

Edyta Cichocka, Janusz Gumprecht

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Czy tylko HbA_{1c}? Alternatywne biomarkery do oceny wyrównania glikemii

Is HbA_{1c} the only choice? Alternative biomarkers for glycaemic control assessment

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cichocka E, Gumprecht J. Is HbA_{1c} the only choice? Alternative biomarkers for glycaemic control assessment. Clin Diabetol 2017; 6, 4: 136-141. DOI: 10.5603/DK.2017.0023.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

U chorych na cukrzycę rośnie stężenie białek glikowanych, spośród których najistotniejszym parametrem, „złotym standardem” kontroli glikemii jest hemoglobina glikowana (HbA_{1c}). Glikacji ulegają również inne białka osocza, między innymi albuminy i immunoglobuliny. W praktyce wykorzystuje się fruktozaminę oraz glikowaną albuminę. Istnieją jednak stany chorobowe, które wpływają na stężenie HbA_{1c}, dlatego też poszukuje się alternatywnych biomarkerów do monitorowania glikemii. Najbardziej obiecująca wydaje się glikowana albumina (GA), której oznaczenie pozwala na szybsze wychwycenie zmian wyrównania glikemii w przypadku pogorszenia kontroli metabolicznej, a także na udokumentowanie poprawy wyrównania po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia. Może to mieć przede wszystkim znaczenie dla chorych oczekujących na zabiegi kardiochirurgiczne, chirurgiczne czy ortopedyczne, które z powodu nieadekwatnej kontroli glikemii bywają odroczone. Monitorowanie GA zamiast HbA_{1c} w szczególnych grupach pacjentów (m.in.: chore w ciąży, pacjenci z niewydolnością nerek, ze schorzeniami hematologicznymi) odzwierciedla stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy lepiej niż wskaźnik HbA_{1c}.

Słowa kluczowe: cukrzyca, HbA_{1c}, glikowana albumina

Adres do korespondencji:

dr n. med. Edyta Cichocka

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

e-mail: sedyta@mp.pl

Nadesłano: 03.05.2017

Przyjęto do druku: 29.08.2017

ABSTRACT

A rise in concentrations of glycated proteins occurs in diabetic patients; glycated hemoglobin is the most significant parameter, a 'gold standard' for glycaemic control. Other serum proteins also become glycated, i.a. albumins and immunoglobulins. In practice, Fructosamine and glycated albumin are used. However, some conditions influence HbA_{1c} concentrations, hence the search for alternative biomarkers for glycaemia monitoring. Glycated albumin (GA) appears to be the most promising, as its assessment enables both faster detection of changes in glycaemia control in cases of poor metabolic discipline and documentation of glycaemic control improvement, after appropriate treatment is implemented. This may be important mostly in patients scheduled for surgical, cardio-surgical or orthopedic procedures, which are sometimes postponed because of inadequate glycaemia control. Monitoring GA in particular groups of patients (i.a. during pregnancy, with renal insufficiency or haematologic comorbidities) reflects glycaemic control levels more accurately than HbA_{1c}.

Key words: diabetes, HbA_{1c}, glycated albumin

Wstęp

Pomimo ogromnego postępu medycyny, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat, leczenie cukrzycy nadal pozostaje dużym wyzwaniem. Dążenie do normalizacji glikemii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy,

zarówno o typie makro-, jak i mikronaczyniowym. Nieodłącznym elementem efektywnej, wielokierunkowej terapii cukrzycy pozostaje samokontrola, której istotną składową jest monitorowanie przez chorego stężenia glukozy we krwi. Zgodnie z zaleceniami oznaczenie glikemii w ramach samokontroli należy rozpocząć bezzwłocznie w chwili rozpoznania cukrzycy w celu lepszego zrozumienia choroby oraz zapobiegania przypadkom zarówno hipoglikemii, jak i hiperglikemii, a co za tym idzie — zapobiegania ostrym i przewlekłym powikłaniom cukrzycy.

Monitorowanie glikemii powinno być elementem edukacji i środkiem dostosowania terapii do wyznaczonych optymalnych celów. Samokontrola powinna pozwolić na efektywne uczestnictwo w kontroli i leczeniu choroby, modyfikację zachowań zdrowotnych czy też dokonanie wspólnie z lekarzem zmian w stosowanym schemacie terapeutycznym. Schemat samokontroli zależy od rodzaju stosowanej terapii i ustalany jest indywidualnie przez prowadzącego diabetologa. U chorych na cukrzycę, w odróżnieniu od populacji bez cukrzycy, rośnie stężenie białek glikowanych, spośród których najistotniejszym parametrem wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej, „złotym standardem” kontroli glikemii jest hemoglobina glikowana (HbA_{1c}).

Hemoglobina glikowana (HbA_{1c})

Hemoglobina glikowana jest miarą stopnia glikacji hemoglobiny w erytrocytach, wyrażaną jako procent całkowitego stężenia hemoglobiny. Odzwierciedla ona ekspozycję erytrocytów na nieodwracalne działanie glukozy, z efektem zależnym od czasu trwania i stężenia. Ponieważ u chorych na cukrzycę stężenie glukozy we krwi zmienia się w szerokim zakresie w czasie doby oraz w poszczególnych dniach, stężenie HbA_{1c} jest najlepszym wskaźnikiem oceny długoterminowej kontroli glikemii. Hemoglobina glikowana powstaje w procesie nieenzymatycznej glikacji wskutek przyłączenia cząsteczki glukozy do N-końcowej grupy aminowej łańcucha β hemoglobiny. Błona erytrocytu jest przepuszczalna dla glukozy, zatem ilość zawartej w nim hemoglobiny glikowanej odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w ciągu średniego czasu życia erytrocytu (2–3 miesiące). Glikacja jest procesem nieodwracalnym, stąd glukoza związana z hemoglobiną pozostaje w erytrocycie do końca życia krwinki. Stężenie HbA_{1c} we krwi jest proporcjonalne do długości życia erytrocyta i stężenia glukozy we krwi, jednak 50% puli odzwierciedla glikemię z miesiąca poprzedzającego badanie, a okres między 60. a 120. dniem jest reprezentowany przez 25% puli HbA_{1c} [1–3]. Gwałtowny wzrost glikemii wpływa na szybkie zmiany HbA_{1c} w ciągu pierwszych dwóch miesięcy, z następującą później

stabilizacją. Metodą referencyjną oznaczania HbA_{1c} jest wysokosprawna chromatografia cieczowa zatwierdzona przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP; Narodowy Program Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej) w Stanach Zjednoczonych [4, 5]. Wynik podawany jest jako procent HbA_{1c} w stosunku do całkowitego stężenia hemoglobiny. Zaleca się, aby metody oznaczania hemoglobiny glikowanej były certyfikowane przez NGSP. Mimo stosowania oznaczeń HbA_{1c} do rozpoznawania cukrzycy, między innymi w Stanach Zjednoczonych, w Polsce wykorzystuje się jej oznaczenie jedynie do monitorowania wyrównania glikemii (zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) [6].

Oznaczenie HbA_{1c} , wykorzystywane w diabetologii od 1976 roku [7], ma jednak pewne ograniczenia wynikające z różnic płciowych, rasowych i etnicznych. Po uwzględnieniu wieku i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wykazano wyższe wartości HbA_{1c} u czarnoskórych mężczyzn (o 0,3%) i kobiet (o 0,4%) w porównaniu z białymi mężczyznami i kobietami bez cukrzycy ($p < 0,05$) [8]. Dodatkowe badania porównujące stężenie HbA_{1c} między rasowymi i etnicznymi grupami chorych na cukrzycę typu 2 wykazywały wyższe stężenie HbA_{1c} u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, Latynosów i Azjatów/mieszkańców wysp Pacyfiku w porównaniu z chorymi rasy białej [9]. Zastosowanie wielokrotnej regresji liniowej w celu uwzględnienia czynników, które mogą mieć wpływ na glikemię, takich jak: wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, otyłość (BMI i obwód talii), ciśnienie tętnicze, glikemia na czczo i po obciążeniu glukozą, funkcja komórki β , insulinooporność i stężenie hematokrytu, pozwoliło stwierdzić, że odsetek HbA_{1c} był istotnie wyższy wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, Latynosów, Indian i Amerykanów pochodzenia azjatyckiego w stosunku do chorych rasy białej [10].

Falszywie podwyższone wartości HbA_{1c} uzyskuje się również u pacjentów z niedokrwistością z niedoboru witaminy B_{12} i kwasu foliowego, a także z niedoboru żelaza, w przewlekłej niewydolności nerek, hiperbilirubinemii, u chorych stosujących duże dawki kwasu acetylosalicylowego, przyjmujących opiaty, po splenektomii, a także w przypadku wad erytrocytów (obniżone pH erytrocytów, wydłużenie przeżycia erytrocytów) [11–16]. Z kolei fałszywie zaniżone wyniki uzyskuje się u pacjentów leczonych preparatami żelaza, witaminą B_{12} , kwasem foliowym, erytropoetyną, witaminą C i E, jak również w stanach skróconego przeżycia erytrocytów (duża utrata krwi, niedokrwistość hemolityczna), hemoglobinopatiach, splenomegalii, przewlekłych chorobach wątroby, u osób nadużywających alkoholu, w hipertriglicydemii, w reumatoidalnym zapaleniu

stawów oraz podczas stosowania leków antyretrowirusowych [11–16].

Hemoglobina płodowa (HbF) jest główną hemoglobiną podczas życia wewnątrzmacicznego; w momencie urodzenia jej stężenie waha się w przedziale 60–95%. W czasie pierwszego roku życia odsetek HbF spada do wartości zbliżonych u osób dorosłych i wynosi około 1%. Podwyższone stężenie HbF może wystąpić w przebiegu stanów patologicznych (np. białaczki, niedokrwistości, talasemii) lub wrodzonego przetrwałego podwyższonego stężenia HbF [17], kiedy to jej poziom może sięgać nawet 30%. Schorzenie to przebiega bezobjawowo, a jego obecność może wpływać na oznaczenie HbA_{1c}. Podwyższone stężenie HbF, w zależności od metody wykorzystanej do oznaczenia, może fałszywie zaniżać wynik HbA_{1c} lub nie wpływać na jej oznaczenie [18]. Ponadto, ze względu na obecność HbF, u dzieci chorych na cukrzycę noworodkową HbA_{1c} nie jest dobrym markerem wyrównania glikemii [19].

Fałszywie obniżone wartości HbA_{1c} mogą występować u chorych na cukrzycę z zaburzeniami czynności nerek, co jest uzależnione od skrócenia przeżycia erytrocytów, zastosowania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny czy leczenia preparatami żelaza. Samo środowisko mocznicowe, zmiana pH krwi czy obecność karbamylowanej Hb, a także konieczność przetoczenia krwi u chorego z ciężką niewydolnością nerek powodują obniżenie stężenia HbA_{1c}, niezależnie od zmian glikemii [20–23].

Glikacja białek osocza

U chorych na cukrzycę glikacji ulegają również inne białka osocza, między innymi albuminy i immunoglobuliny. W praktyce wykorzystuje się fruktozaminę oraz glikowaną albuminę.

Fruktozamina (izoglukozamina)

Fruktozamina powstaje w procesie nieenzymatycznej glikacji grupy karbonylowej glukozy z grupami aminowymi krążących białek osocza, głównie albumin. Ze względu na krótszy czas półtrwania białek osocza w porównaniu z okresem przeżycia erytrocytów stężenie fruktozaminy jest markerem krótkoterminowym i pozwala na retrospektywną ocenę stężenia glukozy w okresie 10–14 dni, a według niektórych autorów do 21 dni poprzedzających pobranie próbki krwi [24]. Stanowi ona alternatywę w przypadkach, gdy oznaczenie HbA_{1c} jest niewiarygodne. Jest także przydatne w monitorowaniu cukrzycy ciężarnych, gdyż pozwala na ocenę szybkości zmian glikemii i wyrównania cukrzycy w krótkim czasie. Fruktozamina nie jest jednak markerem idealnym — na jej stężenie wpływają stany chorobowe zmieniające stężenie białek osocza, dys-

proteinem. Fałszywie zaniżone stężenie fruktozaminy może być związane z obniżonym stężeniem białka i/lub albuminy lub wynikać ze zwiększonej utraty białek z moczem (np. zespół nerczycowy) czy też nieprawidłowości wchłaniania w przewodzie pokarmowym (np. zespoły złego wchłaniania), a także ze zmian wytwarzania białek (m.in. marskość wątroby) [25]. Badania nie należy wykonywać, gdy stężenie albumin w surowicy jest mniejsze niż 30 g/l. Oznaczenie fruktozaminy jest stosowane w praktyce dużo rzadziej niż oznaczenie HbA_{1c} ze względu na jego niską czułość, która zależy od składu białek krwi i ich przemian, nawodnienia, stężenia bilirubiny w surowicy krwi czy hemolizy [26].

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3. i 4.) wykazano związek między stężeniem fruktozaminy i dobrą kontrolą glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, jednak szacowane średnie stężenie glukozy oceniane na podstawie stężenia fruktozaminy było znacznie zaniżone [27]. W innych badaniach, obejmujących chorych hemodializowanych, oznaczenie fruktozaminy, skorygowane o aktualne stężenie albumin w surowicy krwi, korelowało, podobnie jak HbA_{1c}, ze stopniem wyrównania glikemii [28].

Glikowana albumina (GA)

Glikowana albumina stanowi odsetek całkowitej zawartości albumin w surowicy krwi. Albumina jest najbardziej podatnym na glikację białkiem osocza. Glikowana albumina jest podobną do fruktozaminy ketoaminą, która powstaje przez wiązanie glukozy i albuminy w nieenzymatycznej reakcji oksydacji. Ze względu na krótki okres półtrwania albumin (ok. 15 dni) GA odzwierciedla krótki okres wyrównania glikemii (2–3 tygodnie) [29]. Jej stężenie nie zależy od całkowitego stężenia albumin i jest blisko 3-krotnie wyższe niż odsetek HbA_{1c}. Wynik wylicza się na podstawie stosunku GA/albuminy. Glikacja powoduje obniżenie właściwości antyoksydacyjnych albuminy i zmniejsza jej właściwości wiążące, co może wpływać niekorzystnie na stężenie w surowicy stosowanych leków [30]. Wzrost stężenia GA, podobnie jak końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end-products*), wpływa na zmianę szlaków sygnalizacyjnych komórek i aktywuje mediatory zapalne, biorące udział w rozwoju późnych powikłań cukrzycy. Glikowana albumina wiąże się ze specyficznymi białkami śródbłonna naczyń, indukując tym samym rozwój późnych powikłań [30].

Glikowana albumina pozostaje poza wpływem nieprawidłowości dotyczących erytrocytów czy hemoglobinopatii. Jej stężenie jest szczególnie użyteczne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów ze schorzeniami

takimi jak: niedokrwistość, krwawienia, niewydolność nerek, ciąża, marskość wątroby, cukrzyca noworodków, jak również u pacjentów ze schorzeniami, w których glikemia szybko się zmienia, także w chwiejnej cukrzycy typu 1. W porównaniu z HbA_{1c} GA lepiej koreluje z glikemią poposiłkową i z dziennymi fluktuacjami glukozy, odzwierciedlając krótki okres wyrównania glikemii [31].

Glikowaną albuminę oznacza się metodą kolorymetryczną, enzymatyczną, immunologiczną, chromatograficznie i elektrochemicznie [32]. Najczęściej wykorzystywanym w praktyce klinicznej sposobem jest metoda enzymatyczna. Od niedawna stosuje się test komercyjny Luccica GA-L (Asahi Kasei Pharma) z użyciem analizatora biochemicznego [33]. Zakres referencyjny dla glikowanej albuminy wynosi 11,9–15,8%. Określono go na podstawie badań przeprowadzonych wśród osób bez stwierdzonej cukrzycy i z prawidłowym wynikiem doustnego testu obciążenia glukozy (populacje amerykańska, japońska i włoska) [33]. Nie zaobserwowano różnic zależnych od płci, ale u osób rasy czarnej wartości były wyższe [33].

Kliniczne znaczenie GA

W badaniu przeprowadzonym wśród chorych na świeżo rozpoznaną cukrzycę typu 2, u których zastosowano intensywną insulinoterapię przez 8 tygodni, wykazano nieznaczne obniżenie wskaźnika HbA_{1c} (z 10,9% do 10,0%), podczas gdy stężenie GA obniżyło się z wartości 35,5% do 25,0%. Glikowana albumina wydaje się zatem bardziej odpowiednim wskaźnikiem do oceny efektywności zmiany leczenia w krótkim czasie. Jednocześnie wzrost stężenia GA dużo szybciej niż HbA_{1c} dostarcza informacji o pogarszającej się kontroli glikemii [34].

Istnieją dane sugerujące, że GA jest wskaźnikiem zależnym od glikemii poposiłkowej w większym stopniu niż wartość HbA_{1c}, która odzwierciedla średnią glikemię z określonego przedziału czasowego [35]. Do użytku wprowadzono również wskaźnik GA/HbA_{1c}, który określono jako wykładnik upośledzonego wydzielania insuliny, a nie insulinooporności. Podwyższony wskaźnik GA/HbA_{1c} może być wynikiem pogarszającej się funkcji komórki β u chorych na cukrzycę typu 2. Porównując wartość wskaźnika GA/HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną i doustnymi lekami hipoglikemizującymi, uzyskano wyższe wartości w grupie stosującej insulinę [36]. Ponadto, dowiedziono, że wskaźnik GA/HbA_{1c} jest istotnie wyższy u chorych z podobnymi wartościami HbA_{1c}, lecz z większymi wahaniami glikemii [35].

U kobiet w ciąży, które chorują na cukrzycę przedciążową bądź u których rozwija się cukrzyca ciężarnych, intensywna kontrola glikemii jest szczególnie istotna.

U zdrowych kobiet wykazano dwufazowe zmiany HbA_{1c} w okresie ciąży, obniżenie stężenia HbA_{1c} w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży oraz jego wzrost w drugim trymestrze [36, 37]. Przyczyna opisywanego wzrostu HbA_{1c} w drugim trymestrze jest dotąd nieznana. Być może wynika on z niedoboru żelaza, który rozwija się w ciąży. Podobnego zjawiska nie zaobserwowano w przypadku oznaczania GA [39]. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę również zaobserwowano wzrost HbA_{1c} w trzecim trymestrze ciąży, przy stabilnym stężeniu GA. Wiązano to ze wzrostem wysycenia transferyny i obniżeniem stężenia ferrytyny w surowicy krwi, co można tłumaczyć rozwijającym się niedoborem żelaza. Zatem HbA_{1c} nie jest odpowiednim wskaźnikiem do monitorowania wyrównania glikemii w okresie ciąży. Odpowiednim wskaźnikiem wydaje się zaś GA [39].

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby wartość HbA_{1c} może być zaniżona, a stężenia fruktozaminy, jak również GA są nieadekwatnie podwyższone, co wynika z wydłużenia okresu półtrwania albumin [40–42]. Do monitorowania wyrównania glikemii w przypadku współistniejącej cukrzycy i choroby wątroby wyznaczono wskaźnik, który jest średnią wartością HbA_{1c} i GA/3 [42].

W przypadku przewlekłej choroby nerek wartości HbA_{1c} mogą być zarówno zawyżone (obecność karbaminu-Hb), jak i zaniżone, co jest efektem leczenia niedokrwistości nerkopochodnej przy użyciu erytropoetyny i preparatów żelaza [43]. W wielu badaniach wykazano, że GA może być użytecznym wskaźnikiem kontroli glikemii u chorych hemodializowanych. W przypadku obecności nefropatii cukrzycowej z jawnym białkomoczem wartości GA wydają się zaniżone (zwiększony metabolizm albumin) [43, 44].

Wykazano, że stężenie GA ma istotny związek z powikłaniami mikronaczyniowymi (choroba nerek, retinopatia), z powikłaniami makronaczyniowymi (prędkość fali tętna) oraz ze śmiertelnością całkowitą, w porównaniu z HbA_{1c} [45–47]. Jest też prawdopodobnie lepszym markerem kontroli glikemii u chorych z nefropatią (bez jawnego białkomoczu) niż HbA_{1c}. Dotąd brak dużych prospektywnych badań potwierdzających wpływ poprawy kontroli glikemii, a tym samym obniżenia stężenia GA na zmniejszenie śmiertelności oraz mikro- i makroangiopatii.

Podwyższone stężenie GA opisano również jako niezależny czynnik ryzyka pokontrastowego uszkodzenia nerek u chorych na cukrzycę typu 2 z upośledzoną funkcją nerek poddawanych zabiegom angioplastyki wieńcowej [48].

Na podstawie dostępnych danych na temat przydatności oznaczeń GA do monitorowania wyrównania

metabolicznego cukrzycy wyszczególniono schorzenia oraz stany patologiczne w których oznaczenie tego wskaźnika powinno być rekomendowane. Należą do nich: chwiejność glikemii w przebiegu cukrzycy typu 1, chorzy z dominującą hiperglikemią poposiłkową, chorzy z niedokrwistością hemolityczną, z niedoboru żelaza, po przebytych krwawieniach, transfuzji krwi, leczeni preparatami żelaza oraz z hemoglobinopatiami, jak również chorzy z niewydolnością nerek, zwłaszcza hemodializowani, z marskością wątroby oraz kobiety ciężarne z cukrzycą.

1,5-anhydroglucitol

Omawiając markery wyrównania glikemii, warto również wspomnieć o 1-deoksyglukozie — formie glukozy znanej jako 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG), który naturalnie pochodzi głównie z pożywienia, a tylko w niewielkim stopniu jest wytwarzany w organizmie. Jest łatwo przesączany w kłębuszkach nerkowych i następnie reabsorbowany w kanalikach proksymalnych. Jego stężenie w surowicy krwi utrzymuje się na poziomie 12–40 µg/ml [49]. Stężenie 1,5 AG obniża się po okresie 24 godzinnej hiperglikemii > 180 mg/dl, w efekcie zwiększonego wydalania przez nerki, ulega zaś wzrostowi po poprawie kontroli metabolicznej cukrzycy. Na podstawie oznaczeń stężenia 1,5 AG ocenia się wyrównanie glikemii w czasie ostatniego tygodnia. Im niższe stężenie anhydroglucitolu, tym częściej występują hiperglikemie poposiłkowe, przekraczające próg nerkowy. U chorych z niewydolnością nerek jego stężenie obniża się w związku ze spadkiem reabsorpcji, niezależnie od wydalania glukozy. Stwierdzono, że 1,5 AG może być pomocnym markerem wyrównania glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadium 1.–3. Nie powinno się go używać u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, z chorobami wątroby, u kobiet w ciąży, z glukozurią nerkową i zaburzeniami wchłaniania. Ograniczone znaczenie i rzadkie zastosowanie tego markeru wynika między innymi z wpływu produktów dietetycznych na stężenie 1,5 AG w surowicy [49, 50].

Podsumowanie

Omówione powyżej alternatywne do HbA_{1c} biomarkery do monitorowania glikemii mają wiele zalet, ale również istotne ograniczenia. Najbardziej obiecująca wydaje się glikowana albumina. Wprowadzenie oznaczenia GA do codziennej praktyki klinicznej pozwoliłoby na szybsze wychwycenie zmian wyrównania glikemii w przypadku pogorszenia kontroli metabolicznej, a także na udokumentowanie poprawy wyrównania po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia. Może to mieć przede wszystkim znaczenie dla chorych oczekujących

na zabiegi kardiochirurgiczne, chirurgiczne czy ortopedyczne, które z powodu nieadekwatnej kontroli glikemii bywają odroczone. Monitorowanie GA zamiast HbA_{1c} w szczególnych grupach pacjentów (m.in.: chore w ciąży, pacjenci z niewydolnością nerek, ze schorzeniami hematologicznymi) lepiej odzwierciedla stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy niż wskaźnik HbA_{1c}. Istniejące doniesienia potwierdzające związek między stężeniem GA a zmniejszeniem powikłań mikronaczyniowych cukrzycy stanowią podstawę do prowadzenia dalszych badań i wydają się obiecujące.

PIŚMIENNICTWO

- Henrichs HR. HbA_{1c} — Glycated Hemoglobin and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2010; 4: 494–495.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry.* 2011; 57(6): e1–e47, doi: [10.1373/clinchem.2010.161596](https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161596).
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010; 362(9): 800–811, doi: [10.1056/NEJMoa0908359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359), indexed in Pubmed: [20200384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200384/).
- Hoelzel W, Miedema K. Development of a reference system for the international standardization of HbA_{1c}/glycohemoglobin determinations. *J Int Fed Clin Chem.* 1996; 8(2): 62–4, 66, indexed in Pubmed: [10163516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10163516/).
- Little RR. Glycated hemoglobin standardization — National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2003; 41(9): 1191–1198, doi: [10.1515/CCLM.2003.183](https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.183), indexed in Pubmed: [14598869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14598869/).
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diab Klin.* 2017; 3(Supl. A): A1–A81.
- Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, et al. Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes.* 1976; 25(3): 230–232, indexed in Pubmed: [1254113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1254113/).
- Eberhardt MS, Lackland DT, Wheeler FC, et al. Is race related to glycemic control? An assessment of glycosylated hemoglobin in two South Carolina communities. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(10): 1181–1189, doi: [10.1016/0895-4356\(94\)90105-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90105-8), indexed in Pubmed: [7722552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722552/).
- Kirk JK, Bell RA, Bertoni AG, et al. Ethnic disparities: control of glycemia, blood pressure, and LDL cholesterol among US adults with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(9): 1489–1501, doi: [10.1345/aph.1E685](https://doi.org/10.1345/aph.1E685), indexed in Pubmed: [16076917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076917/).
- Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2007; 30(10): 2453–2457, doi: [10.2337/dc06-2003](https://doi.org/10.2337/dc06-2003), indexed in Pubmed: [17536077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17536077/).
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care.* 2008; 31(10): 1991–1996, doi: [10.2337/dc08-0577](https://doi.org/10.2337/dc08-0577), indexed in Pubmed: [18628569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18628569/).
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes.* 2009; 1(1): 9–17, doi: [10.1111/j.1753-0407.2009.00009.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2009.00009.x), indexed in Pubmed: [20923515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923515/).
- Hosseini MS, Rostami Z, Saadat A, et al. Anemia and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephro-urol Mon.* 2014; 6(4): e19976, doi: [10.5812/numonthly.19976](https://doi.org/10.5812/numonthly.19976), indexed in Pubmed: [25695026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695026/).

14. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev.* 2002; 23(5): 171–178, doi: [10.1542/pir.23-5-171](https://doi.org/10.1542/pir.23-5-171), indexed in Pubmed: [11986493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986493/).
15. Kim C, Bullard KM, Herman WH, et al. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care.* 2010; 33(4): 780–785, doi: [10.2337/dc09-0836](https://doi.org/10.2337/dc09-0836), indexed in Pubmed: [20067959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067959/).
16. Koga M, Saito H, Mukai M, et al. Influence of iron metabolism indices on glycosylated haemoglobin but not glycosylated albumin levels in premenopausal women. *Acta Diabetol.* 2010; 47 Suppl 1: 65–69, doi: [10.1007/s00592-009-0123-6](https://doi.org/10.1007/s00592-009-0123-6), indexed in Pubmed: [19404566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404566/).
17. Wajcman H. Hemoglobin disorders: Epidemiology. http://rbc.gs-im3.fr/DATA/The%20HW_CD/EnglEpidemio.html (2009 Jan 13).
18. Rohlfing CL, Connolly SM, England JD, et al. The effect of elevated fetal hemoglobin on hemoglobin A1c results: five common hemoglobin A1c methods compared with the IFCC reference method. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129(5): 811–814, doi: [10.1309/YFVTUD0GHJF7D16H](https://doi.org/10.1309/YFVTUD0GHJF7D16H), indexed in Pubmed: [18426743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426743/).
19. Shigeru S, Masafumi K. Glycemic control indicators in patients with neonatal diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014; 5: 198–220.
20. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(4): 591–598, doi: [10.1053/j.ajkd.2011.03.031](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.031), indexed in Pubmed: [21715072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21715072/).
21. Ng JM, Jennings PE, Laboi P, et al. Erythropoietin treatment significantly alters measured glycosylated haemoglobin (HbA1c). *Diabet Med.* 2008; 25(2): 239–240, doi: [10.1111/j.1464-5491.2007.02336.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02336.x), indexed in Pubmed: [18215175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18215175/).
22. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2010; 33(11): 2310–2313, doi: [10.2337/dc10-0917](https://doi.org/10.2337/dc10-0917), indexed in Pubmed: [20798337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798337/).
23. Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, et al. European Renal Best Practice Guideline Development Group on Diabetes in Advanced CKD. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(12): 2167–2177, doi: [10.1093/ndt/gfu006](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu006), indexed in Pubmed: [24470517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470517/).
24. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Curr Diabetes Rev.* 2016; 12(1): 14–19, indexed in Pubmed: [26126638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126638/).
25. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol.* 2009; 3(4): 743–747, doi: [10.1177/193229680900300421](https://doi.org/10.1177/193229680900300421), indexed in Pubmed: [20144323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20144323/).
26. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycosylated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(4): 279–288, doi: [10.1016/S2213-8587\(13\)70199-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70199-2), indexed in Pubmed: [24703046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703046/).
27. Mittman N, Desiraju B, Fazil I, et al. Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2010(117): S41–S45, doi: [10.1038/ki.2010.193](https://doi.org/10.1038/ki.2010.193), indexed in Pubmed: [20671744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671744/).
28. Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, et al. Serum Fructosamine and Glycated Albumin and Risk of Mortality and Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients. *Diabetes Care.* 2012; 36(6): 1522–1533, doi: [10.2337/dc12-1896](https://doi.org/10.2337/dc12-1896), indexed in Pubmed: [23250799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250799/).
29. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie.* 2011; 93(4): 645–658, doi: [10.1016/j.biochi.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.12.003), indexed in Pubmed: [21167901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167901/).
30. Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, et al. Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. *J Diabetes Metab Disord.* 2014; 13: 49, doi: [10.1186/2251-6581-13-49](https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-49), indexed in Pubmed: [24708663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708663/).
31. Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta.* 2014; 433: 96–104, doi: [10.1016/j.cca.2014.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.03.001), indexed in Pubmed: [24631132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24631132/).
32. Abidin D, Liu L, Dou C, et al. An improved enzymatic assay for glycosylated serum protein. *Analytical Methods.* 2013; 5(10): 2461, doi: [10.1039/c3ay40165k](https://doi.org/10.1039/c3ay40165k).
33. Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, et al. Basic performance of an enzymatic method for glycosylated albumin and reference range determination. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5(6): 1455–1462, doi: [10.1177/193229681100500619](https://doi.org/10.1177/193229681100500619), indexed in Pubmed: [22226265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226265/).
34. Kohzuma T, Koga M. Lucica GA-L glycosylated albumin assay kit: a new diagnostic test for diabetes mellitus. *Mol Diagn Ther.* 2010; 14(1): 49–51, doi: [10.2165/11317390-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11317390-000000000-00000), indexed in Pubmed: [20121290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20121290/).
35. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycosylated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J.* 2008; 55(3): 503–507, doi: [10.1507/endocrj.k07e-089](https://doi.org/10.1507/endocrj.k07e-089), indexed in Pubmed: [18445997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445997/).
36. Koga M, Murai J, Saito H, et al. Glycated albumin and glycosylated hemoglobin are influenced differently by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 270–272, doi: [10.2337/dc09-1002](https://doi.org/10.2337/dc09-1002), indexed in Pubmed: [19846794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846794/).
37. Phelps RL, Honig GR, Green D, et al. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147(6): 651–653, doi: [10.1016/0002-9378\(83\)90443-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90443-x), indexed in Pubmed: [6605685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605685/).
38. Worth R, Potter JM, Drury J, et al. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia.* 1985; 28(2): 76–79, indexed in Pubmed: [3979692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3979692/).
39. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, et al. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care.* 2008; 31(10): 1945–1948, doi: [10.2337/dc08-0352](https://doi.org/10.2337/dc08-0352), indexed in Pubmed: [18599529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18599529/).
40. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2002; 25(2): 275–278, doi: [10.2337/diacare.25.2.275](https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.275), indexed in Pubmed: [11815495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815495/).
41. Koga M, Kasayama S, Kanehara H, et al. CLD (chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 81(2): 258–262, doi: [10.1016/j.diabres.2008.04.012](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.012), indexed in Pubmed: [18513821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18513821/).
42. Bando Y, Kanehara H, Toya D, et al. Association of serum glycosylated albumin to haemoglobin A1c ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46(Pt 5): 368–372, doi: [10.1258/acb.2009.008231](https://doi.org/10.1258/acb.2009.008231), indexed in Pubmed: [19675058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675058/).
43. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(3): 896–903, doi: [10.1681/ASN.2006070772](https://doi.org/10.1681/ASN.2006070772), indexed in Pubmed: [17267743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267743/).
44. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008; 73(9): 1062–1068, doi: [10.1038/ki.2008.25](https://doi.org/10.1038/ki.2008.25), indexed in Pubmed: [18288102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288102/).
45. Shen Y, Lu L, Ding FH, et al. Association of increased serum glycosylated albumin levels with low coronary collateralization in type 2 diabetic patients with stable angina and chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 165, doi: [10.1186/1475-2840-12-165](https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-165), indexed in Pubmed: [24209601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24209601/).
46. Shen Y, Pu Lij, Lu L, et al. Glycated albumin is superior to hemoglobin A1c for evaluating the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Cardiology.* 2012; 123(2): 84–90, doi: [10.1159/000342055](https://doi.org/10.1159/000342055), indexed in Pubmed: [23018602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018602/).

47. Song SOK, Kim KJ, Lee BW, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 225(2): 450–455, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.005](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.005), indexed in Pubmed: [23040867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040867/).
48. Pan J, Li Q, Zhang L, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of diabetic retinopathy — a five year retrospective longitudinal study. *J Diabetes Complications*. 2014; 28(6): 772–778, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2014.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.06.015), indexed in Pubmed: [25073934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25073934/).
49. Park SuB, Kim SS, Kim InJ, et al. Variability in glycated albumin levels predicts the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(6): 1041–1046, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2017.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.014), indexed in Pubmed: [28396158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396158/).
50. Ding FH, Lu L, Zhang RY, et al. Impact of elevated serum glycated albumin levels on contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients with moderate to severe renal insufficiency undergoing coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2013; 167(2): 369–373, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.12.101](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.101), indexed in Pubmed: [22244477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22244477/).
51. Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; 24 Suppl: S261–S268, doi: [10.1016/0168-8227\(94\)90259-3](https://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90259-3), indexed in Pubmed: [7859616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7859616/).
52. Kilpatrick ES, Keevilt BG, Richmond KL, et al. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentrations are influenced by variations in the renal threshold for glucose. *Diabet Med*. 1999; 16(6): 496–499, doi: [10.1046/j.1464-5491.1999.00093.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00093.x), indexed in Pubmed: [10391398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10391398/).
53. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, et al. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011; 154(5): 303–309, doi: [10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00004), indexed in Pubmed: [21357907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357907/).
54. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, et al. DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA_{1c} values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*. 2014; 63(1): 282–290, doi: [10.2337/db13-0782](https://doi.org/10.2337/db13-0782), indexed in Pubmed: [23990364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990364/).
55. Yoon HJ, Lee YH, Kim SoRa, et al. Glycated albumin and the risk of micro- and macrovascular complications in subjects with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 53, doi: [10.1186/s12933-015-0219-y](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0219-y), indexed in Pubmed: [25975731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975731/).