

A glikációs index lehetséges magyarázata a hemoglobinglikáció biokinetikus modellje alapján

Rácz Olivér dr.^{1, 2} ■ Barkai László dr.^{2, 3, 4} ■ Eigner György dr.^{4, 5}
Kovács Levente dr.^{4, 5} ■ Bicsák Melinda⁵
Muriová Katalin dr.⁶ ■ Dombrovsky Péter dr.¹

¹Pavol Jozef Šafárik Egyetem, Orvostudományi Kar, Kóréletani Intézet, Kassa-Košice, Szlovákia

²Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományok Intézete, Miskolc

³Pavol Jozef Šafárik Egyetem, Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Kassa-Košice, Szlovákia

⁴Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Biomatika és Alkalmazott Mesterséges Intelligencia Intézet, Budapest

⁵Óbudai Egyetem, Egyetemi Kutató és Innovációs Központ, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

⁶Popradi Kórház, Poprad, Szlovákia

Bevezetés: A HbA_{1c} integrált retrospektív mutatója az elmúlt időszak vércukrának, rendszeres vizsgálata a cukorbeteg-gek anyagcserekontrolljának megítélésében elengedhetetlen. Helyes értékelése azonban nem egyszerű, mert a HbA_{1c} és a vércukor közötti összefüggés nem lineáris. A mérést közvetlenül megelőző hyperglykaemiás epizódok hatása a HbA_{1c} szintjére nagyobb, mint azoké, amelyek régebben történtek. A jelenségre a glikáció biokinetikus modellje ad magyarázatot.

Célkitűzés: A mért és a biokinetikus modell alapján számított HbA_{1c} közötti egyezés, illetve diszkordancia vizsgálata.

Módszer: A vizsgálatokat 157, 1-es és 2-es típusú cukorbeteg 1793, laboratóriumban mért éhomi vércukor- és 511 HbA_{1c}-adatából végeztük. A különbséget a glikációs index segítségével számítottuk, amely a mért és a számított HbA_{1c}-érték aránya.

Eredmények: Egyezést mindössze a vizsgált betegek kevesebb mint egyötödében találtunk, 60%-ban az index értéke alacsony (<0,95) és 21%-ban magas (>1,05) volt. Az adatok részletes analízise szerint jó anyagcserekontroll esetében gyakoribb a vártnál magasabb, mért HbA_{1c}-érték, mint a biokinetikus egyenlet által számítotté, és rosszabb kontroll (magasabb átlagos vércukor) esetében ez fordítva van. Egyezés esetén a regressziós egyenlet együtthatói gyakorlatilag azonosak a modell alapján számított értékekkel.

Következtetés: Vizsgálataink felvetik azt a lehetőséget, hogy a biokinetikus modell magyarázatot adhat a vércukor és a HbA_{1c} közötti diszkordanciára.

Orv Hetil. 2021; 162(41): 1652–1657.

Kulcsszavak: hemoglobinglikáció, HbA_{1c}, glikációs index, biokinetikus modell, diabetes mellitus

Possible explanation of the hemoglobin glycation index by the biokinetic model of glycation

Introduction: HbA_{1c} is an integrated retrospective marker of previous blood glucose concentrations and its regular measurement is indispensable in the assessment of glycaemic compensation of diabetic patients. However, its proper interpretation is not simple because the relationship between HbA_{1c} and average glycemia is not a linear one. Hyperglycemic episodes occurring immediately before the measurement have greater impact on the HbA_{1c} level as compared with those taking place earlier.

Objective: Assessment of concordance and discordance between measured and according to the biokinetic model calculated values of HbA_{1c}.

Method: The calculations were made from averages of 1793 fasting blood glucose and 511 HbA_{1c} of 157, type 1 and 2 diabetic patients. The glycation index is the quotient between measured and calculated HbA_{1c}.

Results: Agreement was found in less than one fifth of the 157 patients; in 60% the value of glycation index was low (<0.95) and in 21% high (>1.05). Analysis of the glycation index according to the level of glycaemic compensation revealed

that in patients with good compensation, the measured HbA_{1c} value was more often higher than the expected and in patients with unsatisfactory compensation the opposite was true.

Conclusion: These results raise the possibility that the discordance between average glycemia and measured HbA_{1c} can be explained by the biokinetic model.

Keywords: hemoglobin glycation, HbA_{1c}, glycation index, biokinetic model, diabetes mellitus

RÁCZ O, BARKAI L, EIGNER Gy, KOVÁCS L, BICSÁK M, MURIOVÁ K, DOMBROVSKY P. [Possible explanation of the hemoglobin glycation index by the biokinetic model of glycation]. *Orv Hetil.* 2021; 162(41): 1652–1657.

(Beérkezett: 2021. február 6.; elfogadva: 2021. április 8.)

Rövidítések

CGM = (continuous glucose monitoring) folyamatos szöveti-glükóz-monitorozás; eAG = (estimated average glucose) a mért HbA_{1c}-ből számolt átlagos vércukor; G_{gap} = (glycation gap) glikációs rés, a várt és a mért HbA_{1c} közötti különbség; G_{index} = glikációs index, a várt és a mért HbA_{1c} aránya; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); IFCC = (International Federation of Clinical Chemistry) Nemzetközi Klinikai Kémiai Szövetség; TIR = (time in range) céltartományon belüli időszak

A HbA_{1c} felfedezése és mérésének széles körű alkalmazása forradalmasította a diabetológiát [1]. Az eredeti nézet szerint (amely abból indult ki, hogy az emberi vörösvérsejtek élettartama 120 nap, és a glükóz kötődése a hemoglobinhoz irreverzibilis) a HbA_{1c} koncentrációja az előző 4 hónap átlagos vércukrának integrált retrospektív mutatója. Ez lényegében igaz, de pontatlan interpretáció. A hemoglobin glikációjának kinetikája két folyamat kombinációja. A glükóz kötődése a hemoglobinhoz egy elsőrendű reakció és a glükózkoncentráció függvénye. Ugyanakkor a vörösvérsejtek állandó sebességgel termelődnek a csontvelőben, majd 4 hónap elteltével a lép távolítja el őket. Ez egy nulladik rendű kinetika [2].

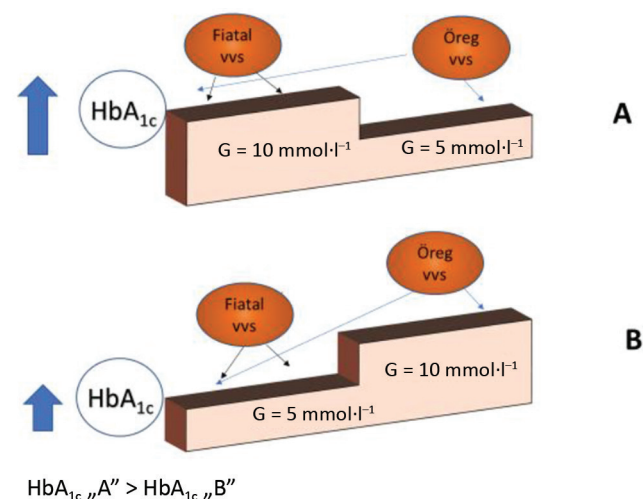
A két folyamat kombinációja azt eredményezi, hogy a HbA_{1c} értéke jobban tükrözi a nem sokkal korábban lejátszódott vércukorérték-változásokat, mint azokat, amelyek régebben történtek (1. ábra). Ezt az utóbbi időben a gyakorlatban olyan módon veszik figyelembe, hogy a HbA_{1c} az előző 6–8 hét átlagos vércukrát tükrözi [3], de ez az állítás nem pontos.

A jelenség magyarázata az, hogy az öreg vörösvérsejtek a keringésben az egész 120 napos időszak alatt jelen vannak, de a fiatalok csak az utolsó időben (az 1. ábrán látható modellekben ez 60 nap). Az öreg vörösvérsejtekben a HbA_{1c} szintézise 60 napig a magasabb, 60 napig az alacsonyabb vércukornak felel meg, és mindegy, hogy a hyperglykaemiás epizód mikor történt. Az öreg vörösvérsejtekben ezért a HbA_{1c} szintje az átlagos (7,5 mmol·l⁻¹) vércukornak felel meg mind a két modellben. A fiatal vörösvérsejtek azonban különböző vércukor-koncentráció esetében vannak jelen a vérben, ezért a HbA_{1c} magasabb az „A” modellben (vércukor: 10,0 mmol·l⁻¹), mint a „B” modellben (vércukor: 5,0 mmol·l⁻¹). A méréshez

levett vérben az öreg és a fiatal vörösvérsejtek egyforma arányban vannak jelen, és a két modell közötti különbséget a fiatal vörösvérsejtek eltérő HbA_{1c}-szintje (A>B) adja meg.

A mindennapi diabetológiai gyakorlatban nem fordulnak elő olyan hosszan tartó időszakok, mint az ábrázolt modellekben, de igaz az a következtetés, hogy a HbA_{1c} szintje jobban tükrözi a nem sokkal korábban lejátszódott hyperglykaemiát, mint azokat, amelyek régebben történtek. A jelenséget „retrospektív torzításként” is lehet írni.

A glikáció matematikai modellezését először 1979-ben írta le *Beach* [4]; az általa leírt egyenletek lehetővé tették a HbA_{1c} koncentrációjának kiszámolását állandó vércukorértékek mellett (2. ábra) és abban az esetben, ha a beteg vércukra hosszabb ideig megváltozott (a rövid ideig tartó ingadozások nem befolyásolják a HbA_{1c}-t). A biokinetikai modell érvényességét és létjogosultságát mások is alátámasztották [5, 6], de módszer a gyakorlat-



1. ábra A különböző időben történt hyperglykaemiás epizódok modelljei

A nem sokkal korábban lejátszódott hyperglykaemia jobban hat a HbA_{1c} szintjére, mint az, amelyik régebben történt. A két modell átlagos vércukra azonos (7,5 mmol·l⁻¹), a számított HbA_{1c} az „A” esetben 77,0, a „B” esetben 49,0 mmol·mol⁻¹

HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); vvs = vörösvérsejt

ban nem terjedt el. Ennek oka egyrészt az egyenletek bonyolultsága volt, másrészt az, hogy a gyakorló diabetológusoknak nem állt rendelkezésükre elég adat a múltban lejátszódott, hosszan tartó vércukor-ingadozásokról. Amennyiben a vércukor és a HbA_{1c} értékei között ellentmondás volt, akkor az volt a nézet, hogy a HbA_{1c} ad pontosabb információt az anyagcserekontrollról, mert az integrált mutató, a vércukor értéke pedig csak pillanatkép [7].

A helyzet mára a folyamatos szövetglükóz-monitorozás (CGM – continuous glucose monitoring) elterjedésével és az abból számolt mutatók bevezetésével megváltozott: ezek pontosabban tükrözik a beteg vércukorkontrollját, mint a bizonyos időpontokban laboratóriumban vagy otthon mért értékek. A CGM-vércukorértékekből számolt egyik legfontosabb mutató a „céltartományon belüli időszak (time in range – TIR)”, amely szerint a vércukor szintje a vizsgált időszak 70%-ában 3,9–10,0 mmol·l⁻¹ között kell, hogy legyen. Ez egy napra számolva 16 óra 45 perc. Amennyiben az eredmények az elvárt céltartományon belül vannak, akkor a HbA_{1c} mért eredményének az 1. táblázatban megadott „jó” vagy „elfogadható” tartományban kell lennie [8].

Az új, integrált mutatók azonban nem küszöbölték ki azt a problémát, amelyek a mindennapi gyakorlatban merülnek fel – a HbA_{1c} szintje gyakran nem felel meg a vércukorértékeknek, és az ellentmondást nem lehet az ismert zavaró tényezők [9] segítségével (2. táblázat) megmagyarázni. A vércukor és a HbA_{1c} közötti diszkordancia jelenségét számszerűleg két módon lehet megadni. A glikációs rés (glycation gap, G_{gap}) a mért HbA_{1c} és az átlagos vércukor alapján számolt HbA_{1c} közötti különbség, és a glikációs index (G_{index}) a két adat hányadosa. A G_{gap} és a G_{index} meghatározásához az átlagos vércukorértékekből regressziós egyenletek alapján lehet a HbA_{1c} várt értékét kiszámolni. Ha a két adat egyezik, a rés értéke 0, az indexé 1,0 [10–13].

1. táblázat | A HbA_{1c} értékei különböző szintű anyagcserekontrollok esetében

Anyagcserekontroll	IFCC-egységek mmol·mol ⁻¹	DCCT-egységek Hb %
Jó (good)	<43	<6,0
Elfogadható (satisfactory)	44–60	6,0–7,5
Nem megfelelő (unsatisfactory)	61–75	7,6–9,0
Rossz (bad)	>75	>9,0

A DCCT-egységek átszámítása az IFCC-egységekre a HbA_{1c}[mmol·mol⁻¹] = HbA_{1c}[%] * 10,93 – 23,5 egyenlet alapján lehetséges. A táblázat adatai az ADA 2019-es irányelveinek [16] felelnek meg.

ADA = Amerikai Diabetes Társaság; DCCT = (Diabetes Control and Complication Trial) a cukorbetegség elleni védekezés és szövődményvizsgálat; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); IFCC = Nemzetközi Klinikai Kémiai Szövetség

Célkitűzés

Saját megfigyeléseink alapján meghatároztuk a G_{index} értékeit, és ezeket összehasonlítottuk a mért HbA_{1c}-értékekkel. A munka második részében ismertetjük a biokinetikus modellt, majd arra a kérdésre kísérünk meg választ adni, hogy lehetséges-e az átlagos vércukor és a HbA_{1c} közötti diszkordanciát megmagyarázni a glikáció biokinetikus modelljével.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 157, ambulánsan kezelt cukorbeteg (37 1-es és 120 2-es típus) vontunk be. A 2-es típusú cukorbetegek közül 34-en voltak kezelve inzulinnal, a többiek (86 személy) orális készítményekkel. A vizsgálatba csak diétával kezelt betegeket nem vontunk be, és az inzulinnal kezelték közül egy sem használt pumpát. Adataik a 3. táblázatban szerepelnek.

A 157 betegnél összesen 1793 vércukormérés történt, ami a 30,8 hónapos (12–51 hónap határértékek) átlagos követési időt figyelembe véve évi 670 mérésnek felelt meg. Ezek mind laboratóriumi éhomi mérések voltak. A minimum évi mérések határértékei 2 és 31 között voltak. A HbA_{1c}-mérések (összesen 511 mérés) egy laboratóriumban történtek immunkémiai módszerrel, Cobas C6000 automatikus analizátoron Tina-quant HbA_{1c} (Roche, Bazel, Svájc) turbidimetriás módszerrel.

A vizsgált betegcsoportban nem fordult elő olyan bizonyított zavaró tényező, amely hibás eredményhez vezethet. Egy 'outlier' adatot (vércukor 19,3 mmol·l⁻¹; az ehhez tartozó HbA_{1c} 55,8 mmol·mol⁻¹) a további számításokban nem vettünk figyelembe, mert vagy mérési

2. táblázat | Zavaró tényezők, melyek hamis HbA_{1c}-értékekhez vezetnek

Bizonyítottak
A vörösvérsejtek élettartamának csökkenése (alacsonyabb HbA _{1c} a vártnál)
Abnormális hemoglobinok jelenléte (értékelhetetlen eredmény az egészséges heterozigótákban is)
Fetalis hemoglobin felnőttkorban (értékelhetetlen eredmény, a HbF-nek nincs béta-lánca, amelyhez a glükóz kötődne)
Nem egyértelműen bizonyítottak, vitatottak
A HbA _{1c} deglikációja fruktózamin-3-kináz enzim hatására (alacsonyabb HbA _{1c} a vártnál)
A GLUT1 glükóztranszporter csökkent kapacitása a vörösvérsejtekben (alacsonyabb HbA _{1c} a vártnál)
Nem bizonyítottak, jelenleg nincs jelentőségük a mindennapi diabetológiában
Vashiányos anaemia (alacsonyabb HbA _{1c} a vártnál?)
Etnikai csoportok közötti különbségek (?)
Életkor (?)
Táplálkozási szokások és túlzott alkoholfogyasztás (?)

HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin)

3. táblázat | A vizsgált betegek adatai

Mutató	Esetszám, illetve minimum– maximum	Százalék, illetve átlag
Vizsgált betegszám	157	
Férfiak/nők	61/96	38,6/61,4
1-es/2-es típus	37/120	23,4/76,6
Gyógykezelés Inzulin/orális	71/86	45,2/54,8
Életkor, év	20–89	65
A megfigyelés időtartama, év	1–4,2	2,57
Vércukormérés, összesen	1793	
Vércukormérés, évenként	1–9	4,2
HbA _{1c} -mérés, összesen	511	
HbA _{1c} -mérés, évenként	0,25–4,81	1,51

HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin)

hiba, vagy fel nem derített zavaró tényező következménye volt. A mért adatokat a biokinetikus modell {1} alapján számolt HbA_{1c}-adatokkal hasonlítottuk össze. A két adat hányadosa a G_{index}. Egyezésnek a G_{index} 0,95–1,05 közötti értékeit tartottuk. A 0,95 alatti adatokat alacsony G_{index}-nek, a 1,05 felettieket magas G_{index}-nek tekintettük. Ezek a tartományok a ma használt, certifikált HbA_{1c}-mérési módszerek az IFCC által végzett EurA_{1c}-vizsgálat adatainak felelnek meg [14]. Ennél kisebb eltérés a mérési hibahatáron belül van.

A hemoglobinglikáció biokinetikus modellje

A biokinetikus modell az 1. ábrán látható helyzet matematikai megfogalmazása. Az első egyenlet – {1} – a HbA_{1c} értékének kiszámítását teszi lehetővé állandó vércukor esetében, a második – {2} – a 120 napon belüli, különböző időtartamú és intenzitású hyperglykaemiás időszakokra vonatkozik.

A biokinetikus modell egyenletei

$$\{1\} HbA_{1c} = 1 - \frac{e^{-t \cdot k \cdot g}}{t \cdot k \cdot g}$$

$$\{2\} HbA_{1c} = \frac{1 - \left[\frac{1}{A} + \left(\frac{1}{A} - 1 + X \right) \cdot Y \right] \cdot Z}{t \cdot k \cdot g}$$

„e” a természetes logaritmus alapja (2,718); „k” a kötődés kinetikus konstansa (1,86·10⁻⁴ mmol·l⁻¹·nap⁻¹); „g” a vércukor mmol·l⁻¹-ben és „t” a vörösvérsejtek élettartama, 120 nap.

A kettes egyenletben „A” a vércukor növekedése az eredeti vércukorhoz képest, $X = e^{-k \cdot g \cdot A \cdot (t_1 - t_0)}$; $Y = e^{-k \cdot g \cdot A \cdot (t_1 - t_0)}$; $Z = e^{-k \cdot g \cdot t_0}$, ahol t₀ és t₁ a hyperglykaemiás időtartam kezdete és vége napokban

4. táblázat | A betegek anyagcserekontrollja

Mutató	Átlag ± SD	Min.–max.
Vércukor, mmol·l ⁻¹	8,63 ± 2,10	4,56–15,45
HbA _{1c} , mmol·mol ⁻¹	67,3 ± 15,9	28,7–112,5
HbA _{1c} , %	8,30 ± 1,46	4,75–12,45

HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); SD = standard deviáció

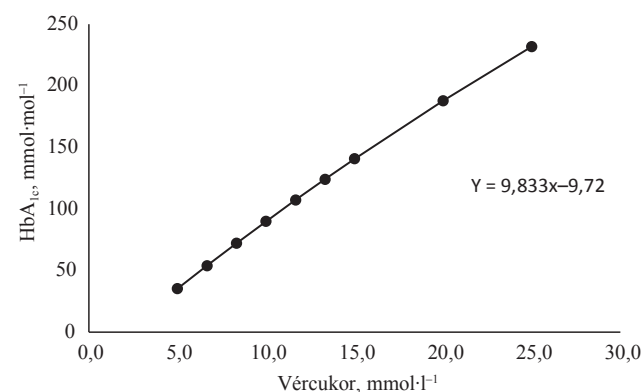
Eredmények

A vizsgált csoport átlagos vércukra és a mért HbA_{1c} értékei az 4. táblázatban szerepelnek, a két mutató összefüggése lineáris regressziós analízis alapján a 2. ábrán látható. Előzetes számításaink eredményei szerint úgy döntöttünk, hogy nem az összes mért vércukor és az összes mért HbA_{1c} közötti összefüggéseket vizsgáljuk, hanem azok átlagát az egyes betegekben.

A G_{index} értékét (mért/várt HbA_{1c}) kétféle módon számoltuk:

- 1) a mért HbA_{1c} és a 2. ábrán látható regressziós egyenlet alapján és
- 2) a mért HbA_{1c} és az {1} egyenlet alapján várt adatok szerint.

A mért és a várt HbA_{1c}-értékek között egyezést mindössze a vizsgált betegek kevesebb mint egynegyedében (saját regresszió), illetve egyötödében (biokinetikus modell szerinti regresszió) találtunk, de a magas és az alacsony G_{index}-értékek megoszlása a két módszerrel számított adatok alapján jelentősen különbözött (5. táblázat). A további számításokat csak a biokinetikus modell szerint számítottuk, mert a saját egyenletből számított eltérések mindössze az adatok szórását mutatják. A 6. táblázatban talált eredményekkel összhangban van az is, hogy az egész vizsgált csoport átlagos vércukra 8,63 mmol·l⁻¹ (5. táblázat), és ebből az {1} egyenlet szerint a HbA_{1c} várt átlagértéke 75,8 mmol·mol⁻¹; a ténylegesen mért adatok átlaga ezzel szemben 67,3 mmol·mol⁻¹, ami 0,89-es G_{index}-nek felel meg.



2. ábra | Az átlagos vércukor és a HbA_{1c} közötti összefüggés a biokinetikus modell {1} egyenlete szerint
HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin)

5. táblázat | Glikációs index 157, ambulánsan kezelt cukorbetegnél

Csoport	Saját adatok		Modell	
	n	%	n	%
Alacsony $G_{\text{index}} (<0,95)$	61	38,9	94	59,9
Egyezés ($0,95-1,05$)	39	24,8	30	19,1
Magas $G_{\text{index}} (>1,05)$	57	36,3	33	21,0

G_{index} = glikációs index, a várt és a mért HbA_{1c} aránya

6. táblázat | A glikációs index különböző átlagos vércukorértékek szerinti felbontásban

Átlagos vércukor	n	G_{index} Átlag \pm SD	$G_{\text{index}} < 0,95$	$G_{\text{index}} 0,95-1,05$	$G_{\text{index}} > 1,05$
			n (%)	n (%)	n (%)
$<7 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$	40	$1,08 \pm 0,19$	9 (22,5)	9 (22,5)	22 (55,0)
$7-10 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$	72	$0,90 \pm 0,15$	47 (65,3)	14 (19,4)	11 (15,3)
$>10 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$	45	$0,81 \pm 0,12$	40 (88,9)	3 (6,7)	2 (4,4)

Az átlagos glikációs index eredményei az első és a második, valamint az első és a harmadik csoport között szignifikánsak $p < 0,001$ szinten, a második és a harmadik között $p < 0,032$ szinten.

G_{index} = glikációs index, a várt és a mért HbA_{1c} aránya; SD = standard deviáció

A G_{index} vizsgálatának eredményeit a betegek átlagos vércukra szerint a 6. táblázat tartalmazza. Jó anyagcserekontroll mellett a G_{index} értéke a legtöbb esetben magasabb volt, mint 1,05, de magas átlagos vércukor ($>10 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) esetében az index értéke a betegek túlnyomó többségében kisebb volt, mint 0,95.

A regressziós egyenletek szerinti analízis eredményei (7. táblázat) alátámasztják azt a nézetet, hogy alacsony átlagos vércukor mellett gyakoribb a mért HbA_{1c} vártnál magasabb értéke, mint a biokinetikus egyenlet által számított ($G_{\text{index}} > 1,05$); magasabb átlagos vércukor esetében ez fordítva van. Egyezés esetén a regressziós egyenlet együtthatói gyakorlatilag azonosak a modell alapján számított értékekkel.

Megbeszélés

Ma már senki sem vonja kétségbe, hogy az anyagcserekontrollnak meghatározó szerepe van az idült szövőd-mények patogenezisében [15, 16]. A jó anyagcserekontroll elérésének négy feltétele van:

- 1) a lehető leghatásosabb gyógymód helyes alkalmazása;
- 2) a megfelelő ellátási rendszer hozzáférhetősége minden beteg számára;
- 3) intenzív edukáció;
- 4) mutatók, amelyek pontos képet adnak az anyagcserekontrollról, és azok helyes értelmezése.

A HbA_{1c} meghatározásának módszerei az elmúlt 50 év alatt sokat fejlődtek [14], de az adatok helyes interpretációja ezzel nem tartott lépést. Ez főleg akkor jelent

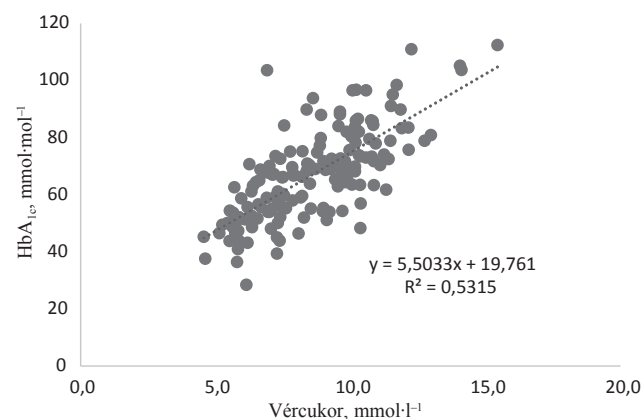
7. táblázat | A glikációs index és az átlagos vércukor közötti összefüggés regressziós analízis alapján

Csoport	Korrelációs koefficiens r ; r^2	Merekség $b^{\#}$	Tengelymetszet $a^{\#}$
Teljes csoport	0,73; 0,55	5,503	+19,761
Modell*		9,835	-9,792
$G_{\text{index}} 0,95-1,05$	0,99; 0,98	9,740	-9,033
$G_{\text{index}} < 0,95$	0,86; 0,55	6,972	+0,613
$G_{\text{index}} > 1,05$	0,88; 0,77	10,421	-3,504

*Nincs a 3. ábrán feltüntetve.

$\#$ Az $y = a + bx$ egyenlet együtthatói, ahol y a HbA_{1c} és x a vércukor értéke.

G_{index} = glikációs index, a várt és a mért HbA_{1c} aránya; HbA_{1c} = hemoglobin- A_{1c} (glikált hemoglobin)



3. ábra | Az átlagos vércukor és a mért HbA_{1c} közötti összefüggés saját adatainkból számolva
 HbA_{1c} = hemoglobin- A_{1c} (glikált hemoglobin)

problémát, ha a HbA_{1c} mért értéke nem felel meg a beteg vércukrának. A probléma nem oldódott meg az önellenőrzés és a kontinális vércukormérés bevezetésével sem [17–20].

A mért és a várt HbA_{1c} (vagy a mért és a HbA_{1c} -ből számolt vércukor – eAG, estimated average glucose) közötti diszkordancia gyakori jelenség, mértékét a Betegek és módszerek fejezetben ismertett számítások segítségével meg lehet határozni. A legtöbb tanulmány arra is rámutat, hogy a pozitív rés vagy a magas index és az idült szövőd-mények gyorsabb manifesztációja között összefüggés van. Ezek azonban a saját vizsgált betegcsoport vércukor- és HbA_{1c} -értékei közötti regressziós analízisből indultak ki, ami annyit jelent, hogy a pozitív vagy negatív eredmények a regressziós egyeneshez viszonyított szórásat jelentik. Jelen vizsgálatunkban a glikációs index értékeit vizsgáltuk a biokinetikus modell alapján számolt egyenlet paramétereire viszonyítva. A saját adatokból és a biokinetikus modellből számított adatok egyértelműen azt bizonyítják, hogy a mért és a várt HbA_{1c} közötti egyezés ritkább, mint a kettő közötti diszkordancia, de jelentős különbség van a két módszer

rel számított adatok között (5. táblázat). Véleményünk szerint a valós képet a modell szerinti számítások nyújtják. A vércukor szerint felosztott adatok alapján (6. táblázat) a G_{index} átlagértéke és eloszlásuk szignifikánsan eltér a jó, elfogadható és rosszabb anyagcserekontroll esetében. Figyelemre méltó az a tény is, hogy az adatokat felosztva a G_{index} szerint a mért és a várt HbA_{1c} közötti összefüggés szorosabb, mint az összes adatra számolva, és a 0,95–1,05 közötti csoport regressziós egyenlete gyakorlatilag azonos az elméletivel. A másik két csoport ettől eltérő paraméterei arra utalnak, hogy egy eddig meg nem határozott tényező hatással van a mért HbA_{1c} és az átlagos vércukor közötti összefüggésre. A biokinetikus modell erre elméletileg olyan módon tud választ adni, hogy az alacsony index esetén a magasabb vércukorértékek régebben történtek, magas index esetén közvetlenül a HbA_{1c} mérése előtt. Ennek bizonyítására sokkal szélesebb és pontosabb adathalmazra lesz szükség, mint amely jelenleg rendelkezésünkre állt.

Következtetés

Jelen munkánkban arra kerestünk választ, hogy magyarázható-e a mért és a várt HbA_{1c} közötti eltérés, amelyet a G_{index} formájában lehet meghatározni a glikáció biokinetikus modellje alapján. Vizsgálataink azt mutatják, hogy ez logikus és lehetséges, de nem bizonyított. A mindennapi diabetológiai gyakorlatban valószínűleg a jövőben sem lesz lehetséges az egyes betegek anyagcserekontrollját a biokinetikus modell segítségével meghatározni, de az már most biztos, hogy a kontroll minőségét csak a kapott adatok komplex értékelése alapján lehet megítélni. Ehhez a biokinetikus modell ismerete komoly támpontot jelent.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Munkamegosztás: R. O.: A csoport vezetője, alapvető gondolatok, számítások, a cikk megírása, a táblázatok és az ábrák előkészítése. B. L.: A munka irányítása és a cikk írása a gyakorló diabetológia szempontjából. E. Gy.: Az óbudai csoport koordinátora. A modellel kapcsolatos számítások végzése, ellenőrzése. K. L.: Az óbudai csoport vezetője. A részeredmények összegezése a két csoport számára. B. M.: Számítások végzése, az ábrák készítése. M. K.: A kézirat végső formájának elkészítése, az adatok ellenőrzése. D. P.: Az eredeti adatok beszerzése, elsődleges feldolgozásuk. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Lippi G. The irreplaceable value of laboratory diagnostics: four recent tests that have revolutionized clinical practice. *EJIFCC* 2019; 30: 7–13.
- [2] Rác O. The old and beautiful new world of HbA_{1c} . [A HbA_{1c} régi és szép új világa.] *Diabetol Hung.* 2008; 16: 239–248. [Hungarian]
- [3] Nathan DM, Turgeon H, Rega S. Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50: 2239–2244.
- [4] Beach KW. A theoretical model to predict the behaviour of glycosylated hemoglobin levels. *J Theor Biol.* 1979; 81: 547–561.
- [5] Mortensen HB, Vølund A. Application of a biokinetic model for prediction and assessment of glycosylated haemoglobins in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988; 48: 595–602.
- [6] Ladyżyński P, Wójcicki JM, Bak M, et al. Validation of hemoglobin glycation models using glycemia monitoring *in vivo* and culturing erythrocytes *in vivo*. *Ann Biomed Eng.* 2008; 36: 1188–1202.
- [7] Rác O, Vicha T, Pačin J. Glycohemoglobin, glycation of proteins and diabetes mellitus. [Glykohemoglobín, glikácia biokévin a diabetes mellitus.] *Osveta, Martin*, 1989. [Slovak]
- [8] Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 2020; 63: 242–252.
- [9] Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA_{1c} : a review of non-glycaemic variables. *J Clin Pathol.* 2019; 72: 12–19.
- [10] Soros AA, Chalew SA, McCarter RJ, et al. Hemoglobin glycation index: a robust measure of hemoglobin A1c bias in pediatric type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 455–461.
- [11] Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, García Lopez JM, et al. Estimation of the glycation gap in diabetic patients with stable glycaemic control. *Diabetes Care* 2012; 35: 2447–2450.
- [12] van Steen SC, Schrieks IC, Hoekstra JB, et al. The haemoglobin glycation index as predictor of diabetes-related complications in the AleCardio trial. *Eur J Prevent Cardiol.* 2017; 24: 858–866.
- [13] Hempe JM, Liu S, Myers L, et al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1064–1074.
- [14] EurA1c Trial Group. EurA1c: the European HbA_{1c} Trial to investigate the performance of HbA_{1c} assays in 2166 laboratories across 17 countries and 24 manufacturers by use of the IFCC model for quality targets. *Clin Chem.* 2018; 64: 1183–1192.
- [15] American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S1–S2.
- [16] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S73–S84.
- [17] Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M. View beyond HbA_{1c} : Role of continuous glucose monitoring. *Diabetes Ther.* 2019; 10: 853–863.
- [18] Battelino T, Bergenstal RM. Continuous glucose monitoring-derived data report – simply a better management tool. *Diabetes Care* 2020; 43: 2327–2329.
- [19] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The fallacy of average: how using HbA_{1c} alone to assess glycaemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017; 40: 994–999.
- [20] Oriot P, Hermans MP. “Mind the gap please...”: estimated μ s measured A_{1c} from continuous measurement of interstitial glucose over a 3-month period in patients with type 1 diabetes. *Acta Clin Belg.* 2020; 75: 109–115.

(Rác Olivér dr.,
Kassa-Košice, Trieda SNP 1, Szlovákia
e-mail: olliracz@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)