

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.012

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.012

2型糖尿病合并视网膜病变患者纤维蛋白原与血糖波动的相关性

凌宏威, 李伟

(徐州医科大学附属医院内分泌科, 江苏 徐州 221001)

[摘要] 目的: 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者的纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)与血糖波动之间的关系。方法: 选取2015年3月至2016年11月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的T2DM患者515例为研究对象, 根据有无DR, 分为T2DM组与T2DM合并DR组。根据视网膜病变进展程度, 将DR患者分为非增殖期视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组与增殖期视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组。根据FIB四分位数, 将研究对象分为4组(Q_{1-Fg}~Q_{4-Fg})。根据平均血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)四分位数, 将研究对象分为4组(Q_{1-SD}~Q_{4-SD})。比较各组血糖波动指标, 并进行回归分析。结果: T2DM合并DR组年龄、糖尿病病程、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、FIB、SDBG、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)均高于T2DM组($P < 0.05$)。PDR组总胆固醇(total cholesterol, TC), FIB, LAGE, SDBG均高于NPDR组($P < 0.05$)。Q_{1-Fg}~Q_{4-Fg}组年龄, 糖尿病病程, SBP, 胰岛细胞 β 功能指数(homeostasis model assessment- β , HOMA- β), 平均血糖值(mean blood glucose, MBG), LAGE, SDBG, 餐后血糖波动幅度(postprandial glucose excursion, PPGE)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), DR的发生率逐渐上升。多元线性逐步回归分析显示年龄, SBP, HOMA- β , SDBG是糖尿病患者纤维蛋白升高的危险因素($P < 0.05$)。Binary logistic回归分析显示糖尿病病程, SBP, FIB是DR的危险因素($P < 0.05$)。结论: T2DM患者血糖波动幅度越大, FIB的水平升高明显, DR的发生风险随之增加。

[关键词] 2型糖尿病; 血糖波动; 纤维蛋白原; 糖尿病视网膜病变

Correlation of fibrinogen and glucose variability in type 2 diabetic patients with retinopathy

LING Hongwei, LI Wei

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the correlation between glucose variability and fibrinogen (FIB) in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods:** A total of 515 hospitalized patients with type 2 diabetes (T2DM) were enrolled in this study in the endocrinology of our hospital from March 2015 to November 2016. All the subjects were divided into a T2DM group and a T2DM with DR group. According to the degree of retinopathy progression, DR patients divided into a non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group and a proliferative

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-26

通信作者 (Corresponding author): 李伟, Email: liwei0190@163.com

diabetic retinopathy (PDR) group. According to the FIB quartiles, the subjects were divided into 4 groups (Q_{1-Fg} – Q_{4-Fg}). Glucose variability and correlated indices were compared, and the regression analysis was done. **Results:** The age, duration of diabetes, systolic blood pressure (SBP), FIB, largest amplitude of glycemic excursions (LAGE) and standard deviation of blood glucose (SDBG) in T2DM patients with DR were significantly different from those in T2DM without retinopathy ($P<0.05$). Total cholesterol (TC), FIB, LAGE and SDBG in PDR group were higher than those in NPDR group ($P<0.05$). There were significant differences in age, duration of diabetes, SBP, homeostasis model assessment- β (HOMA- β), mean blood glucose (MBG), LAGE, SDBG and postprandial glucose excursion (PPGE) among the four groups ($P<0.05$). The incidence of retinopathy increased from Q_{1-Fg} group to Q_{4-Fg} group ($P<0.05$). Multiple regression analysis showed that the age, SBP, HOMA- β , and SDBG were risk factors of hyperfibrinogenemia in diabetic patients. Binary logistic regression analysis showed that the course of diabetes, SBP and FIB were risk factors for diabetic retinopathy ($P<0.05$). **Conclusion:** The high glucose variability and FIB in patients with T2DM were closely associated with the risk of diabetic vascular retinopathy.

Keywords type 2 diabetes mellitus; glucose variability; fibrinogen; diabetic retinopathy

糖尿病是以慢性高血糖为主要特征的代谢病, 全球糖尿病患病率将急剧增加^[1-2], 我国成年人2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率为10.4%^[3-4]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种常见的糖尿病微血管并发症, 病程超过10年的糖尿病患者常合并程度不等的视网膜病变, 是导致其失明的原因之一。频繁的或较大幅度的血糖水平波动可能是糖尿病并发症的独立风险因素^[5]。

纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是监测凝血功能的指标, 也是炎症的标志物之一。高血糖可引起FIB升高, 尤其是在T2DM患者中^[6-8]。Chen等^[9]发现T2DM患者中FIB水平与视网膜病变显著相关。多项研究^[10-11]显示糖尿病患者的FIB明显高于非糖尿病患者, 但血糖波动与FIB水平之间是否存在关联尚不清楚。本研究收集T2DM患者血糖监测数据、FIB等相关指标进行分析, 探讨T2DM合并DR患者的FIB与血糖波动之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年3月至2016年11月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的T2DM患者515例(男260例, 女255例)为研究对象, 年龄20~85(54.1 \pm 12.6)岁。纳入标准: 符合2013年版《中国糖尿病防治指南》^[12]糖尿病诊断标准。排除标准: T1DM、妊娠糖尿病和继发性糖尿病患者; 使用肝素、纤溶酶、外源性FIB的患者; 合并妊娠患者; 合并各种急慢性感染、手术外伤患者, 合并糖尿病急性并

发症(糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗状态)患者、合并严重心肝肾功能不全患者; 合并免疫系统、血液系统疾病、恶性肿瘤的患者。WHO^[13]将一生中连续或累积吸烟6个月或以上者定义为吸烟者。本研究获得徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

DR分为非增殖期视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)与增殖期视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。参照2013年版《中国2型糖尿病防治指南》^[12]评估DR。

1.2 方法

收集患者性别、年龄、糖尿病病程等一般临床资料。测量身高、体重、血压等, 其中血压测3次取平均值。计算BMI。对象禁食后12 h后于次日清晨空腹采肘静脉血10 mL, 检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、FIB、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)。计算胰岛细胞 β 功能指数(homeostasis model assessment- β , HOMA- β), $HOMA-\beta=20 \times FIns / FPG - 3.5$ 。监测住院期间前3 d完整的7段血糖, 即早餐前、早餐后2 h、午餐前、午餐后2 h、晚餐前、晚餐后2 h、睡前; 计算血糖波动指标^[14]包括平均血糖值(mean blood glucose, MBG)、平均血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)、餐后血糖波动幅度(postprandial glucose excursion, PPGE)。根据有无视网膜病变, 将研究对象分为

T2DM组和T2DM合并DR组。根据眼底病变的程度, 将DR患者分为NPDR组与PDR组。根据FIB四分位数, 将研究对象分为4组(Q₁_{Fg}~Q₄_{Fg}), FIB≤2.54为Q₁_{Fg}组, 2.534<FIB≤3.07为Q₂_{Fg}组, 3.07<FIB≤3.71为Q₃_{Fg}组, FIB>3.71为Q₄_{Fg}组。所有生化指标用Beckman分析仪测定, 血清胰岛素采用化学发光法测定, 血糖采用酶法测定, HbA1c采用高效液相色谱法测定。

1.3 统计学处理

采用统计软件SPSS 22.0进行数据分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数及四分位数间距[M(Q_L, Q_U)]或例(%). 计量资料两组间比较用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验。方差不齐时采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。单因素相关分析采用Spearman相关分析, 二分类变量应用Binary logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM组与T2DM合并DR组的一般资料及生化指标比较

T2DM合并DR组年龄, 糖尿病病程, SBP, FIB, LAGE, SDBG均高于T2DM组($P<0.05$); T2DM合并DR组TG, HOMA- β 均低于T2DM组($P<0.05$, 表1)。

2.2 NPDR组与PDR组的一般资料及生化指标比较

PDR组TC, FIB, LAGE, SDBG均高于NPDR组($P<0.05$, 表2)。

2.3 Q₁_{Fg}~Q₄_{Fg}组各项指标的比较

4组患者的年龄, 糖尿病病程, SBP, HOMA- β , LAGE, SDBG, MBG, PPGE的差异有统计学意义($P<0.05$; 表3)。

2.4 FIB水平与各项指标及糖尿病血管并发症的相关性分析

患者糖尿病病程, 年龄, SBP, HbA1c, LAGE, MBG, PPGE, SDBG与FIB呈正相关($r=0.189, 0.2, 0.124, 0.095, 0.135, 0.178, 0.109, 0.134, P<0.05$); 与BMI, HOMA- β 呈负相关($r=-0.089, -0.203, P<0.05$; 表4)。

2.5 多元线性回归分析FIB水平升高的危险因素

以FIB为因变量, 其他指标为自变量, 行多元线性逐步回归分析, 结果显示: 年龄, SBP, HOMA- β , SDBG是糖尿病患者纤维蛋白升高的独立危险因素(表5)。

2.6 多因素logistic回归分析DR的危险因素

以有无DR为二分类变量, 其他指标为自变量, 进行Binary logistic回归分析, 结果显示: 糖尿病病程, SBP, FIB是DR的危险因素($P<0.05$, 表6)。

表1 T2DM组与T2DM合并DR组临床资料及血糖波动指标的比较

Table 1 Comparison of the clinical and glucose variability data between the two groups

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg·m ⁻²)	吸烟史/[例(%)]
T2DM组	332	178/154	52.61 ± 13.41	3 (1, 8)	25.75 ± 3.91	104 (31.33)
T2DM合并DR组	183	82/101	56.78 ± 10.50**	10 (4, 15)**	25.26 ± 3.75	40 (21.86)
组别	HbA1c/%	LAGE/(mmol·L ⁻¹)	SDBG/(mmol·L ⁻¹)	MBG/(mmol·L ⁻¹)	FPG/(mmol·L ⁻¹)	PPGE/(mmol·L ⁻¹)
T2DM组	9.43 ± 2.39	8.06 ± 3.32	2.69 ± 1.10	11.07 ± 3.11	9.86 ± 3.66	3.80 ± 1.77
T2DM合并DR组	9.43 ± 2.09	8.81 ± 3.47*	2.95 ± 1.16*	11.56 ± 3.04	10.42 ± 3.75	4.07 ± 1.88
组别	SBP/mmHg	DBP/mmHg	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	FIB/(g·L ⁻¹)	HOMA- β
T2DM组	127.97 ± 13.65	83.13 ± 9.89	1.79 (1.10, 2.52)	5.15 ± 1.49	3.04 ± 0.84	1.75 (0.74, 3.29)
T2DM合并DR组	134.21 ± 16.88**	82.60 ± 10.58	1.65 (1.03, 2.30)*	5.33 ± 1.46	3.50 ± 1.12**	1.19 (0.30, 2.51)**

1 mmHg=0.133 kPa。与T2DM合并DR组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

1 mmHg=0.133 kPa. Compared with the T2DM with DR group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表2 NPDR组与PDR组临床资料及血糖波动指标的比较

Table 2 Comparison of the clinical and glucose variability data between the NPDR group and PDR group

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg·m ⁻²)	吸烟史/[例(%)]
NPDR组	136	61/75	56.15 ± 10.30	10 (4, 15)	25.24 ± 3.79	30 (22.06)
PDR组	47	21/26	58.6 ± 10.42	10 (4, 16)	25.32 ± 3.66	10 (21.28)
组别	HbA1c/%	LAGE/(mmol·L ⁻¹)	SDBG/(mmol·L ⁻¹)	MBG/(mmol·L ⁻¹)	FPG/(mmol·L ⁻¹)	PPGE/(mmol·L ⁻¹)
NPDR组	9.45 ± 2.14	8.33 ± 3.39	2.85 ± 1.18	11.52 ± 3.05	10.56 ± 3.67	3.92 ± 1.91
PDR组	9.34 ± 1.94	8.49 ± 3.57*	3.26 ± 1.08*	11.66 ± 3.04	9.99 ± 3.98	4.48 ± 1.72
组别	SBP/mmHg	DBP/mmHg	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	FIB/(g·L ⁻¹)	HOMA-β
NPDR组	133.59 ± 17.17	82.46 ± 10.69	1.56 (1.02, 2.12)	5.19 ± 1.42	3.33 ± 0.99	1.23 (0.44, 2.46)
PDR组	136.02 ± 16.03	83.00 ± 10.35	1.81 (1.17, 2.75)	5.73 ± 1.51*	3.98 ± 1.31**	1.81 (1.17, 2.75)

与NPDR组比较, **P*<0.05, ***P*<0.01。

Compared with the NPDR group, **P*<0.05, ***P*<0.01.

表3 Q1_{Fg}~Q4_{Fg}组各项指标的比较Table 3 Comparison of the data between the Q1_{Fg}~Q4_{Fg} groups according to the quartiles of FIB

组别	年龄/岁	病程/年	吸烟史/[例(%)]	SBP/mmHg
Q1 _{Fg} 组	50.91 ± 12.63**	4 (1, 10)**	46 (34.85)	127.92 ± 14.95*
Q2 _{Fg} 组	52.94 ± 12.58	4.5 (2, 10)	35 (27.78)	129.65 ± 14.75
Q3 _{Fg} 组	55.05 ± 12.47	6.5 (2, 12)	39 (29.1)	131.01 ± 15.09
Q4 _{Fg} 组	57.63 ± 11.84	7 (2, 15)	24 (19.51)	132.26 ± 15.70
组别	DBP/mmHg	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	BMI/(kg·m ⁻²)
Q1 _{Fg} 组	82.92 ± 9.64	1.78 (1.12, 2.41)	5.09 ± 1.39	25.81 ± 3.62
Q2 _{Fg} 组	84.06 ± 10.03	1.76 (1.11, 2.53)	5.13 ± 1.42	25.82 ± 3.89
Q3 _{Fg} 组	82.74 ± 10.85	1.52 (1.01, 2.39)	5.28 ± 1.54	25.38 ± 4.15
Q4 _{Fg} 组	82.03 ± 9.96	1.67 (1.03, 2.37)	5.34 ± 1.55	25.31 ± 3.78
组别	HOMA-β	HbA1c/%	LAGE/(mmol·L ⁻¹)	SDBG/(mmol·L ⁻¹)
Q1 _{Fg} 组	2.15 (0.86, 3.14)**	9.06 ± 2.21	7.42 ± 2.54*	2.48 ± 0.85**
Q2 _{Fg} 组	1.75 (0.69, 3.34)*	9.25 ± 2.10	8.41 ± 3.62	2.82 ± 1.13
Q3 _{Fg} 组	1.41 (0.37, 3.06)	9.43 ± 2.47	8.19 ± 3.54	2.74 ± 1.16
Q4 _{Fg} 组	0.99 (0.23, 2.14)	9.74 ± 2.30	9.31 ± 3.80	3.10 ± 1.25
组别	MBG/(mmol·L ⁻¹)	FPG/(mmol·L ⁻¹)	PPGE/(mmol·L ⁻¹)	合并DR/[例(%)]
Q1 _{Fg} 组	10.63 ± 2.78*	9.53 ± 3.10	3.47 ± 1.51**	35 (26.51)**
Q2 _{Fg} 组	10.97 ± 2.82**	10.07 ± 3.39	3.99 ± 1.92	36 (28.57)**
Q3 _{Fg} 组	11.32 ± 3.40	10.21 ± 4.13	3.92 ± 1.87	48 (35.82)
Q4 _{Fg} 组	12.08 ± 3.15	10.41 ± 4.05	4.20 ± 1.87	64 (52.03)

与Q4_{Fg}组比较, **P*<0.05, ***P*<0.01。

Compared with the Q4_{Fg} group, **P*<0.05, ***P*<0.01.

表4 FIB水平与血糖波动指标及生化指标的相关性分析

Table 4 Correlation between FIB and the clinical and glucose variability indicators

指标	<i>r</i>	<i>P</i>	指标	<i>r</i>	<i>P</i>
糖尿病病程	0.189	<0.001	HOMA-β	-0.203	<0.001
年龄	0.2	<0.001	HbA1c	0.095	0.033
BMI	-0.089	0.047	LAGE	0.135	0.002
SBP	0.124	0.006	MBG	0.178	<0.001
DBP	-0.02	0.66	FPG	0.039	0.386
TG	-0.038	0.4	PPGE	0.109	0.014
TC	0.066	0.153	SDBG	0.134	0.003

表5 多元线性回归分析FIB水平升高的危险因素

Table 5 Multiple linear regression analysis of the risk factors for hyperfibrinogenemia

变量	β	SE	β'	<i>t</i>	<i>P</i>	95%CI
年龄	0.013	0.003	0.173	4.062	<0.001	0.007~0.02
SBP	0.007	0.003	0.111	2.62	0.009	0.002~0.012
HOMA-β	0.000	0.000	-0.175	-1.058	<0.001	0.000~0.001
SDBG	0.103	0.037	0.119	2.76	0.006	0.030~0.176

表6 多因素logistic回归分析DR的危险因素

Table 6 Multiple logistic analysis of the risk factors for diabetic retinopathy

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
病程	0.081	0.018	20.933	<0.001	1.084	1.047~1.123
SBP	0.036	0.009	15.435	<0.001	1.037	1.018~1.056
FIB	0.3	0.116	6.663	0.01	1.349	1.075~1.694

3 讨论

血糖的波动性能够比较全面地反映糖尿病患者血糖情况, 评估血糖波动的常用指标有血糖值的标准差、变异系数、平均血糖波动幅度等。Borg等^[15]已证实通过自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)与动态血糖监测得出的血糖波动指标之间存在显著关联。目前已有许多学者^[16-17]把SMBG作为衡量血糖波动的指标, 提出SMBG能够较为准确地反映临床试验的血糖波动的科学性和可比性。

近年来随着对血糖波动的认识逐渐深入, 血糖波动对T2DM视网膜病变的影响较为肯定, 但结

论仍存在一定的争议。Gimeno-Orna等^[18]研究发现空腹血糖的变异系数是T2DM患者视网膜病变的危险因素。Hirakawa等^[19]报道了空腹血糖标准差(standard deviation of fasting plasma glucose, SD-FPG)与T2DM患者的微血管事件呈正相关。Liu等^[20]发现DR患者的MAGE和SD显著较高。本项研究分析显示: T2DM合并DR组LAGE, SDBG均高于T2DM组, 提示DR的患者血糖波动幅度较T2DM患者大, 与上述研究结果一致; 且T2DM合并DR组的HOMA-β, TG均低于T2DM组, 提示合并DR的患者胰岛功能较差, 而TG较低可能与服用他汀类药物有关。PDR组的LAGE, SDBG明显高于NPDR组, 回归分析显示SDBG是DR的

危险因素,故严格控制血糖,减少血糖的波动,可减缓DR的发展。

DR的发生发展与糖尿病病程直接相关^[21-22]。本研究也发现T2DM合并DR组糖尿病病程较T2DM组长,统计学分析结果显示病程是DR的重要危险因素之一。其机制可能为血压升高使视网膜呈高灌注的状态,视网膜毛细血管内皮细胞损伤,血管通透性增加,导致视网膜水肿和渗出,从而加重DR^[23]。研究^[24-25]显示:严格血压控制组发生DR的风险以及视力恶化较常规治疗组明显降低,严格控制血压可延缓DR进展。在本研究中,DR患者收缩压显著高于正常眼底患者,收缩压是T2DM患者DR发生的危险因素,这与既往研究结果一致。严格控制血压(尤其是收缩压)对于T2DM患者视网膜病变的防治具有重要意义。在比较NPDR组和PDR组时,两组间的病程、SBP却未有明显差异,可能与样本量偏小有关。

Takebayashi等^[26]认为FIB与糖尿病血管病变密切相关。研究^[27]显示T2DM合并微血管并发症的人群FIB高于对照组。本研究发现T2DM视网膜病变患者的FIB明显高于T2DM患者,与目前的研究结果一致。有学者^[28]提出在血糖控制较差的状态下,FIB明显升高。本项研究结果提示:在年龄较大、病程较长、胰岛功能较差的T2DM患者中,FIB的水平更高,与之前的研究结果相同。多元回归分析显示:年龄,SBP,SDBG,HOMA- β 是FIB升高的独立危险因素。随着FIB水平的提高,DR的发生率呈上升趋势。Logistic回归性分析显示:除病程和收缩压外,FIB也是DR的独立危险因素。

血糖波动幅度增大加剧氧化应激,氨基己糖途径和NF- κ B的激活引起较强的炎症反应^[29],FIB产生随之增多,形成高FIB血症,血浆黏度增加,诱导红细胞聚集,使血液处于高凝状态。而FIB通常不存在于健康人的视网膜中,波动性的高血糖可引起血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过度表达,从而诱导FIB异常表达于糖尿病患者的视网膜^[30]。由于视网膜需要高氧供应,FIB诱导的缺血致视网膜中的氧气减少,导致视网膜细胞坏死^[31]。另外血-视网膜屏障在缺血缺氧的条件下被破坏,加重水肿和诱导强烈的炎症反应(通过激活在视网膜中的白细胞),进一步损害视网膜内皮细胞^[32]。以上的多种途径导致DR发生和进展的风险增加。

综上所述,血糖波动是导致T2DM患者高FIB血症的重要危险因素,血糖波动幅度越大,FIB的水平越高,可能增加DR发生的风险。但本研究仍

存在一定的局限性:1)本项研究为回顾性分析,采用指尖血糖监测数据,比较容易遗漏无症状性低血糖、夜间血糖波动等信息;2)选取研究对象在入院前及住院时血糖数据进行分析,降糖药物的应用及平时的生活方式等影响因素,需充分考虑;3)DR的发生发展受很多因素影响,研究主要是从血糖波动、FIB进行观察,指标不多;4)研究对象均为住院患者,结果不能反映T2DM患者的普遍情况,适应范围有限。今后还还需选择更多的指标,并扩大研究范围,设计良好的前瞻性研究对血糖波动与FIB及视网膜病变相关的具体机制进行探讨。

参考文献

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
2. Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 472-485.
3. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
4. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
5. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, et al. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105: 273-284.
6. Coban E, Sari R, Ozdogan M. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(1): 35-37.
7. Cho YI, Mooney MP. Hemorheological disorders in diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2: 1130-1138.
8. Godoy-Matos AF. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6: 91.
9. Chen YM, Tang XX, Mu W, et al. Platelet indices and fibrinogen may forecast the diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM)[J]. *Diabetes*, 2014, 63: A156.
10. Sapkota B, Shrestha SK. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 485.
11. Zhao Y, Zhang J, Zhang J. Diabetes mellitus is associated with shortened activated partial thromboplastin time and increased fibrinogen

- values[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16470.
12. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 6(7): 447-498.
 13. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic[D]. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO, 1997.
 14. 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(8): 633-636.
Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on glycemic fluctuation management in diabetic patients[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2017, 33(8): 633-636.
 15. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study[J]. Diabetes, 2010, 59(7): 1585-1590.
 16. Schnell O, Barnard K, Bergenstal R, et al. Clinical utility of SMBG: recommendations on the use and reporting of SMBG in clinical research[J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1627-1633.
 17. Breland JY, McAndrew LM, Burns E, et al. Using the common sense model of self-regulation to review the effects of self-monitoring of blood glucose on glycemic control for non-insulin-treated adults with type 2 diabetes[J]. Diabetes Educ, 2013;39: 541-559.
 18. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications, 2003, 17: 78-81.
 19. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2359-2365.
 20. Liu Y, He Y. Effect of blood glucose excursions on the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes[C]. San Diego: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2011.
 21. Knudsen LL, Lervang HH, Lundbye-Christensen S. The North Jutland county diabetic retinopathy study: population characteristics[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(11): 1404-1409.
 22. Jin P, Peng J, Zou H, et al. The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113359.
 23. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study[J]. BMJ, 2000, 321: 412-419.
 24. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group[J]. BMJ, 1998, 317: 703-713.
 25. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 233-244.
 26. Takebayashi K, Suetsugu M, Matsutomo R, et al. Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and plasma fibrinogen with individual complications in patients with type 2 diabetes[J]. South Med J, 2006, 99: 23-27.
 27. Demirci H, Erdamar H, Karakoc A, et al. Association between serum fibrinogen levels and diabetic microvascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinologist, 2007, 17(6): 306-308.
 28. Vanninen E, Laitinen J, Uusitupa M. Physical activity and fibrinogen concentration in newly diagnosed NIDDM[J]. Diabetes Care, 1994, 17: 1031-1038.
 29. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.
 30. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 137-148.
 31. Lévine D, Tobalem M, Modarressi A, et al. Hyperglycemia increases susceptibility to ischemic necrosis[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 490964.
 32. Theocharis I. Fibrinogen and rhegmatogenous retinal detachment: a pilot prospective study[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 4: 73-76.

本文引用: 凌宏威, 李伟. 2型糖尿病合并视网膜病变患者纤维蛋白原与血糖波动的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1458-1464. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.012

Cite this article as: LING Hongwei, LI Wei. Correlation of fibrinogen and glucose variability in type 2 diabetic patients with retinopathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1458-1464. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.012