REVIEW ARTICLE

Beyond HbA1c: Complementary Biomarkers and Emerging Technologies for Precision Glycemic Assessment in Diabetes

Hadis Musavi[1]
Fateme Moslemi[2]
Farima Bahmani[3]
Abbas Khonakdar-Tarsi[4]

[1] Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] MSc in Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[3] Laboratory Specialist, Immunogenetics Research Center, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Associate Professor, Department of Biochemistry, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received July 11, 2026; Accepted September 18, 2026)

Abstract

Glycated hemoglobin (HbA1c) is a key clinical measure of long-term glycemic control and the risk of diabetes-related complications. However, its interpretation can be affected by changes in red blood cell lifespan, hemoglobinopathies, and other clinical conditions, and it does not directly reflect short-term glucose fluctuations or episodes of hypoglycemia and hyperglycemia. This review evaluates complementary biomarkers and emerging technologies for glycemic monitoring, focusing on their biochemical characteristics, temporal windows of glycemic assessment, measurement methods, advantages, limitations, and clinical applications. Fructosamine, glycated albumin (GA), and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) are reviewed as complementary biomarkers alongside continuous glucose monitoring (CGM)-derived metrics, including time in range (TIR) and glycemic variability. 1,5-Anhydroglucitol primarily reflects recent glycemic excursions over approximately 1-2 weeks, whereas fructosamine reflects glycemic control over approximately 2-4 weeks and GA over approximately 2-3 weeks. In contrast, HbA1c reflects glycemic exposure over approximately 8-12 weeks, with glucose levels during the preceding weeks contributing more substantially to the measured value. Together, these complementary assessment periods provide information on glycemic patterns across different time scales and may support treatment adjustment. Emerging approaches, including advanced glycation-related biomarkers, wearable and noninvasive sensors, microneedle-based technologies, and artificial intelligence applications for glycemic data analysis, are also reviewed as potential strategies for more precise and comprehensive glycemic assessment. These approaches may help identify discordance between average glycemia and day-to-day glucose patterns. Integrating HbA1c with complementary biomarkers and CGM-derived metrics may provide a more comprehensive assessment of glycemic status across different time scales and support treatment adjustment and personalized diabetes management.

Keywords: diabetes mellitus, glycated hemoglobin (HbA1c), complementary glycemic biomarkers, fructosamine, glycated albumin, 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), continuous glucose monitoring (CGM), time in range (TIR), glycemic variability, precision glycemic assessment

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 257-271 (Persian).

Corresponding Author: Abbas Khonakdar-Tarsi - Department of Clinical Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: khonakdarab@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه مهر سال ۱۴۰۵ (۲۷۱-۲۵۷)

فراتر از HbA1c: بیومارکرهای مکمل و فناوری‌های نوظهور برای ارزیابی دقیق کنترل گلیسمی در دیابت

حدیث موسوی[۱]
فاطمه مسلمی[۲]
فریما بهمنی[۳]
عباس خنکدار طارسی[۴]

چکیده

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) یکی از شاخص‌های اصلی بالینی برای ارزیابی کنترل بلندمدت گلیسمی و خطر عوارض مرتبط با دیابت است. بااین‌حال، تفسیر آن تحت تأثیر تغییرات طول عمر گلبول‌های قرمز، هموگلوبینوپاتی‌ها و سایر شرایط بالینی قرار گیرد و نوسانات کوتاه‌مدت گلوکز یا اپیزودهای هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی را به‌طور مستقیم نشان نمی‌دهد. این مقاله مروری به بررسی بیومارکرهای مکمل و فناوری‌های نوین پایش گلیسمی، با تأکید بر ویژگی‌های بیوشیمیایی، پنجره زمانی بازتاب گلیسمی، روش‌های اندازه‌گیری، مزایا، محدودیت‌ها و کاربردهای بالینی آن‌ها می‌پردازد. فروکتوزآمین، آلبومین گلیکوزیله (GA) و ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول (1,5-AG) به‌عنوان بیومارکرهای مکمل، در کنار شاخص‌های حاصل از پایش مداوم گلوکز (CGM)، زمان در محدوده هدف (TIR) و تغییرپذیری گلیسمی بررسی شدند. ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول عمدتاً نوسانات و افزایش‌های اخیر گلیسمی طی حدود ۱ تا ۲ هفته را منعکس می‌کند، درحالی‌که فروکتوزآمین اطلاعاتی درباره کنترل گلیسمی طی حدود ۲ تا ۴ هفته و GA طی حدود ۲ تا ۳ هفته ارائه می‌دهد. در مقابل، HbA1c مواجهه با گلوکز طی حدود ۸ تا ۱۲ هفته را نشان می‌دهد و مقادیر گلوکز در هفته‌های اخیر سهم بیشتری در مقدار نهایی آن دارد. این پنجره‌های زمانی مکمل می‌توانند اطلاعاتی در بازه‌های مختلف برای ارزیابی الگوهای گلیسمی و تنظیم درمان فراهم کنند. همچنین، بیومارکرهای مرتبط با گلیکاسیون پیشرفته، حسگرهای پوشیدنی و غیرتهاجمی، سامانه‌های مبتنی بر میکرونیدل(Microneedle) و کاربرد هوش مصنوعی در تحلیل داده‌های گلیسمی به‌عنوان رویکردهای نوظهور برای پایش دقیق‌تر بررسی شدند. این رویکردها به شناسایی تفاوت میان میانگین گلیسمی و الگوهای روزانه گلوکز نیز کمک کنند. ادغام HbA1c با بیومارکرهای مکمل و شاخص‌های حاصل از CGM می‌تواند ارزیابی جامع‌تری از وضعیت گلیسمی در بازه‌های زمانی مختلف فراهم کرده و اطلاعات بیشتری برای تنظیم درمان و مدیریت فردمحور دیابت ارائه دهد.

واژه های کلیدی: دیابت؛ هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)؛ بیومارکرهای مکمل کنترل گلیسمی؛ فروکتوزآمین؛ آلبومین گلیکوزیله؛ ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول (1,5-AG)؛ پایش مداوم گلوکز (CGM)؛ زمان در محدوده هدف (TIR)؛ تغییرپذیری گلیسمی؛ ارزیابی دقیق کنترل گلیسمی.

مولف مسئول: عباس خنکدار –ساری، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **E-mail:** khonakdarab@gmail.com

۱. استادیار، گروه آموزشی بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۳. کارشناس آزمایشگاه، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴.. دانشیار، گروه آموزشی بیوشیمی و ژنتیک، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۴/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۴/۲۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۶/۲۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک مزمن در جهان است که با هیپرگلیسمی ناشی از اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو مشخص می‌شود. افزایش شیوع دیابت در دهه‌های اخیر به یکی از مهم‌ترین چالش‌های نظام‌های سلامت تبدیل شده است و با افزایش خطر عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار، بار اقتصادی و اجتماعی قابل‌توجهی بر جوامع تحمیل می‌کند(۱، ۲). ازاین‌رو، پایش دقیق و مستمر وضعیت گلیسمی و ارزیابی کنترل قند خون، نقش اساسی در پیشگیری از عوارض، ارزیابی پاسخ به درمان و بهینه‌سازی مدیریت دیابت دارد(۱).

برای ارزیابی کنترل گلیسمی، استفاده از شاخص‌ها و بیومارکرهای مناسب اهمیت ویژه‌ای دارد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) یکی از شاخص‌های اصلی بالینی برای ارزیابی کنترل گلیسمی و خطر عوارض دیابت است و مواجهه با گلوکز طی حدود ۸ تا ۱۲ هفته گذشته را منعکس می‌کند. HbA1c علاوه بر نقش تثبیت‌شده در پایش درمان، جایگاه شناخته‌شده‌ای در تشخیص دیابت دارد(۱، ۳). بااین‌حال، تغییرات طول عمر گلبول‌های قرمز، کم‌خونی‌ها، هموگلوبینوپاتی‌ها، بیماری مزمن کلیوی، بارداری و برخی شرایط بالینی یا درمان‌های دارویی می‌توانند بر تفسیر HbA1c اثر بگذارند(۴). همچنین، HbA1c اطلاعات مستقیمی درباره نوسانات کوتاه‌مدت گلوکز، اپیزودهای هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی و الگوهای روزانه گلوکز ارائه نمی‌دهد و بیماران با مقادیر مشابه HbA1c ممکن است پروفایل‌های گلیسمی متفاوتی داشته باشند(۵، ۶).

این محدودیت‌ها، ضرورت استفاده از بیومارکرهای مکمل و سایر ابزارهای ارزیابی گلیسمی را مطرح می‌کنند. فروکتوزآمین، آلبومین گلیکوزیله (GA) و ۱،۵–آنهیدروگلوسیتول (1,5-AG) می‌توانند اطلاعاتی درباره وضعیت گلیسمی در بازه‌های زمانی کوتاه‌تر فراهم کنند و در شرایطی که تفسیر HbA1c با محدودیت مواجه است، ارزیابی وضعیت گلیسمی را تکمیل کنند(۷، ۸). 1,5-AG عمدتاً تغییرات گلیسمی اخیر طی حدود ۱ تا ۲ هفته را منعکس می‌کند، درحالی‌که فروکتوزآمین و GA اطلاعاتی درباره کنترل گلیسمی طی حدود ۲ تا ۴ هفته ارائه می‌دهند. در مقابل، HbA1c مواجهه با گلوکز طی حدود ۸ تا ۱۲ هفته گذشته را نشان می‌دهد(۹). در نتیجه، این شاخص‌ها می‌توانند اطلاعاتی در بازه‌های زمانی متفاوت فراهم کنند و در کنار یکدیگر به ارزیابی جامع‌تر وضعیت گلیسمی و تصمیم‌گیری درباره تنظیم کوتاه‌مدت درمان کمک کنند، بدون آنکه لزوماً جایگزین یکدیگر باشند. علاوه بر بیومارکرهای خونی، توسعه فناوری‌های پایش مداوم گلوکز (Continuous Glucose Monitoring; CGM) و شاخص‌هایی مانند زمان در محدوده هدف (Time in Range; TIR) و تغییرپذیری گلیسمی، امکان ارزیابی پویاتر الگوهای گلوکز، هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی را فراهم کرده است(۱، ۱۰). این ابزارها در کنار HbA1c می‌توانند اطلاعاتی درباره الگوهای روزانه و نوسانات گلوکز ارائه دهند که از طریق HbA1c به‌تنهایی قابل دستیابی نیست. همچنین، بیومارکرهای نوظهور و فناوری‌های جدید، از جمله حسگرهای پوشیدنی و غیرتهاجمی، سامانه‌های مبتنی بر میکرونیدل(Microneedle) و تحلیل داده‌ها با استفاده از هوش مصنوعی، در حال توسعه هستند و ممکن است در آینده اطلاعات تکمیلی برای ارزیابی فردمحور وضعیت متابولیک فراهم کنند(۵، ۱۱).

بر این اساس، این مقاله به بررسی جایگاه و محدودیت‌های HbA1c، بیومارکرهای مکمل شامل فروکتوزآمین، GA و 1,5-AG ، شاخص‌های حاصل از CGM و تغییرپذیری گلیسمی، و همچنین بیومارکرها و فناوری‌های نوظهور می‌پردازد. هدف این مطالعه، بررسی ظرفیت این ابزارها برای تکمیل ارزیابی گلیسمی و حمایت از مدیریت فردمحور دیابت، با توجه به کاربردهای بالینی، محدودیت‌ها و نیازهای موجود برای اعتبارسنجی و استانداردسازی است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

روش‌شناسی جست‌وجوی منابع

به‌منظور شناسایی و بررسی شواهد علمی مرتبط با بیومارکرها و فناوری‌های مورد استفاده در ارزیابی کنترل گلیسمی، جست‌وجوی منابع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. راهبرد جست‌وجو با استفاده از ترکیبی از اصطلاحات MeSH و کلیدواژه‌های مرتبط، شامل *HbA1c*، *glycemic control*، *fructosamine*، *glycated albumin*، 1,5-Anhydroglucitol، *continuous glucose monitoring*، *glycemic variability*، *advanced glycation end products*، *metabolomics*، *wearable sensors*، *microneedles* و *artificial intelligence* طراحی شد. معیارهای ورود شامل مطالعات انسانی، مطالعات اصلی، مقالات مروری و منابع مرتبط با ارزیابی کنترل گلیسمی، بیومارکرهای مکمل، پایش مداوم گلوکز و فناوری‌های نوظهور بود. مطالعات غیرمرتبط با موضوع، گزارش‌های تکراری، مقالات فاقد اطلاعات کافی و مطالعات غیرانسانی که ارتباط مستقیمی با هدف مقاله نداشتند، از بررسی نهایی حذف شدند.

هموگلوبین گلیکوزیله: مبانی، کاربردهای بالینی و محدودیت‌ها

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، محصول گلیکاسیون غیرآنزیمی هموگلوبین است که در آن گلوکز پلاسما به‌صورت کووالانسی به هموگلوبین متصل می‌شود. این واکنش عمدتاً در انتهای N زنجیره β-گلوبین و بر روی والین رخ می دهد و پس از تشکیل Schiff base و بازآرایی آمادوری، به کتوآمین پایدار HbA1cتبدیل می‌شود. این فرآیند نمونه‌ای از واکنش میلارد درون گلبول قرمز بوده و به دلیل غیرقابل برگشت بودن، HbA1c را به شاخصی از مواجهه تجمعی با گلوکز تبدیل می‌کند(۱۲).

از آن‌جا که طول عمر متوسط گلبول قرمز حدود ۱۲۰روز است، HbA1c میانگین گلوکز ۸ تا ۱۲ هفته گذشته را منعکس می‌کند، هرچند این میانگین خطی نبوده و به دلیل توزیع سنی گلبول‌های قرمز، سهم بیشتری به گلوکز ۳۰ تا ۶۰ روز اخیر اختصاص دارد(۸،۹). همچنین رابطه HbA1c و گلوکز ذاتاً غیرخطی است و تفاوت در میانگین سن گلبول قرمز می‌تواند مستقل از گلوکز، مقادیر HbA1c را تغییر دهد(۱۳).

اندازه‌گیری HbA1c با روش‌هایی مانند HPLC تبادل یونی، الکتروفورز موئینه، Immunoassay، کروماتوگرافی تمایلی بورونات و روش‌های آنزیمی انجام می‌شود(۱۴). اگرچه استانداردسازی توسط IFCC و NGSP تکرارپذیری نتایج را بهبود داده است، تفاوت بین روش‌ها و چالش‌های هارمونیزاسیون همچنان باقی است(۱۵). افزون بر این، واریانت‌های هموگلوبین HbS، HbC، HbE، افزایش HbF و شرایطی مانند کاربامیلاسیون در نارسایی کلیه می‌توانند موجب خطای تحلیلی شوند(۱۶، ۱۷).

HbA1c شاخصی پایدار، غیرناشتا و قابل تکرار برای ارزیابی کنترل طولانی‌مدت گلیسمی است و امکان پایش درمان را بدون وابستگی به زمان نمونه‌گیری فراهم می‌کند. ارتباط قوی آن با عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار و نقش پیش‌بینی‌کننده آن در مطالعات بزرگ، همراه با استانداردسازی بین‌المللی، ارزش بالینی این شاخص را تثبیت کرده است(۱۲، ۱۴، ۱۸).

با این حال،HbA1c محدودیت‌هایی نیز دارد. تغییر طول عمر گلبول قرمز در همولیز، کم‌خونی، بارداری و بیماری مزمن کلیه می‌تواند موجب افزایش یا کاهش کاذب آن شود(۱۹، ۲۰). همچنین این شاخص قادر به نمایش نوسانات گلیسمی، هیپوگلیسمی و تغییرات کوتاه‌مدت نیست؛ بنابراین بیماران با HbA1c مشابه ممکن است الگوهای گلوکزی کاملاً متفاوتی داشته باشند(۲۱). علاوه بر این، عوامل قومی، ژنتیکی و سایر عوامل غیرگلیسمی نیز می‌توانند مستقل از غلظت گلوکز بر HbA1c اثر بگذارند(۲۲).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

در عمل بالینی، HbA1c همچنان معیار اصلی تشخیص دیابت (≤۶/۵ درصد) و پایش کنترل گلیسمی محسوب می‌شود، اما تفسیر آن باید با در نظر گرفتن شرایط فردی انجام گیرد و در کنار شاخص‌هایی مانند CGM، TIR و فروکتوزامین به‌کار رود. در شرایط خاص نیز استفاده از رویکرد چندپارامتری برای کاهش خطا و بهبود تصمیم‌گیری درمانی توصیه می‌شود(۲۵- ۲۳).

۵- ۱- آنهیدروگلوسیتول: ویژگی‌های بیوشیمیایی، کاربردهای بالینی و محدودیت‌ها

1,5-آنهیدروگلوسیتول (1,5-AG) یک مونوساکارید شش‌کربنه با ساختاری مشابه گلوکز است که از نظر متابولیکی تقریباً غیرفعال بوده و عمدتاً از رژیم غذایی تأمین می‌شود. این مولکول پس از جذب روده‌ای در بدن توزیع شده و به دلیل نبود مسیر قابل‌توجه برای سنتز یا تخریب، در شرایط فیزیولوژیک پایدار باقی می‌ماند. بازجذب آن در توبول پروگزیمال کلیه از طریق ناقل‌های مرتبط با گلوکز انجام می‌شود، اما در هیپرگلیسمی به علت رقابت با گلوکز برای بازجذب، دفع ادراری آن افزایش یافته و سطح سرمی آن کاهش می‌یابد. ازاین‌رو، 1,5-AG به عنوان شاخصی حساس برای ارزیابی نوسانات کوتاه‌مدت گلوکز و به‌ویژه هیپرگلیسمی پس از غذا شناخته می‌شود(۲۶، ۲۷).

پنجره زمانی 1,5-AG حدود ۱ تا ۲ هفته است و نیمه‌عمر آن نیز تقریباً یک تا دو هفته گزارش شده است. پس از بهبود کنترل گلیسمی، غلظت آن طی چند هفته به‌تدریج به سطح تعادل بازمی‌گردد؛ بنابراین، این شاخص از نظر زمانی بین اندازه‌گیری لحظه‌ای گلوکز و HbA1cقرار می‌گیرد و برای شناسایی هیپرگلیسمی‌های گذرا و نوسانات پس از غذا ارزشمند است(۲۸).

اندازه‌گیری 1,5-AG در سرم، پلاسما و بزاق امکان‌پذیر است. روش‌های LC-MS/MS از دقت و اختصاصیت بالایی برخوردارند، اما به دلیل هزینه و نیاز به تجهیزات پیشرفته، عمدتاً در پژوهش‌ها استفاده می‌شوند. در مقابل، کیت‌های آنزیمی مانند GlycoMark و Determiner-L برای کاربردهای بالینی توسعه یافته‌اند، هرچند اختلاف کالیبراسیون و نبود استانداردسازی جهانی همچنان از چالش‌های اصلی است. در نمونه بزاق نیز LC-MS دقت بالاتری نسبت به روش‌های آنزیمی دارد که ممکن است تحت تأثیر موادی مانند گالاکتوز قرار گیرند(۲۹، ۳۰).

مهم‌ترین مزیت 1,5-AG نسبت به HbA1c، حساسیت بالای آن به تغییرات کوتاه‌مدت گلوکز و هیپرگلیسمی پس از غذا است. این شاخص می‌تواند بیمارانی را که با وجود HbA1cنسبتاً طبیعی، دچار نوسانات شدید قند خون هستند شناسایی کند. همچنین برخلاف HbA1c، تحت تأثیر طول عمر گلبول قرمز یا واریانت‌های هموگلوبین قرار نمی‌گیرد و در بیماران مبتلا به نارسایی خفیف تا متوسط کلیه نیز تا حد زیادی قابل اعتماد است. افزون بر این، همبستگی مناسب آن با شاخص‌های CGM مانند TIR و TITR، ارزش آن را در ارزیابی دقیق‌تر کنترل گلیسمی نشان داده است(۳۱، ۳۲).

با وجود این مزایا، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد. مصرف مهارکننده‌های SGLT2 با افزایش دفع ادراری گلوکز، موجب کاهش شدید 1,5-AG شده و تفسیر آن را غیرقابل اعتماد می‌کند. هم‌چنین بیماری مزمن و پیشرفته کلیه، بیماری‌های کبدی، بارداری، برخی داروها، تفاوت‌های نژادی، جنسیتی و رژیم غذایی می‌توانند مستقل از وضعیت گلیسمی بر سطح آن اثر بگذارند. نبود استانداردسازی جهانی نیز از دیگر محدودیت‌های مهم این شاخص است(۳۳، ۳۴).

1,5-AG به‌عنوان یک بیومارکر مکمل در غربالگری دیابت، پایش پاسخ به درمان و ارزیابی خطر عوارض میکرووواسکولار مانند رتینوپاتی و نفروپاتی کاربرد دارد. کاهش سطح آن با افزایش خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی، کلیوی و مرگ‌ومیر همراه است و می‌تواند بیماران پرخطر را حتی در شرایط HbA1cکنترل‌شده شناسایی کند. همچنین در دیابت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

بارداری و شرایطی که تغییرات متابولیک سریع رخ می‌دهد، نسبت به HbA1c ارزش تشخیصی بیشتری داشته و استفاده هم‌زمان آن با سایر شاخص‌های گلیسمی می‌تواند دقت ارزیابی را افزایش دهد(۳۵).

فروکتوزآمین: ویژگی‌های بیوشیمیایی، کاربردهای بالینی و محدودیت‌ها

فروکتوزامین‌ها (1-Amino-1-deoxyfructose) محصولات پایدار گلیکاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها هستند که در اثر اتصال گلوکز به گروه‌های آمینی آزاد، به‌ویژه گروه آمینی N- ترمینال، تشکیل می‌شوند(۳۶). این فرآیند با تشکیل باز شیف (Schiff base) آغاز شده و پس از بازآرایی آمادوری(Amadori rearrangement) به کتوآمین‌های پایدار یا فروکتوزامین منجر می‌شود. این واکنش که به‌عنوان واکنش میلارد (Maillard reaction) شناخته می‌شود، اساس بسیاری از تغییرات پس از ترجمه پروتئین‌ها است. از آنجا که آلبومین فراوان‌ترین پروتئین سرم (۳/۵ تا ۵ گرم در دسی‌لیتر) است، بخش عمده فروکتوزامین سرم را آلبومین گلیکوزیله تشکیل می‌دهد، هرچند گلوبولین‌ها و لیپوپروتئین‌ها نیز در این فرآیند مشارکت دارند. بنابراین، فروکتوزامین شاخصی از گلیکاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌های سرم، به‌ویژه آلبومین، محسوب می‌شود(۸).

فروکتوزامین میانگین گلوکز خون طی ۲ تا ۴ هفته گذشته را منعکس می‌کند و به دلیل پاسخ سریع‌تر نسبت به HbA1c، برای ارزیابی تغییرات اخیر کنترل گلیسمی و وضعیت متابولیک بیمار مناسب است(۱).

اندازه‌گیری فروکتوزامین معمولاً با روش رنگ‌سنجی و بر پایه توانایی احیاکنندگی کتوآمین‌ها انجام می‌شود. رایج‌ترین روش، آزمون نیتروبلو تترازولیوم (NBT) است که در محیط قلیایی، فروکتوزامین را به تولید فورمازان رنگی واداشته و شدت رنگ حاصل به‌صورت اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری می‌شود(۷). با این حال، دقت این روش تحت تأثیر عواملی مانند دما، مواد احیاکننده‌ای نظیر اسید آسکوربیک (ویتامینC) و بیلی‌روبین قرار می‌گیرد و نبود استانداردسازی کامل بین آزمایشگاه‌ها همچنان از محدودیت‌های تحلیلی آن است(۷، ۳۷).

فروکتوزامین به‌عنوان جایگزین یا مکمل HbA1c، به‌ویژه در شرایطی که اندازه‌گیری HbA1c قابل اعتماد نباشد، اهمیت دارد. برخلاف HbA1c، این شاخص تحت تأثیر هموگلوبینوپاتی‌ها، از جمله بیماری سلول داسی‌شکل و تالاسمی، قرار نمی‌گیرد و در شرایطی مانند کم‌خونی‌های همولیتیک، کمبود آهن، ویتامین B12 یا فولات و نیز بارداری که طول عمر گلبول قرمز تغییر می‌کند، ارزیابی دقیق‌تری از کنترل گلیسمی کوتاه‌مدت ارائه می‌دهد. همچنین به دلیل بازتاب سریع‌تر تغییرات قند خون، در بررسی پاسخ به تغییرات درمانی، از جمله تنظیم رژیم انسولین یا سایر داروهای کاهنده قند خون، دارای مزیت است(۷).

مهم‌ترین محدودیت فروکتوزامین، وابستگی آن به غلظت و متابولیسم پروتئین‌های سرم است؛ ازاین‌رو در سیروز کبدی، سندرم نفروتیک، انتروپاتی‌های دفع کننده پروتئین (Protein-losing enteropathy)، سوءتغذیه و به‌ویژه در آلبومین کمتر از ۳ گرم در دسی‌لیتر، قابلیت تفسیر آن کاهش می‌یابد. اگرچه گزارش آلبومین گلیکوزیله به‌صورت درصدی این محدودیت را تا حدی کاهش می‌دهد، افزایش پروتئین‌های غیرآلبومینی مانند ایمونوگلوبولین‌ها در میلوما یا گاموپاتی‌های پلی‌کلونال همچنان می‌تواند موجب خطا شود. علاوه بر این، ویتامینC ، بیلی‌روبین و تغییرات دمایی نیز از عوامل مداخله‌گر مهم در سنجش آزمایشگاهی هستند(۷، ۳۷).

فروکتوزامین در پایش کوتاه‌مدت کنترل گلیسمی، به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت ناپایدار یا کنترل‌نشده، و نیز ارزیابی پاسخ به درمان کاربرد بالینی مهمی دارد(۷). همچنین در مواردی که HbA1c به دلیل اختلالات هموگلوبین یا تغییر طول عمر گلبول قرمز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

قابل اعتماد نباشد، می‌تواند به‌عنوان شاخص جایگزین یا مکمل استفاده شود(۳۸). افزون بر این، شواهدی مانند نتایج مطالعه ARIC نشان داده‌اند که سطوح بالاتر فروکتوزامین با افزایش خطر رتینوپاتی دیابتی، بیماری مزمن کلیه و حوادث قلبی‌عروقی، حتی پس از تعدیل بر اساس HbA1c، ارتباط دارد(۳۹). با وجود این، تاکنون هیچ دستورالعمل بالینی معتبری، استفاده از فروکتوزامین را برای تشخیص قطعی دیابت یا پیش‌دیابت توصیه نکرده است(۷).

آلبومین گلیکوزیله: ویژگی‌های بیوشیمیایی، کاربردهای بالینی و محدودیت‌ها

آلبومین، فراوان‌ترین پروتئین پلاسما با نیمه‌عمری حدود ۲۱ روز، به دلیل غلظت بالا و وجود تعداد زیادی باقی‌مانده لیزین و آرژنین، مستعد گلیکاسیون غیرآنزیمی است. در این فرآیند، گلوکز به گروه‌های آمینی آزاد آلبومین متصل شده و پس از تشکیل باز شیف (Schiff base) و بازآرایی آمادوری (Amadori rearrangement)، فرآورده‌های گلیکوزیله پایدار ایجاد می‌شوند. آلبومین گلیکوزیله ;Glycated Albumin (GA) که به‌صورت نسبت آلبومین گلیکوزیله به کل آلبومین سرم گزارش می‌شود، شاخصی از گلیکاسیون پروتئین‌های سرم و به‌ویژه آلبومین است(۴۰).

به دلیل نیمه‌عمر کوتاه‌تر آلبومین نسبت به هموگلوبین، GA میانگین غلظت گلوکز خون طی ۲ تا ۳ هفته گذشته را منعکس می‌کند و نسبت به HbA1c در ارزیابی تغییرات کوتاه‌مدت کنترل گلیسمی حساس‌تر است؛ ازاین‌رو، تغییرات سریع قند خون را زودتر آشکار می‌سازد(۴۱).

اندازه‌گیری GA با روش‌هایی مانند کروماتوگرافی تمایلی، کروماتوگرافی تبادل یونی، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)، آزمون‌های ایمونوشیمیایی نظیر ELISAو RIA و نیز روش‌های آنزیمی انجام می‌شود. روش‌های آنزیمی با بهبود دقت، تکرارپذیری و سهولت اجرا، کاربرد بالینی GA را افزایش داده‌اند، هرچند تفاوت روش‌های اندازه‌گیری و نبود استانداردسازی کامل بین آزمایشگاه‌ها همچنان موجب اختلاف در نتایج و مقادیر مرجع می‌شود(۴۲، ۴۳).

GA به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای پایش کنترل گلیسمی، نسبت به فروکتوزامین اختصاصی‌تر است؛ زیرا برخلاف فروکتوزامین که مجموع پروتئین‌های گلیکوزیله سرم را اندازه‌گیری می‌کند، GA به‌طور اختصاصی گلیکاسیون آلبومین را می‌سنجد. با توجه به اینکه آلبومین حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد فروکتوزامین سرم را تشکیل می‌دهد، GA نمایانگر بخش عمده این شاخص است(۴۴). همچنین، برخلاف HbA1c، تحت تأثیر تغییرات طول عمر گلبول‌های قرمز قرار نمی‌گیرد و در شرایطی که HbA1c از دقت کافی برخوردار نیست، ارزش بالینی بالایی دارد(۴۱، ۴۴).

اگرچه GA به‌صورت درصدی از کل آلبومین گزارش می‌شود و کمتر تحت تأثیر غلظت مطلق آلبومین قرار می‌گیرد، تغییرات متابولیسم آلبومین می‌تواند نتایج آن را تحت تأثیر قرار دهند. کاهش سنتز یا افزایش تخریب آلبومین در اختلالات تیروئید، سیروز کبدی و سندرم نفروتیک ممکن است موجب تغییر مقادیر GA شود؛ به‌طوری‌که سطح آن در کم‌کاری تیروئید و بیماری‌های کبدی افزایش و در پرکاری تیروئید و سندرم نفروتیک کاهش می‌یابد(۴۵). علاوه بر این، سن، شاخص توده بدنی (BMI)، التهاب مزمن، مصرف سیگار، هیپرتری‌گلیسریدمی و تفاوت‌های نژادی نیز بر غلظتGA اثرگذار هستند و باید هنگام تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرند(۴۵).

GA در پایش کوتاه‌مدت کنترل گلیسمی، ارزیابی پاسخ به مداخلات درمانی و بررسی اثربخشی تغییر رژیم دارویی یا انسولین کاربرد دارد(۴۱). همچنین در بیمارانی که HbA1c به دلیل تغییر طول عمر گلبول قرمز یا اختلالات هموگلوبین قابل اعتماد نیست، به‌عنوان یک شاخص جایگزین یا مکمل استفاده می‌شود و به دلیل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

حساسیت بیشتر به نوسانات کوتاه‌مدت گلوکز، در پایش بیماران مبتلا به دیابت ناپایدار ارزش بالینی قابل توجهی دارد(۴۱، ۴۴).

پایش مداوم گلوکز: شاخص‌ها، کاربردهای بالینی و نقش آن در ارزیابی کنترل گلیسمی

پایش مداوم گلوکز (Continuous Glucose Monitoring; CGM) طی دهه اخیر به یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌های مدیریت دیابت تبدیل شده است. برخلاف روش‌های سنتی که تنها اطلاعاتی مقطعی از قند خون ارائه می‌کنند، CGM با استفاده از حسگر زیرجلدی، فرستنده و گیرنده یا تلفن هوشمند، غلظت گلوکز مایع بین‌بافتی را به‌طور شبانه‌روزی و معمولاً هر ۱ تا ۵ دقیقه ثبت می‌کند. این سامانه علاوه بر نمایش مقدار فعلی گلوکز، روند و سرعت تغییرات آن را نیز نشان داده و امکان شناسایی دقیق‌تر هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی، بهبود کنترل گلیسمی و کاهش بار درمانی بیماران را فراهم می‌سازد. دقت نسل‌های جدید CGM نیز به‌طور قابل توجهی افزایش یافته و بسیاری از دستگاه‌ها دارای مقدار MARD کمتر از ۱۰ درصد هستند که کاربرد گسترده بالینی آن ها را ممکن ساخته است(۱۰، ۴۶).

مهم‌ترین شاخص حاصل از CGM، Time in Range (TIR) است که درصد زمان قرارگیری گلوکز در محدوده هدف (۷۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای اغلب بزرگسالان مبتلا به دیابت) را نشان می‌دهد و توصیه می‌شود حداقل ۷۰ درصد زمان در این محدوده سپری شود. افزایش TIR با کاهش خطر عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار همراه بوده و هر ۱۰ درصد افزایش آن تقریباً معادل کاهش ۰٫۵ تا ۰٫۸ درصدی HbA1c است. شاخص Time Above Range (TAR) مدت قرارگیری در هیپرگلیسمی را در دو سطح ۱۸۱–۲۵۰ و بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش می‌کند و افزایش آن با خطر بیشتر رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری‌های قلبی‌عروقی همراه است. در مقابل، Time Below Range (TBR) میزان هیپوگلیسمی را در سطوح کمتر از ۷۰ و کمتر از ۵۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ارزیابی می‌کند و بر اساس اجماع بین‌المللی، TBR کمتر از ۷۰ و کمتر از ۵۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باید به‌ترتیب کمتر از ۴ و ۱ درصد کل زمان باشد(۱۰).

شاخص مهم دیگر، Glucose Management Indicator (GMI) است که از میانگین گلوکز ثبت‌شده توسط CGM محاسبه شده و برآوردی از HbA1c مورد انتظار ارائه می‌دهد. این شاخص به‌ویژه در شرایطی که HbA1c تحت تأثیر کم‌خونی، هموگلوبینوپاتی، بیماری کلیوی یا تغییر طول عمر گلبول قرمز قرار می‌گیرد، ارزش بالینی ویژه‌ای دارد. امروزه CGM در کنار HbA1c به‌عنوان یک ابزار مکمل برای ارزیابی الگوهای گلیسمی، هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی و زمان سپری‌شده در محدوده هدف به‌کار می‌رود، زیرا HbA1c عمدتاً میانگین مواجهه با گلوکز را نشان می‌دهد و اطلاعات مستقیمی درباره نوسانات گلوکز، هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی و زمان سپری‌شده در محدوده هدف ارائه نمی‌کند.. همچنین آلبومین گلیکوزیله (GA) که کنترل گلیسمی ۲ تا ۴ هفته اخیر را منعکس می‌کند، نسبت به HbA1c پاسخ سریع‌تری به تغییرات درمانی دارد. ازاین‌رو، استفاده هم‌زمان از HbA1c، GA و داده‌های CGM به‌عنوان رویکردی جامع برای ارزیابی کنترل گلیسمی بیماران مبتلا به دیابت توصیه می‌شود(۶، ۴۷).

نوسانات گلیسمی: شاخص‌ها، اهمیت بالینی و کاربرد آن ها در مدیریت دیابت

نوسانات گلیسمی (Glycemic Variability; GV) به دامنه، فراوانی و الگوی تغییرات غلظت گلوکز در طول زمان گفته می‌شود و یکی از ابعاد مهم کنترل متابولیک در بیماران دیابتی است. اگرچه HbA1c میانگین قند خون طی ۲ تا ۳ ماه گذشته را نشان می‌دهد، اما اطلاعاتی درباره نوسانات روزانه گلوکز،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی‌های گذرا ارائه نمی‌کند؛ ازاین‌رو، دو بیمار با HbA1c مشابه ممکن است الگوهای گلوکزی کاملاً متفاوتی داشته باشند. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش GV با استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش خطر هیپوگلیسمی و عوارض عروقی دیابت ارتباط داشته و ممکن است مستقل از میانگین گلوکز در ایجاد آسیب‌های مزمن نقش داشته باشد(۴۸، ۴۹).

با توسعه فناوری CGM ، ارزیابی دقیق GV امکان‌پذیر شده و شاخص‌های متعددی برای سنجش آن معرفی شده‌اند. انحراف معیار (SD) میزان پراکندگی مقادیر گلوکز پیرامون میانگین را نشان می‌دهد، اما به میانگین گلوکز وابسته است. در مقابل، ضریب تغییرات (Coefficient of Variation; CV) که از تقسیم SD بر میانگین گلوکز و ضرب در ۱۰۰ به دست می‌آید، مستقل از میانگین بوده و امروزه مهم‌ترین شاخص ارزیابی GV محسوب می‌شود. CV ارتباط نزدیکی با خطر هیپوگلیسمی دارد و بر اساس اجماع بین‌المللی، مقدار کمتر از ۳۶ درصد نشان‌دهنده پایداری مناسب گلوکز و خطر پایین هیپوگلیسمی است(۵۰).

از دیگر شاخص‌های مهم، Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE) است که میانگین دامنه نوسانات عمده گلوکز را محاسبه کرده و بر تغییرات شدید و از نظر بالینی مهم تمرکز دارد. همچنین Mean of Daily Differences (MODD) برای ارزیابی نوسانات بین‌روزی و تفاوت مقادیر گلوکز در زمان‌های مشابه طی روزهای متوالی به‌کار می‌رود. اگرچه این شاخص‌ها اطلاعات ارزشمندی درباره الگوهای تغییرات گلوکز ارائه می‌کنند، در عمل بالینی، CV و SD به دلیل سادگی محاسبه و تفسیر، بیشترین کاربرد را دارند(۴۸).

تقریباً تمامی شاخص‌های GV بر پایه داده‌های CGM محاسبه می‌شوند. علاوه بر این، برخی بیومارکرهای کوتاه‌مدت، به‌ویژه 1,5-AG، با نوسانات گلوکز ارتباط دارند. کاهش 1,5-AG نشان‌دهنده وقوع مکرر هیپرگلیسمی بالاتر از آستانه کلیوی بوده و با افزایش MAGE و CV همبستگی دارد. بنابراین، استفاده هم‌زمان از داده‌های CGM و اندازه‌گیری 1,5-AG می‌تواند تصویری دقیق‌تر از کیفیت واقعی کنترل گلیسمی ارائه دهد. در مجموع، GV مکمل HbA1c است و ارزیابی آن نقش مهمی در مدیریت نوین دیابت، کاهش خطر هیپوگلیسمی و پیشگیری از عوارض مزمن بیماری دارد(۵۱).

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

با وجود نقش مهم HbA1c در ارزیابی کنترل گلیسمی، محدودیت آن در انعکاس نوسانات کوتاه‌مدت گلوکز و تأثیرپذیری از برخی شرایط بالینی، توجه به بیومارکرهای مکمل و فناوری‌های نوین را افزایش داده است. بیومارکرهای نوظهور می‌توانند علاوه بر اطلاعات مربوط به وضعیت گلیسمی، اطلاعاتی درباره گلیکاسیون، التهاب، استرس اکسیداتیو، آسیب عروقی و اختلالات متابولیک فراهم کنند. از مهم‌ترین این نشانگرها می‌توان به محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs)، گیرنده محلول آن‌ها (sRAGE)، CD59 گلیکوزیله (gCD59)، Glycated ApoB و نشانگرهای متابولومیک اشاره کرد. AGEs در شرایط هیپرگلیسمی مزمن تجمع می‌یابند و از طریق برهم‌کنش با RAGE می‌توانند مسیرهای التهابی و اکسیداتیو، از جمله NF-κB و MAPK، را فعال کنند و با عوارض میکروواسکولار و قلبی‌عروقی دیابت ارتباط داشته باشند. sRAGE نیز به‌عنوان شکل محلول گیرنده RAGE، به‌عنوان یک نشانگر بالقوه برای ارزیابی خطر عوارض دیابت مورد بررسی قرار گرفته است(۵۲، ۵۳). gCD59 با افزایش گلوکز ارتباط دارد و به‌ویژه در دیابت بارداری نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است(۵۴). Glycated ApoB نیز به‌عنوان نشانگری بالقوه مرتبط با تغییرات لیپوپروتئینی و خطر آترواسکلروز مورد مطالعه قرار گرفته است(۵۵).

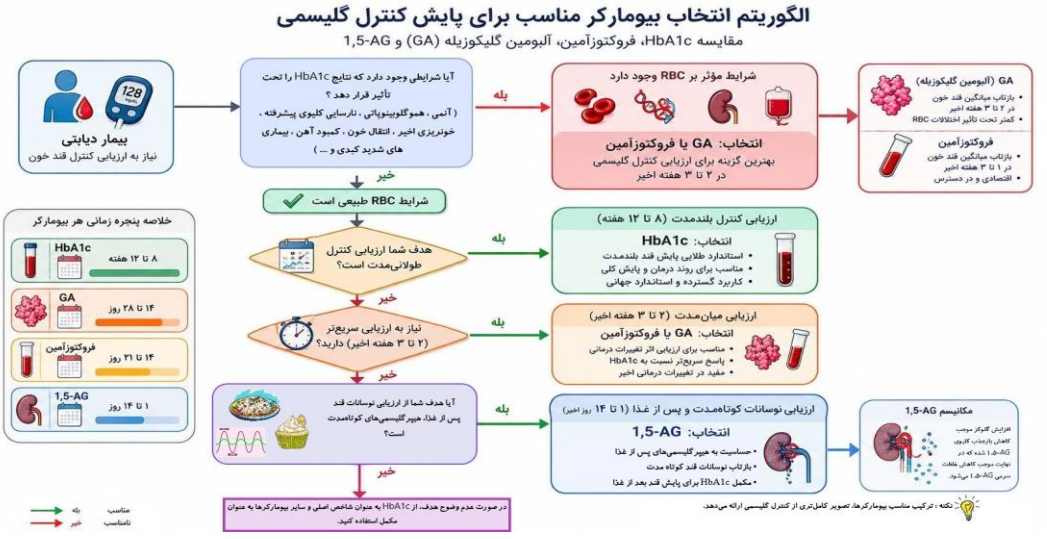
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

متابولومیکس با شناسایی تغییرات متابولیت‌هایی مانند BCAAs، AAAs، آسیل کارنیتین‌ها، α-Hydroxybutyrate و 2-Aminoadipic acid، ظرفیت بالقوه‌ای برای شناسایی الگوهای مرتبط با مقاومت به انسولین و خطر دیابت نوع ۲ دارد(۵۶). برخی عوامل متابولیک مانند منیزیم نیز در ارتباط با کنترل گلوکز و دیابت بارداری بررسی شده‌اند(۵۷، ۵۸). بااین‌حال، کاربرد بالینی این نشانگرها همچنان به مطالعات اعتبارسنجی، استانداردسازی روش‌های اندازه‌گیری و تعیین ارزش افزوده بالینی آن‌ها نیاز دارد.

در حوزه فناوری، حسگرهای پوشیدنی و انعطاف‌پذیر، روش‌های پایش غیرتهاجمی یا کم‌تهاجمی، سامانه‌های میکروفلوئیدیک و یونتوفورز، ظرفیت توسعه روش‌های پایش مداوم برخی شاخص‌های متابولیک را نشان داده‌اند(۵۹). سامانه‌های مبتنی بر microneedle نیز با دسترسی به مایع میان‌بافتی می‌توانند در توسعه روش‌های کم‌تهاجمی پایش گلوکز نقش داشته باشند؛ بااین‌حال، زیست‌سازگاری، پایداری حسگر، کالیبراسیون، تکرارپذیری و اعتبارسنجی بالینی از چالش‌های مهم پیش از کاربرد گسترده این فناوری‌ها هستند(۶۰).

هوش مصنوعی و یادگیری ماشین با تحلیل داده‌های CGM می‌توانند در شناسایی الگوهای پیچیده گلیسمی و پیش‌بینی احتمالی هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی و پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرند(۶۱، ۶۲). بااین‌حال، کیفیت داده‌ها، اعتبارسنجی خارجی، تفسیرپذیری مدل‌ها و قابلیت تعمیم آن‌ها از ملاحظات مهم برای انتقال این روش‌ها به کاربرد بالینی است. همچنین، حسگرهای چندنشانگری و چندحالته با اندازه‌گیری هم زمان گلوکز، لاکتات، الکترولیت‌ها، pH و دمای پوست، ظرفیت بالقوه‌ای برای ارائه تصویری جامع‌تر از وضعیت متابولیک دارند(۶۳، ۶۴).

در مجموع، آینده ارزیابی کنترل گلیسمی احتمالاً به سمت رویکردی چندپارامتری و فردمحور حرکت خواهد کرد که در آن HbA1c ، بیومارکرهای مکمل، CGM، TIR، تغییرپذیری گلیسمی و فناوری‌های هوشمند در کنار یکدیگر به کار گرفته می‌شوند. در این رویکرد، فناوری‌ها و بیومارکرهای نوظهور باید در درجه نخست به‌عنوان ابزارهای تکمیلی برای افزایش دقت و عمق ارزیابی گلیسمی در نظر گرفته شوند، نه جایگزین قطعی HbA1c. پیش از استفاده گسترده از این ابزارها، انجام مطالعات بیشتر برای اعتبارسنجی، استانداردسازی، ارزیابی هزینه–اثربخشی و تعیین ارزش افزوده بالینی آن‌ها ضروری است.



تصویر شماره۱: الگوریتم بالینی برای انتخاب بیومارکرهای مناسب گلیسمی بر اساس ویژگی‌های بیمار و اهداف پایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

جدول شماره ۱: مقایسه بیومارکرها و شاخص‌های اصلی پایش گلیسمی

بیومارکر / شاخص	پنجره زمانی ارزیابی	آنچه اندازه‌گیری می‌کند	مزایا (Advantages)	معایب، محدودیت‌ها و تداخلات (Disadvantages & Confounders)	کاربرد بالینی ارجح
HbA1c	حدود ۸–۱۲ هفته (۲–۳ ماه)؛ با وزن بیشتر برای هفته‌های اخیر	میانگین مواجهه با گلوکز طی چند ماه اخیر	استاندارد شده، در دسترس و دارای ارتباط قوی با خطر عوارض مزمن؛ مناسب برای ارزیابی روند بلندمدت	تحت تأثیر تغییر طول عمر RBC، کم‌خونی، همولیز، هموگلوبینوپاتی‌ها، HbF بالا و برخی شرایط کلیوی؛ نوسانات کوتاه‌مدت و اپیزودهای هیپوگلیسمی/هیپرگلیسمی را مستقیماً نشان نمی‌دهد	پایش بلندمدت کنترل گلیسمی و تشخیص دیابت در شرایط مناسب
1,5-AG	حدود ۱–۲ هفته	افزایش‌های اخیر و گذرای گلوکز، به‌ویژه هیپرگلیسمی پس از غذا	حساس به تغییرات کوتاه‌مدت و گذرای گلوکز؛ مکمل HbA1c برای ارزیابی گلیسمی اخیر	وابسته به عملکرد کلیه و آستانه کلیوی گلوکز؛ تحت تأثیر قابل توجه مهارکننده‌های SGLT2، محدودیت استانداردسازی و تفسیر در برخی شرایط	ارزیابی هیپرگلیسمی‌های گذرا و کوتاه‌مدت به‌عنوان مکمل HbA1c
Fructosamine	حدود ۲–۴ هفته	پروتئین‌های سرمی گلیکوزیله، عمدتاً آلبومین	تغییرات گلیسمی را سریع‌تر از HbA1c منعکس می‌کند؛ وابستگی کمتری به طول عمر RBC دارد	تحت تأثیر غلظت و متابولیسم پروتئین‌های سرم، بیماری کبدی، سندرم نفروتیک، سوءتغذیه و از دست‌دادن پروتئین؛ تداخل برخی مواد در روش‌های آزمایشگاهی؛ استانداردسازی محدودتر	ارزیابی تغییرات کوتاه‌مدت درمان و شرایطی که HbA1c قابل اتکا نیست
GA (Glycated Albumin)	حدود ۲–۳ هفته	نسبت آلبومین گلیکوزیله به آلبومین تام	بازتاب سریع‌تر تغییرات گلیسمی؛ مستقل از طول عمر RBC؛ اختصاصی‌تر از فروکتوزآمین برای گلیکاسیون آلبومین	تحت تأثیر اختلالات متابولیسم آلبومین، بیماری کبدی، سندرم نفروتیک و برخی عوامل فردی و متابولیک؛ محدودیت استانداردسازی بین روش‌ها	ارزیابی کوتاه‌مدت تا میان‌مدت کنترل گلیسمی، به‌ویژه در شرایطی که HbA1c محدودیت دارد
CGM / TIR	پایش پیوسته؛ معمولاً درصد زمان در طی چند روز تا چند هفته	CGM: گلوکز مایع بینابینی؛ TIR: تحلیل داده محدوده‌هدف	ارائه الگوی زمانی گلوکز؛ شناسایی هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی و نوسانات؛ امکان ارزیابی TIR، TBR، TAR و تغییرپذیری گلیسمی؛ کمک به تصمیم‌گیری فردمحور	نیازمند حسگر و دسترسی مناسب؛ دقت وابسته به دستگاه و شرایط استفاده؛ اختلاف احتمالی گلوکز بین مایع بینابینی و خون؛ نیازمند تفسیر صحیح داده‌ها	مدیریت فردمحور، شناسایی هیپوگلیسمی/هیپرگلیسمی و ارزیابی الگوهای گلیسمی و TIR

HbA1c: Glycated Hemoglobin؛ هموگلوبین گلیکوزیله ، RBC: Red Blood Cell؛ گلبول قرمز ، HbF: Fetal Hemoglobin ؛ هموگلوبین جنینی ، 1,5-AG: 1,5-Anhydroglucitol؛ ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول، GA: Glycated Albumin؛ آلبومین گلیکوزیله ، CGM: Continuous Glucose Monitoring؛ پایش مداوم گلوکز ، TIR: Time in Range؛ زمان در محدوده هدف ، TAR: Time Above Range؛ زمان بالاتر از محدوده هدف ، TBR: Time Below Range؛ زمان پایین‌تر از محدوده هدف، GMI: Glucose Management Indicator، شاخص مدیریت گلوکز برآوردشده از داده‌های CGM که معادل HbA1c آزمایشگاهی نیست؛ MARD: Mean Absolute Relative Difference، میانگین اختلاف نسبی مطلق و یکی از شاخص‌های عملکرد تحلیلی حسگرهای CGM ؛ CV: Coefficient of Variation؛ ضریب تغییرات، یکی از شاخص‌های تغییرپذیری گلوکز؛ SGLT2: Sodium–Glucose Cotransporter 2 ، ناقل سدیم–گلوکز نوع ۲.

محدوده هدف متداول TIR برای بسیاری از بزرگسالان مبتلا به دیابت ۷۰–۱۸۰ mg/dL است. بیومارکرهای مکمل در این جدول جایگزین HbA1c یا CGMدر تمام شرایط بالینی نیستند و انتخاب آن‌ها باید بر اساس شرایط بیمار و عوامل مداخله‌گر انجام شود.

References

1- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care 2023;47(Suppl 1):S111-S125 PMID: 38078586.

2- Federation ID. IDF Diabetes Atlas 2021. International Diabetes Federation. 2021

3- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl 1):S20-S42 PMID: 38078589.

4- Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. J Gen Intern Med 2014;29(2):388-394 PMID: 24002631.

5- Chowdhury JR, Peringeth K, Ganguly A, Necesario SRS, Hsieh WC, Ra Y, etal. Glycated hemoglobin (HbA1c) and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

biofluid-based diagnosis in diabetes: A comprehensive review. Journal of Electroanalytical Chemistry 2024;963:118301.

6- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, etal. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2018;41(11):2275-2280 PMID: 30224348.

7- Gounden V, Anastasopoulou C, Zubair M, Jialal I. Clinical Utility of Fructosamine and Glycated Albumin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2025 PMID: 29262081.

8- Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. J Diabetes Sci Technol 2008;2(6):1114-1121 PMID: 19885300.

9- Dungan KM. 1, 5-anhydroglucitol (GlycoMark™) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. Expert Rev Mol Diagn 2008;8(1):9-19 PMID: 18088226.

10- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, etal. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019;42(8):1593-1603 PMID: 31177185.

11- Montaser E, Shah VN. Prediction of incident diabetic retinopathy in adults with type 1 diabetes using machine learning approach: an exploratory study. J Diabetes Sci Technol 2026;20(3):743-750 PMID: 39465559.

12- Tashkandi M. Revisiting HbA1c in type 2 diabetes: strengths, pitfalls, and emerging alternatives. Glob J Basic Sci 2025;1(10):1-8.

13- Kameyama M, Takeuchi S, Ishii S. Steady-state relationship between average glucose, HbA1c and RBC lifespan. J Theor Biol 2018;447:111-117 PMID: 29559230.

14- English E, Lenters-Westra E. HbA1c method performance: the great success story of global standardization. Crit Rev Clin Lab Sci 2018;55(6):408-419 PMID: 30001673.

15- Gillery P. HbA1c and biomarkers of diabetes mellitus in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: ten years after. Clin Chem Lab Med 2023;61(5):861-872 PMID: 36239682.

16- Zechmeister B, Erden T, Kreutzig B, Weber M, Joly P, Erdmann J, etal. Analytical interference of 33 different hemoglobin variants on HbA1c measurements comparing high-performance liquid chromatography with whole blood enzymatic assay: a multi-center study. Clin Chim Acta 2022;531:145-151 PMID: 35378091.

17- Mitchai M, Suwansaksri N, Seanseeha S, Saenboonsiri J, Kraitree P, Piyapromdee J, etal. Misleading HbA1c measurement in diabetic patients with hemoglobin variants. Med Sci 2021;9(2):43 PMID: 34200315.

18- Musavi H, Mahdiannasser M, Shamshirian A, Azizi S. A Survey on the association of glycosylated hemoglobin A1C and hyperlipidemia in patients with type 2 diabetes. Archives of Medical Laboratory Sciences 2018;4(1):9-14.

19- Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA1c: a review of non-glycaemic variables. J Clin Pathol 2019;72(1):12-19 PMID: 30361394.

20- Kaiafa G, Veneti S, Polychronopoulos G, Pilalas D, Daios S, Kanellos I, etal. Is HbA1c an ideal biomarker of well-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

controlled diabetes? Postgrad Med J 2021;97(1148):380-383 PMID: 32913038.

21- Zhang W, Liu Y, Sun B, Shen Y, Li M, Peng L, etal. Improved HbA1c and reduced glycaemic variability after 1-year intermittent use of flash glucose monitoring. Sci Rep 2021;11(1):23950 PMID: 34907285.

22- Alaqeel A, Gomez R, Chalew SA. Glucose-independent racial disparity in HbA1c is evident at onset of type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2022;36(8):108229 PMID: 35821186.

23- Lenters-Westra E, Fokkert M, Kilpatrick ES, Schleicher E, Pilla S, English E, etal. Managing discordance between HbA1c and glucose management indicator. Diabet Med 2025;42(6):e70023 PMID: 40123266.

24- Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, etal. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. J Diabetes Sci Technol 2019;13(4):614-626.

25- Dehghan S, Mohammadianamiri F, Yazdani S, Musavi H, Bouzari SZ, Mesbah S, etal. Can Glycosylated Hemoglobin and Fasting Blood Sugar Replace Glucose Challenge Test in Screening for Gestational Diabetes? 2023;11(3):132-137.

26- Lundholm MD, Emanuele MA, Ashraf A, Nadeem S. Applications and pitfalls of hemoglobin A1C and alternative methods of glycemic monitoring. J Diabetes Complications 2020;34(8):107585 PMID: 32553575.

27- Xu H, Pan J, Chen Q. The progress of clinical research on the detection of 1, 5-anhydroglucitol in diabetes and its complications. Front Endocrinol 2024;15:1383483 PMID: 38803475.

28- Su H, Ni J, Lu J, Lu W, Zhu W, Wang Y, etal. 1, 5-Anhydroglucitol and Time in Range as Complementary Markers for Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2026;42(3):e70152 PMID: 41791794.

29- Jian C, Zhao A, Ma X, Ge K, Lu W, Zhu W, etal. Diabetes Screening: Detection and Application of Saliva 1, 5-Anhydroglucitol by Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(6):1759-1769 PMID: 32170297.

30- Selvin E, Warren B, He X, Sacks DB, Saenger AK. Establishment of community-based reference intervals for fructosamine, glycated albumin, and 1, 5-anhydroglucitol. Clin Chem 2018;64(5):843-850 PMID: 29436378.

31- Su H, Ni J, Peng D, He X, Lu W, Zhu W, etal. Association of time in tight range and 1, 5-anhydroglucitol in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2025;27(9):4772-4781 PMID: 40490419.

32- Ku KC, Zhong J, Song E, Fong CHY, Lam KSL, Xu A, etal. Clinical utility of glycated albumin and 1, 5-anhydroglucitol in the screening and prediction of diabetes: A multi-center study. World Journal of Diabetes 2025;16(4):102867 PMID: 40236844.

33- Mendes N, Tavares Ribeiro R, Serrano F. Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol 2018;38(6):762-769 PMID: 29620435.

34- Bai Y, Yang R, Song Y, Wang Y. Serum 1, 5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019;127(04):220-225 PMID: 29270924.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

35- Peabody J, Paculdo D, Acelajado MC, Burgon T, Dahlen JR. Finding the clinical utility of 1, 5-anhydroglucitol among primary care practitioners. J Clin Transl Endocrinol 2020;20:100224 PMID: 32368501.

36- Vigneswaran G, Guna K, Subhathra S, Sibi K. Fructosamine: an essential biomarker in the diabetes landscape. International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives 2024;15(3):71-75.

37- Salih SI. New Biomarkers in Diagnosis of Diabetes Mellitus: A Review. Karbala Journal of Pharmaceutical Sciences 2025;16(27):69.

38- Mohammed MG, Alsiddig NA, Hag LAI. Use of Fructosamine for Glycemic Monitoring in Patients With Sickle Cell Disease and Diabetes: A Systematic Review. Cureus 2025;17(7):e89130 PMID: 40895994.

39- Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, etal. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(4):279-288 PMID: 24703046.

40- Rathore R, Sonwane BP, Jagadeeshaprasad M, Kahar S, Santhakumari B, Unnikrishnan A, etal. Glycation of glucose sensitive lysine residues K36, K438 and K549 of albumin is associated with prediabetes. J Proteomic 2019;208:103481 PMID: 31394310.

41- Zendjabil M. Glycated albumin. Clin Chim Acta 2020;502:240-244 PMID: 31734145.

42- Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, etal. Review of methods for detecting glycemic disorders. Diabetes Res Clin Pract 2020;165:108233 PMID: 32497744.

43- Desouza CV, Holcomb RG, Rosenstock J, Frias JP, Hsia SH, Klein EJ, etal. Results of a study comparing glycated albumin to other glycemic indices. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(3):677-687 PMID: 31650161.

44- Chume FC, Schiavenin LG, Freitas PAC, Pimentel AL, Camargo JL. The usefulness of glycated albumin in patients with diabetes and renal disease: a scoping review. J Lab Precis Med 2022;7:12.

45- Rescalli A, Varoni EM, Cellesi F, Cerveri P. Analytical challenges in diabetes management: towards glycated albumin point-of-care detection. Biosensors 2022;12(9):687.

46- Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. Diabetes Technol Ther 2016;18(Suppl 2):S3-S13 PMID: 26784127.

47- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, Devries JH, etal. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017;40(12):1631-1640 PMID: 29162583.

48- Rodbard D. Glucose variability: a review of clinical applications and research developments. Diabetes Technol Ther 2018;20(S2):S25-S215 PMID: 29916742.

49- Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, etal. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006; 295(14):1681-1687 PMID: 16609090.

50- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, etal. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. Diabetes Care 2017;40(7):832-838 PMID: 28039172.

51- Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2016;39(4):502-510 PMID: 27208366.

52- Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(4):1143-1152 PMID: 18182449.

53- Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. Biochem Pharmacol 2010;79(10):1379-1386 PMID: 20096667.

54- Toth Castillo M, Drayton Powell S, Biermann A, Torrey J, Luque-Fernandez MA, Halperin J. Glycated CD59: a novel biomarker for gestational diabetes. Endocr Rev 2026;47(5):565-576 PMID: 42013312.

55- Dev K, Sharma SB, Garg S, Aggarwal A, Madhu S. Glycated apolipoprotein B—A surrogate marker of subclinical atherosclerosis. Diabetes Metab Syndr 2016;10(2):78-81 PMID: 26614298.

56- Morze J, Wittenbecher C, Schwingshackl L, Danielewicz A, Rynkiewicz A, Hu FB, etal. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Care 2022;45(4):1013-1024 PMID: 35349649.

57- Musavi H, Tahroodi FM, Fesahat F, Bouzari Z, Esmaeilzadeh S, Elmi F, etal. Investigating the relationship between magnesium levels and diabetes mellitus in pregnant women. Int J Mol Cell Med 2019;8(3):223-231 PMID: 32489951.

58- Pallares-Méndez R, Aguilar-Salinas CA, Cruz-Bautista I, del Bosque-Plata L. Metabolomics in diabetes, a review. Ann Med 2016;48(1-2):89-102 PMID: 26883715.

59- Antony A. Flexible and wearable biosensors: revolutionizing health monitoring. Biosensors: Developments, challenges and perspectives: Springer; 2024:237-58.

60- Chinnadayyala SR, Park KD, Cho S. Review—in vivo and in vitro microneedle based enzymatic and non-enzymatic continuous glucose monitoring biosensors. ECS Journal of Solid State Science and Technology 2018;7(7):Q3159-Q3171.

61- Singla R, Singla A, Gupta Y, Kalra S. Artificial intelligence/machine learning in diabetes care. Indian J Endocrinol Metab 2019;23(4):495-497 PMID: 31741913.

62- Contreras I, Vehi J. Artificial intelligence for diabetes management and decision support: literature review. J Medica Internet Res 2018;20(5):e10775 PMID: 29848472.

63- Moses I. The rise of biochemical sensors: Technology for real-time health monitoring (applications and future scope). J Multidiscip Sci:Mikailalsys 2024;2(3):503-520.

64- Sedighi A, Kou T, Huang H, Li Y. Noninvasive on-skin biosensors for monitoring diabetes mellitus. NanoMicro Lett 2025;18(1):16 PMID: 40742490.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]