

# 糖化白蛋白於糖尿病患者之臨床應用

楊逸亭 沈峰志 陳榮福

高雄長庚紀念醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

## 摘 要

台灣健保於 2017 年開始給付糖化白蛋白 (glycated albumin, GA) 於特定族群做為血糖監測的工具，但對於大部分的臨床醫師而言仍是一個相對陌生的檢驗。在糖尿病診斷及追蹤中，糖化血色素 (glycated hemoglobin, HbA1c) 為主要的指標，可推算近期二到三個月的平均血糖，並可反應糖尿病慢性併發症的風險。然而，在一些紅血球壽命受影響的情況下 (慢性腎病變、懷孕、貧血、出血等)，糖化血色素將無法正確的反應平均血糖，此時糖化白蛋白因不受紅血球壽命的影響，是更合適的血糖監測工具。除此之外，因白蛋白糖化速度較血紅素快且半衰期較短，所以可以反應較短時間內 (二到四週) 的血糖狀況，當短期內血糖有明顯改變時，糖化白蛋白較能及時反應血糖的變化。但糖化白蛋白在使用上仍有其限制，當白蛋白的生成代謝有問題而影響白蛋白壽命時 (肝硬化、腎病症候群、甲狀腺功能異常等)，其值就無法準確反應平均血糖值。此外，雖然陸續研究指出糖化白蛋白的高低可以用來評估糖尿病大小血管病變的風險，但仍缺乏大型前瞻性研究。因此臨床使用上，糖化白蛋白為一個在特定情況和病患上可供比對和參考用的另一種血糖監測指標，還不能取代糖化血色素常規使用在大部分糖尿病患的診斷和追蹤。

**關鍵詞：**糖尿病 (Diabetes mellitus)  
糖化白蛋白 (Glycated albumin)  
糖化血色素 (Glycated hemoglobin; glycohemoglobin)

## 前 言

目前診斷糖尿病的實驗室檢驗及標準包括糖化血色素 (glycated hemoglobin, HbA1c)  $\geq 6.5\%$ 、空腹血糖  $\geq 126$  mg/dL 和口服 75 克葡萄糖耐受試驗在第 2 小時血漿葡萄糖  $\geq 200$  mg/dL<sup>1</sup>。其中糖化血色素可作為後續血糖控制好壞的指標，因其可代表一段時間內的平均血糖值並可反應糖尿病大小血管併發症的風險<sup>2-5</sup>。然而在一些紅血球的代謝或血紅素結

構出問題的情況下，糖化血色素就無法準確的反應平均血糖<sup>6-8</sup>，在這些情況下就需要另一個平均血糖監測的指標。在過去 10 年間，糖化白蛋白 (glycated albumin) 已被作為血糖監測的工具<sup>9</sup>。在台灣，近幾年開始有這項檢驗，健保也在 2017 年開始給付於特定族群；台灣 2018 年糖尿病臨床照護指引中也加入糖化白蛋白臨床使用的時機與建議<sup>10</sup>，本文整理了糖化白蛋白的使用時機與使用限制，以期做為臨床使用之參考。

## 糖化白蛋白的生理意義

白蛋白 (albumin) 為 585 個胺基酸經由 17 個雙流鍵結形成的螺旋狀單多肽鍊大分子蛋白質，為血漿中最主要的蛋白質，約占了血漿蛋白的 60%。血中白蛋白正常濃度為 3.0~5.0 g/dL，半衰期為 14 至 20 天<sup>11, 12</sup>。血漿蛋白都會被「糖化」(glycation) 又稱梅納反應 (Maillard reaction)，為一個將還原糖 (reducing sugar) 鍵結至胺基酸上的過程，此為一個不需酵素參與 (non-enzymetic) 的反應，而主要被糖化的氨基酸是賴氨酸 (lysine) 和精氨酸 (arginine)。經過糖化的血漿蛋白通稱果糖胺 (fructosamine)，因白蛋白為血漿中最主要的蛋白質且其半衰期較其他血漿蛋白長，所以約 80% 的果糖胺為糖化白蛋白<sup>11-13</sup>。

蛋白質的糖化程度取決於血漿中葡萄糖濃度以及蛋白質和血糖接觸的時間，當血糖越高或高血糖持續的情況越久果糖胺和糖化白蛋白就越高<sup>14</sup>。而糖化的蛋白質會再經過去氫化、氧化、裂解等反應最終形成糖化終產物 (advanced glycation end products, AGEs)<sup>15, 16</sup>。糖化終產物會和細胞上的糖化終產物接受器結合 (receptor of AGE, RAGE) 使細胞內活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS) 增加造成氧化壓力 (oxidative stress)，進而活化核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)，介白素 1, 6, 8 (interleukins 1, 6, 8)、 $\alpha$  腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ )、1 型血管細胞黏附蛋白 (vascular cell adhesion molecule-1)、1 $\alpha$  細胞黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1 $\alpha$ ) 等促炎性細胞因子 (pro-inflammatory molecules) 產生<sup>17</sup>，進而造成糖尿病大小血管病變<sup>18</sup>。

Cohen 等人研究發現糖化白蛋白因較易被濾出腎絲球而被繫膜細胞 (mesangial cell) 和上皮細胞 (epithelial cells) 吸收引起上述細胞內氧化壓力的增加，進而造成糖尿病腎病變<sup>19-21</sup>。ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) 研究結果也證實糖化白蛋白可反應糖尿病小血管病變 (蛋白尿和視網膜病變) 的風險<sup>22</sup>。而在大血管病變的部分，相關研究證據較少，但有研究

發現正常的白蛋白因可防止血小板聚集而具有抗凝血及抗血栓的功能，而糖化白蛋白反而會促進血小板活化和凝集造成心血管疾病<sup>23, 24</sup>。日本的 KOPS (Kyushu and Okinawa Population Study) 研究也發現糖化白蛋白和頸動脈內膜中層厚度 (carotid artery intima-media thickness) 有關<sup>25</sup>；一個中國的研究更發現在第二型糖尿病患者身上，糖化白蛋白比糖化血色素更能反應冠狀動脈疾病的風險和嚴重程度<sup>26</sup>。除了造成大小血管併發症，透過上述糖化終產物和糖化終產物接受器所造成的細胞氧化壓力，糖化白蛋白也會影響骨骼肌及脂肪細胞的葡萄糖代謝，造成胰島素阻抗<sup>27, 28</sup>。

## 糖化白蛋白之參考值

在糖化血色素無法確切反應平均血糖的患者上，2019 年美國糖尿病學會指引 1 建議以空腹血糖和葡萄糖耐受試驗後血糖值作為糖尿病診斷標準，並未將糖化白蛋白列為診斷標準之一。雖然有來自不同國家的研究試著找出以糖化白蛋白診斷糖尿病的參考值<sup>29-32</sup>，但結果不盡相同。台灣也有自己的數據<sup>33</sup>，由羅東博愛醫院許博文醫師等人收集 2192 位宜蘭居民，其中 54.2% 為糖尿病患者，結果發現在對照組 (無糖尿病者) 其糖化白蛋白數值分布的 5~95% 區間，男性為 11.7~16.2% 女性為 12.1~16.0%；而糖化血色素 5.7% (糖尿病前期診斷標準) 對應之糖化白蛋白為 14.5%，糖化血色素 6.5% (糖尿病診斷標準) 對應之糖化白蛋白為 16.5%。糖化白蛋白的正常參考值並未像糖化血色素一樣有一個國際統一準則 (美國國家糖化血色素標準化方案: National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)，現行因各家檢驗所及醫院不同廠牌的試劑其提供的參考值略微不同，以長庚醫院來說，使用的為 InnoChem Glycated Albumin Assay Kit (Innovation Scientific Pty Ltd, Australia)，參考值為 10.7-17.1%。因此在糖尿病診斷上糖化白蛋白仍無法成為一個公認的指標，但在糖尿病確診後的血糖監測上有其適用的情況和族群，下文會再一一介紹。因目前血糖控制目標仍以糖化血色素

作為基準，臨床應用上，糖化白蛋白與糖化血色素有個可以參考的轉換公式：糖化白蛋白 = (糖化血色素 - 2.015) X 4<sup>34, 35</sup>，針對大部分病患，血糖控制目標為糖化血色素 <7%，經轉換約等於糖化白蛋白 <20%。但此公式為日本學者使用特定試劑 (Lucica GA-L kit: Asahi Kasei Pharma, Tokyo, Japan) 驗糖化白蛋白得出的換算結果，若使用的試劑不同則換算就會有誤差，另外人種之間的差異也要列為考量，所以臨床上此換算公式宜用來和測得的糖化血色素做比對，不能直接取代糖化血色素的值。

### 糖化白蛋白在血糖監測的應用(表一)

#### 一、血糖短期內有明顯變化者

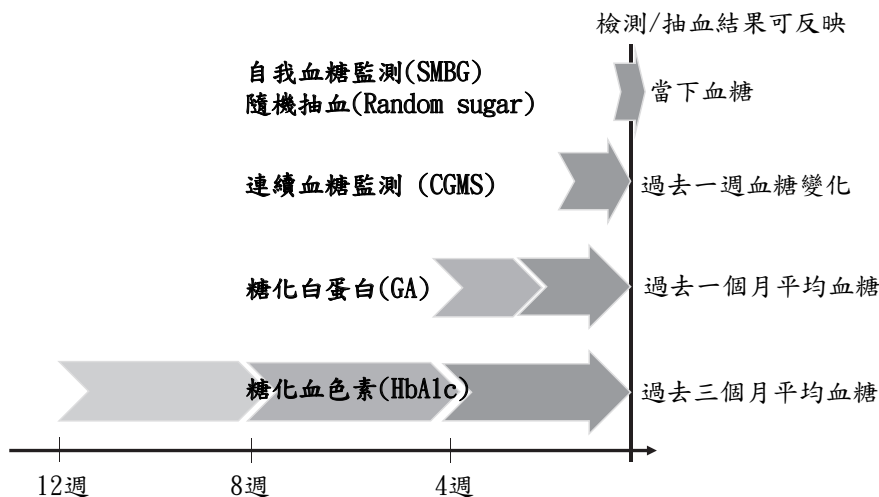
糖化白蛋白和糖化血色素的差別主要有兩點。第一點，正常紅血球的半衰期為 30 天，而糖化血色素可反應最近兩到三個月的平均血

表一：糖化白蛋白適用情況

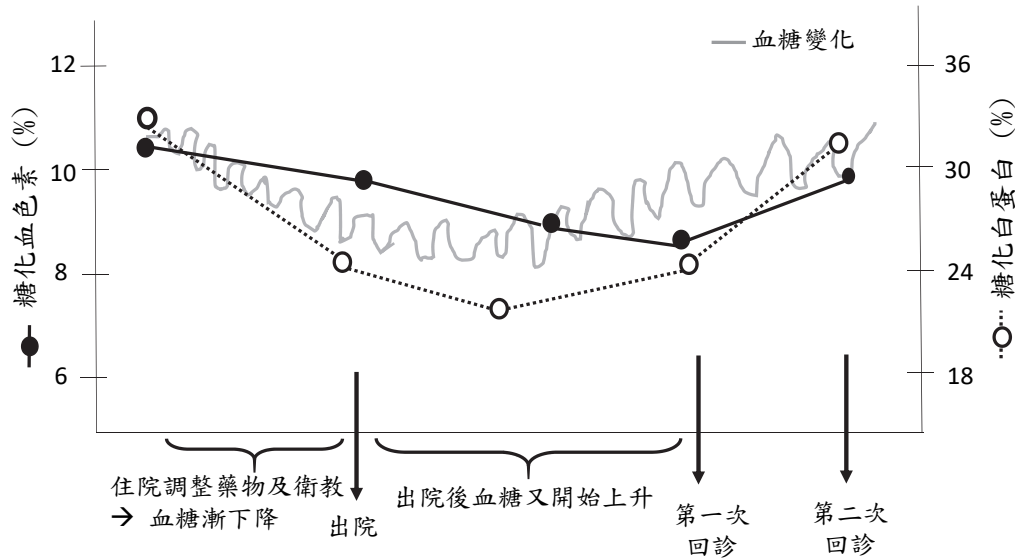
短期內血糖有明顯改變時
短期內血糖變差 (例：生活習慣改變、感染、第一型糖尿病急性發病時...)
短期內血糖變好 (例：調整藥物後)
紅血球代謝或結構有問題者
大部分的貧血：缺鐵性貧血、溶血、出血...
末期腎病變 (第四期以上)
懷孕
變異性血色素：鐮刀型貧血、地中海型貧血...
新生兒糖尿病 (但需有對應年齡的參考值)

糖<sup>36</sup>；白蛋白的半衰期約 14-17 天，糖化白蛋白可反應最近兩個星期至一個月的平均血糖<sup>37</sup> (圖一)。第二點，相較於屬於細胞內蛋白的血色素，白蛋白直接曝露於血漿葡萄糖中，其糖化速度是血色素的 9 到 10 倍<sup>38</sup>。因此綜合以上兩點，當短期內血糖有變化時，糖化白蛋白的變化會比糖化血色素明顯<sup>39</sup>。臨床上，這樣的特性可用於開始使用或調整藥物後藥物效果的評估。舉例來說，一個血糖控制不佳的病患，在藥物調整過後一個月回診，若病患沒有自我血糖監測值做參考，此時的糖化血色素無法適切的反應這一個月內血糖的降幅，因為之前相對高血糖狀態的糖化血色素並未完全代謝掉；但糖化白蛋白則可代表近期兩週至一個月內的平均血糖，反應藥物的療效。在醫師端，可適時做藥物的調整，而病患端，可建立繼續治療的信心。若沒有給藥或換藥前糖化白蛋白數據，可經由上述公式轉換成糖化血色素做為參考。

反過來說，當血糖突然變差時，糖化白蛋白也比較能及時反應血糖變化。如圖二，病患在住院時除了藥物調整外也有較嚴格血糖監控及飲食管理所以血糖控制有了明顯進步，但出院後，可能因生活習慣、藥物順從性等問題血糖又漸漸高起來。在前幾次回診時，若測糖化血色素未必可以反應近期升高的血糖，甚至才剛降到可以反應住院期間相對好的血糖所對應



圖一：各種血糖監測方式之比較。



圖二：糖化白蛋白較能反應短期內的血糖變化。

的值，而使醫師錯過及時調整藥物或強化衛教的時機，而糖化白蛋白可以較及時的反應血糖的變化。

## 二、紅血球生成代謝或結構異常者

當紅血球生成代謝有問題，其半衰期就會改變，進而影響糖化血色素的測量值；血色素結構異常時也會影響糖化血色素的測量<sup>6-8</sup>。而這些情況大多會讓病患血色素下降，所以，臨床上，當病患有貧血的情形時，糖化血色素可能就會失準，此時使用糖化白蛋白較能準確監測近期的平均血糖。以下針對各種狀況進一步討論：

### (一) 血液疾病

缺鐵性貧血是最常見的貧血類型，因此有較多研究證實其會使糖化血色素假性升高<sup>40-42</sup>，但機轉尚不明確。即使臨床檢驗結果未導致明顯貧血，鐵缺乏本身就會導致糖化血色素假性升高<sup>43</sup>，當給予鐵劑補充後，糖化血色素會下降<sup>40,41,44</sup>。因此在缺鐵性貧血患者若要以糖化血色素監測血糖必需先補充足量鐵，在此之前可以糖化白蛋白做為血糖監測指標，其不會受鐵缺乏影響<sup>43</sup>。在2015年的一篇系統性回顧<sup>42</sup>中發現，除了缺鐵性貧血外，其他類型的貧血相關的研究較有限，但結果大多導致糖

化血色素假性下降。以溶血性貧血為例，紅血球被破壞，紅血球生成速率代償性的增加，整體造成紅血球半衰期縮短，因而使糖化血色素假性降低<sup>45,46</sup>。在這些貧血患者身上，糖化白蛋白因不受紅血球壽命影響，是比較理想的血糖監測指標。

正常成人體內的血色素中，97%為血色素A (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ )，2.5%為血色素A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>,  $\alpha_2\delta_2$ )，0.5%為胎兒血紅素 (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ )。血色素A的 $\beta$ 鍊被糖化後形成糖化血色素 (HbA1)，可再細分成HbA1a, HbA1b和HbA1c<sup>8</sup>，其中以HbA1c佔大部分，因此臨床上以HbA1c代表糖化血色素。當血色素的結構或組成出現異常，尤其是血色素A的 $\beta$ 鍊突變時，例如鐮刀型貧血 (HbS)、 $\beta$ 地中海型貧血、血色素C疾病 (HbC) 等，不同的糖化血色素檢驗方式會影響糖化血色素測量的正確性。美國國家糖化血色素標準化方案 (NGSP) 網站有列出現行不同的糖化血色素檢驗方式在較常見變異型血色素的準確性<sup>7</sup>。高雄長庚使用的機型 (Premier Hb9210) 屬於硼酸鹽親和力高效液相層析法 (boronate affinity high-performance liquid chromatography)，不受常見變異型血色素影響。

### (二) 新生兒糖尿病 (Neonatal diabetes mellitus)

新生兒糖尿病為糖尿病的其中一種分型，

為單一基因突變造成新生兒出生 6 個月內就有糖尿病。因為新生兒的血色素以胎兒血紅素 (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ) 為主，血色素 A (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ) 比例很低因而使得糖化血色素也偏低，不適合用做新生兒糖尿病的血糖監測指標<sup>47, 48</sup>，美國國家糖化血色素標準化方案 (NGSP) 網站也有列出現行不同的糖化血色素檢驗方式在胎兒血紅素比例上使用的準確性<sup>7</sup>。雖然糖化白蛋白在新生兒時期也較低，之後會隨年齡增長而增加<sup>49</sup>，但相較糖化血紅素，糖化白蛋白較能反應血糖變化 (better correlation)，因此在新生兒糖尿病是比較適合的血糖監測工具<sup>47, 48</sup>，但須有對應年紀的參考值。

### (三) 慢性腎病變 (Chronic kidney disease, CKD)

在不同原因和程度的腎病變患者其血糖監測有不同考量，在有明顯蛋白尿但腎功能未有嚴重影響的患者，因為蛋白尿會讓糖化白蛋白準確性下降<sup>50</sup>，因此糖化血色素仍是比較適合的血糖監測工具。但在末期腎病變患者 (advanced CKD)，包含第四期，第五期腎病變及洗腎者，因尿毒症會使紅血球壽命縮短，進而造成糖化血色素假性偏低<sup>51</sup>，而接受血液透析的患者，透析過程中紅血球會遭破壞，進而導致紅血球壽命更短；除此之外，紅血球生成素 (erythropoietin) 的使用也會縮短紅血球的壽命，造成糖化血色素更低<sup>52, 53</sup>，因此在末期腎病變患者使用糖化白蛋白較能準確反應患者的平均血糖<sup>51-55</sup>。

對於接受血液透析的患者，另有不少學者針對糖化白蛋白及患者預後進一步統計研究，發現糖化白蛋白和血液透析患者整體死亡率以及心血管疾病的發病率和死亡率呈現正相關<sup>56, 57</sup>。台灣也有自己的數據<sup>58</sup>，由耕莘醫院 176 名洗腎患者的統計中發現，糖化白蛋白較高的患者，死亡率較高。雖然目前大部分針對有腎病變的糖尿病患者之指引中，例如美國腎臟基金會 (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, KDOQI)<sup>59</sup> 及 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)<sup>60</sup> 仍是將糖化血色素做為血糖監測的指標，但日本 2012 年針對血

液透析的糖尿病患者提出的指引<sup>61</sup> 中已建議以糖化白蛋白做為血糖監測指標，而血糖控制目標為糖化白蛋白 <20% (若以前述公式換算約等於糖化血色素 <7%)；對於有心血管病史和易低血糖的透析患者，建議放寬標準，維持糖化白蛋白 < 24.0%。對於腹膜透析患者相關研究證據相對較少，但即使腹膜透析的過程中有蛋白漏失的問題可能導致糖化白蛋白偏低，糖化白蛋白仍比糖化血色素更能反應血糖的高低<sup>62</sup>，且和死亡率的相關性也較大<sup>63, 64</sup>。2019 年台灣糖尿病腎臟疾病臨床照護指引仍是以糖化血色素做為血糖監測指標，但當血糖值和糖化血色素不符合時可以參酌評估糖化白蛋白<sup>65</sup>。

### (四) 孕婦

在懷孕中後期，因為對鐵的需求增加，大多數的孕婦會有鐵缺乏的情形，而導致糖化血色素假性上升，但糖化白蛋白則不會受懷孕或孕期影響<sup>66</sup>。妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 患者因為是在懷孕中後期 (24-28 週) 才被診斷，所以診斷後用糖化白蛋白監測血糖是比較適合的，而且相較於糖化血色素，糖化白蛋白可以反應較短時間內的血糖變化，以利評估治療的療效，及時開始使用藥物或調整藥物；而本來就有糖尿病的孕婦 (preexisting diabetes mellitus, PDM) 在進入懷孕中後期後也可改以糖化白蛋白做監測，較能準確反映血糖值。

懷孕期間的血糖控制目標，雖然糖化血色素會受孕期影響，但目前在糖化血色素的研究上較明確，當糖化血色素 <6.5% 下孕期併發症及胎兒異常的機率較低<sup>67, 68</sup>，所以美國糖尿病協會對於懷孕期間的血糖控制除了自我血糖監測外仍是以糖化血色素做為指標，建議在不發生低血糖的前提下控制糖化血色素 < 6%<sup>69</sup>。而糖化白蛋白與孕婦和胎兒相關併發症之研究較有限，Hiramatsu Y 等人針對 574 位健康日本孕婦統計結果，糖化白蛋白在整個孕期落在 11.5-15.7%<sup>70</sup>；同一群研究者也發現糖化白蛋白 > 15.8% 之孕婦產下有併發症之新生兒的機率較高<sup>71, 72</sup>。一樣是日本的研究，Sugawara D 等人以

15.8% 當作基準也發現當糖化白蛋白高於此範圍時，新生兒發生巨嬰、低血糖、呼吸問題、低血鈣等機率增加<sup>73</sup>；而在後續 Sugawara D 等人針對不同併發症進一步分析，認為糖化白蛋白的目標應該更低 (13.6-14.7%)<sup>74</sup>。日本糖尿病協會以糖化白蛋白 <15.8% 做為孕婦血糖標準，台灣 2018 年糖尿病臨床照護指引也以此為孕期糖尿病控制目標<sup>75</sup>。

## 糖化白蛋白使用限制

和糖化血色素相同，當白蛋白的生成代謝有問題時，會使糖化白蛋白的準確性受影響 (表二)。當糖化白蛋白代謝增加時，糖化白蛋白會假性偏低，這樣的情況會出現在有嚴重蛋白尿者 (例如糖尿病腎病變、腎病症候群 nephrotic syndrome)<sup>50</sup>、甲狀腺亢進<sup>76</sup>、庫欣氏症 (Cushing's syndrome)<sup>77</sup> 之患者。當糖化白蛋白代謝減低時，糖化白蛋白會假性上升，例如肝硬化 (因白蛋白生成減少，所以白蛋白的壽命會代償性延長)<sup>78</sup>、甲狀腺低下<sup>76</sup>。除此之外，Koga M 等人發現體重也會影響糖化白蛋白的正確性，肥胖會使糖化白蛋白假性下降<sup>79,80</sup>，其機轉可能和慢性發炎有關。在沒有糖尿病的肥胖患者身上發現 C 反應蛋白 (CRP) 會上升，在此慢性發炎下導致白蛋白代謝增加，壽命縮短，進而使糖化白蛋白假性偏低<sup>80,81</sup>。而 Koga M 等人也進一步發現同樣的慢性發炎反應和白蛋白代謝的關聯性存在於抽菸<sup>82</sup>、高尿酸<sup>83</sup>、高三酸甘油酯<sup>83</sup> 和非酒精性脂肪肝者 (ALT 明顯增

高者)<sup>83</sup>，而導致糖化白蛋白假性偏低。

然而臨床上，病患可能合併多種影響糖化血色素或糖化白蛋白的慢性病，而且其影響程度會依病程而不同。以糖尿病腎病變為例，若病患有明顯蛋白尿但還未進展至末期腎臟病時使用糖化血色素較適合；但當尿量開始減少後，從尿液中排除的蛋白量就跟著減少，而貧血問題則隨腎功能惡化變得明顯，此時使用糖化白蛋白就比較準確<sup>54,55</sup>。而肝硬化患者若合併脾腫大，會使紅血球壽命縮短，而使糖化血色素假性降低<sup>84</sup>。但如前述，肝硬化患者的糖化白蛋白也會假性上升<sup>78</sup>，因此在肝硬化患者身上，可能使用糖化血色素或糖化白蛋白都不能準確反應血糖控制狀況，這樣的情況下，患者自我血糖監測值就變得很重要。

此外，雖然前文提到陸續有研究指出糖化白蛋白和糖尿病併發症之間的相關性，但並未如糖化血色素有像英國前瞻性糖尿病研究 (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)<sup>2,3</sup>、糖尿病控制與併發症研究 (The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)<sup>4,5</sup> 等大型的前瞻性研究和長時間追蹤結果來數據化糖化白蛋白的降幅與併發症的風險關係。而且目前糖尿病藥物的相關研究也都以糖化血色素的降幅做標準，並未有針對糖化白蛋白提出的直接數據。雖然糖化白蛋白和糖化血色素間有可參考的轉換公式，但如前文所提到，其中會有一定的誤差。因此目前臨床使用上，糖化白蛋白的角色為，在糖化血紅素和血糖值間有落差時的另一項做為比對和參考的指標，並不能取代糖化血色素常規使用在一般糖尿病的診斷和追蹤，在執行糖尿病登錄時也宜將兩者分開，不宜直接使用糖化白蛋白換算來的糖化血色素，以免造成後續數據分析的誤差。

表二：糖化白蛋白的使用限制

可能造成糖化白蛋白偏高之情況
甲狀腺功能低下
肝硬化
過瘦
可能造成糖化白蛋白偏低之情況
甲狀腺亢進
腎病症候群
庫欣氏症或使用類固醇
肥胖
抽菸
高尿酸、高三酸甘油酯
非酒精性脂肪肝 (ALT 明顯高者)

## 健保給付規範

### 一、適應症

- (一) 糖尿病合併慢性腎病變。
- (二) 因血液疾病導致糖化血色素無法反應血糖控制者。
- (三) 懷孕的糖尿病患者和妊娠糖尿病。

(四) 血糖數值顯示控制不良，但糖化血色素仍在良好範圍者。

二、禁忌症：血中白蛋白濃度 < 3g/dL

三、支付規範：

(一) 不可同時申報糖化血色素。

(二) 一年限申報四次。

(三) 懷孕的糖尿病患者和妊娠糖尿病，一年限申報 6 次。

目前健保對糖化白蛋白檢測規範如上，原則上當有血糖數據時糖化血色素比預期低時就可檢驗。若病患合併慢性腎病變、血液疾病、懷孕則糖化白蛋白可以做為取代糖化血色素或做為額外的血糖監測工具(例如慢性腎病變者近期調藥後用來評估藥效)，但不得同時檢驗糖化血色素且宜事先或同時檢驗白蛋白，以確保糖化白蛋白的準確性。

## 結 論

雖然糖化白蛋白和糖尿病大小血管病變的關係陸續有研究證實，但仍需要更大型的研究證據，因此目前糖尿病的診斷和追蹤仍是以糖化血色素為準。在某些特定族群或情況下糖化血色素會受紅血球壽命的影響而無法準確反應平均血糖值，此時糖化白蛋白就可作為替代的工具用以監測近期平均血糖狀況。但在使用時要注意，糖化白蛋白也會受白蛋白壽命影響，所以測糖化白蛋白同時應有白蛋白的數據以確保糖化白蛋白的準確性。最重要的是，病患平時自我血糖監測是最直接的血糖值，因此在使用糖化血色素或糖化白蛋白監測血糖的同時，仍需強調自我血糖監測的重要性，以用來和糖化血色素或糖化白蛋白做對照，並選用較適合的血糖監控指標。

## 參考文獻

1. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42: S13-S28.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 2000; 321: 405-12.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
5. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307-16.
6. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, Gross JL, Camargo JL. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015; 445: 107-14.
7. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): factors that interfere with HbA1c test results. 2019. Available from: <<http://www.ngsp.org/factors.asp>>. Update on: APR 19, 2019.
8. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47: 153-63.
9. Kohzuma T, Koga M. Lucica GA-L glycated albumin assay kit: a new diagnostic test for diabetes mellitus. *Mol Diagn Ther* 2010; 14: 49-51.
10. 社團法人中華民國糖尿病學會。2018糖尿病臨床照護指引。初版。台北市：糖尿病學會，2018；54-5。
11. Anguizola J, Matsuda R, Barnaby OS, et al. Review: Glycation of human serum albumin. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 64-76.
12. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 169-76.
13. Ueda Y, Matsumoto H. Recent topics in chemical and clinical research on glycated albumin. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 177-82.
14. Cohen MP. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419: 25-30.
15. Baynes JW, Watkins NG, Fisher CI, et al. The Amadori product on protein: structure and reactions. *Prog Clin Biol Res* 1989; 304: 43-67.
16. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem* 1989; 264: 21597-602.
17. Khan MS, Tabrez S, Rabbani N, Shah A. Oxidative stress mediated cytotoxicity of glycated albumin: comparative analysis of glycation by glucose metabolites. *J Fluoresc* 2015; 25: 1721-6.
18. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 2014; 18: 1-14.

19. Chen S, Cohen MP, Ziyadeh FN. Amadori-glycated albumin in diabetic nephropathy: pathophysiologic connections. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S40-4.
20. Cohen MP, Masson N, Hud E, Ziyadeh F, Han DC, Clements RS. Inhibiting albumin glycation ameliorates diabetic nephropathy in the db/db mouse. *Exp Nephrol* 2000; 8: 135-43.
21. Ziyadeh FN, Cohen MP. Effects of glycated albumin on mesangial cells: evidence for a role in diabetic nephropathy. *Mol Cell Biochem* 1993; 125: 19-25.
22. Selvin E, Francis LMA, Ballantyne CM, et al. Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes care* 2011; 34: 960-7.
23. Doweiko JP, Bistrrian BR. The effect of glycosylated albumin on platelet aggregation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 516-20.
24. Rubenstein DA, Yin W. Glycated albumin modulates platelet susceptibility to flow induced activation and aggregation. *Platelets* 2009; 20: 206-15.
25. Furusyo N, Koga T, Ai M, et al. Plasma glycated albumin level and atherosclerosis: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Int J Cardiol* 2013; 167: 2066-72.
26. 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: 1067-73.
27. Miele C, Riboulet A, Maitan MA, et al. Human glycated albumin affects glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced insulin receptor substrate (IRS) signaling through a protein kinase C alpha-mediated mechanism. *J Biol Chem* 2003; 278: 47376-87.
28. Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 236-44.
29. Furusyo N, Koga T, Ai M, et al. Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia* 2011; 54: 3028-36.
30. Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, et al. Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population. *Metabolism* 2015; 64: 698-705.
31. Hwang YC, Jung CH, Ahn HY, et al. Optimal glycated albumin cutoff value to diagnose diabetes in Korean adults: a retrospective study based on the oral glucose tolerance test. *Clin Chim Acta* 2014; 437: 1-5.
32. Testa R, Ceriotti F, Guerra E, et al. Glycated albumin: correlation to HbA1c and preliminary reference interval evaluation. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: e31-e3.
33. 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: 327-33.
34. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Investig* 2012; 3: 39-40.
35. Tahara Y. Analysis of the method for conversion between levels of HbA1c and glycated albumin by linear regression analysis using a measurement error model. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 224-9.
36. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-8.
37. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995; 18: 440-7.
38. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie* 2011; 93: 645-58.
39. 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. *Endocr J* 2008; 55: 503-7.
40. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41: 357-62.
41. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126-8.
42. English E, Idris I, Smith G, Dhatariya K, Kilpatrick ES, John WG. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review. *Diabetologia* 2015; 58: 1409-21.
43. Koga M, Saito H, Mukai M, Matsumoto S, Kasayama S. Influence of iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women. *Acta Diabetol* 2010; 47 (Suppl 1): 65-9.
44. Nasli-Esfahani E, Larijani B, Amini P, Ghodssi-Ghassemabadi R, Razmandeh R. Effect of treatment of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 2 diabetic patients. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 1441-6.
45. Panzer S, Graninger W, Kronik G, Bettelheim P, Lechner K. Glycosylated hemoglobin as a long-term parameter in appraising the severity of hemolytic disease. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 839-43.
46. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982; 59: 1348-50.
47. Suzuki S, Koga M, Niizeki N, et al. Evaluation of glycated hemoglobin and fetal hemoglobin-adjusted HbA1c measurements in infants. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 267-72.
48. Suzuki S, Koga M, Amamiya S, et al. Glycated albumin but not HbA1c reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011; 54: 2247-53.
49. Suzuki S, Koga M, Niizeki N, et al. Glycated albumin is lower in infants than in adults and correlated with both age and serum albumin. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 25-30.
50. 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: 23-9.
51. Shima K, Chujo K, Yamada M, Komatsu M, Noma Y, Mizuguchi T. Lower value of glycated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 68-74.
  52. 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.
  53. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73: 1062-8.
  54. Gan T, Liu X, Xu G. Glycated albumin versus HbA1c in the evaluation of glycemic control in patients with diabetes and CKD. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 542-54.
  55. Koga M, Murai J, Saito H, Otsuki M, Kasayama S. Evaluation of the glycated albumin/HbA1c ratio by stage of diabetic nephropathy. *Diabetology International* 2011; 2: 141-5.
  56. Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, et al. Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 1522-33.
  57. Dozio E, Corradi V, Proglia M, et al. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140: 9-17.
  58. Lu CL, Ma WY, Lin YF, et al. Glycated albumin predicts long-term survival in patients undergoing hemodialysis. *Int J Med Sci* 2016; 13: 395-402.
  59. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850-86.
  60. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Proposed Scope of Work for KDIGO Clinical Practice Guideline on the Management of Diabetes and Chronic Kidney Disease. Available from: < <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> >.
  61. Nakao T, Inaba M, Abe M, et al. Best practice for diabetic patients on hemodialysis 2012. *Ther Apher Dial* 2015; 19 (Suppl 1): 40-66.
  62. Kobayashi H, Abe M, Yoshida Y, Suzuki H, Maruyama N, Okada K. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as a glycemic indicator in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Int J Mol Sci* 2016; 17.
  63. Miyabe M, Kurajoh M, Mori K, et al. Superiority of glycated albumin over glycated haemoglobin as indicator of glycaemic control and predictor of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus receiving peritoneal dialysis. *Ann Clin Biochem* 2019; 4563219873688.
  64. Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Masakane I. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes: A 2-year nationwide cohort study. *Sci Rep* 2019; 9: 3320.
  65. 社團法人中華民國糖尿病學會。2019台灣糖尿病腎臟疾病臨床照護指引。初版。台北市：糖尿病學會，2019；45-7。
  66. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010; 33: 509-11.
  67. Nielsen GL, Moller M, Sorensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2612-6.
  68. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 34-42.
  69. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42: S165-S72.
  70. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J* 2012; 59: 145-51.
  71. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M. Glycated albumin reflects maternal and perinatal outcome in a multicenter study in Japan. *Diabetes Pregnancy* 2010; 10: 27-31.
  72. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M. Comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in a multicentre study in Japan (Japan glycated albumin study group: study 2). *Ann Clin Biochem* 2018; 55: 639-46.
  73. Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. Complications in infants of diabetic mothers related to glycated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 496-500.
  74. Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, Nagai K, Kawano A. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 2007-12.
  75. 社團法人中華民國糖尿病學會。2018糖尿病臨床照護指引。初版。台北市：糖尿病學會，2018；182-3。
  76. Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: study on non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 163-7.
  77. Kitamura T, Otsuki M, Tamada D, et al. Glycated albumin is set lower in relation to plasma glucose levels in patients with Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 164-7.
  78. Koga M, Kasayama S, Kanehara H, Bando Y. CLD (chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 258-62.
  79. Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocr J* 2006; 53: 387-91.
  80. Koga M, Otsuki M, Matsumoto S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 48-52.

81. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004; 17: 432-7.
82. Koga M, Saito H, Mukai M, Otsuki M, Kasayama S. Serum glycated albumin levels are influenced by smoking status, independent of plasma glucose levels. *Acta Diabetol* 2009; 46: 141-4.
83. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Serum glycated albumin, but not glycated haemoglobin, is low in relation to glycemia in hyperuricemic men. *Acta Diabetol* 2010; 47: 173-7.
84. Nomura Y, Nanjo K, Miyano M, et al. Hemoglobin A1 in cirrhosis of the liver. *Diabetes Res* 1989; 11: 177-80.

## The Clinical Usefulness of Glycated Albumin in Patients with Diabetes Mellitus

Yi-Ting Yang, Feng-Chih Shen, and Jung-Fu Chen

*Division of Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Taiwan Health Insurance had proved glycated albumin (GA) as a biomarker for glucose control in specific conditions since year 2017, but for most clinicians, it is a relative unfamiliar biomarker. Glycated hemoglobin (HbA1c) is one of the criteria for the diagnosis of diabetes mellitus (DM) and is used as the gold standard for long-term glucose monitoring. HbA1c reflects the mean plasma glucose during the past 2 to 3 months and is also correlated to the long-term complications of DM. However, HbA1c does not reflect plasma glucose accurately under situations which may interfere with the life span of hemoglobin, such as chronic kidney disease, pregnancy, hemorrhage, anemia. In such situation, the GA is a better biomarker for glucose monitoring. In addition, because the glycation rate of albumin is faster than hemoglobin and the half-life of albumin also shorter, GA change precedes HbA1c when plasma glucose change rapidly during short period. Nevertheless, GA would showed false values in some situations that interfere with albumin metabolism, such as liver cirrhosis, nephrotic syndrome and thyroid dysfunction. Moreover, although there were many studies found out the association between GA and complication of DM, but unlike HbA1c, there was no large prospective study to provide stronger evidence. As a result, in clinical practice, GA is an extra biomarker for glucose monitor in specific patients, but cannot substitute HbA1c as a standard biomarker for diagnosis of DM and glucose level monitoring. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 170-179)