

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.12.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240311.1657.016\(2024-03-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240311.1657.016(2024-03-11))

2 型糖尿病合并高血压患者葡萄糖在目标范围内时间与左心室质量指数的相关性研究*

闫波¹,姚远¹,钟兴²,潘天荣^{2△}

(1. 明光市人民医院内分泌科,安徽滁州 239000;2. 安徽医科大学第二附属医院内分泌科,合肥 230601)

[摘要] **目的** 研究 2 型糖尿病(T2DM)合并高血压患者葡萄糖在目标范围内时间(TIR)与左心室质量指数(LVMI)的相关性。**方法** 选取 2022 年 1—12 月明光市人民医院住院 T2DM 患者 102 例作为研究对象,行连续动态葡萄糖监测,依据 TIR 水平,TIR \leq 40%者纳入 A 组($n=31$),TIR $>$ 40%~70%者纳入 B 组($n=41$),TIR $>$ 70%者纳入 C 组($n=30$),收集 3 组患者的临床资料、实验室指标和超声心动图参数并进行比较。**结果** 与 A 组比较,C 组年龄、病程、收缩压、糖化血红蛋白(HbA1c)、静脉血浆空腹血糖(FPG)、血肌酐(SCr)和甘油三酯(TG)降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 B 组比较,C 组年龄、SCr、TG、HDL-C、HbA1c 和 FPG 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 A 组和 B 组比较,C 组左心房内径(LAD)、左室后壁厚度(LVPW)、室间隔厚度(IVS)和 LVMI 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。多元线性逐步回归分析结果显示,TIR 是 LVMI 的保护因素($OR=0.562,95\%CI:0.413\sim0.673,P<0.05$),病程和收缩压是危险因素($OR=1.511,95\%CI:1.067\sim2.947;OR=2.325,95\%CI:1.086\sim5.574,P<0.05$)。**结论** T2DM 合并高血压患者的 TIR 与 LVMI 相关,TIR 可能是心血管早期事件的影响因素。

[关键词] 2 型糖尿病;动态葡萄糖监测;葡萄糖目标范围内时间;左心室质量指数

[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)12-1823-05

Study on correlation between time within glucose target range and left ventricular mass index in patients with type 2 diabetes mellitus complicating hypertension*

YAN Bo¹,YAO Yuan¹,ZHONG Xing²,PAN Tianrong^{2△}

(1. Department of Endocrinology, Mingguang Municipal People's Hospital, Chuzhou, Anhui 239000, China; 2. Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the glucose time in range (TIR) and left ventricular mass index (LVMI) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicating hypertension. **Methods** A total of 102 inpatients with T2DM in the Mingguang Municipal People's Hospital from January to December 2022 were selected as the study subjects and conducted the continuous dynamic glucose monitoring. They were divided into the group A (TIR \leq 40%, $n=31$), group B (TIR $>$ 40%—70%, $n=41$) and group C (TIR $>$ 70%, $n=30$) according to the TIR level. The clinical data, laboratory indicators and echocardiographic parameters were collected and compared among the three groups. **Results** Compared with the group A, the age, disease course, systolic blood pressure and the levels of HbA1c, FPG, SCr and TG in the group C were significantly decreased, the HDL-C level was increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the group B, the age and the levels of SCr, TG, HDL-C, HbA1c and FPG in the group C were decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the group A and group B, LAD, LVPW, IVS and LVMI in the group C were reduced with statistical differences ($P<0.05$). The multiple linear stepwise regression analysis results showed that TIR was a protective factor for LVMI ($OR=0.562,95\%CI 0.413-0.673,P<0.05$), and the disease course and systolic blood pressure were the risk factors ($OR=1.511,95\%CI:1.067-2.947;OR=2.325,95\%CI:1.086-5.574,P<0.05$). **Conclusion** TIR in the patients with T2DM complicating hypertension is correlated with LVMI, and the TIR

level may be an influencing factor for early cardiovascular events.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; dynamic glucose monitoring; time within glucose target range; left ventricular mass index

近年来,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率呈逐渐升高趋势^[1],其中 37% 合并高血压^[2]。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)可以反映近 2~3 个月患者的平均血糖水平,是传统血糖控制的“金标准”。但相同 HbA1c 对应的平均血糖范围比较宽泛,无法反映血糖的波动情况。研究表明,HbA1c 与严重低血糖发生的相关性比较弱^[3],为弥补 HbA1c 的不足,葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)成为评价血糖状况的新指标,用于和其他指标一起全面反映患者的血糖水平。其中,狭义的 TIR 是指 24 h 内葡萄糖在目标范围内的时间^[4]。心室肥厚是高血压患者靶器官损伤的最突出表现之一,是心肌梗死、心力衰竭、卒中等心脑血管事件强有力的预测因子,左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)可以反映左心室肥厚程度^[5-6]。本研究将探讨 T2DM 合并高血压患者 TIR 与 LVMI 的相关性,进一步明确 TIR 与心血管危险因素的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1—12 月明光市人民医院内分泌科住院并行连续动态葡萄糖监测的 102 例 T2DM 合并高血压患者作为研究对象,其中男 55 例,女 47 例。依据 TIR 水平,TIR \leq 40% 的 31 例患者纳入 A 组,TIR $>$ 40%~70% 的 41 例患者纳入 B 组,TIR $>$ 70% 的 30 例患者纳入 C 组,比较各组临床资料特点,并对 LVMI 变化趋势进行分析。纳入标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织制订的糖尿病诊断标准;(2)血压控制达标($<$ 130/80 mmHg);(3)签署知情同意书。排除标准:(1)患有继发性高血压、1 型糖尿病、糖耐量异常、冠心病、肺心病、瓣膜病、心肌病、严重肝、肾功能不全、心力衰竭(美国纽约心脏病学会分级 1 级以上);(2)合并肾上腺、甲状腺等引起心脏结构改变疾病;(3)不同意做超声心动图者。本研究已通过明光市人民医院伦理委员会批准(YX2021-023)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集患者的一般资料,包括年龄、性别、糖尿病病程、甘油三酸(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、HbA1c、静脉血浆空腹血糖

(fasting plasma glucose, FPG)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, FCP)、血压。

1.2.2 TIR 检测

采用 Guardian Connect™ 实时持续葡萄糖监测系统(美国美敦力公司)对患者进行动态血糖监测,每 15 分钟自动检测 1 次皮下组织间液葡萄糖,连续检测 \geq 3 d,患者在佩戴动态血糖仪 4 d 内仍维持原来的降糖方案。本研究中的 TIR 为最初 96 h 内葡萄糖在 3.9~10.0 mmol/L 范围内所占时间的百分比。

1.2.3 超声心动图参数检测^[7]

采用 IE-33 彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦公司),根据美国超声心动图协会推荐的方法,同一超声医生测定所有患者超声心动图的各种参数(包括射血分数),以 Penn 公式连续测量心搏舒张末期以下参数:左心房内径(left atrium diameter, LAD)、室间隔厚度(interventricular septum, IVS)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall, LVPW)、左心室舒张末内径(left ventricular diastolic dimension, LVD)。使用 Devereux 心室重量校正公式计算左心室重量(left ventricular mass, LVM),LVM 与体表面积(body surface area, BSA)的比值即为 LVMI。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 ANOVA 检验或 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 或趋势 χ^2 检验。采用多元线性逐步回归分析探讨 TIR 与 LVMI 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较

3 组间年龄、病程、收缩压、HbA1c、FPG、TG、HDL-C 和 Scr 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),FCP、LDL-C、TC 和舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 A 组比较,C 组年龄、病程、收缩压、HbA1c、FPG、Scr 和 TG 降低,HDL-C 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 B 组比较,C 组年龄、TG、HDL-C、Scr、HbA1c 和 FPG 降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组超声心动图参数比较

3 组间 LAD、LVPW、IVS 和 LVMI 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),射血分数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与 A 组和 B 组比较,C 组 LAD、LVPW、IVS 和 LVMI 降低,差异有统计学意义($P <$

0.05);与 A 组比较,B 组 LAD、LVPW 和 LVMI 降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n=31)	B 组(n=41)	C 组(n=30)	F	P
年龄(岁)	56.50±5.50	51.50±4.60 ^a	50.00±5.80 ^{ab}	13.075	<0.001
病程(年)	11.00±5.50	9.50±4.10	8.10±2.40 ^a	3.635	0.030
收缩压(mmHg)	123.64±12.40	117.21±15.30	111.24±10.30 ^a	2.978	0.035
舒张压(mmHg)	84.32±12.35	81.48±10.50	83.74±10.34	0.676	0.511
HbA1c(%)	8.90±1.80	7.70±2.30 ^a	7.00±1.20 ^{ab}	8.016	<0.001
FPG(mmol/L)	8.67±3.01	7.14±2.43 ^a	5.70±1.02 ^{ab}	12.380	<0.001
FCP(ng/mL)	2.18±1.39	1.98±0.83	2.05±0.96	0.314	0.731
TG(mmol/L)	2.60±0.61	2.58±1.10	1.21±0.44 ^{ab}	30.572	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.90±0.66	2.83±0.72	2.62±0.42	1.663	0.195
HDL-C(mmol/L)	1.01±0.27	1.02±0.28	1.35±0.35 ^{ab}	13.209	<0.001
TC(mmol/L)	4.70±1.10	4.64±1.10	4.75±0.78	0.103	0.902
SCr(μ mol/L)	101.07±65.98	71.02±20.24 ^a	65.80±11.31 ^{ab}	3.827	0.025

^a: $P < 0.05$,与 A 组比较;^b: $P < 0.05$,与 B 组比较。

表 2 3 组超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n=31)	B 组(n=41)	C 组(n=30)	F	P
LAD(mm)	43.16±7.08	36.30±2.26 ^a	30.90±2.00 ^{ab}	62.645	<0.001
LVPW(mm)	10.19±1.20	8.77±1.00 ^a	7.80±1.30 ^{ab}	33.155	<0.001
IVS(mm)	10.81±1.50	9.75±1.80 ^a	8.11±1.70 ^{ab}	19.895	<0.001
LVMI(g/m^2)	98.61±19.33	87.66±17.50	74.64±23.62 ^{ab}	10.960	<0.001
射血分数(%)	61.23±1.96	61.33±2.22	62.78±2.80	2.346	0.076

^a: $P < 0.05$,与 A 组比较;^b: $P < 0.05$,与 B 组比较。

2.3 多元线性逐步回归分析

以 LVMI 为因变量,以年龄、病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、收缩压、TIR 等为自变量(均为连续变量,原值代入),进行多元线性逐步回归分析。结果显示,TIR 是 LVMI 的保护因素($OR = 0.562$, $95\%CI: 0.413 \sim 0.673$, $P < 0.05$),病程和收缩压是 LVMI 的危险因素($OR = 1.511$, $95\%CI: 1.067 \sim 2.947$; $OR = 2.325$, $95\%CI: 1.086 \sim 5.574$, $P < 0.05$),见表 3。

表 3 LVMI 的多元线性逐步回归分析

项目	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
TIR	-0.865	0.363	0.253	0.562	0.413~0.673	0.019
病程	0.733	0.412	3.973	1.511	1.067~2.947	0.039
收缩压	1.262	0.740	4.235	2.325	1.086~5.574	0.029

3 讨论

糖尿病慢性并发症的发生、发展不仅仅与患者整体血糖水平相关,也与血糖的波动性密切相关^[8-10]。HbA1c 作为长期血糖控制的指标,无法全面反映患者血糖水平的波动情况,而血糖波动幅度增大,往往提

示着糖代谢紊乱的加重^[11]。随着持续血糖监测技术的发展,动态葡萄糖监测系统在临床上得到应用推广。该系统可连续监测皮下组织中的葡萄糖浓度,实时记载血糖水平的变化趋势^[12]。糖尿病患者 TIR 与 HbA1c 存在一定相关性,TIR 每改变 10%,HbA1c 变化 0.5%~0.8%^[4]。因此,TIR 成为美国糖尿病协会推荐的短期血糖管理新指标,其数值增加提示高血糖和/或低血糖时间短,能克服 HbA1c 的局限性,更直观地反映血糖波动情况^[13]。

新诊断的 T2DM 患者中,有近 50% 的患者出现大血管病变,且 T2DM 患者的心血管死亡风险是非糖尿病患者的 2~4 倍^[14]。血糖增高形成的糖基化终末产物可促进巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,从而加剧血管内膜脂质沉积、酯化,促使平滑肌增生,使血管内膜增厚^[15]。颈动脉内中膜增厚会导致动脉粥样斑块发生,引发一系列严重心脑血管事件,因此颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)被认为可用于预测心脑血管疾病的发生与发展^[16]。LU 等^[17]研究显示,与 CIMT 正常患者比较,CIMT 异常患者 TIR 明显降低,表明 TIR 与 CIMT

相关,提示 TIR 与大血管疾病相关。LVMI 是心肌梗死、心力衰竭、卒中等心脑血管事件强有力的独立预测因子^[18],HbA1c 与腔隙性脑梗死、冠心病的发生及严重程度相关。本研究显示,TIR 是 LVMI 保护性因素。因此,进一步推测 TIR 可能与心脑血管事件发生密切相关^[19]。

ZHANG 等^[20] 研究显示,在糖尿病合并高血压的患者中,良好的血压和血糖控制能降低左心室肥大的发生率。近年来,研究者关注血糖波动对心脏的影响,LI 等^[21] 研究显示 T2DM 患者的长期血糖波动(HbA1c 变异性)与左心室结构、收缩和舒张功能异常密切相关,且独立于平均 HbA1c。本研究采用连续葡萄糖监测系统,观察短期血糖波动的变化。结果显示,随着 TIR 水平的升高,患者出现 LAD、LVPW 和 LVMI 降低,提示血糖波动与心脏结构密切相关。其机制可能是因为间歇性高血糖会增加活性氧产生^[22-23],诱导炎症细胞因子的释放,导致激活的线粒体功能障碍和细胞凋亡,并促进内皮衰老,损伤内皮功能。此外,血糖变异性可通过抑制蛋白激酶 B 诱导氧化应激,激活心脏组织纤维化信号通路,导致心脏重塑和功能障碍^[24]。

LI 等^[21] 研究显示,尽管 T2DM 患者在基线时心脏参数正常,但是中位 4.7 年的随访后大多会出现左心功能的恶化。本研究结果显示,各组左心收缩功能(射血分数)无明显变化,可能与本研究入组的病例均排除了心功能不全患者或样本量较小有关。

T2DM 合并高血压的独立危险因素包括年龄、糖尿病病程、低密度脂蛋白、BMI、尿蛋白等^[25]。本研究在 T2DM 合并高血压患者中,进一步以 LVMI 为因变量进行多元线性逐步回归分析。结果显示,糖尿病病程和收缩压也是其危险因素。与 CHETTY 等^[26] 研究类似,该研究对 609 例糖尿病患者进行研究显示,糖尿病合并左心室肥厚患者的收缩压和平均血压值明显高于非左心室肥厚的患者;logistic 回归分析显示性别、年龄、糖尿病病程、腰围、较高的收缩压和舒张压与左心室肥厚明显相关。在基于社区的队列研究中,研究人员采用心电图评估左心室肥厚,结果显示年龄、高血压病程、收缩压和糖尿病病程与左心室肥厚相关^[27],提示糖尿病病程和收缩压可能也是 LVMI 的影响因素。

综上所述,在 T2DM 合并高血压患者中,左心室重构的改善与 TIR 水平升高密切相关,同时也与糖尿病病程和血压水平相关,因此,糖尿病患者需要进行综合管理来减少心血管事件的发生。

参考文献

[1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of dia-

betes recorded in the Chinese mainland using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association; national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

- [2] SANTRA AMALLICK A. Prevalence of hypertension among individuals with diabetes and its determinants; evidences from the National Family Health Survey 2015 – 2016, India [J]. *Ann Hum Biol*, 2022, 49(2): 133-144.
- [3] LU R, DUAN T, WANG M, et al. The application of multivariate adaptive regression splines in exploring the influencing factors and predicting the prevalence of HbA1c improvement [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1296-1303.
- [4] VIGERSKY RAMCMAHON C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(2): 81-85.
- [5] MITIC V T, STOJANOVIC D R, DELJANIN I M, et al. Cardiac remodeling biomarkers as potential circulating markers of left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2020, 250(4): 233-242.
- [6] HIRANO H, KANAJI Y, SUGIYAMA T, et al. Impact of pericoronary adipose tissue inflammation on left ventricular hypertrophy and regional physiological indices in stable coronary artery disease patients with preserved systolic function [J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1): 24-37.
- [7] 韦琬, 郭延云, 杜益君, 等. 恩格列净对 2 型糖尿病合并高血压患者血压变异性和左心室质量指数的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(4): 329-336.
- [8] JYOTSNA F, AHMED A, KUMAR K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes [J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e43882.
- [9] ECHOUFFO-TCHEUGUI J B, ZHAO S, BROCK G, et al. Visit-to-visit glycemic variability and risks of cardiovascular events and all-cause mortality; the ALLHAT study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 486-493.
- [10] GERBAUD E, DARIER R, MONTAUDON M, et al. Glycemic variability is a powerful independent

- predictive factor of midterm major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4):674-681.
- [11] LONG M, WANG C, LIU D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity[J]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7(6):e281.
- [12] KUSUNOKI Y, KATSUNO T, NAKAE R, et al. Evaluation of blood glucose fluctuation in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus by self-monitoring of blood glucose and continuous glucose monitoring[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(2):342-349.
- [13] ADVANI A. Positioning time in range in diabetes management[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2):242-252.
- [14] AIDIN R, ARAZ R, FRANZEN S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7):633-644.
- [15] RENDRA E, RIABOV V, MOSSEL D M, et al. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes[J]. *Immunobiology*, 2019, 224(2):242-253.
- [16] WANG M, SUI J, WANG S, et al. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 72(4):431-439.
- [17] LU J, MA X, SHEN Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(2):72-78.
- [18] BANG C N, SOLIMAN E Z, SIMPSON L M, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients: the ALLHAT study[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(9):914-922.
- [19] BERGENSTAL R M, HACHMANN-NIELSEN E, KVIIST K, et al. Increased derived time in range is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and microvascular events in type 2 diabetes: a post hoc analysis of DEVOTE[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2023, 25(6):378-383.
- [20] ZHANG W, LIU C Y, JI L N, et al. Blood pressure and glucose control and the prevalence of albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes[J]. *J Clin Hypertens*, 2020, 22(2):212-220.
- [21] LI S, ZHENG Z, TANG X, et al. Impact of HbA1c variability on subclinical left ventricular remodeling and dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502:159-166.
- [22] KLIMONTOV V V, SAIK O V, KORBUT A I. Glucose variability: how does it work? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7783.
- [23] ZHANG Z Y, QIAN L L, WANG N, et al. Glucose fluctuations promote vascular BK channels dysfunction via PKC α /NF- κ B/MuRF1 signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145(8):14-24.
- [24] NUSCA A, TUCCINARDI D, ALBANO M, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(8):e3047.
- [25] 森干, 李永生, 孙方旭, 等. 2 型糖尿病合并高血压的危险因素及其列线图预测模型的构建[J]. *重庆医学*, 2022, 51(13):2189-2193.
- [26] CHETTY R S. Electrocardiogram (ECG) diagnosis of left ventricular hypertrophy and its associations in patients living with diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2022, 26(5):465-470.
- [27] PARSA N, MOHEB M, ZIBAEENEZHAD M J, et al. The prevalence of left ventricular hypertrophy associated with type-2 diabetes in Shiraz, Iran: a cross-sectional study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):88.

(收稿日期:2023-09-10 修回日期:2024-02-26)

(编辑:张芃捷)