

初诊 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与并发症的关系

巫素婷¹, 彭林平² (1. 广东省惠州市第六人民医院检验科 516211; 2. 广东医学院附属医院内分泌科, 广东湛江 524000)

【摘要】目的 探讨初诊 2 型糖尿病(T2DM)患者糖化血红蛋白(HbA1c)与糖尿病并发血管病变和肾功能损害的关系。**方法** 对 221 例初诊 T2DM 患者行颈动脉彩色多普勒超声波检查[颈动脉内膜至中膜厚度(IMT) > 1.3 mm 诊断为血管病变, 纳入血管病变组, 反之纳入血管正常组], 并检测尿微量清蛋白(mAlb) > 22.5 mg/L 诊断为肾功能损害, 为 RI 组; mAlb 0~2.25 mg/L 为肾功能正常, 纳入 NR 组。利用 ROC 曲线分析不同切点 HbA1c 值, 判断糖尿病并发血管病变和肾功能损害的敏感性和特异性。**结果** HbA1c 在不同切点 HbA1c ≥ 6.75%、HbA1c ≥ 6.85%、HbA1c ≥ 7.35%, 诊断初诊 T2DM 患者并发血管或肾功能损害、血管病变、肾功能损害的敏感度和特异性分别是 93.4% 和 77.4% (ROC = 0.929), 91.7% 和 76.8% (ROC = 0.918), 85.7% 和 91.4% (ROC = 0.943)。**结论** HbA1c 用于早期预测诊断 DM 并发血管病变和肾功能损害具有较高的敏感度和特异性, 对防治糖尿病并发血管病变和肾功能损害有重要意义。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 肾功能损害; 血管病变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.09.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)09-1062-02

Relationship between hemoglobin A1c and complications of the new diagnose type 2 diabetes mellitus WU Su-ting¹, PENG Lin-ping² (1. Department of Clinical Laboratory, Sixth People's Hospital of Huizhou, Huizhou, Guangdong 516211, China; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang Guangdong 524000, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship between HbA1c of the new diagnose T2DM patients and the complications of DM including renal impairment and vasculopathy. **Methods** There were 221 new diagnosed T2DM patients. All patients were checked up carotid artery with color Doppler ultrasound (carotid artery's IMT value > 1.3 mm regard as vasculopathy). Besides, the concentration of urine microalbumin (urine mAlb > 22.5 mg/L regard as renal impairment) and HbA1c in blood were detected by different methods. With the ROC curve there are different cut-off points of HbA1c, and they had different sensitivity and specificity to estimate the vasculopathy and renal impairment of DM. **Results** Using different HbA1c' pointcut to confirm the complication of the new diagnosed T2DM, The cut-off point of HbA1c ≥ 6.75% had a sensitivity of 93.4%, a specificity of 77.4% (ROC = 0.929). The second pointcut of HbA1c ≥ 6.85% had a sensitivity and specificity of 91.7% and 76.8% (ROC = 0.918), respectively. Similarly, in the case of HbA1c ≥ 7.35% the sensitivity and specificity were 85.7% and 91.4% (ROC = 0.943), respectively. **Conclusion** HbA1c has a high sensitivity and specificity, when it is used to diagnose vasculopathy and renal impairment complications of DM in the early phase. It is significant to the prevention and treatment of the DM with the complication of vasculopathy or renal impairment.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; hemoglobin A1c; renal impairment; vasculopathy

最新流行病学调查中国成人糖尿病(DM)例数为 9 240 万(患病率为 9.7%, 其中男性 10.5%, 女性 8.8%)^[1], 90% 以上为 2 型糖尿病(T2DM)。DM 患者比非 DM 同龄人群发生动脉硬化的发病率高 2~6 倍, 糖尿病肾病(DN)已成为 DM 最常见的并发症之一。DM 给社会和家庭带来巨大的经济负担, 对 DM 及其并发症的防治显得尤为重要。2010 年美国糖尿病学会的糖尿病诊疗指南将糖化血红蛋白(HbA1c) ≥ 6.5% 作为 DM 的诊断标准, 但对 HbA1c 与糖尿病并发症的相关性研究比较少。本研究主要探讨 HbA1c 用于 T2DM 并发症的防治, 利用 HbA1c 的最佳切点了解并发症的发生, 有利于临床对 T2DM 并发症的防治。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2009 年 6 月至 2011 年 5 月, 在广东省惠州市第六人民医院初诊断为 T2DM 的患者(年龄大于或等于 30 岁), 共 221 例初诊 T2DM 患者进入研究。所有患者经口服葡

萄糖耐量试验(OGGT)均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准, 临床均排除各种肾病和尿路感染。

1.2 标本采集 OGGT: 禁食 12 h 后口服 75 g 无水葡萄糖溶解 250 mL 水, 5 min 内服完, 测定空腹血糖及服糖后 0.5、1、2 h 的血糖, 每次用真空管抽取静脉血 3~5 mL; HbA1c 均用乙二胺四乙酸二钾抗凝管抽取静脉血 2~3 mL。留取 06:00~11:00 点新鲜尿液约 10 mL, 800 r/min 离心 5 min, 取上清液约 5 mL 备检。

1.3 检测方法及仪器 颈动脉内膜增厚与斑块: 采用美国 HLT-5000 型多功能彩色多普勒超声诊断仪, 选择 5~7 MHz 探头扫描双侧颈动脉。采用日本奥林巴斯公司生产 AU-2700 全自动生化分析仪, 用葡萄糖氧化酶法测定血清葡萄糖, 试剂为奥林巴斯公司生产诊断试剂盒; 西门子 HbA1c 免疫法专用仪器 DC2000+ 测定 HbA1c, 试剂为德国西门子诊断公司产品; 尿微量蛋白(mAlb) 采用免疫发光法测定, 试剂由美国贝克曼

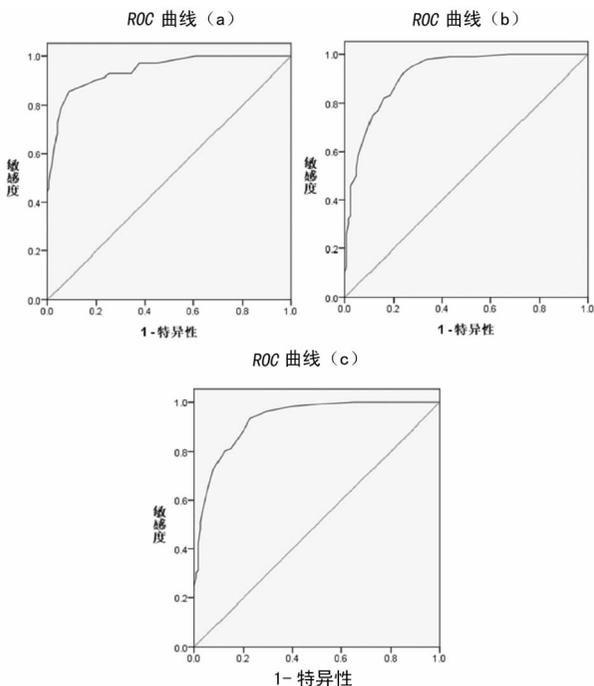
公司提供,检测仪器为 Beckman Access 2 免疫发光仪;均严格按照标准操作程序文件进行操作。

1.4 判断标准 在颈内、颈外动脉分叉下 1~1.5 cm 处,测双侧颈总动脉和颈内动脉内膜至中层厚度(IMT)后取均值作为颈动脉 IMT 值。以 $IMT > 1.0$ mm 诊断为颈动脉内膜增厚,内膜局限性突出管腔大于 1.3 mm 诊断为颈动脉硬化斑块纳入血管病变组,反之纳入血管正常组。纳入血管病变组 $mAlb > 22.5$ mg/L 为肾功能损害(RI)组, $mAlb 0 \sim 22.5$ mg/L 为肾功能正常组(NR)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。两组计量资料间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。简单相关采用 Pearson 相关分析。应用受试者特征工作(ROC)曲线分析不同切点 HbA1c 值,判断糖尿病并发血管病变和肾功能损害的敏感性和特异性。

2 结 果

2.1 一般资料 221 例初诊 T2DM 中,男 117 例,年龄 33~73 岁,平均(55±10)岁,女 104 例,年龄 34~75 岁,平均(56±9)岁,男女组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。mAlb 为(17.1±7.9)mg/L,肾功能损害共 70 例(31.7%),血管病变组 96 例(43.4%),颈动脉内膜增厚 59 例和颈动脉内膜增厚 37 例。RI 组的 HbA1c、FPG、0.5 h FPG、1 h FPG、2 h FPG 的水平显著高于 NR 组($P < 0.01$),血管病变组的 HbA1c、FPG、0.5 h FPG、1 h FPG、2 h FPG 的水平显著高于血管正常组($P < 0.01$)。血管病变组 HbA1c 明显高于 IRF 组($P < 0.01$)。见表 1。



注:a 为肾功能损害 ROC 曲线敏感度和特异性分别为 85.7% 和 91.4%, $ROC=0.943$;b 为血管病变 ROC 曲线敏感度和特异性分别为 91.7% 和 76.8%, $ROC=0.918$,c 为肾功能或血管病变 ROC 曲线敏感度和特异性分别为 93.4% 和 77.4%, $ROC=0.929$ 。

图 1 不同 HbA1c 切点用于观察诊断 T2DM 肾功能损害和血管病变组的 ROC 曲线

2.2 不同 HbA1c 切点用于观察初诊 T2DM 肾功能损害和血

管病变 分别以 mAlb 和颈动脉彩超检查结果为标准绘制 ROC 曲线。以 $HbA1c \geq 7.35\%$ 为切点对肾功能损害有较高的早期预测价值,敏感度和特异性分别为 85.7% 和 91.4%, $ROC=0.943$ (95%CI 为 0.912~0.974);以 $HbA1c \geq 6.85\%$ 为切点对 DM 并发血管病变有较高的早期预测价值,敏感度和特异性分别为 91.7% 和 76.8%, $ROC=0.918$ (95%CI 为 0.883~0.953);以 $HbA1c \geq 6.75\%$ 为切点对有 DM 并发肾功能损害或血管病变有较高的早期预测价值,敏感度和特异性分别为 93.4% 和 77.4%, $ROC=0.929$ (95%CI 为 0.897~0.961)。

2.3 HbA1c 与 mAlb 及 OTGG 中 FPG 和 2h FPG Pearson 相关分析 见图 1。图 1 显示,HbA1c 与 mAlb($r=0.88$)以及 FPG($r=0.78$)和 2 h FPG($r=0.72$)均呈正相关($P < 0.01$)。

表 1 肾功能损害及血管病变不同情况各组 HbA1c 和 OGTT 结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HbA1c(%)	FPG (mmol/L)	0.5 h FPG (mmol/L)	1 h FPG (mmol/L)	2 h FPG (mmol/L)
NR	6.6±0.5	7.8±1.1	10.9±1.8	14.2±1.9	15.2±1.9
RI	8.2±0.9	10.2±2.2	13.8±2.3	17.4±3.0	18.4±3.0
血管病变组	6.6±0.6	7.8±1.2	10.9±1.9	14.1±2.0	15.1±2.0
血管正常组	7.9±0.9	9.6±2.1	13.0±2.4	16.7±1.9	17.6±2.9

3 讨 论

T2DM 是由多因素引起,遗传、个人生活习惯及环境等多因素综合所致,肥胖造成的脂毒性和胰岛素抵抗是 T2DM 发病及流行的另一个重要诱因^[2]。由于其起病相对隐匿,在出现明显的 DM 临床症状前,部分患者已发生 DM 慢性并发症,现已证实甚至在 DM 前期就已存在微血管、大血管、视网膜病变及肾功能损害并发症^[3]。HbA1c 是葡萄糖通过非酶促反应特异性地与血红蛋白 B 链 N-端缬氨酸稳固结合而形成的,可以反映外周血 3~4 个月的葡萄糖平均浓度,不受随机血糖波动的影响^[4]。HbA1c 不仅可用于 DM 的诊断,还可用于预测获得 DM 的风险和心血管疾病及心血管事件死亡的风险^[5],对慢性肾病的肾功能检测同样具有重要意义^[6]。

HbA1c 可用于临床 DM 诊断标准,其原因之一是 HbA1c 与 FPG 有较好的相关性,同时作者发现 HbA1c 与 2 h FPG 同样具有较好的相关性,但相关性比与 FPG 差。HbA1c 与 mAlb 的相关性分析显示二者具有显著的相关性,依此推论其与肾功能损害有一定的相关性。经 ROC 曲线分析, $HbA1c \geq 6.75\%$ 有 77.4% 的初诊 T2DM 并发血管或肾功能损害, $HbA1c \geq 6.85\%$ 并发血管病变的患者达 76.8%, $HbA1c \geq 7.35\%$ 更有 91.4% 的患者有肾功能损害,不同切点均具有较高的敏感度。以上分析可以证明不同切点的 HbA1c 可以用来对 DM 并发血管病或肾功能损进行预测性诊断。DM 并发血管病变和肾功能损害涉及多种机制,高血糖毒性、脂代谢紊乱的脂毒性及高血压对 RAS 系统的激活等,各种因素又相互作用^[7-8]。控制 $HbA1c < 6.75\%$ 可以减少 DM 的并发症,合适的调整脂代谢和降压同样使 DM 患者获益^[9]。血管病变时 HbA1c 水平明显比肾功能损害时低,提示 DM 患者血管病变发生比肾功能损害早,证实部分患者已经有冠状动脉病变但肾功能仍可以代偿,其可能原因是肾脏具有强大的代偿能力,掩盖了高血糖早期对肾功能的损害。

总之,HbA1c 用于早期预测诊断 DM 并发血管病变和肾功能损害具有较高的敏感度和特异性,对早(下转第 1066 页)

血清中的 K、Na、Cl、Ca、Mg、P 及 LDH、CK、CK-MB、HBDH、Myo 无显著相关性,而唾液与血液样本中 AST、cTnI、Cr、Urea、UA 相关性较密切。唾液与血液样本中 Cr、Urea、UA 相关与国内文献[6]研究结果相似,AST、cTnI 浓度相关性研究尚少见报道。

进一步对心功能异常患者 AST、LDH、CK、CK-MB、HBDH、cTnI、Myo、肾功能衰竭患者 Cr、Urea 的研究中发现,心功能异常的患者唾液中的 AST、CK、CK-MB 明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),而 cTnI 明显低于健康对照组,差异也有统计学意义($P < 0.01$),肾功能异常的患者唾液中 Cr、Urea 也明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

急性心肌梗死(AMI)是全球发病率和病死率较高的疾病之一。而 AST、CK、CK-MB、cTnI 是 AMI 常用的心肌损伤标志物,在诊断 AMI 时有较高灵敏度和特异度。AMI 发生后,血液中 AST、CK、CK-MB、cTnI 相继升高,及时监测其变化是患者能否得到及时救治的前提。如能在唾液中及时检测到 AST、CK、CK-MB、cTnI 的变化,减少抽血等中间环节,也许能为 AMI 患者多赢得一份生存的希望。

血清 Cr、Urea 作为判断肾脏功能的生化指标已无需质疑,但以唾液中二者的水平来评估肾功能状况报道少。本试验中唾液与血清 Urea、Cr 无论在肾功能正常抑或是肾功能不全患者中均有显著相关性,且肾功能异常的患者唾液中 Cr、Urea 也明显高于健康对照组,可能是因为尿素为蛋白质代谢的主要产物。当肾功能损害时,尿素及其代谢产物不能有效清除,在体内堆积;Cr 是肌肉组织中肌酸或磷酸代谢的最终产物,是体内的一种废物,在患尿毒症时进行性潴留,Cr 可以经血流分布到胃肠道,经过细菌代谢产生甲基胍等多种胍类,这些胍类被吸收入血,正常时这些胍类物质由肾脏排泄,尿毒症时也在体内潴留^[7]。二者都是小分子,都能够透过细胞膜,引起唾液中含量的变化,因此可以以唾液中二者的水平来评估肾功能状况^[3],唾液中 AST、CK、CK-MB、cTnI 的变化机制还有待进一步

探索。

值得关注的是目前血液的检测是判断疾病病情、预后及考核疗效的金标准,但由于其取材的条件要求,从而限制了其在特殊情况下的应用。本研究显示,心功能异常患者唾液 AST、CK、CK-MB、cTnI 与疾病具有较好的相关性,肾功能异常患者的唾液 Cr、Urea 也与疾病具有较良好的相关性,加之唾液取材方便,不受时间和条件限制且不会给患者带来刺激和痛苦,且易普及、方法简单易行,因此,唾液 AST、cTnI、CK、CK-MB、Cr、Urea 测定有望成为新的检测项目。

参考文献

- [1] Eke PI. High PCR copy-counts of periodontal pathogens in saliva are associated with periodontal disease status [J]. J Evid Based Dent Pract, 2011, 11(4): 208-209.
- [2] Navazesh M. Saliva in health and disease [J]. J Calif Dent Assoc, 2011, 39(9): 626-628.
- [3] Raimann JG, Kirisits W, Gebetsroither E, et al. Saliva urea dipstick test: application in chronic kidney disease [J]. Clin Nephrol, 2011, 76(1): 23-28.
- [4] Farnaud SJ, Kostic O, Getting SJ, et al. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease [J]. Scientific World Journal, 2010, 10: 434-456.
- [5] Luther T, Carrion CF, Cobb N, et al. Methods for analyzing saliva proteins for systemic disease detection [J]. Gen Dent, 2010, 58(2): 110-113.
- [6] 袁红英, 高昆山, 肖青, 等. 唾液与血清肾功能检测指标的相关性 [J]. 潍坊医学院学报, 2006, 28(2): 156-158.
- [7] 李小华, 董志珍, 邱历伟, 等. 肝癌发生相关细胞因子及脂质结合唾液酸检测与诊断价值的临床评价 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3(5): 740-745.

(收稿日期: 2012-01-07)

(上接第 1063 页)

期预测诊断 DM 并发血管病变和肾功能损害有重要意义,有利于 DM 早期并发症的防治,可以用来指导 DM 患者将血糖控制在合适的范围,减缓 DM 并发症的发生和发展。本研究不足处是未能排除血脂血症和原发性高血压等干扰因素对研究结果的影响,并需增大样本量和进行多中心联合研究。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] Ross SA, Dzida G, Vora J, et al. Impact of weight gain on outcomes in type 2 diabetes [J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(7): 1431-1438.
- [3] Nathan DM, Chew S, Fowler S, et al. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program [J]. Diabet Med, 2007, 24(2): 137-144.
- [4] Motta M, Bennati E, Cardillo EL, et al. The value of glycosylated hemoglobin (HbA1c) as a predictive risk factor

in the diagnosis of diabetes mellitus (DM) in the elderly [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 50(1): 60-64.

- [5] Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults [J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 800-811.
- [6] Syed IA. Glycated haemoglobin; past, present, and future are we ready for the change [J]. J Pak Med Assoc, 2011, 61(4): 383-388.
- [7] Deedwania P, Srikanth S. Diabetes and vascular disease [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(1): 127-138.
- [8] Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome [J]. J Hypertens, 2009, 27(3): 441-451.
- [9] Thomas GN, Tomlinson B. Prevention of macrovascular disease in type 2 diabetic patients; blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. Curr Diabetes Rev, 2008, 4(1): 63-78.

(收稿日期: 2011-12-19)