

## 1,5-АНГИДРОГЛЮЦИТОЛ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ, СКРИНИНГЕ, ОЦЕНКЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПРОГНОЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ



© В.В. Климонтов\*, М.В. Дашкин

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) – среднесрочный индикатор гликемического статуса, отражающий колебания в диапазоне гипергликемии в течение 1–2 нед. При нормальном уровне глюкозы концентрация 1,5-АГ в плазме крови поддерживается за счет баланса между поступлением с пищей и выведением через почки. В условиях гипергликемии, когда превышен почечный порог для глюкозы, концентрация 1,5-АГ в плазме падает за счет конкурентного ингибирования его реабсорбции глюкозой. В клинической практике 1,5-АГ используется для ретроспективной оценки постпрандиальных колебаний глюкозы у больных сахарным диабетом (СД) с небольшим или умеренным повышением гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ). Маркер также применяется в клинических исследованиях новых лекарственных препаратов, влияющих на постпрандиальную гликемию. Преимуществами 1,5-АГ как маркера гликемического статуса являются стабильность, отсутствие зависимости от физиологического состояния в момент забора крови, возможность использования у больных с гемоглинопатиями и аномалиями скорости обмена пула эритроцитов. Вместе с тем информативность 1,5-АГ ограничена у больных с почечным канальцевым ацидозом, хронической болезнью почек 4–5 стадии, ренальной глюкозурией, у получающих акарбозу и ингибиторы SGLT2. Протестировано применение 1,5-АГ для диагностики и скрининга СД 2 типа, гестационного СД и предиабета. Показано, что чувствительность 1,5-АГ как инструмента скрининга СД может быть недостаточной у лиц с невысокими цифрами гликемии, особенно в случае преобладания гипергликемии натощак. В связи с этим для целей скрининга предложено сочетать исследование 1,5-АГ с определением уровня глюкозы натощак. У больных СД 2 типа низкий уровень 1,5-АГ в плазме является предиктором почечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий, в том числе ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и инсульта. Низкий уровень 1,5-АГ у беременных женщин является фактором риска гестационного СД и макросомии. Для определения 1,5-АГ в крови, моче и других биологических жидкостях применяются хроматография и ферментативные методы. В настоящее время относительно высокая стоимость и недостаточная стандартизация определения ограничивают использование 1,5-АГ в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения значимости 1,5-АГ как маркера гликемического статуса у больных СД 1 типа, у пациентов с различным уровнем  $HbA_{1c}$  и различной вариабельностью гликемии, а также в ситуациях, когда клиническая ценность  $HbA_{1c}$  ограничена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; гипергликемия; метаболизм глюкозы; 1,5-ангидроглюцитол; осложнения диабета; сердечно-сосудистые заболевания

## 1,5-ANHYDROGLUCITOL IN DIABETES: ITS ROLE IN DIAGNOSTICS, SCREENING, GLYCEMIC STATUS ASSESSMENT, AND THE PREDICTION OF COMPLICATIONS

© Vadim V. Klimontov\*, Maxim V. Dashkin

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) is a short-term indicator of glycemic status, reflecting hyperglycemic glucose excursions over the prior 1–2 weeks. As glucose level remains in the normal range, plasma concentration of 1,5-AG is maintained stable due to the balance between intake with the food and renal excretion. Under hyperglycemic conditions, when the renal threshold for glucose is exceeded, concentration of 1,5-AG decreases due to competitive inhibition of 1,5-AG reabsorption by glucose. In clinical practice, plasma 1,5-AG is used for retrospective assessment of postprandial glucose fluctuations in diabetic subjects with mild or moderate elevation of  $HbA_{1c}$ . The marker is also applied in clinical trials of new agents affecting postprandial glycemia. The advantages of 1,5-AG as a marker of glycemic status are stability, independence on the physiological state when sampling, applicability for patients with abnormalities of hemoglobin and lifespan of erythrocytes. Meantime, the value of this marker is limited in subjects with renal tubular acidosis, 4-5 stages of chronic kidney disease, renal glucosuria, in those receiving acarbose and SGLT2 inhibitors. Application of 1,5-AG for the diagnosis and screening of type 2 diabetes, gestational diabetes and prediabetes has been tested. It was revealed that sensitivity of 1,5-AG as screening tool may be insufficient in individuals with mild hyperglycemia, especially if fasting hyperglycemia prevails. Therefore, it has been proposed to combine 1,5-AG with assessment of fasting glucose for the screening purposes. In type 2 diabetic subjects



low plasma 1,5-AG is a predictor of renal failure, cardiovascular events, including ischemic heart disease, heart failure and stroke. Decreased 1,5-AG concentration in pregnant women is a risk factor for gestational diabetes and macrosomia. Chromatography and enzymatic methods are used to determine 1,5-AG in blood, urine and other biological fluids. Currently, the relatively high cost and lack of standardization restrain the use of 1,5-AG in clinical practice. Further studies are needed for estimation of 1,5-AG value as a marker of glycemic status in type 1 diabetes, in patients with different levels of HbA<sub>1c</sub> and different magnitude of glucose variability, as well as in situations where the clinical value of HbA<sub>1c</sub> is limited.

**KEYWORDS:** diabetes; hyperglycemia; glucose metabolism; 1,5-anhydroglucitol; diabetes complications; cardiovascular disease

Выбор наиболее оптимальных способов оценки гликемического статуса у больных сахарным диабетом (СД) остается одной из наиболее актуальных задач диабетологии. Гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) – общепринятый маркер качества контроля заболевания – отражает средний уровень глюкозы в плазме за последние 3 мес, но не позволяет судить о колебаниях гликемии. В последние годы большое внимание уделяется параметрам variability гликемии как возможным индикаторам качества контроля СД [1]. Существенным ограничением практически всех показателей variability гликемии является зависимость от качества первичных данных: количества, дискретности и временного интервала измерений уровня глюкозы, а также физиологических условий в момент забора материала. В связи с этим особый интерес представляют альтернативные маркеры гликемического статуса, не основанные на непосредственном измерении уровня глюкозы. Одним из таких маркеров является 1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) – среднесрочный индикатор, отражающий колебания в диапазоне гипергликемии. За 4 десятилетия изучения накоплен большой объем информации о закономерностях изменений 1,5-АГ у больных СД. Между тем в отечественной литературе публикации, посвященные этому маркеру, единичны [2].

В данном обзоре мы обобщили данные о транспорте 1,5-АГ, лабораторных методах измерения его концентрации, преимуществах и ограничениях 1,5-АГ в оценке качества контроля гликемии, скрининге СД и прогнозировании осложнений заболевания. Поиск источников осуществлен по ключевым словам “1,5-anhydroglucitol”, “diabetes” (и их русскоязычным эквивалентам) в базах данных Pubmed/Medline, Scopus, e-Library без ограничений по типам исследований и глубине поиска. Дополнительный поиск проведен по материалам конгрессов Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) 2017–2019 гг.

## ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 1,5-АНГИДРОГЛЮЦИТОЛА И ЕГО ТРАНСПОРТ В ОРГАНИЗМЕ

Молекула 1,5-АГ представляет собой дезоксиформу глюкопиранозы, является одним из основных полиолов и по своей структуре напоминает глюкозу (рис.1).

Впервые 1,5-АГ был обнаружен в семействе растений *Polygala senega* в 1888 г., структура молекулы идентифицирована в 1943 г., наличие в крови человека и спинномозговой жидкости подтверждено в 1972 и 1973 гг. соответственно. Основным источником 1,5-АГ является пища, с которой в организм человека поступает 5–10 мг 1,5-АГ в день. В разных видах углеводной пищи содержится в среднем 2,5±1,1 мкг/г, в мясе и морепродуктах – 0,9±0,6 мкг/г, в овощах – 0,4±0,2 мкг/г, во фруктах – 0,7±0,6 мкг/г, в напитках – 0,8±0,7 мкг/г. Исключение составляют сырые соевые бобы, в составе которых содержится значительно большее количество 1,5-АГ: примерно 10–20 мкг/г, хотя обработанные соевые бобы (например, тофу, соевый соус) имеют содержание 1,5-АГ, эквивалентное другой углеводной пище [3]. Ранее считалось, что количество поступающего 1,5-АГ практически не зависит от характера питания, поскольку его содержание в пищевых продуктах незначительно. Однако недавно показано, что содержание углеводов и гликемические индексы пищи оказывают влияние на уровень 1,5-АГ у здоровых лиц [4]. Значительные количества 1,5-АГ содержатся в растениях, используемых в китайской традиционной медицине (Кампо) [5].

1,5-АГ хорошо всасывается в кишечнике и распределяется по всем органам и тканям, структура с замкнутым пирановым кольцом обеспечивает метаболическую стабильность. Выведение 1,5-АГ со стулом незначительное и осуществляется в основном почками. Молекула 1,5-АГ свободно фильтруется, при этом 99,9% 1,5-АГ впоследствии реабсорбируется, обеспечивая его стабильный уровень в плазме крови. Реабсорбция 1,5-АГ происходит в почечных канальцах системой общего транспорта 1,5-АГ/фруктоза/манноза, которая отличается от основной системы реабсорбции глюкозы [6].

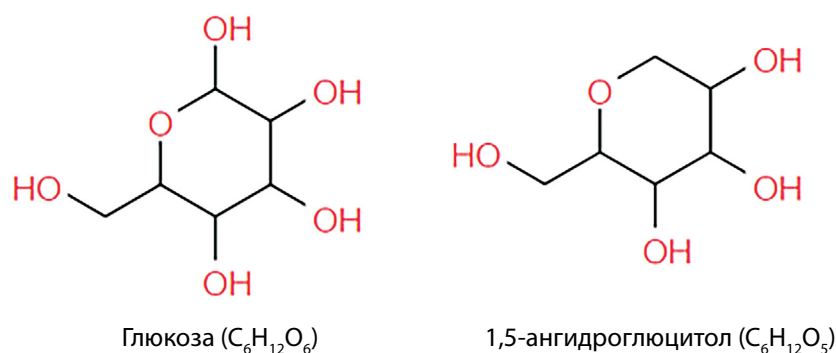


Рис. 1. Молекулярная структура глюкозы и 1,5-ангидроглюцитола.

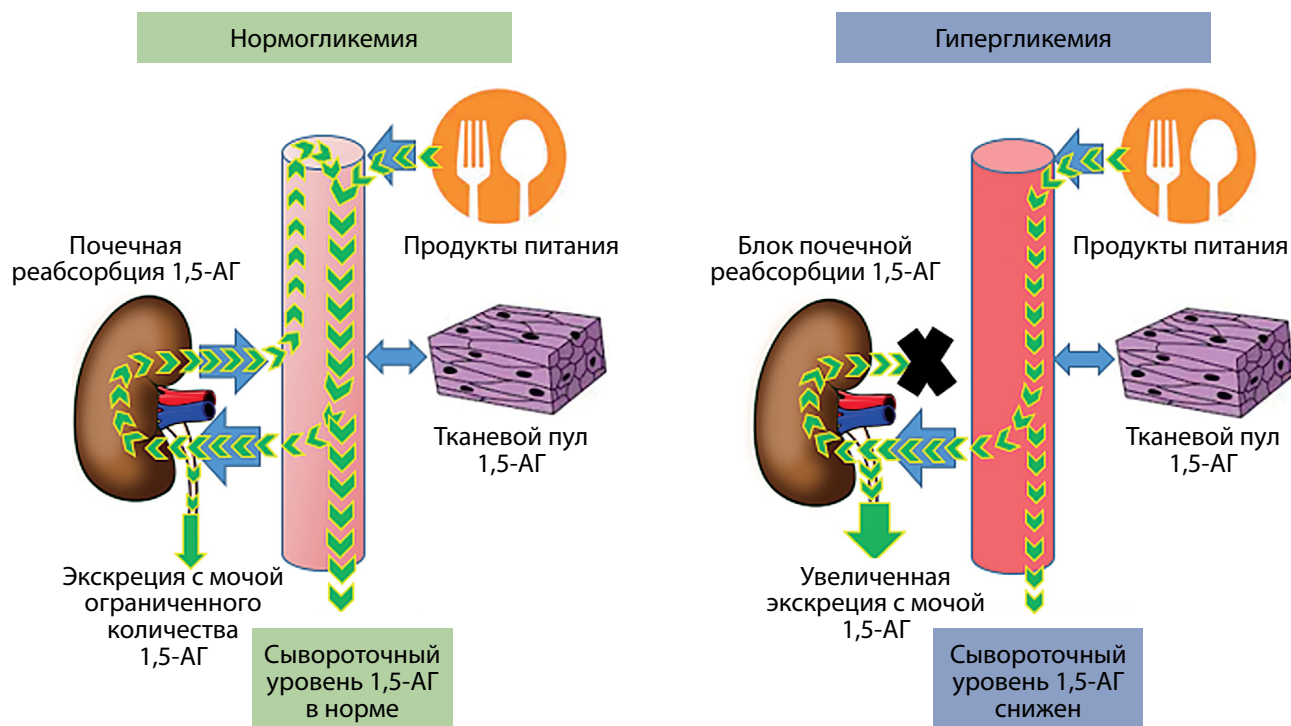


Рис. 2. Экскреция с мочой 1,5-ангидроглюцитола в условиях нормогликемии (слева) и гипергликемии (справа).

При нормальном уровне глюкозы концентрация 1,5-АГ в плазме крови поддерживается на постоянном уровне за счет баланса между поступлением и выведением через почки. В условиях гипергликемии, когда превышен почечный порог для глюкозы, концентрация 1,5-АГ в крови падает за счет конкурентного ингибирования его реабсорбции глюкозой (рис. 2). Изменение уровня 1,5-АГ при этом зависит от продолжительности и величины глюкозурии. После возвращения концентрации глюкозы в нормальный диапазон восстановление концентрации 1,5-АГ в крови происходит со скоростью  $\sim 0,3$  мкг\*мл/день. Таким образом, уровень 1,5-АГ чувствителен и быстро реагирует на изменения уровня глюкозы в крови, отражая даже кратковременные подъемы гликемии в промежутке времени от 48 ч до 2 нед [7].

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ 1,5-АНГИДРОГЛЮЦИТОЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

**Методы определения 1,5-АГ.** Первоначально для определения концентрации 1,5-АГ в плазме крови была использована жидкостная хроматография высокого давления [8]. В дальнейшем для детекции 1,5-АГ стали применять газовую хроматографию – масс-спектрометрию, высокоэффективную жидкостную хроматографию [9]. Преимуществом хроматографических методов является точность детекции, недостатками – трудоемкость и довольно высокая стоимость.

В последние годы для определения 1,5-АГ наиболее часто применяются ферментативные методы. К числу наиболее используемых тест-систем относится *Glycomark*<sup>TM</sup> (*GlycoMark*, США); в 2003 г. данная тест-система одобрена FDA для определения 1,5-АГ в США. В основу работы системы положен двухэтапный ферментативный метод

конечной точки; тест-набор состоит из двухреагентной системы. На первом этапе глюкоза удаляется из образца, на втором этапе измеряют кинетическую эффективность пиранозооксидазы, которую определяют с помощью колориметрии. Существенным преимуществом метода является возможность его автоматизации на биохимических анализаторах. Примером другой коммерчески доступной тест-системы является *Kuowa Medex* (Япония). При использовании данного диагностикума 1,5-АГ сначала превращают в 1,5-ангидроглюцитол-6-фосфат и после ферментативной реакции с 1,5-ангидроглюцитол-6-фосфатдегидрогеназой колориметрически детектируют продукт реакции  $\beta$ -НАДФН. Тест также имеет возможность полной автоматизации [10].

Для научных лабораторных исследований концентрации 1,5-АГ в плазме крови наибольшее распространение получил иммуоферментный метод, который также можно полностью автоматизировать [11].

Показано, что при определении концентрации в сыворотке крови 1,5-АГ остается стабильным при 4°C в течение 7 дней, при 22°C – в течение 5 дней, при -80°C – в течение 14 дней. Стабильность концентрации сохранялась в течение трех циклов замораживания/оттаивания [12].

**Уровень 1,5-АГ в сыворотке крови у здоровых лиц.** Для установления референсных уровней 1,5-АГ в сыворотке крови концентрация 1,5-АГ была определена у 1799 американцев, принимавших участие в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC; средний возраст обследованных 55 лет, 15% афроамериканцы). Интервал концентрации составил 8,4–28,7 мкг/мл [13].

В другом крупном исследовании [14] уровни 1,5-АГ были определены у здоровых бразильцев европеоидного происхождения. Установлены определенные различия в границах интервалов концентрации 1,5-АГ у взрослых, детей и подростков (табл. 1). Уровень 1,5-АГ в среднем

Таблица 1. Концентрации 1,5-ангидроглюцитола (мкмоль/л) в сыворотке крови у здоровых лиц [14]

Возрастная группа	n	Пол	
		мужской	Женский
Взрослые (старше 18 лет)	922	80–260	62–241
Подростки (от 14 до 18 лет)	496	84–311	79–277
Дети (от 0 до 14 лет)	580	96–302	89–277

Примечание: концентрация 1,5-АГ 1 мкг/мл соответствует концентрации 6,0918 мкмоль/л.

оказался несколько выше у мужчин, чем у женщин. Наблюдалась слабая обратная корреляция между уровнем 1,5-АГ и возрастом ( $r=-0,287$ ;  $p<0,001$ ).

Показано, что уровни 1,5-АГ зависят от расовых и этнических особенностей: более высокие концентрации обнаруживаются у лиц азиатского и африканского происхождения, чем у европеоидов [15].

### 1,5-АНГИДРОГЛЮЦИТОЛ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ СД

*Взаимосвязь 1,5-АГ с другими параметрами гликемического статуса.* В 1981 г. Н. Akanuma и соавт. сообщили об обратной корреляции между уровнем 1,5-АГ и глюкозы в плазме крови у больных СД [8]. Спустя 7 лет эти же авторы описали связь между низким уровнем 1,5-АГ в плазме крови и повышением экскреции глюкозы и 1,5-АГ у больных СД. Наиболее тесные корреляции между мочевой экскрецией 1,5-АГ и глюкозурией наблюдались после нагрузки 100 г глюкозы. Было высказано предположение, что снижение уровня 1,5-АГ в плазме крови отражает частые и/или продолжительные колебания уровня глюкозы, превышающие почечный порог [16]. Как оказалось в дальнейшем, 1,5-АГ обратно коррелирует со значениями постпрандиальной гликемии, наблюдавшимися в течение последних 2 нед; корреляция с более давними показателями утрачивается [17].

В ряде исследований проведена оценка взаимосвязи уровня 1,5-АГ с параметрами гликемического контроля, рассчитанными по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ). У пациентов с СД 2 типа (СД 2) 1,5-АГ коррелировал с площадью под кривой постпрандиальной гликемии, стандартным отклонением, средней и максимальной амплитудой колебаний глюкозы. Сопоставив уровни 1,5-АГ, HbA<sub>1c</sub> и гликированного альбумина с параметрами НМГ, авторы пришли к выводу, что у больных с хорошо контролируемым СД 1,5-АГ лучше отражает постпрандиальные колебания гликемии, в то время как HbA<sub>1c</sub> и гликированный альбумин лучше отражают гликемию натощак и средний уровень глюкозы [18]. У детей и подростков с предиабетом и СД 2 1,5-АГ показал связи с максимальным уровнем глюкозы, площадью под кривой гипергликемии, стандартным отклонением, средней амплитудой колебаний гликемии [19]. У беременных женщин с СД 1 типа (СД 1) 1,5-АГ демонстрировал более тесные корреляции с площадью под кривой гипергликемии, максимальным и средним уровнем глюкозы, чем HbA<sub>1c</sub> [20].

По данным ряда авторов, значимость 1,5-АГ как маркера постпрандиальной гликемии наиболее высока у пациентов, имеющих относительно невысокие уровни HbA<sub>1c</sub>.

У больных СД1, имеющих HbA<sub>1c</sub>  $\leq 8\%$ , уровень 1,5-АГ коррелировал с HbA<sub>1c</sub>, средним уровнем глюкозы, площадью под кривой постпрандиальных колебаний и средним уровнем глюкозы после еды; у пациентов с HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  данные взаимосвязи отсутствовали [21]. У больных СД2 с уровнем HbA<sub>1c</sub>  $< 7,5\%$  1,5-АГ коррелировал с параметрами НМГ, отражающими гипергликемию. У пациентов с HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  взаимосвязи между маркерами вариабельности гликемии и гипергликемией утрачивались [22]. В другом исследовании 1,5-АГ коррелировал с площадью под кривой гипергликемии у больных СД2, имеющих HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  [23].

*Информативность 1,5-АГ у больных СД на разных режимах сахароснижающей терапии.* Поскольку 1,5-АГ преимущественно отражает эпизоды гипергликемии, его используют для оценки эффективности сахароснижающих препаратов, влияющих преимущественно на гликемию после еды. Определение 1,5-АГ используется для оценки эффективности новых сахароснижающих препаратов: агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [24], аналогов инсулина сверхкороткого действия [25], а также постоянной подкожной инфузии инсулина [26]. У реципиентов островковых клеток, имеющих HbA<sub>1c</sub> в пределах 6–6,5%, определение 1,5-АГ помогает идентифицировать больных с сохраняющейся повышенной вариабельностью гликемии [27]. Изучается значение 1,5-АГ как критерия выбора режима сахароснижающей терапии. Результаты недавнего рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивалась эффективность базис-болюсной инсулинотерапии и терапии базальным инсулином у больных СД2, показали, что низкий уровень 1,5-АГ в крови является предиктором лучшего ответа на базис-болюсную инсулинотерапию [28].

Вместе с тем при интерпретации значений 1,5-АГ следует учитывать ограниченную информативность данного показателя в ряде клинических ситуаций. Физиологические соотношения между колебаниями концентраций 1,5-АГ и глюкозы в плазме крови нарушаются при лечении ингибиторами  $\alpha$ -глюкозидазы и ингибиторами глюкозо-натриевого котранспортера-2 (SGLT2). Показано, что применение акарбозы сопровождается снижением уровня 1,5-АГ в сыворотке крови независимо от изменений гликемии [29]. Снижение концентрации 1,5-АГ в данном случае можно объяснить уменьшением всасывания 1,5-АГ в кишечнике [30]. Одновременное уменьшение уровня глюкозы и 1,5-АГ в крови на фоне терапии канаглифлозином [31] связывают с уменьшением реабсорбции глюкозы и 1,5-АГ в почках [32]. Крайне низкий уровень 1,5-АГ ( $< 2$  мкг/мл) у больных СД 2 типа с HbA<sub>1c</sub>  $< 8\%$ , как правило, ассоциирован с приемом ингибиторов SGLT2 [33].

*Информативность определения 1,5-АГ у больных с патологией почек.* Ограничения 1,5-АГ как маркера качества контроля гликемии возникают у больных с почечным канальцевым ацидозом и выраженными стадиями хронической болезни почек (ХБП). У больных с начальными и умеренными стадиями ХБП 1,5-АГ сохраняет свою значимость как маркер гликемического контроля [34, 35, 36]. У пациентов с гиперфильтрацией (рСКФ  $\geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) концентрация 1,5-АГ в плазме оказалась ниже (в среднем на 27,2%,  $p=0,016$ ), чем у больных с рСКФ в диапазоне 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [35]. Возможно, эти различия объясняются возрастом: феномен гиперфильтрации редко встречается у пожилых. Пациенты с терминальной ХБП без СД, не получающие диализ, имеют более низкий уровень 1,5-АГ в крови, чем здоровые лица, что связано с уменьшением реабсорбции молекулы 1,5-АГ в почках. После сеансов гемодиализа наблюдается снижение уровня 1,5-АГ в плазме крови [37]. У пациентов без СД уровень 1,5-АГ приходит в нормальный диапазон спустя 60 дней после трансплантации почки [38].

*Информативность определения 1,5-АГ в моче и слюне.* Уровень 1,5-АГ в моче больных СД снижен, но не всегда коррелирует с концентрацией 1,5-АГ в крови. Наименьший уровень 1,5-АГ в крови и моче обнаружен у больных с диабетической комой. Обсуждается возможность использования определения 1,5-АГ в моче для верификации смерти от диабетической комы в судебной практике [39]. Показано, что уровень 1,5-АГ в слюне прямо коррелирует с концентрацией молекулы в плазме крови; с концентрацией глюкозы в крови выявлена обратная корреляция [40].

Таким образом, 1,5-АГ можно рассматривать как маркер гликемического контроля у пациентов с СД, дополнительный по отношению к HbA<sub>1c</sub>. В отличие от HbA<sub>1c</sub>, 1,5-АГ не отражает средний уровень глюкозы, но является показателем выхода гликемической кривой в диапазон гипергликемии (точнее, в диапазон значений, лежащих выше почечного порога для глюкозы). Сравнительная характеристика HbA<sub>1c</sub> и 1,5-АГ как маркеров гликемического статуса представлена в табл. 2.

## 1,5-АНГИДРОГЛЮЦИТОЛ В ДИАГНОСТИКЕ И СКРИНИНГЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Сахарный диабет 2 типа.* Показано, что лица с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак имеют меньшую концентрацию 1,5-АГ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами, но большую по сравнению с больными СД [11]. У больных с впервые выявленным СД2 концентрация 1,5-АГ оказалась обратно связана с чувствительностью к инсулину и прямо – с функцией  $\beta$ -клеток, в частности, с ранней фазой секреции инсулина [41]. В связи с этим представляет интерес возможность использования 1,5-АГ для скрининга СД и других нарушений углеводного обмена.

Впервые информативность определения 1,5-АГ как инструмента скрининга СД2 была протестирована у японцев. Сравнив уровень 1,5-АГ, фруктозамина и HbA<sub>1c</sub> у лиц с различной толерантностью к глюкозе и СД, Т. Yamapouchi и соавт. пришли к выводу, что диагностическая ценность 1,5-АГ превышает таковую других исследованных маркеров. Чувствительность и специфичность 1,5-АГ при концентрации <14 мкг/мл составила 93,1 и 84,2% соответственно. Комбинация HbA<sub>1c</sub> и 1,5-АГ давала наиболее точный результат [42]. В недавнем исследовании, проведенном в Китае, показана целесообразность определения 1,5-АГ для скрининга СД в популяции высокого риска. У 1070 лиц, включенных в исследование, был проведен глюкозотолерантный тест, определены уровни глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после еды, HbA<sub>1c</sub> и 1,5-АГ. Диагноз СД установлен в 25,5% случаев. Уровень 1,5-АГ обратно коррелировал с концентрацией глюкозы плазмы натощак и после еды, HbA<sub>1c</sub>. По данным ROC-анализа, концентрация 1,5-АГ в сыворотке крови 11,8 мкг/мл являлась «отрезной точкой» в диагностике СД, при этом чувствительность составила 92,6%, а специфичность – 82,3% [43].

Вместе с тем диагностическая чувствительность 1,5-АГ может быть недостаточной у лиц с небольшим повышением уровня глюкозы, особенно в случае преобладания гипергликемии натощак. Для преодоления этого ограничения предложено комбинировать исследование

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика гликированного гемоглобина A1c, 1,5-ангидроглюцитола как маркеров гликемического контроля у больных СД

HbA <sub>1c</sub>	1,5-АГ
Отражает средний уровень глюкозы в плазме крови; не отражает колебаний гликемии	Отражает колебания уровня глюкозы, превышающие почечный порог; не отражает средний уровень глюкозы в плазме крови
Концентрация зависит от уровня глюкозы натощак и после еды	Концентрация зависит от пиковых (преимущественно постприандиальных) уровней глюкозы
Отражает контроль гликемии в течение последних 3 мес	Отражает контроль гликемии в течение последних 1–2 нед
Информативность ограничена у больных с гемоглобинопатиями, анемией, гемолизом и другими состояниями, связанными с изменением времени жизни эритроцитов, терминальной ХБП, у больных с гипертриглицеридемией, гипербилирубинемией, у принимающих антиретровирусные препараты, рибавирин, большие дозы аспирина	Информативность ограничена у больных с почечным канальцевым ацидозом, ренальной глюкозурией, терминальной ХБП, у получающих акарбозу, канаглифлозин (и, возможно, другие ингибиторы SGLT2), а также растительные препараты, используемые в китайской традиционной медицине (в частности, Ninjin-yoei-to)
Хорошо стандартизованные методы определения	Недостаточно стандартизованные методы определения

1,5-АГ с определением тощаковой гликемии. В крупном исследовании (3098 участников), проведенном в Китае, установлено, что диагностическая чувствительность и специфичность теста на 1,5-АГ в популяции высокого риска СД может быть повышена до 82,5% и 83,5% соответственно при одновременном определении глюкозы плазмы натощак. В последнем случае у части пациентов диагноз может быть поставлен без проведения теста на толерантность к глюкозе [44].

**Гестационный СД.** В ряде работ изучена информативность определения 1,5-АГ для скрининга и прогноза развития гестационного СД. У женщин с гестационным СД зафиксирован более низкий уровень 1,5-АГ, чем у беременных без СД, при этом наблюдалась обратная корреляция с гликемией через 1 ч после еды [45, 46]. Показано, что женщины с низким уровнем 1,5-АГ в I триместре беременности имеют повышенный риск развития гестационного СД во II и III триместрах [47]. Низкий уровень 1,5-АГ у беременных женщин с СД 1 типа и гестационным СД является предиктором макросомии [20, 48].

Тем не менее 1,5-АГ не обладает необходимой диагностической чувствительностью для верификации гестационного СД [45, 46]. Так, при выборе «отрезной точки» 13,21 мкг/мл, диагностическая чувствительность 1,5-АГ составила 67,6%, а специфичность – 65,3% [46]. Отчасти это может объясняться физиологическими изменениями скорости клубочковой фильтрации, почечного порога для глюкозы и объема плазмы при беременности [49].

При интерпретации результатов исследования 1,5-АГ у беременных женщин следует учитывать возможность обнаружения низконормальных значений показателя. По данным Walker et al., референсный интервал концентрации 1,5-АГ у здоровых женщин составляет 56–298 мкмоль/л при сроке беременности до 23 нед, 37–166 мкмоль/л – на сроке 24–28 нед, 34–155 мкмоль/л – на сроке 29–32 нед и 33–246 мкмоль/л – на сроке >32 нед [14].

**Диабет взрослого типа у молодых (MODY).** Представляют несомненный интерес попытки использовать 1,5-АГ для дифференциальной диагностики различных типов СД. Поскольку у пациентов с подтипом MODY, вызванным мутациями гена *HNF1A*, наблюдается низкий почечный порог для глюкозы вследствие снижения экспрессии SGLT2 в почках [50], высказано предположение, что 1,5-АГ может быть дифференциально-диагностическим маркером данной формы заболевания. Сравним концентрации 1,5-АГ в плазме крови у пациентов с MODY

вследствие мутаций *HNF1A* и *GCK*, у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых, СД1 и СД2, A. Pal и соавт. не обнаружили достоверных различий в уровне 1,5-АГ. При введении поправки на  $HbA_{1c}$  1,5-АГ обеспечивал приемлемую точность распознавания HNF1A-MODY при сравнении с СД1, но не с СД2 [51].

Таким образом, в настоящее время обсуждается возможность использования 1,5-АГ для диагностики и скрининга различных типов СД. Потенциальные преимущества и ограничения 1,5-АГ как инструмента скрининга СД суммированы в табл. 3.

### 1,5-АНГИДРОГЛЮЦИТОЛ КАК ПРЕДИКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ СД

**Микрососудистые осложнения.** В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation) показана значимость 1,5-АГ как предиктора развития микрососудистых осложнений при СД2. У 6826 участников исследования концентрация 1,5-АГ была определена на старте исследования, у 684 человек уровень 1,5-АГ был исследован повторно спустя год. Оказалось, что низкий уровень 1,5-АГ (<6 мкг/мл, при сравнении с  $\geq 10$  мкг/мл) ассоциирован с риском развития микрососудистых осложнений (ОР 1,28; 95% ДИ 1,03–1,60). Значимость 1,5-АГ как предиктора осложнений сохранялась после поправки на уровень  $HbA_{1c}$  и другие факторы риска [52].

В исследовании ARIC показана значимость 1,5-АГ как маркера высокого риска развития почечной недостаточности. В исследование включались лица, не имеющие клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, длительность наблюдения составила около 20 лет. Прогностическое значение 1,5-АГ было определено у 13 277 человек. Низкие уровни 1,5-АГ (<6 мкг/мл и 6,0–9,9 мкг/мл) оказались независимыми предикторами терминальной стадии ХБП [53].

В исследовании Tavares G. и соавт. была предпринята попытка идентифицировать маркеры прогрессирования ХБП у 56 больных СД с макроальбуминурией по данным нецелевого метаболомного анализа плазмы крови. Прогрессирование ХБП устанавливалось как удвоение уровня креатинина, начало лечения диализом или смерть в течение 2,5 лет наблюдения. Низкие уровни 1,5-АГ, а также норвалина и аспарагиновой кислоты оказались предикторами прогрессирования [54].

Таблица 3. Преимущества и недостатки 1,5-ангидроглюцитола в диагностике и скрининге сахарного диабета

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требует специальной подготовки (в частности, 12-часового голодания).</li> <li>• Мало подвержен влиянию преаналитических факторов, таких как время забора крови и физиологические условия в момент забора.</li> <li>• Может использоваться у больных с анемией, гемоглобинопатиями, гемолизом и другими состояниями с изменением скорости обмена пула эритроцитов.</li> <li>• Отражает колебания уровня глюкозы, превышающие почечный порог, в последние 7–14 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет общепринятых «отрезных точек» для постановки диагноза СД.</li> <li>• Низкая чувствительность у больных с погранично повышенным уровнем глюкозы и изолированной гипергликемией натощак.</li> <li>• Возможны ложноположительные результаты у пациентов с индивидуально низким почечным порогом для глюкозы.</li> <li>• Высокая стоимость</li> </ul>

**Макрососудистые осложнения.** Прогностическая значимость 1,5-АГ как маркера риска сердечно-сосудистых «событий» показана в проспективном исследовании, включавшем 2095 японцев без ишемической болезни сердца (ИБС) и перенесенного инсульта на старте исследования. Длительность наблюдения составила 11,1 года. Риск сердечно-сосудистых осложнений у мужчин, имевших уровень 1,5-АГ <14 мкг/мл, был повышен более чем в 2 раза в сравнении с мужчинами с концентрацией 1,5-АГ >24,5 мкг/мл (ОР 2,22; 95% ДИ 1,24–3,98), независимо от наличия СД. У женщин взаимосвязь между 1,5-АГ и риском сердечно-сосудистых осложнений не прослеживалась [55].

Уже упоминавшемся исследовании ARIC было определено значение 1,5-АГ как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у лиц без СД и у больных СД (n=11106). В сравнении с лицами без СД и уровнем 1,5-АГ  $\geq 6$  мкг/мл пациенты с СД и уровнем 1,5-АГ <6 мкг/мл имели значительно больший риск развития ИБС (ОР 3,85; 95% ДИ 3,11–4,78), инсульта (ОР 3,48; 95% ДИ 2,66–4,55), сердечной недостаточности (ОР 3,5; 95% ДИ 2,93–4,17) и смерти (ОР 2,44; 95% ДИ 2,11–2,83). «Недиабетические» концентрации 1,5-АГ (>10 нг/мл) не были ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий [56]. В этом же исследовании низкий (<6 мкг/мл) уровень 1,5-АГ у больных СД был связан с субклиническим повреждением миокарда, верифицированным по уровню сердечного тропонина (Т) [57].

В двух исследованиях, проведенных в Японии, показана связь между низким уровнем 1,5-АГ и наличием ИБС, верифицированной по данным коронароангиографии, в популяции высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у пациентов с СД [58, 59]. В ретроспективном наблюдательном исследовании показана связь между уровнем 1,5-АГ и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у японцев, перенесших острый коронарный синдром, с  $HbA_{1c} < 7\%$ . У пациентов, погибших от сердечно-сосудистых причин, наблюдались более низкие значения 1,5-АГ, чем у выживших в течение 4 лет ( $12,3 \pm 5,3$  и  $19,2 \pm 7,7$  мкг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ) [60].

Несомненный интерес представляют взаимосвязи «традиционных» ( $HbA_{1c}$ , глюкоза плазмы натощак) и «нетрадиционных» (1,5-АГ, фруктозамин, гликированный альбумин) маркеров гликемического контроля с риском развития макроангиопатии нижних конечностей, зафиксированные в исследовании ARIC. Показателем с наибольшей прогностической значимостью в плане развития макроангиопатии оказался  $HbA_{1c}$ . «Нетрадиционные» маркеры были менее информативны, их значимость снижалась после поправки на  $HbA_{1c}$ : данные маркеры в большей степени отражали риск развития критической ишемии нижних конечностей, нежели макроангиопатии как таковой [61].

По данным ретроспективного анализа базы данных мозгового инсульта, включавшей 1246 больных СД, у которых был определен 1,5-АГ, низкий уровень маркера (<14 мкг/мл) является предиктором ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки у хорошо компенсированных больных СД с  $HbA_{1c} < 7\%$  [62]. В исследовании ARIC зафиксирована связь между уровнем 1,5-АГ и деменцией среди больных СД: снижение концентрации 1,5-АГ на каждые 5 мкг/мл увеличивало риск деменции на 16% [63].

У больных СД2, имеющих  $HbA_{1c} < 8\%$ , уровень 1,5-АГ связан с дисфункцией эндотелия [64]. Показана связь между 1,5-АГ и выраженностью атеросклероза брахиоцефальных артерий. Наиболее значимым 1,5-АГ при этом оказывается у пациентов с хорошо контролируемым СД с уровнем  $HbA_{1c} < 6,5\%$  [65].

**Гипогликемия.** Известно, что эпизоды гипогликемии у больных СД чаще происходят в периоды повышенной вариабельности уровня глюкозы [66, 67]. В связи с этим логичен вопрос об ассоциации 1,5-АГ с риском гипогликемии. Связь 1,5-АГ с эпизодами тяжелой гипогликемии оценивалась в исследовании ARIC у 1206 пациентов с СД. Низкий уровень 1,5-АГ повышал вероятность развития тяжелой гипогликемии на протяжении 15 лет наблюдения [68]. Можно предположить, что прогностическое значение 1,5-АГ как фактора риска сосудистых осложнений, зафиксированное в этом исследовании, частично опосредовано увеличением риска тяжелой гипогликемии.

Таким образом, 1,5-АГ может использоваться не только для оценки качества контроля гликемии, но и как предиктор сосудистых осложнений СД. Заметим, что данные о прогностическом значении 1,5-АГ согласуются с современными представлениями о роли вариабельности гликемии в развитии кардиоваскулярных осложнений СД [69].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о перспективности использования 1,5-АГ для оценки гликемического статуса у больных СД. Не являясь альтернативой  $HbA_{1c}$ , 1,5-АГ позволяет оценить один из аспектов вариабельности уровня глюкозы, а именно – наличие гипергликемических (преимущественно постпрандиальных) колебаний гликемии в последние 7–14 дней. Косвенно отражая уровень глюкозы, 1,5-АГ выгодно отличается от других показателей вариабельности гликемии, для расчета которых необходимо проведение НМГ или же частое и стандартизированное по времени и физиологическим условиям определение глюкозы в крови. Значимость 1,5-АГ как индикатора гликемического статуса подтверждается тем, что низкий уровень 1,5-АГ в плазме крови ассоциирован с риском макро- и микрососудистых осложнений, во всяком случае, у больных СД 2 типа. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что 1,5-АГ перспективен как дополнительный инструмент скрининга нарушений углеводного обмена (прежде всего нарушенной толерантности к глюкозе, СД 2 типа и гестационного СД) в группах высокого риска. Очевидна необходимость дальнейших исследований в этом направлении, в том числе с экономическим обоснованием.

Препятствиями для широкого внедрения 1,5-АГ в клиническую практику являются недостаточная стандартизация методов определения, отсутствие общепринятых нормативов, относительно высокая стоимость теста. В будущих исследованиях необходимо определить информативность 1,5-АГ у больных с разным уровнем  $HbA_{1c}$  и разной вариабельностью гликемии. Перспективно изучение 1,5-АГ как предиктора и индикатора эффективности разных режимов сахароснижающей терапии. Требуется дальнейшее изучение 1,5-АГ как маркера гликемического статуса и предиктора осложнений у больных СД1. Эти исследования позволят более четко позиционировать

1,5-АГ среди других гликемических маркеров и определить когорты пациентов, в которых тест на 1,5-АГ будет иметь наибольшую клиническую ценность.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** В.В. Климонтов – концепция исследования, анализ данных, написание текста; М.В. Дашкин – поиск литературных источников, анализ данных, написание текста. Оба автора внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. — 2014. — №2. — С. 76–82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*. 2014;(2):76-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014276-82>
2. Арбузова М.И., Ильин А.В. Перспективен ли тест 1,5-ангидро-D-глюцитол для контроля компенсации и лечения сахарного диабета? // Сахарный диабет. — 2010. — №1. — С. 123–125. [Arbuzova MI, Il'in AV. Is the 1,5-anhydro-D-glucitol test a promising tool for monitoring compensation and treatment of diabetes mellitus? *Diabetes Mellitus*. 2010;(1):123-125. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6027>
3. 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. *Diabetes Care*. 2004; 27(8):1859-1865. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1859>
4. Juraschek SP, Miller ER, Appel LJ, et al. The Effects of dietary carbohydrates on 1,5-anhydroglucitol in a population without diabetes: results from the omnicaarb trial. *Diabet Med*. 2017;34(10):1407-1413. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13391>
5. Kawasaki T, Yamanouchi T, Kashiwabara A, et al. The influence of traditional Chinese herbal drugs on serum 1, 5-anhydroglucitol levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50(2):97-101. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(00\)00167-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(00)00167-4)
6. Yamanouchi T, Shinohara T, Ogata N, et al. Common reabsorption system of 1,5-anhydro-d-glucitol, fructose, and mannose in rat renal tubule. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1291(1):89-95. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(96\)00050-5](https://doi.org/10.1016/0304-4165(96)00050-5)
7. 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. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1214-1219. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1910>
8. Akanuma H, Ogawa K, Lee Y, Akanuma Y. Reduced levels of plasma 1,5-anhydroglucitol in diabetic patients. *J Biochem*. 1981;90(1):157-162. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals/jbchem.a133445>
9. Li S, Heng X, Sheng H, et al. Determination of glycaemic monitoring marker 1,5-anhydroglucitol in plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;875(2):459-464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.09.033>
10. Selvin E, Rynders GP, Steffes MW. Comparison of two assays for serum 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9-10):793-795. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccca.2011.01.007>
11. Malkan UY, Gunes G, Corakci A. Rational diagnoses of diabetes: the comparison of 1,5-anhydroglucitol with other glycaemic markers. *Springerplus*. 2015;4(1):587. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1389-5>
12. 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. *Clin Chim Acta*. 2004;350(1-2):201-209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.08.013>
13. Selvin E, Warren B, He X, et al. Establishment of community-based reference intervals for fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chem*. 2018;64(5):843-850. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.285742>
14. Welter M, Boritzka KC, Anghebem-Oliveira MI, et al. Reference intervals for serum 1,5-anhydroglucitol in children, adolescents, adults, and pregnant women. *Clin Chim Acta*. 2018;486:54-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccca.2018.07.018>
15. 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. *Pediatr Diabetes*. 2011;13(3):278-284. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00830.x>
16. Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, et al. Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia*. 1988;31(11):831-835. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00277486>
17. Stettler C, Stahl M, Allemann S, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-h postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1534-1535. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0385>
18. Sun J, Dou JT, Wang XL, et al. Correlation between 1,5-anhydroglucitol and glycaemic excursions in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(22):3641-3645.
19. Chan CL, Pyle L, Kelsey MM, et al. Alternate glycaemic markers reflect glycaemic variability in continuous glucose monitoring in youth with prediabetes and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):629-636. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12475>
20. 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. *Diabetologia*. 2013;56(4):709-713. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2830-3>
21. Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, et al. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycaemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):505-510. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0302-0>
22. Suh S, Joung JY, Jin SM, et al. Strong correlation between glycaemic variability and total glucose exposure in type 2 diabetes is limited to subjects with satisfactory glycaemic control. *Diabetes Metab*. 2014;40(4):272-277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.01.006>
23. Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G, et al. Evaluation of glycaemic variability in well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(6):455-460. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0315>
24. Ueno H, Mizuta M, Shiiya T, et al. Exploratory trial of intranasal administration of glucagon-like peptide-1 in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2024-2027. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0690>
25. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148-1155. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13205>
26. Scott ES, Januszewski AS, Fulcher G, et al. 123-LB: Continuous subcutaneous insulin infusion from diagnosis of type 1 diabetes improves intermediate glycaemic variability in children. *Diabetes*. 2019;68(1):123. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-123-lb>
27. Peixoto EM, Bozkurt NC, Messinger S, et al. The use of 1,5-anhydroglucitol for monitoring glycaemic control in islet transplant recipients. *Cell Transplant*. 2014;23(10):1213-1219. doi: <https://doi.org/10.3727/096368913X669734>
28. Heller S, Bowering K, Raskin P, et al. The effect of basal-bolus therapy varies with baseline 1,5-anhydroglucitol level in people with Type 2 diabetes: a post hoc analysis. *Diabet Med*. 2018;35(9):1273-1278. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13693>
29. Sakane N, Yoshida T, Kogure A, Kondo M. Different effects of acarbose and voglibose on serum 1,5-anhydroglucitol concentrations. *Diabetes Care*. 1998;21(3):465-465. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.465a>



30. Watanabe K, Uchino H, Ohmura C, et al. Different effects of two  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, acarbose and voglibose, on serum 1,5-anhydroglucitol (1,5AG) level. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):183-186. doi: [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(03\)00055-2](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(03)00055-2)
31. Balis DA, Tong C, Meiningner G. Effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on measurement of serum 1,5-anhydroglucitol. *J Diabetes*. 2014;6(4):378-380. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12116>
32. Fortuna D, McCloskey LJ, Stickle DF. Model analysis of effect of canagliflozin (Invokana), a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, to alter plasma 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta*. 2016;452:138-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.010>
33. Fereidouni SS, Shows TP, Lessard-Chaudoin C, et al. 1227-P: GlycoMark 1,5-Anhydroglucitol values in patients taking SGLT2 inhibitors. *Diabetes*. 2019;68(S 1). doi: <https://doi.org/10.2337/db19-1227-P>
34. 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. *Diabetes Care*. 2012;35(2):281-286. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1462>
35. 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 Diabetes*. 2016;8(5):712-719. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12354>
36. Bai Y, Yang R, Song Y, Wang Y. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(4):220-225. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-122142>
37. Emoto M, Tabata T, Inoue T, et al. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron*. 1992;61(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.1159/000186868>
38. Phillipov G, Ninan VT, Mathew TH. Plasma 1,5-Anhydro-D-glucitol concentration and its relation to other plasma components in renal failure and renal transplant recipients. *Clin Chim Acta*. 1996;247(1-2):51-58. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(95\)06219-x](https://doi.org/10.1016/0009-8981(95)06219-x)
39. Sydow K, Wiedfeld C, Musshoff F, et al. Evaluation of 1,5-anhydro-d-glucitol in clinical and forensic urine samples. *Forensic Sci Int*. 2018;287:88-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.03.002>
40. Mook-Kanamori DO, Selim MM, Takiddin AH, et al. 1,5-Anhydroglucitol in saliva is a noninvasive marker of short-term glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E479-E483. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3596>
41. Ma X, Hao Y, Hu X, et al. 1,5-Anhydroglucitol is associated with early-phase insulin secretion in chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(5):320-326. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0346>
42. Yamanouchi T, Akanuma Y, Toyota T, et al. Comparison of 1,5-Anhydroglucitol, HbA1c, and fructosamine for detection of diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;40(1):52-57. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.40.1.52>
43. 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. *Acta Diabetol*. 2017;54(5):425-431. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0944-z>
44. Ying L, He X, Ma X, et al. Serum 1,5-Anhydroglucitol when used with fasting plasma glucose improves the efficiency of diabetes screening in a Chinese population. *Sci Rep*. 2017;7(1):11968. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12210-z>
45. Saglam B, Uysal S, Sozdinler S, et al. Diagnostic value of glycemic markers HbA1c, 1,5-Anhydroglucitol and glycated albumin in evaluating gestational diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(12):161-167. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018817742580>
46. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, et al. 1,5-Anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(3):231-235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.11.010>
47. Corcoran SM, Achamallah N, Loughlin JO, et al. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:7-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.051>
48. Delaney SS, Coley RY, Brown Z. 1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:55-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.021>
49. Zekavat SM, Butkovich S, Young GJ, et al. A computational model of 1,5-AG dynamics during pregnancy. *Physiol Rep*. 2017;5(16):e13375. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13375>
50. Pontoglio M, Prie` D, Cheret C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359-365. doi: <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvd071>
51. Pal A, Farmer AJ, Dudley C, et al. Evaluation of serum 1,5-Anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):252-257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1246>
52. Selvin E, Wang D, McEvoy JW, et al. Response of 1,5-Anhydroglucitol to intensive glucose- and blood-pressure lowering interventions, and its associations with clinical outcomes in the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):2017-2023. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13755>
53. Rebholz CM, Grams ME, Chen Y, et al. Serum levels of 1,5-anhydroglucitol and risk of incident end-stage renal disease. *Am J Epidemiol*. 2017;186(8):952-960. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx167>
54. Tavares G, Venturini G, Padilha K, et al. 1,5-Anhydroglucitol predicts CKD progression in macroalbuminuric diabetic kidney disease: results from non-targeted metabolomics. *Metabolomics*. 2018;14(4):39. doi: <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1337-9>
55. 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. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):477-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.033>
56. Selvin E, Rawlings A, Lutsey P, et al. Association of 1,5-Anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality. *Diabetes*. 2016;65(1):201-208. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0607>
57. Liang M, McEvoy JW, Chen Y, et al. Association of a biomarker of glucose peaks, 1,5-Anhydroglucitol, with subclinical cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1752-1759. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0840>
58. Fujiwara T, Yoshida M, Yamada H, et al. Lower 1,5-Anhydroglucitol is associated with denovo coronary artery disease in patients at high cardiovascular risk. *Heart Vessels*. 2015;30(4):469-476. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0502-y>
59. Ikeda N, Hara H, Hiroi Y. 1,5-Anhydro-D-glucitol predicts coronary artery disease prevalence and complexity. *J Cardiol*. 2014;64(4):297-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.02.014>
60. Ouchi S, Shimada K, Miyazaki T, et al. Low 1,5-Anhydroglucitol levels are associated with long-term cardiac mortality in acute coronary syndrome patients with hemoglobin A1c levels less than 7.0. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):151. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0636-1>
61. Ding N, Kwak L, Ballew SH, et al. Traditional and nontraditional glycemic markers and risk of peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 2018;274:86-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.042>
62. 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. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(5-6):325-329. doi: <https://doi.org/10.1159/000481626>
63. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, et al. Glucose peaks and the risk of dementia and 20-Year cognitive decline. *Diabetes Care*. 2017;40(7):879-886. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2203>
64. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Low levels of 1,5-anhydro-D-glucitol are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:99. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-99>
65. 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 Diabetes Complications*. 2014;28(3):348-352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.01.004>
66. Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.023>

67. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA1c: comparing glycemic variability and glycemic indices in predicting hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):353-362. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0388>
68. Lee AK, Lee CJ, Huang ES, et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1661-1667. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0819>
69. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80–87. [Klimontov VV. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2, Timakov Str., 630060 Novosibirsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: [klimontov@mail.ru](mailto:klimontov@mail.ru)

**Дашкин Максим Валерьевич** [Maksim V. Dashkin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5099-5144>; eLibrary SPIN: 8341-8080; e-mail: [mdashkin@invitro.ru](mailto:mdashkin@invitro.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Дашкин М.В. 1,5-ангидроглюцитол при сахарном диабете: роль в диагностике, скрининге, оценке гликемического статуса и прогнозе осложнений // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 250-259. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10258>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Dashkin MV. 1,5-anhydroglucitol in diabetes: its role in diagnostics, screening, glycemic status assessment, and the prediction of complications. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(3):250-259. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10258>