

Lijekovi i metode

Drugs and procedures

HEMOGLOBIN A_{1c} I KVALITETA SKRBI ZA OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI

HEMOGLOBIN A_{1c} AND THE QUALITY OF DIABETES CARE

MARIJANA VUČIĆ LOVRENČIĆ, LEA SMIRČIĆ DUVNJAK, DARIO RAHELJIĆ*

Deskriptori: Šećerna bolest – dijagnoza, krv; Hemoglobin A_{1c} – analiza, standardi; Kliničko-laboratorijske tehnike – standardi; Kontrola kvalitete

Sažetak. Globalna epidemija šećerne bolesti jedan je od najvećih izazova suvremene medicine i društva u cjelini. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), biokemijski biljeg prosječne glikemije, već se više od 30 godina rabi kao klinički pokazatelj uspješnosti liječenja i rizika od razvoja komplikacija šećerne bolesti. HbA_{1c} je nedavno preporučen i kao dijagnostički test za šećernu bolest. Redovito praćenje kontrole glikemije i prilagođavanje terapije prema odgovarajućim ciljnim vrijednostima HbA_{1c} ključni je zahtjev svih suvremenih dijabetoloških smjernica te pokazatelj kvalitete zdravstvene skrbi brojnih nacionalnih zdravstvenih sustava. Standardizirana, dostupna i kvalitetna analitička metodologija, uz dobro poznavanje bioloških čimbenika koji mogu utjecati na nalaze testa, presudni su za sigurnu kliničku primjenu HbA_{1c}. U ovom pregledu sažeto su prikazani ključni analitički i klinički čimbenici nužni za pouzdanu uporabu nalaza HbA_{1c} u skrbi za oboljele od šećerne bolesti te razina usklađenosti hrvatske laboratorijske i kliničke prakse s relevantnim međunarodnim standardima.

Descriptors: Diabetes mellitus – diagnosis, blood; Hemoglobin A, glycosylated – analiza, standards; Clinical laboratory techniques – standards; Quality control

Summary. Global diabetes epidemics is currently representing one of the most prominent medical and societal challenges. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), a biochemical marker of an average blood glucose concentration has been used for more than 30 years as a clinical indicator of both diabetes treatment efficacy and the risk for development of complications. Recently, HbA_{1c} was proposed as a diabetes diagnostic test as well. Regular monitoring of glycemic control and adjustment of therapy towards the recommended HbA_{1c}-based treatment-goals is a pivotal request of contemporary diabetes care guidelines, as well as a quality indicator proclaimed by numerous national health-care-delivery systems. Standardized and attainable analytical methodology of high-quality and a good knowledge on determinants of biological variability, able to influence test results, are crucial elements for the confident clinical use of HbA_{1c}. In this review, essential analytical and clinical aspects necessary for the reliable use of HbA_{1c} results in diabetes care are concisely presented, together with the degree of Croatian laboratory and clinical practice harmonization with the relevant international standards.

Liječ Vjesn 2015;137:292–296

Globalna epidemija šećerne bolesti jedan je od najvećih izazova suvremene medicine i društva u cjelini. Aktualni podaci Međunarodne federacije za dijabetes svjedoče o 382 milijuna oboljelih od šećerne bolesti uz procjenu o porastu broja oboljelih na 592 milijuna do 2035. godine. Ovisno o populaciji, od 30 do čak 90% slučajeva odnosi se na nedijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2 u asimptomatskoj fazi, koja, zbog izostanka odgovarajućeg liječenja, znači visok rizik od razvoja komplikacija i štetnih posljedica kronične hiperglikemije.¹

Šećerna je bolest važan čimbenik rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti i ukupnog mortaliteta, a njezine mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije s posljedničnim invaliditetom golem su izazov u kliničkom, psihosocijalnom i javnozdravstvenom smislu. Procjenjuje se da je 2013. g. u svijetu šećerna bolest izravno prouzročila 5,1 milijun smrti, dok su ukupni troškovi zdravstvene skrbi o oboljelima od šećerne bolesti premašili 500 milijarda dolara (10,8% ukupnih troškova zdravstvene zaštite). U svjetlu ovih dramatičnih podataka razumljiva je potreba za podizanjem svijesti o šećernoj bolesti, prije svega preventivno-edukacijskim programima usmjerenima prema najširim slojevima stanovništva, ali i promjenama u sustavu zdravstvene zaštite osiguranjem pravodobne, dostupne, ekonomske i djelotvorne skrbi za oboljele od šećerne bolesti.¹

Zdravstveni sustav Republike Hrvatske suočava se s gotovo 400.000 oboljelih od šećerne bolesti (prevalencija 6,97%), uz porast broja oboljelih i umrlih ekvivalentan onomu u razvijenim zemljama svijeta.² Epidemiološka istraživanja razotkrila su da godišnje u Hrvatskoj od šećerne bolesti oboli otprilike 1% odrasle populacije,³ pri čemu podatak o visokom udjelu nedijagnosticirane šećerne bolesti naglašava potrebu uspostave učinkovitog, dostupnog i djelotvornog sustava pravodobne dijagnostike kao dijela cjelovite zdravstvene skrbi koji omogućava unapređenje zdravstvenih ishoda i redukciju troškova liječenja.^{4,5}

Rano otkrivanje i odgovarajuće liječenje, kojemu je osnovni cilj uspostava regulacije glikemije što bliže fiziološkom prosjeku, uz istodobno izbjegavanje epizoda hipo-

* Klinička bolnica »Merkur«, Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Referentni centar za izradu referentnih vrijednosti iz područja opće medicinske biokemije (dr. sc. Marijana Vučić Lovrenčić, spec. med. biokemije), Klinička bolnica »Merkur«, Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, Referentni centar za dijabetes (prof. dr. sc. Lea Smirčić Duvnjak, dr. med.), Klinička bolnica Dubrava i Hrvatski liječnički zbor – Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma (doc. dr. sc. Dario Rahelić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Vučić Lovrenčić, Odjel za laboratorijsku medicinu, Klinička bolnica »Merkur«, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: vuicic@idb.hr

Primljeno 28. veljače 2015., prihvaćeno 20. srpnja 2015.

Tablica 1. Interpretacija nalaza HbA_{1c} u praćenju šećerne bolesti^{6,9}
 Table 1. HbA_{1c} results interpretation in diabetes management^{6,9}

Interpretacija / Interpretation	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Prosječna glikemija / Average glucose (mmol/L)
Dobra regulacija / Fair diabetes control	≤ 7,0	≤ 53	8,6
Pojačani nadzor / Careful monitoring	7,1–8,0	54 – 64	8,7 – 10,1
Loša regulacija / Poor diabetes control	> 8,0	> 65	>10,2

glikemije, ključan je preduvjet za sprečavanje razvoja komplikacija i svekolikih štetnih posljedica šećerne bolesti.^{1,6} Ključna uloga kontrole glikemije u redukciji rizika od razvoja komplikacija šećerne bolesti neprijeporno je utvrđena u dugogodišnjim intervencijskim istraživanjima u oboljelih od tipa 1 (*Diabetes Control and Complications Trial – DCCT*)⁷ i tipa 2 šećerne bolesti (*United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS*),⁸ čime je stvoren temelj suvremenih terapijskih smjernica i preporuka za dobru kontrolu šećerne bolesti.^{6,9} U tom je procesu biokemijski biljeg prosječne glikemije hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) zauzeo središnje mjesto i postao zlatnim standardom dijabetološke skrbi i temeljnim kriterijem u postavljanju ciljeva i procjene ishoda i djelotvornosti liječenja oboljelih od šećerne bolesti (tablica 1.).

Evolucija od biomarkera do standard(izira)ne laboratorijske pretrage

Hemoglobin A_{1c} nastaje posttranslacijskom modifikacijom molekule adultnog hemoglobina, odnosno neenzimskim vezanjem glukoze na N-terminalni valin β-globinskih lanaca.¹⁰ Termin HbA_{1c} prvi put se spominje 1958. g. kada je, tijekom kromatografskih istraživanja heterogenosti strukture normalnog adultnog i fetalnog hemoglobina, uočeno nekoliko manjih frakcija hemoglobina, kojima je dodijeljeno nazivlje prema redosljedu elucije s kolone kationskog izmjenjivača.¹¹ Otkriće Samuela Rahbara da oboljeli od šećerne bolesti imaju znatno višu koncentraciju HbA_{1c} od zdravih osoba potaknulo je daljnja istraživanja, koja su utvrdila kemijsku strukturu i genezu HbA_{1c} koji nastaje glikacijom, odnosno neenzimskim, kovalentnim vezanjem glukoze na slobodne amino-skupine globinskih lanaca.^{12,13} U prvom koraku ove reakcije nastaje nestabilni aldiminski međuprodukt koji, ovisno o koncentraciji glukoze u cirkulaciji, može disocirati ili se pregraditi u stabilni ketoamin – ireverzibilni produkt glikacije. Ova reakcija, kojoj su podložni svi cirkulirajući i strukturni proteini, podložna je zakonu od djelovanju masa, što u konkretnom slučaju znači da je, u uvjetima normalne eritropoize i stabilne koncentracije hemoglobina, koncentracija HbA_{1c} izravno ovisna o prosječnoj koncentraciji glukoze u krvi tijekom životnog vijeka eritrocita (2–3 mjeseca).^{14,15}

S obzirom na veliku biološku varijabilnost, dnevne oscilacije i ograničenja u mjerenju glukoze u krvi, mogućnost da se jednim jedinim mjerenjem dobije integrirana informacija o prosječnoj glikemiji tijekom duljega razdoblja privukla je golemu pozornost i otvorila nove mogućnosti istraživanja šećerne bolesti. Snaga znanstvenih dokaza određila je temeljnu poziciju HbA_{1c} kao zlatnog standarda dijabetološke skrbi, koji pruža objektivni uvid u kontrolu šećerne bolesti i procjenu rizika od razvoja komplikacija te služi kao moćno sredstvo za postizanje ciljeva terapije edukacijom pacijenata i njihovih obitelji.¹⁶

Brzi razvoj analitičke metodologije omogućio je široku primjenu HbA_{1c} u dijagnostičkim laboratorijima.¹⁷ Međutim, zbog različitih fizikalno-kemijskih principa i izostanka standardizacije, nalazi dobiveni različitim analitičkim metodama međusobno nisu bili usporedivi,^{18,19} a još je veći problem bilo njihovo tumačenje u odnosu prema klinički preporučenim ciljnim vrijednostima koje su definirane temeljem nalaza DCCT i UKPDS-istraživanja, u kojima se za mjerenje HbA_{1c} rabila jedna visokoreproducibilna, ali nedovoljno specifična analitička metoda.⁷ Klinički imperativ za istovjetnošću nalaza, bez obzira na metodologiju, djelom je ispunjen programom harmonizacije mjerenja HbA_{1c} (engl. *National Glycohaemoglobin Standardization Program – NGSP*), u okviru kojega je uspostavljen djelotvoran sustav kojim je osigurana sljedivost nalaza HbA_{1c} bez obzira na metodu, prema DCCT-metodi.^{20,21} Za analitičku standardizaciju, međutim, bilo je potrebno ispuniti rigorozne zahtjeve metrološke sljedivosti, odnosno definirati kemijski entitet analita, razviti referentnu metodu i primarni referentni materijal, s ciljem kreiranja referentnog analitičkog sustava najvišeg reda, koji će poslužiti kao etalon prema kojemu će se kalibrirati sve rutinske analitičke metode. To je i postignuto dugogodišnjim djelovanjem radne skupine Međunarodne federacije za kliničku kemiju (engl. *International Federation of Clinical Chemistry – IFCC*).²² Međutim, referentna metoda je, unatoč izvrsnoj korelaciji, zbog svoje visoke specifičnosti dala znatno niže nalaze HbA_{1c} u odnosu prema DCCT-metodi, što je dijabetološka struka istaknula kao nepremostivu zapreku u kliničkoj primjeni.²³ Pritom su isticana dva jaka argumenta: strah da bi prelazak na standard višeg reda, odnosno niže apsolutne vrijednosti HbA_{1c} mogao imati pogubne posljedice za kontrolu glikemije kod bolesnika naviklih na preporučene ciljne vrijednosti i potpuni izostanak validacije referentne metode u bilo kojem relevantnome kliničkom istraživanju.^{24,25} Svojevrna pat-pozicija razriješana je konsenzusom konzorcija relevantnih međunarodnih stručno-znanstvenih udruga, koje su identificirale potrebu za izjednačavanjem nalaza i pokrenule globalni projekt harmonizacije HbA_{1c}.^{26,27} Kao rezultat dugogodišnjeg procesa, 2010. g. objelodanjene su preporuke o analitičkoj standardizaciji i harmonizaciji izvještavanja o nalazima HbA_{1c} na globalnoj razini.²⁸ Ključne točke konsenzusa definirale su IFCC-referentni sustav kao temelj standardizacije i dvojni sustav izvještavanja nalaza u IFCC- (mmol/mol) i DCCT/NGSP-ekvivalentima (%). Zahtjevi globalnog konsenzusa, koji se tiču sljedivosti nalaza prema primarnom referentnom materijalu i referentnoj metodi danas su u cijelosti ispunjeni, a tzv. master-jednadžbe koje omogućavaju konverziju nalaza između IFCC i DCCT-ekvivalenata dostupne su za sve komercijalne metode.²⁹ Proces implementacije preporuke o dvojnem sustavu izvještavanja nije toliko uspješan, dijelom zbog otpora uvođenju novih jedinica, a dijelom i iz praktičnih razloga.³⁰ Dok dio zemalja, koje predvodi SAD, rabi samo DCCT-jedinice i ne planira uvođenje IFCC-jedinica u skorijoj budućnosti, neke europske zemlje (Njemačka, Velika Britanija) prešle su, nakon kraćeg razdoblja dvojnog izvještavanja, na izvještavanje samo u IFCC-ekvivalentima.^{29,31} Rezultat ovakvog pristupa je neharmoniziranost nalaza HbA_{1c} i nakon provedene analitičke standardizacije, što je učinak upravo suprotan osnovnom cilju globalnog konsenzusa, odnosno izjednačenosti nalaza HbA_{1c} na globalnoj razini. Donekle ohrabruje podatak da su svi relevantni znanstveno-stručni časopisi prihvatili preporuku da se nalazi HbA_{1c} u kliničkim istraživanjima obvezno prikažu u dvoji-

nom sustavu izvještavanja, čime će se olakšati translacija znanstvenih dokaza u kliničku praksu, bez obzira na lokalno prihvaćeni sustav izvještavanja.³²

Analitika HbA_{1c} – kvaliteta kao trajni izazov

Analičke metode za određivanje HbA_{1c} raznovrsne su i mnogobrojne, no sve su utemeljene na jednom od dva principa: separaciji HbA_{1c} od ostalih frakcija hemoglobina temeljem fizikalno-kemijskih svojstava jednom od kromatografskih ili elektroforetskih tehnika ili na izravnome mjerenju koncentracije HbA_{1c} u specifičnoj enzimskoj ili imunokemijskoj reakciji.³³ Uređaji za mjerenje HbA_{1c} uz bolesnika (engl. *Point-of-care* – POC) omogućavaju analizu izvan laboratorija, no iako nude brojne prednosti, zasad ne ispunjavaju uvjete analitičke kvalitete koja bi osigurala njihovu sigurnu primjenu u skrbi za oboljele od šećerne bolesti.³⁴ Iako je danas na tržištu prisutan velik broj metoda za određivanje HbA_{1c}, ni jedna nije idealna, a dobro poznavanje njihovih prednosti i nedostataka, kao i procjena financijske učinkovitosti i djelotvornosti te specifičnosti populacije koja se koristi uslugama laboratorija svakako su ključni elementi u procesu donošenja odluke o odabiru metode. Bez obzira na odabir, usklađenost s rigoroznim kriterijima analitičke kvalitete (reproducibilnost unutar laboratorija < 2%, između laboratorija koji rade istom metodom < 3%) i sljedivost metode prema globalno prihvaćenom standardu jesu *condicio sine qua non* određivanja HbA_{1c}.^{33,35}

Kvaliteta laboratorijskih pretraga osigurava se sustavom unutarnje i vanjske kontrole kvalitete te akreditacijom prema međunarodnoj normi ISO15189 »*Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence*«. ³³ Zahtjevi za HbA_{1c} uključuju svakodnevnu unutarnju kontrolu kvalitete u dva klinički relevantna koncentracijska područja i sudjelovanje u programu vanjske kontrole kvalitete kompetentnog organizatora, s dovoljnim brojem sudionika kako bi se omogućio objektivni uvid u usporedivost nalaza pojedinačnog laboratorija s nalazima drugih laboratorija koji rade istom metodom i ciljnim vrijednostima određenim referentnom metodom. Podaci iz unutarnje i vanjske kontrole kvalitete nuždan su dio procjene ispunjavanja propisanih kriterija analitičke kvalitete.^{33,36}

Akreditacija je vrhunski dokaz kvalitete i kompetencije laboratorija koji se postiže uspostavljanjem, održavanjem i trajnim unapređivanjem kvalitete laboratorijskih procesa, koji, uz analitičku, obuhvaćaju i preanalitičku i postanalitičku fazu.³⁷ U tom smislu, za HbA_{1c} se u preanalitičkom dijelu preporučuje uzorkovanje kapilarne ili venske krvi u odgovarajuće spremnike s dodatkom antikoagulansa K₃-EDTA. Stabilnost HbA_{1c} u izvađenoj krvi općenito je dobra. Uzorak pune krvi može stajati 7 dana u hladnjaku, dok je vrijeme stabilnosti uzorka na sobnoj temperaturi varijabilno i ovisno o metodologiji. Za dulju pohranu uzoraka preporučuje se zamrzavanje pune krvi (–70 °C). Postanalitički kriteriji uključuju obavezu ponavljanja nalaza koji su niži od donje granice referentnog intervala ili viši od 15% (140 mmol/mol), po mogućnosti drugom metodom, kako bi se isključila eventualna interferencija hemoglobinopatija. Isti kriterij vrijedi za svaki nalaz HbA_{1c} koji je u znatnom neskladu s kliničkom slikom i anamnestičkim podacima.^{33,36}

Klinička upotreba HbA_{1c} – kada zatražiti pretragu i kako interpretirati nalaze?

Suvremene smjernice preporučuju redovito mjerenje HbA_{1c} dva puta na godinu u bolesnika sa stabilnom šećer-

nom bolešću kod kojih su postignuti ciljevi terapije. U slučaju loše regulacije glikemije i/ili kod promjene terapije određivanje HbA_{1c} treba intenzivirati dok se ne postignu postignuti ciljevi terapije, a kod hospitalizacije oboljelog od šećerne bolesti zbog bilo kojeg razloga svakako treba odrediti i HbA_{1c}, ako nije dostupan nalaz pretrage učinjene najkasnije 3 mjeseca prije hospitalizacije.^{6,9}

Dijagnostička upotreba HbA_{1c} nedavno preporučena od relevantnih stručnih udruga i Svjetske zdravstvene organizacije, tek se provjerava u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima.^{6,38} Unapređenje analitičke kvalitete, standardizacija metoda i stabilnost HbA_{1c} u krvi, kao i činjenica da prandijalno stanje ne utječe na rezultat svakako su prednost u odnosu prema oralnom testu opterećenja glukozom i određivanju glukoze u plazmi, što su standardne pretrage potrebne za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti. Međutim, relativna (ne)dostupnost i visoka cijena pretrage, kao i nedovoljno istražena dijagnostička djelotvornost u različitim populacijama te brojni čimbenici koji mogu utjecati na nalaze (trudnoća, kraće trajanje ili akutna pojava šećerne bolesti) čine široku dijagnostičku primjenu HbA_{1c} u skoroj budućnosti malo vjerojatnom.^{29,33}

Nalazi HbA_{1c} interpretiraju se transversalno, usporedbom s odgovarajućim ciljnim vrijednostima za praćenje šećerne bolesti (tablica 1.).^{6,9} Općeniti cilj dobre regulacije šećerne bolesti postavljen je na razini HbA_{1c} 7,0% (53 mmol/mol), raspon vrijednosti od 7,0% do 8,0% (53 do 64 mmol/mol) upućuje na potrebu pojačanog nadzora i reedukacije bolesnika, a kod vrijednosti iznad 8,0% (64 mmol/mol) preporučuje se intenziviranje/promjena terapije. Međutim, suvremene preporuke upućuju na postavljanje individualiziranih ciljeva terapije, kao sublimata procijenjenog rizika kroz vrijeme i psihosocijalnog aspekta, odnosno kvalitete života oboljeloga. Stroži ciljevi mogu se primijeniti kod mlađih bolesnika, kod kojih je očekivano vrijeme života (i razvoja komplikacija) dugačko, dok se kod starijih bolesnika, djece i adolescenata, kao i onih koji imaju češće hipoglikemije i uznapredovale makrovaskularne komplikacije preporučuju više ciljne vrijednosti HbA_{1c}. U svakom slučaju, kod longitudinalnog praćenja individualnog bolesnika svaka promjena vrijednosti od 0,5% (5 mmol/mol) u odnosu prema prethodnoj, smatra se u kliničkom smislu značajnom.^{6,33}

Interpretacija rezultata HbA_{1c} u svrhu postavljanja dijagnoze ili procjene rizika od obolijevanja od šećerne bolesti obavlja se usporedbom s odgovarajućim preporučenim vrijednostima (tablica 2.).^{6,38} Valja naglasiti da su referentni intervali za zdravu populaciju u tom smislu potpuno neprikladni. Granična vrijednost HbA_{1c} (6,5%, 48 mmol/mol) za dijagnozu šećerne bolesti određena je analizom epidemioloških podataka. Međutim, HbA_{1c} < 6,5% (48 mmol/mol) ne isključuje mogućnost postavljanja dijagnoze šećerne bolesti mjerenjem koncentracije glukoze u plazmi natašte, nasumično ili uz oralni test opterećenja glukozom, što upućuje na zaključak da različiti dijagnostički kriteriji identificiraju različite populacije bolesnika.^{6,38} Dijagnostički potencijal HbA_{1c} mogao bi najbolje doći do izražaja u programima praživanja šećerne bolesti u asimptomatskoj populaciji, što je iznimno važno zbog velikog udjela nedijagnosticirane šećerne bolesti tipa 2. Preporučuje se potvrda ponovljenim mjerenjem HbA_{1c} ili glukoze kod svih asimptomatskih bolesnika kod kojih je izmjerena vrijednost HbA_{1c} ≥ 6,5% (48 mmol/mol).³⁸

Unatoč postignutom napretku i jasnim kliničkim preporukama dobro poznavanje analitičkih i bioloških ograničenja HbA_{1c} nužno je za sigurnu kliničku primjenu. S obzirom na

Tablica 2. Interpretacija nalaza HbA_{1c} pri procjeni rizika i postavljanju dijagnoze šećerne bolesti^{6,38}Table 2. HbA_{1c} results interpretation for the risk-assessment and diagnosis of diabetes

Interpretacija / Interpretation	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)
Referentni intervali* / Reference intervals*	4,0–6,0	20 – 42
Mali rizik / Low risk	< 5,8	< 40
Povećani rizik / Increased risk	5,8 – 6,4	40 – 46
Šećerna bolest / Diabetes mellitus	> 6,4	> 46

* populacijski referentni intervali neprikladni su za procjenu rizika i postavljanje dijagnoze šećerne bolesti / population-based reference intervals are not suitable for the risk-assessment and diagnosis of diabetes mellitus

Tablica 3. Najčešći biološki, patofiziološki i farmakološki čimbenici koji utječu na nalaze HbA_{1c}

Table 3. The most common biological, pathological and pharmacological factors

Čimbenik / Factor	Nalazi HbA _{1c} / HbA _{1c} results
Skraćen životni vijek eritrocita / Shortened erythrocyte turnover	Lažno smanjeni / Falsely decreased
Hemolitička anemija / Hemolytic anemia	
Terapija eritropoietinom / Treatment with erythropoietin	
Akutno krvarenje / Acute hemorrhage	
Splenomegalija / Splenomegaly	
Transfuzija / Transfusion	
Kronična bolest jetre / Chronic liver disease	
Hemodijaliza / Hemodialysis	
Malaria / Malaria	
Reumatoidni artritis / Rheumatoid arthritis	
Vitamin C	
Aspirin	
Deficitarne anemije / Deficiency-related anemia	Lažno povećani / Falsely increased
Splenektomija / Splenectomy	
Hemoglobinopatije/HbF, metHb / Hemoglobinopathies/HbF, metHb	Lažno smanjeni/povećani (ovisno o metodi) / Falsely decreased/increased (method-dependent)
Trudnoća / Pregnancy	Lažno smanjeni/povećani (ovisno o metodi) / Falsely decreased/increased (method-dependent)

relativno uske granice koncentracija koje diktiraju donošenje kliničkih odluka, razumljiva je potreba za analitikom visoke točnosti i reproducibilnosti i stoga je pridržavanje kriterija analitičke kvalitete apsolutna nužnost. Nesigurnosti nalaza pridonose i biološki čimbenici, prije svega sva stanja povezana s poremećajima eritropoieze (tablica 3.). Kod stanja s ubrzanim propadanjem eritrocita, kao i nakon akutnih krvarenja, vrijednosti HbA_{1c} će, zbog sporosti procesa glikacije, biti lažno snižene. Obrnuto, kod stanja s produljenim životnim vijekom eritrocita vrijednosti HbA_{1c} su lažno povišene, zbog visokog udjela starih eritrocita u cirkulaciji. Učinak dobi, spola, rase i sezonskih varijacija također može biti znatan, ovisno o populaciji bolesnika i podneblju u kojem oni žive.^{33,35}

HbA_{1c} u Hrvatskoj – Status praesens i budući izazovi

Laboratorijsko određivanje HbA_{1c} u Hrvatskoj uvedeno je prije gotovo 40 godina, no niz normativnih, organiza-

cijskih i stručnih čimbenika utjecao je na slabu dostupnost i oskudnu kliničku uporabu testa.³⁹ Istraživanje provedeno 1999. g. potaknulo je niz aktivnosti Referentnog centra za šećernu bolest Republike Hrvatske koje su bile usmjerene prema unapređenju kliničke skrbi za oboljele od šećerne bolesti radi postizanja specifičnog cilja: osiguranja kvalitetnog, standardiziranog, dostupnog i racionalnoga laboratorijskog određivanja HbA_{1c}.⁴⁰ Početkom 2004. godine, u suradnji s Hrvatskim društvom (HDMB) i Hrvatskom komorom medicinskih biokemičara (HKMB) pokrenut je nacionalni program standardizacije određivanja HbA_{1c}.⁴¹ Već 2005. g. uspostavljen je stručni nadzor nad laboratorijskim određivanjem HbA_{1c} na nacionalnoj razini.^{40,41} U okviru Programa za vanjsku kontrolu kvalitete laboratorijskog rada, koji je vodilo istoimeno Povjerenstvo HDMB-a, utemeljen je poseban modul za HbA_{1c}, uz propisanu obvezu sudjelovanja za sve laboratorije u kojima se određuje HbA_{1c}.⁴² Osim prikupljanja osnovnih podataka o analitičkoj metodologiji i usporedivosti nalaza između različitih laboratorija vanjska kontrola kvalitete poslužila je i kao iznimno djelotvorno sredstvo edukacije, prijenosa informacija te primjene međunarodno prihvaćenih standarda kvalitete i harmonizacije relevantnih za određivanje HbA_{1c}.^{43,44} Edukacija laboratorijskih stručnjaka osigurana je i nizom publikacija, radionica i tečajeva trajnog usavršavanja, pri čemu je posebna pozornost posvećena uspostavi dvojnog sustava izvještavanja, sukladno zahtjevu Globalnog konsenzusa o izvještavanju nalaza HbA_{1c},⁴⁵ o čemu je 2011. godine izdana odgovarajuća preporuka Hrvatske komore medicinskih biokemičara.^{45–47} Navedene aktivnosti dale su visoku razinu kvalitete i harmonizacije nalaza, znatno veću dostupnost pretrage u laboratorijima specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite te znatan doprinos harmonizaciji laboratorijske medicine u Hrvatskoj.^{44,48}

Iako je uvrštavanjem HbA_{1c} među opće medicinsko-biokemijske pretrage ostvaren formalni preduvjet za širu primjenu pretrage u sustavu primarne zdravstvene zaštite još 2003. godine,⁴⁹ formalno ugovaranje pretrage na razini PZZ-a ostvareno je tek 2013. godine. Zahvaljujući tomu, osigurana je široka dostupnost pretrage, što svakako pruža mogućnosti za znatan napredak u medicinskom zbrinjavanju i uspostavu mjerljivog indikatora kvalitete skrbi za oboljele od šećerne bolesti.⁵⁰ Međutim, ostvarenje ovih ciljeva moguće je samo pod uvjetom održavanja i trajnog unapređenja sustava analitičke kvalitete i harmonizacije HbA_{1c}. U tom smislu, uz sustav vanjske kontrole koji od 2012. godine provodi Hrvatski centar za vrednovanje kvalitete u laboratorijskoj medicini Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu – Croqalm i preporučenu harmonizaciju izvještavanja, akreditacija HbA_{1c} prema normi HR EN ISO 15189 svakako je najbolje sredstvo za trajno osiguranje kvalitete »indikatora kvalitete«. Trenutačna situacija, s malim brojem (osam) akreditiranih laboratorija od kojih samo jedan spada (i) u sustav PZZ-a, upućuje na potrebu šire potpore zdravstvene nomenklature akreditaciji kao vjerodostojnom i međunarodno prepoznatljivom modelu dokazivanja kompetencija i kvalitete laboratorijske dijagnostike.⁵¹ S druge strane, rasčepkanost laboratorijskih kapaciteta u sustavu PZZ-a ne pogoduje racionalnom i kvalitetnom korištenju pretragom jer se financijska djelotvornost, uz održavanje kvalitete, može postići samo u sustavima s većim brojem zahtjeva za izvođenje HbA_{1c}. S obzirom na stabilnost HbA_{1c}, nema zapreka da se njegovo izvođenje organizira na način terenskog uzorkovanja u ordinacijama obiteljske medicine i/ili dislo-

ciranim PZZ-laboratorijima i analitike u regionalnim centralnim laboratorijima koji imaju uvjete za kvalitetnu dijagnostiku uz trošak prihvatljiv zdravstvenom sustavu. Informatizacija zdravstva (CEZIH) i ugovaranje plaćanja usluga preko DTP-a pruža mogućnosti elektroničke dostave nalaza i postizanje smanjenja materijalnih troškova uz istodobno podizanje kvalitete dijabetološke skrbi. Slični organizacijski modeli postoje u razvijenim europskim zemljama, čija iskustva svjedoče o sustavnom unapređenju kvalitete, racionalizaciji i koherentnoj implementaciji znanstvenih spoznaja u kliničku praksu na dobrobit bolesnika i zdravstvenog sustava.³¹

U kliničkom smislu, racionalno i na međunarodnim preporukama utemeljeno kliničko korištenje HbA_{1c} uz dobro poznavanje dosega i ograničenja pretrage u širem kontekstu svakako je presudno. Ovdje valja naglasiti da i nakon uspješno završenog procesa analitičke standardizacije i harmonizacije interpretacija nalaza HbA_{1c} može biti velik izazov. Primjer HbA_{1c} možda ponajbolje ilustrira trajnu potrebu suradnje i komplementarnog djelovanja laboratorijske i kliničke medicine te nositelja zdravstvene politike u postizanju kvalitetne, izjednačene i racionalne skrbi za oboljele od šećerne bolesti.

LITERATURA

1. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas, 6. izd. IDF 2014.
2. Registar osoba sa šećernom bolešću – Crodiab izvještaj za 2013. godinu. http://www.idb.hr/CDN_2013.pdf.
3. Poljičanin T, Šekerija M, Boras J, Kolarić B, Vuletić S, Metelko Z. Cumulative incidence of self-reported diabetes in Croatian adult population in relation to socioeconomic status and lifestyle habits. *Coll Antropol* 2012;36(Suppl 1):41–6.
4. Metelko Ž, Pavlič-Renar I, Poljičanin T, Szivovita L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diab Res Clin Practice* 2008; 81:263–7.
5. Šarić T, Poljičanin T, Metelko Z. Cost of diabetes complications treatment: effect of improving glycemic control, blood pressure and lipid status on the occurrence of complications and costs of disease treatment. *Liječ Vjesn* 2013; 135:162–71.
6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14–S80.
7. DCCT. 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;329:977–86.
8. UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:854–65.
9. Kokić S, Prašek M, Pavlič Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2011;XVII(Supl. 2):8–34.
10. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. *J Clin Invest* 1976;57:1652–9.
11. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin. *J Am Chem Soc* 1958;80:1628–34.
12. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968;22:296–8.
13. Trivelli LA, Ranney HM, Lai H-T. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;248:353–7.
14. Baynes JW, Monnier VM, ur: The Maillard reaction in ageing, diabetes and nutrition. New York: Liss, 1989.
15. Leslie RGD, Pyke DA, John PN, White JM. Fast glycosylation of glucose. *Lancet* 1979;i:773–4.
16. Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Hemoglobin A_{1c}: Historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:75–84.
17. Little R. Recent progress in glycohemoglobin (HbA_{1c}) testing. *Diab Care* 2000;23:265–6.
18. Boulton AJ, Saudek CD. The need for standardisation of glycated hemoglobin measurements. *Diabetologia* 2002;45:R19–21.
19. John WG. Haemoglobin A_{1c}: Analysis and standardisation. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1199–212.
20. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sachs DB, Goldstein DE. The National Glycohemoglobin Standardization Program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985–92.
21. Little RR. Glycated hemoglobin standardization – National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1191–8.
22. Jeppson J-O, Kobold U, Barr J i sur. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78–89.
23. Manley S, John GW, Marshall S. Introduction of IFCC reference method for calibration of HbA_{1c}: Implications for clinical care. *Diab Med* 2004;21:673–6.
24. Hanas R. Psychological impact of changing the scale of reported HbA_{1c} results affects metabolic control. *Diab Care* 2002;25:2110–1.
25. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabetic Medicine* 2003;21:657–65.
26. Miedema K. Towards worldwide standardization of HbA_{1c} determination. *Diabetologia* 2004;47:1143–8.
27. Sacks DB. Global harmonization of hemoglobin A_{1c}. *Clin Chem* 2005; 51:681–3.
28. Hanas R, John WG. On behalf of the International HbA_{1c} Consensus Committee. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A_{1c} Measurement. *Clin Chem* 2010;56: 1362–64.
29. Hanas R, John WG. 2013 Update on the worldwide standardization of the HbA_{1c} measurement. *Diabet Med* 2013;30:885–6.
30. Sacks DB. Reporting hemoglobin A_{1c}. Do the units matter? *Clin Chem* 2013;59:1427–29.
31. Killpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Barth JH. Glycemic control in the 12 months following a change to SI hemoglobin A_{1c} reporting units. *Clin Chem* 2013;59:1457–60.
32. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A_{1c}: a new twist on the path of harmony. *Diabetes Care* 2012;35:2674–80.
33. Weykamp C. HbA_{1c}: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013;33:393–400.
34. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Hemoglobin A_{1c} point-of-care assays: a new world with a lot of consequences! *J Diab Sci Technol* 2009;3:418–423.
35. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA_{1c} measurement. *Clin Chim Acta* 2013;418:63–71.
36. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL i sur. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:e1–e47.
37. Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Perković S i sur. Accreditation of Medical Laboratories in Croatia – Experiences of the Institute of Clinical Chemistry, University Hospital »Merkur«, Zagreb. *Collegium Antropologicum* 2010;34:181–6.
38. *World Health Organisation*. Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. WHO, Geneva, Switzerland 2011.
39. Vučić Lovrenčić M, Topić E. Hemoglobin A_{1c}: Standardization of the »gold standard«. *Biochemia Medica* 2006;16:25–36.
40. Vučić M, Božičević S, Mesić R, Ročić B, Metelko Ž. Implications of the glycohemoglobin / HbA_{1c} testing for health care of patients with diabetes mellitus. *Diabetol Croat* 1999;28:173–8.
41. Vučić Lovrenčić M, Božičević S, Juretić D, Topić E. Program standardizacije određivanja hemoglobina A_{1c} u Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 2005; 127(Suppl 1):83.
42. Vučić Lovrenčić M, Božičević S, Flegar-Meštrić Z, Juretić D. Hemoglobin A_{1c} External Quality Assessment in Croatia. A five-year experience. *Clin Chem Lab Med* 2011;49, Special Supplement:S740.
43. Vučić Lovrenčić M, Božičević S, Honović L, Flegar-Meštrić Z, Juretić D, Metelko Ž. Standardization of HbA_{1c} in Croatia: External Quality Assessment Scheme as a powerful tool in the Global Consensus implementation. *IDF 2011 World Diabetes Congress-Abstract Book*: P1797.
44. Vučić Lovrenčić M. The role of EQA in implementation of the HbA_{1c} global harmonization in Croatia. *Biochemia Medica* 2012;22:A28.
45. Vučić M, Metelko Ž. Standardizacija određivanja hemoglobina A_{1c}: analitičke i kliničke implikacije. Priručnik edukacijskog programa/radionice za medicinske biokemičare. Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, 2005.
46. Vučić Lovrenčić M. Globalna standardizacija mjerenja i izvještavanja vrijednosti hemoglobina A_{1c}. U: Flegar-Meštrić Z, Honović L (ur) »Harmonizacija medicinsko-biokemijskih pretraga – 2011«. Priručnik tečaja trajnog usavršavanja za medicinske biokemičare; Medicinska naklada, Zagreb 2011:41–4.
47. Vučić Lovrenčić M, Metelko Ž. Standardization of the hemoglobin A_{1c} reporting: transferring global consensus to the local community – Special report. *Biochemia Medica* 2011;21:53–4.
48. Flegar-Meštrić Z, Juretić D, Čvorišćec D. Harmonizacija laboratorijske medicine u Hrvatskoj. *Liječnički vjesnik* 2006;128:183–8.
49. Pravilnik o vrstama pretraga koje obavljaju medicinsko-biokemijski laboratoriji. *Narodne novine* 2003;197:3150.
50. *Hrvatski sabor*. Rezolucija o šećernoj bolesti. *Narod Nov* 2011;70:1512.
51. Vučić Lovrenčić M, Juretić D, Flegar-Meštrić Z, Metelko Ž. Standardization of HbA_{1c} in Croatia (2004–2013). *Diabetol Croat* 2015; (in press).