

Nesúlrad medzi glykémiami a HbA_{1c} – je možné vysvetlenie podľa biokinetického modelu glykácie?

Discordance between blood glucose and HbA_{1c} – is an explanation possible according to the biokinetic model of glycation?

Oliver Rácz¹, Peter Dombrovský¹, Vladimír Heriban², Marek Brenišin¹, Katarína Muriová³

¹Ústav patologickej fyziológie LF UPJŠ v Košiciach

²Všeobecná zdravotná poisťovňa, a.s., Bratislava

³Nemocnica Poprad, a. s., Poprad

Súhrn

Podľa biokinetického modelu glykácie hemoglobínu nedávne hyperglykemické epizódy majú väčší vplyv na hladinu HbA_{1c} ako tie, ktoré boli dávnejšie. V prvej časti práce sú prezentované výpočty pre modely sa stálou glykémiou a pre 24 a 60 dní trvajúce hyperglykemické epizódy, ktoré sa odohrali v rôznom období pred stanovením HbA_{1c}. V druhej časti je analýza nesúlradu medzi glykémiami a HbA_{1c} vyjadreného glykačnou medzerou a glykačným indexom u 158 chorých s diabetes mellitus. Rozdiely v hladine HbA_{1c} počítané podľa časového rozloženia hyperglykemických epizód podľa biokinetického modelu môžu byť v pozadí nesúlradu medzi glykémiami a HbA_{1c}.

Kľúčové slová: biokinetický model – diabetes mellitus – glykačný index – glykačná medzera – HbA_{1c}

Summary

According to the biokinetic model of hemoglobin glycation, hyperglycemic episodes occurred recently have a greater impact on HbA_{1c} levels as compared with those occurred long ago. In the first part of this paper there are theoretical calculations of HbA_{1c} for stable blood glucose concentrations and for hyperglycemic episodes lasting 24 and 60 days occurring in different time before HbA_{1c} measurement. The second part is devoted to analysis of discordance between blood glucose values and HbA_{1c} assessed as glycation gap and glycation index in 158 patients with diabetes mellitus. The differences of HbA_{1c} calculated according to the biokinetic model and timing of hyperglycemic episodes can probably explain the discordance between blood glucose values and HbA_{1c}.

Keywords: biokinetic model – diabetes mellitus – glycation index – glycation gap – HbA_{1c}

✉ doc. MUDr. Oliver Rácz, CSc. | olliracz@gmail.com | www.patfyz.medic.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 29. 3. 2021

Prijaté po recenzii | Accepted 14. 4. 2021

Úvod

Nesúlrad medzi glykémiami a hodnotou HbA_{1c} je v praktickej diabetológii častý problém a my sme sa tomu venovali už v období, keď neboli k dispozícii moderné validované metódy na stanovenie glykovaného hemoglobínu [1,2] a ani domáce monitorovanie glykémii nebolo bežné (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS a flash

monitoring v tomto období neexistoval). Aj dnes platnou základnou myšlienkou bolo, že HbA_{1c} odráža glykémie posledných týždňov v integrovanej podobe a jeho hodnota nemusí byť v súlade s aktuálnou, rýchlo sa meniacou glykémiou. Náš názor sme potvrdili korelačnou analýzou medzi jednotlivými glykémiami, priemerom z glykemických profilov a údajov chorých, u ktorých sme mali

k dispozícii viac hodnôt glykémii (tab. 1). Druhým závažným zistením bolo, že chronickými komplikáciami boli najviac ohrození tí diabetici, ktorí mali relatívne dobré glykémie (merané v diabetologickej ambulancii) a vysoký HbA_{1c}. To znamená, že pri nesúlade treba viac veriť hodnote HbA_{1c} a menej glykémiam. Na tom nič nemení ani to, že kritériá dobrej a zlej kompenzácie boli v tom období menej prísne ako teraz. Ak sa však nesúlad opakuje a nezodpovedá klinickému stavu vyšetreného, je potrebné komunikovať s odborníkom a vylúčiť rušivé momenty, ktoré môžu skresliť hodnotu HbA_{1c} [3], tab. 2. Napriek tomu ostáva pomerne veľký počet chorých, u ktorých nesúlad glykémie a HbA_{1c} nemá žiadne logické vysvetlenie. Nesúlad medzi očakávanou a skutočnou hodnotou HbA_{1c} sa môže vyjadriť ako glykačná medzera v mmol/mol (glycation gap) alebo ako glykačný index (Glycation Index – GI), čo je pomer týchto dvoch hodnôt [4–9].

Ciele práce

V prvej časti práce sú uvedené teoretické výpočty hodnôt HbA_{1c} podľa biokinetického modelu pre stále glykémie a pre hyperglykemické epizódy, ktoré sa odohrali v rôznom čase pred meraním HbA_{1c}.

Cieľom druhej časti našej práce bolo hodnotenie nesúladu medzi glykémiami a HbA_{1c} pomocou „glykačného indexu“ (GI) u chorých s diabetes mellitus liečených a vyšetrených v bežných ambulantných pod-

mienkach a analýza glykačného indexu na základe biokinetického modelu glykácie.

Metódy (časť 1) – biokinetický model glykácie hemoglobínu

Zmenu v názore, že HbA_{1c} odráža glykémie za uplynulých 4 mesiacov rovnomerne, priniesla modelová štúdia Beacha z roku 1979 [10]. Biokinetický model vychádza z toho, že kinetika väzby glukózy na hemoglobín je reakcia prvého rádu (závisí od glykémie) a kinetika prežívania červených krviniek je reakcia nultého rádu (jej rýchlosť je stála). Na základe týchto údajov Beach vytvoril rovnice medzi stálou glykemiou a HbA_{1c} {1} a medzi rôznymi hyperglykemickými epizódami, ktoré sa odohrali v rôznom časovom období pred meraním HbA_{1c} {2}. Validita modelu bola neskôr potvrdená s úpravou rýchlostnej konštanty väzby glukózy na hemoglobín [11–14].

Rovnice biokinetického modelu

$$\{1\} \text{HbA}_{1c} = 1 - \frac{e^{-t.k.g}}{t.k.g}$$

$$\{2\} \text{HbA}_{1c} = \frac{1 - \left(\frac{1}{A} + \left(\frac{1}{A} - 1 + X\right) \cdot Y\right) \cdot Z}{t.k.g}$$

e – základ prirodzeného logaritmu (2.718) **k** – kinetická konštantá glykácie (podľa [4] 1,86.10⁻⁴ mmol/l.deň⁻¹) **g** – glykémia v mmol/l
t – doba života červených krviniek (120 dní)

A – nárast glykémie počas glykemickkej epizódy oproti stabilnej

X = e^{-k.g.(120-t1)} **Y** = e^{-k.g.A.(t1-t0)} **Z** = e^{-k.g.t0}; kde **t0** a **t1** – deň začiatku a konca hyperglykemickkej epizódy

Tab. 1 | Korelácia medzi HbA_{1c} a aktuálnymi glykémiami, glykemickým profilom a priemerom glykémii počítaných z väčšieho počtu meraní

skupina	glykémie, s ktorými boli hodnoty HbA _{1c} porovnané	korelácia medzi glykémiami a HbA _{1c} (r)
ambulantne liečení chorí	glykémia na lačno alebo aktuálna	0,17–0,59
hospitalizovaní chorí	priemer z 2–3 glykemických profilov	0,62
tehotné ženy s pregestačným diabetom	priemer z 8 profilov	0,91

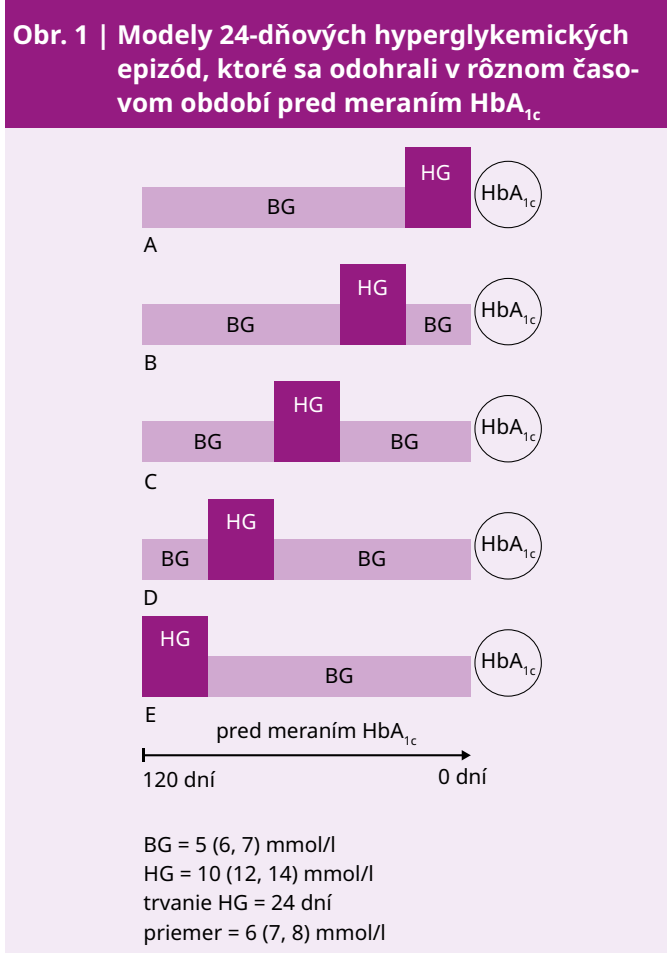
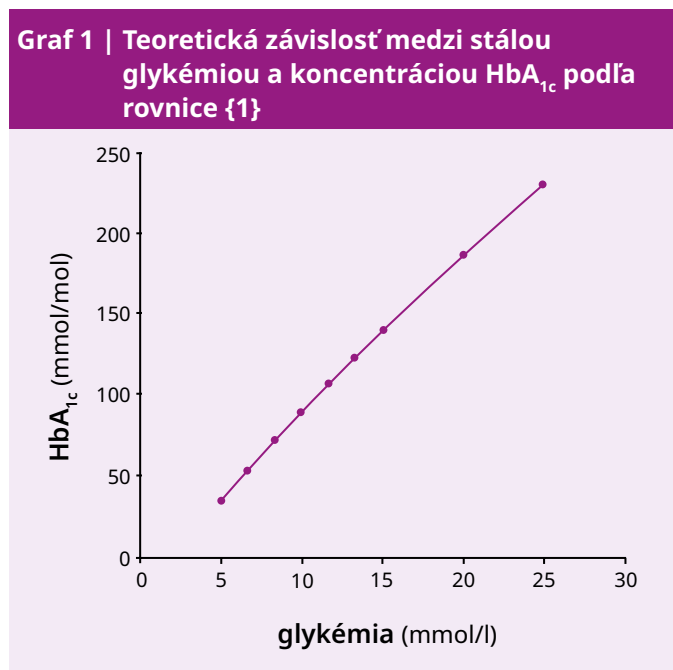
Tab. 2 | Rušivé momenty, ktoré môžu skresliť koncentráciu HbA_{1c}

isté a objasnené (majú význam v bežnej diabetologickej praxi)	zmenená doba života červených krviniek a pravdepodobne aj sideropenická anémia
	hemoglobíny iné ako HbA (prítomnosť fetálneho Hb v krvi), hemoglobinopatie a talasémie aj u klinicky zdravých heterozygótov
nie celkom isté a čiastočne objasnené (možno majú význam v praxi)	skrátaná životnosť červených krviniek pri zle kompenzovanom diabete
	vezikulácia starých erytrocytov a strata HbA _{1c} v odstránených vezikulách
	deglykácia glykovaného hemoglobínu fruktóзамín-3-kinázou
	zmenená kapacita alebo aktivita transportéra GLUT1 v červených krvinkách
neisté, nepotvrdené (nemajú význam v praxi)	etnicita
	vek
	strava a alkohol

Výsledky (časť 1)

Na grafe 1 je znázornená závislosť HbA_{1c} od stálej glykémie v rozmedzí 5–25 mmol/l a v tab. 3 sú výpočty podľa rovnice {1} pre stále glykémie 6–8 mmol/l a pre modely 24-dňových hyperglykemických epizód, ktoré sa odohrali tesne pred meraním HbA_{1c} a dávnejšie (glykémie 10, 15 a 20 mmol/l oproti 5 mmol/l (obr. 1).

Na obr. 2 sú zrkadlové modely. Obidva modelovaní chorí mali dlho vysoké glykémie (60 dní 10 mmol/l) a 60 dní polovicu (5 mmol/l), len u jedného to bolo



24-dňové hyperglykemické epizódy, ktoré sa odohrali tesne pred meraním HbA_{1c} a dávnejšie. V tab. 3 sú výpočty HbA_{1c} podľa biokinetického modelu pre bazálne glykémie (BG) 5, 6, a 7 mmol/l a zvýšené glykémie (HG) počas epizódy o 5, 6, a 7 mmol/l.

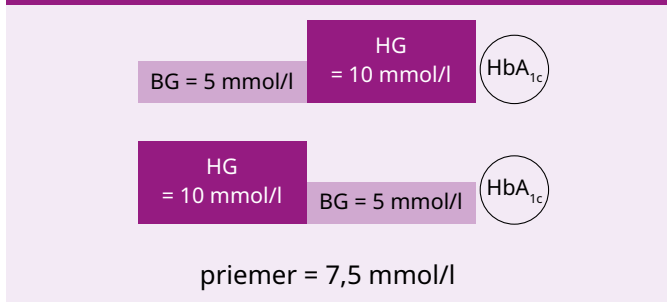
Tab. 3 | Výpočty podľa rovnice {1} pre stále glykémie 6–8 mmol/l a pre modely 24-dňových hyperglykemických epizód

model	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E					
základná glykémia (mmol/l)						5,0														
hyperglykémia (mmol/l) a hodnota „A“						10,0 A = 2					15,0 A = 3					20,0 A = 4				
priemer glykémii za 120 dní (mmol/l)						6,00					7,00					8,00				
HbA _{1c} podľa rovnice {1} (% a mmol/mol)						6,41 46,5					7,42 57,6					8,42 68,5				
výskyt hyperglykémie pred meraním HbA _{1c} (dni)	0–24	25–48	48–72	73–96	97–120	0–24	25–48	48–72	73–96	97–120	0–24	25–48	48–72	73–96	97–120					
HbA _{1c} podľa rovnice {2} (% a mmol/mol)	7,02 53,2	6,61 48,8	6,20 44,3	5,80 39,9	5,40 35,5	8,80 72,7	7,97 63,6	7,16 54,8	6,37 46,1	5,60 37,7	12,3 110,4	10,6 92,7	9,04 75,3	7,49 58,4	5,97 41,75					
glykačná medzera (% a mmol/mol)	0,61 6,67	0,20 2,19	-0,21 -2,29	-0,60 -6,69	-1,01 -11,0	1,38 15,1	0,55 6,01	-0,26 -2,84	-1,05 -11,5	-1,82 -19,9	3,83 41,9	2,21 24,2	0,62 6,81	-0,93 -10,1	-2,45 -26,8					
glykačný index*	1,10	1,03	0,97	0,90	0,84	1,19	1,07	0,96	0,86	0,75	1,45	1,26	1,07	0,89	0,71					

*identické hodnoty pre DCCT a IFCC jednotky

nedávno, u druhého dávno. V prvom prípade je hladina HbA_{1c} podľa rovnice {2} 9,19 % (77,0 mmol/mol) a v druhom 6,63 (49,0 mmol/mol) Rozdiel medzi nimi je 2,56 % (28 mmol/mol) a glykačný index oproti HbA_{1c} počítaného z priemernej glykémie 7,5 mol/l (7,92 %; 63,1 mmol/mol) 1,16 a 0,84.

Obr. 2 | Modely zrkadlových hyperglykemických epizód



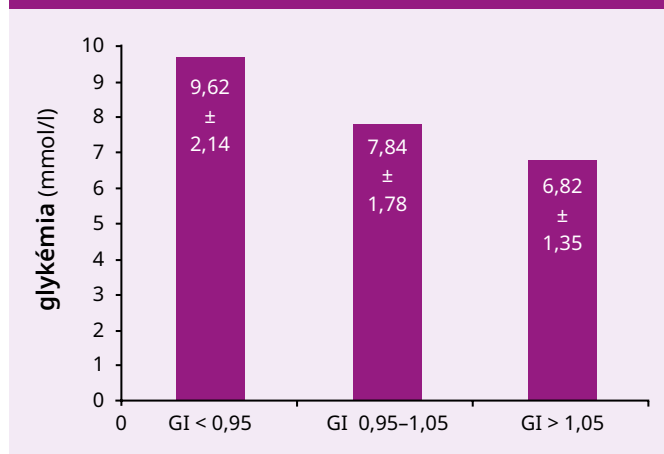
Tab. 4 | Glykačný index u 158 chorých s diabetes mellitus

skupina	N	%
nízky GI (< 0,95)	95	60,1
súlad (0,95–1,05)	30	19,0
vysoký GI (> 1,05)	33	20,9

Súbor vyšetrených a metódy (časť 2)

Súbor tvorilo 158 chorých s diabetes mellitus liečených v diabetologickej ambulancii (67 mužov, 91 žien) vo veku 20–89 rokov (priemer 65 rokov). 37 z nich malo diabetes mellitus 1. typu a 121 diabetes mellitus 2. typu. Údaje pochádzajú z doby sledovania jednotlivcov od 1 do 4,2 roka (v priemere 2,57 roka). Pri prepočte na jeden rok sledovania pacientov bolo vykonaných v priemere 4,2 stanovení glykémie u jedného pacienta (min. 1; max. 9). Priemerná hodnota glykémie vypočítaná z priemerov glykémii u jednotlivcov počas ich sledovania bola 8,70 ± 2,25 mmol/l (min. 4,56; max.

Graf 2 | Priemerné glykémie chorých podľa hodnoty glykačného indexu



Tab. 5 | Glykačný index vyšetrených podľa ich priemernej glykémie

priemerná glykémia	n	GI (priemer ± SD)	GI < 0,95 n (%)	GI 0,95–1,05 n (%)	GI > 1,05 n (%)
< 7 mmol/l	40	1,08 ± 0,19	9 (22,5)	13 (32,5)	18 (45,0)
7–10 mmol/l	72	0,86 ± 0,15	46 (63,9)	15 (20,8)	11 (15,3)
> 10 mmol/l	46	0,80 ± 0,14	40 (87,0)	6 (6,5)	3 (6,5)

GI – glykemický index SD – smerodajná odchýlka

Tab. 6 | Korelačná analýza súvislosti medzi priemernou glykégiou a HbA_{1c} podľa biokinetického modelu a u vyšetrených v závislosti od ich glykačného indexu

skupina	korelačný koeficient r; r ²	slope	intercept
model*		9,835	-9,792
GI 0,95–1,05	0,99; 0,98	9,740	-9,033
GI < 0,95	0,74; 0,55	5,343	+15,5
GI > 1,05	0,88; 0,77	10,421	-3,054
celá skupina*	0,66; 0,44	4,653	+26,74

* nie sú znázornené na grafe 3

19,03). Pri prepočte na 1 rok sledovania pacientov bolo vykonaných v priemere 1,51 meraní hladiny HbA_{1c} u jedného pacienta (min. 0,25; max. 4,81). Priemerná hodnota HbA_{1c} vypočítaná z priemerov jednotlivcov počas ich sledovania bola $8,30 \pm 1,45$ % (min. 4,75; max. 12,44) v jednotkách DCCT a $67,2 \pm 15,9$ mmol/mol (min. 28,7 mmol/mol; max. 112,5 mmol/mol) v jednotkách IFCC.

HbA_{1c} bol počítaný z hodnôt glykémii na základe rovnice {1} a glykačný index (GI) ako pomer počítanej a skutočnej hodnoty HbA_{1c}. Za „súlad“ sme považovali hodnotu GI medzi 0,95–1,05, hodnoty < 0,95 sme nazvali ako „nízke“ a > 1,05 ako „vysoké“.

Výsledky (časť 2)

Väčšina výsledkov (viac ako polovica) GI bola v oblasti „nízky GI“, menej bolo vo oblastiach „súlad“ a „vysoký GI“ (tab. 4). Následne sme analyzovali hodnoty glykémie a merané hodnoty HbA_{1c} v jednotlivých skupinách podľa hodnoty glykačného indexu podľa priemernej glykémie vyšetrených (graf 2). Najvyššie hodnoty glykémie mali chorí s nízkym GI, najnižšie s vysokým GI. Rozdiely sú signifikantné na úrovni $p < 0,001$ medzi vysokým GI a nízkym GI a na úrovni $p = 0,151$ medzi „súladom“ a „vysokým GI“.

Rozloženie hodnôt GI podľa priemernej glykémie vyšetrených uvádza tab. 5. Z výsledkov je zrejmé, že nesúlad medzi glykémiami a hodnotou HbA_{1c} vyjadrený ako glykačný index (GI) je výrazný pri glykémiiach > 7 mmol/l. Rozptyl hodnôt je však široký aj v tejto skupine a len menej ako jedna tretina má súlad medzi

počítanou a skutočnou hodnotou HbA_{1c}. Pri vyšších glykémiiach je výrazný posun smerom k nízkemu GI.

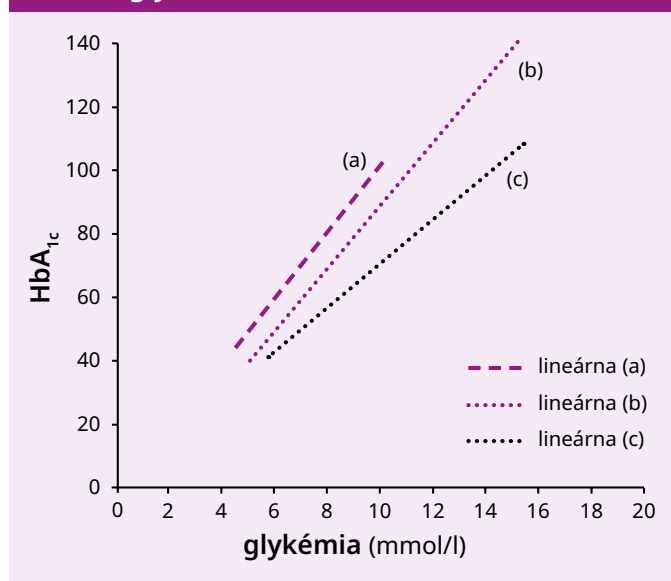
Korelačná analýza súvislostí medzi počítanou a skutočnou hodnotou HbA_{1c} je uvedená v tab. 6 a na grafe 3. Priebeh regresnej priamky pre skupinu so súladom GI je prakticky totožný s teoretickou, priamka pre nízky, resp. vysoký GI sa od teoretickej výrazne líši.

Diskusia a záver

Ukazovatele ako glykačná medzera a glykačný index a ich súvislosť s rozvojom chronických komplikácií diabetes mellitus sú užitočné z praktického hľadiska, ale nedávajú žiadne vysvetlenie podstaty diskordancie medzi glykémiami a HbA_{1c}. V minulosti bolo možné nesúlad interpretovať tak, že glykémie sú len momentky a HbA_{1c} poskytuje retrospektívny integrovaný obraz o glykemickej kompenzovanosti chorého s diabetes mellitus. Zavedením kontinuálneho monitorovania glykémie a ukazovateľov ako sú time in range (TIR), time above range (TAR) a time below range (TBR) sa situácia zmenila [15]. Návrat k biokinetickému modelu glykémie, ktorý v zjednodušenej forme tvrdí, že nedávne hyperglykémie majú na hladinu HbA_{1c} väčší vplyv ako tie, ktoré sa odohrali dávnejšie, je preto opodstatnený (obr. 3).

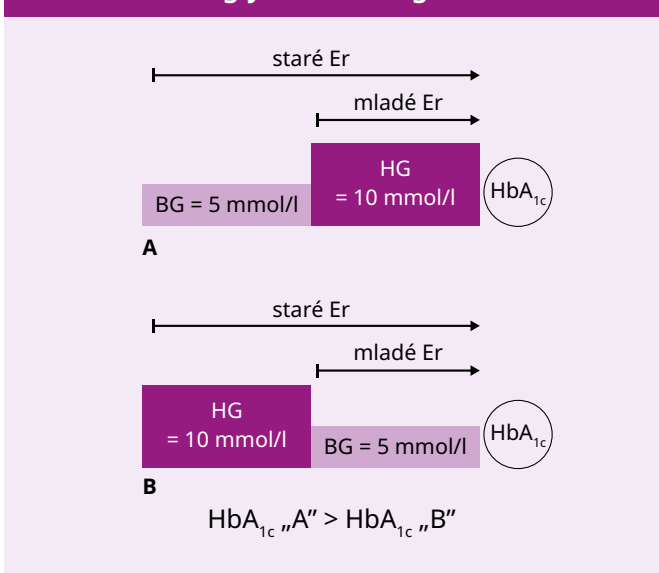
V prvej polovici našej práce sme ukázali možné modelované rozdiely v hladine HbA_{1c} pri dlhodobých

Graf. 3 | Regresné priamky medzi priemernou glykémiou a HbA_{1c} pre jednotlivé skupiny glykačného indexu



Číselné hodnoty rovníc pre regresné priamky vid' tab. 6
(a) – nízky GI (b) – model a žiadny GI (c) – vysoký GI

Obr. 3 | Jednoduché vysvetlenie biokinetického modelu glykácie hemoglobínu



Staré červené krvinky kolovali v krvi počas celej doby ich života a „videli“ v oboch prípadoch (A,B) obdobie s hyperglykémiou a normálnou glykémiou. Hodnota HbA_{1c} v nich zodpovedá priemernej glykémii 7,5 mmol/l. Mladé krvinky kolujú v krvi len nedávno a „videli“ len hyperglykémiiu (A) alebo normálnu glykémiiu nedávneho obdobia (B). Je v nich odlišná koncentrácia HbA_{1c}. V odobratej krvi na 120. deň od sledovaného obdobia je zmes starých a mladých krviniek, a preto hodnota HbA_{1c} bude vyššia v prípade nedávnej hyperglykémie ako dávnej.

(24 a 60 dní) hyperglykemických epizódach v rôznom období pred meraním HbA_{1c}. Rozdiely sú pomerne veľké, čo potvrdzuje náš názor, že vzťah glykémii a HbA_{1c} nie je lineárny. Na druhej strane tieto modely sú vzdialené od skutočných situácií u chorých s diabetes mellitus. Preto sme analyzovali glykačnú medzeru a glykačný index na základe údajov z bežnej diabetologickej praxe a zistili sme, že pri pomerne prísnych kritériách (GI 0,95–1,00) len 19 % chorých má súlad medzi glykémiami a HbA_{1c}, o niečo viac má vyšší HbA_{1c}, ako by sme očakávali z výpočtu priemeru glykémii, a až 60 % má nižší HbA_{1c}, ako by sa dalo očakávať z glykémii. Z aspektu biokinetického modelu to môže znamenať to, že chorí s vysokým GI mali nedávne hyperglykémie a s nízkym dávne. Rozbor hodnôt GI podľa glykémie a korelačná analýza závislosti HbA_{1c} od glykémii však tento teoretický predpoklad nepotvrdzuje. Pri nižších glykémiiach je pomer GI > 1,05 a < 0,95 opačný ako pri vyšších a hodnoty regresných rovníc pri nízkych a vysokých hodnotách GI sa líšia od modelu pri stálych glykémiiach a od regresnej rovnice pri súlade medzi glykémiami a HbA_{1c}.

Biokinetický model je založený na údajoch, ktoré predpokladajú konštantnú kinetickú konštantu väzby glukózy na hemoglobín a stálu životnosť červených krviniek a je pri splnení týchto atribútov správny. Model však nepočíta s rušivými faktormi (skupina „nie celkom objasnených činiteľov“, tab. 2), ktoré pri hyperglykémii môžu skresliť vzťah glykémii a HbA_{1c}. Patrí sem enzýmová deglykácia hemoglobínu, skrátaná životnosť červených krviniek pri zle kompenzovanom diabete, odstránenie vezikul zo starších červených krviniek, a tým strata HbA_{1c} a iné [16–21]. Naše pozorovania nevyklúčujú tieto hypotetické možnosti, a preto na odpoveď otvorených otázok pripravujeme medzinárodný projekt s analýzou relevantných údajov veľkého počtu chorých s diabetes mellitus.

Prácu venujeme pamiatke RNDr. Eugena Futáša, CSc. (1943 – 2003), ktorý pred mnohými rokmi vypracoval počítačový program pre aplikáciu biokinetického modelu. Takisto ďakujeme jeho synovi Tomášovi za pomoc pri obnovení počítačového programu biokinetického modelu glykácie hemoglobínu. Poďakovanie patrí aj MUDr. Daniele Kuzmovej, ktorá nám pred mnohými rokmi výrazne pomáhala pochopiť správnu interpretáciu HbA_{1c} v diabetologickej praxi.

Literatúra

1. Rácz O, Futáš E, Kuzmová D, Reiter et al. Význam matematického modelu glykácie hemoglobínu pre diabetologickú prax. In: Zborník súhrnov IX. patofyziologického kongresu. Košice 1987: 27.
2. Rácz O, Vícha T, Pačin J. Glykohemoglobín, glykácia bielkovín a diabetes mellitus. Osveta: Martin 1989. ISBN 80–217–0072–6.

3. Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA_{1c}: a review of non-glycaemic variables. J Clin Pathol 2019; 72(1): 12–19. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204755>.
4. Soros AA, Chalew SA, McCarter RJ et al. Hemoglobin glycation index: a robust measure of hemoglobin A1c in pediatric type 1 diabetes patients. Pediatric Diabetes 2010; 11(7): 455–461. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00630.x>.
5. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, García Lopez JM et al. Estimation of the glycation gap in diabetic patients with stable glycemic control Diabetes Care 2012; 35(12): 2447–2450. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2450>.
6. van Steen SC, Schrieks IC, Hoekstra JB et al. The haemoglobin glycation index as predictor of diabetes-related complications in the AleCardio trial. Prevent Cardiol 2017; 24(8): 858–866. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487317692664>.
7. 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(6): 1067–1074. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1844>.
8. Feng L, Nian S, Zhao Y et al. Higher HbA_{1c} and/or glucose levels alter the association patterns between glycated hemoglobin and fasting glucose levels. Diab Res Clin Pract 2018; 142: 353–362. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.011>.
9. Nayak AU, Singh BM, Dunmore SJ. Potential clinical error arising from use of HbA_{1c} in diabetes: effects of the glycation gap. Endocrine Rev 2019; 40(4): 988–999. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00284>.
10. Beach KW. A theoretical model to predict the behaviour of glycosylated hemoglobin levels. J Theor Biol 1979; 81(3): 547–561. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/0022-5193(79)90052-3>.
11. Mortensen HB, Volund A. Application of a biokinetic model for prediction and assessment of glycated hemoglobins in diabetic patients. Scand J Clin Lab Invest 1988; 48(6): 595–602. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365518809085778>.
12. Ladyzynski P, Wójcicki JM, Bak M et al. Validation of hemoglobin glycation models using glycemia monitoring in vivo and culturing of erythrocytes in vitro. Ann Biomed Eng 2008; 36(7): 1188–1202. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-008-9508-x>.
13. Ladyzynski P, Wójcicki JM, Bak M et al. Hemoglobin glycation rate constant in non-diabetic individuals. Ann Biomed Eng 2011; 39(11):2721–34. Dostupné z DOI: >http://dx.doi.org/10.1007/s10439-011-0366-6>.
14. Ladyzynski P, Foltyński P, Sabalińska S et al. An analysis of the hemoglobin glycation rate in the A1C-derived average glucose study population applying a Monte Carlo method. In: 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering. IFMBE Proceedings book series (IFMBE) 2015; 45: 435–438. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11128-5_109>.
15. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. Diabetologia 2020; 63(2): 242–252. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-05027-0>.
16. Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ et al. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. Diab Care 2004; 27(4): 931–935. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.4.931>.
17. Cohen RM, Franco RS, Joiner CH. Is poor glycemic control associated with reduced red blood cell lifespan? Diabetes Care 2004; 27: 1013–1014. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.4.1013>.
18. Cohen RM, Franco RS, Khara PK et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA_{1c}. Blood 2008; 112(10): 4284–4291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-154112>.
19. Willekens FL, Roerdinkholder-Stoelwinder YA, Groenen-Döpp HJ et al. Hemoglobin loss from erythrocytes in vivo results from spleen facilitated vesiculation. Blood 2003; 101(2): 747–751. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-02-0500>.
20. Delpierre GD, Vertommen D, Communi MH et al. Identification of fructosamine residues deglycated by fructosamine-3-kinase in

human hemoglobin. *J Biol Chem* 2004; 279(26): 27613–27620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M402091200>>.

21. Dunmore SJ, Al-Derawi AS, Nayak AU et al. Evidence that differences in fructosamine-3-kinase activity may be associated with the glycation gap in human diabetes. *Diabetes* 2018; 67(1): 131–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db17-0441>>.