

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.009

论著·临床

含动态血糖分析的 2 型糖尿病慢性并发症风险预测模型及效能评价

杨洁, 丁文萃, 王海英, 史亚男

基金项目: 沧州市重点研发计划指导项目(204106137)

作者单位: 061000 河北省沧州市中心医院内分泌糖尿病一科

通信作者: 杨洁, E-mail: yangjie19870221@163.com

【摘要】目的 探讨含动态血糖分析的 2 型糖尿病(T2DM)慢性并发症风险预测模型及效能评价。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月河北省沧州市中心医院内分泌糖尿病一科收治 T2DM 患者 265 例为研究对象,均口服降糖药治疗,随访观察 2 年,根据患者是否出现慢性并发症分为并发症组和无并发症组,观察 2 组一般资料、实验室指标及动态血糖水平。使用多因素 Logistic 回归模型分析糖尿病慢性并发症危险因素,使用 R 软件建立列线图预测模型,并行一致性检验。**结果** 随访 2 年,排除失访 4 例,最终纳入 261 例,其中出现慢性并发症 125 例(47.89%)为并发症组,未出现并发症 136 例(52.11%)为无并发症组;并发症组动态血糖指标最大血糖波动幅度(LACE)、日内血糖平均波动幅度(MAGE)、血糖标准差(BG-SD)、日间血糖平均绝对差(MODD)、空腹血糖变异系数(FPG-CV)、平均餐后血糖波动幅度(MPPGE)、HbA_{1c}标准差(HbA_{1c}-SD)、HbA_{1c}变异系数(HbA_{1c}-CV)、血糖波动系数(BGFC)、低血糖指数(LBGI)、平均日风险范围(ADRR)均高于无并发症组,差异具有统计学意义($t/P=5.551/<0.001, 7.713/<0.001, 4.242/<0.001, 10.396/<0.001, 7.454/<0.001, 8.514/<0.001, 8.357/<0.001, 9.909/<0.001, 6.791/<0.001, 4.565/<0.001, 6.965/<0.001$);并发症组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)高于无并发症组,差异具有统计学意义($t/P=2.110/0.036, 2.179/0.030$)。多因素 Logistic 回归分析显示, MAGE、MODD、FPG-CV、MPPGE、HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、BGFC、LBGI、ADRR、LDL-C、IMT 升高为预测 T2DM 慢性并发症发生的危险因素[OR(95%CI)=13.353(2.064~86.407)、5.160(1.268~20.991)、9.266(1.202~71.398)、12.532(2.446~64.213)、9.832(1.392~69.424)、11.452(1.592~82.374)、5.360(1.359~21.146)、3.098(1.253~7.656)、4.067(1.069~15.472)、28.419(1.414~571.109)、8.001(1.657~38.645)];以多因素 Logistic 回归分析结果建立列线图模型,其预测 T2DM 慢性并发症发生因素的一致性指数(C-index)为 0.994。**结论** 动态血糖分析指标可预测 T2DM 慢性并发症发生风险,由此建立的列线图具有较好的临床应用价值。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 糖尿病慢性并发症; 动态血糖; 糖化血红蛋白变异性; 风险预测**【中图分类号】** R587.1 **【文献标识码】** A

Risk prediction model and efficacy evaluation of chronic complications of type 2 diabetes mellitus with dynamic blood glucose analysis Yang Jie, Ding Wencui, Wang Haiying, Shi Yanan. The First Department of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Central Hospital of Hebei Province, Hebei Province, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: Yang Jie, E-mail: yangjie19870221@163.com

Funding program: Cangzhou Key R & D Plan Guidance Item (204106137)

【Abstract】 Objective To explore the risk prediction model and efficacy evaluation of chronic complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with dynamic blood glucose analysis. **Method** A total of 265 patients with T2DM admitted to the Department of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Central Hospital, Hebei Province from January 2017 to January 2019 were selected as the research subjects, all of whom were treated with oral hypoglycemic drugs, and were followed up for 2 years. In the complication group and the non-complication group, the general data, laboratory indexes and dynamic blood glucose levels of the two groups were observed. The multivariate Logistic regression model was used to analyze the risk factors of chronic complications of diabetes, and the R software was used to establish a nomogram prediction model, and the parallel consistency test was performed. **Results** After 2 years of follow-up, 4 cases were excluded and 261 cases were finally included. Among them, 125 cases (47.89%) with chronic complications were in the complication group, and 136

cases (52.11%) without complications were in the non-complication group; the complications group Ambulatory blood glucose indicators: maximum blood glucose fluctuation range (LACE), intraday average blood glucose fluctuation range (MAGE), blood glucose standard deviation (BG-SD), inter-day blood glucose mean absolute difference (MODD), fasting blood glucose coefficient of variation (FPG-CV), average Postprandial Glucose Fluctuation Range (MPPGE), HbA_{1c} Standard Deviation (HbA_{1c}-SD), HbA_{1c} Coefficient of Variation (HbA_{1c}-CV), Glycemic Fluctuation Coefficient (BGFC), Low Glycemic Index (LBGI), Average Daily Risk Range (ADRR) were higher than the uncomplicated group, and the difference was statistically significant ($t/P=5.551/ <0.001$, $7.713/ <0.001$, $4.242/ <0.001$, $10.396/ <0.001$, $7.454/ <0.001$, $8.514/ <0.001$, $8.357/ <0.001$, $9.909/ <0.001$, $6.791/ <0.001$, $4.565/ <0.001$, $6.965/ <0.001$); low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and carotid intima-media thickness (IMT) in the complication group were higher than those in the uncomplicated group Symptom group, the difference was statistically significant ($t/P=2.110/0.036$, $2.179/0.030$). Multivariate Logistic regression analysis showed that MAGE, MODD, FPG-CV, MPPGE, HbA_{1c}-SD, HbA_{1c}-CV, BGFC, LBGI, ADRR, LDL-C, and IMT were the risk factors for predicting chronic complications of T2DM [OR] (95% CI) = 13.353 (2.064 – 86.407), 5.160 (1.268 – 20.991), 9.266 (1.202 – 71.398), 12.532 (2.446 – 64.213), 9.832 (1.392 – 69.424), 11.452 (1.592 – 82.374), 5.360 (1.359 – 21.146), 3.098 (1.253 – 7.656), 4.067 (1.069 – 15.472), 28.419 (1.414 – 571.109), 8.001 (1.657 – 38.645)]; a nomogram model was established based on the multivariate Logistic regression analysis results, which predicted T2DM The C index of chronic complication factors was 0.994. **Conclusion** The dynamic blood glucose analysis index can predict the risk of chronic complications of T2DM, and the nomogram established therefrom has good clinical application value.

【Key words】 Diabetes, type 2; Chronic complications of diabetes; Dynamic blood glucose; Glycosylated hemoglobin variability; Risk prediction

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 作为慢性进展性疾病,其相关慢性并发症是导致患者残疾和死亡的最重要原因,故对于该类患者不仅仅是简单控制血糖,更重要是防治糖尿病并发症的发生和发展^[1-2]。英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 和糖尿病控制与并发症试验 (DCCT) 这 2 项前瞻性临床研究最早支持对糖尿病患者进行强化降糖治疗,严格控制血糖水平可降低糖尿病并发症发生风险^[3]。糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 是当前监测血糖水平的常用指标,UKPDS 发现,HbA_{1c} 每降低 1%,糖尿病相关终点事件发生风险可降低 21%,DCCT 更是将 HbA_{1c} 作为糖尿病患者血糖长期控制情况的金标准^[4]。但实践应用发现^[5],即使 HbA_{1c} 水平相同慢性并发症发生也有差异,HbA_{1c} 水平并不高者但并发症出现较早,HbA_{1c} 水平相近者,血糖波动较大者发生慢性并发症的风险更大。由此推论,单纯 HbA_{1c} 不能很好地反映血糖波动幅度和频率的情况,故血糖波动性引起越来越多的关注。既往研究已证实^[6],连续葡萄糖监测血糖波动水平可预测 T1DM 并发症,利于 T1DM 的管理,但关于动态血糖波动与 T2DM 慢性并发症的相关性研究较少。因此,本研究基于动态血糖分析,并构建糖尿病并发症风险预测模型,旨在为进一步减少 T2DM 慢性并发症发生提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月于沧州市中心医院内分泌糖尿病一科收治的 265 例 T2DM

患者为研究对象,均根据患者情况进行降糖治疗,同时随访观察 2 年,按照是否出现慢性并发症分为并发症组和无并发症组。并发症组患者病程、吸烟史、腰臀围比高于无并发症组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),2 组性别、年龄、体质量指数、收缩压、舒张压、临床表现、体质量减轻、入组时降糖药物、观察期间调整治疗方案等比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (K2015-036),患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 T2DM 诊断标准^[7],出现典型糖尿病症状且空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和/或餐后 2 h 血糖或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②糖尿病病程 > 3 个月且为新诊断 T2DM;③近期 1 个月内未发生心肌梗死;④均未出现慢性并发症。(2) 排除标准^[8]:①严重感染、肿瘤、糖尿病急性并发症;②1 型糖尿病;③继发性糖尿病;④糖耐量受损;⑤合并由其他神经疾病所致的周围神经系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 动态血糖指标检测:校正血糖监测仪 (美国 Minimed) 参数,将监测系统感应探头放置于受检者腹部皮下,连续监测 72 h 动态血糖,每周 1 次;系统设置 5 min 记录 1 次组织间液葡萄糖浓度,采用 DEX-COM STUDIO 软件,用数据线连接 Receiver 和 PC 将监测的数据导入软件内,记录最大血糖波动幅度 (LAGE)、日内血糖平均波动幅度 (MAGE)、血糖标准差 (BG-SD)、日间血糖平均绝对差 (MODD)、空腹血糖

表 1 无并发症组及并发症组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between uncomplicated group and complication group

项 目	无并发症组 (n=136)	并发症组 (n=125)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	80(58.82)	62(49.60)	2.234	0.135
[例(%)]				
女	56(41.18)	63(50.40)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.69 \pm 6.29	61.01 \pm 7.02	1.595	0.112
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.02 \pm 1.02	23.25 \pm 1.24	1.628	0.105
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	3.65 \pm 0.26	3.72 \pm 0.27	2.130	0.034
腰臀围比($\bar{x} \pm s$)	1.03 \pm 0.03	1.04 \pm 0.04	2.269	0.024
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	125.26 \pm 12.34	126.41 \pm 10.23	0.822	0.412
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	75.21 \pm 7.98	76.23 \pm 8.01	1.030	0.304
临床表现				
口渴	86(63.24)	75(60.00)	0.289	0.591
[例(%)]				
多饮	48(35.29)	56(44.80)	2.456	0.117
多尿	96(70.59)	100(80.00)	3.085	0.079
体质量减轻[例(%)]	80(58.82)	78(62.40)	0.349	0.555
吸烟[例(%)]	44(32.35)	56(44.80)	4.270	0.039
降糖药物				
二甲双胍	86(63.24)	70(56.00)	1.418	0.234
[例(%)]				
西格列汀	72(52.94)	78(62.40)	2.384	0.123
格列美脲	49(36.03)	50(40.00)	0.436	0.509
其他	29(21.32)	20(16.00)	1.211	0.271
观察期间调整降糖药 种类[例(%)]	71(52.20)	56(44.80)	1.430	0.232

变异系数(FPG-CV)、平均餐后血糖波动幅度(MPPGE)、HbA_{1c}标准差(HbA_{1c}-SD)、HbA_{1c}变异系数(HbA_{1c}-CV)、血糖波动系数(BGFC)、低血糖指数(LBGI)、平均日风险范围(ADRR)等。

1.3.2 生化项目检查:患者入组后于次日清晨抽取空腹肘静脉血 5 ml,采用迈瑞 2800 全自动生化仪测量总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 C 反应蛋白(CRP)等。

1.3.3 颈动脉内膜中层厚度检查:采用惠普 5500 彩色血管超声仪测量颈动脉内膜中层厚度(IMT)。

1.3.4 并发症评估:出院后随访观察 2 年,每月于门诊定期复查,必要时通过微信或电话随访,评估主要慢性并发症发生情况:(1)糖尿病肾病,连续 3 个月内尿液检查肾小球滤过率(GFR)低于 60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²或尿白蛋白/肌酐比值(ACR)高于 30 mg/g^[9],排除其他可能的肾脏疾病;(2)糖尿病视网膜病变,根据患者眼底照相分为单纯期(I、II、III期)和增生期(IV、V、VI期)6 个阶段;(3)神经病变,采用神经传导速度检测,其中存在明显周围神经病变的临床和/或电生理的证据;(4)糖尿病足,参照糖尿病足诊治指南^[10]进行诊断。出现以上任一慢性并发症即可判断为糖尿病合并慢性并发症,同时以开始出现一种慢性并发症为随访终点。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;糖尿病并发症发生风险行单因素和多因素逐步 Logistic 回归分析;使用 R 软件包建立糖尿病慢性并发症风险因素的列线图预测模型,并用一致性指数(C-index)量化模型预测性能,并进行 Bootstrap 内部验证,绘制校正曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 截止末次随访时间 2020 年 12 月 1 日,排除失访 4 例,最终纳入 261 例,其中出现糖尿病慢性并发症 125 例(47.89%),包括糖尿病视网膜病变 89 例,糖尿病肾病 22 例,神经病变 19 例,糖尿病足 10 例;未出现糖尿病慢性并发症 136 例(52.11%)。

2.2 2 组动态血糖指标比较 并发症组 LAGE、MAGE、BG-SD、MODD、FPG-CV、MPPGE、HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、BGFC、LBGI 及 ADRR 均高于无并发症组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组 T2DM 患者动态血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of ambulatory blood glucose indexes in T2DM patients between the two groups

项 目	无并发症组 (n=136)	并发症组 (n=125)	t 值	P 值
LAGE(mmol/L)	5.23 \pm 1.23	6.12 \pm 1.35	5.551	<0.001
MAGE(mmol/L)	3.87 \pm 0.36	4.36 \pm 0.24	7.713	<0.001
BG-SD(mmol/L)	1.39 \pm 0.22	1.52 \pm 0.27	4.242	<0.001
MODD(mmol/L)	2.56 \pm 0.38	3.07 \pm 0.41	10.396	<0.001
FPG-CV(mmol/L)	9.27 \pm 1.04	10.25 \pm 1.08	7.454	<0.001
MPPGE(mmol/L)	4.33 \pm 0.89	5.28 \pm 0.91	8.514	<0.001
HbA _{1c} -SD(%)	1.31 \pm 0.15	1.45 \pm 0.12	8.357	<0.001
HbA _{1c} -CV(%)	4.42 \pm 0.32	5.89 \pm 1.63	9.909	<0.001
BGFC	1.23 \pm 0.27	1.48 \pm 0.32	6.791	<0.001
LBGI	2.23 \pm 0.25	2.41 \pm 0.37	4.565	<0.001
ADRR	12.28 \pm 2.71	14.69 \pm 2.88	6.965	<0.001

2.3 2 组实验室及影像学资料比较 并发症组 LDL-C、IMT 高于无并发症组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),2 组 HDL-C、TC、TG、CRP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 T2DM 并发症发生风险多因素 Logistic 回归分析 将上述差异具有统计学意义的指标纳入单因素和多因素回归中,最终 Logistic 逐步回归分析显示,MAGE、MODD、FPG-CV、MPPGE、HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、BGFC、LBGI、ADRR、LDL-C、IMT 升高为糖尿病慢性并发症发生的危险因素(P 均 < 0.05),见表 4。

表 3 2 组 T2DM 患者实验室及影像学资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Laboratory and imaging data of patients with T2DM in the two groups

项 目	无并发症组 (n = 136)	并发症组 (n = 125)	t 值	P 值
HDL-C (mmol/L)	1.42 ± 0.24	1.39 ± 0.26	0.966	0.335
LDL-C (mmol/L)	2.86 ± 0.35	2.96 ± 0.41	2.110	0.036
TC (mmol/L)	4.81 ± 0.32	4.85 ± 0.29	1.059	0.290
TG (mmol/L)	2.65 ± 0.29	2.71 ± 0.27	1.731	0.086
CRP (mg/L)	1.54 ± 0.23	1.58 ± 0.19	1.536	0.126
IMT (mm)	0.71 ± 0.12	0.75 ± 0.17	2.179	0.030

表 4 T2DM 慢性并发症发生风险多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis on the risk of chronic complications of T2DM

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
常量	-163.268	40.941	15.903	0.000	0.000
MAGE	9.758	2.850	11.722	0.001	13.353(2.064 ~ 86.407)
MODD	7.160	2.424	8.724	0.003	5.160(1.268 ~ 20.991)
FPG-CV	2.030	0.706	8.272	0.004	9.266(1.202 ~ 71.398)
MPPGE	1.592	0.587	7.361	0.007	12.532(2.446 ~ 64.213)
HbA _{1c} -SD	14.682	4.388	11.197	0.001	9.832(1.392 ~ 69.424)
HbA _{1c} -CV	1.846	0.522	12.509	0.000	11.452(1.592 ~ 82.374)
BGFC	7.016	2.374	8.734	0.003	5.360(1.359 ~ 21.146)
LBGI	2.987	1.363	4.804	0.028	3.098(1.253 ~ 7.656)
ADRR	0.574	0.217	6.992	0.008	4.067(1.069 ~ 15.472)
LDL-C	4.892	1.849	6.996	0.008	28.419(1.414 ~ 571.109)
IMT	11.324	4.032	7.888	0.005	8.001(1.657 ~ 38.645)

2.5 糖尿病并发症风险预测列线图模型构建 将糖尿病慢性并发症发生风险的独立相关因素纳入列线图,预测糖尿病慢性并发症发生的 C-index 为 0.994,校正曲线显示,本模型预测糖尿病慢性并发症发生的相关性良好,见图 1、2。

3 讨论

T2DM 并发症多为隐匿发展,确诊时相应的组织器官已发生不可逆损伤,增加机体致残和死亡风险,目前对于 T2DM 慢性并发症发病机制尚不清楚。现代研究认为^[11],血糖升高可出现高灌注,导致肾小球上皮细胞高过滤状态,增加毛细血管壁压力,引发肾小球硬化;且血糖波动可对视网膜毛细血管内皮造成损伤,影响视网膜血液供应,致视网膜病变发生;T2DM 患者多存在脂代谢和蛋白质紊乱,影响内皮细胞功能,增加血液黏稠度,直接或间接参与动脉粥样硬化,最终导致心脑血管疾病发生。Uddin 等^[12]对 891 例糖尿病患者观察显示,血糖波动导致 68.6% 患者出现微血管和大血管疾病。张雅雯等^[13]对 2009—2014 年天津市新诊断 114 847 例 T2DM 患者分析显示,慢性并发症(肾病)发病密度 316.6/1 000 人年;韩晓静等^[14]对 26 090 例

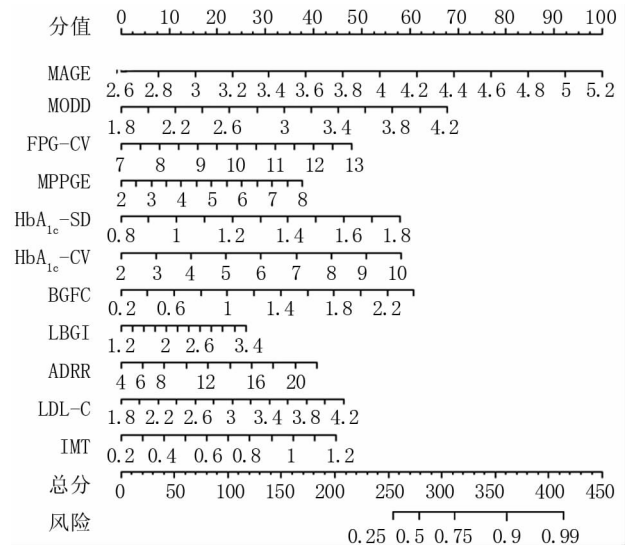


图 1 糖尿病慢性并发症发生的预测列线图

Fig. 1 The nomogram for the prediction of chronic complications of diabetes

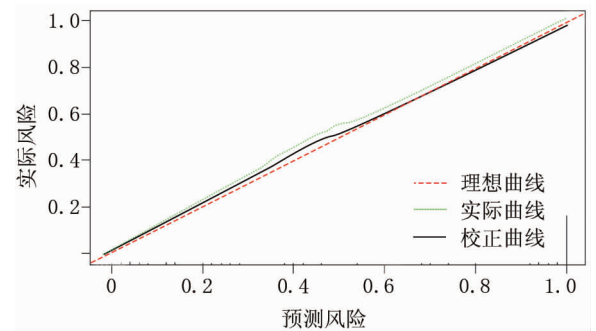


图 2 列线图模型校正曲线

Fig. 2 Nomogram model calibration curve

糖尿病患者进行调查,72.63% (18 950/26 090) 合并慢性并发症。本研究对 265 例 T2DM 患者随访观察 2 年显示,47.89% 患者出现慢性并发症,其中糖尿病视网膜病变发生率最高,符合流行病学规律,但低于上述研究,这可能与本研究入选的 T2DM 患者病程在 5 年以内,吸烟史占比仅为 49.30%,且入组后予以健康教育,严格要求患者戒烟、参与健康锻炼有关。但这仍然反映了当前 T2DM 慢性并发症发生情况和诊疗现状的严峻性,动态监测血糖也因此成为关注重点。

在糖尿病血糖管理中,血糖变异性被赋予了与 HbA_{1c}、FPG 同等重要的关注,多个研究已经证实短期血糖变异性大将增加造成心血管事件发生及靶器官损害风险^[15-16]。MAGE、BGFC 是动态血糖监测中逐渐受到关注的指标。一项观察性研究对 3 232 例无心血管 T2DM 患者采用 Framingham 风险评分分组后,观察患

者血糖波动与 10 年心血管疾病风险之间的相关性,结果显示,Framingham 风险评分与 MAGE 呈正相关,高水平 MAGE 是 10 年心血管疾病风险的独立预测因子^[17];另一项对合并心血管事件的 T2DM 患者的研究发现^[18],日内血糖变异与心血管死亡事件关系密切,且高水平 MAGE、MODD、BGFC、ADRR 为 T2DM 患者冠心病严重程度的独立危险因素;一项利用动态血糖监测技术的研究也证实了 T2DM 平均血糖波动幅度是引起体内脂质过氧化增加的主要因素,相较于持续高血糖,血糖波动对脂质过氧化的作用更为显著^[19-20]。本研究也证实,MAGE、BGFC 升高为 T2DM 慢性并发症发生的危险因素。血糖波动性对 T2DM 并发症形成主要是短暂的葡萄糖高峰和反复的血糖波动,损害机体循环系统和动脉壁,引发内皮功能紊乱,且血糖波动通过不同代谢途径产生活性氧,激发氧化应激反应,激活细胞内聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶通路,通过糖基化终产物通路、己糖胺通路等促进体内脂氧化终末产物、氧自由基等有毒物质大量生成和蓄积,介导血管内皮细胞功能异常和细胞凋亡等,致使并发症发生。而本研究中并发症组 BG-SD、LAGE 水平较无并发症组高,但未进入多因素 Logistic 回归分析中,可能与本研究样本量较少有关。因此,BG-SD、LAGE 水平是否可影响 T2DM 并发症发生仍需进一步探究。

HbA_{1c}是红细胞中的血红蛋白与血清中的糖类相结合的产物,可反映红细胞内血红蛋白的糖化过程,HbA_{1c}变异系数逐渐受到关注。Chiu 等^[21]的研究中将 HbA_{1c}-CV 中位数分为高水平组和低水平组,结果显示,低水平组微血管事件、大血管事件发生率显著低于高水平组;一项对香港威尔士医院 3 424 例糖尿病患者为期 10 年的观察性队列研究显示^[22],高 HbA_{1c}变异性与全因和心血管病死率风险增加相关,并认为 HbA_{1c}变异性的预测值部分由间歇性低血糖的影响所致。Orsi 等^[23]认为糖化血红蛋白的变异性是预测糖尿病全因死亡率独立预测因子。本研究证实了 HbA_{1c}变异与 T2DM 慢性并发症发生有关,其可能持续性增加血糖正常期间的活性氧物质水平,增加促炎基因表达,且 HbA_{1c}在细胞内积累可加重内皮功能障碍,引发器官损伤,进而导致慢性并发症发生。且 HbA_{1c}在细胞内积累可加重内皮功能障碍,引发器官损伤,进而导致慢性并发症发生,这一点在 Lui 等^[24]研究中也得到证实。另外,本研究发现,LDL-C、IMT 与 T2DM 慢性并发症发生风险有关,说明除动态血糖外,也涉及脂代谢异常,这也反映了其发生受多种因素影响,提示关于 T2DM 慢性并发症发生影响因素的研究仍需大量前瞻

性研究做进一步深入探讨。

列线图可让复杂的回归方程转换为可视化图形,使预测模型更具有可读性,通过直线的长度来表示不同变量对结局的影响。本研究通过构建列线图模型将糖尿病慢性并发症风险因素予以整合,构建列线图模型显示,HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、MODD、BGFC 等可预测 T2DM 慢性并发症发生风险,模型一致性指数 C-index 为 0.994,进一步说明含动态血糖分析指标构建的模型具有较好的临床应用价值。尽管血糖波动与 T2DM 患者慢性并发症的明确关系仍有待更多前瞻性研究证实,但其在血糖管理中的地位仍引起广泛重视,且当前关于血糖波动监测的靶标设定也存在争论^[25],本研究因样本量相对较少,仅针对糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病足等主要慢性并发症进行研究,且对血糖控制靶标进行设定,其可能导致研究结果出现偏倚,后期将弥补上述不足,进一步探讨。

综上所述,含动态血糖分析的 HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、MAGE、BGFC 等指标可预测 T2DM 慢性并发症发生风险,基于上述因素建立的预测慢性并发症发生风险的列线图模型具有良好预测价值,为临床设定目标和选择降糖药物及降糖方案提供指导意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨洁:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写和修改;丁文萃:提出研究思路,分析试验数据,统计学分析,论文审核;王海英、史亚男:资料搜集整理

参考文献

- [1] Callaghan BC, Reynolds EL, Banerjee M, et al. The prevalence and determinants of cognitive deficits and traditional diabetic complications in the severely obese [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (3): 683-690. DOI:10.2337/dc19-1642.
- [2] Madhavi YV, Gaikwad N, Yerra VG, et al. Targeting AMPK in diabetes and diabetic complications: Energy Homeostasis, Autophagy and Mitochondrial Health [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26 (27): 5207-5229. DOI:10.2174/0929867325666180406120051.
- [3] Spanopoulos D, Okhai H, Zaccardi F, et al. Temporal variation of renal function in people with type 2 diabetes mellitus: A retrospective UK clinical practice research datalink cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (8): 1817-1823. DOI:10.1111/dom.13734.
- [4] Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska MM, Szychlińska M, et al. Differences in risk factors for diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients in North-East Poland [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56 (4): 177. DOI:10.3390/medicina56040177.
- [5] Shao H, Lin J, Zhuo X, et al. Influence of diabetes complications on HbA_{1c} treatment goals among older U. S. adults: A Cost-effectiveness Analysis [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (11): 2136-2142. DOI:10.2337/dc19-0381.
- [6] Lin R, Brown F, James S, et al. Continuous glucose monitoring: A re-

- view of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2021, 38 (5) : e14528. DOI:10. 1111/dme. 14528.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30 (10) : 893-942. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2014. 10. 020.
- Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 Edition) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2014, 30 (10) : 893-942. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2014. 10. 020.
- [8] Bystrova AA, Ulitina AS, Kim MV, et al. Genetic risk factors of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. *Kardiologia*, 2017, 57 (2) : 17-22.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6 (11) : 792-801. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2014. 11. 004.
- Microvascular Complications Group of Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on prevention and treatment of diabetic nephropathy (2014 edition) [J]. *Chin J Diabetes*, 2014, 6 (11) : 792-801. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2014. 11. 004.
- [10] 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会. 糖尿病足诊治指南 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22 (9) : 705-708. DOI:10. 3969/j. issn. 1008-794X. 2013. 09. 001.
- Diabetic Foot Professional Committee of International Vascular Federation China Branch. Guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot [J]. *J Interventional Radiology*, 2013, 22 (9) : 705-708. DOI:10. 3969/j. issn. 1008-794X. 2013. 09. 001.
- [11] Ma R. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (6) : 1249-1260. DOI:10. 1007/s00125-018-4557-7.
- [12] Uddin F, Ali B, Junaid N. Prevalence of diabetic complications in newly diagnosed type 2 diabetes patients in Pakistan: Findings From National Registry [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30 (4 Suppl 1) : 652-658.
- [13] 张雅雯, 贺小宁, 吴晶. 天津市新诊断 2 型糖尿病患者慢性并发症发病率与相关医疗费用研究 [J]. *中国卫生统计*, 2021, 38 (1) : 47-50. DOI:10. 3969/j. issn. 1002-3674. 2021. 01. 012.
- Zhang YW, He XN, Wu J. The incidence of chronic complications and related medical expenses in newly diagnosed type 2 diabetes patients in Tianjin [J]. *Chin J Health Statistics* 2021, 38 (1) : 47-50. DOI:10. 3969/j. issn. 1002-3674. 2021. 01. 012.
- [14] 韩晓静, 李春岩, 崔莹, 等. 山东省青岛市城阳区糖尿病患者慢性并发症现状调查 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25 (2) : 43-48. DOI:10. 7619/jcmp. 20200599.
- Han XJ, Li CY, Cui Y, et al. Investigation on chronic complications of diabetic patients in Chengyang District, Qingdao City, Shandong Province [J]. *J Practical Clinical Medicine*, 2021, 25 (2) : 43-48. DOI:10. 7619/jcmp. 20200599.
- [15] Guo SH. Assessing quality of glycemic control: Hypo- and hyperglycemia, and glycemic variability using mobile self-monitoring of blood glucose system [J]. *Health Informatics J*, 2020, 26 (1) : 287-297. DOI:10. 1177/1460458218824756.
- [16] Monnier L, Wojtuszczyz A, Molinari N, et al. Respective contributions of glycemic variability and mean daily glucose as predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes: Are They Equivalent [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (4) : 821-827. DOI:10. 2337/dc19-1549.
- [17] Zhang XL, Wan G, Yuan MX, et al. Improved Framingham risk scores of patients with type 2 diabetes mellitus in the Beijing Community: A 10-year prospective study of the effects of multifactorial interventions on cardiovascular risk factors (The Beijing Communities Diabetes Study 22) [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11 (4) : 885-903. DOI:10. 1007/s13300-020-00782-5.
- [18] Papadopoulou E, Theodorakopoulou MP, Loutradis C, et al. Dapagliflozin does not affect short-term blood pressure variability in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34 (4) : 404-413. DOI:10. 1093/ajh/hpaa207.
- [19] Kataoka Y, Hosoda K, Makino H, et al. The efficacy of glycemic control with continuous glucose monitoring on atheroma progression: rationale and design of the Observation of Coronary Atheroma Progression under Continuous Glucose Monitoring Guidance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (OPTIMAL) [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9 (5) : 431-438. DOI:10. 21037/cdt. 2019. 09. 02.
- [20] 王春花, 李康, 祁爽, 等. 血清 Hcy 联合 C 肽对 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (11) : 1121-1125. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 11. 09.
- Wang CH, Li K, Qi S, et al. The value of serum Hcy combined with C peptide in the diagnosis of early renal injury in type 2 diabetes [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20 (11) : 1121-1125. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 11. 09.
- [21] Chiu WC, Lai YR, Cheng BC, et al. HbA_{1c} variability is strongly associated with development of macroalbuminuria in normal or microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A six-year follow-up study [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 9 (5) : 431-438. DOI:10. 1155/2020/7462158.
- [22] Lee S, Liu T, Zhou J, et al. Predictions of diabetes complications and mortality using HbA_{1c} variability: A 10-year observational cohort study [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58 (2) : 171-180. DOI:10. 1007/s00592-020-01605-6.
- [23] Orsi E, Solini A, Bonora E, et al. Haemoglobin A_{1c} variability is a strong, independent predictor of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (8) : 1885-1893. DOI:10. 1111/dom. 13306.
- [24] Lui D, Lee CH, Chan YH, et al. HbA_{1c} variability, in addition to mean HbA_{1c}, predicts incident hip fractures in Chinese people with type 2 diabetes [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (10) : 1955-1964. DOI:10. 1007/s00198-020-05395-z.
- [25] 汤海焦. 2 型糖尿病大血管病变与血清生物物的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (4) : 428-432. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 024.
- Tang HJ. Research progress of type 2 diabetes macroangiopathy and serum biochemicals [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20 (4) : 428-432. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 024.