

## · 综述 ·

# 1,5-脱水葡萄糖醇与糖尿病及其并发症

刘敏 王彦

**【摘要】** 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)结构上类似葡萄糖,具有封闭吡喃环结构,稳定且不参与体内代谢,因尿糖竞争性抑制其重吸收而降低。1,5-AG反映短期血糖控制水平,可筛查出平均血糖控制尚可但伴有餐后高血糖(PPH)或血糖波动者,对HbA1c监测血糖作合理补充,并辅助鉴别糖尿病亚型及预测糖尿病血管并发症,有较好的临床价值。

**【关键词】** 1,5-脱水葡萄糖醇;糖尿病;餐后高血糖;糖尿病并发症

**1,5-Anhydroglucitol in diabetes and its complications** Liu Min, Wang Yan. Department of Endocrinology, The First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China  
Corresponding author: Wang Yan, Email: wyroad@126.com

**【Abstract】** 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) is structurally similar to glucose, with a closed pyran ring structure that confers metabolic stability and does not participate *in vivo* metabolism, which reduces the tubular reabsorption by competitive inhibition of urine glucose. 1,5-AG reflects short-term glycemic status, detects moderately or well-controlled diabetes which is accompanied with postprandial hyperglycemia (PPH) and glucose fluctuation, and makes a reasonable supplement for HbA1c in glucose monitoring, assists identify the subtypes of diabetes and predicts diabetic vascular complications, thus has a dramatical clinical significance.

**【Key words】** 1,5-Anhydroglucitol; Diabetes mellitus; Postprandial hyperglycemia; Diabetic complications

众所周知, HbA1c 是血糖控制的金标准, 能够较好的反映患者近 3 个月的平均血糖水平, 但也因为其不能反映血糖波动在临床应用中存在缺陷。1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)可以反映患者 2 d 至 2 周的平均血糖水平, 在血糖监测有独特优势, 能够反映高血糖偏移和血糖波动性, 并可指导用药。本文对 1,5-AG 在糖尿病及其并发症中的临床应用进行综述。

## 1 1,5-AG 概述

1,5-AG 分布于几乎所有动植物体内, 人体总量约 500 ~ 1 000 mg, 大多来源于饮食(约 4.4 mg/d), 大豆含量高, 从头合成量很少(仅 0.4 ~ 0.5 mg/d)。1,5-AG 经尿排泄, 完全滤过且约 99.9% 经肾小管重吸收。尿糖重吸收主要依赖钠-葡萄糖转运蛋白(SGLT)2; SGLT4 位于 SGLT2 下游, 为低亲和力蛋白, 是山梨醇类的共用转运体<sup>[1]</sup>。当血糖升高超过肾糖阈(血糖 8.9 ~ 10 mmol/L)时出现尿糖, SGLT2 表

达水平适应性升高, 若仍不能满足转运需求时, 会竞争性利用 SGLT4, 从而引起 1,5-AG 从尿丢失而水平降低<sup>[2]</sup>。

血清 1,5-AG 受性别、种族、高乳制品摄入、中药、某些降糖药、长期胃肠外营养、胃切除术、血甘油三酯、血尿酸、肝脏疾病、尿毒症等的影响。正常女性低于男性, 且与体重指数及年龄无关。单侧肾切除、尿毒症等会降低 1,5-AG。当糖尿病者并发糖尿病肾病或合并轻中度肾功能不全时, 1,5-AG 是可靠的血糖监测指标, 但与肾小球滤过率(GFR)的相关性仍需研究。Kim 等<sup>[3]</sup>研究 1,5-AG 与慢性肾脏病(CKD)的关系: 在 CKD1 ~ 3 期, 1,5-AG 对数值与 HbA1c 呈负相关, 但与 GFR 无相关性; 在 CKD4 ~ 5 期, 与血糖检测指标不相关。另有研究表明, 对糖尿病伴中度肾功能不全者, 1,5-AG 与 GFR 呈负相关, GFR 每增加 10 ml/(min · 1.73 · m<sup>2</sup>), 1,5-AG 降低约 0.32 μg/ml<sup>[4]</sup>。

测量血清 1,5-AG 主要用酶耦联法, 包括美国 GlycoMark 测定和日本 Determiner-L 测定, 具有简快、微量、特异性高等特点。

## 2 1,5-AG 在糖尿病中的应用

2.1 1,5-AG 与血糖监测 1,5-AG 可监测近期血糖,反映HbA1c < 8.0 % 时餐后血糖偏移和血糖波动性。高血糖包括持续性高血糖和餐后高血糖(PPH),持续性高血糖由HbA1c监测,PPH与全因患病率有很高相关性,可用1,5-AG评估。大量研究表明,当HbA1c < 8.0 % 时,1,5-AG与HbA1c、平均血糖、餐后血糖 > 180 mg/dl 的曲线下面积、血糖波动指数均有显著相关性,且与血糖变异性的相关性比HbA1c、果糖胺更高<sup>[5-6]</sup>。当HbA1c > 8% 时,1,5-AG很低,与其他血糖检测指标无相关性。当血糖脆性高(即血糖波动幅度大,对胰岛素敏感,酮症和低血糖反复发生)及HbA1c < 8% 时,1,5-AG比HbA1c更能提供准确血糖信息。Dungan<sup>[7]</sup>提出在临床中将HbA1c和1,5-AG连续及互补使用。先用HbA1c区分出中度或良好控制患者(以8%为界限),再用1,5-AG确定餐后血糖的波动程度,1,5-AG水平正常或中等应侧重管理空腹和平均血糖;1,5-AG水平低时侧重管理餐后血糖,可通过运动、调控膳食胰岛素、口服降糖药物等途径。但该方法尚未在临床试验中得到评估。

1,5-AG 可评估某些药物降糖效果。McGill等<sup>[8]</sup>进行了8周抗糖尿病治疗的纵向研究,1,5-AG在2周内增加93%,HbA1c到第4周才有反应;8周时,1,5-AG改善了2.5倍,HbA1c或果糖胺仅改善了1.2~1.3倍,1,5-AG变化幅度更大、速度更快、对血糖波动更敏感,且连续测量可用于监测对药物的反应。同时,因反映PPH特点,1,5-AG可提供合适的胰岛素治疗方案(长效胰岛素比预混胰岛素)和预测新诊断2型糖尿病患者短期胰岛素治疗后的缓解程度<sup>[9]</sup>。SGLT2抑制剂用药后,1,5-AG快速降低,可反映治疗是否起效。

对于诊断性试验评价,Goto等<sup>[10]</sup>对77人行口服葡萄糖耐量试验及1,5-AG检查,1,5-AG的受试者工作特征曲线下面积为0.78,以14.2 μg/ml为诊断节点诊断糖尿病的敏感性、特异性分别为78%和72%,表明1,5-AG临床效用有限。Wang等<sup>[11]</sup>对1170人行口服葡萄糖耐量试验及相关检查,1,5-AG的受试者工作特征曲线下面积为0.92,以11.18 μg/ml为诊断节点诊断糖尿病的敏感性、特异性分别为92.6%和82.3%。另有研究显示,对具有糖尿病高风险和HbA1c < 7% 的糖尿病患者,大多

数1,5-AG高于14.0 μg/ml,难以发现糖耐量减低及早期糖尿病。目前认为,1,5-AG在诊断糖尿病方面有几个局限性:1,5-AG在个体中差别很大;在糖耐量减低和空腹血糖受损时,1,5-AG不能反映空腹血糖而漏诊糖尿病前期,因此不建议用1,5-AG诊断糖尿病。

2.2 1,5-AG 与妊娠期糖尿病 妊娠期糖尿病可出现巨大儿、新生儿低血糖等并发症。1,5-AG可联合HbA1c监测妊娠期高血糖和预测新生儿体重。Nowak等<sup>[12]</sup>研究1型糖尿病合并妊娠者,1,5-AG预测新生儿体重可靠性比HbA1c高(受试者工作特征曲线下面积分别为0.81和0.69),二者联合为0.84,1,5-AG可作为新生儿体重的预测指标。Delaney等<sup>[13]</sup>对85例糖尿病合并妊娠患者回顾性队列研究亦表明,1,5-AG单独或与HbA1c联合均可预测新生儿体重。对于1,5-AG诊断妊娠期糖尿病能力,Saglam等<sup>[14]</sup>对180名孕妇行口服糖耐量试验,HbA1c与1,5-AG对妊娠期糖尿病的诊断能力无差异,受试者工作特征曲线下面积分别为0.756和0.72,单独诊断的准确性仍不够。

2.3 1,5-AG 与糖尿病亚型 1,5-AG可作为区别糖尿病亚型的辅助指标。肝细胞核因子1A(HNF1A)和葡萄糖激酶(GCK)基因突变是青少年发病的成人糖尿病(MODY)最常见的原因。部分研究表明,1,5-AG有助于区分MODY某些亚型与1型/2型糖尿病,因为HNF1A基因突变(即MODY3)特征为低肾糖阈(SGLT2亲和力降低),GCK基因突变(即MODY2)特征为低的餐后血糖增量。Skupie最早提出1,5-AG可用于筛选HNF1A基因突变型,敏感性为85.7%,特异性为80%。随后Pal等<sup>[15]</sup>研究表明,GCK基因突变型1,5-AG比1型、2型糖尿病及成人迟发型自身免疫性糖尿病组均高;HNF1A基因突变型比2型糖尿病组1,5-AG水平降低了50%;利用受试者工作特征曲线分析区别GCK基因突变型与2型糖尿病,鉴别准确度为0.79;区分GCK基因突变型与HNF1A基因突变型,鉴别准确度为0.86,认为1,5-AG在区分GCK基因突变型中表现良好,特别是与HNF1A基因突变型。但该预测仅可用于HbA1c控制良好的患者,在临床上有很大局限性。

## 3 1,5-AG 与糖尿病并发症

3.1 1,5-AG 与微血管并发症 在韩国基于社区2型糖尿病患者横断面研究中,低1,5-AG水平与糖

尿病视网膜病变和蛋白尿具有相关性。Selvin 等<sup>[16]</sup>对 1,5-AG 与糖尿病微血管并发症的相关性研究表明,1,5-AG 水平与糖尿病视网膜病变、慢性肾脏病患病率呈强负相关;调整 HbA1c 后,1,5-AG < 6  $\mu\text{g/ml}$  与 1,5-AG  $\geq 10$   $\mu\text{g/ml}$  两组比较,伴有视网膜病变的 OR 值为 4.85 (95% CI: 2.42 ~ 9.74),伴有糖尿病肾病的 HR 为 2.29 (95% CI: 2.03 ~ 2.58),提示 1,5-AG 具有补充 HbA1c 和评估糖尿病并发症风险的意义。Kim 等<sup>[17]</sup>研究亦表明,对于 2 型糖尿病患者,以 10.0  $\mu\text{g/ml}$  分组,低 1,5-AG 水平者比高 1,5-AG 水平者伴有糖尿病视网膜病变的比例更高;HbA1c < 8.0%、1,5-AG < 10.0  $\mu\text{g/ml}$  与 HbA1c  $\geq 8.0\%$  者糖尿病视网膜病变的发生率无统计学差异,表明 1,5-AG 水平与糖尿病视网膜病变负相关,特别是在血糖适度控制时,可作为筛查高危人群的互补标志物。但经统计学调整后,蛋白尿与 1,5-AG 无关。在临床中,视网膜细胞因高血糖波动恶化,但血糖变异性对肾脏足细胞的影响还没有被证实,可能导致该结果。N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 分布于近端肾小管溶酶体内,NAG 指数 (即尿 NAG/肌酐) 升高表明肾小管损伤,可预测微量蛋白尿与大量蛋白尿。Ouchi 等<sup>[18]</sup>研究 2 型糖尿病患者 (不伴有蛋白尿) 1,5-AG 与 NAG 指数的关系,以 14.0  $\mu\text{g/ml}$  分组,低 1,5-AG 组 NAG 指数明显高于高 1,5-AG 组,且与 HbA1c、空腹血糖相比,1,5-AG 与 NAG 指数有更高相关性,表明 PPH 与近端肾小管损伤相关,1,5-AG 可预测早期糖尿病肾病。

3.2 1,5-AG 与大血管并发症 动脉粥样硬化斑块中充满了能协调和影响炎症反应的免疫细胞,T 细胞是最早渗透入动脉内膜的细胞之一,外周血淋巴细胞分布改变可能与淋巴细胞外渗的增强和动脉粥样硬化斑块的发展相关。Dworacka 等<sup>[19]</sup>报道,1,5-AG 水平能预测 CD4 和 CD8 淋巴细胞的变化,提示 1,5-AG 与动脉粥样硬化相关。同时,内皮功能障碍可促进血管疾病进展,对 HbA1c < 8.0% 的 2 型糖尿病患者多变量分析研究表明,低水平 1,5-AG 与血管内皮功能障碍有显著关系<sup>[20]</sup>。

Sato 等<sup>[21]</sup>对口服降糖药治疗的 2 型糖尿病患者 1,5-AG 水平与大血管病变的关系进行研究,评估颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 和斑块得分,发现 HbA1c ( $\beta = 0.27$ ,  $P = 0.03$ ) 和 1,5-AG ( $\beta = -0.24$ ,  $P = 0.04$ ) 为斑块得分的独立因素。Ohira 等<sup>[22]</sup>研究

表明,调整降糖方案后,1,5-AG 变化与踝指数 (反映动脉硬化,预测冠状动脉粥样硬化) 变化呈明显负相关性 ( $r = -0.3929$ ,  $P < 0.05$ ),提示其可对动脉硬化提供信息。Shiga 等<sup>[23]</sup>对 1 898 例糖尿病患者进行回顾性研究表明,对于 HbA1c < 7.0% 组,低 1,5-AG 水平可能是急性缺血性卒中/短暂性脑缺血高风险标志物。Selvin 等<sup>[24]</sup>对 1 万余人近 20 年的前瞻性研究表明,对于糖尿病患者,将空腹葡萄糖或 HbA1c 调整基线后,1,5-AG 仍与冠心病、缺血性脑卒中、心力衰竭、全因死亡率相关,1,5-AG < 6  $\mu\text{g/ml}$  是上述老年病的高危因素;对于未诊断糖尿病者,1,5-AG 亦与缺血性脑卒中、全因死亡率相关。

综上所述,1,5-AG 对 PPH、葡萄糖波动状态、预测新生儿体重、鉴别糖尿病亚型均有意义,可补充 HbA1c 的部分劣势。但 1,5-AG 不能确定血糖控制不佳的具体时间点,且在糖尿病诊断和严重高血糖者血糖检测中受到限制。国内关于 1,5-AG 的研究较少,其是否可作为国内临床常规化验及其在肾小管的转运途径、与尿酸的关系有待研究,控制 1,5-AG 和 PPH 是否缓解糖尿病并发症仍需大量临床研究。

## 参 考 文 献

- [1] Schemthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (9): 2508-2515. DOI:10.2337/dc12-2491.
- [2] Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes [J]. Diabetes, 2005, 54 (12): 3427-3434.
- [3] Kim WJ, Park CY, Lee KB, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (2): 281-286. DOI:10.2337/dc11-1462.
- [4] Hasslacher C, Kulozik F. Effect of renal function on serum concentration of 1,5-anhydroglucitol in type 2 diabetic patients in chronic kidney disease stages I-III: a comparative study with HbA1c and glycated albumin [J]. J Diabetes, 2016, 8 (5): 712-719. DOI:10.1111/1753-0407.12354.
- [5] 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.
- [6] 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. DOI:10.1007/s00592-011-0302-0.
- [7] 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. DOI: 10. 1586/14737159. 8. 1. 9.
- [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] Liu L, Wan X, Liu J, et al. Increased 1,5-anhydroglucitol predicts glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with short-term intensive insulin therapy [J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14 (9): 756-761. DOI: 10. 1089/dia. 2012. 0055.
- [10] Goto M, Yamamoto-Honda R, Shimbo T, et al. Correlation between baseline serum 1,5-anhydroglucitol levels and 2-hour post-challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests [J]. Endocr J, 2011, 58 (1): 13-17.
- [11] Wang Y, Yuan Y, Zhang Y, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol level as a screening tool for diabetes mellitus in a community-based population at high risk of diabetes [J]. Acta Diabetol, 2017, 54 (5): 425-431. DOI: 10. 1007/s00592-016-0944-z.
- [12] 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. DOI: 10. 1007/s00125-013-2830-3.
- [13] Delaney SS, Coley RY, Brown Z. 1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 189: 55-58. DOI: 10. 1016/j. ejogrb. 2015. 03. 021.
- [14] Saglam B, Uysal S, Sozlinler S, et al. Diagnostic value of glycemic markers HbA1c, 1,5-anhydroglucitol and glycated albumin in evaluating gestational diabetes mellitus [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2017, 8 (12): 161-167. DOI: 10. 1177/2042018817742580.
- [15] 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. DOI: 10. 2337/dc09-1246.
- [16] Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol with diabetes and microvascular conditions [J]. Clin Chem, 2014, 60 (11): 1409-1418. DOI: 10. 1373/clinchem. 2014. 229427.
- [17] 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. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2012. 03613. x.
- [18] Ouchi M, Oba K, Motoyama M, et al. Postprandial glycemic control conditions in relation to urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase in patients with type 2 diabetes mellitus without low glomerular filtration rate [J]. Diabetes Technol Ther, 2014, 16 (1): 41-47. DOI: 10. 1089/dia. 2013. 0155.
- [19] 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.
- [20] Torimoto K, Okada Y, Mori H, et al. Low levels of 1,5-anhydro-D-glucitol are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 99. DOI: 10. 1186/1475-2840-13-99.
- [21] Sato T, Kameyama T, Inoue H. Association of reduced levels of serum 1,5-Anhydro-d-glucitol with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. S J Diabetes Complications, 2014, 28 (3): 348-352. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2014. 01. 004.
- [22] 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. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2010. 06. 001.
- [23] Shiga Y, Kuriyama M, Kanaya Y, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol: risk factor of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in well-controlled diabetes [J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44 (5-6): 325-329. DOI: 10. 1159/000481626.
- [24] Selvin E, Rawlings A, Lutsey P, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality [J]. Diabetes, 2016, 65 (1): 201-208. DOI: 10. 2337/db15-0607.

(收稿日期: 2017-08-08)

## · 消息 ·

## 2018 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号: CN 12-1383/R, ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号: W 86。国内邮发代号: 6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址: 300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话: 022-83336730 022-83336731

本刊编辑部