



Poruchy glukózové homeostázy podmiňující vzestup glykemie nad fyziologické rozmezí vedly od původního zjištění k potřebě hodnocení koncentrace glukózy v tělesných tekutinách. Zpočátku se jednalo o moč jako nejdostupnější zdroj informace. Přítomnost glukózy se prokazovala orientačně testovacími proužky a vedle toho kvantitativně polarimetricky. Z vyšetření moče se prováděl screening diabetu, který se však ukázal jako nepřesný, neboť renální práh pro glukózu byl velmi variabilní a řada pacientů s déle trvajícím diabetem nebyla včas odhalena. Vyšší hladiny glykemie totiž podmiňovaly narůstající nálož glukózy v primitivní moči, která aktivovala mechanismy zpětné resorpce zejména v proximálních tubulech ledvin prostřednictvím zvýšené exprese sodíko-glukózových transportérů SGLT2. Tímto mechanismem nebyla v moči ani při vyšších glykemiích, např. kolem 15 mmol/l, detekována glukóza. Moč se tudíž ukázala jako nevhodná, a to jak pro detekci diabetu, tak pro jeho další posuzování v rámci terapie.

## Glykovaný hemoglobin v klinické praxi 2020

prof. MUDr. JAN ŠKRHA, DrSc.

3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN

Velmi brzy se proto testování zaměřilo na krev jako základní zdroj potřebné informace. Vedle enzymového stanovení glykemie využívajícího hexokinázovou nebo glukózooxidázovou reakci při fotometrickém stanovení v laboratoři se v sedmdesátých letech 20. století objevily první glukometry, které umožnily, aby si pacient mohl provádět přesnější vyšetření glykemie dokonce sám. Ještě před čtyřiceti lety nosil pacient na některých pracovištích do laboratoře eppendorfské zkumavky s pufrem, do nichž si sám doma nabíral kapilární krev do kapiláry. Brzy však zcela převládly glukometry, jejichž vývoj vedl postupně jednak k mnohem přesnějším výsledkům, jednak k jednodušší obsluze.

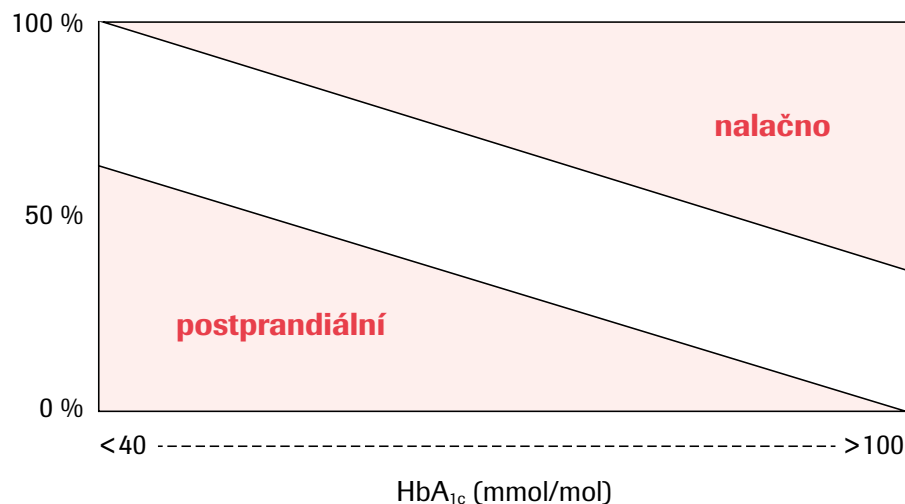
Výsledky velkých klinických studií u diabetu 1. typu (studie DCCT) i 2. typu (studie UKPDS), které se zaměřily na sledování diabetiků od stanovení diagnózy, ukázaly, že lepší kompenzace diabetu od počátku onemocnění vede k lepší prognóze onemocnění, tedy k nižšímu rozvoji cévních komplikací. Obě studie již využívaly u každého pacienta nejen monitoraci glykemie, ale i glykovaný hemoglobin.

### Glykovaný hemoglobin jako ukazatel kompenzace diabetu

Objevení neenzymové glykace, tedy děje, při němž se váže glukóza na protein bez přítomnosti enzymu, vedl k širokému studiu proteinů a změn, které jsou touto reakcí podmíněny. Ukázalo se, že pozměněné molekuly proteinů vedou ke změně jejich vlastností, z nichž mnohé se podílejí na rozvoji komplikací diabetu. Celý proces je však daleko složitější, neboť právě vyšší koncentrace glukózy podmiňuje i další změny, jako např. oxidační stres aj.

Jednou z molekul, která podléhá neenzymové glykaci, je i hemoglobin. A právě jeho jedna frakce, HbA<sub>1c</sub>, se stala zdrojem poznatků o dlouhodobém stavu diabetu. Výsledek glykace je totiž závislý jednak na koncentraci glukózy v daném prostředí a jednak na biologickém poločasu proteinu, který podléhá glykaci. Průměrná doba „životu“ hemoglobinu je dána biologickým poločasem erytrocytů, jejichž průměrná životnost je 120 dnů. Glykovaný hemoglobin integruje koncentrace glukózy za poslední tři měsíce před měřením. Je však třeba uvést, že efekt procesu glykace se nepromítá do hodnoty HbA<sub>1c</sub> po celé tři měsíce stejně, ale že největší vliv má poslední měsíc před stanovením, který ovlivňuje hodnotu HbA<sub>1c</sub> až z padesáti procent. Naopak první ze tří měsíců se promítá nejméně, zhruba deseti procenty.

Během dne dochází k oscilacím glykemií a je třeba rozlišit glykemie nalačno a glykemie postprandiální. Zatímco u zdravého jedince je kolísání glykemií poměrně homogenní a v úzkém pásmu hodnot, zcela jiná je situace při diabetu. A právě velká variabilita glykemií může způsobovat u jednotlivých pacientů zcela odlišné hodnoty HbA<sub>1c</sub>. Je třeba uvést, že glykemie nalačno se promítají především do vyšších hodnot HbA<sub>1c</sub>, tedy u pacienta se zřetelnější dekompenzací podmiňující již vyšší „denní startovací“ glykemie.



▲ Obr. 1: Podíl postprandiální glykemie a glykemie nalačno na glykovaném hemoglobinu HbA<sub>1c</sub>



Naopak postprandiální glykemie ovlivňují nižší hodnoty HbA<sub>1c</sub>, jak popsal Monnier (viz obr. 1).<sup>1</sup> Hodnoty HbA<sub>1c</sub> jsou tudíž výsledkem poměrně složité interakce, na níž se významně podílí i samotná míra variability glykemií. Prudké výkyvy glykemie s výraznými poklesy do hodnot pod 3,0 mmol/l a následnými vzestupy i přes 15 mmol/l mohou značně změnit výslednou hodnotu HbA<sub>1c</sub> v porovnání se stabilizovaným stavem. Podle toho, jak je pacient stabilizován a jak se mění jeho glykemie v dlouhodobém období, se mohou měnit i hodnoty glykovaného hemoglobinu. Proto vedle glykemií, z nichž můžeme usuzovat na krátkodobou variabilitu vyjadřovanou např. standardní odchylkou či variačním koeficientem, je možno hodnotit i HbA<sub>1c</sub> jako ukazatel dlouhodobé variability a v časové řadě, např. roku či několika let, posuzovat i variabilitu glykovaného hemoglobinu.

U diabetiků má variabilita glykemií i dlouhodobá variabilita glykovaného hemoglobinu vliv na rozvoj komplikací. Ukázalo se, že vedle výše glykemií a tím i výše HbA<sub>1c</sub> ovlivňuje právě jejich variabilita úroveň oxidačního stresu jako významného patogenetického mechanismu rozvoje komplikací.<sup>2</sup> Tyto poznatky se promítají v současné době do moderní léčby diabetu. Průběh glykemií a jejich variabilita jsou významně ovlivněny právě volenou léčbou. Zatímco intenzivní léčba inzulinem může podmiňovat rychlé změny glykemií, a tedy vést ke značné oscilaci, léčba perorálními antidiabetiky vede vesměs k časově pomalejším oscilacím glykemií. Do toho se může navíc promítat i změněný charakter sekrece inzulinu u diabetu 2. typu s opožděnou a prodlouženou druhou fází sekrece.

Do výsledné hodnoty HbA<sub>1c</sub> se jistě promítá životnost erytrocytů, a proto nepřekvapí, že u pacientů s hemoglobinopatiemi může být hodnocení tohoto parametru problematické a pak se může využít hodnocení fruktosaminu, tedy plazmatického ukazatele krátkodobější kompenzace,

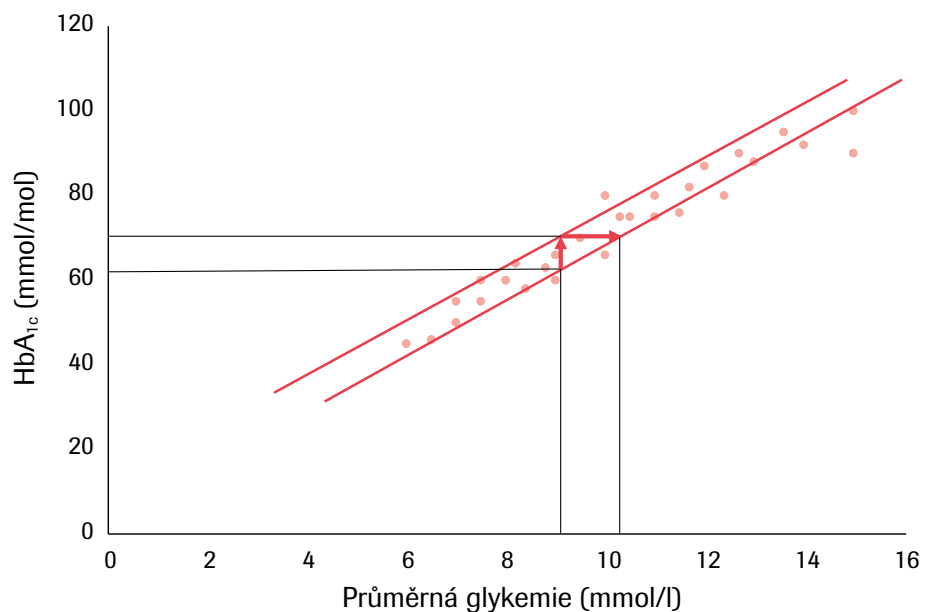
který odpovídá přibližně jen dvoutýdennímu průměru glykemií, neboť se jedná převážně o glykovaný albumin. Právě zkrácená životnost erytrocytů vede k myšlence, že výsledná koncentrace HbA<sub>1c</sub> není jen závislá na glykačním procesu, ale důležité je i odbourávání. A právě rychlost deglykace, jak prokázaly i studie s fruktosaminem, může ovlivnit výslednou hodnotu HbA<sub>1c</sub>.<sup>3</sup> Tento děj ovlivněný aktivitou fruktosamin-3-kinázy je podmíněn její genetikou, která pak přispívá k výsledné úrovni deglykačního procesu.<sup>4</sup>

Kromě uvedených vlivů se dále mohou promítat u konkrétního pacienta i některé vlivy metabolické (hyperbilirubinemie, uremie, alkoholismus) nebo užívání léků (vitamin C a E), které též ovlivňují ať již oxidační stres či přímo proces glykace.

hodnoty jsou podkladem při rozhodování o volbě léčby.

### *Nové parametry hodnocení kompenzace diabetu*

Individuální situace, v níž se nachází diabetik se zřetelem k aktuální hodnotě HbA<sub>1c</sub>, není proto jednoduchá z hlediska své interpretace. Z tohoto pohledu nepřekvapí, že aktuální hodnota HbA<sub>1c</sub> neodpovídá u konkrétního pacienta stejné průměrné hodnotě glykemie jako u jiného pacienta, byť počítané za poslední tři měsíce glukózovým senzorem. Znamená to, že při zpracování velké skupiny diabetiků se získá grafická závislost obou proměnných, která se promítá do pásu a nikoli do přímky (viz obr. 2).



▲ Obr. 2: Vztah mezi průměrnou glykemií a glykovaným hemoglobinem HbA<sub>1c</sub>

Je tedy zřejmé, že hodnota HbA<sub>1c</sub> může být značně individuální, i když základní proces tvorby biochemickým dějem je jednoznačný. Z tohoto hlediska se klinické využití HbA<sub>1c</sub> při posuzování dlouhodobé kompenzace diabetu promítá více do hodnocení škály, a tedy vývoje v určitém časovém období, než v absolutizaci jednoho vyšetření. Na druhé straně je nezpochybnitelné, že HbA<sub>1c</sub> poskytuje základní informaci o stavu diabetu a jeho

Určité hodnotě HbA<sub>1c</sub> pak přísluší interval průměrných glykemií, a naopak jedné průměrné glykemie odpovídá interval hodnot HbA<sub>1c</sub>. Studium nesrovnalostí výsledků HbA<sub>1c</sub> s hodnotami fruktosaminu a průměrnými glykemiemi vedlo k průkazu tzv. **glykačního gapu (GGap)**, který vyjadřuje rozdíl mezi naměřenou glykací vyjádřenou hodnotou fruktosaminu a HbA<sub>1c</sub> na základě regrese obou parametrů.<sup>3</sup> Vedle toho byl navržen ještě



tzv. index glykace hemoglobinu (**hemoglobin glycation index, HGI**), který je rozdílem stanoveným na podkladě regrese mezi průměrnou glykemií a HbA<sub>1c</sub>.

Využití glukózového senzoru pro kontinuální monitoraci glykemie CGM u diabetiků vedlo k diskusi o stanovení odhadovaného HbA<sub>1c</sub> (estimated HbA<sub>1c</sub>, eHbA<sub>1c</sub> nebo též eA<sub>1c</sub>). Průměrná glykemie z CGM poskytuje přesnou informaci u daného pacienta, na jejímž základě komise expertů navrhla nový pojem místo eHbA<sub>1c</sub> označený jako „**glucose management indicator**“ (GMI).<sup>5</sup> Tento parametr byl analyzován ve studiích využívajících senzory CGM a na základě získaných výsledků byl odvozen jeho výpočet s hodnotami odpovídajícími HbA<sub>1c</sub> podle IFCC:

$GMI \text{ v mmol/mol} = 12,71 + 4,70587 \times \text{průměrná glykemie [v mmol/l]}$

Hodnoty GMI jsou zpřesněním vyjádřené kompenzace diabetu u daného pacienta a jsou určeny k vedení léčby. To vysvětluje i název tohoto parametru. Analýzy ukázaly, že jeho hodnota je buď vyšší, nebo nižší než naměřená hodnota HbA<sub>1c</sub>, nicméně rozdíl mezi laboratorně změřeným HbA<sub>1c</sub> a GMI u daného pacienta zůstává poměrně stabilní.<sup>5</sup> GMI umožňuje více individualizovat cíle léčby. Pokud je GMI nižší než změřený HbA<sub>1c</sub>, může indikovat více riziko hypoglykemie a tím i vést k úpravě (snížení) dávek inzulínu. Naopak GMI vyšší než HbA<sub>1c</sub> je signálem, že jsou vyšší glykemie, a v tom případě může vést k navýšení dávek inzulínu. Je jasné, že toto nové vyjadřování kompenzace platí hlavně pro diabetiky 1. typu, případně 2. typu léčené inzulínem. Pro diabetes 2. typu léčený antidiabetiky kromě inzulínu nejsou data ve vztahu k těmto parametrům k dispozici.

Vedle uvedených parametrů se v monitorovacím systému CGM včetně FGM (flash glucose monitoring, okamžité monitorování glykemie) používaném u diabetiků využívá hodnocení

setrvání v požadovaném rozpětí glykemií 3,9–10,0 mmol/l, označené jako TIR (time in range). Vyjadřuje se procentem času ze 24 hodin. Současně se hodnotí doba strávená v hypoglykémii a dále v hyperglykémii, obojí též v procentech z denní doby. Cílem je, aby TIR bylo co nejvyšší, aspoň 70 %, kdežto doba s hodnotami pod 3,9 mmol/l by měla být menší než 5 %. Kontinuální senzory tak posouvají možnosti kompenzace i její úpravy dále. Mezi TIR a HbA<sub>1c</sub> byl doložen inverzní vztah u diabetiků 1. i 2. typu.<sup>6</sup>

### **HbA<sub>1c</sub> jako ukazatel rizika komplikací**

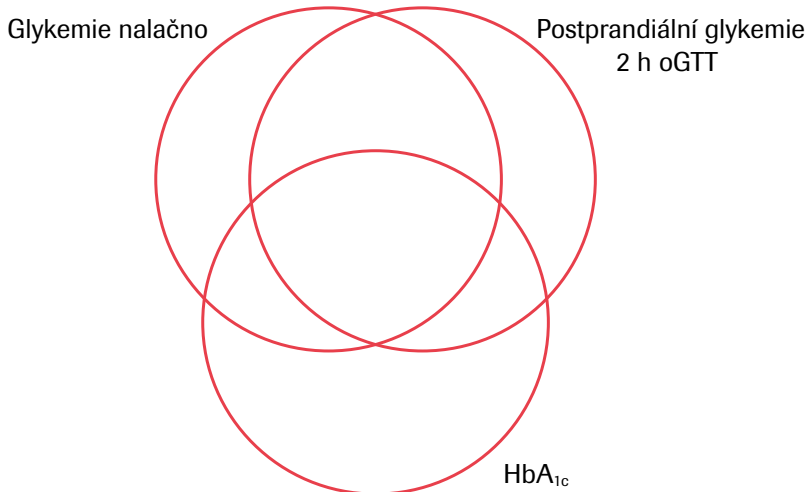
Obě velké studie (DCCT a UKPDS) ukázaly, že stav kompenzace diabetu stanovený glykovaným hemoglobinem ovlivňuje riziko rozvoje cévních komplikací. Glykovaný hemoglobin se tak stal prognostickým markerem těchto změn. Studie DCCT prokázala exponenciální nárůst mikrovaskulárních komplikací u diabetu 1. typu při zvyšující se hodnotě HbA<sub>1c</sub> nad 7 %. Podobnou závislost uvedla studie UKPDS u diabetu 2. typu, kdežto makrovaskulární komplikace vykazovaly u těchto pacientů méně výrazný vzestup s narůstající hodnotou HbA<sub>1c</sub>. Vedle absolutní hodnoty měla výrazný efekt i dlouhodobá variabilita glykemií promítající se do hodnot HbA<sub>1c</sub>, takže jeho vyšší variabilita podminila větší rozvoj komplikací.<sup>2</sup> Proto byl v dalších studiích u diabetu 2. typu kladen důraz na co nejlepší kompenzaci v intervenované skupině s cílem přiblížit HbA<sub>1c</sub> normálním hodnotám. V těchto studiích (např. ACCORD) došlo v důsledku intenzivní léčby k častějšímu výskytu hypoglykemií s možnými kardiovaskulárními důsledky. Při hlubší subanalýze se ukázalo, že právě u osob s vyšším glykačním indexem hemoglobinu (HGI) byla vyšší mortalita, kdežto hodnocení HbA<sub>1c</sub> nemuselo poskytnout vysvětlení.<sup>7</sup> Jednalo se tudíž o podskupinu diabetiků, u nichž se uplatnil rozdíl v glykaci mezi laboratorně

nahodnoceným HbA<sub>1c</sub> a skutečnou průměrnou glykemií.

### **HbA<sub>1c</sub> a diagnostika diabetu**

Porucha glukózové homeostázy podmiňující zvýšené glykemie vede k riziku cévních změn. HbA<sub>1c</sub> jako indikátor těchto změn byl proto navržen jako diagnostický ukazatel rizika. Z tohoto hlediska může být jeho zvýšená hodnota považována za parametr určující diagnózu diabetu. Na základě provedených analýz ve studiích byl HbA<sub>1c</sub> navržen jako kritérium pro diagnózu diabetu vedle glykemie nalačno a glykemie během orálního glukózového tolerančního testu (oGTT).<sup>8</sup>

V USA se stal od r. 2012 glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub> (nebo též A<sub>1c</sub>) součástí kritérií určujících diagnózu diabetu vedle glykemie nalačno a glykemie za 2 hodiny po požití glukózy při oGTT, přičemž hodnota  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) se stala hranicí pro diagnózu diabetu. Bylo to po mnohaleté standardizaci metod pro glykovaný hemoglobin probíhající v USA. Srovnání tří parametrů v diagnostice diabetu, tj. glykemie nalačno, glykemie za 2 hodiny při oGTT a HbA<sub>1c</sub>, však ukázalo tři jen zčásti se překrývající množiny pacientů s diabetem.<sup>9</sup> Jenom 26 % osob diagnostikovaných jako diabetici pomocí glykemie nalačno nebo glykemie po 2 hodinách oGTT mělo současně zvýšenou hodnotu HbA<sub>1c</sub> ( $\geq 6,5\%$ ), zatímco 55 % diabetiků diagnostikovaných podle HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  splňovalo kritéria diabetu podle glykemií. Tyto rozdíly konkretizují naše představy o překrývání pozitivních diagnostických nálezů a naopak ukazují, jak se liší diagnostika diabetu provedená podle glykemických kritérií nebo podle HbA<sub>1c</sub>. Populace diabetiků tudíž není v obou případech identická. Schematicky je možno tuto situaci znázornit částečně se překrývajícími kružnicemi vyjadřujícími množinu pacientů s diabetem stanoveným podle glykemie nalačno, glykemie po 2 hodinách při oGTT nebo pomocí HbA<sub>1c</sub> (viz obr. 3).



▲ Obr. 3: Diagnostika diabetu podle glykemie nalačno, glykemie při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) a glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>)

V České republice na rozdíl od USA nepoužíváme HbA<sub>1c</sub> jako diagnostické kritérium diabetu, neboť neproběhla poměrně náročná standardizace stanovení HbA<sub>1c</sub> v rámci laboratoří. HbA<sub>1c</sub> byl navržen pouze jako možný screeningový ukazatel u prediabetu (viz doporučený postup ČDS pro prediabetes, [www.diab.cz](http://www.diab.cz)),<sup>10</sup> kdežto potvrzení diagnózy diabetu je

založeno na glykemických kritériích. Je třeba mít na paměti, že aktuální situace charakterizovaná ať již glykemií nalačno, do níž se promítá zejména noční regulace glukózy homeostázy (včetně např. jaterní glukoneogeneze), nebo postprandiální glykemií, která je výsledkem jak sekrece inzulínu, tak jeho účinku v cílových tkáních, se zcela liší od glykovaného

hemoglobinu, jehož hodnota je závislá na procesu glykace, ale i deglykace v průběhu řady týdnů. Tyto rozdíly je třeba mít na paměti při posuzování těchto laboratorních ukazatelů, které se však mohou dobře doplňovat při hodnocení dlouhodobé situace u diabetiků.

### Závěr

HbA<sub>1c</sub> poskytuje i v současné době základní informaci o stavu kompenzace diabetu, i když se ukázalo, že ke správnému posouzení jsou potřebné některé korekce (GGap, HGI, GMI). Zároveň může být využit jako prognostický ukazatel pro rozvoj pozdních (cévních) komplikací. Přestože byl zaveden i do diagnostiky diabetu, jeho posuzování v rámci potvrzení diagnózy diabetu může přinášet obtížnou interpretaci, neboť se v rámci diagnostiky neuvážují zmíněné korekce podmíněné rozdíly mezi glykací a primárními glykemiemi. Dosud však HbA<sub>1c</sub> zůstává důležitým biomarkerem v diabetologii.



#### prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN

Kontakt: [jan.skrha@lf1.cuni.cz](mailto:jan.skrha@lf1.cuni.cz)

Vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze, od r. 1979 pracuje na III. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, kde je od r. 1996 vedoucím Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus. Zabývá se především biochemií a patofyziologií diabetu a jeho komplikacemi. Je autorem pěti monografií, řady kapitol v monografiích, více než 300 odborných sdělení v časopisech. Od r. 1990 je členem výboru České diabetologické společnosti, od r. 2018 jeho předsedou. Je místopředsedou České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Působil ve výboru zahraničních společností (European Association for the Study of Diabetes – EASD a Federace dunajských symposií), je zástupcem České lékařské společnosti v European Union of Medical Specialists se sídlem v Bruselu. Od r. 2006 zastává funkci prorektora Univerzity Karlovy.

### LITERATURA

1. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care* 2003, 26, 881–885.
2. Škrha J, Šoupal J, Škrha J jr., Prázný M. Glucose variability, HbA<sub>1c</sub> and microvascular complications. *Rev Endocrine Metabol Disorders* 2016, 17, 103–110.
3. Nayak AU, Singh BM, Dunmore SJ. Potential Clinical Error Arising From Use of HbA<sub>1c</sub> in Diabetes: Effects of the Glycation Gap. *Endocrine Reviews* 40, 2019, 988–999.
4. Škrha J jr., Muravská A, Flekač M et al. Fructosamine 3-kinase and glyoxalase I polymorphisms and their association with soluble RAGE and adhesion molecules in diabetes. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl 2): S283–S291.
5. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A<sub>1c</sub> From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018, 41, 2275–2280.
6. Ohigashi M, Osugi K, Kusunoki Y et al. Association of time in range with hemoglobin A<sub>1c</sub>, glycated albumin and 1,5-anhydro-D-glucitol. *J Diab Invest* 2020, doi: 10.1111/jdi.13437.
7. Hempe JM, Liu S, Myers L, McCarter RJ, Buse JB, Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2015, 38, 1067–1074.
8. Nathan DM, Balkau B, Bonora E et al. International Expert Committee Report on the Role of the A<sub>1c</sub> Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32, 1327–1334.
9. Diabetes Prevention Program Research Group: HbA<sub>1c</sub> as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015, 38, 51–58.
10. Perušičová J, Pelikánová T, Škrha J, Kvapil M, Šmahelová A. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. 2015, 12, 20–22.