

Glykovaný hemoglobin. Je ohroženo jeho výsostné postavení v diabetologii?

S. Lacigová, D. Čechurová, P. Brož, J. Gruberová, Z. Jankovec, M. Žourek, I. Haladová, M. Krčma, J. Víšek, Z. Rušavý
I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Souhrn: Společným znakem nemocných s diabetes mellitus je hyperglykemie. Trvající hyperglykemie daná absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu je příčinou mikroangiopatie. Glukóza nereaguje jen s proteiny cévní stěny, ale i s plazmatickými bílkoviny a s hemoglobinem erytrocytů. Těto vlastnosti glukózy se využívá k monitoraci úrovně kompenzace diabetu. Hladina glykovaného hemoglobinu odráží glykémii za poslední 2–3 měsíce. V diabetologii se používá od 80. let 20. století. V přehledném referátu se dotkneme některých úskalí, se kterými je glykovaný hemoglobin v poslední době spojován. První část bude věnována faktorům ovlivňujícím glykaci hemoglobinu. Druhá, metodologická část, přiblíží faktory ovlivňující jeho stanovení a interpretaci. Ve třetí části přiblížíme možnosti nahrazení glykovaného hemoglobinu jinými markery kompenzace diabetu.

Klíčová slova: glykovaný hemoglobin – hemoglobinopatie – kompenzace diabetu

Glycated haemoglobin - is it its exclusive position in diabetology under threat?

Summary: Hyperglycaemia is the common characteristic for diabetes patients. Prolonged hyperglycaemia due to absolute or relative lack of insulin is the cause of microangiopathy. Glucose reacts with both blood vessel wall proteins and plasmatic proteins and erythrocyte haemoglobin. This characteristic of glucose is used to monitor the level of diabetes compensation. The level of glycated haemoglobin reflects glycaemia for the last 2 to 3 months. It began to be used in diabetology in the 1980's. This outline paper deals with some of the pitfalls with which glycated haemoglobin has been recently associated. The first part is dedicated to factors influencing haemoglobin glycation. The second, methodological part focuses on factors influencing its assessment and interpretation. The third part concentrates on the options for the substitution of glycated haemoglobin by other diabetes compensation markers.

Key words: glycated haemoglobin – haemoglobinopathy – diabetes compensation

Úvod

Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) je magické číslo diabetologie. S trochou nadšázky můžeme říci, že se v jeho hodnotě odráží minulost pacientů a lze z něj předpovídat jejich budoucnost. Je obrazem adekvátnosti zvolené léčby, ale také obrazem compliance pacienta. Je indikátorem pro změnu léčebné taktiky. Hraje hlavní roli ve všech diabetologických studiích, v nichž je měřítkem síly testovaného léku, měřítkem rizika vzniku komplikací diabetu. Podle standardů České diabetologické společnosti v blízké budoucnosti bude patřit i k diagnostickým prostředkům [1]. Jedinečnost tohoto biochemického markeru, který se v diabetologii užívá již od roku 1978, utrhla v posledních letech několik trhlín [2–4].

Pro přehlednost jsme problematiku okolo HbA_{1c} rozdělili do 3 skupin:

1. Faktory ovlivňující glykaci hemoglobinu.
2. Faktory ovlivňující stanovení a interpretaci HbA_{1c} (metodologické aspekty).
3. Možnosti nahrazení HbA_{1c} jinými ukazateli kompenzace diabetes mellitus (DM).

Faktory ovlivňující glykaci hemoglobinu

Glykovaný hemoglobin vzniká glykací bílkovinného řetězce hemoglobinu. Aldehydická skupina glukózy se váže na volné aminokyseliny bílkovin, především valin a lyzin. Jde o neenzymový děj, jehož rychlost je dána koncentrací glukózy. Nejprve vzniká tzv. Schiffova

baze (aldimin, nestabilní forma) – tato reakce je reverzibilní a po odeznění přechodné hyperglykemie se glukóza z vazby uvolňuje. Trvá-li však hyperglykemie delší dobu, dochází k tzv. Amadoriho přesmyku a vzniká stabilní ketoamin, který představuje frakci HbA_{1c}. Glykohemoglobin představuje obecné označení pro několik stabilních minoritních variant hemoglobinu tvořených neenzymatickou posttranslační reakcí. In vivo probíhá modifikace globinových řetězců hemoglobinu HbA hexózami, především glukózou. HbA_{1c} reprezentuje asi 60 % ze sumy glykohemoglobinů.

Hladina glykovaného hemoglobinu záleží na několika faktorech. Jejich změny mohou ovlivnit hodnotu a následně interpretaci HbA_{1c}. V následu-

jící části článku probereme ty nejdůležitější a nejčastější faktory. Patří sem koncentrace glukózy v plazmě, délka trvání hyperglykemie a zkrácené přežívání erytrocytů. Dále zmíníme hemoglobinopatie – genetické odchylky ve struktuře hemoglobinu. Přesto, že jsou většinou klinicky němé, mohou ovlivnit výsledek HbA_{1c}. V závěru této části se budeme věnovat ev. vlivu hmotnosti, věku, pohlaví, klimatu, ročního období, kouření a oxidačního stresu na glykaci.

Koncentrace glukózy a její variabilita

Hodnota HbA_{1c} logicky závisí na koncentraci glukózy. Hned několik studií potvrdilo, že s výší HbA_{1c} nejtěsněji koreluje průměrná glykemie, ale pouze v případě, že se neodvozuje pouze ze 2 nebo 3 hodnot změřených během jednoho dne. Je nutné vycházet minimálně ze 5, raději 7 hodnot denního glykemického profilu. Ideální je stanovení průměrné glykemie z hodnot získaných kontinuálním měřením glukózy v intersticiální tekutině pomocí senzoru. Tak tomu bylo v práci Salar-diho. Jeho studie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) prokázala, že HbA_{1c} těsněji koreloval s celkovou plochou pod křivkou glykemií než s jednotlivými výkyvy glykemií po jídlech [5]. Přínosem do problematiky glykace je víceméně statistická studie informující o matematickém modelu, podle kterého lze analyzovat detailně proces glykace hemoglobinu. I podle tohoto modelu hodnota HbA_{1c} těsněji koreluje s průměrnou glykemií než s denním kolísáním glykemie. McCarter zpracoval data ze studie DCCT. Sledoval průměrnou glykemii, denní variabilitu glykemií a jejich korelaci s HbA_{1c}. Variabilita glykemií, vypočítána jako směrodatná odchylka od průměrné glykemie, měla menší vliv na hodnotu HbA_{1c} než průměrná glykemie [6]. Ve stejném duchu a s obdobnými výsledky skončila i celá řada dalších studií [7–9]. Variabilitě glykemií byla věnována i anglická studie Kil-

patricka z roku 2006, která opět použila data z DCCT. Studie neprokázala korelaci mezi variabilitou glykemií a vznikem mikrovaskulárních komplikací. Pre- a postprandiální glykemie měly na vznik komplikací stejnou prediktivní hodnotu [10]. HbA_{1c} sice odráží stav kompenzace diabetu v posledních 6–12 týdnech, ale významně záleží, zda se období hyperglykemie vyskytovalo na začátku nebo na konci odpovídajícího období. Na tuto skutečnost poukazuje recentní studie, která prokázala, že pokud se průměrná glykemie zvýší 3krát oproti normě v posledním měsíci před náběrem HbA_{1c}, zvýší se hodnota glykovaného hemoglobinu (jeho výsledek) až o 120 % proti normě. Pokud ale stejné změny glykemie proběhly 4 měsíce před náběrem, zvýší se HbA_{1c} jen o 4 % [11].

Přežívání erytrocytů

Dalším faktorem, který vstupuje do hry, je přežívání erytrocytů. Fyziologická délka života erytrocytu je 120 dní s průměrným poločasem 60 dnů. Dobu života erytrocytů lze sledovat izotopovými metodami po označení erytrocytů izotopem chrómu. Pokud se tato doba zkracuje, mohou být výsledky HbA_{1c} falešně nižší. S tímto jevem se setkáváme u hematoonkologických nemocí, dále při hemolytických anémiích, uremii, při talasemii nebo při srpkovité anémii. Udává se, že přežívání erytrocytů může být zkráceno při trvající dekompenzaci diabetu, po větší tělesné zátěži, při anorexii a jiné proteinové malnutrici. Naopak falešně vysoké hodnoty HbA_{1c} se popisují při sideropenických anémiích [12].

Hemoglobinopatie

Další velkou skupinou, v níž mohou být výsledky HbA_{1c} zkreslené, jsou hemoglobinopatie. Jedná se o dědičné odchylky ve struktuře hemoglobinu. Hemoglobinopatie patří k nejčastějším běžným lidským genetickým nemocem. Většina z nich nemá žádný klinický dopad. Je známo asi 700 variant hemoglobinopatií, z toho je po-

lovina klinicky němých. Prevalenci v obecné populaci nelze vystopovat. Symptomatické hemoglobinopatie způsobují nestabilitu hemoglobinu nebo mění jeho afinitu ke kyslíku se všemi následky z hypoxie tkání. Nejčastější varianty hemoglobinopatií jsou HbS a HbC. Uvádí se, že jejich prevalence v USA je až 9 %. To znamená, že musí postihovat také přibližně 150 000 amerických pacientů s diabetem. K ostatním, méně častým variantám hemoglobinopatií, patří HbSS, HbCC, HbAE, HbAS, Hb Graz, Hb Sherwood Forest, HbO Padova, Hb D a hereditárně perzistující HbF [12]. Pokud se HbA_{1c} stanoví pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC – high performance liquid chromatography), je vliv hemoglobinopatie eliminován [13]. Stejný autor uvádí, že stavy interferující s hemoglobinem, resp. s glykovaným hemoglobinem, se v Rakousku nevyskytují příliš často. Provedl rozbor všech výsledků glykovaných hemoglobinů provedených v laboratoři v Grazu za posledních 5 let. Z 20 000 provedených vzorků u pacientů s diabetem jich bylo jen 9 pod referované rozmezí. Z těchto 9 nemocných měli 2 jaterní cirhózu, 2 anémii při hematoonkologickém onemocnění a u ostatních byly přítomné hemoglobinopatie (typu HbF, HbGraz, HbSherwood Forest a HbS) [14]. Struktura hemoglobinu může být poškozena nejen geneticky, ale rovněž některými zevními látkami. Vznikají tzv. hemoglobinové deriváty („hemoglobin-derivates“). Nejčastěji jde o poškození hemoglobinu karbamylací při uremii doprovázející onemocnění ledvin, nebo acetylací u alkoholizmu a chronickém užívání vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové [15].

Ostatní faktory – věk, pohlaví, kouření, klima, sezonnost, těhotenství a etnicita

Lze nalézt řadu studií věnujících se této problematice. Ve většině z nich nebyl vliv zmíněných faktorů klinicky významný [16]. Stejný názor lze nalézt

i ve výše citovaných standardech laboratorní diagnostiky v diabetologii [1]. Práce autorů Yates a Laing prokázala pozitivní korelaci mezi věkem, lačnou glykemií a glykovaným hemoglobinem u nemocných bez diabetu. Tuto skutečnost autoři vysvětlili postupným, i když pomalým, poklesem funkce B-buněk. Inzulínová senzitivita se neměnila [17]. Vlivu věku na glykaci u pacientů s diabetem si všímala i studie Pieriho. Vyšší míra glykace byla vysvětlena fyziologicky zvýšeným oxidačním stresem ve vyšším věku [18]. Vliv pohlaví na glykaci není rovněž silný. Lze najít např. experimentální studii, v níž míra glykace byla větší u myších samců [19]. Ani očekávaná studie ADAG, prezentovaná 18. 9. 2007 na evropském diabetologickém kongresu (EASD) v Amsterdamu, neprokázala vliv typu diabetu, věku, hmotnosti, kouření a etnicity na hodnotu glykovaného hemoglobinu. Záleží jen na koncentraci glykemie, době expozice a dále na přežívání erytrocytů [20]. Zajímavé, ale v celku logické výsledky přinesla 2letá studie u 300 000 amerických veteránů, pacientů s diabetem 2. typu. Autoři si všímali vlivu ročního období, klimatu, nadmořské výšky, pohlaví a rasy na hodnotu HbA_{1c}. V zimních měsících byl HbA_{1c} vyšší o 22 % než v létě. Sezonní změny byly stejné i v různých subpopulacích nemocných a měly podobný trend jako jiné rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění (krevní tlak, hmotnost apod.). I mortalita byla v zimě vyšší [21].

Oxidační stres

Nejvíce ze všech popsanych faktorů zasahuje do procesu glykace oxidační stres [22]. Neenzymatická glykace, oxidační stres a stárnutí buněk jsou neoddelitelné procesy, které se mezi sebou vzájemně akcelerují a prolínají. Zvýšená míra volných kyslíkových radikálů a nedostatečná scavengerová kapacita plazmy akcelerují glykaci nejen hemoglobinu, ale i ostatních proteinů plazmy se všemi následky, a to i při normoglykemii. U osob s nízkou

absorpční (scavengerovou) kapacitou plazmy pro volné kyslíkové radikály je stupeň glykace vyšší než u osob, které mají tuto kapacitu vysokou [23]. Ve studii Martín-Gallána et al se mladí pacienti s diabetem, s komplikacemi i bez nich, ale se stejnou úrovní kompenzace, mezi sebou lišili jen vyšším stupněm oxidačního stresu ve skupině s komplikacemi [24]. Jak již bylo zmíněno, i u nemocných bez diabetu může sám oxidační stres zvýšit stupeň glykace. K nejčastěji zmiňovaným nemocem, u kterých se popisuje vyšší míra oxidačního stresu, patří stavy spojené s uremií. Uremie snižuje neenzymatickou ochranu proti volným radikálům. Dochází k poklesu glutathion-dehydrogenázy a hladiny kyseliny askorbové. U nemocných s diabetickou nefropatií mohou být výsledky HbA_{1c} zkreslené hned z několika příčin: díky anémii, zkrácenému přežívání erytrocytů a karbamylaci hemoglobinu [25–27]. Striktně se u těchto nemocných doporučuje používat ke stanovení HbA_{1c} metodu HPLC. Zvýšená míra glykace byla prokázána rovněž u nemocných bez diabetu, ale s astmatem, revmatoidní artritidou a hypertenzí. U všech těchto nemocí je vyšší míra oxidačního stresu [28,29]. U nemocných s revmatoidní artritidou připadá v úvahu i užívání vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové. Přestože antioxidační léčba má teoretické opodstatnění, výsledky studií jsou často kontroverzní. Se současnou úrovní znalostí zatím není doporučována [30,31].

Faktory ovlivňující stanovení a interpretaci HbA_{1c} (metodologické aspekty)

Od začátku používání HbA_{1c} jako markeru pro posouzení kompenzace diabetu panují neshody v metodách jeho stanovení a také v interpretaci výsledků. Ke stanovení HbA_{1c} byla vyvinuta řada metod. Běžně se používá chromatografie iontoměničová (HPLC) a afinitní, imunochemické metody s využitím specifické monoklonální protilátky, méně často elektroforetické dělení

v agarózovém gelu v kyselém prostředí a izoelektrická fokuzace [32].

Za referenční metodu je považována vysokoúčinná kapalinová chromatografie s elektrosprayovou ionizační hmotnostní spektrometrií (HPLC/ESI-MS), alternativně vysokoúčinná kapalinová chromatografie s kapilární elektroforézou (HPLC/CE). Jako kalibrátor slouží směs čistých hemoglobinů HbA_{1c} a HbA₀. Hodnota hemoglobinu je v kalibrátorech stanovena referenční metodou International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Kalibrační rozsah bývá do 15 % HbA_{1c}. Při referenční metodě nebyly zjištěny žádné významné interference karbamylovaného Hb, acetylovaného Hb ani geneticky anomálních izoform HbS a HbC. Ve studii DCCT se používala tato metoda na přístroji Diamat, BioRad [12]. V době prezentace DCCT studie (v roce 1993) byl velký nedostatek v komparabilitě metod i laboratorů. Za účelem kontroly a sjednocení metod ke stanovení glykovaného hemoglobinu byla ustanovena pracovní skupina NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program), která se touto problematikou zabývá [33].

Český lékař si asi poprvé uvědomil nesrovnalosti v interpretaci výsledků HbA_{1c} v lednu roku 2004, tedy v době, kdy Česká republika, jako jedna z mála zemí světa, přešla na rekaliбрaci dříve používané metody (kalibrátor s návazností na novou referenční metodu IFCC – místo dříve DCCT stanovenou iontoměničovou chromatografií). IFCC metoda je zatížena menšími interferencemi, proto použití nových kalibrátorů vedlo ke snížení referenční hodnoty. Umožňuje lepší standardizaci a mezilaboratorní srovnatelnost.

Výsledky jsou i nadále uváděny v procentech, ale referenční interval se změnil. Se situací se můžeme blíže seznámit prostřednictvím již citovaného standardu České diabetologické společnosti Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus (www.diab.cz) a na internetových

stránkách České biochemické společnosti (www.sekk.cz) [1]. Tento krok přinesl značné problémy mezi lékaři a pacienty. Přesto, že jsou pacientům nová referenční rozmezí opakovaně vysvětlována, dle našich klinických zkušeností část pacientů zhoršila kompenzaci, protože nižší rozmezí výsledků k tomu psychologicky svádí. Nejednota panuje nejen v České republice. Svědčí o tom i řada zahraničních studií na podobné téma [32,34,35]. Vzniklou situaci se snaží řešit skupiny expertů a zástupců světových diabetologických a biochemických zdravotnických organizací. Výsledkem dosavadního jednání je celosvětový konsenzus. O jeho závažnosti svědčí i fakt, že byl současně publikován ve dvou základních diabetologických časopisech, *Diabetes Care* a *Diabetologia* [36]. Tento konsenzus doporučuje celosvětové sjednocení a standardizaci nové používané referenční metody IFCC ke stanovení HbA_{1c}. Výsledky HbA_{1c} by se měly brzy uvádět v nových jednotkách (mmol/mol). Třetí hodnotou posuzující chronickou kompenzaci diabetu bude tzv. „estimated average glucose“. Tento nový ukazatel je výsledkem mezinárodní studie ADAG (A_{1c}-Derived-Average-Glucose). Jeho hodnota je matematicky odvozena z glykovaného hemoglobinu. Pro významnost výsledků této studie jí bude věnován samostatný odstavec.

Jiné markery k posouzení chronické kompenzace diabetu Hemoglobin glycation index

Před 3 lety McCarter et al vyvinuli nový ukazatel kompenzace a hlavně predikce vzniku chronických diabetických komplikací. Jednalo se o tzv. „hemoglobin glycation index“ (HGI). K ověření své hypotézy použili opět data studie DCCT. Index HGI byl stanoven výpočtem z rovnice: $HGI = \text{změřený HbA}_{1c} - \text{predikovaný HbA}_{1c}$. Predikovaný HbA_{1c} byl odvozen ze vztahu HbA_{1c} a průměrné glykemie ze studie DCCT. Podle hodnot HGI rozdělili autoři účastníky studie DCCT

na 3 skupiny (s vysokým, středním a nízkým HGI) a stanovili riziko vzniku nebo progresu retinopatie a nefropatie. Nemocní ve skupině s vysokým HGI měli 3krát častěji retinopatii a 6krát častěji nefropatii než nemocní ve skupině s nízkým HGI. Studie uzavírá, že HGI je prediktorem komplikací diabetu. Protože v 7 let trvající studii DCCT bylo přes 1 400 pacientů, zdály se výsledky nepochybné [37]. Po necelých 3 letech byla studie kritizována Lachinem. Svůj komentář logicky uzavírá konstatováním, že predikce a riziko HGI vyplývá jen z jeho přímé asociace s HbA_{1c} [38].

Estimated average glucose

Dalším markerem kompenzace diabetu je již výše zmíněný tzv. „estimated average glucose“ (e-AG). Zatím nemáme český oficiální překlad pro tento marker, ale můžeme použít např. „odhadnutá průměrná glykemie“. Jde rovněž o vypočítanou hodnotu, jejíž jednotky jsou totožné s jednotkami pro glykémii (mmol/l). Tento nový ukazatel vznikl na základě již výše zmíněné mezinárodní studie ADAG (A_{1c}-Derived-Average-Glucose Study), jejíž výsledky byly poprvé prezentované 18. 9. 2007 na EASD v Amsterdamu [39]. e-AG se odvozuje z HbA_{1c} na podkladě zjištěné těsné korelace mezi HbA_{1c} a průměrnou glykemií. Průměrná glykemie byla ve studii ADAG stanovena ze 7bodových glykemických profilů a 48hodinového monitorování glykemií senzorem. Očekává se, že tento nový parametr bude srozumitelnější. Nemocný si lépe uvědomí kvalitu své kompenzace, pokud mu lékař sdělí, že hodnota jeho „odhadnuté průměrné glykemie“ je např. 8,4 mmol/l, než když mu řekne, že jeho HbA_{1c} je 7 %. Bližší informace o studii a celé přednášce lze zatím nalézt na internetu (www.easd.org; www.ADAG.com). Publikaci lze očekávat záhy.

Průměrná glykemie

Průměrná glykemie odvozená z malého počtu změřených glykemií nemůže

nahradit současně používaný ukazatel kompenzace diabetu – HbA_{1c}. Pouze za předpokladů, že by hodnoty průměrné glykemie byly vypočítány podobně jako ve studii ADAG (průměrná glykemie určená ze 48hodinového senzoru nebo ze 7bodových profilů glykemií po několik dnů), lze průměrné glykemie využít jako ukazatele dlouhodobé kompenzace. Pokud bude tato průměrná glykemie do 10 mmol/l, lze předpokládat, že bude kompenzace diabetu uspokojivá, tzn. že HbA_{1c} bude do 5,5 % (IFCC; resp. HbA_{1c} 7 % dle DCCT). K tomuto vztahu dospěla Ozmenova studie, ale i výše jmenovaná studie ADAG [40]. Těsný vztah mezi HbA_{1c} a průměrnou glykemií potvrdila i studie Nathana z listopadového čísla *Diabetologie* [41].

Závěr

Na základě výše uvedených zkušeností uvádíme závěrem návrh postupu pro klinickou praxi pro případ, že stanovená hodnota glykovaného hemoglobinu bude výrazně v rozporu s očekávanou hodnotou.

1. Řiďte se heslem „důvěřuj, aleověřuj“. Zkontrolujte nemocnému deníček glykemií, lépe však přímo glykemie v glukometru (přenosem dat z glukometru do počítače). Nejlepší informace o glykemiích vám přinese záznam z kontinuálního monitorování glykemií pomocí senzoru.
2. Pokud vám bod 1 neodhalí příčinu nesrovnalostí, zjistěte, jakou metodu stanovení glykovaného hemoglobinu používá vaše laboratoř. V České republice je nejlépe používat automatizované chromatografické systémy a dát jim přednost před ostatními metodami. Je nutné, aby metody odlišily stabilní formu glykovaného hemoglobinu od nestabilních, reverzibilních forem. Dvakrát ročně se doporučuje provést externí kontrolu kvality. Ta je potvrzená certifikátem. Tento postup však není pro laboratoře povinný. Z chromatografického záznamu lze upozornit na nejfrekvencovanější he-

moglobinopatie, a tím na riziko dezinterpretace.

Může však dojít i k „lidské“ chybě, jakou je např. záměna vzorku, chybné přepsání výsledků.

3. Důležitou informací, kterou si většina kliniků neuvědomuje, je skutečnost, že jednotlivé laboratorní výsledky mají své povolené diference. Pro HbA_{1c} je intraindividuální biologická proměnlivost 1,9 %, dlouhodobá přesnost měření jsou 3 % a kritická diference je 10 %. To znamená, že pokud je např. výchozí hodnota HbA_{1c} 8 %, je interval, v němž s 95% pravděpodobností není změna HbA_{1c} klinicky významná, mezi 7,2–8,8 %.

Poděkování

Za cenné připomínky při zpracování článku děkujeme kolegům z Ústavu klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň, MUDr. M. Šolcové, MUDr. V. Petříkové a Ing. I. Hupákové.

Podporováno výzkumným záměrem MSM 00216 208 14.

Literatura

1. Standard České diabetologické společnosti a České biochemické společnosti ČLS JEP „Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetu mellitu“ (www.diab.cz), (www.sekk.cz).
2. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated hemoglobin, 25 years on *Diabetic Medicine* 2003; 21: 657–665.
3. Abraham EC, Hurd TA, Cope ND et al. Determination of glycosylated hemoglobins (HbA_{1c}) with a new microcolumn procedure: suitability of the technique of assessing the clinical management of diabetes mellitus. *Diabetes* 1978; 27: 931–937.
4. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A_{1c}. *JAMA* 2006; 295: 1688–1697.
5. Salardi S, Zucchini S, Santoni R et al. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationship with HbA_{1c} in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1840–1844.
6. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA_{1c} levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 352–355.
7. Service FJ, O'Brien PC. Influence of glycaemic variables on hemoglobin A_{1c}. *Endocr Pract* 2007; 13: 350–354.
8. Rosediani M, Azidah AK, Mafauzy M. Correlation between fasting plasma glucose, post prandial glucose and glycated hemoglobin and fructosamin. *Med J Malaysia* 2006; 61: 67–71.
9. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK et al. Glycated and oxidized protein degradation products are indicators of fasting and postprandial hyperglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2465–2471.
10. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complication in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1486–1490.
11. Osterman-Golkar SM, Vesper HW. Assessment of the relationship between glucose and A_{1c} using kinetic modeling. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006; 20: 285–294.
12. Schnedl WJ, Liebminger A, Roller RE et al. Hemoglobin variants and determination of glycated hemoglobin (HbA_{1c}). *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 94–98.
13. Schnedl WJ, Lahousen T, Lang T et al. Determination of glycated hemoglobin in clinically silent hemoglobin variants. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 460–465.
14. Schnedl WJ, Lahousen T, Krause R et al. Evaluation of conditions associated with glycated hemoglobin values below the reference range. *Clin Lab* 2007; 53: 179–181.
15. Weykamp CW, Penders TJ, Muskiet FA et al. Influence of hemoglobin variants and derivatives on glycohemoglobin determinations, as investigated by 102 laboratories using 16 methods. *Clin Chem* 1993; 39: 1717–1723.
16. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA et al. Unexplained variability of glycated hemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia* 1990; 33: 208–215.
17. Yates AP, Laing I. Age-related increase in haemoglobin A_{1c} and fasting plasma glucose is accompanied by a decrease in beta cell function without change in insulin sensitivity: evidence from cross-sectional study of hospital personnel. *Diabet Med* 2002; 19: 254–258.
18. Pieri C, Tesba R, Marra M et al. Age-dependent changes of serum oxygen radical scavenger capacity and haemoglobin glycosylation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Gerontology* 2001; 47: 88–92.
19. Dubuc PU, Scott BC, Peterson CHM. Sex differences in glycated hemoglobin in diabetic and non-diabetic C57BL/6 mice. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 21: 95–101.
20. Borg R. Which factors affect the relationship between HbA_{1c} and mean blood glucose? Presented 18. 9. 2007, Amsterdam, EASD (www.easd.org).
21. Tseng CHL, Brimacombe M, Xie M et al. Seasonal pattern in monthly hemoglobin A_{1c} values. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 565–574.
22. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK et al. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1590–1603.
23. Testa R, Testa I, Manfrini S et al. Glycosylated hemoglobin and fructosamines: Does their determination really reflect the glycaemic control in diabetic patients? *Life Sci* 1996; 59: 43–49.
24. Martín-Gallán P, Carrascosa A, Gussinyé M et al. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complication. *Free Radic Biol Med* 2003; 45: 1563–1574.
25. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL et al. Long-term glycaemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297–307.
26. Balamurugan R, Bobby Z, Selvaraj N et al. Increased protein glycation in non-diabetic pediatric nephrotic syndrome: possible role of lipid peroxidation. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 127–132.
27. Selvaraj N, Bobby Z, Koner BC et al. Reassessing the increased glycation of hemoglobin in nondiabetic chronic renal failure: hypothesis on the role of lipid peroxides. *Clin Chim Acta* 2005; 360: 108–113.
28. Sathiyapriya V, Bobby Z, Vinod Kumar S et al. Evidence for the role of lipid peroxides on glycation of hemoglobin and plasma proteins in non-diabetic asthma patients. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 299–303.
29. Mohan Kumar KM, Bobby Z, Selvaraj N et al. Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism *Clin Chim Acta* 2004; 342: 187–192.
30. Krone CA, Ely JT. Ascorbic acid, glycation, glycohemoglobin and aging. *Med Hypotheses* 2004; 62: 275–279.

31. Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 190–195.
32. Schnedl WJ, Krause R, Halwasch-Baumann G et al. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 2000; 23: 339–344.
33. Little RR. Glycated hemoglobin standardization-National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1191–1198.
34. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Scientific Division. Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2002; 40: 78–89.
35. Dhatt GS, Agarwal MM, Bishawi B. HbA1c: a comparison of NGSP with IFCC transformer values. *Clin Chim Acta* 2005; 358: 81–86.
36. Consensus statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c measurement. ADA, EASD, IFCC, IDF. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399–2400.
37. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R et al. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1259–1264.
38. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al. The Hemoglobin Glycation Index is not an independent predictor of the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2007; 56: 1913–1921.
39. Kuenen JC. How do the HbA1c values relate to mean blood glucose concentration? Results of the A1c Derived Average Glucose Study EASD. Presented 18. 9. 2007. Amsterdam, EASD (www.easd.org); (www.ADAG.com).
40. Ozmen S, Cil T, Atay AE et al. A simple way to estimate mean plasma glucose and to identify Type 2 diabetic subjects with poor glycaemic control when a standardized HbA1c assay is not available. *Diabet Med* 2006; 23: 1151–1154.
41. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated hemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50: 2239–2244.

MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.
www.fnplzen.cz
e-mail: lacigova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 27. 11. 2007
Přijato po recenzi: 2. 1. 2008

www.geriatrckarevue.cz