

혈당 조절지표로의 당화알부민과 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내분비내과, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과
김원준¹, 박철영²

Review of the Potential Glycemic Markers Glycated Albumin and 1,5-anhydroglucitol

Won Jun Kim¹, Cheol-Young Park²

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung,

²Department of Endocrinology and Metabolism, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The measure of HbA1c is the gold standard index of glycemic control in clinical practice for diabetes treatment and is well known as a risk marker for diabetes complications. However, HbA1C does not accurately reflect glucose fluctuations or the actual status of glycemic control for several days or weeks. HbA1c measurement can be confounded in the anemia, hemoglobinopathy, or renal impairment. In comparison, glycated albumin (GA), a ketoamine formed by binding of albumin and glucose, more accurately reflects short-term changes in plasma glucose and postprandial plasma hyperglycemia (PPH). GA is not affected by hemoglobin or dialysis. 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG), another glycemic marker, structurally resembles glucose and decreases with spikes of hyperglycemia exceeding the average renal threshold for glucose. Especially, 1,5-AG level is reflective of PPH or glycemic variability and becomes an increasingly important contributor in a moderately controlled glycemic state, even when HbA1c level is within the target range. Herein, the usefulness of and recent studies on GA and 1,5-AG are summarized. Further investigations about the associations between these glycemic markers and diabetes complications are needed. (J Korean Diabetes 2012;13:1-6)

Keywords: Glycosylated hemoglobin A, Glycosylated serum albumin, 1,5-anhydroglucitol, Diabetes mellitus

당뇨병의 합병증 예방 및 지연을 위해서는 철저한 혈당 조절이 필요하다. 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 한 Diabetes Control and Complications Trial에서나 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 한 U.K Prospective Diabetes Study 등의 대규모 연구에서 당화혈색소를 7% 미만으로 낮추면 당뇨병의 만성합병증의 발생과 진행을 늦출 수 있다고 보고되었고, 당화혈색소를 환자 교육 및 진료에 조절지표로 이용하고 있다. 2010년 미국당뇨병 학회(ADA)는 당뇨병 진단에 당화혈색소를 권고하였고[1], 세계보건기구(WHO)도 당뇨병의 새로운 진단기준으로 당화혈색소의 역할을 지지하고 있지만 다음과 같은 한계가 있다. 첫째 당화혈색소는 적혈구의 수명기간인 3개월 내외의 혈당의 평균치를 반영하지만, 이보다 짧은 수 일 내지 수 주 내의 혈당 조절 상태를 파

악할 수는 없다. 두번째로 당화혈색소로는 비교적 평균 혈당이 조절되는 범위 내에 있어도 고혈당과 저혈당이 빈번히 있는 환자군을 감별하기가 어렵다. 셋째로 당화혈색소는 공복 혈당과 식후 혈당을 구분할 수 없어서 당화혈색소로 본 평균 혈당이 조절되어도 추가적인 중재가 필요한지를 결정하기 어렵다. 또한 혈색소 이상 증이나 혈색소 대사에 이상이 있는 경우, 심한 빈혈이 있거나 적혈구생성인자의 투여 또는 혈액투석을 받는 경우에는 당화혈색소를 혈당 조절의 모니터링 방법으로 이용하기에는 신뢰도가 낮아지므로 주의를 필요로 한다.

당화혈색소의 수치가 신뢰성이 없는 경우에는 프룩토사민(fructosamine)과 당화알부민(Glycated albumin)을 대신하여 이용할 수 있으며 단기간의 혈당 모니터링 방법으로 1,5-AG (anhydroglucitol)을 사용해

볼 수 있다. 일본 당뇨병 진료 지침서에서는 당화혈색소 외에 혈당 지표로 프록토사민(기준치 210~290 $\mu\text{mol/L}$), 당화알부민(기준치 11~16%)과 1,5-AG(기준치 14 $\mu\text{g/mL}$ 이상)를 소개하고 있다. 당화혈색소와 달리 당화알부민과 1,5-AG는 몇 가지 차이점을 가진다(Table 1). 당화알부민과 1,5-AG 수치 및 조절이 당뇨병의 만성합병증 발생 및 진행 예방에 대한 연구는 아직 미비한 실정이나, 이러한 혈당 조절지표들의 임상적 유용성 및 최근 연구 결과들에 초점을 맞추어 살펴보고자 한다.

당화알부민

프록토사민은 안정된 케토아민의 혈청 내의 당화단백질로, 혈색소의 이상이나 빈혈에 영향을 받지 않고, 헤모글로빈이 아닌 알부민의 반감기에 영향을 받아서 수 주 이내의 혈당 변화를 반영할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 혈청 내 단백질과 혈장 내의 저분자량 물질(빌리루빈, 요산 등)의 농도에 따라 일정하지 않는 단점이 있다[2]. 그러나, 당화알부민의 등장으로 이러한 프록토사민의 일부 단점을 해결하게 되었다. 당화알부민은 알부민과 글루코스가 비효소적 산화반응에 의해 결합한 케토아민 구조체를 가지면서 총 알부민에 대한 글루코스와 결합한 알부민의 비율로 표현되어, 혈청의 알부민 농도에는 영향을 받지 않는다.

혈당 조절의 모니터링으로 당화혈색소보다 빠르게 반응한다. 혈당이 높은 8명의 제2형 당뇨병환자들에게 집중적 인슐린 치료를 2주간하였을 때, 당화혈색소는 10.9%에서 10.0%로 낮아졌으나 당화알부민은 36%에서 25%로 낮아져서, 당화알부민이 당화혈색소에 비해 변화율이 10배 이상 크게 호전되었다[3]. 반면에 혈당이 단기간에 악화되는 전격성 제1형 당뇨병환자들의

당화혈색소 수치는 정상 또는 약간 상승만 보이나, 짧은 기간 내에 높아지는 당화알부민 수치는 추가적인 정보를 제공해준다[4].

식후 혈당은 Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODER) 연구 또는 Funagata 연구에서 심혈관질환의 위험인자로 공복 혈당보다 주목받게 되었다[5,6]. 또한, Study to Prevent NIDDM (STOP-NIDDM) 연구에서 당뇨병 발생 고위험군 또는 당뇨병환자가 식후 혈당을 낮추는 아카보스를 복용하면 심혈관질환의 발생을 낮추었다[7,8]. 당화혈색소를 목표로 혈당을 엄격하게 조절하여도 당뇨병의 합병증이 진행되어 평균 혈당 이외의 제3의 인자에 대해 주목하게 된 배경 하에서, Monnier 등은 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 CGMS (continuous glucose monitoring system)으로 3일간 연속 혈당을 측정하고 산화스트레스 대사물로서 24-hour urinary free 8-iso prostaglandin F₂ (8-isoPGF₂)를 측정한 결과 당화혈색소와 8-isoPGF₂는 연관성을 보이지 않았으나 혈당 변동성의 척도인 mean amplitude of glycemic index (MAGE)와 postprandial incremental area under the curve (AUCpp)는 강한 연관성을 보였고 당뇨병성 합병증 결정인자로서의 혈당 변동성의 중요성이 주목 받게 되었다[9].

정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 당화알부민은 평균 혈당보다 식후 혈당을 더 강하게 반영한다고 최근 보고되고 있어 식후 고혈당(postprandial hyperglycemia)이나 혈당 변동성(glucose fluctuations)을 간접적으로 보는 지표로 이용해 볼 수 있다. Koga 등은 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 당화알부민/당화혈색소의 비가 커질수록 인슐린 분비능을 나타내는 HOMA- β 가 감소함을

Table 1. Comparison among glycemetic markers

	HbA _{1c}	Glycated albumin	1,5-AG
Response to hyperglycemia	Hemoglobin glycation	Protein glycation	Re-absorption inhibited
Value in hyperglycemia	Increase	Increase	Decrease
Interval reflecting glucose level	Average of the previous 2-3 months	Average of the previous 2-3 weeks	Several days to weeks
State in which the largest changes are observed	Medium-high hyperglycemia	Medium-high hyperglycemia	Moderate glycemic control (HbA _{1c} < 8%)
Correlation with glycemic variability	Small	Large	Large
Correlation with diabetes complications	Confirmed	Unknown	Unknown
Limitations	Anemia, hemoglobinopathy, hemodialysis	Bilirubin, uric acid, severe proteinuria	Pregnancy, severe renal impairment

관찰하였고[10], 혈당의 변동이 커지는 것과의 관련성을 유추할 수 있었다. Suwa 등은 43명의 당뇨병환자들을 대상으로 CGMS로 측정한 결과 당화알부민이 당화혈색소나 1,5-AG보다 혈당 변동을 더 잘 반영하였다[11].

당뇨병의 합병증과의 Glucose fluctuation이 평균 혈당 값과 독립적으로 당뇨병성 합병증 발생에 관여할 개연성이 충분히 있으며, 평균연령 70.4세의 227명의 당뇨병 과거력 환자들을 대상으로 단면 연구에서 당화알부민은 당화혈색소를 보정하여도 당뇨병성 미세혈관 합병증과 연관성을 보였고[12], 320명의 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 당화알부민은 관상동맥 질환의 여부 및 침범 혈관수와 연관성을 보였으나 당화혈색소는 연관성이 없었다[13]. 그러나, 계획된 장기간의 종적 연구는 전무한 실정이며 당뇨병성 미세혈관 합병증, 심혈관 합병증에 따라, 제1형, 제2형 당뇨병에 따라 추가적인 연구가 요구된다.

빈혈, 혈색소 이상, 임신에는 영향을 받지 않지만, 만성 간염이나 간경화 같은 만성 간질환을 가지고 있는 환자에서는 알부민 합성이 감소하며 반감기가 연장되어 당화알부민 수치는 상대적으로 혈당에 비해 높아질 것으로 보인다. 따라서, 만성 간질환에서 당화혈색소가 낮아지는 경향이 있으므로 당화알부민과 연계하면 어느 정도 혈당 상태를 보상할 것이라 보는 견해도 있다. 만성 신부전 환자에서는 당화알부민이 당화혈색소에 비해 유용하여 투석 환자에서 혈당 조절 상태를 잘 반영하는 것으로 관찰된 반면에, 심한 단백뇨를 가지고 있는 당뇨병성 신장병증 환자에서는 알부민의 대사가 빨라져서 혈당 지표로서 유용성에 제한이 있었다고 보고되었다. 당화알부민이 당화혈색소보다 혈당 상태를 더 잘 반영하는 질환이나 병리적인 상태는 Table 2과 같다[14].

1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)

1,5-AG은 인체 모든 조직 및 기관에 다량으로

존재하며 새로운 생산이나 대사의 영향을 거의 받지 않고 일중 또는 일간 변동 없이 개인 내에서 일정하게 유지된다고 한다. 수일 내지 수주 전 혈당 조절 상태를 반영하는데, 혈당이 요당에 대한 신장의 역치를 넘게 되면(대략 180 mg/dL), 구조적으로 당과 유사하여 신장 근위세뇨관의 sodium glucose cotransporter-4 (SGLT4)와 같은 수용체에서 경쟁적으로 재흡수 되므로, 당뇨병이 진행하면 1,5-AG의 신장 배설이 상대적으로 증가하기 때문에 그 혈중 농도는 감소하게 된다[15]. 따라서, 다른 혈당 지표 수치는 높을수록 혈당 조절이 나쁜 상태임을 나타내지만, 1,5-AG 수치는 낮을수록 혈당이 조절되지 않는 상태를 나타낸다.

Mcgill 등은[16] 진행된 신질환이 없고 당화혈색소가 7% 이상인 55명의 제2형 당뇨병과 22명의 제1형 당뇨병환자를 대상으로 치료하였을 때 2주 때 1,5-AG는 57% 증가하였지만 당화혈색소는 4주 때까지 변화가 없었으며, 8주 치료 시 혈당은 23.3% 호전되었을 때 1,5-AG는 2.5배 호전되었지만 당화혈색소나 프록토사민은 1.2~1.3배 변화밖에 없었다. 이처럼 1,5-AG는 다른 혈당 지표보다 단기간의 변화를 알 수 있다는 이점을 가진다. 그리고, 측정수치의 범위가 넓어 검사법에 따른 차이가 적을 뿐 아니라 미묘한 변화를 정확히 알아내서 환자의 유순도 향상에 도움을 줄 수 있고 혈당 치료에 대한 반응성이 당화혈색소보다 뛰어나서 약제 연구에 이용할 수 있는 장점이 있다.

1,5-AG는 비교적 평균 혈당이 잘 조절되는 환자들의 glycemic variability 평가에 도움이 되었다. Yamanouchi 등은 1992년에 1,5-AG가 glucose fluctuation의 지표로 사용될 수 있음을 제시한 이후에, 당화혈색소 8% 미만의 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 다회 인슐린 주사 치료를 받은 그룹이 전통적인 인슐린 치료를 받은 그룹보다 유의하게 1,5-AG 수치가 높았으며, M-value (glycemic variability의 한 지표)는 낮았다[17]. 또한 Dworacka 등은 1,5-AG가 14 mg/dL

Table 2. Clinical conditions when measurement of glycosylated albumin are considered

- 1) Rapid improvement or aggravation of glycemic control status
- 2) Type 1 diabetes mellitus
- 3) At onset of fulminant type 1 diabetes mellitus
- 4) Type 2 diabetes mellitus under insulin therapy
- 5) Patients with uncontrolled postprandial hyperglycemia (PPH) or drugs targeting PPH
- 6) Iron deficiency anemia, hemolytic anemia, transfusion, hemorrhage, hemoglobinopathy
- 7) Chronic kidney disease (especially receiving dialysis)
- 8) Chronic liver disease
- 9) Pregnancy

Adapted from Koga M, et al. Endocrine J 2010;57:751-62 [14].

이상 높으면 당화혈색소는 모두 6.5% 미만이었지만 당화혈색소가 6.5% 미만이어도 1,5-AG는 2.0~29.0 mg/dL로 넓은 분포를 나타내어, 당화혈색소 이외의 추가적인 정보를 제공할 수 있음을 제시하였다[18]. 주의할 것은 30세 미만의 제1형의 청소년을 대상으로 당화혈색소 8% 이상에서는 1,5-AG 수치가 낮아지면서 변동폭이 좁아졌으며[19], 최근 Kim 등이 발표하였듯이[20] 당화혈색소 8% 미만 그룹과는 달리 8% 이상 그룹에서는 1,5-AG와 CGMS의 glycemic variability 지표와 연관성이 사라졌다.

Glycemic variability의 표지자로의 가능성이 주목 받은 후, 최근 식후 혈당을 평가하는 도구로의 가능성을 평가한 연구들이 발표되었다. 혈당이 조절 안 되는 환자군에서는 요당이 지속적으로 나와 1,5-AG가 계속 낮은 상태로 유지되기 때문에 식후 혈당에 대한 연구는 주로 혈당이 비교적 잘 조절되는 당뇨병환자군을 대상으로 진행되었다. Duncan 등은[21] 6.5~8%의 당화혈색소 수치 범위 내에 있는 32명의 당뇨병환자들을 대상으로 CGMS를 이용한 종적연구에서 당화혈색소나 프록토사민은 평균 혈당이나 식전 혈당의 영향을 받았지만 1,5-AG는 식후 혈당을 훨씬 더 반영하였고, 세부 분석에서 당화혈색소와 무관하게 maximum postmeal glucose (MPMG)이나 혈당 180 mg/dL 이상의 곡선아래면적(AUC180)과 관련성을 있었음을 제시하였다. 마찬가지로 다른 선행 연구들에서도 비교적 잘 조절되는(당화혈색소 7.5~8% 이내) 당뇨병환자에서 1,5-AG가 식후 혈당의 독립적 예측 인자임을 관찰하였다. Won 등은[22] 75g 경구당부하 검사를 통해 조절되던 제2형 당뇨병환자뿐만 아니라 전당뇨병

환자에서도 1,5-AG가 식후 혈당을 반영하며, 더 나아가 인슐린저항성과 분비능을 구분하는데 도움이 되었음을 발표하였다. 비록 1,5-AG가 당화혈색소를 대체할 수는 없지만, Duncan은 당뇨병환자에서 먼저 당화혈색소를 파악하여 당화혈색소가 8% 이상인 그룹에서는 단기간의 혈당 조절 상태를 아는데 추가적으로 사용할 것이며 당화혈색소가 8% 미만인 그룹에서는 1,5-AG가 높으면(예로 6 ug/mL 이상) 식전이나 평균 혈당을 조절하고 1,5-AG가 낮으면 식후 혈당을 조절하는 모델을 제시하였다[15] (Fig. 1).

1,5-AG와 미세합병증 또는 대혈관합병증에 대한 연구는 미비한 실정이다. Selvin 등은[12] 당화혈색소를 보정하여도 당화알부민에 따른 삼분위가 1,5-AG나 프록토사민의 삼분위보다 당뇨병성 미세합병증과 높은 상관관계를 가졌다고 발표하였으나, 단면연구의 한계 및 당뇨병의 종류, 당화혈색소나 신기능에 따른 세부분석이 이루어지지 않았고, 대체로 70세의 고령이 포함되었고 당뇨병 진단 년수에 대해서는 보정이 이루어지지 않았다. 본 저자 그룹이 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 시행한 단면 연구에서[23], 당화혈색소 8% 미만이면서 1,5-AG가 낮은 그룹의 당뇨병성 망막병증이 있는 비율이 1,5-AG가 높은 그룹의 망막병증 비율보다 유의하게 높으면서 당화혈색소 8%인 그룹과 통계적인 유의성이 없었다.

1,5-AG는 당화혈색소와 달리 적혈구의 상태에 영향을 받지 않고 이외에도 일중변동이나 체중, 나이, 일시적인 식사 변화, 운동, 급성 신부전 등에서 변하지 않는다고 알려졌다. 여성이나 임신부에서는 감소될 수 있고, 일부 극단적인 식사나 일부 약제는 체내 수치를 올릴 수

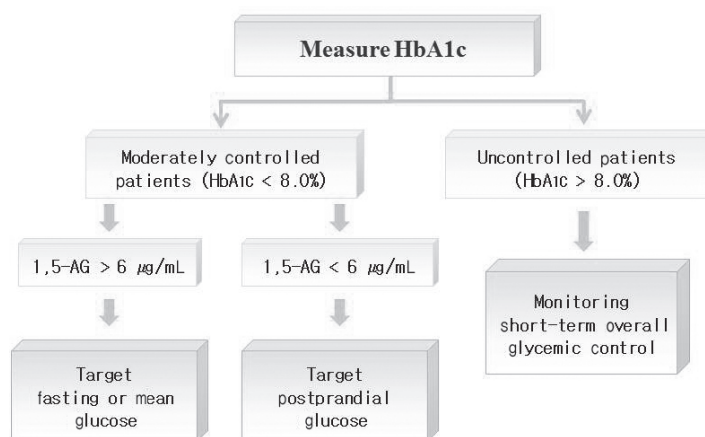


Fig. 1.

Recommended algorithm of 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) in the decision of diabetes treatment. Adapted from Duncan. Expert Rev Mol Diagn 2008;8:9-19 [15].

있다고 보고되고 있다. 신기능 장애의 영향에 대한 과거 연구들에서 만성신부전이 있는 경우 당뇨병과 무관하게 혈중 1,5-AG 농도가 감소한다고 하였는가 하면 정상인과 차이가 없었다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다. 최근 저자들이 연구한 바에 의하면, estimated glomerular filtration rate (eGFR)과 미세 단백뇨 여부에 따른 만성 신질환 stage 1~3까지는 1,5-AG는 공복 혈당이나 당화혈색소와 유의한 상관관계를 유지하면서 1,5-AG의 설명 변수가 되었으나, stage 4-5에서는 유의성이 사라지고 1,5-AG의 유일한 설명변수는 eGFR만이 되어, 경중~중등도의 신장에에서는 1,5-AG의 혈당 지표로서의 유용성을 알 수 있었다[24].

당화알부민이나 1,5-AG는 혈당 지표의 golden standard인 당화혈색소에 비하여 안정하고 측정 수치범위가 넓어 비교적 단시일 내의 혈당 조절에 대한 미묘한 변화를 알 수 있고 식후 혈당이나 혈당 변동을 민감하게 반영하며 당뇨병환자의 혈당 조절감시에 추가적인 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 적절한 SMBG나 CGMS와 달리 당화알부민이나 1,5-AG로는 하루 중 어느 때가 더 혈당이 조절되지 않는지를 알 수가 없으며, 이러한 혈당 표지자들의 조절이 당뇨병성 합병증 발생 및 진행을 예방하는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62-9.
2. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem* 1987;33:2153-63.
3. Kohzuma T, Koga M. Lucica GA-L glycated albumin assay kit: a new diagnostic test for diabetes mellitus. *Mol Diagn Ther* 2010;14:49-51.
4. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:301-7.
5. 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;354:617-21.
6. 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;22:920-4.
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
9. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-7.
10. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Glycated albumin and glycated hemoglobin are influenced differently by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:270-2.
11. Suwa T, Ohta A, Matsui T, Koganei R, Kato H, Kawata T, Sada Y, Ishii S, Kondo A, Murakami K, Katabami T, Tanaka Y. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). *Endocr J* 2010;57:135-40.
12. Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, Steffes MW. Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care* 2011;34:960-7.
13. Pu LJ, Lu L, Shen WF, Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, Hu J, Yang ZK, Ding FH, Chen QJ, Shen J, Fang DH, Lou S. Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Circ J* 2007;71:1067-73.
14. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* 2010;57:751-62.
15. 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.
16. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T, Sarno MJ; U.S. trial of the GlycoMark assay. 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;27:1859-65.
17. Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, Arai K, Morishima T, Kawamori R, Kamada T. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1156-9.
18. Dworacka M, Winiarska H. The application of plasma 1,5-anhydro-D-glucitol for monitoring type 2 diabetic patients. *Dis Markers* 2005;21:127-32.
19. Mehta SN, Schwartz N, Wood JR, Svoren BM, Laffel LM.

- Evaluation of 1,5-anhydroglucitol, hemoglobin A1c, and glucose levels in youth and young adults with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes* 2011 Nov 8 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00830.x>.
20. Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, Park KS. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2011 Jun 18 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-011-0302-0>.
 21. Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, Wittlin S. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1214-9.
 22. Won JC, Park CY, Park HS, Kim JH, Choi ES, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Kim SW, Park SW. 1,5-Anhydroglucitol reflects postprandial hyperglycemia and a decreased insulinogenic index, even in subjects with prediabetes and well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:51-7.
 23. Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Park HS, Kim YJ, Song SJ, Ahn HY. Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012 Feb 14 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03613.x>.
 24. Kim WJ, Park CY, Lee KB, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW. 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;35:281-6.