

Praktyczne zastosowanie u chorych na cukrzycę markerów wyrównania metabolicznego: HbA_{1c}, 1,5-anhydroglucytolu, białek glikowanych fruktozaminy i albuminy glikowanej

Lorena Alarcon-Casas Wright, MD, Irl B. Hirsch, MD

W SKRÓCIE

Artykuł przedstawia zalety i ograniczenia obecnie stosowanych markerów wyrównania metabolicznego w cukrzycy, zaliczając do nich HbA_{1c}, 1,5-anhydroglucytol, białka glikowane fruktozaminę i albuminę glikowaną. W artykule zaprezentowano konkretne problemy w postaci przypadków klinicznych i ich omówienia, które mają być wskazówką dla lekarzy, jak właściwie stosować markery wyrównania cukrzycy w praktyce klinicznej.

Częsta i precyzyjna ocena kontroli glikemii stanowi optymalny element opieki nad chorymi na cukrzycę. Biochemiczne markery wyrównania metabolicznego są ważnymi narzędziami stosowanymi w celu odpowiedzi na pytanie, czy kontrola metaboliczna jest utrzymywana u chorych we właściwym zakresie, co ważniejsze, są pośrednimi wskaźnikami pozwalającymi na ocenę i redukcję ryzyka przewlekłych powikłań cukrzycy. Poniżej przedstawiamy sytuacje kliniczne, w których nie należy stosować HbA_{1c}, a zamiast tego powinno się używać innych markerów wyrównania glikemii, pamiętając o ich szczególnych ograniczeniach.

Hemoglobina A_{1c}

Wzrost wartości „nietypowej” hemoglobiny u chorych na cukrzycę zaobserwowano po raz pierwszy w 1969 r.¹ Później wykazano, że w krwinkach czerwonych glukoza przyłącza się w pozycji α-aminowej łańcuchów β globiny (walina), tworząc związek aldoiminowy, czyli zasadę Schiffa. Proces ten może przebiegać następnie częściowo w sposób odwracalny do połączenia ketoaminowego, co skutkuje wytworzeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).^{2,3} W 1976 r. odnotowano, że wartość HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenia glukozy w poprzednich

tygodniach lub miesiącach, a jej powtarzane oznaczenie jest użyteczną metodą dokumentowania kontroli glikemii.⁴

Obecnie HbA_{1c} jest powszechnie stosowanym wskaźnikiem kontroli glikemii, uważanym wraz z samodzielną kontrolą glikemii przez American Diabetes Association (ADA) za podstawowy wskaźnik wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę.⁵ Wskaźnik ten dostarcza informacji o stopniu kontroli glikemii w poprzedzających 8-12 tygodniach wśród osób niebędących w ciąży.⁶ Ponieważ w wielu badaniach u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 poprawa kontroli glikemii wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem powikłań mikronaczyniowych, wartość HbA_{1c} stanowi pierwotny cel terapii chorych na cukrzycę.^{7,8}

Należy zauważyć, że użycie testów oznaczających HbA_{1c} w dwóch pierwszych głównych badaniach nie mogło być ekstrapolowane na inne badania ze względu na brak standaryzacji testów oznaczających HbA_{1c}. Obecnie program standaryzacji ograniczył potencjalne błędy techniczne, a sama standaryzacja staje się niemal powszechna.⁷

Poza znaczeniem standaryzacji należy pamiętać o sytuacjach klinicznych, w których wyznaczenie wartości HbA_{1c} może niezbyt dokładnie odzwierciedlać poziom kontroli glikemii w cukrzycy.

Średnie stężenie glukozy a zmienność stężeń glukozy

Ekspozycja na dysglikemię może, dla uproszczenia, być rozumiana jako funkcja kilku składowych, włączając w to po pierwsze czas trwania i nasilenie przewlekłej hiperglikemii

Lorena Alarcon-Casas Wright, MD, jest pracownikiem badawczym w Division of Metabolism, Endocrinology, and Nutrition, University of Washington i VA Puget Sound Health Care System w Seattle.
Irl B. Hirsch, MD, jest profesorem medycyny w Division of Metabolism, Endocrinology, and Nutrition, University of Washington, w Seattle.

TABELA 1. Najczęstsze źródła błędów w interpretacji markerów wyrównania metabolicznego

	Źródło błędu		
	HbA _{1c}	Białka glikowane	1,5-anhydroglucytol
Mechanizm	Sytuacje lub leczenie wpływające na czas przeżycia krwinek czerwonych	Sytuacje lub leczenie wpływające na metabolizm białek	Sytuacje lub leczenie wpływające na czynność nerek lub zmieniające próg nerkowy dla glukozy
Falszywie duże wartości	<ul style="list-style-type: none"> Niedobór żelaza Niedokrwistość Hemoglobinopatie Rasa: Afroamerykanie, Latynosi, Azjaci 	<ul style="list-style-type: none"> Niedoczynność tarczycy Marskość wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium 4 i 5 przewlekłej choroby nerek
Falszywie małe wartości	<ul style="list-style-type: none"> Hemoliza Retikulocytoza Hemoglobinopatie Po krwotoku lub po przetoczeniu krwi Leki: żelazo, erytropoetyna, dapson Mocznica Splenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoalbuminemia: enteropatia wysiękowa, zespół nerczycowy, niewydolność wątroby Nadczynność tarczycy Hiperurykemia Hipertriglicerydemia Niealkoholowe stłuszczenie wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża Przewlekła choroba wątroby Cukrzyca MODY spowodowana mutacją glukokinazy

i po drugie szybkie zmiany stężeń glukozy. Wartość HbA_{1c} u chorego z prawidłowym profilem morfologii krwi odzwierciedla średnie stężenie glukozy w poprzedzających 2-3 miesiącach. HbA_{1c} w tej sytuacji zależy głównie od pierwszego komponentu dysglikemii, tj. udziału hiperglikemii poposiłkowej i hiperglikemii na czczo.^{8,9}

Ostatnio przeprowadzone badania *in vitro*¹⁰⁻¹² oraz u ludzi^{13,14} wskazują na istotny udział drugiego komponentu w kształtowaniu wartości HbA_{1c}, tj. szybkich zmian stężeń glukozy wokół jej średniego stężenia (tj. wahania o charakterze hiperglikemii, ale również hipoglikemii) opisywanych jako zmienność stężeń glukozy. Zmienność stężeń glukozy może być ważnym czynnikiem ryzyka powikłań mikronaczyniowych wraz z wartością HbA_{1c} oraz podłożem genetycznym. Pozwala to zrozumieć, dlaczego u części chorych z tą samą wartością HbA_{1c} występują powikłania, a u części nie. W badaniu chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 z użyciem ciągłego monitorowania stężeń glukozy standardowe odchylenie (miara zmienności stężeń glukozy) nie wpływa na wartość HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2, ale wpływa u chorych na cukrzycę typu 1.¹⁵

Dlatego należy pamiętać, że wartość HbA_{1c} jest tylko grubym markerem dysglikemii. Ważne jest również uświadomienie sobie faktu, że hiperglikemia poposiłkowa nie jest równoważna ze zmiennością stężeń glukozy, będąc jedynie składową tej zmienności.¹⁶

Dzięki rozwojowi technik ciągłego monitorowania stężeń glukozy zmienność glikemii jest obecnie intensywniej badana i oceniana jako cel terapeutyczny. Obecnie brakuje dowodów wskazujących, że poprawa zmienności stężeń glukozy może zmienić historię naturalną powikłań naczyniowych cukrzycy. Brakuje również doskonałego biomarkera w surowicy, oceniającego zmienność stężeń glukozy.

Źródła nieprawidłowej interpretacji HbA_{1c}

1. CZAS PRZEŻYCIA KRwinek CZERWONYCH

Glukoza swobodnie dyfunduje przez błony komórkowe krwinek czerwonych. Wnikając do krwinki łączy się z cząsteczką hemoglobiny z szybkością zależną od stężenia glukozy w surowicy. Glikacja HbA_{1c} jest procesem dynamicznym, zależnym nie tylko od średniego stężenia glukozy, ale również tempa wytwarzania (także niszczenia) krwinek czerwonych. Czynniki wpływające na czas przeżycia krwinek czerwonych będą wpływały na wartości HbA_{1c}.

W sytuacji krótkiego okresu przeżycia krwinek czerwonych, wskutek ich zwiększonego niszczenia (na przykład w niedokrwistości hemolitycznej,¹⁷ uszkodzeniu mechanicznym krwinek na nieprawidłowych zastawkach serca¹⁸ lub splenomegalii) wartość HbA_{1c} będzie mała niezależnie od średniego stężenia glukozy. Podobną zależność obserwujemy wtedy, gdy szpik zwiększa wytwarzanie młodych postaci krwinek czerwonych (retikulocytów), tak jak w niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek leczonej erytropoetyną, po krwotoku, gdy szpik jest stymulowany do zwiększonego wytwarzania krwinek czerwonych przez hipoksję, a także po przetoczeniach krwi.¹⁹ Wykazano, że wartości HbA_{1c} są dodatnio skorelowane ze stężeniem hemoglobiny i ujemnie z dawką erytropoetyny.²⁰ Poza erytropoetyną leki wpływające na masę krwinek czerwonych, takie jak dapson,²¹ również wpływają na wartość HbA_{1c}. Falszywie małe wartości HbA_{1c} mogą dawać błędne wrażenie właściwej kontroli glikemii. W tabeli 1 podsumowano źródła błędów w interpretacji HbA_{1c} i innych biomarkerów.

2. OBECNOŚĆ HEMOGLOBINOPATII

Hemoglobinopatie, takie jak sierpowatokrwinkowość, nieprawidłowe warianty hemoglobin C i E mogą być przyczyną

TABELA 2. Badania u osób z niedoborem żelaza z lub bez cukrzycy porównujące wartości HbA_{1c} przed i po leczeniu preparatami żelaza

	HbA _{1c} przed leczeniem preparatami żelaza (%)	HbA _{1c} po leczeniu preparatami żelaza (%)	p
El-Agouza et al. ²⁵	6,15±0,62	5,25±0,45	<0,001
Coban et al. ²⁶	7,4±0,8	6,2±0,6	<0,001
Tarim et al. ²⁸			
• Chorzy na cukrzycę	10,1±2,7	8,2±3,1	<0,05
• Osoby bez cukrzycy	7,6±2,6	6,2±1,4	<0,05

nieprawidłowo małych lub dużych wartości HbA_{1c}, w zależności od użytej metodologii oznaczeń w laboratorium.²²⁻²⁴ Pełną informację o interferencji oznaczeń HbA_{1c} z typem hemoglobinopatii można uzyskać na stronie internetowej NGSP.

3. GOSPODARKA ŻELAZEM

Przeprowadzone badania sugerują, że niedobór żelaza występujący z towarzyszącą niedokrwistością²⁵ i bez niej^{25,26} może wpływać niezależnie od stężeń glukozy na oznaczaną wartość HbA_{1c}. Żelazo jest niezbędnym składnikiem w procesie syntezy hemoglobiny i dojrzewania krwinek czerwonych. W sytuacji ujemnego bilansu gospodarki żelazem niedobór żelaza i hemoglobiny, a następnie zmniejszone wytwarzanie krwinek czerwonych powodują zmniejszony obrót krwinek czerwonych oraz występowanie głównie ich dojrzałych postaci, co przedłuża ich czas glikacji i fałszywie zwiększa wartość HbA_{1c}.

Dane z badania epidemiologicznego prowadzonego w ramach National Health and Nutrition Examination Survey w latach 1999-2006²⁷ potwierdzają fakt częstszego niedoboru żelaza wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz to, że niedoborowi żelaza nie zawsze towarzyszy niedokrwistość. U kobiet częściej niedoboru żelaza oceniono na 13,7%, a u 30% kobiet z niedoborem żelaza stwierdzana jest niedokrwistość. Wśród mężczyzn niedobór żelaza występuje u 1,6%, a u 33% z nich rozpoznawana jest niedokrwistość. W tej reprezentatywnej grupie dorosłych Amerykanów wykazano, że niedobór żelaza zwiększa wartość HbA_{1c} w jej dolnym zakresie poziomów niezależnie od stężeń glukozy na czczo.²⁷ Wyniki te potwierdzono w innych badaniach osób z niedoborem żelaza, wśród których relatywnie do stężeń glukozy stwierdzono większe wartości HbA_{1c}.

Należy się również liczyć z przeciwnym trendem. Substytucja żelaza przy jego niedoborze powoduje redukcję wartości HbA_{1c} obserwowanych przed leczeniem.^{26,28} W jednej z prac po leczeniu preparatami żelaza u chorych bez cukrzycy wartość HbA_{1c} zmniejszyła się ze średnio 7,4±0,8 do 6,1±0,6% (p < 0,001).²⁶

W badaniu przeprowadzonym w Indiach²⁹ wśród 116 młodych dorosłych, których stan metabolizmu glukozy oceniono za pomocą doustnego testu tolerancji glukozy, stwierdzono, że zastosowanie wartości HbA_{1c} jako jedyne go wyznacznika stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy może, niezależnie od stężeń glukozy w teście tolerancji, zawyżyć chorobowość z tych powodów w zależności od stanu gospodarki żelazem.

Opierając się na powyższych danych, niedobór żelaza z lub bez towarzyszącej niedokrwistości musi być wykluczony lub uwzględniony jako czynnik zakłócający wówczas, gdy decyzje terapeutyczne lub diagnostyczne opierane są wyłącznie na oznaczaniu wartości HbA_{1c}. W tabeli 2 podsumowano wpływ leczenia żelazem na wartość HbA_{1c} u chorych na cukrzycę i osób bez niej.

4. RÓŻNICE RASOWE

W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano większe wartości HbA_{1c} w grupach mniejszości rasowej, głównie Afroamerykanów, w zakresie różnych stopni tolerancji glukozy^{30,31} i niezależnie od stopnia kontroli metabolizmu glukozy.³² Po uwzględnieniu takich zmiennych, jak wiek, płeć, czas trwania cukrzycy, stan tolerancji glukozy oraz wielu innych, wartość HbA_{1c} pozostawała stale zwiększona. Rozważano wiele hipotez pozwalających wytłumaczyć tę obserwację, m.in. różnice w przepuszczalności krwinek czerwonych dla glukozy, różnice w stężeniach 2,3-difosfoglicerolu (odpowiedzialnego za tempo powstawania HbA_{1c})³³ oraz różnice w gradientach przelbionowych krwinek czerwonych.³⁴

W ostatnio przeprowadzonym badaniu przekrojowym wśród Afroamerykanów i osób rasy białej, chorych na cukrzycę i bez niej, oceniono różnice w HbA_{1c} między tymi grupami badanych za pomocą biomarkerów, niezależnych od glikacji hemoglobiny (fruktozaminy i 1,5-anhydroglucytolu [1,5-AG]).³⁵ Wyniki były zgodne z danymi z innych prac: wartość HbA_{1c} była większa wśród Afroamerykanów, ale również wartości innych produktów glikacji w tej grupie były w porównaniu z rasą białą większe przed i po uwzględnieniu w obliczeniach wielu zmiennych zakłócających oraz stężenia glukozy na czczo. Stężenie 1,5-anhydroglucytolu było mniejsze wśród Afroamerykanów w porównaniu z rasą białą, ale różnica ta była istotna statystycznie u dorosłych bez cukrzycy. Powyższe wyniki wskazują, że rozbieżności mogą być niezależne od stężeń glukozy.³⁵ Przyczyna różnic w wartościach biomarkerów glukozy wśród różnych ras pozostaje niewyjaśniona.

HbA_{1c} u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Powszechnym wyzwaniem w praktyce klinicznej jest ocena wyrównania glikemii u chorych na cukrzycę z przewlekłą chorobą nerek. Nierzadko, w zależności od stopnia uszko-

dzenia nerek, u takich chorych pojawia się niedokrwistość o wieloczynnikowym mechanizmie powstania (niedobór erytropoetyny, skrócony okres przeżycia krwinek czerwonych, zmniejszona odpowiedź prekursorów krwiotworzenia w szpiku na sygnały erytropoezy, niedobór żelaza).^{36,37}

Mocznica jest kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za skrócenie okresu przeżycia krwinek czerwonych u pacjentów poddawanych hemodializie, wtórnie do spadku odporności tych krwinek na uszkodzenia mechaniczne i osmotyczne. Mechanizmy te jednak pozostają nadal niejasne.³⁷ Mocznica również wpływa na dokładność testów stosowanych przy oznaczaniu HbA_{1c}, przez bezpośredni wpływ na przebieg testu, modyfikację cząsteczki hemoglobiny – hemoglobina karbamylowana. Użycie wysokosprawnej chromatografii cieczowej, standaryzowanej wobec metody używanej w Diabetes Control and Complications Trial, powinno zminimalizować lub wyeliminować powyższe interakcje.^{7,38}

Poza wyżej wymienionymi nieprawidłowościami, które utrudniają bądź uniemożliwiają interpretację wartości HbA_{1c}, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek często są leczeni erytropoetyną, co powoduje zwiększone wytwarzanie młodych postaci krwinek czerwonych, czego skutkiem jest fałszywie zaniżona w stosunku do średniej glikemii wartość HbA_{1c}.

W zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek można preferencyjnie wybrać inne markery kontroli metabolicznej, takie jak fruktozamina i albumina glikowana.³⁹

Białka glikowane

Poza hemoglobina glikacji mogą podlegać inne białka osocza. Glukoza może łączyć się z białkami, tworząc ketoaminy, czyli fruktozaminy. Stężenie takich białek może być mierzone i stosowane jako element kontroli metabolicznej. Wskaźnik glikemii będzie zależał wówczas od okresu półtrwania tych białek (tak jak czas przeżycia krwinek czerwonych jest istotny dla interpretacji wartości HbA_{1c}, patrz tabela 1).

O przewodzie fruktozaminy i albuminy glikowanej stanowi fakt, że proces ten jest niezależny od czasu przeżycia krwinek czerwonych. Obydwa białka, dostępne do oznaczenia komercyjnie, są położone, w odróżnieniu od HbA_{1c}, pozakomórkowo. Z tych względów na ich stężenia nie wpłyną takie czynniki, jak przepuszczalność błony komórkowej krwinek czerwonych dla glukozy i różnice w dostępności 2,3-difosfoglicerolu.

1. FRUKTOZAMINA

Fruktozamina odnosi się do pomiaru wszystkich białek osocza, które stają się nieodwracalnymi związkami ketoaminowymi, z albuminą glikowaną stanowiącą około 90% z nich. Białka osocza charakteryzuje w porównaniu do HbA_{1c} krótszy okres półtrwania (15-20 dni). Stężenie ich odzwierciedla zatem wyrównanie glikemii w ciągu ostatnich 2-3 tygodni.

Można jednak również tutaj wymienić sytuacje kliniczne, w których stężenie fruktozaminy jako markera wyrównania metabolicznego nie powinno być stosowane. Na stężenie fruktozaminy wpływa nieprawidłowy obrót białek (np. tyreotoksykoza, hipotyreoza, z odpowiednio przyspieszonym i spowolnionym obrotem białek).⁴⁰ Wartości te są również zaburzone przy małych stężeniach albuminy i białek osocza, co jest obserwowane w enteropatii wysiękowej, zespole ner-

czycowym, niewydolności wątroby,⁴¹ a także przez obecność substancji drobnocząsteczkowych, takich jak mocznik, kwas moczowy i bilirubina.⁴²

Lekarze powinni zachować dużą ostrożność, interpretując wyniki oznaczeń fruktozaminy u chorych z nieprawidłowym obrotem białek. Van Dieijen-Visser i wsp.⁴³ jako pierwsi potwierdzili, że stężenie fruktozaminy zależy od stężenia albumin i zasugerowali, że stężenie to należy skorygować o 0,023 mmola na każdy gram albuminy na litr. Następnie, uwzględniając zmienność analityczną i osobniczą,⁴⁴ zaproponowano następujące równanie: skorygowane stężenie fruktozaminy (mmol/l) = [zmierzone stężenie fruktozaminy + 0,03 (40 – stężenie albuminy g/l)] mmol/l.

Ponieważ nie wiadomo, jaką metodę korekty zastosować do oznaczeń fruktozaminy, przed zleceniem oznaczenia fruktozaminy jako miernika kontroli metabolicznej należy się upewnić, że stężenie albumin w surowicy chorego jest prawidłowe. Konieczność wzięcia pod uwagę poprawki uwzględniającej stężenie albumin jest oczywistym ograniczeniem stosowania tego biomarkera w praktyce. Uszkodzenie kłębuszków nerkowych w przebiegu nefropatii cukrzycowej oznacza również, że w tej podgrupie mogą zaistnieć trudności interpretacyjne w oznaczeniach fruktozaminy.

2. ALBUMINA GLIKOWANA

Albumina glikowana była często badana głównie w obszarze nefrologii. W kilku badaniach wykazano jej przewagę w porównaniu z HbA_{1c} u chorych poddawanych hemodializie w stadium 4 lub 5 przewlekłej choroby nerek.^{39,45,46} U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek badano i porównano kontrolę glikemii i średnią glikemii wyznaczoną na podstawie 48 h ciągłego monitorowania glikemii oraz kontrolę i średnią glikemii na podstawie siedmiopunktowego profilu stężeń glukozy.⁴⁵ Nie stwierdzono związku między wartością HbA_{1c} a średnim stężeniem glukozy wyznaczonym na podstawie ciągłego monitorowania glikemii. Fruktozamina okazała się lepszym wskaźnikiem wyrównania metabolicznego, jeśli porównać ją z HbA_{1c}. W tym badaniu po porównaniu trzech biomarkerów kontroli glikemii albumina glikowana była jej najlepszym wskaźnikiem.⁴⁵

Chociaż glikacja albuminy nie pozostaje w związku z metabolizmem hemoglobiny lub przeżyciem krwinek czerwonych, na jej stężenie wpływają zaburzenia metabolizmu albumin. W tym samym czasie sytuacjach klinicznych, w których nie należy stosować oznaczeń fruktozaminy, również nie należy posilkować się albuminą glikowaną. Wynika to z faktu, że fruktozamina oznacza glikację wszystkich białek osocza, w czym około 90% udział mają albuminy.⁴⁷ Stężenia albuminy glikowanej są relatywnie mniejsze w porównaniu ze średnią glikemii u chorych z zespołem nerczycowym, schorzeniami tarczycy, poddanych terapii glikokortykosteroidami, u których obserwuje się nasilony metabolizm albumin. Większe wartości albuminy glikowanej w odniesieniu do średniego stężenia glukozy stwierdza się w sytuacjach zredukowanego metabolizmu albumin: w marskości wątroby, niedoczynności tarczycy. Ponadto mniejsze wartości albuminy glikowanej stwierdza się u palących tytoń, chorych z hiperurykemią, hipertriglicerydemią i mężczyzn z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, przebiegającym ze zwiększoną aktywnością transaminaz.⁴⁷

Hipoteza luki glikacyjnej

Hipoteza luki glikacyjnej odnosi się do różnicy między mierzoną wartością HbA_{1c} a poziomem prognozowanym na podstawie stężenia fruktozaminy. W tabeli 3 pokazano stężenia fruktozaminy i ich porównanie ze średnim stężeniem glukozy i wartością HbA_{1c}.^{48,49}

Glikacja HbA_{1c} przebiega wewnątrzkomórkowo (wewnątrz krwinek czerwonych), w miejscu lokalizacji hemoglobiny. Fruktozamina powstaje w wyniku glikacji białek osocza, a więc odzwierciedla proces przebiegający pozakomórkowo. W artykule wyżej przedstawiono zmienność HbA_{1c} w różnych sytuacjach klinicznych, m.in. w przypadku hemoglobinopatii, niedokrwistości, dysfunkcji nerek. Powyższe czynniki są niezależne od kontroli glikemii. Pozostaje jednak ważne pytanie: czy różnice między HbA_{1c} a innymi miernikami kontroli metabolicznej są wtórne do procesów fizjologicznych niezależnych od stężenia glukozy w osoczu i czy ta różnica może mieć związek z częstością powikłań mikro- i makronaczyniowych.

Luka glikacyjna jest wskaźnikiem zmienności wartości HbA_{1c} determinowanym przez mechanizmy wewnątrz- i pozakomórkowe, których punktem odniesienia są procesy przebiegające zewnątrzkomórkowo.⁵⁰ Zaproponowano, aby luka glikacyjna stała się narzędziem badawczym wskazującym, że istnieją czynniki poza procesami glikacji HbA_{1c}, które mogą wpływać na ryzyko powikłań mikronaczyniowych. Luka glikacyjna jest ujemna, jeżeli zmierzona wartość HbA_{1c} jest mniejsza niż przewidywana na podstawie oznaczeń fruktozaminy, i dodatnia, jeśli wartość zmierzonej HbA_{1c} jest większa niż prognozowana na podstawie fruktozaminy. Luka glikacji wynosi zero, jeżeli wartości HbA_{1c} i fruktozaminy są zgodne.

W badaniach^{50,51} wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 w prospektywnej obserwacji dodatnia luka glikacyjna korelowała z ryzykiem nefropatii, podczas gdy ujemna występowała u badanych bez nefropatii⁵⁰ lub obarczonych jej małym ryzykiem.⁵¹ U chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że luka glikacyjna, nawet po uwzględnieniu HbA_{1c}, prognozowała przebieg nefropatii.⁵¹

Luka glikacyjna związana była z oceną ryzyka rozwoju retinopatii w badaniu, do którego włączono 84 chorych na cukrzycę typu 1 i następnie obserwowano ich przez 4-14 lat.⁵² HbA_{1c}, fruktozamina i przypadkowe stężenie glukozy ocenione w 4 roku badania były istotnie większe u tych, u których w następnych latach wystąpiła retinopatia. W ciągu 9 lat retinopatia wystąpiła u 90% badanych, stwierdzono przy tym istotną różnicę w luce glikacyjnej między tymi, u których wystąpiła i nie retinopatia. Luka glikacyjna była dodatnia w grupie z retinopatią, a ujemna – bez retinopatii.

Wskazane są dalsze badania mające na celu określenie fizjologii procesów glikacji w różnych kompartmentach organizmu i ich wpływ oraz korelację z powikłaniami cukrzycowymi. Zidentyfikowanie procesów wpływających na glikację może mieć nie tylko odzwierciedlenie w wyborze markerów kontroli glikemii, ale także stwarzać szansę złagodzenia przebiegu lub prewencji powikłań cukrzycy.

1,5-anhydroglucytol

1,5-anhydroglucytol (1,5-AG) po raz pierwszy wykryto w roślinie *Polygala senega* w 1888 r. Jego strukturę chemiczną okre-

TABELA 3. Tabela porównawcza odpowiadających stężeń glukozy, HbA_{1c} i fruktozaminy

Glukoza (mg/dl)	Fruktozamina (μmol)	HbA _{1c} (%)
90	212,5	5,0
120	250	6,0
150	287,5	7,0
180	325	8,0
210	362,5	9,0
240	400	10,0
270	437,5	11,0
300	475	12,0
330	512,5	13,0
360	550	14,0
390	587,5	15,0

lono w 1943 r., a obecność we krwi ludzkiej potwierdzono w 1973 r. Był on od około dekady stosowany w Japonii jako miernik krótkotrwałego wyrównania metabolicznego. Głównym źródłem 1,5-AG są pokarmy, z ilością spożytą wraz z pokarmami równoważną ilością wydaloną z organizmu przez nerki. Jedynie niewielki odsetek jest syntetyzowany *de novo*.⁵³ Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, a następnie dystrybuowany jest do narządów i tkanek. Różnice w ilości dostępnej w pokarmach nie wpływają na użyteczność 1,5-AG jako markera kontroli glikemii. Było to jednak badane tylko u Japończyków i nie ma danych z innych populacji o odmiennych nawykach żywieniowych.

W grupie zdrowych osób stężenie 1,5-AG mieściło się w szerokich granicach (12-40 mg/ml), ze średnimi stężeniami istotnie większymi wśród mężczyzn w porównaniu do kobiet.⁵⁴ Również chłopców charakteryzowały większe stężenia w porównaniu do dziewczynek zarówno wśród chorych (4,5±2,3 vs 3,4±1,6 μg/ml, *p* < 0,003), jak i w grupie kontrolnej (26,0±6,6 vs 23,5±6,0 μg/ml, *p* = 0,02).⁵⁵

Duże stężenie glukozy u chorych na cukrzycę odpowiedzialne jest za hamowanie zwrotnego transportu 1,5-AG w kanalikach nerkowych, zwiększając jego utratę z moczem i doprowadzając do zmniejszenia jego stężenia w osoczu.⁵⁴ Wykazano również, że po poprawie kontroli glikemii u osób z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą stężenia 1,5-AG rosną,⁵⁶ co oznacza, że małe stężenia są odwracalne po osiągnięciu poprawy kontroli metabolicznej.⁵⁷

1,5-anhydroglucytol odzwierciedla poziom kontroli metabolicznej zachodzącej w ciągu poprzedzających 48 godzin do 2 tygodni, dostarczając w ten sposób unikalnej informacji o wyrównaniu metabolicznym wykraczającej poza dostępną z oznaczenia wartości HbA_{1c}, szczególnie u chorych z HbA_{1c} < 8%. U chorych z wartością HbA_{1c} bliską optymalnej oznaczenie 1,5-AG jest miernikiem glikemii poposiłkowej, gdyż jego stężenie zależy od wahań stężeń glukozy.^{55,58}

Lekarze powinni zachować ostrożność w interpretacji stężeń 1,5-AG u chorych, których czynność nerek lub poziom nerkowy dla glukozy są zmienne w porównaniu z wartościami prawidłowymi (pacjenci z przewlekłą chorobą nerek,⁵⁹ z chorobami cewek nerkowych⁶⁰), czy w ciąży powikłanej

cukrzyca,⁶¹ cukrzyca MODY zależną od glukokinazy⁶² oraz w przewlekłych chorobach wątroby.⁶³ W ostatnio przeprowadzonym badaniu wśród 269 chorych na cukrzycę typu 2 i z różnym stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek wykazano, że 1,5-AG może być użytecznym markerem kontroli glikemii u osób z łagodną lub umiarkowaną dysfunkcją nerek, co odpowiada filtracji kłębuszkowej (eGFR) >60 ml/min/1,73 m², potencjalnie użytecznym w stadium 3, z szacowanym eGFR <60 ml/min/1,73 m², ale niemożliwym do zastosowania w zaawansowanej niewydolności nerek – stadia 4-5 z eGFR <30 ml/min/1,73 m². Nie przeprowadzono adekwatnych badań nad 1,5-AG u osób ze znaczącą hiperglikemią i nasiloną glukozurią (HbA_{1c} >10%).⁶⁴

Ciąża powikłana cukrzyca

Oznaczanie HbA_{1c} jest powszechnie stosowane w prowadzeniu ciężarnych chorych na cukrzycę. W połączeniu z samodzielną kontrolą glikemii jest podstawowym narzędziem w planowaniu leczenia mającego na celu zmniejszenie ryzyka powikłań u noworodków.^{5,63,66} W tej szczególnej populacji HbA_{1c} odzwierciedla średnią glikemię z poprzednich 6-8 tygodni (w odróżnieniu od 8-12 dla populacji nieciążarnych). Wynika to ze średniego czasu życia krwinek czerwonych i zwiększonej erytropoezy w czasie ciąży.⁶⁷

W badaniu klinicznym⁶⁸ 24 kobiet chorych na cukrzycę rozpoznaną po raz pierwszy w czasie ciąży, ze średnią wartością HbA_{1c} 8,8±1,8%, obserwowanych przez pierwsze 1-4 tygodnie leczenia mającego doprowadzić do uzyskania normoglikemii, wykazano zmniejszenie wartości HbA_{1c} ze wskaźnikiem 0,5% na tydzień. Chociaż nie ustalono, czy substytucja żelazem odgrywa rolę w redukcji wartości HbA_{1c}, częste oznaczanie HbA_{1c} przez cały okres ciąży, jako element oceny terapii mającej zapewnić normoglikemię, stanowi logicznie uzasadnioną rekomendację.

U kobiet w ciąży poza HbA_{1c} inne markery kontroli metabolicznej (albumina glikowana i fruktozamina) nie były tak intensywnie badane. W jednym z badań,⁶⁹ przeprowadzonym w Japonii wśród kobiet w ciąży chorych na cukrzycę, wykazano, że w późnej ciąży wartość HbA_{1c} jest zwiększona w wyniku niedoboru żelaza, natomiast stężenie albuminy glikowanej nie zostaje zaburzone, podkreślając znaczenie właściwej interpretacji wartości HbA_{1c} w tej szczególnej grupie chorych na cukrzycę narażonych na niedobór żelaza.

Dane z piśmiennictwa dotyczące przydatności 1,5-AG w czasie ciąży są ograniczone.^{70,71} Stężenia 1,5-AG maleją w czasie prawidłowej ciąży, wtórnie do zmian nerkowej reabsorpcji glukozy,⁶¹ potwierdzając fakt, że stężenia 1,5-AG są małe w czasie ciąży niezależnie od stężenia glukozy. Samodzielna kontrola glikemii jest więc nadal podstawowym sposobem oceny wyrównania metabolicznego w okresie ciąży, będąc ważnym narzędziem pozwalającym zmniejszyć ryzyko powikłań ciąży zarówno u matki, jak i płodu.

Przypadki kliniczne

PRZYPADK 1

U 52-letniej chorej na cukrzycę typu 2, leczonej glarginą i trzema lekami doustnymi, wartości HbA_{1c} stale mieściły się

w zakresie 7,4-7,8%. Stężenie glukozy oceniane glukometrem 3 razy na dobę zwykle mieściło się w zakresie 220-240 mg/dl. U pacjentki nie rozpoznawano niedokrwistości, zaburzeń gospodarki żelazem, a liczba retikulocytów mieściła się w zakresie normy. Nie stwierdzano również zaburzeń czynności nerek lub wątroby. Ze względu na rozbieżność między średnim stężeniem glukozy mierzonym podczas samodzielnej kontroli a wartością HbA_{1c}, oznaczono stężenie fruktozaminy. W uzyskanym po kilku dniach wyniku jej stężenie wyniosło 399 μmol (norma <285 μmol). Co to oznacza i jaki rodzaj postępowania oraz monitorowania należy zalecić chorej?

PRZYPADK 2

Mężczyzna 64-letni chory na cukrzycę typu 2 zgłosił się na pierwszą wizytę po wykonanej przed 3 miesiącami operacji wymiany zastawki aortalnej. Wartości HbA_{1c} u tego chorego mieściły się zwykle w zakresie 7,5-8%, a obecnie wartość ta wynosi 6,2%. Jego średnia glikemia oznaczona w ramach samodzielnej kontroli, mierzona zwykle 3-4 razy na dobę, wynosi 177 mg/dl z odchyleniem standardowym 62 mg/dl. Wykonano oznaczenia fruktozaminy i 1,5-AG, które wyniosły odpowiednio 235 μmol (prawidłowe <285 μmol) i 11,5 μg/ml (prawidłowe >10 μg/ml). U chorego stwierdzono białkomocz nerczycowy oraz stężenie kreatyniny 2,9 mg/dl (eGFR 26 ml/min). Jak należy monitorować tego chorego?

PRZYPADK 3

Do poradni zgłosiła się 24-letnia Latynoska w celu ustalenia postępowania w cukrzycy ciążyowej. Ostatnia wizyta chorej u położnika odbyła się w poprzednim tygodniu, w 12 tygodniu ciąży. Stężenia glukozy w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy wyniosły 100 mg/dl na czczo, 184 mg/dl po 1 h i 159 mg/dl po 2 h. Wartość HbA_{1c} oznaczona w tym czasie wyniosła 5,6%. Chorej zalecono preparaty witaminowe, jak w ciąży. W trakcie aktualnej wizyty chora nie zgłasza dolegliwości, a z powodu rozpoznania cukrzycy ciążyowej zmodyfikowała swój tryb życia: codziennie spaceruje i unika spożywania węglowodanów. Jej stężenie glukozy na czczo wynosi 94 mg/dl, a HbA_{1c} 5,2%. Co jej zalecisz?

Omówienie przypadków

PRZYPADK 1

U tej chorej stwierdza się ujemną lukę glikacyjną, co oznacza, że mierzona wartość HbA_{1c} jest mniejsza od wyliczonej na podstawie fruktozaminy. Jest również rozbieżna w odniesieniu do wyników samodzielnej kontroli. W celu zapobieżenia powikłaniom cukrzycy hiperglikemii u tej kobiety powinna być intensywnie leczona przez dodanie insuliny doposiłkowej. Kontrolę metaboliczną należy monitorować, raczej stosując oznaczenie fruktozaminy niż HbA_{1c}. Powinna również kontynuować w trakcie intensywnej insulinoterapii częste samodzielne oznaczenia glikemii.

PRZYPADK 2

Wraz z narastającą liczbą chorób współtowarzyszących u starzejących się chorych tradycyjnie stosowane biomarkery kontroli metabolicznej nie odzwierciedlają dobrze tej kontroli. W omawianym przypadku nieadekwatnie mała

wartość HbA_{1c} wynika z przeprowadzonej operacji wymiany zastawki aortalnej, a także obecności przewlekłej choroby nerek. Fruktozamina również nie odzwierciedla dokładnie kontroli metabolicznej z powodu białkomoczu i zależnej od niego hipalbuminemii. Stężenie 1,5-AG jest nieadekwatne z powodu przewlekłej choroby nerek stopnia 4 i 5. W tej sytuacji monitorowanie wyrównania metabolicznego może się odbywać wyłącznie na podstawie wyników samodzielnej kontroli glikemii.

PRZYPADEK 3

U chorej stwierdzono w teście doustnego obciążenia glukozą 3 nieprawidłowe stężenia glukozy (tylko jedno z nich wystarcza dla rozpoznania cukrzycy ciężłowej). Nie ma jednoznacznych rekomendacji dotyczących częstotści pomiarów HbA_{1c} w okresie ciąży. W tej konkretnej sytuacji nie można wyciągnąć żadnych wniosków na podstawie wartości HbA_{1c} lub obserwowanego trendu tych wartości. Wynika to m.in. z następujących powodów:

- HbA_{1c} jest przeciętnie mniejsze w okresie ciąży niż u nieciążarnych
- Standardem jest stosowanie w czasie ciąży preparatów witaminowych i substytucji żelaza. Korekta niedoboru żelaza będzie powodować jednoczesne zmniejszenie wartości HbA_{1c}. Tej możliwości nie można wykluczyć u tej pacjentki, jak również nie należy zakładać, że obserwowany trend w wartościach HbA_{1c} jest wyłącznie rezultatem modyfikacji stylu życia.

Rozwiązanie: w przypadku cukrzycy ciężłowej konieczne jest dokonywanie samodzielnych kontroli glikemii. W momencie uzupełnienia niedoborów żelaza wartość HbA_{1c} może być ponownie stosowana jako marker kontroli metabolicznej, ale tylko wtedy, gdy istnieje możliwość porównania z poprzednimi wynikami i jego oceny w kontekście pomiarów glikemii glukometrem. W tym kontekście tempo zmiany HbA_{1c} (jego wzrostu lub spadku) nabiera znaczenia klinicznego.

Podsumowanie

Wszystkie dostępne markery kontroli metabolicznej charakteryzują pewne korzyści i ograniczenia. Pozostaje nieustalone, które z nich lub jakie ich kombinacje są najlepszymi wskaźnikami ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycowych w różnorodnych populacjach chorych. Lekarze klinicyści powinni się zapoznać z niuansami interpretacji pojedynczych biomarkerów, aby wybrać jeden lub ich kombinację, która najlepiej w danym przypadku odnosi się do stopnia wyrównania metabolicznego. Podobnie należy określić sytuację, w których użycie biomarkerów nie jest miarodajne, w zależności od okresu pomiaru, współistniejących chorób czy też stosowanych leków.

Zanim wykorzysta się diagnostyczne możliwości oznaczenia wartości HbA_{1c} do rozpoznawania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego, przed podjęciem decyzji terapeutycznych należy uzyskać prawidłową morfologię i uzupełnić niedobory żelaza. Należy stale odnosić stężenia glukozy i ich średnie w samodzielnej kontroli glikemii do wybranych biomarkerów kontroli glikemii. Częstość samodzielnych pomiarów zależy od konieczności insulinoterapii, występowania powi-

kłań i współistniejących chorób, schematu leczenia (insulina, leki doustne, dieta i ćwiczenia), co pozwoli właściwie odnieść uzyskane wyniki do poziomu biomarkerów. Luka glikacyjna powinna skłonić do preferencyjnego wykorzystania fruktozami zamiast HbA_{1c}.

Stężenia glukozy oznaczane w ramach samodzielnej kontroli stają się coraz bardziej niezbędne jako wyznaczniki kontroli glukemii w miarę, jak nasza wiedza o innych biomarkerach i ich zastosowaniu się pogłębia. Korelacja między ekspresją biomarkerów kontroli metabolicznej a powikłaniami cukrzycy wymaga dalszych badań.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Diabetes Spectrum*, Vol. 25, No. 3, 2012, p. 141: The Challenge of the Use of Glycemic Biomarkers in Diabetes: Reflecting on Hemoglobin A1C, 1,5-Anhydroglucitol, and the Glycated Proteins Fructosamine and Glycated Albumin. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM: Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 36:838–843, 1969
2. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM: Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 67:103–109, 1975
3. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 284:353–357, 1971
4. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 295:417–420, 1976
5. American Diabetes Association: Executive summary: standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 35 (Suppl. 1):S4–S10, 2012
6. Goldstein DE: Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med* 310:384–385, 1984
7. National Glycohemoglobin Standardization Program: Background [article online]. Available from <http://www.ngsp.org/bgground.asp>. Accessed 9 March 2012
8. Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26:881–885, 2003
9. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J: Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:2508–2514, 2011
10. Riso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E924–E930, 2001
11. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 52:2795–2804, 2003
12. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A: Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 22:198–203, 2006
13. Schiekofer S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T, Stefan N, Humpert P, Fritsche A, Stumvoll M, Schleicher E, Häring HU, Nawroth PP, Bierhaus A: Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor kappaB in PBMCs. *Diabetes* 52:621–633, 2003
14. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681–1687, 2006
15. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, Nathan DM, Heine RJ, Group AS: Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 34:1843–1847, 2011
16. Hirsch IB: Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther* 7:780–783, 2005

17. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R: Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 59:1348–1350, 1982
18. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A: Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev* 17:121–124, 2009
19. Spencer DH, Grossman BJ, Scott MG: Red cell transfusion decreases hemoglobin A1c in patients with diabetes. *Clin Chem* 57:344–346, 2011
20. Uzu T, Hata T, Deji N, Izumiya T, Ueda H, Miyazawa I, Kanasaki M, Isshiki K, Nishio T, Arimura T: Target for glycemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis: effects of anemia and erythropoietin injection on hemoglobin A(1c). *Ther Apher Dial* 13:89–94, 2009
21. Albright ES, Ovalle F, Bell DS: Artificially low hemoglobin A1c caused by use of dapsone. *Endocr Pract* 8:370–372, 2002
22. Jain N, Kesimer M, Hoyer JD, Calikoglu AS: Hemoglobin Raleigh results in factitiously low hemoglobin A1c when evaluated via immunoassay analyzer. *J Diabetes Complications* 25:14–18, 2011
23. Bry L, Chen PC, Sacks DB: Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 47:153–163, 2001
24. Sofronescu AG, Williams LM, Andrews DM, Zhu Y: Unexpected hemoglobin A1c results. *Clin Chem* 57:153–156, 2011
25. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M: The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 24:285–289, 2002
26. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A: Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 112:126–128, 2004
27. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL: Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care* 33:780–785, 2010
28. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I: Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 41:357–362, 1999
29. Hardikar PS, Joshi SM, Bhat DS, Raut DA, Katre PA, Lubree HG, Jere A, Pandit AN, Fall CH, Yajnik CS: Spuriously high prevalence of prediabetes diagnosed by HbA1c in young Indians partly explained by hematological factors and iron deficiency anemia. *Diabetes Care* 35:797–802, 2012
30. Herman WH, Ma Y, Uwai G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor E, Group DPPR: Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 30:2453–2457, 2007
31. Saydah S, Cowie C, Eberhardt MS, De Rekeneire N, Narayan KM: Race and ethnic differences in glycemic control among adults with diagnosed diabetes in the United States. *Ethn Dis* 17:529–535, 2007
32. Herman WH, Dungan KM, Wolfenbuttel BH, Buse JB, Fahrback JL, Jiang H, Martin S: Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1689–1694, 2009
33. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ: Unexplained variability of glycated haemoglobin in nondiabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia* 33:208–215, 1990
34. Khara PK, Joiner CH, Carruthers A, Lindsell CJ, Smith EP, Franco RS, Holmes YR, Cohen RM: Evidence for interindividual heterogeneity in the glucose gradient across the human red blood cell membrane and its relationship to hemoglobin glycation. *Diabetes* 57:2445–2452, 2008
35. Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, Steffes MW: Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care* 34:960–967, 2011
36. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134–148, 1989
37. Ly J, Marticoarena R, Donnelly S: Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 44:715–719, 2004
38. Smith WG, Holden M, Benton M, Brown CB: Glycosylated and carbamylated haemoglobin in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 4:96–100, 1989
39. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y, Osaka CKD EXPERT Research Group: Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 18:896–903, 2007
40. Lloyd D, Marples J: Serum fructosamine and thyroid function. *Clin Chem* 32:1985, 1986
41. Constanti C, Simo JM, Joven J, Camps J: Serum fructosamine concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergamma globulinaemia. *Ann Clin Biochem* 29:437–442, 1992
42. Armbruster DA: Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem* 33:2153–2163, 1987
43. Van Dieijen-Visser MP, Seynaeve C, Brombacher PJ: Influence of variations in albumin or total-protein concentration on serum fructosamine concentration. *Clin Chem* 32:1610, 1986
44. Howey JE, Browning MC, Fraser CG: Assay of serum fructosamine that minimizes standardization and matrix problems: use to assess components of biological variation. *Clin Chem* 33:269–272, 1987
45. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ: Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology (Carlton)* 17:182–188, 2012
46. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, Cardona CY, Peacock TP, Byers JR, Russell GB, Stratta RJ, Bleyer AJ: Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 31:375–379, 2010
47. Koga M, Kasayama S: Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* 57:751–762, 2010
48. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, Group A1c-Derived Average Glucose Study Group: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31:1473–1478, 2008
49. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD: The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 310:341–346, 1984
50. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH: Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 26:163–167, 2003
51. Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, Cabezas-Agricola JM, Casanueva FF, Camina F: Progression of nephropathy in type 2 diabetes: the glycation gap is a significant predictor after adjustment for glycohemoglobin (HbA1c). *Clin Chem* 57:264–271, 2011
52. Cohen RM, LeCaire TJ, Lindsell CJ, Smith EP, D'Alessio DJ: Relationship of prospective GHb to glycated serum proteins in incident diabetic retinopathy: implications of the glycation gap for mechanism of risk prediction. *Diabetes Care* 31:151–153, 2008
53. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, Minoda S, Shinohara T, Moromizato H, Miyashita H, Akaoka I: Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol* 263:E268–E273, 1992
54. Yamanouchi T, Akanuma Y: Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 24 (Suppl.):S261–S268, 1994
55. Mehta SN, Schwartz N, Wood JR, Svoren BM, Laffel LM: Evaluation of 1,5-anhydroglucitol, hemoglobin A1c, and glucose levels in youth and young adults with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes* 13:278–284, 2011
56. Stickle D, Turk J: A kinetic mass balance model for 1,5-anhydroglucitol: applications to monitoring of glycemic control. *Am J Physiol* 273:E821–E830, 1997
57. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T, Sarno MJ; U.S. trial of the GlycoMark assay: Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care* 27:1859–1865, 2004
58. Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, Wittlin S: 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 29:1214–1219, 2006
59. Kim WJ, Park CY, Lee KB, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW: Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care* 35:281–286, 2012
60. Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H: Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron* 61:181–186, 1992
61. Kilpatrick ES, Keavilt BG, Richmond KL, Newland P, Addison GM: Plasma 1,5-anhydroglucitol concentrations are influenced by variations in the renal threshold for glucose. *Diabet Med* 16:496–499, 1999
62. Skupien J, Gorczynska-Kosiorz S, Klupa T, Wanic K, Button EA, Sieradzki J, Malecki MT: Clinical application of 1,5-anhydroglucitol measurements in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 31:1496–1501, 2008
63. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Toya D, Tanaka N, Kanehara H, Bando Y, Kasayama S: 1,5-Anhydroglucitol levels are low irrespective of plasma glucose levels in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem* 48:121–125, 2011
64. Pal A, Farmer AJ, Dudley C, Selwood MP, Barrow BA, Klyne R, Grew JP, McCarthy MI, Gloyn AL, Owen KR: Evaluation of serum 1,5-anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 33:252–257, 2010
65. Mahmud M, Mazza D: Preconception care of women with diabetes: a review of current guideline recommendations. *BMC Womens Health* 10:5, 2010. Electronically published (doi: 10.1186/1472-6874-10-5)

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 52.