2) Megfelelő a minőségbiztosítási rendszer, azaz rendszeresen kontrollálják az eszköz működését. Ez belső és külső minőség-ellenőrzési programokban való részvételt jelent. Ennek részeként ismert HbA<sub>1c</sub>-kontrollanyagok HbA<sub>1c</sub>-szintjét kell meghatározni a mérések során, illetve – adott időközönként – a mérést végző számára nem ismert szintű, egy központi szervezet által kiküldött anyagokat kell meghatározni.

### Mit jelent az eredmény?

A HbA<sub>1c</sub> mért értéke módszerfüggő: a különböző technikák ugyanabból a mintából eltérő eredményeket adnak. Ezért az egyes (eltérő módszereket alkalmazó) kli-

nikai vizsgálatok eredményeit sem lehetett összevetni, egységes irányelveket kidolgozni. Annak érdekében, hogy az eredmények egységesek legyenek, egy referenciaanyag kidolgozására volt szükség. Ismert mennyiségű HbA<sub>1c</sub> és nem glikált Hb-t (HbA<sub>0</sub>) keverték össze és ez alapján kalibrálták be a referencialaboratóriumokban a HPLC-kapilláris elektroforézis vagy HPLC-tömegspektrometriás készülékeket. A referencialaboratóriumokban mosott és lizált vérmintákban levő hemoglobint endoproteinázzal bontják, a keletkező glikált hexapeptidek arányát pedig megméri. Ezek a minták azok a kontrollok, amelyekhez világszerte a mérési eredményeket viszonyítják, az egyes eljárásokat és készülékeket beállítják. (Részleteket lásd: <http://www.ngsp.org/bgground.asp> honlapon.)

Mivel a módszerek eredményét mmol mennyiségben megadott referens anyaghoz viszonyítják, ezért bevezették a mmol/mol mértékegységet. Azaz: a HbA<sub>1c</sub> értékét mmol/mol-ban adja meg a labor. Mivel azonban a klinikusok a százalékos értéket használják, a mmol/mol érték alapján kiszámolják a százalékos értéket is, így általában ez (is) szerepel a leleten [4].

### Milyen információt adhat az eredmény?

A HbA<sub>1c</sub>-szint ismerete elsősorban az antidiabetikus terápia monitorozásakor segít (1. táblázat). Általánosságban diabetesben terápiás célértékként a 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-szintet javasolnak. 8% feletti értékek esetén mindenképpen megfontolandó a terápiamódosítás. A célérték azonban betegenként eltérő. Alacsonyabb kell legyen hosszabb életkilátás, kevésbé intenzív terápia esetén. Rosszabb általános állapot, hypoglykaemiás hajlam, gyermek- és serdülőkor, előrehaladott érszövődmények esetén magasabb a célérték. Fontos tudni, hogy nagyon alacsony (<4%) érték esetén igen gyakoriak a hypoglykaemiás epizódok, illetve nő a macrovascularis szövődmények kockázata. Idős betegeknél ez különösen veszélyes lehet. Számos vizsgálat például kapcsolatot mutatott ki az alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-szint és a hypoglykaemiás epizódok, illetve a feltehetően ezeknek tulajdonítható kognitív funkcióromlás vagy az elesések gyakorisága között [5].

A javasolt mérési gyakoriság stabil állapotú diabeteses betegeknél évi 2 alkalom, ha rossz a diabeteskontroll

vagy ha gyógyszerváltás történt, akkor ennél gyakoribb (maximum négyet támogat az OEP). Kórházi kezelés esetén – amennyiben a korábbi 3 hónapról nincs eredmény – mérni kell diabeteses betegnél.

A HbA<sub>1c</sub>-szint esetében klinikailag szignifikáns a változás, ha 0,5%-os (abszolút százalékként) eltérés két egymást követő mintából. Ennek feltétele: az azonos mintákból történő ismételt mérések esetén a kapott eredmények között a relatív szórás (CV%) a laboratóriumon belül <3%, a laboratóriumok között különböző módszerek esetében <5%, egy módszer esetében <3% [2]. A 3 hónaposnál gyakoribb HbA<sub>1c</sub>-mérés (habár az OEP nem támogatja) a közelmúltban bekövetkezett változásokra is adhat valamelyes tájékoztatást [6]. A keringő (glikált és nem glikált) hemoglobin mintegy fele ugyanis 1 hónapon belül keletkezik, ezért az anyagcsere akut változása már az egy hónappal később mért HbA<sub>1c</sub>-ben észlelhető. A HbA<sub>1c</sub> 40%-a 31–90. napi és 10%-a a 91–120. napi glükózkoncentráció eredményeként jön létre.

A HbA<sub>1c</sub> alapján becsülhető az elmúlt 3 hónapban az átlagos glükózsztint (estimated average glucose – eAG – érték; eAG (mmol/liter) = 1,59X–2,59, ahol az X a HbA<sub>1c</sub> érték százalékban) [7]. A kapcsolat azonban etnikumtól és rassztól függ; afroamerikaiaknál, hispánoknál és ázsiaiaknál például adott glykaemiás expozíció mellett magasabb a HbA<sub>1c</sub>-szint [8]. Bár nem teljesen egyértelmű még ennek az információnak a klinikai értéke, egyes laboratóriumok kiszámolják és megadják.

2010-ben az American Diabetes Association, 2011-ben a World Health Organization engedélyezte a HbA<sub>1c</sub> mérését a cukorbetegség diagnosztizálására. Az ajánlások szerint a vágóérték 2-es típusú diabetes esetén a HbA<sub>1c</sub> 6,5%-os értéke [9].

A HbA<sub>1c</sub>-mérésnek a glükózsztint-meghatározással szemben vannak előnyei: a mintavétel után a HbA<sub>1c</sub> stabil (szemben a kémcsőben órák alatt csökkenő glükózsztinttel); ugyanattól a betegtől az egymást követő napokon közel azonos HbA<sub>1c</sub>-értékek mérhetők (szemben a 10–15%-ban ingadozó éhomi vércukortól); nem befolyásolja a stressz, a napszak vagy a mintavétel előtti étkezés [8].

A diabetes valószínűsége 5,8% alatti értékek esetén alacsony, 6,5% feletti értékek esetén definitív diabetes áll fenn; 5,8 és 6,4% között folyamatosan nő a betegség esé-

1. táblázat | HbA<sub>1c</sub> döntési határok

Standard interpretáció			Százalékos érték
Egészséges referenciatartomány			4–6
Döntési határok	Terápia monitorozása	Célérték	7
	Terápia változtatása	Változtatás mindenképpen szükséges	8
	Diagnózis	Alacsony kockázat	<5,8
		Későbbi diabetes kockázata nő	5,8–6,4
		Cukorbetegség	≥6,5

lye (1. táblázat). A HbA<sub>1c</sub> diagnosztikus értékével kapcsolatban azonban számos bizonytalanság van. Csak néhány ezek közül: *Biztosan* minden csoportban ugyanazok a vágóértékek? Mi a jelentősége az átmeneti tartománynak? Egyéb (kór)állapotok befolyásoló hatása? Hogyan változnak az eddigi besorolási határok (IGT, praediabetes)? Hogyan viszonyul a HbA<sub>1c</sub> az OGTT eredményéhez?

A HbA<sub>1c</sub>-eredmény alapján a diabetes diagnózisa nem állítható fel akkor, ha a vörösvérsejtek speciális tulajdonságai, megváltozott élettartama vagy a mérést zavaró egyéb betegségek fennállása miatt a mérési eredmény nem megbízható. A HbA<sub>1c</sub>-mérés laboratóriumban, ne POCT-készüléken történjen, standardizált mérőmódszerrel.

Vannak adatok arra, hogy a HbA<sub>1c</sub> a diabeteskockázat előrejelzésére is használható. Egy amerikai felmérésben több mint 12 ezer olyan nem diabeteses veterán vett részt, akinek a kezdeti időszakban <6,5% volt a HbA<sub>1c</sub>-szintje. Az átlagosan 4,4 éves utánkövetés során 26,9%-uknál alakult ki diabetes. A kezdetben ≥5,0%-os HbA<sub>1c</sub>-érték esetén már kimutatható volt a kockázat-emelkedés: a 4,5%-nál kisebb HbA<sub>1c</sub>-szintekhez képest az 5,0–5,4%-os HbA<sub>1c</sub>-szint mellett 1,70-szeres, 5,5–5,9% mellett 4,87-szoros, illetve 6,0–6,4% mellett 16,06-szoros volt az újonnan bekövetkező diabetes kockázata [10].

### HbA<sub>1c</sub>-eredményt befolyásoló preanalitikai tényezők

A HbA<sub>1c</sub>-szintet a hemoglobin mennyisége és típusa alapvetően befolyásolja (2. táblázat). Módszertől függetlenül nő a szint akkor, ha a vörösvérsejtek élettartama nő (például vashiányos anaemia esetén), illetve csökken, ha a vörösvérsejtek gyorsabban pusztulnak (például hemolitikus anaemia). A hemoglobinvariánsok típustól és relatív mennyiségüktől függően zavarhatják a meghatározást. Akut/krónikus vérvesztés, illetve transfúzió esetén sem értékelhető a HbA<sub>1c</sub>-szint. Súlyos veseelégtelenségben az anaemia, illetve a magas karbamidszint hemoglobint módosító hatása egyaránt változtathatja a HbA<sub>1c</sub> értékét (2. és 3. táblázat). Bizonyos mérések esetében a C- és E-vitamin szedése csökkentheti a mért értéket.

A vizsgálat ismétlendő (lehetőleg másik módszerrel), amennyiben a klinikai képpel nem egyeztethető össze az eredmény. HbA<sub>1c</sub>-értéket befolyásoló kórképek esetén inkább ne kerüljön sor a vizsgálatra, helyette a szérumban keringő glikált fehérjék (albumin) szintjének a mérése, azaz a fruktózamin-szint meghatározása javasolt.

### Következtetés

A diabeteses betegek gondozása, állapotuk monitorozása napjainkban nem képzelhető el a HbA<sub>1c</sub>-szint rend-

2. táblázat | HbA<sub>1c</sub>-szintet befolyásoló betegségek és állapotok

Emelkedést okoz	Csökkenést okoz
Hypertriglyceridaemia (HPLC)	HbC, HbS
Hyperbilirubinaemia (HPLC)	E/C vitamin (módszerfüggő módon)
Aszpirin	Hemolitikus anaemiák
Uraemia	Terhesség
Aplasztikus anaemia	Akut/krónikus vérvesztés
Splenectomia	Súlyos nephropathia
Életkor (10 évente 0,1%)	Májbetegség
Etnikum	Dialízis
	Malária

3. táblázat | Betegségek és állapotok, amelyekben a HbA<sub>1c</sub> szintje nem tükrözi feltétlenül pontosan a glykaemiás állapotot, ezért ilyen esetekben a HbA<sub>1c</sub> nem alkalmas a diabetes kimutatására

Terhesség
1-es típusú diabetes
Friss diabetes
Akut pancreasbetegség
Gyógyszer indukálta hyperglykaemia
Haemoglobinopathiák
Splenectomia
Súlyos anaemia
Veseelégtelenség (módszerfüggő az interferencia)
Májelégtelenség
Dialízis
HIV-fertőzés

szeres meghatározása nélkül. A HbA<sub>1c</sub> ezentúl bizonyos feltételek mellett a diabetes diagnosztikájában is segíthet. A különböző eszközökkel különböző laboratóriumokban mért eredmények napjainkban, a standardizációs törekvéseknek köszönhetően, összehasonlíthatók, klinikai döntéshozatalra használhatók. Ennek azonban feltétele, hogy a vizsgálatot kérő orvos tudja: egyes kórállapotok (vizsgálati módszertől függő mértékben) zavarhatják a meghatározást. A HbA<sub>1c</sub>-szintet különösen kritikusan kell értékelni a haemoglobinopathiában szenvedő betegeknél, illetve azoknál, akiknél a vörösvérsejtek átlagos életideje megváltozik.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőnek a témában nincs érdekeltisége.

## Irodalom

- [1] *Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Atkin, A. L.*: A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2008, *31*(11), 2198–2202.
- [2] *Weykamp, C., John, W. G., Mosca, A.*: Review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2009, *3*(3), 439–445.
- [3] *Weykamp, C.*: HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann. Lab. Med.*, 2013, *33*(6), 393–400.
- [4] *Bekő, G.*: Introducing the new laboratory standard for HbA<sub>1c</sub> determination in Hungary. [A HbA<sub>1c</sub> mérésének új nemzetközi standardizációja hazánkban is bevezetésre kerül.] *Orv. Hetil.*, 2011, *152*(14), 555–558. [Hungarian]
- [5] *Abdelhafiz, A. H., Rodríguez-Mañas, L., Morley, J. E., et al.*: Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis.*, 2015, *6*(2), 156–167.
- [6] *Tabara, Y., Shima, K.*: Kinetics of HbA<sub>1c</sub>, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*, 1995, *18*(4), 440–447.
- [7] *Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R., et al.*: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008, *31*(8), 1473–1478.
- [8] *Herman, W. H., Fajans, S. S.*: Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2010, *120*(1–2), 37–40.
- [9] *Ang, S. H., Thevarajah, M., Alias, Y., et al.*: Current aspects in hemoglobin A1c detection: a review. *Clin. Chim. Acta*, 2015, *439*, 202–211.
- [10] *Cheng, P., Neugaard, B., Foulis, P., et al.*: Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. *Diabetes Care*, 2011, *34*(3), 610–615.

(Vásárhelyi Barna dr.,

Budapest, Nagyváradi tér 4., 14. emelet, 1089

e-mail: vasarhelyi.barna@med.semmelweis-univ.hu)

## FELHÍVÁS

### folyóirat-referátumok beküldésére

A Semmelweis Egyetem Továbbképző Központjának döntése értelmében 2016. január 1-jétől folyamatosan orvos-továbbképzési pontokat kaphatnak a nemzetközi, impaktfaktoros folyóiratokban megjelent közlemények rövid összefoglalásának, referátumának beküldői.

Az Orvosi Hetilap hasábjain megjelenő és közlésre elfogadott referátum után 1 pont, **félévente maximum 12 továbbképzési pont gyűjthető**, amelyet félévente összesítve továbbítunk a továbbképzési központok felé.

Távoktatással szerzett pontokból évente legfeljebb 20 pont számítható be.

Aki továbbképzési pontot kíván gyűjteni, a referátum beküldésekor adja meg pecsétszámát.

Várjuk lelkes, továbbképzési pontokat gyűjteni kívánó referálóink jelentkezését!

**A referátum fejlécében az alábbi adatokat kérjük megadni:**

**A cikk címe magyarul, zárójelben az angol cím**

**A szerző(k) neve** (vezetéknév, a keresztnévet jelölő betű(k) – 3 szerzőig, háromnál több szerző esetén et al.), a levelező szerző neve, munkahelye és e-mail címe)

**A folyóirat neve** – a szokásos nemzetközi rövidítés szerint (PubMed), **évszám, kötetszám, füzetszám, a cikk kezdő és utolsó oldalszáma**

A referátumot elektronikus úton (Editorial Manager vagy e-mail: edit.budai@akademiai.hu) kérjük elküldeni.