

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.034>

糖尿病血糖控制情况与远期并发症评估的新指标

韩敬¹ 综述 陶月红^{2,3} 审校

(1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2. 扬州大学临床医学院, 江苏 扬州 225001;
3. 江苏省苏北人民医院儿科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 随着胰岛素泵、动态血糖监测系统在糖尿病治疗管理中的应用增多及对糖尿病并发症机制的不断深入研究, 血糖波动、代谢记忆、晚期糖基化终产物、胞外体介导传递的精氨酸酶、miRNA在糖尿病并发症发生和发展中的作用逐渐成为关注焦点, 晚期糖基化终产物、精氨酸酶和miRNA可能成为评估糖尿病远期并发症的新指标。

[关键词] 糖尿病; 血糖变异性; 晚期糖基化终产物; 精氨酸酶1; miRNA; 胞外体

New indexes of blood glucose control and long-term complication evaluation in diabetes mellitus

HAN Jing¹, TAO Yuehong^{2,3}

(1. Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116044; 2. Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu 225001;
3. Department of Pediatrics, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Jiangsu 225001, China)

Abstract With increased using of insulin pump and continuous blood sugar monitoring system application in diabetes management, and with the deepening about the study of diabetes complications mechanism, it gradually becomes the focus on the blood sugar fluctuation, metabolic memory, advanced glycosylation end products, outside body secretion mediated transfer arginase, microRNAs in the development of diabetes complications, advanced glycosylation end products, arginase 1, and miRNA could be a new marker for the evaluation of diabetes complications.

Keywords diabetes; blood sugar fluctuation; advanced glycosylation end products; arginase 1; miRNA; exosomes

高血糖是糖尿病的特征性表现。健康人具有能精确调控葡萄糖代谢的系统, 使血糖处于稳态之中。该系统包括胰腺、肝、肠道、肾和大脑, 它们对食物摄入和身体活动迅速反应, 能减少餐后高血糖波动, 最大限度地减少低血糖暴露并

确保稳定的空腹血液葡萄糖水平。在1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)中, 由于胰岛功能受损, 其稳态系统不健全。此外, 与内源性胰岛素分泌相比, 皮下注射胰岛素效应滞后, 且不能及时被清除。因此, 糖尿病中血糖的波动比健

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-04

通信作者 (Corresponding author): 陶月红, Email: ektyh520@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省妇幼保健协会科研项目 (FYX201716)。This work was supported by the Research Project of Jiangsu Maternal and Child Health Care Association, China (FYX201716).

康人更为明显,且这种波动的程度会因为个体对疾病管理能力的差异而放大,从而转化为低血糖或高血糖事件及近、远期并发症的发生。糖尿病远期并发症是导致患者预后不良的主要原因。随着对糖尿病并发症发生和发展机制的深入研究,晚期糖基化产物和由胞外体介导传递的精氨酸酶(arginase, Arg)、miRNA有望成为糖尿病并发症风险评估新指标。

1 糖化血红蛋白的优缺点

几十年来,糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)一直被确定为中长期平均血糖控制的主要标志物,是反映平均血糖的“黄金标准”,近年来还被作为糖尿病的诊断标准之一^[1-2]。国际儿童和青少年糖尿病学会(International Federation of Juvenile Diabetes, ISPAD)2018年临床实践共识指南提出了新的血糖标准即儿童、青少年和年轻成人的目标HbA1c<7.0%^[3]。社会广泛认为HbA1c水平是判断治疗结果优劣的主要评价指标。

但是已有研究^[4]表明:HbA1c不能反映血糖变异性,达到HbA1c目标值的糖尿病患者可能具有不同的血糖变异性。而且除HbA1c外,血糖变异性可能是糖尿病并发症的独立危险因素^[5-6]。

2 血糖变异性及其危害

早期血糖波动对糖尿病心血管并发症的发生和进展具有长远影响。即使在实现血糖控制之后,这种关联仍然存在,因而被称为“代谢记忆”。氧化应激是普遍认可的“代谢记忆”机制。诸多研究^[7-10]对此提供了有利依据,并发现HbA1c控制良好的糖尿病患者,其血糖波动可能导致染色体重构、氧化应激增强,而改善糖尿病患者血糖波动可能降低氧化应激血糖波动造成氧化应激、炎症反应、染色质重构,导致代谢记忆。

随着动态血糖监测系统在临床上的应用,不仅临床医师,而且患者本人也能直观观察到1 d内的血糖振荡,这些短期振荡被称为血糖波动或变异性,血糖变异性可以通过平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)和血糖水平曲线下餐后增量面积(postprandial incremental area under the curve, AUCpp)来量化,而低血糖事件和餐后高血糖是其临床直观表现。实验^[11]表明:餐后高血糖与心血管并发症之间存在

在相关性。最近一项研究^[12]发现:糖尿病患者MAGE与动脉粥样硬化风险的生物标志物氧化低密度脂蛋白呈正相关,血糖波动可能导致糖尿病动脉粥样硬化的发生和发展风险增加。

3 晚期糖基化终产物

晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGEs)是一类由内源或外源生成的糖基化蛋白和脂蛋白。内源性的晚期糖基化产物通过复杂的Amadori反应产生,还原糖、蛋白质、脂蛋白、核酸经过一系列非酶促反应生成Schiff碱,进一步降解、重排后,生成不可逆性AGEs。持续高血糖和血糖波动促发氧化应激,还原糖、蛋白质、脂蛋白、核酸发生自氧化反应,生成额外的羰基化合物,从而增加AGEs的产生,导致其在组织内积累^[13]。外源性AGEs主要来源于食物,尤其是烧烤、油炸等方式加工的食品。研究^[14]表明:AGEs的饮食含量增加与血清AGE水平、氧化应激升高以及蛋白质和脂质修饰加快有关。

AGEs主要通过非受体依赖途径和受体依赖途径对机体造成损害。非受体依赖途径指AGEs直接与蛋白质、核酸、脂肪等大分子物质交联结合改变其正常结构、功能和特性。受体依赖途径则是AGEs与AGEs受体和其他多种细胞结合位点或受体结合诱导细胞凋亡、影响酶的活性、触发大量活性氧的形成、激活多种信号通路,造成一系列细胞功能障碍。AGEs在高血糖导致糖尿病并发症的发生和发展病理过程中起重要作用^[15]。

糖尿病微血管病变主要是肾脏病变、视网膜病变及神经病变。研究^[16]表明:AGEs可以使肾小球滤过膜功能受损,基底膜结构发生改变,细胞外基质出现增生,从而使肾小球硬化和蛋白尿产生导致糖尿病肾病。另有研究^[17]提出:AGEs在糖尿病患者视网膜中积累使视网膜屏障通透性增加,并可使视网膜内皮细胞、毛细血管周细胞和色素上皮细胞的功能受损。糖尿病和认知功能存在联系,AGEs可能会导致大脑加速萎缩^[18]。一项关于糖尿病患者冠状动脉疾病的研究^[19]提出:血清AGEs水平与冠状动脉疾病的严重程度有关,并且糖尿病患者的冠状动脉狭窄程度与总AGEs水平之间存在分级关系。早期高血糖可触发AGEs水平升高,且其对糖尿病并发症的不良影响持续存在。那么早期监测的AGEs水平有可能评估糖尿病晚期并发症的风险。

4 胞外体的作用

胞外体是大小为50~180 nm的纳米级囊泡, 由多种细胞类型分泌, 通过胞吐作用释放到细胞外液。胞外体内携带很多生物分子, 可以向受体细胞转运各种内容物如蛋白质、mRNA和miRNA等, 充当细胞间通信介质, 来改变代谢调解途径和细胞功能^[20]。其中胞外体携带传递的Arg及miRNA成为了糖尿病发病机制新的研究热点。

4.1 Arg

Arg是精氨酸代谢循环中的一种生物酶, 有ArgI和ArgII两种亚型。Arg可以降解精氨酸生成鸟氨酸及尿素。Arg可与内皮型一氧化氮合酶(nitric oxide donors, NOS)竞争结合底物精氨酸减少NO形成, 损伤血管内皮舒张功能, 并通过增加细胞增殖和胶原形成, 促进血管纤维化/硬化导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成。在诸如高血压, 衰老、缺血再灌注所致的主动脉和冠状动脉病变等疾病中, Arg蛋白水平和/或活性的增加可使血管内皮功能障碍加重。最近的研究^[21-22]显示: 糖尿病小鼠胞外体中ArgI水平和/或活性明显增加, 并与空腹血糖水平(高血糖的严重程度)和HbA1c水平呈正相关, 并且提出胞外体是内皮细胞ArgI含量升高的主要来源。综上, ArgI的产生异常可能是糖尿病内皮功能障碍发生过程中的一种新的细胞机制, 这扩大了糖尿病血液指标检测范围。血清胞外体中ArgI表达水平和/或活性可能作为糖尿病血管病变的预后或诊断标志物, 并且还作为反应血糖控制情况的新指标。作为ArgI载体的胞外体可能是ArgI水平的间接测量指标。

4.2 miRNA

胞外体介导的miRNA能进行细胞间信息的传递和积累。表观遗传机制可以解释代谢记忆, 高血糖可引起各种表观遗传变化, 这些变化在葡萄糖水平正常化后仍持续存在, 胞外体携带的miRNA可以通过调控炎症基因作为连接炎症和糖尿病的中间体导致高血糖“代谢记忆”。miRNA已成为基因表达调控的关键因子, 参与糖尿病表观遗传改变, 并可能参与代谢记忆调节^[23]。

值得注意的是, 近年来的许多关于胞外体携带的miRNA的研究为糖尿病及其并发症早期风险评估和靶向治疗提供了有益的信息。最近有研究^[24]提出: miR-21-5p和miR-30b-5p在糖尿病肾病和肾功能不良个体中存在差异表达, 与具有良好

肾功能的糖尿病患者相比, 在糖尿病肾病和慢性肾脏病患者中发现尿液胞外体miR-21-5p的富集, 而在糖尿病肾病和慢性肾脏病患者中, miR-30b-5p的表达降低, 这些miRNA可能代表了与肾功能障碍发病机制相关的潜在生物标志物。从糖尿病性视网膜病患者血浆中提取的胞外体能够在视网膜微脉管系统的体外模型中诱发视网膜病变的特征, 有数据^[25]表明: miR-150-5p, miR-21-3p和miR-30b-5p作为糖尿病性视网膜病发作的潜在生物标志物具有重要作用。

5 结语

在糖尿病的治疗管理过程中不能完全依靠HbA1c水平来评估治疗效果, 血糖波动是更应该关注的指标。糖尿病并发症作为糖尿病不良结果, 一直是临床关注的重点之一, 更敏感、更特异的早期并发症诊断指标, 有助于并发症的早诊断、早治疗, AGEs, Arg和miRNA可能成为评估糖尿病远期并发症的新指标。其中miRNA可能特异性更高, 因为其种类繁多, 不同的并发症检测到起作用的miRNA种类不同, 例如miR-21-5p反应肾受损, 而miR-150-5p, miR-21-3p和miR-30b-5p反应视网膜受损。这需要更深入的临床研究提供更有利的证据。

参考文献

1. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(7): 425-436.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S13-S27.
3. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(Suppl 27): 105-114.
4. Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, et al. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(3): 420-426.
5. 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.
6. Xu F, Zhao LH, Su JB, et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c[J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 139.
 7. Costantino S, Paneni F, Battista R, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels[J]. Diabetes, 2017, 66(9): 2472-2482.
 8. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, et al. The "Metabolic Memory" theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications[J]. Nutrients, 2017, 9(5).
 9. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, et al. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 122: 62-70.
 10. Ohara M, Nagaike H, Goto S, et al. Improvements of ambient hyperglycemia and glycemic variability are associated with reduction in oxidative stress for patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 139: 253-261.
 11. Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006, 16(7): 453-456.
 12. Hoffman RP, Dye AS, Huang H, et al. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(10): 1129-1133.
 13. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling[J]. Redox Biol, 2014, 2: 411-429.
 14. Kanková K, Diabetic threesome (hyperglycaemia, renal function and nutrition) and advanced glycation end products: evidence for the multiple-hit agent?[J]. Proc Nutr Soc, 2008, 67(1): 60-74.
 15. Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, et al. Advanced glycation end products: a molecular target for vascular complications in diabetes[J]. Mol Med, 2015, 21(Suppl 1): S32-S40.
 16. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2018, 93(4): 803-813.
 17. Tao D, Ni N, Zhang T, et al. Accumulation of advanced glycation end products potentiate human retinal capillary endothelial cells mediated diabetic retinopathy[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3719-3727.
 18. Toth C. Diabetes and neurodegeneration in the brain[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 126: 489-511.
 19. Kiuchi K, Nejima J, Takano T, et al. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients[J]. Heart, 2001, 85(1): 87-91.
 20. Cheng L, Sharples RA, Scicluna BJ, et al. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3.
 21. Zhang H, Liu J, Qu D, et al. Serum exosomes mediate delivery of arginase I as a novel mechanism for endothelial dysfunction in diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(29): E6927-E6936.
 22. Wang S, Fang F, Jin WB, et al. Assessment of serum arginase I as a type 2 diabetes mellitus diagnosis biomarker in patients[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(2): 585-590.
 23. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(6): 327-345.
 24. Zang J, Maxwell AP, Simpson DA, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs miR-21-5p and miR-30b-5p in individuals with diabetic kidney disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10900.
 25. Mazzeo A, Beltramo E, Lopatina T, et al. Molecular and functional characterization of circulating extracellular vesicles from diabetic patients with and without retinopathy and healthy subjects[J]. Exp Eye Res, 2018, 176: 69-77.

本文引用: 韩敬, 陶月红. 糖尿病血糖控制情况与远期并发症评估的新指标[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 470-473. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.034

Cite this article as: HAN Jing, TAO Yuehong. New indexes of blood glucose control and long-term complication evaluation in diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 470-473. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.034