1 型糖尿病患者糖化白蛋白/糖化血红蛋白比值与糖尿病周围神经病变的相关性研究

洪梦杨[1]，陈　弘[2]，李晓牧[2*]
（1. 南京总医院内分泌科，南京 210002；2. 复旦大学附属中山医院内分泌科，上海 200032）

摘要：目的 探讨 1 型糖尿病（T1DM）患者糖化白蛋白（GA）/ 糖化血红蛋白（HbA1c）比值和糖尿病周围神经病变（DPN）的关系。**方法** 纳入复旦大学附属中山医院就诊的 120 例 T1DM 患者，包括无周围神经病变组（NDPN 组，n = 58）和 DPN 组（n = 62），观察两组肌电图情况，并收集其临床资料进行数据统计分析，包括病程、年龄、性别及体质量指数（BMI）；实验室检查指标包括 HbA1c、GA、空腹 C 肽水平，并对各指标与 DPN 的相关性行 logistic 回归分析。**结果** NDPN 组运动神经传导速度高于 DPN 组（P < 0.05），DPN 组 GA/HbA1c 比值高于 NDPN 组（P < 0.05）。logistic 回归分析结果显示，GA/HbA1c 比值升高与 DPN 的发生具有显著相关性（P < 0.05）。**结论** GA/HbA1c 比值与 T1DM 患者 DPN 独立相关，GA/HbA1c 比值升高可能是 DPN 的独立危险因素。

关键词：1 型糖尿病（T1DM）；糖尿病周围神经病变（DPN）；相关性研究
中图分类号：R587.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)09-0602-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.006

Association of the ratio between glycated albumin and HbA1c with diabetic peripheral neuropathy in type 1 diabetes mellitus patients

HONG Meng-yang[1], CHEN Hong[2], LI Xiao-mu[2*]
（*1.Department of Endocrinology, Nanjing General Hospital, Nanjing 210002;*
2. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the association of the ratio between glycated albumin（GA）/HbA1c with diabetic peripheral neuropathy（DPN）in type 1 diabetes mellitus（T1DM）patients. ***Methods*** A total of 120 T1DM patients, who were enrolled in Zhongshan hospital of Fudan university, were divided into non-diabetic peripheral neuropathy group（NDPN, n=58） and diabetic peripheral neuropathy group（DPN, n=62）. The electromyography of two groups was observed. The clinical data were collected for statistical analysis, including course of disease, age, sex, body mass index（BMI）. The laboratory tests including HbA1c, GA, fasting C peptide levels, and the correlation between each index was analyzed by logistic regression. ***Results*** The MCV in NDPN group was higher than that in DPN group（P<0.05）. The ratio of GA / HbA1c in DPN group was higher than that in NDPN group（P<0.05）. The logistic regression analysis showed that the increase of GA / HbA1c ratio was significantly correlated with the occurrence of DPN（P<0.05）. ***Conclusion*** The GA/HbA1c ratio is independently correlated with DPN in T1DM patients, and elevated GA/HbA1c ratio might be an independent risk factor for DPN.

Key words: type 1 diabetes mellitus（T1DM）; diabetic peripheral neuropathy（DPN）; correlation study

收稿日期：2018-04-03；**修回日期：**2018-04-24
作者简介：洪梦杨，硕士研究生，研究方向：糖尿病胰岛 β 细胞增殖的研究。
通信作者：李晓牧，副主任医师，研究方向：糖尿病胰岛 β 细胞增殖的研究。

随着社会经济的发展和人们生活习惯的改变，糖尿病已经成为全球公共卫生的关注焦点。据国际糖尿病联盟（IDF）统计，全球现有糖尿病患者达 4.25 亿，预计 2045 年全球糖尿病患者将达到 6.29 亿，其中 1 型糖尿病（T1DM）约占糖尿病患者的 5%，多为儿童或青少年时期发病，T1DM 的发病率呈逐年上升趋势，年增加率约为 3.0% [1]。T1DM 是以胰岛 β 细胞功能损害导致胰岛素绝对缺乏为特征的一种糖尿病，其血糖水平在升高的同时，血糖波动幅度亦较大，而血糖波动幅度的异常是导致糖尿病并发症发生的重要因素。糖尿病周围神经病变（DPN）作为糖尿病最常见的并发症之一，约占糖尿病神经病变的 75% [2]，主要临床症状包括疼痛和感觉异常 [3]，是导致糖尿病足溃疡、感染及坏疽等的重要原因，严重影响糖尿病患者的生活质量。血糖监测可以有效评估糖代谢紊乱的程度及治疗效果，临床上血糖监测的常用指标包括糖化血红蛋白（HbA1c）和糖化白蛋白（GA），其中 HbA1c 体现了患者 2 ～ 3 个月内的平均血糖水平，是反映长期血糖控制情况的金标准 [4]。而 GA 对短期内血糖变化比 HbA1c 敏感，反映了患者 2 ～ 3 周内的血糖控制情况 [5]。然而，HbA1c 和 GA 都只能体现患者某一阶段的平均血糖水平，并不能反映患者血糖的波动情况。近年研究发现，GA/HbA1c 的比值对评价 T1DM 患者的血糖波动及 β 细胞分泌胰岛素的功能有重要意义 [6-7]，但其与 DPN 发病率之间的关系尚未见明确的报道。为明确 GA/HbA1c 比值与 DPN 发生发展的相关性，本研究收集了 120 例 T1DM 患者的临床资料，观察和分析 GA/HbA1c 比值与 DPN 的关系，为 DPN 的治疗和预防提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集复旦大学附属中山医院内分泌科 2012 年至 2015 年确诊的 T1DM 患者共 120 例，按是否合并 DPN 分为无周围神经病变组（NDPN 组）58 例，DPN 组 62 例。T1DM 诊断符合 2007 年美国糖尿病学会（ADA）诊断标准 [8]，DPN 诊断依据 2010 年 ADA 诊断标准 [9]：①疑似糖尿病 DPN：肢体远端对称性多发神经病变的症状或体征；②确诊为糖尿病 DPN：肢体远端对称性多发神经病变的症状和体征；或者，肢体远端对称性多发神经病变的症状或体征，同时伴有神经传导功能异常；③亚临床 DPN：有神经传导功能异常，但不存在肢体远端对称性多发神经病变的症状或体征。

1.2 资料收集

收集入院时患者的病例资料，一般资料：年龄、性别、身高、体质量及体质量指数（BMI）；病程：从出现高血糖症状到初次就诊时间；入院时实验室检查指标：HbA1c、GA；胰岛 β 细胞功能：空腹 C 肽水平。同时肌电图评定周围神经传导功能，比较运动神经传导速度（MCV）和感觉神经传导速度（SCV）。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析，正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；采用 logistic 回归分析 GA/HbA1c 与 DPN 患病的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

120 例 T1DM 患者中，NDPN 组 58 例，平均年龄（48.90±2.00）岁，病程（67.66±5.86）个月；DPN 组 62 例，平均年龄（46.80±2.10）岁，病程（74.00±6.41）个月。其中 DPN 组 62 例患者中，10 例为亚临床 DPN 患者，52 例确诊为 DPN 患者。两组患者间的年龄、性别、病程、BMI、空腹 C 肽、GA、HbA1c 差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。DPN 组 GA/HbA1c 比值高于 NDPN 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。肌电图数据显示，NDPN 组 MCV 值显著高于 DPN 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），但 SCV 值组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。详见表 1、2。

2.2 GA/HbA1c 比值与 DPN 相关性

以有无 DPN 为因变量，年龄、性别、病程、BMI、空腹 C 肽、GA、HbA1c、GA/HbA1c 比值为自变量，进行 logistic 回归分析，结果显示：年龄、

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics between two groups

组别	年龄/岁	性别(男/女)/例	病程/月	BMI/kg·m^{-2}	空腹 C 肽/ng·ml^{-1}	GA/%	HbA1c/%	GA/HbA1c
NDPN 组(n=58)	48.90±2.00	35/23	67.66±5.86	22.95±0.49	1.07±0.14	29.60±1.49	10.29±0.34	2.84±0.08*
DPN 组(n=62)	46.80±2.10	42/20	74.00±6.41	21.95±0.53	1.18±0.14	32.69±1.50	10.54±0.39	3.07±0.06

与 DPN 组比较，*P<0.05

vs DPN group, *P<0.05

表 2 两组肌电图数据比较 ($\bar{x}\pm s$，单位：m/s)

Table 2 Comparison of electromyographic data between two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: m/s)

组别	MCV/m·s^{-1}				SCV/m·s^{-1}			
	正中神经	尺神经	腓总神经	胫神经	正中神经	尺神经	腓总神经	胫神经
NDPN 组(n=58)	46.20±3.14*	49.66±3.49*	42.29±3.34*	42.84±3.08*	41.07±3.15	45.61±3.30	44.29±4.39	42.04±4.00
DPN 组(n=62)	42.12±3.00	40.76±3.04	35.12±2.89	36.33±2.93	40.07±3.02	43.22±3.23	42.78±3.88	40.04±3.92

与 DPN 组比较，*P<0.05

vs DPN group, *P<0.05

性别、病程、BMI、空腹 C 肽、HbA1c 与 DPN 的发生均无相关性 ($P > 0.05$)，但 GA/HbA1c 比值升高与 DPN 的发生具有显著相关性 ($P < 0.05$)。进一步校正数据发现，GA/HbA1c 比值与 DPN 的发生仍具有显著相关性 ($P = 0.042$，OR = 2.305，95%CI 1.029 ～ 5.162)。

3 讨论

本研究通过对 120 例 T1DM 患者的临床资料进行回顾性分析，结果显示，GA/HbA1c 比值与 DPN 的发病密切相关，进一步证实血糖波动幅度与 DPN 的相关性，为 DPN 的预防和治疗提供了理论依据。

DPN 是糖尿病最常见、发病率最高的慢性并发症之一，其病因及发病机制尚未明确，目前主要认为是由微血管病变和代谢因素所致 [10]。机体血糖升高所致的高血糖状态对神经系统有直接损害作用，持续的高血糖状态还可以导致机体内的蛋白质与葡萄糖结合，形成糖基化终产物 (AGE)，AGE 的蓄积与 DPN 的发生发展有密切联系 [11]。但越来越多的临床研究显示，即使血糖控制良好，DPN 仍会出现 [12]。Risso 等 [13] 发现低血糖也可以引起 DPN，提示 DPN 的发病可能不仅仅与单纯的高糖或低糖状态有关，可能与血糖的波动联系更为密切。已有研究发现，糖尿病 DPN 与血糖波动相关，且病变严重程度与血糖波动幅度呈正相关 [14]。长期血糖大幅度波动会导致机体内产生大量氧自由基，增加机体的氧化应激作用，导致组织细胞结构及功能障碍，从而造成神经退行性病变 [15]；同时波动性高血糖能激活蛋白激酶，减少一氧化氮及依前列醇的产生 [16]。血液的代谢紊乱和高凝状态会导致机体微血管病变以及动脉粥样硬化，并造成神经细胞营养供给障碍，最终致使周围神经功能受到损害。此外，高血糖可以通过激活多元醇通路的活性，使肌醇减少，山梨醇和果糖蓄积，导致神经细胞水肿坏死，在稳定的高糖环境下，细胞可以通过自身反馈调节机制降低葡萄糖毒性，形成“高血糖记忆效应”，而在血糖波动情况下，机体由于不能及时产生相应的反馈调节作用，从而使周围神经细胞结构破坏、功能受损，导致周围神经发生病变 [17]。本研究显示，NDPN 组 MCV 值显著高于 DPN 组 ($P < 0.05$)，提示患者出现周围神经病变。

T1DM 的血糖波动较大，与 HbA1c、GA 相比，GA/HbA1c 比值与 T1DM 的相关性更为密切 [18]。另外，有研究发现 DPN 的严重程度与 HbA1c 并不相关，而是与血糖波动参数平均血糖 (MBG)、日内平均血糖波动振幅 (MAGE) 呈正相关 [19]。本课题组前期研究已经证实 GA/HbA1c 比值对于评估 T1DM

患者的血糖波动幅度较 GA、HbA1c 更有意义，且 GA/HbA1c 比值与 MAGE 呈独立相关[20]。在本研究中 DPN 组的 GA/HbA1c 比值高于 NDPN 组，其原因可能与 T1DM 患者中 DPN 组的血糖波动幅度大于 NDPN 组有关。

本研究还存在一定的局限性：①由于本研究为回顾性横断面研究，缺乏后续的长期随访数据，为进一步探究 GA/HbA1c 比值与 DPN 的愈后的关系提供了一定的线索，还需要前瞻性随访研究进一步证实其因果关系。② DPN 患者中针对不同神经病变类型间 GA/HbA1c 比值的差异未能进一步进行统计学分析。③由于缺少餐后 2 h 血糖、餐后 2 h 血脂、血压、尿白蛋白、血脂、肝肾功能等方面的临床数据，所以尚不能纳入校正，进行进一步统计学分析。

4 结论

GA/HbA1c 比值与 T1DM 患者 DPN 独立相关，GA/HbA1c 比值的升高可能是 DPN 的独立危险因素，其可为 DPN 患者的早期预防和临床治疗提供理论依据。

参考文献：

[1] International Diabetes Federation. New IDF figures show continued increase in diabetes across the globe, reiterating the need for urgent action[EB/OL]. (2017-11-04) [2018-03-04]. https://www.idf.org/news/94:new-idf-figures-show-continued-increase-in-diabetes-across-the-globe,-reiterating-the-need-for-urgent-action.html.

[2] Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy[J]. Postgraduate Med J, 2006, 82(964): 95-100.

[3] Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, *et al*. Diabetic neuropathies a statement by the American diabetes association[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 956-962.

[4] Bolzetta F. Standards of medical care in diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(2): S11-S61.

[5] Ichikawa H, Nagake Y, Takahashi M, *et al*. What is the best index of glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis?[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 1996, 38(7): 305-308.

[6] Saisho Y, Tanaka K, Abe T, *et al*. Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio reflects postprandial glucose excursion and relates to beta cell function in both type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetol Int, 2011, 2(3): 146-153.

[7] Kim D, Kim KJ, Huh JH, *et al*. The ratio of glycated albumin to glycated haemoglobin correlates with insulin secretory function[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(5): 679-683.

[8] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007[J]. Diabetes Care, 2007, 30 (Suppl 1): S4-S4.

[9] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, *et al*. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2285-2293.

[10] Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013:168039. doi: 10.1155/2013/168039.

[11] Meerwaldt R, Links TP, Graaff R, *et al*. Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy[J]. Diabetologia, 2005, 48(8): 1637-1644.

[12] Boulton AJ. Diagnosis and management of diabetic neuropathy[J]. Current Diabetes Reports, 2002, 2(6): 495-495.

[13] Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, *et al*. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture[J]. Am J Physiol Endoc Met, 2001, 281(5): E924-E930.

[14] 韩竺君, 张建伟. 血糖波动与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 糖尿病新世界, 2015, 18(7): 114-115.

[15] Vincent, AM, McLean LL, Backus C, *et al*. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons[J]. FASEB J, 2005, 19(6): 638-640.

[16] 冯罡, 郑欣, 闫素, 等. 晚期糖基化终末产物、一氧化氮在糖尿病周围神经病变中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(14): 2684-2686.

[17] 陈静. 血糖波动与糖尿病周围神经病变相关性研究[J]. 当代医学, 2014, 20(31): 99-100.

[18] 王菊英, 姚琳芳, 周立荣, 等. FPG、GA、HbA1c 及 GA/HbA1c 比值在 T1DM/T2DM 中的诊疗价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(11): 1536-1540.

[19] 王国凤, 尹冬, 徐宁, 等. 血糖波动与糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(2): 115-117.

[20] 王柏荣, 陆志强, 李晓牧, 等. 新发暴发型 1 型糖尿病中糖化白蛋白/HbA1C 比值与血糖波动幅度的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(4): 326-329.

（责任编辑：雷　玲）