

· 临床研究 ·

## 老年2型糖尿病患者1,5-脱水葡萄糖醇与平均血糖及漂移幅度的相关性

徐 蓉, 邱 凌, 汪思阳, 沈婷婷, 曲 毅\*

(中科院上海临床研究中心, 上海市徐汇区中心医院老年病科, 上海 200031)

**【摘要】目的** 研究老年2型糖尿病患者1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)与平均血糖(MBG)及漂移幅度的关系,探讨1,5-AG是否可作为糖尿病临床观察及治疗监控的指标之一。**方法** 选取95例老年2型糖尿病住院患者,男性65例,女性30例,年龄70~88(80.1±4.3)岁,连续进行3d的动态血糖监测,统一进餐时间,期间记录每日参比血糖、饮食、服药及锻炼等活动事件。在第3天禁食8h以上,抽取空腹静脉血分别测定1,5-AG、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化血清蛋白(GSP)等数值。**结果** 1,5-AG与空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1c、GSP、3d MBG及平均血糖漂移幅度呈负相关(均 $P < 0.05$ ),将1,5-AG与日内不同时间段的MBG进行Pearson相关分析,显示其与早餐后1h、早餐后2h、早餐后3h、晚餐后2h、晚餐后3h及2:00~4:00的MBG呈负相关(均 $P < 0.05$ ),与其他时段MBG相关性不明显。**结论** 1,5-AG能较好地反映短时间内的MBG水平和血糖漂移,可作为糖尿病筛查和治疗监控的指标之一。

**【关键词】** 糖尿病, 2型; 1,5-脱水葡萄糖醇; 动态血糖监测; 血糖漂移

**【中图分类号】** R592; R587.1

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00151

## Relationship of serum 1,5-anhydroglucitol with mean 24-hour blood glucose and glycemic excursion in aged patients with type 2 diabetes mellitus

XU Rong, QIU Ling, WANG Si-Yang, SHEN Ting-Ting, QU Yi\*

(Department of Geriatrics, Central Hospital of Xuhui District, Shanghai Clinical Research Center of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship of serum level of 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) with mean 24-hour blood glucose and glycemic excursion in the aged patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to explore whether serum 1,5-AG can be used as one of the indicators for the clinical observation and treatment of the disease. **Methods** Totally ninety-five aged T2DM inpatients, 65 males and 30 females, with age ranging from 70 to 80 (80.1±4.3) years, who were admitted in our department from July 2009 to July 2012, were enrolled in this study. They were uniformed for their mealtime, and monitored for blood glucose for 3 consecutive days with a continuous glucose monitoring system (CGMS). Their reference blood glucose, diet, times of taking medicine and doing exercises were recorded. Venous blood sample was collected on the 3rd day for the analysis of 1,5-AG, glycosylated hemoglobin (HbA1c), and glycosylated serum protein (GSP) after 8 hours fasting. **Results** The serum level of 1,5-AG was negatively correlated with fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose, HbA1c, GSP, mean blood glucose (MBG) within 3d, and mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) (all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis indicated that the serum level of 1,5-AG had a negative correlation with MBG at the 6 time points of a day: 1h before breakfast, 2h after breakfast, 3h after breakfast, 2h after dinner, 3h after dinner, and 2:00 am to 4:00am (all  $P < 0.05$ ), but the level had no relation with MBG at other time points. **Conclusion** Serum level of 1,5-AG makes sound reflections of MBG and glycemic excursion within a short period, and can be considered as one of the indicators for diabetic screening and clinical monitoring for treatment.

**【Key words】** diabetes mellitus, type 2; 1,5-anhydroglucitol; dynamic glucose monitoring system; glycemic excursion

Corresponding author: QU Yi, E-mail: yqu@scrc.ac.cn

随着我国老龄化趋势的上升,糖尿病患病率也逐年上升。多项研究表明:糖尿病慢性并发症的发生、发展不仅与整体血糖水平密切相关,而且与血糖的波

动性有密切关系<sup>[1,2]</sup>。严格的血糖控制对预防糖尿病并发症的发生具有相当重要的意义。目前血糖监测领域中有静脉取血和微血管刺血两种检测方法。前者有

口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c), 糖化血清蛋白 (glycosylated serum proteins, GSP) 及 1,5-脱水葡萄糖醇 (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG); 后者有快速血糖仪的自我监测和动态血糖监测仪 (continuous glucose monitoring system, CGMS) 的连续监测。1,5-AG是具有吡喃环结构的六碳单糖, 类似葡萄糖, 它反映患者过去3~7d的血糖水平; CGMS是通过植入皮下的一次性葡萄糖传感器, 24h全程连续地记录组织间液的葡萄糖水平, 反映患者24h的血糖变化<sup>[3]</sup>。有研究显示, 某些存在夜间无症状性低血糖以及餐后明显高血糖的糖尿病患者, 由于高血糖和低血糖的相互抵消, 反映长时间血糖控制水平的指标如HbA1c或GSP可保持正常<sup>[4]</sup>。因此, 人们都试图找到血糖监测的最佳时点和频率。本研究意在观察和分析老年2型糖尿病患者1,5-AG与24h血糖监测的相关性, 论证其是否可作为糖尿病临床观察及治疗监控的指标之一。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2009年7月至2012年7月于上海市徐汇中心医院老年病科住院的2型糖尿病患者95例, 其中男性65例, 女性30例, 年龄70~88 (80.1 ± 4.3) 岁。纳入标准为按2007年美国糖尿病协会糖尿病诊断标准确诊为2型糖尿病患者<sup>[5]</sup>。排除标准包括: 1型糖尿病患者, 2型糖尿病患者合并急性并发症如糖尿病酮症、高渗综合征等, 合并严重肝、肾功能损害者 (如血浆谷氨酸转氨酶水平 > 正常上限的3倍, 血浆肌酐水平 ≥ 442 μmol/L)。

### 1.2 主要仪器

CGMS采用圣美迪诺医疗科技有限公司提供的CGMS雷兰动态葡萄糖监测系统, 由一次性皮下葡萄糖动态传感器、传感器数据记录仪、用户分析软件组成, 葡萄糖测试有效范围: 1.7~25.0 mmol/L, 每3min整合一次采集数据, 连续监测3d血糖, 72h共提供1440个血糖值。安妥超越 (Optium Xceed) 快速血糖监测仪 (由雅培公司提供)。GSP采用Bayer ADVIA 1650 Chemistry Syssem自动酶法测定, 试剂由上海基恩科技有限公司提供; HbA1c采用全自动糖化血红蛋白分析仪 (D-10) 以高压液相法测定, 试剂由Biorab公司提供; 1,5-AG以液相色谱串联质谱法测定, 试剂由多伦多研究化学公司提供。

### 1.3 CGMS方案和标本收集

所有入组受试者连续进行3d的动态血糖监测, 期间记录每日参比血糖、饮食、服药及锻炼等活动事件的时间, 统一进餐时间: 早餐为6:30, 中餐为11:30, 晚餐为17:00。在入组后第3天禁食8h以上, 从肘静脉抽取空腹静脉血4ml, 分别测定1,5-AG、HbA1c和GSP等数值。

### 1.4 CGMS记录的参数

(1) 3d平均血糖 (mean blood glucose, MBG): CGMS受试者72h共1440个监测值的平均水平。(2) 平均血糖漂移幅度 (mean amplitude of glycemic excursion, MAGE): 统计CGMS受试者观察时间内漂移幅度大于一个标准差的血糖漂移, 以漂移峰值到谷值的方向计算其漂移幅度, MAGE为所有漂移幅度的平均值。(3) 全天不同时间段的MBG: 包括三餐前1h, 餐后1h, 2h, 3h, 22:00~24:00, 0:00~2:00, 2:00~4:00, 4:00~6:00的血糖水平并计算其平均值。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 1,5-AG与HbA1c、GSP、MBG、MAGE以及日内不同时段的血糖水平的相关性采用Pearson相关分析。P < 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 1,5-AG与空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1c、GSP的相关性

所有入组患者的血清1,5-AG平均值为 (7.87 ± 4.24) mg/L, 其与空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后2h血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG)、HbA1c、GSP均呈负相关 (表1)。

表1 1,5-AG与空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1c、GSP的相关性  
Table 1 Correlation of 1,5-AG with FBG, 2hPBG,

Index	HbA1c and GSP (n = 95)		
	$\bar{x} \pm s$	r	P
FBG (mmol/L)	7.48 ± 2.38	-0.314	< 0.05
2hPBG (mmol/L)	9.13 ± 2.14	-0.389	< 0.05
HbA1c (%)	8.48 ± 1.36	-0.611	< 0.01
GSP (μmol/L)	261.36 ± 61.24	-0.561	< 0.01

FBG: fasting blood glucose; 2hPBG: 2-hour postprandial blood glucose; HbA1c: glycated hemoglobin; GSP: glycosylated serum protein; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol

### 2.2 3d MBG与1,5-AG, HbA1c, GSP的相关性

全部受试者的3d MBG为 (7.78 ± 1.37) mmol/L。将3d MBG与1,5-AG, HbA1c和GSP进行Pearson相关分析, 结果显示HbA1c和GSP与3d MBG无明显相关

性, 1,5-AG与3d MBG呈负相关(表2)。

### 2.3 3d MAGE与1,5-AG、HbA1c、GSP的相关性

全部受试者的3d MAGE为(5.58 ± 2.37)mmol/L。将MAGE与1,5-AG、HbA1c、GSP进行Pearson相关分析, 结果显示MAGE与HbA1c、GSP无明显相关性, 与1,5-AG呈负相关(表3)。

### 2.4 日内不同时段MBG与血清1,5-AG的相关性

将血清1,5-AG与日内不同时段的MBG进行Pearson相关分析, 结果显示早餐前1h、早餐后2h、早餐后3h、晚餐后2h、晚餐后3h及2:00~4:00的MBG与1,5-AG呈负相关, 而其它时段MBG与其相关性不明显(表4)。

表2 3d MBG与1,5-AG, HbA1c, GSP的相关性  
Table 2 Correlation of 3d MBG with 1,5-AG, HbA1c and GSP (n = 95)

Index	$\bar{x} \pm s$	r	P
1,5-AG(mg/L)	7.87 ± 4.24	-0.481	< 0.05
HbA1c (%)	8.48 ± 1.36	0.426	0.223
GSP(μmol/L)	261.36 ± 61.24	0.439	0.205

MBG: mean blood glucose; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol; HbA1c: glycated hemoglobin; GSP: glycosylated serum protein

表3 MAGE与1,5-AG, HbA1c, GSP的相关性  
Table 3 Correlation of MAGE with 1,5-AG, HbA1c and GSP (n = 95)

Index	$\bar{x} \pm s$	r	P
1,5-AG(mg/L)	7.87 ± 4.24	-0.516	< 0.05
HbA1c(%)	8.48 ± 1.36	0.013	0.324
GSP(μmol/L)	261.36 ± 61.24	0.029	0.171

MAGE: mean amplitude of glycemic excursion; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol; HbA1c: glycated hemoglobin; GSP: glycosylated serum protein

## 3 讨论

糖尿病是一组以长期高血糖为主要特征的代谢综合征。长期慢性高浓度的葡萄糖对所有组织的细胞和结构具有毒性作用<sup>[6]</sup>。糖尿病慢性并发症的发生、发展不仅与整体血糖水平密切相关, 而且与血糖的波动性有密切关系<sup>[1,2]</sup>。目前血糖监测领域中有静脉血糖监测、HbA1c, GSP, 1,5-AG及CGMS。1,5-AG是具有吡喃环结构的六碳单糖, 类似葡萄糖。游离的1,5-AG存在于所有器官和组织中。由于体内有1,5-AG的储存池, 且代谢缓慢, 故正常人群中1,5-AG浓度波动很小, 也不受饮食、服药及溶血的影响<sup>[7]</sup>。但在高糖状态下, 滤出的葡萄糖与1,5-AG在近曲小管竞争性重吸收, 由于尿糖排出过多而影响1,5-AG的重吸收, 故尿中排出量增加, 血中浓度降低<sup>[8]</sup>。

表4 日内不同时段MBG与血清1,5-AG的相关性  
Table 4 Correlation between MBG and 1,5-AG during 24h a day (n = 95)

Time period	MBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	r	P
1h before breakfast	6.98 ± 1.27	-0.424	< 0.05
1h after breakfast	8.13 ± 1.33	-0.348	0.053
2h after breakfast	9.13 ± 2.14	-0.506	< 0.05
3h after breakfast	10.46 ± 2.84	-0.671	< 0.05
1h before lunch	8.69 ± 1.56	-0.399	0.157
1h after lunch	9.13 ± 1.36	-0.412	0.059
2h after lunch	9.68 ± 1.69	-0.428	0.077
3h after lunch	8.87 ± 1.54	-0.390	0.072
1h before dinner	7.97 ± 2.13	-0.241	0.088
1h after dinner	8.64 ± 2.21	-0.404	0.071
2h after dinner	9.25 ± 2.44	-0.612	< 0.05
3h after dinner	9.22 ± 1.96	-0.523	< 0.05
22:00~24:00	7.78 ± 1.76	-0.254	0.114
0:00~2:00	6.41 ± 1.86	-0.410	0.088
2:00~4:00	5.86 ± 1.38	-0.428	< 0.05
4:00~6:00	6.79 ± 2.02	-0.364	0.139

MBG: mean blood glucose; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol

本次研究结果显示全天MBG以02:00~04:00最低, 在00:00~04:00时间段发现6例血糖低于2.8mmol/L(其中4例使用胰岛素治疗, 2例仅口服降糖药治疗), 其次是00:00~02:00, 可见夜间是低血糖的好发时间。在早餐后2h, 发现8例血糖高于16.7mmol/L(其中3例使用胰岛素治疗, 5例仅口服降糖药治疗)。与正常人相比, 糖尿病患者主要表现为餐后血糖的过度漂移并持续较长时间。1,5-AG与空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1c、GSP、3d MBG及MAGE呈负相关, 而HbA1c、GSP与3d MBG及MAGE无明显相关性。将血清1,5-AG与日内不同时段的MBG进行Pearson相关分析, 结果显示其与早餐前1h、早餐后2h、早餐后3h、晚餐后2h、晚餐后3h及2:00~4:00的MBG呈负相关, 与其他时段MBG相关性不明显。由此可见, 1,5-AG能灵敏地反映糖尿病患者的空腹及餐后血糖控制情况<sup>[9]</sup>, 尤其是早餐和晚餐后血糖的波动以及24h血糖漂移幅度。而HbA1c及GSP值与血糖波动的程度无明显相关性, Schmitz等<sup>[10]</sup>的研究也表明相同的HbA1c值可以存在不同的血糖情况, 不能反映血糖水平漂移幅度和频率, 且具有相近HbA1c值的患者中, 血糖波动较大者发生慢性并发症的风险更大<sup>[11]</sup>。所以1,5-AG更能弥补HbA1c不能充分反映餐后高血糖的不足<sup>[4]</sup>。McGill等<sup>[12]</sup>报道糖尿病患者代谢控制持续好转时, 平均FPG在2周内下降13%, GSP下降7%, 而1,5-AG则增加93%, 可见相对于HbA1c与GSP, 1,5-AG变化幅度更大、速度更快, 对检测血糖波动更灵敏。因此更利于临床观察降糖药

物剂量的调整。

综上所述, 1,5-AG在反映血糖漂移及短时间内的MBG水平方面较HbA1c与GSP更敏感<sup>[13]</sup>。在临床工作中, 不论是医师还是糖尿病患者本人, 将1,5-AG和HbA1c等指标相结合分析, 对更好地控制短中期血糖水平具有极为重要的意义<sup>[14]</sup>, 同时可以达到更加精细地调整血糖的目的, 且能及时预防和控制糖尿病慢性并发症的发生发展。此外, 1,5-AG标本可长期保存, 这些对于部分治疗依从性欠佳、不愿行OGTT等多次静脉取血检查的老年患者来说, 在诊断过程中都存在着一定的优势, 因而可作为糖尿病筛查和治疗监控的指标之一在临床工作中推广。

#### 【参考文献】

- [1] Hirsch IB. Glycemic variability: it is not just about A1c anymore[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2005, 7(5): 780-783.
- [2] Del Prato S. In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(3): 9-17.
- [3] 张红霞, 贾伟平. 动态血糖监测系统的临床应用进展[J]. *上海医学*, 2006, 29(9): 665-668.
- [4] Kathleen M, John B, Joseph L, *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(10): 1214-1219.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30 (Suppl): S4-S41.
- [6] Robertson RP, Harmon JS. Diabetes glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(2): 177-184.
- [7] 张孝山, 李玉运. 1,5脱水山梨醇的性质及其临床应用[J]. *中国医学检验杂志*, 2006, 7(1): 57-58.
- [8] 孔 艺, 王永明. 2型糖尿病对1,5脱水葡萄糖醇监测的临床意义[J]. *浙江临床医学*, 2003, 5(5): 381-382.
- [9] Schindhelm RK, Diamant M, Bilo HJ, *et al.* Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-h postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8): 1534-1535.
- [10] Schmitz O, Juhl CB, Lund S, *et al.* HbA1c does not reflect prandial plasma glucose excursions in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 23(12): 1859-1860.
- [11] 周 健, 喻 明, 冯晓群, 等. 2型糖尿病患者全天血糖水平与糖化血红蛋白、血糖漂移幅度的相关性分析[J]. *中国实用内科学杂志*, 2006, 26(10): 763-766.
- [12] McGill JB, Cole TJ, 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 Glyco-Mark assay[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 1859-1865.
- [13] Dungan K, Buse J, 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.
- [14] 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.

(编辑: 胡晓晖)