

Hemoglobina glikowana w rozpoznawaniu cukrzycy

Glycated haemoglobin in the diagnosis of diabetes

Alicja Milczarczyk¹, Edward Franek^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie

²Zespół Epigenetyki Człowieka Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

STRESZCZENIE

Oznaczanie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) znalazło powszechne zastosowanie w ocenie wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań tej choroby. Oznaczenie HbA_{1c} jest również, z wielu względów, bardzo wygodne w rozpoznawaniu cukrzycy. Jednak mimo że Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne wprowadziło w 2010 roku oznaczenie HbA_{1c} do kryteriów rozpoznawania tej choroby, to Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w 2012 roku nie rekomenduje oznaczania HbA_{1c} w diagnostyce zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Badanie to można jednak już wykorzystywać jako badanie przesiewowe.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 161–163

Słowa kluczowe: hemoglobina glikowana, cukrzyca, diagnostyka cukrzycy

ABSTRACT

Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) assay is commonly used for metabolic control monitoring and risk for the development of chronic diabetic complications. It is also from different reasons very convenient as diagnostic tool for diabetes. In spite of the fact that in 2010 American Diabetes Association (ADA) introduced HbA_{1c} for the diagnosis of diabetes, Polish Diabetes Association doesn't recommend HbA_{1c} measurement for the diagnosis of carbohydrate disorders. It can be however used as screening test.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 161–163

Key words: glycated hemoglobin, diabetes, diagnosis of diabetes

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
e-mail: efrank@cskmswia.pl

WPROWADZENIE

Hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) powstaje w procesie nieenzymatycznej glikacji hemoglobiny. Inaczej mówiąc, jeżeli cząsteczka hemoglobiny znajduje się w środowisku o dużym stężeniu glukozy, to — mimo nieobecności w nim enzymów — jej struktura podlega nieodwracalnej modyfikacji. Proces ten zachodzi w dwóch etapach — pierwszy to szybka, odwracalna reakcja między grupą aldehydową glukozy i grupą aminową białka, co prowadzi do powstania zasady Schiffa, natomiast drugi etap, wolny i nieodwracalny, polega na wewnątrzcząsteczkowym przegrupowaniu (reakcja Amadori) i utworzeniu stabilnej ketoaminy. Proces ten jest możliwy dzięki przepuszczalności błony komórkowej erytrocytów dla glukozy. Odsetek HbA_{1c} (hemoglobina glikowana mierzona jest jako odsetek hemoglobiny całkowitej) jest uzależniony od czasu przeżycia białka, jego metabolizmu oraz stężenie glukozy, a w przypadku hiperglikemii — od czasu jej trwania. Glikacja dotyczy wszystkich białek zawierających wolne grupy aminowe — białek osocza, strukturalnych oraz wewnątrzkomórkowych — i odzwierciedla średnie stężenie glukozy w płynie zewnątrzkomórkowym w czasie ich życia. U osób dorosłych dominującą formą hemoglobiny jest hemoglobina A (HbA), a ponieważ prawidłowy okres przeżycia erytrocytów wynosi 120 dni, odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi retrospektywnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przy czym glikemie z ostatnich 30 dni odpowiadają za około 60% HbA_{1c} obecnej we krwi [1]. Związek między odsetkiem HbA_{1c} i średnim stężeniem glukozy w osoczu przedstawiono w tabeli 1.

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA WYNIK POMIARU HEMOGLOBINY GLIKOWANEJ

Na wynik pomiaru HbA_{1c} wpływa wiele czynników, które mogą odpowiadać za fałszywie podwyższoną lub

Tabela 1. Związek między wartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) i średnim stężeniem glukozy w osoczu (źródło [2])

Wartość HbA _{1c}	Średnie stężenie glukozy w osoczu	
	[mg/dl]	[mmol/l]
5	97 (76–120)	5,4 (4,2–6,7)
6	126 (100–152)	7,0 (5,5–8,5)
7	154 (123–185)	8,6 (6,8–10,3)
8	183 (147–217)	10,2 (8,1–12,1)
9	212 (170–249)	11,8 (9,4–13,9)
10	240 (193–282)	13,4 (10,7–15,7)
11	169 (217–314)	14,9 (12,0–17,5)
12	298 (240–347)	16,5 (13,3–19,3)

Tabela 2. Czynniki zakłócające pomiar hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) (źródło [3])

Falszywie obniżony odsetek HbA _{1c}	Falszywie podwyższony odsetek HbA _{1c}
Niedokrwistość hemolityczna	Niedokrwistość aplastyczna
Niedokrwistość pokrwotoczna	Niedokrwistość z niedoboru żelaza
Niewydolność nerek	Stan po splenektomii
Leki:	Malaria
• erytropoetyna	Hiperbilirubinemia
• preparaty żelaza	Hipertriglicydemia
• witamina B12	Ciąża
• leki antyretrowirusowe	Alkoholizm
	Leki:
	• opiaty
	• salicylany
	• witamina C

obniżoną wartość tego parametru. Wśród nich wymienia się zaburzenia hematologiczne, stany chorobowe, leki oraz uwarunkowane genetycznie odmiany hemoglobiny. Wykaz czynników, które mogą zakłócić oznaczenie HbA_{1c} przedstawiono w tabeli 2.

HEMOGLOBINA GLIKOWANA JAKO KRYTERIUM WYRÓWNIANIA GLIKEMII U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Oznaczanie wartości HbA_{1c} znalazło powszechne zastosowanie w ocenie wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań tej choroby. Duże, kontrolowane badania kliniczne, takie jak *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dotyczące cukrzycy typu 1 i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dotyczące cukrzycy typu 2, pozwoliły ustalić docelowe wartości HbA_{1c}, przy których zmniejsza się ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. W badaniu DCCT intensywne leczenie cukrzycy typu 1,

prowadzące do obniżenia odsetka HbA_{1c} z 9% do 7%, umożliwiło zmniejszenie ryzyka wystąpienia retinopatii o ponad 70%, nefropatii — o ponad 50%, a neuropatii — o 60%. Wiązało się to z większym ryzykiem hipoglikemii oraz znacznie większym przyrostem masy ciała [4]. Natomiast w badaniu UKPDS chorzy leczeni intensywnie po około 10 latach obserwacji osiągnęli o 0,9% niższy odsetek HbA_{1c} niż leczeni konwencjonalnie (7,0 v. 7,9%) i wiązało się to z redukcją liczby powikłań mikroangiopatycznych o 25%, progresji retinopatii — o 21%, mikroalbuminurii — o 34% oraz zawałów serca — o 16%. Podobnie jak w badaniu DCCT intensywne leczenie hipoglikemizujące wiązało się z bardziej znacznym przyrostem masy ciała oraz większą częstością hipoglikemii [5]. Związek intensywnego leczenia hipoglikemizującego z większym ryzykiem hipoglikemii potwierdzono w opublikowanych w ostatnich latach wynikach badania *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), którego ramię „glikemiczne” przedwcześnie przerwano z uwagi na większą liczbę zgonów w grupie leczonej intensywnie, w której osiągnięto odsetek HbA_{1c} poniżej 6,5%. Biorąc to pod uwagę, w zaleceniach dotyczących wyrównania metabolicznego cukrzycy uwzględnia się nie tylko ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, ale również ryzyko hipoglikemii [6]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w „Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę” w 2012 roku poza kryterium ogólnym, określającym docelową wartość HbA_{1c} mniejszą lub równą 7,0%, zamieściło kryteria szczegółowe, uwzględniające wiek chorego, czas trwania cukrzycy oraz obecność przewlekłych powikłań choroby (tab. 3).

METODY OZNACZANIA HEMOGLOBINY GLIKOWANEJ

Z uwagi na brak standaryzacji metody badania oznaczanie wartości HbA_{1c} nie było wykorzystywane w diagnostyce cukrzycy. W 2010 roku Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) jako pierwsze włączyło oznaczenie HbA_{1c} do kryteriów rozpoznawania cukrzycy. Warunkiem korzystania z tego oznaczenia jest możliwość stosowania metod laboratoryjnych zgodnych ze standardem zastosowanym w badaniu DCCT lub posiadających certyfikat *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). Do badania HbA_{1c} wykorzystuje się pełną krew żylną, pobraną do próbki z heparyną lub kwasem etylenodiaminotetraoctowym (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*), albo krew włośniczkową, pobraną do heparynizowanych kapilar i próbek z odczynnikiem hemolizującym. Ważne jest,

Tabela 3. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej (źródło [7])

Kryterium ogólne (dla wszystkich chorych poza tymi, do których odnoszą się kryteria szczegółowe): HbA _{1c} ≤ 7%		
Kryteria szczegółowe		
HbA_{1c} ≤ 6,1%	HbA_{1c} ≤ 6,5%	HbA_{1c} < 8%
U kobiet planujących ciążę i będących w ciąży	W odniesieniu do cukrzycy typu 1 W przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2	W przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), u których współistnieją powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał i/lub udar mózgu)

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

aby w przypadku badania pełnej krwi żyłnej wykonywać analizę natychmiast po pobraniu, ze względu na zachodzącą w warunkach *in vitro* glikację, natomiast krew włośniczkową można przechowywać w temperaturze 2–8 °C nawet przez 2 tygodnie. Najczęściej stosowanymi metodami oznaczenia HbA_{1c} są: wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa (HPLC, *high performance liquid chromatography*), chromatografia powinowactwa i metody immunochemiczne (immunoenzymatyczne i immunoturbidymetryczne), natomiast najrzadziej stosuje się elektroforezę [8].

PODSUMOWANIE

Zastosowanie oznaczania HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy ma liczne zalety w porównaniu ze stosowanymi dotychczas metodami diagnostycznymi. Chory nie wymaga specjalnego przygotowania, nie musi być na czczo, a samo badanie można wykonać o dowolnej porze dnia. Na wynik nie wpływają nagłe wahania glikemii spowodowane stresem lub ostrą chorobą. Sam pomiar jest prosty i cechuje się dużą powtarzalnością wyników. Badanie to ma jednak także ograniczenia, wynikające chociażby z konieczności stosowania wystandaryzowanej metody oraz licznych czynników wpływających na wynik pomiaru (tab. 2).

Według zaleceń ADA cukrzycę można rozpoznać wtedy, gdy wartość HbA_{1c} jest większa lub równa 6,5%, natomiast u osób, u których odsetek HbA_{1c} waha się od 5,7% do 6,4%, ryzyko rozwoju cukrzycy jest zwiększone i celowe jest wdrożenie działań profilaktycznych (dieta, wysiłek fizyczny) [9]. Niestety, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w 2012 roku nie włączyło oznaczenia HbA_{1c}

do panelu badań wykorzystywanych w diagnostyce cukrzycy. Badanie to jednak można już wykorzystywać jako badanie przesiewowe.

Listę certyfikowanych laboratoriów i metod oznaczania HbA_{1c} można znaleźć na stronie internetowej www.ngsp.org

PIŚMIENNICTWO

1. Peacock I. Glycosylated haemoglobin: measurement and clinical. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37: 841–851.
2. Nathan D.M., Kuenen J., Borg R. i wsp.; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–1478.
3. Herman W.H., Fajans S.S. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 37–40.
4. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381–389.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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: 837–853.
6. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. i wsp.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 419–430.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabet. Klin.* 2012; 1 (supl. A): A5–A6.
8. Consensus Committee. 2007 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399–2400.
9. American Diabetes Association. Executive Summary: standard of medical care in diabetes — 2010: current criteria for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (supl. 1): S4–S10.