

## HbA1c 变异性与 2 型糖尿病患者视网膜病变关系的研究进展\*

徐子岚<sup>1</sup> 杨琼<sup>2</sup> 黄峥<sup>1</sup> 戴霞<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>广西医科大学第一附属医院, 南宁 530021; <sup>2</sup>广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021

**[摘要]** 糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病微血管并发症最常见的一种类型, 也是导致成人视力受损和失明的最常见、最重要的原因之一。糖化血红蛋白 (HbA1c) 变异性是反映长期血糖变异性的最常见衡量指标。近年来, 越来越多研究发现 HbA1c 变异性与糖尿病微血管并发症有关, 对 2 型糖尿病患者 DR 的发生发展也有影响。本文对 HbA1c 变异性与 2 型糖尿病患者 DR 的关系与潜在发病机制进行综述, 为 2 型糖尿病 DR 患者的临床治疗及预后改善提供参考。

**[关键词]** 糖化血红蛋白变异性; 2 型糖尿病; 视网膜病变; 发病机制

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.05.019

### Recent advances in understanding the relationship between HbA1c variability and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Xu Zilan<sup>1</sup>, Yang Qiong<sup>2</sup>, Huang Zheng<sup>1</sup>, Dai Xia<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021; <sup>2</sup>Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021

\*\* Corresponding author: Dai Xia, email: 2655947220@qq.com

**[Abstract]** Diabetic retinopathy (DR) is the most common type of diabetic microvascular complications and one of the most common and important causes of visual impairment and blindness in adults. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) variability is the most commonly used indicator to reflect long-term glycemic variability. In recent years, an increasing number of studies have found that HbA1c variability is associated with diabetic microvascular complications and also has an impact on the development of DR in patients with type 2 diabetes mellitus. Therefore, this article reviews the relationship and potential pathogenesis between HbA1c variability and DR in patients with type 2 diabetes mellitus to provide a reference for clinical treatment and prognosis improvement of DR in patients with type 2 diabetes mellitus.

**[Key words]** HbA1c variability; Type 2 diabetes mellitus; Retinopathy; Pathogenesis

全球糖尿病形势不容乐观, 预计到 2030 年, 全球成年人糖尿病患者将增至 6.43 亿, 到 2045 年将增至 7.83 亿。我国是全球糖尿病患者最多的国家, 90% 以上是 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)<sup>[1]</sup>。到 2045 年, 全球糖尿病视网膜病变 (Diabetic retinopathy, DR) 患者将达 1.605 亿, DR 已然成为全世界严重的公共卫生问题。DR 是糖尿病常见的微血管并发症, 是患者视力损害和失明的最常见和主要原因之一, 显著增加心血管疾病及全因死亡风险<sup>[2]</sup>。因此, 探究影响 DR 发生发展的危险因素具有重要临床意义。

血糖是影响 T2DM 微血管并发症进展的重要因素, 血糖变异性与 T2DM 微血管并发症的关系密切。血糖变异性也称血糖波动性, 指血糖水平高低变化的不稳定状态, 分为反映日内或日间血糖波动的短期血糖变异和反映几个月到几年血糖波动的长期血糖变异两种。持续葡萄糖监测可反映

短期血糖变异, 而访视间糖化血红蛋白 (Glycated hemoglobin A1c, HbA1c) 变异性和空腹血糖 (Fasting plasma glucose, FPG) 变异性则主要反映长期血糖变异性<sup>[3]</sup>。HbA1c 变异性是长期血糖变异性的最常见衡量指标<sup>[4]</sup>。可较好地预测 T2DM 患者 DR 的发生发展<sup>[5-6]</sup>。因此, 本文对 HbA1c 变异性与 T2DM 患者 DR 相关性进行综述, 以期 T2DM 患者的 DR 临床治疗提供参考。

#### 1 HbA1c 变异性常见评估指标和最佳临界值

衡量 HbA1c 变异性的指标较多, 如何根据研究设计选择合适的评估指标至关重要。主要涉及的评估指标有标准差 (Standard deviation, SD)、校正测量次数的 HbA1c 标准差 (Adjusted HbA1c standard deviation, Adj-HbA1c-SD)、变异系数 (Coefficient of variation, CV)、独立于均值的变异系数 (Variation independent of mean, VIM)、平均真实变异性 (Average real variability, ARV) 和

收稿日期: 2024-10-23 修回日期: 2024-12-21 录用日期: 2025-01-06

\* 国家自然科学基金项目 (82160440); 广西自然科学基金 (2022JJA141061)

\*\* 通信作者: 戴霞, 电子邮箱 2655947220@qq.com

HbA1c 变异性评分 (HbA1c variability score, HVS), 其中比较常用的是 SD、CV, 采用 ARV、HVS 代表 HbA1c 变异性的研究较少<sup>[7-8]</sup>。目前, 关于采用哪个指标能更好地表达 HbA1c 变异性, 尚未达成共识。对 HbA1c 变异性的不同评估指标的算法、不同评估指标之间对同一类型和不同类型 DR 预测效果的对比、不同评估指标之间的优劣进行深度研究的内容较少, 采用多种 HbA1c 变异性指标进行分析是否会比单个 HbA1c 变异性指标更全面地反映 HbA1c 变异性的不同方面及血糖波动情况, 目前尚不得知。另外, 不同研究关于空腹、餐后或随机采血测 HbA1c 评估 HbA1c 变异性也不同, 少数研究表明是在空腹时评估, 但大多数为观察性研究, 对此并未提及。餐前、餐后血糖受多种因素影响会产生较大差异, HbA1c 变异性也可能受到餐后血糖影响, 不同状态时都进行评估能否更综合全面地反映 HbA1c 变异性, 未来需要更多的研究加以探讨。

HbA1c 变异性的最佳临界值对于 DR 的早期预测与诊断具有重要意义。有研究表明, HbA1c 变异性诊断 T2DM 早期 DR 的截断值为 0.625, 超过该临界点, DR 发生率将显著增加<sup>[9]</sup>。而另一项研究通过受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析得出, 代表 HbA1c 变异性的 HbA1c-SD 用于诊断 T2DM 患者 DR 的最佳临界值为 0.65 (灵敏度为 0.637, 特异度为 0.573)<sup>[10]</sup>。当 HbA1c 变异指数的平均值高于 0.75% 时, 将比平均 HbA1c 在 DR 发展中起更大的预测作用<sup>[6]</sup>。由此可见, HbA1c 变异性的最佳临界值对预测 DR 的重要性, 然而, HbA1c 变异性的评估指标的不同也将影响其截断值的界定, 因此, 统一 HbA1c 变异性的评估指标至关重要。

## 2 HbA1c 变异性的影响因素

了解 HbA1c 变异性的影响因素, 对于制定干预措施以改善预后至关重要。HbA1c 的变异性受年龄和性别的双重影响, 其中年龄更小的男性患者的 HbA1c 变异性更高<sup>[11]</sup>。然而, 也有研究发现年龄、性别与 HbA1c 变异性水平高低并无关联<sup>[5,12]</sup>。造成这种差异可能与亚欧国家饮食差异和人种的差别有关。病程的长短也会影响患者依从性, 从而影响血糖控制, 导致血糖波动。HbA1c 变异性会随着 DM 病程增加而降低<sup>[13]</sup>。然而, 也有研究显示病程与 HbA1c 变异性水平无关<sup>[10]</sup>。引起这种差异的原因可能是纳入研究人群年龄和随访时间的不同。病程长短是否影响 HbA1c 变异性、短病程还是长病程对 HbA1c 变异性水平的影响更大尚未可知。有趣的是, 居住方式也会影响 HbA1c 变异性。独居会增加男性 T2DM 患者访视间 HbA1c 的变异性, 而在女性中观察不到这种关联, 这可能与独居男性少做饭、多在外就餐和就餐时间晚等原因有关<sup>[14]</sup>。高 HbA1c 测量频次可降

低 HbA1c 变异性水平。这与测量频次高的患者依从性好, 对血糖的自我管理水平高, 同时也能及时发现、及时调整治疗方案, 避免血糖波动大, 从而降低 HbA1c 变异性有关<sup>[13]</sup>。

治疗方案的不同也会对 HbA1c 变异性产生不同的影响。强化治疗的患者 HbA1c 变异性更高<sup>[11]</sup>。但另一项对糖尿病控制和并发症试验数据进行分析的研究表明, 在接受常规治疗的患者中, HbA1c 的变异性显著高于接受强化治疗的患者。这可能与研究人群的血糖水平、血糖控制情况及治疗所用药物不同有关<sup>[15]</sup>。需要据此对强化治疗与常规治疗对 HbA1c 变异性影响的差异进行比较研究, 基线血糖水平、治疗用药的种类、数量及剂量、治疗的持续时间等也需纳入考量。胰岛素使用率对 HbA1c 变异性水平具有显著影响。仅进行胰岛素治疗的患者和同时进行口服降糖药及胰岛素治疗的患者的 HbA1c 变异性显著高于仅接受口服降糖药治疗的患者<sup>[12]</sup>。胰岛素降糖速度较快、幅度较大, 导致血糖波动幅度较大, HbA1c 变异性较大。然而, 此前这些研究, 并未考虑不同胰岛素种类对 HbA1c 变异性影响的不同。日本的一项研究发现, 用长效胰岛素类似物取代基础胰岛素并没有改变患者的 HbA1c 变异性<sup>[16]</sup>。这可能与长效胰岛素在降低普通人群平均 HbA1c 和 HbA1c 变异性方面的效果不如持续皮下注射胰岛素显著有关。但这些研究都没有考虑到胰岛素剂量的影响。在评估 HbA1c 变异性前和期间, 患者治疗方案等是否有变化、变化程度及变化次数等也会影响血糖波动, 从而影响 HbA1c 变异性的评估准确性, 这是需要进行探讨的。同时, 需要进一步探究更换不同的治疗方案对 HbA1c 变异性的不同影响, 以探究是如何影响患者长期预后的。

## 3 HbA1c 变异性与 DR

HbA1c 变异性有助于预测糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN)、周围神经病变 (Diabetic peripheral neuropathy, DPN) 及 DR 等糖尿病微血管并发症的发生发展<sup>[8,17]</sup>。

DR 是长期高血糖损害视网膜微血管而发生的糖尿病视网膜病变, 常同时合并视网膜神经胶质网络病变, 是一种慢性、进行性的致盲性眼病<sup>[18]</sup>。DR 是最常见的一种糖尿病微血管并发症。血糖对 DR 发生发展起着关键作用<sup>[19]</sup>。HbA1c 变异性作为长期血糖变异性的最常见衡量指标, 可较好地评估血糖波动对 DR 的影响, 具有一定优势<sup>[4]</sup>。已有大量研究证实了 HbA1c 变异性与 1 型 DR 相关, 那么, 对于 T2DM 患者而言, HbA1c 变异性是否同样会影响其 DR 的发展? 为此, 国内外研究人员在不同国家、地区和种族开展了相关研究。

针对亚洲 T2DM 患者的一项回顾性病例对照研究显示, HbA1c 变异性与 DR 无关<sup>[20]</sup>。韩国的一项进行了更长时间随访 (3 年) 的研究也显示,

HbA1c 变异性是 DN 而不是 DR 进展的危险因素<sup>[21]</sup>。一项荟萃分析显示, 视网膜病变与 HbA1c-SD 之间无显著相关性<sup>[22]</sup>。但该分析仅纳入了两项研究, 可信度有待考究。这几项研究未观察到 HbA1c 变异性与 T2DM 的 DR 的相关性, 或许与其随访时间较短 (2~3 年) 有关。

对中位随访 8.2 年的 T2DM DR 患者进行分析发现, 患者平均收缩压小于 130 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 对糖尿病并发症的影响较小, 更容易观察到 HbA1c 变异性对 DR 的影响, HbA1c 变异性对 DR 的预测能力有所提高, 可以预测 DR 的发生发展<sup>[23]</sup>。一项前瞻性研究显示, 24 个月 HbA1c 变异性是血糖控制良好 (平均 HbA1c ≤ 7.5%, 58 mmol/mol) 的 T2DM 患者 DR 的显著风险预测因子<sup>[24]</sup>。有研究用 HVS 和 ARV 衡量 HbA1c 变异性, 也有相似发现。当患者 HVS >60%, 其与 DR 风险升高相关<sup>[8]</sup>。通过 ARV 而非 CV 测量的 HbA1c 变异性与 T2DM 新发 DR 发展显著相关, 但与 DR 进展至中度非增殖性 DR 或更严重 DR 无关<sup>[5]</sup>。这可能与 DR 进展恶化后血糖水平升高, 很难探讨血糖变异性对 DR 发展的独立影响有关, 这与前两项研究原理相似<sup>[23-24]</sup>。与前面几项研究中有限制条件不同, 多项研究显示, HbA1c 变异性是 T2DM 患者 DR 病变的独立预测因子<sup>[6,9]</sup>。这些研究未对同一研究对象不同随访时间的 HbA1c 变异性是否不同进行探究, 同时, 未纳入血压波动性、并发症、血脂等因素进行综合考虑, 以探讨如何让 HbA1c 变异性的影响更易被观察。

既往研究中, 关于 HbA1c 变异性与 T2DM 患者 DR 关系的研究结果并不一致。因此, 有学者为了全面评估 HbA1c 变异性与 T2DM 患者 DR 之间的关联性, 对相关研究进行了荟萃分析, 结果发现, HbA1c 变异性与 T2DM 患者 DR 相关, HbA1c 变异性能预测 DR 的发生发展, T2DM 患者 DR 风险增加可能与 HbA1c 变异性较高相关<sup>[25]</sup>。

综上所述, 大多数研究支持 HbA1c 变异性 (主要是 HbA1c-SD) 与 T2DM 患者 DR 相关这一观点。但 HbA1c 变异性与 T2DM 患者 DR 的关系仍存在争议, 需通过大规模前瞻性随机对照研究来进一步验证其是否可独立预测不同类型和不同病变程度的 DR, 并控制相关混杂因素, 精确测量 HbA1c 变异性以探索如何才能让 HbA1c 变异性的作用更容易体现出来。

#### 4 HbA1c 变异性影响 DR 的机制

DR 的发病机制尚不明确, 目前, 炎症反应激活、氧化应激、内皮细胞功能障碍和细胞代谢记忆被认为是主要机制。

##### 4.1 炎症反应激活

趋化因子、生长因子、高血糖和反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 等都会引发视网膜血管系统的炎症反应, 导致视网膜血管损伤<sup>[26]</sup>。

高 HbA1c 变异性带来的血糖剧烈波动会增强与血管损伤相关的炎症标志物 (如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 的表达, 促进炎症反应, 导致糖尿病微血管并发症进一步恶化<sup>[27]</sup>; 且这些炎症因子的表达水平与 DR 严重程度呈正相关<sup>[28]</sup>。能否根据这些炎症因子选择降低 HbA1c 变异性、治疗 DR 的合适药物, 有待进行更广泛的前瞻性纵向研究来分析。

##### 4.2 氧化应激

当机体受到不良刺激时, 会破坏体内氧化与抗氧化之间的平衡状态, 发生氧化应激, 产生过多的 ROS 和活性氮自由基。引发细胞自噬和凋亡, 导致细胞死亡, 炎症反应激活, 进而损伤组织和血管, 最终发生 DR。氧化应激的机制主要涉及蛋白激酶途径、己糖胺途径、多元醇途径、晚期糖基化终末产物的形成等<sup>[29]</sup>。导致组织损伤和糖尿病并发症的主要因素是慢性高血糖和血糖波动。但相比于慢性、持续性高血糖, 暂时性高血糖 (HbA1c 变异性增加) 更能提高氧化应激和炎症标志物水平, 诱导更多的血管损伤<sup>[30]</sup>。HbA1c 变异性推动基因组结构变化, 导致 T2DM 患者线粒体氧化应激的关键驱动因子 p66 Shc 持续表观遗传重构, 加重氧化应激与血管功能障碍<sup>[31]</sup>。降低 HbA1c 变异性、减少炎症因子, 可以减轻氧化应激, 最终降低糖尿病血管病变风险<sup>[32]</sup>。在 T2DM 患者中, 通过低成本且操作简单的自我血糖监测评估血糖变异性 HbA1c-SD 可以取代昂贵的血糖波动分析用于预测氧化应激诱导的慢性并发症<sup>[33]</sup>。或可通过自我血糖监测评估 HbA1c 变异性, 及早改变治疗策略以减少血糖波动, 预防 DR。

##### 4.3 血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞的功能受损被认为是 DR 发生的主要原因, 氧化应激与之密切相关<sup>[34]</sup>。与持续高血糖比较, 高 HbA1c 变异性对氧化应激和内皮细胞功能的影响更为不利<sup>[30]</sup>。高 HbA1c 变异性与低血糖风险相关。而低血糖事件本身会加剧氧化应激, 进而损害血管内皮细胞功能, 若低血糖之后又高血糖 (即 HbA1c 变异性增加), 这种损害将会进一步加剧<sup>[35]</sup>。随着 HbA1c 变异性的增加, ROS 的产生和血管内皮细胞功能障碍的情况会愈发明显, 这直接加剧了 DR 的损害。即使血糖正常, 在高 HbA1c 变异性期间, 血管内皮功能也无法恢复至初始水平<sup>[36]</sup>。因此, 深入研究如何降低 HbA1c 变异性、减少氧化应激或许对预防内皮细胞损伤引起的 DR 更直接有效。

##### 4.4 代谢记忆

糖尿病干预和并发症流行病学等大型临床试验指出, 尽管经过治疗, 强化治疗组和常规治疗组的 HbA1c 水平迅速趋于一致, 早期血糖差异消失, 但常规治疗组仍然存在较高的微血管并发症风险。表明持续高血糖可能会在机体中留下记忆, 导致日后血糖水平下降仍受高血糖效应的影响,

这一现象被称为代谢记忆, 参与 DR 的发生发展<sup>[37]</sup>。HbA1c 变异性增加是代谢记忆的基础<sup>[14]</sup>。糖尿病会损害视网膜线粒体 DNA, 即使在高血糖终止后, 视网膜氧化应激仍继续增加, 线粒体 DNA 仍会继续受损, 视网膜无法从持续的损伤循环中解脱出来, DR 仍在继续发展<sup>[38]</sup>。相比于长期暴露于高血糖, 长期暴露于 HbA1c 变异性导致 ROS 增加、氧化应激和 DNA 损伤加剧, DNA 损伤相关标志物过度产生和 P53 蛋白过度激活, 导致更高强度的代谢记忆效应<sup>[39]</sup>。高血糖诱导的表观遗传变化是代谢记忆的主要驱动力<sup>[40]</sup>。目前表观遗传修饰调节 DR 的机制尚未完全阐明, 未来需继续探究其分子机制, 为从基因表型防治 DR 提供新思路。

## 5 小结

综上所述, HbA1c 变异性对 T2DM 患者 DR 的发生发展具有潜在预测价值。因此, 在医疗实践中, 我们应该更加重视 HbA1c 变异性, 记录并监测 HbA1c 变异性, 平稳控制血糖, 减少血糖波动, 对高风险 DR 人群进行筛查, 早期干预, 改善预后。但 HbA1c 变异性导致的 T2DM 患者 DR 的机制尚未十分明确, 目前有限的观察性研究, 无法推断出 HbA1c 变异性与 T2DM 患者 DR 之间的因果关系。关于 HbA1c 变异性的评估指标、测量频率与次数、测量时间、计算方法、最佳临界点等也尚无统一标准, 今后需设计专门用于评价和比较 HbA1c 变异性控制对 T2DM 患者 DR 影响的前瞻性随机对照试验, 使用相关动物模型进行体内体外实验研究, 以进一步加强证据基础。

## 参考文献

[1] Magliano D J, Boyko E J, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes atlas [M]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.

[2] Valle M S, Russo C, Malaguarnera L. Protective role of vitamin D against oxidative stress in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(8): e3447.

[3] 徐坤, 王俊, 刘光耀, 等. 2 型糖尿病血糖波动与认知功能障碍关系的 MRI 研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2023, 14(10): 137-140, 146.

Xu K, Wang J, Liu G Y, et al. Research progress of MRI on the relationship between blood glucose fluctuations and cognitive dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2023, 14(10): 137-140, 146.

[4] 陈雪, 周倩倩, 徐慧君. 糖化血红蛋白变异性对 2 型糖尿病肾病的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(12): 993-998.

Chen X, Zhou Q Q, Xu H J, et al. Effect of glycated hemoglobin A1c variability on diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2020, 12(12): 993-998.

[5] Kim H U, Park S P, Kim Y K. Long-term HbA1c varia-

bility and the development and progression of diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4731.

- [6] Hu J, Hsu H C, Yuan X D, et al. HbA1c variability as an independent predictor of diabetes retinopathy in patients with type 2 diabetes [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(6): 1229-1236.
- [7] Tseng J Y, Chen H H, Huang K C, et al. Effect of mean HbA1c on the association of HbA1c variability and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(4): 680-687.
- [8] Li S, Nemeth I, Donnelly L, et al. Visit-to-visit HbA1c 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.
- [9] 胡佳琪, 周倩倩, 徐慧君, 等. HbA1c 变异性对糖尿病视网膜病变的影响及其截断值的判定 [J]. *眼科新进展*, 2020, 40(10): 967-971.
- Hu J Q, Zhou Q Q, Xu H J, et al. Effect of HbA1c variability on diabetic retinopathy and its cut-off value for early diabetic retinopathy diagnosis [J]. *Recent Adv Ophthalmol*, 2020, 40(10): 967-971.
- [10] 缪康琪, 王天天, 张云飞, 等. 糖化血红蛋白变异性对 2 型糖尿病视网膜病变的影响及其最佳临界值的确定 [J]. *河南医学研究*, 2022, 31(14): 2512-2517.
- Miu K Q, Wang T T, Zhang Y F, et al. Effect of glycosylated hemoglobin variability on type 2 diabetic mellitus retinopathy and determination of the optimal critical value [J]. *Henan Med Res*, 2022, 31(14): 2512-2517.
- [11] Noyes J D, Soto-Pedre E, Donnelly L A, et al. Characteristics of people with high visit-to-visit glycaemic variability in type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2018, 35(2): 262-269.
- [12] Vural Keskinler M, Takir M, Caklili O T, et al. The frequency and determinants of HbA1c variability in type 2 diabetic patients [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2021, 19(7): 372-377.
- [13] 刘欢, 莫永珍, 唐伟, 等. 老年 2 型糖尿病患者 HbA1c 变异性的影响因素分析 [J]. *医药高职教育与现代护理*, 2022, 5(2): 93-97.
- Liu H, Mo Y Z, Tang Wei, et al. Analysis of influencing factors of HbA1c variability in elderly patients with type 2 diabetes [J]. *Med Higher Vocat Educ Mod Nurs*, 2022, 5(2): 93-97.
- [14] Sakai R, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. Living alone is associated with visit-to-visit HbA1c variability in men but not in women in people with type 2 diabetes: KAMOGAWA-DM cohort study [J]. *Endocr J*, 2020, 67(4): 419-426.
- [15] Kilpatrick E S, Rigby A S, Atkin S L. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(11): 2198-2202.
- [16] Watanabe H, Takahara M, Katakami N, et al. Changes

- of HbA1c variability after the switch to a longer-acting insulin analog in people with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2023,14(2):259-262.
- [17] Mao Y, Zhong W. HbA1c variability as an independent risk factor for microvascular complications in type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2024, 18(2):380-388.
- [18] Sachdeva M M. Retinal neurodegeneration in diabetes; an emerging concept in diabetic retinopathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2021,21(12):65.
- [19] 黎晓新. 《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)——基于循证医学修订》更新点[J]. *中华眼底病杂志*,2023,39(2):91-94.  
Li X X. Key points in evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2022) [J]. *Chin J Ocular Fundus Dis*, 2023, 39(2):91-94.
- [20] Foo V, Quah J, Cheung G, et al. HbA1c, systolic blood pressure variability and diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetics[J]. *J Diabetes*, 2017,9(2):200-207.
- [21] Song K H, Jeong J S, Kim M K, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2019,10(3):745-752.
- [22] Guo K, Zhao Q, Wang M, et al. The scope of HbA1c variability and risk of vascular complications among patients with type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Horm Metab Res*, 2022,54(2):94-103.
- [23] Takao T, Suka M, Yanagisawa H, et al. Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017,128:15-23.
- [24] Cardoso C R L, Leite N C, Moram C B M, et al. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):33.
- [25] Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, et al. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update [J]. *Acta Diabetol*, 2023,60(6):721-738.
- [26] Tang L, Xu G T, Zhang J F. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy[J]. *Neural Regen Res*, 2023,18(5):976-982.
- [27] Hu Z, Fang W, Liu Y, et al. Acute glucose fluctuation promotes RAGE expression via reactive oxygen species-mediated NF- $\kappa$ B activation in rat podocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2021,23(5). doi: 10mmr.2021.11969.
- [28] Sorkhabi R, Ahoor M H, Ghorbani Haghjo A, et al. Assessment of tear inflammatory cytokines concentration in patients with diabetes with varying severity of involvement [J]. *Exp Eye Res*, 2022,224:109233.
- [29] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. *Redox Biol*, 2020,37:101799.
- [30] Lahouel A. High sugar consumption for seven days in adult mice increased blood glucose variability, induced an anxiolytic effect and triggered oxidative stress in cerebral cortex[J]. *Metab Brain Dis*, 2024,39(5):731-739.
- [31] Costantino S, Paneni F, Battista R, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels [J]. *Diabetes*, 2017,66(9):2472-2482.
- [32] Wronka M, Krzemińska J, Młynarska E, et al. The influence of lifestyle and treatment on oxidative stress and inflammation in diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(24):15743.
- [33] 刘芷谷, 姚斌, 林倍思, 等. 自我血糖监测中血糖波动指标与平均血糖波动幅度的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*,2021,13(5):476-481.  
Liu Z G, Yao B, Lin B S, et al. Correlation between glycemic variability indices calculated by self-monitoring of blood glucose and mean amplitude of glycemic excursion in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2021,13(5):476-481.
- [34] Li S, Deng J, Sun D, et al. FBXW7 alleviates hyperglycemia-induced endothelial oxidative stress injury via ROS and PARP inhibition [J]. *Redox Biol*, 2022, 58:102530.
- [35] Colinet V, Lysy P A. Characterization of post-hypoglycemic hyperglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: the EPHICA Study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:887976.
- [36] Yao Y, Song Q, Hu C, et al. Endothelial cell metabolic memory causes cardiovascular dysfunction in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2022,118(1):196-211.
- [37] Lin C H, Chang C H, Chuang L Mmentary on risk factors for first and subsequent cardiovascular disease events in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(3):313-316.
- [38] Kowluru R A, Alka K. Mitochondrial quality control and metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(9):8076.
- [39] 林婧格, 白洁. 血糖变异性对糖尿病慢性并发症影响及机制的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(7):547-550.  
Lin J G, Bai J. Research progress on the effect and mechanism of glucose variability on chronic complications of diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes*, 2023,31(7):547-550.
- [40] Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: the 2020 Edwin Bierman Award Lecture [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2):328-337.