

Glikowana albumina jako marker wyrównania cukrzycy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek



dr n. med. Krzysztof Wróblewski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Opracowano na podstawie: Freedman BI, Andries 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):1635-43.

Odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u pacjentów z cukrzycą i schyłkową niewydolnością nerek nie jest idealnym wskaźnikiem wyrównania cukrzycy. U osób dializowanych na ten parametr wpływają m.in.: stężenie samej hemoglobiny, proces hemodializy oraz stosowanie preparatów stymulujących erytropozę i wysokość dawek, dlatego zasadne byłoby oznaczenie w tej grupie chorych odsetka glikowanej albuminy (GA – *glycated albumin*). Problem ten został poruszony w artykule opublikowanym w lipcowym wydaniu czasopisma „Clinical Journal of American Society of Nephrology”. W numerze tym opublikowano prospektywne badanie, w którym autorzy oceniali wpływ rzeczywistego wyrównania metabolicznego cukrzycy na przeżycie dializowanych pacjentów. U 444 hemodializowanych osób z cukrzycą przez ponad dwa lata co kwartał równocześnie z odsetkiem HbA_{1c} oznaczano odsetek glikowanej albuminy. Analiza pokazała, że w przeciwieństwie do HbA_{1c} oraz glikemii przygodnej tylko odsetek glikowanej albuminy był istotnym statystycznie predyktorem ryzyka zgonu i hospitalizacji w tej grupie. Zdaniem autorów oznaczenie glikowanej albuminy u tych chorych może służyć zarówno do oceny dwutygodniowego wyrównania cukrzycy, jak i do odległego prognozowania wystąpienia pierwszorzędkowych punktów końcowych, do których należy m.in. zgon. Wnioski te są zbieżne z wcześniejszymi obserwacjami prowadzonymi przez tę samą grupę badaczy.¹ Przeprowadzone wówczas badanie na populacji 470 osób wykazało, że w przypadku oznaczenia HbA_{1c} uzyskany wynik u osób dializowanych jest zaniżony w stosunku do stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy w porównaniu z wynikiem oznaczenia odsetka glikowanej albuminy. Tym samym wartości HbA_{1c} okazały się zbyt niskie w stosunku do rzeczywistych średnich poziomów glikemii, a co za tym idzie – w sposób fałszywy pokazywały stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Komentarz:

dr n. med. Krzysztof Wróblewski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} jest uważane za złoty standard w ocenie wyrównania metabolicznego

go cukrzycy oraz w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycowych. Jednak to, co uznawane jest za standard w populacji bez przewlekłej choroby nerek, niekoniecznie musi być standardem i przynosić korzyść w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, czego dowiodło m.in. badanie 4D. W badaniu tym zastosowanie atorwastatyny u pacjentów dializowanych nie wiązało się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ani nie zmniejszało istotnie śmiertelności w tej grupie pacjentów.² W przypadku pacjentów z cukrzycą w wybranych grupach chorych, a w szczególności w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. i 5., oznaczanie HbA_{1c} może dostarczać rozbieżnych lub fałszywie ujemnych wyników w stosunku do rzeczywistych średnich poziomów glikemii.

W dotychczasowych badaniach przeprowadzonych wśród osób z cukrzycą i ze schyłkową niewydolnością nerek albo wykazano korzyści (mierzone przeżyciem chorych) wynikające z lepszego wyrównania glikemii,³ albo ich nie potwierdzono. Do tych ostatnich należy m.in. duże badanie obserwacyjne przeprowadzone wśród ponad 23 tys. pacjentów hemodializowanych.⁴

We wszystkich badaniach jako markera wyrównania metabolicznego cukrzycy użyto HbA_{1c}. Odsetek HbA_{1c} zależy głównie od stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek, u których czas przeżycia erytrocytów jest krótszy, podaje się preparaty stymulujące erytropozę (ESA – *erythropoiesis stimulating agent*) i oznaczanie HbA_{1c} przestaje spełniać swoją funkcję oraz dobrze odzwierciedlać poziomy glikemii. W przypadku leczenia preparatami stymulującymi erytropozę hemoglobina zawarta w retikulocytach i niedojrzałych erytrocytach, których odsetek szybko się zwiększa, zbyt krótko podlega działaniu hiperglikemii, co znacząco ogranicza proces glikacji. W takiej sytuacji zasadne staje się oznaczenie innego markera stanu metabolicznego cukrzycy – glikowanej albuminy (GA).⁵ Glikowana albumina to ketoamina powstała, podobnie jak HbA_{1c}, w reakcji nieenzymatycznej glikacji białek. Na jej poziom nie ma wpływu czas przeżycia erytrocytów ani stosowanie leków stymulujących erytropozę. Oznaczenie odsetka glikowanej albuminy może być wskaźnikiem kontroli glikemii w okresie krótszym (ok. dwóch tygodni) niż HbA_{1c}, co przy częstszych oznaczeniach daje pełniejszy obraz wyrównania cukrzycy. Nieznaczne wahania stężenia albumin nie mają istotnego wpływu na oznaczenie odsetka glikowanej albuminy, gdyż jest on wyrażony stosunkiem albuminy glikowanej do całkowitego stężenia albumin w surowicy.^{6,7} Zarówno badanie opisujące ocenę ryzyka zgonu na podstawie oznaczenia poziomu glikowanej albuminy przedstawione w 2008 r.,⁸ jak i badanie cytowane powyżej, potwierdziły większe korzyści ze stosowania oznaczenia GA niż HbA_{1c} w populacji pacjentów leczonych nerkozastępczo. Hiperglikemia wyrażona podwyższonym odsetkiem GA w sposób znamiennej koreluje z ryzykiem zgonu w tej grupie pacjentów w przeciwieństwie do hiperglikemii wyrażonej podwyższonym odsetkiem HbA_{1c}.

Czy zatem albumina glikowana mogłaby stać się markerem prawie idealnym w grupie pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek?

Niestety nie zawsze, ponieważ pewne stany chorobowe, jak np. znaczny stopnia białkomocz, wpływające na metabolizm i stężenie albumin, mogą również wpływać na jej poziom. Jak znaczny musi być białkomocz, aby miał wpływ na poziom GA, pokazało jedno z ostatnich badań u pacjentów z PChN w stadium 3.-5., w którym poziom GA był zaniżony dopiero przy dobowym wydalaniu białka z moczem >3,5 g.⁹ Odsetek GA może być również zaniżony w stanach z wysokim metabolizmem albumin, jak hipertyreoza czy terapia glikokortykosteroidami, a zawyżony w stanach z niskim metabolizmem albumin, jak np. marskość wątroby.

Wydaje się, że grupą, w której należy stosować oznaczenia GA, są pacjenci z cukrzycą i z PChN w stadium 4.-5., natomiast ostatnie doniesienia z badań, w których wykorzystano ten marker w przypadkach nagłego wystąpienia cukrzycy typu 1,¹⁰ oraz u osób z cukrzycą typu 2 i częstymi wahaniami glikemii¹¹ pokazują jednak, że wskazania do jego zastosowania mogą się znacznie poszerzyć.

Niewątpliwie użycie GA jako markera wyrównania metabolicznego cukrzycy mogłoby stać się pomostem pomiędzy codzienną kontrolą glikemii mierzoną glukometrem a oznaczeniem HbA_{1c} co kwartał. Glikowana albumina zachowuje w surowicy stabilność przez wiele tygodni po zamrożeniu więc w wybranych badaniach może okazać się przydatna do retrospektywnej oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy.¹²

Wdrożenie do powszechnego użycia oznaczania GA wymaga ustalenia jednej metodyki oznaczania oraz ustalenia jednoznacz-

nych wartości referencyjnych. W przypadku oznaczania metodą chromatograficzną zakres referencyjny mieści się w przedziale 0,6-3%, natomiast w przypadku zastosowania metody enzymatycznej, którą posługiwano się w przytoczonych powyżej badaniach, zakres ten mieści się w przedziale 11-16%.

Piśmiennictwo:

1. Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A_{1c} concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int* 2010;30(1):72-9.
2. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
3. Drechsler C, Krane V, Ritz E, et al. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009;120(24):2421-8.
4. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, et al. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006;70:1503-9.
5. 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;18:896-903.
6. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA_{1c}, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995;18:440-47.
7. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* 2010;57(9):751-62.
8. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(4):278-83.
9. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Influence of proteinuria on glycated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2011;50(1):23-9.
10. Koga M, Murai J, Saito H, et al. Glycated albumin levels are higher relative to HbA_{1c} levels in patients with autoimmune acute-onset type 1 diabetes mellitus than in patients with type 2 diabetes mellitus at the time of diagnosis. *Diab Res Clin Pract* 2011, doi:10.1016/j.diabres.2011.06.022
11. Lee EY, Lee BW, Kim D, et al. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2011;48(2):167-72.
12. Nathan DM, Steffes MW, Sun W, et al. Determining stability of stored samples retrospectively: the validation of glycated albumin. *Clin Chem* 2011;57(2):286-90.