

Glykační index hemoglobinu (HGI) jako marker individuální glykace u diabetu

Martin Pehr, Jan Škrha jr.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) je zlatým standardem v hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Má však i své limity a nespolehlivý může být především u chronické renální insuficience, anémií a dalších poruch červené krevní řady. S rostoucím využíváním kontinuálních glukózových senzorů v terapii diabetu je stále častěji vyjadřována kompenzace diabetu pomocí GMI (glucose management indicator) založeném na průměrné glykemii naměřené senzorem. U části pacientů se však liší od hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} stanoveného v laboratoři. Tuto diskrepanci charakterizuje glykační index hemoglobinu – HGI (hemoglobin glycation index; $\text{HGI} = \text{HbA}_{1c} - \text{GMI}$). Pacienti se zvýšeným HGI mají vyšší glykemickou variabilitu i vyšší četnost diabetických komplikací, což podporuje představu o nepříznivém vlivu glykace na rozvoj diabetických cévních změn. Pacienti s vysokým HGI by proto k prevenci chronických komplikací mohli profitovat z individuálně nastavených přísnějších glykemických cílů.

Klíčová slova: glykační index hemoglobinu, kontinuální glukózový senzor, GMI, glykovaný hemoglobin, diabetes mellitus.

Haemoglobin glycation index (HGI) as a marker of individual glycation in diabetes

Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) is the golden standard in the assessment of long-term diabetes control. It has certain flaws and can be misleading especially in chronic kidney disease, anaemia and other RBC disturbances. The growing use of continuous glucose sensors has enabled the assessment of diabetes control by the glucose management indicator (GMI) based on average glycemia and thus glycation only. In certain patients, GMI differs significantly from HbA_{1c} , which reflects both glycation and deglycation processes together. This difference is characterised by the haemoglobin glycation index (HGI). $\text{HGI} = \text{HbA}_{1c} - \text{GMI}$. The higher HGI observed in patients is associated with higher glycaemic variability and greater incidence of diabetic complications. This association suggests the harmful role of increased glycation in the pathogenesis of diabetic vascular changes. Patients with high HGI could profit out of individually adjusted and stricter glycaemic targets.

Key words: haemoglobin glycation index, glucose management indicator, glycated haemoglobin, HbA_{1c} , CGM, diabetes mellitus.

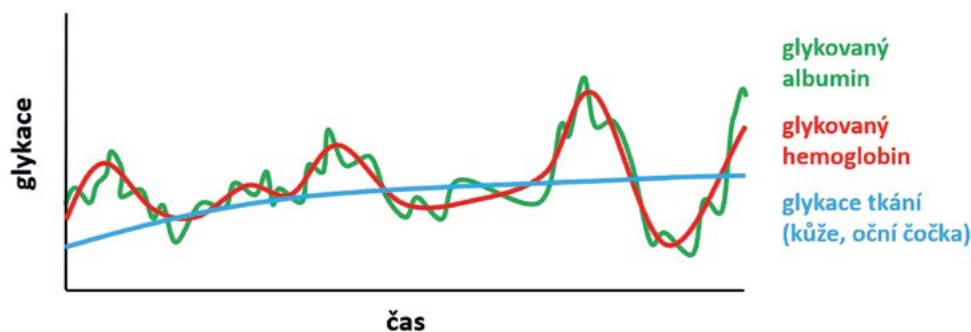
Úvod

S rostoucí prevalencí diabetu je stále aktuálnější hledání lepších způsobů měření glykemie, markerů kompenzace a předcházení dlouhodobým komplikacím. Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) je zlatým standardem hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Vypovídá o stavu kompenzace za poslední dva až tři měsíce. Bohužel však má limity, které jsou úzce spojené s obratem hemoglobinu v organismu a jeho expozicí glukóze. U stavů s vyššími ztrátami erytrocytů (například krvácení, malignity či hemolytické anémie) nebo po krevních převodech je jeho hodnota falešně snížena. Naopak zvýšené hodnoty pozorujeme

mimo jiné u starších pacientů a u stavů s prodlouženým přežíváním erytrocytů (1).

Dalšími ukazateli kompenzace diabetu jsou například glykovaný albumin nebo fruktosamin (Obr. 1), které reflektují lépe krátkodobé změny v kompenzaci (2). Na druhé straně spektra jsou metody zaměřené na stanovení glykace proteinů s dlouhým poločasem, jako je kupříkladu měření autofluorescence oční čočky nebo měření kožní autofluorescence (3, 4). Žádná z těchto metod ale zatím nebyla uvedena do běžné klinické praxe.

Aktuální kompenzaci hodnotíme podle glykemie z kapilární či venózní krve. Především u pacientů s diabetem 1. typu (DM1) rychle

Obr. 1. Schematické srovnání různých ukazatelů glykace. Zdroj: archiv autora

roste prevalence senzorů pro kontinuální měření glykemie. Kontinuální glukózové senzory (CGM) jsou moderním doplňkem k monitoraci glykemie umožňujícím pacientovi nepřetržitě sledovat vývoj glykemie a adekvátně k tomu upravovat dávkování inzulínu a příjem sacharidů. CGM bezdrátově odesílají data do pacientova mobilního telefonu a pomocí nastavitelných alarmů pacienta včas upozorní na blížící se hypoglykemie i hyperglykemie. Obdobou CGM jsou senzory pro okamžitou monitoraci glykemie (FGM), které umožňují pacientovi měřit glykemii přiložením čtečky k senzoru, avšak donedávna neměly funkci alarmů. Díky těmto technologiím pacienti s CGM/FGM dosahují těsnější kompenzace diabetu a mají menší výskyt hypoglykemií. CGM/FGM se tak stávají standardem péče o DM1 (5, 6). CGM/FGM měří koncentraci glukózy ve tkáňovém moku, a mají tedy zpoždění zhruba 15 minut proti kapilární krvi. Pro stanovení okamžité glykemie tak zůstává zlatým standardem klasický kapilární glukometr.

GMI – nový parametr kompenzace diabetu

Kontinuální glykemický profil umožňuje stanovit kompenzaci diabetu. K tomu slouží kromě výpočtu průměrné glykemie především ukazatel GMI (glucose management indicator), dříve též známý jako odhadovaný glykovaný hemoglobin (eHbA_{1c}). GMI je odvozen od průměrné glykemie měřené glukózovým senzorem pomocí následující rovnice.

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

Tento vztah byl odvozen a validován na základě dat z klinických studií, ve kterých měli pacienti průměrný HbA_{1c} 56 ± 9 mmol/mol (7). Mezinárodně uznávaným standardem pro výpočet GMI je průměrná glykemie za 14 dnů CGM monitorace. Data za delší časový úsek monitorace se již významně neliší. Je ale důležité vzít v úvahu možnou změnu chování pacienta (ve smyslu vyšší adherence k režimovým i terapeutickým opatřením) těsně před plánovanou kontrolou.

Jak ukazují recentní práce, GMI je výrazně nadhodnocen u nediabetiků a při glykemiích blízko normy. Proto se v současné době nehodí pro diagnostiku diabetu. Jedním z možných vysvětlení je nedostatečné prozkoumání vztahu GMI a HbA_{1c} u nediabetiků (8).

Každý z těchto ukazatelů vyjadřuje odlišný aspekt kompenzace diabetu a je třeba je sledovat oba pro optimální nastavení terapie (9). HbA_{1c} vyjadřuje kompenzaci za 2–3 měsíce, je marker glykace, ale nereflexuje

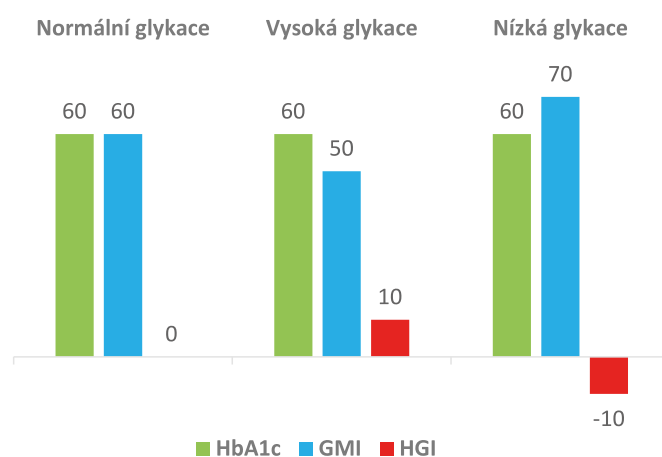
krátkodobé výkyvy nebo recentní změny a může být ovlivněn stavem erytropoézy. GMI lze spolehlivě určit již ze 14 dnů glykemických dat, v reálné ambulantní praxi se nám jeví jako nejpraktičtější použít 30 dnů záznamu, pokud je senzor aktivní nad 70 % času. GMI pružně reflektuje aktuální změny, ale je ovlivněn typem senzoru a jeho spolehlivostí, navíc nevypovídá o stavu de/glykace u konkrétního pacienta.

Vzorec pro výpočet GMI byl stanoven na základě dat z rozsáhlých patientských souborů. U velkého procenta pacientů je proto dobře použitelnou alternativou glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}. V praxi se však setkáváme s případy, kdy se GMI výrazně liší od laboratorně stanoveného HbA_{1c} (10). Podle různých autorů se to týká v závislosti na populaci 40–50 % pacientů (8, 11). To může být způsobeno například individuální mírou glykace u konkrétního pacienta. Pro objektivizaci tohoto procesu byl zaveden tzv. glykační index hemoglobinu (HGI).

HGI – marker individuální glykace

HGI se vypočítá odečtením GMI od laboratorně stanoveného HbA_{1c}. Je to parametr odrážející interindividuální míru glykace, která je ovlivněna např. aktivitou deglykačních enzymů fruktosamin 3-kinázy (FN3K) nebo glyoxalázy I (GLOI) (12). Aktivita těchto enzymů je do určité míry ovlivněna geneticky. Ve studiích na jednovaječných dvojčatech byly rozdíly v HGI dědičné ze 69 % (13).

$$\text{HGI (mmol/mol)} = \text{HbA}_{1c} \text{ (mmol/mol)} - \text{GMI (mmol/mol)}$$

Obr. 2. Vztah HbA_{1c}, GMI a HGI – 3 pacienti s různou mírou glykace. Jednotky (mmol/mol). Zdroj: archiv autora

Tipy pro praxi:

- Průměrná glykemie ze 14 dnů CGM je dostatečně reprezentativní pro výpočet GMI (optimální je 30 dní záznamu, pokud je senzor aktivní nad 70 % času)
- HbA_{1c} i GMI reflektují jiné aspekty kompenzace diabetu
- U CKD, hemolytických anémií a ostatních alterací krvetvorby je GMI spolehlivějším markerem kompenzace než HbA_{1c}
- Pacienti s vyšším HGI mají vyšší četnost komplikací, a proto by měla být jejich léčba důslednější a intenzivnější, aby dosahovali přísnějších glykemických cílů

Proces glykace se samozřejmě netýká jen hemoglobinu, avšak postihuje všechny tkáně organismu. Pacienty s vyššími hodnotami HGI, tedy vyšším laboratorně stanoveným glykovaným hemoglobinem než jeho vypočtenou alternativou ze senzorových dat, označujeme za vysoké glykátory (14). Přitom vyšší míra glykace vyjádřená zvýšeným HGI je asociována se zvýšenou četností retinopatie, nefropatie, neuropatie, i ostatních diabetických komplikací (15–17). Dále je HGI považován za prediktor makrovaskulárních komplikací a zvýšené kardiovaskulární i celkové mortality (18–20). Možným vysvětlením je stále ne plně objasněná asociace zvýšeného HGI s vyšší četností hypoglykemií a zvýšenou glykemickou variabilitou, které se vlivem oxidačního stresu podílejí na rozvoji mikrovaskulárních komplikací (21, 22).

LITERATURA

1. Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, et al. HbA1c and Glucose Management Indicator Discordance: A Real-World Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(4):253-258.
2. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF, et al. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(1):14-19.
3. Škrha J, Šoupal J, Prázný M, et al. Glykace proteinů oční čočky u diabetiků a její neinvazivní měření - první zkušenosti v České republice. *Vnitř Lék* 2015;61(4):346-350.
4. Blanc-Bisson C, Velayoudom-Cephise FL, Coughard-Gregoire A, et al. Skin autofluorescence predicts major adverse cardiovascular events in patients with type 1 diabetes: a 7-year follow-up study. *Cardiovascular Diabetol.* 2018;17.
5. Šoupal J, Petruzelkova L, Grunberger G, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(1):37-43.
6. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10128):1367-1377.
7. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2275-2280.
8. Shah VN, Vigers T, Pyle L, et al. Discordance Between Glucose Management Indicator and Glycated Hemoglobin in People Without Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(5):324-328.
9. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8): 994-999.
10. Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, et al. Evaluation of HbA1c and glucose management indicator discordance in a population of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(1):84-89.
11. Nayak AU, Singh BM, Dunmore SJ, et al. Potential Clinical Error Arising From Use of HbA1c in Diabetes: Effects of the Glycation Gap. *Endocr Rev.* 2019;40(4):988-999.

V praxi by tedy mohl být HGI použit k identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku rozvoje komplikací, kteří by profitovali z reedukací, vyšší intenzity péče, případně individuálně nastavených přísnějších glykemických cílů, aby bylo dosaženo snížení glykemické variability i času v pásmu hypoglykemie, a zvýšení času v cílovém rozmezí.

Závěr

Glykační index hemoglobinu (HGI) je marker interindividuální variability glykace, který vysvětluje v praxi občas pozorovaný nepoměr mezi glykovaným hemoglobinem HbA_{1c} odhadovaným z kontinuální monitorace glukózy (GMI) a laboratorně změřeným HbA_{1c}. Každý z těchto ukazatelů vyjadřuje odlišný aspekt kompenzace diabetu a je třeba je sledovat oba pro optimální nastavení terapie. U pacientů s vyššími hodnotami HGI se častěji vyskytují cévní komplikace, a je proto vhodné se na tyto pacienty prioritně zaměřit, opakovaně je edukovat, volit u nich systémy pro automatické inzulinové dávkování (AID), a terapii vést k těsnější kompenzaci, především se zaměřením na nižší glykemickou variabilitu a nižší četnost hypoglykemií. Zvýšený HGI u pacientů s komplikacemi podporuje představu o nepříznivém vlivu glykace na rozvoj diabetických cévních změn.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

12. Škrha J, Muravská A, Flekac 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:S283-S291.
13. Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, et al. Evidence for independent heritability of the glycation gap, (glycosylation gap) fraction of HbA(1c) in nondiabetic twins. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1739-1743.
14. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, López JMG et al. Estimation of the Glycation Gap in Diabetic Patients With Stable Glycemic Control. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2447-2450.
15. Sakane N, Hirota Y, Yamamoto A et al. Factors associated with hemoglobin glycation index in adults with type 1 diabetes mellitus: The FGM-Japan study. *J Diabetes Investig.* 2023;14(4):582-590.
16. McCarter RJ, Gomez R, Hempe JM, et al. Biological variation in HbA(1c) predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(6):1259-1264.
17. van Steen SCJ, Schrieks IC, Hoekstra JBL, et al. The haemoglobin glycation index as predictor of diabetes-related complications in the AleCardio trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(8):858-866.
18. Cheng PC, Hsu SR, Cheng YC, et al. Relationship between hemoglobin glycation index and extent of coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PeerJ.* 2017;5.
19. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of Visit-to-Visit Glycemic Variability on the Risks of Macrovascular and Microvascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2359-2365.
20. Hempe JM, Yang SP, Liu SQ et al. Standardizing the haemoglobin glycation index. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4).
21. Škrha J, Šoupal J, Škrha J, et al. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):103-110.
22. Hempe JM, Liu S, Myers L, et al. The Hemoglobin Glycation Index Identifies Subpopulations With Harms or Benefits From Intensive Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1067-1074.