

大连医科大学

硕士学位论文

关于HbA1c作为糖尿病诊断标准的探讨

姓名：王嘉影

申请学位级别：硕士

专业：内科学

指导教师：李丹清

201006

关于 HbA_{1c} 作为糖尿病诊断标准的探讨

硕士生姓名: 王嘉影

指导教师: 李丹清 教授

专业名称: 内科学

摘 要

目的: 血糖是糖尿病诊断的主要指标, 但其存在波动大, 重复性差, 受客观因素影响大等弊端, 而 HbA_{1c} 可以反映血糖水平变化, 具有稳定性好, 受客观因素影响小等优势, 故本研究旨在探讨 HbA_{1c} 能否作为糖尿病诊断标准及其诊断切点问题。

方法: 收集 2008 年 3 月-2010 年 1 月期间, 于大连医科大学附属二院就诊行 OGTT 试验及 HbA_{1c} 检查并符合一定标准的受试者, 对其中一部分受试者的 FBG、PG2h、HbA_{1c} 进行受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析, 得出与目前糖尿病血糖诊断标准相对应的 HbA_{1c} 切点值。以上述所得 HbA_{1c} 切点作为糖尿病诊断界点, 对另一部分糖调节受损者进行随访, 每 1-3 月随访一次, 观察其糖代谢转归情况 (以血糖作为诊断标准), 对发展成糖尿病者即停止随访, 对未发展成糖尿病者继续随访至 2010 年 3 月, 以确定该 HbA_{1c} 诊断界点是否合适。

结果:

1. 收集受试者 377 例, 由其 ROC 曲线得到与目前糖尿病血糖诊断标准相对应的 HbA_{1c} 切点值为 6.3%, 其诊断糖尿病的敏感度为 67.8%, 特异度为 72.7%。

2. 后续收集到的随访者 279 例, 将其按随访前 HbA_{1c} 水平分成 HbA_{1c} ≥ 6.3% 组和 HbA_{1c} < 6.3% 组, 以随访后血糖作为糖尿病诊断标准, 则两组糖尿病患病率分别为: 74.42%、31.09% ($X^2=45.237$, $P=0.000$), 两组平均随访时间分别为: 4.69 ± 0.39 月、4.79 ± 0.23 月 ($t=-0.249$, $P=0.803$)。

3. 以 HbA_{1c} 6.3% 为界点, 其诊断糖尿病能力较 FBG 强, 而较 PG2h 弱, 如联合 FBG, 其诊断能力仍较 PG2h 联合 FBG 弱。在 279 例随访者中, 单纯根据 HbA_{1c} 水平可诊断为糖尿病的占 30.82%, 单纯根据 FBG 水平可诊断为糖尿病的占 15.77% ($X^2=22.849$, $P=0.000$); 279 例随访者中, 末次随访时进行了 OGTT 试验的有 148 例, 单纯根据 HbA_{1c} 水平可

诊断为糖尿病的占 31.08%，单纯根据 PG2h 诊断为糖尿病的占 40.54% ($X^2=16.861, P=0.000$)；根据 HbA_{1c} 与 FBG 可诊断为糖尿病的占 38.51%，根据 PG2h 与 FBG 可诊断为糖尿病的占 46.62% ($X^2=43.266, P=0.000$)。

4. 根据年龄因素对受试者进行分层并分别绘制 ROC 曲线，得到与目前糖尿病血糖诊断标准相对应的 HbA_{1c} 切点 ≥ 70 岁人群为 6.4%， < 70 岁人群为 6.2%。前者诊断糖尿病的敏感度为 66.7%，特异度为 71.0%；后者诊断糖尿病的敏感度为 73.5%，特异度为 68.8%。

5. 上述 279 例随访者，在 ≥ 70 岁人群中，如分别以 HbA_{1c} 为 6.3%、6.4% 作为糖尿病诊断界点，糖尿病诊断率分别为：49.25%、41.79% ($X^2=49.560, P=0.000$)；在 < 70 岁人群中，如分别以 HbA_{1c} 为 6.3%、6.2% 作为糖尿病诊断界点，糖尿病诊断率分别为：25.00%、32.08% ($X^2=149.674, P=0.000$)。

6. 在上述 279 例随访者中， ≥ 70 岁者，以 HbA_{1c} 6.4% 为界点，其诊断糖尿病能力较 FBG 强，而与 PG2h, PG2h 联合 FBG 相同，如联合 FBG，其诊断能力与 PG2h 联合 FBG 相比无进一步增强。在 ≥ 70 岁者，单纯根据 HbA_{1c} 水平可诊断为糖尿病的占 41.79%，单纯根据 FBG 可诊断为糖尿病的占 25.37% ($X^2=20.000, P=0.000$)；在末次随访进行了 OGTT 试验的 148 例中， ≥ 70 岁的有 38 例，单纯根据 HbA_{1c} 水平可诊断为糖尿病的占 42.11%，单纯根据 PG2h 诊断为糖尿病的占 50.00% ($X^2=0.432, P=0.743$)；PG2h 联合 FBG 可诊断为糖尿病的占 57.89% (57.89% vs 42.11% $X^2=3.317, P=0.100$)，而 HbA_{1c} 联合 FBG 可诊断为糖尿病的占 47.37% (47.37% vs 57.89% $X^2=5.546, P=0.388$)。

在 < 70 岁者中，以 HbA_{1c} 6.2% 为界点，其诊断糖尿病能力较 FBG 强，而与 PG2h 相同，较 PG2h 联合 FBG 弱，如联合 FBG，其诊断能力与 PG2h 联合 FBG 相同。单纯根据 HbA_{1c} 水平可诊断为糖尿病的占 32.08%，单纯根据 FBG 可诊断为糖尿病的占 12.74% ($X^2=7.829, P=0.000$)；在末次随访进行了 OGTT 试验的 148 例中， < 70 岁的有 110 例，单纯根据 HbA_{1c} 水平可诊断为糖尿病的占 31.82%，单纯根据 PG2h 诊断为糖尿病的占 37.27% ($X^2=14.327, P=0.377$)；PG2h 联合 FBG 可诊断为糖尿病的占 42.73% (42.73% vs 31.82% $X^2=17.280, P=0.000$)，而 HbA_{1c} 联合 FBG 可诊断为糖尿病的占 37.27% (37.27% vs 42.73% $X^2=28.880, P=0.327$)。

结论：

1、HbA_{1c} 可用于糖尿病诊断，诊断切点 ≥ 70 为 6.4%， < 70 岁为 6.2%。

2、HbA_{1c}比FBG诊断糖尿病能力强，在≥70岁人群，HbA_{1c}可替代OGTT；在<70岁人群，HbA_{1c}可替代PG2h用于糖尿病的诊断。

3、根据年龄因素对HbA_{1c}分层更有利于糖尿病的检测与诊断。

关键词： HbA_{1c} 糖尿病 诊断切点

Study on HbA_{1C} as criteria for diabetes diagnosis

Master degree candidate: Wang Jiaying

Supervisor: Professor Li Danqing

Major: internal medicine

Abstract

Objective: Blood glucose is the main criteria for diabetic diagnosis up to now, but it is unstable and affected by factors. HbA_{1C} not only can reflect the level of blood glucose but also has the characteristic of stability. Hence, the aim of this study was to explore whether HbA_{1C} could be served as criteria for diabetic diagnosis and discuss the cut point for diabetic diagnosis when using HbA_{1C} as diagnostic criteria.

Methods: The subjects who performed both OGTT and HbA_{1C} measurement and met certain standard during March 2008 to January 2010 were collected at the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was set up by using FBG, PG2h and HbA_{1C} of some receivers and the cut point of HbA_{1C} corresponding to the level of blood glucose used as criteria for diabetic diagnosis could be got by analyzing the ROC curve. The other receivers diagnosed as impaired glucose regulation were followed up once every 1-3 months for measuring blood glucose to identify whether the cut point of HbA_{1C} got from the above ROC curve was suitable to be as critical point for diabetic diagnosis. During the period of follow-up, once the subject was diagnosed as diabetes according to the criteria of blood glucose, the follow-up was terminated, otherwise the follow-up were continued until to March 2010.

Results:

1. 377 subjects were collected firstly, the cut point of HbA_{1C} got from the ROC curve corresponding to blood glucose criteria for diabetic diagnosis was 6.3%, its sensitivity was 67.8% and specificity was 72.7% for diagnosing diabetes.

2. 279 followed-up subjects were collected secondedly, two groups

were divided as $HbA_{1C} \geq 6.3\%$ group and $HbA_{1C} < 6.3\%$ group, the prevalence of diabetes was 74.42% and 31.09% ($X^2 = 45.237$, $P = 0.000$) respectively according to the level of blood glucose during the follow-up period. The length of follow-up was 4.69 ± 0.39 months and 4.79 ± 0.23 months ($t = -0.249$, $P = 0.803$) respectively.

3. If $HbA_{1C} 6.3\%$ was selected as the cut point for diabetic diagnosis, the capacity of diagnosing diabetes was stronger than that using FBG, but was weaker than that using PG2h, the ability of diagnosing diabetes when HbA_{1C} combined with FBG was even still weaker than that when PG2h jointed FBG. When $HbA_{1C} 6.3\%$ and FBG were selected as criterias for diagnosing diabetes respectively, the prevalence of diabetes was 30.82% and 15.77% ($X^2=22.849$, $P=0.000$) in the 279 subjects. There were 148 cases who performed OGTT among the 279 subjects, when $HbA_{1C} 6.3\%$ and PG2h were selected as criterias for diagnosing diabetes respectively, the prevalence of diabetes was 31.08% and 40.54% ($X^2=16.861$, $P=0.000$). Combined HbA_{1C} with FBG as criteria for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 38.51%, combined PG2h with FBG as criteria, the prevalence of diabetes was 46.62%, there was statistically significant difference between them ($X^2=43.266$, $P=0.000$).

4. The 377 subjects were divided into two groups according to their age and ROC curves were set up respectively. The cut point of HbA_{1C} got from the ROC curves were 6.4% in elder than or equal to 70 years old people and 6.3% in younger than 70 years old people. The sensitivity was 66.7% and the specificity was 71.0% to the former, the sensitivity was 67.8% and the specificity was 72.7% to the latter.

5. In the elder than or equal to 70 years old people among the 279 subjects, when $HbA_{1C} 6.3\%$ and 6.4% were respectively selected as the criterias for diabetic diagnosis, the diagnostic probability of diabetes was 49.25% and 41.79% ($X^2 = 49.560$, $P = 0.000$). In the younger than 70 years old people, when $HbA_{1C} 6.3\%$ and 6.2% were respectively selected as the criterias for diabetic diagnosis, the diagnostic probability of diabetes was 25.00% and 32.08% ($X^2 = 149.674$, $P = 0.000$).

6. If $HbA_{1C} 6.4\%$ was selected as the criteria for diabetic diagnosis in the people whose age was elder than or equal to 70 years among the 279

subjects, its capacity of diagnosing diabetes was stronger than that by using FBG and same with that by using PG2h and also similar with that by combining PG2h with FBG. The capability of diagnosing diabetes when HbA_{1C} 6.4% combined with FBG was still same with that when PG2h jointed FBG. when HbA_{1C} 6.4% and FBG were respectively selected as criterias for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 41.79% and 25.37% ($X^2=20.000$, $P=0.000$) . There were 38 cases whose age were elder than or equal to 70 years old among the 148 subjects who had performed OGTT. When HbA_{1C} 6.4% and PG2h were respectively selected as criterias for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 42.11% and 50.00% ($X^2=0.432$, $P=0.743$) . When jointing PG2h with FBG was selected as criteria for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 57.89% (57.89% vs 42.11% $X^2=3.317$, $P=0.100$) ; When jointing HbA_{1C} with FBG was selected as criteria for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 47.37% (47.37% vs 57.89% $X^2=5.546$, $P=0.388$) .

If HbA_{1C} 6.2% was selected as the criteria for diabetic diagnosis in the people whose age was younger than 70 years among the 279 subjects, its capacity of diagnosing diabetes was stronger than that by using FBG and same with that by using PG2h and weaker than that by combining PG2h with FBG. The capability of diagnosing diabetes when HbA_{1C} 6.2% combined with FBG was same with that when PG2h jointed FBG. When HbA_{1C} 6.2% and FBG were respectively selected as criterias for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 32.08% and 12.74% ($X^2=7.829$, $P=0.000$) . There were 110 cases whose age was younger than 70 years old among the 148 subjects who had performed OGTT. When HbA_{1C} 6.2% and PG2h were respectively selected as criterias for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 31.82% and 37.27% ($X^2=14.327$, $P=0.377$) . When jointing PG2h with FBG was selected as criteria for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 42.73% (42.73% vs 31.82% $X^2=17.280$, $P=0.000$) . When jointing HbA_{1C} with FBG was selected as criteria for diagnosing diabetes, the prevalence of diabetes was 37.27% (37.27% vs 42.73% $X^2=28.880$, $P=0.327$) .

Conclusion:

1. HbA_{1C} could be used to diagnose diabetes, the cut point for diabetic

diagnosis was 6.4% in the people whose age was elder than or equal to 70 years and was 6.2% in the people whose age was younger than 70 years.

2. If HbA_{1C} was selected as the indicator for diabetic diagnosis, its capacity of diagnosing diabetes was stronger than that using FBG. HbA_{1C} 6.4% could be used to diagnose diabetes insteading of OGTT in the elder than or equal to 70 years old people. HbA_{1C} 6.2% could be used to diagnose diabetes insteading of PG2h in the younger than 70 years old people.

3. It would be more convenient to diagnose diabetes if HbA_{1C} was stratified as criteria for diagnosing diabetes.

Key Words: HbA_{1C} Diabetic mellitus Cut point for diagnosis

综述

糖尿病诊断标准的研究进展

王嘉影 综述 李丹清 审校

随着社会经济的发展,人们生活习惯趋于现代化,高蛋白、高脂肪、高热量食物越来越受到人们的青睐,相对劳动强度减轻,致使近些年来糖尿病患者人数不断扩大,糖尿病并发症的危害也日益严重,因此糖尿病诊断标准越来越受到人们的关注。目前血糖仍是诊断糖尿病的主要指标^[1],但血糖容易受饮食、运动、情绪等因素影响,波动大,口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT 试验)又繁琐、重复性差,而糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobinA1C, GHbA_{1C})可以反映近2-3个月血糖的总体水平,不易受客观因素干扰,稳定性好,且无需空腹及反复抽血化验,因此糖化血红蛋白如果能成为糖尿病诊断标准,将会使临床对糖尿病的检测更方便,检测结果更准确。

一、糖尿病及其诊断的变迁

糖尿病(Diabetic mellitus,DM)是由多种病因引起,由遗传基因决定的,由于体内胰岛素绝对或相对不足,导致糖、脂肪、蛋白质、水和电解质代谢紊乱的内分泌代谢障碍性疾病。长期代谢紊乱可引起多系统损害,导致各组织器官的慢性进行性病损、功能减退及衰竭,使患者生活质量下降,寿命缩短。目前治疗的主要目标是将血糖控制在正常或接近正常水平,尽可能减少或延迟各种并发症的发生^[2]。

糖尿病的危害如此之大,如何早期诊断并治疗糖尿病显得极其重要。最早以前诊断糖尿病是靠典型的症状和出现尿糖,后来发现导致糖尿病损害的基础是血糖水平升高,此后几十年来人们都使用血糖作为糖尿病诊断标准。在20世纪60-70年代,英、美等国科学家先后进行了多项大型流行病学研究,均显示葡萄糖负荷2小时血糖(2-hour plasma glucose,PG2h) $\geq 11.1\text{mmol/l}$ 的人群视网膜病变和肾脏病变的发生率明显提高,空腹血糖(Fasting blood glucose,FBG) $\geq 7.8\text{mmol/l}$ 也显示出类似的结果,因此世界卫生组织(World health organization, WHO)于1985年确定了FBG $\geq 7.8\text{mmol/l}$ 或PG2h $\geq 11.1\text{mmol/l}$ 作为糖尿病诊断标准。

自20世纪90年代起,许多大规模的临床研究均发现利用FBG $\geq 7.8\text{mmol/l}$ 与2hPG $\geq 11.1\text{mmol/l}$ 诊断糖尿病的相关性不佳,约50%糖负荷后2hPG $\geq 11.1\text{mmol/l}$ 的患者FBG $< 7.8\text{mmol/l}$,而这些患者心血管

并发症的危险性已明显增加。于是美国糖尿病协会（American diabetes association, ADA）将糖尿病诊断标准中 FBG 的诊断切点从 7.8mmol/l 下调至 7.0mmol/l，而餐后随机血糖或 OGTT2hPG \geq 11.1mmol/l 的诊断切点不变，而且不建议再做 OGTT。1999 年 WHO 正式承认这一新的诊断标准，但仍推荐测 OGTT2hPG。现全球多采用 1999 年 WHO 推荐的糖尿病诊断标准^[3]。

血糖作为糖尿病诊断标准已有近百年，大量实践及许多研究证实^[4]：FBG \geq 7.0mmol/l 并非是一项灵敏的诊断指标，OGTT 试验繁琐且重复性差，而 HbA_{1c} 可以反映近 2-3 个月平均血糖水平，比 FBG 能更早更敏感地反映血糖异常，且稳定性好，不必空腹或重复抽血，因此，目前美国和日本糖尿病协会已经建议将糖化血红蛋白（HemoglobinA_{1c}，HbA_{1c}）作为糖尿病诊断标准。

二、血糖作为糖尿病诊断标准的优势与不足

血糖作为糖尿病诊断标准虽然已有几十年的历史，曾更改下调诊断切点值，但是该诊断标准仍存在许多不足之处，现将其优势与不足之处归结如下：1 优势：（1）普及范围广，简便易行。目前上至大城市二级甲等医院，下至地方社区诊所，均可进行血糖检测；（2）经济实惠。血糖检测价格低廉，容易被人们所接受，患者依从性好。2 不足：（1）空腹血糖测定需禁食 8-12 小时，必要时还需口服 75g 葡萄糖 2 小时后再次抽血，检查耗时长，繁琐；（2）若患者在未确诊糖尿病前自行使用影响血糖的药物，会影响血糖值的准确性^[5]；（3）血糖波动较大，易受采血前空腹的时间、情绪及运动情况的影响^[6]；（4）采血后若标本放置时间过长会使得测得的血糖值偏低。

三、糖化血红蛋白

糖化血红蛋白是血液中血红蛋白 A 组分的某些特殊部位与葡萄糖分子在红细胞内发生缓慢、不可逆的非酶促反应形成的复合物。HbA_{1c} 作为糖化血红蛋白（Glycosylated hemoglobin, GHb）的一种亚型，是最具特征的成分，占据了其组分中的极大部分^[7]。其合成贯穿于红细胞平均寿命（120 天左右）的全过程，在红细胞死亡前，HbA_{1c} 的含量保持相对稳定，在红细胞平均寿命一半时段中所测得的平均血糖值与 HbA_{1c} 最吻合。HbA_{1c} 合成过程不受血糖浓度暂时波动的影响^[8]，稳定性较好，故对血糖波动较大的患者，有独特的诊断意义。

1. 糖化血红蛋白的检测及其影响因素

临床生化实验室常用的 HbA_{1c} 检测方法主要包括两大类：一类基于

HbA_{1c} 和非 HbA_{1c} 所带电荷不同，如阳离子交换层析法、等电位聚集法和电泳法；另一类基于糖化血红蛋白基团的结构不同，如亲和层析法和免疫学方法。目前阳离子交换层析法、亲和层析法和免疫学方法应用较为广泛^[6]。

离子交换高效液相色谱分析法，目前被认为是分析糖化血红蛋白的金标准^[9, 10]，是用弱酸性阳离子交换树脂在选定的低浓度洗脱液离子强度及 PH 条件下，由于血红蛋白中各组分蛋白所带电荷不同而分离。此法可以简单、快速、方便地得到准确的实验结果，且所得结果不受存在的变异型 Hb 及其衍生物和各种共存干扰物的影响。亲和层析法中应用最多的是硼酸亲和层析法，用于分离 HbA_{1c} 和非 HbA_{1c}^[11]。此法简便、快速，与其它目前已确认的分析方法相比具有良好的相关性^[6]。免疫测定法（又称乳胶凝集反应法）是利用抗原抗体直接测定糖化血红蛋白在总血红蛋白中的百分含量。此法简便、不需增加仪器，可直接用自动生化分析仪对样品进行快速测定，也可用手工的方法，在酶标仪中进行测定，是目前使用较多的方法，但此法准确性和重复性均欠缺。

综合常用的糖化血红蛋白测定方法，因为原理不同，同一标本得到的测定值也会不相同，这就涉及到一个标准化的问题^[12, 13]。而 2007 年 5 月 4 日美国糖尿病协会（ADA）、欧洲糖尿病研究协会（EASD）、IFCC 和国际糖尿病联盟（IDF）在意大利米兰举行了联席会议，与会者达成共识，发表了“HbA_{1c} 检测全球标准化的联合声明”^[14]，该声明针对 HbA_{1c} 的检测结果（包括参考系统和结果报告）和检测结果的单位作了全球标准化的统一声明。这一声明在使 HbA_{1c} 能够在全世界普及检测，用于糖尿病诊断、监测、指导治疗等方面做出了巨大的贡献。

除了上述不同测定方法需要标准化以外，糖化血红蛋白检测还受到以下因素的干扰：1、降低红细胞平均寿命的因素：HbA_{1c} 的合成贯穿于红细胞平均寿命（120 天左右）的全过程，在红细胞死亡前，HbA_{1c} 的含量保持相对稳定，故任何降低红细胞平均寿命的因素都会使糖化血红蛋白的结果偏低^[15]，如血液病患者尤其是溶血性贫血患者；2、抑制血红蛋白糖基化的因素：如维生素 C 和维生素 E；3、肾脏因素：肾小球滤过率与肾糖阈存在个体差异，肾小球滤过率越低，肾糖阈越高，HbA_{1c} 值越高^[6, 16]；4、种族因素：HbA_{1c} 存在种族差异^[17]；5、其它因素：肾病患者体内生成过多的尿素，慢性酒精中毒者体内生成乙酰醛的结合物，均可使离子交换高效液相色谱分析法测得的 HbA_{1c} 值偏高，而免疫测定法则不受干扰。Hb 珠蛋白链结构异常和合成不均匀时会导致异常 Hb 的

产生, HbC、HbE、HbS 突变点若分别发生在 B 链的 6 号和 26 号位上, 用离子交换高效液相色谱分析法和免疫法测定 HbA_{1c} 时均会有一定干扰。

2. HbA_{1c} 与血糖及糖尿病并发症的关系

糖化血红蛋白是血液中血红蛋白 A 组分的某些特殊部位与葡萄糖分子在红细胞内发生缓慢、不可逆的非酶促反应形成的复合物。合成速率与血浆中的葡萄糖浓度及持续时间直接成正比^[6], 传统认为, HbA_{1c} 水平代表过去 2-3 个月的平均血糖水平, 事实上, 在红细胞平均寿命的 120 天内最近的血糖对 HbA_{1c} 影响最大^[14, 18]。许多大规模研究均显示: HbA_{1c} 与平均血糖呈线性相关, 平均血糖每升高 95mmol/l, HbA_{1c} 就升高 1%^[19, 20], 且这种线性相关性不受年龄、性别、种族及吸烟等因素影响^[21, 22]。而平均血糖是由空腹及餐后血糖共同决定的, 空腹和餐后血糖哪一个更重要, 需要综合分析, 目前国内报道纷纭, 更多倾向于餐后血糖更重要, 也有提出餐前血糖更重要的。而 Monnier 研究^[23]显示: 在不同 HbA_{1c} 水平时, FBG 及 PG2h 对 HbA_{1c} 贡献不同, 即当 HbA_{1c} < 7.3% 时, PG2h 对 HbA_{1c} 水平影响较大; 当 HbA_{1c} 在 7.3%-8.4% 之间时, FBG 和 PG2h 对 HbA_{1c} 的贡献无差异; 当 HbA_{1c} > 8.5% 时, FBG 的作用则显得更大一些。

血液中的葡萄糖通过非酶性催化与体内 Hb 发生反应生成糖化血红蛋白, 使 Hb 失去了原有的生理功能^[24], 可以使红细胞变形能力下降, 粘度增加, 还可以使红细胞 2, 3-二磷酸甘油水平显著降低, Hb 的氧解离速度减慢, 从而导致组织缺氧, 加重血管内膜的损伤, 对机体产生不利影响^[25], 故 HbA_{1c} 与糖尿病并发症的发生有直接关系。美国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 和糖尿病控制及并发症研究 (DCCT) 证实: 糖化血红蛋白是糖尿病并发症的独立危险因素^[26]。英国流行病学调查分析了所有重要的心血管因素对冠心病发生的作用, 认为最重要的危险因子是低密度脂蛋白-C, 其次就是 HbA_{1c}^[26]。美国 Tanaka 等对几千例糖尿病患者经过 6-9 年的观察研究, 发现如 HbA_{1c} 不超过 7%, 患者不会出现糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病; 如 HbA_{1c} 在 7%-8% 之间, 并发症发生率略有上升; 超过 8% 微血管并发症的危险性就大大增加。若从预测糖尿病并发症角度, HbA_{1c} 应比血糖更适合作为糖尿病诊断标准。

3. HbA_{1c} 作为糖尿病诊断标准的提出

目前临床上糖尿病诊断标准多以血糖为主, 但空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l 并非是一项灵敏的诊断指标, 行口服葡萄糖耐量试验费事又费时^[4], 而单用 FBG 或 PG2h 诊断糖尿病差异又较大^[27, 28], 且血糖容易受饮食、运

动、情绪、采血后标本放置时间等很多因素影响，波动较大，而糖化血红蛋白可反映近 2-3 个月平均血糖水平，对并发症的预测与血糖一样准确，受其它因素影响较小，稳定性好，目前检测方法已实行标准化，且 HbA_{1c} 检测不必空腹及多次抽血，对样本储存条件要求更低。鉴于 HbA_{1c} 上述优势，早在 1997 年，专家们就曾考虑过以能反映较长期血糖水平的 HbA_{1c} 作为糖尿病诊断的新指标，但当时的检测方法还不成熟且未实行标准化，所以未推广，如今检测 HbA_{1c} 的方法已经在全球实行标准化，因此在 2009 年美国糖尿病协会会议上，有些专家建议以 HbA_{1c} 作为糖尿病诊断新标准，并提出当 HbA_{1c}≥6.5%可诊断糖尿病^[29]，但在我国其能否作为糖尿病诊断指标及诊断相关切点尚不明确。

4. HbA_{1c} 作为糖尿病诊断标准的优势与尚存的不足

美国糖尿病协会将 HbA_{1c}≥6.5%作为糖尿病诊断标准，然而这一诊断标准能否成为我国糖尿病诊断新标准，目前尚存争议，现将其优势与不足归结如下^[30]：

HbA_{1c} 作为糖尿病诊断标准的优势：

1.HbA_{1c} 能反映近 2-3 个月来平均血糖水平，并与平均血糖呈线性相关；

2.HbA_{1c} 生成缓慢，且一旦生成就不易分解，稳定性好，不受患者短时间内身体状况、饮食、用药情况和抽血时间等多种因素影响，准确率较高；

3.HbA_{1c} 是指其在总血红蛋白中的比例，较少受血红蛋白水平的影响；

4.患者行 HbA_{1c} 检测不必空腹及多次抽血，较 OGTT 试验方便；

5.HbA_{1c} 检测标本放置时间基本不影响检测结果^[31]；

6.HbA_{1c} 不受患者短暂应激状态的影响，可用于非糖尿病高血糖和糖尿病高血糖的鉴别诊断；

7.HbA_{1c} 较 FBG 判断血糖是否存在异常更敏感且特异性强^[32]。且最新的结果表明^[31]，HbA_{1c} 检测与血糖检测相比，前者误差小，对样本储存条件要求更低，对并发症的预测至少与后者一样准确。

HbA_{1c} 在中国成为糖尿病诊断新标准尚须破解的难题：

1. 诊断切点值不明^[29]：目前 HbA_{1c} 作为 2 型糖尿病诊断标准的切点还未达成共识，国际专家委员会比较倾向于 HbA_{1c} 水平为 6.5%作为诊断切点，也有人考虑到医疗保险、社会承受力等问题，认为以 7%为切点更适合，还有一部分人从早期预防并发症角度出发，认为以 6%为切点较合

适。另外，HbA_{1c}尚存在种族差异，HbA_{1c}要成为我国糖尿病诊断新标准，其切点值尚需要对我国人群进行调查研究来获得。

2. HbA_{1c}诊断糖尿病的切点是否需按年龄进行分层？HbA_{1c}水平随着年龄的增长而升高，但是变化的程度以及随年龄增高的HbA_{1c}变化对于发生并发症的影响均并不十分清楚，因此在诊断方案中暂未采用年龄特异的诊断值^[33]，目前老年糖尿病HbA_{1c}诊断标准仍与中青年相同，但是由于老年人生理的变化及代谢缓慢等多种因素影响，老年糖尿病有其特殊性，具体如下：1)、老年糖尿病患病率高：50岁及以上约3倍于总人口患病率，60-70岁为患病峰龄。这主要与老年人胰岛素分泌减少，脂肪、肌肉和肝脏存在对胰岛素抵抗，葡萄糖在周围组织的利用明显下降，加之老年人活动减少，体内脂肪增多，逐渐肥胖^[34]有关；2)、餐后血糖高更明显：根据流行病学调查资料，老年人随着年龄增长，一般餐前血糖正常，餐后血糖值偏高，是空腹血糖的4-10倍。这主要是由于老年糖尿病多为2型，表现为胰岛素分泌的第一时相缺如且分泌高峰后移，从而造成餐后高血糖，而餐前及空腹血糖较低^[35]。因此初诊的老年糖尿病患者多以餐后血糖升高而被确诊，若仅以空腹血糖确定糖尿病则大部分老年糖尿病患者将被漏诊。DECODE研究表明，餐后高血糖与动脉硬化关系密切，尤其60-80岁的老年人，餐后高血糖对总死亡率影响最大^[36]。传统的OGTT试验较繁琐，需空腹及反复抽血化验，而HbA_{1c}与餐后血糖关系更密切^[36]，能反映平均血糖水平，仅需抽血一次，且不必空腹^[39]，故更适合老年糖尿病的诊断；3)、起病隐匿，症状不明显，易漏诊，诊断时往往已存在严重糖尿病并发症：老年人由于器官老化，对口渴、排尿、饥饿及低血糖往往反应不敏感，不少老年人平时不测血糖或仅测空腹血糖，当发生如脑卒中、急性心梗、肾功能不全、失明及糖尿病足等严重糖尿病并发症就诊时，才发现存在糖尿病。

3. 敏感性和特异性不明：HbA_{1c}水平 $<6.0\%$ 且 $\geq 6.5\%$ 的人很可能发展为糖尿病，与现有标准相比，用HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ 作为诊断标准是否有足够的敏感性和特异性？HbA_{1c}水平在 $6.0\%-6.5\%$ 能否涵盖IGT和IFG这些已知的高危人群？须对不同地域大样本人群进行相关流行病学研究来确定。

4. 检测技术尚未普及且检测设备昂贵：一般认为离子交换高效液相色谱法是目前检测HbA_{1c}的金标准，但此项检查仪器价格昂贵，在基层单位难以推广。目前我国基层实验室多采用离子交换微柱层析法进行HbA_{1c}测定，步骤繁琐、耗时长，不利于临床实验室对HbA_{1c}的快速检

测。近年随着免疫检验技术发展，免疫比浊法得到广泛应用，但标准品难以溯源，直接影响了该方法的准确度。目前国内还没有统一检测 HbA_{1c} 的方法，在我国实现 HbA_{1c} 检测方法的标准化是必须解决的又一难题。

5. 受红细胞更新因素影响：在合并影响红细胞质量的疾病时，如尿毒症、缺铁性贫血、妊娠、溶血性疾病，HbA_{1c} 的值是否需要校正也待研究。

综上所述，HbA_{1c} 作为糖尿病诊断的新指标有其优势所在，但尚存在许多不足，如其测量方法各异，各实验室误差较大，在我国人群中还未找到可靠的切点等问题，所以目前我国还未成为诊断糖尿病的特异指标。但其测量方法的标准化和寻找合适切点的研究已在全球开展，且美国和日本已将 HbA_{1c} 作为糖尿病诊断新标准，相信不久的将来，HbA_{1c} 在我国也将成为筛查和诊断糖尿病的可靠指标，这需要我们诸多医学工作者的共同努力。

参考文献

1. 李铭, 刘小萍, 依靠空腹血糖及 OGTT 筛查新糖尿病人的情况及 ROC 分析, 实用医学杂志 2005; 21 (7): 688-690.
2. 林良武, 李剑民, 张传洽, 120 例糖尿病患者糖化血红蛋白检测结果及临床意义, 实用医技杂志 2008; 15 (4): 458.
3. 高志红, 糖尿病及糖调节受损的诊断标准及其变迁, 国际内分泌代谢杂志 2006; 26 (2): 141-143.
4. 徐向进, 潘长玉, 田慧, 陆菊明, WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估, 中华内分泌代谢杂志 2002; 18 (5): 357-361.
5. Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: a primary predictor of diabetes mellitus. Clin Chem 2001; 47 (7): 1157-1165.
6. 薛声能, 程桦, 糖化血红蛋白的研究进展, 国际内科学杂志 2008; 35 (10): 586-601.
7. 肖飞远, 李红, 荣秋心, 关于糖化血红蛋白检测基础与临床意义的研究进展, 标记分析免疫与临床 2005; 12 (2): 114-116.
8. Rose E, Ketchell D. Does daily monitoring of blood glucose predict hemoglobin A_{1c} levels. J Fam Pract 2003; 52: 485-490.
9. 范刚, 冯念伦, 刘春, 糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 测定的原理方法与仪器解析及临床意义, 中国医学装备 2006; 3 (4): 27-28.
10. Goldstein DE. Glycated hemoglobin estimation in the 1990 S: A review of assay methods and clinical interpretation. The Diabetes Annual 18, Marshall SM, Home PD (ed). Elsevier, Amsterdam 1994; 19-212.
11. 宫下撤夫, 常规 HbA_{1c} 测定仪用亲和梯度法检测异常血红蛋白, 日本临床检查自动化学会志 2002; 27.
12. 王剑, 张淼, 糖化血红蛋白的检测进展, 中国血液流变学杂志 2005; 15 (2): 340-341.
13. 岛健二, 糖化血红蛋白的标准化报告, 糖尿病 1994; 37: 855-864.
14. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2000; 23[Suppl 1]:S80-82.
15. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(7):1761-1773.
16. 关婕, 伊力多斯·阿合塔莫夫, 2 型糖尿病患者肾小球滤过率相关因素分析, 新疆医科大学学报 2009; 32 (10): 1453-1455.

17. Holcomb WL Jr, Mostello DJ, Legrizamon GF. African-American women have higher initial HbA_{1C} levels in diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001;24(2): 280-283.
18. Hoelzel W, Weukamp C, Jdppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A_{1C} in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden:a method-comparison study. *Clin Chem* 2004; 50 (1) :168-174.
19. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(7):1761-1773.
20. DCCT Research Group:The effect of intensive treatment of progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med* 1993;329:977-986.
21. ADA Position Statement Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:4-36.
22. David E, Goldstein MD, et al. Test of glycemia in dabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1761-1773.
23. Monnier Louis, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes Care* 2003;26:881-885.
24. 潘长玉, 金文胜, 葡萄糖调节受损, *中华内分泌代谢杂志* 2005; 21(5): 5S:5-7.
25. Singer DE, Nathan DM, Amdeson KM, et al. Association of HbA_{1C} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham heart study. *Diabetes* 1992;41:202-208.
26. 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.*BMJ* 2000; 321(7258):412-419.
27. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvarenga JC, et al. Lack of agreement between the World Health Organization Category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association on category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;21:1886-1888.
28. 李雪莉, 姜亚云, 张景玲等, WHO与美国糖尿病学会糖尿病诊断标准异同的探讨, *中华内分泌代谢杂志* 2000; 16: 87-90.
29. 常聪, 专家议 HbA_{1C}于我国之可行性, *中国医学论坛报* 2009.
30. 朱华, 周劲峰, 沈俊娅, 糖耐量减低患者糖化血红蛋白的变化及其临床意义,

- 浙江临床医学 2006; 8 (12): 1325。
31. 苏春康, 86 例患者糖化血红蛋白与血糖检测的相关性研究, 深圳中西医结合杂志 2008; 18 (5): 315-316。
 32. 赵岩, 林风武, 殷国光, 空腹血糖及糖化血红蛋白用于筛查糖耐量减退的比较性研究, 中国试验诊断学 2006; 10 (4): 389-390。
 33. 王丽娟, 纪立农, 国际专家委员会关于糖化血红蛋白检测在糖尿病诊断中的作用的报告, 中国糖尿病杂志 2009; 17 (8): 663-586。
 34. 尤传一, 老年糖尿病诊断与治疗的特殊性, 老年医学与保健 2009; 15 (2): 66-69。
 35. 王庆霞, 诺和龙治疗老年糖尿病的临床疗效观察, 西部医学 2006; 18 (3): 325。
 36. 卯木智等, 老年糖尿病诊断标准及其特点, 糖尿病天地 临床刊 2008; 2 (11): 523-527。
 37. The Action to control cardiovascular Risk in Diabetes Study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559.
 38. Duck wouth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and Vascular Complications in veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2009;360: 129-139.
 39. 刘幼硕, 老年糖尿病的诊断及治疗要点, 中华老年医学杂志 2005; 10: 798-800。

关于 HbA_{1c} 作为糖尿病诊断标准的探讨

硕士生姓名：王嘉影

指导教师：李丹清 教授

专业名称：内科学

前 言

糖尿病(Diabetes mellitus,DM)是由多种病因引起,由遗传基因决定的,由于体内胰岛素绝对或相对不足,导致糖、脂肪、蛋白质、水和电解质代谢紊乱的内分泌代谢障碍性疾病,长期代谢紊乱可引起多系统损害,导致各种糖尿病并发症的发生,如心脑血管疾病等糖尿病大血管病变,糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等糖尿病微血管病变及糖尿病周围神经病变等。其中急性心肌梗死、脑卒中等糖尿病大血管病变是2型糖尿病患者死亡的主要原因,糖尿病肾病又可引起慢性肾功能不全。近年来糖尿病发病率呈明显上升趋势,并发症的危害也日益严重。如何早期诊断和治疗糖尿病,防止并发症的发生,已成为全社会关注的问题。

目前临床上糖尿病诊断标准多以血糖为主,但空腹血糖(Fasting blood glucose,FBG) $\geq 7.0\text{mmol/l}$ 并非是一项灵敏的诊断指标,行口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT试验)费事又费时^[1],而单用FBG或服糖后2小时血糖(2-hour plasma glucose,PG2h)诊断糖尿病差异又较大^[2,3],且血糖容易受饮食、运动、情绪、采血后标本放置时间等很多因素影响,波动较大,而糖化血红蛋白(HemoglobinA_{1c},HbA_{1c})可反映近2-3个月平均血糖水平,对并发症的预测与血糖一样准确,受其它因素影响较小,稳定性好,目前检测方法已实行标准化,且HbA_{1c}检测不必空腹及多次抽血,对样本储存条件要求更低。鉴于HbA_{1c}上述优势,一些权威机构及国家提出将HbA_{1c}作为糖尿病诊断新指标,但在我国其能否作为糖尿病诊断指标及诊断相关切点尚不明确。本研究通过对受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC曲线)分析,得到与目前糖尿病血糖诊断标准相对应的HbA_{1c}切点值,并以该切点作为糖尿病诊断界点对糖调节受损者进行随访,根据其糖代谢转归情况,来验证上述HbA_{1c}界点是否合适。

材料和方法

一、材料

(一) 研究对象

收集 2008 年 3 月-2010 年 1 月期间，于大连医科大学附属二院就诊行 OGTT 试验及 HbA_{1c} 检查并符合下列标准者。

入选标准：

FPG、PG2h、HbA_{1c} 三者中按现行标准（正常：FPG<6.1mmol/l，PG2h<7.8mmol/l，HbA_{1c}≤6.0%）至少一项异常者。

排除标准：

- 1).既往有糖尿病病史；
- 2).抽血化验前 3 月内曾使用降糖药物、糖皮质激素、维生素 C 或大剂量非甾体类抗炎药；
- 3).有慢性自身免疫性疾病、结缔组织疾病、贫血、肾病及血红蛋白病；
- 4).应激状态：如急性疾病：感染（肺炎、尿路感染、脓肿、皮肤感染等）、急性脑血管病、急性心肌梗死；慢性消耗性疾病：心、肝、肾衰竭，恶性肿瘤；生活事件导致的情绪应激等；
- 5).HbA_{1c}>8%者。

(二) 仪器设备

HbA_{1c} 检测：美国 BIO-RAD 公司 D-10 糖化血红蛋白检测仪及由该公司提供的配套试剂盒；（HbA_{1c} 正常参考值：3.00%-6.00%）

血糖检测：日立 7600 生化分析仪；试剂盒由宁波美康生物科技有限公司提供。（空腹血糖参考值：3.9-6.1mmol/l）

二、方法

(一) OGTT 试验和 HbA_{1c} 检测

对来我院就诊行 FBG 检查，6.1mmol/l<FBG<7.0mmol/l 且既往无糖尿病病史者行口服 75g 葡萄糖耐量试验（OGTT 试验），于空腹及服糖后 2 小时抽血，分别检测 HbA_{1c}、FBG 及 PG2h，告知患者试验过程，征得其同意。

口服 75g 葡萄糖耐量试验（OGTT 试验）：于试验前 1-2 天与受试者取得联系，告知糖水配置方法（即 50%葡萄糖水 150ml 溶于 150ml 温水中），并嘱试验头天晚上正常家庭饮食，勿饮酒、熬夜、过度劳累，试验当天早上 8:00-9:00 开始进行口服 75g 葡萄糖耐量试验（OGTT 试验），

取空腹静脉血 2ml 检测 FBG，将事先准备好的葡萄糖水 5 分钟饮完，从喝第一口水开始计时，2 小时再采血 2ml 检测 PG2h，期间受试者不得进食或剧烈运动，可以室内轻度活动。

（二）HbA_{1c} 相关切点确定

根据受试者的 FBG、PG2h、HbA_{1c}，建立受试者工作特征曲线（ROC 曲线）。此部分受试者包括：①有 FBG、PG2h、HbA_{1c} 测定记录并可明确诊断糖尿病的初发患者；②有 FBG、PG2h、HbA_{1c} 测定记录，但未能随访者。ROC 曲线是以 HbA_{1c} 为试验变量，以血糖（FBG \geq 7.0mmol/l 或 PG2h \geq 11.1mmol/l）为标准变量而建立的，对其进行分析，得出与上述血糖切点相对应的 HbA_{1c} 切点值。同时再将该部分研究对象按年龄分组，应用上述同样方法得到不同年龄组人群其 HbA_{1c} 的切点值。

（三）对 HbA_{1c} 切点验证

对能够配合本研究并愿意接受随访的糖调节受损者进行随访，每 1-3 个月测定一次静脉血浆血糖，观察其糖代谢转归情况，期间对发展成糖尿病者停止随访，对未发展成糖尿病者继续随访至 2010 年 3 月。分别以血糖、HbA_{1c} 为诊断标准，通过糖尿病诊断率比较验证上述所得的用于糖尿病诊断的 HbA_{1c} 界点是否合适。

三、诊断标准：

糖尿病诊断标准：

1. 有典型糖尿病症状（包括多饮、多食、多尿、体重减轻）并且血糖达到下列任何一项标准者：1、任意时间血浆葡萄糖水平 \geq 11.1mmol/l (200mg/dl)；2、空腹血浆葡萄糖(FPG)水平 \geq 7.0mmol/l(126mg/dl)；3、OGTT 试验中 2hPG 水平 \geq 11.1mmol/l(200mg/dl)。

2. 无典型糖尿病症状：两次血糖测定结果达到以上标准之一者。

空腹血糖调节受损（Impaired fasting glycaemia, IFG）诊断标准：

6.1 \leq FPG $<$ 7.0mmol/l 且 PG2h $<$ 7.8mmol/l。

糖耐量异常（Impaired glucose tolerance, IGT）诊断标准：

FPG $<$ 6.1mmol/l 且 7.8 \leq PG2h $<$ 11.1mmol/l。

将空腹血糖调节受损（IFG）、糖耐量异常（IGT）统称为糖调节受损（Impaired glucose regulation, IGR）。

四、统计学分析

对符合正态分布的计量资料用 t 检验，计数资料率的比较采用卡方检验。所有数据应用 SPSS12.0 统计软件进行分析，检验标准 $\alpha=0.05$, $P < 0.05$ 有统计学意义。

结 果

一、 用于建立 ROC 曲线的受试者一般情况

2008 年 3 月-2010 年 1 月期间, 本研究收集到来我院就诊, 进行了 OGTT 试验与 HbA_{1c} 检测且可明确诊断为糖尿病的初发患者 267 例, 进行了 OGTT 试验与 HbA_{1c} 检测但未能进行随访者 110 例, 共 377 例, 该部分受试者资料用于建立受试者工作特征曲线以确定 HbA_{1c} 诊断糖尿病切点, 其一般情况详见下表 1。

表 1 受试者一般情况

	受试者	男	女
例数 (人)	377	171	206
年龄 (岁)	58.26±0.69	56.75±1.03	59.46±0.92
FBG (mmol/l)	7.03±0.05	7.04±0.08	7.02±0.06
PG2h (mmol/l)	11.70±0.18	11.54±0.27	11.82±0.23
HbA _{1c} (%)	6.38±0.03	6.33±0.05	6.41±0.04

二、 ROC 曲线的建立

1、以 HbA_{1c} 为试验变量, 血糖 (FBG≥7.0mmol/l 或 PG2h≥11.1mmol/l) 为标准变量, 对上述 377 例受试者作 ROC 曲线分析, 曲线图形见图 1。

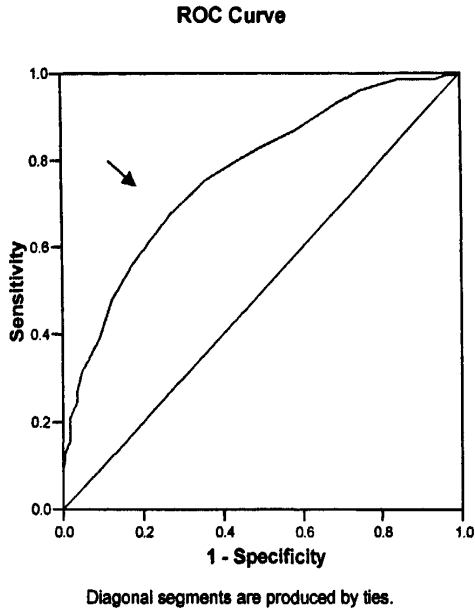


图 1 377 例受试者工作特征曲线

曲线的坐标

HbA _{1c} 切点 (%)	敏感度	1 - 特异度	尤登指数 (YI)
5.9500	.829	.494	.335
6.0500	.805	.448	.357
6.1500	.756	.360	.396
6.2500	.678	.273	.405
6.3500	.561	.174	.387
6.4500	.478	.122	.356
6.5500	.395	.093	.302
6.6500	.351	.070	.281
6.7500	.312	.047	.265
6.8500	.268	.035	.233
6.9500	.244	.035	.209

尤登指数 (Youden's index, YI) = 灵敏度 (Sensitivity, Se) + 特异度 (Specificity, Sp) - 1, 其值越大, 诊断试验的真实性越好。由上述受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析观察到, 位于该曲线最左上角 (YI

值最大)的点对应的 HbA_{1c} 值为 6.3%。

三、用于验证 HbA_{1c} 切点的受试者一般情况

2008 年 3 月-2010 年 1 月期间,收集到来我院就诊进行了 OGTT 试验与 HbA_{1c} 检测,明确诊断为糖调节受损并配合随访的受试者 279 例,该部分受试者资料用于验证由前述 ROC 曲线所确定的用于糖尿病诊断的 HbA_{1c} 切点是否合适,其一般情况见表 2。

表 2 验证 HbA_{1c} 切点的受试者一般情况

	随访者	男	女
例数(人)	279	132	147
年龄(岁)	59.52±0.73	59.27±1.14	59.74±0.93
FBG (mmol/l)	6.40±0.03	6.40±0.03	6.41±0.03
PG2h (mmol/l)	9.05±0.11	9.02±0.20	9.02±0.18
HbA _{1c} (%)	6.08±0.03	6.06±0.04	6.02±0.04

四、对 HbA_{1c} 6.3% 诊断糖尿病的评价

以 HbA_{1c}6.3%为界点,将 279 例随访者按其 HbA_{1c} 水平分为两组,即 HbA_{1c}≥6.3%组与 HbA_{1c}<6.3%组,对其进行随访,并以血糖标准确定两组糖尿病发病人数,比较两组糖尿病患病率及随访时间,结果显示:糖尿病患病率在 HbA_{1c}≥6.3%组明显高于 HbA_{1c}<6.3%组,随访时间两组相同(见表 3、表 4)。

表 3 不同糖化血红蛋白组糖尿病患病率比较

分组 HbA _{1c} (%)	总人数	糖尿病(人数)	糖尿病患病率 (%)	患病率比较	
				X ²	P
≥6.3	86	64	74.42%	45.237	0.000
<6.3	193	60	31.09%		

注: P<0.05 差异有统计学意义

表 4 不同糖化血红蛋白组随访时间比较

HbA _{1c} (%) 分组	人数	平均随访时间 (月)	两组随访时间比较	
			t	P
≥6.3	86	4.69±0.39	-0.249	0.803
<6.3	193	4.79±0.23		

注：P<0.05 差异有统计学意义

五、HbA_{1c} 与 FBG 诊断糖尿病能力比较

分别以 HbA_{1c}≥6.3%、FBG≥7.0mmol/l 作为糖尿病诊断标准，在 279 例随访者中，根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 30.82%，而根据随访后 FBG 水平可诊断糖尿病的仅为 15.77%，二者比较差异显著（见表 5）。

表 5 HbA_{1c} 与 FBG 诊断糖尿病情况比较

	诊断标准		患病率比较	
	HbA _{1c} ≥6.3%	FBG≥7.0mmol/l	X ²	P
总人数	279	279		
糖尿病人数	86	44		
患病率 (%)	30.82%	15.77%	22.849	0.000

注：P<0.05 差异有统计学意义

六、HbA_{1c} 与 PG2h 诊断糖尿病能力比较

分别以 HbA_{1c}≥6.3%、PG2h≥11.1mmol/l 作为糖尿病诊断标准，在 279 例随访者中末次随访时进行 OGTT 检测者 148 例，在该 148 例者中，根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 31.08%，而根据随访后 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 40.54%，二者比较差异显著（见表 6）。

表 6 HbA_{1c} 与 PG2h 诊断糖尿病情况比较

	诊断标准		患病率比较	
	HbA _{1c} ≥6.3%	PG2h≥11.1mmol/l	X ²	P
总人数	148	148		
糖尿病人数	46	60		
患病率 (%)	31.08%	40.54%	16.861	0.000

注：P<0.05 差异有统计学意义

七、HbA_{1c} 联合 FBG (FBG+HbA_{1c})、OGTT (FBG+PG2h) 诊断糖尿病能力比较

分别以 HbA_{1c} 联合 FBG (HbA_{1c}≥6.3%或/和 FBG≥7.0mmol/l)、OGTT (FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l) 作为糖尿病诊断标准，在上述 148 例随访者中，根据随访前 HbA_{1c} 与随访后 FBG 水平可诊断糖尿病的有 38.51%，而根据随访后 FBG 与 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 46.62%，二者比较差异显著（见表 7）。

表 7 HbA_{1c} 联合 FBG 与 OGTT 诊断糖尿病情况比较

	诊断标准		患病率比较	
	HbA _{1c} ≥6.3%或/和 FBG≥7.0mmol/l	FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l	X ²	P
总人数	148	148		
糖尿病人数	57	69		
患病率 (%)	38.51%	46.62%	43.266	0.000

注：P<0.05 差异有统计学意义

八、不同年龄组人群 ROC 曲线建立

根据年龄，将 377 例受试者分为≥70 岁和<70 岁两组，各年龄组人群以 HbA_{1c} 为试验变量，血糖 (FBG≥7.0mmol/l 或 PG2h≥11.1mmol/l) 为标准变量，分别作 ROC 曲线分析见图 2、图 3。

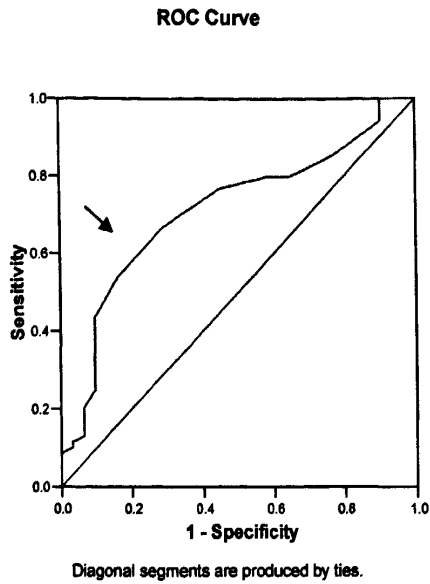


图 2 ≥ 70 岁受试者的 ROC 曲线

曲线坐标

HbA _{1c} 切点 (%)	敏感度	1 - 特异度	尤登指数 (YI)
5.9500	.826	.710	.116
6.0500	.797	.645	.152
6.1500	.797	.581	.216
6.2500	.768	.452	.316
6.3500	.667	.290	.377
6.4500	.536	.161	.375
6.5500	.435	.097	.338
6.6500	.391	.097	.294
6.7500	.333	.097	.236
6.8500	.304	.097	.207
6.9500	.246	.097	.149

由上述 ≥ 70 岁受试者的 ROC 曲线分析观察到，位于该曲线最左上角（YI 值最大）的点对应的 HbA_{1c} 切点值为 6.4%。

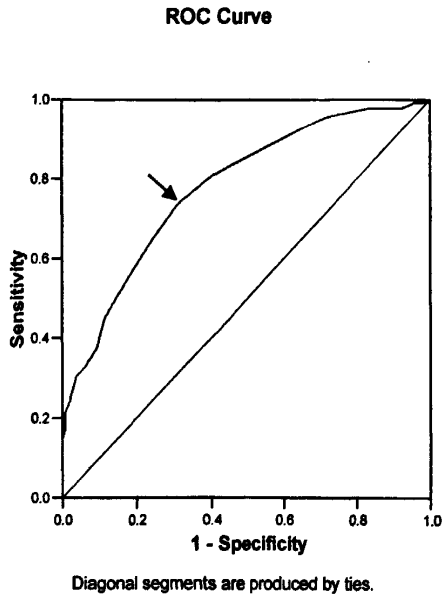


图 3 <70 岁受试者的 ROC 曲线

曲线坐标

HbA _{1c} 切点 (%)	灵敏度	1-特异度	尤登指数 (YI)
5.9500	.831	.447	.384
6.0500	.809	.404	.405
6.1500	.735	.312	.423
6.2500	.632	.234	.398
6.3500	.507	.149	.358
6.4500	.449	.113	.336
6.5500	.375	.092	.283
6.6500	.331	.064	.267
6.7500	.301	.035	.266
6.8500	.250	.021	.229
6.9500	.243	.021	.222

由上述<70岁受试者的ROC曲线分析观察到，位于该曲线最左上角（YI值最大）的点对应的HbA_{1c}切点值为6.2%。

九、关于 HbA_{1c} 切点分层问题

如将 279 例随访者根据年龄分成≥70 岁和<70 岁两组，分别以该年龄组人群 HbA_{1c} 切点及总人群 HbA_{1c} 切点作为糖尿病诊断界点，比较二者诊断糖尿病患病率情况，结果如表 8 所示：在≥70 岁组中，以 HbA_{1c} 6.3% 作为糖尿病诊断切点，糖尿病诊断率为 49.25%，以 HbA_{1c} 6.4% 作为糖尿病诊断切点，糖尿病诊断率为 41.79%，二者比较，差异显著；在<70 岁组中，以 HbA_{1c} 6.3% 作为糖尿病诊断切点，糖尿病诊断率为 25.00%，以 HbA_{1c} 6.2% 作为糖尿病诊断切点，糖尿病诊断率为 32.08%，二者比较差异显著。

表 8 不同年龄组不同切点 HbA_{1c} 诊断糖尿病情况比较

年龄分组	HbA _{1c} 切点 (%)	总人数	糖尿病 (人数)	诊断率 (%)	诊断率比较	
					X ²	P
≥70 岁	6.3	67	33	49.25%	49.560	0.000
	6.4	67	28	41.79%		
<70 岁	6.3	212	53	25.00%	149.647	0.000
	6.2	212	68	32.08%		

注：P<0.05 差异有统计学意义

十、年龄分层后 HbA_{1c} 与 FBG 诊断糖尿病能力比较

在≥70 岁的随访者中，分别以 HbA_{1c}≥6.4%、FBG≥7.0mmol/l 作为糖尿病诊断标准，根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 41.79%，而根据随访后 FBG 可诊断糖尿病的为 25.37%，二者比较存在明显统计学差异；在其中<70 岁随访者中，分别以 HbA_{1c}≥6.2%、FBG≥7.0mmol/l 作为糖尿病诊断标准，根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 32.08%，而根据随访后 FBG 可诊断糖尿病的为 12.74%二者比较存在明显统计学差异（见表 9）。

表 9 年龄分层后 HbA_{1c} 与 FBG 诊断糖尿病情况比较

	年龄分组			
	≥70 岁		<70 岁	
诊断标准	HbA _{1c} ≥6.4%	FBG ≥7.0mmol/l	HbA _{1c} ≥6.2%	FBG ≥7.0mmol/l
总人数	67	67	212	212
糖尿病人数	28	17	68	27
患病率 (%)	41.79%	25.37%	32.08%	12.74%
患病率比较	X ² =20.200, P=0.000		X ² =7.829, P=0.000	

注: P<0.05 差异有统计学意义

十一、年龄分层后 HbA_{1c} 与 PG2h 诊断糖尿病能力比较

在末次随访时进行 OGTT 检测者 148 例, 在 ≥70 岁者中, 分别以 HbA_{1c}≥6.4%、PG2h≥11.1mmol/l 作为糖尿病诊断标准, 根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 42.11%, 而根据随访后 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 50.00%, 二者无统计学差异; 在 <70 岁者中, 分别以 HbA_{1c}≥6.2%、PG2h≥11.1mmol/l 作为糖尿病诊断标准, 根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 31.82%, 而根据随访后 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 37.27%, 二者比较亦无明显统计学差异 (见表 10)。

表 10 年龄分层后 HbA_{1c} 与 PG2h 诊断糖尿病情况比较

	年龄分组			
	≥70 岁		<70 岁	
诊断标准	HbA _{1c} ≥6.4%	PG2h ≥11.1mmol/l	HbA _{1c} ≥6.2%	PG2h ≥11.1mmol/l
总人数	38	38	110	110
糖尿病人数	16	19	35	41
患病率 (%)	42.11	50.00	31.82	37.27
患病率比较	X ² =0.432, P=0.743		X ² =14.372, P=0.377	

注: P<0.05 差异有统计学意义

十二、年龄分层后 HbA_{1c} 与 OGTT (FBG+PG2h) 诊断糖尿病能力比较

上述 148 例受试者, 在≥70 岁者中, 分别以 HbA_{1c}≥6.4%、OGTT (FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l) 作为糖尿病诊断标准, 根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 42.11%, 而根据随访后 FBG 与 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 57.89%, 二者无统计学差异; 在<70 岁者中, 分别以 HbA_{1c}≥6.2%、OGTT (FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l) 作为糖尿病诊断标准, 根据随访前 HbA_{1c} 水平可诊断糖尿病的有 31.82%, 而根据随访后 FBG 与 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 42.73%, 二者有明显统计学差异 (见表 11)。

表 11 年龄分层后 HbA_{1c} 与 OGTT 诊断糖尿病情况比较

	年龄分组			
	≥70 岁		<70 岁	
诊断标准	HbA _{1c} ≥6.4%	血糖	HbA _{1c} ≥6.2%	血糖
总人数	38	38	110	110
糖尿病人数	16	22	35	47
患病率 (%)	42.11%	57.89%	31.82%	42.73%
患病率比较	X ² =3.317, P=0.100		X ² =17.280, P=0.000	

注: 血糖: FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l

P<0.05 差异有统计学意义

十三、年龄分层后 HbA_{1c} 联合 FBG (FBG+HbA_{1c})、OGTT (FBG+PG2h) 诊断糖尿病能力比较

上述 148 例受试者, 在≥70 岁者中, 分别以 HbA_{1c} 联合 FBG (HbA_{1c}≥6.4%或/和 FBG≥7.0mmol/l)、OGTT (FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l) 作为糖尿病诊断标准, 根据随访前 HbA_{1c} 与随访后 FBG 水平可诊断糖尿病的有 47.37%, 而根据随访后 FBG 与 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 57.89%, 二者无统计学差异; 在<70 岁者中, 分别以 HbA_{1c} 联合 FBG (HbA_{1c}≥6.2% 或 / 和 FBG≥7.0mmol/l)、OGTT (FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l) 作为糖尿病诊断标准, 根据随访前 HbA_{1c} 与随访后 FBG 水平可诊断糖尿病的有 37.27%, 而根据随访后 FBG 与 PG2h 水平可诊断糖尿病的为 42.73%, 二者无统计学差异 (见表 12)。

表 12 年龄分层后 HbA_{1c} 联合 FBG 与 OGTT 诊断糖尿病情况比较

	年龄分组			
	≥70 岁		<70 岁	
诊断标准	HbA _{1c} ≥6.4% 或/和 FBG≥7.0mmol/l	FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l	HbA _{1c} ≥6.2% 或 FBG≥7.0mmol/l	FBG≥7.0mmol/l 或/和 PG2h≥11.1mmol/l
总人数	38	38	110	110
糖尿病人数	18	22	41	47
患病率 (%)	47.37%	57.89%	37.27%	42.73%
患病率比较	X ² =5.546, P=0.388		X ² =28.880, P=0.327	

注：P<0.05 差异有统计学意义

讨 论

(一) 糖化血红蛋白在糖尿病诊断中的相关切点

血糖作为糖尿病诊断标准已有近百年的历史，但大量实践及很多研究发现：FPG≥7.0mmol/l 并非是一项灵敏的诊断指标，OGTT 试验费事又费时^[1]，且单用 FPG 或 PG2h 诊断糖尿病差异较大^[2-3]；而 HbA_{1c} 能反映近 2-3 个月平均血糖水平，稳定性好，不受空腹、药物、应激等众多因素影响，并且其检测技术已进行了国际标准化，如 HbA_{1c} 能作为糖尿病诊断指标，将更有利于糖尿病的筛查和诊断。本研究通过绘制 ROC 曲线，得到用以糖尿病诊断的 HbA_{1c} 切点值为 6.3%，与纪立农的报道^[4]：用于糖尿病诊断的 HbA_{1c} 切点值为 6.2% 基本一致。而 2009 年美国糖尿病学会 (American diabetes association, ADA) 提出用以糖尿病诊断的 HbA_{1c} 切点值为 6.5%^[5]。本研究结果与之存在差异，分析可能原因如下：1、ADA 将 HbA_{1c} 6.5% 定为糖尿病的诊断切点，是根据 HbA_{1c} 与糖尿病特异的微血管并发症 (糖尿病视网膜病变) 关系得出的，即：在糖化血红蛋白 ≥6.5% 的人群，其糖尿病视网膜病变患病率较糖化血红蛋白 <6.5% 的人群显著增加^[5]，而本研究是根据 HbA_{1c} 与血糖关系得出诊断糖尿病的 HbA_{1c} 切点，因此二者可能存在差异。2、有研究显示^[6]：在糖化血红蛋白 ≥6.2% 时，心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD) 危险性至少增加 2.2 倍，而心血管疾病又是导致 2 型糖尿病患者死亡的首要原因，如将 HbA_{1c} 诊断切点定为 6.5% 就不能及早地反映糖尿病大血

管病变情况，故从糖尿病大血管病变角度来考虑，应将 HbA_{1c} 诊断切点下调至 6.2%左右，而这一切点恰与本研究结果相近。3、将 HbA_{1c} 诊断切点定为 6.5%更加强调的是其诊断的特异性，可能更多考虑到医疗保险、社会承受力等问题。4、HbA_{1c} 6.5%作为糖尿病的诊断切点是通过埃及人、Pima 印第安人及美国人群研究得出的，与本研究人群种族不同，而糖化血红蛋白是存在种族差异的^[7]。由于本研究受试者数量有限，要确定符合我国诊断糖尿病的 HbA_{1c} 切点还需进一步扩大样本量。

（二）关于 HbA_{1c} 诊断界点分层问题

很多研究认为，血糖与并发症的关系不受年龄影响，因此目前老年糖尿病诊断标准与青年人无差异^[8、9]。但在老年人，一方面，随着年龄增长，胰岛素分泌能力减退，身体活动量下降，肌肉总量减少，内脏脂肪含量增加等导致老年人血糖值偏高^[10]；另一方面，老年人肾小球滤过率下降，肾糖阈值高，肾脏排泄糖的能力下降，也可使老年人血糖值偏高，而 HbA_{1c} 合成速率与血浆中的葡萄糖浓度及持续时间直接成正比^[11]，且肾小球滤过率下降也会使 HbA_{1c} 的排泄减少^[12]，故老年人 HbA_{1c} 值也应偏高。

本研究通过对≥70岁和<70岁的受试者分别建立 ROC 曲线，可见：在≥70岁组，曲线最左上角（YI 值最大）的点对应的 HbA_{1c} 切点值为 6.4%，在<70岁组，曲线最左上角（YI 值最大）的点对应的 HbA_{1c} 切点值为 6.2%。在后续随访的受试者中，≥70岁人群，如分别以 HbA_{1c}6.3%、6.4%为诊断界点，二者诊断糖尿病能力存在统计学差异；<70岁人群，如分别以 HbA_{1c} 6.3%、6.2%作为糖尿病诊断界点，二者诊断糖尿病能力亦存在统计学差异。这是否意味着 HbA_{1c} 诊断切点应根据年龄因素来进行分层考虑。

如以上述不同 HbA_{1c} 切点作为糖尿病诊断界点，比较 HbA_{1c} 与血糖诊断糖尿病能力，就会发现：不论分层与否，HbA_{1c} 诊断糖尿病能力均比 FBG 强；而 HbA_{1c} 与 PG2h 诊断糖尿病能力在分层前后却存在明显变化，即：分层前 HbA_{1c} 诊断糖尿病能力较 PG2h 诊断能力弱，如 HbA_{1c} 联合 FBG 其诊断能力也较 OGTT 诊断能力弱；分层后 HbA_{1c} 与 PG2h 诊断能力相同，在≥70岁人群，HbA_{1c} 诊断能力可与 OGTT 诊断能力相媲美，而在<70岁人群，HbA_{1c} 诊断能力却较 OGTT 诊断能力弱，如 HbA_{1c} 联合 FBG 其诊断能力就与 OGTT 诊断能力相同。这表明 HbA_{1c} 诊断能力在分层后较分层前明显增强，可用于代替 PG2h，对于≥70岁人群可用于

替代 OGTT, 对于 <70 岁人群, 如与 FBG 联合则可用于替代 OGTT, 使临床检测更为方便。此外, 大规模的循证医学研究表明: 老年糖尿病过于积极的降糖会增加患者的死亡率^[13, 14], 故从控制目标上来讲, 老年糖尿病与年轻糖尿病应该不同; 从 HbA_{1c} 本身上来说, 老年人体内水平就较年轻人增高, 因此, 我们认为用于糖尿病诊断的 HbA_{1c} 切点应根据年龄因素进行分层考虑。

老年糖尿病餐后血糖升高更明显, 是空腹血糖的 4-10 倍。日本和韩国的饮食习惯与我国相似, 他们的研究显示: 老年人 2hPG 水平与年龄呈线性相关^[15], 年龄越大 2hPG 水平越高。这主要是由于老年糖尿病多为 2 型, 表现为胰岛素分泌的第一时相缺如且分泌高峰后移, 从而造成餐后高血糖, 而餐前及空腹血糖较低^[16]。本研究得出: 在老年随访者中, 分别以 HbA_{1c}、FBG 作为糖尿病诊断标准, 前者较后者诊断糖尿病能力明显提高, 而分别以 HbA_{1c}、PG2h 作为糖尿病诊断标准, 二者诊断糖尿病能力相同, 而在 <70 岁人群, 单纯 HbA_{1c} 诊断能力较 OGTT 诊断能力弱, 联合 FBG 后诊断能力才与 OGTT 诊断能力相同, 而在 ≥70 岁人群, 单纯 HbA_{1c} 诊断能力就可与 OGTT 诊断能力相近, 而联合 FBG 后诊断能力无进一步提高, 这进一步说明老年糖尿病人以餐后血糖增高为主。餐后血糖增高明显的这一特点使得大部分老年糖尿病患者初诊时若仅测空腹血糖将被漏诊, 从而使他们失去早期诊断早期干预的机会, 大大增加糖尿病并发症的发病率。传统的 OGTT 试验需空腹及反复抽血化验, 较繁琐, 而 HbA_{1c} 能反映平均血糖水平, 仅需抽血一次, 且不必空腹^[17], 尤其是在老年人中 (≥70 岁), 单独 HbA_{1c} 可以替代 OGTT (FBG+PG2h) 用于糖尿病诊断, 使诊断简单的同时老年糖尿病漏诊减少。

(三) HbA_{1c} 与糖尿病并发症的关系

近 10 余年已有众多研究表明: HbA_{1c} 水平与糖尿病并发症有关^[18]。机理为: 血浆中的葡萄糖通过非酶性催化与体内血红蛋白发生反应生成 HbA_{1c}, 使 Hb 失去了原有的生理功能^[19], 从而使红细胞粘度增加, 变形能力下降, 还可以使红细胞 2, 3-二磷酸甘油水平显著降低, 血红蛋白的氧解离速度减慢, 从而导致组织缺氧, 加重血管内膜的损伤, 对机体产生不利影响^[20]。本研究通过绘制 ROC 曲线得到与目前糖尿病血糖诊断标准相对应的 HbA_{1c} 的切点值为 6.3%, 与文献报道^[6]: HbA_{1c} 与 DR 之间相关的切点值为 6.2%-6.3% 基本一致。目前血糖诊断糖尿病的标准就是根据人群视网膜病变和肾脏病变发生率多少来确定的^[6], 几经修改并下调 FBG 诊断切点至目前的 7.0mmol/l, 即使如此, 仍有很多糖尿病患

者被漏诊，因此，我们不能简单地认为用于诊断的 FBG 值设定的过高，而是因为没有一个更好的诊断方法来发现那些漏诊的患者。如果我们可以接受血糖作为糖尿病的诊断指标，那么能反映平均血糖水平，具有很好稳定性，与糖尿病并发症关系更密切的糖化血红蛋白则比血糖能更好的诊断糖尿病^[21]。本研究仅根据 HbA_{1c} 与血糖关系得到其诊断糖尿病的切点，其与并发症的关系尚需进一步验证。

结 论

1. HbA_{1c} 可用于糖尿病诊断，诊断切点 ≥ 70 岁 6.4%， < 70 岁 6.2%
2. HbA_{1c} 比 FBG 诊断糖尿病能力强，在 ≥ 70 岁人群，HbA_{1c} 可替代 OGTT 用于糖尿病的诊断；在 < 70 岁人群，HbA_{1c} 可替代 PG2h。
3. 根据年龄因素对 HbA_{1c} 分层更有利于糖尿病的检测与诊断。

参考文献

1. 徐向进, 潘长玉, 田慧, 陆菊明, WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估, 中华内分泌代谢杂志 2002; 18(5): 357-361.
2. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvarenga JC, et al. Lack of agreement between the World Health Organization Category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association on category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;21:1886-1888.
3. 李雪莉, 姜亚云, 张景玲等, WHO 与美国糖尿病学会糖尿病诊断标准异同的探讨, 中华内分泌代谢杂志 2000; 16: 87-90.
4. 周翔海, 纪立农, 空腹血糖和糖化血红蛋白用于筛查糖尿病的研究, 中华糖尿病杂志 2005; 13(3): 203-205.
5. 常聪, 专家议 HbA_{1c} 于我国之可行性, 中国医学论坛报 2009.
6. 高志红, 糖尿病及糖调节受损的诊断标准及变迁, 国际内分泌代谢杂志 2006; 26(2): 141-144.
7. Holcomb WL Jr, Mostello DJ, Legrizamon GF. African-American women have higher initial HbA_{1c} levels in diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001;24(2):280-283.
8. 邹大进, 吴鸿, 老年糖尿病与代谢综合征, 老年医学与保健 2009; 15(2):69-71.
9. 卯木智等, 老年糖尿病诊断标准及其特点, 糖尿病天地临床刊 2008; 2(11): 523-527.
10. 尤传一, 老年糖尿病诊断与治疗的特殊性, 老年医学与保健 2009; 15(2): 66-69.
11. 薛声能, 程桦, 糖化血红蛋白的研究进展, 国际内科学杂志 2008; 35(10): 586-601.
12. 关婕, 伊力多斯·阿合塔莫夫, 2 型糖尿病患者肾小球滤过率相关因素分析, 新疆医科大学学报 2009; 32(10): 1453-1455.
13. The Action to control cardiovascular Risk in Diabetes Study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
14. Duck worth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and Vascular Complications in veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
15. Tominaga M. Diabetes mellitus and HbA_{1c}. *Rinsho Byori* 2003;51(6):586-591.
16. 王庆霞, 诺和龙治疗老年糖尿病的临床疗效观察, 西部医学 2006; 18(3): 325.
17. 刘幼硕, 老年糖尿病的诊断及治疗要点, 中华老年医学杂志 2005; 10: 798-800.

18. Mayer B, Davidson MD. How do we diagnose diabetes and measure blood glucose control? *Diabetes spectrum* 2001;14:67-71.
19. 潘长玉, 金文胜, 葡萄糖调节受损, *中华内分泌代谢杂志* 2005; 21(5): 5S:5-7.
20. Singer DE, Nathan DM, Amdeson KM, et al. Association of HbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham heart study. *Diabetes* 1992;41:202-208.
21. Chibber R, Molinatti PA, Rosatto N, et al. Toxic action of advanced glycation end products on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells:relevance to diabetic retinopathy, *Diabetologia* 1997;40:156-158.

致 谢

首先，我要感谢我的导师李丹清教授，三年来在学业上给予我的悉心教导，在生活上给予的无微不至的关怀和爱护。导师严谨的科研作风，一丝不苟、实事求是的工作态度是我一生学习的榜样！

深深感谢大连医科大学附属二院内科的全体医护人员，感谢他们在我工作和学习中的悉心指导和热忱帮助。

特别感谢在课题进行中给予我支持和帮助的临床各科室老师及我的同窗们。

最后由衷的感谢一直支持我学业的家人！