

**Petra Dumanić**

**Glikirani albumin – novi biokemijski marker šećerne bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Šećerna bolest.....	1
1.2. Dijagnoza šećerne bolesti.....	2
1.3. HbA1c- Zlatni standard u kontroli glikemije .....	3
1.4. Fruktozamin .....	4
1.5. Glikirani albumin .....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	7
3. MATERIJALI I METODE.....	8
3.1. Materijali .....	8
3.2. Metode mjerenja glikiranog albumina .....	8
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	11
4.1. Usporedba glikiranog albumina (GA) i glikiranog hemoglobina (HbA1c) .....	11
4.2. Glikirani albumin u bubrežnoj bolesti.....	15
4.3. Povezanost razina GA s postprandijalnom hiperglikemijom.....	18
4.4. Ostali potencijalni biokemijski markeri za kontrolu šećerne bolesti .....	18
5.ZAKLJUČCI.....	29
6.LITERATURA .....	30
7.SAŽETAK .....	34
8.SUMMARY .....	35

*Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Opća klinička biokemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Roberte Petlevski.*

*Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Roberti Petlevski na stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim kolegama iz grupe AB zbog kojih je ovo školovanje bilo puno ljepše i lakše.*

*Najviše hvala mojoj mami koja je uvijek imala vjeru u mene.*

# 1. UVOD

## 1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. diabetes mellitus) je kronični metabolički sindrom nastao radi relativnog ili apsolutnog manjka inzulina i karakterizira ga kronična hiperglikemija koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i bjelančevina (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Šećerna bolest je problem društva i zdravstva 21.stoljeća.

Svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću. Čak polovica oboljelih osoba nema postavljenu dijagnozu bolesti te ne prima lijekove. Među nešto više od 4 milijuna osoba koje godišnje umru zbog šećerne bolesti, svaka druga osoba mlađa je od 60 godina. Na svjetskoj razini, troškovi zdravstvene zaštite vezane uz šećernu bolest iznose 759 milijardi dolara. (podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2020. godine)

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab – National Diabetes Registry CroDiab osnovan je 2000. godine s ciljem unapređenja zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću, utvrđivanja prevalencije i incidencije šećerne bolesti i njenih akutnih i kroničnih komplikacija, praćenja morbiditeta i mortaliteta, te osnovnih kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini. Nacionalni registar od velikog je značaja za planiranje preventivnih akcija i redukciju troškova u zdravstvenoj zaštiti, a ne manje važna njegova uloga je i unapređenje i osiguranje kvalitetnije skrbi bolesnicima

Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2019. bilo 315.298 osobe sa šećernom bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500.000. Šećerna bolest je 4. vodeći uzrok smrti sa udjelom od 5.4% u 2018. godini. (Hrvatski zavod za javno zdravstvo- Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab, Izvješće za 2019.)

Ujedno je i jedna od 10 vodećih uzroka smrti i rizični čimbenik u nastanku bolesti srca i krvnih žila te mnogih vitalnih organa.

Najčešći tipovi šećerne bolesti su: tip 1 i tip 2. Tip 1 nastaje kao posljedica lučenja autoantitijela koja razaraju beta stanice gušterače. To je rjeđi tip (5-10% oboljelih), ali invazivniji tip bolesti koji dovodi do potpunog manjka inzulina. Tip 2 karakterizira inzulinska rezistencija i/ili nedovoljno lučenje inzulina iz gušterače. To je češći tip bolesti (90% oboljelih) koji se razvija postupno i polako.

Cilj terapije u šećernoj bolesti je postizanje euglikemije. Ako koncentracija glukoze u krvi nije dobro regulirana mogu se razviti akutne i kronične komplikacije šećerne bolesti.

Akutne komplikacije šećerne bolesti su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, laktatna acidoza i hiperosmolalna koma. Kronične komplikacije mogu biti posljedica dugotrajne hiperglikemije koje se dijele na mikroangiopatije (retinopatije, nefropatije i neuropatije) te makroangiopatije (moždani udar, ishemijske srčane bolesti i periferne vaskularne bolesti). Osim osnovne podjele postoje i specifični tipovi šećerne bolesti kao što je i trudnička šećerna bolest ili gestacijski dijabetes koji se razvija u žena tijekom trudnoće i treba se pratiti tijekom i nakon trudnoće (Čvorišćec i Čepelak, 2009).

## 1.2. Dijagnoza šećerne bolesti

Preporučeni uzorak za mjerenje koncentracije glukoze, u postavljanju dijagnoze šećerne bolesti je venska plazma. Analizu je važno obaviti što prije nakon uzorkovanja jer glikolitički procesi *in vitro* uzrokuju snižavanje koncentracije glukoze u uzorku. Dijagnostički kriteriji koje osoba mora zadovoljiti da bi imala šećernu bolest su:

1. glukoza u venskoj plazmi natašte  $\geq 7,0$  mmol/L

2. glukoza u venskoj plazmi 2 sata nakon oGTT  $\geq 11,1$  mmol/L

3. HbA1c  $\geq 6,5\%$

4. nalaz glukoze u slučajnom uzorku venske plazme  $\geq 11,1$  mmol/L

Ako pacijent ima jedan od ova četiri kriterija, postavlja mu se dijagnoza šećerne bolesti (Topić i sur., 2018).

### 1.3. HbA1c- Zlatni standard u kontroli glikemije

HbA1c nastaje neenzimskim vezanjem glukoze na slobodne aminoskupine globinskih lanaca. Glikacija hemoglobina odvija se na N-terminalnim skupinama valina, te na  $\epsilon$ -amino skupinama lizina  $\alpha$  i  $\beta$  lanca. U početku dolazi do kondenzacije karbonilne skupine glukoze i slobodne, primarne aminokiseline proteinskog lanca, čime nastaje nestabilni međuprodukt Schiffova baza, koja se lako pregrađuje u stabilniji ketoaminski oblik ili disocira, ovisno o koncentraciji glukoze. Količina nastalog HbA1c izravno je razmjerna koncentraciji glukoze (Koščak, 2017). Produkt je posttranslacijskog vezanja glukoze na molekule hemoglobina i omogućuje nam praćenje koncentracije glukoze 5-10 tjedana unatrag koliki je i životni vijek eritrocita. Ako je vrijednost HbA1c  $\leq 7\%$  to znači da je terapija uspješna tj. da je rizik od razvoja komplikacija šećerne bolesti minimalan (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Danas se HbA1c određuje u svim laboratorijima i postoji velik broj studija koji prati i istražuje terapijske i kliničke vrijednosti ove pretrage.

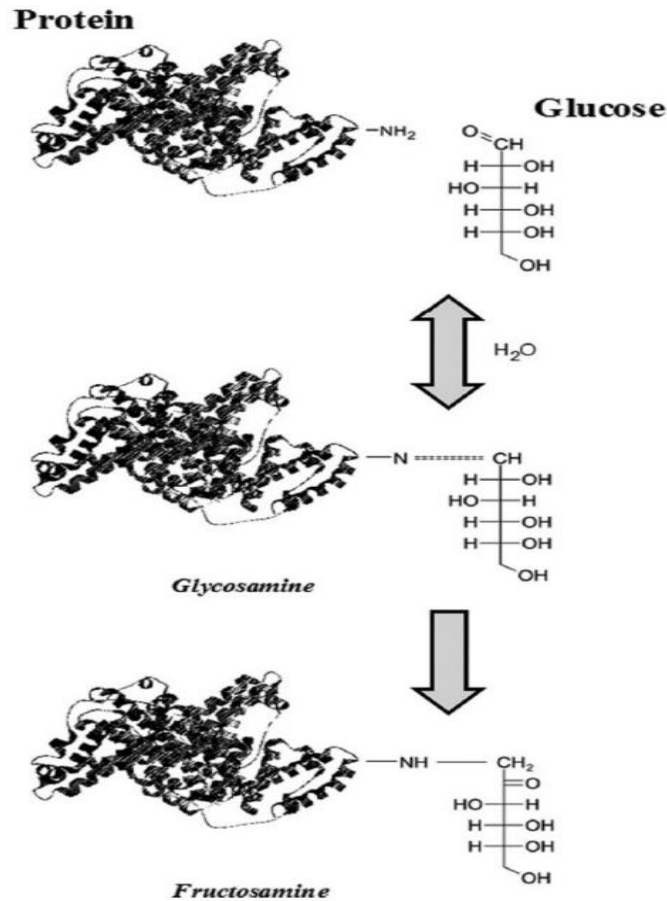
Međutim, postoje neka stanja kada nam HbA1c neće pomoći u praćenju tijeka šećerne bolesti zbog raznih interferencija uzrokovanih drugim patologijama. Dolazi do lažno povišenih ili sniženih rezultata koji doprinose neadekvatnoj i zbunjujućoj dijagnozi. Neki od primjera lažno povišenih vrijednosti HbA1c mogu dati bolesnici sa bubrežnim bolestima koji su na dijalizi zbog toga što povišene koncentracije ureje u toj bolesti ,ali i metabolička acidoza koja je moguća tijekom dijalize, interferiraju sa hemoglobinom. Nadalje, lažno sniženi rezultati su učestaliji i nalazimo ih u anemijama, hemoglobinopatijama, transfuzijama krvi itd. (Henrichs, 2009).

Upravo zbog ovih rijetkih patologija u svakodnevnom laboratorijskom radu, medicinski biokemičar mora imati veći spektar testova za praćenje i dijagnosticiranje šećerne bolesti. Veliki broj novih biokemijskih markera se istražuje a jedan od njih je i glikirani albumin.

#### 1.4. Fruktozamin

Serumski albumin najzastupljeniji je izvanstanični protein u plazmi, a čini 60-70% ukupnih proteina u serumu. To je globularni protein s molekularnom masom od 66 kDa i poluživotom u serumu od približno 20 dana. Uz brojne njegove funkcije u ljudskom organizmu, primarna je održavanje osmotskog tlaka. Zbog visoke osjetljivosti na glikaciju, zanimanje za ovaj multifunkcionalni protein proteklog je desetljeća eksponencijalno poraslo kao biomarker hiperglikemije. Glikacija je neenzimatski proces, također poznat kao Maillardova reakcija, u kojem glukoza i drugi šećeri spontano reagiraju sa slobodnim amino-terminalnim ostacima serumskih proteina, posebno lizina i arginina. U početku kondenzacija slobodne aldehidne skupine ugljikohidrata u otvorenom (acikličkom) obliku s N-terminalnom aminokiselinom proteina tvori reverzibilni Schiff-ov bazni produkt. Ovaj se produkt može prevesti u glukozu i protein ili podvrgnuti Amadori preuređivanju da bi se dobio derivat fruktozamina sa blago reverzibilnom ketoaminskom vezom. Izraz "fruktozamin", dakle, obično se odnosi na sve ketoaminske veze koje su rezultat glikacije serumskih proteina. Budući da je albumin najzastupljeniji protein u serumu, fruktozamin je pretežno mjera glikiranog albumina, iako drugi cirkulirajući proteini poput glikiranih lipoproteina i globulina mogu doprinijeti određivanju ukupne koncentracije fruktozamina (Danese i sur., 2015).

Fruktozamin je naziv za sve glikirane proteine, koji uključuje i albumin. Također i sama pretraga fruktozamina je zastarjela upravo zbog toga što ima mnoge nedostatke. Mjeri se koncentracija ukupnih glikiranih serumskih proteina. U raznim stanjima, kao što su različite akutne sistemske bolesti ili bolesti jetre, dolazi do interferencija proteina i neadekvatnog testa za mjerenje glikemije. Za razliku od fruktozamina, glikirani albumin te interferencije svodi na minimum jer se mjeri omjer glikiranih albumina i ukupnih albumina (Lucica GA-L Glycated Albumin Assay Kit, 2017). Drugim riječima, ako i postoji patologija sa manjkom proteina, glikirani albumin će i dalje biti dobra pretraga za mjerenje glikemijskog indeksa.



**Slika 1.** Mehanizam nastanka fruktozamina. Prikaz Maillardove reakcije u kojem se stvara Shiffova baza koja prelazi u ketoaminsku vezu fruktozamina (Danese i sur., 2015).

### 1.5. Glikirani albumin

Albumini su proteini koji su prisutni ne samo u krvi, već i u organima i tjelesnim tekućinama. Imaju molekularnu masu 66kDa, i čine 60% od ukupnih proteina. Glavna uloga im je održavanje oblika stanica i imaju važnu funkciju u raspodjeli hormona i lijekova.

Neenzimsko vezanje glukoze za aminoskupine serumskih proteina rezultira nastankom ketoamina. Albumin je najzastupljeniji serumski protein. Interakcijom glukoze s  $\epsilon$ -aminoskupinom lizina u albuminskoj molekuli nastaje glikirani albumin (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Životni vijek glikiranog albumina je 2-4 tjedna, stoga nam je on kao biomarker šećerne bolesti brži pokazatelj učinkovitosti liječenja ili pogoršanja stanja bolesti (Kouzuma i sur., 2004).



Veliki broj novih biokemijskih markera se istražuje a jedan od njih je i glikirani albumin. Glikirani albumin može se koristiti u praćenju glikemijskog indeksa kod hemolitičkih anemija, transfuzija krvi i bubrežnih zatajenja. Zato ga neki smatraju „superiornijim indeksom“ od HbA1c.

$$GA\% = \frac{\text{Glycated albumin concentration}}{\text{Total albumin concentration}} \times 100$$

**Slika 2.** Prikaz jednadžbe za dobivanje pouzdanog rezultata glikiranog albumina u uzorku (Preuzeto:www.asahi-kasei.co.jp).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Iz svega navedenog evidentna je potreba za brzom dijagnostikom i pravilnim praćenjem šećerne bolesti.

Glikirani hemoglobin (HbA1c) trenutno je „zlatni standard“ za praćenje glukoze u bolesnika sa šećernom bolesti. Međutim, u nekim patološkim stanjima kao što su: hemoglobinopatija, anemija i kronična bubrežna bolest, glikirani hemoglobin nije pouzdan jer daje lažno snižene rezultate.

Glikirani albumin (GA) i fruktozamin (ukupni glikirani serumski proteini) alternativni su markeri glikemije za koje je prepoznato da daju dodatne informacije uz HbA1c.

Dok HbA1c odražava stanje cirkulirajuće glikemije u prethodna 3 mjeseca, glikirani albumin (GA) i fruktozamin predstavljaju stanje glikemije kroz kraće vrijeme (otprilike zadnja tri tjedna), što može biti korisno za praćenje brzih metaboličkih promjena (Zendjabil, 2019).

Cilj ovog diplomskog rada je upoznati prednosti glikiranog albumina kao novog biomarkera koji daje brži odgovor u kontroli glikemije, a osobito kod pacijenata koji imaju patologije koje će značajno interferirati sa glikiranim hemoglobinom. Nadalje, znanstvene studije navode velik broj novih biomarkera za šećernu bolest. Dodatnim istraživanjem šećerna bolest bi mogla biti brže i preciznije detektirana te bi svaki pacijent mogao imati adekvatnu kontrolu tijekom bolesti.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Materijali

Istraživanje u okviru ovog diplomskog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. Literatura je pretražena elektroničkim putem. Korištene su bibliografske baze podataka PubMed , Hrčak i Springer Link. U detaljnom pretraživanju baza podataka korištene su ključne riječi „diabetes“ , „glycated albumin“, „biomarker“, „superior biomarker“.

Pri pretraživanju literature na temu mehanizma djelovanja glikiranog albumina i metoda određivanja njegovih koncentracija korištene su već navedene ključne riječi uz dodatak ključnih riječi „enzymatic method“ , „interference studies“, „assay of glycated albumin“, „glycated albumin characteristics“ i sl.

#### 3.2. Metode mjerenja glikiranog albumina

Glikirani albumin nam daje dobru predodžbu o glikemijskom indeksu od prije 2 tjedna. Ovo kraće vrijeme kontrole glikemije omogućuje nam strože i brže praćenje raznih dijeta ili terapija inzulinom. Metode kojima se mogao mjeriti glikirani albumin bile su : afinitetna kromatografija, ionska kromatografija, radioimuno test, test boratom itd. Međutim, sve metode su imale previše nedostataka, kao što je kompleksna predanalitika i samo mjerenje.

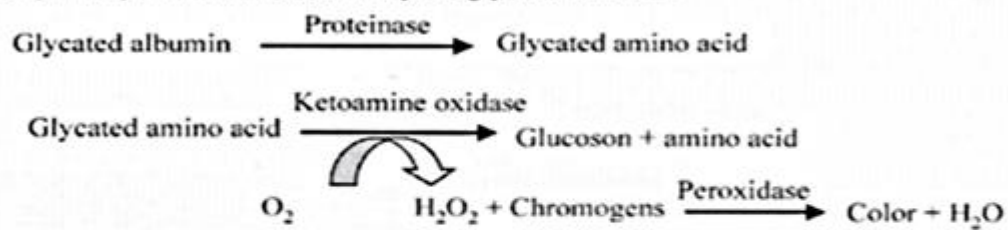
Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) ima u sebi kombinaciju dva testa za odvajanje glikiranih albumina : prvi je kombinacija ion-zamjenske kromatografije za odvajanje albumina, a druga je borat afinitetna kromatografija za odvajanje glikiranih

albumina od onih neglikiranih. Osim što može analizirati samo 12-15 uzoraka, metoda nije zaživjela u rutinskoj upotrebi (Kouzma i sur., 2002).

Nova enzimatska metoda koja je razvijena, puno je dostupnija i jednostavnija od prijašnjih metoda. Metodi je potrebna primjena albumin-specifične proteaze, reagensa za ispitivanje ketoamin oksidaze i albumina (Lucica GA-L, Asahi Kasei Pharma, 2017). Prvi korak enzimatske metode je hidroliza glikiranog albumina u amino kiseline pomoću albumin-specifične proteinaze. Drugi korak je oksidacija nastale amino kiseline uz pomoć enzima ketoamin oksidaze da bi se dobio vodikov peroksid, koji je mjeran kvantitativno. Treći korak je mjerenje ukupnih albumina. Oni se mjere korištenjem nove metode purpurne boje bromokrezola koja se dodaje uzorku albumina. Bromokrezol se veže za albumine i tvore obojeni kompleks. Prisustvo albumina u uzorku povećava absorbanciju koja se mjeri na 540 nm uz pomoć spektrofotometra. Četvrti korak je računski dio kojim se dobije koncentracija glikiranog albumina u ukupnim albuminima. Serumske razine glikiranog albumina izračunate su kao postotak GA u odnosu na ukupni albumin, koji je mjeran u istom uzorku seruma korištenjem boje bromokrezola. Normalna kontrola serumskih razina glikiranog albumina za odrasle osobe je od 11, 0 do 16, 0%. Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.(bioconus.com.) U validaciji koja je provedena radi uvođenja testa na tržište, analitička učinkovitost bila je izvrsna i na analizu nisu utjecali bilirubin i glukoza, ali zabilježene su neznatne interferencije u razini glikiranog albumina uz prisutnosti hemoglobina i askorbinske kiseline (Freitas i sur, 2017). Ostale studije opisale su slične rezultate, zaključujući da je nova enzimatska metodologija, poznata kao "Lucica GA-L®" (Asahi Kasei Pharma Corporation, Tokio, Japan) pokazala ponovljivost, točnost i dobru povezanost s HbA1c.

Kako bi kvalitetno koristili enzimatsku metodu određivanja glikiranog albumina trebamo znati koji je antikoagulans prikladan za određivanje izabranog analita. Postoje li određene interferencije pojedinih antikoagulanasa i ako postoje, da li utječu na pretragu. Pri određivanju GA% ne utječu interferencije kada se K3EDTA, Li-Hep ili NaF-EDTA koriste kao antikoagulansi, pa se mogu koristiti naizmjenično za prikupljanje uzoraka bez ikakvog bitnog utjecaja na kliničku uporabu testa (Bonetti G. i sur., 2018).

Step 1: Glycated amino acid assay for glycated albumin



Step 2: Albumin assay



Step 3: Calculation of percentage of Glycated albumin in total albumin

$$\text{GA value} = \text{GA concentration} / \text{albumin concentration} \times 100$$

**Slika 3.** Shematski prikaz enzimatske metode testa za glikirani albumin (Preuzeto: [www.asahi-kasei.co.jp](http://www.asahi-kasei.co.jp)).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Usporedba glikiranog albumina (GA) i glikiranog hemoglobina (HbA1c)

HbA1c je trenutno referentni pokazatelj statusa šećerne bolesti. Međutim HbA1c ne može biti prikladan za patološka stanja. Primjerice, ako želimo kontrolirati glikemijski indeks u kraćem vremenskom periodu, za potrebe praćenja terapija ili nove dijete, HbA1c nam neće biti od prevelike koristi. Životni vijek eritrocita je 120 dana. HbA1c nam daje glikemijski status unazad tih 120 dana koliki je životni vijek eritrocita. Osim u kontroli kraćih intervala glikemijskog statusa, HbA1c možemo odbaciti i u hemolitičkim anemijama, bubrežnim bolestima prvenstveno u pacijenta na dijalizi, različitim hemoglobinopatijama itd. (Yazdanpanah i sur., 2017). HbA1c se mjeri u postocima i ako je vrijednost veća od 6,5% to je znak uznapredovale šećerne bolesti.

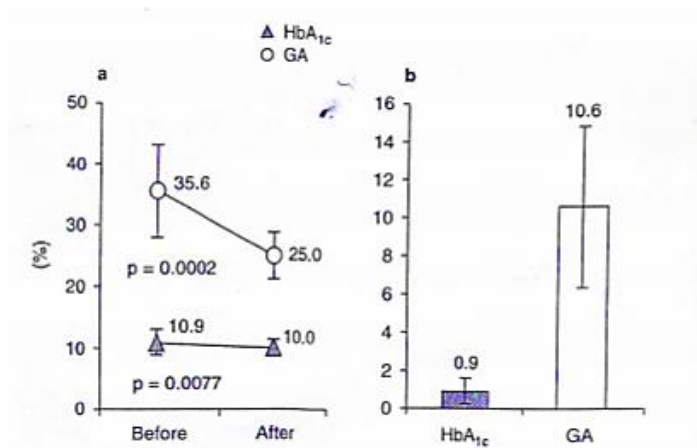
U ovakvim slučajevima poželjno je koristiti upravo glikirani albumin koji je osjetljiviji parametar u promjeni šećernog statusa od HbA1c. Najbolji je parametar ukoliko se počinje nova terapija za šećernu bolest jer daje rezultate promjene glikemijskog statusa koji se može mjeriti svako dva tjedna. Koristi se i za probleme hemolitičkih anemija, hemoglobinopatija i bubrežnih bolesti gdje HbA1c neće dati pouzdane rezultate.

Prednost enzimatske pretrage glikiranog albumina je i u tome što se za uzorak može koristiti serum i/ili plazma i pri tom se analize mogu napraviti zajedno sa ostalim biokemijskim parametrima koji su eventualno zadani kao što je glukoza, kolesterol i trigliceridi (Kohuzuma i Koga, 2010). Za određivanje koncentracije nije potrebno alikvotirati novi uzorak. Glikirani albumin se također izražava u postocima i ako je veći od 15,5% to je znak šećerne bolesti.

Istraživanje u Japanu testiralo je nekoliko pacijenata sa dijabetesom tipa 2 koji su počeli sa novom terapijom. Mjerali su koncentracije glikiranog albumina i HbA1c 2 tjedna prije i nakon nove terapije. HbA1c nakon dva tjedna pao je samo 0,9%, a glikirani albumin čak 10,6%. Zaključno, glikirani albumin je bolja pretraga za praćenje glikemijskog statusa unutar dva tjedna od početka novih terapija, jer se koncentracija HbA1c mijenja sporije (Kohuzuma i Koga, 2010).

Međutim, glikirani albumin također ima svojih nedostataka. Lažno snižene vrijednosti glikiranog albumina možemo očekivati u pacijenata sa povišenim indeksom tjelesne mase (BMI). Također, kod promjene u prometu albumina (albuminurije, albuminemije) dolazi do netočnih rezultata (Dorcely i sur., 2017).

Zbog prednosti i nedostataka obje metode i oba parametra, smatra se da će u budućnosti zlatni standard kontrole glikemije biti kombinacija ovih dviju metoda. Test mjerenja glikiranog albumina koji može poboljšati kvalitetu u dijagnostici šećerne bolesti i nadzoru glikemijske kontrole, posebno za one bolesnike kojima razina HbA1c uistinu ne odražava srednje razine glukoze u krvi ili one s glikemijskom varijabilnošću. Glikirani albumini daju sliku prošlih dvotjednih prosječnih razina glukoze u krvi i kratkoročni je do srednjoročni indeks za kontrolu glikemije. Posebno je koristan u liječenju različitih dijabetičkih stanja poput gestacijskog dijabetesa, bolesnika s dijabetesom na dijalizi i prilagodbe prehrane ili lijekova (Koga, 2014). Kombiniranjem jednog kratkoročnog testa i dugoročnog zlatnog standarda pruža postojećem načinu kontrole glikemije komplementaran i jedinstven sustav. Malo poboljšanje kontrole glikemije može dovesti do značajnog poboljšanja kvalitete života i velikog smanjenja ekonomskog opterećenja koje trenutno nameću obitelji oboljelih od dijabetesa i zdravstvene sustave na koje se oslanjaju (Borses, 2018).



**Slika 4.** Usporedba HbA1c i GA. Istraživanje u Kliničkom bolničkom centru (Hyogo, Japan) pratilo je novu terapiju na nekoliko pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (Kohzuma i Koga, 2010).

(a) Glikirani albumin (GA) i glikirani hemoglobin (HbA1c) prije i 2 tjedna nakon terapije.

(b) Promjene u vrijednostima GA i HbA1c prije i nakon 2 tjedna nove terapije. Rezultati pokazuju da GA već nakon dva tjedna pokazuje zadovoljavajuće niže vrijednosti kao odgovor na terapiju, dok HbA1c nakon dva tjedna pokazuje minimalno sniženje vrijednosti.



**Tablica 1.:** Usporedba karakteristika glikiranog hemoglobina (HbA1c) i glikiranog albumina (GA).

(Borses, 2018;Dorcely i sur., 2017).

<i>BIOMARKER</i>	<i>OPĆENITO</i>	<i>PREDNOSTI</i>	<i>MANE</i>
<i><b>HbA1c</b></i>	<p>Nastaje neenzimskim vezanjem glukoze za amino-terminalnu skupinu <math>\beta</math>-podjedinice hemoglobina.</p> <p>Biomarker koncentracije glukoze u krvi u posljednja 2-3 mjeseca</p> <p>Osjetljivost pretrage:0,589 Specifičnost pretrage:0,960</p>	<p>Zlatni standard u kontroli glikemije</p> <p>Osoba ne mora biti na tašte</p> <p>Standardizirani referentni materijal</p> <p>Veća predanalitička stabilnost, Manji dnevni utjecaj stresa i bolesti</p>	<p>Promjene u brzini proizvodnje ili životnom vijeku crvenih krvnih stanica</p> <p>Vrijednost (%) HbA1c za predijabetes ne uzima u obzir etničku pripadnost, BMI i dob, a sve to može značajno utjecati na razine HbA1.</p> <p>Ne može se koristiti za pacijente koji imaju brze promjene koncentracije glukoze u krvi</p>
<i><b>Glikirani Albumin (GA)</b></i>	<p>Nastaje neenzimskim vezanjem glukoze na albumin.</p> <p>Mjeri se omjerom GA u ukupnom albuminu.</p> <p>Biomarker prosječne koncentracije glukoze u krvi u posljednja 2-3 tjedna.</p> <p>Osjetljivost pretrage:0,83 Specifičnost pretrage:0,83</p>	<p>Osoba ne mora biti na tašte</p> <p>Pokazuje manje interferencija</p> <p>Superiorni indeks glikemijske kontrole od HbA1c u bolesnika s bubrežnim zatajenjem, hemolitičkom anemijom i onima koji primaju transfuziju krvi.</p>	<p>Daje netočne rezultate kada postoje promjene u koncentraciji albumina (npr. kod nefrotskog sindroma)</p> <p>Niže su razine kod pretilih bolesnika.</p> <p>Potrebna su dva odvojena mjerenja i izračuna proporcija.</p> <p>Testovi nisu lako dostupni.</p>

#### 4.2. Glikirani albumin u bubrežnoj bolesti

Pacijenti s bubrežnom bolesti u zadnjem stadiju (End-Stage Renal Disease-ESRD) imaju preporučene vrijednosti koncentracije glukoze u krvi koje su identične općoj populaciji (Mak, 2000):

1. koncentracija glukoze u krvi na tašte ispod 7,7 mmol/L,
2. postprandijalna koncentracija glukoze u krvi ispod 11,1 mmol/L,
3. koncentracija HbA1c manja od 6,5-7%.

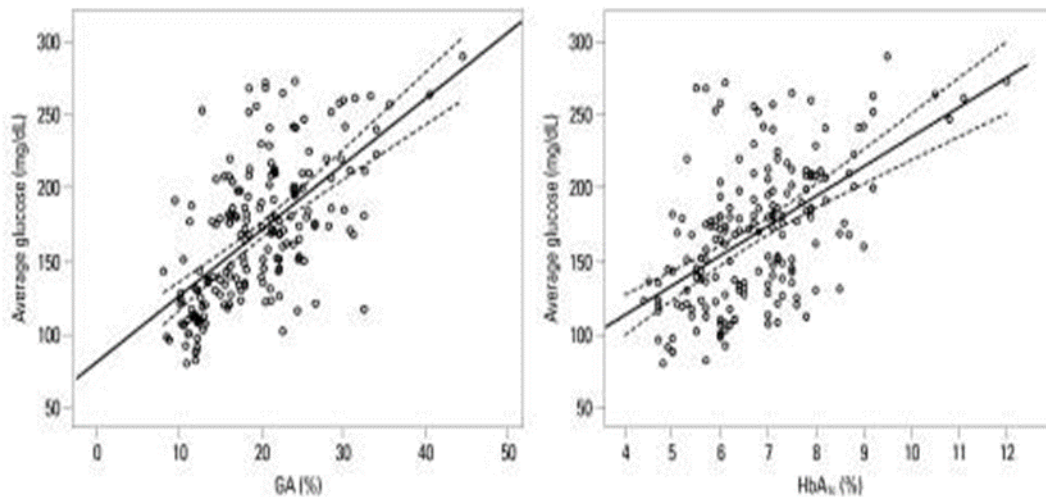
Istraživanja su dokazala da održavanje postprandijalne koncentracije glukoze u krvi (tj. nakon obroka) ispod 10 mmol/L, u pacijenata sa šećernom bolesti koji su na dijalizi zbog bubrežne bolesti u završnom stadiju, može značajno poboljšati životni vijek pacijenata.

HbA1c kao najpoznatiji marker za praćenje bolesnika sa šećernom bolesti u ovom slučaju ima znatno nižu vrijednost. Na njega utječe kraći životni vijek eritrocita kao posljedica zatajenja bubrega, nedavna transfuzija, nedostatak željeza, metabolička acidoza i česta nadomjesna terapija eritropoetinom. Stoga HbA1c daje lažno snižene vrijednosti i potrebno ga je zamijeniti novim biomarkerom za bolju kontrolu šećerne bolesti (Kim i sur., 2012).

Glikirani albumin (GA) bolje odgovara na praćenje koncentracije glukoze u krvi renalnih bolesnika sa šećernom bolesti održavajući kratkoročnu kontrolu glikemije od prethodna 2-3 tjedna.

Visoki postotak GA ( $\geq 29\%$ ), u bolesnika sa šećernom bolesti i zadnjim stadijem bubrežnog zatajenja, je značajan prediktor kardiovaskularne smrti u usporedbi s niskim GA ( $<29\%$ ), ali to nije uočeno kod HbA1c (Fukuoka i sur., 2008). Slično tome, GA u serumu, a ne HbA1c, je usko povezan s perifernom vaskularnom kalcifikacijom, što je pokazatelj napredne ateroskleroze i krutosti arterija u bolesnika s dijabetesom na dijalizi (Yamada i sur., 2008).

Glikirani albumin mjeri se enzimatskom metodom, spektrofotometrijski. Razina glikiranog albumina dobivena je kao postotak ukupnog glikiranog albumina podijeljen s ukupnom količinom serumskog albumina.



**Slika 5.** Povezanost između koncentracije glukoze u krvi i razine GA i HbA1c u serumu bolesnika na dijalizi sa šećernom bolesti. Jačina korelacije između GA i u serumu ( $r=0,70$ ,  $p<0,001$ , lijevo) bila je veća HbA1c i AG ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ , desno). Rasipanje oko regresijske linije je manje široko i nagib linije je znatno strmiji između GA i prosječne glukoze u krvi u odnosu na one HbA1c (Kim i sur., 2012). Objašnjenja : GA-glikirani albumin, AG-prosječna glukoza u serumu, p-razina značajnosti, r-linearni korelacijski koeficijent.

Modeli linearne regresije pokazali su blisku vezu između prosječne koncentracije glukoze u krvi (AG) i glikiranog albumina (GA), stoga je dobivena jednadžba procjene. Srednja procijenjena vrijednost AG (eAG) (mg /dL) =  $4,7 \times \text{GA}\% + 73,35$ ,  $R^2= 0,48$ . Na temelju procijenjene jednadžbe, vrijednosti GA u serumu transformirane su u ekvivalentnu srednju vrijednost eAG. U prosjeku, svaka promjena od 0.55 mmol/L (10 mg/dl) u razini AG dovela je do 2% promjena vrijednosti GA (Kim i sur., 2012). Pomoću ove matematičke jednadžbe, razina GA u serumu od 18-19% može se uskladiti s razinom eAG od 8,5-9,0 mmol/L (155-160 mg/dl).

GA (%)	Estimated blood glucose level by regression analysis	
	mg/dL	mmol/L
12	129.9 (114.6-145.0)	7.2 (6.4-8.1)
13	134.6 (119.3-149.7)	7.5 (6.6-8.3)
14	139.3 (124.0-154.4)	7.7 (6.9-8.6)
15	144.0 (128.8-159.2)	8.0 (7.2-8.8)
16	148.7 (133.5-163.9)	8.3 (7.4-9.1)
17	153.4 (138.2-168.6)	8.5 (7.7-9.4)
18	158.1 (142.9-173.3)	8.8 (7.9-9.6)
19	162.8 (147.6-178.0)	9.0 (8.2-9.9)
20	167.6 (152.3-182.7)	9.3 (8.5-10.2)
21	172.3 (157.0-187.4)	9.6 (8.7-10.4)
22	177.0 (161.7-192.1)	9.8 (9.0-10.7)

**Slika 6.** Procijenjena prosječna glukoza iz razina GA u serumu prema regresijskoj jednadžbi prevedena i u mmol/L (Kim i sur., 2012). Srednja procijenjena vrijednost glukoze AG (eAG) (mg / dL) =  $4,7 \times \text{GA}\% + 73,35$ . Prosječna glukoza u krvi od 8,5-9.0 mmol/L ( 155-160 mg/dl ), je ekvivalentna 7% HbA1c u bolesnika bez nefropatije prema formuli, te odgovara vrijednosti GA od 18-19% u bolesnika u završnoj stadiji bubrežne bolesti (Nathana i sur., 2008).

Pretvaranje rezultata GA u ekvivalent „prosječne glukoze“ moglo bi nam pomoći razumijevanju interpretacije GA. Do danas, serumski GA predložen je kao pouzdaniji i osjetljiviji marker za gestacijski dijabetes, hemolitičku anemiju i druge bolesti koje skraćuju životni vijek eritrocita, dok su brojna istraživanja objasnila učinkovitost GA i njegovu kliničku važnost (Kim i sur., 2012).

Jedno od njih (Inaba i sur., 2007), potvrdilo je svoju superiornost u 1366 japanskih bolesnika na hemodijalizi. U toj studiji, razina HbA1c bila je značajno viša u bolesnika bez upotrebe eritropoetina, što potvrđuje da je na razinu HbA1c utjecala bubrežna anemija. Koga i sur. su izvijestili da na razinu GA u serumu mogu utjecati različita stanja s abnormalnim metabolizmom albumina. Pod određenim uvjetima sa skraćenim metabolizmom albumina, kao što su hipertireoza, nefrotski sindrom ili primijenjeni glukokortikoidni tretmani, razina GA u serumu je očigledno niska, dok može biti visoka ako se metabolizam albumina produži, kao kod ciroze jetre (Koga i sur., 2009). Međutim, Inaba i sur., nisu mogli potvrditi taj nalaz. Sukobljeni rezultati mogu poticati iz različitih raspona polaznih koncentracija albumina u serumu, pa su potrebna dodatna veća istraživanja za potvrđivanje tj. odbacivanje ove teze.

Utvrđena je mala razlika u korelaciji između vrijednosti GA i srednjih vrijednosti glukoze u krvi prema svakoj vremenskoj točki. Razine GA u serumu bile su snažnije povezane sa razinom glukoze u postprandijalu u odnosu na razinu glukoze na tašte (Kim i sur., 2012).

#### 4.3. Povezanost razina GA s postprandijalnom hiperglikemijom

Gubitak postprandijalne kontrole glikemije prvi je korak za pogoršanje homeostaze glukoze kod šećerne bolesti tipa 2 pa se tako naglašava važnost praćenja GA. Nadalje, podaci velikih studija pokazuju značajnu ulogu postprandijalne hiperglikemije u rastućem riziku od smrtnosti. Čak i kad su razine HbA1c i glukoze na tašte u normalnim granicama, postprandijalna hiperglikemija povezana je s dvostrukim porastom rizika od kardiovaskularne smrtnosti (Daimon i sur., 2010). U posljednje vrijeme, postprandijalna hiperglikemija povezana je i sa mikrovaskularnim komplikacijama. U istraživanju Shiraiwa i suradnika, u šećernoj bolesti tipa 2, postprandijalna hiperglikemija bila je snažan prediktor progresije dijabetičke retinopatije. Stoga, vrijednosti GA, pogođene postprandijalnom razinom glukoze, mogu biti koristan pokazatelj za otkrivanje i sprječavanje dijabetičkih komplikacija kako mikrovaskularnih tako i onih makrovaskularnih kao što je kardiovaskularna smrtnost (Shiraiwa i sur., 2005).

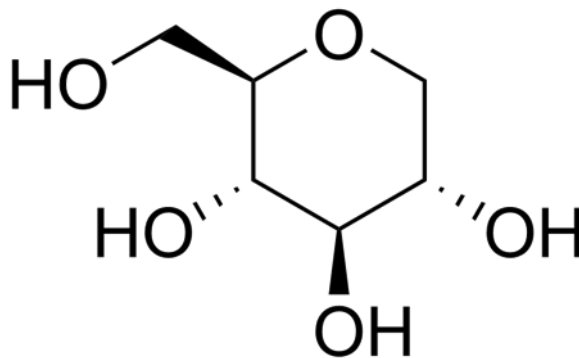
#### 4.4. Ostali potencijalni biokemijski markeri za kontrolu šećerne bolesti

Šećerna bolest, kao jedna od najraširenijih kroničnih bolesti na svijetu, je glavna tema brojnih znanstvenih istraživanja. Jedan od glavnih ciljeva u prevenciji i kontroli šećerne bolesti je pronalazak što boljih serumskih markera koji mogu na vrijeme detektirati patološko stanje. Neki se od njih, kao što je HbA1c, danas koriste u svakodnevnom radu i uspješno prate razvoj šećerne bolesti. HbA1c se može zamijeniti glikiranim albuminom u pojedinim situacijama koje su naglašene u prethodnim odlomcima. Međutim, težeći savršenstvu i pronalazanju jednog idealnog biomarkera, znanstvenici su otkrili i druge potencijalne biomarkere koji bi mogli zamijeniti već postojeće.

## 1,5 Anhidroglucitol (1,5 AG)

1,5Anhidroglucitol je monosaharid koji se koristi u prehrani i koji se preporučuje kao marker u predijabetesu. Predijabetes je stanje u kojem je koncentracija glukoze između 6,1 – 6,9 mmol/L. U ljudskom organizmu povećanje koncentracije glukoze u serumu sprječava reapsorpciju 1,5AG što rezultira povećanim izlučivanjem tog monosaharida u mokraći. Razlog tome je što proksimalni bubrežni tubul ima veći afinitet za apsorpciju glukoze nego za anhidroglucitol (Dorcely i sur., 2017).

Stoga je koncentracija antihidroglucitola u plazmi obrnuto proporcionalna koncentraciji glukoze. Najviše koncentracije ovog monosaharida nalazimo u kontrolnoj skupini (normoglikemija), zatim u predijabetesu, a najmanju koncentraciju upravo zbog obrnute proporcionalnosti imamo u pacijenata sa šećernom bolesti. Obrnuto proporcionalan odnos je također i između anhidroglucitola i HbA1c. 1,5 Anhidroglucitol je stabilan i ponovljiv, a pretraga je financijski povoljna. Odražava razine glukoze u posljednjih 10-14 dana . Jedno istraživanje pokazuje da se razina 1,5AG u slini zrcali sa razinom 1,5AG u krvi, što ukazuje da se može upotrijebiti kao neinvazivni marker kratkotrajne kontrole glikemije (Mook-Kanamori i sur., 2014). S druge strane, razine monosaharida u plazmi se mijenjaju na temelju prehrane, spola, rase i dobi. Na razine utječe i bubrežna hemodinamika ili liječenje inhibitorima natrij-glukoznog kotransportera (Balis i sur., 2013).



**Slika 7.** 1,5 Anhidroglucitol (1,5AG) kemijska struktura. Prirodni je monosaharid koji se nalazi u gotovo svim namirnicama (Preuzeto: <https://en.wikipedia.org/wiki/1,5-Anhydroglucitol>).

## Adiponektin

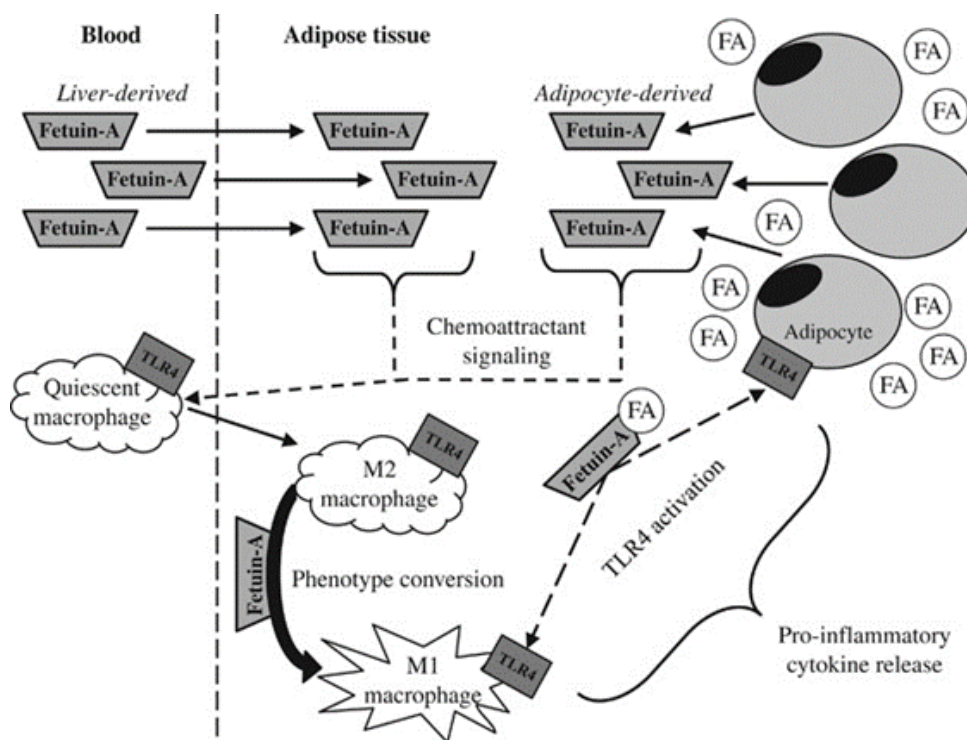
Masno ili adipozno tkivo je vezivno tkivo sastavljeno uglavnom od adipocita. Prije se smatralo da je najveća uloga masnog tkiva skladištenje energije u obliku lipida i toplinska izolacija tijela. Otkrićem hormona u masnom tkivu, ono je danas svrstano u jedan od najvažnijih endokrinih organa (Kershaw i Flier, 2004). Adiponektin je adipocitokin otkriven 1995. Najpoznatiji je po tome što povećava inzulinsku osjetljivost. Snižene koncentracije adiponektina nađene se u osoba sa povećanim indeksom tjelesne mase, pretilih i pacijenata oboljelih od šećerne bolesti. Neovisan je prediktor šećerne bolesti. Niske koncentracije adiponektina mogu se naći čak 10 godina prije pojave simptoma šećerne bolesti osobito u mušaraca. Koncentracije adiponektina obrnuto su povezane s rizikom pojave predijabetesa, neovisno o etničkim ili spolnim razlikama (Dorcely i sur., 2017).

## Fetuin-A (FetA)

Fetuiini su proteini u krvi koji se stvaraju u jetri i izlučuju u krvotok. Glavni je prijenosni protein slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji. Fetuin-A je jetreni sekretorni glikoprotein koji korelira s povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Pokazalo se da ima i proupalna svojstva. Smatra se da je fetuin-a odgovoran za inzulinsku rezistenciju (Dorcely i sur., 2017).

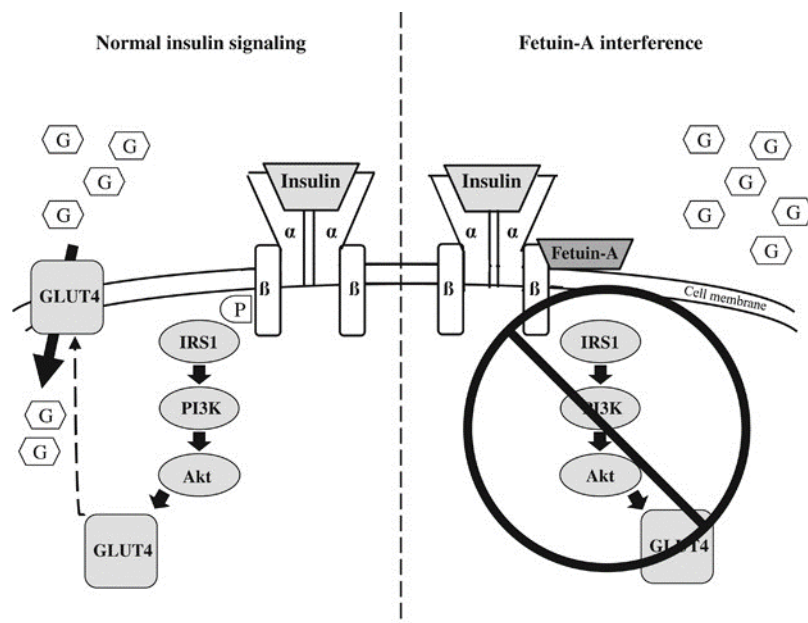
Naime, slobodne masne kiseline, koje su se smatrale glavnim uzrokom inzulinske rezistencije, se ne moraju izravno vezati za TLR4 receptor. TLR4 receptor pripada porodici toll-like receptora (TLR), čija je glavna uloga prepoznavanje patogena i aktivacija urođenog imuniteta (Vaure i Liu, 2014). Aktivacija TLR4 posredovana slobodnim masnim kiselinama koji vode do nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) puta, sve se više prepoznaju kao uzrok inzulinske rezistencije. Međutim, nije se mogla pronaći izravna povezanost između slobodnih masnih kiselina i TLR4 (Pal i sur., 2012).

Fetuin-A, kada se veže na TLR4 receptor, signalnim putevima stvara upalne citokine, iste koje stvaraju i slobode masne kiseline te tako regulira inzulinsku senzitivnost (Pal i sur., 2012). Istraživanja sugeriraju da je FetA izravni endogeni ligand za TLR4 putem kojeg lipidi induciraju inzulinsku rezistenciju. Povećana koncentracija fetuina-A u bolesnika s šećernom bolesti povezan je s povećanim napredovanjem iste. Stoga je fetuin-A prediktor nepovoljnih glikemijskih ishoda u predijabetesu. Može poslužiti kao nova terapijska meta za inzulinsku rezistenciju (Dorcely i sur., 2017).



**Slika 8.** Fetuin-A koji potječe iz hepatocita i adipocita šalje kemoatraktantne signale koji induciraju infiltraciju makrofaga u masno tkivo i naknadnu pretvorbu u klasično aktiviran M1 podtip makrofaga. Fetuin-A zatim predstavlja masne kiseline TLR4 receptorima i na M1 makrofazima i na adipocitima, potičući tako oslobađanje proupalnih citokina (Trepanowski i sur., 2014).





**Slika 9.** Fetuin-A interferira s metaboličkim dijelom signala receptora inzulina. Lijevo, inzulin se veže na  $\alpha$ -podjedinicu inzulinskog receptora, što pokreće kaskadu događaja fosforilacije što u konačnici promiče translokaciju GLUT4 i pojačava unos glukoze. Na desnoj slici, fetuin-A se veže na ektodmenu  $\beta$  - podjedinice. To ne utječe na vezanje inzulina na  $\alpha$ -podjedinicu, ali djeluje na miješanje u događajima fosforilacije. Zaustavljena je translokacija GLUT4 i poremećaj unosa glukoze je smanjen (Trepanowski i sur., 2014).

## $\alpha$ -Hidroksibutirat ( $\alpha$ -HB)

$\alpha$ -Hidroksibutirat ( $\alpha$ -HB) je nusproizvod organske kiseline koja nastaje sintezom  $\alpha$ -ketobutirata ( $\alpha$ -KB), koji je proizvod anabolizma glutationa (nastalog putem cisteina). Stvaranje  $\alpha$ -KB katalizira laktat dehidrogenaza i  $\alpha$ -HB. Tijekom oksidativnog stresa, povećava se brzina sinteze jetrenog glutationa, što rezultira povećanoj proizvodnji  $\alpha$ -KB. To uzrokuje smanjenu dostupnost L-cisteina za sintezu glutationa i povišenje  $\alpha$ -HB. Dakle, u inzulinskoj rezistenciji, povećani oksidacijski stres i oksidacija lipida mogu uzrokovati kronične pomake u sintezi glutationa što dovodi do povišene razine  $\alpha$ -HB. Ovo je dokazano povećanim izlučivanjem  $\alpha$ -HB u urinu inzulinko rezistentnih pacijenata. Utvrđeno je da je  $\alpha$ -HB značajno povezan s inzulinskom rezistencijom neovisno o spolu, dobi, BMI i mjestu sakupljanja (Dorcely i sur., 2017).

## Trigliceridi, lipoproteini visoke gustoće i ceramid

Povišene razine triglicerida u serumu povezane su sa otežanom funkcijom  $\beta$ -stanica gušterače i reduciranom inzulinskom sekrecijom. Općenito, pokazana je povezanost između hipertrigliceremije i smanjenog izlučivanja inzulina iz stanica gušterače te dolazi do apoptoze  $\beta$ -stanica zbog nastanka ceramida i dušikovog oksida. Također moguće je nakupljanje triglicerida unutar stanica gušterače i nastanak lipotoksičnosti (Shimodaira i sur., 2014; Dotevall i sur., 2004). Povišena razina triglicerida uzrokuje i ubranu sintezu HDL-lipoproteinskih čestica visoke gustoće, pomoću transportera kolesterol-ester transfernog proteina. Trigliceridi iz tako nastalih HDL čestica se zatim hidroliziraju uz pomoć jetrene lipaze i nastaju manje HDL molekule. ATP-vezujući kasetonski transporter (ABCA1) poznat je kao regulatorni protein za ispuštanje kolesterola. ABCA1 posreduje izljev kolesterola i fosfolipida u apolipoproteine siromašne lipidima (apoA1 i apoE), koji potom tvore nastale lipoproteine visoke gustoće (HDL). U ovom slučaju, ABCA1 posreduje odljev kolesterola do malih HDL3 čestica (Kostapanos i Elisaf, 2014). Pacijenti s predijabetesom imaju značajno povećanu razinu malih HDL3 čestica u usporedbi s HDL. Udio malih HDL3 čestica pozitivno je povezan s trigliceridima i negativno povezan s HDL. Suprotno trigliceridima, HDL promovira inzulinsku sekreciju kroz interakciju s ABCA1. Zbog toga i niske

koncentracije HDL mogu dovesti do progresije šećerne bolesti. Međutim, nejasno je jesu li razine HDL povezane s disfunkcijom  $\beta$ -stanica (Filippatos i sur., 2013).

Fosfolipaza A2 povezana sa lipoproteinom ( LpPLA2) je enzim koji razgrađuje oksidativno fragmentirane fosfolipide. Pojedinci s umanjenom tolerancijom na glukozu imaju značajno manje razine LpPLA2 koji je povezan s HDL-om (HDLLpPLA2) u usporedbi s ispitanicima koji imaju normoglikemiju. LpPLA2 pokazuje protuupalne učinke, dok HDL-LpPLA2 može imati ateroprotektivnu ulogu. Povećana razina malog HDL3 čestica i smanjena aktivnost antiaterogene HDLLpPLA2 pronađene su kod ispitanika s predijabetesom (Filippatos i sur., 2013).

Uz trigliceride i ceramid ima pozitivnu povezanost s šećernom bolesti tipa 2. Studije su pokazale da ceramid inhibira djelovanje inzulina smanjujući fosforilaciju i aktiviranje Akt signalnog puta, nakuplja se u tkivima otpornim na inzulin i izaziva upalu kroz nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) -TNF- $\alpha$  os (Summers, 2005). Potrebne su dodatne studije kako bi se razumjela veza između metabolizma lipida, predijabetesa i šećerne bolesti.

## Feritin i transferin

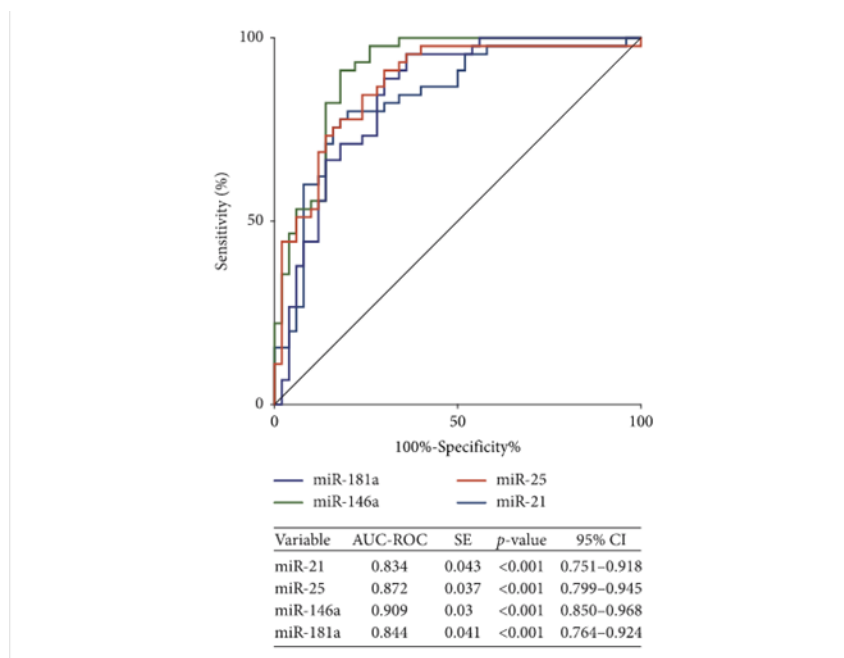
Feritin i transferin su proteini koje povezujemo sa zalihama željeza u krvi. Feritin služi za pohranu, a transferin za prijenos željeza. Osim kod patoloških stanja kod većih koncentracija željeza u krvi, primjerice hemokromatoze, mogu biti povišeni i u slučaju povećane razine glukoze u serumu. Željezo u plazmi u većim količinama utječe na inzulinsku rezistenciju. Slobodno željezo stvara slobodne radikale, oštećuje DNA i doprinosi oksidativnom stresu  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića te tako smanjuju proizvodnju inzulina i ometa se unos glukoze u stanice skeletnih mišića. Granične vrijednosti feritina povezane sa inzulinskom rezistencijom su nesigurne i variraju ovisno o dobi i spolu. Isto tako, keliranje i ograničavanje željeza u prehrani može spriječiti razvoj dijabetesa. Dodatna su ispitivanja potreban za bolje razumijevanje feritina i njegove uloge u predijabetesu (Dorcely i sur., 2017; Cooksey i sur., 2010).

## MikroRNA (miRNA)

MikroRNA je mala nekodirajuća RNA molekula koja djeluje na prigušivanje RNA i post-transkripcijsku regulaciju ekspresije gena. Ljudski genom može kodirati više od 1900 miRNA, iako novije analize pokazuju da je taj broj bliži 600. MikroRNA su u početku identificirani kao obećavajući biomarkeri u raku, a danas se njihova primjena proširila i na druge bolesti, uključujući šećernu bolest. RNA se iz uzoraka pacijenata izolira i detektira uz pomoć kvantitativne lančane reakcije polimerazne reverzne transkripcije (RT-qPCR). Proučavane su miRNA kod predijabetesa od kojih je nekoliko povećano, uključujući miR-192 i miR-193b. miR-192 regulira tumorski protein p53, a miR-193b važan je za diferencijaciju smeđih adipocita i smanjenje upale (Dorcely i sur., 2017). P53 je protein koji igra ulogu u regulaciji i napredovanju kroz stanični ciklus, apoptozu i genomsku stabilnost uz razne mehanizme, a najpoznatija mu je uloga „čuvara genoma“ jer kao tumor supresorski protein ima veliku odgovornost u sprječavanju oboljevanja od karcinoma. Smeđe masne stanice koriste kemijsku energiju za proizvodnju topline i time održavaju temperaturnu homeostazu organizma. To čine uz pomoć velikog broja mitohondrija, multilokularnih masnih kapljica i ekspresije UCP1 proteina. Uz svoju toplinsku regulaciju, smeđe masne stanice uključene su i u homeostazu glukoze i masti (Hepler, Vishvanath i Gupta, 2015). Razine obje miRNA su povišene u onih s poremećenim razinama glukoze u krvi. Nadalje, miR-192 i miR-193b su u pozitivnoj korelaciji s razinama triglicerida u krvi. Osim toga, pokazano je da vježbanje značajno smanjuje koncentraciju miR-192 i miR-193b. Ostale miRNA koje su značajno povišene u tipa 2 šećerne bolesti uključuju miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a2, miR-146a, i miR-375, za koje se misli da igraju ulogu u funkciji  $\beta$ -stanica (Kong i sur., 2011). Također, neke mikroRNA se i smanjuju tijekom šećerne bolesti. miR-126, obilna u endotelnim stanicama, smanjuje se u tipu 2 šećerne bolesti, a povećava se vježbanjem i dijetom (Liu i sur., 2014). Razine miRNA-15a isto su bile značajno niže u predijabetesu i šećernoj bolesti. Smatra se da miR-15a regulira i promiče inzulin te da ima značajnu ulogu u funkciji  $\beta$ -stanica i sintezi inzulina (Sun i sur., 2011).

MikroRNA kao biomarker pokazuje svoj potencijal i u tipu 1 šećerne bolesti. Ta autoimuna bolest dovodi do kroničnog ili apsolutnog nedostatka inzulina. Latentni autoimuni dijabetes odraslih (Latent autoimmune diabetes of adults (LADA)) je podvrsta autoimunog dijabetesa s manje intenzivnim razaranjem  $\beta$ -stanica gušterače u usporedbi s tipom 1 u početnoj fazi. Dijeli nekoliko uobičajenih imunoloških i genetskih obilježja s tipom 1, poput postojanja auto-antitijela na otočice. Cirkulirajuće mikroRNA su disregulirane u autoimunom dijabetesu i sudjeluju u patogenezi ove bolesti, služeći tako kao potencijalni neinvazivni biomarkeri i terapijske meta za šećernu bolest tipa 1 na primjer, miR-21, miR-25, miR-146a i miR-181a. Postoje indikacije da mikroRNA-146a ima bitnu ulogu u biologiji T-stanica. MikroRNA-21, za koji je objavljeno da ima kritičnu ulogu u aktivaciji T-stanica, spekulira se i da ima učinak na  $\beta$  stanice gušterače te da se može dinamički mijenjati tijekom različitih faza šećerne bolesti. MikroRNA-25 ima prognostičku vrijednost u funkciji rezidualnih  $\beta$ -stanica i glikemijske kontrole nekoliko mjeseci kasnije u bolesnika sa šećernom bolesti, ali se zahtjeva još dodatnih istraživanja za sigurnu tvrdnju ovih teza. MikroRNA-181a ima ulogu u aktivaciji T-stanica, što je važno u patogenezi autoimunog dijabetesa. Nadalje, nekoliko studija istraživalo je promjene u ove četiri mikroRNA u cirkulaciji pacijenata s LADA podvrstom autoimunog dijabetesa, same šećerne bolesti tipa 1, tipa 2 i kontrolne skupine (normoglikemije). Izolacija i detekcija se radi jednako kao i u slučaju mikroRNA u tipu 2 dijabetesa, reverznom transkripcijom (Liu, Li i sur., 2019). Razlike u serumskim razinama ove četiri mikroRNA nisu bile značajne između T2D bolesnika i osoba koje nisu dijabetične. Suprotno tome, razine ove četiri mikroRNA bile su snižene u bolesnika sa T1D i LADA u usporedbi s onima u bolesnika s T2D i osoba koje nisu dijabetične. Uz to, smanjenja nivoa ove četiri mikroRNA kod pojedinaca s LADA bila su slabija od onih u bolesnika sa T1D, u skladu s shvaćanjem da je LADA intermedijarni oblik između T1D i T2D. Zatim su provedene ROC krivulje radi procjene diskriminatorne učinkovitosti četiri mikroRNA u razlikovanju T1D i LADA od T2D i osoba koje nisu dijabetične. Nalazi sugeriraju da su serum mikroRNA-21, mikroRNA-25, mikroRNA-146a i mikroRNA-181a značajno smanjeni u autoimunom dijabetesu i mogu biti povezani sa regulacijom patogeneze autoimunog dijabetesa iz različitih aspekata, uključujući autoimunost, upalu reakcije, apoptoza  $\beta$ -stanica gušterače i oslabljena sekrecija inzulina. Ovi nalazi bi mogli biti od značaja za kliničku praksu i sugeriraju da te mikroRNA mogu poslužiti kao novi cirkulirajući biomarkeri autoimunog dijabetesa. Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se rasvijetlile njihove funkcionalne uloge u patogenezi autoimunog dijabetesa. Unatoč puno napora, autoimuni dijabetes i dalje se

suočava s ogromnim izazovima, uključujući i odgođenu dijagnozu zbog preklapanja kliničkih karakteristika sa šećernom bolesti tipa 2 i nedovoljno pouzdanih biomarkera. Stoga su hitno potrebni biomarkeri koji mogu olakšati dijagnozu i dati uvid u patogenezu autoimunog dijabetesa (Liu, Li i sur., 2019).



**Slika 10.** Karakteristične krivulje (Receiver-operating characteristic curves(ROC)) koja procjenjuje diskriminatorne učinkovitosti četiri miRNA( miR-21, miR-25, miR-146a i miR-181a u razlikovanju T1D i LADA od T2D i osoba u normoglikemiji. Kao što je prikazano na slici 10., AUC sve četiri miRNA bile su veće od 0,8 (miR-21: 0,834, 95% -tni interval pouzdanosti (CI): 0,751–0,918; miR-25: 0,872, 95% CI: 0,799–0,945; miR -146a: 0,909, 95% CI: 0,850–0,968; miR-181a: 0,844, 95% CI: 0,764–0,924), što ukazuje na povoljne performanse ovih miRNA za razlikovanje T1D i LADA od T2D i nedijabetičkih pojedinaca i njihov potencijal da služe kao cirkulirajući biomarkeri za autoimuni dijabetes (Liu, Li i sur., 2019).

Kratice: SE-standardna pogreška; CI-- interval pouzdanosti; T1D-dijabetes tipa 1; LADA-latentni autoimuni dijabetes; T2D-dijabetes tipa 2; AUC-površina ispod krivulje.

## Upalni biljezi

Šećernu bolest karakterizira upalno stanje. Biokemijski markeri akutne faze i inflamatorni citokini povišeni su na početku tipa 2 šećerne bolesti i mogu se još više povećavati s napredovanjem bolesti (Dorcely i sur., 2017).

CRP je primarni marker akutne upale. Sintetizira se u jetri, a transkripciju za sintezu C-reaktivnog proteina kontrolira citokin interleukin-6 (IL-6). Mnoga su istraživanja pokazala povišenu razinu IL-6 i CRP među pojedincima s šećernom bolesti. Više razine IL-6 i CRP su povezane i sa većim rizikom od razvoja bolesti. To sugerira da ovi markeri mogu biti korisni u identificiranju osoba koje su u riziku od razvoja šećerne bolesti (Derosa i Maffioli, 2016).

Broj bijelih krvnih stanica i fibrinogen su također biljezi upale koji mogu imati kliničku važnost za progresiju bolesti i komplikacija specifičnih za pojedine organe kod šećerne bolesti. Pokazano je da je visoka količina bijelih krvnih stanica predviđa pogoršanje djelovanja inzulina, sekretornu funkciju inzulina, i razvoj tipa 2 šećerne bolesti (Dorcely i sur., 2017). Fibrinogen doprinosi aterosklerozi utječući na viskoznost krvi, agregaciju trombocita i stvaranje fibrina. U zdravstvenoj studiji Gutenberg, razina fibrinogena bila je viša u predijabetesu nego kod dijabetesa, iako razlog tog nalaza nije jasan. Pojedinci s predijabetesom imaju značajan porast CRP-a, fibrinogena i broja bijelih krvnih stanica nakon prilagođavanja spolu, dobi, pušenju i postu te 1 i 2 sata nakon opterećenja glukozom (Lees i sur., 2017).

Omjer neutrofila i limfocita (NLR) i omjer trombocita i limfocita (PLR) također su pokazatelji subkliničke upale. NLR vrijednosti su značajno veće u onih pacijenata s predijabetesom, novo dijagnosticiranom šećernom bolesti i šećernoj bolesti koja je poznata od prije od onih koji su normoglikemični. NLR je također povezana i s mikrovaskularnim i s makrovaskularnim komplikacijama kod šećerne bolesti. Vrijednost PLR je značajno niža u predijabetesu i novo dijagnosticiranoj šećernoj bolesti, a vrijednosti PLR su više u već poznatoj šećernoj bolesti tipa 2 (Mertoglu i Gunay, 2016).

## 5. ZAKLJUČCI

1. Glikirani albumin je biomarker šećerne bolesti kojeg koristimo za predviđanje bolesti unutar 2-4 tjedna . Izračunava se kao udio glikiranog albumina u ukupnom albuminu u krvi. U usporedbi s HbA1C-om, glikirani albumin je pouzdaniji za procjenu glikemijske varijabilnosti i smatra ga se „superiornijim indeksom“ kontrole glikemije. Također, posebno je indiciran za pacijente na hemodijalizi i na njegove razine ne utječe prisutnost anemija ili hemolitičkih procesa. Koristan je i u liječenju različitih dijabetičkih stanja poput gestacijskog dijabetesa. U usporedbi s testom fruktozamina, glikirani albumin je točniji, jer na njega ne utječu ostali proteini u serumu.
2. Važan je u kontroli nove terapije šećerne bolesti. Glikirani albumin nakon dva tjedna pokazuje kakav je odgovor na terapiju, dok HbA1c nakon dva tjedna pokazuje minimalan pomak u koncentracijama glukoze.
3. Enzimska metodologija za njegovu analizu je laka, brza i analitički vrlo učinkovita.
4. Statistički modeli pokazali su povezanost između prosječne koncentracije glukoze u krvi i glikiranog albumina, pa je dobivena jednadžba-srednja procijenjena vrijednost glukoze u krvi. Pomoću ove jednadžbe postotak glikiranog albumina se pretvara u prosječnu glukozu u krvi pomoću koje nam je lakše objasniti i razumjeti korisnost glikiranog albumina.
5. Kao što je prethodno opisano, u kliničkim situacijama koje lažno mijenjaju razinu HbA1C, mjerenje glikiranog albumina može dati pouzdan rezultat za praćenje šećerne bolesti. Određivanjem HbA1c i glikiranog albumina zajedno, uspješnije se kontrolira glikemija što rezultira poboljšanjem načina života.
6. Osim zlatnog standarda i glikiranog albumina, na meti znanstvenika su i ostali potencijalni biomarkeri šećerne bolesti. Njihovom kombinacijom u kliničkom okruženju može se pružiti bolja osjetljivost i specifičnost u predviđanju šećerne bolesti.
7. Uz pomoć svih novih otkrivenih biomarkera omogućuje se otkrivanje šećerne bolesti u najranijoj fazi. Time bi se zdravstveni sustav značajno rasteretio, a svaki pacijent bi na vrijeme modificirao način života bez otkrivanja akutnih i kroničnih komplikacija ove bolesti.



## 6. LITERATURA

1,5-Anhydroglucitol-Wikipedia,2009.,<https://en.wikipedia.org/wiki/1,5-Anhydroglucitol>, pristupljeno: 1.5.2020.

Adipose tissue- Wikipedia, 2020., [https://en.wikipedia.org/wiki/Adipose\\_tissue](https://en.wikipedia.org/wiki/Adipose_tissue), pristupljeno: 15.5.2020.

Asahi Kasei Pharma Corporation Diagnostic Department-Lucica GA-L, Japan, 2017, <https://www.asahi-kasei.co.jp/shindan/en/lucica/ga-l/>, pristupljeno: 25.2.2020.

Balis DA, Tong C, Meininger G. Effect of canagliflozin, a sodiumglucose cotransporter 2 inhibitor, on measurement of serum 1,5-anhydroglucitol. *Journal of Diabetes*, 2014, 64, 378–380.

Balis, D.A., Tong, C. and Meininger, G. Research letter. *Journal of Diabetes*, 2014, 6, 378-380.

Bhatia P, Raina S, Chugh J, Sharma S. miRNAs: early prognostic biomarkers for Type 2 diabetes mellitus?. *Biomark Med*, 2015, 910, 1025-1040.

Bonetti G, Di Gaetano N, Paleari R, Ceriotti F. Effects of different anticoagulants on glycosylated albumin quantification. *Biochem Med Zagreb*, 2019, 29, 010901.

Borses Doug. Emerging diabetes biomarkers offer new insights. *Medical Laboratory Observer*, 2018.

Catalina MO, Redondo PC, Granados MP, i sur. New Insights into Adipokines as Potential Biomarkers for Type-2 Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem*, 2019, 26, 4119-4144.

Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, i sur. Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep<sup>-/-</sup>) mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298, E1236–E1243.

Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb, Medicinska naklada, 2009., str.114-118.

Daimon M, Oizumi T, Kato T. The Funagata study--impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample *Nihon Rinsho*, 2010, 68, 843–846.

Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycosylated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, 9, 169-176.

Derosa G, Maffioli P. A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12, 415-419.

Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, Chiang SC, Oluwadare B, Goldberg I, Bergman M. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2017, 10, 345–361.

Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen L, Rosengren A. Increased levels of triglycerides, BMI and blood pressure and low physical activity increase the risk of diabetes in Swedish women. A prospective 18-year follow-up of the BEDA study. *Diabet Med*, 2004, 216, 615–622.

Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8, 9-19.

Erin E. Kershaw, Jeffrey S. Flier. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, str. 2548–2556.

Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 613, 296-304.

Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, Nakao A, Takatori Y, Arimoto K, i sur. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2008, 13, 278–283.

Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, i sur. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 387, 1356–1364.

Henrichs, Helmut R. HbA1c-Glycated Hemoglobin and Diabetes Mellitus-1st edition. Bremen: UNI-MED, 2009, str. 86-90

Hrvatski zavod za javno zdravstvo-Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab, Izvješće za 2019, 2019, <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno: 25.4.2020.

Hsu P, Ai M, Kanda E, et al. A comparison of glycated albumin and glycosylated hemoglobin for the screening of diabetes mellitus in Taiwan. 2015, 242, 327-333.

Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, i sur. 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.

Kim JK, Park JT, Oh HJ, i sur. Estimating average glucose levels from glycated albumin in patients with end-stage renal disease. *Yonsei Med J*, 2012, 53, 578-586.

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, 163–167.

Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*, 2014, 433, 96-104.

Kong L, Zhu J, Han W, i sur. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol*, 2011, 481, 61–69.

Kostapanos MS, Elisaf MS. High density lipoproteins and type 2 diabetes: Emerging concepts in their relationship. *World J Exp Med*, 2014, 4, 1-6.

Košćak M. Dijagnostička uloga glikoziliranog hemoglobina–HbA1c, 2017, <https://www.bib.irb.hr>, pristupljeno: 8.4.2020.

Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta*, 2002, 324, 61-71.

Lees T, Nassif N, Simpson A, Shad-Kaneez F, i sur. Recent advances in molecular biomarkers for diabetes mellitus: a systematic review. *Biomarkers*, 2017, 22, 604-613.

Liu Y, Gao G, Yang C, i sur. The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*, 2014, 156, 10567–10577.

Liu Y, Minglei M, Li Y i sur. Decreased Serum microRNA-21, microRNA-25, microRNA-146a, and microRNA-181a in Autoimmune Diabetes: Potential Biomarkers for Diagnosis and Possible Involvement in Pathogenesis. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 8406438.

Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial*, 2000, 13, 4–8.

Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11.

Miyabe, Mizuki, i sur. 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. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2019, str. 684–691.

Mjerenje glikiranog hemoglobina i glikiranog albumina u pupčanoj vrpici: procjena kontrolnih pokazatelja glikemije u novorođenčadi - Časopis za perinatologiju – 2020., bioconus.com., pristupljeno: 2.5.2020.

Mook-Kanamori DO, Selim MM, Takiddin AH, i sur. 1,5-Anhydroglucitol in saliva is a noninvasive marker of short-term glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99, E479-E483.

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008, 31, 1473–1478.

Pal D, Dasgupta S, Kundu R, i sur. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*, 2012, 18, 1279-1285.

Sato A. Indicators of glycemic control --hemoglobin A1c (HbA1c), glycated albumin (GA), and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG). *Rinsho Byori*, 2014, 62, 45-52.

Sato, A., Yada, S., Hosoba, E., Kanno, H., & Miura, H. Establishment of glycated albumin unit conversion equation from the standardized value (mmol/mol) to the routinely used value (%). *Annals of Clinical Biochemistry*, 2019, 56, 204–209.

Sebastiani G, Nigi L, Grieco GE, Mancarella F, Ventriglia G, Dotta F. Circulating microRNAs and diabetes mellitus: a novel tool for disease prediction, diagnosis, and staging?. *J Endocrinol Invest*, 2017, 406, 591-610.

Selvin E, Rawlings A, Lutsey P, i sur. Association of 1,5-Anhydroglucitol With Cardiovascular Disease and Mortality. *Diabetes Jan*, 2016, 65, 201-208.

Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Serum triglyceride levels correlated with the rate of change in insulin secretion over two years in prediabetic subjects. *Ann Nutr Metab*, 2014, 641, 38–43.

Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, i sur. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2806–2807.

Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*, 2006, 451, 42–72.

Sun LL, Jiang BG, Li WT, Zou JJ, Shi YQ, Liu ZM. MicroRNA15a positively regulates insulin synthesis by inhibiting uncoupling protein-2 expression. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 911, 94–100.

TLR4-Wikipedia, [https://en.wikipedia.org/wiki/TLR4#cite\\_note-Vaure\\_2014-4](https://en.wikipedia.org/wiki/TLR4#cite_note-Vaure_2014-4), pristupljeno: 1.5.2020

Topić, Primorac, Janković, Štefanović i sur. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb Medicinska naklada, 2018, str.170-175.

Trepanowski, J., Mey, J. & Varady, K. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes*, 2015, 39, 734–741.

Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol*, 2014, 5, 316.

Yamada S, Inaba M, Shidara K, Okada S, Emoto M, Ishimura E i sur. Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci*, 2008, 83, 516–519.

Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, i sur. Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54, 219-232.

Zaharna M. Total Proteins & Albumin Analysis, *Clin. Chem. Lab*, 2009.

## 7. SAŽETAK

Glikirani albumin je marker šećerne bolesti koji se smatra drugim izborom nakon glikiranog hemoglobina. Životni vijek glikiranog albumina je 2-4 tjedna pa nam tako pokazuje ranije komplikacije šećerne bolesti. Uz nove, pouzdane analitičke metode detekcije, kao što je enzimatska metoda, glikirani albumin je dobio sve učestaliju primjenu u laboratorijima. HbA1c kao „zlatni standard“ ne može dati pouzdane rezultate u slučajevima anemija, hemoglobinopatija, pacijenata na dijalizi i gestacijskog dijabetesa. Uvođenjem glikiranog albumina kao pretragu izbora za ta patološka stanja, znatno se poboljšala prevencija komplikacija šećernih bolesti u tih pacijenata. Ostali biomarkeri kao što su 1,5-anhidroglucitol, fetuin-A, razne mikroRNA, trigliceridi, lipoproteini i upalni biljezi, isto pridonose razvitku idealne kombinacije biomarkera za otkriće šećerne bolesti u najranijoj fazi. Međutim, potrebna su još daljnja istraživanja da bi se značajno proširio broj pretraga za probir šećerne bolesti.

## 8. SUMMARY

Glycated albumin is a marker of diabetes that is considered the second choice after glycated hemoglobin. The lifespan of glycated albumin is 2-4 weeks, so it shows us the earlier complications of diabetes. With new, reliable analytical detection methods, such as the enzymatic method, glycated albumin has gained increasing use in laboratories. HbA1c as the "gold standard" cannot give reliable results in cases of anemia, hemoglobinopathy, patients at dialysis and gestational diabetes. The introduction of glycated albumin as a choice for these pathological conditions has significantly improved the prevention of complications of diabetes in these patients. Other biomarkers such as 1,5-anhydroglucitol, fetuin-A, various microRNAs, triglycerides, lipoproteins, and inflammatory markers also contribute to the development of an ideal combination of biomarkers for the detection of diabetes at the earliest stage. However, further research is needed to significantly expand the number of diabetes screening tests.

9.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju  
Opća klinička biokemija  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

## Glikirani albumin – novi biokemijski marker šećerne bolesti

**Petra Dumanić**

### SAŽETAK

Glikirani albumin je marker šećerne bolesti koji se smatra drugim izborom nakon glikiranog hemoglobina. Životni vijek glikiranog albumina je 2-4 tjedna pa nam tako pokazuje ranije komplikacije šećerne bolesti. Uz nove, pouzdane analitičke metode detekcije, kao što je enzimatska metoda, glikirani albumin je dobio sve učestaliju primjenu u laboratorijima. HbA1c kao „zlatni standard“ ne može dati pouzdane rezultate u slučajevima anemija, hemoglobinopatija, pacijenata na dijalizi i gestacijskog dijabetesa. Uvođenjem glikiranog albumina kao pretragu izbora za ta patološka stanja, znatno se poboljšala prevencija komplikacija šećernih bolesti u tih pacijenata. Ostali biomarkeri kao što su 1,5-anhidroglucitol, fetuin-A, razne mikroRNA, trigliceridi, lipoproteini i upalni biljezi, isto pridonose razvitku idealne kombinacije biomarkera za otkriće šećerne bolesti u najranijoj fazi. Međutim, potrebna su još daljnja istraživanja da bi se značajno proširio broj pretraga za probir šećerne bolesti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 35 stranica, 10 grafičkih prikaza, 1 tablica i 56 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: šećerna bolest, glikirani albumin, biomarkeri, glikirani hemoglobin

Mentor: **Dr.sc. Roberta Petlevski**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr.sc. Roberta Petlevski**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*  
**Dr.sc. Anita Somborac Bačura**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*  
**Dr.sc. Ana-Marija Domijan**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: srpanj, 2020.

## Basic documentation card

Diploma thesis

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Medical Biochemistry and Haematology  
General clinical biochemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

### Glycated albumin-new biomarker in diabetes mellitus

Petra Dumanić

#### SUMMARY

Glycated albumin is a marker of diabetes that is considered the second choice after glycated hemoglobin. The lifespan of glycated albumin is 2-4 weeks, so it shows us the earlier complications of diabetes. With new, reliable analytical detection methods, such as the enzymatic method, glycated albumin has gained increasing use in laboratories. HbA1c as the "gold standard" cannot give reliable results in cases of anemia, hemoglobinopathy, patients at dialysis and gestational diabetes. The introduction of glycated albumin as a choice for these pathological conditions has significantly improved the prevention of complications of diabetes in these patients. Other biomarkers such as 1,5-anhydroglucitol, fetuin-A, various microRNAs, triglycerides, lipoproteins, and inflammatory markers also contribute to the development of an ideal combination of biomarkers for the detection of diabetes at the earliest stage. However, further research is needed to significantly expand the number of diabetes screening tests.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 35 pages, 10 figures, 1 table and 56 references. Original is in Croatian language

Keywords: Diabetes mellitus, glycated albumin, biomarker, glycated hemoglobin

Mentor: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Anita Somborac Bačura, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ana-Marija Domijan, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2020.