

2 型糖尿病患者血糖波动与亚临床动脉粥样硬化的关系

何霞¹, 唐炜立¹, 周智广¹, 周启昌², 陈晓燕¹, 刘志文¹, 庞翠军¹

(中南大学湘雅二医院 1. 代谢内分泌研究所; 2. 超声诊断科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 干预方案; 血糖波动; 亚临床动脉粥样硬化; 危险因素; 动脉内膜中膜厚度

[摘要] 目的 探讨 2 型糖尿病患者血糖波动与亚临床动脉粥样硬化的关系。方法 170 例年龄 35~70 岁、病程在 1 年以内、无亚临床动脉粥样硬化的 2 型糖尿病患者随机分为 4 组, 分别给予不同的药物方案治疗。定期复查空腹血糖、早餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白和血管彩色超声等指标, 共随访 3 年。结果 3 年结束时, 4 组之间血糖波动指标比较差异无显著性 ($P > 0.05$), 4 个血糖波动指标的分层分析显示, 亚临床动脉粥样硬化发生率均随血糖波动的增加而呈升高的趋势, 尚未达到统计学差异。Logistic 回归分析显示, 亚临床动脉粥样硬化的发生与吸烟、高血脂、高龄、腹型肥胖、早餐后 2 h 血糖与空腹血糖差值波动有关, 而不同的干预方式对亚临床动脉粥样硬化的发生有影响 ($P < 0.001$)。结论 早餐后 2 h 血糖与空腹血糖差值波动大是 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的危险因素之一, 吸烟、高血脂、高龄、腹型肥胖均是 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study of the Relationship Between Blood Glucose Fluctuation and Subclinical Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus

HE Xia¹, TANG Wei-Li¹, ZHOU Zhi-Guang¹, ZHOU Qi-Chang², CHEN Xiao-Yan¹, LIU Zhi-Wen¹, and PANG Cui-Jun¹

(1. Institute of Metabolism and Endocrinology; 2. Department of Ultrasound, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Intervention Regimens; Blood Glucose Fluctuation; Subclinical Atherosclerosis; Risk Factors; Artery Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between glucose fluctuation and subclinical atherosclerosis (As) in type 2 diabetic patients. **Methods** A random controlled study was used, 170 type 2 diabetic patients (35~70 year-old, duration ≤ 1 year) without As were randomly divided into 4 groups: group A, B, C and D. Each group was given different treatment. All patients accepted following-up once a month. Fasting blood sugar (FBS) and postprandial blood sugar (PBS) were measured after breakfast each time. Other metabolic variables were measured, including body mass index, waist circumference, glycosylated hemoglobin, plasma lipid, ultrasound measurement of the carotid and femoral artery intima-media thickness and plaque.

Results Over three-year follow-up, data of four groups show no statistical difference in blood glucose fluctuation. Following blood glucose variation intensify, the morbidity of subclinical As increase. Logistic regression analysis show that the risk factors related to subclinical As are smoking, hyperlipemia history, age, WHR and PFSD.

Conclusions The instable margin of PBS and FBS may be one of risk factors to subclinical atherosclerosis development in type 2 diabetic patients. Smoking and hyperlipemia history, age, waist-to-hip ratio are all risk factors to subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients.

高血糖是糖尿病的标志,也是导致糖尿病慢性血管并发症的主要因素。高血糖对糖尿病患者血管

的病理作用可能主要有两种方式,即慢性持续性高血糖与慢性波动性高血糖^[1]。近年来研究表明,餐后血糖可以部分反应血糖波动^[2],是心血管疾病强有力的预测因子。“高血糖峰”在糖尿病血管病变中是一个直接而重要的角色。波动性高血糖相对于持续性高血糖更能促进糖尿病患者慢性血管并发症的发生与发展,从而成为新近糖尿病血管并发症防治领域的一个研究热点。国内对血糖波动与 2 型糖尿病患者并发症之间临床与基础研究偶见报道^[3]。

[收稿日期] 2006-12-07

[修回日期] 2007-08-08

[基金项目] 国家“十五”科技攻关项目(2001BA702B01, 2001BA702B04)

[作者简介] 何霞, 硕士, 医师, 研究方向为糖尿病血管并发症, 现在长沙市四医院内分泌科, 联系电话为 13808432794, E-mail 为 hexia6170@sina.com.cn。通讯作者唐炜立, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病教育和糖尿病血管病变, E-mail 为 weilitang@hotmail.com。周智广, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为自身免疫糖尿病和糖尿病血管病变, E-mail 为 zhouzg@hotmail.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2002年1月3日至10月31日在本院门诊确诊为2型糖尿病患者。纳入标准为:符合1999年WHO推荐的糖尿病诊断标准;④病程在1年以内;④年龄35~70岁;颈总动脉和股动脉检测部位经彩色超声诊断仪检查提示 $IMT < 1.0\text{ mm}$ 和颈总、股、髂总动脉无斑块者;排除标准为:1型糖尿病或其他类型糖尿病;④确诊糖尿病病程超过1年者;④确诊时已合并心、脑、肾及外周血管病变并有临床表现者;肝肾功能不良;起病半年内发生酮症或其他应激情况。共入组170例符合条件的本院门诊2型糖尿病患者,男87例,女83例,平均年龄 53.9 ± 8.6 岁。完成3年随访的患者有153例(90%),其中对照组36例,降脂组39例,复方丹参组40例,维生素E组38例。4组患者的性别、年龄、吸烟史、高血脂及高血压史差异均无显著性。

1.2 研究方法

将纳入患者随机分为4组,均给予饮食和运动指导。其中对照组强化降糖、降压;降脂组在对照组基础上强化降脂;维生素E组在降脂组的基础上加用维生素E 0.2 g/天;复方丹参组在降脂组的基础上加用复方丹参滴丸30丸/天。血糖控制:4组患者均采用二甲双胍和(或)格列吡嗪降糖,如两药达最大剂量血糖仍未达标则加用睡前皮下注射的人胰岛素(NPH)。④血压控制:4组患者均采用卡托普利和(或)钙离子通道阻滞剂降压。④血脂控制:降脂组、维生素E组和复方丹参组患者均根据血脂情况给予辛伐他汀或普伐他汀强化降脂。4组患者在无出血倾向的情况下均睡前口服肠溶阿司匹林(50 mg)。

研究对象入组前均测量基线血压、体重、身高、腰围、臀围、眼底检查、静息12导联心电图、胸片;血常规、肝肾功能、血脂(TG、TC、HDL和LDL)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fins)、空腹静脉血糖(FBS)、早餐后2 h静脉血糖(PBS);颈总动脉、股动脉血管彩超检查。以后每个月随访一次,测量血压、体重、空腹快速血糖(FBS)和早餐后2 h快速血糖(PBS),半年测量一次肝肾功能、HbA1c、血脂,每年检查一次腰臀比(WHR)、体质指数(BMI)、眼底、心电图以及颈总动脉、股动脉血管彩超,观察血管内中膜厚度(IMT)和斑块的发生情况。

血糖采用葡萄糖氧化酶法;计算出所有患者空腹血糖标准差(FBSSD)与早餐后血糖标准差(PB-

SSD),早餐后2 h血糖减空腹血糖差值(PF)的均数(PFM)和标准差(PFSD)。用FBSSD、PBSSD、PFM和PFSD 4个血糖指标来反应患者血糖变化情况。FBSSD代表空腹血糖的波动范围,同理PBSSD反应早餐后2 h血糖变化范围,PFM是早餐后2 h血糖与空腹血糖差值的平均值,可以部分反应餐后高血糖,PFSD则反应早餐后2 h与空腹血糖差值的离散度。HbA1c采用高效液相层析法;血浆脂蛋白采用氧化酶联比色法测定。IMT测量值的变异系数(CV) < 10%。B超仪采用10 MHz线阵高分辨彩色超声仪。斑块的界定:IMT不均匀增厚,达1.3 mm以上,局限性的向血管腔内突出,回声不均匀增强^[4]。本研究将颈总动脉或股动脉IMT均匀增厚> 1.0 mm或三个部位测量区域内任一处出现斑块均属于亚临床As范畴^[5]。

1.3 统计学分析

所有统计分析均在计算机上用SPSS 11.5软件完成。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用卡方检验,计量资料正态分布数据干预前后比较用配对t检验;亚临床As的发生与多个危险因素的分析采用Logistic回归分析(逐步向后法), $P < 0.05$ 认为差异具有显著性。

2 结果

2.1 血脂水平变化情况

干预3年后,组间比较BMI、WHR、收缩压、舒张压无明显统计学差异。干预后降脂组、维生素E组和复方丹参组TG、TC、LDL较干预前明显降低,降脂组、维生素E组和复方丹参组TC和LDL较对照组均明显降低($P < 0.01$),而降脂组、维生素E组和复方丹参组3组间差异无显著性。干预后HbA1c均较基线明显降低,干预后各年度以及4组间比较无统计学差异(表1)。

2.2 血糖波动指标比较

4组患者血糖波动指标的比较差异无显著性,但同组不同时间指标比较见表2,表3。

2.3 不同随访时间4组患者亚临床动脉粥样硬化发生情况

干预3年后4组间比较:CCA-IMT和FA-IMT均差异无统计学意义,干预前后比较,降脂组、维生素E组和复方丹参组两个部位的IMT均较干预前增高,而对照组只有FA-IMT较干预前明显增高($0.88 \pm 0.20\text{ mm}$ 比 $0.72 \pm 0.09\text{ mm}$, $P < 0.01$)。4组患者斑块的发生情况见表4。

表 1. 4 组患者干预前后一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	对照组		降脂组		维生素 E 组		复方丹参组	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
BMI (kg/m ²)	24.25 ± 2.18	24.82 ± 4.27	24.12 ± 3.05	24.83 ± 5.02	23.87 ± 2.21	24.23 ± 3.96	24.74 ± 3.06	23.98 ± 3.85
WHR	0.89 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.87 ± 0.05	0.90 ± 0.55	0.89 ± 0.05	0.91 ± 0.06	0.89 ± 0.05	0.91 ± 0.06
SBP (mmHg)	115.8 ± 17.21	109.49 ± 10.0	116.31 ± 15.86	108.69 ± 11.09	118.61 ± 19.68	108.99 ± 11.22	118.40 ± 16.09	108.82 ± 8.52 ^b
DBP (mmHg)	77.81 ± 11.73	71.06 ± 7.31 ^b	76.46 ± 8.21	71.51 ± 7.12 ^a	75.92 ± 9.93	70.91 ± 6.94	76.38 ± 11.04	70.99 ± 5.16 ^a
HbA1c	7.67% ± 2.54%	6.23% ± 0.67% ^b	8.27% ± 2.63%	6.39% ± 0.72% ^b	7.13% ± 1.70%	6.31% ± 0.70% ^a	7.37% ± 2.17%	6.29% ± 0.65% ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 于干预前比较。表 2. 4 组患者血糖波动指标比较 ($\bar{x} \pm s$; mmol/L)

分 组	FBSSD			PBSSD		
	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 1 年	第 2 年	第 3 年
对照组	0.89 ± 0.55	0.66 ± 0.20 ^a	0.75 ± 0.39 ^a	2.73 ± 1.07	1.89 ± 0.73 ^b	1.98 ± 0.91 ^b
降脂组	0.95 ± 0.66	0.76 ± 0.39 ^a	0.83 ± 0.37 ^a	2.40 ± 1.17	2.01 ± 0.80	1.97 ± 0.77
维生素 E 组	0.91 ± 0.55	0.82 ± 0.51 ^a	0.84 ± 0.45 ^a	2.28 ± 0.77	1.88 ± 0.67 ^b	1.89 ± 0.57 ^b
复方丹参组	0.89 ± 0.57	0.64 ± 0.26 ^b	0.66 ± 0.28 ^b	2.63 ± 0.93	1.93 ± 0.72 ^b	1.81 ± 0.73 ^b

表 3. 4 组患者血糖波动指标比较 ($\bar{x} \pm s$; mmol/L)

分 组	PFM			PFSD		
	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 1 年	第 2 年	第 3 年
对照组	2.84 ± 1.38	1.89 ± 1.06 ^b	2.01 ± 1.22 ^b	2.60 ± 1.01	1.89 ± 0.73 ^b	1.93 ± 0.81 ^b
降脂组	2.24 ± 1.78	1.95 ± 1.36	1.74 ± 1.31	2.19 ± 0.94	2.01 ± 0.80	1.86 ± 0.67
维生素 E 组	2.54 ± 1.71	1.48 ± 1.36 ^b	1.40 ± 1.53 ^b	2.22 ± 0.60	1.88 ± 0.67 ^b	1.83 ± 0.59 ^b
复方丹参组	2.67 ± 1.32	1.73 ± 1.30 ^b	1.77 ± 1.05 ^b	2.53 ± 0.85	1.93 ± 0.72 ^b	1.86 ± 0.73 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与干预 1 年组间比较。

表 4. 各随访年度 4 组患者亚临床动脉粥样硬化的发生情况

分 组	基线	随访 1 年	随访 2 年	随访 3 年
对照组	0.0% (0)	8.3% (3)	52.8% (19) ^b	66.7% (24)
降脂组	0.0% (0)	5.1% (2)	28.2% (11)	56.4% (22)
维生素 E 组	0.0% (0)	28.9% (11) ^a	36.8% (14)	55.3% (21)
复方丹参组	0.0% (0)	7.5% (3)	27.5% (11)	40.0% (16) ^c

a 为 $P < 0.01$, 随访 1 年与其他 3 组比较; b 为 $P < 0.05$, 随访 2 年与降脂组和维生素 E 组比较; c 为 $P < 0.01$, 与随访 3 年对照组比较。

2.4 血糖波动情况与亚临床动脉粥样硬化发生率的关系

将患者四个血糖波动指标按其波动范围均等分为 4 组, 进行分层分析, 分组情况见表 5。

表 5. 各个血糖波动指标分层评分表 (mmol/L)

分 层	FBSSD (mmol/L)	PBSSD (mmol/L)	PFM (mmol/L)	PFSD (mmol/L)
1	≤ 0.50	≤ 2.00	≤ 1.00	≤ 1.00
2	0.51~1.00	2.01~3.00	1.01~2.00	1.01~2.00
3	1.01~1.50	3.01~4.00	2.01~3.00	2.01~3.00
4	≥ 1.51	≥ 4.01	≥ 3.01	≥ 3.01

将 4 个血糖波动指标与所有患者亚临床 As 发生率进行卡方检验 (表 6)。4 个血糖波动指标与亚

临床 As 发生率比较均显示, 随着血糖变化的增加, 亚临床 As 发生率也明显增加, PBSSD 与 PFM 变化最大的第 4 组患者与变化较小的第 2 组患者比较, 亚临床 As 发生率明显升高 ($P < 0.05$)。而另外两个反应血糖波动指标与亚临床 As 发生率的分析显示有同相的变化趋势, 但尚未达到统计学差异。

表 6. 血糖波动各组的亚临床动脉粥样硬化发生率

分 层	FBSSD	PBSSD	PFM	PFSD
1	36.4% (4)	47.8% (33)	52.2% (12)	50.0% (1)
2	56.3% (58)	61.0% (36)	43.9% (25)	45.5% (30)
3	53.1% (17)	47.6% (10)	58.8% (30)	59.1% (39)
4	71.4% (5)	100.0% (4) ^a	72.7% (16) ^a	68.4% (13)

a 为 $P < 0.01$, 与 2 层比较。

2.5 2 型糖尿病患者发生亚临床动脉粥样硬化的影响因素

以是否发生亚临床动脉粥样硬化为应变量, 以随访干预 3 年时的年龄、HbA1c 平均值, FBSSD、PBSSD、PFM、PFSD、BMI、WHR、以及性别、干预方案、是否吸烟、有无高血压史、有无高血脂史等 13 项指标作为自变量, 作 Logistic 回归分析。结果有六个因素

进入回归模型, 方程有统计学意义($P < 0.05$; 表 7)。Logistic 回归方程为: $\text{logit}P = -3.282 - 0.444X_3 + 0.885X_1 + 1.016X_7 + 0.585X_{12} + 0.772X_4 + 0.909X_6$ 。

表 7. 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化发生的影响因素

选入变量	OR 值	OR 值 95% 可信区间		P 值
		上限	下限	
干预方案 (X_3)	0.642	0.897	0.459	0.010
年龄 (X_1)	2.424	4.043	1.453	0.001
腰臀比 (X_7)	2.763	6.123	1.247	0.012
吸烟史 (X_4)	2.165	4.827	0.971	0.059
高血脂史 (X_6)	2.482	5.468	1.127	0.024
PFSD1 (X_{12})	1.796	3.125	1.032	0.038

3 讨论

糖尿病大血管并发症是 2 型糖尿病患者主要的死亡原因, 即使去除常见的其它危险因素的影响, 糖尿病患者心血管死亡率仍比非糖尿病患者高 2~3 倍。近年国外有关血糖波动的大型临床研究还比较少。关于血糖波动损害内皮细胞的机制, 目前国外已有文献报到。高血糖增加自由基的产生, 导致氧化受损, 反过来激活细胞凋亡和坏死途径^[6,8]。

本研究干预前后反应血糖波动的 4 个变量(FBSSD、PBSSD、PFM、PFSD), 4 组间比较差异均无显著性。4 组患者组间和干预后 3 年间血糖波动均不明显, 考虑是以下几个原因所致: 所有患者均较严格遵守糖尿病饮食和运动治疗。④所有病人只测早晨空腹和早餐后 2 h 血糖, 并没有监测全天的血糖, 因此仅反应一天中一个时间段的血糖变化, 不能反应全天的血糖变化。④血糖测量的频率也与国外研究有差异。所有患者 FBS 和 PBS 均是一个月测量一次。国外临床研究血糖波动采用的方法有两种, 一种方法是采用连续的血糖监测系统^[9]; 另一种方法是采用患者偶然的几次空腹血糖值来分析空腹血糖变异率与十几年的生存率之间的关联^[10]。与本研究相比, 他们的血糖变化比较大, 几毫摩尔到十几毫摩尔不等。本研究样本量偏小所以研究结果里显示的血糖波动值偏小, 4 组间没有明显统计学差异, 干预 3 年各年度之间比较也没有统计学差异。

由于 153 例患者的空腹血糖、早餐后血糖均数以及 4 个血糖波动指标均在很小的范围内变化。因此将血糖波动与亚临床 As 发生率进行分层分析。

将有无亚临床 As 与 4 个血糖波动指标及其它临床指标进行 Logistic 回归分析, 餐后血糖与空腹血糖差值的标准差(PFSD)进入方程, OR 值为 1.796,

95% CI 可信区间: 1.032~3.125, $P < 0.038$ 。4 个血糖波动指标与亚临床 As 发生率的分层研究也发现, 血糖波动最大组(第 4 组)的 2 型糖尿病患者亚临床 As 发生率均最高, 亚临床 As 发生率随血糖波动分层增加而呈增长趋势, 只有 PFM 的第 4 组患者亚临床 As 发生率与血糖变化小组(第 2 组)患者亚临床 As 发生率差异有统计学意义。因此本研究认为血糖长期控制不稳是 2 型糖尿病患者亚临床 As 的危险因素之一。2 型糖尿病患者餐后 2 h 血糖与空腹血糖差异波动大是亚临床 As 发生的危险因素之一。这一结论还有待开展更多更深的有关血糖波动的研究来进一步证实。

本研究结果显示除 PFSD 外, 吸烟、高血脂、高龄和腹型肥胖同样是 2 型糖尿病患者亚临床 As 发病的危险因素, 这一结论与国内外许多研究结果相似^[11,12]。

[参考文献]

- [1] Del Prato S. In search of normoglycemia in diabetes: controlling postprandial glucose [J]. *Int J Obes*, 2002, **26** (Suppl 3): S92-S117.
- [2] Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence [J]. *Diabetologia*, 2001, **44** (12): 2107-114.
- [3] 李 赟, 刘江华. 波动性高血糖与糖尿病大血管并发症[J]. 国外医学内分泌学分册, 2004, **24** (6): 400-401.
- [4] Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Njolstad I, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromsø Study [J]. *Stroke*, 2005, **36** (4): 715-719.
- [5] 陈小燕, 周智广, 唐炜立, 周启昌, 李霞, 颜湘, 等. 维生素 E 对新诊 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化发生的影响[J]. *Chines J Evidence-Based Medicine*, 2004, **4** (7): 461-463.
- [6] Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zudard G, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, **22** (3): 198-203.
- [7] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zudard G, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **183** (2): 259-267.
- [8] Brun E, Zoppini G, Zamboni C, Bonora E, Muggeo M. Glucose instability is associated with a high level of circulating p-selectin [J]. *Diabetes Care*, 2001, **24** (9): 1685.
- [9] Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, Benhamou PY. Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring [J]. *Diabetes Care*, 2002, **25** (12): 2256-262.
- [10] Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study [J]. *Diabetes Care*, 2000, **23** (1): 45-50.
- [11] 吴天凤, 谢海宝, 俞晓映, 江 纛, 袁 放, 叶 萌, 钟 诚. 老年患者代谢综合征不同组合成份与颈动脉内膜的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (7): 617-619.
- [12] 卢雪玲, 谢自敬, 王 宁, 王薇彬, 阿依努尔. 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化若干危险因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (5): 426-429.

(此文编辑 李 小 玲)