

Received: 2014.07.11
Accepted: 2015.03.27
Published: 2015.05.17

Glikowana albumina jako wskaźnik glikemii w cukrzycy i jej naczyniowych powikłaniach

Glycated albumin as a marker of glycemia in diabetes and its vascular complications

Maria Warwas, Ewa Żurawska-Płaksej, Dagmara Ciężka, Agnieszka Piwowar

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Efektywna kontrola glikemii jest bardzo istotna w zapobieganiu powstawania i pogłębianiu się chronicznych powikłań u chorych na cukrzycę. Wiadomo, że u tych chorych w stosunku do ludzi bez cukrzycy wzrasta stężenie glikowanych białek. Wśród nich hemoglobina glikowana, HbA1c jest uznany złotym standardem, kontroli glikemii w praktyce klinicznej. Jej wartość diagnostyczna jest jednakże ograniczona w sytuacjach klinicznych, które mają wpływ na okres życia erytrocytów (90-120 dni) oraz sytuacjach, w których glikemia ulega znacznym lub szybkim zmianom w krótkim czasie. Poszukiwanie możliwości pokonywania ograniczeń związanych z wartością diagnostyczną HbA1c zaowocowało wzrostem zainteresowania glikowaną albuminą (GA) jako użytecznym, średnioterminowym (17-21 dni) wskaźnikiem glikemii oraz białkiem patogennym w cukrzycy.

Po krótkim przedstawieniu HbA1c, jako długoterminowego wskaźnika glikemii, w niniejszym opracowaniu skupiono się na przedstawieniu (a) glikacji albuminy i najważniejszych właściwości GA, (b) metod oznaczania GA i ich analitycznej charakterystyce, (c) klinicznego znaczenia oznaczania GA jako wskaźnika glikemii i jego związkach z występowaniem powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę. Ponadto, wspomniano także o ograniczeniach diagnostycznych oznaczania GA.

Słowa kluczowe:

cukrzyca • kontrola glikemii • HbA1c • fruktozamina • glikowana albumina

Summary

Effective glycemic control is very important to prevent the onset and the progression of chronic complications in diabetic patients. It is known that glycation of various proteins is increased in diabetic patients compared with non-diabetics. Among these glycated proteins, glycated hemoglobin (HbA1c) is commonly used as a gold standard index of glycemic control in the clinical setting. However, it can be unreliable in conditions affecting the lifespan of erythrocytes (120 days) as well as in the clinical state in which glycemic control alleviates or deteriorates in a short period. By overcoming the shortcomings of HbA1c, glycated albumin (GA) has gained interest as a useful index for an intermediate glycation period (2 weeks) and pathogenic protein.

After giving a brief overview of the key role of HbA1c as a long-term glycemic marker, this review focuses on (a) glycation of human albumin and its main properties, (b) methods of GA determination, (c) the recent clinical status of GA as a glycemic index in diabetic patients and its association with vascular complications. Finally, conditions with a possible inaccurate GA level are also mentioned.

Keywords:

diabetes • glycemic control • HbA1c • fructosamine • glycated albumin



Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1153082
Word count:	4668
Tables:	2
Figures:	–
References:	68
Adres autorki:	prof. dr hab. Maria Warwas, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, e-mail: maria.warwas@umed.wroc.pl

WPROWADZENIE

Cukrzyca, jako choroba cywilizacyjna, jest wciąż narastającym problemem medycznym nie tylko w krajach rozwijających się, ale także wysoko rozwiniętych. Liczba chorych na cukrzycę na całym świecie w 2013 r. wyniosła 382 miliony, a szacuje się, że wzrośnie do 592 milionów w 2035 r. Główne przyczyny wzrostu to związane z rozwojem ekonomicznym i urbanizacją zmiany stylu życia, charakteryzujące się brakiem aktywności fizycznej i wzrostem otyłości w populacji ogólnej [14]. Prowadzonych jest wiele badań dotyczących różnorodnych aspektów cukrzycy, w tym prawidłowej diagnostyki laboratoryjnej i monitorowania przebiegu leczenia.

Coraz częściej pojawiające się prace naukowe na temat znaczenia glikowanej albuminy (GA) w diagnostyce laboratoryjnej cukrzycy skłaniają do rozważenia jej użyteczności w praktyce klinicznej.

W pracy omówiono aktualne piśmiennictwo pod kątem użyteczności albuminy glikowanej jako markera wypełniającego „lukę” diagnostyczną między krótko- i długoterminową kontrolą glikemii, to jest oznaczaniem stężenia glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) we krwi pacjentów z cukrzycą oraz towarzyszącymi jej powikłaniami.

PODSTAWOWE PARAMETRY KONTROLI GLIKEMII WE KRWI

Rutynowym parametrem oceniającym glikemię bieżącą jest oznaczenie stężenia glukozy we krwi. Oznaczenia dokonuje się na czczo (tzn. co najmniej 8 godzin po spożyciu ostatniego posiłku), w osoczu krwi żyłnej, pobranej na antykoagulant (wersenian, szczawian lub heparynę), z dodatkiem inhibitora glikolizy (fluorku sodu, jodoocetanu sodu, maleinoimidu). Jest to najprostszy i najtańszy test pozwalający wykryć cukrzycę. Schematy diagnostyczne i zakresy wartości referencyjnych są corocznie aktualizowane i przedstawiane w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [67]. U osób ze stwierdzoną chorobą monitorowanie glikemii polega na samodzielnym dokonywaniu przez pacjenta pomiarów stężenia glukozy z użyciem glukometru. Urządzenie to powinno być okresowo standaryzowane

i kalibrowane w laboratorium diagnostycznym. Taka samokontrola obejmuje określenie glikemii na czczo, przed posiłkiem, 1,5-2 godziny po posiłku, przed snem, a czasem także glikemii nocnej. Schemat samokontroli zależy od indywidualnych potrzeb chorego i rodzaju leczenia. Bieżąca ocena glikemii jest istotnym predyktorem rozwoju powikłań i incydentów sercowo-naczyniowych.

Najistotniejszym parametrem służącym do monitorowania wyrównania glikemii w cukrzycy oraz mówiącym o ryzyku rozwoju jej późnych powikłań jest hemoglobina glikowana (HbA1c), czyli hemoglobina, która uległa w organizmie procesowi nieenzymatycznej glikozylacji, nazywanej glikacją. Istnieją różne frakcje glikowanej hemoglobiny, jednak przydatna w diagnostyce, jako parametr kontroli glikemii, okazała się frakcja A1c – stanowiąca największy odsetek wśród wszystkich glikowanych postaci hemoglobiny. Powstaje jako tzw. produkt Amadoriego, przez pośrednie stadium zasady Shiffa, wskutek reakcji N-końcowej waliny łańcucha beta hemoglobiny z glukozą zawartą we krwi.

Zawartość HbA1c we krwi odzwierciedla glikemię z przedziału czasowego, który odpowiada długości życia erytrocytów, tzn. 120 dni i uznawana jest za retrospektywny wskaźnik glikemii. W praktyce czas ten jest nieco krótszy (około 2 miesiące), gdyż 50% HbA1c jest wytwarzanej w ostatnich 30 dniach [67]. Metodą referencyjną oznaczania hemoglobiny glikowanej, zatwierdzoną przez Narodowy Program Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej w Stanach Zjednoczonych, jest wysokosprawna chromatografia cieczowa, HPLC. Wynik oznaczenia podaje się jako procent HbA1c w stosunku do całkowitego stężenia hemoglobiny. Oznaczenie wykonuje się w pełnej krwi żyłnej lub włośniczkowej, pobranej do próbki wersenianowej lub z heparyną (nie zalecany jest szczawian). Na prawidłowość wyniku nie wpływa pora dnia, a w większości metod również stan odżywienia [43,58,67].

Istnieje korelacja między wartością HbA1c a średnią dobową glikemią w osoczu krwi, jednak w szczegółowych kryteriach wyrównania gospodarki węglowodanowej u chorych na cukrzycę podano, że należy oznaczenia

HbA1c interpretować razem z oznaczeniami glikemii mierzonej stężeniem glukozy. W Polsce oznaczenie stężenia HbA1c jest stosowane do monitorowania skuteczności terapii, natomiast w USA również do rozpoznania cukrzycy (wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego). W klinicznych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego znajdują się zapisy o pożądanych stężeniach HbA1c u określonych grup pacjentów. Docelowe stężenia HbA1c w przebiegu cukrzycy typu 1 i w krótkotrwałej typu 2 powinny być niższe niż 6,5%. W długotrwałej cukrzycy typu 2 nie powinny przekraczać 7%, a u osób powyżej 70 roku życia z chorobą trwającą ponad 20 lat oraz powikłaniami mikronaczyniowymi - 8%. U kobiet w ciąży odsetek HbA1c powinien być niższy bądź równy 6,1. Jednocześnie glikemia na czczo, w samokontroli cukrzycy typu 1, powinna oscylować w granicach 70-110 mg/dl, a 2 godziny po posiłku <140 mg/dl [67]. Nieprawidłowe wartości obu parametrów powinny skłonić lekarza do szybkiej zmiany leczenia.

Mimo zalet HbA1c nie jest parametrem idealnym, stężenie u mężczyzn jest wyższe niż u kobiet. Fałszywe zawyżenie wyników jest możliwe w przypadkach niewydolności nerek (m.in. przez karbamino-Hb), w alkoholizmie, marskości wątroby, po splenektomii, w czerwonicy prawdziwej, niedokrwistości z niedoboru żelaza, w zatruciu ołowiem czy przy leczeniu kwasem acetylosalicylowym. Wyniki wątpliwe uzyskuje się ponadto w stanach skróconego przeżycia erytrocytów (np. duża utrata krwi lub niedokrwistość hemolityczna), po przetoczeniach krwi, w hemoglobinopatiach lub po zażywaniu wysokich dawek witamin C i E [33,58].

GLIKOWANA HEMOGLOBINA A GLIKOWANE BIAŁKA OSOCZA

We krwi glikacji ulega nie tylko hemoglobina, ale także białka osocza, takie jak albumina czy immunoglobuliny. W diagnostyce wykorzystuje się oznaczenie fruktozaminy (FA, fructosamine). Fruktozamina tworzy się w wyniku nieenzymatycznej reakcji grupy karbonylowej glukozy z grupami aminowymi krążących białek osocza, głównie albuminy. Do diagnostyki oznaczenie stężenia FA zostało wprowadzone jako drugi biomarker glikemii po HbA1c. Jego wprowadzenie miało na celu wypełnienie luki między monitorowaniem glikemii za pomocą pomiaru stężenia glukozy na czczo, a oznaczeniem retrospektywnym, sprzed 2-3 miesięcy, za pomocą HbA1c. Jest to parametr oznaczany w niektórych laboratoriach medycznych, głównie w monitorowaniu terapii u ciężarnych, jednak mimo braku wpływu występowania wariantów hemoglobiny lub niedokrwistości na jego stężenie jest wykorzystywany w praktyce o wiele rzadziej niż HbA1c ze względu na problematyczną czułość oznaczenia (zależność od składu białek krwi i ich przemian, nawodnienia, bilirubinemii, czy hemolizy) [59]. Metoda oznaczania tego parametru jest niedroga i w niektórych krajach była dość popularna, jednak użyteczność FA w diagnozowaniu cukrzycy lub monitorowaniu powikłań spotkała się z krytyką ze względu na uzyskiwanie

fałszywie pozytywnych wyników i brak czułości. Rookh i Zaidi uważają, że oznaczenie FA zostało wprowadzone przedwcześnie do laboratoriów diagnostycznych, bez znajomości wartości referencyjnych i poznania zależności ze stężeniem białka całkowitego w osoczu krwi [46].

Po opracowaniu swoistej, zautomatyzowanej metody oznaczania GA wzrosło zainteresowanie wartością diagnostyczną tego biomarkera i zaczęto zastępować nim oznaczenia FA. Uważa się ponadto, że dokładne poznanie wartości diagnostycznej GA pozwoli na weryfikację znaczenia wskaźnika określanego mianem „glycation gap” (GG), zaproponowanego po raz pierwszy przez Cohena i wsp. w 2003 r. [33]. Wskaźnik GG to różnica między oznaczoną wartością HbA1c a jej wartością wyliczoną w oparciu o regresję liniową ze stężeniem FA. Dotychczasowe badania nad GG wyjaśniły duże międzyosobnicze różnice obserwowane dla wartości HbA1c. Różnice te są związane nie tylko z glikemią, lecz odzwierciedlają także wrodzoną podatność hemoglobiny na glikację [33]. Niedawno potwierdzono zależność wartości GG z występowaniem retinopatii i nefropatii oraz ze śmiertelnością wśród chorych na cukrzycę z makroangiopatią [38].

GLIKACJA ALBUMINY

Albumina może podlegać w organizmie zmianom ilościowym w zależności od toczącego się w nim stanu chorobowego. Przykładowo, stężenie albuminy obniża się we krwi pacjentów z chorobami związanymi z zaburzoną syntezą (choroby wątroby, głodzenie) czy jej utratą z organizmu (choroby nerek, oparzenia). Wzrost stężenia albuminy we krwi jest związany najczęściej z odwodnieniem.

Białko to podlega jednak nie tylko zmianom ilościowym, ale również modyfikacjom strukturalnym. Są one wynikiem działania różnych czynników, głównie hiper-glikemii i stresu oksydacyjnego. Potranslacyjne modyfikacje albuminy, takie jak glikacja, glikoksydacja, czy nitrozyllacja, są przedmiotem zainteresowania badaczy ze względu na potencjalną wartość diagnostyczną tych modyfikowanych postaci albuminy [40]. Przykładem może być albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA, ischemia modified albumin), która okazała się markerem wykluczającym ostry zespół wieńcowy u pacjentów przebywających w izbie przyjęć [22], lub zaawansowane produkty utleniania białek (AOPPs, advanced oxidation protein products) przydatne do monitorowania rozwoju nefropatii cukrzycowej [42].

Proces glikacji białek, nazywany również reakcją Mailarda, polega na reakcji addycji nukleofilowej między wolną grupą aminową białka a grupą karbonylową cukru redukującego. Skutkiem pierwszego etapu, trwającego kilka godzin jest powstanie odwracalnej i labilnej zasady Shiffa (tzw. aldiminy). Następnie dochodzi do jej przebudowy, w wyniku czego powstają stabilne produkty Amadoriego, będące ketoaminą lub fruktozaminą, występujące w równowadze z postaciami cyklicznymi



(furanozy lub piranozy). Produkty Amadoriego to tzw. wczesne produkty glikacji. Potem proces glikacji staje się bardziej skomplikowany, dochodzi do reakcji produktów Amadoriego między sobą lub z pierwszorzędowymi aminami (z grupą ε-aminową lizyny), tworzenia wiązań krzyżowych i kondensacji z innymi białkami. Powoduje to utworzenie zaawansowanych, końcowych produktów glikacji (AGEs, advanced glycation end products), stanowiących heterogenną grupę związków. Tworzenie się AGEs przyspiesza stres oksydacyjny [3]. Glikacja ludzkiej albuminy *in vivo* zachodzi z wielu stron cząsteczki, dotycząc zwłaszcza końców zawierających lizynę, argininę, a także cysteinę, ze względu na ich silny nukleofilowy charakter. Najbardziej podatnymi na glikację miejscami w cząsteczce albuminy są: lizyna w pozycjach 525, a także 199, 281, 489, arginina w pozycji 410 oraz cysteina w pozycji 34 (które okazały się bardzo podatne na glikację metyloglioksalem) [45].

Większość glikowanych białek w osoczu krwi, w tym albumina, występuje w postaci produktów Amadoriego [50]. Wzrost stężenia GA i AGEs w surowicy krwi u chorych na cukrzycę oraz wyniki badań naukowych prowadzonych z użyciem modeli zwierzęcych i glikowanej albuminy (ludzkiej lub wołowej) *in vitro* sugerują, że w powstawaniu późnych powikłań cukrzycy (retinopatii, nefropatii, neuropatii i miażdżycy naczyń wieńcowych) uczestniczy nie tylko hiperglikemia, ale także wymienione glikowane połączenia, które modulują szlaki sygnalizacyjne w komórce i wpływają na mediatory zapalenia, zaangażowane w patomechanizm powikłań cukrzycowych, co już dokładnie opisano w pracy poglądowej [6]. Glikowana albumina nie konkuruje z AGEs w wiązaniu się do jego receptora, czyli RAGE, ale jest wiązana przez specyficzne białka wiążące komórek śródbłonna naczyń, zaangażowanego w powstawanie późnych powikłań cukrzycy [50].

WŁAŚCIWOŚCI GLIKOWANEJ ALBUMINY

Albumina jest najbardziej podatnym na glikację białkiem osocza krwi. Glikacja indukuje powstawanie zmian strukturalnych, które wpływają na właściwości cząsteczki. Zmiany trzeciorzędowej struktury albuminy nie mają dużego wpływu na jej strukturę drugorzędową, niemniej w warunkach *in vitro* przedłużona inkubacja z glukozą powoduje przejście struktury alfa helisy w strukturę beta. Proces glikacji może więc generować cząsteczki termodynamicznie bardziej stabilne, wpływając na ich dłuższą obecność w układzie krążenia i narażenie na intensywniejszą glikację. Glikacja wpływa także na wartość punktu izoelektrycznego albuminy i obniża jej właściwości antyoksydacyjne. Neglikowana albumina nie tylko wychwytuje reaktywne formy tlenu (RFT), ale także wiąże jony miedzi, co zapobiega tworzeniu rodnika hydroksylowego z nadtlenu wodoru [45].

Ze względu na krótki okres półtrwania albuminy, wynoszący 17 dni, nie ulega ona modyfikacji do AGE w organizmie, ale ma wpływ na tworzenie się RFT i ich reaktywnych związków pośrednich (intermediatów),

co uszkadza komórki. Modyfikacje indukowane przez glukozę, a także procesy oksydacji, które wzajemnie nasilają swoje niekorzystne działanie, powodują obniżenie właściwości antyoksydacyjnych albuminy [4]. Większość obserwacji na temat obniżonej aktywności antyoksydacyjnej glikowanej albuminy w stosunku do natywnej pochodzi z badań modelowych, w których albuminę ludzką lub bydlęcą glikowano w warunkach *in vitro*. Ostatnio jednak przeprowadzono badania stosując albuminę wyizolowaną z krwi diabetyków, czyli glikowaną *in vivo*, i potwierdzono obniżone właściwości antyoksydacyjne albuminy po glikacji, które wynikają zarówno z ograniczenia wytwarzania RFT, jak i zdolności do ich neutralizacji. Wiązanie wolnych rodników przez GA jest spowodowane nie tylko stanem red-oks Cys-34, ale także zmianami konformacyjnymi, powodującymi „odsłonięcie” niektórych aminokwasów „uwięzionych” w naturalnej konformacji albuminy [5]. Stosując modele komórkowe (makrofagi, adipocyty) potwierdzono także prozapalne właściwości glikowanej albuminy wyizolowanej z krwi chorych na cukrzycę. GA może wzmacniać komórkową reakcję zapalną przez utratę właściwości prewencyjnych, które ma nieglikowana cząsteczka wobec aktywacji czynnika jądrowego kappa B, NF-κB [4,5].

Modyfikacje glikooksydacyjne mogą również zmieniać właściwości wiążące albuminy. Po glikacji albumina wykazuje zmniejszoną zdolność wiązania m.in. dansylowanej sarkozyny, kwasów tłuszczowych, a także tyroksyny, czy doustnych leków przeciw cukrzycowych, co ma wpływ na stężenie tych związków we krwi [2,6]. Podobny wpływ glikacji na wiązanie zauważono także w stosunku do bilirubiny oraz miedzi, choć w tym drugim przypadku istnieją także doniesienia, że intensywnie glikowana albumina wołowa wykazuje zwiększone powinowactwo do miedzi [45].

METODY OZNACZANIA GLIKOWANEJ ALBUMINY W SUROWICY KRWI

Do stosowanych sposobów oznaczania GA należą: metody kolorymetryczne, enzymatyczne, immunologiczne, chromatograficzne, elektroforetyczne i elektrochemiczne [12,45]. Brak standaryzacji tych metod prowadzi do rozpiętości obserwowanych wartości wskaźnikowych jako referencyjne. Metody kolorymetryczne, z zastosowaniem najczęściej kwasu tiobarbiturowego, ale także błękitu nitrotetrazoliowego i fenylohydrazyny, często stosowane w przeszłości w laboratoriach diagnostycznych, są niespecyficzne (interferencje ze strony glukozy, kwasu moczowego, lipidów). Metody chromatograficzne, elektroforetyczne, czy elektrochemiczne są pracochłonne i kosztowne, natomiast w metodach immunologicznych duże znaczenie odgrywa swoistość użytych przeciwciał, dlatego są używane głównie w badaniach naukowych.

Najszerzej stosowanym sposobem pomiaru GA jest metoda enzymatyczna opracowana w 2002 r. [30]. W metodzie tej najpierw endogenne glikowane amino-

kwasy i nadtlarki są eliminowane w oznaczanej próbce działaniem oksydazy ketoaminowej i peroksydazy. Następnie GA jest hydrolizowana do glikowanych aminokwasów za pomocą albuminoswoistej proteiny, po czym w reakcji z oksydazą ketoaminową aminokwasy te są utleniane. Powstaje nadtlenek wodoru, którego zawartość mierzona jest ilościowo w reakcji z peroksydazą chrzanową i odpowiednim chromogenem. Ostatnim etapem jest pomiar stężenia albuminy metodą kolorymetryczną z czerwienią bromokrezolową, aby można było podać wynik jako procent GA w całkowitym stężeniu albuminy. Uzyskane metodą enzymatyczną wyniki istotnie korelują z uzyskanymi za pomocą HPLC ($r=0,997$) [27]. Obecnie oznaczenia GA w surowicy krwi lub osoczu przeprowadza się metodą enzymatyczną komercyjnym testem Lucica®GA-L (Asahi Kasei Pharma), używając analizatora biochemicznego. Osocze nie może być zhemolizowane. Zakres wartości referencyjnych, określony dla populacji amerykańskiej w grupie liczącej 201 osób (95 mężczyzn i 106 kobiet rasy białej i czarnej), bez stwierdzonej cukrzycy w wywiadzie i z prawidłowymi wynikami doustnego testu tolerancji glukozy, określono na 11,9-15,8% (co koresponduje z wynikami w populacjach japońskiej i włoskiej). Parametry analityczne testu są dobre. Krzywa kalibracyjna dla GA jest liniowa w zakresie 0,0-40,9 g/l, odtwarzalność wynosi 95,7-99,7%, współczynniki zmienności między- i wewnątrzseryjnej wynoszą odpowiednio 0,63-0,93% i 0,68-0,75%. Nie zaobserwowano zależności od płci, ale u ludzi rasy czarnej wartości były wyższe, podobnie jak to zaobserwowano wcześniej dla fruktozaminy, 1,5-anhydroglucitolu (marker glikozurii indukowanej glikemią poposiłkową), czy HbA1c [27]. Oznaczenia GA nie muszą być przeprowadzane na czczo [12]. Stosując test Lucica®GA-L wykazano, że glikacja albuminy może zachodzić jeszcze przy temperaturze -20°C i nie jest skorelowana ze stężeniem glukozy. W próbkach przechowywanych w temperaturze -70°C stężenie GA nie zmieniało się znacząco w ciągu 12 miesięcy [62]. Według Nathan i wsp. [37] GA można oznaczać nawet po 23 latach przechowywania próbek, co jest nie bez znaczenia w badaniach epidemiologicznych.

Badania nad opracowaniem czulszych i bardziej swoistych metod pomiaru GA wciąż trwają. Opracowano metodę opartą na spektroskopii ramanowskiej, DCDR (drop coating deposition raman) [9]. Metoda nie wymaga użycia odczynników, a innymi jej zaletami są duża swoistość i możliwość wykrycia GA przy bardzo niskich stężeniach (limit detekcji jest ok. 4-krotnie niższy niż stężenia fizjologiczne). DCDR jest jednak metodą wymagającą specjalistycznego, drogiego sprzętu, stąd jej użyteczność w powszechnej i codziennej praktyce laboratoryjnej jest ograniczona. Opracowano także test o nazwie GlycoGap® (firma Diazyme), oparty na enzymatycznej metodzie oznaczenia glikowanych białek osocza i matematycznym wyznaczeniu %GA. Wyniki korelują z otrzymanymi testem Lucica®GA-L [1]. Prowadzone są również prace w kierunku oznaczania HbA1c i GA w warunkach domowych za pomocą tzw. testów przyłożkowych (POCT, point of care testing), których wpro-

wadzenie zapewni lepszą kontrolę glikemii i ograniczy wizyty pacjentów w zakładach opieki zdrowotnej [63].

Pomiar GA jest bardziej swoisty i czuły w porównaniu z pomiarem fruktozaminy, dlatego z oznaczaniem tego biomarkera wiąże się nadzieje uzyskania lepszych cech analitycznych i zalet klinicznych, jako parametru teoretycznie niezwiązanego z metabolizmem hemoglobiny, czy zmianami stężeń białek osocza. Analityczną zmienność obu markerów porównywano w grupie 18 zdrowych osób (9 kobiet i 9 mężczyzn) rasy kaukaskiej, w wieku 26-52 lat [32]. Przebadani ochotnicy spełniali następujące kryteria: brak cukrzycy i hemoglobinopatii, u kobiet regularne cykle miesiączkowe i niestosowanie antykoncepcji hormonalnej, a także niezazywanie innych leków lub palenie tytoniu. Próbkę krwi na heparynę były uzyskiwane co dwa tygodnie przez dwa miesiące, zawsze w tych samych warunkach. GA mierzono testem Lucica®GA-L z użyciem analizatora biochemicznego; oznaczano także poziom FA i stężenie albuminy. Po statystycznej analizie wyników okazało się, że GA ma niższy (1,7%), w porównaniu do FA (2,8%) i HbA1c (2,4%), współczynnik zmienności analitycznej. Wartości wskaźników wewnątrzosobniczej zmienności biologicznej (CV_w) zaobserwowane w badaniu wynosiły: dla albuminy ludzkiej – 2,3%, FA – 2,3%, GA – 2,1%, a międzyosobniczej (CV_c) odpowiednio: 2,9, 6,3 i 10,6%. Błąd całkowity i niedokładność metody były bardziej rygorystyczne dla GA niż podawane w internetowych bazach danych [64]. Wartość CV_w oraz optymalna jakość metody analitycznej oznaczania GA pozwalają, według autorów, na rekomendację wprowadzenia tego testu do rutynowej diagnostyki laboratoryjnej w celu kontroli glikemii.

Dzięki temu, że wynik pomiaru GA wyliczany jest w oparciu o stosunek GA/albumina, nie jest on zakłócony przez stężenie albuminy w osoczu. Jest to znacząca różnica w porównaniu do FA, której stężenie w znacznej mierze zależy od stężenia białek w osoczu [21].

ALBUMINA GLIKOWANA A HEMOGLOBINA GLIKOWANA

Pomiar hemoglobiny glikowanej jest obecnie złotym standardem w kontroli wyrównania cukrzycy. Parametr jest oznaczany również w polskich laboratoriach diagnostycznych w celu monitorowania leczenia cukrzycy. Według autorów japońskich GA przy wartości odcinającej 15,7% (analiza krzywej ROC) może wykrywać cukrzycę z 73,3% czułością i 80,01% swoistością [66], zaś według autorów chińskich wartość odcinająca do wykrywania cukrzycy to 16,6%, przy której czułość wynosi 71,8%, a swoistości 87,4% [68].

Mimo wielu zalet, oznaczanie HbA1c ma ograniczoną wartość w monitorowaniu leczenia wczesnych stadiów rozwoju cukrzycy, w monitorowaniu powikłań makro- i mikronaczyniowych oraz w cukrzycy ciężarnych. Ponadto, stężenia glikemii na czczo i poposiłkowej lepiej korelują z GA niż z HbA1c, co wskazuje, że u pacjentów z wahającymi się wartościami glikemii GA jest bardziej



użytecznym wskaźnikiem niż HbA1c [21]. Może być również użyteczna do potwierdzenia skuteczności leczenia lub potrzeby jego zmiany [66]. Pogorszenie glikemii zdarza się często u pacjentów z cukrzycą po hospitalizacji (u około 1/3 z nich). U chorych, dla których w czasie hospitalizacji przeprowadzono program edukacyjny, mówiący o właściwym trybie życia i sposobie leczenia, potwierdzono lepszą kontrolę glikemii mierzoną poziomem GA, a nie HbA1c [34]. Oznaczanie GA jest również przydatne w sytuacjach, gdy nie dysponuje się pełną krwią, jak to jest wymagane dla HbA1c [51].

Użyteczne diagnostycznie okazało się także wprowadzenie współczynnika GA/HbA1c, który jest znacząco wyższy w cukrzycy typu 1 w stosunku do typu 2. Lepiej odzwierciedla zmienność glikemii we krwi pacjentów z typem 1 cukrzycy, określaną jako piorunujący (FT1DM, fulminant type 1 diabetes mellitus), w którym skuteczniej zapowiada pojawienie się powikłań mikronaczyniowych, niż samo oznaczanie HbA1c [31]. Duże wahania glikemii przyspieszają glikację albuminy, jednocześnie zmniejszając okres półtrwania hemoglobiny, co może zwiększać wartość tego wskaźnika. U chorych na cukrzycę typu 2 współczynnik GA/HbA1c jest wyższy u tych leczonych insuliną w stosunku do leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub dietą [21].

Wskaźnik GA/HbA1c jest związany z wydzielaniem insuliny, ale nie z insulinoopornością. Mówi o tym brak korelacji między GA/HbA1c, a wskaźnikiem HOMAIR (homeostatic model assessment insulin resistance). Podwyższona wartość współczynnika GA/HbA1c może być dla lekarza wskazówką w interpretacji poposiłkowych wahań stężenia glukozy we krwi, które są wyrazem pogarszającej się funkcji wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki [20]. Niedawno potwierdzono, że spadek funkcji wydzielniczej komórek beta trzustki, określony indeksem PCRI (stosunek immunoreaktywności C-peptydu do glikemii poposiłkowej) u chorych na cukrzycę typu 2, jest związany z utrzymującym się wysokim stosunkiem GA/HbA1c. W badaniach prospektywnych (okres obserwacji 2 lata) oprócz indeksu PCRI ze wskaźnikiem GA/HbA1c korelowały: wiek, BMI, wyjściowe poziomy GA i HbA1c, eGFR i leczenie insuliną [47].

U wszystkich kobiet w ciąży przeprowadza się obecnie badania przesiewowe w celu wykluczenia cukrzycy ciężazowej oznaczając HbA1c. W ciąży fizjologicznej poziom HbA1c spada w drugim trymestrze, po czym rośnie w trzecim, co ma związek z niedoborem żelaza u większości ciężarnych w tym czasie i spadkiem stężenia hemoglobiny we krwi [17]. Natomiast poziom GA nie zmienia się podczas ciąży, co powoduje, że stosunek GA/HbA1c może być obniżony u kobiet ciężarnych z cukrzycą w porównaniu do nieciężarnych [15]. Poziom GA może jednak być obniżony także u ciężarnych bez cukrzycy, ale z proteinurią czy otyłością [17].

Pisano również o wysokim współczynniku GA/HbA1c u kobiet z FT1DM zapoczątkowaną w czasie ciąży w sto-

sunku do kobiet ciężarnych z typem 2 cukrzycy [25]. Ten typ cukrzycy ma gwałtowny początek i rozwija się przez prawie całkowite zniszczenie komórek beta wysp trzustki, dlatego powinien być jak najszybciej wykrywany i leczony, ponieważ rozwój choroby wpływa nie tylko na matkę, ale również na dziecko i jest związany z wysokim ryzykiem poronienia. Niedobór żelaza w tej grupie chorych nie jest istotny dla wartości współczynnika GA/HbA1c. Jeśli wartość HbA1c jest niższa niż 8,9%, a jednocześnie współczynnik GA/HbA1c jest wyższy niż 3,0 u pacjentek z cukrzycą zapoczątkowaną w czasie ciąży, to podejrzewać można wystąpienie FT1DM. Obserwacja ta jest o tyle istotna, że u części pacjentów z tym typem 1 cukrzycy w chwili jej zapoczątkowania wzrost stężenia glukozy we krwi bywa łagodny [26]. Jednoczesne oznaczanie stosunku GA/HbA1c i wskaźnika FCPR (fasting C-peptide immuno-reactivity index), mówiącego o immunoreaktywności peptydu C w stosunku do stężenia glukozy we krwi na czczo, okazało się pomocne przy rozpoznawaniu choroby z wysokim ryzykiem zmienności glikemii, a łączna interpretacja wyników oznaczania: GA, HbA1c, stężenia glukozy na czczo i FCPR cechowała się lepszą czułością i swoistością diagnostyczną niż pojedyncze oznaczenia, niezależnie od typu cukrzycy lub funkcjonowania komórek beta wysp trzustki [39].

Upośledzona tolerancja glukozy lub jawna cukrzyca często rozwija się także w przebiegu przewlekłych chorób wątroby, takich jak stan zapalny lub marskość. Zaburzeniom funkcji wątroby towarzyszy spadek syntezy albuminy i spadek tempa jej obrotu metabolicznego w organizmie. Przedłużony czas obecności albuminy w surowicy powoduje wzmożoną glikację i wyższy wzrost poziomu GA niż glikemii mierzonej stężeniem glukozy, podczas gdy poziom HbA1c spada z powodu skróconej żywotności erytrocytów, co jest związane z hipersplenizmem występującym u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby. Z powyższego wynika, że oba ww. markery w tych przypadkach nie odzwierciedlają glikemii wiarygodnie. Współczynnik GA/HbA1c jest wyższy w grupie chorych z zaburzeniami funkcji wątroby, nie jest to jednak związane ze stężeniem glukozy we krwi, ale z parametrami funkcji wątroby (m.in. z poziomem cholinesterazy i liczbą płytek krwi) [24]. Ostatnio zaobserwowano, że współczynnik GA/HbA1c wzrasta progresywnie w stosunku do stopnia włóknienia wątroby (skala METAVIR) u pacjentów HBV-pozytywnych. Autorzy sugerują, że parametr ten jest potencjalnym metabolicznym biomarkerem przewlekłych chorób wątroby [10].

KLINICZNE ZNACZENIE OZNACZANIA GLIKOWANEJ ALBUMINY

Stany kliniczne, w których rekomenduje się oznaczanie GA to według Koga i wsp. [23]:

- potrzeba szybkiej poprawy kontroli glikemicznej u chorych na cukrzycę,
- rozpoznawanie pacjentów z cukrzycą typu 1, określaną jako piorunującą,

- monitorowanie insulinoterapii,
- poposiłkowa hiperglikemia (np. po gastrektomii) lub po leczeniu lekami ją wywołującymi,
- anemia hemolityczna, po krwotokach, transfuzji itp.,
- niedobory żelaza, w tym anemia hemolityczna i jej leczenie,
- występowanie wariantów hemoglobiny,
- przewlekłe choroby nerek, szczególnie u chorych dializowanych,
- marskość wątroby,
- ciąża i okres premenopauzalny.

Wszystkie te wymienione stany kliniczne szczegółowo opisano w zacytowanej pracy, dlatego w tym opracowaniu przedstawiono jedynie użyteczność diagnostyczną oznaczania GA w makroangiopatii, mikroangiopatii, chorobach nerek oraz cukrzycy ciężarnych.

GA A POWIKŁANIA MAKRONACZYNIOWE W CUKRZYCY

Makroangiopatii cukrzycowej, związanej ze zwiększoną śmiertelnością, towarzyszy nasilony i przyspieszony proces aterosklerozy, stąd zwiększona potrzeba utrzymania u chorych z tymi powikłaniami prawidłowej glikemii. Potwierdzona jest również teza, że istnieje związek między poziomem GA a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, np. hs-CRP (białko C-reaktywne oznaczane metodą ultraczują), parametrami gospodarki

lipidowej, nadciśnieniem czy paleniem tytoniu [44]. Przegląd wyników badań z ostatnich 2 lat, dotyczących związku GA z chorobami sercowo-naczyniowymi, przedstawiono w tabeli 1.

Podsumowując wyniki zawarte w tabeli, dotyczące głównie cukrzycy typu 2, można stwierdzić, że potwierdzają one związek GA z miażdżycą, a co za tym idzie chorobami sercowo-naczyniowymi i ich progresją. Uważa się, że GA jest użytecznym wskaźnikiem ryzyka powikłań makronaczyniowych w cukrzycy typu 2 i powinna być oznaczana w ramach rutynowej diagnostyki medycznej [13]. Jednak Nathan i wsp. [36] omawiając wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że ryzyko progresji chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1 najlepiej odzwierciedla poziom HbA1c, natomiast uwzględnienie w ocenie GA i HbA1c zwiększa szansę wykrycia powikłań mikronaczyniowych cukrzycy (retinopatii i nefropatii). Ogólnie przeważa pogląd, że najlepiej jest oznaczać obydwie ww. biomarkery w celu określenia ryzyka powikłań naczyniowych cukrzycy i oceny ich progresji [65].

GA A POWIKŁANIA MIKRONACZYNIOWE CUKRZYCY

Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań, dotyczących związku GA z powikłaniami mikronaczyniowymi cukrzycy, zebrano w tabeli 2.

Tabela 1. Glikowana albumina w powikłaniach makronaczyniowych cukrzycy typu 2

Badane parametry i pacjenci	Obserwacje i wnioski [piśmiennictwo]
Oznaczono poziom GA i HbA1c oraz IMT tętnicy szyjnej, w trzecim i szóstym miesiącu obserwacji u 218 pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyodrębniono grupę 77 chorych z progresją IMT (grupa I) oraz 141 bez progresji (grupa II)	Potwierdzono użyteczność GA jako wskaźnika glikemii i wysoką korelację z HbA1c ($r=0,744$, $p<0,001$). Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że poziom GA oraz stosunek GA/HbA1c są silnie skorelowane z miażdżycą tętnic szyjnych w grupie I i przepowiadają progresję IMT, niezależnie od innych czynników ryzyka miażdżycy [55]
U chorych na cukrzycę typu 2 z angiograficznie udokumentowanymi patologiami tętnic wieńcowych (n=664) i bez (n=165) w surowicy krwi oznaczano poziom GA i HbA1c	Poziom GA był istotnie wyższy u chorych z zaburzeniami w tętnicach wieńcowych (stenoza o średnicy >70%) w stosunku do chorych bez takich zaburzeń, podczas gdy poziom HbA1c był podobny. GA jest lepszym biomarkerem określającym zaawansowanie zaburzeń tętnic wieńcowych niż HbA1c u chorych na cukrzycę typu 2 [54]
U pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=317) oraz bez cukrzycy, ale ze stabilną dławicą piersiową (n=117) i angiograficznie stwierdzoną całkowitą okluzją co najmniej jednego dużego naczynia wieńcowego oznaczano poziom GA i HbA1c	U chorych na cukrzycę jedynie poziom GA, a nie HbA1c korelował ujemnie ze wskaźnikiem Rentropa, określającym stopień kolateralizacji naczyń wieńcowych. Poziom GA > 18,3% jest niezależnym wskaźnikiem kolateralizacji naczyń wieńcowych u chorych na cukrzycę ze stabilną dławicą piersiową i chroniczną całkowitą ich okluzją w porównaniu do HbA1c [53]
U chorych na cukrzycę typu 2 oceniano ultrasonograficznie obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych (n=236) oraz oznaczono: stężenie glukozy na czczo, poziom HbA1c i GA	U pacjentów, u których stwierdzono obecność blaszek miażdżycowych (n=154) poziom GA był wyższy niż u tych bez blaszek (n=82). Ani poziom glukozy, ani HbA1c nie różniły się istotnie dla ww. grup. Pozytywna korelacja między poziomem GA we krwi a występowaniem blaszek miażdżycowych wskazuje na jej użyteczność w przepowiadaniu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę [49]
U 1575 ochotników populacji japońskiej oznaczono: stężenie glukozy na czczo, HbA1c, GA, hs-CRP oraz parametry gospodarki lipidowej, a także stan tętnic szyjnych metodą ultrasonograficzną	Poziom GA > 15,5% w surowicy korelował pozytywnie z HbA1c, hs-CRP oraz IMT ($p<0,001$), szczególnie u otyłych osób. GA może być użytecznym markerem określającym ryzyko arteriosklerozy w rutynowych badaniach medycznych [13]

GA - glikowana albumina; HbA1c - frakcja A1c glikowanej hemoglobiny; IMT - grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, intima-media thickness) tętnicy szyjnej; hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczone wysokoczułym testem.



Tabela 2. Glikowana albumina w mikronaczyniowych powikłaniach cukrzycy

Badani pacjenci i parametry	Obserwacje i wnioski [piśmiennictwo]
U pacjentów populacji chińskiej z cukrzycą typu 2 (n=2009) analizowano związek między występowaniem i stopniem zaawansowania retinopatii, potwierdzonej w badaniu oftalmologicznym u 29,7% pacjentów, a parametrami biochemicznymi oznaczanymi we krwi, w tym HbA1c i GA	Zaobserwowano pozytywną korelację między rozwojem retinopatii a czasem trwania choroby, ciśnieniem krwi, HbA1c, GA, dobowym wydalaniem albuminy z moczem, obwodową arteriosklerozą, anemią oraz nefro- i neuropatią. Ujemna korelacja dotyczyła C-peptydu i GFR. Monitorowanie terapii badanymi parametrami przyczyni się do lepszej prewencji i leczenia retinopatii cukrzycowej [16]
W randomizowanym badaniu u chorych na cukrzycę typu 2, w 3 wyselekcjonowanych grupach liczących po 75 osób (nieskutecznie leczonych, skutecznie leczonych oraz zdrowych) oznaczano poziom GA, stężenie kreatyniny w surowicy oraz mikroalbuminurię w porannym moczu	Stwierdzono najwyższe wartości dla wszystkich badanych parametrów w grupie chorych nieskutecznie leczonych oraz wysoką korelację między stężeniem GA i mikroalbuminurią a czasem trwania cukrzycy (p<0,0001). Regularne, comiesięczne oznaczanie GA i mikroalbuminurii, obok oznaczania HbA1c, może pomóc w skutecznym leczeniu cukrzycy i zapobieganiu nefropatii [28]
U chorych na cukrzycę typ 1 lub 2 (n=968) oraz osób bez cukrzycy (n=11348) oznaczano poziom GA i FA i określano związek z ryzykiem wystąpienia cukrzycy, retinopatii i przewlekłej choroby nerek i porównywano z HbA1c. Pacjenci byli monitorowani przez dwie dekady	HbA1c przewyższała GA i FA w prognozowaniu pojawienia się cukrzycy. Zarówno GA jak i FA wzrastały z występowaniem cukrzycy i pojawieniem się powikłań mikronaczyniowych (p<0,001), jednakże wartość progностyczna była porównywalna z HbA1c [52]

GA – glikowana albumina; FA – fruktozamina; HbA1c – frakcja A1c glikowanej hemoglobiny; GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego.

Jak widać z tabeli brak jest badań, które wskazywałyby na większą użyteczność oznaczania GA w stosunku do HbA1c w wykrywaniu i monitorowaniu terapii retinopatii, czy nefropatii cukrzycowej, nazywanej chorobą nerek zapoczątkowaną cukrzycą [7]. Wartość progностyczna wystąpienia mikroangiopatii u chorych na cukrzycę, oceniana pomiarem GA jest porównywalna z wartością ocenianą pomiarem HbA1c.

GA A CHOROBY NEREK

Istotną korelację między GA a glikemią, mierzoną stężeniem glukozy na czczo, opisano w 2012 r. u chorych na cukrzycę z ciężką postacią przewlekłej choroby nerek (stadia 4 i 5). Jako parametr niezależny od okresu półtrwania erytrocytów, czy stosowania środków stymulujących erytropoetynę, GA przedstawiana jest przez autorów jako dokładniejszy wskaźnik glikemii w tej grupie chorych niż HbA1c. Badana grupa liczyła jednak tylko 25 osób, co ogranicza wartość diagnostyczną wyciąganych wniosków [60].

Aktualny stan badań naukowych dotyczących znaczenia oznaczania GA w porównaniu do innych parametrów glikemii u chorych z przewlekłymi chorobami nerek, do których należy także ta zapoczątkowana cukrzycą, omówiono w pracy poglądowej z bieżącego roku [56]. Autorzy uważają, że zbyt mała liczba obserwacji, szczególnie tych dotyczących stosowania oznaczeń GA do monitorowania terapii chorych z chorobami nerek i cukrzycą, nie upoważnia do rekomendowania tego parametru zamiast oznaczania HbA1c w tej grupie pacjentów. To samo dotyczy chorych leczonych preparatami żelaza lub erytropoetyną. Zaleca się oznaczanie HbA1c w połączeniu z GA lub FA [29].

Ważnym aspektem dotyczącym chorób nerek jest leczenie za pomocą dializoterapii. Istnieją doniesienia

mówiące o tym, że hemodializa nie wpływa na poziom GA i przy stosowaniu tego rodzaju leczenia jest lepszym wskaźnikiem glikemii niż HbA1c [48]. U hemodializowanych chorych z końcowym stadium niewydolności nerek proponuje się oznaczanie GA wraz z pomiarem glukozy jeden raz na kwartał [11]. GA ma także lepiej niż HbA1c przepowiadać czas hospitalizacji dializowanych chorych na cukrzycę [35], zaś wzrost poziomu GA >25% zwiększa ryzyko związane z ogólną śmiertelnością oraz śmiertelnością wywołaną chorobami sercowo-naczyniowymi w populacji hemodializowanych chorych na cukrzycę typu 2 [18]. Nie wszyscy badacze podzielają jednak opinię o wyższości oznaczania GA nad HbA1c u chorych z zaawansowaną nefropatią. Kalantar-Zadeh za niekwestionowany złoty standard glikemii u chorych dializowanych uważa oznaczanie HbA1c [19].

Wzrost stężenia GA w osoczu krwi jest opisywany również jako wartościowy i niezależny czynnik ryzyka ostrej niewydolności nerek indukowanej radiologicznymi środkami kontrastowymi. U chorych na cukrzycę typu 2 z umiarkowaną niewydolnością nerek, poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej – PCI, zaobserwowano dodatnią korelację poziomu GA z parametrami funkcji nerek i większą wartość predykcyjną GA wystąpienia ostrego uszkodzenia tego narządu w porównaniu do oznaczenia stężenia glukozy na czczo czy HbA1c [8].

GA A CUKRZYCA CIĘŻARNYCH I NOWORODKOWA

Jednym z powikłań, które mogą wystąpić u kobiet ciężarnych jest cukrzyca ciążowa (GDM, gestational diabetes mellitus). Jej występowanie wiąże się z upośledzoną sekrecją insuliny (zwłaszcza we wczesnym okresie choroby) oraz narastającą insulinoopornością [41]. Stąd też szczegółowe zalecenia dotyczące monitorowania glikemii w czasie ciąży, co ma zapobiec komplikacjom oko-

łoporodowym. W przypadku anemii z niedoboru żelaza w drugim trymestrze ciąży poziom hemoglobiny glikowanej ulega obniżeniu, w trzecim zaś – podwyższeniu, o czym wspomniano już wcześniej. Stężenie glikowanej albuminy nie podlega takim zmianom, a dodatkowo odzwierciedla glikemę z krótszego okresu czasowego niż HbA1c, co jest bardziej odpowiednie dla stosunkowo niedługiego i ograniczonego okresu ciąży. GA uważana jest za użyteczny marker kontroli glikemii u kobiet ciężarnych. Zakres wartości w ciąży fizjologicznej dla populacji japońskiej określono na 11,5-15,7% [17].

Bardziej złożonym problemem jest monitorowanie leczenia cukrzycy ciążowej ze względu na wzrastającą insulinoporność, jak i upośledzoną sekrecję insuliny u tych kobiet. Zaobserwowano ujemną korelację między poziomem GA a wskaźnikiem HOMA-IR (wskaźnik insulinoporności) oraz HOMA%beta (wskaźnik sekrecji insuliny). Pomimo to, w porównaniu do HbA1c, GA ściślej korelowała z poziomem glukozy na czczo i poposiłkowym. Autorzy przytoczonych badań sugerują, że GA może być lepszym wskaźnikiem monitorowania glikemii w przypadku GDM leczonej dietą lub insuliną [41].

Należy wspomnieć także o badaniach dotyczących oznaczania GA u dzieci z cukrzycą noworodkową (NDM, neonatal diabetes mellitus). Choroba występuje rzadko. Jest rozpoznawana w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia i charakteryzuje się niekontrolowaną hiperglikemią,

a klinicznie m.in. zahamowaniem wzrostu płodu. Obecność hemoglobiny płodowej HbF u noworodków wpływa na dokładność oznaczenia HbA1c, dlatego u tych pacjentów glikowana hemoglobina może nie być dobrym markerem kontroli glikemii. HbF nie ma wpływu na poziom GA i może być wskaźnikiem glikemii u noworodków, jednak pod warunkiem uwzględnienia czasu życia (miesiące) i jego wpływu na stężenie albuminy w osoczu krwi. Stężenie GA u noworodków jest niższe niż u dzieci z cukrzycą [57].

OGRODNICZENIA STOSOWANIA GA JAKO WSKAŹNIKA GLIKEMII

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że oznaczanie GA może stać się przydatnym wskaźnikiem wypełniającym lukę diagnostyczną między krótko- a długoterminowym wyrównaniem cukrzycy w praktyce klinicznej. Ma jednak także swoje ograniczenia związane ze zmianami w obrocie metabolicznym albuminy. Zawyżone wartości wystąpić mogą w hipotyreozie i marskości wątroby, zaś obniżone w hipotyreozie, zespole Cushinga i leczeniu glikokortykosteroidami, zespole nefrotycznym, otyłości czy paleniu tytoniu, hiperurykemii i hipertriglicerydemii, niealkoholowym stłuszczeniu wątroby z dużą aktywnością aminotransferazy alaninowej, w cukrzycy noworodkowej [23,24]. Ujemny wpływ parametrów otyłości (BMI, masa tłuszczowa, trzewna tkanka tłuszczowa) na poziom GA obserwowany u chorych na cukrzycę, potwierdzony został dla populacji chińskiej z prawidłową tolerancją glukozy [61].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abidin D., Liu L., Dou C., Datta A., Yuan C.: An improved enzymatic assay for glycated serum protein. *Anal. Methods*, 2013; 5: 2461-2469
- [2] Anguizola J., Matsuda R., Barnaby O.S., Hoy K.S., Wa C., DeBolt E., Koke M., Hage D.S.: Review: Glycation of human serum albumin. *Clin. Chim. Acta*, 2013; 425: 64-76
- [3] Ansari N.A., Dash D.: Amadori glycated proteins: role in production of autoantibodies in diabetes mellitus and effect of inhibitors on non-enzymatic glycation. *Aging Dis.*, 2013; 4: 50-56
- [4] Arasteh A., Farahi S., Habibi-Rezaei M., Moosavi-Movahedi A.A.: Glycated albumin: an overview of the *in vitro* models of an *in vivo* potential disease marker. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2014; 13: 49
- [5] Baraka-Vidot J., Guerin-Dubourg A., Dubois F., Payet B., Bourdon E., Rondeau P.: New insights into deleterious impacts of *in vivo* glycation on albumin antioxidant activities. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830: 3532-3541
- [6] Cohen M.P.: Clinical, pathophysiological and structure/function consequences of modification of albumin by Amadori-glucose adducts. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830: 5480-5485
- [7] Czekalski S.: Nefropatia cukrzycowa czy cukrzycowa choroba nerek? *Forum Nefrol.*, 2008; 1: 53-56
- [8] Ding F.H., Lu L., Zhang R.Y., Zhu T.Q., Pu L.J., Zhang Q., Chen Q.J., Hu J., Yang Z.K., Shen W.F.: 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: 369-373
- [9] Dingari N.C., Horowitz G.L., Kang J.W., Dasari R.R., Barman I.: Raman spectroscopy provides a powerful diagnostic tool for accurate determination of albumin glycation. *PLoS One*, 2012; 7: e32406
- [10] Enomoto H., Aizawa N., Nakamura H., Sakai Y., Iwata Y., Tanaka H., Ikeda N., Aoki T., Yuri Y., Yoh K., Hashimoto K., Ishii A., Takashima T., Iwata K., Saito M. i wsp.: An increased ratio of glycated albumin to HbA1c is associated with the degree of liver fibrosis in hepatitis B virus-positive patients. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2014, 2014: 351396
- [11] Freedman B.I.: A critical evaluation of glycated protein parameters in advanced nephropathy: a matter of life or death. Time to dispense with the hemoglobin A1C in end-stage kidney diseases. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1621-1624
- [12] Furusyo N., Hayashi J.: Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830: 5509-5514
- [13] Furusyo N., Koga T., Ai M., Otokozawa S., Kohzuma T., Ikezaki H., Shaefer E.J., Hayashi J.: Plasma glycated albumin level and atherosclerosis: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Int. J. Cardiol.*, 2013; 167: 2066-2072
- [14] Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J.E.: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014; 103: 137-149
- [15] Hashimoto K., Osugi T., Noguchi S., Morimoto Y., Wasada K., Imai S., Waguri M., Toyoda R., Fujita T., Kasayama S., Koga M.: A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*, 2010; 33: 509-511
- [16] He B.B., Wei L., Gu Y.J., Han J.F., Li M., Liu Y.X., Bao Y.Q., Jia W.P.:



- Factors associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Endocrinol.*, 2012; 2012: 157940
- [17] Hiramatsu Y., Shimizu I., Omori Y., Nakabayashi M., JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group: Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr. J.*, 2012; 59: 145-151
- [18] Isshiki K., Nishio T., Isono M., Makiishi T., Shikano T., Tomita K., Nishio T., Kanasaki M., Maegawa H., Uzu T.: Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis: evaluation of a target level for improving survival. *Ther. Apher. Dial.*, 2014; 18: 434-442
- [19] Kalantar-Zadeh K.: A critical evaluation of glycated protein parameters in advanced nephropathy: a matter of life or death. A1C remains the gold standard outcome predictor in diabetic dialysis patients. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1625-1628
- [20] Kim D., Kim K.J., Huh J.H., Lee B.W., Kang E.S., Cha B.S., Lee H.C.: The ratio of glycated albumin to glycated haemoglobin correlates with insulin secretory function. *Clin. Endocrinol.*, 2012; 77: 679-683
- [21] Kim K.J., Lee B.W.: The roles of glycated albumin as intermediate glycation index and pathogenic protein. *Diabetes Metab. J.*, 2012; 36: 98-107
- [22] Knapik-Kordecka M., Piwowar A., Żurawska-Płaksej E., Warwas M.: Albumina modyfikowana niedokrwieniem - specyficzny marker w diagnostyce kardiologicznej? *Wiad. Lek.*, 2008; 61: 263-268
- [23] Koga M.: Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin. Chim. Acta*, 2014; 433: 96-104
- [24] Koga M., Kasayama S.: Clinical impact of glycated albumin as another glycaemic control marker. *Endocr. J.*, 2010; 57: 751-762
- [25] Koga M., Murai J., Saito H., Kasayama S., Imagawa A., Hanafusa T., Kobayashi T., Japan Diabetes Society's Committee on Research on Type 1 Diabetes: Serum glycated albumin to haemoglobin A_{1c} ratio can distinguish fulminant type 1 diabetes mellitus from type 2 diabetes mellitus. *Ann. Clin. Biochem.*, 2010, 47, 313-317
- [26] Koga M., Shimizu I., Murai J., Saito H., Kasayama S., Kobayashi T., Imagawa A., Hanafusa T., Members of the Japan Diabetes Society's Committee of Research on Type 1 Diabetes Mellitus: The glycated albumin to HbA_{1c} ratio is elevated in patients with fulminant type 1 diabetes mellitus with onset during pregnancy. *J. Med. Invest.*, 2013; 60: 41-45
- [27] Kohzuma T., Yamamoto T., Uematsu Y., Shihabi Z.K., Freedman B.I.: Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2011; 5: 1455-1462
- [28] Kondaveeti S.B., D K., Mishra S., Kumar R.A., Shaker I.A.: Evaluation of glycated albumin and microalbuminuria as early risk markers of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2013; 7: 1280-1283
- [29] Konya J., Ng J.M., Cox H., Cooke M., Lewis N., Bhandari S., Atkin S.L., Kilpatrick E.S.: Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment. *Diabet. Med.*, 2013; 30: 1250-1254
- [30] Kouzuma T., Usami T., Yamakoshi M., Takahashi M., Imamura S.: An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin. Chim. Acta*, 2002; 324: 61-71
- [31] Matsumoto H., Murase-Mishiba Y., Yamamoto N., Sugitatsu-Nakatsukasa S., Shibasaki S., Sano H., Terasaki J., Imagawa A., Hanafusa T.: Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio is a sensitive indicator of blood glucose variability in patients with fulminant type 1 diabetes. *Intern. Med.*, 2012; 51: 1315-1321
- [32] Montagnana M., Paleari R., Danese E., Salvagno G.L., Lippi G., Guidi G.C., Mosca A.: Evaluation of biological variation of glycated albumin (GA) and fructosamine in healthy subjects. *Clin. Chim. Acta*, 2013; 423: 1-4
- [33] Mosca A., Lapolla A., Gillery P.: Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013; 51: 753-766
- [34] Murai J., Soga S., Saito H., Koga M.: Usefulness of glycated albumin for early detection of deterioration of glycaemic control state after discharge from educational admission. *Endocr. J.*, 2013; 60: 409-413
- [35] Murea M., Moran T., Russell G.B., Shihabi Z.K., Byers J.R., Andries L., Bleyer A.J., Freedman B.I.: Glycated albumin, not hemoglobin A1c, predicts cardiovascular hospitalization and length of stay in diabetic patients on dialysis. *Am. J. Nephrol.*, 2012; 36: 488-496
- [36] Nathan D.M., McGee P., Steffes M.W., Lachin J.M., and the 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: 282-290
- [37] Nathan D.M., Steffes M.W., Sun W., Rynders G.P., Lachin J.M.: Determining stability of stored samples retrospectively: the validation of glycated albumin. *Clin. Chem.*, 2011; 57: 286-290
- [38] Nayak A.U., Nevill A.M., Bassett P., Singh B.M.: Association of glycation gap with mortality and vascular complications in diabetes. *Diabetes Care*, 2013; 36: 3247-3253
- [39] Ogawa A., Hayashi A., Kishihara E., Yoshino S., Takeuchi A., Shichiri M.: New indices for predicting glycaemic variability. *PLoS One*, 2012; 7: e46517
- [40] Ottagiri M., Chuang V.T.: Pharmaceutically important pre- and posttranslational modifications on human serum albumin. *Biol. Pharm. Bull.*, 2009; 32: 527-534
- [41] Pan J., Zhang F., Zhang L., Bao Y., Tao M., Jia W.: Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2013; 121: 252-256
- [42] Piwowar A.: Aspekty biochemiczne i kliniczne zaawansowanych produktów utlenienia białek w chorobach nerek i zaburzeniach metabolicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 179-190
- [43] Płaczkowska S., Kokot I., Siemsa J., Płosa J., Pawlik-Sobecka L., Piwowar A.: Kliniczna użyteczność oznaczeń hemoglobiny glikowanej. *Family Med. Prim. Care Rev.*, 2014; 16: 57-62
- [44] Pu L.J., Lu L., Xu X.W., Zhang R.Y., Zhang Q., Zhang J.S., Hu J., Yang Z.K., Ding F.H., Chen Q.J., Lou S., Shen J., Fang D.H., Shen W.F.: Value of serum glycated albumin and high-sensitivity C-reactive protein levels in the prediction of presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2006; 5: 27
- [45] Rondeau P., Bourdon E.: The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*, 2011; 93: 645-658
- [46] Roohk H.V., Zaidi A.R.: A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2008; 2: 1114-1121
- [47] Saisho Y., Tanaka K., Abe T., Kawai T., Itoh H.: Lower beta cell function relates to sustained higher glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.*, 2014; 61: 149-157
- [48] Sany D., Elshahawy Y., Anwar W.: Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycaemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2013; 24: 260-273
- [49] Sato Y., Nagao M., Asai A., Nakajima Y., Takaya M., Takeichi N., Takemitsu S., Sudo M., Kano-Wakakuri T., Ishizaki A., Harada T., Tanimura-Inagaki K., Okajima F., Tamura H., Sugihara H., Oikawa S.: Association of glycated albumin with the presence of carotid plaque in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.*, 2013; 4: 634-639
- [50] Schalkwijk C.G., Miyata T.: Early- and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: search for therapeutics. *Amino Acids*, 2012; 42: 1193-1204

- [51] Selvin E., Francis L.M., Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Coresh J., Brancati F.L., Steffes M.W.: Nontraditional markers of glycemia. Associations with microvascular conditions. *Diabetes Care*, 2011; 34: 960-967
- [52] Selvin E., Rawlings A.M., Grams M., Klein R., Sharrett A.R., Steffes M., Coresh J.: Fructosamine and glycated 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: 279-288
- [53] Shen Y., Lu L., Ding F.H., Sun Z., Zhang R.Y., Zhang Q., Yang Z.K., Hu J., Chen Q.J., Shen W.F.: Association of increased serum glycated albumin level with low coronary collateralization in type 2 diabetic patients with stable angina and chronic total occlusion. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 165
- [54] Shen Y., Pu L.J., Lu L., Zhang Q., Zhang R.Y., Shen W.F.: Glycated albumin is superior to hemoglobin A_{1c} for evaluating the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Cardiology*, 2012; 123: 84-90
- [55] Song S.O., Kim K.J., Lee B.W., Kang E.S., Cha B.S., Lee H.C.: Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2012; 225: 450-455
- [56] Speckaert M., Van Biesen W., Delanghe J., Slingerland R., Wiecek A., Heaf J., Drechsler C., Lacatus R., Vanholder R., Nistor I., and for the European Renal Best Practice Guideline Development Group on Diabetes and Advanced CKD: Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014; 29: 2167-2177
- [57] Suzuki S., Koga M.: Glycemic control indicators in patients with neonatal diabetes mellitus. *World J. Diabetes*, 2014; 5: 198-208
- [58] Sztęfko K.: Hemoglobina glikowana – problemy analityczne. *Diagn. Lab.*, 2012; 48: 303-311
- [59] True M.W.: Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2009; 3: 743-747
- [60] Vos F.E., Schollum J.B., Coulter C.V., Manning P.J., Duffull S.B., Walker R.J.: Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology*, 2012; 17: 182-188
- [61] Wang F., Ma X., Hao Y., Yang R., Ni J., Xiao Y., Tang J., Bao Y., Jia W.: Serum glycated albumin is inversely influenced by fat mass and visceral adipose tissue in Chinese with normal glucose tolerance. *PLoS One*, 2012; 7: e 51098
- [62] Watano T., Sasaki K., Omoto K., Kawano M.: Stability of stored samples for assays of glycated albumin. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2013; 101: e1-e2
- [63] Weigl B.H., Drake J.K.: Developing an adaptable set of point-of-care diabetes screening technologies for low-resource settings. *Point of Care*, 2013; 12: 33-40
- [64] Westgard QC. www.westgard.com/biodatabase1.htm (21.04.2015)
- [65] Whaley-Connell A., Sowers J.R.: Implications for glucose measures in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Study. *Diabetes*, 2014; 63: 45-47
- [66] Yang C., Li H., Wang Z., Zhang W., Zhou K., Meng J., Zhao Y., Pan J., Lv X., Liang H., Jiang X.: Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. *Clin. Med.*, 2012; 12: 568-571
- [67] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetol. Klin.*, 2013; 2 (Supl. A): A3-A52
- [68] Zhang T., He H., Yang H.L., Huang H.J., Zhang M.F., An Z.M., Li S.Q.: Study of glycated albumin cut-off point in diabetes mellitus and impaired glucose regulation. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014; 45: 274-277

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.

