

· 综述 ·

血糖波动与糖尿病神经病变的关系

孙晶 邵加庆

【摘要】 血糖波动是糖尿病慢性并发症的独立危险因素,糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症,由于具有较高的发病率、致残率和死亡率而一直备受关注。近年来有研究证实,血糖波动与糖尿病神经病变关系密切。血糖波动主要通过激活氧化应激、损伤血管内皮功能以及促发炎症反应等一系列病理生理过程诱导糖尿病神经病变的发生。

【关键词】 血糖波动;糖尿病神经病变;糖尿病

基金项目:国家自然科学基金(81471018,81774134);江苏省自然科学基金(BK20171331)

Relationship between glycemic variability and diabetic neuropathy Sun Jing, Shao Jiaqing. Department of Endocrinology, Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaq@hotmail.com

【Abstract】 Glycemic variability is an independent risk factor for diabetic complications, diabetic neuropathy is the most common chronic complications of diabetes, which has been paid much attention to due to its high incidence, disability rate and mortality. In recent years, studies have confirmed that glycemic variability was closely related to diabetic neuropathy. Glycemic variability induces diabetic neuropathy mainly through a series of pathophysiological processes such as activating oxidative stress, damaging vascular endothelial function and promoting inflammatory reaction.

【Key words】 Glycemic variability; Diabetic neuropathy; Diabetes mellitus

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471018,81774134); Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China(BK20171331)

血糖波动在糖尿病及其慢性并发症发生、发展中的影响不容忽视,且作用独立于HbA1c而存在,是氧化应激、血管内皮损伤、炎症反应等一系列病理生理改变的重要促发因素^[1]。糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症,可累及中枢及周围神经,以后者常见,因其较高的发病率、致残率和死亡率,极大地影响了患者的生活质量。糖尿病神经病变的发病机制十分复杂,目前主要认为与氧化应激的过度激活、血管内皮功能障碍导致的缺氧性损伤以及炎症反应等病理生理改变有关^[2]。目前血糖波动已被确定为糖尿病慢性并发症的潜在危险因素,然而血糖波动对糖尿病神经病变的影响还未被系统地探讨。因此,探究血糖波动与糖尿病神经病变的关系对阻止或延缓其发生、发展具有重要意义,

本文将对相关的研究进行综述。

1 血糖波动与糖尿病周围神经病变(DPN)

糖尿病神经病变主要累及中枢及周围神经,以后者常见。DPN是一组以感觉、运动异常和自主神经症状为主要临床表现的神经病变,按不同的临床表现主要分为远端对称性多发性神经病变(DSPN)和自主神经病变(AN)。前者常表现为退行性多发性神经病变和远端对称性感缺失,20%~30%的患者也可能经历神经性疼痛,后者主要表现为心血管自主神经功能障碍、交感和副交感神经功能障碍等^[3]。由于DPN致残率和死亡率高,还可并发如睡眠障碍、抑郁、焦虑等情感障碍,大大影响了患者的生活质量和疾病预后。大量研究显示,DPN的危险因素主要包括年龄、社会经济地位、不良的生活习惯(吸烟、饮酒、足部卫生不良等)、体重指数、糖尿病病程、HbA1c、空腹血糖、脂代谢异常以及胰岛功能等^[4]。血糖波动也被认为是DPN的独立危险因素,因此近年来血糖波动与DPN的关系受到越来越多

的关注。

1.1 血糖波动与 DSPN DSPN 是糖尿病神经病变最常见的形式,约占糖尿病神经病变的 75%,20% 的 1 型糖尿病(T1DM)在发病 20 年后可能罹患 DSPN,DSPN 也影响至少 10%~15% 新诊 2 型糖尿病(T2DM)患者,10 年后则会达到 50%^[5]。DSPN 与糖尿病多种严重并发症(如溃疡和感染)相关,甚至可导致下肢截肢,并且随着损伤进展会出现疼痛和(或)感觉的逐渐丧失,降低患者平衡感和温热辨别力,增加患者跌倒或烧伤风险,影响患者日常功能。然而,目前针对血糖波动对 DSPN 影响的研究很少被报道,对 DSPN 高发人群——T2DM 患者的相关研究尤其少见。Xu 等^[6]招募了 90 例 HbA1c 控制良好的 T2DM 患者(HbA1c < 7%),以其中 45 例 DPN 患者(DPN 组)为研究对象,另外 45 例无 DPN 者为对照组,所有患者均使用持续血糖监测系统(CGMS)监测 72 h,用血糖标准差(SD)、日间血糖平均绝对差(MODD)和平均血糖波动幅度(MAGE)评估血糖波动。结果发现,DPN 组相比于对照组有较高的 SD、MODD 和 MAGE(P 均 < 0.05)。单因素分析显示,DPN 与 SD($OR=2.95$,95% CI : 1.55~5.61, $P=0.001$)、MODD($OR=4.38$,95% CI : 1.48~12.93, $P=0.008$)、MAGE($OR=2.18$,95% CI : 1.47~3.24, $P<0.001$)密切相关。多因素 logistic 回归分析显示,MAGE($OR=2.05$,95% CI : 1.36~3.09, $P=0.001$)与 DPN 关系密切,因此认为,血糖波动是 HbA1c 控制良好的 T2DM 患者并发 DPN 的独立危险因素。

Kwai 等^[7]对 17 例 T1DM 患者使用 CGMS 评估血糖波动,用神经兴奋性技术评估神经轴突电压门控离子通道的功能。结果发现,MAGE 与各项轴突功能,包括兴奋性($r=0.54$)、S2 调节($r=-0.76$)、电流阈值最小斜率($r=0.71$)、力持续时间常量($r=0.66$)以及潜伏期($r=0.65$, $P<0.05$)均有联系,从而认为血糖波动可能是 T1DM 轴突功能障碍以及 DSPN 发展过程中的促发因素。Bragd 等^[8]从 442 例持续门诊就诊的 T1DM 患者中随机选取 100 例,进行长达 11 年的随访研究,用自我血糖监测(SMBG)计算得出的 SD 对血糖波动进行评估,并随访记录微血管和大血管并发症的发生和进展情况。结果发现,SD 是 DPN 患病率的重要预测因子($P=0.03$),同时,SD 也是低血糖昏迷的重要预测因子($P=0.001$)。因此,血糖波动可能对 T1DM 患

者 DPN 的发展起重要影响,神经系统尤其易受血糖波动的影响。然而,另外一项针对 32 例 T1DM 患者的横断面研究却发现,由 SMBG 评估的血糖波动与振动觉阈值(VPT)受损之间并无联系。此外,该研究还发现 VPT 与 SD 有关($r=0.51$, $P=0.0026$)^[9]。但也有研究得出完全相反的结论,Virk 等^[10]对 1 706 例青少年 T1DM 患者(年龄 12~20 岁,糖尿病病程至少 5 年)进行了一项前瞻性、队列研究,用 HbA1c 的 SD(SD-HbA1c)衡量血糖波动,用温度和 VPT 测试衡量 DSPN,多变量分析发现 SD-HbA1c 与 DSPN 无关。另外,Siegelaar 等^[11]通过对糖尿病控制与并发症试验的数据分析也发现,血糖波动并非是 T1DM 患者外周和自主神经病变的危险因素。

除此以外,痛性糖尿病神经病变(PDN)也是 DSPN 的一种重要的表现形式,累及 20%~30% 的 DSPN 患者,常表现为远端肢体自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉异常(如烧灼感、蚁走感或针刺感)等,夜间症状加重,可伴有睡眠障碍、抑郁、焦虑等情感障碍,严重影响患者的生活质量^[3]。Oyibo 等^[12]就血糖波动对 PDN 的影响进行相关研究,选取 20 例 DPN 患者(10 例伴有疼痛症状,10 例无症状),进行为期 3 d 的 CGM,每天对有症状的患者进行疼痛评分。研究发现,有症状组相比无症状组有更高的平均血糖值[(12.1±2.9)mmol/L 比 (9.3±1.9)mmol/L, $P=0.02$],更大的 M 值(68.4 比 31.1, $P=0.02$)和更大的血糖波动(13 比 10, $P<0.01$)。然而,两组间的 MAGE 差异却无统计学意义,血糖波动的次数与疼痛组疼痛发作次数之间也无相关性。因此他们认为与无症状患者相比,PDN 患者的血糖波动更大、糖尿病控制更差。

1.2 血糖波动与 AN 心血管自主神经病变(CAN)由于可增加心血管事件和心血管死亡风险而尤为受到关注。CAN 的发病率在新诊 T1DM 中较低,但随着病程进展迅速升高,20 年后可达 30%,CAN 在 T2DM 中的发病率可在起病 15 年后达到 60%^[5]。关于血糖波动是否对 CAN 有直接且显著的影响,不同研究结论并不统一。

Xu 等^[13]进行了一项包括 90 例初诊 T2DM 患者和 37 名正常糖耐量受试者的病例对照研究,发现 CAN 阳性组的 MAGE 比阴性组明显升高[(5.27±1.99)mmol/L 比 (4.04±1.39)mmol/L, $P=0.001$],在 logistic 回归分析中,MAGE 是 CAN 的危险因素($OR=1.73$,95% CI : 1.01~2.73, $P=0.018$)。

MAGE 可能成为 CAN 的重要标志性指标。然而, Jun 等^[14]对 110 例 T2DM 患者进行为期 3 d 的 CGM,用 SD、变异系数和 MAGE 来衡量短期血糖波动,用 SD-HbA1c、调整后的 SD 和连续超过 2 年的 HbA1c 的变异系数衡量长期血糖波动,CAN 的严重性由 5 种自主神经功能测试的总分来评价。单因素分析中,CAN 患者($n=47, 42.7\%$)CGM 的参数 SD、变异系数和 HbA1c 变异性的所有参数均显著高于未患 CAN 者。在多变量分析中,CGM 参数中仅变异系数($OR=1.07, 95\% CI: 1.01 \sim 1.13, P=0.033$)与 CAN 独立相关,SD 或 MAGE 均不与 CAN 独立相关。HbA1c 变异性的所有参数包括 SD-HbA1c ($OR=12.10, 95\% CI: 2.29 \sim 63.94, P=0.003$)、调整后的 SD ($OR=17.02, 95\% CI: 2.66 \sim 108.86, P=0.003$)以及变异系数-HbA1c ($OR=24.00, 95\% CI: 3.09 \sim 186.48, P=0.002$)均与 CAN 显著相关。因此他们认为,长期血糖波动可导致患者 CAN 的风险增加,而短期血糖波动对 CAN 的影响尚不明确。Kalopita 等^[15]招募了 50 例 T2DM 患者[包括 29 例男性,平均年龄(58.4 ± 9.9)岁,中位病程 5.5 年],口服降糖药物治疗的同时进行连续 24 h 心电记录和 CGM。研究发现,心率变异的总功率与平均组织间质血糖的 SD、全天($r=-0.29, P=0.052; r=0.30, P=0.047$)以及夜间($r=-0.29, P=0.047; r=-0.31, P=0.03$)记录血糖的 M 值呈负相关。大多数心率变异时域指标与 SD 和 M 值显著相关,且相关性在夜间更为显著,而心率变异参数和 MAGE 之间没有显著的相关性。他们认为心率变异与 T2DM 患者血糖波动呈负相关,且认为这可能是血糖波动和自主神经功能损害之间因果关系的标志。

Jaiswal 等^[16]选取 44 例 T1DM 患者[平均年龄(34 ± 13)岁,40%为男性,平均糖尿病病程(13 ± 6)年,平均 HbA1c(8.0 ± 1.2)%,均无心血管病变、血脂异常或高血压等疾病]对血糖波动、反应性低血糖、应激与 CAN 的关系进行探究。通过为期 5 d 的 CGM 获得血糖波动、反应性低血糖、应激指标[低血糖指数(LBGI)和低血糖曲线下面积(AUC)],用标准化的心血管反射测试和心率变异评估 CAN。研究发现,LBGI 和低血糖 AUC 均与心率变异低频功率($r=-0.47, P=0.002; r=-0.43, P=0.005$)以及高频功率($r=-0.37, P=0.018; r=-0.38, P=0.015$)呈显著负相关,且在调整 HbA1c 后仍存在负相关性。这些试验数据表明,血糖波动导致的

低血糖应激与心率变异减少相关,血糖波动可能导致 T1DM 患者的 CAN。Iwasaki 等^[17]对 31 例住院 T1DM 患者进行了相关研究,使用 CGM 对白天和夜间血糖波动分别进行评估,用 R-R 间期变异系数(CVR-R)作为评估心脏交感-迷走神经张力及平衡性的指标。结果发现,CVR-R 与全天血糖的 SD ($r=-0.50, P=0.007$)、MAGE ($r=-0.47, P=0.011$)、M 值($r=-0.38, P=0.048$)以及 MODD($r=-0.59, P=0.001$)均呈显著负相关。CVR-R 也与夜间血糖的 SD($r=-0.59, P=0.001$)、MAGE($r=-0.47, P=0.011$)、M 值($r=-0.53, P=0.004$)以及 MODD($r=-0.65, P=0.0003$)呈显著负相关。此外,CVR-R 还与白天血糖的 SD($r=-0.44, P=0.019$)、MAGE($r=-0.50, P=0.006$)呈显著负相关,但不与 M 值或 MODD 呈负相关。并且发现患糖尿病多神经病变患者的夜间血糖 SD 较未患该病者显著升高($P=0.016$),而 CVR-R 较未患病者明显降低($P=0.009$),因此认为,T1DM 患者 CVR-R 与血糖波动尤其是夜间血糖波动密切相关,测量 CVR-R 可能有助于评估这些患者的血糖波动程度。另外,前述提到的对 1706 例 T1DM 青少年的前瞻性队列研究也探讨了血糖波动与 CAN 的关系,该研究用 SD-HbA1c 衡量血糖波动,用心电图的时域和频域分析来评估 CAN,多变量分析发现 SD-HbA1c 与 CAN($OR=2.28, 95\% CI: 1.23 \sim 4.21$)相关,从而认为 HbA1c 变化可预测青少年 T1DM 患者的 CAN,降低长期血糖波动可能利于延缓 CAN 的发生、发展。

此外,其他自主神经病变,如胃轻瘫,也与血糖波动存在密切联系。Sharma 等^[18]认为,糖尿病胃轻瘫患者的胃排空延迟可导致餐后血糖水平升高,从而增加血糖波动。另一方面,Samsom 等^[19]发现,血糖浓度的急剧波动也可影响 T1DM 患者餐后胃窦及十二指肠收缩活性,形成恶性循环。

2 血糖波动与糖尿病中枢神经系统病变

除了影响外周神经,糖尿病也可能损伤中枢神经系统,高血糖可引起大脑结构损伤,并诱发多种认知功能下降甚至阿尔茨海默病。研究表明,HbA1c 水平越高,患者的认知功能评分越低,认知能力下降越快,脑萎缩程度也越大^[20]。低血糖是糖尿病口服降糖药物尤其是磺脲类药物以及胰岛素治疗的常见不良反应,是 T2DM 患者阿尔茨海默病的独立危险因素,严重的急性低血糖发作可导致慢性亚临床脑损伤、认知能力下降,最后导致阿尔茨海默病,可能

的病理生理假说包括低血糖后神经元损伤、炎症反应过程、凝血缺陷、内皮异常和海马神经元突触功能障碍^[20]。有证据表明,血糖控制不佳(包括HbA1c和血糖值的波动)与低血糖相关的认知障碍风险增加有关。认知功能障碍可导致低血糖风险增加($HR=2.10$, 95% CI : 1.14 ~ 3.87, $P=0.018$)^[21]。如此陷入恶性循环,患者的认知功能下降,管理血糖的能力下降,从而导致更加频繁的低血糖发作和进一步的认知障碍。

3 血糖波动影响神经功能的机制

糖尿病神经病变的发病机制十分复杂,涉及一系列糖代谢和脂代谢的失衡,导致包括氧化/硝化应激增加、多元醇和蛋白激酶 C 通路的激活、polyADP-核糖基化的活化、参与神经元损伤的基因的活化、环氧合酶-2 的激活、内皮功能障碍、 Na^+/K^+ -ATP 酶泵功能的改变、C 肽相关的信号通路受损、内质网应激和低度炎症反应^[22]。另外,神经元胞体发出的极长的轴突末梢由于营养不良和环境刺激而极易受损,加上神经周围稀疏的滋养血管和神经自主调节功能受损也可能导致神经的缺氧性损伤^[2]。

3.1 血糖波动与氧化应激 Ceriello等^[1]通过比较每 24 h 内有 6 h 血糖在 5 ~ 15 mmol/L 之间波动和血糖保持在 10 或 15 mmol/L 水平两种情况,发现血糖波动比持续高血糖对血管内皮功能及氧化应激的影响更大。Monnier等^[23]通过对 21 例 T2DM 患者和 21 例年龄、性别相匹配的对照组的病例对照研究也得出类似结论:血糖波动比慢性持续高血糖更具有氧化应激的触发作用。Quagliaro等^[24]研究发现,暴露于波动性高血糖中的内皮细胞通过蛋白激酶 C 依赖的 NAD(P)H 氧化酶的激活刺激活性氧簇的过度产生,导致细胞凋亡增加。另外也有基础研究证实,血糖波动可以导致炎症调控因子、白细胞介素-6 和细胞间黏附分子-1 基因表达的上调,从而加重氧化应激与炎症反应^[25]。

3.2 血糖波动与内皮功能损伤 在高糖环境下,活性氮和氧化物产生增多,引起糖尿病神经病变 A 单链断裂,导致 ADP-核糖聚合酶(PARP)快速激活,一方面 PARP 耗尽细胞内底物浓度(NAD^+),从而减慢糖酵解率、电子传输和 ATP 的形成,另一方面 PARP 抑制甘油-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的活性,引起糖尿病急性血管内皮功能障碍,导致了糖尿病神经病变^[26]。Zhang等^[27]对 88 例 T2DM 患者分别用 72 h 的 CGM 和肱动脉内皮依赖性血流介导的血管

扩张来评估血糖波动和血管内皮功能,结果发现血糖波动与血流介导的血管扩张呈负相关,因此认为,血糖波动是影响血管内皮功能的重要因素。同时,滋养神经的血管内皮功能障碍可使神经内膜血流灌注减少约 50%,最终引起周围神经缺血缺氧性损伤。

在糖尿病神经病变复杂的发病机制中,抑制单个代谢因子并不足以治疗糖尿病神经病变。因此,有效预防、早期诊断无症状的糖尿病神经病变极其重要。研究证据显示,血糖波动与糖尿病神经病变的发病机制密切相关,可影响糖尿病患者 DSPN、自主神经病变以及中枢神经病变的发生、发展。但两者间相关性的研究(尤其基础研究)仍然少见,支持两者有关的证据不够充分,因此有必要开展更多研究,为规避糖尿病神经病变的发生提供循证依据。比较平均血糖水平相同而血糖波动水平不同情况下的 DPN 情况,可为探究二者间联系提供新的思路。

随着生物科技和医疗技术的发展,糖尿病患者神经病变的早期筛查正逐渐发展成熟,血糖波动情况也可以通过更精准的手段评估。然而,目前并无一个被普遍接受的血糖波动评价金标准,血糖波动分级也无统一界定,从而难以针对相应的波动等级制定个体化、精准化的降糖方案。血糖控制不但要关注HbA1c、空腹及餐后血糖等传统的血糖评价标准,更要聚焦血糖波动,个体化分析波动情况,针对血糖波动不同风险等级和具体波动曲线制定精准化的降糖方案,着重控制餐后血糖和避免低血糖的发生。因此,制定一个合理的血糖波动评价金标准和风险分级对糖尿病的管理和糖尿病神经病变的预防具有重要的实用性意义。

参 考 文 献

- [1] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1349-1354. DOI: 10.2337/db08-0063.
- [2] Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? [J]. *J Diabetes Investig*, 2011, 2(1): 18-32. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
- [3] Jolivald CG, Frizzi KE, Guernsey L, et al. Peripheral neuropathy in mouse models of diabetes [J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2016, 6(3): 223-255. DOI: 10.1002/cpmo.11.
- [4] Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic

- neuropathy: an Update, 2015 [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12 (1-2): 48-62. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.48.
- [5] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (1): 136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
- [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. DOI: 10.1186/1758-5996-6-139.
- [7] Kwai NC, Arnold R, Poynten AM, et al. Association between glycemic variability and peripheral nerve dysfunction in type 1 diabetes [J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54 (5): 967-969. DOI: 10.1002/mus.25274.
- [8] Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? [J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34 (6 Pt 1): 612-616. DOI: 10.1016/j.diabet.2008.04.005.
- [9] Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16 (4): 198-203. DOI: 10.1089/dia.2013.0205.
- [10] Virk SA, Donaghue KC, Cho YH, et al. Association between HbA1c variability and risk of microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (9): 3257-3263. DOI: 10.1210/jc.2015-3604.
- [11] Siegelar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, et al. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (10): 2229-2232. DOI: 10.1007/s00125-009-1473-x.
- [12] Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study [J]. *Diabet Med*, 2002, 19 (10): 870-873.
- [13] Xu W, Zhu Y, Yang X, et al. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 263-268. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.078.
- [14] Jun JE, Jin SM, Baek J, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 70. DOI: 10.1186/s12933-015-0233-0.
- [15] Kalopita S, Liatis S, Thomakos P, et al. Relationship between autonomic nervous system function and continuous interstitial glucose measurement in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 835392. DOI: 10.1155/2014/835392.
- [16] Jaiswal M, McKeon K, Comment N, et al. Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (9): 2616-2621. DOI: 10.2337/dc14-0445.
- [17] Iwasaki S, Kozawa J, Fukui K, et al. Coefficient of variation of R-R interval closely correlates with glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-depleted patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109 (2): 397-403. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.021.
- [18] Sharma D, Morrison G, Joseph F, et al. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (11): 2768-2770. DOI: 10.1007/s00125-011-2282-6.
- [19] Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ, et al. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type 1 diabetes mellitus [J]. *Gut*, 1997, 40 (5): 641-646.
- [20] Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 279-287. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.004.
- [21] de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (11): 2328-2336. DOI: 10.1007/s00125-009-1484-7.
- [22] Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, et al. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16 (3): 29. DOI: 10.1007/s11892-016-0727-5.
- [23] Monnier L, Mas E, Ginot C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2006, 295 (14): 1681-1687. DOI: 10.1001/jama.295.14.1681.
- [24] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52 (11): 2795-2804.
- [25] Abdelzaher LA, Imaizumi T, Suzuki T, et al. Astaxanthin alleviates oxidative stress insults-related derangements in human vascular endothelial cells exposed to glucose fluctuations [J]. *Life Sci*, 2016, 150: 24-31. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.087.
- [26] Pacher P, Szabó C. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7 (11-12): 1568-1580. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1568.
- [27] Zhang XG, Zhang YQ, Zhao DK, et al. Relationship between blood glucose fluctuation and macrovascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with coronary heart disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (23): 3593-3600.