

Glykovaný hemoglobin. Standardizace nebo bloudění v džungli?

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Současný stav standardizace stanovení HbA1c na konci roku 2010

Mezinárodní doporučení a stanoviska byla publikována v letech 2007 (1, 2) a posléze v roce 2010 (3). Autory textů doporučení jsou experti IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ADA (American Diabetes Association), IFD (International Federation of Diabetology), EASD (European Association for the Study of Diabetes) a v roce 2010 se připojili i experti ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)

Poslední verze doporučení o standardizaci HbA1c z roku 2010 (3) byla publikována ve stejném znění v Diabetes Care, Clinical Chemistry, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Annals of Clinical Biochemistry, Diabetologia, Diabetic Medicine, Pediatric Diabetes, Diabetes Research and Clinical Practice. To svědčí pro její široký konsensus v odborné veřejnosti.

Co je nejpodstatnějším obsahem těchto doporučení?

1. Výsledky měření HbA1c musí být návazné na referenční metodu IFCC založenou na principu LC-ESI-MS (CE-ESI-MS)
2. Výsledky měření se vydávají v SI jednotce mmol/mol (IFCC). Tato jednotka tvoří vrchol pyramidu návaznosti.

Možnost vyjádřit výsledek měření v molární jednotce je jen tam, kde je přesně známa struktura analytu, tedy kde bezpečně víme, co vlastně měříme a kde existuje metrologická návaznost jako záruka srovnatelnosti a pravdivosti.

Přechodně lze používat jednotku % DCCT (NGSP). Důvodem tohoto kompromisu je zachování kontinuity dat z minulosti a odvoditelnost z jednotky IFCC pomocí t. zv. „master equation“, tedy zajištění návaznosti nepřímou a za cenu číselně odlišných výsledků. Lze odhadnout, že evropské laboratoře se budou snažit co nejrychleji přejít na jednotku mmol/mol, zatímco americké laboratoře budou potřebovat ještě nějaký čas na překonání zábran

a jisté nechuti k změně, označované už po řadu let eufemisticky jako nutnost edukace. Rovnice, vyjadřující vztah mezi výsledky, udanými v mmol/mol a % DCCT (NGSP), známá jako „IFCC master equation“ má tvar:

$$\text{IFCC (mmol/mol)} = [\text{NGSP (\%)} - 2,15] : 0,0915$$

V zemích, kde je v platnosti kalibrace IFCC (u nás od roku 2003) se dosud používalo jednotky IFCC (%), pro kterou platí:

$$\text{IFCC (mmol/mol)} = \text{IFCC (\%)} \times 10$$

Celý problém doladění standardizace důsledným přechodem na SI jednotku mmol/mol se v těchto zemích omezuje na posuv výsledku o jedno desetinné místo. Například dosavadní výsledek 4,3% se mění na 43 mmol/mol. Česká republika mezi takové země patří už od roku 2004.

Z výčtu odborných společností, které přijaly k jednotkám mol/mol souhlasné a akceptující stanovisko a z jeho publikování v podstatě všech špičkových časopisech, zabývajících se problémy diabetu implicitně plyne jeho všeobecné přijetí ve všech regionech s výjimkou USA.

Cut off hodnoty

HbA1c slouží již řadu let jako nejlepší nástroj sledování léčby diabetiků. V poslední době je souběžně používán také jako nástroj diagnózy diabetu společně s glukózou na lačno (cut off 7,0 mmol/l) a glukózou po dvou hodinách při zátěži 100 g glukózy per os (cut off 11,1 mmol/l). Uvádíme souhrn hodnot cut off pro obě doporučené jednotky HbA1c jak pro sledování nemoci, tak pro její diagnózu.

	mmol/l IFCC	% DCCT (NGSP)
Referenční interval	20-42	4-6
Uspokojivá léčba	< 53	< 7
Nutnost změny léčby	> 64	> 8,0
Nediabetici	< 42	< 5,7
Zvýšené riziko diabetu	42-47	5,7-6,4
Diabetes	≥ 47	≥ 6,5

Národní doporučení a jednotky měření

Upozorňujeme na tři recentní národní doporučení o vydávání výsledků HbA1c. Jde o doporučení Velké Británie (4), Itálie (5) a Německa. (6). V případě Německa jde ne o doporučení, ale přímo o zákonné nařízení Německé lékařské komory. Všechny uvedené materiály uvádějí ještě radikálnější stanoviska, než mezinárodní organizace (1, 2, 3) a mají záměr používat od roku 2012 jako jednotku pouze mmol/mol.

Také sdružení evropských producentů diagnóztik (EDMA) má podle dohody s výše uvedenými mezinárodními odbornými organizacemi používat u svých výrobků od roku 2011 pouze jednotky mmol/mol. Z trhu tedy rychle vymizí výrobky s jinými jednotkami. To v plné míře platí i pro rychle rostoucí počty vyráběných POCT zařízení.

Guidelines NACB USA, verze listopad 2010

V listopadu 2010 se po tříleté přestávce vrátili experti NACB k pokračování v práci na doporučení o diagnóze a sledování diabetu. V případě HbA1c dominuje v USA opatrné setrvávání u DCCD (NGSP) procentuálních jednotek. Uznává se sice nadřazenost IFCC kalibrace, nicméně se stále odvolává na nezbytnou opatrnost a edukaci. Korektnost jednotek % DCCT je obhajována možným vzájemným přepočtem na jednotky mol/mol IFCC již zmíněnou „master equation“ Původní snahy o nalezení „třetí cesty“ založené na použití hodnot dlouhodobých průměrů glykémii, vyjádřených hodnotami „eAG“ (odhadů průměrů glukózy) nemají úspěch. Jejich výhodou měla být skutečnost, že by se umožnilo laboratorům vyhnout se jak procentuálním jednotkám HbA1c, tak i jednotkám mmol/l a používat jednotek mg/dl nebo mmol/l. Zdá se však, že jde o slepou uličku vývoje.

Shrnutí

Snaha o sladění českého přístupu k problému s oficiálními celosvětovými, dobře odůvodněnými doporučeními oficiálním přijetím jednotek mmol/mol nebo explicitní datací tohoto přijetí naráží na zarputilý odpor ze strany řady našich klinických biochemiků a diabetologů. Přitom jde o odpor, který není podepřený žádnými argumenty.

Velmi rádi bychom znali racionální důvody stanoviska zůstat u jednotek % IFCC, majících od roku 2011 statut více méně ilegálních jednotek. Zatím jsme takové důvody ani nečetli, ani neslyšeli. Doporučení o laboratorní diagnóztice diabetu z roku

2003, potřebuje v některých bodech a po uplynutí řady let dost závažná přepracování. Pokud zůstaneme u stanoviska, že nebude jednotka mmol/mol akceptovaná, pak je jasné, že každá úprava doporučení, která na tento přístup, neakceptující žádné změny přistoupí, se dostane ihned do rozporu s mezinárodním doporučením, prosazovaným všemi rozhodujícími organizacemi laboratorní medicíny a diabetologie. Časem se dostaneme do stavu zmatků a nakonec si praxe změnu jednotky na mmol/mol stejně vynutí. To, že přístupem ignorovat změny prokazujeme lhostejnost k problémům metrologické návaznosti a pravdivosti měření, je lepší ani nerozvádět. Trochu vysoká cena za snahu být originální za každou cenu! Nebo za čekání na Godota?

Literatura

1. Panteghini M, John WG. Implementation of haemoglobin A1c results traceable to the reference system: the way forward. Clin Chem Lab Med 2007, 45:942-944
2. Hicks JBM, Müller MM, Panteghini M, John WG, Deeb L a spol. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. Diabetes Care 2007, 30:1399-1400, Diabetologia 2007. 50:2042-2043
3. Hanas R, John WG. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. Diabetes Care 2010, 33:1903-1904
4. A change in reporting your HbA1c results. Ann Clin Biochem 2010, 1:5-1
5. GLAD Working group. Recommendations for the implementation of the international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010, 48:616-623
6. Richtlinien der Bundesärztekammer. zur Qualitätssicherung laboratoriummedizinischer untersuchungen hier „HbA1c. Deutsches Ärzteblatt 2009, 106/33: A 1633-A1634. V