

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« Η ΓΛΥΚΙΩΜΕΝΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΚΑΙ Η ΦΡΟΥΚΤΟΖΑΜΙΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΤΙΓΚΑΣ,

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« Η ΓΛΥΚΙΩΜΕΝΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΚΑΙ Η ΦΡΟΥΚΤΟΖΑΜΙΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΤΙΓΚΑΣ,

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2018

Τριμελής επιτροπή:

ΤΙΓΚΑΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ

Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Διευθυντής Ενδοκρινολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου Πανεπιστημιακού
Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Υπεύθυνος Διαβητολογικής Μονάδας και του Ερευνητικού Διαβητολογικού Εργαστηρίου
Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Λαϊκό»

ΤΑΤΣΙΩΝΗ ΑΘΗΝΑ

Επίκουρη καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής, τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Assistant Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine

Ημερομηνία εξέτασης:

29/11/2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή μου, κύριο Στυλιανό Τίγκα, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την εν λόγω εργασία καθώς και την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της. Ευχαριστώ επίσης και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Αθηνά Τατσιώνη και κ. Νικόλαο Τεντολούρη.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και ιδιαίτερα τους γονείς και το σύζυγό μου για την ηθική και υλική υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	9
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
ΣΚΟΠΟΣ.....	15
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	16
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	17
1. Βιοχημική σύσταση και βιολογικά χαρακτηριστικά της φρουκτοζαμίνης και της γλυκιωμένης αλβουμίνης.....	17
1.1. Η αλβουμίνη ως πρωτεΐνη του ορού.....	17
1.2. Η αντίδραση της γλυκοζυλίωσης, η παραγωγή των φρουκτοζαμινών.....	19
1.3. Αλλαγές στο μόριο και τη λειτουργικότητα της αλβουμίνης, παθολογικές επιπτώσεις της γλυκοζυλίωσης.....	23
1.4. Βιοχημικά χαρακτηριστικά της FA και GA.....	27
2. Μέθοδοι μέτρησης της γλυκιωμένης αλβουμίνης και της φρουκτοζαμίνης και καθορισμός των τιμών αναφοράς.....	29
3. Επιλογή του κατάλληλου βιοδείκτη γλυκαιμικού ελέγχου.....	38
3.1. Περιορισμοί στη χρήση της HbA1c, πότε δε μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος δείκτης της γλυκαιμίας.....	38
3.2. Η γλυκιωμένη αλβουμίνη και η φρουκτοζαμίνη ως εναλλακτικοί δείκτες.....	45

4. Εφαρμογές της γλυκιωμένης αλβουμίνης και της φρουκτοζαμίνης στην κλινική πρακτική.....	50
4.1. Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη.....	50
4.2. Ανίχνευση βραχυπρόθεσμων αλλαγών στη γλυκαιμική κατάσταση.....	58
4.3. Μεταγευματική υπεργλυκαιμία.....	70
4.4. Αναιμία (Αιμολυτική αναιμία, Ανεπάρκεια σιδήρου, Αναιμία από ανεπάρκεια σιδήρου, Θεραπεία με υποκατάστατα σιδήρου), διάφορα είδη αιμοσφαιρίνης, παθολογικές αιμοσφαιρίνες.....	73
4.5. Εγκυμοσύνη.....	77
4.6. Χρόνιες ηπατικές νόσοι (ηπατική κίρρωση).....	82
4.7. Νεφρική νόσος (Χρόνια νεφρική νόσος, Νεφρική νόσος τελικού σταδίου, Ασθενείς υπό αιμοδιάλυση).....	86
5. Περιορισμοί στη χρήση της GA , διαταραχές του μεταβολισμού της αλβουμίνης.....	92
6. Συσχέτιση- προγνωστική αξία της GA και FA για τις επιπλοκές του διαβήτη.....	94
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	98
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	100

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί χρόνια νόσο του μεταβολισμού με υψηλό επιπολασμό ανά τον κόσμο. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι για χρόνια η μέθοδος αναφοράς για τον έλεγχο της γλυκαιμίας και την παρακολούθηση του διαβητικού ατόμου μακροπρόθεσμα, και έχει σχετισθεί με πολλές επιπλοκές της ασθένειας. Ωστόσο παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς στη χρήση και την αξιοπιστία της, κυρίως αναφορικά με τις καταστάσεις που επηρεάζουν την αιμοσφαιρίνη, τις ημερήσιες διακυμάνσεις της γλυκόζης και το μεγάλο χρονικό εύρος στο οποίο αναφέρεται.

Τους περισσότερους από αυτούς τους περιορισμούς δύνανται να καλύψουν επαρκώς δύο άλλες γλυκιωμένες πρωτεΐνες του πλάσματος, η φρουκτοζαμίνη και το μέγιστο κλάσμα της, η γλυκιωμένη αλβουμίνη. Αυτοί οι βιοδείκτες αντικατοπτρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια μεταβολές στη γλυκόζη πλάσματος, τις υπογλυκαιμίες και τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Δεν επηρεάζονται από την αιμοσφαιρίνη, ωστόσο κυρίως η γλυκιωμένη αλβουμίνη εξαρτάται από τις αλλαγές του μεταβολισμού της αλβουμίνης.

Η εργασία αποτελεί ανασκόπηση των ερευνών που αφορούν αυτές τις μεθόδους εκτίμησης της γλυκαιμίας, την παραγωγή τους με τη γλυκοζυλίωση, τη βιοχημική τους σύσταση και τη μέτρησή τους στο εργαστήριο. Γίνεται επίσης ανάλυση των παθολογικών καταστάσεων στις οποίες η μέτρησή τους είναι χρήσιμη, όπως η εγκυμοσύνη και η νεφρική νόσος.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that presents high global incidence. Glycosylated hemoglobin has been for years the gold standard method for a long-term glycaemia control and diabetic patients monitoring, and is related with many diabetes complications. However, HbA1c presents certain limitations in its clinical utility and liability, mostly in reference with conditions affecting hemoglobin, glucose daily fluctuations and the long-term period it reflects.

Many of these restrictions can be adequately covered by two other glycosylated plasma proteins, fructosamine (FA) and its higher glycated portion, glycated albumin (GA). These biomarkers reflect more accurately rapid changes in plasma glucose, hypoglycemias and postprandial hyperglycemia. GA and FA are not affected by hemoglobin, although mainly GA depends on albumin metabolic changes.

This review summarizes the studies regarding these methods of glycaemia evaluation, how they are produced through glycosylation, their biochemical status and laboratory measurement. It also discusses the diseases and pathological conditions GA and FA are useful, such as pregnancy and kidney disease.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

FA: φρουκτοζαμίνη

GA: γλυκιωμένη αλβουμίνη

SMBG: αυτομέτρηση γλυκόζης αίματος

CGM: συνεχής καταγραφή γλυκόζης

HbA1c, A1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Lys: λυσίνη

Arg: αργινίνη

Cys: κυστενίνη

AGEs: προηγμένα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης

IFG: διαταραχή γλυκόζης νηστείας

IGT: μειωμένη ανοχή γλυκόζης

OGTT: από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

BMI: δείκτης μάζας σώματος

SD: τυπική απόλιση

MBG: μέση τιμή γλυκόζης

MAGE: μέσο εύρος γλυκαιμικών αιχμών

AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη

CLD: χρόνια ηπατική νόσος

ESRD: νεφρική νόσος τελικού σταδίου

AdjGA: προσαρμοσμένη γλυκιωμένη αλβουμίνη

CKD: χρόνια νεφρική νόσος

eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

FPG: γλυκόζη πλάσματος νηστείας

2h-PG: γευματική γλυκόζη δύο ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη

ROC analysis: ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που πλήττει συνεχώς αυξανόμενη μερίδα του παγκόσμιου πληθυσμού (422 εκατομμύρια ενήλικες το 2014 παγκοσμίως)[1] και σχετίζεται με νοσηρότητα και σοβαρές επιπλοκές. Σημαντική έρευνα έχει γίνει και συνεχίζεται στον τομέα της διάγνωσης, θεραπείας και πρόληψης της νόσου. Τα άτομα με ΣΔ οποιασδήποτε κατηγορίας είναι ανάγκη να διαγιγνώσκονται εγκαίρως και να παρακολουθούνται σωστά και τακτικά.

Η προοπτική μελέτη UKPDS ανέδειξε ότι όταν τα γλυκαιμικά επίπεδα βρίσκονται εντός ή κοντά στα διεθνώς θεσπισμένα κατά περίπτωση κριτήρια αποφεύγεται ή καθυστερείται η εμφάνιση των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ [2]. Είναι σημαντικό επομένως να είναι κατά το δυνατόν ακριβής η εκτίμηση της γλυκαιμίας και των διακυμάνσεων αυτής κατά τη διάρκεια της ημέρας, για να διαμορφώνεται εξίσου η θεραπεία και η παρακολούθηση του διαβητικού ατόμου.

Οι πλέον πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA,American Diabetes Association) για το 2018 σχετικά με τον έλεγχο των τιμών γλυκόζης υποδεικνύουν την αυτομέτρηση κατ' οίκον με φορητούς μετρητές γλυκόζης (SMBG, patient Self-Monitoring of Blood Glucose), τις συσκευές συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM,Continuous Glucose Monitoring), και τρίτον την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) [3].

Η αυτομέτρηση γλυκόζης από το τριχοειδικό αίμα μέσω των φορητών συσκευών έχει αποδειχθεί από πολυπαραγοντικές κλινικές μελέτες παρέμβασης ότι έχει σαφές όφελος στο γλυκαιμικό έλεγχο, τη συμμόρφωση του ασθενή και τις επιπλοκές του διαβήτη [4,5].

Η συχνότητα της αυτομέτρησης εξατομικεύεται και τροποποιείται ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες. Ιδιαίτερα στον ΣΔ1 οι διακυμάνσεις της γλυκόζης εντός της ημέρας καθορίζουν και τη δοσολογία της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης, της προσλαμβανόμενης τροφής και του προγραμματισμού της φυσικής άσκησης [6,7]. Καθίσταται, επομένως, αναγκαία η χρήση του φορητού μετρητή γλυκόζης πάνω από μια φορές εντός της ημέρας.

Οι συσκευές συνεχούς καταγραφής γλυκόζης παρέχουν πληροφορίες για την τρέχουσα τιμή της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό, καθώς και για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα. Η συσκευή απαρτίζεται από δύο τμήματα, τον αισθητήρα που τοποθετείται υποδορίως, και ξεχωριστά τον καταγραφέα-πομπό. Υπάρχουν τρία είδη CGM σε κυκλοφορία, το τυφλό-επαγγελματικό, η συνεχής παρακολούθηση γλυκόζης κατ'επίκληση (Intermittently viewed Continuous Glucose Monitoring-icGM) και ο συνεχής έλεγχος γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο (Real Time Continuous Glucose Monitoring-rtCGM). Ανάλογα με τον τύπο και την χρησιμότητα της κάθε συσκευής συνεχούς καταγραφής, οι έως τώρα μελέτες απέδειξαν βελτίωση στην HbA1c [8-11], στη συχνότητα και βαρύτητα των υπογλυκαιμιών [12], τη μεταβλητότητα της γλυκαιμίας και τη συμμόρφωση των ατόμων [13-16]. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των συσκευών CGM αναμένεται να αποδειχθεί. Λόγω της μεταβαλλόμενης συμμόρφωσης, η βέλτιστη χρήση της προϋποθέτει προσωπική επαγρύπνηση, συνεχή εκπαίδευση και υποστήριξη [17].

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) αποδίδει την μέση γλυκαιμία των τελευταίων περίπου τριών μηνών, μέση διάρκεια επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε

φυσιολογικές συνθήκες [18,19]. Έχει ένδειξη να μετράται *τουλάχιστον* 2 φορές το χρόνο σε άτομα με γλυκόζη εντός στόχου και σωστή ρύθμιση, και συχνότερα σε εκείνα που η θεραπεία τους υφίσταται αλλαγές ή χρειάζονται ιδιαίτερα αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο (π.χ. εγκυμοσύνη). Η ερμηνεία της τιμής της HbA1c απαιτεί προσοχή, καθώς αποτελεί έμμεσο δείκτη της γλυκαιμίας και επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες. Καταστάσεις που επηρεάζουν τη ζωή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική και άλλες αναιμίες, πρόσφατη μετάγγιση, νεφρική νόσος, φάρμακα που διεγείρουν την ερυθροποίηση, εγκυμοσύνη κ.λπ.) πιθανόν να οδηγήσουν σε ασυμφωνία μεταξύ του αποτελέσματος και της πραγματικής μέσης τιμής γλυκόζης του ασθενή. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες διαπίστωσαν ασυμβατότητα ανάμεσα στα επίπεδα της HbA1c σε διαφορετικές εθνικότητες-φύλα για ίδια επίπεδα γλυκαιμίας, ωστόσο οι αιτίες δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί [20,22,23]. Τονίζεται επίσης ότι η HbA1c αδυνατεί να αναδείξει τη μεταβλητότητα της γλυκαιμίας εντός της ημέρας και τις πιθανές υπογλυκαιμίες [3].

Είναι ενδιαφέρον ότι η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει εναλλακτικούς δείκτες της μέσης γλυκαιμίας, προκειμένου να καλυφθούν οι περιορισμοί στην εκτέλεση και ερμηνεία της HbA1c. Οι δείκτες αυτοί περιλαμβάνουν βεβαίως τη *γλυκιωμένη αλβουμίνη* και τη *φρουκτοζαμίνη*, αν και υπολείπονται ακόμα σε ερευνητικές αναφορές για τη σχέση τους με τη μέση γλυκαιμία και την πρόγνωση του διαβήτη [21]. Ο όρος *φρουκτοζαμίνη (FA serum fructosamine)* αναφέρεται σε κάθε γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη του πλάσματος. Είναι προϊόν της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης ορισμένων αμινοξέων των πρωτεϊνών του αίματος με τη γλυκόζη. Ο βαθμός της πρωτεϊνικής γλυκοζυλίωσης είναι ανάλογος με τη συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος, για όσο χρόνο επιβιώνει η πρωτεΐνη στο αίμα. Το 80% των πρωτεϊνών του πλάσματος απαρτίζεται από

αλβουμίνη, με μέσο χρόνο ζωής 14-21 ημέρες. Κατά την ίδια λογική γίνεται και η μέτρηση της γλυκιωμένης αλβουμίνης (*Glycated albumin*) που αποτελεί το μεγαλύτερο κλάσμα της φρουκτοζαμίνης στον ορό.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα εργασία αναφέρεται στη χρήση της φρουκτοζαμίνης και γλυκιωμένης αλβουμίνης στο σακχαρώδη διαβήτη, δηλαδή τη διαγνωστική τους αξία και τη χρησιμότητά τους στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Περιγράφονται οι δύο ως άνω δείκτες ως προς τη βιολογία-βιοχημεία, δομή και σύσταση, τιμές αναφοράς, κλινική χρησιμότητα και ερευνητικές αναφορές.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ηλεκτρονική βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε από τον Φεβρουάριο του 2018, και χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων MEDLINE, CENTRAL, Scopus και Google Scholar.

Μελετήθηκαν οι κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και ανασκοπήσεις που περιλάμβαναν τις ορολογίες Glycated Albumin και Fructosamine σε οποιονδήποτε τύπο, μονάδα μέτρησης και ερευνητικό σκοπό. Εξετάσθηκε η δομή και βιοχημική τους σύσταση, οι μέθοδοι μέτρησης και αναφοράς, οι κλινικές μελέτες που τις περιέλαβαν και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματά τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Βιοχημική σύσταση και βιολογικά χαρακτηριστικά της Φρουκτοζαμίνης και της Γλυκιωμένης Αλβουμίνης

1.1 Η αλβουμίνη ως πρωτεΐνη του ορού

Η αλβουμίνη ορού είναι η αφθονότερη εξωκυττάριος πρωτεΐνη στο πλάσμα, σε ποσοστό περίπου 70-80% των ολικών πρωτεϊνών. Είναι σφαιρική πρωτεΐνη μοριακού βάρους 67 KDa και χρόνου ημιζωής στον ορό περίπου είκοσι ημερών. Αποτελείται από 585 αμινοξέα οργανωμένα σε μία πολυπεπτιδική αλυσίδα, η οποία σταθεροποιείται από 17 δισουλφιδικούς δεσμούς και απαρτίζεται από 3 ομόλογες περιοχές (I, II και III) , συναρμολογώντας ένα κυκλικό μόριο σχήματος καρδιάς. Οι δεσμοί αυτοί παρέχουν μεν σταθερότητα στο μόριο, αλλά επιτρέπουν σημαντικές αλλαγές στο σχήμα και το μέγεθος του σε συνθήκες αλλαγής του PH ή άλλων βιολογικών μεταβολών [24]. Η κάθε περιοχή είναι περεταιίρω οργανωμένη σε δύο υποπεριοχές (A και B) , με ανάλογο τρόπο στερεοταξίας [25]. Η διατήρηση της ωσμωτικής πίεσης είναι η βασικότερη λειτουργία της αλβουμίνης. Εκτός από το ρόλο της πρωτεϊνικής δεξαμενής, είναι απαραίτητη και λόγω της ικανότητας πρόσδεσης, σταθεροποίησης και μεταφοράς μεταβολικών προϊόντων, ρυθμιστικών μεσολαβητών, θρεπτικών ουσιών, ηλεκτρολυτών, φαρμάκων και άλλων πρωτεϊνών. Επιπλέον, είναι αναπόσπαστο στοιχείο του μεταβολισμού των λιπιδίων (π.χ. μέσω της αλβουμίνης γίνεται η μεταφορά των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα), αποβάλλει ενδογενείς και εξωγενείς τοξίνες και έχει αντιοξειδωτική δράση [26]. Έχοντας προσδεθεί σε συγκεκριμένες θέσεις αμινοξέων της αλβουμίνης (Lys-351, Lys-

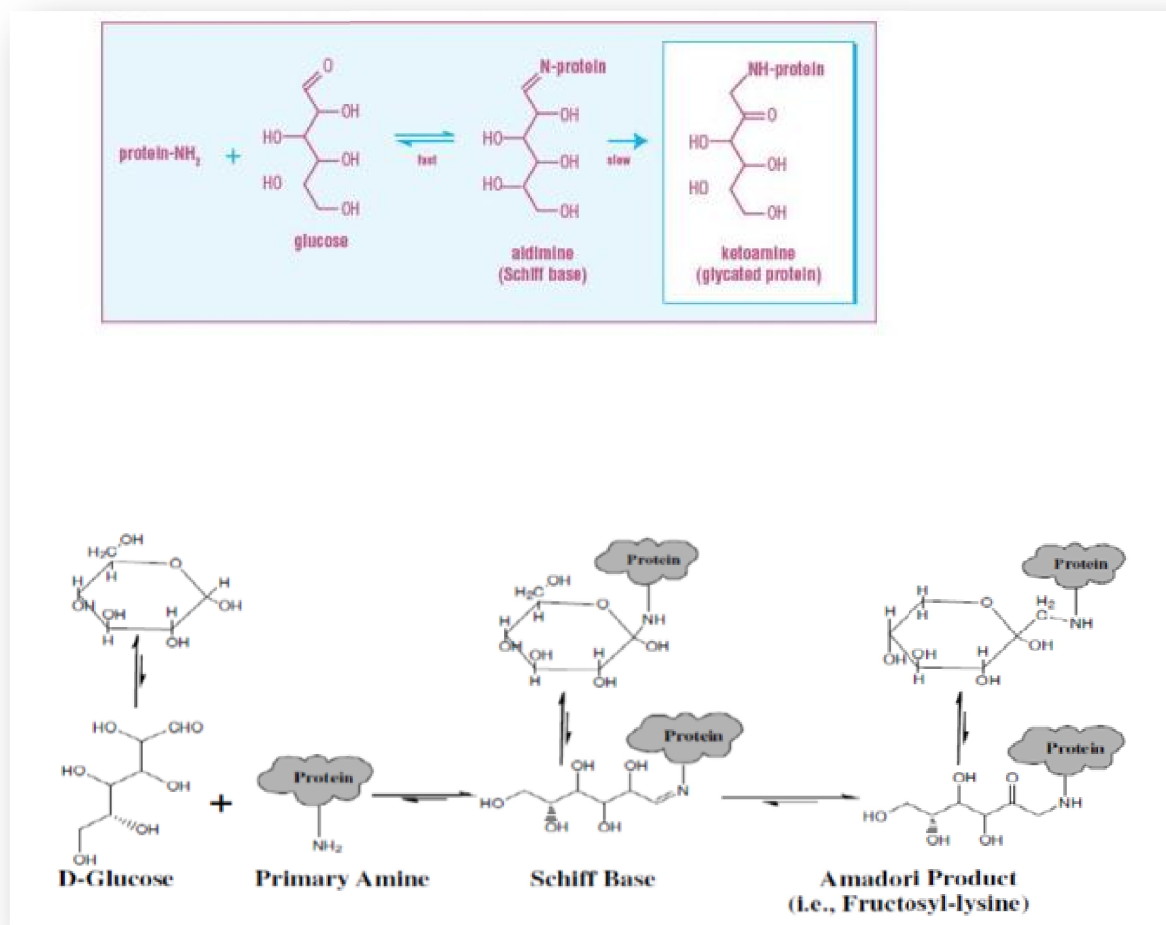
475, Arg-117), τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου ενδεχομένως προστατεύονται από την οξειδωτική βλάβη [27]. Σημειώνεται ότι μια από τις αρχικές στον τομέα έρευνα του 2008 υποστηρίζει ότι η αλβουμίνη τουλάχιστον προστατεύει άλλες πρωτεΐνες από την γλυκοζυλίωση, στα αρχικά στάδια του διαβήτη [24].

1.2 Η αντίδραση της γλυκοζυλίωσης, η παραγωγή των φρουκτοζαμινών

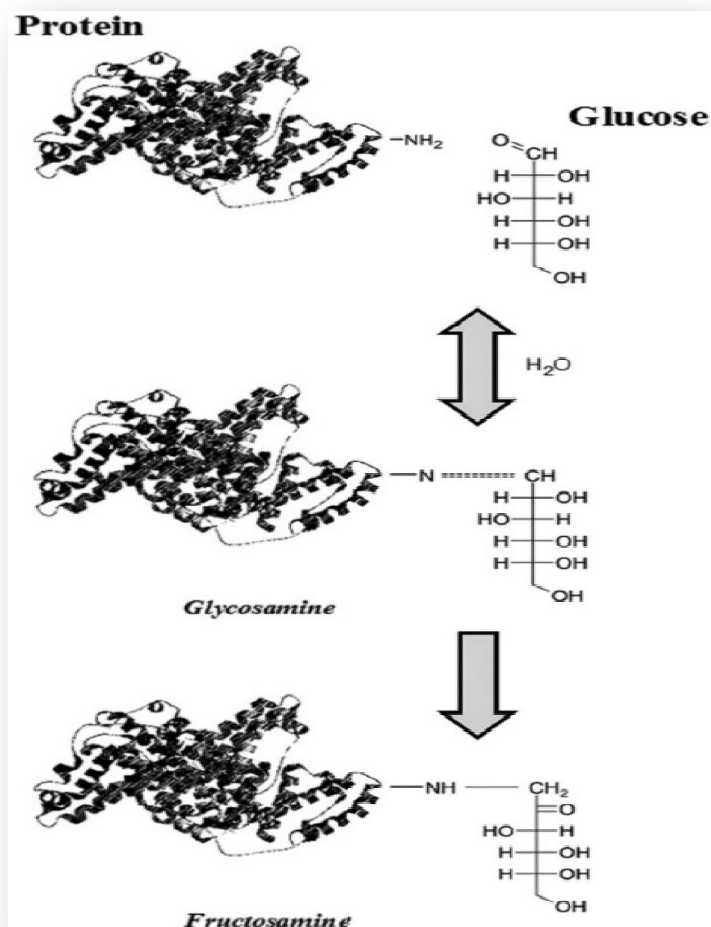
Εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας της στη γλυκοζυλίωση, το ενδιαφέρον για τη συγκεκριμένη “πολύ-λειτουργική” πρωτεΐνη ως δείκτη υπεργλυκαιμίας, έχει ιδιαίτερα αυξηθεί την τελευταία δεκαετία. Η γλυκοζυλίωση είναι μη ενζυματική διαδικασία, γνωστή και ως αντίδραση Maillard, κατά την οποία η γλυκόζη και άλλα σάκχαρα αντιδρούν ταχέως με τα ελεύθερα αμινοτελικά άκρα των πρωτεϊνών του ορού, κυρίως τα αμινοξέα λυσίνη και αργινίνη [22]. Στην αρχή, η ελεύθερη αλδεϋδική ομάδα του σακχάρου στην ανοιχτή (μη κυκλική) μορφή της σχηματίζει με το N-αμινοτελικό άκρο (Lysine-525) της πρωτεΐνης ένα ασταθές σύμπλοκο (βάση Schiff), το αλδιμινικό παράγωγο (πρώιμο παράγωγο γλυκοζυλίωσης). Το προϊόν αυτό μπορεί είτε να αποσυντεθεί σε γλυκόζη και πρωτεΐνη, είτε να υποστεί αλληλεπίδραση Amadori και να σχηματίσει ένα παράγωγο φρουκτοζαμίνης μέσω ενός σταθερού αλλά ήπια αναστρέψιμου κετοαμινικού συνδέσμου. Ο όρος, επομένως “φρουκτοζαμίνη”, αναφέρεται σε όλους τους κετοαμινικούς δεσμούς που προκύπτουν από τη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του ορού. (Πίνακας 1) Η ουσία αυτή δεν περιέχει φρουκτόζη, ωστόσο, η ανοιχτή αλυσίδα της γλυκόζης που σχηματίζει τον κετοαμινικό δεσμό με την πρωτεϊνική αμινομάδα, ομοιάζει στερεοτακτικά με το μόριο της φρουκτόζης στην μησυμπυκνωμένη μορφή του [26]. (Εικόνα 1)

<u>Matrix proteins</u>	<u>Enzymes</u>	<u>Plasma proteins</u>
• Collagen	• Cathepsin B	• Albumin
• Myelin	• Lysozyme	• Immunoglobulin
• Fibronectin	• Pancreatic ribose	• Apo A-I, II
• Fibrin	• Copper/zinc SOD	• Apo B
	• Carbonate dehydratase	• Apo C-I
<u>Membrane proteins</u>	• β -N-acetyl hexominase	• Apo E
• Red cell Glu transport protein	• Alcohol dehydrogenase	• Haptoglobin
• Red cell spectrin	• Aldose reductase	• Ferritin
• Red cell membrane protein	• Aldehyde reductase	• Transferrin
• Endothelial plasma membrane protein	• Sorbitol dehydrogenase	• α_1 -antitrypsin
<u>Intracellular proteins</u>	• Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	• Plasminogen
• Hemoglobin	<u>Hormones</u>	• Plasminogen activator
• Crystallin	• Thyroid hormone	• Fibrinogen
• Tubulin	• Insulin	• Fibrin
• Calmodulin		• Antithrombin III
		• β_2 -microglobulin
		• Ceruloplasmin

Πίνακας 1. Γλυκιωμένες πρωτεΐνες εντός του ανθρώπινου οργανισμού.(Rondeau P. *et al*, Biochimie 2011; 93:645-658)



Εικόνα 1. Μονοπάτι αντιδράσεων για την παραγωγή της γλυκιωμένης αλβουμίνης. Βιοχημεία της γλυκοζυλίωσης της ανθρώπινης πρωτεΐνης ορού με τη χρησιμοποίηση μαζικής φασματοσκοπίας. (Danese E. *et al.* J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar;9(2): 169-176)



Εικόνα 2. Μηχανισμός σύνθεσης της φρουκτοζαμίνης (και της γλυκιωμένης αλβουμίνης). (Danese E. et al. J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar; 9(2): 169-176).

1.3 Αλλαγές στο μόριο και τη λειτουργικότητα της αλβουμίνης.

παθολογικές επιπτώσεις της γλυκοζυλίωσης

Περεταίρω μεταβολές στα πρώιμα προϊόντα της γλυκοζυλίωσης, όπως αναδιάταξη, οξείδωση, πολυμερισμός ή απόσχιση οδηγούν στην δημιουργία μη αναστρέψιμων συζευγμάτων, γνωστών ως προηγμένων προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs: Advanced Glycation End Products) [28]. Η γλυκοζυλίωση συχνά συνυπάρχει με την οξείδωση ("glycooxidation"), όταν οι οξειδωτικές αντιδράσεις επηρεάζουν τα πρώιμα προϊόντα της γλυκοζυλίωσης [24]. Οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες υποδεικνύουν αύξηση της οξείδωσης κατά τη διάρκεια της γλυκοζυλίωσης της αλβουμίνης, που είναι αναπόφευκτη και λόγω της γήρανσης του μορίου. Κατά συνέπεια οι αντιοξειδωτικές (redox :oxidation-reduction) ικανότητες της αλβουμίνης, όπως ανωτέρω περιεγράφηκαν, μειώνονται τόσο λόγω των δομικών αλλαγών σε αυξημένη ηλικία του μορίου, όσο και της αλλαγής στη χημική του σύσταση, σε περιοχές με έντονη αντιοξειδωτική δράση (π.χ. η ελεύθερη σουλφυδριλική ομάδα στη θέση Cys-34).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι αυτές οι δομικές αλλαγές στην αλβουμίνη που έπονται της γλυκοζυλίωσης, επηρεάζουν και τις προσδετικές της ικανότητες, ακόμη και όταν αυτές πραγματοποιούνται σε περιοχές απομακρυσμένες από τις θέσεις πρόσδεσης [33].

Σημαντικές μελέτες για την προσδετική ικανότητα της γλυκιωμένης αλβουμίνης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση διαφόρων τεχνικών, όπως υγρή χρωματογραφία υψηλής ανάλυσης, πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό και φασματοσκοπία ανοσοφθορισμού. Οι Shaklai και συνεργάτες το 1984 απέδειξαν ότι η γλυκοζυλίωση

επηρεάζει τόσο την τριτοταγή δομή της αλβουμίνης, όσο και τις προσδετικές της λειτουργίες [29].

Πολύ αργότερα το 2007, οι Oettl και συνεργάτες συνεισέφεραν σε αυτό το πεδίο μελέτης μέσω μιας λεπτομερούς ανασκόπησης για την επίδραση της οξειδωσης στην προσδετική ικανότητα της αλβουμίνης [30]. Η εργασία διαπραγματεύεται αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη συγγένεια της γλυκιωμένης αλβουμίνης για ορισμένους προσδέτες. Για παράδειγμα, σε κάποια μελέτη, η τρυπτοφάνη, αμινοξύ στη θέση πρόσδεσης II, βρέθηκε να μην επηρεάζεται από τη γλυκοζυλίωση [31], ενώ σε άλλη σημειώθηκε χαμηλότερο ποσοστό συγγένειας για αυτό τον προσδέτη για αλβουμίνη γλυκοζυλιωμένη σε χαμηλό βαθμό [32]. Παρόμοια αντιφατικά αποτελέσματα έχουν παρουσιαστεί και για τη βαρφαρίνη, που κανονικά συνδέεται στην περιοχή πρόσδεσης I της αλβουμίνης. Φάνηκε λοιπόν, ότι σε χαμηλό βαθμό γλυκοζυλίωσης (2 mol γλυκόζης/ mol αλβουμίνης) δεν επηρεάζεται η προσδετική ικανότητα [33], ενώ σε σεσημασμένη γλυκοζυλίωση (>60 ημέρες) με μεγάλη ποσότητα γλυκόζης (9 mol γλυκόζης/ mol αλβουμίνης) αυξήθηκε η συγγένεια με τη βαρφαρίνη [34].

Compounds	Modification of binding affinity	Compounds	Modification of binding affinity
Site I		Site II	
Wafarin	→	Diazepam	→
	↑		
	↓	Ibuprofen	↓
Furosemide	↓	Dansylsarcosine	↓
Dansylamide	→	Dansylproline	↓
Phenylbutazone	↓	L-Tryptophan	↓
			→
Salicylate	↓	Flufenamic acid	↓
Bilirubin	↓	Naproxen	→
Other sites		Aminoterminal	
Captopril	→	Copper	↓
Lipoic acid			↑
Fatty acids	↓	Iron	↑

Πίνακας 2. Οι επιδράσεις της γλυκοζυλίωσης στην προσδετική ικανότητα της αλβουμίνης με σημαντικές ενδογενείς και εξωγενείς ουσίες.(Rondeau P. *et al*, Biochimie 2011; 93:645-658)

Κλινική επίπτωση της γλυκοζυλίωσης της αλβουμίνης είναι ότι η προσδετική της ικανότητα με ορισμένα φάρμακα μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο του διαβήτη. Ανάμεσα στις ουσίες των οποίων η χημική συγγένεια για την αλβουμίνη εξασθενεί στα διαβητικά άτομα είναι η διαζεπάμη, η σουλφομεθοξαζόλη, η φαινυντοΐνη, η κυκλοσπορίνη και το βαλπροϊκό οξύ [35]. Ωστόσο αυτές οι αλλαγές δεν σχετίζονται πάντα με το βαθμό της γλυκοζυλίωσης. Για ορισμένα από αυτά τα φάρμακα, (σουλφομεθοξαζόλη, φαινυντοΐνη) η μειωμένη προσδετικότητα του φαρμάκου είναι

άμεσο αποτέλεσμα της γλυκοζυλίωσης καθ' αυτής, ανεξαρτήτως εάν είναι σε αρχικά στάδια ή εκτεταμένη [36,37]. Αντιθέτως, η μειωμένη συγγένεια για τη διαζεπάμη σχετίζεται περισσότερο με τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων παρά με τη γλυκοζυλίωση [38,39] . Παρομοίως, η χαμηλή συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον τύπου 1 διαβήτη περιλαμβάνει μηχανισμούς τροποποίησης της αλβουμίνης ανεξάρτητους από τη γλυκόζη.

1.4 Βιοχημικά χαρακτηριστικά της FA και GA

Λόγω του ότι η αλβουμίνη αποτελεί την πολυπληθέστερη πρωτεΐνη στον ορό, η φρουκτοζαμίνη είναι κυρίως μέτρο της γλυκιωμένης αλβουμίνης. Ωστόσο κυκλοφορούν και άλλες γλυκιωμένες πρωτεΐνες στο ορό, όπως λιποπρωτεΐνες και σφαιρίνες, οι οποίες ενδέχεται και αυτές να συμβάλλουν στον καθορισμό της τελικής συγκέντρωσης της φρουκτοζαμίνης. (Πίνακας 2)

Τα επίπεδα εξίσου της φρουκτοζαμίνης και της γλυκιωμένης αλβουμίνης αυξάνουν σε καταστάσεις παθολογικά υψηλής γλυκόζης, όπως στο διαβήτη, και επομένως δύναται να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συγκεκριμένο χρονικό εύρος. In vivo, το ποσοστό της GA σε υγιή άτομα κυμαίνεται μεταξύ 1%-10% [40,41], ενώ στο διαβήτη το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται ή και τριπλασιάζεται [42]. Μάλιστα σε καταστάσεις φτωχού γλυκαιμικού ελέγχου, το ποσοστό γλυκοζυλίωσης ενδέχεται να φτάσει και το 90% [43].

Συγκριτικά με την αιμοσφαιρίνη, που έχει χρόνο ημιζωής 90-120 ημέρες, οι μη-ανοσοσφαιρινικές πρωτεΐνες του ορού έχουν πολύ μικρότερη διάρκεια ημίσειας ζωής, περίπου 14-21 ημέρες. Σε συνδυασμό λοιπόν με το υψηλότερο ποσοστό γλυκοζυλίωσης (10%-12% της GA και 7,5% της HbA1c) και τον μικρότερο χρόνο ημιζωής, η αλβουμίνη γλυκοζυλιώνεται περίπου εννιά φορές περισσότερο από την αιμοσφαιρίνη. Το γεγονός αυτό έμμεσα υποδηλώνει ότι ενώ η HbA1c παρέχει ένα μακροπρόθεσμο "αρχείο" γλυκαιμικής ρύθμισης (περίπου 2-3 μήνες), η μέτρηση της FA και της GA παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για τη γλυκαιμία αποκλειστικά των τελευταίων 2 εβδομάδων [44]. Ως συνέπεια της μεγαλύτερης ευαισθησίας στη γλυκοζυλίωση της αλβουμίνης και των υπόλοιπων πρωτεϊνών που κυκλοφορούν στο

πλάσμα, σε αντίθεση με τις ενδοκυττάριας πρωτεΐνες όπως η αιμοσφαιρίνη, τα επίπεδα στο αίμα της GA επιδεικνύουν σαφώς μεγαλύτερη διακύμανση από τα αντίστοιχα της HbA1c , επιτρέποντας έτσι να ανιχνευθούν νωρίτερα οι αιφνίδιες μεταβολές της γλυκόζης [45].

2. Μέθοδοι μέτρησης της γλυκιωμένης αλβουμίνης και της φρουκτοζαμίνης και καθορισμός των τιμών αναφοράς

Υπάρχουν πολλές θέσεις γλυκοζυλίωσης στο μόριο της αλβουμίνης, και επομένως τα επίπεδα της μετρηθείσας GA αναμένεται να διαφέρουν ανάλογα με την εκάστοτε θέση του μορίου που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση.

Μέθοδοι για την εκτίμηση της GA έχουν χρησιμοποιηθεί από το 1980, με τη χρήση δειγμάτων ορού ή πλάσματος. Οι παλαιότερες από αυτές παρουσίασαν διάφορα μειονεκτήματα αναφορικά με την πολυπλοκότητα των τεχνικών, το υψηλό κόστος και την ανακρίβεια της εκάστοτε μεθόδου. Βασικό πρόβλημα αποτελεί για όλες η τυποποίηση και οι τιμές αναφοράς. Έως τώρα οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική μέτρηση της GA περιλαμβάνουν: (Πίνακας 3).

Υψηλής συγγένειας χρωματογραφία και ανοσοθολοσιμετρία

Χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων

Αναλυτής θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBA)

Ανοσολογική δοκιμή (Immunoassay)

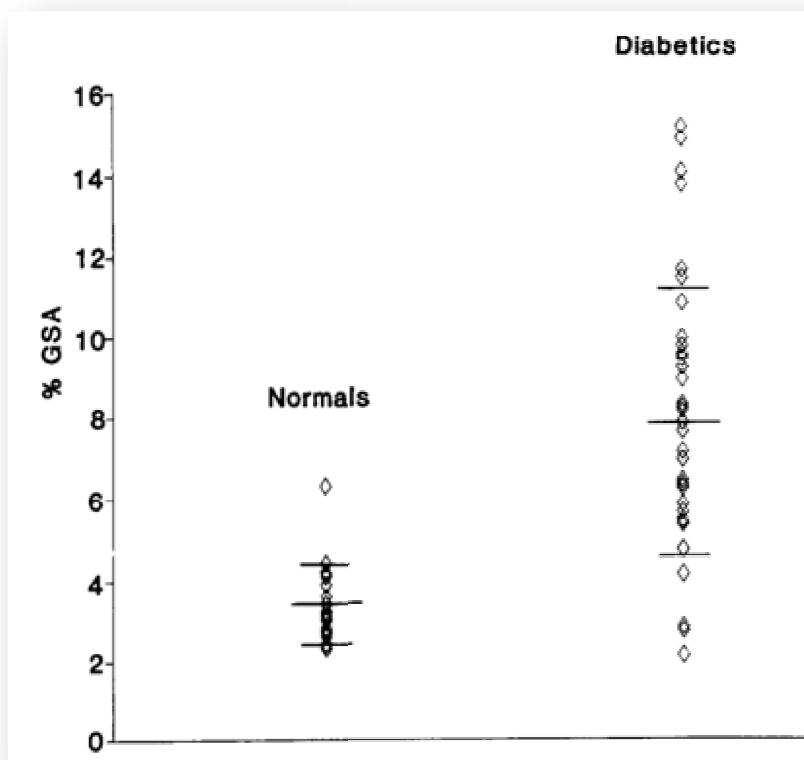
Ενζυμο-συνδεδεμένη ανοσοδοκιμή με βορονικό(Enzyme-linked boronate immunoassay)

Υψηλής ακρίβειας υγρή χρωματογραφία

Methods
<i>Colorimetric</i>
Thiobarbituric acid assay
Nitroblue tetrazolium (NBT)
Phenylhydrazine
<i>Enzymatic</i>
Ketoamine oxidase /bromocresolpurple (BCP)
<i>Chromatography/ electrophoresis</i>
Boronate affinity chromatography
Furosine procedure-HPLC
Phenylboronate -PAGE elctrophoresis
<i>Immunoassay</i>
ELBIA (enzyme-linked boronate immunoassay)
ELISA anti AGE
<i>Electrochemical</i>
FN6K enzyme electrochemical sensing system

Πίνακας 3. Χαρακτηρισμός των μεθόδων που έχουν προταθεί για τη μέτρηση της GA.
(Rondeau P. *et al*, Biochimie 2011; 93:645-658)

Το παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζει το ποσοστό της γλυκιωμένης αλβουμίνης όπως μετρήθηκε με υψηλής συγγένειας χρωματογραφία από τους Reed P. και συνεργάτες [47] σε διαβητικά και μη άτομα.



Εικόνα 3. Εύρος GA ορού σε διαβητικά και μη άτομα. Οι οριζόντιες γραμμές κατά μήκος των δεδομένων δείχνουν τη μέση γλυκιωμένη αλβουμίνη +2 τυπικές αποκλίσεις. (Reed P. *et al.* Clin Chim Acta. 1986;161(2):191-199).

Αναλόγως, λοιπόν των μεθόδων μέτρησης διαμορφώνονται και οι τιμές αναφοράς, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.(Πίνακας 4)

Εκτός από το ποια είναι η μέθοδος μέτρησης, βασικό για τη διαμόρφωση των τιμών αναφοράς είναι και το εάν η ανάλυση εκλαμβάνει ως γλυκιωμένη αλβουμίνη το καθαυτό μόριό της και όχι τα επιμέρους αμινοξέα που υπέστησαν γλυκοζυλίωση (όπως συμβαίνει π.χ. στην ανοσολογική δοκιμή, τη χρωματομετρία με θειοβαρβιτουρικό και τις ενζυματικές μεθόδους). Παρά τη διαφορά αυτή, όλες ανεξαιρέτως οι διαθέσιμες μέθοδοι

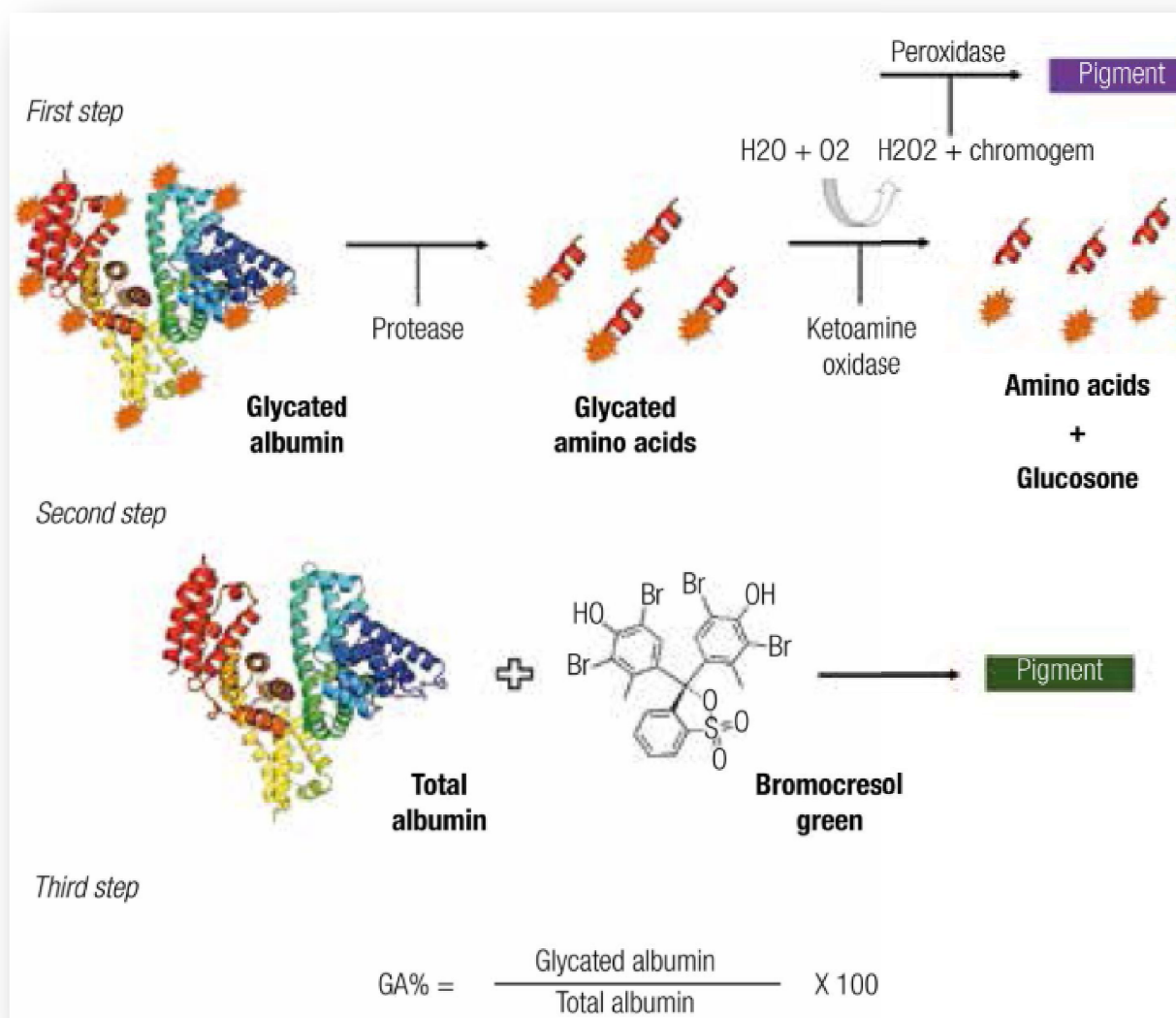
συμφωνούν στο ότι η αναλογία της GA σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται από 2 έως πέντε φορές συγκριτικά με τους νορμογλυκαιμικούς [20,46].

Ένα παράδειγμα ενζυματικής μεθόδου συντομότερο στη διάρκεια εφαρμογής και εύκολο στη χρήση προτάθηκε για τη μέτρηση της GA, ώστε να ξεπεράσει τους περιορισμούς των ήδη υπαρχόντων τεχνικών (Εικόνα 3). Κατά την παρουσίαση της μεθόδου στην αγορά, φάνηκε ότι το αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη χολερυθρίνης ή γλυκόζης στο δείγμα, αλλά καταγράφηκε μια ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα της GA από την αιμοσφαιρίνη και το ασκορβικό οξύ.

Method	Normal range (%)	Analyte
Enzyme-linked immunoassay	0.4–2.0	Total or partial GAA
Radioimmunoassay	2.1–4.9 ^c	
Enzyme-linked boronate immunoassay	3.4–7.2 ^b	
Boronate affinity chromatography	1.5–5.4	ALB molecule
	6.8–10.3	
Carboxymethyl cellulose ion exchange method	3.2–10.8 ^b	
	6–15	
Boronate affinity (HPLC)	13.9–18.3 ^b	
TBA method	3.9–12.7 ^b	Total GAA
Enzymatic method	12.3–16.9	

^a TBA, thiobarbituric acid; GAA, glycated amino acids; ALB, albumin
^b Calculated normal range (mean $\pm$ 2 SD) from reported mean and SD
^c Calculated normal range (mean $\pm$ 2 SD) from 0.53 $\pm$ 0.05 nmol/mg human serum albumin (mean $\pm$ SD)

Πίνακας 4. Μέθοδοι μέτρησης της GA και φυσιολογικές τιμές αναφοράς..(Rondeau P. *et al*, Biochimie 2011; 93:645-658)



Εικόνα 3. Ενζυματική αντίδραση για τον καθορισμό της GA, σε τρία βήματα. Πρώτο βήμα: τα γλυκιωμένα αμινοξέα απελευθερώνονται από την GA από μια ειδική για την αλβουμίνη πρωτεάση. Μια κετοαμινική οξειδάση διαχωρίζει τα ελεύθερα αμινοξέα και το γλυκόσωμα, ένα ενδιάμεσο προϊόν της αντίδρασης Amadori. Το τελικό προϊόν είναι ανάλογο της ποσότητας της GA στο δείγμα. Δεύτερο βήμα: η αλβουμίνη πλάσματος αντιδρά με το πράσινο της βρομοκρεσόλης σε όξινο περιβάλλον, με αποτέλεσμα την παραγωγή έγχρωμου προϊόντος που σχετίζεται με την συγκέντρωση της ολικής

αλβουμίνης. Τρίτο βήμα: το ποσοστό της GA υπολογίζεται ως ο λόγος της γλυκιωμένης προς την ολική αλβουμίνη. (Kouzuma T. *et al.*, Clin Chim Acta. 2002;324(1-2):61-71).

Η μελέτη KOPS (Kyushu and Okinawa Population Study), τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2011, ανάμεσα σε 1575 άτομα ιαπωνικής καταγωγής, επιχείρησε να θέσει ένα εύρος για τις φυσιολογικές τιμές για την GA. Για τους άνδρες αυτό κυμάνθηκε μεταξύ $14,39 \pm 3,15\%$, και για τις γυναίκες μεταξύ $14,43 \pm 1,77\%$, δείχνοντας επίσης ότι οι τιμές της GA σε υγιείς ενήλικες είναι ανεξάρτητες του φύλου [81].

Μια ακόμη προσπάθεια καθορισμού των τιμών αναφοράς έγινε από τους Hiramatsu *et al.* το 2012 [52], οι οποίοι επιχείρησαν να οριοθετήσουν τις τιμές της GA σε υγιείς εγκύους Ιαπωνικής καταγωγής, καθώς και τους παράγοντες που τις επηρεάζουν. Η GA μετρήθηκε με τη μέθοδο BCG στις 676 γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν για μη εγκύους (32 άτομα) GA μεταξύ 11,5% και 15,7% και για 574 εγκύους 12.0%-16.2%. Η πρωτεΐνουρία και ο BMI φάνηκε να επηρεάζουν τα επίπεδα της GA. Παρ' όλα αυτά η μελέτη συστήνει τη χρήση της GA για την παρακολούθηση στην εγκυμοσύνη, καθότι δεν επηρεάζεται από την υπερδυναμική κυκλοφορία και την ανεπάρκεια σιδήρου, παράγοντες που επιδρούν σε μεγάλο βαθμό στη διαμόρφωση της τιμής της HbA1c, που επίσης μετρήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη. Νωρίτερα, το εύρος της GA που προτάθηκε από τους Kouzuma *et al.* το 2011 για το αμερικανικό έθνος ήταν μεταξύ 11,9-15,8% , και το Ινστιτούτο Διαβήτη της Σαγκάης το 2009 πρότεινε το εύρος για τον ιαπωνικό πληθυσμό να είναι μεταξύ 11-17%, μετά από πολυκεντρική μελέτη ανάμεσα σε 380 υγιή άτομα [50]. Οι διαφορές ανάμεσα στα έθνη

είναι βεβαίως αποδεκτές, ωστόσο όπως ισχύει και με την HbA1c τα ποσοστά είναι κατά προσέγγιση τα ίδια για όλες τις φυλές.

Η φρουκτοζαμίνη, που χρησιμοποιείται περισσότερο στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική, μετράται στα εργαστήρια με όμοιες με τη GA μεθόδους. Δυστυχώς για καμία από τις δύο δεν υπάρχουν διεθνώς θεσπισμένα όρια παθολογικών και φυσιολογικών τιμών, καθώς και μέθοδος αναφοράς για το υπολογισμό τους.

Κατά μέσο όρο,κάθε μεταβολή κατά 3,3 mmol (60 mg/dl) στα επίπεδα της γλυκόζης θα αυξήσει αντίστοιχα τη φρουκτοζαμίνη κατά 75 μmol. Ωστόσο η προσέγγιση αυτή υπερτονίζει το ανώτατο όριο για την FA πολλών εργαστηρίων στα 285 μmol/L που αντιστοιχεί σε HbA1c 6,5% αντί για 7,5%. Οι Cohen και συνεργάτες σε μια συγκριτική μελέτη για το χάσμα γλυκοζυλίωσης και τη διαβητική νεφροπάθεια [49], ανέπτυξαν με την άδεια της Quality and Outcomes Framework του Ηνωμένου Βασιλείου και την έγκριση της National Quality Measures Clearinghouse [51] των Ηνωμένων Πολιτειών την εξής εξίσωση, που υπολογίζει την FA με βάση την HbA1c και το αντίστροφο:

HbA1c = 0,017 x Fructosamine + 1,61 , επομένως:

Fructosamine = (HbA1c – 1,61) x 58,82

Είναι προφανές ότι με τον ως άνω υπολογισμό, σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της FA και της HbA1c, όταν η τελευταία δεν ανταποκρίνεται στην πραγματική μέση γλυκαιμία λόγω των περιορισμών που αναφέρθηκαν και θα

αναλυθούν στη συνέχεια, δημιουργείται το λεγόμενο «γλυκαιμικό κενό» ή «χάσμα γλυκοζυλίωσης» (glycosylation gap) , η διαφορά δηλαδή της εκτιμώμενης από την αναμενόμενη τιμή HbA1c [49]. Εκτός από το γλυκαιμικό κενό, όταν τίθενται περιορισμοί στον υπολογισμό της HbA1c είναι άτοπο να υπολογίζουμε και την FA με τον παραπάνω τύπο.

Fructosamine (μmol)	HbA1c %	HbA1c IFCC (mmol/mol)
200	5	31
258	6	42
288	6.5	48
317	7	53
346	7.5	58
375	8	64
435	9	75
494	10	86
552	11	97
611	12	108

Glucose (mg/dl)	Fructosamine (umol)	A1C (%)
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
270	437.5	11.0
300	475	12.0
330	512.5	13.0
360	550	14.0
390	587.5	15.0

Πίνακες 5,6. Υπολογισμός κατά προσέγγιση της FA με βάση την HbA1c και τη γλυκόζη.

Συμπερασματικά, υπάρχουν διάφορες και αρκετά οικονομικές μέθοδοι για τον υπολογισμό των δύο αυτών τιμών. Ωστόσο δεν έχει έως τώρα θεσπιστεί μέθοδος αναφοράς για την μέτρηση τους στο εργαστήριο και κατ' επέκταση τιμές αναφοράς σε παγκόσμια κλίμακα, ώστε να χρησιμοποιείται κατά τον ίδιο τρόπο σε όλα τα διαβητολογικά κέντρα.

3. Επιλογή του κατάλληλου βιοδείκτη γλυκαιμικού ελέγχου

3.1 Περιορισμοί στην χρήση της HbA1c, πότε δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος δείκτης της γλυκαιμίας

Είναι αναγνωρισμένη η εξέλιξη των καταστάσεων παθολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης στον προδιαβήτη [που ορίζεται ως μειωμένη ανοχή γλυκόζης (IGT-Impaired Glucose Tolerance) και διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG-Impaired Fasting Glucose)] και τελικά στον διαβήτη. Η διάγνυσή τους βασίζεται κατά παράδοση στις τιμές γλυκόζης νηστείας ή μετά από δοκιμασίες από του στόματος λήψης γλυκόζης (OGTT Oral Glucose Tolerance Test). Αν και αδιαμφισβήτητα πολύ χρήσιμες αναφορικά με τη διάγνωση των καταστάσεων αυτών και στη συσχέτισή τους με τις επιπλοκές και τα καταληκτικά σημεία του διαβήτη, δεν παύουν να αποδίδουν μια καθορισμένη στιγμή και όχι μια μακροπρόθεσμη εικόνα των τιμών της γλυκόζης και της διακύμανσης αυτών [53]. Είναι, ωστόσο αναγνωρισμένη η συμβολή τους στη διάγνωση του διαβήτη και η συσχέτισή τους με τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές που επιφέρει [54].

Από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες γλυκιωμένες πρωτεΐνες είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), που έχει ανιχνευθεί και χρησιμοποιείται για περισσότερο από 40 έτη, και αποδίδει τη γλυκαιμία εντός των τελευταίων 2-3 μηνών, τον μέσο όρο ζωής, δηλαδή, των ερυθροκυττάρων. Διάφορες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις μέσες συγκεντρώσεις της γλυκόζης και τις τιμές της HbA1c, με τη μελέτη ADAG να προτείνει μια σχετικά άμεση συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών τιμών γλυκοζυλιωμένης και των εκτιμώμενων μέσων τιμών γλυκόζης σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες [55].

Λόγω και της ευχρηστίας της μεθόδου, της εύκολης μέτρησης και επαναληψιμότητάς της, η HbA1c άμεσα διαδόθηκε και υιοθετήθηκε εύκολα στην κλινική πρακτική ως δείκτης μεταβολικού ελέγχου σε άτομα με διαβήτη. Είναι, επίσης, γνωστό ότι όλες οι διεθνείς οδηγίες για το διαβήτη προτείνουν την HbA1c ως «εκπρόσωπο» του γλυκαιμικού προφίλ.

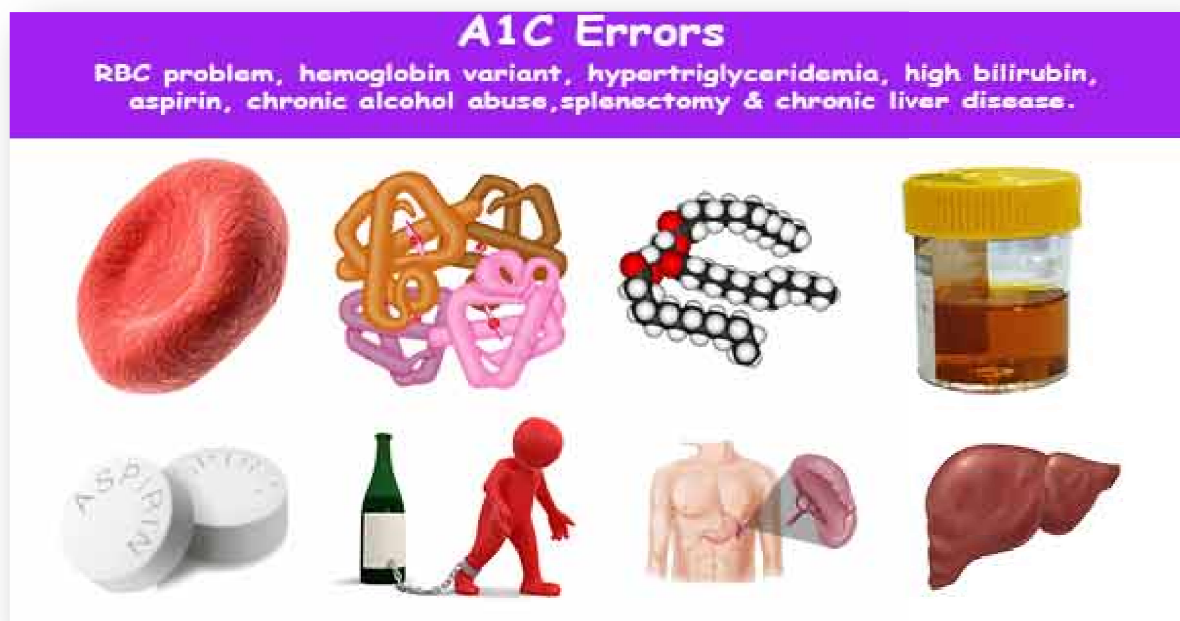
Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες απέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της HbA1c με τη γλυκόζη νηστείας και την OGTT, αλλά επίσης και με τις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Γι' αυτό και η Διεθνής Επιτροπή Εμπειρογνομόνων (IEC-International Experts Committee) πρότεινε την HbA1c ως κριτήριο όχι μόνο για τη διάγνωση του διαβήτη ($HbA1c \geq 6,5\%$) αλλά και για τον προδιαβήτη και τους ανθρώπους με σοβαρή προδιάθεση για ανάπτυξη της νόσου ($HbA1c : 5,7\%-6,4\%$) [56].

Στη συνέχεια ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO- World Health Organization), για να γίνει καθολική η μέθοδος μέτρησης και οι τιμές αναφοράς, πρότεινε συγκεκριμένα κριτήρια και ισοστάθμισμα της μέτρησης και την πιστοποίηση των εργαστηρίων για τα κριτήρια αυτά (IFCC standards), ώστε να μην υπάρχουν διαγνωστικά ζητήματα ανάμεσα στα διαβητολογικά κέντρα [57].

Ο εντοπισμός του πληθυσμού υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη με βάση την τιμή της γλυκοζυλιωμένης έχει επίσης μελετηθεί. Ένα υπολογιστικό μαθηματικό μοντέλο για την ανάπτυξη διαβήτη δημοσιεύτηκε πρόσφατα, βασισμένο σε μια βάση δεδομένων με τιμές HbA1c. Οι συγγραφείς υπολόγισαν μια μέση τιμή εξέλιξης από τον προδιαβήτη ($A1c 5,7\%-6,4\%$) στο διαβήτη ($A1c \geq 6,5\%$ και ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή) περίπου στα 2,49 έτη [58] .

Η A1c αντιπροσωπεύει το μέτρο της γλυκοζυλίωσης της αιμοσφαιρίνης εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων άμεσα από την κυκλοφορούσα στο αίμα γλυκόζη, επομένως σχετίζεται με τις μέσες τιμές και είναι ανεξάρτητη από τις μεταγευματικές και τις τιμές γλυκόζης νηστείας. Επομένως θεωρείται ότι δε δίνει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τη γένεση της υπεργλυκαιμίας, εάν δηλαδή σχετίζεται με σεσημασμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας, ή με ανεπαρκή μεταγευματική απορρόφησή της [59].

Εκτός από τη βιοχημική της προέλευση, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έχει όλους τους περιορισμούς που σχετίζονται με την αιμοσφαιρίνη και τις ιδιαιτερότητές της, σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Δίνει εικόνα της γλυκαιμίας των τελευταίων 120 ημερών, είναι δηλαδή μακροπρόθεσμος βιοδείκτης και δεν διευκολύνει τον καθορισμό της μεταβλητότητας της γλυκόζης και άρα της διαμόρφωσης της θεραπείας σε καταστάσεις που το διάστημα των τριών μηνών θεωρείται μεγάλο, π.χ. στην κύηση. Παθολογικές καταστάσεις αιμοσφαιρίνης περιλαμβάνουν γρήγορη απόπτωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων-χαμηλή ηλικία των ερυθρών (ανάρρωση από οξεία αιμορραγία, θεραπεία με ερυθροποιητίνη, εγκυμοσύνη) και αντίθετα παρατεταμένη ηλικία των ερυθροκυττάρων (μετά από σπληνεκτομή ή απλαστική αναιμία), αιμοσφαιρινοπάθειες, τα διάφορα σύνδρομα θαλασσαιμιών και διαταραχές σχετιζόμενες με την επιβίωση των ερυθροκυττάρων (αιμολυτικές αναιμίες). Επιπλέον παράγοντες που επηρεάζουν τη γλυκοζυλιωμένη ανεξάρτητα από το πραγματικό ποσοστό γλυκαιμίας είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και το διατροφικό λίπος, προχωρημένη νεφρική και ηπατική νόσος, ανεπάρκεια σιδήρου, η ηλικία και η φυλετική καταγωγή [60]. (Εικόνα 4, Πίνακες 6,7)



Εικόνα 4. Αναπαράσταση των βασικότερων αιτιών λανθασμένου αποτελέσματος στην HbA1c (Clin. Pract. DiabetesCare 2010 Apr;33 (4) :817-819).

Inappropriately Low HbA1c	Inappropriately High HbA1c	Variable Effect on HbA1c+
• Hemolysis • Certain hemoglobinopathies • Recent blood transfusion • Acute blood loss • Hypertriglyceridemia • Drugs* • Chronic liver disease	• Iron deficiency • Vitamin B 12 deficiency • Alcoholism • Uremia • Hyperbilirubinemia • Drugs*	• Fetal hemoglobin • Methemoglobin • Certain hemoglobinopathies

Πίνακας 6. Ψευδώς χαμηλές ή υψηλές τιμές HbA1c και παράγοντες που τις προκαλούν.

(Unnikrishnan R. et al. I J E M, June 07,2013)

CENTRAL ILLUSTRATION: HbA_{1c} and CVD: Important Considerations for the Interpretation and Use of HbA_{1c} Assays		
Considerations for the Use and Interpretation of Hemoglobin A1c (HbA1c) Assays		
Physiology, Pathophysiology	Measurement	Diagnosis, Prognosis, Monitoring
• Natural biological HbA1c variation (e.g. race) • Conditions affecting red blood cell age/life span (e.g. blood loss, hemolytic anemia) • Conditions affecting Hb production (e.g. iron deficiency, malaria)	• >200 NGSP-certified assays available • Some HbA1c assays are affected by Hb variants and Hb chemical modifications • Point-of-care assays are useful for DM screening and management, not recommended for DM diagnosis	• HbA1c reduction decreases risk of diabetic microvascular complications • HbA1c reduction is not an indicator of beneficial therapeutic effect on cardiovascular health and survival • Personalized HbA1c targets are essential
Gore, M.O. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2479-86.		

Πίνακας 7. HbA1c και καρδιαγγειακός κίνδυνος : σημαντικές εκτιμήσεις αναφορικά με τη αξιολόγηση και χρήση της HbA1c στη παρακολούθηση του διαβήτη [63]

Συγκεντρωτικά, οι παράγοντες που παρουσιάζουν **αυξημένη** την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη :[61]

1. Αναιμία, αιμολυτική και σύνδρομο θαλασσαιμίας
2. Ηπατική νόσος
3. Αιμορραγία- εκτεταμένη έμμηνος ρύση ή στομαχικά έλκη
4. Αιμολυτικές καταστάσεις- μετάγγιση, τραυματισμός κατά τον φλεβικό καθετηριασμό και άλλες αιτίες
5. Ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης- δευτεροπαθής από νεφρική νόσο, ουραιμία (BUN>85 mg/dl) και σοβαρή νεφροπάθεια
6. Καταστάσεις μυελικής δυσπλασίας- λευχαιμίες, πολλαπλό μύελωμα, λεμφώματα
7. Κακοήθειες, ρευματοειδής αρθρίτιδα, HIV
8. Διατροφική έλλειψη σιδήρου, έλλειψη B12 και B6
9. Φάρμακα (π.χ. χημειοθεραπευτικά, χλωραμφενικόλη κ.α.)
10. Υπερυδάτωση
11. Εγκυμοσύνη

Αντίστοιχα, με **μειωμένη** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σχετίζονται οι εξής καταστάσεις:

1. Κάπνισμα

2. Συγγενείς καρδιοπάθειες
3. Αφυδάτωση
4. Νεφρικοί όγκοι
5. Υποξυγοναιμία
6. Κυστική ίνωση
7. Πολυκυτταραιμία
8. Φάρμακα (π.χ. γενταμικίνη, μεθυλντόπα κ.α.)

3.2 Η γλυκιωμένη αλβουμίνη και η φρουκτοζαμίνη ως εναλλακτικοί δείκτες

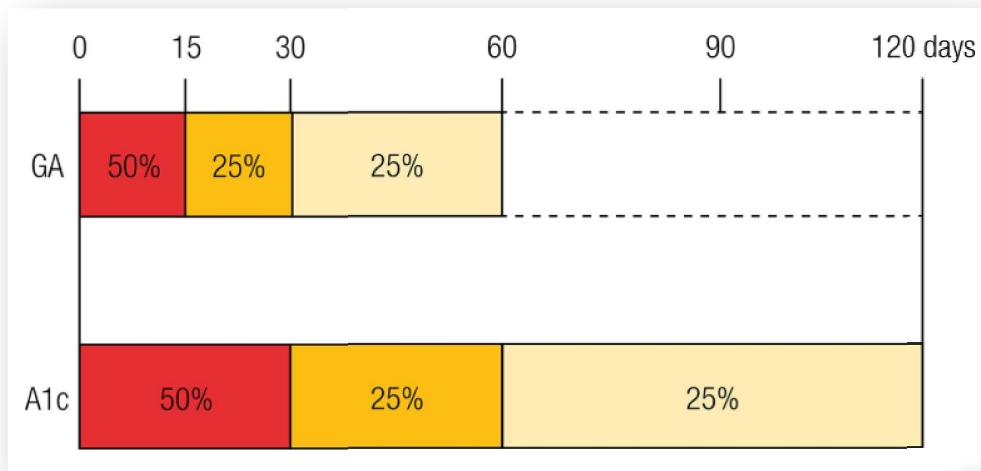
Το εύλογο ερώτημα που ανακύπτει επομένως είναι σε ποιόν βιοδείκτη θα πρέπει τελικά να βασίζεται ο γλυκαιμικός έλεγχος. Δύο βασικά ζητήματα προκύπτουν από αυτή την ερώτηση: η διάρκεια της έκθεσης και η μεταβλητότητα των επιπέδων της γλυκόζης. Εάν από τη μία άποψη η HbA1c αντιπροσωπεύει την μακροπρόθεσμη έκθεση στη γλυκόζη, η μεταβλητότητα των τιμών της εντός της ημέρας και η επίπτωση- απόδοση στην κυτταρική λειτουργία δεν έχει ακόμα μελετηθεί επαρκώς [64].

Η φρουκτοζαμίνη και η γλυκιωμένη αλβουμίνη, αν και φαίνεται ότι αποδίδουν καλύτερα το βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα της κυκλοφορούσας γλυκόζης στο αίμα και τα κύτταρα, είναι απαραίτητο να γίνει αποσαφήνιση των τιμών και των ακριβών βιοδεικτών που θα τις αποδίδουν. [65]

Υπάρχει σαφώς διάκριση μεταξύ ενός δείκτη έκθεσης (διάρκεια έκθεσης και μεταβλητότητα της γλυκόζης) και ενός δείκτη πρόβλεψης-κινδύνου (επιπλοκές που ενδεχομένως θα προκύψουν). Ο τελευταίος μπορεί να σχετισθεί και με την εξέλιξη του διαβήτη και την πιθανότητα εμφάνισης για σχετιζόμενες νόσους. Πρόσφατα, σε ορισμένες μελέτες η φρουκτοζαμίνη έχει εκτιμηθεί ως δείκτης έκθεσης που ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως βιοδείκτης κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών (marker of disease risk) [66,67] . Απαιτείται ακόμα σημαντική έρευνα για να γίνουν αποδεκτά αυτά τα δεδομένα.

Ομοίως, η γλυκιωμένη αλβουμίνη χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικός δείκτης για το διαβήτη, και μπορεί να διακρίνει συγκεκριμένους υποπληθυσμούς για την πιθανότητα ανάπτυξης προδιαβήτη. Αποδίδει επίσης τη γλυκαιμία των τελευταίων 2-3 εβδομάδων,

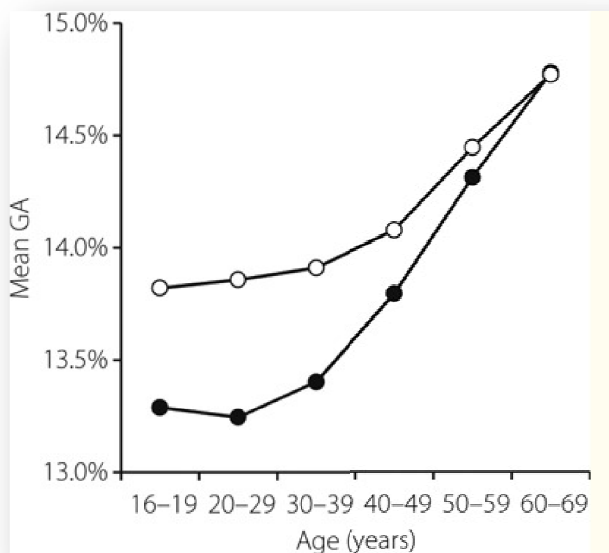
ενώ είναι γνωστό ότι η αλβουμίνη είναι δέκα φορές πιο ευαίσθητη στη γλυκοζυλίωση από την αιμοσφαιρίνη [68]. (Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Η GA παράγεται κατά τη διάρκεια ζωής της αλβουμίνης, δηλαδή 8 εβδομάδες, ωστόσο το 50% της παραγωγής της αντιστοιχεί σε δύο εβδομάδες. Αντίθετα, λόγω του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων, η παραγωγή της HbA1c διαρκεί 120 ημέρες, και ο πρώτος μήνας είναι υπεύθυνος για το 50% της τιμής της. (Kouzuma T. *et al.*, Clin Chim Acta. 2002;324(1-2):61-71).

Σημαντική προσοχή πρέπει βεβαίως να δοθεί και στους περιορισμούς που έχει η γλυκιωμένη αλβουμίνη, σε συνάρτηση με τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Οι καταστάσεις αυτές σχετίζονται με διαταραχή του μεταβολισμού την αλβουμίνης, δηλαδή αναιμία, νεφρωσικό σύνδρομο, υπερθυρεοειδισμό, εξωγενή θεραπεία με σίδηρο ή γλυκοκορτικοειδή, υποθρεψία και κίρρωση του ήπατος [45].

Παρ' όλο που η μελέτη KOPS [81] σε 1575 άτομα δεν ανέδειξε αξιόλογη διαφορά της GA ανάμεσα στα δύο φύλα, οι Araki T. *et al* το 2011 σε έρευνα του Ιαπωνικού Ερυθρού Σταυρού, που μέτρησε τη γλυκιωμένη αλβουμίνη σε 3,14 εκατομμύρια αιμοδοτές από τον Απρίλιο του 2009 έως τον Μάρτιο του 2010 βρήκε σημαντική διαφορά ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες κάτω των 60 ετών. Ειδικότερα, στους άντρες το ποσοστό αυτό ήταν σαφώς χαμηλότερο, μέχρι οι τιμές να ανέβουν καί στα δύο φύλα και να εξισωθούν σε μέσο ποσοστό 14,8% στην ηλικία των εξήντα ετών [82]. (Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Μέση GA ανά ηλικία αιμοδοτών. Οι ανοιχτοί κύκλοι υποδηλώνουν την GA (%) στις γυναίκες, και οι κλειστοί την μέση GA (%) στους άνδρες. Η μέση GA είναι σαφώς χαμηλότερη στους άνδρες από τις γυναίκες κάτω των 60 ετών. Η διαφορά εντείνεται στις νεαρότερες ηλικίες, και εξισοροπείται καί στα δύο φύλα στην τιμή 14,8% στα 60 έτη. (Araki T. *et al*, J Diabetes Investig. 2012;3(6):492-7)

Το ποσοστό της γλυκιωμένης αλβουμίνης επηρεάζεται επίσης και από τον δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI), στην γλυκαιμική “πορεία”, ιδιαίτερα στο μη-διαβητικό πληθυσμό. Όντως η παχυσαρκία φαίνεται να έχει αρνητική συσχέτιση με την γλυκιωμένη αλβουμίνη σε χαμηλότερα BMI και καλύτερη γλυκαιμική συμπεριφορά [73]. Κι ενώ αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να οδηγήσει τη GA να υποτιμήσει το γλυκαιμικό προφίλ σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ανθρώπους, αυτή η αναντιστοιχία φαίνεται να υποχωρεί κατά την εξέλιξη του προδιαβήτη, ή σε τιμές BMI πάνω από 30 [74]. Μια συμπληρωματική εξήγηση για την αρνητική συσχέτιση μεταξύ της GA και της παχυσαρκίας δίνεται και από την πιθανή συνεισφορά της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας που σχετίζεται με την παχυσαρκία στην επίσπευση του καταβολισμού της αλβουμίνης [75].

Έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμος δείκτης σε άτομα υπό συνεδρίες αιμοδιάλυσης [69,70] καθώς και δείκτης για μείζονα και ελάσσονα καρδιαγγειακά συμβάματα, πιθανότητα νοσηλείας σε αυτή την κατηγορία νεφροπαθών [71,72]. Η GA υπολογίζεται επίσης και σε περιπτώσεις διαβήτη σε νεογνά, καθώς η HbA1c φαίνεται να μην μπορεί να εκτιμήσει την γλυκοζυλίωση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης [76,77]. Ομοίως, η GA έχει προταθεί ως καλύτερος γλυκαιμικός βιοδείκτης από την HbA1c για την παρακολούθηση γυναικών με διαβήτη κύησης [78].

Ένας ακόμα παράγοντας που οι μετρήσεις της GA προσδίδουν επιπλέον διαγνωστική συνεισφορά στην HbA1c είναι βέβαια και η γρήγορη εκτίμηση της φαρμακολογικής παρέμβασης για τον έλεγχο του διαβήτη. Ο χαμηλότερος χρόνος ημιζωής της αλβουμίνης υποδεικνύει ότι οι αναμενόμενες αλλαγές στα επίπεδα της κυκλοφορούσας γλυκόζης μπορούν να επιβεβαιωθούν εγκαίρως και με αξιοπιστία χωρίς να είναι

απαραίτητο να περιμένουμε τουλάχιστον τρεις μήνες που χρειαζόμαστε για να τις εκτιμήσουμε μέσω της HbA1c. Αυτό μας επιτρέπει πιο έγκαιρες θεραπευτικές παρεμβάσεις [79]. Επίσης, αλλαγές στο λόγο GA/HbA1c ενδεχομένως μας πληροφορούν σχετικά με συγκεκριμένα αποτελέσματα της παρέμβασης στη βελτίωση των προγευματικών αιχμών της γλυκόζης [80], κυρίως σε όσους εμφανίζουν διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης. Η προσέγγιση αυτή μπορεί προφανώς να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε προγράμματα και μελέτες υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης σε άτομα με προδιαβήτη ή με προσφάτως διαγνωσθέντα διαβήτη.

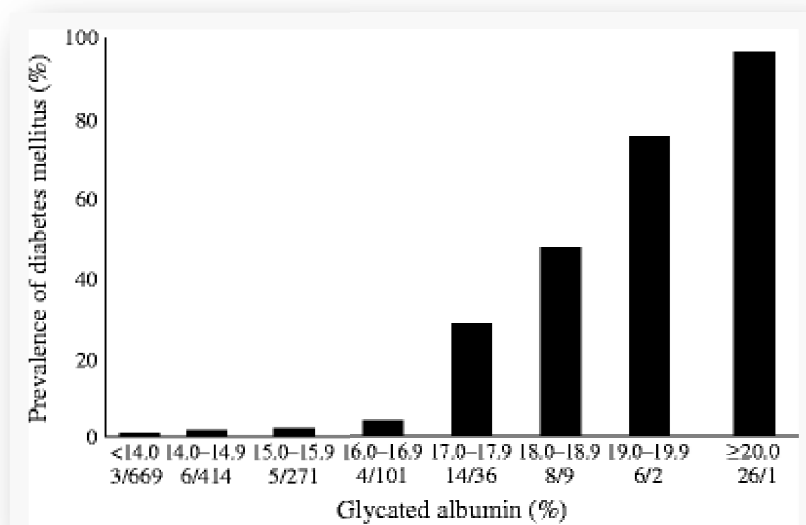
4. Εφαρμογές της γλυκιωμένης αλβουμίνης και της φρουκτοζαμίνης στην κλινική πρακτική

4.1 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη

Η γλυκόζη πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose- FPG) χρησιμοποιείται ως ο αρχικός διαγνωστικός δείκτης για διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (σακχαρώδη διαβήτη και IFG). Η OGTT χρησιμοποιείται σε δεύτερο επίπεδο για τη διάγνωση του διαβήτη όταν η FPG δεν είναι διαγνωστική, και για την ανίχνευση μεταγευματικών διαταραχών της ομοιόστασης της γλυκόζης (2h-PG after OGTT- μεταγευματική γλυκόζη δύο ώρες μετά τη δοκιμασία φόρτισης) . Από το 2009 έχει προταθεί και η HbA1c για τη διάγνωση, μέσα από διεθνώς αναγνωρισμένες τιμές αναφοράς, συνήθως επικουρικά με τη γλυκόζη νηστείας ή τη μεταγευματική γλυκόζη. Ωστόσο τονίζεται ότι λόγω των διαφορετικών καταστάσεων που η κάθε μία από τις παραπάνω τιμές υποδηλώνει (νηστείας, μεταγευματική και μέσες τιμές γλυκόζης τριμήνου αντίστοιχα) , είναι πιθανό να υπάρξει κακή ερμηνεία αποτελεσμάτων και καθυστερημένη διάγνωση.

Η GA μπορεί να θεωρηθεί ως ένας μεσοπρόθεσμος δείκτης της γλυκαιμίας. Έχει προταθεί ως εξέταση ελέγχου στο γενικό πληθυσμό στην Ιαπωνία από αρκετές μελέτες. Ειδικότερα, μέρος της μελέτης KOPS επιχείρησε να θέσει τιμές αναφοράς για την GA και να εξετάσει την διαγνωστική της αξία, σε σύγκριση με την HbA1c και την FPG, ανάμεσα σε 1575 άτομα 26-78 ετών χωρίς ιστορικό διαβήτη ή λήψης αντιδιαβητικών δισκίων [81]. Η διάγνωση του διαβήτη τέθηκε με $FPG \geq 7\text{mmol/l}$ ή/και $HbA1c \geq 6,5\%$. Ο διαβήτης διαγνώστηκε για πρώτη φορά σε 72 συμμετέχοντες (4,6% του συνολικού αριθμού). Από αυτούς, οι 16 είχαν μόνο διαταραγμένη την FPG, 36 είχαν ταυτόχρονα

FPG ≥ 7.0 mmol/l και HbA1c $\geq 6,5\%$ και 20 είχαν μόνο παθολογική HbA1c. Οι μέσες τιμές για τις FPG, HbA1c και GA πλάσματος στους νεοδιανωσθέντες διαβητικούς ήταν 7,47 mmol/l , 6,80% , και 18,2% αντίστοιχα, ενώ στους μη-διαβητικούς οι μέσες τιμές ήταν 4,88 mmol/l , 5,30%, και 14,1% αντίστοιχα. Η εικόνα 6 δείχνει το εύρος των τιμών της GA στα ποσοστά των διαβητικών ατόμων.



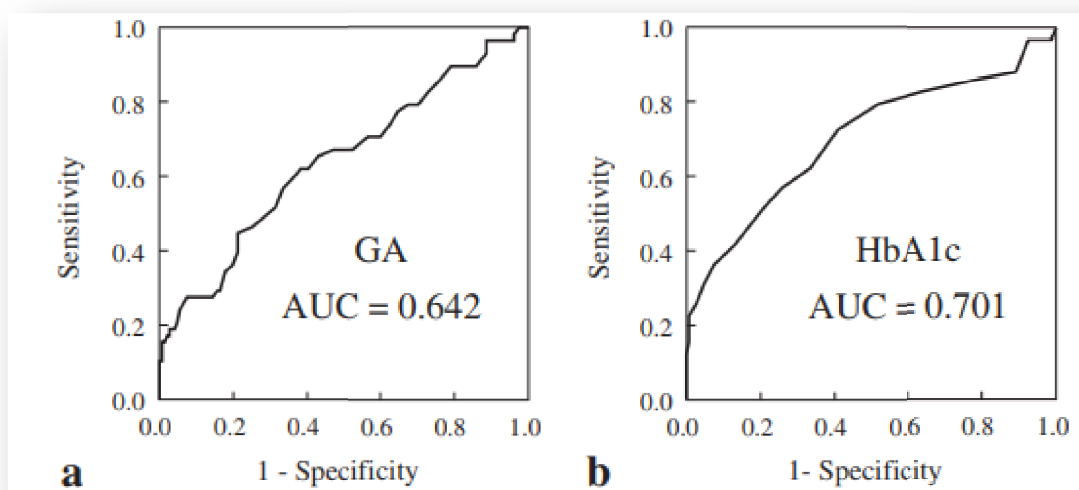
Εικόνα 6. Επιπολασμός των νέων περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη και εύρος των τιμών της GA στις περιπτώσεις αυτές. Η διάγνωση έγινε με τα κριτήρια :FPG ≥ 7 mmol/l και/ή HbA1c $\geq 6,5\%$. (Furushyo N. *et al*, Diabetologia 2011;54:3028-3036)

Με βάση την ανάλυση ROC, το cut-off σημείο για την GA που βέλτιστα προέβλεψε τον σακχαρώδη διαβήτη ήταν 15,5% με ευαισθησία και ειδικότητα 83,3% [81].

Σε άλλη πληθυσμιακή στατιστική μελέτη της κοινότητας στην Ταϊβάν που διεξάγει από το 2006 έως το 2012 (the Taiwan Lifestyle Study), η οποία περιελάμβανε 1559 άτομα χωρίς ιστορικό διαβήτη που εξετάστηκαν με OGTT, οι συγγραφείς ανέδειξαν το όριο του

15% ως cut-off σημείο της GA για τη διάγνωση του διαβήτη, με 74% ευαισθησία και 85% ειδικότητα (AUC της GA για τη διάγνωση του διαβήτη 0,86) [83].

Το 2015 οι Ikezaki *et al.*, αφού απομόνωσαν από τυχαία δειγματοληψία 1057 ατόμων του γενικού πληθυσμού της Ιαπωνίας 43 άτομα με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη και 176 που εξετάστηκαν με OGTT για διαλεύκανση της διάγνωσης, έδειξαν ότι η GA έχει περίπου την ίδια διαγνωστική αξία με την HbA1c στην πρωτοδιάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, και ότι τα όρια για τον πληθυσμό της Ιαπωνίας είναι 15,2% και 5,9% αντίστοιχα, λίγο χαμηλότερα δηλαδή από τα διαγνωστικά κριτήρια που ήδη υφίστανται για τον Ιαπωνικό πληθυσμό [84]. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. ROCαναλύσεις για την κλινική χρησιμότητα της GA (a) και HbA1c (b) στη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη (n=205, 176 διαγνώσθηκαν με OGTT και 29 είχαν FPG ≥ 7 mmol/l στην επιδημιολογική μελέτη). Η τιμή της AUC για την GA ήταν 0.642 (σταθερό λάθος (SE): 0.045, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0.550–0.724, $P < 0.001$) ήταν χαμηλότερη της αντίστοιχης για την HbA1c 0,701 (SE: 0.045, 95% CI: 0.607–

0.781, $P < 0.001$), ωστόσο οι διαφορές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές ($P = 0.157$). (Ikezaki H *et al.* Metabolism 2015;64: 698-705)

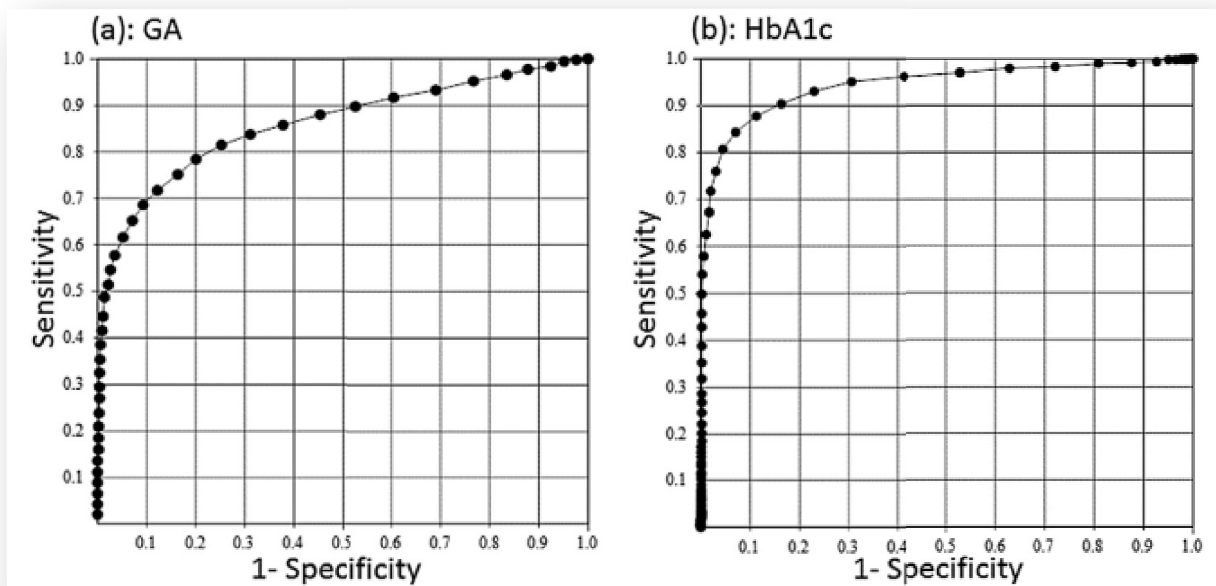
Εκτός από εξέταση εκλογής για το γενικό πληθυσμό, η GA προτάθηκε ως εξέταση για έλεγχο ύπαρξης διαβήτη σε αιμοδότες [82]. Οι Araki *et al.* σε έρευνα για τον Ερυθρό Σταυρό της Ιαπωνίας μέτρησαν τη GA σε 3,14 εκατομμύρια αιμοδότες (αποκλείονται από τη διαδικασία της αιμοδοσίας όσοι λαμβάνουν ινσουλίνη ή/και αντιδιαβητικά δισκία, και όσοι πάσχουν από τις επιπλοκές της νόσου) σε δύο διακριτές φάσεις, με διαφορά περίπου 135 ημέρες ανάμεσα σε κάθε αιμοληψία. Για τις τιμές αναφοράς της GA η μελέτη χρησιμοποίησε την πρόταση της Japan Diabetes Society, δηλαδή το τριπλάσιο από τις τιμές αναφοράς για την HbA1c. Εκτός από τη διαφορά που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις τιμές της GA σε άνδρες και γυναίκες, που αναφέρεται και παραπάνω, διαπιστώθηκε και διαφορά στο ποσοστό των αιμοδοτών με πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη/προδιαβήτη ($GA \geq 16,5\%$) ανάμεσα στα δύο φύλα (2,3% στις γυναίκες και 2,8% στους άνδρες – 2,7% στο συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε). Αναδείχθηκε έτσι η GA ως αποτελεσματικός δείκτης για την ανίχνευση του σακχαρώδη διαβήτη. Μάλιστα, όσοι υποβλήθηκαν και σε δεύτερη αιμοληψία, παρουσίασαν συνολικά μείωση της GA, γεγονός που σχετίστηκε με συμμόρφωση και αλλαγή στις υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες των συμμετεχόντων.

Μελέτη από τους Ma XJ *et al* το 2010 θέλησε να αναδείξει ότι η GA μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική αξία της FPG, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Εξετάσθηκαν 1971 άτομα με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη μέσω 75g-OGTT, ενώ μετρήθηκαν και η γλυκόζη νηστείας 10ώρου και η GA. Η τιμή 17,1 % για την GA είχε 76,82% ευαισθησία (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 73.64–79.79%) και 76,89% ειδικότητα (74.42–79.23%)

για τη διάγνωση του διαβήτη. Ομοίως, τιμή 6,1 mmol/l για τη γλυκόζη νηστείας είχε 80,93% ευαισθησία (77.94– 83.67%) και 85.94% ειδικότητα (83.86–87.84%). Όταν τα υπό μελέτη άτομα πληρούσαν αμφότερα τα κριτήρια θεωρούνταν ότι πάσχουν από διαβήτη. Η θετική προγνωστική αξία του συνδυασμού τους, δηλαδή $FPG \geq 6.1 \text{ mmol/L}$ και $GA \geq 17.1\%$, ήταν σημαντικά υψηλή (84.79% (81.62–87.60%)), σε βαθμό που θα μπορούσε να έχει αποφευχθεί το 76% των εξετάσεων OGTT [85].

Το ίδιο υποστηρίχθηκε και από τους He *et al* το 2017, οι οποίοι σε έρευνά τους σε 992 συμμετέχοντες κινεζικής καταγωγής, ανακοίνωσαν ότι σε ασθενείς με $FPG \geq 7 \text{ mmol/L}$ χωρίς τα κλασσικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, η επιπλέον μέτρηση της GA μπορεί να προλάβει πιθανόν “χαμένες” διαγνώσεις διαβήτη τύπου 2 [86].

Μελέτη που διεξάγει ανάμεσα σε 2192 διαβητικούς και μη σε περιοχή της βόρειας Ταιβάν και δημοσιεύτηκε το 2011, προτείνει την GA ως εναλλακτικό δείκτη της HbA1c για την έγκαιρη διάγνωση του διαβήτη. Θέτει ως βέλτιστο cut-off σημείο της GA το 14,9% και συγκρίνει την ευαισθησία και ειδικότητα των δύο μεθόδων μέσω ανάλυσης ROC για τον ίδιο πληθυσμό μελέτης [87]. (Εικόνα 8)



Εικόνα 8. Ανάλυση ROC για (a) GA και (b) HbA1c. Τα cut-off επίπεδα που υπολογίστηκαν από τη στατιστική ανάλυση του δείγματος για τη διάγνωση του διαβήτη είναι 14.9% για την GA και 6.0% για την HbA1c. Για την GA, η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0.86, με ευαισθησία 78.5% και ειδικότητα 80.0%. Για την HbA1c η περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν 0.94, με 87.8% ευαισθησία και 88.7% ειδικότητα. (Hsu P *et al.* Atherosclerosis 2015; 242: 327-333).

Στις ασιατικές χώρες λοιπόν η GA έχει μελετηθεί και προταθεί από πληθώρα ερευνών ως δείκτης διάγνωσης για τον σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο ελάχιστες είναι οι έως τώρα αναφορές για την Καυκάσια φυλή. Πολύ πρόσφατα, τον Φεβρουάριο του 2018, δημοσιεύτηκε η πρώτη προσπάθεια στην Ιταλία από τους Bellia *et al.* σε 334 άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, με βάση το οικογενειακό ιστορικό και τη γλυκόζη νηστείας [88]. Η μελέτη ορίζει ως όριο της GA για τη διάγνωση του διαβήτη το 14%, με

72.2% ευαισθησία (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 46.5 – 90.3) και 71.8 % ειδικότητα (95% διάστημα εμπιστοσύνης : 66.5 – 76.7) (AUC: 0.80; 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.75-0.84, $P < 0.0001$). Η μέση τιμή της στο συνολικό δείγμα ήταν 13,2%, ενώ τιμή από 13,5% και άνω είχε μεν υψηλότερη ευαισθησία 88.9 % (95% διάστημα εμπιστοσύνης : 65.3 – 98.6) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα 60.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 54.8 – 65.9). Η μελέτη υποστηρίζει την κλινική χρησιμότητα της GA στη διάγνωση του διαβήτη σε άτομα Καυκάσιας φυλής με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.

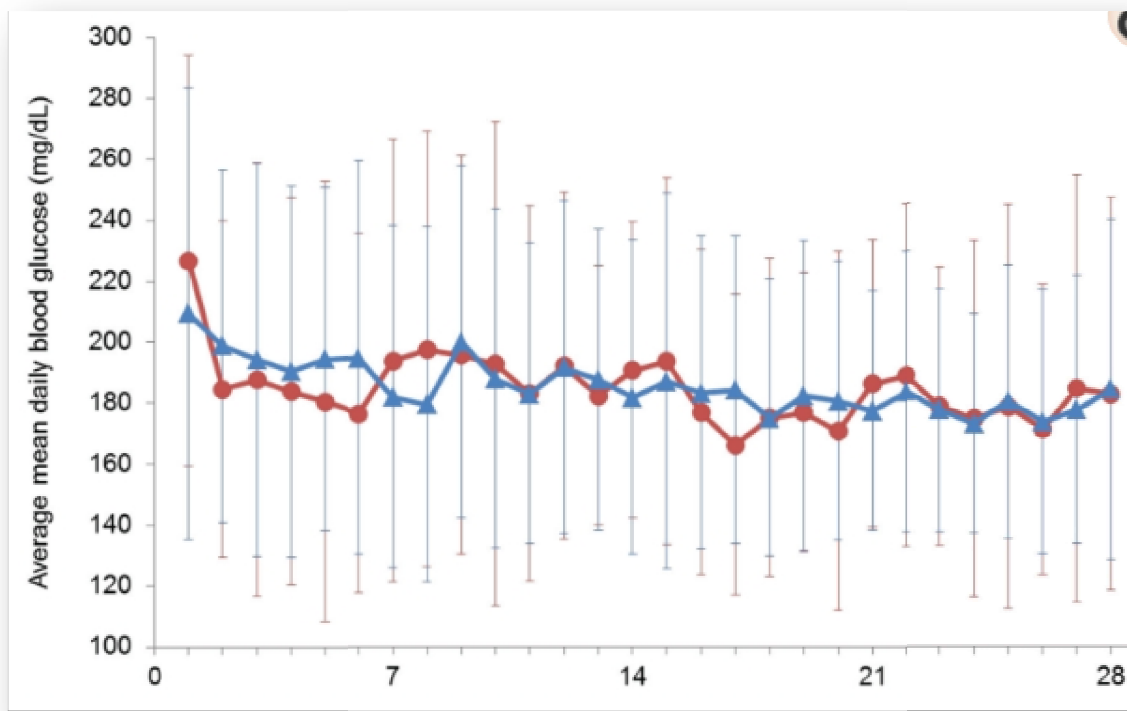
Άλλη μια μελέτη σε μη-ασιατικό πληθυσμό διεξάγει σε Αφρικανικό-Αμερικάνικο πληθυσμό της Αμερικής, η οποία συγκρίνει την ικανότητα της HbA_{1c} και της GA να διακρίνει τον προ-διαβήτη σε παχύσαρκους ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) και μη ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) [89]. Εξετάσθηκαν 236 άτομα χωρίς ιστορικό διαβήτη, και η τεκμηρίωση της διάγνωσης του προδιαβήτη έγινε με τα διαθνώς θεσπισμένα κριτήρια της 75g-OGTT. Διαγνωστικός ουδός για την HbA_{1c} ήταν το $\geq 5,7\%$, και της GA το $\geq 13,77\%$. Το 36% του δείγματος εμφάνισε τελικά προδιαβήτη (85/236). Ο BMI και η HbA_{1c} συσχετίστηκαν θετικά ($r = 0.22$, $P < 0.001$), ενώ ήταν αρνητική η συσχέτιση του BMI με την GA ($r = -0.24$, $P < 0.001$). Παρόλο που οι ευαισθησίες για την HbA_{1c} και την GA για τους μη-παχύσαρκους ήταν παρόμοιες (37% vs 42%, $P = 0.75$), σε 21 μη-παχύσαρκους Αφρικανούς ανιχνεύτηκε ο προδιαβήτης μόνο μέσω της GA, σε 18 μόνο μέσω της HbA_{1c}, και σε 4 και από τα δύο τεστ. Επομένως η ευαισθησία για το συνδυασμό των δύο τεστ ήταν υψηλότερη από την HbA_{1c} μόνη της (72% vs 37%, $P < 0.01$). Στους παχύσαρκους, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ήταν μακράν πιο αξιόπιστος δείκτης από την GA (64% vs 16%, $P < 0.01$), και ο συνδυασμός των δύο μεθόδων δεν αύξησε την ευαισθησία (72% vs 64%, $P = 0.50$). Επομένως η μελέτη προτείνει τη χρήση της GA

για τη διάγνωση του προδιαβήτη, όταν η HbA1c ανεπαρκεί, σε μη-παχύσαρκους Αφρικανούς μετανάστες στην Αμερική.

4.2 Ανίχνευση βραχυπρόθεσμων αλλαγών στη γλυκαιμική κατάσταση

Λόγω της, όπως προαναφέρθηκε, βραχύτερης ημιζωής της αλβουμίνης του ορού από αυτή των ερυθροκυττάρων, η GA παρουσιάζει ταχύτατες μεταβολές εντός πολύ μικρού χρονικού διαστήματος. Σε μελέτη παρέμβασης των Kouzuma T. *et al.* το 2010 εντατική ινσουλinoθεραπεία εφαρμόστηκε σε 8 άτομα με τύπου 2 διαβήτη με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο [90]. Παρατηρήθηκε μια ήπια μείωση της HbA1c από 10,9% σε 10,0% ενώ η μέση GA μειώθηκε αισθητά από 35,6% σε 25,0%. Οι αλλαγές δηλαδή εντός δύο εβδομάδων της HbA1c και της GA ήταν 0,9% και 10,6% αντιστοίχως, και άρα της GA ήταν δέκα φορές μεγαλύτερη η μείωση αυτή [90].

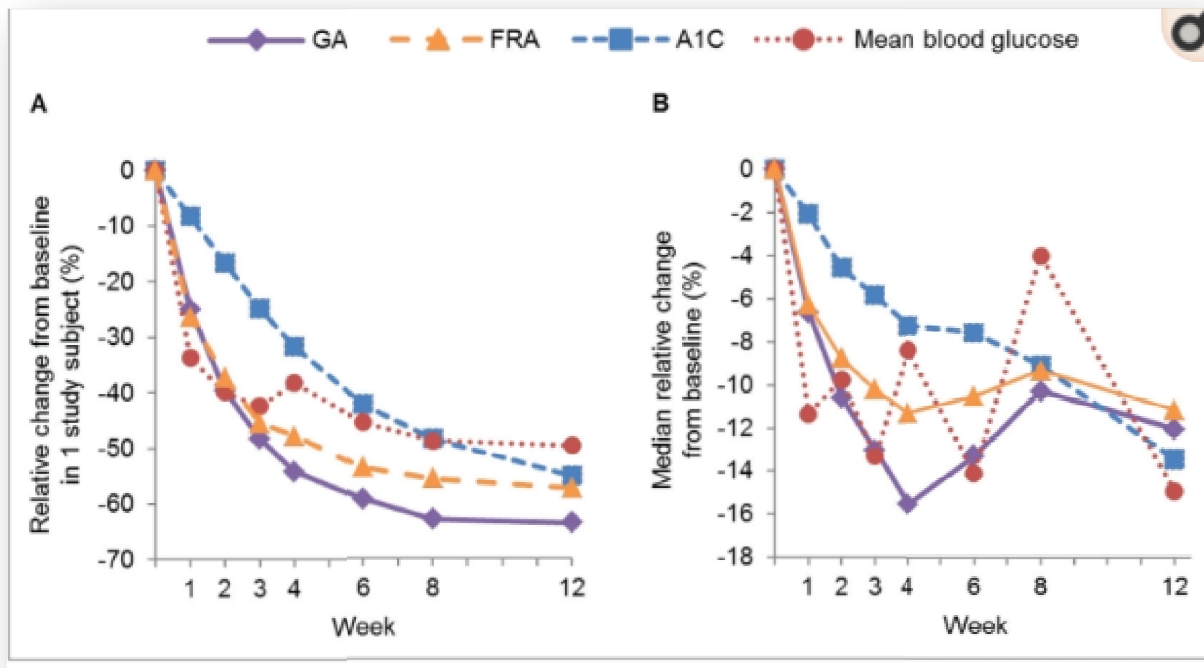
Μια ακόμη προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρέμβασης από τους Desouza C. *et al.* το 2015, η οποία συνέκρινε σε 30 άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 2 τη διαγνωστική κλινική συμπεριφορά της φρουκτοζαμίνης, γλυκιωμένης αλβουμίνης και HbA1c σε σύγκριση με τη γλυκόζη νηστείας (fasting plasma glucose), τη μέση γλυκόζη αίματος (mean blood glucose) όπως εκτιμήθηκαν από τις αυτομετρήσεις (SMBG) και τη χρησιμοποίηση συσκευής συνεχούς καταγραφής (CGM). Οι ασθενείς τελούσαν υπό παρέμβαση βελτίωσης της γλυκαιμικής τους πορείας [91]. Η μέση A1c μειώθηκε από 9,5% σε 8,1%. Οι μέσες μετρήσεις από την SMBG είχαν σαφή συσχέτιση με τα αποτελέσματα της CGM (συντελεστής Pearson $r = 0,783$ για τις ημερήσιες μετρήσεις και $r = 0,746$ για εβδομαδιαίες μετρήσεις, $P < 0,001$). (Εικόνα 9)



Εικόνα 9. Διάγραμμα της μέσης γλυκόζης πλάσματος ($\pm$ SD) με τη χρήση CGM (μπλε τρίγωνα) και SMBG (κόκκινοι κύκλοι), σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. (Desouza *et al.*, *End. Practice* Nov 2015)

Οι GA και FA συσχετίσθηκαν επίσης με τις αλλαγές στην αρχική HbA1c και τη μέση εβδομαδιαία SMBG ($P < 0,001$). Η χαμηλότερη μέση GA εμφανίστηκε στις 4 εβδομάδες, στη συνέχεια παρουσίασε ήπια άνοδο και ακολούθως μικρή μείωση, αντικατοπτρίζοντας με ακρίβεια τις αλλαγές στις τιμές της SMBG. Η HbA1c έπεφτε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, απέτυχε ωστόσο να αναδείξει βραχυπρόθεσμες αλλαγές στις αυτομετρήσεις. Μια μείωση κατά 1% της GA σε 4 εβδομάδες είχε σημαντική αναλογία με μείωση κατά

0,5% της HbA1c στις 12 εβδομάδες (odds ratio [OR]=19,0, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.4 ,944 , $P = 0,018$). (Εικόνα 10)

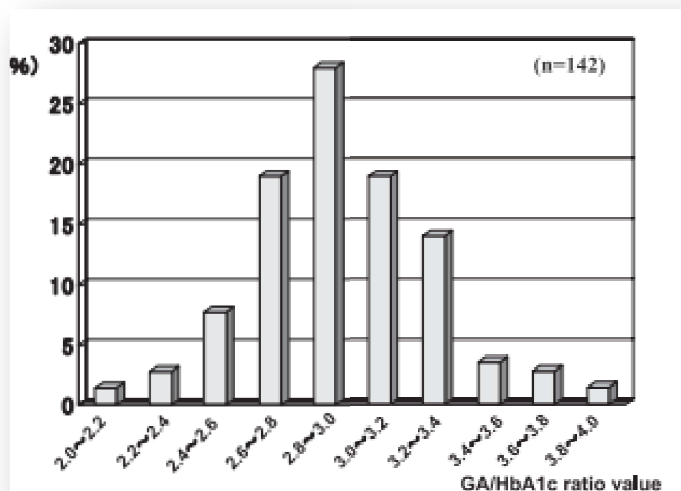


Εικόνα 10. Ποσοστιαίες αλλαγές της GA, FA, A1c και MBG για 12 εβδομάδες σε ένα επιλεγμένο άτομο (διάγραμμα A) , και σε ολόκληρη την ομάδα μελέτης (διάγραμμα B) .(Desouza *et al.*, End. Practice Nov. 2015)

Ηως άνω μελέτη ήταν η πρώτη που εκτίμησε την ανταπόκριση στη θεραπεία χρησιμοποιώντας βραχυ-, μεσο- και μακροπρόθεσμους δείκτες της γλυκαιμίας σε άτομα υπό αλλαγές της αντιδιαβητικής τους θεραπείας. Τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι οι

αλλαγές στην GA και την FA συμβαδίζουν και ότι η GA είναι πιο ευαίσθητη στις ημερήσιες αιχμές της γλυκόζης από την HbA1c ενώ παράλληλα είναι σε θέση να προβλέψει τις μακροπρόθεσμες αλλαγές στην γλυκαιμία που μετρούνται μέσω της HbA1c.

Ακόμα μια έρευνα του 2007, από τους Takahashi S. *et al.* που μελέτησε την σχέση της GA με την HbA1c χώρισε τα υπό μελέτη άτομα σε δύο διακριτές ομάδες παρατήρησης (study groups) [92]. Στην πρώτη ομάδα, που περιλάμβανε 142 άτομα με τύπου 2 διαβήτη και καλή γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA1c < 7,5\%$ για ένα έτος τουλάχιστον χωρίς διακυμάνσεις πέραν του $0,5\%$), και στη δεύτερη, με 28 μόλις άτομα τύπου 2 για 16 εβδομάδες, με πρωτοδιάγνωση σοβαρής υπεργλυκαιμίας ($HbA1c > 9,0\%$) στους οποίους εφαρμόστηκε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας και 18 από αυτούς πέτυχαν σαφέστατη βελτίωση της γλυκαιμικής τους ρύθμισης ($HbA1c < 6,5\%$) εντός του χρονικού αυτού διαστήματος. Τα ετήσια μέσα επίπεδα της GA και της HbA1c στην πρώτη ομάδα έδειξαν μια ήπια, αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($r=0,23$, $p<0,001$) στους 142 ασθενείς υπό μελέτη. Ωστόσο, ο λόγος GA/HbA1c παρουσίασε μεγάλο εύρος από 2,0 έως 4,0 με κανονική κατανομή ($2,9 \pm 0,34$, $M \pm SE$), παρόλο που οι ασθενείς με καταστάσεις που επηρέαζαν το ποσό της αλβουμίνης ή την επιβίωση των ερυθροκυττάρων αποκλείστηκαν από τη μελέτη. (Εικόνα 11)



Εικόνα 11. Εύρος του λόγου GA/HbA1c σε 142 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2-ομάδα 1 με καλή γλυκαιμική ρύθμιση. Το εύρος κυμαίνεται από $[2,0 \leq \text{έως} <2,2]$ έως και $[3,8 \leq \text{έως} <4,0]$. (Takahashi *et al.* End Journal 2007)

Ο λόγος GA/HbA1c ήταν σημαντικά υψηλότερος όταν οι ασθενείς ήταν σε υπεργλυκαιμικό στάτους από όταν αυτό ρυθμίστηκε επαρκώς ($3,5 \pm 0,15$ vs. $2,9 \pm 0,07$, $M \pm SE$, $p < 0,01$). (πίνακας 8)

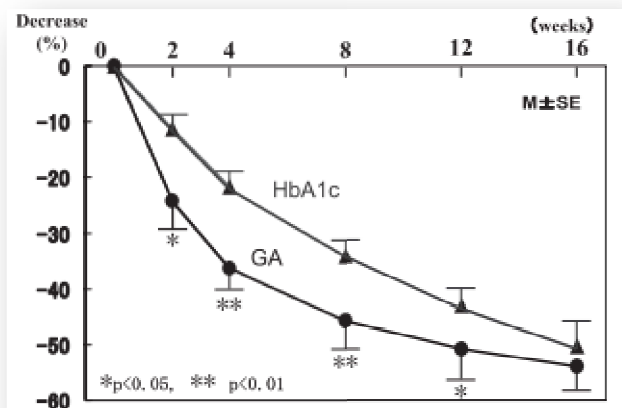
	Baseline	16 weeks
Age (yr)	50 ± 3.8	
Sex (M/F)	13/5	
BMI (kg/m^2)	22.2 ± 1.17	22.6 ± 1.01
GA (%)	43.2 ± 2.85	$16.9 \pm 0.39^{**}$
HbA1c (%)	12.1 ± 0.41	$5.82 \pm 0.11^{**}$
GA/HbA1c	3.5 ± 0.15	$2.9 \pm 0.07^{**}$

**** $p < 0.01$ vs. Baseline**

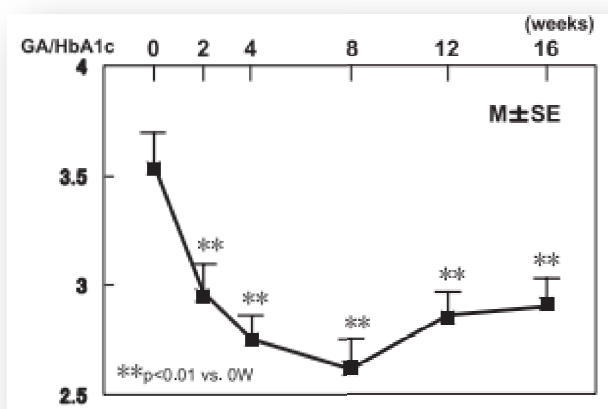
Πίνακας 8. Σύγκριση της GA και της HbA1c από τις αρχικές τιμές και μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. (Takahashi *et al.* End Journal 2007)

Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση ότι ο λόγος είναι σαφώς υψηλότερος στα άτομα με υπεργλυκαιμία χωρίς θεραπεία (ομάδα 2) από αυτά της πρώτης ομάδας παρατήρησης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ίδια η υπεργλυκαιμία, η ανεπάρκεια ινσουλίνης ή η αντίσταση σε αυτή επηρεάζουν το μεταβολισμό της αλβουμίνης ή την επιβίωση των ερυθροκυττάρων. Πρόσφατες μελέτες [92,93] αυξάνουν την πιθανότητα η ανεπάρκεια ινσουλίνης να αυξάνει την κυκλοφορία της GA μέσω παρεμπόδισης της σύνθεσής της και άρα παράτασης του χρόνου ημιζωής αυτής της πρωτεΐνης. Αντίθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία μειώνουν αυτή την παρατεταμένη κυκλοφορία της αλβουμίνης λόγω αύξησης της σύνθεσης και του μεταβολισμού της. Όσον αφορά την επιβίωση των ερυθροκυττάρων, η ινσουλίνη φαίνεται ότι επίσης επηρεάζει και την ερυθροποίηση [94], καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του απόλυτου αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη ή μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο τα δεδομένα αυτά δεν έχουν αποδειχθεί επαρκώς και απαιτείται τεκμηρίωση με περισσότερες μελέτες.

Η GA μειώθηκε σαφώς ταχύτερα από την HbA1c κατά την εφαρμογή του εντατικοποιημένου σχήματος , αλλά η κατά ποσοστό μείωση της HbA1c τελικά φάνηκε να συμβαδίζει με την συνολική μείωση της GA μετά και την ολοκλήρωση των 16 εβδομάδων της θεραπείας.(Εικόνες 12,13)



Εικόνα 12. Επί τοις εκατό μείωση της GA και της HbA1c κατά το εντατικοποιημένο σχήμα της ινσουλινοθεραπείας. (Takahashi *et al.* End Journal 2007)



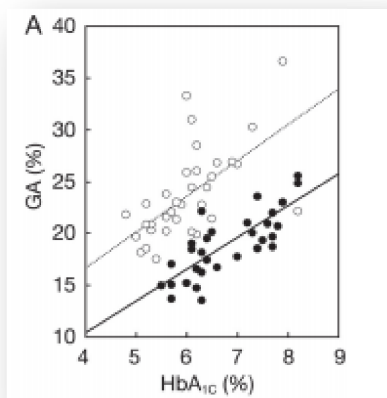
Εικόνα 13. Αλλαγές στο λόγο GA/HbA1c κατά τις 16 εβδομάδες του εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλινοθεραπείας. (Takahashi *et al.* End Journal 2007)

Συμπερασματικά, η άμεση μείωση της GA αποδίδεται στον ταχύτερο μεταβολισμό της αλβουμίνης από την επιβίωση των ερυθροκυττάρων. Οπότε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την GA ως ευαίσθητο δείκτη των γρήγορων μεταβολών της

γλυκαιμικής πορείας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας, ενώ για τη γλυκοζυλιωμένη πρέπει να περιμένουμε τρεις μήνες για να έχουμε σαφή εικόνα.

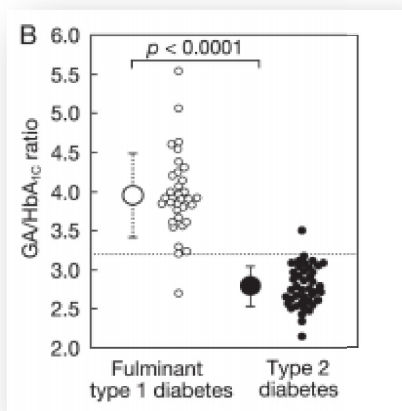
Είναι επίσης γνωστό ότι η HbA_{1c} παραμένει σχεδόν φυσιολογική ή ηπίως αυξημένη στον κεραυνοβόλο διαβήτη τύπου 1 όπου τα παγκρεατικά κύτταρα καταστρέφονται πολύ γρήγορα , οδηγώντας σε ταχεία αύξηση της γλυκόζης πλάσματος και σε κετοξέωση [95].

Μελέτη του 2010 εκτίμησε την GA και την HbA_{1c} κατά τη διάγνωση περιστατικών με κεραυνοβόλο διαβήτη τύπου 1 [96]. Παρόλο που υπήρχε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της GA και της HbA_{1c}, η καμπύλη συσχέτισης είναι μετατοπισμένη πολύ ανώτερα από εκείνη των αδιάγνωστων και χωρίς θεραπεία διαβητικών τύπου 2. (Εικόνα 14)



Εικόνα 14. Συσχέτιση μεταξύ της HbA_{1c} και της GA σε περιστατικά με κεραυνοβόλο τύπου 1 διαβήτη (ανοιχτοί κύκλοι) και τύπου 2 διαβήτη (κλειστοί κύκλοι). Η καμπύλη συσχέτισης φαίνεται και για τις δύο περιπτώσεις. (Koga *et al.* Ann of Clin Bioch; 2010)

Πιο συγκεκριμένα, λόγω της ταχείας αύξησης της γλυκόζης πλάσματος, το ποσοστό αύξησης της GA φαίνεται να είναι μεγαλύτερο από αυτό της HbA1c κατά τη διάγνωση του κεραυνοβόλου τύπου 1 διαβήτη. Κατά συνέπεια και ο λόγος GA/HbA1c φαίνεται σημαντικά μεγαλύτερος σε αυτή την κατηγορία σε σχέση με τους τύπου 2.(Εικόνα 15)



Εικόνα 15. Σύγκριση του λόγου GA/HbA1c σε τύπου 1 κεραυνοβόλο διαβήτη (ανοιχτοί κύκλοι) και σε τύπου 2 (κλειστοί κύκλοι). Παρουσιάζονται ο λόγος και οι μέσες τυπικές αποκλίσεις για κάθε ομάδα. Η γραμμή με τις κουκίδες υποδεικνύει έναν μέσο λόγο GA/HbA1c στο 3,2.(Koga *et al.* Ann of Clin Bioch; 2010)

Δεδομένου ότι η τιμή $GA/HbA1c \geq 3,2$ θεωρείται σημείο διαχωρισμού (cut-off value), η ευαισθησία και η ακρίβεια για τη διάκριση κατά τη διάγνωση του κεραυνοβόλου τύπου 1 διαβήτη από τον παραμελημένο τύπου 2 κατά τη διάγνωση ήταν 97% και 98% αντιστοίχως. Προτάθηκε επομένως ο λόγος GA/HbA1c ως βοηθητικός για τη πρωτοδιάγνωση του κεραυνοβόλου τύπου 1 διαβήτη.

Την ίδια παρατήρηση όσον αφορά τον υψηλότερο λόγο στον τύπου 1 διατύπωσαν νωρίτερα, το 2008, οι Yoshiuchi *et al.* που μελέτησαν την σχέση της GA και της HbA1c με τις μέσες ημερήσιες τιμές γλυκόζης και τις αιχμές που αυτή παρουσιάζει εντός της ημέρας σε άτομα με τύπου 1 (n=93) και τύπου 2 (n=75) διαβήτη. Βρέθηκε συγκεκριμένα ανεξάρτητη συσχέτιση της GA με τις μέγιστες τιμές γλυκόζης και στους δύο τύπους διαβήτη, και προτάθηκε ως καλύτερος γλυκαιμικός δείκτης κυρίως αναφορικά με τις αιχμές της γλυκόζης, που αποτελούν και βασική αιτία διαβητικής αγγειοπάθειας [97].

Δεν υποστηρίζεται όμως το ίδιο και για τον μέσο όρο των ημερησίων τιμών γλυκόζης, για τις οποίες φαίνεται ότι σχετίζονται με την ίδια ακρίβεια τόσο με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, όσο και την αλβουμίνη και τη φρουκτοζαμίνη. Την παρατήρηση αυτή διατύπωσαν και οι Beck R. *et al.* που μέτρησαν αυτή τη συσχέτιση σε 26 παιδιά και εφήβους με τύπου 1 διαβήτη από 4-17 ετών, με σημείο αναφοράς τις μετρήσεις από την τοποθέτηση συσκευής συνεχούς καταγραφής γλυκόζης για 14 ημέρες. Και οι τρεις δείκτες φάνηκε να έχουν περίπου την ίδια συμφωνία με τις μετρήσεις της CGM και της περιοχής υπεργλυκαιμίας (στα 180 mg/dl) κάτω από την καμπύλη (AUC: Area Under the Curve) [98].

Τέλος, οι εναλλακτικοί αυτοί γλυκαιμικοί δείκτες εξετάσθηκαν πρόσφατα και σε παχύσαρκους εφήβους (μεταξύ 12,5 και 15,9 ετών) με προδιαβήτη ή/και διαβήτη τύπου 2. Οι Chan *et al.* το 2016 δημοσίευσαν μελέτη που συνέκρινε την HbA1c, την GA και την FA με την γλυκόζη νηστείας και τα αποτελέσματα 24ωρης καταγραφής μέσω συσκευής CGM, την οποία κράτησαν για τουλάχιστον 48 ώρες (δηλαδή περίπου 576 μετρήσεις σακχάρου). Από την 24ωρη καταγραφή χρησιμοποιήθηκαν τα εξής δεδομένα: μέση τιμή γλυκόζης, μέγιστη τιμή γλυκόζης, περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), περιοχή

υπεργλυκαιμίας πάνω από την καμπύλη πάνω από 180 mg/dl (AUC 180) , τυπική απόκλιση (SD- standard deviation) , % χρόνος ≥ 140 mg/dl, % χρόνος ≥ 200 mg/dl, και μέσο εύρος των γλυκαιμικών αιχμών (MAGE– mean amplitude of glycemic excursions). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα, που δείχνει τη σχέση όλων των δεικτών με τα δεδομένα της συνεχούς καταγραφής: (Πίνακας 8)

CGM variables	HbA1c <i>r</i> P-value	Fructosamine <i>r</i> P-value	Glycated albumin <i>r</i> P-value
Average sensor glucose	0.36 0.006	0.42 0.002	0.34 0.01
Peak sensor glucose	0.24 0.08	0.34 0.01	0.38 0.004
Minimum sensor glucose	-0.13 0.36	0.22 0.11	0.05 0.73
AUC > 180	0.24 0.07	0.23 0.09	0.33 0.01
Standard deviation	0.32 0.02	0.25 0.06	0.41 0.002
MAGE	0.38 0.003	0.33 0.01	0.45 0.0006
% time >120 mg/dL	0.32 0.02	0.40 0.002	0.30 0.02
% time >140 mg/dL	0.34 0.01	0.33 0.01	0.37 0.005
% time >200 mg/dL	0.20 0.14	0.37 0.006	0.43 0.001

Πίνακας 8. Συσχέτιση των δεικτών γλυκαιμίας με τα δεδομένα της CGM σε έφηβους συμμετέχοντες με HbA1c $\geq 5,7\%$ (n=56). (Chan *et al.* Pediatric Diabetes 2017)

Από τον πίνακα φαίνεται ότι και οι δύο εναλλακτικοί γλυκαιμικοί δείκτες προέβλεψαν σε σημαντικό βαθμό παράγοντες της μεταβλητότητας της γλυκόζης που ανιχνεύονται από

την CGM (SD και MAGE) , πολύ περισσότερο από την HbA1c, κυρίως στους εφήβους με διαγνωσμένο διαβήτη τύπου 2 [99].

4.3 Μεταγευματική υπεργλυκαιμία

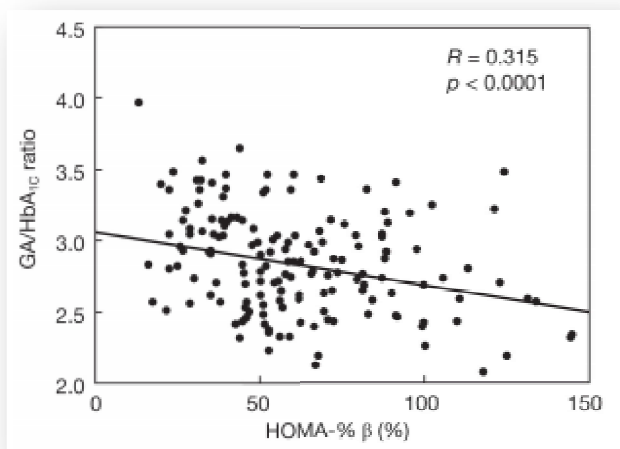
Ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών έδειξαν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Η μελέτη DECODE [100] αποκάλυψε ότι η γλυκόζη πλάσματος μετά από φόρτιση στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης είναι πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα από τη γλυκόζη νηστείας. Επίσης, αποδείχθηκε πως η έναρξη θεραπείας με ακαρβόζη, δηλαδή αναστολέα της α-γλυκοσιδάσης, σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή διαβήτη τύπου 2 σχετίστηκε με μείωση των καρδιακών επεισοδίων (STOP-NIDDM trial) [101].

Η HbA1c θεωρείται πρωτίστως ότι αποτελεί δείκτη των μέσων επιπέδων γλυκόζης πλάσματος. Ωστόσο προτείνεται πρόσφατα και η GA ότι αντανakλά με περισσότερη ακρίβεια τα μεταγευματικά σάκχαρα από τα μέσα επίπεδα γλυκόζης. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο λόγος GA/HbA1c είναι σαφώς υψηλότερος σε διαβητικά άτομα τύπου 1 από τον τύπου 2. Γενικά, η γλυκόζη πλάσματος διακυμαίνεται σε μεγαλύτερο εύρος εντός της ημέρας στον τύπου 1 διαβήτη. Κατά την παρατήρηση του φαινομένου αυτού, οι Koga *et al.* διαπίστωσαν ότι μεταξύ ατόμων με τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη χωρίς καμία διαφορά στην HbA1c, η GA ήταν πολύ μεγαλύτερη στους πρώτους [97]. Κατέληξαν επομένως στο συμπέρασμα ότι πιθανόν η GA να αποδίδει ακριβέστερα την μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος και το εύρος διακύμανσης της γλυκόζης από την HbA1c.

Ενδιαφέρον προκαλεί επίσης η παρατήρηση ότι σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο λόγος GA/HbA1c ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ινσουλινοθεραπευόμενους από αυτούς που τελούσαν υπό θεραπεία με δισκία ή μόνο υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

[102]. Η έκκριση ινσουλίνης, με βάση το ομοιοστατικό μοντέλο λειτουργίας του παγκρεατικού β-κυττάρου (HOMA-%β : Homeostasis model assessment pancreatic β-cell function) , είναι σαφώς χαμηλότερη στην κατηγορία των ινσουλινοθεραπευόμενων από τους μη. Παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του λόγου GA/HbA1c και του HOMA-%β (Εικόνα 16). Αυτό υποδεικνύει ότι η μειωμένη ενδογενής έκκριση ινσουλίνης εμπλέκεται στον αυξημένο λόγο GA/HbA1c [102].

Συνδυάζοντας τις δύο παραπάνω παρατηρήσεις, ότι η μέγιστη γλυκόζη πλάσματος στους τύπου 1 διαβητικούς και ότι η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης επηρεάζουν το λόγο GA/HbA1c , οι Koga *et al.* πρότειναν ότι μια μείωση στην έκκριση ινσουλίνης αυξάνει την γλυκαιμική αιχμή, και άρα το λόγο GA/HbA1c.



Εικόνα16.Σχέση της HOMA%-β με το λόγο GA/HbA1c σε άτομα με τύπου 2 διαβήτη. (American Diabetes Association from Diabetes Care, Vol 33,2010; 509-511)

Σε γαστρεκτομηθέντες ασθενείς, η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη συχνά παρουσιάζει σοβαρή (οξεία) υπεργλυκαιμία, 30 με 60 λεπτά μετά τη φόρτιση με γλυκόζη. Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 [103] έδειξε ότι μη-διαβητικά άτομα που υπέστησαν γαστρεκτομή

είχαν υψηλότερες τόσο την GA όσο και την HbA1c από την ομάδα ελέγχου, ωστόσο και το κλάσμα GA/HbA1c ήταν επίσης πολύ υψηλότερο. Συγκεκριμένα, ο βαθμός της αύξησης της GA ήταν πολύ υψηλότερος από αυτόν της HbA1c, στα γαστρεκτομηθέντα υπό μελέτη άτομα, αντανakλώντας έτσι τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Οι λόγοι για τους οποίους η GA του ορού είναι καλύτερος δείκτης για τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία δεν είναι γνωστοί. Ο χαμηλότερος μέσος όρος ζωής των ερυθροκυττάρων σε άτομα με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, το διαφορετικό ποσοστό γλυκοζυλίωσης ανάμεσα σε αλβουμίνη και αιμοσφαιρίνη, και μια άμεση επίδραση της ινσουλίνης και των υπογλυκαιμικών δισκίων στο μεταβολισμό της αλβουμίνης του ορού είναι μηχανισμοί που ενδεχομένως εμπλέκονται, πρέπει όμως να εξακριβωθούν [104].

Είναι επομένως χρήσιμο να αποσαφηνιστεί αυτό το πλεονέκτημα της GA αναφορικά με την μεταγευματική άνοδο της γλυκόζης, προκειμένου να αποτελεί και αυτή σε μεγαλύτερη κλίμακα δείκτη γλυκαιμικού ελέγχου. Πρόσφατα έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης της GA με την εξέλιξη και τη σοβαρότητα στεφανιαίας νόσου [105]. Η έρευνα εξ' άλλου σχετικά με τη GA και την αγγειοπάθεια στο διαβήτη γνωρίζει μεγάλη εξέλιξη, όπως αναλύεται παρακάτω.

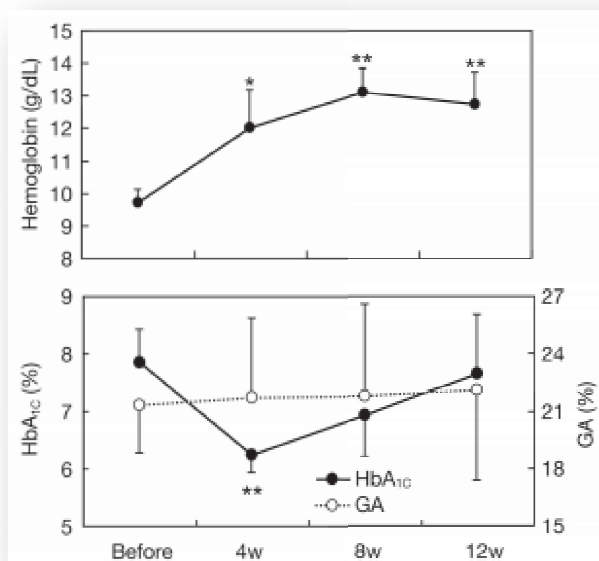
4.4Αναιμία (Αιμολυτική αναιμία, Ανεπάρκεια σιδήρου, Αναιμία από ανεπάρκεια σιδήρου, Θεραπεία με υποκατάστατα σιδήρου), διάφορα είδη αιμοσφαιρίνης-παθολογικές αιμοσφαιρίνες

Είναι γνωστό ότι η HbA1c παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές σε σχέση με την πραγματική γλυκαιμία σε ασθενείς με αιμολυτική νόσο, καθώς μειώνεται η επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυτή την κατηγορία ασθενών [104]. Παραπάνω αναφέρονται όλες οι καταστάσεις αναιμίας και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Παθοφυσιολογικά, η μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης πραγματοποιείται και συσσωρεύεται αναλόγως της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων. Έτσι, χαμηλότερος μέσος όρος ζωής των ερυθροκυττάρων/αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα HbA1c και επομένως λανθασμένη εκτίμηση των μέσων επιπέδων γλυκόζης ως χαμηλότερα. Ομοίως παρατηρείται και το αντίστροφο, σε καταστάσεις όπου παρατείνεται η επιβίωση των ερυθροκυττάρων.

Σε άτομα με ανεπάρκεια σιδήρου, για παράδειγμα, η HbA1c είναι υψηλότερη από την αναμενόμενη με βάση τα επίπεδα σακχάρου. Ακόμα και σε απλή ανεπάρκεια σιδήρου, η οποία δεν έχει επηρεάσει την αιμοσφαιρίνη, βρέθηκε ότι η HbA1c ήταν πάλι υψηλότερη [106]. Η αναιμία από ανεπαρκή επίπεδα σιδήρου είναι η συνηθέστερα συναντώμενη μορφή αναιμίας παγκοσμίως. Περίπου οι μισές προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρίσκονται σε κατάσταση έλλειψης σιδήρου, και είναι επομένως αναμενόμενο πολλές από τις γυναίκες αυτές να έχουν υψηλότερες τιμές HbA1c και ενδεχομένως να αντιμετωπίζονται λάθος θεραπευτικά [107]. Το παράδοξο στην συγκεκριμένη περίπτωση ανακύπτει όταν τα άτομα με ανεπάρκεια σιδήρου λαμβάνουν θεραπεία με συμπληρώματα σιδήρου, οπότε και η HbA1c θα αρχίσει να μειώνεται, λόγω της

ανακοπής του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων. Η GA και η FA δεν επηρεάζονται από τέτοιες καταστάσεις, επομένως η GA θα μπορούσε να προταθεί και ως προτιμώμενος δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου σε προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συχνά πάσχουν από αναιμία έλλειψης σιδήρου (Εικόνα 17) [107].

Είναι επίσης σημαντικό να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η εξίσωση ADAG ($AG_{mg/dl} = (28.7 \times A1C) - 46.7$), όπου AG η μέση εκτιμώμενη γλυκόζη και A1C η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) [108], που αναδεικνύει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της γλυκόζης και της HbA_{1c}, απέκλεισε από τον πληθυσμό μελέτης τα άτομα με αναιμία, που λαμβάνουν θεραπεία ερυθροποιητίνης, και όσα έχουν μεταβλητό χρόνο ζωής των ερυθροκυττάρων τους.



Εικόνα 17. Αποτελέσματα από την ανεπάρκεια σιδήρου σε αιμοσφαιρίνη, HbA_{1c} και GA σε άτομα με διαβήτη και ανεπάρκεια σιδήρου : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. πριν τη θεραπεία. (Koga M. et al. *Journal of Japan Diabetes Society* 2009;52:341-345)

Πιο ασυνήθιστες καταστάσεις αναιμίας περιγράφονται επίσης ότι επηρεάζουν την HbA1c. Σε case report που δημοσιεύθηκε το 2014 περιγράφεται η περίπτωση ασθενή 67 ετών με τύπου 2 διαβήτη χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές από τη νόσο, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και αιμολυτική αναιμία οφειλόμενη σε παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία [109]. Κατά το διάστημα που διαπιστωνόταν η πτώση του αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης (περίπου 12 μήνες), έπεφταν ταυτόχρονα και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, από τα 90 mmol/mol σε μόλις 51 mmol/mol. Αυτή, ωστόσο, η βελτιωμένη εικόνα δε συμβάδιζε με τις κατ'οίκον αυτομετρήσεις και τις μετρήσεις στο ιατρείο. Σε αντίθεση με την HbA1c, ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν υπέρ πλημμελούς γλυκαιμικής ρύθμισης για την ίδια περίοδο.

Αφού δεν βελτιώθηκε με θεραπεία υποκατάστασης με σίδηρο για μια εβδομάδα και διαπιστώθηκε η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία σε αιματολογικό κέντρο, δόθηκε έμφαση στην πραγματική εικόνα της γλυκαιμίας. Μετρήθηκαν στο πλέον πρόσφατο δείγμα η γλυκιωμένη αλβουμίνη και η φρουκτοζαμίνη ορού, και γινόταν συνεχείς μετρήσεις γλυκόζης νηστείας αλλά και τυχαίες και μεταγευματικές μετρήσεις στον ασθενή. Όλες οι μετρήσεις ήταν σαφώς υψηλότερες από εκείνες που θα έπρεπε να αντιστοιχούν σε τόσο χαμηλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Σε αναλύσεις αποτελεσμάτων από υγρή χρωματογραφία υψηλής ανάλυσης, (HPLC High Performance Liquid Chromatography) της HbA1c, τα υποκατάστατα γλυκιωμένα προϊόντα των υπόλοιπων αιμοσφαιρινών από αμινοξέα εκκλύονται σε διαφορετικές θέσεις από αυτή της HbA1c, και ένας αριθμός από ασυμπτωματικές παθολογικές αιμοσφαιρίνες βρέθηκαν προσφάτως να εμφανίζονται με παθολογικά υψηλές καμπύλες

και λανθασμένα δεδομένα για την HbA1c στα διαγράμματα της HPLC. Όταν τίθεται υπόνοια ύπαρξης παθολογικής αιμοσφαιρίνης, θεωρείται χρήσιμη η μέτρηση της HbA1c με ανοσολογική μέθοδο. Ωστόσο, επειδή ορισμένες παθολογικές αιμοσφαιρίνες περιλαμβάνουν ασταθή μόρια και αιμοσφαιρίνες με αυξημένη ή μειωμένη γλυκοζυλίωση, είναι δυνατόν αυτές να επηρεάσουν τις τιμές της HbA1c που μετρούνται με την ανοσολογική μέθοδο και να τις αλλοιώσουν. Επομένως μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές.

Προτείνονται και εδώ οι GA και η FA να εξυπηρετήσουν τους περιορισμούς που ανακύπτουν από τη χρήση της HbA1c.

4.5 Εγκυμοσύνη

Σε εγκύους με προϋπάρχοντα διαβήτη και σε εκείνες με διαβήτη κύησης, ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος κατά την κύηση είναι απαραίτητος για να μειωθεί ο κίνδυνος ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου, διαταραχών ανάπτυξης και επιπλοκών αναφορικά με τη μητέρα. Η προοπτική μελέτη HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) το 2008 αποκάλυψε μια συνεχή συσχέτιση μεταξύ της ήπιας υπεργλυκαιμίας της μητέρας κατά την 24^η-32^η εβδομάδα της κύησης και των αναστρέψιμων περιγεννητικών συμβάντων, τονίζοντας ακόμα περισσότερο την ανάγκη να επιτευχθεί όσο το δυνατόν τέλειος γλυκαιμικός έλεγχος κατά την εγκυμοσύνη [110].

Οι πλέον ενδεδειγμένες μέθοδοι εκτίμησης της γλυκαιμίας είναι η συνεχής καταγραφή της γλυκόζης και οι κατ'οίκον αυτομετρήσεις, οι οποίες ωστόσο έχουν περιορισμούς και μειονεκτήματα (κόστος, περεταίρω ανάλυση, συμμόρφωση κ.λπ.). Ο έως τώρα πιο μελετημένος δείκτης είναι η HbA1c, που με βάση μελέτες [111] αποδίδει κατά 50% τη γλυκαιμία του τελευταίου μήνα, κατά 25% τους τελευταίους 1-2 μήνες, και το υπόλοιπο 25% τους πρώτους 2-4 μήνες. Επιπλέον η ινσουλινοαντίσταση αυξάνεται ραγδαία κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης και η ανοχή στη γλυκόζη αλλάζει. Οπότε κατά την εγκυμοσύνη, ένας βιοχημικός δείκτης ο οποίος αποδίδει τη γλυκαιμία των τελευταίων 2-3 μηνών δεν έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα. Εκτός αυτού, παράγοντες οι οποίοι μεταβάλλουν την HbA1c, όπως η ανεπάρκεια σιδήρου και ο BMI, οι οποίοι επίσης αλλάζουν κατά τη διάρκεια της κύησης, αποτελούν περιορισμοί όσον αφορά τη χρήση της σε αυτή την περίοδο. Σε μελέτη που διεξήγαγε η Japan GA Study Group για να ερευνήσει τους παράγοντες που επηρεάζουν την HbA1c και την GA στην εγκυμοσύνη και περιλάμβανε 574 μη-διαβητικές εγκύους, τα επίπεδα της HbA1c ήταν υψηλότερα στην ομάδα των

υπέρβαρων για την Ιαπωνία γυναικών ($18,5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [52].

Η GA είναι καλύτερος δείκτης βραχυπρόθεσμου γλυκαιμικού ελέγχου. Όπως αναφέρεται παραπάνω, η GA είναι σε θέση να αποδώσει ακριβέστερα και τις διακυμάνσεις και τις ημερήσιες αιχμές της γλυκόζης. Μελέτη από τους Pan *et al.* το 2013 με 713 εγκύους με διαταραγμένη 50g-OGTT, έδειξε ότι σε σχέση με την HbA1c η GA σχετίζεται στενότερα με τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική, ανεξάρτητα από την ινσουλινοαντίσταση και την αρτηριακή πίεση οπότε αποτελεί ίσως καλύτερο δείκτη γλυκαιμίας σε γυναίκες με διαβήτη κύησης [112,113]. Αναφορικά με την έλλειψη σιδήρου, αποδείχθηκε, όπως και στις προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ότι σε έρευνα με 47 μη-διαβητικές εγκύους, η GA έμεινε ανέπαφη από τις αλλαγές στα επίπεδα του σιδήρου στην κύηση. Το ίδιο απεδείχθη αργότερα από την ίδια ερευνητική ομάδα και για εγκύους με διαβήτη [114].

Το νεφρωσικό σύνδρομο ή η παθολογική λειτουργία του θυρεοειδή είναι ωστόσο παράγοντες που επηρεάζουν την αλβουμίνη και άρα την GA. Το ίδιο ισχύει και για τον BMI, που επηρεάζει αρνητικά την GA, πιθανόν λόγω της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας στην παχυσαρκία (βλ. παραπάνω). Μελέτη του 2015 από τους Li *et al.* με 2118 εγκύους (639 με διαβήτη κύησης και 1470 με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη κατά την εγκυμοσύνη) στόχευε στο να εκτιμήσει την GA ως πιθανό γλυκαιμικό δείκτη στην παρακολούθηση του διαβήτη κύησης και έδειξε επίσης ότι ο BMI προ της έναρξης της εγκυμοσύνης ήταν μια σημαντική παράμετρος που επηρέασε την GA κατά την εγκυμοσύνη [115].

Η φρουκτοζαμίνη, δεδομένου ότι κατά 70% περίπου απαρτίζεται από αλβουμίνη, καθορίζεται περίπου από τις ίδιες παραμέτρους, εκτός από την αναιμία λόγω αιμοαρραϊώσης και υπερδυναμικής κυκλοφορίας που εξελίσσεται στην κύηση, η οποία επηρεάζει την FA αλλά όχι την GA. Καθώς η ανοχή στη γλυκόζη αλλάζει πολύ γρήγορα στην εγκυμοσύνη, η FA μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση του διαβήτη κύησης. Οι Parfitt *et al.* το 1993 μελέτησαν προοπτικά την σχέση μεταξύ της φρουκτοζαμίνης, HbA1c και της μέσης γλυκόζης αίματος που προέκυπτε από τις κατ' οίκον αυτομετρήσεις, σε 16 εγκύους με τύπου 1 διαβήτη [116]. Η FA είχε καλύτερη συσχέτιση με την μέση γλυκόζη των 2 τελευταίων εβδομάδων στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο, και με τη μέση γλυκόζη της τελευταίας εβδομάδας στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η HbA1c στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο αντανakλούσε τη μέση γλυκαιμία από τις 8 προηγούμενες εβδομάδες, αλλά στο τρίτο μόλις τις τελευταίες 2. Η FA φάνηκε επίσης να προβλέπει ακριβέστερα τη μέση γλυκαιμία. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η μέση γλυκόζη από μία έγκυο ατομικά μπορεί να εκτιμηθεί τόσο (ακριβέστερα) από την FA, όσο και από την HbA1c. Άλλωστε οι δείκτες αυτοί επιβεβαιώνουν και τα δεδομένα των αυτομετρήσεων.

Η χρησιμότητα των δεικτών αυτών επεκτάθηκε και στον τομέα των περιγεννητικών επιπλοκών. Η GA Study Group of the Japanese Society of Diabetes and Pregnancy (Ιαπωνική ομάδα μελέτης για τη γλυκιωμένη αλβουμίνη στον διαβήτη και την εγκυμοσύνη), έχοντας υπόψη τα ανώτερα όρια που είχαν θεσπιστεί για την HbA1c και την GA στην εγκυμοσύνη (5,7% και 15,7% αντίστοιχα) , διαπίστωσαν ότι τα επεισόδια νεογνικής υπογλυκαιμίας, πολυκυτταραιμίας, αναπνευστικής δυσχέρειας και μεγάλων

για την ηλικία κύησης εμβρύων ήταν περισσότερα σε γυναίκες με $GA > 15,7\%$. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε το ίδιο σε γυναίκες με $HbA1c > 5,7\%$ ή μικρότερη [117]. Την ίδια παρατήρηση όσον αφορά τις επιπλοκές έκαναν το 2016 οι Sugawara *et al.* που μελέτησαν 42 γυναίκες (35 με διαβήτη κύησης) και τα νεογνά τους: 25 παρουσίασαν επιπλοκές και 17 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου [118]. Η GA ήταν σαφώς μεγαλύτερη στις μητέρες σε περιπτώσεις νεογνικής υπογλυκαιμίας ($15,5 \pm 1,8$ vs. $13,8 \pm 1,2\%$ $p=0.001$) , αναπνευστικής δυσχέρειας ($15,6 \pm 1,8\%$ vs. $13,9 \pm 1,2\%$ $p<0.001$) , υπασβεστιαϊμίας ($15,7 \pm 2,1\%$ vs. $14 \pm 1,3\%$ $p=0.004$) , μυοκαρδιακής υπερτροφίας ($15,2 \pm 1,9$ vs. $13,7 \pm 1\%$, $p= 0,007$) , και μεγάλου για την ηλικία κύησης νεογνού ($15,8 \pm 1,9\%$ vs. $14 \pm 1,3\%$ $p=0,002$) . Αντιθέτως, η HbA1c διέφερε σημαντικά μεταξύ μητέρων με νεογνά με αναπνευστική δυσχέρεια ($6,4 \pm 0,8\%$ vs $5,7 \pm 0,4\%$, $p=0,002$), υπερτροφία του μυοκαρδίου ($6,2 \pm 0,7\%$ vs. $5,7 \pm 0,4\%$, $p=0.009$) και μεγάλα για την ηλικία κύησης ($6,6 \pm 0,8\%$ vs. $5,7 \pm 0,4\%$, $p<0,001$). Η υπογλυκαιμία (η συχνότερη επιπλοκή σε νεογνά διαβητικών μητέρων) και η υπασβεστιαϊμία , φαίνεται ότι δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Μάλιστα μελέτη του 2015 ανέδειξε το όριο του $\geq 11,60\%$ για τη γλυκιωμένη αλβουμίνη το καλύτερο σημείο για τον φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο σε γυναίκες με διαβήτη κύησης (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,811-0.938 , 2118 εγκυμονούσες στην Κίνα), και τον συσχέτισε επίσης με επιπλοκές του εμβρύου, όπως αυξημένο βάρος γέννησης $\geq 3,500$ kg και μακροσωμία [119].

Τέλος, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τη φρουκτοζαμίνη στην εγκυμοσύνη είναι ελλιπή, μελέτη που διεξάγει σε 91 διαβητικές εγκύους έδειξε ότι τα επίπεδα της FA του δευτέρου

τριμήνου σχετίζονται με την παρουσία ή μη υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων για συγγενείς καρδιοπάθειες [120].

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα χαρακτηριστικά και τους περιορισμούς του κάθε δείκτη στην εγκυμοσύνη. (Πίνακας 9)

Marker	Brief description	Duration of glycaemia reflected	Strengths	Limitations
HbA1c	Proportion of haemoglobin that is glycated	1–4 months	Low within-person variability; extensive experience in pre-gestational diabetes; readily available in most settings	Affected by alterations in red cell turnover; inaccurate results in the presence of certain haemoglobin variants with some methods of measurement; affected by iron deficiency states with and without anaemia in pregnant women with diabetes (pregestational and GDM); limited evidence linking to outcomes in GDM
Glycated albumin	Proportion of albumin that is glycated	2–3 weeks	Not affected by iron deficient states or iron deficiency anaemia (pregestational diabetes and GDM); not affected by dilutional anaemia of pregnancy	Influenced by conditions that interfere with albumin metabolism, as nephrotic syndrome or abnormal thyroid function; lacks widely accepted reference interval; limited evidence linking to outcomes; not available in many settings; method performance may vary
Fructosamine	Total serum protein glycation	2–4 weeks	Not affected by haemoglobin characteristics; not influenced by red cell turnover; measurement technically simple, rapid and precise; inexpensive	Affected by dilutional anaemia; influenced by conditions that interfere with albumin metabolism, as nephrotic syndrome or abnormal thyroid function; limited evidence linking to outcomes

Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά της HbA1c, GA και FA ως δεικτών γλυκαιμικού ελέγχου στο διαβήτη κύησης. (Mendes N. *et al. Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018) [114]

4.6Χρόνιες ηπατικές νόσοι (ηπατική κίρρωση)

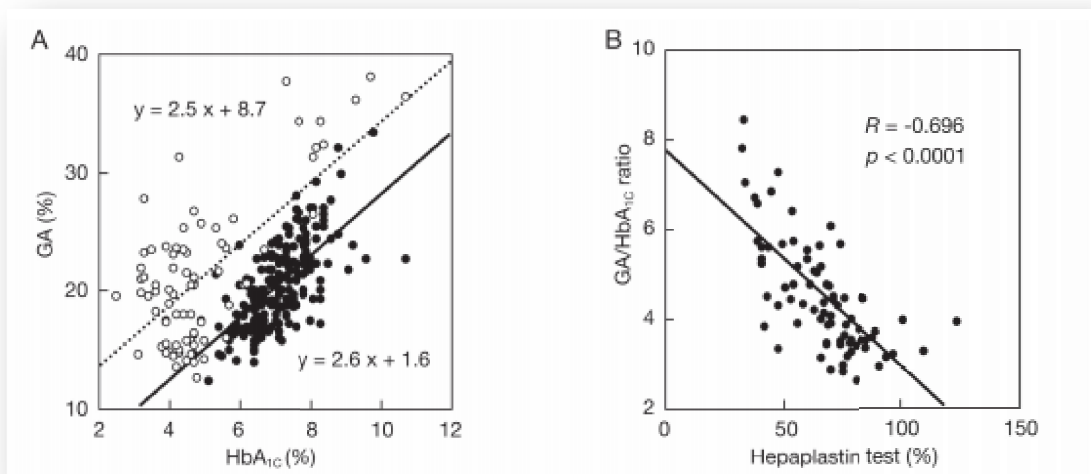
Δεδομένου ότι το ήπαρ αποτελεί καίριας σημασίας όργανο για τον μεταβολισμό και τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος, διαταραχές αυτών μπορούν να προκύψουν συχνά σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνιες ηπατικές νόσους (Chronic Liver Diseases-CLD), όπως η χρόνια ηπατίτιδα ή η ηπατική κίρρωση. Από τα άτομα με CLD, περίπου 70-90% διαγιγνώσκονται με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, και το 30-60% αυτών με σακχαρώδη διαβήτη. Είναι σημαντικό να διατηρείται καλός γλυκαιμικός έλεγχος σε αυτή την κατηγορία, καθώς η πλημμελής αντιμετώπιση του διαβήτη φάνηκε να σχετίζεται με κακή πρόγνωση [121].

Η HbA1c φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε σχέση με την πραγματική γλυκαιμία λόγω της χαμηλότερης επιβίωσης των ερυθροκυττάρων, δεδομένου του υπερσπληνισμού σε ασθενείς με CLD. Αντιθέτως, η GA και η FA φαίνεται πως τελικά είναι υψηλότερες σε αυτή την ομάδα ασθενών, καθώς η αλβουμίνη ορού έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής αφού δεν παράγεται πλέον με τον ίδιο ρυθμό *in vivo* [122]. Με τα δεδομένα αυτά, φαίνεται δύσκολη η παρακολούθηση των ασθενών με CLD για ακριβή εκτίμηση του γλυκαιμικού τους ελέγχου, καθώς κανένας από τους ως άνω βιοχημικούς δείκτες δεν την αποδίδει σωστά.

Οι Bando *et al.* ερεύνησαν την σχέση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και των βιοδεικτών γλυκαιμικού ελέγχου σε περιστατικά με CLD [122]. Σε αντίθεση με την εκτιμώμενη από τα μέσα επίπεδα γλυκόζης HbA1c [123], η μετρούμενη HbA1c ήταν χαμηλότερη, και η τιμή GA/3 (κατά προσέγγιση θεωρήθηκε ότι η GA είναι περίπου όσο τρεις φορές η HbA1c, οπότε θα μπορούσε η γλυκοζυλιωμένη να εκτιμηθεί περίπου ως

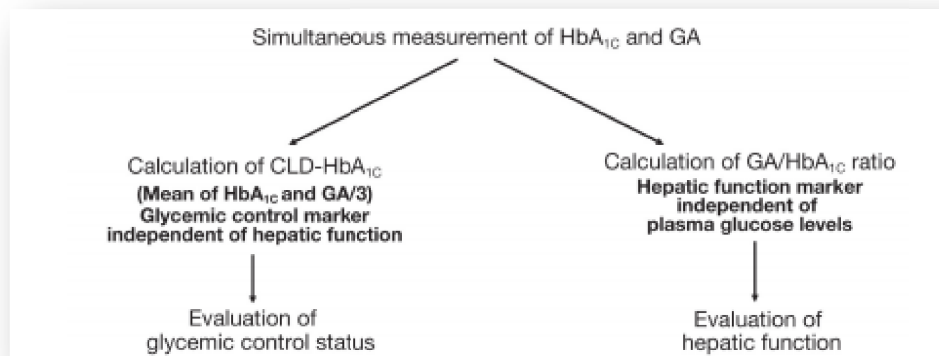
GA/3), ήταν υψηλότερη από την αναμενόμενη. Η αναντιστοιχία αυτή εντάθηκε ταυτόχρονα με την επιδείνωση και της ηπατικής λειτουργίας. Αντ' αυτού, η CLD-HbA1c, που υπολογίστηκε ως η μέση τιμή της μετρούμενης από το εργαστήριο HbA1c και του κλάσματος GA/3 βρέθηκε ότι ήταν η πιο σχετική με την εκτιμώμενη από τις μετρήσεις γλυκόζης HbA1c ! Επομένως, η CLD-HbA1c αποδείχθηκε σχετικά χρήσιμος δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου σε αυτούς τους ασθενείς[124].

Οι Koga *et al.* μελέτησαν επίσης και το λόγο GA/HbA1c στα περιστατικά με CLD. Αφού η HbA1c φαίνεται χαμηλότερη και η GA υψηλότερη σε σχέση με την πραγματική υπεργλυκαιμία, το κλάσμα GA/HbA1c θα είναι λογικά μεγαλύτερο. Διαπίστωσαν πως παρά το γεγονός ότι υπήρχε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ HbA1c και GA σε ασθενείς με CLD, η γραμμή συσχέτισης ήταν μετατοπισμένη προς τα άνω σε σύγκριση με ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 [122] . (Εικόνα 18Α) Δεν υπήρχε επίσης καμία συσχέτιση του λόγου GA/HbA1c με τη μέση γλυκαιμία, ωστόσο διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση με ορισμένους δείκτες ηπατικής λειτουργίας, όπως το heparlastin test, τη χολινεστεράση και τον αριθμό των αιμοπεταλίων (Εικόνα 18Β).



Εικόνα 18. Α. Συσχέτιση της HbA1c με την GA σε άτομα με χρόνια ηπατική νόσο (άσπρες κουκίδες) και με τύπου 2 διαβήτη (μαύρες κουκίδες). Β. Συσχέτιση του λόγου GA/HbA1c και αποτελεσμάτων του HepaplastinTest σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. (Koga *et al.* Annals of Clinical Biochemistry, 2009; 46: 368-372)

Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζουν το λόγο ως ανεξάρτητο δείκτη της ηπατικής λειτουργίας. Επομένως η ταυτόχρονη μέτρηση HbA1c και GA αποδίδουν και τον γλυκαιμικό δείκτη CLD-HbA1c, και μια παράμετρο που δυνητικά μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ηπατική λειτουργία σε άτομα με χρόνια ηπατική νόσο (Εικόνα 19). Τα ως άνω βέβαια χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να αποδειχθούν και να χρησιμοποιηθούν στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική.



Εικόνα 19.Πρόταση για τη χρήση δεικτών σχετιζόμενων με το διαβήτη σε ασθενείς με CLD και δευτεροπαθή σακχαρώδη διαβήτη.(Koga *et al.* Endocrine Journal 2010, 57; 751-762)

4.7Νεφρική νόσος (χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ασθενείς υπό αιμοδιάλυση)

Οι άνθρωποι με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease- ESRD) υπό συνεδρίες αιμοδιάλυσης παρουσιάζουν από τα υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ταυτόχρονη ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και ESRD αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όπως στους μη νεφροπαθείς διαβητικούς πληθυσμούς, ομοίως και στους αιμοκαθαιρόμενους η επίτευξη και διατήρηση του βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου είναι βασική θεραπευτική στρατηγική για την αποφυγή της εξέλιξης των μικροαγγειακών διαβητικών επιπλοκών [125]. Ωστόσο η θεραπευτική προσέγγιση του διαβήτη σε αυτή την ομάδα είναι πολύ απαιτητική για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένων των εξής : την εξαιρετική μεταβλητότητα των τιμών της γλυκόζης, την προδιάθεση για ασυμπτωματική υπογλυκαιμία, την αλλοιωμένη φαρμακοκινητική πολλών αντι-διαβητικών δισκίων, αλλά κυρίως εξ' αιτίας του γεγονότος ότι η HbA1c είναι λιγότερο αξιόπιστος δείκτης της κατάστασης της γλυκαιμίας. Παθοφυσιολογικά αυτό αιτιολογείται από τη σοβαρή αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου, αναστολές της ερυθροποίησης επαγόμενοι από την ουραιμία, και την μειωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων. Με βάση αυτή την κοινή παραδοχή, οι διεθνείς οδηγίες αναφέρουν τον πιθανό ευεργετικό ρόλο από εναλλακτικούς γλυκαιμικούς δείκτες για διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, που απαιτούν ισχυρότερες κλινικές αποδείξεις που θα αποσαφηνίσουν την δυνατότητα εφαρμογής τους στα διάφορα στάδια της νεφρικής νόσου [126].

Κλινικές μελέτες έχουν προτείνει για τη συγκεκριμένη κατηγορία την GA και την FA ως βιοδείκτες που δυνητικά μπορούν να ξεπεράσουν τους περιορισμούς στη χρήση της HbA1c στα ουραιμικά στάδια [127]. Έχουν αναδείξει επίσης ότι η GA παρέχει μια πιο ακριβή εικόνα του βραχυπρόθεσμου γλυκαιμικού στάτους (2-3 εβδομάδες), και υπερέχουν της HbA1c όσον αφορά την πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας [128]. Πρέπει ωστόσο να τονισθεί ότι και η αλβουμίνη στα αρχικά στάδια της νεφρικής νόσου είναι μειωμένη λόγω της αλβουμινουρίας και του αυξημένου μεταβολισμού της αλβουμίνης. Αναλογικά μειωμένη επομένως θα είναι και η GA σε διαβητικούς με προχωρημένη νεφρική νόσο και νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρία, οπότε πιθανόν όχι απόλυτα ακριβής σαν δείκτης. Οι πιο σημαντικές μετρήσεις είναι αναμφισβήτητα οι ημερήσιες μετρήσεις τριχοειδικού αίματος κατ' οίκον, ή η χρησιμοποίηση συσκευής συνεχούς καταγραφής, τα αποτελέσματα των οποίων, συσχετίσθηκαν σημαντικά στους αιμοκαθαιρόμενους, από τους Divani *et al.* το 2018 [129].

Η πλέον πρόσφατη και ευρεία μελέτη αναφορικά με την GA και την FA σε όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι η προοπτική μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study). Συσχετίσθηκαν η HbA1c, η GA και η FA με την γλυκόζη νηστείας και μεταξύ τους, στα διάφορα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (1-5), καθώς και σε κατάσταση ή μη αναιμίας, σε συνολικά 1.665 συμμετέχοντες. Οι τρεις αυτοί δείκτες συσχετίσθηκαν ισχυρά μεταξύ τους σε όλα τα στάδια CKD, προτείνοντας ότι τουλάχιστον πριν το στάδιο της αιμοκάθαρσης, συμπεριφέρονται με όμοιο τρόπο ως μέτρα της υπεργλυκαιμίας. Δεν υπήρξε ωστόσο στενότερη σχέση μεταξύ κάποιου από τους δύο βιοδείκτες με την γλυκόζη νηστείας, εκτός από την γλυκοζυλιωμένη

αιμοσφαιρίνη. Βέβαια η γλυκόζη νηστείας δεν αντικατοπτρίζει επαρκώς την ημερήσια γλυκαιμία και επίσης οι διακυμάνσεις της κατά τη διάρκεια της μέρας επηρεάζουν και τους τρεις βιοδείκτες που μελετώνται [132].

Χώρες όπως η Κορέα και η Ιαπωνία προτείνουν ένθερμα τη χρήση της GA ως γλυκαιμικό δείκτη ανώτερο της HbA1c και στην χρόνια νεφρική νόσο. Αναφορικά με τους μη-αιμοκαθιρόμενους ESRD ασθενείς, μελέτη του 2014 από τους Fukami *et al.*, που περιλάμβανε 49 τύπου 2 διαβητικούς και νεφροπαθείς (οι 30 με eGFR<30ml/min/1,73², όπως υπολογίστηκε από την κρεατινίνη ορού, το φύλο και την ηλικία) επιχείρησε αρχικά να ελέγξει την σχέση μεταξύ της GA και της αλβουμίνης ορού σε ESRD σταδίου 4 ή 5 [130]. Βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της αλβουμίνης ορού και της GA και στους νεφροπαθείς ($r=0,514$, $P<0,001$), και με βάση τη συσχέτιση αυτή σχηματίστηκε εξίσωση της προσαρμοσμένης GA (adjGA) με βάση την αλβουμίνη ορού και την GA που μετρήθηκε στο εργαστήριο:

$$\text{AdjGA}(\%) = \text{GA}(\%) \times 19,2 / (0,432 \times \text{SA}[\text{g/L}] + 4,81)$$

Το κύριο συμπέρασμα είναι ότι αυτή η προσαρμοσμένη GA βρέθηκε να συμφωνεί σημαντικά με την εκτιμώμενη GA από τις αυτομετρήσεις, αναδεικνύοντας την adjGA ως έναν πιθανό δείκτη της μέσης γλυκαιμίας, που δεν επηρεάζεται από την αναιμία και την υποαλβουμιναιμία της νεφρικής νόσου.

Δε βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στην HbA1c από το εργαστήριο και της εκτιμώμενης HbA1c από τις αυτομετρήσεις. Γενικά τόσο η GA όσο και η HbA1c ήταν πολύ μικρότερες από τις αναμενόμενες στους νεφροπαθείς που ελέγχθηκαν, και ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν με τη σειρά του υποεκτιμημένος. Ο μόνος θεωρητικά

αξιόπιστος δείκτης υπήρξε η adjGA, η εξίσωση ωστόσο της οποίας δε μπορεί να γενικευτεί λόγω του μικρού δείγματος και της διαφοροποίησης των επί μέρους παραμέτρων.

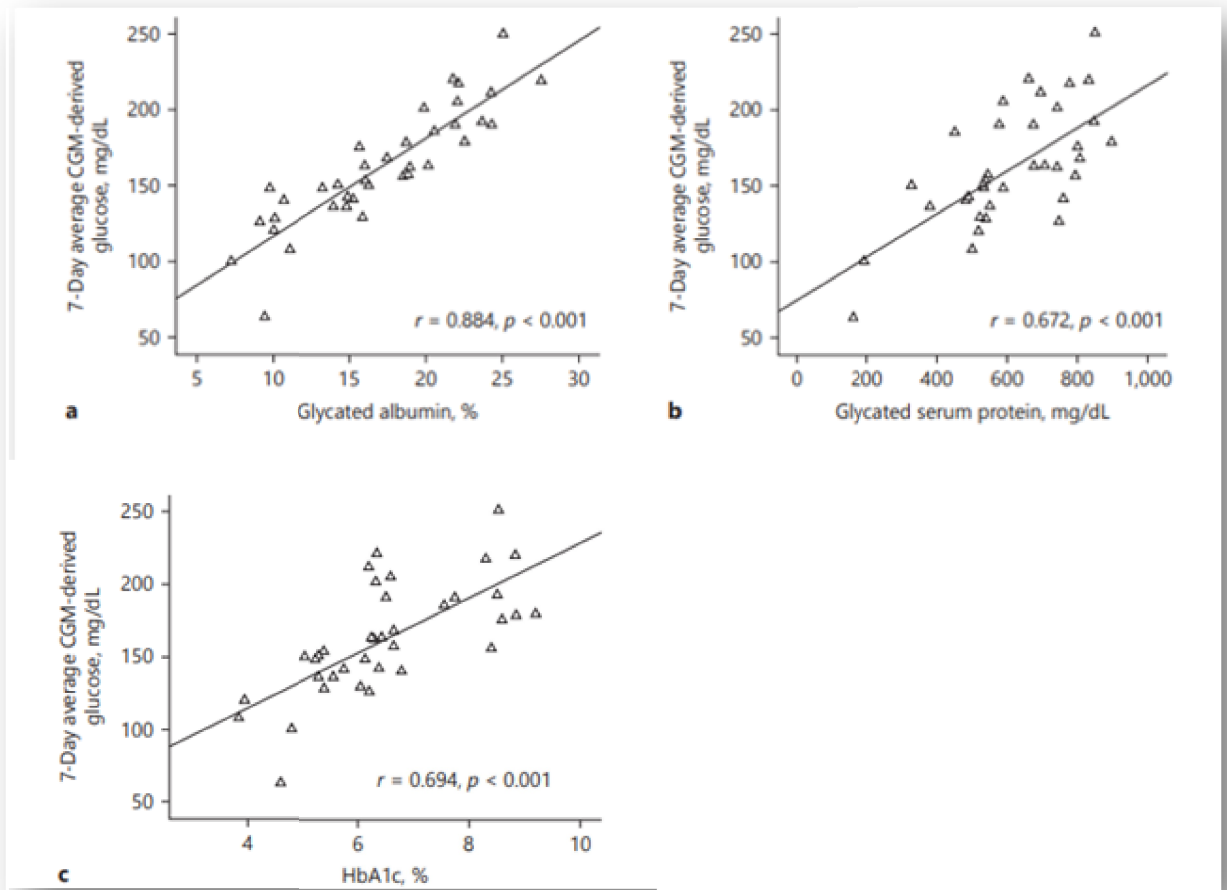
Πιο πρόσφατη έρευνα από τους Divani *et al.* του 2018, μελέτησε σε 37 διαβητικούς υπό αιμοκάθαρση τόσο την ακρίβεια της CGM (διάρκεια τοποθέτησης συσκευής : 7 ημέρες) σε σχέση με τις καθημερινές αυτομετρήσεις, όσο και τη σχέση της GA και της HbA1c με τα αποτελέσματα της συνεχούς καταγραφής.

Οι συμμετέχοντες με μέση γλυκόζη εφταημέρου ≥ 184 mg/dl (cut off σημείο κακού γλυκαιμικού ελέγχου σε αιμοκαθαιρόμενους, που με βάση έρευνες αντιστοιχεί σε HbA1c $\geq 8\%$) είχαν πολύ υψηλότερη GA και HbA1c από αυτούς με μέση γλυκόζη < 184 mg/dl.

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 20, η συσχέτιση των τιμών της GA και της μέσης γλυκαιμίας από την CGM ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή της HbA1c. Αντιθέτως, η συσχέτιση με την γλυκιωμένη πρωτεΐνη ορού (Glycated Serum Protein-GSP), δηλαδή την FA, ήταν η πλέον αδύναμη από τις τρεις [129]. Άλλωστε η συσχέτιση της γλυκαιμίας με την γλυκιωμένη αλβουμίνη στο στάδιο της αιμοκάθαρσης δικαιολογείται και από το γεγονός ότι λόγω της ανουρίας, δεν αποβάλλεται αλβουμίνη στα ούρα και έτσι δεν επηρεάζεται επιπλέον η συγκέντρωση της αλβουμίνης στο πλάσμα, σε αντίθεση με την αναιμία που επιδεινώνεται σε αυτό το στάδιο.

Τονίζεται επίσης ότι τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν περεταίρω αποδείξεων, καθώς αναφέρονται σε μέσες τιμές γλυκόζης μίας εβδομάδας, ενώ η HbA1c είναι γνωστό ότι

αναδεικνύει τη μέση γλυκαιμία το λιγότερο 100-120 ημερών, και πρόκειται για σχετικά μικρό και ετερογενές δείγμα.



Εικόνα 20. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ μέσης ημερήσιας γλυκόζης από την CGM και (a), την GA, (b) την GSP, και (c) την HbA1c. (Divani *et al.*, Am J Nephrol 2018;47:21-29)

Τέλος, αναφορικά με την πρόγνωση σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα ατόμων με διαβήτη, παρατηρήσεις σε 98 αιμοκαθαιρόμενους για έντεκα συνολικά έτη έδειξαν ότι σε

ποσοστό $GA \geq 29,0\%$ κατά την έναρξη της αιμοδιάλυσης, η πρόγνωση ήταν σαφώς φτωχότερη από όσους ξεκίνησαν με $GA < 29,0\%$ [131]. Αναμένονται ακόμα τα αποτελέσματα από τρέχουσες μελέτες, ώστε να διαμορφωθούν οι διεθνείς οδηγίες για την GA ως εναλλακτικό γλυκαιμικό δείκτη στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική. Ως τότε η HbA1c παραμένει το gold standard της παρακολούθησης του διαβήτη, ανεξάρτητα από την ύπαρξη και το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου.

5. Περιορισμοί στη χρήση της GA , διαταραχές του μεταβολισμού της αλβουμίνης

Η GA παρουσιάζει χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τη γλυκαιμία σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, υπερθυρεοειδισμό, και σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή στην οποία ο μεταβολισμός της αλβουμίνης αυξάνεται. Αντιθέτως, η GA παρουσιάζει υψηλότερες τιμές από τα πραγματικά επίπεδα γλυκαιμίας σε άτομα με ηπατική κίρρωση και υποθυρεοειδισμό, όπου και ο μεταβολισμός της αλβουμίνης μειώνεται [104].

Επιπλέον, σε παχύσαρκα άτομα η GA βρέθηκε να είναι χαμηλότερη από την πραγματική υπεργλυκαιμία. Είναι γνωστό ότι η χρόνια μικρο-φλεγμονή προκαλείται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες παράγονται και από τα λιποκύτταρα σε παχύσαρκους ασθενείς, και υπάρχει σαφής σχέση ανάμεσα στο BMI και την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Οι Koga *et al.* βρήκαν σημαντική αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη high-sensitive CRP και στη GA, και βασισμένοι σε αυτή την παρατήρηση πρότειναν τη θεωρία ότι η χρόνια μικρο-φλεγμονή αυξάνει τον καταβολισμό της αλβουμίνης σε παχύσαρκους ασθενείς [104]. Ως αποτέλεσμα του μειωμένου χρόνου ημιζωής της αλβουμίνης, η GA μειώνεται σε σχέση με τα πραγματικά επίπεδα γλυκαιμίας.

Πράγματι έχει αποδειχθεί ότι και σε άλλες περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας, όπως σε χρόνιους καπνιστές, καταστάσεις υπερουριχαιμίας, και άνδρες με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος με αυξημένη την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η GA είναι μικρότερη από την αναμενόμενη

- 1) At rapid improvement or aggravation of glycemic control status
- 2) At onset of fulminant type 1 diabetes mellitus
- 3) Type 1 diabetes mellitus
- 4) Type 2 diabetes mellitus under insulin therapy
- 5) Patients with marked postprandial hyperglycemia (e.g., gastrectomy)
- 6) Patients treated with drugs targeting postprandial hyperglycemia
- 7) Hemolytic anemia, hemorrhage, blood transfusion, etc.
- 8) Variant hemoglobin
- 9) Chronic renal failure (in particular, receiving hemodialysis)
- 10) Liver cirrhosis (calculation of CLD-HbA_{1c})
- 11) Iron deficiency anemia, iron deficiency status
- 12) Treatment phase of iron deficiency anemia
- 13) Pregnant women, premenopausal women

Πίνακας 10. Ασθένειες και άλλες καταστάσεις στις οποίες συνίσταται η μέτρηση της GA. (Koga *et al.* Endocrine Journal 2010, 57; 751-762)

6. Συσχέτιση- προγνωστική αξία της GA και της FA για τις επιπλοκές του διαβήτη

Οι συμμετέχοντες της μελέτης ARIC μελετήθηκαν και ως προς την συσχέτιση των εναλλακτικών βιοδεικτών γλυκαιμίας (GA και FA) με τις βασικές μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, δηλαδή την αμφιβληστροειδοπάθεια και την αλβουμινουρία, καθώς και την χρόνια νεφρική νόσο [133].

Μετά την διόρθωση των συγχυτικών παραγόντων, βρέθηκε ότι η GA, η FA και η HbA1c σχετίζονται θετικά και ομοίως με την αμφιβληστροειδοπάθεια, την αλβουμινουρία και την χρόνια νεφρική νόσο. Οι σχέσεις της GA και της FA με τα μικροαγγειακά συμβάματα ήταν προφανείς ακόμα και μετά την προσαρμογή της HbA1c, προτείνοντας ότι οι δείκτες αυτοί μπορούν ανεξαρτήτως να συνεισφέρουν πληροφορίες για τον κίνδυνο εμφάνισης των επιπλοκών αυτών.

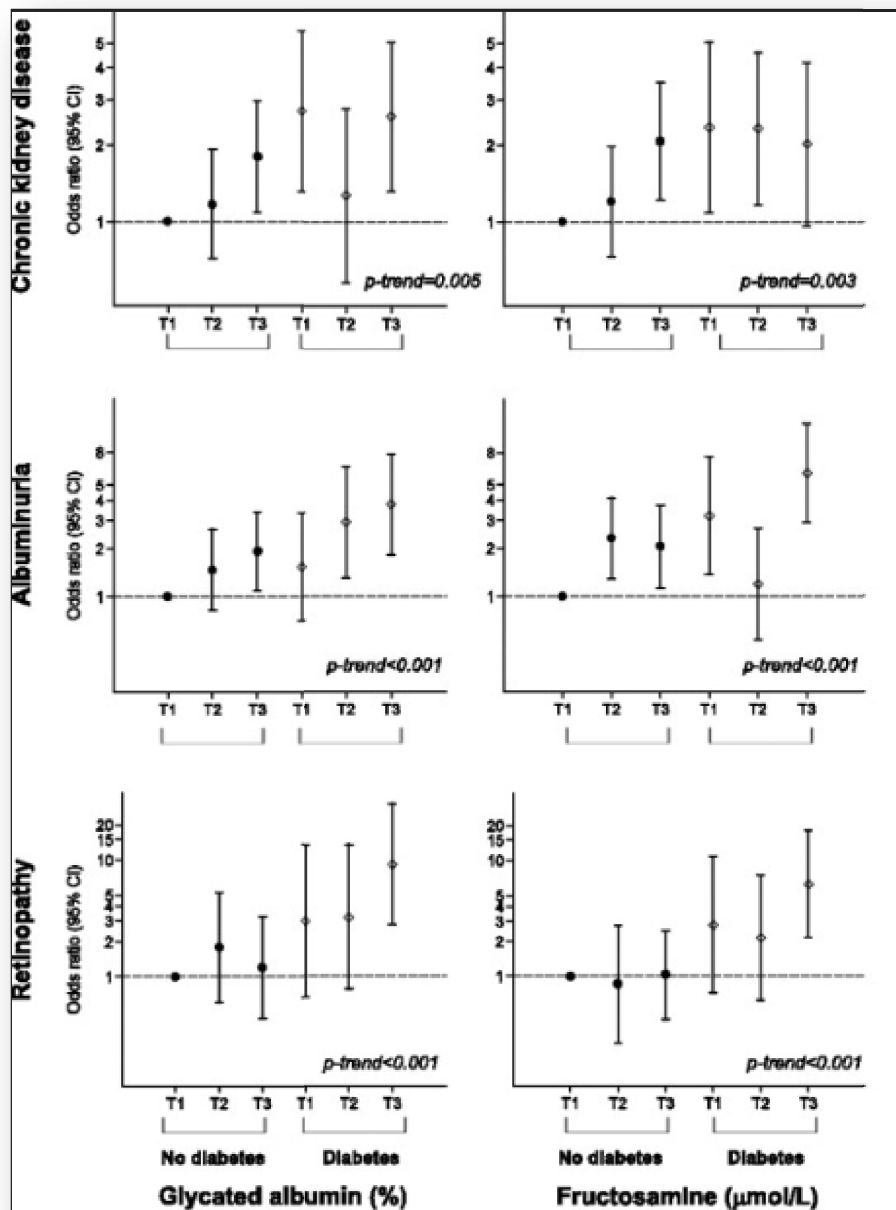
Η φρουκτοζαμίνη προσαρμόστηκε με βάση τη συγκέντρωση της αλβουμίνης ορού. Η γλυκιωμένη αλβουμίνη εκφράστηκε ως το ποσοστό της στη συνολική αλβουμίνη ορού, ώστε να διευκολυνθεί και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Στα παρακάτω διαγράμματα φαίνεται η συσχέτισή των δύο δεικτών με τις επιπλοκές που μελετήθηκαν (Εικόνα 21).

Οι Nathan και συνεργάτες χρησιμοποίησαν δεδομένα από τις μελέτες DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) και EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) για να εκτιμήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της GA και των χρόνιων επιπλοκών στον διαβήτη τύπου 1. Απέδειξαν ότι η GA, όπως και η HbA1c, σχετίσθηκαν

ισχυρά με την έναρξη αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας μετά από παρακολούθηση διάρκειας 6,5 ετών. Μόνο όμως η HbA1c σχετίστηκε με καρδιαγγειακά συμβάματα [136].

Σε άλλη μικρότερης κλίμακας μελέτη με 154 συμμετέχοντες με τύπου 1 διαβήτη για 2,8 έτη παρακολούθησης, η εξέλιξη σε νεφροπάθεια βρέθηκε να σχετίζεται μόνο με την GA και όχι με την HbA1c. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν σχέση ανάμεσα στους βιοδείκτες της γλυκαιμίας και τις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό [137].



Εικόνα 21. Στάδια της αμφιβληστροειδοπάθειας, αλβουμινουρίας και χρόνιας νεφρικής νόσου και τιμές της φρουκτοζαμίνης και γλυκιωμένης αλβουμίνης προσαρμοσμένα ανάλογα με τους δημογραφικούς δείκτες της μελέτης ARIC (Selvin E. *et al.* Diabetes Care 2011 Apr; 34(4) :960-967)

Μάλιστα η GA έχει προταθεί ως δείκτης πρόγνωσης για τη διαβητική νεφροπάθεια, καθώς θεωρείται παράγοντας που επηρεάζει την έκφραση και παραγωγή της νεφρίνης στα ποδοκύτταρα του νεφρικού σπειράματος, και επομένως στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης [134].

Επίσης η GA παρουσιάζεται ως ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης καρδιαγγειακών συμβάντων, θνητότητας και νοσηρότητας σε νεφρολογικούς αρρώστους σε αιμοδιάλυση, κυρίως λόγω της αδυναμίας χρησιμοποίησης της HbA1c σε αυτή την κατηγορία [128,135].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι οι περιορισμοί της HbA1c είναι διεθνώς αναγνωρισμένοι και συνεχώς ανακύπτουν δεδομένα που αναδεικνύουν την ανωτερότητα της γλυκιωμένης αλβουμίνης και της φρουκτοζαμίνης ως δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου τόσο σε βραχυπρόθεσμη κλίμακα και σε συγκεκριμένες κατηγορίες διαβητικών ατόμων, όσο και ως προγνωστικούς δείκτες μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει η μόνη διεθνώς αναγνωρισμένη και τυποποιημένη μέθοδος για την εκτίμηση της κατάστασης γλυκαιμίας.

Η ευρεία χρήση των δύο αυτών βιοδεικτών απαιτεί επιπλέον ερευνητική προσπάθεια ώστε να αποσαφηνιστούν ορισμένα ζητήματα που ακόμα παραμένουν άλυτα, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- (i). Την αναλυτική μέθοδο που θα επιτρέπει την τυποποιημένη μέτρηση και διαθεσιμότητα σε παγκόσμια κλίμακα.
- (ii). Το χρονικό διάστημα κατά το οποίο θα κρίνεται σκόπιμη η επανάληψη της μέτρησής τους, για την επίτευξη του βέλτιστου follow-up.
- (iii). Τις τιμές αναφοράς, φυσιολογικές και παθολογικές τιμές κάτω από τις οποίες ο γλυκαιμικός έλεγχος θα θεωρείται πλημμελής.
- (iv). Τους θεραπευτικούς στόχους που πρέπει να αναδειχθούν από στοιχεία κλινικών μελετών που θα αποδεικνύουν βελτίωση στην κλινική εικόνα και τη θνησιμότητα.

Βασισμένες σε αυτά τα δεδομένα, οι διεθνείς οδηγίες περιμένουν αποτελέσματα τρεχουσών ερευνών πριν προτείνουν και επισήμως την ευρεία χρήση της γλυκιωμένης αλβουμίνης και της φρουκτοζαμίνης στην καθημερινή κλινική πρακτική.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *P Lo S Med*, 2006,3 (11): e442.
- [2]. Stratton IM, Adler AI, Neil H A, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35), prospective observational study. *B M J* 2000Aug 12; 321(7258): 405-412.
- [3]. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets:Standards of Medical Care in Diabetes -2018; 41(Suppl): s 55.
- [4]. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- [5]. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, *et al.* T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self- monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levelsin T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2011;34:262-267.
- [6]. Gellad WF, Zhao X, Thorpe C I *et al.* Dual use of Department of Veterans Affairs and Medicare benefits and use of test strips in veterans with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Inter Med* 2015; 175:26-34.
- [7]. Grant RW, Huang ES, Wexler DJ *et al.* Patients who self-monitor blood glucose and their unused testing results. *Am J Manag Care* 2015; 21: 119-129.

- [8]. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB *et al.* Continuous Glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections. The GOLD randomized clinical trial. JAMA 2017;379-387.
- [9]. Beck RN, Riddlesworth T, Ruedy K, *et al.* Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. JAMA 2017; 317:371-378.
- [10]. Wong JC, Foster NC, Maqhs DM *et al.* T1D Exchange Clinic Network. Real time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange Clinic Registry. Diabetes Care 2014; 37: 2702-2709.
- [11]. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N *et al.* Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157: 336-347.
- [12]. Bolinder J, Autuna R, Geelhoed-Duijvestijn P *et al.* Novel glucose- sensing technology in hypoglycemia in type 1 diabetes: a multi-center, non-masked, randomized controlled trial. Lancet 2016; 388: 2254-2263.
- [13]. Hammel E, Olsen B, Battelino T *et al.* SWITCH study group. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. Acta Diabetol 2014; 51:845-851.
- [14]. Battelino T, Phillip M, Bratina N *et al.* Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 795-800.

- [15]. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, *et al.* Juvenile Diabetes Research Group Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-1383
- [16]. Bode B, Beck RW, Xing D, *et al.* Juvenile Diabetes Research Group Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2047-2049.
- [17]. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014;37:1048-1051.
- [18]. Alberts JW, Herman WH, Pop- Busui R, *et al.* Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 2010;33:1090-1096.
- [19]. Stratton IM, Adler AL, Neil H, *et al.* Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35), prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
- [20]. Freitas PA, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol. Metabol.* 2017;61: 2-14.

- [21]. Danese E, Montagnano M, Nouvenne A, *et al.* Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(2):169-176.
- [22]. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, *et al.* Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community- based data. Ann Intern Med 2011;154(5):303-309.
- [23]. Ziemer DC, Kolm P, Werntraub WS, *et al.* Glucose-independent black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross- sectional analysis of 2 studies. Ann Intern Med 2010;152(12):770-777.
- [24]. Guerin-Dabourg A, Catan A, Bourdon E, Rondeau P. Structural modifications of human albumin in diabetes. Diabetes Metab 2012;38:171-178.
- [25]. Hex M, Carter DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. Nature 1992;358:209-215.
- [26]. Zilg H, Schneider H, Seiler FR. Molecular aspects of albumin functions: indications for its use in plasma substitution. Dev Biol Stand 1980;48:31-42.
- [27]. Rubbo H, Parthasarathy S, Barnes S. Nitric oxide inhibition of lipoxygenase-dependent liposome and low-density lipoprotein oxidation: termination of radical chain propagation reactions and formation of nitrogen-containing oxidized lipid-derivatives. Arch Biochem Biophys. 1995;324:15-25.
- [28]. Cohen MP, Shea E, Chen S. Glycated albumin increases oxidative stress, activates NF-Kappa B and extracellular signal-regulated kinase (ERK), and stimulates ERK-dependent transforming growth factor- beta 1 production in macrophage RAW cells. J Lab Clin Med 2003;141:242-249.

- [29]. Shaklai N, Garlick RL, Bunn HF. Non-enzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. *J Biol Chem* 1984;259:3812-3817
- [30]. Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol* 2007;151:580-590.
- [31]. Bohney JP, Feldhoff RC. Effects of non- enzymatic glycosylation and fatty acids on tryptophan binding to human serum albumin. *Biochem Pharmacol* 1992;43:1829-1834.
- [32]. Barzegar A, Moosavi-Mohahedi AA, Sattarahmady N, *et al.* Spectroscopic studies of the effects of glycation of human serum albumin on L-Trp binding. *Prot Pept Lett* 2007;14:13-18.
- [33]. Okabe N, Hashizume N. Drug binding properties of glycosylated human serum albumin as measures by fluorescence and circular dichroism. *Biol Pharm Bull* 1994;17:16-21.
- [34]. Kakajon K, Watanabe H, Kragh-Hansen U. The effect of glycation on the structure, function and biological fate of human serum albumin as revealed by recombinant mutants. *Biochim Biophys Acta* 2003;1623:88-97.
- [35]. Mac Kichan J. Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations, in: Burton M, Shaw L, Schentag J *et al.* (Eds.), *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring*. Lippincott Williams and Wilkins 2006p.p.: 82-120.
- [36]. Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:1114-1121.

- [37]. Kearns G, Kemp S, Turkey C *et al.* Protein binding of phenytoin and lidocaine in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Dev Pharmacol Ther* 1988;11:14-23.
- [38]. Ruiz-Cabello F, Erill S. Abnormal serum protein binding of acidic drugs in diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:691-695.
- [39]. Erill S, Calva R. Post-translational changes of albumin as a cause of altered drug-plasma protein binding in: M.M.E.S.(Ed.) *Drug-Protein Binding*. Praeger Publishers, New York, 1986 p.p.220-232.
- [40]. Peters TJ. All about albumin, Biochemistry, Genetics and Medical Applications. Academic press, 1998.
- [41]. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of non- enzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem* 1983;258:6142-6146.
- [42]. Bourdon E, Loreau N, Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *FASEB J* 1999;13:233-244.
- [43]. Kisugi R, Kouzuma T, Yamamoto T, *et al.* Structural and glycation site changes of albumin in diabetic patients with very high glycated albumin. *Clin Chem Acta* 2007;382:59-64.
- [44]. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: Structural and Functional impacts. *Biochimie* 2011;93:645-658.
- [45]. Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, *et al.* Comparison of glycated albumin (GA), and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J* 2007; 54: 139-144.

- [46]. Kouzuma T, Yamamoto T, Hiramatsu Y *et al.* Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011;36:1455-1462.
- [47]. Reed P, Shatnager D, Dhar H. Precise measurement of glycated serum albumin by column affinity chromatography and immunoturbidimetry. *Clin Chim Acta* 1986;161:191-9.
- [48]. Yatsoff RW, Tevaarwerk GJM, Mac Donald JC. Quantification of non-enzymically glycated albumin and total serum protein by affinity chromatography. *Clin Chem* 1984;30(3):446-449.
- [49]. Cohen RM, Holmes YR, Chemier TC *et al.* Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:163-167.
- [50]. Zhou J, Li H, Yang WY *et al.* A multi-center clinical study of the reference value of serum glycated albumin. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009; 48: 469–72.
- [51]. National Quality Measures Clearinghouse. Diabetes mellitus: the percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 7.5% or less (or equivalent, test/reference range depending on local laboratory) in the previous 15 months. 2007-12-31.
- [52]. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, *et al.* Determination of reference range of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women during pregnancy. *Endocrine Journal* 2012; 59(2):145-151.

- [53]. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. HbA1c. Fructosamine and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycemic Conditions. *Current Diabetes Reviews* 2016;12:14-19.
- [54]. Anselmino M, Silano D. Impact of pre-diabetes and diabetes on cardiovascular outcomes. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10 (6):680-683.
- [55]. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, *et al.* A1c- Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31(8):1473-1478.
- [56]. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1327-1334
- [57]. World Health Organization. Use of glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 Geneva, World Health Organization 2011.
- [58]. Huang CL, Iqbal U, Nguyen PA, *et al.* Using hemoglobin A1C as a predicting model for time interval from pre-diabetes progressing to diabetes. *P Los One* 2014;9(8):260-263.
- [59]. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(4):743-747
- [60]. Cohen RM, Herman WH. Are glycated serum proteins ready for prime time? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(4):279-288.

- [61]. A1c for screening and diagnosis of type 2 diabetes in routine. Clinical Practice Diabetes Care 2010;33(4):817-819.
- [62]. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. drugs affecting HbA1c levels. I J E M 2013;18:35-39.
- [63]. Gore M O, Mc Guire DK. Hemoglobin A1c and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2016;68(22) 2479-2486.
- [64]. Fontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A *et al.* Glucose variability. An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2012;102(2):86-95.
- [65]. Alsema M, Boers HM, Ceriello A, *et al.* Diet and glycemia: the markers and their meaning. A report of the Unilever Nutrition Workshop. Br J Nutr 2014:1-10.
- [66]. Mittman N, Desiraju B, Fazil I, *et al.* Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization and infection in diabetic hemodialysis patients. Kidney Int Suppl 2010;117: 41-45.
- [67]. Parrinello CM, Selvin E. Beyond HbA1c and glucose: the role of non- traditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis and management. Curr Diab Rep 2011;14:548-558.
- [68]. Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, *et al.* Glycated albumin: an overview of the in vitro models of an in vivo potential disease marker. J Diabetes Metab Disord 2014;13:49-57.
- [69]. Freedman BI, Shenoy RN, Morimoto H, *et al.* Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. Perit Dial Int 2010; 30: 72-79.

- [70]. Sany D, Elshohawy Y, Anwai W. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2013;24(2):260-273.
- [71]. Kumeda Y, Inaba M, Shoji S *et al.* Significant correlation of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with arterial stiffening in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2008;69(4):556-561.
- [72]. Freedman BI, Andies L, Shihabi ZK, *et al.* Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1635-1643.
- [73]. Huh JH, Kim KJ, Lee BW, *et al.* The relationship between BMI and glycated albumin to glycated hemoglobin (GA/HbA1c) ratio according to glucose tolerance status. *P Los One* 2014; 9(2):894-898.
- [74]. Poon AK, Juraschek SP, Ballantyne CM, *et al.* Comparative associations of diabetes risk factors with five measures of hyperglycemia. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;2(1):e 000002.
- [75]. Koga M, Saito H, Mukai M, *et al.* Serum glycated albumin levels are influenced by smoking status, independent of plasma glucose levels. *Acta Diabetol* 2009; 46(2):141-144.
- [76]. Suzuki S, Koga M, Amamiya S, *et al.* Glycated albumin but not HbA1c reflects glycemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011; 54(9):2247-2253.
- [77]. Suzuki M, Koga M. Glycemic control indicators in patients with neonatal diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5(2):198-208.

- [78]. Dan J, Zhang F, Zhang L, *et al.* Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecology Obstet* 2013; 121(3):252-256.
- [79]. Koga M, Murai J, Saito H. Prediction of near-future glycated hemoglobin levels using glycated albumin levels before and after treatment of diabetes. *J Diabetes Investig* 2011; 2(4):304-309.
- [80]. Sumitami S, Morita S, Deguchi R, *et al.* Metformin decreases glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Ann Clin Biochem* 2015; 52:76-81.
- [81]. Furusyo N, Koga T, Ai M, *et al.* Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia* 2011; 54(12): 3028-3036.
- [82]. Araki T, Ishikawa Y, Okazaki H, *et al.* Introduction of glycated albumin measurement for all blood donors and the prevalence of a high glycated albumin level in Japan. *J Diabetes Investig* 2012; 3(6): 492-497.
- [83]. Wu WC, Ma WY, Wei JN, *et al.* Serum glycated albumin to guide the diagnosis of diabetes mellitus. *P Lo S One* 2016; 11(1) e 0146780
- [84]. Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, *et al.* Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population. *Metabolism* 2015; 64(6): 698-705.
- [85]. Max XJ, Pau JM, Bao YQ, *et al.* Combined assessment of glycated albumin and lasting plasma glucose improves the detection of diabetes in Chinese subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(10): 974- 979.

- [86]. He X, Ying L, Ma X, *et al.* An additional measurement of glycated albumin can help prevent missed diagnosis of diabetes in Chinese population. Clin Chim Acta 2017; 475: 188-192.
- [87]. Hsu P, Ai M, Kanda E, *et al.* A comparison of glycated albumin and glycosylated hemoglobin for the screening of diabetes mellitus in Taiwan. Atherosclerosis 2015; 242: 327-333.
- [88]. Bellia C, Zaninotto M, Cosma C, *et al.* Clinical usefulness of glycated albumin in the diagnosis of diabetes. Results from an Italian study. Clinical Biochemistry 2018; 54: 68-72.
- [89]. Summer AE, Michelle TD, Bingham BA, *et al.* Glycated albumin identifies prediabetes not detected by hemoglobin A1c . The Africans in America Study. Clinical Chemistry 2016; 62: 11-20.
- [90]. Kouzuma T, Koga M, Lucica GA-L glycated albumin assay kit: Anew diagnostic test for diabetes mellitus. Mol Diagn Ther 2016;14:49-51.
- [91]. Desouza CV, Rosenstock J, Zhou R, *et al.* Glycated albumin of 4 weeks correlates with A1c levels at 12 weeks and reflects short-term glucose fluctuations. Endocr Pract 2015; 21:1195-1203.
- [92]. Tessari P, Kiwanuka E, Million R, *et al.* Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes Care 2006; 29:323-328
- [93]. Miyagawa S, Kobayashi M, Konishi N, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors. Br J Haematol 2000; 109:555-562.

- [94]. Barberi M, Rango E, Benvenuti E, *et al.* New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on hematological parameters. *Diabetologia* 2001; 44:1232-1237.
- [95]. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, *et al.* (IDDM study group). A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000; 342:301-307.
- [96]. Koga M, Murai J, Saito H, *et al.* Serum glycated albumin to hemoglobin A1c ratio is a suitable index for diagnosis of fulminant type 1 diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 2010; 47:313-317.
- [97]. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, *et al.* Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 2008; 55(3):503-507.
- [98]. Beck R, Steffes M, Xing D, *et al.* The interrelationships of glycemic control measures: HbA1c, glycated albumin, fructosamine, 1,5-anhydroglucitol, and continuous glucose monitoring. *Pediatric Diabetes* 2011; 12:690-695.
- [99]. Chan CL, Pyle L, Kelsey M, *et al.* Alternate glycemic markers reflect glycemic variability in continuous glucose monitoring in youth with pre-diabetes and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016; 17:1-8.
- [100]. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-621.

- [101]. Chiqsson JL, Josse RG, Gomis R, *et al.* STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
- [102]. Koga M, Murai J, Saito H, *et al.* Glycated albumin and glycated hemoglobin are differently influenced by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33:270-272.
- [103]. Koga M, Saito H, Mukai M, *et al.* Glycated albumin levels are higher relative to glycated hemoglobin levels in gastrectomized subjects. *Ann Clin Biochem* 2010; 47:39-43.
- [104]. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine Journal* 2010; 57(9): 751-762.
- [105]. Pu LJ, Lu L, Shen WF, *et al.* Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Circ J* 2007; 71: 1067-1073.
- [106]. Kim C, Bullard KM, Herman WH, *et al.* Association between iron deficiency and A1c levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2006). *Diabetes Care* 2010; 33: 780-785.
- [107]. Koga M, Saito H, Mukai M, *et al.* Influence of iron metabolism indices on glycated hemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women. *Acta Diabetol* DOI: 10.1007/s00592-009-0123-6, 2009.
- [108]. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, *et al.* Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478.

- [109]. Xia D, Mc Shine R, Berg AH, *et al.* Misleading hemoglobin A1c levels in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 261-265.
- [110]. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, *et al.* HAPO Study Cooperative Research Group Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1991-2002.
- [111]. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose levels. *Diabetes Care* 1995; 18: 440-447.
- [112]. Phelps RL, Honig GR, Green D, *et al.* Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983; 147:651-657.
- [113]. Pan J, Zhang F, Zhang L, *et al.* Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2013; 121: 252-256.
- [114]. Mendes M, Ribeiro RT, Serrano F, *et al.* Beyond self- monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non- traditional glycemic markers in gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018.
- [115]. Li HP, Wang FH, Tao MF, *et al.* Association between glycemic control and birthweight with glycated albumin Chinese women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2015; 7: 48-55.

- [116]. ParfittVJ, Clark JD, Turner JM, *et al.* Use of fructosamine and glycated hemoglobin to verify self-blood glucose monitoring data in diabetic pregnancy. Diabetic Medicine. A Journal of the British Diabetic Association 1993; 10: 162-166.
- [117]. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, *et al.* Glycated albumin reflects maternal and perinatal outcome in a multicenter study in Japan. Diabetes Pregnancy 2010; 10: 27-31.
- [118]. Sugawara D, Marywara A, Imanishi T, *et al.* Complications in infants of diabetic mothers related to glycated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. Pediatrics and Neonatology 2016; 57: 496-500.
- [119]. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. World Journal of Diabetes 2015; 6: 1045-1056.
- [120]. Nogueira Z, Brum A, Lima C, *et al.* Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia 2010; 32: 66-71.
- [121]. Giampaolo B, Ginlio M, Marco Z, *et al.* Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology 1994; 20: 119-125.
- [122]. Bando Y, Kanehara H, Toya D, *et al.* Association of serum glycated albumin to glycated hemoglobin A1c ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease. Ann Clin Biochem 2009; 46: 368-372.
- [123]. Rohlfing CL, England JD, Wiedmeyer HM, *et al.* Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. Diabetes Care 2002; 25: 275-278.

- [124]. Koga M, Kasayama S, Kanehara H, *et al.* CLD (Chronic Liver Disease) – HbA1c as a novel indicator for estimation of mean plasma glucose in the patients with chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 258-262.
- [125]. Rhee CM, Leving AM, Kovesdy CP, *et al.* Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 2014; 27: 135-145.
- [126]. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, *et al.* Management of patients with diabetes and CKD: Conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference”. *Kidney Internat* 2016; 90: 1175-1183.
- [127]. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y *et al.* 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* 2007; 18(3): 896-903.
- [128]. Chen CW, Drechsler C, Suntharalingam P, *et al.* High glycated albumin and mortality in persons with diabetes mellitus on hemodialysis. *Clin Chem* 2017; 63: 477-485.
- [129]. Divani M, Georgianos PI, Didangelos T, *et al.* Comparison of glycemic markers in chronic hemodialysis using continuous glucose monitoring. *Am J Nephrol* 2018; 47: 21-29.
- [130]. Fukami K, Shibata R, Nakayama H, *et al.* Serum albumin- adjusted glycated albumin is a better indicator of glycemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on hemodialysis. *Ann of Clin Biochem* 2015; 52: 488-496.

- [131]. Fukuka K, Nakao K, Morimoto H, Nakao A, Takatori Y, *et al.* Glycated albumin levels predict long- term survival in patients undergoing hemodialysis. *Nephrology* 2008; 13: 278-283.
- [132]. Jung M, Warren B, Grams M, Kwong YD, Shafi T, *et al.* Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Diabetes* 2018; 10: 276-285.
- [133]. Selvin E, Francis L M A, Ballantyne C M, Hoogeveen R C, Coresh J, *et al.* Nontraditional markers of glycemia. Associations with microvascular conditions. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 960-967.
- [134]. Doublier S, Salvidio G, Lupia E, *et al.* Nephlin expression is reduced in diabetic nephropathy: evidence for a district role of glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes Care* 2003; 52: 1023-1030.
- [135]. Murea M, Moran T, Russell GB, *et al.* Glycated albumin, not hemoglobin A1c, predicts cardiovascular hospitalization and length of stay in diabetic patients on dialysis. *Am J Nephrol* 2012; 36: 488- 496.
- [136]. Nathan DM, Mc GeeP, Steffes MW; DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63(1): 282-290.
- [137]. Yoon HJ, Lee YH, Kim SR, *et al.* Glycated albumin and the risk of micro- and macrovascular complications in subjects with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 53-57.

