

- 口中糖尿病调查报告[J]. 中华内科杂志, 1981, 20(11): 678-683.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [4] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- [5] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [6] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [8] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43 Suppl 1: S66-66S76. DOI: 10.2337/dc20-S006.
- [9] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [10] Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3):208-219. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
- [11] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [12] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [13] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2005, 353(25): 2643-2653. DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
- [14] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [15] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range[J]. Diabetes Care, 2019, 42(8): 1593-1603. DOI: 10.2337/dci19-0028.
- [16] US Food and Drug Administration. FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems[EB/OL]. (2018-04-11) [2018-08-12]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604357.htm>.

糖化血红蛋白诊断糖尿病: 知晓影响因素, 合理优化使用

高冉¹ 钟健² 程歆琦¹

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科 100730; ²中南大学湘雅医学院检验专业, 长沙 410083

通信作者: 程歆琦, Email: chengxq@pumch.cn

【摘要】 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中将糖化血红蛋白(HbA_{1c}) \geq 6.5% 纳入糖尿病的诊断标准。但一些生理和病理因素会通过改变红细胞寿命、血红蛋白糖基化速率或干扰 HbA_{1c} 的检测, 从而独立于血糖浓度影响 HbA_{1c} 的水平。这些生理和病理因素包括贫血、慢性肾衰竭、妊娠、年龄、种族、药物等。临床医师在使用 HbA_{1c} 时, 需要关注这些常见的生理和病理因素, 提高对 HbA_{1c} 的

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210127-00053

收稿日期 2021-01-27 本文编辑 张晓冬

引用本文: 高冉, 钟健, 程歆琦. 糖化血红蛋白诊断糖尿病: 知晓影响因素, 合理优化使用[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 304-308. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210127-00053.



认识。

【关键词】 糖尿病； 糖化血红蛋白

基金项目：北京市临床重点专科医学检验科卓越项目(ZK201000)

Glycated hemoglobin A_{1c} in the diagnosis of diabetes: knowing the influencing factors and optimizing the use of glycated hemoglobin A_{1c}

Gao Ran¹, Zhong Jian², Cheng Xinqi¹

¹Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China; ²Department of Laboratory Medicine, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410083, China

Corresponding author: Cheng Xinqi, Email: chengxq@pumch.cn

Fund program: Beijing Key Clinical Specialty for Laboratory Medicine-Excellent Project (ZK201000)

糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})是临床常用的血糖监测指标,可反映近期(8~12周)的平均血糖水平。随着对HbA_{1c}在糖尿病诊断和治疗监测中应用的不断研究,美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)先后在2010和2011年将HbA_{1c}≥6.5%纳入糖尿病的诊断指标。近年来,随着我国HbA_{1c}检测的标准化和一致化不断提高,《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》也将HbA_{1c}≥6.5%纳入糖尿病诊断标准。

需要注意的是,HbA_{1c}浓度除了和患者的平均血糖水平相关以外,另外一个重要的影响因素就是红细胞寿命。红细胞寿命延长,会增加葡萄糖与血红蛋白的接触时间,引起HbA_{1c}水平升高;相反,红细胞寿命缩短,会减少葡萄糖与血红蛋白的接触时间,引起HbA_{1c}水平降低。当红细胞寿命为120 d时,HbA_{1c}水平为7.0%,如果红细胞寿命缩短或者延长10 d,对应的HbA_{1c}水平分别为6.4%和7.6%^[1]。另外,血红蛋白的糖基化速率和检测中的干扰因素也会影响到HbA_{1c}水平。以上这些因素均独立于血糖而影响HbA_{1c}水平。HbA_{1c}不仅是诊断的重要指标,也是糖代谢控制情况和糖尿病并发症风险评判的金标准,为使临床医师更好地使用HbA_{1c},我们就能够通过改变红细胞寿命和血红蛋白糖基化速率从而影响HbA_{1c}的因素进行阐述。

一、贫血

1. 缺铁性贫血:缺铁性贫血是最常见的贫血,其高危人群是育龄期女性、婴幼儿和儿童。2004年,Coban等^[2]的一项病例对照研究结果显示,未经铁剂治疗的缺铁性贫血患者组的HbA_{1c}水平显著高于健康组,两组人群的HbA_{1c}水平分别为(7.4±

0.8)%和(5.9±0.5)%($P<0.01$);缺铁性贫血患者经铁剂治疗后,HbA_{1c}水平均值显著降低,由治疗前的(7.4±0.8)%降低至(6.2±0.8)%($P<0.01$)。2010年美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的一项研究结果显示,缺铁可导致HbA_{1c}水平从<5.5%升高至5.5%~6.0%^[3]。缺铁导致HbA_{1c}水平升高的原因还未完全明确,缺铁性贫血时红细胞寿命延长会增加血液中葡萄糖与血红蛋白的作用时间。另一方面,有研究显示,缺铁性贫血患者体内丙二醛升高,丙二醛是脂质过氧化的终产物,能稳固血红蛋白糖基化产物,有可能是导致HbA_{1c}水平升高的另一个重要因素^[4]。

缺铁性贫血患者在补充铁剂、维生素B12或应用促红细胞生成素后,HbA_{1c}水平可较前显著降低。2010年,Ng等^[5]的一项前瞻性病例对照研究显示,分别经静脉铁剂治疗(A组)和促红细胞生成素治疗(B组)的合并ⅢB或Ⅳ期慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)的糖尿病患者,HbA_{1c}水平较治疗前显著降低。但是持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)和每日7个时间点的血糖监测结果在治疗前后并无显著变化。

因此,对于铁缺乏患者或缺铁性贫血患者,在使用HbA_{1c}诊断糖尿病或糖尿病前期时需谨慎,尤其是当HbA_{1c}检测结果位于6.5%附近时。对于使用铁剂或促红细胞生成素治疗的贫血患者,监测血糖控制情况时,需更加谨慎分析HbA_{1c}结果,最好联合使用CGM或其他血糖监测指标如糖化白蛋白等。

2. 溶血性贫血:溶血性贫血是由于红细胞破坏增多、增速,超过造血代偿能力时所发生的一组贫血,是造成红细胞寿命缩短最为常见的疾病,导致HbA_{1c}水平降低。溶血性贫血按病因分类可分为遗

传性溶血性疾病和获得性溶血性贫血,前者包括葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、遗传性口形细胞增多症、遗传性球形红细胞增多症等;后者包括阵发性睡眠性血红蛋白尿、冷凝集素综合征等^[6]。当患者存在溶血性贫血的表现,如红细胞计数和血红蛋白下降、游离胆红素升高时,HbA_{1c}水平将显著降低,与平均血糖水平严重不符。

但是红细胞破坏过多不一定会引起红细胞数量和血红蛋白的降低,这是因为骨髓具有产生红细胞6~8倍的代偿能力,当红细胞破坏加速、寿命缩短时,如果骨髓造血能够代偿,可不出现贫血,此时称为溶血性疾患或溶血状态。此外,游离胆红素是否升高一方面取决于溶血程度,另一方面和肝脏处理胆红素的能力有关。因此,患者处在溶血状态时,并不一定出现红细胞计数和血红蛋白下降、胆红素升高的常见表现,但红细胞寿命缩短仍然会造成HbA_{1c}水平的下降,此时在解读HbA_{1c}结果时,应更加谨慎。

2020年,Song等^[7]报道了一例HbA_{1c}水平持续偏低、红细胞计数以及血红蛋白浓度正常的2型糖尿病患者,该患者自发病以来多次检测HbA_{1c}水平结果均低于3.5%,与糖化白蛋白和血糖水平严重不符。在完善其他检查的情况下,发现患者血清胆红素升高并且以未结合胆红素增高为主,故怀疑该患者存在溶血现象。经全外显子测序,发现该患者携带PIEZO1突变基因,与遗传性口型红细胞增多症相关。

因此,怀疑溶血造成患者的HbA_{1c}水平与血糖水平不符时,需要结合红细胞计数、血红蛋白水平和有无黄疸来判断患者是否存在溶血,如这些指标正常也不能排除存在溶血状态,需要进一步检测反映骨髓代偿能力的网织红细胞计数进行综合判断。

3. 血红蛋白病:血红蛋白病是一组遗传性血液病,包括异常血红蛋白病和珠蛋白生成障碍性贫血。异常血红蛋白病是指血红蛋白一级分子结构异常,也称为血红蛋白变异体或不稳定血红蛋白病,主要是由于血红蛋白的 α 、 β 、 γ 链上的点突变而引起的血红蛋白氨基酸序列的改变。现已发现的血红蛋白变异体种类超过1000种,但仅不到1/3会出现临床症状。血红蛋白变异体对HbA_{1c}水平的影响可分为两个方面,一方面,血红蛋白变异体的存在有可能引起红细胞寿命或者血红蛋白糖基化速率的改变,从而使HbA_{1c}不能正确反映平均血糖水平;另一方面,血红蛋白变异体对HbA_{1c}检测方法造

成干扰,导致检测结果错误^[8-9]。

HbA_{1c}检测方法中可以识别血红蛋白变异体的方法为离子交换高压液相色谱法和毛细管电泳法,首次检测HbA_{1c}的患者,建议选择以上两种方法。识别出血蛋白变异体时,应在检验报告中进行适当的解释和说明,以便让医师和患者知晓血红蛋白变异体的存在,必要时使用CGM、糖化白蛋白等来评估患者血糖水平。如果未检测到变异体,则该患者在之后的检测中,可以使用任何方法包括床旁实验(point-of-care testing, POCT)检测HbA_{1c}。

4. 急性失血后贫血:急性失血后贫血是因外伤或疾病(消化道出血)导致血管破裂或凝血、止血障碍等原因使大量血液在短期内丢失,引起血容量降低和贫血。急性失血3~6d后幼红细胞开始增生,7~14d达高峰。如果体内贮存铁充沛,造血功能正常,则红细胞在出血停止后4~6周恢复正常,血红蛋白的恢复要落后2周^[6]。因此,对于近期发生过急性失血的患者,由于红细胞较年轻,与血液中葡萄糖接触时间短,HbA_{1c}水平可能会偏低,应避免在急性失血后的2个月内检测HbA_{1c}。

二、CRF

在评估CRF患者的血糖控制情况时,需要注意HbA_{1c}结果不能正确反映血糖平均水平的问题。Ly等^[10]利用放射性铬酸钠标记红细胞,用于研究终末期肾病患者的红细胞寿命,发现每周3次透析、夜间透析、短期每日透析患者和健康对照组的红细胞半衰期分别为(14.5±1.6)、(17.1±4.7)、(15.9±2.2)和23.5d($P<0.05$)。Sany等^[11]对糖化白蛋白和HbA_{1c}作为糖尿病透析患者血糖控制监测指标时的影响因素进行了分析,发现糖尿病透析患者的HbA_{1c}水平显著低于肾功能正常的糖尿病患者,分别为(5.9±0.5)%和(6.8±0.8)%($P<0.01$)。Peacock等^[12]比较了307例糖尿病患者中糖尿病肾病透析患者和无糖尿病肾病患者的糖化白蛋白和HbA_{1c}水平,发现糖尿病肾病透析患者的血清葡萄糖水平和糖化白蛋白水平均显著高于无糖尿病肾病患者组,但是HbA_{1c}水平却低于无糖尿病肾病患者组。CRF患者的尿毒症状态是导致红细胞表面脂质丢失、干扰细胞内葡萄糖代谢的关键因素,其次治疗过程中的失血、频繁的静脉切开术都会导致红细胞寿命的缩短。

三、妊娠

妊娠早期(12周内)由于促红细胞生成素分泌增多,造成红细胞代谢旺盛,寿命缩短、年轻红细胞

增多,可导致 HbA_{1c} 水平下降。而中期妊娠(13~27 周)和晚期妊娠(28 周后)时 HbA_{1c} 水平常升高。Hashimoto 等^[13]对 47 名无糖尿病的妊娠女性的 HbA_{1c}、糖化白蛋白、红细胞以及铁代谢参数进行了横向和纵向分析,研究结果显示,在糖化白蛋白无显著差异的情况下,中期和晚期妊娠女性的 HbA_{1c} 水平高于早期妊娠女性。研究者对其中的 17 名妊娠女性进行了小型的前瞻性研究,发现 HbA_{1c} 水平从中期妊娠(20~23 周)的(4.4±0.2)%升高到了晚期妊娠(32~33 周)的(4.8±0.2)%($P<0.01$),但是糖化白蛋白水平没有变化,分别为(13.9±1.2)%和(13.9±1.0)%。两个阶段中的红细胞计数没有变化,但是晚期妊娠阶段的铁蛋白、血清铁浓度和平均红细胞血红蛋白含量显著低于中期妊娠水平。因此,研究者认为,铁缺乏可能是导致中期和晚期妊娠女性 HbA_{1c} 升高的原因。

鉴于 HbA_{1c} 不能正确反映妊娠期女性的血糖控制水平,因此, HbA_{1c} 不能作为妊娠期糖尿病的诊断指标,也不能用于监测糖尿病妊娠女性的平均血糖水平。

四、年龄

年龄是影响 HbA_{1c} 水平的独立因素,30 岁以后,每增加 10 年, HbA_{1c} 水平增长 0.1%^[14]。Wu 等^[15]的一项基于社区人群的前瞻性研究显示, HbA_{1c} 诊断糖尿病的效能随年龄的增长而降低,在年龄≥45 岁的中老年人群中, HbA_{1c}≥6.5% 诊断糖尿病的灵敏度较低(35.6%),特异性很高(98.9%);受试者工作特征曲线分析得出, HbA_{1c} 在≥75 岁的老年人群中诊断糖尿病效能显著低于其在 45~54 岁人群中的诊断效能,曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.755 和 0.878($P<0.01$);Pearson 相关性分析显示, HbA_{1c} 的 AUC 与年龄呈负相关($r=-0.557, P=0.001$)。年龄增长影响 HbA_{1c} 的原因还未明确,目前有两种假设,第一种假设是随年龄的增长,骨髓增生能力降低,肾功能降低导致促红细胞生成素的分泌减少,最终引起红细胞生命周期延长或代谢降低,从而引起 HbA_{1c} 的水平升高^[14];第二种假设是随着年龄的增长,血红蛋白糖基化速率升高,从而导致 HbA_{1c} 水平增加^[16]。

另外,目前 HbA_{1c}≥6.5% 的糖尿病诊断标准是基于成人研究队列得出的。虽然 ADA 指南中指出, HbA_{1c} 可以用于儿童和青少年人群的糖尿病前期和 2 型糖尿病的诊断,但由于 HbA_{1c} 识别血糖代谢异常的灵敏度较低以及存在低估糖尿病前期和

糖尿病发病率的缺陷,有研究者对于 HbA_{1c} 在诊断儿科群体中糖尿病的有效性提出质疑。

五、种族和民族

种族和民族是独立于血糖浓度影响 HbA_{1c} 水平的因素。研究显示,在相同空腹血糖、餐后血糖、CGM 平均血糖条件下,非裔美国人的 HbA_{1c} 水平高于非西班牙裔白人^[17]。Cavagnoli 等^[18]的一项系统综述和 Meta 分析结果显示,在非糖尿病人群中,黑人、亚洲人和拉丁美洲人的 HbA_{1c} 水平显著高于白人 HbA_{1c} 水平,加权后的 HbA_{1c} 差异分别为 0.26%、0.24% 和 0.08%。引起种族间 HbA_{1c} 差异的生理因素尚不明确,包括一些生物学因素(如红细胞寿命的差异、血红蛋白糖基化水平的差异、红细胞跨膜葡萄糖浓度梯度等)的不均一性、经 GLUT1 受体介导葡萄糖运输的差异等^[19]。另外,中国是一个多民族国家,不同民族所生活的海拔也不尽相同,目前关于中国不同民族之间、不同海拔之间 HbA_{1c} 差异的研究还不充分,因此,种族和民族对 HbA_{1c} 影响有待进一步研究。

六、药物影响

维生素 C 的摄入是否会影响 HbA_{1c} 水平,目前研究结论不一^[20-23]。但是有研究表明,维生素 C≥50 mg/dl 会对某些 HbA_{1c} 检测系统产生干扰,但是这一浓度远远高于口服维生素 C 所能达到的血药浓度(<0.4 mg/dl)^[8]。因此,常规剂量服用维生素 C 可能不会对 HbA_{1c} 水平产生显著影响。利巴韦林和 α 干扰素可引起可逆性溶血性贫血,导致 HbA_{1c} 降低。阿片类药物和铅中毒会引起 HbA_{1c} 假性升高,影响机制尚不明确^[24]。

七、其他

由于溶血是 HbA_{1c} 检测过程中的一个步骤,因此标本溶血不会干扰 HbA_{1c} 检测结果。黄疸(胆红素<20 mg/dl)对绝大多数 HbA_{1c} 检测方法不会产生干扰^[23]。长期大剂量服用乙酰水杨酸盐、酗酒会导致血红蛋白乙酰化,后者会引起高效液相色谱法和电泳法检测结果偏高,亲和层析色谱法则不受影响^[25]。甘油三酯>15 mmol/L、胆固醇>8.5 mmol/L 会干扰毛细管电泳法的 HbA_{1c} 检测,导致结果假性降低^[8]。

综上所述,在使用 HbA_{1c} 时,必须了解独立于血糖浓度影响 HbA_{1c} 水平的因素,包括红细胞寿命和血红蛋白糖基化速率的变化、检测干扰等。但是,这些影响因素在临床中的发生频率较低,相对常见并影响显著的因素是贫血,可以通过血常规的结果

予以确认。当 HbA_{1c} 与平均血糖明显不符时,应全面了解患者病史和家族史,需要特别关注血常规的结果,必要时结合网织红细胞、游离胆红素(间接胆红素)、肾功能、铁代谢等实验室检查,对患者的 HbA_{1c} 结果做出正确解读。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycosylated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(8): 1299-1306. DOI: 10.2337/dc15-2727.
- [2] Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A_{1c} in nondiabetic patients[J]. *Acta Haematol*, 2004, 112(3): 126-128. DOI: 10.1159/000079722.
- [3] Kim C, Bullard KM, Herman WH, et al. Association between iron deficiency and A_{1c} levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4):780-785. DOI: 10.2337/dc09-0836.
- [4] Sundaram RC, Selvaraj N, Vijayan G, et al. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: effect of treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2007, 61(10): 682-685. DOI: 10.1016/j.biopha.2007.06.013.
- [5] Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11):2310-2313. DOI: 10.2337/dc10-0917.
- [6] 复旦大学上海医学院,《实用内科学》编委会,陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2005:5.
- [7] Song A, Lu L, Li Y, et al. Low HbA_{1c} with normal hemoglobin in a diabetes patient caused by PIEZO1 gene variant: a case report[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:356. DOI: 10.3389/fendo.2020.00356.
- [8] Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA_{1c}: a review of non-glycaemic variables[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(1): 12-19. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204755.
- [9] 高冉,程歆琦.血红蛋白变异体对解读糖化血红蛋白结果的影响[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(11):899-903. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.11.001.
- [10] Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 715-719.
- [11] Sany D, Elshahawy Y, Anwar W. Glycated albumin versus glycosylated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(2): 260-273.
- [12] Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(9): 1062-1068. DOI: 10.1038/ki.2008.25.
- [13] Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, et al. A_{1c} but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(10): 1945-1948. DOI: 10.2337/dc08-0352.
- [14] Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A_{1c} levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(10):1991-1996. DOI: 10.2337/dc08-0577.
- [15] Wu L, Lin H, Gao J, et al. Effect of age on the diagnostic efficiency of HbA_{1c} for diabetes in a Chinese middle-aged and elderly population: The Shanghai Changfeng Study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0184607. DOI: 10.1371/journal.pone.0184607.
- [16] Service FJ. Tissue engineers build new bone[J]. *Science*, 2000, 289(5484):1498-1500. DOI: 10.1126/science.289.5484.1498.
- [17] Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, et al. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(5): 303-309. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00004.
- [18] Cavnagholli G, Pimentel AL, Freitas PA, et al. Effect of ethnicity on HbA_{1c} levels in individuals without diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171315. DOI: 10.1371/journal.pone.0171315.
- [19] Khera PK, Joiner CH, Carruthers A, et al. Evidence for interindividual heterogeneity in the glucose gradient across the human red blood cell membrane and its relationship to hemoglobin glycation[J]. *Diabetes*, 2008, 57(9):2445-2452. DOI: 10.2337/db07-1820.
- [20] Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effect of vitamin C on glycosylation of proteins[J]. *Diabetes*, 1992, 41(2): 167-173. DOI: 10.2337/diab.41.2.167.
- [21] Weykamp CW, Penders TJ, Baadenhuijsen H, et al. Vitamin C and glycohemoglobin[J]. *Clin Chem*, 1995, 41(5): 713-716.
- [22] Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA_{1c} assays[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1-2):206-209. DOI: 10.1016/j.cca.2006.03.031.
- [23] Wu X, Chao Y, Wan Z, et al. A comparative evaluation of the analytical performances of Capillary 2 Flex Piercing, Tosoh HLC-723 G8, Premier Hb9210, and Roche Cobas c501 Tina-quant Gen 2 analyzers for HbA(1c) determination[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2016, 26(3): 353-364. DOI: 10.11613/BM.2016.039.
- [24] Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A_{1c} measurement: when results may be misleading[J]. *J Gen Intern Med*, 2014, 29(2):388-394. DOI: 10.1007/s11606-013-2595-x.
- [25] Homa K, Majkowska L. Difficulties in interpreting HbA(1c) results[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120(4):148-154.