

Influence of Changes in Fasting Blood Glucose on Changes in baPWV in Patients with Prediabetes Mellitus

Linna Wang¹ Shouling Wu² Dasen Sang³ Qi Zhang^{3*}

1.Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2.Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China

3.Second Department of Cardiology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China

Abstract

Objective: To investigate the effect of changes in fasting blood glucose on changes in baPWV in patients with prediabetes. **Methods:** The 15506 people who participated in the health checkup of Kailuan Group in 2006, 2008 and 2010 who participated in at least two fasting blood glucose tests and completed two baPWV tests after 2010 were selected, and the final valid data included in the statistical analysis were 13086 cases. Multiple linear regression analysis was performed to analyze the relevant factors affecting the rate of baPWV progression. **Results:** There was a positive correlation between the value of change in fasting blood glucose and the rate of baPWV progression ($P < 0.05$), and for every 1mmol/L increase in the change in fasting blood glucose, the rate of baPWV progression increased by 8.05cm/s/year. **Conclusion:** The greater the change in fasting glucose in prediabetics, the faster baPWV progresses.

Keywords

per-diabetic mellitus; fasting blood glucose; brachial-ankle pulse wave velocity; arterial stiffness

糖尿病前期患者空腹血糖的变化对 baPWV 变化的影响

王林娜¹ 吴寿岭² 桑大森³ 张旗^{3*}

1.承德医学院, 中国·河北承德 067000

2.开滦总医院心内科, 中国·河北唐山 063000

3.保定市第一中心医院心内二科, 中国·河北保定 071000

摘要

目的: 探讨糖尿病前期患者空腹血糖的变化对baPWV变化的影响。**方法:** 选取参加开滦集团健康体检的人群中2006年度、2008年度、2010年度至少参加两次空腹血糖检测并在2010年之后完成两次baPWV检测的15506人, 最终纳入统计分析的有效数据为13086例。对影响baPWV进展速度的相关因素进行多元线性回归分析。**结果:** 空腹血糖的变化值与baPWV进展速度存在正向相关关系 ($P < 0.05$), 空腹血糖的变化每增加1mmol/L, baPWV进展速度增加8.05cm/s/年。**结论:** 糖尿病前期患者空腹血糖变化得越大, baPWV进展的速度越快。

关键词

糖尿病前期; 空腹血糖; 臂踝脉搏波传导速度; 动脉僵硬度

1 引言

糖尿病前期 (Per-diabetic Mellitus, PDM), 又称为糖调节受损, 是正常糖代谢向糖尿病过渡的必经阶段^[1]。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 1999年制定的诊断标准: 糖尿病前期包括空腹血糖受损 (Impaired Fasting Glucose, IFG) 和糖耐量受损 (Impaired Glucose

Tolerance, IGT), 或两者合并存在^[2]。糖尿病前期在全球日益流行, 是一个重大的公共卫生问题, 根据一项调查报告显示, 截至2021年, 全球约有8.6亿成年人处于糖尿病前期, 占全球成年人口的16.8%, 预计到2045年, 将会达到11.71亿人。中国约有2700万成年人伴有空腹血糖受损 (IFG), 1.7亿成年人伴有糖耐量受损 (IGT)^[3]。IFG和IGT患者是发生心血管疾病的高危人群, 一项研究显示, 糖尿病前期患者估计10年内发生心血管事件的风险约为7%^[4]。

臂踝脉搏波传导速度 (brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV) 是通过分析臂动脉和胫动脉波形来测量全身动脉僵硬的指标^[5]。动脉僵硬是心血管疾病的主要病理基础, 是动脉粥样硬化的早期阶段^[6]。有研究发现, 在空腹血糖受损者中, 多种循环代谢产物影响了动脉僵硬的增加^[7]。目

【作者简介】 王林娜 (1996-), 女, 中国河北保定人, 在读硕士, 从事心血管疾病研究。

【通讯作者】 张旗 (1975-), 男, 中国河北保定人, 硕士, 主任医师, 从事心血管疾病、冠脉介入研究。

前中国并没有关于糖尿病前期人群空腹血糖水平的变化与baPWV变化的研究。为此,笔者依托开滦研究(注册号:ChiCTR-TNC-11001489)资料,分析了糖尿病前期患者空腹血糖的变化对baPWV变化的影响。

2 对象及方法

2.1 对象

2006年开滦总医院以及所属11家医院对开滦在职及退休人员第一次健康体检,截至目前共完成了8次健康体检。并且于第三次体检开始对部分观察对象进行baPWV检查。本研究选取2006年度、2008年度、2010年度中至少参加两次空腹血糖检测并在2010年之后完成两次baPWV检查的人群作为观察对象。

2.2 纳入和排除标准

纳入标准:①选取2006年度、2008年度、2010年度至少参加两次空腹血糖检测者;②在参加2010年之后完成两次baPWV检测;③同意参加本研究并签署知情同意书者。

排除标准:①排除第一次体检时患有糖尿病或空腹血糖 $\geq 6.1\text{mmol/L}$ 者;②排除第二次测量空腹血糖时新发糖尿病患者。

本研究遵照赫尔辛基宣言,并通过开滦总医院伦理委员会批准。

2.3 资料收集

一般资料的收集及人体测量法见本课题组原研发文献^[8]。

2.3.1 baPWV 测量

采用欧姆龙健康医疗(中国)有限公司生产的BP-203RPE III网络动脉硬化检测装置采集baPWV数值,测试对象在baPWV测量当天限制吸烟、饮酒和含咖啡因的饮料,但维持通常定期服用的药物。此外,受试者在测试前在安静的房间里躺至少5min。通过使用受试者的身高的算法来估计baPWV测量点之间的距离,通过时间计算从臂脉搏波起点到踝脉搏波起点。每位受试者重复测量2次,取第2次数据作为最后结果。本研究采用左、右两侧baPWV中的较大值进行数据分析。

2.3.2 生化指标检测

研究对象均空腹8h以上,上午7:00—9:00采集肘静脉血5mL于EDTA真空管内,在室温下经3000g离心力离心10min,取上层血清在4h内检测总胆固醇(totalcholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹血糖(fastingbloodglucose, FBG)、hs-CRP。血清hs-CRP水平测定采用免疫比浊法,所用试剂为日本关东化学株式会社生产。血糖测量采用己糖激酶法,线性上限为33.3mmol/L,由中生北控生物科技股份有限公司提

供所用试剂。采用日立7600型全自动生物化学仪进行以上分析。操作由专业检验师进行严格按照试剂说明书进行,随批质控。论文采用的糖尿病前期的定义是空腹血糖受损,即在不服用降糖药物的情况下,空腹血糖浓度在6.1~6.9mmol/L之间。

2.4 统计学方法

使用SAS(版本9.4; SAS Institute, Cary, NC)进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料用中位数及四分位间距[M(P25,P75)]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。baPWV变化为两次baPWV测量之差,baPWV年变化率的计算方法为baPWV变化值除以两次测量的时间差,表示baPWV进展的快慢。 t 检验比较baPWV变化及年变化率。多元线性回归模型分析影响baPWV年变化率的因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

2006年度、2008年度、2010年度至少参加两次空腹血糖检测并在2010年之后完成两次baPWV检测人群共15506人,排除第一次体检时患有糖尿病或空腹血糖 $\geq 6.1\text{mmol/L}$ 者2010人,排除新发糖尿病患者410人,最终共有13086人纳入研究。

3.1 研究对象一般情况

在13086例研究对象中,依据末次空腹血糖水平,空腹血糖正常组有12289例,空腹血糖受损组有797例。两组观察对象在年龄、性别、血压、低密度脂蛋白胆固醇、服药方面差异比较均有统计学意义($P < 0.05$)。高密度脂蛋白胆固醇及体育锻炼的组间差异比较无统计学意义。如表1所示。

3.2 研究对象 baPWV 进展情况

两组人群baPWV进展值分别为 $54.75 \pm 292.25\text{cm/s}$ 、 $81.74 \pm 301.27\text{cm/s}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组人群baPWV年变化率分别为 $10.36 \pm 204.27\text{cm/s/年}$ 、 $31.17 \pm 169.72\text{cm/s/年}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。如表2所示。

3.3 影响 baPWV 进展速度的多元线性回归分析

以baPWV年变化率为因变量,空腹血糖变化值为自变量。结果显示,空腹血糖的变化值与baPWV年变化率存在正向相关关系($P < 0.05$),空腹血糖的变化每增加1mmol/L,baPWV年变化率增加8.05cm/s/年。与持续空腹血糖正常组相比,新发空腹血糖受损组baPWV年变化率增加了25.65cm/s/年。如表3所示。

表 1 研究对象基线特征比较 (13086 人)

	持续空腹血糖正常组 (12289 人)	新发空腹血糖受损组 (797 人)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	41.17 ± 10.81	46.06 ± 10.44	-12.39	< 0.0001
男性 (例 %)	7031(57.21)	620(77.79)	130.52	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	24.42 ± 3.51	25.90 ± 3.34	-11.60	< 0.0001
收缩压 (mmHg)	119.95 ± 17.23	129.23 ± 18.76	-13.60	< 0.0001
舒张压 (mmHg)	78.75 ± 10.75	83.83 ± 11.45	-12.17	< 0.0001
心率 (次 / 分)	72.56 ± 9.09	74.60 ± 10.44	-5.38	< 0.0001
空腹血糖 (mmol/L)	4.89 ± 0.54	5.28 ± 0.55	-20.00	< 0.0001
甘油三酯 (mmol/L)	1.11(0.75,1.70)	1.38(0.95,2.17)	9.90	< 0.0001
总胆固醇 (mmol/L)	4.76 ± 1.07	5.04 ± 1.04	-7.21	< 0.0001
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.28 ± 0.77	2.40 ± 0.84	-3.95	< 0.0001
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.51 ± 0.36	1.50 ± 0.41	0.34	0.7335
超敏 c- 反应蛋白 (mg/L)	0.80(0.30,2.16)	1.00(0.40,2.16)	4.39	< 0.0001
尿酸 (μmol/L)	284.51 ± 86.22	313.94 ± 90.24	-9.31	< 0.0001
降压药 (例 %)	481(3.91)	75(9.41)	55.58	< 0.0001
降脂药 (例 %)	990(8.06)	103(12.92)	23.17	< 0.0001
吸烟 (例 %)	4116(33.49)	364(45.67)	49.30	< 0.0001
饮酒 (例 %)	5328(43.36)	435(54.58)	38.26	< 0.0001
体育锻炼 (例 %)	1257(10.23)	83(10.41)	0.03	0.8671

注: BMI: 体重指数; 1mmHg=0.133kPa。

表 2 研究对象 baPWV 进展情况

	空腹血糖正常组 (12289 人)	空腹血糖受损组 (797 人)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
baPWV1 (cm/s)	1458.83 ± 366.43	1609.60 ± 331.12	-12.37	< 0.0001
baPWV2 (cm/s)	1513.59 ± 342.32	1691.34 ± 379.75	-12.88	< 0.0001
Δ baPWV (cm/s)	54.75 ± 292.25	81.74 ± 301.27	-2.52	0.0117
baPWV 年变化率 (cm/s/ 年)	10.36 ± 204.27	31.17 ± 169.72	-3.31	0.0010

注: baPWV1, 随访开始时 baPWV; baPWV2, 随访结束时 baPWV; Δ baPWV, baPWV2 较 baPWV1 比较后的差值。

表 3 影响研究对象 baPWV 年变化率的多元线性回归分析 (13086 人)

		参数估计	标准误差	标准化估计	t 值	P 值
模型一	分组	25.65	7.08	0.03	3.62	0.0003
	年龄	3.45	0.19	0.19	18.10	< 0.0001
	性别	11.58	4.80	0.03	2.41	0.0158
	BMI	-0.89	0.53	-0.02	-1.68	0.0939
	平均动脉压	1.49	0.16	0.09	9.20	< 0.0001
	空腹血糖	-1.76	3.14	0.00	-0.56	0.5757
	低密度脂蛋白胆固醇	-0.90	2.19	0.00	-0.41	0.6795
	高密度脂蛋白胆固醇	5.94	4.60	0.01	1.29	0.1965
	超敏 c- 反应蛋白	0.22	0.34	0.01	0.65	0.5130
	尿酸	0.08	0.02	0.03	3.64	0.0003
	心率	0.62	0.19	0.03	3.35	0.0008
	baPWV1	-0.25	0.01	-0.45	-44.76	< 0.0001
	吸烟	9.94	4.77	0.02	2.08	0.0372
	饮酒	3.11	4.45	0.01	0.70	0.4854
	体育锻炼	-2.95	5.58	0.00	-0.53	0.5973
	降压药	22.25	8.82	0.02	2.52	0.0116
	降脂药	-10.14	6.40	-0.01	-1.58	0.1132
模型二	分组	11.42	8.34	0.01	1.37	0.1710
	年龄	3.39	0.19	0.18	17.38	< 0.0001
	性别	5.11	4.90	0.01	1.04	0.2975
	BMI	-1.68	0.59	-0.03	-2.83	0.0046
	平均动脉压	2.22	0.20	0.14	11.33	< 0.0001
	空腹血糖	3.42	4.31	0.01	0.79	0.4279
	低密度脂蛋白胆固醇	-1.13	2.60	0.00	-0.44	0.6629
	高密度脂蛋白胆固醇	5.12	5.14	0.01	1.00	0.3193
	超敏 c- 反应蛋白	0.56	0.51	0.01	1.10	0.2713
	尿酸	0.10	0.02	0.04	4.05	< 0.0001
	心率	0.95	0.22	0.04	4.39	< 0.0001
	baPWV1	-0.26	0.01	-0.47	-45.79	< 0.0001
	吸烟	9.91	4.76	0.02	2.08	0.0375
	饮酒	2.51	4.48	0.01	0.56	0.5745
	体育锻炼	-0.59	5.57	0.00	-0.11	0.9158
	降压药	18.01	8.81	0.02	2.04	0.0410
	降脂药	-10.39	6.43	-0.01	-1.61	0.1064
	Δ年龄	2.47	1.88	0.01	1.31	0.1893
	Δ BMI	0.52	0.82	0.01	0.64	0.5241
	Δ平均动脉压	1.27	0.18	0.07	7.01	< 0.0001
	Δ空腹血糖	8.05	3.66	0.03	2.20	0.0279
	Δ低密度脂蛋白胆固醇	-0.04	2.35	0.00	-0.02	0.9852
	Δ高密度脂蛋白胆固醇	-2.46	3.04	-0.01	-0.81	0.4182
Δ超敏 c- 反应蛋白	0.39	0.42	0.01	0.93	0.3532	
Δ尿酸	0.05	0.02	0.02	1.97	0.0485	
Δ心率	0.68	0.20	0.03	3.43	0.0006	

注: Δ: 该变量的变化值。模型二以 baPWV 年变化率为因变量, 空腹血糖变化值为自变量校正了年龄、性别、BMI、平均动脉压、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、超敏 c- 反应蛋白、尿酸、心率、baPWV1、吸烟、饮酒、体育锻炼、降压药、降脂药, 以及年龄、BMI、平均动脉压、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、超敏 c- 反应蛋白、尿酸、心率的变化值。R²=0.1400。

4 讨论

血糖升高是影响动脉僵硬的主要因素之一,会增加心脑血管疾病的死亡风险。BaPWV 是评价动脉僵硬度的指标。血糖水平的升高会引起动脉管壁增厚、胶原增生、弹性纤维减少或断裂,甚至管壁钙化,动脉内皮功能异常,也就是发生了动脉硬化^[9]。高血糖者动脉硬化的发病率较血糖正常者高,且血糖轻度升高的人群就已存在与血糖水平相关的大动脉弹性功能减弱及动脉血管硬化的风险^[10]。

IFG 是糖尿病的前期,与理想血糖个体相比,IFG 者发生心脑血管事件的危险增加。本研究发 现 IFG 对 baPWV 有影响,匹配前与理想血糖组相比,新发 IFG 组的 baPWV 进展速度增快;多元线性回归分析结果显示,空腹血糖变化值每增加 1mmol/L, baPWV 年变化率增加 8.05cm/s/年,与持续空腹血糖正常组相比,新发 IFG 组 baPWV 年变化率增加了 25.65cm/s/年,即血糖正常人群发展为 IFG,相较于空腹血糖持续正常人群,baPWV 的进展速度会增加 25.65cm/s/年。Ohnishi 等对日本人群的研究发现与理想血糖人群相比,IFG 人群的 baPWV 值升高^[11]。Lukich 等研究分析了 IFG 对高加索人群颈动脉 PWV 的影响,结果发现与理想血糖组相比,IFG 组的 PWV 值升高^[12]。这些研究结果提示 IFG 可使 baPWV 增加。因此,早期严格的血糖干预,对于糖尿病前期患者发生动脉僵硬的预防具有积极意义。

IFG 使 baPWV 进展速度增加的因素可能与以下因素有关,首先血糖水平增加,高血糖状态可诱导内皮细胞凋亡并增加细胞间黏附分子 E 选择素和白细胞介素 6 的表达而引起血管内皮功能障碍,加速内皮细胞凋亡,致使动脉僵硬度的增加^[13]。其次 FBG 水平升高可能是由于肥胖、不良饮食及生活习惯引起的,这些同样是动脉僵硬的危险因素。

本研究证实了 IFG 可以导致动脉僵硬的进展速度增快,因而在临床工作中应对 IFG 者进行动脉僵硬的筛查,尽早对 IFG 人群进行健康行为指导等早期干预,以阻止或延缓这些危险人群动脉僵硬的进程。

本研究存在一定局限性,仅依据一次空腹血糖的数据诊断糖尿病前期,未进行糖化血红蛋白测定进一步确诊,但是 WHO 认为在大规模的流行病学研究中可以使用一次空腹血糖结果,且国外诸多大规模研究均采用此诊断方法。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,中国医师

协会内分泌代谢科医师分会.中国成人糖尿病前期干预的专家共识(2023版)[J].中华糖尿病杂志,2023,15(6):484-494.

- [2] 杨文英.糖尿病和糖尿病前期的诊断[J].中华内分泌代谢杂志,2005(4):401-404.
- [3] Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS[J].Brussels: International Diabetes Federation,2021: 35914061.
- [4] Ali MK, Bullard KMK, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys(1988–2014)[J].Lancet Diabetes Endocrinol, 2018,6(5):392-403.
- [5] Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications[J].Curr Hypertens Rev, 2014,10(1):49-57.
- [6] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. Vascul Pharmacol, 2016,77:1-7.
- [7] Jung S, Kim M, Lee YJ, et al. Associations between metabolomic-identified changes of biomarkers and arterial stiffness in subjects progressing to impaired fasting glucose[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015,83(2):196-204.
- [8] Wu S, Jin C, Li S, et al. Aging, arterial stiffness, and blood pressure association in Chinese adults[J]. Hypertension, 2019,73(4):893-899.
- [9] Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, et al. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes[J].Cardiovasc Diabetol, 2012(11):127.
- [10] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. Vascul Pharmacol,2016,77:1-7.
- [11] Ohnishi H, Saitom S. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobersu study[J]. Diabetes Care,2003,26:437-440.
- [12] Lukich E, Matas Z, Boaz M, et al. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes,impaired fasting glucose and normal controls[J].Diabetes Metab Res Rev, 2010,26(5):365-370.
- [13] 韩静,李亚伟,刘宏,等.不同空腹血糖与脉搏波传导速度相关性研究[J].白求恩医学杂志,2015,13(2):161-162.