

糖化血清清蛋白临床应用意义分析

黄余清

(重庆市奉节县人民医院检验科 404600)

关键词:糖尿病; 血糖; 贫血; 糖化血清白蛋白; 餐后血糖

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 21. 026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)21-2490-02

与非糖尿病(non-diabetes mellitus, nonDM)患者相比,糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者体内存在多种被糖基化的蛋白质,且糖基化蛋白质与慢性糖尿病并发症(chronic diabetic complications, ChDC)的发生、发展密切相关^[1]。在这些糖基化蛋白质中,糖化血红蛋白(glycated hemoglobin HbA1c)作为判断DM患者血糖控制水平的金标准,临床应用最为广泛^[2-3]。有研究表明,全血 HbA1c 水平控制在 7. 0% 以下有利于控制 ChDC 的发生、发展^[4]。由于红细胞的生存期约为 120 d,因此 HbA1c 反映的是患者数月前的血糖水平^[5],不能反映患者短期内血糖水平升高的程度。而且 HbA1c 水平受多种因素的影响,例如其他种类的血红蛋白和可导致红细胞生存期改变的疾病,如溶血性贫血、肾性贫血等^[6-8]。

果糖胺(fructosamine, FRU)的代谢不受异常血红蛋白的影响,因此曾被用作衡量血糖控制水平的指标。FRU 可以反映血清中几乎所有可转变为稳定性酮胺(ketoamines, KA)的糖基化蛋白质,并可通过以四氮唑蓝(nitroblue tetrazolium, NBT)为底物的还原显色反应对 FRU 进行检测。FRU 具有不受贫血或其他类型血红蛋白影响的优点,因此,比 HbA1c 能更好地反应短期血糖控制水平^[9]。然而 FRU 检测受血清蛋白质浓度和低相对分子质量物质,如胆红素、尿酸的影响^[9]。

糖化血清清蛋白(glycated albumin, GA)则可避免 HbA1c 和 FRU 检测的缺陷^[10]。GA 由血清清蛋白(albumin, ALB)和葡萄糖(glucose, Glu)以非酶促的氧化反应结合生成,是 KA 的一种。与 FRU 类似,GA 在反应血糖控制水平时不受血红蛋白代谢紊乱的影响。而且,与 HbA1c 相比,GA 可更好地反应短期血糖控制水平。GA 检测曾经采用的是高效液相色谱法,但可用于 GA 自动化检测的酶学检测方法已研发成功,使 GA 的检测更为快速、简便^[11-12]。现就 GA 的临床应用作一综述。

1 在判断短期血糖控制水平中的应用

由于 ALB 的半衰期短于血红蛋白,因此,当出现短期血糖控制水平改变时,GA 水平的变化十分迅速^[5-13]。有研究对 8 例接受胰岛素治疗的初诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者进行了 HbA1c 和 GA 检测,结果表明,患者治疗 2 周后 HbA1c 仅从 10. 9% 降至 10. 0%,而 GA 水平从 35. 6% 显著降至 25. 0%^[14]。提示 GA 比 HbA1c 更能反映 DM 治疗初始阶段和因治疗方案调整而导致的短期内血糖水平的降低。

GA 也能比 HbA1c 更好、更及时地反映短期血糖水平升高的程度。胰岛 β 细胞功能的快速损伤可在极短时间内导致爆发型 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM),并导致高血糖症和酮症酸中毒,而此时患者 HbA1c 的水平仍保持正常或仅轻度增高^[15]。有研究显示,对于爆发型 T1DM 患者而言,虽然 HbA1c 与 GA 水平呈正相关,但由于此类患者血糖水平短时间内迅速上升,导致 GA 水平上升的幅度明显大于

HbA1c,因此,此类患者 GA/HbA1c 比值水平高于未治疗的 T2DM 患者;以 3. 2 作为 GA/HbA1c 的诊断临界值,其对爆发型 T1DM 和未治疗 T2DM 的鉴别诊断灵敏度和特异度分别为 97% 和 98%;提示 GA/HbA1c 可用于爆发型 T1DM 的诊断。

2 在诊断餐后高血糖症(postprandial hyperglycemia, PPHG)中的应用

有研究显示糖耐量试验中的餐后血糖浓度与心血管事件的相关性大于空腹血糖浓度^[16-17],提示 PDHG 是导致心血管疾病的主要危险因素之一。HbA1c 曾被认为可用于判断平均血糖水平,而且 GA 能更好地反应餐后血糖水平。有研究认为,T1DM 患者 GA/HbA1c 水平显著高于 T2DM 患者,且前者的血糖水平波动幅度大于后者;即使 T1DM 患者 HbA1c 水平与 T2DM 患者接近,其 GA 水平仍明显高于后者;提示 GA 能比 HbA1c 更为有效地反映餐后血糖浓度和血糖浓度波动范围。

HbA1c 和 GA 相关性研究显示,在 T2DM 患者中,接受胰岛素治疗者 GA/HbA1c 比值明显高于仅接受饮食疗法或口服其他降血糖药物患者,前者胰岛素分泌水平显著低于后者,且 GA/HbA1c 比值和 HOMA β 指数呈显著负相关,提示 GA/HbA1c 水平的升高与内源性胰岛素分泌量的减少有关^[18]。另有研究显示,T1DM 患者的最高血糖浓度与 GA/HbA1c 水平有关^[19]。上述 2 个研究的结果说明胰岛素分泌量的减少导致血糖水平的升高,进而导致 GA/HbA1c 水平的升高。

GA 比 HbA1c 能更好地反映 PPHG,可能与以下因素有关:DM 患者血糖控制效果不佳将缩短红细胞生存期^[20];葡萄糖转运蛋白 1 功能受损使红细胞葡萄糖摄取量减少,导致 HbA1c 水平的上升幅度相对降低^[21];清蛋白和血红蛋白的糖基化程度不同^[22];胰岛素和口服降血糖药物对血清清蛋白代谢存在影响^[23]。

如果 PPHD 患者 GA 的相对水平高于 HbA1c,那么对于 DM 患者而言 GA 水平检测就能更好地反应血糖控制水平。有研究显示,GA 检测可用于预测冠状动脉疾病的发生及严重程度^[24-25],提示 GA 与 DM 性血管并发症也密切相关。

3 在贫血诊断中的应用

对溶血性贫血患者而言,由于红细胞生存期缩短,以 HbA1c 判断血糖升高水平低于实际值^[6],但对缺铁性贫血患者而言,则高于实际值^[26-27]。有研究显示,对于缺铁但无贫血症状的患者而言,以 HbA1c 判断血糖升高水平也高于实际值^[28]。缺铁性贫血是最为常见的一种贫血性疾病。由于约有一半的绝经前妇女处于缺铁状态,因此,对于该部分妇女而言,以 HbA1c 判断血糖升高水平高于实际值^[27, 29]。但对于接受铁剂治疗的缺铁性贫血患者而言,由于红细胞生存期的缩短,HbA1c 水平可出现暂时性降低^[30]。相较而言,GA 水平则可在上述情况下更为准确地反应血糖水平,尤其是对于患有缺铁

性贫血的绝经前妇女^[30]。

4 结 论

以 HbA1c 判断各种患者血糖控制水平存在不足之处,在多种疾病或病理情况下缺乏准确性;与 HbA1c 相比,以 GA 判断血糖控制水平的准确度更高。GA 的临床应用范围将随着相关研究的深入而更为广泛。

参考文献

- [1] Cohen MP. Nonenzymatic glycation; a central mechanism in diabetic microvasculopathy[J]. Diabet Complications, 1988, 2(4): 214-217.
- [2] Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1976, 295(8): 417-420.
- [3] Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin; relevance to diabetes mellitus[J]. Science, 1978, 200(4337): 21-27.
- [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[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 977-986.
- [5] Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level[J]. Diabetes Care, 1995, 18(4): 440-447.
- [6] Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobin's (GHb); an index of red cell survival[J]. Blood, 1982, 59(6): 1348-1350.
- [7] Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on[J]. Diabet Med, 2004, 21(7): 657-665.
- [8] Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin[J]. Clin Chem, 2001, 47(2): 153-163.
- [9] Armbruster DA. Fructosamine; structure, analysis, and clinical usefulness[J]. Clin Chem, 1987, 33(12): 2153-2163.
- [10] Guthrow CE, Morris MA, Day JF, et al. Enhanced nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in diabetes mellitus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1979, 76(9): 4258-4261.
- [11] Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, et al. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples[J]. Clin Chim Acta, 2002, 324(1/2): 61-71.
- [12] Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, et al. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method[J]. Clin Chim Acta, 2004, 346(2): 135-143.
- [13] 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[J]. Endocr J, 2007, 54(1): 139-144.
- [14] Kohzuma T, Koga M. Lucica GA-L glycated albumin assay kit; a new diagnostic test for diabetes mellitus[J]. Mol Diagn Ther, 2010, 14(1): 49-51.
- [15] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies[J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 301-307.
- [16] The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality; comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria[J]. Lancet, 1999, 354(9179): 617-621.
- [17] Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for Cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose the funagata diabetes study[J]. Diabetes Care, 1999, 22(6): 920-924.
- [18] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Glycated albumin and glycated hemoglobin are differently influenced by endogeneous insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(2): 270-272.
- [19] 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[J]. Endocr J, 2008, 55(3): 503-507.
- [20] Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, et al. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined in breath carbon monoxide concentration[J]. Diabetes Care, 2004, 27(4): 931-935.
- [21] Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, et al. Discordance between HbA1c and fructosamine; evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2003, 26(1): 163-167.
- [22] Iberg N, Fluckiger R. Nonenzymatic glycosylation of albumin in vivo. Identification of multiple glycosylated sites[J]. J Biol Chem, 1986, 261(29): 13542-13545.
- [23] Tessari P, Kiwanuka E, Millioni R, et al. Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria[J]. Diabetes Care, 2006, 29(2): 323-328.
- [24] Lu L, Pu LJ, Xu XW, et al. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Biochem, 2007, 40(11): 810-816.
- [25] 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[J]. Circ J, 2007, 71(7): 1067-1073.
- [26] Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients[J]. Acta Haematol, 2004, 112(3): 126-128.
- [27] 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[J]. Diabetes Care, 2010, 33(4): 780-785.
- [28] Koga M, Morita S, Saito H, et al. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women[J]. Diabetic Med, 2007, 24(8): 843-847.
- [29] Koga M, Saito H, Mukai M, et al. Influence of iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women[J]. Acta Diabetol, 2010, 47 Suppl 1: 65-69.
- [30] Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, et al. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B12 deficiency[J]. J Inter Med, 1990, 227(2): 133-136.