

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.18.015

血糖波动对住院 2 型糖尿病患者视网膜病变及肾病的影响

张 允¹, 陈明卫²

1. 安徽省亳州市人民医院内分泌科, 安徽亳州 233600; 2. 安徽医科大学第一附属医院
内分泌科, 安徽合肥 230000

摘要:目的 探讨血糖波动对 2 型糖尿病患者视网膜病变及肾病的影响。方法 选择 2016—2017 年在亳州市人民医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者共 119 例。根据有无视网膜病变分为无糖尿病视网膜病变组(DR0 组, $n=79$)和有糖尿病视网膜病变组(DR1 组, $n=40$), 根据 24 h 尿微量清蛋白分为无糖尿病肾病组(DN0 组, $n=64$)和有糖尿病肾病组(DN1 组, $n=55$)。分别比较两组间年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、低血糖、血糖水平的标准差(SDBG)、餐后血糖波动幅度(PPGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)、24 h 平均葡萄糖(MG)、空腹血糖变异系数(FPG-CV)等有无差异。结果 DR1 组及 DN1 组的年龄、糖尿病病程、低血糖发生率、SDBG、FPG-CV、LAGE 均分别高于对应的 DR0 组及 DN0 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示糖尿病病程、SDBG 及胱抑素 C 水平升高是发生糖尿病视网膜病变及肾病的危险因素($P<0.05$)。结论 血糖波动是 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的高危因素。

关键词: 2 型糖尿病; 血糖波动; 糖尿病微血管病变、危险因素

中图法分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)18-2645-03

Effect of glucose fluctuation on retinopathy and nephropathy in inpatients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Yun¹, CHEN Mingwei²

1. Department of Endocrinology, Bozhou Municipal People's Hospital, Bozhou, Anhui 233600, China;

2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of glucose fluctuation on the retinopathy and nephropathy in the inpatients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Totally 119 inpatients with T2DM in the endocrinology department of Bozhou Municipal People's Hospital from October 2016 to 2017 were selected and divided into the non-diabetic retinopathy (DR0) group ($n=79$) and diabetic retinopathy (DR1) group ($n=40$) according to whether existing diabetic retinopathy. According to 24 h urinary micro-albumin, the patients were divided into the non-diabetic nephropathy (DN0) group ($n=64$) and diabetic nephropathy (DN1) group ($n=55$). The differences in the age, sex, diabetic duration, glycosylated hemoglobin (HbA1c), hypoglycemia, standard deviation of blood glucose (SDBG), postprandial glucose excursion (PPGE), largest amplitude of glycemic excursion (LAGE), 24 h mean glucose (MG), coefficient of variation of fasting plasma glucose (FPG-CV), etc. were compared between the two groups. **Results** The ages, diabetic duration, hypoglycemia, SDBG, FPG-CV and LAGE in the DR1 group and DN1 group were higher than those in the DR0 group and DN0 group ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that the diabetic duration, SDBG and cystatin C level increasing were the risk factors for diabetic retinopathy and nephropathy occurrence ($P<0.05$). **Conclusion** Blood glucose fluctuation is a high risk factor for diabetic retinopathy and nephropathy.

Key words: type 2 diabetes mellitus; glucose fluctuation; diabetic microangiopathy; risk factors

在 1 型或 2 型糖尿病并发症中, 糖尿病微血管病变尤其终末期肾病及失明均可产生严重的不良后果, 降低患者的生活质量及寿命; 目前我国终末期肾病的患者中有 16.4% 是由于糖尿病肾病引起的^[1], 故控制血糖的同时严防糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病对改善 2 型糖尿病患者的预后至关重要^[2-3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016—2017 年在亳州市人民医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者, 共 119 例, 平均年龄(53.61 ± 11.42)岁, 所有患者均签署知情同意书。根据 24 h 尿微量清蛋白分为无糖尿病肾病组(DN0 组, $n=64$)和有糖尿病肾病组(DN1 组, $n=$

55), 根据有无糖尿病视网膜病变分为无糖尿病视网膜病变组(DR0 组, $n = 79$) 和有糖尿病视网膜病变组(DR1 组, $n = 40$)。入组者均为符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准的 2 型糖尿病患者。排除标准: 肾脏本身的疾病如肾小球肾炎、肾病综合征等, 药物性肾炎, 并且排除影响尿蛋白监测的因素如 24 h 内剧烈运动、发热、感染等, 其他非糖尿病引起的视网膜病变。

1.2 方法 调查人员经过统一培训, 收集患者的临床资料及实验室检查资料。一般临床资料包括年龄、性别、糖尿病病程、低血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、胱抑素 C、血脂、24 h 尿微量清蛋白、眼底检查有无糖尿病眼病等。所有入组患者禁食 8 h 以上, 次日抽血、监测 7 个时间点的末梢血糖(三餐前、后血糖及睡前血糖)。根据末梢血糖计算血糖水平的标准差(SDBG)、餐后血糖波动幅度(PPGE)、最大血糖波动幅度(LAGE); 根据 HbA1c 计算 24 h 平均葡萄糖(MG)及空腹血糖变异系数(FPG-CV)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采

用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 组间比较采用方差分析; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 多元回归分析糖尿病视网膜病变及肾病的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有无糖尿病视网膜病变两组间相关资料的比较 与 DR0 组相比, DR1 组的年龄、糖尿病病程、低血糖发生率、FPG-CV、SDBG、LAGE、PPGE、胱抑素 C 均高于 DR0 组, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组间的性别构成、HbA1c、24 h MG、TG、TC、HDL、LDL 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 有无糖尿病肾病两组间相关资料的比较 与 DN0 组相比, DN1 组的年龄、糖尿病病程、低血糖发生率、FPG-CV、SDBG、LAGE、胱抑素 C 均高于 DN0 组, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组间的性别构成、HbA1c、24 h MG、PPGE、TG、TC、HDL、LDL 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 DR0 组与 DR1 组两组间相关指标的比较

组别	n	性别(男/女, n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, 年]	低血糖发生率(%)	HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)
DR0 组	79	53/26	51.937 \pm 11.741	5.00(1.00~9.00)	27.85	8.981 \pm 2.382
DR1 组	40	25/15	56.925 \pm 10.113*	10.00(4.25~16.00)*	45.00*	9.097 \pm 2.268

组别	n	24 h MG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	FPG-CV($\bar{x} \pm s$, %)	SDBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	PPGE($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LAGE($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
DR0 组	79	10.172 \pm 2.853	27.322 \pm 12.139	2.751 \pm 1.379	3.749 \pm 2.407	6.251 \pm 3.252
DR1 组	40	10.317 \pm 2.719	33.830 \pm 15.245*	3.350 \pm 1.309*	4.730 \pm 2.380*	6.251 \pm 3.252*

组别	n	TG [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mmol/L]	TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	胱抑素 C($\bar{x} \pm s$, mg/L)
DR0 组	79	1.940(1.280~3.340)	4.851 \pm 1.222	1.065 \pm 0.327	2.885 \pm 0.832	0.894 \pm 0.209
DR1 组	40	1.550(1.195~2.748)	5.030 \pm 1.549	1.146 \pm 0.361	3.166 \pm 1.290	1.295 \pm 1.056*

注: 与 DR0 组相比, * $P < 0.05$ 。

表 2 DN0 组与 DN1 组两组间相关指标的比较

组别	n	性别(男/女, n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, 年]	低血糖发生率(%)	HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)
DN0 组	64	46/18	52.781 \pm 11.517	8.00(5.00~12.00)	26.25	8.755 \pm 2.282
DN1 组	55	32/23	54.582 \pm 11.344*	9.00(4.00~11.00)*	41.82*	9.329 \pm 2.379

组别	n	24 h MG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	FPG-CV($\bar{x} \pm s$, %)	SDBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	PPGE($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LAGE($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
DN0 组	64	9.903 \pm 2.737	26.597 \pm 11.565	2.610 \pm 1.271	3.817 \pm 2.285	6.041 \pm 3.157
DN1 组	55	10.591 \pm 2.848	32.898 \pm 14.958*	3.349 \pm 1.407*	3.817 \pm 2.285	7.524 \pm 3.387*

组别	n	TG [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mmol/L]	TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	胱抑素 C($\bar{x} \pm s$, mg/L)
DN0 组	64	1.91(1.265, 3.060)	4.744 \pm 1.055	1.046 \pm 0.321	2.877 \pm 0.783	0.882 \pm 0.168
DN1 组	55	1.780(1.220, 3.030)	5.105 \pm 1.592	1.147 \pm 0.355	3.111 \pm 1.222	1.200 \pm 0.928*

注: 与 DN0 组相比, * $P < 0.05$ 。

2.3 影响 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的多元 Logistic 回归分析 以糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病作为因变量, 年龄、糖尿病病程、低血糖发生率、

HbA1c、24 h MG、FPG-CV、SDBG、LAGE、PPGE、TG、TC、HDL、LDL、胱抑素 C 作为自变量进行回归分析。结果显示: SDBG、糖尿病病程、胱抑素 C 水平

升高均为影响 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的独立影响因素,均可增加 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的发生风险。见表 3。

表 3 糖尿病微血管病变的多因素相关分析

变量	β	Wald χ^2	P	95%CI
SDBG	0.342	5.045	0.0125	1.407(1.044~1.897)
糖尿病病程	0.129	3.403	0.065	1.138(0.992~1.305)
胱抑素 C	0.963	2.995	0.084	2.615(0.880~7.790)

3 讨论

随着 2 型糖尿病病程的延长,2 型糖尿病视网膜病变及肾病的发生率逐渐升高;2 型糖尿病患者初诊时可能存在糖尿病肾病,且 2 型糖尿病肾病的患者常常伴有视网膜病变。在肾衰竭需透析的患者中糖尿病肾病所占的比例还在快速增长^[4]。所以,医务人员还需要加强对 2 型糖尿病视网膜病变及肾病防治工作的研究;目前在临床工作中多是通过监测糖化血清蛋白与 HbA1c 比值作为评价患者的血糖控制水平,两者只能反映血糖总体控制水平,并不能反映患者的血糖波动情况。近来 GARCÍA-LORENZO 等^[5]指出通过自我监测血糖(SMBG)来评估血糖水平是稳定的。有人指出 2 型糖尿病患者中血糖波动是导致高纤维蛋白原血症的危险因素,血糖波动幅度越大,纤维蛋白原的水平越高,可能增加糖尿病合并微血管并发症的风险^[6]。另一项研究表明,血糖波动与胱抑素 C、尿 α_1 微球蛋白水平呈正相关,表明血糖波动可以加速糖尿病肾病的进展^[7]。

本文通过监测末梢血糖来评估血糖波动,不论在糖尿病肾病组间还是糖尿病视网膜病变组间的 HbA1c 水平均无差异,但两组间代表血糖波动的指标 FPG-CV、SDBG、LAGE、低血糖发生率均有差异,即 DR1 组及 DN1 组的血糖波动分别高于 DR0 组及 DN0 组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);在 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的多因素相关分析中亦显示血糖波动的指标 SDBG 是影响 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的独立危险因素;从而提示避免血糖波动可以减缓 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的发生;MC-CARTER 等^[8]把 SDBG 作为血糖波动的指标,对 DCCT14 例受试者血糖进行回顾性研究发现,SDBG 对 HbA1c 的影响较小,表明血糖波动对糖尿病并发症发生、发展的影响可能独立于 HbA1c。有研究认为 SDBG 水平较大程度影响了尿微量清蛋白水平^[9]。方玲娜等^[10]发现 MAGE 升高组的尿微量清蛋白与肌酐比值亦升高,与本文的发现一致。SARTORE 等^[11]对 68 例 1 型和 2 型糖尿病患者进行持续动态血糖监测(CGM),研究 DR 与葡萄糖变化参数(SDBG、MAGE)、急性高血糖(HBGI)等之间的关系,发现血

糖波动对糖尿病视网膜病变的影响独立于 HbA1c。

综上所述,长期大幅度血糖波动会增加氧化应激,促进 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的发生,血糖不稳定对 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的危险性可能超过血糖绝对水平的作用。我们不仅要重视日间血糖的波动还要重视日内血糖的波动以及餐后血糖波动,同时避免低血糖的发生,从而可以改善 2 型糖尿病视网膜病变及肾病的发生。

参考文献

- [1] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2):137-149.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5):379-385.
- [4] ZHUO L, ZOU G M, LI W E, et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18(1):4-10.
- [5] GARCÍA-LORENZO B, RIVERO-SANTANA A, VALLEJO-TORRES L, et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain [J]. *J Eval Clin Pract*, 2018, 24(4):772-781.
- [6] 李云程, 应长江, 李伟. 2 型糖尿病合并血管并发症患者纤维蛋白原水平的变化及其与血糖波动的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(10):830-934.
- [7] 刘伟, 应长江, 李伟. 血糖波动对 2 型糖尿病肾病患者胱抑素 C 和尿 α_1 微球蛋白的影响及其相关性 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(4):747-752.
- [8] MC-CARTER R J, HEMPE J M, CHALEW S A. Mean blood glucose and biological variability have greater influence on HbA1c levels than glucose stability [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2):352-355.
- [9] 郑宇蓝, 蓝红娟. 不同血糖水平对早期糖尿病肾病患者尿微量白蛋白的影响 [J]. *中国医药科学*, 2019, 9(7):208-211.
- [10] 方玲娜, 钟绍, 卢冰, 等. 2 型糖尿病患者血糖波动对尿相关蛋白的影响 [J]. *中国综合临床*, 2015, 31(1):57-60.
- [11] SARTORE G, CHILELLI N C, BURLINA S A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(3):437-442.