

# 葡萄糖在目标范围内时间与2型糖尿病患者心脏自主神经病变的相关性研究

王珍珍 曹永红 戴武

**[摘要]** 目的 研究葡萄糖在目标范围内时间(TIR)与2型糖尿病患者心脏自主神经病变(DCAN)的相关性。方法 选取2019年11月至2021年3月在安徽医科大学附属合肥医院内分泌科住院的343例2型糖尿病患者,根据Ewing试验结果将患者分为糖尿病心脏自主神经病变组(DCAN组, $n=201$ )与无糖尿病心脏自主神经病变组(NDCAN组, $n=142$ ),比较两组患者临床基本资料及多种指标的差异,采用多因素logistic回归分析DCAN患者的危险因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析影响因素对DCAN的预测价值。结果 DCAN组患者年龄、糖尿病病程、尿白蛋白肌酐比、平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖标准差、血糖变异系数、平均血糖水平指标均较NDCAN组患者高,TIR指标较NDCAN组患者低,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。logistic回归分析显示糖尿病病程、MAGE是DCAN的危险因素(优势比分别为1.055,1.319),TIR是其保护因素(优势比0.963)( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,糖尿病病程预测DCAN的曲线下面积(AUC)为0.643,最佳诊断值为4.50年,敏感度和特异度分别为72.60%、53.50%,MAGE预测DCAN的AUC为0.630,最佳诊断值为4.46 mmol/L,敏感度和特异度分别为50.70%、69.00%,TIR预测DCAN的AUC为0.684,最佳诊断值为76.48%,敏感度和特异度分别为71.10%、59.20%( $P<0.05$ )。结论 TIR与2型糖尿病患者DCAN发病密切相关,是其保护因素,TIR数据的获取有助于临幊上DCAN的风险评估。

**[关键词]** 2型糖尿病;糖尿病自主神经病变;葡萄糖在目标范围内时间

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.04.004

## Relationship between time in range and diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes

WANG Zhenzhen<sup>1,2</sup>, CAO Yonghong<sup>2</sup>, DAI Wu<sup>2</sup>

1. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

2. Department of Endocrinology, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China

Corresponding author: Cao Yonghong, fish1982cao@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To study the relationship between time in range (TIR) and diabetic cardiac autonomic neuropathy (DCAN) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 343 patients with type 2 diabetes who were hospitalized in the Department of Endocrinology, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University from November 2019 to March 2021 were selected. According to the results of Ewing test, the patients were divided into two groups: diabetic cardiac autonomic neuropathy group (DCAN group,  $n=201$ ) and non-diabetic cardiac autonomic neuropathy group (NDCAN group,  $n=142$ ). The differences of clinical basic data and multiple indexes between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of DCAN patients. The predictive value of influencing factors to DCAN was analyzed by subject working characteristic (ROC) curve. **Results** The age, course of diabetes mellitus, UACR, MAGE, SD, CV and MG in DCAN group were higher than those in NDCAN group, while TIR index was lower than that in NDCAN group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the course of diabetes mellitus and MAGE were the risk factors of DCAN (odds ratio 1.055, 1.319 respectively), and TIR was the protective factor (odds ratio, 0.963). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of diabetes mellitus course prediction DCAN was 0.643, the critical value was 4.50 years, the sensitivity and specificity was 72.60% and 53.50%, respectively, and the AUC of MAGE prediction DCAN was 0.630, the critical value was 4.46 mmol/L, the sensitivity and specificity was 50.70% and 69.00%, respectively, the AUC of DCAN prediction was 0.684, and the critical value was 76.48%. The sensitivity and specificity was 71.10% and 59.20% respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusions** TIR is closely related to the incidence of DCAN in patients with type 2 diabetes and is a protective factor. The acquisition of TIR data is helpful to the clinical risk assessment of DCAN.

基金项目:合肥市卫生健康应用医学研究项目(项目编号:合卫科教[2019]172号,Hwk2020yb0013)

作者单位:233000 安徽蚌埠 蚌埠医学院研究生院(王珍珍)

230011 安徽合肥 安徽医科大学附属合肥医院(合肥市第二人民医院)内分泌科(王珍珍,曹永红,戴武)

通信作者:曹永红,fish1982cao@qq.com

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Diabetic autonomic neuropathy; Time in range

随着大众生活水平的提高,我国糖尿病的患病率已上升至 11.20%<sup>[1]</sup>。糖尿病心脏自主神经病变(diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, DCAN)作为糖尿病严重慢性并发症之一,目前尚缺乏有效诊治方法,主要以预防疾病的发生及发展为主。近年来的研究<sup>[2-3]</sup>显示,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中 DCAN 患病率为 27.50%~73.00%,且 DCAN 患者发生无症状心肌梗死的可能性大,其 5 年致死率更是无糖尿病心脏自主神经病变(non-diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, NDCAN)患者的 5 倍以上,因此,确定其危险因素具有重要临床意义。葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)作为血糖控制的最新指标,已有多项研究<sup>[4-5]</sup>发现其与糖尿病的微血管并发症显著相关,但目前关于 TIR 与 DCAN 相关性的临床研究较少,故本研究拟通过探讨 TIR 与 DCAN 的相关性,为 T2DM 患者 DCAN 的早期防治提供临床依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 11 月至 2021 年 3 月安徽医科大学附属合肥医院内分泌科住院的 343 例 T2DM 患者作为研究对象,入院后完善动态血糖监测,根据 Ewing 试验结果将所有患者分为 DCAN 组( $n=201$ )与 NDCAN 组( $n=142$ )。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合 1999 年世界卫生组织 T2DM 诊断标准<sup>[6]</sup>者。排除标准:①其他类型的糖尿病患者;②糖尿病急性并发症者;③试验前 48 小时服用影响心率的药物者;④甲状腺功能异常、血钾异常者;⑤有重大疾病,进行 Ewing 试验存在风险者。所有研究者均进行该试验操作流程的规范化培训。本次研究经安徽医科大学附属合肥医院伦理委员会批准。

## 1.3 方法

1.3.1 Ewing 试验操作及评分 ①静息时心率:安静状态下测量心率>90 次/分为异常(排除心律紊乱、心功能不全);②卧立位血压差:测量患者安静时卧位血压,然后嘱其立即站立,于 1 min 内快速测量血压,收缩压下降>20 mmHg 或舒张压下降>10 mmHg 为异常;③握拳试验:平卧位持续用力握拳 3 min 后立即测血压,收缩压上升≥16 mmHg 为正常,收缩压上升≤10 mmHg 为异常;④卧立位每分钟心率差:>10 次/分

为正常,≤10 次/分为异常。其中①、③、④每项异常计 1 分,②异常计 2 分。2 项以上异常且总分≥2 分者判定为 DCAN。

1.3.2 研究指标 收集受试者性别、年龄、糖尿病病程、测量血压、身高、体质量,计算身体质量指数(body mass index, BMI);试验前 1 天避免剧烈活动,禁止吸烟和饮用兴奋性饮料,均禁食>8 h,次日清晨抽取静脉血浆检测空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、空腹 C 肽、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、血尿酸(uric acid, UA)、血肌酐(serum creatinine, Scr);留取晨尿,检测尿白蛋白肌酐比(urine albumin creatine ratio, UACR)。

动态血糖监测:对所有受试者行持续动态血糖监测,每日测量 4 次指尖血糖作为校正。每隔 5 min 系统会记录 1 个血糖值,72 h 共记录 864 个血糖值,获取试验对象的 TIR、葡萄糖低于目标范围内时间(time below range, TBR)及平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、血糖变异系数(coefficient of variation, CV)、平均血糖水平(mean blood glucose level, MG)、血糖标准差(standard deviation, SD)等相关血糖波动指标。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数或率表示,采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析 DCAN 的危险因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析相关指标诊断 DCAN 的灵敏度和特异度。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究共纳入 343 例患者,其中男性 222 例,女性 121 例,DCAN 201 例,NDCAN 142 例,DCAN 的患病率为 58.60% (201/343)。DCAN 组患者年龄 19~82 岁,NDCAN 组患者年龄 21~87 岁,两组差异有统计学意义( $t = 1.975, P < 0.05$ )。两组患有糖尿病病程、UACR 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表1 两组患者一般资料比较

指标	DCAN组(n=201)	NDCAN组(n=142)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别[例(%)]			3.448	0.063
男性	122(60.70)	100(70.42)		
女性	79(39.30)	42(29.58)		
年龄(岁)	59.84±11.97	57.20±12.48	1.975	0.049
糖尿病病程(年)	9.00(4.00,14.00)	4.00(1.00,10.00)	-4.518	<0.001
收缩压(mmHg)	139.56±19.29	137.48±16.61	1.040	0.299
舒张压(mmHg)	81.13±11.94	82.68±10.65	-1.235	0.218
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.96±3.21	25.38±3.25	-1.165	0.245
FPG(mmol/L)	9.69±4.37	9.78±4.89	-0.184	0.854
空腹C肽(ng/mL)	1.84±1.23	1.97±1.10	-0.945	0.345
HbA1c(%)	8.94±1.85	8.87±2.29	0.272	0.793
TG(mmol/L)	1.98±1.89	1.84±1.52	0.718	0.474
TC(mmol/L)	4.45±1.22	4.37±1.14	0.632	0.528
LDL(mmol/L)	2.60(2.10,3.31)	2.64(2.20,3.21)	-0.073	0.942
HDL(mmol/L)	1.14±0.36	1.11±0.27	0.693	0.489
UA(mmol/L)	324.70±100.25	315.40±88.93	0.886	0.376
CREA(mmol/L)	63.50(54.00,78.25)	65.30(53.93,76.75)	-0.054	0.957
UACR(mg/24 h)	10.9(5.55,55.3)	8.05(4.78,18.00)	-2.379	0.017

注:BMI为身体质量指数,FPG为空腹血糖,HbA1c为糖化血红蛋白,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,LDL为低密度脂蛋白,HDL为高密度脂蛋白,UA为血尿酸,CREA为血肌酐,UACR为尿白蛋白肌酐比。

2.2 两组患者血糖波动及血糖水平比较 两组患者MAGE、SD、CV、MG及TIR进行比较,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见表2。

2.3 多因素 logistic 回归分析 DCAN的危险因素 将是否DCAN(NDCAN=0,DCAN=1)为因变量,将组间

比较差异有统计学意义的指标(年龄、糖尿病病程、UACR、MAGE、SD、CV、MG、TIR)作为自变量,均为连续赋值,采用Enter法进行多因素logistic回归分析,结果显示糖尿病病程、MAGE是DCAN的危险因素,TIR是其保护因素( $P<0.05$ )。见表3。

表2 两组患者血糖波动及血糖水平比较

指标	DCAN组(n=201)	N-DCAN组(n=142)	Z值	P值
MAGE(mmol/L)	4.47(3.17,5.95)	3.76(2.67,4.82)	-4.104	<0.001
SD	2.05(1.65,2.60)	1.80(1.34,2.20)	-3.795	<0.001
CV(%)	23.30(19.35,28.47)	22.31(18.39,26.56)	-2.041	0.036
MG(mmol/L)	8.82(8.01,9.84)	8.10(7.17,8.89)	-5.428	<0.001
TBR(%)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	-0.688	0.492
TIR(%)	72.40(56.88,85.71)	85.26(72.87,94.45)	-5.813	<0.001

注:MAGE为平均血糖波动幅度,SD为血糖标准差,CV为血糖变异系数,MG为平均血糖水平,TBR为葡萄糖低于目标范围内时间,TIR为葡萄糖在目标范围内时间。

表3 DCAN的多因素 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95% CI
年龄	0.000	0.011	0.002	0.964	1.000	0.979~1.021
糖尿病病程	0.053	0.020	7.375	0.007	1.055	1.015~1.096
UACR	0.001	0.000	1.783	0.182	1.001	1.000~1.002
MAGE	0.281	0.119	5.572	0.018	1.324	1.049~1.672
SD	-1.197	0.758	2.498	0.114	0.302	0.068~1.333
CV	0.046	0.069	0.451	0.502	1.047	0.915~1.198
MG	0.159	0.258	0.378	0.539	1.172	0.706~1.945
TIR	-0.036	0.017	4.451	0.035	0.965	0.933~0.997

注:UACR为尿白蛋白肌酐比,MAGE为平均血糖波动幅度,SD为血糖标准差,CV为血糖变异系数,MG为平均血糖水平,TIR为葡萄糖在目标范围内时间。

2.4 糖尿病病程、MAGE、TIR 指标对 DCAN 患者的 ROC 曲线分析 以糖尿病病程、MAGE、TIR 为检验变量,以是否 DCAN 为状态变量,绘图进行 ROC 曲线分析,然后计算约登指数,约登指数最大值为最佳诊断值。结果显示:糖尿病病程、MAGE 指标 ROC 曲线下面积

表 4 糖尿病病程、MAGE、TIR 对 DCAN 患者的 ROC 曲线分析

指标	AUC	标准误	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
糖尿病病程	0.643	0.030	<0.001	0.583~0.702	72.60	53.50
MAGE	0.630	0.030	<0.001	0.571~0.689	50.70	69.00
TIR	0.684	0.029	<0.001	0.628~0.741	71.10	59.20

注:MAGE 为平均血糖波动幅度,TIR 为葡萄糖在目标范围内时间,AUC 为曲线下面积。

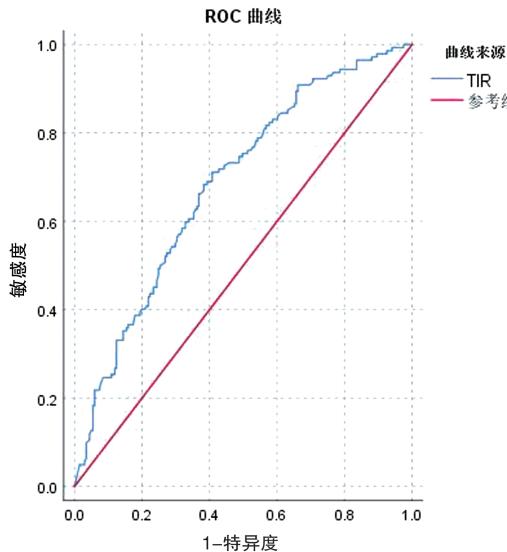


图 1 TIR 指标对 DCAN 患病的预测价值的 ROC 曲线

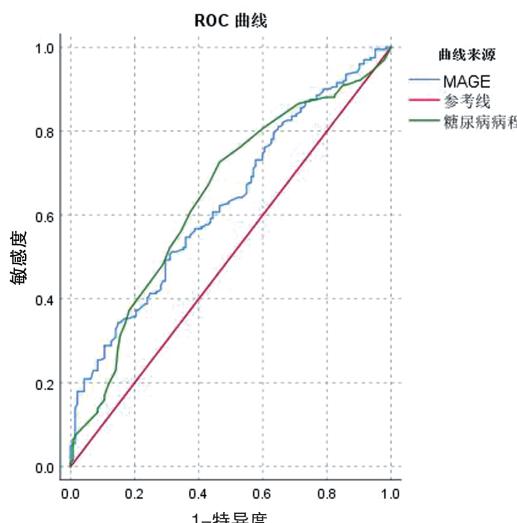


图 2 糖尿病病程、MAGE 对 DCAN 患病的预测价值的 ROC 曲线

### 3 讨论

DCAN 是糖尿病患者严重的慢性并发症之一,严重时可出现无症状性心肌梗死,甚至心源性猝死。本

(area under curve, AUC) 分别为 0.643、0.630, 最佳诊断值分别为 4.50 年(敏感度 72.60%, 特异度 53.50%)、4.46 mmol/L(敏感度 50.70%, 特异度 69.00%), TIR 指标 ROC 的 AUC 为 0.684, 最佳诊断值为 76.48% (敏感度 71.10%, 特异度 59.20%)。见表 4、图 1、2。

研究中,DCAN 的患病率高达 58.60%,与国内外研究<sup>[7-8]</sup>一致。将两组患者一般资料进行比较后发现,DCAN 组患者的年龄更大,糖尿病病程更长,UACR 更高,分析原因可能是随着病程和年龄的增长,糖尿病患者血糖调节能力变差,更易发生自主神经病变。DCAN 与糖尿病肾病均属于微血管并发症,UACR 越高,可能也预示着 DCAN 发生的风险更大。与相关研究<sup>[9-10]</sup>结果相似。此外,也有研究<sup>[11]</sup>表明,高血糖、肥胖和高 TG 血症与 DCAN 有关。但此次研究的结果并未发现 DCAN 与 FPG、HbA1C、BMI、TG 的相关性,可能与样本量较少有关。本研究结果还显示,两组患者高血压、脂代谢相关指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),分析原因可能是因为试验入组标准排除了一些正在服用影响心率药物的患者,比如  $\beta$  受体阻滞剂、ACEI 和 ARB 类药物,导致部分服用此类药物降压的患者没有纳入试验中,因此结果可能与实际有一定的偏差。部分患者入院前已检测出血脂异常,及时服用降脂药物进行干预,治疗之后的血脂指标对于试验结果也会产生影响,使得此次研究没有观察到 DCAN 患者血脂异常的特点。

TIR 作为一个反映糖尿病患者血糖控制的新指标,2020 年美国糖尿病协会发布的《糖尿病医学诊疗标准》<sup>[12]</sup>以及我国 2020 版 T2DM 防治指南<sup>[1]</sup>均已明确了 TIR 在血糖评估中的重要地位。TIR 与糖尿病慢性并发症有一定的相关性,可作为糖尿病慢性并发症的预测因子之一。MAGE 被认为是评估日内血糖波动的精确指标之一,SD 与 CV 相似,即数值越大,表示血糖波动越大。本研究显示,DCAN 组 MAGE、SD 及 CV 均高于 NDCAN 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 DCAN 患者血糖波动大;另外 DCAN 组 MG 较高,TIR 较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明 DCAN 患者可能长期处在高血糖状态中。多因素 logistic 回

归分析显示,TIR为DCAN的保护因素,糖尿病病程、MAGE为DCAN的危险因素,提示日内血糖波动大、糖尿病病程长的T2DM患者更易发生DCAN,而TIR控制理想可降低DCAN的发病率。国内有研究<sup>[13]</sup>显示,MAGE是HbA1c达标的早期T2DM肾病患者的重要影响因素,另外Kim等<sup>[14]</sup>对284例T2DM患者进行研究显示,10%的TIR升高与DCAN的严重程度显著负相关。本研究进一步分析ROC曲线可知,TIR预测诊断DCAN的AUC为0.684,最佳诊断值为76.48%,敏感度和特异度分别为71.10%、59.20%,这些结果均证实了TIR及血糖波动与DCAN相关。

本研究设计为一项横断面研究,存在一定局限性:  
①本研究动态血糖监测仅3 d,可能无法反映患者的长期血糖控制情况。  
②因样本量较小,未根据TIR诊断切点<sup>[15]</sup>进行分组统计分析。这些不足将在课题组下一步的研究中完善。

综上所述,糖尿病病程和MAGE是T2DM发生DCAN的危险因素,TIR为其保护因素。因此,在T2DM患者的血糖管理中,不仅要关注HbA1C、血糖波动,提高TIR同样重要。临幊上对于TIR未达标的患者应早期行Ewing试验筛查DCAN,采用合理的降糖方案提高患者TIR,从而达到预防和延缓DCAN发生发展。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- [2] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy:a position statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2017,40(1):136-154.
- [3] MOTATAIANU A, MAIER S, BAJKO Z, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients[J]. BMC Neurology, 2018,18(1):1-9.
- [4] LU J, MA X, ZHOU J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41(11):2370-2376.
- [5] BECK R W, BERGENSTAL R M, RIDDLESWORTH T D, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. Diabetes Care, 2019,42(3):400-405.
- [6] GABIR M M, HANSON R L, DABELEA D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality:evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes [J]. Diabetes Care, 2000,23(8):1113-1118.
- [7] 张丽娜,潘琦,黄薇,等.北京地区2型糖尿病患者糖尿病心脏自主神经病变现况调查[J].中华糖尿病杂志,2021,13(6):570-577.
- [8] WILLIAMS S M, ELEFTHERIADOU A, ALAM U, et al. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes:a narrative review[J]. Diabetes Therapy, 2019,10(6):1995-2021.
- [9] BRAFFETT B H, GUBITOSI-KLUG R A, ALBERS J W, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications(DCCT/EDIC) study[J]. Diabetes, 2020, 69(5):1000-1010.
- [10] DHUMAD M M, HAMDAN F B, KHUDHAIR M S, et al. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus [J]. Scientific Reports, 2021,11(1):1-11.
- [11] ANDERSEN S T, WITTE D R, FLEISCHER J, et al. Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: addition - denmark [J]. Diabetes Care, 2018,41(12):2586-2594.
- [12] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020[J]. Diabetes Care, 2020,43(Suppl 1):S1-S212.
- [13] 周建华,李晓华,贝鹏剑,等.早期2型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激、炎症及单核细胞自噬的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(1):32-36.
- [14] KIM M Y, KIM G, PARK J Y, et al. The association between continuous glucose monitoring - derived metrics and cardiovascular autonomic neuropathy in outpatients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2021,23(6):434-442.
- [15] 戴冬君,陆静毅,张磊,等.应用葡萄糖在目标范围内时间评价T2DM血糖控制情况的适宜切点分析[J].中华医学杂志,2020,100(38):2990-2996.

(2021-08-05 收稿)

(本文编校:彭松,周雪春)