

基于多状态 Markov 模型研究糖尿病前期进展为心血管疾病的影响因素*

内蒙古乌兰察布市中心医院内分泌科(012000)

郝晓红[△] 康晓清 赵利敏 郭敏 岳荣荣 段拜拜 郭海清 李冉浩

【摘要】目的 采用多状态 Markov 模型探讨糖尿病前期进展为心血管疾病的影响因素。方法 于 2018 年 6 月至 2020 年 6 月选取本市>50 岁的糖尿病前期体检人群共 1148 例,统计随访期间糖尿病、心血管疾病的发生情况,采用 Cox 多元回归分析分别探讨糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病、糖尿病前期→心血管疾病的影响因素,并采用多状态 Markov 模型进行验证。结果 糖尿病发生率为 22.19%,心血管疾病发生率为 9.47%;超重、肥胖、有吸烟史、有饮酒史、未遵医嘱膳食、未遵医嘱运动、合并高脂血症占比差异均有统计学意义($P<0.05$),且上述均为糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病转移、糖尿病前期→心血管疾病转移的危险因素($P<0.05$);多状态 Markov 链显示糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病、糖尿病前期→心血管疾病转移的风险高,且证实上述因素均可增加糖尿病前期→糖尿病转移、糖尿病→心血管疾病、糖尿病前期→心血管疾病转移的风险($P<0.05$);Markov 模型拟合不同状态的观察和预期曲线开始部分较差,后均逐渐重叠,模型拟合效果理想。结论 超重、肥胖、有吸烟史、有饮酒史、未遵医嘱膳食、未遵医嘱运动、合并高脂血症均是糖尿病前期发生糖尿病、糖尿病发生心血管疾病、糖尿病前期发生心血管疾病的危险因素,且经多状态 Markov 模型验证。

【关键词】 多状态 Markov 模型 糖尿病前期 糖尿病 心血管疾病**【中图分类号】** R181.3+8**【文献标识码】** A**DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.05.017

糖尿病是一类以血葡萄糖水平慢性增高为特征的代谢疾病,可分为 1 型、2 型、妊娠糖尿病和特殊类型糖尿病,其中 2 型糖尿病发病之前有糖尿病前期。糖尿病前期是指血糖升高但未达到糖尿病诊断标准的状态,随着时间推移可进展为糖尿病。有研究指出^[1],目前我国糖尿病前期人数约 1.48 亿,若未及时干预,约有 5%~10% 的人群进展为糖尿病。而糖尿病患者常见心血管并发症,有报道^[2]显示糖尿病患者并发心血管疾病的发生率为 18.2%,且有 70%~80% 最终死于心血管并发症。由此可知,对糖尿病前期人群积极预防糖尿病和心血管疾病具有重要意义。但是目前关于糖尿病前期进展为糖尿病、糖尿病并发心血管疾病的危险因素报道较多^[3-5],但多忽略了不同状态之间的转移风险。多状态 Markov 模型是分析状态序列改变的统计模型,在语音识别、分类结局分析中广泛应用,被认为是研究疾病进展状态影响因素的最优模型^[6-7]。本研究基于多状态 Markov 模型探讨糖尿病前期进展为心血管疾病的影响因素,以指导临床防控工作,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料

纳入标准:①符合糖尿病前期诊断标准^[8],即空腹血糖 5.6~6.9 mmol/L,口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖在 7.8~11.0 mmol/L 或糖化血红蛋白 5.7%~6.4%;②方便随访;③签署本研究知情同意书。排除标准:①有心血管疾病史者,如无症状型心肌缺血等;②有糖尿

病史者,包括妊娠期糖尿病;③有认知、精神或意识障碍者;④有心脏手术史者;⑤有严重创伤者;⑥合并致命性疾病者,如恶性肿瘤等。

于 2018 年 6 月至 2020 年 6 月选取本市>50 岁的糖尿病前期体检人群共 1148 例,其中男 628 例,女 520 例;年龄 51~79 岁,平均(60.15±11.33)岁,其中≥60 岁 518 例、<60 岁 630 例(即 51~59 岁);体质指数 16.5~41.5 kg/m²,平均(23.45±2.10)kg/m²;有吸烟史 501 例;有饮酒史 385 例。

2. 方法

干预和随访:所有入选人群均常规干预,即调整饮食、加强运动锻炼。采用门诊复查、电话沟通等方式进行随访。

糖尿病和心血管疾病判断:(1)糖尿病诊断^[9]:①糖尿病症状(三多一少),即烦渴多饮、多尿、多食,不明原因体重下降;②随机血糖≥11.1 mol/L;③空腹血糖≥7.0 mol/L(至少空腹 8h);④口服糖耐量试验,2 h 血浆葡萄糖≥11.1 mmol/L;⑤糖化血红蛋白≥6.5%。满足①+其它任一项即可确诊。

(2)心血管疾病诊断^[10]:①有典型危险因素病史,包括肥胖、高血压、高脂血症等;②有典型症状,包括心前区疼痛,可伴有左侧肩背放射痛,有饱餐、运动、疼痛及寒冷刺激后可发作 5~15 min,经休息和舌下含服硝酸甘油可缓解;③心电图表现可见 ST-T 动态变化;④心脏彩超可见心室壁节段运动异常;⑤诊断金标准为冠脉造影显示血管狭窄>50%。至少符合第⑤条或因心血管疾病死亡者均记为并发心血管疾病。将糖尿病前期记为糖尿病前期,将糖尿病记为糖尿病,将心血管疾病记为心血管疾病。

* 基金项目:内蒙古卫健委医疗卫生科技计划项目(202201623)

[△]通信作者:郝晓红,E-mail:haoxiaohong1968@163.com

3. 观察指标

观察随访时间,随访期间糖尿病与心血管疾病的发生率,糖尿病前期进展为糖尿病、糖尿病进展为心血管疾病、糖尿病前期进展为心血管疾病的影响因素。

4. 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件检验。计量资料均经验证符合正态分布且方差齐,采用“ $\bar{x}\pm s$ ”描述,以 t 检验分析;计数资料采用“%”描述,以 χ^2 检验分析;采用 Cox 多元回归分析探讨糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病、糖尿病前期→心血管疾病的影响因素,记录相对危险度(relative risk, RR)值和 95% 置信区间(confidence interval, CI);采用 R 3.3.2 软件中的 msm 软件包进行多状态 Markov 模型分析,初始转移强度计算参照文献^[11]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访时间及随访结果

患者随访时间为 6~24 个月,平均(10.15±2.10)个月。有 3 例意外死亡,有 5 例失访,数据不完整,均剔除。1140 例受试者中共有 253 例患糖尿病,糖尿病发生率为 22.19%(253/1140);共有 108 例进展为心

管疾病(其中 78 例为糖尿病进展为心血管疾病、30 例为糖尿病前期进展为心血管疾病),心血管疾病发生率为 9.47%(108/1140)。见图 1。

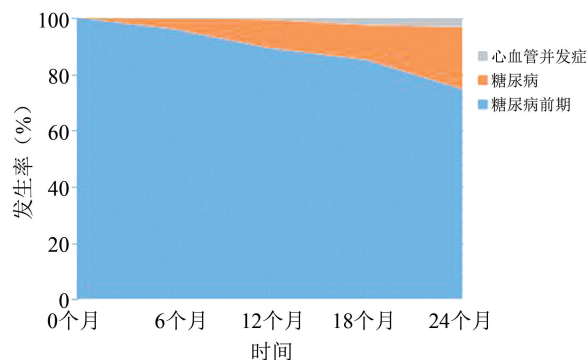


图 1 堆叠转移面积图

2. 分析糖尿病前期→糖尿病转移、糖尿病→心血管疾病转移、糖尿病前期→心血管疾病转移的危险因素

糖尿病前期→糖尿病转移、糖尿病→心血管疾病转移、糖尿病前期→心血管疾病转移间的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),超重、肥胖、有吸烟史、有饮酒史、未遵医膳食、未遵医运动、合并高脂血症占比差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同状态转移的一般资料比较

一般资料	n	糖尿病前期→糖尿病		糖尿病→心血管疾病		糖尿病前期→心血管疾病	
		例(%)	χ^2/P 值	例(%)	χ^2/P 值	例(%)	χ^2/P 值
性别			0.034/0.853		0.085/0.771		0.042/0.837
男	625	140(22.40)		44(7.04)		17(2.72)	
女	515	113(21.94)		34(6.60)		13(2.52)	
年龄(岁)			0.317/0.574		0.186/0.666		0.846/0.358
≥60	514	118(22.96)		37(7.20)		16(3.11)	
<60	626	135(21.57)		41(6.55)		14(2.24)	
体型			10.182/0.001		14.128/<0.001		11.093/<0.001
偏瘦	86	10(11.63)		0(0.00)		0(0.00)	
正常	598	75(12.54)		6(1.00)		1(0.17)	
超重	252	85(33.73)*#		32(12.70)*#		14(5.56)*#	
肥胖	204	83(40.69)*#&		40(19.61)*#&		15(7.35)*#&	
吸烟史			10.140/0.001		14.578/<0.001		6.777/0.009
有	495	132(26.67)		50(10.10)		20(4.04)	
无	645	121(18.76)		28(4.34)		10(1.55)	
饮酒史			9.543/0.002		17.731/<0.001		12.389/<0.001
有	381	105(27.56)		43(11.29)		19(4.99)	
无	759	148(19.50)		35(4.61)		11(1.45)	
遵医膳食			143.195/<0.001		68.134/<0.001		41.436/<0.001
是	845	114(13.49)		27(3.20)		7(0.83)	
否	295	139(47.12)		51(17.29)		23(7.80)	
遵医运动			168.084/<0.001		110.094/<0.001		26.622/<0.001
是	792	92(11.62)		13(1.64)		8(1.01)	
否	348	161(46.26)		65(18.68)		22(6.32)	
合并高脂血症			4.204/0.040		55.290/<0.001		3.785/0.048
是	211	58(57.49)		25(3.16)		16(2.02)	
否	929	195(20.99)		53(15.23)		14(4.02)	

注:根据世界卫生组织建议^[12],偏瘦: BMI<18 kg/m²,正常: ≥18 且<25 kg/m²,超重: ≥25 且<30 kg/m²,肥胖: ≥30 kg/m²。*,与偏瘦比较, $P<0.05$;#,与正常比较, $P<0.05$;&,与超重比较, $P<0.05$ 。

经单因素分析可知,超重、肥胖、有吸烟史、有饮酒史、未遵医膳食、未遵医运动、合并高脂血症与糖尿病前期→糖尿病转移、糖尿病→心血管疾病转移、糖尿病前期→心血管疾病转移有关($P<0.05$);经多因素分析

可知,上述均是糖尿病前期→糖尿病转移、糖尿病→心血管疾病转移、糖尿病前期→心血管疾病转移的危险因素($P<0.05$)。见表 2~4。

表 2 糖尿病前期→糖尿病转移的危险因素分析

危险因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	RR 值(95%CI)	P 值	RR 值(95%CI)
超重 vs 正常	0.010	4.289(3.852~4.479)	0.011	4.304(3.812~4.536)
肥胖 vs 正常	0.006	3.742(3.423~4.187)	0.002	3.765(3.453~4.198)
偏瘦 vs 正常	0.125	0.918(0.712~1.204)	0.123	0.920(0.736~1.212)
有吸烟史	0.009	3.975(3.751~4.418)	0.005	3.989(3.743~4.424)
有饮酒史	0.011	4.041(3.871~4.402)	0.010	4.143(3.880~4.456)
未遵医膳食	0.008	3.862(3.554~4.044)	0.007	3.874(3.542~4.147)
未遵医运动	0.002	4.557(4.105~4.787)	0.001	4.598(4.134~4.810)
合并高脂血症	0.015	3.468(2.763~3.669)	0.018	3.502(2.971~3.708)

表 3 糖尿病→心血管疾病转移的危险因素分析

危险因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	RR 值(95%CI)	P 值	RR 值(95%CI)
超重 vs 正常	0.004	4.025(3.771~4.356)	0.006	4.101(3.783~4.409)
肥胖 vs 正常	0.001	3.147(2.575~4.609)	<0.001	3.220(2.880~4.204)
偏瘦 vs 正常	0.168	0.811(0.704~1.196)	0.157	0.820(0.733~1.164)
有吸烟史	0.002	3.889(3.602~4.463)	0.001	3.874(3.587~4.272)
有饮酒史	0.008	4.025(3.735~4.454)	0.007	4.105(3.752~4.346)
未遵医膳食	0.003	3.786(3.521~4.141)	<0.001	3.729(3.536~4.188)
未遵医运动	0.001	4.406(4.114~4.880)	0.002	4.413(4.093~4.543)
合并高脂血症	0.012	2.975(2.760~3.452)	0.010	2.983(2.732~3.258)

表 4 糖尿病前期→心血管疾病转移的危险因素分析

危险因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	RR 值(95%CI)	P 值	RR 值(95%CI)
超重 vs 正常	0.012	2.189(1.954~2.763)	0.011	2.192(1.945~2.769)
肥胖 vs 正常	0.010	2.367(2.086~2.975)	0.014	2.365(2.071~2.981)
偏瘦 vs 正常	0.172	0.815(0.711~1.183)	0.183	0.824(0.708~1.193)
有吸烟史	0.009	3.082(2.678~3.775)	0.007	3.079(2.655~3.778)
有饮酒史	0.012	3.336(2.724~3.698)	0.015	3.340(2.742~3.671)
未遵医膳食	0.020	3.142(2.657~4.042)	0.019	3.151(2.641~4.048)
未遵医运动	0.014	2.972(2.755~3.462)	0.012	2.963(2.762~3.477)
合并高脂血症	0.025	2.408(2.042~3.098)	0.027	2.418(2.058~3.085)

3. 基于多状态 Markov 模型构建分析

基于多状态 Markov 模型分析不同疾病状态的转移效应参数,可知糖尿病前期转移为糖尿病的风险最高,糖尿病转移为心血管疾病的风险次之,糖尿病前期转移为心血管疾病的风险最低,结果见表 5。

不同状态间转移的 Markov 模型链见图 2,1140 例糖尿病前期患者有 253 例进展为糖尿病,有 30 例进展为心血管疾病,有 857 例为糖尿病前期,所以糖尿病前期进展为糖尿病、进展为心血管疾病、保持糖尿病前期

的比例分别为 253/1140、30/1140、(1140-253-30)/1140,即转移强度分别为 0.22、0.03、0.75;有 253 例糖尿病,其中 78 例进展为心血管疾病、175 例保持糖尿病,所以糖尿病进展为心血管疾病、保持糖尿病的比例分别为 78/253、(253-78)/253,即转移强度分别为 0.31、0.69;有 108 例心血管疾病保持患者,故保持心血管疾病的比例为 108/108,即转移强度为 1.00。可知糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病转移的风险高。

表 5 不同状态转移对应的参数模型的 AIC 和 BIC 值

转移	指标	Exp	Weibull	Groupents	log-logistic	log-normal	R-P df=2	R-P df=3	R-P df=4	R-P df=5
糖尿病前期转移为糖尿病	AIC	1821.564	1822.674	1824.673	1832.609	1844.567	1824.574	1826.947	1820.277	1852.574
	BIC	1896.381	1931.583	1902.557	1902.551	1924.093	1911.452	1924.583	1924.938	1936.872
糖尿病转移为心血管疾病	AIC	895.474	884.602	892.189	887.643	883.725	864.187	869.748	867.152	864.574
	BIC	971.281	971.357	974.635	969.528	965.237	953.696	963.515	966.893	963.815
糖尿病前期转移为心血管疾病	AIC	354.073	356.524	355.182	351.926	351.389	354.276	359.876	354.502	362.438
	BIC	411.985	414.098	414.674	410.673	410.952	419.285	426.883	429.616	436.756

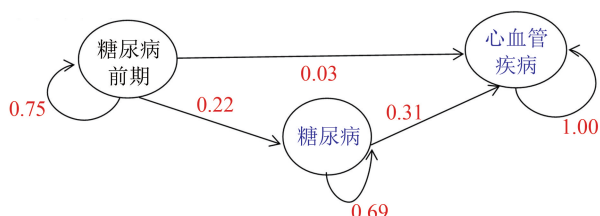


图 2 不同状态转移的 Markov 模型链

以随访时间为横轴,以频率为纵轴,可获得不同状态的观察频数和理论频数百分比观察和期望曲线,模型拟合开始部分较差,后均逐渐重叠,模型拟合效果理想,见图 3~5。

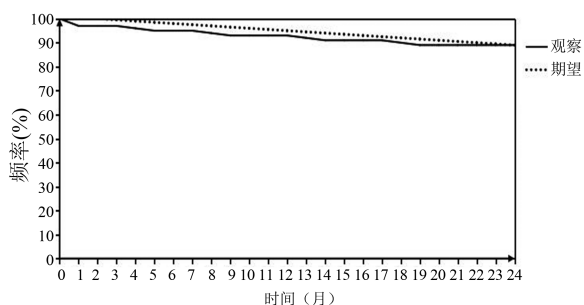


图 3 糖尿病前期 Markov 模型评价图

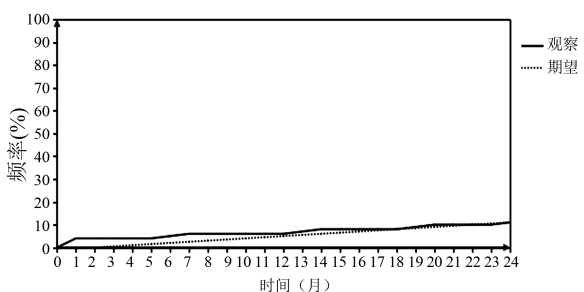


图 4 糖尿病 Markov 模型评价图

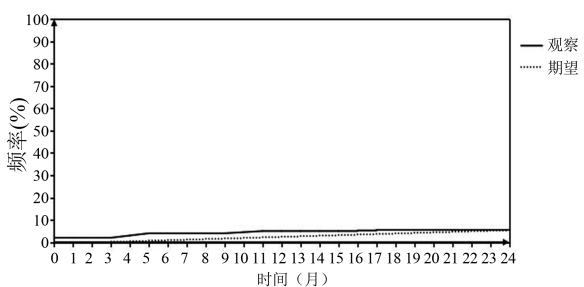


图 5 心血管疾病 Markov 模型评价图

4. 基于多状态 Markov 模型验证

根据多状态 Markov 模型效能的验证方法,计算

出糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病 3 个状态的统计量效能,糖尿病前期分别为 0、0.848、1.350,糖尿病分别为 0、0.368、1.329,心血管病分别为 3.106、0.629、1.750,可知其满足 Markov 模型条件。

讨论

糖尿病前期被认为是糖尿病发生的预警信号,而糖尿病患者由于血糖水平升高损伤血管可使得心血管疾病的发生风险显著升高^[13-14]。本研究结果显示,糖尿病前期患者中糖尿病和心血管疾病的发生率分别为 22.19%和 9.47%,与既往李桑桑^[15]报道的 21.59%和 9.15%相当,证实糖尿病前期进展为糖尿病、心血管疾病的风险高,同时也说明探讨不同状态转移的危险因素十分必要。

本研究结果显示,超重、肥胖、有吸烟史、有饮酒史、未遵医膳食、未遵医运动、合并高脂血症均是糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病转移的危险因素,与既往国内外相关报道^[16-18]结果相符。超重尤其是肥胖患者不仅可增加机体负担,还可加重微炎症状态,从而增加糖代谢紊乱和心血管疾病的发生风险;有吸烟史、有饮酒史的患者可由于吸入/摄入大量的有害物质损伤机体胰岛功能、降低胰岛素的敏感性,并且对血管造成一定损伤,再加上糖尿病前期对血管内壁也有损害,可导致血管内壁不光滑,增大血液黏度、削弱红细胞变形能力,从而使得血管硬化、阻塞的发生风险增高,因此患者发生糖尿病、心血管疾病的风险也显著增加;糖代谢异常需要严格纠正膳食、加强运动锻炼,以控制血糖波动,降低糖尿病前期进展为糖尿病、糖尿病进展为心血管疾病的发生风险,若患者纠正膳食、运动锻炼的依从性不佳可增加糖代谢负担,进一步加重胰岛功能受损程度,从而增加糖尿病、心血管疾病的发生率;合并高脂血症可影响糖代谢过程,脂代谢异常和糖代谢紊乱互为因果,因此此类人群进展为糖尿病、发生心血管疾病的风险也较高。因此建议针对糖尿病前期患者鼓励其减重、戒烟酒、遵医嘱纠正饮食和加强运动锻炼,积极控制血脂水平,以降低糖尿病、心血管疾病的发生风险。

本研究不同状态间转移的 Markov 模型链显示糖尿病前期→糖尿病、糖尿病→心血管疾病转移的风险高,且证实上述因素均可增加糖尿病前期→糖尿病、糖

尿病→心血管疾病转移、糖尿病前期→心血管疾病转移的风险;经多状态 Markov 模型分析,发现观察和预期曲线开始拟合部分情况差,后均逐渐重叠,提示模型拟合效果理想。常规多采用线性回归、logistic 多元回归和 Cox 多元回归进行危险因素分析,其中线性回归分析只包括一个自变量和一个因变量;logistic 多元回归忽略了时间对疾病状态进展的影响;Cox 多元回归忽略了事件发展的多结局特征。多状态 Markov 模型由传统的寿命表、Cox 回归和 Kaplan-Meier 等两状态纵向生存资料分析演变而来的,是基于随机过程视角对疾病进展过程进行连续动态的观测^[19]。多状态 Markov 模型无后效性,主要体现在转移概率和转移强度中,且该模型能同时考虑疾病可能存在的状态、结局、状态间转移的信息,并且能筛选状态间转移的因素,已成为多结局疾病分析的最优模型^[20]。本研究采用该模型对糖尿病前期进展为心血管疾病的因素进行分析,结果全面且具有创新性。

综上,糖尿病前期进展为心血管疾病的风险高,超重、肥胖、有吸烟史、有饮酒史、未遵医膳食、未遵医运动、合并高脂血症均是糖尿病前期进展为糖尿病、糖尿病进展为心血管疾病、糖尿病前期进展为心血管疾病的危险因素,且经多状态 Markov 模型验证,建议加强关注。但是本研究也有不足:随访时间短,可能会影响研究结果的可靠性,后续应延长随访时间进一步探讨该问题。

参 考 文 献

- [1] Cheng F, Carroll L, Joglekar MV, et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(2):117-126.
- [2] 陆迪菲, 郭晓慧. 《糖尿病高危人群筛查及干预专家共识》解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(2):113-123.
- [3] Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, et al. Assessing cardiovascular risk in patients with diabetes: an update[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16(4):266-274.
- [4] Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(1):15-24.
- [5] Mason SA, Keske MA, Wadley GD. Effects of vitamin C supplementation on glycemic control and cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: a grade-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2):618-630.
- [6] 刘蕴宇, 周洋, 颜永杰, 等. 基于 Markov 模型的重庆市乳腺癌筛查方案卫生经济学评价研究[J]. *中国卫生经济*, 2021, 40(9):18-23.
- [7] 刘秋萍, 高培, 唐迅, 等. 马尔可夫模型在流行病学筛查成本效果分析中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 42(4):728-734.
- [8] 中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会. 基层 2 型糖尿病筛查专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(7):79-85.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [10] 沈卫峰. 心血管疾病新理论新技术[M]. 北京:人民军医出版社, 2015:152-155.
- [11] 张伋, 马军, 李百惠, 等. 基于 BMI 判定超重肥胖 4 个标准的比较[J]. *中国学校卫生*, 2009, 30(3):207-210.
- [12] 李康, 贺佳. 医学统计学. 第 6 版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:152-158.
- [13] Hang D, Zeleznik OA, He X, et al. Metabolomic signatures of long-term coffee consumption and risk of type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10):2588-2596.
- [14] Mousavi SM, Jalilpiran Y, Karimi E, et al. Dietary intake of linoleic acid, its concentrations, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(9):2173-2181.
- [15] 李桑桑. 基于多状态模型探索糖尿病前期进展为心血管疾病的影响因素[D]. 郑州:郑州大学, 2019.
- [16] Alperet DJ, Rebello SA, Khoo EY, et al. The effect of coffee consumption on insulin sensitivity and other biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 11(2):448-458.
- [17] 胡如英, 何青芳, 潘劲, 等. 2 型糖尿病患者体质指数变化与心血管病其他危险因素的关联研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(7):1194-1199.
- [18] Mitri J, Tomah S, Mottalib A, et al. Effect of dairy consumption and its fat content on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(2):293-302.
- [19] Hass Z, Woodhouse M, Arling G. Using a semi-markov model to estimate medicaid cost savings due to minnesota's return to community initiative[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22(3):642-647.
- [20] So JBY, Kapoor R, Zhu F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population[J]. *Gut*, 2021, 70(5):829-837.

(责任编辑:郭海强)