

**Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської
підготовки
Кафедра терапії та сімейної медицини**

С.В. Фейса, С.О.Рудакова

**Глікозильований гемоглобін:
клінічне значення лабораторного
показника**

**Ужгород
2024**

Методичні рекомендації призначені для лікарів-терапевтів, лікарів загальної практики - сімейної медицини та практикуючих лікарів інших спеціальностей, а також для їх пацієнтів. Дані рекомендації також будуть корисними для лікарів-інтернів та студентів, які вивчають медицину у вищих навчальних закладах та планують працювати в практичній галузі охорони здоров'я.

Для спеціалістів клінічної лабораторної діагностики методичні рекомендації будуть корисними в плані кращого розуміння та правильної інтерпретації результатів лабораторного обстеження.

Рецензенти:

Ілько А.В. — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки УжНУ

Рубцова Є.І. — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки УжНУ

Методичні рекомендації розглянуті на засіданні кафедри терапії та сімейної медицини ФПОДП (протокол № 1 від 29.08.2024), затверджені та рекомендовані до друку Методичною комісією ФПОДП (протокол №1 від 29.08.2024) та Вченою радою факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки (протокол №1 від 29.08.2024).

Зміст

Що таке цукровий діабет та чому важливою є його рання діагностика?	4
Термін «ПРЕДІАБЕТ». Що це таке?	6
НbA1C – лабораторний маркер порушень вуглеводного обміну (предіабету та цукрового діабету)	7
Що таке глікозильований гемоглобін?	9
НbA1C та ускладнення ЦД	11
НbA1C: яка інформація про цей тест буде корисною для пацієнта?	14
Інтерпретація результатів тесту «Глікозильований гемоглобін»*	15
Список використаної літератури	17

Що таке цукровий діабет та чому важливою є його рання діагностика?

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне захворювання, що розвивається внаслідок дефіциту продукції інсуліну острівками Лангерганса підшлункової залози (діабет 1 типу) або в результаті неспроможності організму ефективно використовувати вироблений в достатньому об'ємі інсулін із-за виникнення інсулінорезистентності периферичних тканин (цукровий діабет 2 типу) та характеризується підвищенням рівня глюкози в крові.

Розрізняють такі види цукрового діабету:

1. ЦД 1 типу (інсулінозалежний).
2. ЦД 2 типу (інсулінонезалежний)
3. Гестаційний ЦД (ЦД у вагітних).

Майже 95% пацієнтів з ЦД мають ЦД 2 типу, який патогенетично зв'язаний з явищем інсулінорезистентності та є інсулінонезалежним.

За статистичними даними, предіабет зустрічається у кожного третього дорослого на планеті, серед осіб старших 65 років – у кожного другого. Цукровим діабетом хворіє кожен одинадцятий дорослий житель Землі. Гестаційний цукровий діабет виявляється у кожної сьомої вагітної жінки.

Цукровий діабет може деб'ютувати поступово, непомітно, з появою характерних скарг, проте інколи початок може проявитися виявленням ознак одного чи кількох ускладнень діабету.

Розрізняють такі ускладнення ЦД:

1. Гострі: діабетичний кетоацидоз, лактатацидоз, гіпоглікемічна кома.
2. Хронічні: макроангіопатії та мікроангіопатії (діабетична ретинопатія, нефропатія, нейропатія, «діабетична стопа»).

Діагностика ЦД повинна бути своєчасною та ранньою. Запізнювана діагностика ЦД (на етапі розвитку

судинних ускладнень) веде до недостатньо ефективного лікування та асоціюється з несприятливим клінічним прогнозом. Ускладнення діабету – основна причина інвалідності, смерті і зниження якості життя людей, хворих на ЦД-2. Діабет є ведучою причиною серцево-судинних захворювань, сліпоти, ниркової недостатності і ампутації нижніх кінцівок. Так, діабетична ретинопатія є лідером серед причин сліпоти у дорослих 20 – 74 років, хоча відомо, що рання діагностика ЦД та пов'язаної з нею ретинопатії зменшує ймовірність втрати зору в 95% випадків. Щодо діабетичної нефропатії: перші 3 її стадії протікають безсимптомно, лише на четвертій стадії хворі мають неспецифічні скарги на слабкість, швидку втомлюваність, головний біль, нудоту. Діабетичну нефропатію вважають основною причиною термінальної стадії хвороби нирок, ниркової недостатності. Діабетична нейропатія – ведуча причина нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок. Хворі на цукровий діабет мають дуже високий ризик виникнення серцево-судинних катастроф. Так, близько 8 з 10 пацієнтів з ЦД-2 помирають від серцево-судинних подій. Крім того, діабет приводить до підвищення ризику інсульту на 150-400%. Лише лабораторний скринінг дозволяє виявити захворювання на ранніх стадіях, що є прогностично сприятливим.

Важливо пам'ятати, що ризик виникнення серцево-судинних катастроф (інсульту, інфаркту) у пацієнтів з ЦД 2 типу достовірно вищий, ніж у осіб без ЦД, так як і прогноз выздоровлення при підвищених цифрах глюкози в крові – значно гірший, ніж у пацієнтів без діабету.

Термін «ПРЕДІАБЕТ». Що це таке?

Предіабет – це стан високого ризику розвитку захворювання цукровим діабетом і один із найперших етапів змін в організмі, що йому передують.

Термін вперше використаний в США на початку 2000-х років з метою привернення уваги лікарів та пацієнтів до проблеми підвищення глюкози в крові і максимального впливу на наступний розвиток діабету. На етапі предіабету попередити розвиток ЦД ще можливо.

Розвиток цукрового діабету



НbA1C – лабораторний маркер порушень вуглеводного обміну (предіабету та цукрового діабету)

Основна проблема ранньої діагностики цукрового діабету 2 типу полягає в тому, що симптоми хвороби починають турбувати пацієнтів лише на пізніх стадіях. Пізнє звернення пацієнта до лікаря пов'язане саме з відсутністю скарг. До того ж, скарги неспецифічні і характерні для великої кількості хронічних захворювань. Враховуючи це, найважливішим навиком лікаря в цьому аспекті є вміння одним-двома питаннями виявити проблему порушення вуглеводного обміну та визначитися з подальшою тактикою ведення пацієнта.

Основною скаргою пацієнта з ЦД-2 є спрага та часте сечовипускання. Пацієнти відмічають, що змушені часто відвідувати туалет на протязі дня та ночі, та споживати надлишкову кількість рідини, хоча на цей факт вони спочатку не звертають належну увагу. Згодом з'являються в'ялість, сонливість, швидка втомлюваність. Пацієнти можуть вказувати на часті інфекції, особливо грибкові. Об'єктивно відмічається сухість слизових та рани, що погано заживають. Хворі вказують на зміну маси тіла та часте відчуття голоду. Можуть турбувати мерехтіння «мушок» перед очима, поколювання або оніміння кінчиків пальців рук та ніг.

Оптимальним тестом, що дозволяє ретроспективно оцінити глікемічний статус пацієнта протягом останніх 2-3 місяців, є тест «Глікозильований гемоглобін». Рівень даного показника не залежить від циркадних ритмів, харчування та інших часових коливань концентрації глюкози у крові. Глікозильований гемоглобін НbA1 (НbA1A, НbA1B, НbA1C) представляє собою невеликий процент від гемоглобіну (5-7%), в результаті неперервного і незворотного зв'язування глюкози із крові протягом всього періоду життя еритроцитів (100-120 днів). Оскільки

75-80% HbA1 – це HbA1C, то часто тест «Глікозильований гемоглобін» записують саме як HbA1C.

Алгоритм діагностики порушень вуглеводного обміну та направлення на скринінгове обстеження

Всі пацієнти:

- Віком старше 45 років
- Із скаргами на спрагу і/або часте сечовипускання
- При відсутності скарг (оскільки предіабет і ранній ЦД не мають специфічних скарг), але за наявності в сімейному анамнезі ЦД;
- Що ведуть малорухливий спосіб життя і/або нераціонально харчуються;
- З надлишковою масою тіла і/або ожирінням;
- З серцево-судинними захворюваннями;
- При наявності храпу під час сну



Обов'язково задати питання:
ЧИ Є У ВАС СПРАГА І ЧАСТЕ СЕЧОВИПУСКАННЯ?
І уточнити, скільки разів за ніч пацієнт змушений вставати в туалет



- При стверджувальній відповіді пацієнта (та зазначенні 2-х і більше разів за ніч) його слід скерувати на дослідження рівня HbA1C. При цьому потрібно проінформувати хворого про необхідність цього аналізу

Що таке глікозильований гемоглобін?

Білки, в тому числі і гемоглобін, якщо їх довго тримати в розчині, що містить глюкозу, зв'язуються з нею і, що важливо, таке зв'язування проходить самовільно – без участі ферментів (неензиматичний процес). Глікозильований (глікований) гемоглобін утворюється в результаті такої повільної, неферментативної реакції між гемоглобіном А, що міститься в еритроцитах, і глюкозою сироватки крові. Швидкість глікозилювання (приєднання глюкози) гемоглобіну визначається середньою концентрацією глюкози, яка існує в крові на протязі життя еритроцита. Зростання концентрації глюкози в крові значно збільшує її поступлення в клітини за рахунок інсулінонезалежних механізмів. В результаті глюкоза поступає в тканини в надлишку і при цьому неферментативно глікозилюються такі білки як: гемоглобін, білки мембран еритроцитів, альбумін, трансферин, аполіпопротеїни, колаген, білки ендотелію, білки кристалика, деякі ферменти (алкогольдегідрогеназа) та ін.

Вперше глікозильований гемоглобін був описаний Kunkel в 1955 році, а в 1971 р. французька дослідниця Ліліана Тривеллі вперше довела зв'язок HbA1C з цукровим діабетом. Насьогодні визначення рівня глікозильованого (глікованого) гемоглобіну в крові – HbA1C – вважають «золотим» скринінговим тестом порушень вуглеводного обміну.

Глікозилювання – повільна реакція; в крові здорових людей виявляються лише невеликі кількості глікозильованих білків, але у хворих на ЦД саме високий рівень глікозилювання білків приводить до серйозних ускладнень – саме в цьому полягає явище «глюкозотоксичності» при ЦД. Ступінь глікозилювання різних білків неодинакова і в кожному випадку залежить не стільки від концентрації глюкози, скільки від часу життя конкретного білка, тобто від швидкості його відновлення. В

«довгоживучих» білках накопичується більше глікозильованих аміногруп, в короткоживучих – менше. При приєднанні глюкози функції білка можуть порушуватися із-за зміни заряду білкової молекули, із-за порушення її конформації або із-за блокування активного центру. Це і приводить до багаточисельних ускладнень цукрового діабету. Від того, які саме білки і наскільки глікозильовані, і залежить, які саме ускладнення виникнуть і наскільки важкими вони будуть. З цього випливає, що логічним є припущення, що при гіперглікемії можна вимірювати концентрацію великого набору конкретних глікозильованих білків і, тим самим, оцінювати ступінь ризику виникнення і швидкості розвитку відповідних ускладнень цукрового діабету. Але такий специфічний підхід для рутинної оцінки індивідуального ризику різних ускладнень ЦД – справа майбутнього. В даний момент для узагальнених оцінок такого ризику застосовується визначення узагальненого показника гіперглікемії – рівня HbA1C.

Логічним є запитання: **чому визначення рівня глюкози в крові недостатньо ефективне для діагностики порушень вуглеводного обміну та моніторингу терапії ЦД?** Визначення рівня глюкози в крові оцінює поточну концентрацію глюкози в крові, яка є лише в момент забору крові і може залежати від: прийому (чи неприйому) їжі, складу їжі, фізичних навантажень та їх інтенсивності, емоційного стану хворого, часу доби та навіть погодних умов. Очевидною є ймовірність того, що визначення глікемії крові не буде відображати дійсний ступінь компенсації цукрового діабету, що може призвести або до передозування медикаментів або до неоправданого зменшення їх дози. Цінність визначення глікозильованого гемоглобіну полягає в тому, що цей показник характеризує середню концентрацію глюкози в крові на протязі тривалого терміну. Зростання глікозильованого гемоглобіну проходить пропорційно до середньої

концентрації глюкози крові протягом останніх 2-3 місяців до тесту. Рівень глікозильованого гемоглобіну свідчить одночасно про концентрацію глюкози натще, про препрандіальний та постпрандіальний її рівень. В цілому, визначення HbA1C дає інтегроване (узагальнене) поняття про рівень глікемії при всіх порушеннях вуглеводного обміну.

HbA1C та ускладнення ЦД

Глікозильований гемоглобін – це не тільки діагностичний показник, але й достовірний предиктор цілого спектру ускладнень, як мікросудинних, так і макросудинних. Чим краще компенсований діабет, про що свідчить рівень HbA1C, тим менший ризик розвитку таких ускладнень діабету, як ураження: очей – ретинопатія, нирок – нефропатія, периферичних нервів і судин, що веде до гангрени.

Більшість пацієнтів з ЦД помирають від серцево-судинних ускладнень. Діабетики в 4 рази частіше страждають ішемічною хворобою серця, ніж особи без діабету (такого ж віку), і в 2-3 рази частіше – інсультами. Широкомасштабні проспективні дослідження чітко показали: у осіб з ЦД 2 типу є чіткий зв'язок між рівнем гіперглікемії і підвищеним ризиком як мікросудинних, так і макросудинних ускладнень. Виявлено, що ймовірність виникнення діабетичних ускладнень можливо спрогнозувати не тільки у даній популяції, а й у кожного конкретного пацієнта. Для цього використовують лабораторні показники, які називають предикторами.

Предиктор (дослівний переклад «той, що передбачає», від англійського to predict – передбачати) – це сполука (частіше – неспецифічний білок), підвищення концентрації якої зв'язане з підвищенням ризику майбутнього виникнення визначеної патології або групи взаємозв'язаних патологій. Концентрація предиктора

відповідає кількісному показнику відносного ризику виникнення патології і її важкості. Завдяки широкому застосуванню предикторів в сучасній лабораторній діагностиці настав якісно новий етап – перехід від аналізів, направлених на постановку діагнозу, до тестів, призначених для кількісної оцінки ризику виникнення і розвитку захворювань на субклінічній стадії.

Вважають, що показник HbA1C є предиктором виникнення ускладнень ЦД. Так, виявлено, що у чоловіків та жінок віком від 45 до 79 років підвищення рівня HbA1C на 1% зв'язано з підвищенням ризику загальної смертності на 20-30%. HbA1C – це незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань у осіб з діагностованим та ще не діагностованим цукровим діабетом. Тому тест на HbA1C слід додати до тестів, що оцінюють рівень кардіо-васкулярного ризику. Крім того, вважають, що чим вищий рівень HbA1C – тим більше пошкоджених коронарних судин. Підвищений рівень HbA1C також відображає стан ліпідного профілю незалежно від інших факторів кардіоризику. Тому показник HbA1C рекомендується використовувати в якості подвійного біомаркера (що відображає і глікемічний контроль і ліпідний профіль) для своєчасного початку одночасного зниження гіперглікемії і гіперліпідемії у пацієнтів з ЦД.

HbA1C – предиктор ускладнень периферичної судинної системи. Підвищення HbA1C на 1% зв'язано з підвищенням ризику захворювань периферичної судинної системи на 28%. На жаль, HbA1C – це не тільки метаболічно нейтральний індикатор рівня гіперглікемії. В результаті глікозилювання гемоглобін перетворюється в причину небезпечних патологій. Маючи підвищену спорідненість до кисню, HbA1C викликає зниження поступлення кисню в тканинах. Як наслідок, виникає гіпоксія периферичних тканин, часткове шунтування кровотоку і порушення метаболізму в різних тканинах. Але глікозилюється не

тільки гемоглобін. В цілому, при ЦД глікозилюванню підлягають практично всі білки і в результаті:

- 1) HbA1C набуває підвищену спорідненість до кисню, що веде до гіпоксії периферичних тканин;
- 2) Глікозильовані білки кришталіка ведуть до порушення світлопропускання;
- 3) Глікозилювання мієліну веде до порушення проведення імпульсів по нервовим волокнам і до розвитку нейропатій;
- 4) Глікозилювання білків базальних мембран викликає порушення ниркової фільтрації і, як наслідок, нефропатію ниркових клубочків;
- 5) Глікозильований колаген пошкоджує строму органів та тканин, веде до порушення гідратації сполучної тканини («зморшківата шкіра»);
- 6) Глікозильовані білки коронарних судин порушують кровопостачання міокарду;
- 7) Глікозильований альбумін веде до порушення транспортної функції, до патології ниркових клубочків;
- 8) Глікозилювання аполіпопротеїну В приводить до атеросклерозу, ІХС, інфаркту міокарда, інсультів.

Стратегічна мета лікування ЦД – постійна підтримка глюкози в межах норми та цим самим попередження розвитку діабетичних ускладнень – може бути досягнута лише при контролі рівня HbA1C. Визначення глікозильованого гемоглобіну є не тільки скринінговим методом виявлення предіабету та ЦД, а й тестом по оцінці і моніторингу довготривалого контролю рівня глюкози у хворих на ЦД. Він також відіграє прогностичну роль відносно ризику розвитку ускладнень діабету та дозволяє оцінити ефективність найбільш поширених терапевтичних методів лікування ЦД.

НbA1C: яка інформація про цей тест буде корисною для пацієнта?

Назва тесту: глікований (глікозильований) гемоглобін

Властивість: відображає середнє значення рівня глікемії за попередні 2-3 місяці

Перевага: не потребує спеціальної підготовки пацієнта, не залежить від прийому їжі, тому можна здавати протягом дня.

Користь для лікаря: скринінг цього показника – гарантія того, що жоден пацієнт з ЦД і предіабетом не залишиться непоміченим.

Користь для пацієнта: тест дозволяє виявити порушення вуглеводного обміну (ЦД, предіабет); при діагностиці у пацієнта захворювання на стадії предіабету з'являється можливість знизити ризик розвитку ЦД на 50% і більше.

Зниження рівня глікозильованого гемоглобіну проходить поступово протягом багатьох місяців, в міру того, як еритроцити з підвищеним вмістом глікозильованого гемоглобіну замінюються еритроцитами з меншим вмістом глікозильованого гемоглобіну.

Інтерпретація результатів тесту «Глікозильований гемоглобін»*

Менше 5,5%: Без порушень вуглеводного обміну. Рекомендовано повторити тест через 3 роки.

5,5 – 6,4%: Предіабет. Рекомендовано модифікацію способу життя (фізичні навантаження, харчовий раціон) з метою корекції маси тіла.

≥6,5%: Цукровий діабет. Лікування з використанням пероральних цукрознижуючих засобів та (за необхідності) інсулінів.

*Рівень HbA1C поданий згідно з рекомендаціями: AACE/ACE Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care – 2015.

Слід пам'ятати про можливі інтерферуючі фактори, що можуть впливати на рівень глікозильованого гемоглобіну. Так, підвищення показника може спостерігатися в таких ситуаціях: залізодефіцитна анемія, спленектомія, отруєння свинцем, алкоголь, карбогемоглобін (у пацієнтів з уремією). Зниження рівня глікозильованого гемоглобіну може виникнути під час вагітності, хронічних крововтрат, після трансфузій, при хронічній нирковій недостатності та при гемолітичних анеміях (в результаті зниження тривалості життя еритроцитів). Наявність патологічних форм гемоглобіну спотворює хід дослідження, зумовлюючи псевдонизькі або псевдовисокі значення показника.

На сьогодні в Україні, на відміну від розвинутих країн, не введений рівень глікозильованого гемоглобіну, що відповідає діагнозу «Предіабет», але якщо рівень HbA1C в межах 5,5 – 6,4%, то слід рекомендувати пацієнту провести

дослідження глюкози крові натще та перорального глюкозотолерантного тесту з 75 г глюкози для виявлення порушення глікемії натще і/або порушення толерантності до глюкози. У випадках підвищення глікозилизованого гемоглобіну необхідно дослідити індекс інсулінорезистентності – індекс НОМА, для виявлення основного патогенетичного фактору ЦД 2 типу – інсулінорезистентності.

Контролювати рівень глікозилизованого гемоглобіну у цільовій групі пацієнтів необхідно не рідше одного разу в 3 роки (при нормальному результаті) і спостерігати тенденцію зміни його рівня в крові.

За наявності рівня глікозилизованого гемоглобіну більше 6,5% діагноз цукрового діабету можна ставити лише після додаткового лабораторного дообстеження, що включає: рівень глюкози натще, глюкозотолерантний тест та повторне визначення HbA1C.

Список використаної літератури

1. Adler A. I., Stevens R.J. Neil A [et al.] UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25 (5). – P. 894-899.
2. Alan M., Delamater, PhD, ABPP. Clinical use of hemoglobin A1C to improve diabetes management // Clinical Diabetes. – 2006. – Vol. 24. – P. 6-8.
3. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13000 men and women with 20 years of follow-up // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1422-1426.
4. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan // Endocrine Practice. – Vol. 21. – N 4 April 2015.
5. American diabetes association. Standarts of medical care in diabetes-2009 // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. S85-S86.
6. Bennett C.M., Guo M., Dharmage S.C. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review // Diabet Med. – 2007. – Vol. 24 (40). – P. 333-343.
7. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – P. 233-240.
8. Harrison's Endocrinology. Editor J. Larry Jameson. Mc Grew – Hill, USA, 2016. – 563 p.
9. Khan H.A. et al. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA(1c) predicts dyslipidaemia // Clin. Exp. Med. – 2007. – Vol. 7(1). – P. 24-29.

10. Khaw K.T., Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – Vol. 17 (6). – P. 637-643.
11. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141 (6). – P. 413-420.
12. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for study of diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38. – P. 140-149. AND *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58. – P. 429-442.
13. Myint P.K., Sinha S., Wareham N.J. [et al.] Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) – Norfolk prospective population study: a threshold relationship? // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38 (2). – P. 271-275.
14. Qaseem A., Vijan S., Snow V. [et al.] Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147 (6). – P. 417-422.
15. Reynolds T.M., Smellie W.S., Twomey P.J. Glycated hemoglobin (HbA1c) monitoring // *B. M. J.* – 2006. – Vol. 333 (7568). – P. 586-588.