

· 综 述 ·

血糖波动与老年人糖尿病血管并发症的研究进展

段建芳, 金凤钟, 王晓明, 苏 慧*

(第四军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘 要】 对于早期 2 型糖尿病患者, 强化降糖治疗可以降低糖尿病微血管和大血管慢性并发症的发生风险。但老年糖尿病患者多伴有重要脏器功能减退、多种疾病共存、用药复杂、血糖波动幅度大及易发低血糖等特点, 而过大的血糖波动和严重的低血糖被认为与糖尿病血管并发症密切相关。因此新的治疗理念认为, 对于病程较长的老年 2 型糖尿病患者, 在控制血糖的基础上, 应减少血糖波动和严重低血糖的发生, 从而减少糖尿病慢性并发症的发生发展。

【关键词】 血糖波动; 老年人; 糖尿病; 血管并发症

【中国分类号】 R592; R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.189

Research progress of blood glucose fluctuation and vascular complications in aged patients with diabetes mellitus

DUAN Jian-Fang, JIN Feng-Zhong, WANG Xiao-Ming, SU Hui*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Intensive glucose control can reduce the risk of microvascular and macrovascular complications in the patients with early type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, elderly patients are characterized by being accompanied with multiple organ dysfunctions, coexistence of various diseases, complexity of medications, large fluctuations in blood glucose, and frequent hypoglycemia. Both excessive glucose fluctuations and severe hypoglycemia are closely associated with vascular complications. So a new treatment concept for the aged T2DM patients is that, on the basis of blood glucose controlling, we should reduce blood glucose fluctuation and occurrence of severe hypoglycemia, and thus, will reduce the occurrence and the development of chronic complications of T2DM.

【Key words】 blood glucose fluctuation; aged; diabetes mellitus; vascular complications

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31371151).

Corresponding author: SU Hui, E-mail: huisu2014@163.com

近年来,随着经济水平的快速发展以及人们生活方式的改变,2 型糖尿病患病人数迅速增长,目前糖尿病已经成为危害人类健康的三大慢性非传染性疾病之一。我国于 2007 至 2008 年^[1]进行的大规模糖尿病流行病学调查报告显示, >20 岁成年人糖尿病患病率为 9.7%, 并且患病率随着年龄的增长而增长, 其中 20~39 岁、40~59 岁和 ≥60 岁人群的患病率分别为 3.2%、11.5% 和 20.4%。而我国人口老龄化已经进入快速发展阶段, 据 2015 年统计数据表明, ≥60 岁人口达 2.22 亿, 占总人口的 16.15%, 因此老年 2 型糖尿病患者应作为我国糖尿病防治的重点人群。

糖尿病慢性并发症可累及全身各重要器官, 主要包括微血管病变和大血管病变, 大多数糖尿病患者死于动脉粥样硬化性心血管疾病或糖尿病肾病, 已经严重危害了老年患者的生存质量及缩短了预期寿命, 因此老年人糖尿病主要是以减少微血管和大血管并发症为治疗目标。糖尿病控制与并发症试验 (The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)^[2] 和英国糖尿病前瞻性研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)^[3] 最早支持在早期 2 型糖尿病患者中进行强化降糖治疗; 严格控制血糖水平可以降低糖尿病血管并发症的发生风险; 其还确立了糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c,

收稿日期: 2016-04-25; 修回日期: 2016-06-15

基金项目: 国家自然科学基金(31371151)

通信作者: 苏 慧, E-mail: huisu2014@163.com

HbA1c)水平为血糖控制的“金标准”。而控制糖尿病心血管风险行动研究组(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, ACCORD)^[4]对曾经患有心血管疾病或伴有心血管危险因素的2型糖尿病患者(平均年龄为62.2岁)给予强化降糖(目标HbA1c < 6.0%)治疗,平均随访3.5年后,发现主要心血管事件的发生率并没有降低,并且死亡率比标准治疗组(目标HbA1c水平为7.0%~7.9%)高。HbA1c水平反映患者近2~3个月的平均血糖水平,临床上存在“延迟效应”,不能及时发现严重的高血糖和低血糖,因此对于已经伴有血管并发症的2型糖尿病患者,尤其是病程较长的老年患者,仅将HbA1c作为糖尿病控制目标存在一定的局限性。近年研究也表明,2型糖尿病血管并发症的发生不仅与HbA1c、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后血糖(postprandial plasma glucose, PPG)水平有关,而且与血糖波动性及低血糖反应存在密切关系。由于老年糖尿病患者病程普遍较长,胰岛B细胞功能逐渐衰竭,机体调节血糖能力相对较弱,加之对降糖药物的敏感性逐渐减低,老年患者血糖波动幅度也相应增加。血糖波动是独立于HbA1c之外的重要因素,与糖尿病慢性血管并发症关系密切。本文现将血糖波动与老年人糖尿病血管并发症的研究进展作一综述。

1 血糖波动的定义及评估方法

血糖波动又称血糖漂移,是指血糖水平在峰值与谷值间漂移变化所形成的不稳定状态,主要归因于餐后高血糖和各种原因引发的低血糖。动态血糖监测系统(continuous blood glucose monitoring system, CGMS)通过葡萄糖感应器能持续、动态地监测皮下组织间液葡萄糖浓度,较传统血糖监测方法能更全面监测血糖、尤其是餐后高血糖和夜间低血糖的发生,能全面反映血糖波动情况。评估血糖波动的参数非常多,主要有血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、日间血糖平均绝对差(mean of daily differences, MODD)、变异系数(coefficient of variation, CV)、连续重叠净血糖作用(continuous overall net glycemic action, CONGA)、M值(M-value)等^[5]。其中MAGE被认为是评估血糖波动的“金标准”,它是指24 h内所有有效血糖波动的波峰和波谷之差的均值,能真正反映血糖波动的程度而不是离散特征,其变化不依赖于血糖变化的整体水平。这一参数早在

1970年由Service等^[6]提出,目前临床研究应用也最为广泛。

2 血糖波动的临床危害

最早由DCCT研究组^[7]对两组类似的HbA1c亚组分析发现,强化降糖组糖尿病视网膜病变发生较传统治疗组下降约50%,推测可能原因是前者血糖波动较小引起的。Verona研究^[8]是一项主要针对老年2型糖尿病患者进行的大型研究,此研究对年龄在56~74岁的2型糖尿病患者进行为期10年的随访观察后发现,空腹血糖的变异系数(CV-FPG)是心血管疾病死亡率的独立危险因素。Nalysnyk等^[9]进一步对18个临床研究进行荟萃分析,结果显示,血糖波动与2型糖尿病微血管和大血管并发症都相关,且独立于HbA1c,提示血糖波动性是2型糖尿病患者血管并发症的独立危险因素。Hsu等^[10]通过大量文献回顾,发现在1型和2型糖尿病中,血糖波动与糖尿病视网膜病变都相关。周健等^[11]对HbA1c水平正常的2型糖尿病患者进行动态血糖监测,发现MAGE升高组微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)的发生率较MAGE正常组高,且MAGE与患者发生MAU呈独立正相关。上述研究结果均提示血糖波动性与糖尿病血管并发症存在相关关系。然而,关于血糖波动与糖尿病血管并发症的关系目前尚无定论。ADAG研究^[12]表明,无论是1型还是2型糖尿病,心血管疾病危险因素(血脂、血压、高敏C反应蛋白)与HbA1c和平均血糖值相关性最强,与PPG和FPG相关性较弱,而与血糖波动指标(SDBG、MAGE、CONGA)无相关性。Verona研究组^[13]也发现血糖平均水平是老年2型糖尿病患者视网膜病变的危险因素,而并非是CV-FPG。但这些临床研究只能间接说明血糖波动与慢性血管并发症有无相关性,直接相关性研究报道极少。著名的HEART2D试验^[14]通过对基础胰岛素组和餐时胰岛素组随访观察发现,虽然两组PPG水平有差异,但两组的远期心血管事件并没有差异,最后不得不提前终止试验。目前仍需要许多大型前瞻性临床研究明确这些观点,从而为临床防治糖尿病血管并发症提出更有效的方法。

虽然临床上关于血糖波动与血管并发症的关系没有得到统一的认可,但减轻血糖波动依然重要,血糖波动过大与低血糖的发生密切相关^[15-17]。而低血糖对糖尿病血管并发症的危害同样不容忽视,且更为严重。Zoungas等^[18]发现严重低血糖事件使心血管事件及微血管事件的发生风险及死亡风险均显

著提高。Kosiborod 等^[19]也发现低血糖使 2 型糖尿病患者急性心肌梗死的死亡率显著增加。老年 2 型糖尿病患者较年轻患者更易发生低血糖,并且低血糖症状常不明显,老年人对低血糖的耐受性也较差,更应该引起医务工作者的重视。

3 血糖波动引发血管并发症的分子机制

基础研究已证实血糖波动与氧化应激水平升高有关。2003 年,Quagliaro 等^[20]在培养人脐静脉内皮细胞时,发现交替性高糖组与稳定性高糖组均是通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 介导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 [NAD(P)H] 氧化酶刺激活性氧物质过度生成,从而导致细胞凋亡的增加。并且与稳定性高糖组相比,氧化应激的标志物硝基酪氨酸 (nitrotyrosine, NTY)、8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG) 在交替性高糖组更高,提示血糖波动较稳定性高血糖对氧化应激的促进作用更强,对血管内皮细胞的损害程度更为严重。血糖波动诱导氧化应激在临床观察研究中也得到了证实。Monnier 等^[21]发现,在 2 型糖尿病患者中,代表血糖波动的 MAGE 与氧化应激敏感性指标 8-异前列腺素 2 α (8-iso prostaglandin F2 α , 8-iso-PGF2 α) 显著相关,并且相较于持续性高血糖,血糖波动更易触发氧化应激。Chang 等^[22]同样通过比较 MAGE 与 8-iso-PGF2 α 、8-OHdG 等氧化应激指标的关系发现, MAGE 与各氧化应激指标间均存在显著相关性。

除氧化应激外,血糖波动引发的炎症反应也参与血管内皮细胞损伤的形成。Verona 研究小组^[23]为了探究 CV-FPG 对于心血管疾病的损伤机制,通过对血糖不稳定组 (CV-FPG $\geq 25\%$) 与稳定组 (CV-FPG $\leq 10\%$) 比较后发现,不稳定组的血清 P-选择素明显高于稳定组,而其他炎症因子如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E-选择素等也略高于稳定组。之后 Piconi 等^[24]在培养的人脐静脉内皮细胞同样发现,波动性高糖会使炎症因子 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素和白细胞介素-6 (interleukin, IL-6) 显著提高,从而导致血管内皮损伤。

目前关于血糖波动引发血管并发症的机制尚未完全阐明。此外,一氧化氮的生成减少、凝血机制的活化、血流动力学的改变等也被认为参与到血糖波动对内皮细胞的损伤过程中。

4 老年糖尿病血糖波动的防治策略

老年 2 型糖尿病患者应在控制血糖平均水平的基础上减轻血糖波动,除生活方式干预外,还需要个体化地选择口服降糖药和胰岛素,并且制定合理联合用药方案,达到降低血糖波动的目的。由于我国饮食中碳水化合物比例较高,故餐后血糖波动幅度更大。 α -糖苷酶抑制剂通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而减少餐后血糖波动幅度。格列奈类药物有快进快出的特点,主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而控制餐后高血糖,并且降低下一餐前低血糖的发生风险。二肽基肽酶-4 抑制剂和胰升糖素样肽-1 类似物以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,能有效减轻餐后血糖波动,且不增加低血糖的发生风险。速效胰岛素类似物通过模拟胰岛素第一时相的分泌而减轻餐后高血糖。长效胰岛素类似物作用时间持久,能有效减少血糖波动和夜间低血糖的发生。此外,对于胰岛 B 细胞功能衰竭的老年 2 型糖尿病患者,实时动态血糖监测 (real time CGM, RT-CGM)、胰岛素持续输注 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)、CareLink 管理软件分析组成的 3C 疗法可根据血糖水平及时调整胰岛素用量,从而减轻血糖波动。

5 小结

综上所述,基础研究已证实血糖波动主要通过激活氧化应激和炎症反应损伤血管内皮细胞,从而导致糖尿病血管并发症的发生发展。临床研究关于血糖波动与糖尿病血管并发症的关系还不一致,尚需要更多大型的前瞻性临床研究明确这些观点。但对于老年 2 型糖尿病患者,监测血糖波动仍至关重要,过大的血糖波动往往伴有严重的低血糖,后者不仅与糖尿病血管并发症有关,且与糖尿病患者死亡率也密切相关。因此,对于病程较长的老年 2 型糖尿病患者,在控制血糖的基础上,应减少血糖波动和严重低血糖的发生,从而减少糖尿病慢性并发症的发生发展。

【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] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 1993, 329 (14): 977-986.

- [3] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405–412.
- [4] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545–2559.
- [5] Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JB, *et al.* Glucose variability; does it matter[J]? *Endocr Rev*, 2010, 31(2): 171–182.
- [6] Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, *et al.* Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability [J]. *Diabetes*, 1970, 19(9): 644–655.
- [7] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes*, 1995, 44(8): 968–983.
- [8] Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, *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.
- [9] Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 288–298.
- [10] Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(2): 302–306.
- [11] Zhou J, Jia WP, Ma XJ, *et al.* Relationship between blood glucose variability and microalbuminuria in type 2 diabetic patients with well-controlled glycosylated hemoglobin [J]. *Natl Med J China*, 2008, 88(42): 2977–2981. [周 健, 贾伟平, 马晓静, 等. 糖化血红蛋白控制理想的2型糖尿病患者血糖波动特征及其与微量白蛋白尿的关系[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(42): 2977–2981.]
- [12] Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, *et al.* HbA(1)(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(1): 69–72.
- [13] Zoppini G, Verlato G, Targher G, *et al.* Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes [J]? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(5): 334–339.
- [14] Raz I, Wilson PW, Strojek K, *et al.* Effects of prandial *versus* fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3): 381–386.
- [15] Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, *et al.* Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(11): 1008–1012.
- [16] Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? simply put, there are better glycemic markers[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(8): 1615–1621.
- [17] Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, *et al.* Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(3): 273–284.
- [18] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, *et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15): 1410–1418.
- [19] Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, *et al.* Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk [J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1018–1027.
- [20] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, *et al.* Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells; the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52(11): 2795–2804.
- [21] Monnier L, Mas E, Ginot C, *et al.* Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1681–1687.
- [22] Chang C, Hsieh C, Huang J, *et al.* Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49 (Suppl 1): S171–S177.
- [23] Brun E, Zoppini G, Zamboni C, *et al.* Glucose instability is associated with a high level of circulating p-selectin[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(9): 1685.
- [24] Piconi L, Quagliaro L, Da RR, *et al.* Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(8): 1453–1459.

(编辑:周宇红)