

· 综 述 ·

1,5-脱水葡萄糖醇的临床应用及研究进展

邓子玄, 周 健, 贾伟平*

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233)

【摘 要】1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)是体内的一种无生理活性的多元醇,其在肾小管内的重吸收过程可被葡萄糖竞争性抑制。当血糖水平超过肾糖阈时,血清1,5-AG水平将快速下降,利用此特性,1,5-AG可用以反映短时间内血糖波动情况。本篇综述整理了1,5-AG的特点,目前在临床上的研究进展,以及1,5-AG在临床应用中的优势和局限性。

【关键词】1,5-脱水葡萄糖醇;血糖管理;血糖波动;餐后血糖

【中图分类号】 R587

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000198

Clinical application of 1,5-anhydroglucitol and the research progress

DENG Zi-Xuan, ZHOU Jian, JIA Wei-Ping*

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Institute of Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) is a metabolically inert polyol that competes with glucose for reabsorption in the kidneys. The stable level of 1,5-AG is rapidly depleted as blood glucose levels exceed the renal threshold for glucosuria. Thus, 1,5-AG can be used as a validated marker of short-term glycemic control. This article reviewed the features and research progress of 1,5-AG and assessed its advantages as well as limitations as a glycemic marker in clinical practice.

【Key words】 1,5-anhydroglucitol; glycemic control; glycemic excursion; postprandial glucose

Corresponding author: JIA Wei-ping, E-mail: wpjia@yahoo.com

血糖监测是糖尿病管理中的重要组成部分,其结果有助于评估糖尿病患者糖代谢紊乱的程度,制定合理的降糖方案,并指导治疗方案的调整。目前临床常用的血糖监测方法包括自我血糖监测(self monitoring of blood glucose, SMBG)、动态血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)、糖化白蛋白(glycated albumin, GA)、和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。其中反映一段时间血糖水平的指标主要为GA(反映2~3周)和HbA1c(反映2~3个月)。近年来,一个反映更短时间(1~2周)血糖水平的指标——1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)开始受到大家的关注。2003年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准将其作为短期血糖监测的指标,近几年的研究亦表明1,5-AG在反映餐后血糖波动方面具有优势。本文就1,5-AG的代谢特点、临床应用及研究进展作一综述。

1 1,5-脱水葡萄糖醇的代谢特点

1,5-AG是呋喃葡萄糖的C1-脱氧形式,主要来源于食物,存在于人体的血液、脑脊液中,并在体内形成稳定的贮存池,体内含量约500~1000mg,并通过尿液排泄^[1,2]。1,5-AG并不参与其他生理活动,健康状态下,体内各组织间1,5-AG水平浓度相对稳定^[3]。体内99.9%的1,5-AG通过肾重吸收,但重吸收过程可以被葡萄糖竞争性抑制^[1]。当血糖水平超过肾糖阈时,1,5-AG的重吸收减少,导致1,5-AG从尿液中排出,此时血清1,5-AG水平明显减少^[2,4]。

1,5-AG在人体中的代谢模型由Yamanouchi等^[1,2]提出,并由Stickle等^[3]予以完善。Stickle构建了一个质量平衡模型。通过口服葡萄糖耐量试验中同步测定血清、尿液中1,5-AG和葡萄糖浓度发现,当血糖浓度未超过肾糖阈时,>99%的1,5-AG可通过肾小管重吸收。当血糖升高导致1,5-AG的重吸收受抑制

时,血清1,5-AG浓度迅速下降,并在数天内达到生理耗尽状态。其浓度变化的半衰期与血糖浓度负相关,当血糖浓度 $>10.0\text{mmol/L}$ 时,1,5-AG浓度变化的半衰期 $<10\text{d}$ 。另一方面,由于1,5-AG的补充速度(绝大部分来源于食物)与体内总量的巨大差距,从耗尽状态恢复至平衡状态需 >5 周时间,使得短期($<10\text{d}$)内1,5-AG变化可以视为仅由血糖升高引起。2004年Nowatzke等^[5]的研究提示血清1,5-AG的含量在美国健康人群中分别为(18.05 ± 11.25)(女性)和(21.35 ± 10.65) mg/L (男性)(GlycoMark试剂盒, Tomen America Inc.)。孙杰等^[6]通过281名中国正常人群的研究得到的1,5-AG的正常参考值为 $68 \sim 251\mu\text{mol/L}$,其中男性 $80 \sim 267$,女性 $66 \sim 206\mu\text{mol/L}$ (浙江夸克生物科技有限公司试剂盒)。上述研究均发现相同年龄段、体质量指数区间男性1,5-AG水平明显高于女性。

2 1,5-脱水葡萄糖醇的临床应用

2.1 1,5-AG在评估短期血糖控制水平的应用

高血糖时,血清1,5-AG水平将明显下降。在血糖得到控制后,血清1,5-AG水平每天恢复约 0.3mg/L ,该速度与血清1,5-AG浓度、种族、饮食习惯等因素相关^[7]。McGill等^[8]选取了77例HbA1c水平 $>7\%$ 的糖尿病患者(55例2型糖尿病,22例1型糖尿病)并随访患者接受药物和饮食治疗后的血糖水平。发现1,5-AG水平与HbA1c及果糖胺(fructosamine, FA)变化密切相关,且第2周时1,5-AG、FA的改变幅度分别为93%及-7%。而HbA1c水平直到第4周才出现显著差异。第8周时89.6%的患者1,5-AG水平变化与HbA1c水平一致。由此可说明在糖尿病治疗过程中,1,5-AG的变化更早更明显,较其他指标能更早地反映患者的血糖变化。

2.2 1,5-AG在评价血糖波动方面的应用

2006年Dungan等^[9]在32例HbA1c水平 $6.5\% \sim 8.0\%$ 的1型及2型糖尿病患者中进行前瞻性随访研究,入选患者在开始研究前6个月间治疗方案没有改变,同时HbA1c水平变化 $<0.5\%$ 。研究中患者连续佩戴6d CGM记录血糖变化,并在研究前和第4、7天检测患者1,5-AG、HbA1c和FA的水平,发现1,5-AG水平($r = -0.45$, $P < 0.01$)与AUC-180的相关性较HbA1c($r = 0.33$, $P = 0.057$)及FA($r = 0.38$, $P = 0.88$)更佳。1,5-AG与餐后血糖平均峰值的相关性($r = -0.54$, $P < 0.01$)也优于HbA1c($r = 0.40$, $P = 0.03$)和FA($r = 0.32$, $P = 0.07$)。Kim等^[10]、Sun

等^[11]、Wang等^[12]分别在韩国及中国2型糖尿病人群中应用类似的方法比对了1,5-AG、HbA1c与CGM结果等血糖波动指标的相关性,并均得到了1,5-AG在反映血糖波动、尤其是高血糖事件上较HbA1c和GA更准确,更灵敏。上述研究表明1,5-AG在反映餐后血糖波动方面具有优势,特别是对于HbA1c水平 $<8\%$ 的患者,由于餐后血糖是影响其血糖波动最主要的因素,检测1,5-AG能较好地反映患者餐后血糖是否控制良好。

2.3 1,5-AG在特殊人群中的应用

2.3.1 1,5-AG在孕妇中的应用 尽管孕期肾糖阈下降影响了1,5-AG的血清浓度,但通过检测1,5-AG在孕妇中的动态变化,仍然能提供HbA1c和SMBG不能发现的血糖信息,指导血糖控制。Nowak等^[13]在82例1型糖尿病孕妇中采集3个孕期的1,5-AG、HbA1c及新生儿体质量等数据,同时收集58例孕妇的连续3d的CGM数据。结果发现,与HbA1c相比,1,5-AG和血糖 $>7.8\text{mmol/L}$ 的曲线下面积($r = -0.66$, $P < 0.01$)、平均最高血糖($r = -0.54$, $P < 0.01$)等反映高血糖的指标关系更为密切;同时第3孕期的1,5-AG水平是预测巨大儿(出生体质量 $>$ 第90个百分点)最有效的指标。Dworacka等^[14]在55例妊娠糖尿病或2型糖尿病合并妊娠的患者中也得到了类似的结论,即1,5-AG与平均最高血糖、血糖波动等指标的相关程度较HbA1c更为密切。

2.3.2 在青少年人群中的应用 Nguyen等^[15]分析了10例HbA1c $<8.0\%$ 的1型糖尿病患者与10名健康儿童的1,5-AG水平,发现1型糖尿病患儿的1,5-AG水平[(4.75 ± 2.95) mg/L]低于正常儿童[(24.60 ± 3.99) mg/L],且差异有统计学意义($P < 0.01$)。但另一方面,Beck等^[16]比较了26例青年1型糖尿病患者的CGM数据与相应的1,5-AG及HbA1c水平,1,5-AG与AUC-180的相关性并不比HbA1c更好。两个研究由于样本量较小,因此还需要更多研究来判断1,5-AG在青少年糖尿病患者中的应用价值。

2.3.3 在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中的应用 Kim等^[17]在一项涉及269名2型糖尿病患者的横断面研究中,根据肾脏病膳食改良试验(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)公式的估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)将受试者分为肾功能正常组,CKD1-2期,CKD3期,CKD4-5期各组,并检测各组患者的1,5-AG水平。多元逐步回归分析显示1,5-AG在对照组、CKD1-3期的患者中受HbA1c、年

龄、糖尿病病程、空腹血糖等影响,但在CKD4-5期患者中发现,eGFR为1,5-AG的独立影响因素。由此提示当CKD进展至CKD4-5期时1,5-AG因eGFR严重下降失去反映血糖变化的作用。1,5-AG在轻至中度肾功能不全的2型糖尿病人群中,可能仍具有较好的应用价值。

2.3.4 在特殊类型糖尿病患者中的应用 Koga等^[18]发现暴发性1型糖尿病患者与2型糖尿病患者相比,1,5-AG水平明显降低($< 5.0\text{mg/L}$),而HbA1c水平则无明显差异,并由此提出1,5-AG可用于鉴别暴发型1型糖尿病和2型糖尿病。Skupien等^[19]检测了33名青年人中的成年发病型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)患者、43例2型糖尿病患者和47名健康人的1,5-AG水平,提出HbA1c水平在6.5%~9.0%的前提下,将1,5-AG $< 6.5\text{mg/L}$ 作为肝细胞核因子1 α 基因突变的MODY患者的筛查指标,其敏感性为85.7%,特异性为80.0%。Pal等^[20]检测各种类型糖尿病患者的1,5-AG水平发现,校正HbA1c水平后,葡萄糖激酶基因突变导致的MODY患者与其他类型糖尿病患者存在差异,特别是由肝细胞核因子1 α 基因突变引起的MODY患者,提示检测1,5-AG有助于葡萄糖激酶基因突变导致的MODY患者与其他类型的糖尿病患者相鉴别。

2.4 1,5-AG与糖尿病慢性并发症的关系

Kim等^[21]开展的横断面研究发现,在1,5-AG水平较低($< 10.0\text{mg/L}$)的患者比HbA1c $< 8\%$ 但1,5-AG $> 10.0\text{mg/L}$ 的患者更易得糖尿病性视网膜病变,而糖尿病性视网膜病变的发生率在HbA1c $> 8\%$ 与HbA1c $< 8\%$ 而1,5-AG $> 10.0\text{mg/L}$ 的人群中无显著差异,提示1,5-AG可能与糖尿病性视网膜病变有着密切关系,特别是血糖控制一般的糖尿病患者。Selvin等^[22]也就1,5-AG和糖尿病性视网膜病变的关系得出了类似结论,同时还报道了1,5-AG与蛋白尿之间存在相关性。

冠状动脉等大血管粥样硬化与餐后高血糖密切相关^[23,24],目前研究表明,这可能是由于周围组织中免疫细胞浸润导致炎症反应造成的,而T细胞是粥样硬化过程中首批浸润大动脉内膜的细胞之一。由此认为,引起外周血淋巴细胞异常分布的原因与动脉粥样硬化的发生、发展有关。Dworacka等^[25]发现,1,5-AG与外周血中CD4⁺和CD8⁺细胞的异常分布存在相关性,且此相关性高于HbA1c和空腹血糖。Ohira等^[26]发现,糖尿病患者治疗方案变化时,1,5-AG的变化与心踝指数这一反映血管硬化的指标密切相关。Watanabe等^[27]进行了1项11年的前瞻性队

列研究,发现在以1,5-AG水平为分组条件(男性以14.0和24.5mg/L为分界点)的3个人群中,经校正年龄、体质指数、高血压、血脂、eGFR、HbA1c等因素后,1,5-AG水平为心血管疾病的独立危险因素,并认为在心血管病高危人群中,监测血清1,5-AG水平有助于早期发现心血管疾病。

3 1,5-脱水葡萄糖醇的局限性及研究方向

目前初步研究表明,1,5-AG作为血糖监测指标存在以下局限性。(1)1,5-AG适合于个体短期血糖水平变化的评估,但由于个体之间肾糖阈水平差异较大,因此1,5-AG可能不适合个体之间血糖水平的比较,因此可能难以应用于人群进行糖尿病的筛查和早期诊断。(2)不论是单独应用还是与HbA1c联合应用,1,5-AG能否有助于提高血糖控制水平,甚至降低糖尿病并发症的风险尚无定论。因此,未来1,5-AG的研究方向可能包括以下几方面。(1)进一步探讨1,5-AG和糖尿病慢性并发症的关系,明确根据1,5-AG水平指导治疗所能带来的临床益处,即是否能提升糖尿病管理的水平以及在卫生经济学方面是否有益处。(2)明确1,5-AG较其他血糖指标如GA和HbA1c的优势,并确定临床的适用人群。(3)明确1,5-AG的影响因素,如受肾糖阈影响的大小。(4)通过多中心大样本研究,建议制定1,5-AG的正常参考值,并分析1,5-AG男女差异的机制。(5)进一步探索利用1,5-AG的代谢特点,应用于特殊类型糖尿病的诊断或疗效评估。

4 小 结

1,5-AG由于其代谢过程的特殊性,监测其血清浓度变化,能够相对快速地反映患者短期(1~2周)血糖的变化,同时1,5-AG较HbA1c和GA在反映餐后血糖波动方面更具优势。目前在糖尿病管理中,1,5-AG可作为辅助的血糖监测指标指导调整治疗方案(图1)^[28]。

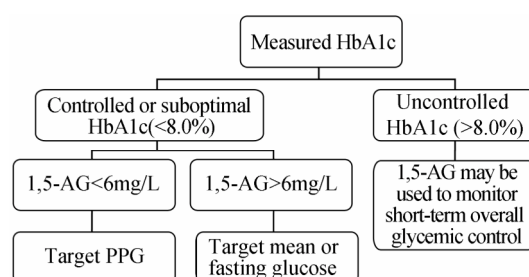


图1 1,5-AG应用于临床决策的流程图
Figure 1 Proposed algorithm for 1,5-AG in clinical treatment decisions
1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c;
PPG: postprandial glucose

【参考文献】

- [1] Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, *et al.* Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body[J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(2 Pt 1): E268-E273.
- [2] Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG): new clinical marker for glycemic control[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 24 Suppl: S261-S268.
- [3] Stickel D, Turk J. A kinetic mass balance model for 1,5-anhydroglucitol: applications to monitoring of glycemic control[J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(4 Pt 1): E821-E830.
- [4] Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, *et al.* Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 1988, 31(11): 831-835.
- [5] Nowatzke W, Sarno MJ, Birch NC, *et al.* Evaluation of an assay for serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 350(1-2): 201-209.
- [6] Sun J, Dou JT, Yang GQ, *et al.* 1,5-Anhydroglucitol: a possible better marker for short-term glycemic control[J]. *Chin J Diabetes*, 2012, 4(4): 212-215. [孙杰, 窦京涛, 杨国庆, 等. 1,5-脱水葡萄糖醇: 可能是更好反映短期血糖控制水平的标志[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(4): 212-215.]
- [7] Nerby CL, Stickel DF. 1,5-anhydroglucitol monitoring in diabetes: a mass balance perspective[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(3): 158-167.
- [8] McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, *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[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 1859-1865.
- [9] Dungan KM, Buse JB, Largay J, *et al.* 1,5-Anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1214-1219.
- [10] Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, *et al.* Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(4): 505-510.
- [11] Sun J, Dou JT, Wang XL, *et al.* Correlation between 1,5-anhydroglucitol and glycemic excursions in type 2 diabetic patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(22): 3641-3645.
- [12] Wang Y, Zhang YL, Wang YP, *et al.* 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[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(4): 357-362.
- [13] Nowak N, Skupien J, Cyganek K, *et al.* 1,5-anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(4): 709-713.
- [14] Dworacka M, Wender-Ozegowska E, Winiarska H, *et al.* Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(2): 171-175.
- [15] Nguyen TM, Rodriguez LM, Mason KJ, *et al.* Serum 1,5-anhydroglucitol (Glycomark) levels in children with and without type 1 diabetes mellitus[J]. *Pediatr Diabetes*, 2007, 8(4): 214-219.
- [16] Beck R, Steffes M, Xing D, *et al.* The interrelationships of glycemic control measures: HbA1c, glycated albumin, fructosamine, 1,5-anhydroglucitol, and continuous glucose monitoring[J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(8): 690-695.
- [17] Kim WJ, Park CY, Lee KB, *et al.* Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations is a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2): 281-286.
- [18] Koga M, Murai J, Saito H, *et al.* Serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with fulminant type 1 diabetes are lower than those in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(15): 1265-1267.
- [19] Skupien J, Gorczynska-Kosiorz S, Klupa T, *et al.* Clinical application of 1,5-anhydroglucitol measurements in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha maturity-onset diabetes of the young[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8): 1496-1501.
- [20] Pal A, Farmer AJ, Dudley C, *et al.* Evaluation of serum 1,5-anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 252-257.
- [21] Kim WJ, Park CY, Park SE, *et al.* Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(9): 1184-1190.
- [22] Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, *et al.* Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 960-967.
- [23] Anon. 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*[J].

- Lancet, 1999, 354(9179): 617-621.
- [24] Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, *et al.* Postprandial glucose regulation and diabetic complications[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(19): 2090-2095.
- [25] Dworacka M, Winiarska H, Borowska M, *et al.* Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients[J]. Circ J, 2007, 71(6): 962-967.
- [26] Ohira M, Endo K, Oyama T, *et al.* Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70[J]. Metabolism, 2011, 60(1):78-85.
- [27] Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, *et al.* Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: an 11-year population-based cohort study in Japan, the Suita study[J]. Atherosclerosis, 2011, 216(2): 477-483.
- [28] Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2008, 8(1): 9-19.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志 (英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志 (英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R)是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于2004年,目前编委会由分布在35个国家的350多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展,加强心血管病学的学术交流,现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件,我们的优势:

快速评审:所有来稿均可在一个月内得到审稿意见,已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大:我们有来自世界各地的360名心血管领域专家为我们审稿,能保证每篇稿件的审稿质量,即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表,详尽的评审意见也会为您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高:本刊目前被许多国际著名医学数据库收录,比如PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ等,并已于2011年11月被SCIE收录,是我国心脏病学第一个被SCIE收录的医学学术期刊,其影响因子已达1.056。又于2013年被中国科学引文数据库(CSCD)收录。

地址:100853 北京市复兴路28号,《老年心脏病学杂志 (英文版)》编辑部

电话:010-66936756; 010-59790736-8056

传真:010-59790736-8092

电子邮箱: jgc@mail.sciencep.com; lilifu@mail.sciencep.com; journalgc@126.com

在线投稿: <http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>