

1,5-Anhidroglusitolün Diyabetteki Yeri

Role of 1,5 Anhydroglucitol in Diabetes Mellitus

Bariş Sağlam Sezer Uysal Banu Önvural

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Başvuru Tarihi: 20 Ağustos 2014

Kabul Tarihi: 26 Ağustos 2014

ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM) ülkemizde çok sık görülen kronik bir hastalıktır. DM'un tanısı ve glisemik düzeylerin takibinde kan glukozu ölçümlerinin yanısıra HbA1c de kullanılmaktadır. Bununla birlikte HbA1c kısa süreli glisemik düzeyi yansıtamamaktadır. Ayrıca anemi, hemoglobinopati ve kronik böbrek hastalıkları gibi durumlar kullanımını kısıtlamaktadır. 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) yapı olarak glukoz benzeyen bir monosakkarittir. Vücuda esas olarak diyet kaynaklı alınır ve metabolize edilmez. Atılımı idrar ile olmaktadır ve böbreklerden % 99.9 oranında geri emilir. Serum glukoz değerleri, renal glukoz eşiğini aştığında idrar glukozu 1,5-AG'nin geri emilimini baskılar ve 1,5-AG serum düzeyleri azalır. Bu özelliğinden dolayı serum 1,5-AG düzeyleri indirekt olarak vücuttaki hiperglisemi dönemlerini yansıtmaktadır. Kısa süreli glukoz yükseliklerini göstermesi ve demir eksikliği anemisi gibi HbA1c düzeylerini etkileyen durumlardan etkilenmemesi nedeniyle 1,5-AG diyabet tanı ve izleminde yardımcı olabilir.

Anahtar sözcükler: Glikozillenmiş hemoglobin; Diabetes Mellitus; fruktozamin

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a very common chronic disease of our country. In diagnosis of DM and monitoring of glycemic values, besides glucose, HbA1c is also being used. However HbA1c cannot reflect glycemic levels for short term and also, conditions like anemia, hemoglobinopathies and chronic kidney disease restrict its use. 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) is a monosaccharide which structurally resembles glucose. It is mainly taken into the body with foods and cannot be metabolized. It is excreted from the kidneys. 99.9% of it is reabsorbed. When renal threshold for serum glucose is exceeded, the reabsorption of 1,5-AG is inhibited and serum levels decrease. Owing to this property, serum 1,5-AG levels indirectly reflect hyperglycemia periods in the body. Having reflecting short term glucose elevations and not being affected from situations which affect HbA1c results, 1,5-AG can be helpful in diagnosis and monitoring of diabetes.

Key words: Glycated hemoglobins; Diabetes Mellitus; fructosamine

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) çok sık görülen kronik metabolik bir hastalıktır. Fiziksel aktivitede azalma ve artan obezite gibi yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle, günümüzde görülme sıklığı artmıştır (1). Tüm dünyada 2010 yılı itibarıyla 285 milyon kişinin diyabetli olduğu bilinmektedir ve bu sayının 2030 yılında 439

milyon kişiye çıkacağı hesaplanmaktadır (2). Uzamış hipergliseminin diyabet ve komplikasyonları ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, arterioskleroz, mikro ve makroanjyopatiye sebep olduğu bilinmektedir (3, 4). Bu yüzden diyabet komplikasyonları ve ilişkili durumları önlemek için tam glukoz kontrolü gerekmektedir (5).

Son yıllarda glisemik düzeyi belirlemek için çeşitli belirteçler üzerine çalışılmıştır. Bunlardan bazıları "self monitoring blood glucose" (SMBG), HbA1c ve Fruktozamindir. Bu belirteçlerin glisemik düzeyi yansıttıkları zaman aralığı farklıdır. Random glukoz ölçümü o anki durum hakkında bilgi sağlarken, glisemik düzeyin kontrol altında veya dalgalı bir seyir halinde olup olmadığı hakkında bir bilgi sağlamaz. Aksine HbA1c 2-3 aylık, Fruktozamin ise 2-3 haftalık glisemik düzey hakkında bilgi verir. Bu belirteçlerden HbA1c'nin komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 7).

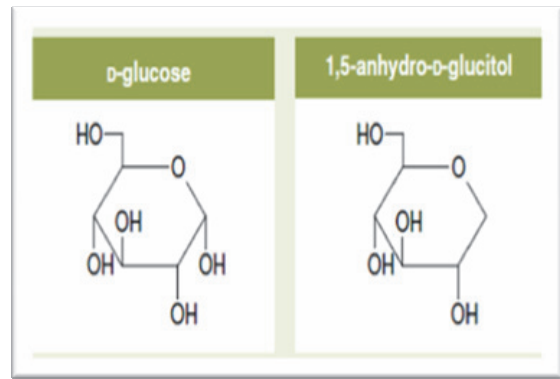
The Diabetes Control and Complications Trial ve The UK Prospective Diabetes Study, düşük HbA1c düzeylerinin diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesini ve ilerlemesini önleyebileceğini bildirmiştir (3, 7). HbA1c glisemik kontrolün belirlenmesinde altın standart olarak kullanılır. Son bilimsel kanıtlar ışığında American Diabetes Association(ADA) ve World Health Organization(WHO) HbA1c'nin diyabet tanı kriteri olarak kullanılmasını önermiştir (8). Bununla birlikte HbA1c'nin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Genetik hemoglobin varyantları (HbS, HbC, ve HbD), anemi, transfüzyon, üremi, alkol alımı ve bazı ilaçlar HbA1c düzeylerinde değişikliğe sebep olabilmektedir (5). HbA1c, 2-3 aylık ortalama glukoz düzeylerini yansıtırken, bu süre zarfındaki postprandiyal hiperglisemi veya hipoglisemik durumlar gibi glukoz düzeyindeki değişimler hakkında bilgi sağlayamamaktadır (9). Ayrıca tedavi modifikasyonu sonrası HbA1c düzeylerindeki değişimin yavaş olmasından dolayı, plazma glukoz düzeylerindeki değişimi hızlı ve anlamlı olarak yansıtan, metabolik olarak stabil olan, düşük biyolojik varyasyon gösteren ve kolay ölçülebilen bir biyobelirtece ihtiyaç duyulmaktadır (10).

Fruktozamin plazmadaki tüm proteinlerin glikasyonunu göstermektedir. Serum protein konsantrasyonundan ve vücuttaki diğer indirgeyici aktivitelerden etkilenebileceği bildirilmiştir (11, 12). Bu eksikliklerin giderilmesine yönelik olarak, üzerinde en çok durulan belirteçler serum 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) ve sadece albumin düzeylerindeki glikasyonu yansıtan gliseralbumin (GA)'dir. Bu

nedenle son zamanlardaki çalışmalar bu iki belirteç üzerinde yoğunlaşmıştır.

1,5-AG'nin Fizyolojisi

1,5-AG, doğal olarak meydana gelen bir monosakarittir ve D-glukozile, C-1 hidroksil grubu hariç, yapısal olarak özdeştir (Şekil 1). Kapalı piran halkalı yapısı metabolik olarak stabil olmasını sağlamaktadır. İlk olarak Polygala Senega adlı bitkide 1888 yılında bulunmuştur. 1972 yılında kandan, 1973 yılında ise BOS'tan elde edilmiştir (13).



Şekil 1. 1,5-AG ile D-glukozun yapısı

Vücuttaki havuzu sürekli olarak 500–1,000 mg düzeyinde korunur. Esas olarak, 4,4 mg/gün olmak üzere, diyet kaynaklı olarak alınır. De novo sentezi, 0,4–0,5 mg/gün olmak üzere, daha nadirdir. Metabolik olarak inert olan bu maddenin vücuttan tek atılım yolu renal yol ile olmaktadır (14). Sağlıklı kişilerde tamamına yakını (%99,9) renal proksimal tubuldeki SGLT (sodyum glukoz kotransporter)-4 tarafından aktif olarak reabsorbe edilir (15).

Glukoz için renal eşik değeri aşıldığında, glukoz ve 1,5-AG geri emilim için yarışır. Bunun sonucu olarak 1,5-AG'nin geri emilimi azalır ve idrara atılır. Serum 1,5-AG düzeyleri 1-3 gün arasında anlamlı olarak düşer. Normal seviyelerine dönmesi ise yaklaşık 2 haftalık bir süreçte olur (15, 16). Bu özelliğinden dolayı diyabetli hastalarda hiperglisemi varlığını göstermek için kullanılır (14, 15, 17).

1,5-AG reabsorbsiyonumanoz, galaktoz ve fruktoz gibi SGLT4 tarafından reabsorbe edilen monosakkaritlerin varlığından etkilenbilir. Günlük süt ürünleri kullanımının 1,5-AG düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (18). Sağlıklı bireyler arasındaki 1,5-AG düzeylerindeki farklılığın günlük süt ürünleri kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada 1,5-AG düzeylerinin cinsiyetler arasında farklı olduğu, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (19). Bu sonuca sebep olarak cinsiyetler arası renal atılım hızının farklı olması gösterilmektedir (20).

İrk ve etnik köken, 1,5-AG düzeylerini etkileyen diğer faktörlerdir. Tip 2 DM'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, Asya ve Afrikalılarda 1,5-AG düzeylerinin beyaz ırka göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (21).

1,5-AG'nin Klinik Uygulamalardaki Yeri

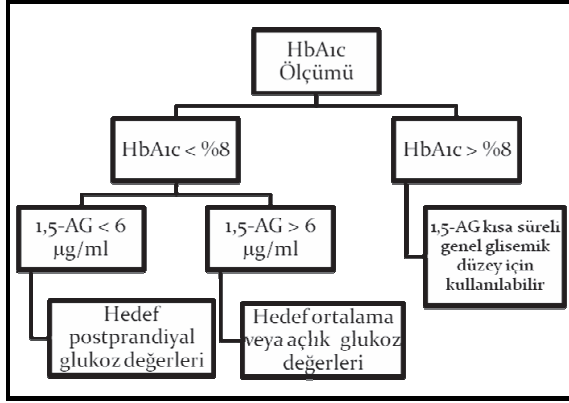
Klinik olarak diyabet gelişmeden önce, erken faz insülin sekresyonu ve periferik dokularda

insülin duyarlılığının azalması sonucunda postprandiyal hiperglisemi gibi metabolik anormallikler görülmeye başlar. Bu yüzden normoglisemi düzeylerine yakın kişilerdeki postprandiyal hiperglisemiyi belirlemek için duyarlı bir belirtece ihtiyaç olduğu bilinmektedir (22). Bu amaçla, bozulmuş glukoz toleransına sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yükleme sonrası glukoz düzeyleri ile 1,5-AG arasında güçlü ters korelasyon saptanırken, HbA1c ile ilişki bulunmamıştır (17). Yine iyi kontrollü DM hastalarında, 1,5-AG düzeylerinin postprandiyal hiperglisemiyi yansıttığı belirtilirken, HbA1c'nin bu dalgalanmayı yakalayamadığı saptanmıştır (Tablo I) (9, 21).

1,5-AG düzeylerinin özellikle HbA1c düzeyleri hedef değer veya yakınında bulunan diyabet hastalarında, günlük glisemik dalgalanmaları yansıttığı düşünülmektedir (24, 25). Dungan ve ark. diyabet hastalarının yönetiminde 1,5-AG ile HbA1c'nin birlikte kullanımını içeren bir algoritma önermiştir (Şekil 2)(9).

Tablo I. 1,5-AG ve HbA1c'nin karşılaştırılması (5)

	1,5-AG	HbA1c
Hiperglisemiye cevap	Reabsorbsiyoninhibisyonu	Hemoglobin glikasyonu
Hiperglisemide düzeyi	Azalı	Artar
Glukoz düzeylerini yansıttığı zaman dilimi	Birkaç gün - hafta	2-3 ay
Gözlenen büyük değişimler	Orta glisemik kontrol (<% 8)	Orta-yüksek hiperglisemi değerleri
Postprandiyalhiperglisemi ile ilişkisi	Yüksek	Düşük
Diyabet tanısı	Uygun değil	Kullanılabilir
DM subtiplerinin tanımlanması	Olası	Yetersiz
Diyabet komplikasyonları ile ilişkisi	Yetersiz	Kullanılabilir
Sınırlılıkları	Gebelik, çok yüksek trigliserid düzeyleri, Kronik KC hast., şiddetli böbrek yetmezliği, kistikfibrozis, gastrektomi	Anemi, hemoglobinopati, transfüzyon, üremi, hemodiyaliz, Kronik KC hastalığı, alkolizm



Şekil 2. 1,5-AG kullanımı için önerilen algoritma

1,5-AG'nin DM Tipleri İle İlişkisi

1,5-AG'nin diyabet tiplerinin ayrılanmasında kullanılabileceğine dair yayımlar mevcuttur. Özellikle Tip 2 diyabetli (T2DM) hastalar ile karşılaştırıldığında fulminant Tip 1 diyabetli (T1DM)'li kişilerde 1,5-AG düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuşken, HbA1c düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (26).

HbA1c \leq %8.0 olan T1DM'li çocuklarda, 1,5-AG düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve T1DM'li kişilerin izlemi ile insülin tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (27, 28).

75g OGTT testinde benzer glukoz değerleri bulunan gebelerin, plazma 1,5-AG düzeylerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın gebelikteki fizyolojik glukoz eşliğindeki değişimin bireyler arasında değişiklik göstermesinden kaynaklandığı belirtilmiştir(29). Bunun aksine Tip 1 diyabetli gebelerde yapılan başka bir çalışmada 1,5-AG düzeylerinin, glisemikdeğişiklikleri göstermesi açısından çok iyi bir belirteç olduğu, HbA1c'nin aksine hiperglisemi ataklarını yakaladığı bildirilmiştir (30). Yine aynı çalışmada gebeliğin 3. Trimesterinde ölçülen 1,5-AG düzeylerinin makrozomi riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

Tedavi İzleminde Kullanımı

Yaklaşık olarak 2 gün ile 2 hafta gibi kısa süreli glisemik düzey hakkında bilgi verdiği için, seri 1,5-AG ölçümlerinin hastaların tedaviye uyumunu ve yanıtını takip etmede

yararlı olabileceği düşünülmektedir. HbA1c düzeyleri \geq %7 olan Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavi sonucu serum 1,5-AG düzeylerinin 2 hafta içinde anlamlı olarak yükseldiği saptanırken, HbA1c düzeylerinde 4 haftaya kadar herhangi bir değişiklik olmamıştır (10).

Böbrek ve Karaciğer Fonksiyonları ile İlişkisi

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) evre 4-5, renal tubulerasidoz ve üremi gibi durumlarda 1,5-AG düzeylerinin kullanımında sınırlamaların olduğunu bildiren yayımlar mevcut olsa da (31-33), diyabete bağlı olarak en sık görülen böbrek yetmezliği olan evre 1-3 KBY'de kullanımında sakınca olmadığı, bu hastalıklarda açlık glukozu ve HbA1c ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde hipersplenizm nedeniyle eritrosit yaşam süresi kısalır. Buna bağlı olarak HbA1c düzeylerinin düşük olabileceği gösterilmiştir (34). Ayrıca karaciğer sirozu olan hastalarda serum 1,5-AG düzeylerinin, glukoz değerlerinden bağımsız olarak düşük olduğu bildirilmiştir(35,36). Bu düşüklüğün, 1,5-AG'nin karaciğerdeki de novo sentezinin azalması ve karaciğer hastalığına sekonder bozulan renal tubuler fonksiyon nedeniyle oluştuğunu bildiren yayımlar mevcuttur (36).

1,5-AG'nin DM Komplikasyonları ile İlişkisi

Postprandiyalhiperglisemi, diyabetli kişilerdeki kardiyovasküler hastalıklar sonucu oluşan morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (37, 38). Ayrıca bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde postprandiyal hiperglisemi kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu arttırmaktadır (37, 39).

Orta düzeyde kontrollü hiperglisemisi olan T2DM'li hastalarda retinopati ile 1,5-AG'nin yakın bir ilişkide olduğu saptanmıştır(40). 1,5-AG düzeylerinin KBY'si olmayan hastalardaki albuminüri ile ilişkili olduğunu gösteren yayımlar mevcut olsa da (41), albuminüri ve diyabetik nefropatininglukoz değerlerindeki fluktuasyonlardan daha çok kan basıncı gibi diğer faktörlerden etkilendiği, 1,5-AG düzey-

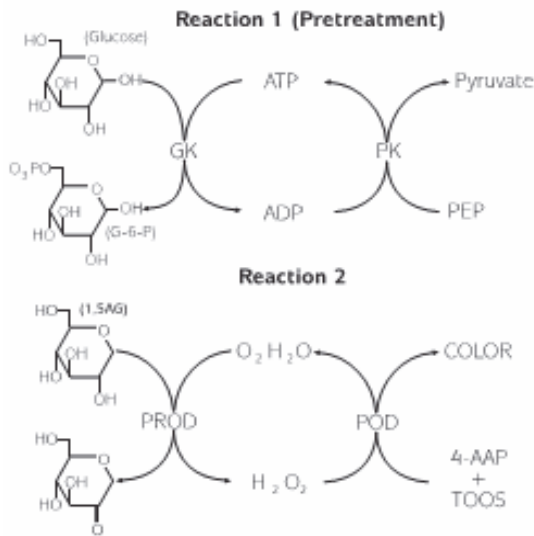
lerinin bu komplikasyonlar ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki içinde olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (5).

Diyabeti olan ve olmayan erkeklerde 1,5-AG düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde kullanışlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (42). Ohira ve ark. yaptıkları çalışmada, tedavi rejimi uygulanan T2DM'li kişilerde damar sertliğini gösteren indeks ile 1,5-AG düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (43).

1,5-AG'nin Ölçüm Yöntemleri

1,5-AG serum, plazma ve idrarda ölçülebilir. Kan örnekleri 2-8°C'de 7 gün, 22°C'de 5 gün ve -80°C'de ise uzun süre stabildir (Glycomark, www.glycomark.com). Kan 1,5-AG düzeyleri enzimatik kit, ELISA, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC/MS) ve yüksek performans likit kromatografisi(HPLC) ile ölçülebilir (44).

Enzimatik kolorimetrik testte 2 aşamalı endpoint metod kullanılır. İlk aşamada numune birinci reaktif (glukokinaz, pirüvatkinaz, fosfoenol pirüvat) ile inkübe edilir ve numunedeki glukoz, glukoz-6-P'a döner. İkinci reaktifteki piranozoksidad enzimi 1,5-AG'yi okside eder ve hidrojen peroksit oluşur. Peroksidad enzimi ise bu bileşikten renkli ürünleri oluşturur (Şekil 3) (45).



Şekil 3. 1,5-AG enzimatik ölçüm reaksiyonu

Sonuç olarak;HbA1c, 2-3 ay gibi uzun süreli glukoz değerlerini yansıtırken, bu süreç içerisinde meydana gelen ve diyabet komplikasyonlarına sebep olabilecek kısa süreli glukoz piklerini yansıtamamaktadır. 2 gün - 2 hafta arasında oluşan hiperglisemik süreçleri yakalaması açısından 1,5-AG, HbA1c' ye yardımcı olabilecek bir biyobelirteçtir. Demir eksikliği anemisi gibi HbA1c düzeylerini etkileyen durumlarda 1,5-AG'nin kullanımı avantajlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kato A, Kunimatsu T, Yamashita Y, Adachi I, Takeshita K, Ishikawa F. Protective effects of dietary 1,5-anhydro-D-glucitol as a blood glucose regulator in diabetes and metabolic syndrome. *J Agric Food Chem.* 2013 Jan 23; 61(3): 611-7.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan; 87(1): 4-14.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12; 321(7258): 405-12.
5. Kim WJ, Park C-Y. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. *Endocrine.* 2013 Feb; 43(1): 33-40.
6. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001 Sep 12; 286(10): 1195-200.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30; 329(14): 977-86.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011 Jan; 34 Suppl 1: S62-9.
9. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn.* 2008 Jan; 8(1): 9-19.
10. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gauttelle T, et al. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care.* 2004 Aug; 27(8): 1859-65.
11. Van Diejen-Visser MP, Seynaeve C, Brombacher PJ. Influence of variations in albumin or total-protein concentration on serum fructosamine concentration. *Clin Chem.* 1986 Aug; 32(8): 1610.

12. Schleicher ED, Mayer R, Wagner EM, Gerbitz KD. Is serum fructosamine assay specific for determination of glycated serum protein? *Clin Chem.* 1988 Feb; 34(2): 320-3.
13. Servo C, Pitkänen E. Variation in polyol levels in cerebrospinal fluid and serum in diabetic patients. *Diabetologia.* 1975 Dec; 11(6): 575-80.
14. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, Minoda S, Shinohara T, Moromizato H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol.* 1992 Aug; 263(2 Pt 1): E268-75.
15. Yamanouchi T, Shinohara T, Ogata N, Tachibana Y, Akaoka I, Miyashita H. Common reabsorption system of 1,5-anhydro-D-glucitol, fructose, and mannose in rat renal tubule. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Aug 29; 1291(1): 89-95.
16. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol.* 2009 Jul; 3(4): 743-7.
17. Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994 Oct; 24 Suppl: S261-8.
18. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Habitual intake of dairy products influences serum 1,5-anhydroglucitol levels independently of plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract.* Elsevier Ireland Ltd; 2010 Oct; 90(1): 122-5.
19. Wang Y, Zhang YL, Lei CH. A study on the association of serum 1,5-anhydroglucitol levels and the hyperglycaemic excursions as measured by continuous glucose monitoring system among people with type 2 diabetes in China. 2012; (November 2011): 357-62.
20. Nowatzke W, Sarno MJ, Birch NC, Stickle DF, Eden T, Cole TG. Evaluation of an assay for serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer. *Clin Chim Acta.* 2004 Dec; 350(1-2): 201-9.
21. Herman WH, Dungan KM, Wolffenbittel BHR, Buse JB, Fahrbach JL, Jiang H, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94(5): 1689-94.
22. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 Sep; 104(6): 787-94.
23. Buse JB, Freeman JLR, Edelman S V, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther.* 2003 Jan; 5(3): 355-63.
24. Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, Arai K, Morishima T, Kawamori R, et al. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1995 Aug; 18(8): 1156-9.
25. Yamanouchi T, Inoue T, Ogata E, Kashiwabara A, Ogata N, Sekino N, et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Sci (Lond).* 2001 Sep; 101(3): 227-33.
26. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Kasayama S, Imagawa A, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with fulminant type 1 diabetes are lower than those in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2010 Oct; 43(15): 1265-7.
27. Nguyen TM, Rodriguez LM, Mason KJ, Heptulla RA. Serum 1,5-anhydroglucitol (Glycomark) levels in children with and without type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2007 Aug; 8(4): 214-9.
28. Moses AC, Raskin P, Khutoryansky N. Does serum 1,5-anhydroglucitol establish a relationship between improvements in HbA1c and postprandial glucose excursions? Supportive evidence utilizing the differential effects between biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine. *Diabet Med.* 2008 Feb; 25(2): 200-5.
29. Kilpatrick ES, Keevilt BG, Richmond KL, Newland P, Addison GM. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentrations are influenced by variations in the renal threshold for glucose. *Diabet Med.* 1999 Jun; 16(6): 496-9.
30. Nowak N, Skupien J, Cyganek K, Matejko B, Malecki MT. 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2013 Feb 2; 7-11.
31. Kim WJ, Park C-Y, Lee K-B, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care.* 2012 Feb 1; 35(2): 281-6.
32. Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron.* 1992 Jan; 61(2): 181-6.
33. Fujisawa T, Ikegami H, Tsutsui T, Kawaguchi Y, Ueda H, Shintani M, et al. Renal tubular function affects glycosuria-related urinary excretion of 1,5-anhydroglucitol. *Diabetes Care.* 1999 May; 22(5): 863-4.
34. Cacciatore L, Cozzolino G, Giardina MG, De Marco F, Sacca L, Esposito P, et al. Abnormalities of glucose metabolism induced by liver cirrhosis and glycosylated hemoglobin levels in chronic liver disease. *Diabetes Res.* 1988 Apr; 7(4): 185-8.
35. Yamagishi S, Ohta M. Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels in liver cirrhosis. *Acta Diabetol.* 1998 Apr; 35(1): 65-6.
36. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Toya D, Tanaka N, et al. 1,5-Anhydroglucitol levels are low irrespective of plasma glucose levels in patients with chronic liver disease. 2011; (January 1995): 121-5.
37. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* 1999 Aug 21; 354(9179): 617-21.

38. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med.* 2004 Oct 25; 164(19): 2090-5.
39. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999 Jun; 22(6): 920-4.
40. Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2012 Sep; 29(9): 1184-90.
41. Selvin E, Francis LMA, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, et al. Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care.* 2011 Apr; 34(4): 960-7.
42. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T. Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: an 11-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Atherosclerosis.* 2011 Jun; 216(2): 477-83.
43. Ohira M, Endo K, Oyama T, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. *Metabolism.* 2011 Jan; 60(1): 78-85.
44. Onorato JM, Langish RA, Shipkova PA, Sanders M, Wang J, Kwagh J, et al. A novel method for the determination of 1,5-anhydroglucitol, a glycemic marker, in human urine utilizing hydrophilic interaction liquid chromatography/MS(3). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 Oct 1; 873(2): 144-50.
45. Selvin E, Rynders GP, Steffes MW. Comparison of two assays for serum 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta.* 2011 Apr 11; 412(9-10): 793-5.

Yazışma adresi:

Barış Sağlam
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel: 0232 412 4401
Faks: 0232 4124439
E-posta: barissaglam86@gmail.com
