

1,5 脱水葡萄糖醇在糖尿病中的作用研究进展

Progress in the role of 1,5-Anhydroglucitol in diabetes

方 路,许文倩,陈 程,段秋香,彭彬峰,姜孝新*

FANG Lu, XU Wenqian, CHEN Cheng, DUAN Qiuxiang, PENG Binfeng, JIANG Xiaoxin*

(南华大学附属第一医院,湖南 衡阳 421000)

摘 要: 糖尿病是一种影响人类健康的慢性疾病,而糖尿病导致的血糖代谢紊乱主要包括空腹高血糖、餐后高血糖及血糖急性波动,目前,临床上常见的血糖检测指标为糖化血红蛋白和果糖胺等,由于红细胞凋亡和蛋白半衰期的原因,大都存在着血糖短期波动反映不及时和易受干扰上的短板,1,5 脱水葡萄糖醇因其自身特性,在这些方面有着独特的优势,对传统血糖指标有着互相补充的作用。近期研究发现,1,5 脱水葡萄糖醇不仅与消化系统疾病、内分泌系统疾病、心血管疾病等有关,还与糖尿病及其并发症密切相关,人体血清等体液内含有的 1,5 脱水葡萄糖醇在机体的代谢以及疾病的影响下,对糖尿病的早期发现及风险评估上发挥着重要的作用,现就 1,5 脱水葡萄糖醇在糖尿病的作用以及应用的进展进行综述。

关键词: 1,5 脱水葡萄糖醇; 代谢; 糖尿病

Key words: 1,5-Anhydroglucitol; metabolism; diabetes

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

人体的葡萄糖除了受外部环境的影响外,还受到人体自身代谢的影响。但是,当血糖代谢紊乱时,就会出现糖尿病,糖尿病不仅与人体组织、神经、血管系统疾病有关,还会引起肾病、内分泌及心血管系统疾病的发生,高血糖的状态下进一步发展成慢性肾功能损害。1,5 脱水葡萄糖醇是一种血糖监测指标,结构类似于葡萄糖,但与血糖呈负相关,相对于其他指标,能够快速及时地反映机体血糖的微小变化,在糖尿病并发症上,1,5 脱水葡萄糖醇也有着至关重要的作用,适用于需严格控制的血糖的监测。

1 人体中 1,5 脱水葡萄糖醇的作用和代谢

1,5 脱水葡萄糖醇(1,5-Anhydroglucitol, 1,5-AG)是人类主要的多元醇之一,结构与葡萄糖相似,来源于食物,在肠道中被吸收,并且广泛分布于所有器官和组织,特别是体液中,其含量在多元醇糖类物质中仅次于葡萄糖,它是一个与糖代谢密切相关的物质。体内 99.9% 的 1,5 脱水葡萄糖醇通过

肾脏重吸收,但重吸收过程被葡萄糖竞争性抑制,当 1,5 脱水葡萄糖醇与葡萄糖在肾小管内竞争性重吸收时,会导致血清中 1,5 脱水葡萄糖醇水平的降低,因此,1,5 脱水葡萄糖醇可以反映人体内的血糖变化。1,5 脱水葡萄糖醇作为葡萄糖代谢紊乱的生物化学标志物,不仅可以用于糖尿病人群的糖代谢评估和监测,而且可以准确反映 1 天到 2 周的血糖水平,具有重要的临床意义^[1-2]。

目前研究发现 1,5 脱水葡萄糖醇存在两种转运途径:(1)人体内的胰腺细胞中存在一种独特的 1,5 脱水葡萄糖醇转运系统,能够将其转运到胰岛素瘤细胞中,从而参与 1,5 脱水葡萄糖醇的代谢和调控;(2)1,5 脱水葡萄糖醇可能通过钠依赖性葡萄糖转运体共同转运体排泄,维持体内的糖及衍生物的稳态。另外,Ying 等^[3]研究 1,5 脱水葡萄糖醇的转运代谢以及葡萄糖对 1,5 脱水葡萄糖醇转运的影响时发现,在没有添加 1,5 脱水葡萄糖醇的情况下,1,5 脱水葡萄糖醇的细胞内和细胞外浓度基本上为零,代谢率小于 3%,几乎不会再次合成。

总之,1,5 脱水葡萄糖醇在体内有着较好的稳定性和极低的代谢率,在反映血糖短期变化上有着独特的优势,为 1,5 脱水葡萄糖醇的临床应用奠定了基础。

2 1,5 脱水葡萄糖醇与糖化血红蛋白、糖化白蛋白和果糖胺

目前,糖化血红蛋白、糖化白蛋白、果糖胺和1,5 脱水葡萄糖醇都可用于评估血糖控制,糖化血红蛋白在临床上被广泛用作血糖控制的金标准指标。虽然糖化血红蛋白反映了长期的血糖控制状态(过去1~2个月),但在短期内血糖控制改善或恶化的临床状态下,糖化血红蛋白并不能准确反映血糖控制。1,5 脱水葡萄糖醇与传统的糖尿病检测指标如空腹血糖、糖化血红蛋白、糖化白蛋白和果糖胺大多呈反比关系。而血清1,5 脱水葡萄糖醇的测量可以反映餐后血糖急性波动的情况,这是糖化血红蛋白等指标无法做到的。

在血糖评估试验中^[4],当患者糖化血红蛋白小于8%时,1,5 脱水葡萄糖醇表现出更广泛的检测范围,证实了1,5 脱水葡萄糖醇可在较低水平糖化血红蛋白的患者控制评估中发挥独特的作用。而在测定糖尿病患者的1,5 脱水葡萄糖醇和餐后高血糖的研究中^[5],在餐后状态下1,5 脱水葡萄糖醇反映血糖升高比糖化血红蛋白、糖化白蛋白和果糖胺更加明显。在标准馒头餐试验中^[6],1,5 脱水葡萄糖醇的水平从30~120 min略有增加($P<0.01$),HbA1c和GA水平在30 min和120 min时表现出稳定性,这表明,在短期的血糖检测上,1,5 脱水葡萄糖醇拥有更好的敏感性。此外,有研究表明^[7],糖化血红蛋白和各种溶血标记物(网织红细胞、触珠蛋白和红细胞肌酸)之间存在着显著相关性,但1,5 脱水葡萄糖醇与溶血标记物无关,这些结果表明,糖化血红蛋白不能准确反映溶血患者的血糖控制,而1,5 脱水葡萄糖醇则不受红细胞寿命的影响,因此,准确反映了血糖控制。而Inada S等^[8]发现随着饮酒量的增加,血浆葡萄糖浓度升高,酒精消耗与糖化血红蛋白和糖化白蛋白呈显著负相关,但对1,5 脱水葡萄糖醇却无影响,此外,1,5 脱水葡萄糖醇在体内更加稳定,受到的影响因素也较少。

这些实验表明在较短时间和特殊病人血糖的变化监测中,1,5 脱水葡萄糖醇有着独特的优势,但是在较长时间内血糖的评估中,糖化血红蛋白依然是金标准,其他指标糖化白蛋白和果糖胺也比1,5 脱水葡萄糖醇更具优势,但是1,5 脱水葡萄糖醇可作为糖化血红蛋白等长期检测指标的补充标记物,联合其他血糖指标,起到更宽范围的监测和控制。

3 1,5 脱水葡萄糖醇与糖尿病

研究表明糖尿病患者1,5 脱水葡萄糖醇和空腹血糖之间具有较好的相关性,对糖尿病临床诊断具有重要的指导意义,能够真实、客观地反映出血糖的变化情况,1,5 脱水葡萄糖醇水平也能提前预知胰岛素抵抗,从而对糖尿病筛查与诊断提供重要依据。

3.1 1,5 脱水葡萄糖醇与1型糖尿病

有文献报道^[9],在T1DM(type 1 diabetes mellitus,T1DM)患者中,血清1,5 脱水葡萄糖醇水平与随机血糖和果糖胺呈负相关,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析显示,血清1,5 脱水葡萄糖醇曲线下面积(Area Under Curve,AUC)为0.804,灵敏度和特异度分别为82.9%和60%,这表明,1,5 脱水葡萄糖醇可以预测T1DM患者的急性血糖波动,有助于T1DM的鉴别诊断。此外,Hannah Seok等^[10]也指出1,5 脱水葡萄糖醇是评估血糖变异性短期变化的有用标志物,1,5 脱水葡萄糖醇水平的变化与血糖偏移指数、葡萄糖偏移的平均幅度、平均餐后最大葡萄糖和曲线下面积的变化显著相关,间接证明了1,5 脱水葡萄糖醇对T1DM中的血糖评估和治疗具有重要的临床意义。

3.2 1,5 脱水葡萄糖醇与2型糖尿病

由于糖尿病在初始阶段没有明显的症状,因此实验室诊断对于检测血糖变化非常重要,尤其是在糖尿病早期和糖尿病前期。有文献表明^[11],在糖尿病前期和控制良好的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者中,1,5 脱水葡萄糖醇也能反映餐后高血糖和胰岛素生成指数下降的情况,低糖化血红蛋白水平的受试者胰岛素抵抗增加,胰岛素分泌减少,此外血清1,5 脱水葡萄糖醇水平还与2 h餐后血糖显著相关,随着餐后血糖值升高而降低,血清中1,5 脱水葡萄糖醇水平的降低与餐后高血糖和各种血糖水平的胰岛素分泌能力下降密切相关,这表明1,5 脱水葡萄糖醇水平可能是糖化血红蛋白之外的一个合理的检测指标。Kim MK等^[12]评估了在接受胰岛素治疗的T2DM患者中,1,5 脱水葡萄糖醇水平是否可以作为低血糖风险的指标,当将参与者限制在接受胰岛素治疗并且控制良好的T2DM患者中,发现1,5 脱水葡萄糖醇水平根据平均血糖和胰岛素治疗时间进行调整时,1,5 脱水葡

葡萄糖水平与低血糖风险呈负相关,表明 1,5 脱水葡萄糖醇可能是胰岛素治疗且控制良好的 T2DM 患者低血糖风险的一个标志。

3.3 1,5 脱水葡萄糖醇与妊娠期糖尿病

1,5 脱水葡萄糖醇在妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 中的作用还在进一步研究中,有文献表明^[13],血浆 1,5 脱水葡萄糖醇水平可能是糖尿病孕妇葡萄糖偏移的有用标记物,研究证明,妊娠期的血糖波动系数与 1,5 脱水葡萄糖醇水平明显相关,在糖化血红蛋白小于或大于 6.0% 的组别中,血浆 1,5 脱水葡萄糖醇水平相对较低,表明在妊娠期糖尿病期间,血浆 1,5 脱水葡萄糖醇水平是糖尿病孕妇每日葡萄糖漂移的有用标志,并可作为糖化血红蛋白监测的有效辅助手段。同时有研究表明^[14],在 145 例孕妇和 75 例 GDM 孕妇的口服葡萄糖耐量 (oral glucose tolerance test, OGTT) 试验中,相对于无 GDM 的孕妇来说,GDM 的孕妇 1,5 脱水葡萄糖醇水平显著降低,1 h 空腹血糖和 2 h 空腹血糖也与 1,5 脱水葡萄糖醇相关,但是与空腹血糖却没有统计学意义,结合分析发现,与传统血糖标志物相比,空腹血糖与 1,5 脱水葡萄糖醇联合使用对 GDM 的预测效果更好。

这些研究表明,1,5 脱水葡萄糖醇能够反映短期血糖漂移的情况,尤其是在糖化血红蛋白还处于正常水平时,但是对于较长时间内血糖的控制的检测,1,5 脱水葡萄糖醇存在明显不足,还需要联合糖化血红蛋白等指标共同应用。

4 1,5 脱水葡萄糖醇与糖尿病肾病

在一项包括 15 792 例的大型队列研究中发现,糖尿病肾病患者 1,5 脱水葡萄糖醇水平存在差异,血清中 1,5 脱水葡萄糖醇水平较低与终末期肾脏疾病风险增加显著相关,是导致终末期肾病高风险的重要途径^[15]。另外,多元线性回归分析发现 1,5 脱水葡萄糖醇水平不受肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR) 的影响,这表明 1,5 脱水葡萄糖醇仍是慢性肾脏病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 早期可靠指标的证据之一,在 $eGFR \geq 30$ mL/min 的糖尿病患者中,1,5 脱水葡萄糖醇与糖化血红蛋白和空腹血糖水平呈显著负相关。因此,1,5 脱水葡萄糖醇可以作为轻度或中度肾功能障碍患者的一个有效的血糖控制指标^[16]。之前有文献发现,1,5 脱水葡萄糖醇水平与血清尿酸水平呈显著正相关,糖尿病患者血清中 1,5 脱水葡萄糖醇和尿酸水平之

间的相关性也要强于非糖尿病患者。Kai Zhang 等^[17]研究证实 1,5 脱水葡萄糖醇与轻度和中度肾损伤的 2 型糖尿病患者的尿酸水平呈正相关,此外,1,5 脱水葡萄糖醇还可以反映急性肾病 1~3 期患者的糖代谢情况。此外,还有文献证明低水平 1,5 脱水葡萄糖醇与糖尿病肾病的进展有关^[18-19],在 240 例 CKD 事件生存分析中发现,较高水平的 1,5 脱水葡萄糖醇与较低的 CKD 发病风险显著相关,证明了 1,5 脱水葡萄糖醇在 CKD 预测中的作用。这表明,1,5 脱水葡萄糖醇可用于检测 T2DM 合并轻中度肾功能不全患者的血糖并预测其风险,但在重度肾功能不全时存在不足。后有文献表明,在解释 1,5 脱水葡萄糖醇水平时必须考虑年龄和肾功能,即使在没有晚期肾功能损害的情况下也是如此^[20]。

1,5 脱水葡萄糖醇能够快速准确地反映血糖的变化,在糖尿病肾病中也起到良好的预测作用,但是,由于 1,5 脱水葡萄糖醇受到肾功能的影响,如尿酸、尿白蛋白,不能独立用于糖尿病肾病检查及风险的评估,必须将患者肾功能、年龄、性别等影响因素考虑在内,以起到全面的评估效果。

5 小 结

糖尿病一直都是危害人类健康的重大疾病,而血糖波动增大会促进机体的氧化应激和炎症反应,加重糖尿病并发症的发生和发展。1,5 脱水葡萄糖醇在短期的血糖波动以及长期的预测上都有着重要作用,甚至在糖尿病继发疾病的风险和评估上都有良好的效果,但是仅仅依靠 1,5 脱水葡萄糖醇的监测也存在着明显的缺点,必须联合糖化血红蛋白等指标共同检测,才能达到全面的血糖监测。预期在未来,监测血浆 1,5 脱水葡萄糖醇水平可以更早的确定糖尿病及其风险,即使是对那些无已知风险的人群,1,5 脱水葡萄糖醇也可作为筛查项目监察潜在的糖尿病患者,能及时发现血糖的急性变化,为临床发现评估糖尿病及其风险上提供新的条件。

参考文献:

- [1] YAMANOUCI T, AKANUMA Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control [J]. Diabetes Res Clin Pract, 1994, 24 (Suppl): S261-8.
- [2] BUSE JB, FREEMAN JL, EDELMAN SV, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker [J]. Diabetes Technol Ther, 2003, 5(3): 355-63.
- [3] YING L, MA X, YIN J, et al. The metabolism and transport of 1,5-anhydroglucitol in cells [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(3):

- 279-86.
- [4] MEHTA SN, SCHWARTZ N, WOOD JR, et al. Evaluation of 1, 5-anhydroglucitol, hemoglobin A1c, and glucose levels in youth and young adults with type 1 diabetes and healthy controls[J]. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13(3):278-84.
 - [5] 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):1214-9.
 - [6] SU H, WANG Y, MA X, et al. Comparative agreement analysis of differences in 1,5-anhydroglucitol, glycated albumin, and glycated hemoglobin A1c levels between fasting and postprandial states in steamed bread meal test[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017:5917293.
 - [7] KINIWA N, OKUMIYA T, TOKUHIRO S, et al. Hemolysis causes a decrease in HbA1c level but not in glycated albumin or 1,5-anhydroglucitol level[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019; 1-4.
 - [8] INADA S, KOGA M. Alcohol consumption reduces HbA1c and glycated albumin concentrations but not 1,5-anhydroglucitol[J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54(6):631-5.
 - [9] GE J, XU D, PENG Y, et al. Serum 1, 5-anhydroglucose alcohol: a serum indicator for estimating acute blood sugar fluctuation in patients with fulminant type 1 diabetes[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(11):1606-9.
 - [10] SEOK H, HUH JH, KIM HM, et al. 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(2):164-70.
 - [11] WON JC, PARK CY, PARK HS, et al. 1,5-Anhydroglucitol reflects postprandial hyperglycemia and a decreased insulinogenic index, even in subjects with prediabetes and well-controlled type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(1):51-7.
 - [12] KIM MK, JUNG HS, KWAK SH, et al. 1,5-anhydro-D-glucitol could reflect hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2):284-91.
 - [13] DWORACKA M, WENDER-OZEGOWSKA E, WINIARSKA H, et al. Plasma anhydro-D-glucitol (1,5 脱水葡萄糖醇) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(2):171-5.
 - [14] PRAMODKUMAR TA, JAYASHRI R, GOKULAKRISHNAN K, et al. 1,5 anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(3):231-5.
 - [15] REBHOLZ CM, GRAMS ME, CHEN Y, et al. Serum Levels of 1,5-anhydroglucitol and risk of incident end-stage renal disease[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(8):952-60.
 - [16] BAI Y, YANG R, SONG Y, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(4):220-5.
 - [17] ZHANG K, XUE B, YUAN Y, et al. Correlation of serum 1,5 脱水葡萄糖醇 with uric acid in type 2 diabetes mellitus with different renal functions[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019:4353075.
 - [18] TAVARES G, VENTURINI G, PADILHA K, et al. 1,5-anhydroglucitol predicts CKD progression in macroalbuminuric diabetic kidney disease: results from non-targeted metabolomics[J]. *Metabolomics*, 2018, 14(4):39.
 - [19] YU B, ZHENG Y, NETTLETON JA, et al. Serum metabolomic profiling and incident CKD among African Americans[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(8):1410-7.
 - [20] HASSLACHER C, KUŁOZIK 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):712-9.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第220页)

- [14] JING ZT, LIU W, WU SX, et al. Hepatitis B Virus Surface Antigen Enhances the Sensitivity of Hepatocytes to Fas-Mediated Apoptosis via Suppression of AKT Phosphorylation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(8):2303-14.
- [15] ZHANG W, LU Q, DONG Y, et al. Rv3033, as an Emerging Anti-apoptosis Factor, Facilitates Mycobacteria Survival via Inhibiting Macrophage Intrinsic Apoptosis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2136.
- [16] SUNG HJ, JI-AE C, YUN-JI L, et al. Calreticulin modulates the intracellular survival of mycobacteria by regulating ER-stress-mediated apoptosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58686-98.
- [17] GROVER S, SHARMA T, SINGH Y, et al. The PGRS Domain of Mycobacterium tuberculosis PE_PGRS Protein Rv0297 Is Involved in Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis through Toll-Like Receptor 4[J]. *mBio*, 2018, 9(3):e01017-18.
- [18] W D, W Y, J Z, et al. Mycobacterium tuberculosis PPE32 promotes cytokines production and host cell apoptosis through caspase cascade accompanying with enhanced ER stress response[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):67347-59.
- [19] YJ L, JA C, JH L, et al. Mycobacterium tuberculosis 38-kDa antigen induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via toll-like receptor 2/4[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(3):358-70.
- [20] LEE J, CHOI J A, CHO SN, et al. Mitofusin 2-Deficiency Suppresses Mycobacterium tuberculosis Survival in Macrophages[J]. *Cells*, 2019, 8(11):1355.

(本文编辑:蒋湘莲)