

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στην πρόληψη, στη διάγνωση και στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη Σύγχρονα δεδομένα

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνιστά ένα μεταβολικό σύνδρομο που επιφέρει άμεσες συνέπειες στην υγεία, διαμορφώνει την καθημερινότητα του πάσχοντος και προσδίδει μεγάλη επιρρέπεια σε πολλές παθολογικές καταστάσεις. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση και η ρύθμισή του αποτελούν επιτακτική ανάγκη. Αρwoγοί σε αυτή την προσπάθεια είναι δύο βασικοί βιοχημικοί δείκτες, η αύξηση των οποίων είναι απόρροια της δυσλειτουργικότητας ή και της έλλειψης της ινσουλίνης: η γλυκόζη και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>). Η HbA<sub>1c</sub> συνιστά μια γλυκοπρωτεΐνη που φυσιολογικά υπάρχει σε πολύ μικρές ποσότητες στο αίμα, αλλά αυξάνεται ενδεικτικά στους διαβητικούς ασθενείς. Υπάρχουν ποικίλοι εργαστηριακοί τρόποι μέτρησής της στο αίμα, με χαρακτηριστικές την HPLC-φασματομετρία μάζας και την HPLC-τριχοειδική ηλεκτροφόρηση, καθώς και εύχρηστα αυτοματοποιημένα συστήματα. Οι εφαρμογές της μέτρησης της HbA<sub>1c</sub> φαίνεται να υπερβαίνουν τα όρια της ρύθμισης του σακχαρώδους διαβήτη, και ειδικά του τύπου 2. Πλέον, λόγω της εξέλιξης των εργαστηριακών τεχνικών, η HbA<sub>1c</sub> θεωρείται ένας αρκετά ευαίσθητος διαγνωστικός δείκτης. Οι διεθνείς φορείς έχουν ορίσει ομόφωνα ως διαγνωστικό κατώφλι το ποσοστό 6,5%. Ωστόσο, δεν πρέπει να παραβλέπονται οι εξατομικευμένοι παράγοντες (ηλικία, εθνικότητα, ατομικό ιστορικό) που δυσκολεύουν τους διεθνείς φορείς να βρουν μια κοινή γραμμή για τιμές που προσεγγίζουν αλλά δεν υπερβαίνουν το διαγνωστικό όριο.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ανήκει στα μεταβολικά νοσήματα και οφείλεται στην ελαττωματική λειτουργικότητα ή και στη μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης. Ως εκ τούτου, χαρακτηριστικό γνώρισμά του αποτελεί η υπεργλυκαιμία. Τα κλινικά συμπτώματα που συνοδεύουν την υπεργλυκαιμία είναι η πολουουρία, η πολυδιψία, η απώλεια σωματικού βάρους, συνοδευόμενη πολλές φορές από πολυφαγία, και η θολή όραση. Οξεία υπεργλυκαιμικά επεισόδια μπορεί να οδηγήσουν σε διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση.<sup>1</sup> Από την άλλη πλευρά, χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, με κύρια όργανα-στόχους τους οφθαλμούς, τους νεφρούς, τα περιφερικά νεύρα, την καρδιά και τα αγγεία. Μακροπρόθεσμες

επιπλοκές, ιδιαίτερα σε όχι καλά ρυθμισμένο διαβήτη, είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια με πιθανή απώλεια της όρασης, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια (περιφερική και κεντρική), η αθηροσκλήρωση και τα καρδιαγγειακά προβλήματα, οι μικροαγγειοπάθειες, γαστρεντερικά και ουρογεννητικά συμπτώματα και η σεξουαλική δυσλειτουργία.<sup>1,2</sup>

Ο ΣΔ ουσιαστικά αποτελεί μια ετερογενή ομάδα μεταβολικών νοσημάτων με ποικίλους τύπους, που διακρίνονται ανάλογα με την αιτιοπαθογένειά τους ως εξής: (α) Διαβήτης τύπου 1: αποδίδεται σε αυτοάνοσο μηχανισμό (πιο σπάνια ιδιοπαθή), με αποτέλεσμα την καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. (β) Διαβήτης τύπου 2: αποδίδεται σε προοδευτική απώλεια της εκκριτικής ικανότητας των β-κυττάρων, αλλά και σε διαταραχή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(1):45-53  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(1):45-53

A. Καββαδά,<sup>1</sup>  
Δ. Καββαδάς,<sup>2</sup>  
Γ. Ιντζές,<sup>2</sup>  
Μ. Χατζηδημητρίου,<sup>1</sup>  
Θ. Παπαμήτσου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Διεθνές  
Πανεπιστήμιο Ελλάδος, Σίνδος,  
Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup>Εργαστήριο Ιστολογίας και  
Εμβρυολογίας, Σχολή Επιστημών  
Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,  
Θεσσαλονίκη

Glycosylated hemoglobin  
in the prevention, diagnosis,  
and regulation of diabetes  
mellitus: Current data

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Βιοδείκτης  
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη  
Διάγνωση  
Σακχαρώδης διαβήτης

Υποβλήθηκε 4.4.2021

Εγκρίθηκε 17.4.2021

της δράσης της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη). (γ) Διαβήτης της κύησης: διαγιγνώσκεται στο τρίτο τρίμηνο της κυοφορίας και παύεται μετά το τέλος της κύησης. (δ) Ειδικό τύπο διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια (π.χ. φάρμακα).<sup>3</sup> Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις όπου τα επίπεδα γλυκόζης υπερβαίνουν το φυσιολογικό όριο, αλλά όχι αρκετά ώστε να διαγνωστεί ο εξεταζόμενος ως πάσχων από ΣΔ. Η ενδιάμεση αυτή κατάσταση έχει αποδοθεί από διεθνείς φορείς με τον όρο προ-διαβήτης και είναι σημαντικό να ανιχνεύεται και να διαγιγνώσκεται διαφορετικά από τους υπόλοιπους τύπους.<sup>4</sup>

Τα επιδημιολογικά δεδομένα φανερώνουν ότι ο ΣΔ συνιστά ένα σύγχρονο ιατρικό πρόβλημα μείζονος σημασίας. Σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις, το 2017 ο αριθμός των διαβητικών παγκοσμίως ανήλθε στις 425.000, ενώ ο επιπολασμός της νόσου στα επόμενα έτη αναμένεται ανοδικός. Συνυπαίτιοι σε αυτό το γεγονός είναι η ραγδαία αύξηση της παχυσαρκίας και οι ανθυγιεινές συμπεριφορές της σύγχρονης εποχής (καθιστική ζωή και κακή διατροφή). Εκτιμάται ότι σε 25 έτη τα περιστατικά των διαβητικών θα φθάσουν τις 629.000.<sup>5</sup> Αναφορικά με την Ελλάδα, δεδομένα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης κατά τη διάρκεια των ετών 2014–2015 κατέδειξαν ότι στο σύνολο του πληθυσμού ο επιπολασμός κυμαίνεται στο 7%, με 720.764 Έλληνες πολίτες να συνταγογραφούνται για φάρμακα των διαφόρων τύπων του ΣΔ.<sup>6</sup>

Συνεπώς, είναι προφανές ότι η πρόληψη, η έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση, αλλά και η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης για την καλή ρύθμιση του ΣΔ είναι υψίστης σημασίας. Για τον σκοπό αυτόν έχουν διαμορφωθεί ευαίσθητες και προσιτές διαγνωστικές τεχνικές, με σχετικά πλέον πρόσφατη και συζητήσιμη ως προς την αποδοτικότητά της τη μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>).

## 2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Για τη διάγνωση, τον έλεγχο διαλογής (screening) του ΣΔ, αλλά και για τον εντοπισμό ατόμων που ενδεχομένως να εκδηλώσουν τη νόσο αναζητούνται εργαστηριακά δύο βιοχημικοί δείκτες στο αίμα: η γλυκόζη και η HbA<sub>1c</sub>. Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι: (α) Μέτρηση γλυκόζης πλάσματος είτε μετά από νηστεία (8 ώρες μηδενικής πρόσληψης θερμίδων) (fasting plasma glucose, FPG) είτε από τυχαίο δείγμα. (β) Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης πλάσματος, αφού έχει προηγηθεί δύο ώρες πριν λήψη 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό (oral glucose tolerance test, OGTT). (γ) Η εγκεκριμένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Προτυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης

Αιμοσφαιρίνης (National Glycohemoglobin Standardization Programme, NGSP) και προτυποποιημένη, όπως ορίζεται από την Έρευνα Ελέγχου του Διαβήτη και των Επιπλοκών του (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), μέθοδος ανίχνευσης της HbA<sub>1c</sub>.<sup>3</sup>

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα όρια και οι κριτικές τιμές που έχουν θεσπιστεί από τους διεθνείς οργανισμούς για τη διάγνωση του ΣΔ. Όταν συνυπάρχουν κλινικά συμπτώματα, και ένα μόνο θετικό αποτέλεσμα από τις παραπάνω εξετάσεις είναι αρκετό για τη διάγνωση. Σε αντίθετη περίπτωση, δηλαδή σε έλλειψη συμπτωματολογίας ή σε υψηλό αλλά όχι παθολογικό δείκτη υπεργλυκαιμίας, είναι απαραίτητη η επανάληψη της εξέτασης σε δεύτερο χρόνο, με λήψη νέου δείγματος. Πρέπει να τονιστεί ότι από τις τρεις μεθόδους, η μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> έχει τη μεγαλύτερη επαναληψιμότητα και είναι η λιγότερο επηρεαζόμενη μέθοδος από τυχόν εργαστηριακά λάθη. Οι λόγοι γι' αυτό το γεγονός θα αναφερθούν παρακάτω. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη (American Diabetes Association, ADA), τα κριτήρια με βάση τα οποία ένας ασυμπτωματικός ενήλικας προτρέπεται να εξεταστεί για διαβήτη ή προ-διαβήτη είναι τα εξής:<sup>3,7</sup>

### 2.1. Υπέρβαροι ή παχύσαρκοι

Υπέρβαροι ή παχύσαρκοι που πληρούν ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια: (α) Τιμή της HbA<sub>1c</sub> >5,7% σε προηγούμενη εξέταση, (β) πρώτου βαθμού διαβητικοί συγγενείς, (γ) φυλές/εθνότητες υψηλού κινδύνου, (δ) γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με διαβήτη κύησης, (ε) ιστορικό καρδιαγγειακών

**Πίνακας 1.** Τιμές των προτύπων εξετάσεων για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη σύμφωνα με τους διεθνείς οργανισμούς (WHO, NGSP).

Διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη	Τιμές κατωφλίου
Γλυκόζη πλάσματος μετά από νηστεία (FPG)	≥126 mg/dL (7 mmol/L)
ή	
Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης πλάσματος (OGTT)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)
ή	
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα	≥6,5% (48 mmol/mol)
ή	
Γλυκόζη τυχαίας χρονικής στιγμής (μαζί με κλασικά κλινικά σημεία υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης)	≥200 mg/dL

WHO: World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ΠΟΥ), NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Programme (Εθνικό Πρόγραμμα Προτυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης), FPG: Fasting plasma glucose, OGTT: Oral glucose tolerance test

νοσημάτων, (στ) υπέρταση, (ζ) επίπεδα HDL <35 mg/dL ή και τριγλυκερίδια >250 mg/dL, (η) γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, (θ) άλλες κλινικές καταστάσεις που συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη.

## 2.2. Όλοι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών

Εάν στις δύο παραπάνω κατηγορίες τα αποτελέσματα των εξετάσεων είναι φυσιολογικά, τότε συνιστάται μια επανάληψη μέτρησης της HbA<sub>1c</sub> κάθε 3 έτη. Σε οποιαδήποτε άλλη ένδειξη (όπως στην περίπτωση του προ-διαβήτη), η συχνότητα των μετρήσεων της HbA<sub>1c</sub> θα πρέπει να αυξάνεται.<sup>3,7</sup>

## 3. ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η HbA<sub>1c</sub> απομονώθηκε για πρώτη φορά πριν από 60 έτη από τους Huisman et al και 10 έτη αργότερα χαρακτηρίστηκε ως μια ασυνήθιστη γλυκοπρωτεΐνη των διαβητικών.<sup>8-10</sup>

Η HbA<sub>1c</sub> σχηματίζεται από μη ενζυμική γλυκοζυλίωση. Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση συνιστά έναν από τους κύριους μηχανισμούς πρόκλησης βλάβης στον ΣΔ, εξ αιτίας των παραγόμενων προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα μεταξύ της γλυκόζης και του αμινοτελικού άκρου της β-αλυσίδας της κυρίαρχης στους ενήλικες αιμοσφαιρίνης HbA και, πιο συγκεκριμένα, της HbA<sub>1</sub>, που αποτελεί το 6% του συνολικού ποσοστού της. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός μιας βάσης Schiff. Κατά τη διάρκεια της αναδιαμόρφωσής της, η βάση Schiff μετατρέπεται στην HbA<sub>1c</sub>, η οποία αποτελεί ένα από τα τελικά προϊόντα.<sup>11,12</sup>

Αναλυτικότερα, σε πρώτο στάδιο, η αιμοσφαιρίνη αλληλεπιδρά με τη γλυκόζη του αίματος προς σχηματισμό αλδιμίνης σε μια αντιστρεπτή αντίδραση. Σε δεύτερο χρόνο, το προϊόν της εν λόγω διεργασίας λαμβάνει την κεταμινική μορφή του, με μια μη αντιστρεπτή πλέον αντίδραση.<sup>13</sup>

Ο γλυκοζυλιωμένος τύπος της HbA<sub>1c</sub> σε υγιή άτομα ανέρχεται σε ποσοστό 5% της συνολικής συγκέντρωσης της HbA<sub>1c</sub>. Η HbA<sub>1c</sub> αποτελεί τμήμα του φυσιολογικού λειτουργικού κύκλου των αιμοσφαιρίνων και κατ'επέκταση και του κύκλου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσα στα οποία βρίσκεται. Ωστόσο, άνοδος της γλυκόζης αντιστοιχεί σε ανάλογη αύξηση της HbA<sub>1c</sub>. Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της HbA<sub>1c</sub> αντανάκλα τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια των 8-12 εβδομάδων πριν από τη μέτρησή της, που είναι και το χρονικό διάστημα του κύκλου ζωής των ερυθροκυττάρων.<sup>14,15</sup>

Η υπέρμετρη γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης και τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης μειώνουν την ευενδοτό-

τητα των ερυθροκυττάρων και αυξάνουν την τάση τους να συσσωματώνονται, με αποτέλεσμα την αύξηση του ιξώδους του αίματος. Επίσης, η γλυκοζυλίωση μπορεί να επηρεάσει τις αλληλεπιδράσεις των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθρών, με αποτέλεσμα την αλλοίωση της μορφολογίας τους. Τέλος, η γλυκοζυλίωση έχει αγγειοσυσπαστικές δράσεις, είτε επιδρώντας στη σύνδεση του NO με τους ενδοθηλιακούς υποδοχείς του είτε συμμετέχοντας στον σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS).<sup>14</sup>

Το 1993 υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά ότι η HbA<sub>1c</sub> μπορεί να χρησιμοποιηθεί πολύ αποτελεσματικά ως βιοδείκτης που καταδεικνύει τα επίπεδα της γλυκοζαιμίας και συνεπώς και την πιθανότητα επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς.<sup>16</sup> Σήμερα, η HbA<sub>1c</sub> αποτελεί μέρος της εργαστηριακής εξέτασης του ΣΔ, με κύρια χρήση τον έλεγχο και τη ρύθμισή του (ιδιαίτερα του τύπου 2), αλλά πλέον και τη διάγνωσή του. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), ήδη από το 2011, συστήνει τη χρήση της HbA<sub>1c</sub> ως διαγνωστική δοκιμασία για τον διαβήτη, ακολουθώντας πάντα την προτυποποίηση και την έγκριση των κατάλληλων διεθνών φορέων για την ακρίβεια της μέτρησης.<sup>15</sup>

## 4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Οι εργαστηριακές μέθοδοι ελέγχου της HbA<sub>1c</sub> μπορούν να διακριθούν σε δύο γενικές ομάδες: σε αυτές που διαχωρίζουν τις αιμοσφαιρίνες βάσει του διαφορετικού ηλεκτρικού φορτίου και σε εκείνες οι οποίες στηρίζονται στις δομικές διαφορές των αιμοσφαιρίνων. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η κατιοντική χρωματογραφία, η υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (HPLC) και η τριχοειδική ηλεκτροφόρηση, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει τεχνικές όπως ανοσοενζυμικές δοκιμασίες για την ανίχνευση της HbA<sub>1c</sub> και τη χρωματογραφία συγγένειας με βορονικό ως ρυθμιστικό διάλυμα για τον έλεγχο της ολικής HbA<sub>1c</sub>.<sup>17,18</sup>

Εδώ και σχεδόν δύο δεκαετίες η HbA<sub>1c</sub> έχει καθιερωθεί και επίσημα ως βιοδείκτης του ΣΔ από την DCCT. Το γεγονός αυτό κατέστησε απαραίτητη την προτυποποίηση των εργαστηριακών μεθόδων ανίχνευσης και εξέτασής της, με αποτέλεσμα την ίδρυση ειδικής υποεπιτροπής από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Χημείας (American Association for Clinical Chemistry, AACC) που θα ικανοποιούσε την εν λόγω ανάγκη. Έτσι, το 1996 συστάθηκε το NGSP, που περιλαμβάνει εργαστήρια αναφοράς στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), στην Ευρώπη και στην Ασία. Τελικός στόχος της υποεπιτροπής είναι η αποφυγή μεγάλων αποκλίσεων στα αποτελέσματα των τεχνικών των διαφορετικών κλινικών εργαστηρίων που διενεργούν την εξέταση. Ως εξέταση ρουτίνας προτάθηκε από το NGSP η κατιοντική

χρωματογραφία Bio-Rex 70 (Bio-Rex cation exchange assay) και ως μονάδα μέτρησης της συγκέντρωσης της  $HbA_{1c}$  η εκατοστιαία (%) αναλογία.<sup>19</sup> Τις συστάσεις και τα πρότυπα αναφοράς των μεθόδων του NGSP ακολουθεί και η Ελλάδα, σύμφωνα με την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ).<sup>1</sup> Στο μεταξύ, το 2007 η Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) υπέδειξε τις εξίσου αποτελεσματικές δοκιμασίες HPLC-φασματομετρία μάζας και HPLC-τριχοειδική ηλεκτροφόρηση, οι οποίες εξάγουν τα αποτελέσματά τους σε mmol/mol. Οι δύο αυτές μέθοδοι είναι πλέον αναγνωρισμένες από την ADA, την Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes, EASD) και τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF).<sup>20</sup>

Η αξιοπιστία των μεθόδων ανίχνευσης και μέτρησης της συγκέντρωσης  $HbA_{1c}$  βασίζονται στην ευαισθησία και στην ακρίβειά τους. Η πρώτη σχετίζεται με τη σωστή βαθμονόμηση (calibration) και η δεύτερη με την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων κάθε μεθόδου. Η ποιότητα των αποτελεσμάτων, επίσης, επηρεάζεται από το βιολογικό δείγμα και τον τεχνολογικό εξοπλισμό. Σε γενικές γραμμές, αποκλίσεις των 5 mmol/mol ή αλλιώς της τάξης των 0,5%, θεωρούνται σημαντική αλλαγή στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχουν όλα τα κλινικά εργαστήρια και τα νοσοκομεία την οικονομική δυνατότητα και τεχνογνωσία ώστε να εξοπλιστούν με όλα τα απαραίτητα όργανα και το προσωπικό για την ανίχνευση της  $HbA_{1c}$ . Πολλά ιατρικά κέντρα χωρών μέσου ή χαμηλού κατά κεφαλήν εισοδήματος δεν έχουν πρόσβαση σε τεχνικές όπως η HPLC-χρωματογραφία, ενώ μερικά αγωνίζονται με παρωχημένες και μη αξιόπιστες πλέον μεθόδους.<sup>14</sup>

Όσον αφορά στις μονάδες μέτρησης, ήδη αναφέρθηκε μια διαφοροποίηση ως προς τους φορείς και τις μεθόδους που ακολουθούν. Το αποτέλεσμα είναι μια διχογνωμία κυρίως μεταξύ της Ευρωπαϊκής Ένωσης και των ΗΠΑ. Στα ιατρικά κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου, της Νέας Ζηλανδίας και της Αυστραλίας, πολλών ασιατικών χωρών και σταδιακά όλο και περισσότερων χωρών της Ευρώπης, η  $HbA_{1c}$  εκφράζεται πλέον σε millimoles ανά mole (mmol/mol), ακολουθώντας τις κατευθυντήριες γραμμές της IFCC. Αντίθετα, οι ΗΠΑ υιοθετούν το μοντέλο του NGSP, εκφράζοντας τα αποτελέσματά τους σε εκατοστιαία αναλογία.<sup>14,21</sup> Στην Ελλάδα ακολουθείται επίσης η εκατοστιαία αναλογία σύμφωνα με τα πρότυπα του NGSP.<sup>1</sup>

Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι η αρμόδια Διεθνής Επιτροπή για την  $HbA_{1c}$  (International  $HbA_{1c}$  Consensus Committee) συστήνει ότι τα επίπεδα της  $HbA_{1c}$  πρέπει να αναγράφονται σύμφωνα με το διεθνές σύστημα μονάδων

SI (system international units) σε mmol/mol, το οποίο προκατάβλλει μια περισσότερο επιστημονικά αξιόπιστη και ακριβή μέτρηση. Ακόμη, η μονάδα μέτρησης της  $HbA_{1c}$  σε mmoles/mole επιτρέπει καλύτερη δυνατότητα σύγκρισης των τιμών της με εκείνων της γλυκόζης, που παραδοσιακά εκφράζεται σε millimoles ανά L. Το πρόγραμμα NGSP, αντίθετα, συνεχίζει να προτείνει τη χρήση του ποσοστιαίου συστήματος (με συνοδό ένδειξη φυσιολογικού και παθολογικού).<sup>21,22</sup>

#### 4.1. Αυτοματοποιημένα συστήματα μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

Τα τελευταία έτη έχει γίνει διαδεδομένη η χρήση αυτοματοποιημένων συστημάτων, τα οποία παρέχουν τη δυνατότητα μέτρησης της αιμοσφαιρίνης εκτός εργαστηριακού και νοσοκομειακού χώρου. Τα συγκεκριμένα μηχανήματα φαίνεται να έχουν υιοθετηθεί από μονάδες όπως διαβητολογικά κέντρα και κέντρα υγείας, και ευεργετούν μονάδες υγείας σε περιοχές με περιορισμένη ή και ανύπαρκτη πρόσβαση σε άλλα μέσα. Παράλληλα, πλεονεκτούν ως προς την απλή τους χρήση. Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη ανάγκη προετοιμασίας, καθώς χρησιμοποιούν τριχοειδικό και όχι φλεβικό αίμα το οποίο λαμβάνεται εύκολα, χωρίς την ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού. Επίσης, παρέχουν τη δυνατότητα εξαγωγής των αποτελεσμάτων μέσα σε λίγα λεπτά. Στα αρνητικά ανήκει η μεταβλητότητα της ακρίβειας και της επαναληψιμότητάς τους, παράγοντες που εξαρτώνται από την εκάστοτε εταιρεία παραγωγής. Βάσει των επίσημων επιτροπών και ομάδων (EASD, ADA και IDF) έχει οριστεί ως μέγιστος συντελεστής μεταβλητότητας (CV) το 2%.<sup>23</sup>

### 5. ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ Η ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Οι φυσιολογικές τιμές της  $HbA_{1c}$  σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία κυμαίνονται από 4–5,6%, ενώ πιθανόν προ-διαβητικά άτομα έχουν τιμές  $HbA_{1c}$  5,7–6,4%. Ο ΠΟΥ συμφωνεί με τα παραπάνω και θέτει ως διαγνωστικό όριο για την  $HbA_{1c}$  το 6,5%, αν και διευκρινίζει ότι τιμή  $HbA_{1c}$  <6,5% δεν αποκλείει τον ΣΔ που διαγνώστηκε με τη χρήση των δοκιμασιών της γλυκόζης. Οι προϋποθέσεις με βάση τις οποίες εκτιμάται αυτό το κατώφλι θα αναλυθούν παρακάτω. Επίσης, το 7% συνιστά το ανώτατο και κρίσιμο όριο κατά τον έλεγχο των ασθενών. Το όριο αυτό δεν πρέπει να υπερβαίνουν οι διαβητικοί και ιδιαίτερα οι πάσχοντες από διαβήτη τύπου 2 (εκτός των εγκύων), έτσι ώστε να αποφύγουν τις βαρύτερες συνέπειες και επιπτώσεις της νόσου.<sup>3,15</sup>



Ενδιαφέρον παρουσιάζει η θέση του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών (ACP) το 2018, το οποίο, ακολουθώντας τις γραμμές του Ινστιτούτου για τη Βελτίωση των Κλινικών Συστημάτων (ICSI) και μετά από ανασκοπητική έρευνα, υποστήριξε ότι η τιμή-στόχος της HbA<sub>1c</sub> πρέπει να ανέλθει, με ανώτατο όριο το 8%, καθώς τα μέχρι τώρα αποτελέσματα που στηρίζονται σε ανώτερες τιμές της τάξης του 6,5–7% δεν έχουν επιφέρει κάποια ιδιαίτερη βελτίωση στην αποφυγή των έμμεσων και μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ. Επίσης, μέσα στις συστάσεις του ανέφερε ότι οι έλεγχοι πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τις ωφέλειες και τους κινδύνους που ενδέχεται να προκύψουν από το φαρμακευτικό σχήμα, τη γενικότερη κατάσταση της υγείας και το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς, αλλά και το κόστος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, όταν το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς εκτιμάται <10 έτη, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική, ενώ περιττεύει ο συστηματικός έλεγχος της HbA<sub>1c</sub>. Οι παραπάνω προτάσεις αφορούν μόνο στη θέση του ACP και δεν τις ασπάζονται οι υπόλοιποι διεθνείς φορείς, όπως οι WHO, ADA και EASD.<sup>24</sup>

Η ΕΔΕ, ακολουθώντας τα διεθνή πρότυπα, ορίζει ως διαγνωστικό όριο για τον ΣΔ τιμή HbA<sub>1c</sub> >6,5%. Διευκρινίζει όμως ότι τιμές 5,7–6,4% είναι ενδεικτικές για προδιάθεση σε διαβήτη, χωρίς να κατονομάζει το στάδιο ως προ-διαβήτη.<sup>7</sup>

## 6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> δεν μεταβάλλεται κατά την προαναλυτική εργαστηριακή φάση. Πιο συγκεκριμένα, οι εργαστηριακές μέθοδοι δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής του εξεταζόμενου πριν από την εξέταση όπως οι περισσότερες βιοχημικές εξετάσεις. Επίσης, η τιμή της HbA<sub>1c</sub> δεν μεταβάλλεται αξιολογικά μέσα στην ημέρα. Γι' αυτούς τους λόγους, οι εξετάσεις της μπορούν να διεξαχθούν οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Ακόμη, δεν απαιτείται κάποια ιδιαίτερη προετοιμασία πριν από την εξέταση, σε αντίθεση με τις δοκιμασίες της γλυκόζης.<sup>7</sup> Αυτοί οι λόγοι την καθιστούν ως την προτιμώμενη μέθοδο εκτίμησης γλυκαιμικών επιπέδων στους διαβητικούς. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στη χρήση της ως διαγνωστικής δοκιμασίας για τους πάσχοντες αλλά και ως δοκιμασίας διαλογής (screening) για τα άτομα υψηλού κινδύνου εμφάνισης διαβήτη.<sup>15</sup> Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία της μεθόδου και δεν πρέπει να παραλειφθούν, όπως η ηλικία, η εθνικότητα-φυλή και οι διάφορες παθήσεις, κυρίως της ερυθράς σειράς και των αιμοσφαιρινών, αλλά και παθήσεις που σχετίζονται έμμεσα με την ερυθροποίηση.

Αναφορικά με την ηλικία, πρέπει να διευκρινιστεί ότι

οι επιδημιολογικές μελέτες της ομάδας DCCT, πάνω στις οποίες στηρίχθηκε η προτυποποίηση των μεθόδων, συμπεριέλαβαν μόνο ενήλικο πληθυσμό στο δείγμα τους. Γι' αυτό, δεν είναι σαφώς οριοθετημένοι οι ουδοί της HbA<sub>1c</sub> που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση του ΣΔ σε παιδιά και εφήβους.<sup>25</sup>

Επίσης, τα φυσιολογικά όρια της HbA<sub>1c</sub> μπορεί να μεταβάλλονται μεταξύ ατόμων διαφορετικής εθνικότητας, ανεξαρτήτως των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Για παράδειγμα, τα επίπεδα της HbA<sub>1c</sub> σε μαύρες φυλές εικάζεται ότι είναι υψηλότερα απ' ό,τι σε λευκές φυλές, όπως οι Ισπανοί και οι Ασιάτες. Να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο γεγονός δεν συνεπάγει μεγαλύτερο στατιστικό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών (για παράδειγμα, στους νεφρούς ή στο καρδιαγγειακό σύστημα) στην πρώτη ομάδα.<sup>26</sup>

Σε αναιμικούς ασθενείς, στους οποίους η συνολική αιμοσφαιρίνη είναι χαμηλή, και σε ασθενείς που φέρουν στα ερυθρά τους παθολογικές αιμοσφαιρίνες τα αποτελέσματα της εργαστηριακής μέτρησης της HbA<sub>1c</sub> δεν είναι αξιόπιστα. Το ίδιο ισχύει και σε ασθενείς με παθήσεις που μειώνουν το προσδόκιμο ζωής των ερυθρών (χαρακτηριστικό παράδειγμα η ανεπάρκεια της G-6-PD), στους οποίους η τιμή της HbA<sub>1c</sub> είναι ψευδώς φυσιολογική. Αντίθετα, η υπέρμετρη λήψη βιταμινών C, B και E, τα μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης και η ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια είναι υπαίτιοι για ψευδώς υψηλά επίπεδα HbA<sub>1c</sub>.<sup>14</sup> Τέλος, καταστάσεις όπως η αιμοκάθαρση, η φαρμακευτική θεραπεία με ερυθροποιητίνη και η πρόσφατη μετάγγιση αίματος θεωρούνται αρνητικές ενδείξεις για τη χρήση της δοκιμασίας της HbA<sub>1c</sub> στη διάγνωση του ΣΔ.<sup>3,21</sup>

## 7. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### 7.1. Διαγνωστικές εφαρμογές

Παρ' όλο που η HbA<sub>1c</sub> ανήκει και επίσημα πλέον στα διαγνωστικά κριτήρια, η θέση της σε σχέση με τις υπόλοιπες τεχνικές και η ευαισθησία της τελούν ακόμη υπό συζήτηση. Τα σημερινά δεδομένα που ισχύουν ως προς τη διαγνωστική εφαρμογή της, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, συνοψίζονται στα έξης: (α) Η HbA<sub>1c</sub> μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση, με διαγνωστικό κατώφλι το ποσοστό 6,5%. (β) Η πρώτη εμφάνιση μη φυσιολογικού αποτελέσματος της HbA<sub>1c</sub> (τιμή που υπερβαίνει το 6,5%) δεν επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση του ΣΔ. Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανάληψη της δοκιμασίας, εκτός εάν συνυπάρχουν κλινικά συμπτώματα και τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 11,1 mmol/L (200 mg/dL). (γ) Επίπεδα HbA<sub>1c</sub> <6,5% δεν αποκλείουν την παρουσία εμμένουσας

υπεργλυκαιμίας. Όμως, σύμφωνα με την επίσημη γραμμή, τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα δεν επαρκούν για να κατοχυρωθεί η ιατρική παρέμβαση αντιμετώπισης του ΣΔ σε επίπεδα  $HbA_{1c} < 6,5\%$ .<sup>15,27</sup>

Αναφορικά με τη διάγνωση του διαβήτη σε άτομα που έχουν εκδηλώσει συμπτώματα, ο ΠΟΥ λαμβάνει υπ' όψιν την πιθανή συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων  $HbA_{1c}$  και της ανάπτυξης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών, καθώς και την εξέλιξη των τεχνολογικών μεθόδων. Ως εκ τούτου, η επίσημη γραμμή του Οργανισμού και των υπόλοιπων φορέων είναι ότι η  $HbA_{1c}$  μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση του ΣΔ εφόσον οι τεχνικές ανίχνευσης της ακολουθούν τις οδηγίες και τα πρότυπα της NGSP.<sup>3,15</sup> Ακόμη, διευκρινίζει ότι η διαγνωστική μέθοδος του ΣΔ αποτελεί επιλογή της εκάστοτε χώρας και εξαρτάται από οικονομικά κριτήρια, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της, το υγειονομικό σύστημα και τις πολιτικές που ακολουθεί. Η σύσταση αναφέρει ότι πρέπει να εξασφαλίζεται από κάθε χώρα η διαθεσιμότητα μεθόδων μέτρησης της γλυκόζης του πλάσματος πριν από την εισαγωγή οποιασδήποτε μεθόδου ανίχνευσης  $HbA_{1c}$  στο σύστημα υγείας.<sup>15</sup>

Σε ασυμπτωματικούς εξεταζόμενους, η διάγνωση καθίσταται αδύνατη με μία μόνο μη φυσιολογική τιμή της  $HbA_{1c}$ . Επιβάλλεται τουλάχιστον μία επί πλέον επανάληψη της εξέτασης της  $HbA_{1c}$ , με την ίδια ακριβώς μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε την πρώτη φορά και στις ίδιες ακριβώς συνθήκες (έλεγχοι με τους ίδιους μάρτυρες, τα ίδια πρότυπα διαλύματα κ.λπ.), αλλά σε διαφορετικό δείγμα (δεύτερη αιμοληψία). Εναλλακτικά, γίνεται δεκτή όταν συνοδεύεται από υψηλές τιμές γλυκόζης στο πλάσμα (ενδεικτικές για ΣΔ), οι οποίες αξιολογήθηκαν είτε από ένα τυχαίο δείγμα, είτε με τη μέθοδο μέτρησης γλυκόζης νηστείας (FPG), είτε με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, είναι προτιμότερο η διάγνωση να επαληθεύεται με τον ίδιο βιοδείκτη μέσω επαναληπτικής εξέτασης. Για τη μέτρηση της  $HbA_{1c}$  καλό είναι να αποφεύγονται οι δοκιμασίες μίας χρήσης (single-use  $HbA_{1c}$  test kits), είτε να χρησιμοποιούνται κατ' ανάγκη, όταν καμιά άλλη τεχνική δεν είναι διαθέσιμη.<sup>15</sup>

Τα δεδομένα είναι περισσότερο ασαφή σ' ό,τι αφορά στις τιμές της  $HbA_{1c}$  που προσεγγίζουν το διαγνωστικό κατώφλι αλλά δεν το υπερβαίνουν. Σύμφωνα με την πρόταση της ADA, τιμές 5,7–6,4% θεωρούνται ποσοστό υψηλού κινδύνου και τα άτομα χαρακτηρίζονται ως προ-διαβητικοί.<sup>3</sup> Παράλληλα, αναγνωρίζοντας τους μακροχρόνιους κινδύνους που μπορεί να υποβόσκουν πίσω από την  $HbA_{1c}$ , η Διεθνής Επιτροπή Ειδικών (International Expert Committee), καθώς και διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι άτομα με επίπεδα  $HbA_{1c}$  από 6–6,5% ανήκουν σε ομάδες ιδιαίτερα

υψηλού κινδύνου και ίσως πρέπει να πραγματοποιηθούν σε αυτά θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη του ΣΔ.<sup>3,14,28</sup> Παρ' όλα αυτά, ο ΠΟΥ τονίζει ότι μέχρι στιγμής δεν έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά το ακριβές όριο και ως εκ τούτου δεν συνιστά κάποια παρέμβαση νωρίτερα από το διαγνωστικό κατώφλι.<sup>15</sup>

Όσον αφορά στη διάγνωση των διαφόρων τύπων του διαβήτη, η ADA συστήνει για τον ΣΔ τύπου 1 ως προτιμότερες τις μεθόδους μέτρησης της γλυκόζης του πλάσματος, ενώ για τον ΣΔ τύπου 2 όλες οι μέθοδοι έχουν εξίσου την ίδια ακρίβεια και ευαισθησία.<sup>3</sup> Αξιοσημείωτη είναι η άμεση σχέση μεταξύ της  $HbA_{1c}$  και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες καταδεικνύουν ότι η επαναληψιμότητα της  $HbA_{1c}$  υποβαθμίζεται περισσότερο σε υγιή άτομα με λειτουργική ινσουλίνη. Αντίθετα, σε διαβητικούς τύπου 2 με αντίσταση στην ινσουλίνη τα αποτελέσματα της  $HbA_{1c}$  έχουν μεγαλύτερη επαναληψιμότητα, με επακόλουθο να θεωρείται ένας αξιόπιστος βιοδείκτης και άριστος δείκτης ινσουλινοαντίστασης.<sup>14,29</sup> Τέλος, η  $HbA_{1c}$  χρησιμοποιείται στη διαγνωστική ρουτίνα του διαβήτη της κύησης, ως συνοδός εξέταση μαζί με τη μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, κυρίως βάσει της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη. Μελέτες υπογραμμίζουν ότι η εξέταση της  $HbA_{1c}$  για τη διάγνωση του διαβήτη της κύησης έχει μεγάλη ευαισθησία και σχετικά μικρή ειδικότητα και –το πλέον σημαντικό– μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη ΣΔ μετά τον τοκετό.<sup>17</sup>

## 7.2. Εφαρμογές στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη

Η μέτρηση της  $HbA_{1c}$  έχει καθιερωθεί στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος σε διαβητικούς ασθενείς. Το εν λόγω γεγονός έγκειται στον μεταβολικό κύκλο της αιμοσφαιρίνης, που ακολουθεί τον μέσο όρο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προσδίδοντας το πλεονέκτημα παρακολούθησης της διακύμανσης των επιπέδων γλυκόζης σε διάστημα 2–3 μηνών. Με τη βοήθεια της  $HbA_{1c}$  ο θεράπων ιατρός προσαρμόζει ανάλογα τη φαρμακευτική αγωγή, συνδυάζοντάς την ή υποκαθιστώντας αυτή με βελτίωση της διατροφής και άσκησης.<sup>14</sup> Το ανώτερο ρυθμιστικό όριο της  $HbA_{1c}$  σε διαβητικούς ασθενείς είναι το 7%. Πάνω από αυτό το όριο ο ασθενής διατρέχει μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών πολυσυστηματικών βλαβών, οπότε απαιτείται και ανάλογη προσαρμογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης.<sup>15</sup>

Η  $HbA_{1c}$  έχει καθιερωθεί στους ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2, καθώς η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης του πλάσματος σε χαμηλά επίπεδα είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Παράλληλα, πολλοί επιστήμονες θεωρούν την

HbA<sub>1c</sub> εξίσου χρήσιμη και στη ρύθμιση του ΣΔ τύπου 1.<sup>30,31</sup>

Όμως, όπως και όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις, έτσι και η μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> έχει περιορισμούς, που πηγάζουν από τους παράγοντες οι οποίοι αναφέρθηκαν παραπάνω. Με βάση το γεγονός αυτό, σε διαβητικούς τύπου 1 και τύπου 2 πρέπει να γίνονται προσαρμογές στα όρια, αλλά και στην επανάληψη της εργαστηριακής εξέτασης της HbA<sub>1c</sub> ανάλογα με τη φυσιολογία και το ατομικό ιστορικό του κάθε ασθενούς, τη λήψη ινσουλίνης (όταν γίνεται) και της δοσολογίας της. Στόχος των προσαρμογών είναι η ορθή και εξατομικευμένη θεραπευτική προσαρμογή.<sup>32</sup> Για παράδειγμα, σε ασθενείς με σταθερά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος συνιστάται επανάληψη της εξέτασης της HbA<sub>1c</sub> τουλάχιστον κάθε 6 μήνες.<sup>7</sup>

### 7.3. Προγνωστικές εφαρμογές

Η HbA<sub>1c</sub> αποτελεί έναν χρήσιμο βιοδείκτη για τον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά έχει και πολλές προγνωστικές προοπτικές, καθώς από τις τιμές της μπορούν να εξαχθούν έμμεσα χρήσιμες πληροφορίες για το λιπιδικό προφίλ του ασθενούς. Ένας διαβητικός που δεν έχει ρυθμίσει καλά τα επίπεδα της γλυκόζης του αναπτύσσει δυσλιπιδαιμία, καθώς απορρυθμίζεται ο μεταβολισμός των λιπιδίων. Το αποτέλεσμα είναι να τίθεται σε μεγάλο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών επιπλοκών.<sup>33</sup> Είναι γνωστό ότι η HbA<sub>1c</sub> μεταβάλλεται αναλογικά με τα επίπεδα μέσης γλυκόζης πλάσματος. Συνεπώς, συνιστά και έναν έμμεσο δείκτη για τη δυσλιπιδαιμία. Μία και μόνο απλή εξέταση της HbA<sub>1c</sub> παρέχει πολύτιμες πληροφορίες που μπορούν να αξιολογηθούν για την έγκαιρη αντιμετώπιση των μακροπρόθεσμων κινδύνων του ΣΔ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Khan et al, στην οποία καταδείχθηκε γραμμική σχέση μεταξύ των τιμών της HbA<sub>1c</sub> και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, των LDL λιποπρωτεϊνών και της χοληστερόλης και αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με τις HDL λιποπρωτεΐνες.<sup>33</sup>

Παράλληλα, η γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης φαίνεται να έχει αγγειοσυσπαστική δράση. Τιμές 8–10% των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> αποτελούν το κατώφλι, πάνω από το οποίο οι αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις της γλυκοζυλίωσης γίνονται ιδιαίτερα σοβαρές. Χαρακτηριστική είναι η πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς διαβητικούς τύπου 2 που δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.<sup>14</sup>

### 7.4. Η θέση της Ελλάδας

Η θέση της ΕΔΕ στηρίζεται στις παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες των ευρωπαϊκών οργανισμών και του ΠΟΥ, και ως εκ τούτου έχει εισάγει τη μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> τόσο στη

διάγνωση όσο και στη ρύθμιση του ΣΔ. Αναλυτικότερα, η Ελλάδα έχει υιοθετήσει τα διαγνωστικά όρια του ΠΟΥ και τα κριτήρια του NGSP για τις εργαστηριακές μεθόδους, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Επί πλέον, υποστηρίζει ότι ούτε ο ΠΟΥ αλλά ούτε και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Διαβήτη έχουν υποδείξει με σαφήνεια την HbA<sub>1c</sub> ως επαρκή βιοδείκτη για τη διάγνωση του προ-διαβητικού σταδίου. Παρ' όλα αυτά, δέχεται ότι τιμές μεταξύ 5,7–6,4% συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ στο μέλλον.<sup>1</sup>

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η HbA<sub>1c</sub> αποτελεί έναν κατάλληλο βιοδείκτη για τη διάγνωση του ΣΔ. Τόσο ο WHO όσο και η ADA, αλλά και η EASD, την εντάσσουν επίσημα στις κατευθυντήριες γραμμές τους, αρκεί να ακολουθείται πάντα η προτυποποίηση του NGSP.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης της είναι πολλά. Αρχικά, η HbA<sub>1c</sub> δεν έχει ημερήσιες διακυμάνσεις και μπορεί να δώσει μια σαφή εικόνα για τα επίπεδα της μέσης γλυκόζης στο αίμα για διάστημα έως και 3 μηνών. Παράλληλα, ο εργαστηριακός της έλεγχος δεν επηρεάζεται από την προαναλυτική φάση, γεγονός που αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου. Επίσης, η μέθοδος μέτρησης της HbA<sub>1c</sub> πλεονεκτεί έναντι των δοκιμασιών γλυκόζης νηστείας και ανοχής της γλυκόζης ως προς την ευκολία της, καθώς δεν απαιτείται κάποια ιδιαίτερη προετοιμασία του εξεταζόμενου. Ακόμη, μικρές μεταβολές της τάξης του 0,5% παρέχουν στοιχεία για την ακριβή κατάσταση του διαβητικού, συνδράμοντας στην απόφαση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης, αλλά και στην πρόληψη πιθανών επιπλοκών. Τέλος, η HbA<sub>1c</sub> θεωρείται ένας ευαίσθητος διαγνωστικός δείκτης, αρκεί να τηρούνται οι συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες που υποδεικνύουν οι διεθνείς οργανισμοί.

Ωστόσο, δεν πρέπει να αγνοηθούν τα μειονεκτήματα της χρήσης της HbA<sub>1c</sub>. Η εργαστηριακή της εξέταση επηρεάζεται από αιμοσφαιρινοπάθειες και παθήσεις ή καταστάσεις που μειώνουν τον αριθμό των ερυθροκυττάρων. Επί πλέον, τα καθορισμένα διαγνωστικά όρια μπορεί να μεταβληθούν από παράγοντες όπως η ηλικία και η εθνικότητα. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή και εξατομίκευση της χρήσης της σε κάποια περιστατικά. Παράλληλα, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη η κατάσταση σχετικά με τις τιμές της HbA<sub>1c</sub> που προσεγγίζουν αλλά δεν υπερβαίνουν το διαγνωστικό όριο (6,5%), με αποτέλεσμα να δημιουργούνται αντιφάσεις μεταξύ των διεθνών φορέων αναφορικά με το συγκεκριμένο θέμα. Τέλος, υπάρχουν αρκετά ιατρικά κέντρα, αναπτυσσόμενων κυρίως χωρών, που για λόγους κόστους και έλλειψης τεχνογνωσίας δεν μπορούν να ακολουθήσουν τις εγκεκριμένες χρωματογραφικές τεχνικές

εξέτασης της HbA<sub>1c</sub>, καταφεύγοντας συνήθως σε αυτοματοποιημένα συστήματα μικρής αξιοπιστίας.

Εν κατακλείδι, ανεξάρτητα από τα μειονεκτήματά της,

η HbA<sub>1c</sub> προσφέρει ήδη πολλά στη διάγνωση και μπορεί να προσφέρει ακόμη περισσότερα στο μέλλον, καθώς οι εργαστηριακές τεχνικές εξελίσσονται συνεχώς.

## ABSTRACT

### Glycosylated hemoglobin in the prevention, diagnosis, and regulation of diabetes mellitus: Current data

A. KAVVADA,<sup>1</sup> D. KAVVADAS,<sup>2</sup> G. INTZES,<sup>2</sup> M. CHATZIDIMITRIΟΥ,<sup>1</sup> T. PAPANITSOU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences, International Hellenic University, Sindos, Thessaloniki,

<sup>2</sup>Laboratory of Histology and Embryology, Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(1):45–53*

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic syndrome that has direct consequences on health, shapes the daily life of the patient, and causes susceptibility to many pathological conditions. Its timely diagnosis and regulation are therefore imperative. In this endeavor, two key biochemical indicators are glucose and glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), the increase in which is due to dysfunction and or lack of insulin. HbA<sub>1c</sub> is a glycoprotein that is normally present in very small amounts in the blood, but it increases significantly in patients with DM. A variety of laboratory methods are used for measuring the blood level of HbA<sub>1c</sub>, including HPLC-mass spectrometry and HPLC-capillary electrophoresis, and easy-to-use automated systems are available. Applications of HbA<sub>1c</sub> measurement include the control of DM, and especially of type 2, and with the development of laboratory techniques, it is now considered a very sensitive diagnostic indicator. International organizations have unanimously set the diagnostic threshold at 6.5%, but levels of HbA<sub>1c</sub> that approach, but do not exceed, the diagnostic point are affected by many individual factors (e.g., age, nationality, individual history), which makes definition of international guidelines difficult.

**Key words:** Biomarker, Diabetes mellitus, Diagnosis, Glycosylated hemoglobin

## Βιβλιογραφία

1. ΑΛΑΒΕΡΑΣ Α, ΑΛΕΞΑΝΔΡΙΔΗΣ Θ, ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Ο, ΒΑΖΑΙΟΥ Α, ΒΕΜΟΣ Κ, ΒΛΑΧΑΚΟΣ Δ ΚΑΙ ΣΥΝ. Κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΔΕ για τη διαχείριση των ατόμων με ΣΔ. 6η έκδοση. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Αθήνα, 2020:1–16, 61–66, 208
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011, 34(Suppl 1):S62–S69
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes. In: *Standards of medical care in diabetes – 2017*. *Diabetes Care* 2017, 40(Suppl 1):S11–S24
4. 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* 2003, 26(Suppl 1):S5–S20
5. FOROUHI NG, WAREHAM NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 2014, 42:698–702
6. LIATIS S, DAFOULAS GE, KANI C, POLITI A, PANAGIOTA L, SFIKAKIS PP ET AL. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 118:162–167
7. INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee report on the role of the HbA<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1327–1334
8. HUISMAN TH, MARTIS EA, DOZY A. Chromatography of hemoglobin types on carboxymethylcellulose. *J Lab Clin Med* 1958, 52:312–327
9. BOOKCHIN RM, GALLOP PM. Structure of hemoglobin A<sub>1c</sub>: Nature of the N-terminal beta chain blocking group. *Biochem Biophys Res Commun* 1968, 32:86–93
10. RAHBAR S, BLUMENFELD O, RANNEY HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969, 36:838–843
11. OHTSUBO K, CHEN MZ, OLEFSKY JM, MARTH JD. Pathway to diabetes through attenuation of pancreatic beta cell glycosylation and glucose transport. *Nat Med* 2011, 17:1067–1075
12. YAMAGISHI SI, NAKAMURA K, IMAIZUMI T. Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. *Curr Diabetes Rev* 2005, 1:93–106
13. ACHARYA AS, ROY RP, DORAI B. Aldimine to ketoamine isomerization (Amadori rearrangement) potential at the individual



- nonenzymic glycation sites of hemoglobin A: Preferential inhibition of glycation by nucleophiles at sites of low isomerization potential. *J Protein Chem* 1991, 10:345–358
14. SHERWANI SI, KHAN HA, EKHZAIMY A, MASOOD A, SAKHARKAR MK. Significance of HbA<sub>1c</sub> test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights* 2016, 11:95–104
  15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO consultation. WHO, Geneva, 2011:6–11
  16. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP; NATHAN DM, GENUTH S, LACHIN J, CLEARY P, CROFFORD O ET AL. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993, 329:977–986
  17. LEE J, KIM M, CHAE H, KIM Y, PARK HI, KIM Y ET AL. Evaluation of enzymatic BM test HbA<sub>1c</sub> on the JCA-BM6010/C and comparison with Bio-Rad Variant II Turbo, Tosoh HLC 723 G8, and Autolab immunoturbidimetry assay. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:2201–2208
  18. WEYKAMP C, JOHN WG, MOSCA A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A<sub>1c</sub>. *J Diabetes Sci Technol* 2009, 3:439–445
  19. LITTLE RR, ROHLFING CL. The long and winding road to optimal HbA<sub>1c</sub> measurement. *Clin Chim Acta* 2013, 418:63–71
  20. CONSENSUS COMMITTEE. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A<sub>1c</sub> 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
  21. PENTTILÄ I, PENTTILÄ K, HOLM P, LAITINEN H, RANTA P, TÖRRÖNEN J ET AL. Methods, units and quality requirements for the analysis of haemoglobin A<sub>1c</sub> in diabetes mellitus. *World J Methodol* 2016, 6:133–142
  22. LITTLE RR, SACKS DB. HbA<sub>1c</sub>: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, 16:113–118
  23. HEINEMANN L, FRECKMANN G. Quality of HbA<sub>1c</sub> measurement in the practice: The German perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015, 9:687–695
  24. QASEEM A, WILT TJ, KANSAGARA D, HORWITCH C, BARRY MJ, FORCIEA MA ET AL. Hemoglobin A<sub>1c</sub> targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018, 168:569–576
  25. NOWICKA P, SANTORO N, LIU H, LARTAUD D, SHAW MM, GOLDBERG R ET AL. Utility of hemoglobin A<sub>1c</sub> for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2011, 34:1306–1311
  26. HERMAN WH, MA Y, UWAIFO G, HAFFNER S, KAHN SE, HORTON ES ET AL. Differences in A<sub>1c</sub> by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007, 30:2453–2457
  27. AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS; RYDÉN L, GRANT PJ, ANKER SD, BERNE C, COSENTINO F ET AL. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013, 34:3035–3087
  28. KHAN HA, OLA MS, ALHOMIDA AS, SOBKI SH, KHAN SA. Evaluation of HbA<sub>1c</sub> criteria for diagnosis of diabetes mellitus: A retrospective study of 12 785 type 2 Saudi male patients. *Endocr Res* 2014, 39:61–65
  29. BORAI A, LIVINGSTONE C, ABDELAAL F, BAWAZEER A, KETIV, FERNS G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest* 2011, 71:168–172
  30. NATHAN DM, KUENEN J, BORG R, ZHENG H, SCHOENFELD D, HEINE RJ. Translating the A<sub>1c</sub> assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008, 31:1473–1478
  31. EHEHALT S, GAUGER N, BLUMENSTOCK G, FELDHANN L, SCHEFFNER T, SCHWEIZER R ET AL. Hemoglobin A<sub>1c</sub> is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes* 2010, 11:446–449
  32. DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, KERNAN WN, MATHIEU C, MINGRONE G ET AL. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018, 41:2669–2701
  33. KHAN HA, SOBKI SH, KHAN SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA<sub>1c</sub> predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med* 2007, 7:24–29
- Corresponding author:*
- A. Kavvada, School of Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences, International Hellenic University, 574 00 Sindos, Greece  
e-mail: asimoula\_444@yahoo.gr