

Pomiar wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wiarygodnym kryterium rozpoznawania cukrzycy – czy z podjęciem tej decyzji nie czekano zbyt długo?

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Rozpoznanie cukrzycy, zwłaszcza typu 2, jest w wielu przypadkach opóźnione. Ta sytuacja zwiększa ryzyko wczesnego wystąpienia powikłań zależnych od tocących się skrycie, niekiedy przez wiele lat, zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że rozpoznanie cukrzycy zostaje niejednokrotnie ustalone dopiero w momencie wystąpienia pierwszego, poważnego incydentu sercowo-naczyniowego.

Fakty te potwierdzają niedoskonałość stosowanych dotychczas metod wczesnego diagnozowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz nakazują, ze względu na dramatyczny wzrost częstości występowania stanów przedcukrzycowych i cukrzycy, pilne opracowanie nowych, wiarygodnych metod diagnostycznych. Wagę tego zagadnienia doceniają największe towarzystwa diabetologiczne. Dokumentuje to specjalna konferencja podczas 69 spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) odbywającego się w Nowym Orleanie (USA) w dniach 05-09.06.2009 roku, podczas której ogłoszono wspólne stanowisko grupy ekspertów ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) w sprawie znaczenia oznaczania wartości HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy. Zostało ono następnie opublikowane na łamach lipcowego wydania *Diabetes Care*.¹

Główne punkty tego ważnego stanowiska postanowiłem przybliżyć czytelnikom *Diabetologii po Dyplomie*.

1. Glikemia na czczo czy poposiłkowa lepszym markerem rozpoznania cukrzycy?

Wykrycie cukrzycy typu 1 jest stosunkowo łatwe ze względu na bardzo charakterystyczny obraz kliniczny i zazwyczaj dynamicznie narastające stężenie glukozy we krwi. Zatem w zdecydowanej większości przypadków ustalenie prawidłowego roz-

poznania nie wymaga posługiwania się zdefiniowanym punktem odcięcia glikemii od rozkładu stężenia glukozy we krwi w populacji osób bez cukrzycy. W cukrzycy typu 2 proces diagnostyczny jest jednak o wiele bardziej skomplikowany. Decyduje o tym powolne ujawnianie się objawów klinicznych oraz stopniowe narastanie stężenia glukozy we krwi. W tej sytuacji określenie w miarę precyzyjnego punktu odcięcia patologicznej glikemii od wartości stwierdzanych u osób bez cukrzycy jest konieczne.

Dotychczasowa diagnostyka cukrzycy opierała się na oznaczeniu stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo, w warunkach przypadkowych, bez związku ze spożytym pokarmem lub po wykonaniu doustnego testu obciążenia 75 g glukozy. W roku 1979 National Diabetes Data Group (NDDG) opracowała kryteria diagnostyczne, które opierały się na rozkładzie glikemii, nie uwzględniając jednak jej związku z powikłaniami naczyniowymi.²

Rozpoznanie cukrzycy według kryteriów NDDG ustalano na podstawie:

1. Obecności klasycznych objawów cukrzycy
2. Glikemii w osoczu krwi żyłnej na czczo (FPG) ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) lub
3. Glikemii w osoczu krwi żyłnej w 2 h (2HPG) po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT) ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

Za osoby z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT) uznawano te, u których FPG była niższa niż 140 mg/dl (7,8 mmol/l), a pomiar stężenia glukozy we krwi po przeprowadzonym OGTT wahał się od 140 do 200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l).

Nieprawidłową tolerancję glukozy diagnozowano na podstawie jej względnie większego ryzyka progresji do cukrzycy typu 2 w porównaniu z „prawidłową tolerancją węglowodanów,” małą częstością występowania objawów cukrzycy, wysokim prawdopodobieństwem powrotu do prawidłowej tolerancji i rzadkością wystę-

powania „istotnych klinicznie chorób mikronaczyniowych”.

W roku 1997 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus zrewidował kryteria rozpoznawania cukrzycy.³ Rewizja dotyczyła przede wszystkim związku między glikemią a przewlekłymi powikłaniami tej choroby oraz zasadności uznawania OGTT za złoty standard diagnostyczny. Podstawę do zajęcia nowego stanowiska stanowiły wyniki badań epidemiologicznych obejmujących trzy różne populacje, które wskazały na korelację między FPG, glikemią poposiłkową (PPG) i wartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) a częstością występowania retinopatii. Analizując związek między FPG i 2HPG a retinopatią zwrócono uwagę, że przyjęty przez NDDG punkt odcięcia glikemii na czczo, pozwalający rozpoznać cukrzyce (≥ 140 mg/dl), znajdował się znacznie powyżej FPG, przy którym wzrastała częstość występowania retinopatii. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes obniżył punkt odcięcia FPG do ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Podkreślono, że pomiar glikemii na czczo charakteryzuje, obok wystarczającej czułości, prostota wykonania i niski koszt badania. Zwrócono równocześnie uwagę, że OGTT jest badaniem droższym, wymagającym dłuższego czasu do prawidłowego przeprowadzenia, ponadto roztwór glukozy jest niekiedy źle tolerowany przez pacjentów, a wyniki pomiarów, po powtórzeniu testu innego dnia, mogą się istotnie różnić. Utrudnia to rzeczywistą ocenę stanu gospodarki węglowodanowej. Liczne badania wskazują jednak na brak ścisłej korelacji między FPG a 2HPG. U niektórych osób tylko jeden z tych dwóch oznaczanych parametrów może wskazywać na obecność IGT lub cukrzycy. Doświadczenia własne potwierdzają, że u niektórych osób o podwyższonym ryzyku zaburzeń metabolizmu glukozy, zwłaszcza w podeszłym wieku, z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą niedokrwienną serca, wynik OGTT charakteryzował się znacznie większą czułością niż oznaczanie FPG.⁴

Nowe kryteria diagnostyczne wprowadziły również pojęcie nieprawidłowej glikemii na czczo (impaired fasting glycaemia, IFG). To zaburzenie obejmowało stężenie glukozy na czczo we krwi w przedziale 110- < 126 mg/dl (6,1-7,0 mmol/l), a od roku 2003 od ≥ 100 do < 126 mg/dl (5,6- < 7,0 mmol/l). Zarówno IFG, jak i IGT stanowią stany przedcukrzycowe, przechodzące u znacznej liczby chorych w cukrzycę. Z tego między innymi powodu WHO uważa, że u osób z IFG należy przeprowadzić OGTT, aby nie przeoczyć obecności cukrzycy. Wykonanie tego testu pozwala w wielu przypadkach wykryć cukrzycę, ponieważ hiperglikemia poposiłkowa jest pierwszym sygnałem rozwoju tej choroby. Sygnalizuje ona bowiem jeden z najważniejszych mechanizmów patogenetycznych cukrzycy typu 2, jakim jest upośledzenie pierwszego piku wydzielania insuliny. Tym samym OGTT pozostaje złotym standardem diagnostycznym.³

2. Czy wartość HbA_{1c} powinna być kluczowym elementem w diagnostyce cukrzycy?

Autorzy raportu wychodząc z założenia, że przewlekła hiperglikemia jest głównym elementem odpowiedzialnym za występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy, uważają, że wartość HbA_{1c} wydaje się odpowiedniejszym miernikiem występowania i stopnia zawansowania cukrzycy niż pojedynczy pomiar glikemii na czczo lub po posiłku. Stanowisko to utwierdza fakt, że przewlekłe powikłania cukrzycy korelują lepiej z wartością HbA_{1c} niż z FPG. Z tego też powodu wartość HbA_{1c} < 7% (6,5%) stanowi ważny, docelowy punkt współczesnej farmakoterapii tej choroby. Uzgodniony między grupą ekspertów ADA i EASD algorytm leczenia hiperglikemii u chorych na cukrzycę jest sterowany aktualną wartością tego parametru. Wartość przekraczająca 7% stanowi sygnał do analizy dotychczasowej metody leczenia i szybkiej jej modyfikacji w celu uzyskania poziomu kontroli metabolicznej ustalonego dla określonego chorego.⁶

Hemoglobina glikowana jest stabilna w temperaturze pokojowej i rozrzut wyników kolejnych jej pomiarów w tej samej próbce krwi jest znacznie mniejszy niż w przypadku powtarzania pomiarów stężenia glukozy. Pomiary HbA_{1c} wykonane w kolejnych dniach różnią się między sobą również w o wiele mniejszym stopniu niż uzyskane w tych samych punktach czasowych pomiary glikemii. Wiadomo, że glukoza zawarta w pobranej próbce krwi żyłnej jest wrażliwa na działanie czynników ze-

wnętrznych (np. zmiany temperatury), ulegając glikolizie. Może to obniżyć rzeczywistą zawartość glukozy we krwi o 3-10 mg/dl.

Istotną zaletą oznaczania wartości HbA_{1c} jest to, że w przeciwieństwie do statycznej wartości pomiarów IFG lub IGT, określa ona proces niekorzystnych zmian glikemii w czasie.

Wartość pomiaru HbA_{1c} nie wykazuje związku ze spożyciem pokarmu, nie zależy również od gwałtownych wzrostów związanych ze stresem (np. zawał serca, udar mózgu, ostre zakażenia, rozległy uraz itp.)

Do niedawna, ze względu na brak standaryzacji metod oznaczania HbA_{1c}, koszty i ograniczoną dostępność, wykorzystanie tego parametru w celu zidentyfikowania cukrzycy nie było rekomendowane. Postęp, który dokonał się w zakresie technologii medycznej, w dużej mierze zminimalizował te ograniczenia, zwłaszcza w krajach bogatszych. W niedalekiej przyszłości należy jednak dołożyć wszelkich starań, aby możliwość oznaczania tego wskaźnika stała się powszechna.

Międzynarodowe grono ekspertów omawianego raportu podało w wątpliwość pełną wiarygodność oznaczania glukozy we krwi. Niestety, wielu lekarzy nie zdaje sobie sprawy z tego, że precyzja urządzeń i metod stosowanych do pomiarów glukozy we krwi jest niedoskonała. Może to być przyczyną błędnej oceny aktualnego stanu gospodarki węglowodanowej u około 12% badanej populacji.⁷

Autorzy raportu uważają, że dostępne dane badające związek wartości HbA_{1c} z rozwojem retinopatii u bardzo dużej liczby osób, upoważniają do przyjęcia wartości HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ za uzasadniającą rozpoznanie cukrzycy. Natomiast wartość HbA_{1c} między 6 a 6,5% wskazuje na duże ryzyko rozwoju cukrzycy (podobnie jak IFG i IGT) i powinna stanowić sygnał do podjęcia intensywnych działań prewencyjnych. Takie działania należy podjąć również u osób, u których wartość HbA_{1c} nie przekracza 6%, ale występują inne czynniki rozwoju cukrzycy (np. otyłość, hipertriacydemia lub inne składniki zespołu metabolicznego).

Z naciskiem należy podkreślić, że podobnie jak w przypadku pomiaru FPG lub OGTT, dla rozpoznania cukrzycy konieczne jest potwierdzenie rozpoznania po-wtórnie oznaczoną wartością HbA_{1c}. Jedynym wyjątkiem od tej reguły jest obecność typowych objawów cukrzycy oraz glikemii przekraczająca 200 mg/dl.

Oznaczanie wartości HbA_{1c} ma, poza powszechną dostępnością, inne ograniczenia. Na wartość pomiaru wpływa bowiem wiele czynników. Należy wśród nich wy-

mienić: niedoskonałość aparatury i osób wykonujących pomiary, genetycznie uwarunkowane wady hemoglobiny, ciężką niedokrwistość, hemolizę, malarię, przetoczenia obcej krwi i kwasicę ketonową.

Podsumowując: wykorzystanie pomiaru HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy ma silne uzasadnienie, poparte przede wszystkim udokumentowanym związkiem tego wskaźnika z rozwojem retinopatii. W wielu przypadkach wiarygodność pomiaru HbA_{1c} przekracza oznaczenie glikemii na czczo lub po posiłku. Międzynarodowa grupa autorów raportu zaznacza, że wyrażony przez nich pogląd dotyczący roli HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy niekoniecznie musi pokrywać się z poglądem reprezentowanym przez oba wymienione towarzystwa, które zaangażowały ich do wypracowania i publicznego przedstawienia uzgodnionej opinii. Osobiście jestem gorącym zwolennikiem wykorzystania wartości HbA_{1c} w poszukiwaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W swojej praktyce klinicznej niejednokrotnie spotykałem osoby, u których dopiero oznaczenie HbA_{1c} pozwoliło zdiagnozować cukrzycę typu 2 jako rzeczywistą przyczynę ich nietypowych dolegliwości.

Piśmiennictwo

1. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. The International Expert Committee. *Diabetes Care*: 2009;32:1327-1334.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039-1057.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.
4. Drzewoski J, Czupryniak L: Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals. *Diab Med*. 2001;18:29-31.
5. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org. 2006.
6. Nathan DM, et al: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
7. Miller WG, et al. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:838-846.

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.