

北醫臨床資料的應用（二） 黃旭明/鄭光甫

上期待續主題：生物標記在不同健康程度者的應用，以糖尿病（DM）為例：糖化血色素（HbA1c 或 A1c）如何應用於 1.DM 患者；2.preDM 者；3. 非 preDM 者之健康照護與健康促進。

一、定義糖尿病（DM）非糖尿病患（nonDM）分類：

將門住診資料與健檢資料，結合應用，先將所有具糖化血色素（HbA1c）調出，再以其就診疾病別與用藥別，找出糖尿病（DM）確診病患；將其餘個案資料剔除 $DM \geq 6.4$ 者，剩餘資料則視為非糖尿病患（nonDM）。

DM 病患因已有用藥治療，部分確診 DM 病患的糖化血色素（HbA1c） ≤ 6.4 ，因此不能以糖化血色素（HbA1c）作為辨別是否為 DM 病患唯一的分類。

本次資料應用重點在「糖尿病（DM）與糖化血色素（HbA1c）」的關聯應用，所以宜放棄兩者關聯不夠明確的資料。

吾人再將具連續隔年之 nonDM 個案挑出，將 1~3 年後成為 DM 再挑出，視為 DM 高風險族群（PreDM），並往前追溯其糖化血色素（HbA1c），以 PreDM 糖化血色素（HbA1c）之 P10 至 P90 為 PreDM 糖化血色素（HbA1c）之範圍（ $5.4 \leq HbA1c \leq 6.4$ ）。

本次資料應用將以 DM 與 PreDM 為對象範圍。

二、影響 DM 與 PreDM 糖化血色素（HbA1c）的臨床表現因子

本節最主要目的在於利用糖化血色素（HbA1c）與其他生化檢驗間之關聯，探討影響 DM 與 PreDM 患者糖化血色素（HbA1c）的臨床表現因子。

吾人先就做以 DM 與 PreDM 患者生化檢驗值與糖化血色素（HbA1c）的相關，除相關性外，尚且需考慮資料的完整性與可取性。

將歷年非糖尿病患，但有接受 HbA1c 檢驗；且不論是否為正常或異常者，將其 HbA1c 檢驗值分成 10 分位（HH01~HH10），其中第 1 與第 2 分位（HH01~HH02）的 HbA1c 值均小於 6%，第 4 分位（HH04）以上者，HbA1c 值均大於 6.5%，依臨床建議，已屬於糖尿病高危險群。

將此等病患與其經常檢驗的生化項目比對觀察：

1. ALB (白蛋白：正常範圍 3.5~5.7)
2. ALT (肝指數：0~41)
3. CHOL(總膽固醇：正常範圍 <200)
4. CREB(肌酸酐：正常範圍 0.6~1.3)
5. GLU(飯前血糖：正常範圍 70~100)
6. GLU2(飯後 2 小時血糖：正常範圍 <140)
7. HDLC(高密度脂蛋白：正常範圍 >40)
8. LDLC(低密度脂蛋白：正常範圍 <130)
9. TRIG(三酸甘油酯：正常範圍 <150)

從表 1 可以觀察得知，除 ALB、GLU 與 GLU2 外，其他檢驗項目的值多在正常範圍，意即除血糖的檢驗項目外，其他檢驗項目的值不因 HbA1c 異常而超過正常範圍值。

但有趣的是：這些正常範圍值的檢驗項目，卻透漏以下明確的訊息，包括

1. Hba1 愈高則 ALB 愈小；且若 ALB<3.0 則 HbA1c>6.5(HH04~HH10)
2. Hba1 愈高則 ALT 愈大；若 ALT>27 則 HbA1c>6.5(HH04~HH10)
3. HbA1c>6.5(HH04~HH10)則 190>CHOL>180
4. HbA1c>6.5(HH04~HH10)則 CREB>0.9
5. HbA1c>6.5(HH04~HH10)則 GLU>101, 愈高則 HbA1c 值愈高
6. HbA1c>6.5(HH04~HH10)則 GLU2>120, 愈高則 HbA1c 值愈高
7. 若 HDLC<47 則 HbA1c>6.1(HH03~HH10), HDLC 愈低則 HbA1c 愈高
8. HbA1c>6.5(HH04~HH10)則 LDLC<110
9. HbA1c>6.5(HH04~HH10)則 TRIG>121, 且 TRIG 愈高則 HbA1c 愈高

表 1、非糖尿病患 HbA1c 與常用檢驗項目比較

EXPER_CODE	type	全體	HH01	HH02	HH03	HH04	HH05	HH06	HH07	HH08	HH09	HH10
HBA1	mean	6.2	5.4	5.8	6.1	6.5	6.9	7.3	7.7	8.1	8.5	9.3
ALB	mean	3.3	3.5	3.4	3.4	3.3	2.9	3.0	3.0	2.8	3.0	3.0
ALT	mean	25.8	24.3	24.7	25.7	26.6	27.0	28.3	28.4	29.1	32.7	27.3
CHOL	mean	188.6	187.2	190.0	190.1	186.6	183.6	186.0	185.5	183.9	188.2	188.0
CREB	mean	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
GLU	mean	107.6	98.4	100.6	104.2	110.1	120.5	132.8	136.9	148.1	149.4	158.3
GLU2	mean	145.1	118.0	119.4	128.0	144.6	167.4	181.2	202.0	221.2	222.3	219.9
HDLC	mean	46.9	47.1	47.2	47.6	46.9	44.8	44.3	44.0	42.1	41.4	42.6
LDLC	mean	108.2	108.6	110.7	109.8	104.8	103.5	102.7	103.2	104.8	113.7	103.3
TRIG	mean	125.3	118.7	120.5	124.6	129.2	135.4	139.9	141.2	137.2	137.0	139.0
HBA1	std	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.4
ALB	std	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.8	0.6	0.6
ALT	std	11.3	11.5	10.8	11.0	11.4	11.9	12.1	12.7	13.0	14.0	12.0
CHOL	std	34.9	34.4	34.1	35.6	35.7	33.3	34.8	34.0	32.2	36.7	37.3
CREB	std	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
GLU	std	18.8	12.4	11.4	12.8	14.6	20.3	25.1	25.6	32.0	34.1	35.5
GLU2	std	50.9	26.7	26.0	30.7	40.2	51.7	53.7	58.9	65.1	70.5	78.8
HDLC	std	11.3	11.6	11.2	11.3	11.0	11.1	11.7	12.5	11.1	9.3	13.3
LDLC	std	28.8	29.3	29.2	29.0	28.0	28.0	27.0	27.7	26.1	28.4	29.0
TRIG	std	58.0	58.4	56.7	57.3	58.2	57.8	61.5	62.5	62.5	62.4	58.0

此等結果對臨床應用或許有限，但在建立相關個人健康評估模式，如 HbA1c 值演化模式時，此類檢驗項目將是具相當解釋力的變數，且均屬常見檢驗項目，資料取得容易，資料取得也已排除用藥的糖尿病患，HbA1c 值較不受糖尿病用藥的影響，變數間的相關也較具說服力。

表 2、PreDM 與 DM 患者各項生化值分布比較

	PreDM		DM		DM/PreDM	
	P2	P9	P2	P9	P2	P9
HbA1c	5.3	6.3	6.1	10.4	1.15	1.65
ALT	17	63	17	62	1.00	0.98
CHOL	174	253	166	251	0.95	0.99
TIRG	78	263	91	308	1.17	1.17
HDLC	40	70	38	66	0.95	0.94
LDLC	98	169	90	163	0.92	0.96
ALB	4.3	4.8	4.3	4.8	1.00	1.00
CRE	0.80	1.23	0.80	1.30	1.00	1.06

將主要生化檢驗項目（含 ALB、ALT、CHOL、HDLC、LDLC、CRE、TIRG）先做 10 等分位（P1~P10），比較 PreDM 與 DM 患者的 P2 與 P9（不用 P1 與 P10 是為避免特異值的影響），顯示 TRIG、LDLC、CRE 等都有明顯的差異；同時觀察 PreDM

與 DM 患者在這些生化值的平均數，同樣也可以發現 TRIG、LDLC、CRE 等會有明顯的差異。

表 3、PreDM 與 DM 患者各項生化值平均數與標準差

	PreDM		DM		DM/PreDM
	平均數	標準差	平均數	標準差	平均數
HbA1c	5.7	1.0	7.6	1.9	1.33
ALT	34.8	30.8	34.9	34.1	1.00
CHOL	205	38	200	41	0.98
TIRG	154	137	181	166	1.18
HDLC	51	14	49	13	0.96
LDLC	126	34	118	35	0.94
ALB	4.5	0.3	4.5	0.3	1.00
CRE	1.00	0.30	1.03	0.45	1.03

因此進一步，以上述部分生化檢驗項目（含 ALB、ALT、CHOL、HDLC、LDLC、CRE、TIRG）作為自變數，而以 HbA1c 為應變數，探討 HbA1c 主要的影響因子，依據逐步回歸的結果，不論是 PreDM 或 DM 患者，除飯前血糖（GLU）外，對 PreDM 或 DM 患者影響較為顯著的生化檢查項目不進相同，在 PreDM 主要影響變數為 ALB、LDLC、HDLC 與 CREB；對 DM 患者主要影響變數為：CHOL 與 ALB。

表 4、PreDM 者逐步回歸結果摘要

	輸入的變數	移除的變數	模型R平方	Pr > F
全體	GLU		0.99220	<.0001
	ALB		0.99610	<.0001
男性	GLU		0.99110	<.0001
	HGLC		0.99510	0.0046
	TRIG		0.99610	0.0807
	CREB		0.99680	0.1440
	AGE		0.99800	0.0238
		CTRB		0.99780
女性	ALB		0.99280	<.0001
	GLU		0.99800	<.0001
	LDLC		0.99840	0.0225

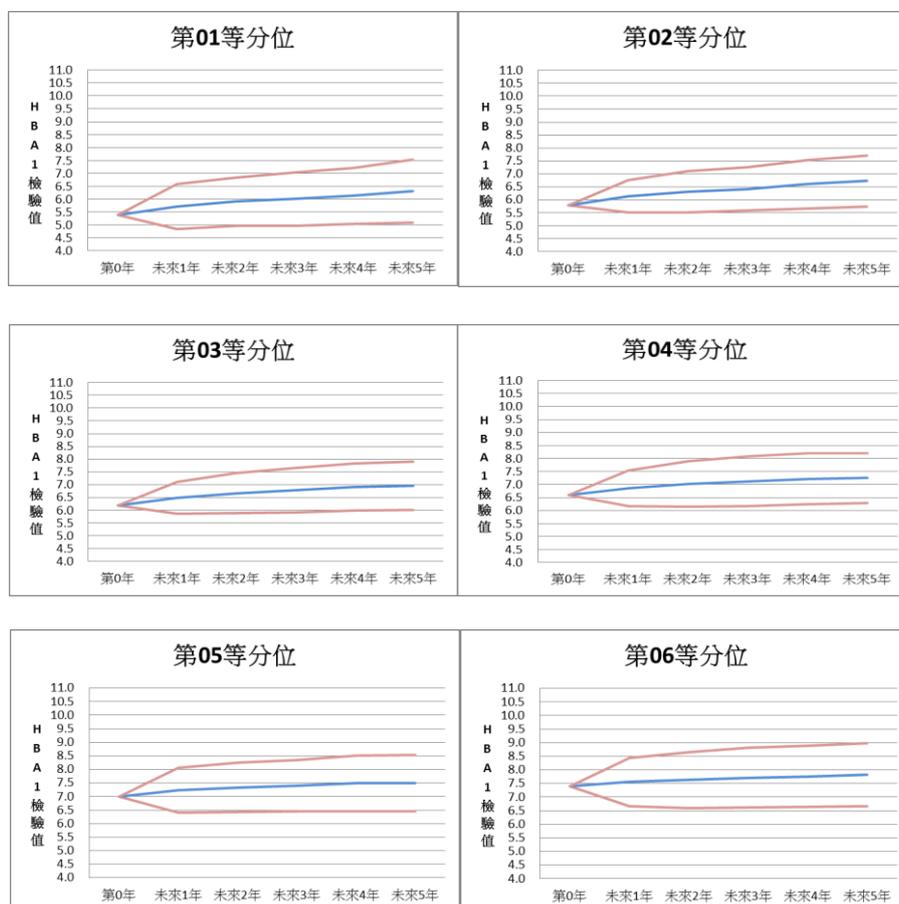
表 5、DM 患者逐步回歸結果摘要

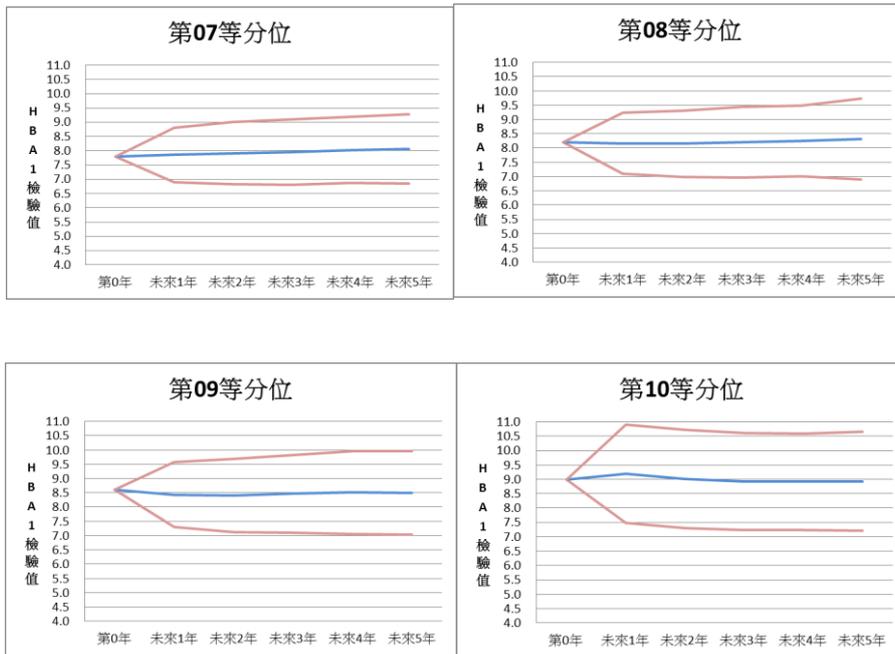
	輸入的變數	模型R平方	Pr > F
全體	ALB	0.9411	<.0001
	GLU	0.9746	<.0001
	CHOL	0.976	0.013
男性	GLU	0.9608	<.0001
	CHOL	0.9817	<.0001
	ALB	0.9838	0.0055
女性	ALB	0.9299	<.0001
	GLU	0.971	<.0001

三、DM 患者糖化血色素 (HbA1c) 的演化進程

為了解 DM 患者的可能演化過程，吾人先將 DM 患者的 HbA1c 做十等分位，並以 HbA1c 為 Key 值，探討其下未來 5 年內各年的可能演化，並計算各年的平均數與標準差，以各年的 HbA1c 平均數與加減一個標準差，製作各十等分為未來 5 年內各年的 HbA1c，每年都有 3 個點，分別是：平均數加一個標準差、平均數、平均數減一個標準差。其結果如下圖 1：

圖 1、HbA1c 各十等分位演化趨勢





如果以 HbA1c=6.5 與 HbA1c=7.0 為病情演化的第一與第二個臨界點時，當病患已達第 5 等分位時（起始點為 HbA1c=7.0），其下線已都在 HbA1c=6.5 以上，故在 DM 的診斷上，有必要將糖化血色素控制在第 4 等分位（起始點為 HbA1c=6.6）以下，超過 6.6 者宜積極予以治療與衛教，並將糖化血色素控制在 7.0 以下。

同樣觀察，當病患已達第 8 等分位時（起始點為 HbA1c=8.2），其下線已都在 HbA1c=7.0 以上，而當病患已達第 7 等分位時（起始點為 HbA1c=7.8），其下線可以在 HbA1c=7.0 以下，因此對 HbA1c 已超過 7.0 的病患，應積極要求將 HbA1c 控制在 7.8 以下。

若以 HbA1c=6.5 為 DM 的診斷點（與美國糖尿病學會 2013 年的臨床治療指引相同），第一等分位（起始點為 HbA1c=5.4）至第三等分位（起始點為 HbA1c=6.2）的起始點均低於 HbA1c=6.5，此意味著吾人須將 $5.4 \leq \text{HbA1c} \leq 6.2$ 者視為糖尿病的高風險族群，此高風險族群範圍雖較美國糖尿病學會 2013 年的臨床治療指引中糖尿病高風險群的範圍（ $5.7 \leq \text{HbA1c} \leq 6.4$ ）嚴格，但應較符合國人的糖尿病演化。

吾人再將上述十個等分位的 50 個點予以串接如下圖 2，並計算各點的增加率，找出糖尿病患 HbA1c 的可能轉折點，歸納結果分別是： $5.7 \leq \text{HbA1c} \leq 6.3$ ； $7.7 \leq \text{HbA1c} \leq 7.9$ ； $8.2 \leq \text{HbA1c} \leq 8.6$ ，意味著在這 3 個區間病患較大的惡化機率，宜視為糖尿病患血糖控制的警示區間。

圖 2、HbA1c 世代追蹤演化趨勢



四、結語

本文旨在以糖尿病 (DM) 與糖化血色素(A1c) 為例，探討以 A1c 作為 DM 確診病患與高風險族群 PreDM 的判斷應用；及找出影響 A1c 的主要生化檢查項目，擬以一般血液檢查達成對 A1c 演化趨勢的掌握，藉以衍生相關健康管理的依據；另一重點即是找出 A1c 各個重要的轉折點，以為糖尿病者與高風險族群健康管理目標擬定的參據。

事實上，慢性病的演化深受性別與年齡的影響 (如表 6)，本文擬以拋磚引玉，作為後續研究的"引子"，除糖尿病外，其他慢性疾病也都能比照應用，以發揮醫院臨床資料應用的綜效。

表 6、PreDM 者逐步回歸結果摘要-依性別年齡分

	輸入的	模型	Pr > F
	變數	R 平方	
男--50 歲以上	CREB	0.9966	<.0001
	ALB	0.9998	0.0286
男--不 滿50歲	GLU	0.9944	<.0001
	HDLC	0.9965	0.0337
	TRIG	0.9976	0.0676
女--50 歲以上	GLU	0.9975	<.0001
	CHOL	0.9994	0.0128
	HDLC	0.9998	0.0073
	TRIG	0.9999	0.1406
女--不 滿50歲	ALB	0.9954	<.0001
	GLU	0.9985	<.0001