

·大型队列研究·

2型糖尿病患者发病年龄、病程、糖化血红蛋白与缺血性脑卒中发病风险的前瞻性队列研究

范习康¹ 李梦瑶² 覃玉¹ 沈冲² 陆艳³ 孙中明⁴ 杨婕^{1,2} 陶然^{1,2} 周金意^{1,2}
杭栋² 苏健^{1,2}

¹江苏省疾病预防控制中心,南京 210009;²南京医科大学公共卫生学院,南京 211166;

³苏州市疾病预防控制中心,苏州 215003;⁴淮安市疾病预防控制中心,淮安 223001

通信作者:苏健,Email: sujiangx@163.com

【摘要】目的 分析江苏省2型糖尿病患者发病年龄、病程和糖化血红蛋白(HbA1c)与缺血性脑卒中(IS)发病风险的关联。**方法** 研究对象来自江苏省社区糖尿病综合干预及应用研究,2013年12月至2014年1月开展基线调查,本研究随访数据截至2021年12月31日,剔除基线诊断为脑卒中以及发病年龄、病程和HbA1c信息缺失的参与者后,最终共纳入17 576名研究对象。采用Cox比例风险回归模型计算发病年龄、病程、HbA1c与IS发病的风险比(HR)值及其95%CI。**结果** 研究对象中位随访时间8.02年,期间共登记IS新发病例2 622名。多因素Cox比例风险回归分析显示,糖尿病发病年龄每延迟5年,IS发病风险降低5%(HR=0.95,95%CI:0.92~0.99),糖尿病病程每增加5年,IS发病风险增加5%(HR=1.05,95%CI:1.02~1.10),较高的HbA1c(每增加1个标准差:HR=1.17,95%CI:1.13~1.21)与IS发病风险增加相关。**结论** 2型糖尿病患者较早的发病年龄、更长的病程和较高水平的HbA1c均与IS发病风险增加相关。

【关键词】 糖尿病,2型; 缺血性脑卒中; 前瞻性研究

基金项目:江苏省卫生健康委员会医学科研项目(M2020085, H2023022);苏州市科技局民生科技-科技示范工程项目(SS202010)

Associations of onset age, diabetes duration and glycated hemoglobin level with ischemic stroke risk in type 2 diabetes patients: a prospective cohort study

Fan Xikang¹, Li Mengyao², Qin Yu¹, Shen Chong², Lu Yan³, Sun Zhongming⁴, Yang Jie^{1,2}, Tao Ran^{1,2}, Zhou Jinyi^{1,2}, Hang Dong², Su Jian^{1,2}

¹Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ²School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ³Suzhou Prefectural Center for Disease Control and Prevention, Suzhou 215003, China; ⁴Huai'an Prefectural Center for Disease Control and Prevention, Huai'an 223001, China

Corresponding author: Su Jian, Email: sujiangx@163.com

【Abstract】Objective To investigate the associations of onset age, diabetes duration, and glycated hemoglobin (HbA1c) levels with ischemic stroke risk in type 2 diabetes patients. **Methods** The participants were from Comprehensive Research on the Prevention and Control of the Diabetes in Jiangsu Province. The study used data from baseline survey from December 2013 to January 2014

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231009-00210

收稿日期 2023-10-09 本文编辑 万玉立

引用格式:范习康,李梦瑶,覃玉,等.2型糖尿病患者发病年龄、病程、糖化血红蛋白与缺血性脑卒中发病风险的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2024,45(4):498-505. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231009-00210.

Fan XK, Li MY, Qin Y, et al. Associations of onset age, diabetes duration and glycated hemoglobin level with ischemic stroke risk in type 2 diabetes patients: a prospective cohort study[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(4):498-505. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231009-00210.



and follow-up until December 31, 2021. After excluding the participants who had been diagnosed with stroke at baseline survey and those with incomplete information on onset age, diabetes duration, and HbA1c level, a total of 17 576 type 2 diabetes patients were included. Cox proportional hazard model was used to calculate the hazard ratio (HR) and 95%CI of onset age, diabetes duration, and HbA1c level for ischemic stroke. **Results** During the median follow-up time of 8.02 years, 2 622 ischemic stroke cases were registered. Multivariate Cox proportional risk regression model showed that a 5-year increase in type 2 diabetes onset age was significantly associated with a 5% decreased risk for ischemic stroke (HR=0.95, 95%CI: 0.92-0.99). A 5-year increase in diabetes duration was associated with a 5% increased risk for ischemic stroke (HR=1.05, 95%CI: 1.02-1.10). Higher HbA1c (per 1 standard deviation increase:HR=1.17, 95%CI: 1.13-1.21) was associated with an increased risk for ischemic stroke. **Conclusion** The earlier onset age of diabetes, longer diabetes duration, and high levels of HbA1c are associated with an increased risk for ischemic stroke in type 2 diabetes patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Ischemic stroke; Prospective study

Fund programs: Jiangsu Provincial Health Commission Medical Research Project (M2020085, H2023022); Suzhou Science and Technology Bureau Livelihood Technology-Technology Demonstration Project (SS202010)

缺血性脑卒中(IS)是全球及我国较严重的心脑血管疾病之一^[1],近年来发病率逐年上升^[2]。2型糖尿病作为常见的慢性病之一,也是公认的IS独立危险因素^[3]。一项汇总了102项前瞻性研究的Meta分析发现,2型糖尿病患者IS发病风险是非2型糖尿病人群的2.27倍^[3]。此外,大量基于中国人群的证据也显示,2型糖尿病患病与IS发病风险增加相关^[4-6]。本研究利用江苏省17 576名社区2型糖尿病患者开展前瞻性队列分析,系统分析发病年龄、病程、糖化血红蛋白(HbA1c)水平与IS发病风险的关联。

对象与方法

1. 研究对象:江苏省社区糖尿病综合干预及应用研究于2013-2014年在苏州市常熟市、淮安市清江浦区和淮安区(65个乡镇/街道)开展,采用整群随机抽样的方法抽取44个乡镇/街道(常熟市14个、清江浦区4个、淮安区26个),以在每个被抽中的乡镇/街道建档并纳入国家基本公共卫生服务管理的29 705名≥35岁社区糖尿病患者为研究对象,在排除非2型糖尿病患者、身体状况较差或精神状态异常不能接受调查者、不愿意参与调查的个体后,共有20 340名2型糖尿病患者参与现场调查,排除问卷质控不合格者后,最终纳入调查对象20 053名,该研究的方法和研究设计见文献[7]。本研究进一步剔除了基线脑卒中患者2 428名,以及发病年龄、病程、HbA1c信息缺失者49名后,最终17 576名2型糖尿病患者纳入分析。本研究通

过江苏省CDC伦理委员会审查(批准文号:2013026),调查对象均已签署知情同意书。

2. 研究方法:

(1)调查内容和方法:基线时,由经过培训的调查员对每名调查对象进行面对面问卷调查,内容包括社会人口学特征、生活习惯、健康相关行为、疾病史以及家族史等。由专业的医务人员进行体格测量以及生物样本采集,体格测量包括身高、体重、腰围、血压等。血液采集要求调查对象空腹8~12 h,于清晨采集静脉血标本后统一运输至南京金陵医学检测中心检测HbA1c、血脂等生化指标,其中HbA1c检测采用高效液相色谱法(伯乐D-10糖化血红蛋白仪)。

(2)暴露定义及分组:①糖尿病发病年龄:首次被医疗机构诊断患糖尿病的年龄,根据发病年龄将研究对象分为<55、55~、≥65岁3组;②糖尿病病程:首次诊断患糖尿病日期与基线调查日期之间的时间长度,根据病程长短将研究对象分为<1、1~、5~、≥10年4组;③HbA1c:根据基线测量的HbA1c水平将研究对象分为<6.5%、6.5%~、7.5%~、8.5%~、≥9.5%5组。

(3)协变量定义及分组:社会人口学特征(性别、年龄、家庭年收入、文化程度)、生活方式(吸烟状况、饮酒状况、体力活动水平)、个人健康状况(血脂异常史、高血压、癌症、冠心病、脑卒中家族史)、糖尿病药物使用情况(口服降糖药、胰岛素)等均由调查员通过标准调查问卷收集。①吸烟状况:调查人群自开始吸烟起至累计吸烟超过100支者为吸烟者,并根据调查时是否仍吸烟分为已戒和现在

吸;调查人群自开始吸烟起至累计吸烟不超过 100 支者为从不吸烟者;对于吸烟状况信息缺失的统一定义为“不清楚”。②饮酒状况:每月平均饮酒次数 ≥ 1 次为饮酒者,并根据调查时是否仍饮酒分为已戒和现在饮;每月平均饮酒次数 < 1 次为从不饮酒者;对于饮酒状况信息缺失的统一定义为“不清楚”。③体力活动水平:根据患者一天内进行的各种类型身体活动强度和相应的时间长度,使用代谢当量(MET)来量化体力活动水平量。每日总体活动水平=(各类型体力活动水平 MET 之和 \times 每天活动时间 $\times 1$ 周活动天数) $/ 7$ 。④BMI=体重(kg)/身高(m)²。⑤血脂异常:TC ≥ 6.2 mmol/L 或 TG ≥ 2.3 mmol/L 或 HDL-C < 1.0 mmol/L 或 LDL-C ≥ 4.1 mmol/L 或已被乡镇及以上级别医疗机构诊断为血脂异常患者^[8]。⑥高血压:在未使用降压药物的情况下,3 次测量平均 SBP ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)DBP ≥ 90 mmHg 或已被乡镇及以上级别医疗机构诊断为高血压患者^[9]。⑦冠心病或癌症:基线调查时参与者自报已被乡镇及以上级别医疗机构诊断为冠心病或癌症。⑧脑卒中家族史:基线调查时参与者自报一级亲属曾患脑卒中。

3. 结局定义:本研究的主要结局为随访期间新发 IS,通过医疗卫生机构医生填报心血管疾病报告系统和死亡登记系统收集随访对象脑卒中发病信息。社区医生通过糖尿病患者管理服务主动掌握随访对象 IS 发病情况。心血管疾病报告系统和死亡登记工作会定期开展数据核查,死亡编码准确率 $> 95\%$,心血管疾病漏报率 $< 5\%$,确保结局信息的准确性和完整性。2019–2020 年开展面对面随访,现场累计随访 11 311 名,电话随访 2 671 名。通过问卷调查获取随访对象发病情况,并对研究对象的发病和死亡信息进行补充和完善。疾病分类采用《国际疾病分类》第十版(ICD-10)编码,本研究中 IS 的 ICD-10 编码为 I63。

4. 统计学分析:使用 SAS 9.4 软件进行统计学分析,正态分布的连续变量资料描述采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验;非正态分布的连续变量采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间差异用秩和检验;分类变量资料描述采用频数(构成比)表示,组间差异比较采用 χ^2 检验或秩和检验。本研究中,随访人年计算从基线调查完成时开始,直至 IS 发病、死亡、失访或截至 2021 年 12 月 31 日,以先发生者为准。采用 Cox 比例风险回归模型估计 2 型糖尿病患者发病年龄、病程和 HbA1c 水平与 IS 发病风险,并计算风险

比(HR)值及其 95%CI。模型 1:调整性别、年龄;模型 2:在模型 1 的基础上调整家庭年收入($< 40 000$ 、 $40 000\sim$ 、 $> 100 000$ 元及不清楚)、文化程度(小学以下、小学、初中、高中及以上及不清楚)、BMI(kg/m²)、吸烟状况(从不吸、已戒、现在吸及不清楚)、饮酒状况(从不饮、已戒、现在饮及不清楚)、体力活动水平(MET-h/d)、血脂异常史(是、否)、高血压(是、否)、癌症(是、否)、冠心病(是、否)、脑卒中家族史(是、否及不清楚)、口服降糖药(是、否及不清楚)和注射胰岛素(是、否及不清楚)。运用 4 个节点的非限制性立方样条模型,绘制发病年龄、病程和 HbA1c 水平与 IS 发病风险间的剂量-反应关系,以 $P < 0.05$ 为非线性。分层分析将暴露作为连续性变量,使用全模型计算在不同分层因素层间暴露与 IS 发病风险。分层变量包括性别(男、女)、年龄组(< 65 、 ≥ 65 岁)、BMI(< 24.0 、 ≥ 24.0 kg/m²)、吸烟状况(从不吸、已戒、现在吸)、饮酒状况(从不饮、已戒、现在饮)、体力活动水平(< 8 、 ≥ 8 MET-h/d)、降糖药物使用(是、否)、脑卒中家族史(是、否)。使用似然比检验对暴露因素与亚组之间有无交叉乘积项的模型进行比较,以检验两者是否存在交互作用。排除随访前 2 年新发 IS 患者和基线肿瘤患者进行敏感性分析以评估关联结果的稳健性。双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 基线特征:本研究共纳入 2 型糖尿病患者 17 576 名,年龄为(62.37 \pm 9.96)岁,其中女性占 60.80%。截至 2021 年 12 月 31 日,研究对象随访期间新发 IS 为 2 622 名,随访时间 $M(Q_1, Q_3)$ 为 8.02(7.46, 8.07)年,累计随访 123 858 人年,发病密度为 21.17/1 000 人年。女性发病密度为 21.21/1 000 人年,男性发病密度为 21.10/1 000 人年,发病密度最大的年龄组为 ≥ 70 岁组(33.47/1 000 人年),发病密度最小的为 < 50 岁组(5.02/1 000 人年),发病密度随年龄的升高而增加。见表 1。与未新发 IS 的 2 型糖尿病患者相比,新发 IS 的 2 型糖尿病患者年龄更大、BMI 更高、体力活动水平更低,从不饮酒和口服降糖药及注射胰岛素的比例较高,冠心病、高血压、血脂异常、有脑卒中家族史的比例较高(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2. 2 型糖尿病严重程度与 IS 发病风险的关联: Cox 比例风险回归分析结果显示,年龄每增加 5 岁,IS 发病风险降低 5%(HR=0.95, 95%CI: 0.92~0.99, 趋势检验 $P = 0.007$);以 2 型糖尿病病程为 < 1 年的调

表 1 不同性别年龄组 2 型糖尿病患者缺血性脑卒中的发病密度

年龄组(岁)	男性		女性		总人群	
	发病人数	发病密度(/1 000 人年)	发病人数	发病密度(/1 000 人年)	发病人数	发病密度(/1 000 人年)
<50	33	5.28	40	4.82	73	5.02
50~	184	14.33	316	14.79	500	14.61
60~	466	23.77	732	24.34	1 198	24.12
≥70	329	35.46	522	32.32	851	33.47
总人群	1 012	21.10	1 610	21.21	2 622	21.17

表 2 缺血性脑卒中发病与 2 型糖尿病患者基线特征比较

变 量	缺血性脑卒中发病		t/χ^2 值	P 值
	否	是		
人数	14 954(85.08)	2 622(14.91)	3.06	0.002
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	61.76±10.12	65.83±8.22	-19.47	<0.001
性别			0.47	0.492
男	5 878(39.31)	1 012(38.60)		
女	9 076(60.69)	1 610(61.40)		
文化程度			54.80	<0.001
小学以下	5 249(35.10)	1 085(41.38)		
小学	5 219(34.90)	913(34.82)		
初中	2 993(20.02)	421(16.06)		
高中及以上	1 446(9.67)	194(7.40)		
不清楚	47(0.31)	9(0.34)		
家庭年收入(元)			20.47	<0.001
<40 000	5 899(39.45)	1 155(44.05)		
40 000~	6 871(45.95)	1 105(42.14)		
>100 000	2 099(14.03)	351(13.39)		
不清楚	85(0.57)	11(0.42)		
吸烟状况			7.70	0.053
从不吸	10 781(72.09)	1 857(70.82)		
已戒	760(5.08)	159(6.07)		
现在吸	3 312(22.15)	580(22.12)		
不清楚	101(0.68)	26(0.99)		
饮酒状况			10.56	0.014
从不饮	11 545(77.20)	2 070(78.95)		
已戒	667(4.46)	127(4.84)		
现在饮	2 700(18.06)	413(15.75)		
不清楚	42(0.28)	12(0.46)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.19±3.44	25.50±3.38	-4.31	<0.001
体力活动水平[MET-h/d, $M(Q_1, Q_3)$]	7.23(2.10, 15.33)	6.00(2.00, 13.42)	3.67	<0.001
口服降糖药			16.32	<0.001
是	10 214(68.30)	1 889(72.04)		
否	4 615(30.86)	720(27.46)		
不清楚	125(0.84)	13(0.50)		
注射胰岛素			19.71	<0.001
是	2 123(14.20)	453(17.28)		
否	12 706(84.97)	2 156(82.23)		
不清楚	125(0.83)	13(0.49)		
冠心病			92.36	<0.001
是	1 065(7.12)	331(12.62)		
否	13 889(92.88)	2 291(87.38)		
癌症			1.45	0.230
是	397(2.65)	59(2.25)		
否	14 557(97.35)	2 563(97.75)		
高血压			153.95	<0.001
是	10 960(73.29)	2 220(84.67)		
否	3 994(26.71)	402(15.33)		
血脂异常史			24.70	<0.001
是	12 277(82.10)	2 257(86.08)		
否	2 677(17.90)	365(13.92)		
脑卒中家族史			6.36	0.040
是	875(5.85)	185(7.06)		
否	13 324(89.10)	2 316(88.33)		
不清楚	755(5.05)	121(4.61)		

注:除体力活动水平外,括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);MET:代谢当量

查对象为参照,2型糖尿病病程 ≥ 10 年组IS发病风险增加19%($HR=1.19, 95\%CI: 1.01\sim 1.41$),病程每增长5年,IS发病风险增加5%($HR=1.05, 95\%CI: 1.02\sim 1.10$,趋势检验 $P=0.004$);以HbA1c水平 $< 6.5\%$ 组为参照,HbA1c水平 $6.5\%\sim 7.5\%\sim 8.5\%\sim \geq 9.5\%$ 组新发IS发病风险分别增加13%($HR=1.13, 95\%CI: 1.01\sim 1.27$)、30%($HR=1.30, 95\%CI: 1.14\sim 1.47$)、42%($HR=1.42, 95\%CI: 1.23\sim 1.63$)、73%($HR=1.73, 95\%CI: 1.52\sim 1.97$)。趋势性检验显示,HbA1c水平每增加1个标准差(1.81%),IS发病风险增加17%($HR=1.17, 95\%CI: 1.13\sim 1.21$,趋势检验 $P<0.001$)。见表3。非限制性立方样条

结果显示,糖尿病病程与IS发病风险呈线性正相关(线性 $P=0.001$),发病年龄、HbA1c水平与IS发病风险呈非线性关联(非线性均 $P<0.05$)。见图1。

3. 分层及交互作用:糖尿病发病年龄与饮酒状况存在交互作用(交互作用 $P=0.029$)。糖尿病病程和HbA1c水平与脑卒中家族史存在交互作用(交互作用均 $P<0.05$)。见表4。

4. 敏感性分析:剔除447名随访前2年新发IS患者或剔除456名基线肿瘤患者后,糖尿病病程 ≥ 10 年与IS发病风险未见统计学关联。发病年龄、糖尿病病程、HbA1c水平与IS发病风险存在统计学关联。见表5。

表3 2型糖尿病相关指标与缺血性脑卒中发病风险关联分析

变 量	发病人数	随访人年数	发病密度 (/1 000 人年)	HR值(95%CI)	
				模型1 ^a	模型2 ^b
发病年龄组(岁)					
<55	8 044	54 553	14.74	1.00	1.00
55~	1 041	44 144	23.58	0.97(0.87~1.08)	1.02(0.92~1.14)
≥ 65	777	25 161	30.88	0.77(0.67~0.89)	0.86(0.74~1.00)
每增加5岁				0.93(0.90~0.96)	0.95(0.92~0.99)
趋势检验P值				<0.001	0.007
糖尿病病程(年)					
<1	200	11 049	18.10	1.00	1.00
1~	974	52 091	18.70	1.08(0.92~1.25)	1.04(0.89~1.21)
5~	733	33 483	21.89	1.21(1.04~1.42)	1.13(0.96~1.33)
≥ 10	715	27 236	26.25	1.32(1.13~1.54)	1.19(1.01~1.41)
每增加5年				1.08(1.05~1.12)	1.05(1.02~1.10)
趋势检验P值				<0.001	0.004
糖化血红蛋白水平(%)					
<6.5	563	34 312	16.41	1.00	1.00
6.5~	706	35 374	19.96	1.19(1.06~1.33)	1.13(1.01~1.27)
7.5~	531	23 079	23.01	1.40(1.25~1.58)	1.30(1.14~1.47)
8.5~	325	12 993	25.01	1.58(1.38~1.81)	1.42(1.23~1.63)
≥ 9.5	497	18 070	27.50	1.89(1.67~2.13)	1.73(1.52~1.97)
每增加1个标准差 ^c				1.20(1.16~1.24)	1.17(1.13~1.21)
趋势检验P值				<0.001	<0.001

注:^a模型1:调整性别、年龄;^b模型2:在模型1基础上调整家庭年收入、文化程度、BMI、吸烟状况、饮酒状况、体力活动水平、血脂异常史、高血压、癌症、冠心病、脑卒中家族史、是否口服降糖药和是否注射胰岛素;^c糖化血红蛋白水平1个标准差值为1.81%

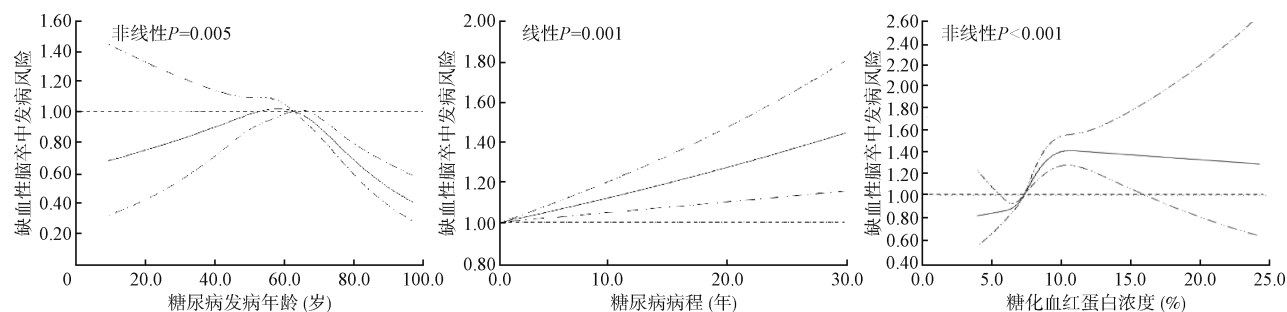


图1 2型糖尿病患者发病年龄、病程和糖化血红蛋白水平与缺血性脑卒中发病风险的剂量-反应关系

表 4 2 型糖尿病患者发病年龄、病程和糖化血红蛋白水平与缺血性脑卒中发病风险的亚组分析^a

亚组	糖尿病发病年龄		糖尿病病程		糖化血红蛋白水平	
	HR 值(95%CI)	交互作用 P 值	HR 值(95%CI)	交互作用 P 值	HR 值(95%CI)	交互作用 P 值
性别		0.281		0.834		0.912
女	0.95(0.91~1.00) ^b		1.06(1.02~1.11)		1.17(1.11~1.22) ^b	
男	0.95(0.90~1.01)		1.05(0.99~1.11)		1.17(1.10~1.24) ^b	
年龄组(岁)		0.416		0.642		0.704
<65	0.97(0.92~1.03)		1.04(0.98~1.11)		1.21(1.14~1.27) ^b	
≥65	0.95(0.91~0.99) ^b		1.05(1.01~1.10)		1.14(1.08~1.20) ^b	
BMI(kg/m ²)		0.603		0.206		0.577
<24.0	0.92(0.87~0.97) ^b		1.10(1.04~1.17) ^b		1.17(1.10~1.24) ^b	
≥24.0	0.98(0.93~1.02)		1.03(0.98~1.08)		1.17(1.11~1.23) ^b	
吸烟状况		0.784		0.618		0.192
从不吸	0.97(0.93~1.01)		1.04(1.00~1.09)		1.18(1.13~1.24) ^b	
已戒	0.93(0.82~1.05)		1.08(0.95~1.23)		1.19(1.02~1.40) ^b	
现在吸	0.93(0.87~1.00)		1.07(1.00~1.15)		1.13(1.04~1.21) ^b	
饮酒状况		0.029		0.877		0.124
从不饮	0.95(0.92~1.00) ^b		1.05(1.01~1.10) ^b		1.17(1.12~1.22) ^b	
已戒	0.94(0.81~1.09)		1.06(0.91~1.23)		0.95(0.79~1.13)	
现在饮	0.94(0.85~1.03)		1.06(0.97~1.17)		1.25(1.13~1.37) ^b	
体力活动水平(MET-h/d)		0.553		0.530		0.402
<8	0.95(0.91~1.00) ^b		1.05(1.00~1.10) ^b		1.18(1.12~1.24) ^b	
≥8	0.96(0.90~1.01)		1.05(1.00~1.11)		1.16(1.09~1.23) ^b	
口服降糖药		0.058		0.062		0.377
否	1.03(0.89~1.19)		0.98(0.85~1.14)		1.25(1.13~1.39) ^b	
是	0.93(0.90~0.97) ^b		1.07(1.04~1.11) ^b		1.17(1.12~1.21) ^b	
脑卒中家族史		0.551		0.011		0.037
否	0.94(0.91~0.98) ^b		1.07(1.03~1.11) ^b		1.17(1.13~1.22) ^b	
是	1.09(0.94~1.26)		0.93(0.80~1.07)		1.00(0.84~1.18)	

注: MET: 代谢当量; ^a发病年龄、病程和糖化血红蛋白水平为连续性变量, 计算发病年龄每增加 5 岁、病程每增加 5 年、糖化血红蛋白水平每增加 1 个标准差的脑卒中发病风险; ^bP<0.05

讨 论

糖尿病是脑卒中的独立危险因素, 既往研究表明, 糖尿病病程与 IS 发病风险呈正相关。一项包括 1 765 名糖尿病患者的横断面研究显示, 糖尿病病程 >15 年的患者 IS 发病风险显著高于病程较短的患者^[10]。Al-Rubeaan 等^[11]的研究结果也显示, 病程较长的糖尿病患者 IS 患病率较高。de Jong 等^[12]对 18 961 名 2 型糖尿病患者进行为期 11 年的随访研究发现, 糖尿病病程与脑卒中发病风险呈对数线性关系, 病程每增加 5 年, 男、女性 IS 发病风险分别增加 17% 和 16%。本研究结果也显示, 糖尿病病程与 IS 发病风险呈线性正向关联。糖尿病病程与 IS 发病机制关系尚未完全明确, 可能与动脉粥样硬化和内皮功能障碍增加有关^[13]。这一关系强调了血糖异常对血管功能障碍的累积影响, 可能是长期糖尿病或高 HbA1c 水平患者与 IS 发病风险更强关联的基础。

本研究发现糖尿病发病年龄与 IS 发病风险呈

非线性负相关, 这与已有研究结果基本一致。基于 222 773 名中国 2 型糖尿病患者的横断面调查显示, 早发糖尿病患者(诊断年龄 <40 岁)的脑卒中患病率较迟发糖尿病患者(诊断年龄 ≥40 岁)显著增加^[14]。一项研究对 10 777 名新发 2 型糖尿病患者和 10 777 名对照进行为期 5.57 年的随访研究发现, 年龄 <45 岁的 2 型糖尿病患者脑卒中发病风险更高^[15]。Wang 和 Liu^[16]通过队列研究也发现了相似的结果。一项包括 23 961 名 2 型糖尿病患者的队列研究表明发病年龄每提前 5 年, 脑卒中发病风险增加 11%^[17]。早发型 2 型糖尿病患者潜在脑卒中发病机制可能包括胰岛素抵抗, 胰岛 β 细胞功能下降等, 既往研究表明, 早发型 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗增高和胰岛 β 细胞功能下降程度早于晚发型 2 型糖尿病患者^[18-19], β 细胞功能的丧失可能导致全身炎症、血压和 LDL-C 水平升高、加速动脉粥样硬化, 增加脑卒中发病风险^[20-21]。此外, 早发型 2 型糖尿病患者可能因为肥胖、血糖控制较差而增

表 5 2 型糖尿病相关指标与缺血性脑卒中发病风险的敏感性分析

变 量	敏感性分析 1		敏感性分析 2	
	发病密度(/1 000 人年)	全模型*[HR 值(95%CI)]	发病密度(/1 000 人年)	全模型*[HR 值(95%CI)]
发病年龄组(岁)				
<55	12.59	1.00	14.73	1.00
55~	19.85	1.02(0.91~1.15)	23.63	1.03(0.92~1.15)
≥65	24.74	0.85(0.72~1.01)	30.92	0.87(0.74~1.01)
每增加 5 岁		0.95(0.92~0.99)		0.96(0.92~0.99)
趋势检验 P 值		0.012		0.017
糖尿病病程(年)				
<1	15.52	1.00	18.30	1.00
1~	15.63	1.01(0.86~1.19)	18.77	1.03(0.88~1.20)
5~	18.42	1.11(0.93~1.32)	21.88	1.12(0.95~1.32)
≥10	21.39	1.14(0.95~1.37)	26.10	1.17(0.99~1.38)
每增加 5 年		1.05(1.01~1.10)		1.05(1.01~1.09)
趋势检验 P 值		0.007		0.010
糖化血红蛋白水平(%)				
<6.5	14.13	1.00	16.48	1.00
6.5~	16.72	1.10(0.97~1.24)	20.00	1.13(1.00~1.27)
7.5~	19.11	1.26(1.10~1.44)	22.73	1.28(1.12~1.45)
8.5~	20.44	1.36(1.16~1.59)	24.95	1.40(1.21~1.62)
≥9.5	22.22	1.66(1.44~1.91)	27.64	1.73(1.52~1.97)
每增加 1 个标准差 ^b		1.16(1.11~1.21)		1.17(1.12~1.21)
趋势检验 P 值		<0.001		<0.001

注:敏感性分析 1:剔除 447 名随访前 2 年新发缺血性脑卒中患者;敏感性分析 2:剔除 456 名基线肿瘤患者;*全模型:调整性别、年龄、家庭年收入、文化程度、BMI、吸烟状况、饮酒状况、体力活动水平、血脂异常、高血压、癌症、冠心病、脑卒中家族史、是否口服降糖药、是否注射胰岛素;^b糖化血红蛋白水平 1 个标准差值为 1.81%

加脑卒中发病风险^[22-23]。

HbA1c 水平被认为是糖尿病患者血糖控制的“金标准”,与糖尿病并发症密切相关。本研究结果显示,HbA1c 水平与 IS 发病风险呈正相关,与既往研究结果一致。一项针对 10 876 名男性和 19 278 名女性 2 型糖尿病患者的前瞻性研究显示,HbA1c 水平与女性脑卒中发病呈正相关,但在男性中并未发现显著关联^[24],可能因为女性心血管危险因素水平高于男性。一项基于 373 571 名英国白人的孟德尔随机化研究发现,HbA1c 水平每增加 1 mmol/mol,脑卒中发病风险增加 2%^[25]。既往研究也发现 2 型糖尿病患者高 HbA1c 水平变异性与脑卒中发病风险增加相关^[26-28]。与本研究结果不同,Wan 等^[29]通过队列研究发现,HbA1c 水平与脑卒中发病风险呈“J”形相关,提示 HbA1c 水平过低可能存在有害效应,应警惕糖尿病患者在血糖控制方面的过度治疗。最近来自法国的研究也证实 HbA1c 水平的急剧下降可能导致住院的 2 型糖尿病患者心血管事件发病风险增高^[30]。这种差异可能与 HbA1c 水平分组标准、调整混杂因素不同以及样本量有关。

本研究存在局限性。第一,本研究仅使用基线

调查时的血糖标志物水平进行分析,导致可能存在回归稀释偏倚,单次标志物信息无法评估整个随访期间变化情况。然而,根据基线和随访两次 HbA1c 数据计算出的组内相关系数表明 HbA1c 水平随着时间的推移是相对稳定的。第二,本研究分析时已对相关的混杂因素进行调整,但仍可能存在其他未测量或未知的残余混杂因素。第三,糖尿病病程和发病年龄是根据患者自报计算,难以避免回忆偏倚,而且从发病到诊断存在一定的滞后性,其与实际发病时的年龄略有不同。

综上所述,长病程、早发型以及高 HbA1c 水平可增加 2 型糖尿病患者 IS 发病风险,提示在社区 2 型糖尿病患者管理中,应注重长病程和早发型患者的干预,严格控制 HbA1c 水平,以降低 2 型糖尿病患者 IS 发病风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 范习康:论文撰写;李梦瑶:统计学分析;覃玉、沈冲、陆艳、孙中明、杨婕、陶然、周金意、杭栋:论文审阅;沈冲、陆艳、孙中明:采集和整理数据、论文审阅;苏健:研究指导

参 考 文 献

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019:

- a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10):795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2] Ma QF, Li R, Wang LJ, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897-906. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00228-0.
- [3] The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- [4] Shao X, Liu H, Hou F, et al. Development and validation of risk prediction models for stroke and mortality among patients with type 2 diabetes in northern China[J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(2): 271-283. DOI: 10.1007/s40618-022-01898-0.
- [5] Liu Y, Li J, Dou Y, et al. Impacts of type 2 diabetes mellitus and hypertension on the incidence of cardiovascular diseases and stroke in China real-world setting: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(11): e053698. DOI:10.1136/bmjopen-2021-053698.
- [6] He CL, Wang W, Chen Q, et al. Factors associated with stroke among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a propensity score matched study[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(11): 1513-1523. DOI: 10.1007/s00592-021-01758-y.
- [7] Chen YJ, Su J, Qin Y, et al. Fresh fruit consumption, physical activity, and five-year risk of mortality among patients with type 2 diabetes: A prospective follow-up study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(4): 878-888. DOI:10.1016/j.numecd.2021.10.024.
- [8] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in adults in China (2016 revision) [J]. *Chin Circ J*, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [10] Yao XL, Zhang J, Zhang XQ, et al. Age at diagnosis, diabetes duration and the risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1131395. DOI:10.3389/fendo.2023.1131395.
- [11] Al-Rubeaan K, Al-Hussain F, Youssef AM, et al. Ischemic stroke and its risk factors in a registry-based large cross-sectional diabetic cohort in a country facing a diabetes epidemic[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4132589. DOI:10.1155/2016/4132589.
- [12] de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Duration of diabetes and the risk of major cardiovascular events in women and men: a prospective cohort study of UK Biobank participants[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 188: 109899. DOI:10.1016/j.diabres.2022.109899.
- [13] Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and stroke: what are the connections? [J]. *J Stroke*, 2023, 25(1): 26-38. DOI:10.5853/jos.2022.02306.
- [14] Huo XX, Gao LL, Guo LX, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(2): 115-124. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00508-2.
- [15] Zhao MX, Song LL, Sun L, et al. Associations of type 2 diabetes onset age with cardiovascular disease and mortality: the Kailuan study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(6): 1426-1432. DOI:10.2337/dc20-2375.
- [16] Wang K, Liu H. Early-onset subgroup of type 2 diabetes and risk of dementia, Alzheimer's disease and stroke: a cohort study[J]. *J Prev Alzheimer's Dis*, 2021, 8(4): 442-447. DOI:10.14283/jpad.2021.35.
- [17] Hu CY, Lin L, Zhu YJ, et al. Association between age at diagnosis of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a nationwide, population-based, cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 717069. DOI: 10.3389/fendo.2021.717069.
- [18] Zhou SL, Meng XM, Wang SY, et al. A 3-year follow-up study of β -cell function in patients with early-onset type 2 diabetes[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 1097-1102. DOI: 10.3892/etm.2016.3394.
- [19] Lascar N, Brown J, Pattison H, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 69-80. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9.
- [20] Pan YS, Chen WQ, Jing J, et al. Pancreatic β -cell function and prognosis of nondiabetic patients with ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 2999-3005. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018203.
- [21] Yaney GC, Corkey BE. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(10): 1297-1312. DOI: 10.1007/s00125-003-1207-4.
- [22] TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(24): 2247-2256. DOI: 10.1056/NEJMoa1109333.
- [23] The TODAY Study Group. Health care coverage and glycemic control in young adults with youth-onset type 2 diabetes: results from the TODAY2 study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10): 2469-2477. DOI: 10.2337/dc20-0760.
- [24] Zhao WH, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Sex differences in the risk of stroke and HbA_{1c} among diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 918-926. DOI: 10.1007/s00125-014-3190-3.
- [25] Luo S, Au Yeung SL, Schooling CM. Assessing the linear and non-linear association of HbA_{1c} with cardiovascular disease: a Mendelian randomisation study[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(11): 2502-2510. DOI: 10.1007/s00125-021-05537-w.
- [26] Bonke FC, Donnachie E, Schneider A, et al. Association of the average rate of change in HbA_{1c} with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2): 286-293. DOI: 10.1007/s00125-015-3797-z.
- [27] Prentice JC, Pizer SD, Conlin PR. Identifying the independent effect of HbA_{1c} variability on adverse health outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(12): 1640-1648. DOI: 10.1111/dme.13166.
- [28] Li SY, Nemeth I, Donnelly L, et al. Visit-to-visit HbA_{1c} variability is associated with cardiovascular disease and microvascular complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 426-432. DOI: 10.2337/dc19-0823.
- [29] Wan EYF, Yu EYT, Fung CSC, et al. Relation between HbA_{1c} and incident cardiovascular disease over a period of 6 years in the Hong Kong population[J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(5): 415-423. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.01.012.
- [30] Rigalleau V, Larroumet A, Ducos C, et al. Cardiovascular events after a dramatic reduction of HbA_{1c} in hospitalized subjects with type 2 diabetes and high long-term glucose exposure[J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(8): 108234. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108234.