

血糖波动与炎症因子在糖尿病下肢动脉病变发展中的作用：机制与临床意义

魏 猛¹, 陈云霞^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²沧州市人民医院内分泌代谢科, 河北 沧州

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月12日

摘 要

糖尿病患者在生活中常常面临下肢动脉病变的显著风险, 而血糖波动和炎症因子被认为在此病变的进展中扮演着关键角色。近年来, 越来越多的研究表明, 血糖波动不仅影响血糖控制, 还可能通过诱导炎症反应, 进一步促进下肢动脉的病理变化。本综述旨在系统分析血糖波动与炎症因子之间的相互作用, 探讨其对糖尿病下肢动脉病变的影响机制。我们总结了最新的研究成果, 揭示了血糖波动如何通过激活炎症途径来加剧下肢动脉病变的风险。同时, 文章还讨论了在临床管理中需要关注的关键因素, 以帮助降低糖尿病患者下肢动脉病变的发生率和进展。这些研究不仅为我们理解糖尿病并发症的病理机制提供了新的视角, 也为临床治疗策略的优化提供了依据。

关键词

血糖波动, 炎症因子, 糖尿病, 下肢动脉病变

The Role of Blood Glucose Fluctuations and Inflammatory Factors in the Development of Diabetic Lower Extremity Arterial Disease: Mechanisms and Clinical Significance

Meng Wei¹, Yunxia Chen^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Endocrinology and Metabolism, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

*通讯作者。

文章引用: 魏猛, 陈云霞. 血糖波动与炎症因子在糖尿病下肢动脉病变发展中的作用: 机制与临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1850-1858. DOI: 10.12677/acm.2025.15123602

Abstract

Diabetic patients often face a significant risk of lower extremity arterial disease in daily life, and blood glucose fluctuations and inflammatory factors are believed to play key roles in the progression of this lesion. In recent years, a growing body of research has indicated that blood glucose fluctuations not only affect glycemic control but may also further promote pathological changes in the lower extremity arteries by inducing inflammatory responses. This review aims to systematically analyze the interaction between blood glucose fluctuations and inflammatory factors, and explore their underlying mechanisms in diabetic lower extremity arterial disease. We summarize the latest research findings, revealing how blood glucose fluctuations exacerbate the risk of lower extremity arterial disease by activating inflammatory pathways. Meanwhile, this article discusses the key factors that need attention in clinical management to help reduce the incidence and progression of lower extremity arterial disease in diabetic patients. These studies not only provide new insights into our understanding of the pathological mechanisms of diabetic complications but also offer a basis for the optimization of clinical treatment strategies.

Keywords

Blood Glucose Fluctuations, Inflammatory Factors, Diabetes Mellitus, Lower Extremity Arterial Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是一种全球流行的代谢性疾病,其并发症严重影响患者的生活质量。下肢动脉病变是糖尿病常见的并发症之一,导致患者出现下肢缺血、溃疡甚至截肢。研究发现,血糖波动与炎症因子在糖尿病下肢动脉病变的发展中起着重要作用。血糖波动是指血糖水平在一定时间内的变化幅度,研究表明,频繁的血糖波动与糖尿病相关并发症的风险增加密切相关[1][2]。而炎症因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素-6 (IL-6),则在糖尿病的发生和发展中扮演着重要角色,促进了血管内皮的损伤和动脉粥样硬化的进展[3][4]。因此,深入探讨血糖波动与炎症因子在糖尿病下肢动脉病变中的作用机制,将为改善糖尿病患者的管理和预后提供重要的理论基础。

在糖尿病患者中,血糖波动不仅会导致急性并发症的发生,还会引发慢性并发症的加重。研究发现,血糖波动与下肢动脉病变的发生率呈正相关,即血糖波动越大,患者下肢动脉病变的风险越高[2][5]。此外,炎症因子的升高与血糖波动的频率和幅度也密切相关。高水平的炎症因子可以导致血管内皮细胞功能障碍,从而加速动脉粥样硬化的形成,进一步加重下肢动脉病变的进程[4][6]。因此,了解血糖波动与炎症因子之间的相互作用,对于制定有效的干预措施和治疗方案具有重要的临床意义。

综上所述,糖尿病下肢动脉病变的发生与血糖波动及炎症因子密切相关,深入研究这两者之间的关系将为糖尿病患者的管理提供新的思路 and 策略。通过控制血糖波动和炎症反应,可能有效降低下肢动脉病变的风险,从而改善患者的生活质量和预后[1][2]。

2. 主体

2.1. 血糖波动的定义与评估方法

2.1.1. 血糖波动的概念

血糖波动(glycemic variability, GV)是指血糖水平在一定时间内的波动程度,通常表现为血糖值的变化幅度和频率。血糖波动不仅包括高血糖和低血糖的发作频率,还涉及到血糖水平的波动幅度和持续时间。研究表明,血糖波动与糖尿病患者的微血管和大血管并发症风险显著相关,且其影响可能独立于长期血糖控制指标(如糖化血红蛋白 HbA1c) [7]。此外,血糖波动还可能与患者的生活质量、心血管健康及认知功能等方面密切相关[8]。因此,准确评估血糖波动对糖尿病管理至关重要。

2.1.2. 常用的评估指标(如标准差、变异系数等)

评估血糖波动的常用指标包括标准差(SD)、变异系数(CV)、平均血糖波动幅度(MAGE)等。标准差是最常见的血糖波动评估指标,反映了血糖值围绕其均值的分散程度。变异系数则是标准差与均值的比值,能够更好地反映不同血糖水平下的波动情况,尤其是在血糖水平较高或较低时[9]。此外,平均血糖波动幅度(MAGE)是另一重要指标,专门用于评估血糖的高峰和低谷波动情况,能够提供更为细致的血糖波动信息[10]。

近年来,随着连续血糖监测技术的发展,血糖波动的评估方法也得到了显著改善。通过持续监测,能够实时获取血糖变化数据,从而更准确地评估血糖波动[11]。这些评估指标不仅为临床医生提供了重要的参考依据,也为糖尿病患者的个体化管理提供了支持。

2.2. 炎症因子的作用机制

2.2.1. 炎症因子的定义与分类

炎症因子是指在炎症反应过程中产生的生物活性分子,主要包括细胞因子、趋化因子和生长因子等。根据其生物学功能,炎症因子可分为促炎因子和抗炎因子。促炎因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)等,主要通过激活免疫细胞、促进炎症反应来发挥作用;而抗炎因子如白细胞介素-10 (IL-10)和转化生长因子 β (TGF- β)则通过抑制炎症反应、促进组织修复来发挥作用。炎症因子在机体的免疫反应、组织修复及病理状态下的相互作用中具有重要的作用,尤其是在糖尿病等慢性疾病的病理过程中,炎症因子的异常表达与疾病的发生、发展密切相关[12]。

2.2.2. 炎症因子在糖尿病中的作用

在糖尿病患者中,炎症因子的水平通常显著升高,这与胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍及并发症的发生密切相关。研究表明,糖尿病患者体内的促炎因子如 TNF- α 和 IL-6 的升高与胰岛素抵抗的发生有直接关系,这些因子通过影响脂肪组织和肌肉的代谢,导致胰岛素的作用受到抑制[13]。此外,炎症因子还参与糖尿病相关并发症的发生,如糖尿病足、心血管疾病等。炎症因子通过促进血管内皮细胞的功能障碍和动脉粥样硬化的形成,从而增加心血管事件的风险[12]。因此,针对炎症因子的干预措施,如使用抗炎药物或改善生活方式,可能为糖尿病的管理提供新的治疗思路[14]。

2.3. 血糖波动与炎症因子的相互关系

2.3.1. 血糖波动如何诱导炎症反应

血糖波动被认为是糖尿病患者多种并发症的独立风险因素,尤其是在 2 型糖尿病患者中。研究表明,反复的高血糖(RIH)会诱导炎症反应,主要通过激活免疫系统中的特定信号通路。例如,RIH 会导致巨噬细胞中干扰素调节因子 5 (IRF5)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达上调,从而促进 M1 型巨噬细胞极化和

炎症标志物的释放[15]。此外, 血糖波动还会通过促炎细胞因子(如 IL-6 和 IL-1 β)的释放加剧慢性炎症, 这与糖尿病相关的微血管和大血管并发症的发展密切相关[16]。因此, 控制血糖波动不仅有助于改善糖尿病的代谢状态, 还可能通过减轻炎症反应来降低并发症的风险。

2.3.2. 炎症因子对血糖波动的反馈影响

炎症因子不仅是血糖波动的结果, 同时也会反过来影响血糖水平。例如, 炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 的升高与胰岛素抵抗的加重相关, 这可能导致血糖水平的波动加剧[17]。在急性缺血性中风患者中, 炎症因子的水平与血糖波动的程度呈正相关, 表明炎症反应可能通过影响胰岛素的分泌和作用, 进一步加重血糖波动[18]。此外, 慢性炎症还会导致内源性胰岛素分泌的功能障碍, 从而影响血糖的稳定性[19]。因此, 控制炎症因子的水平可能是改善糖尿病患者血糖波动的重要策略, 这也提示了炎症与血糖控制之间复杂的双向关系。

2.4. 血糖波动与下肢动脉病变的关系

2.4.1. 血糖波动对下肢动脉病变的影响机制

血糖波动被认为是糖尿病患者下肢动脉病变的重要危险因素。研究表明, 血糖波动不仅会导致血管内皮功能障碍, 还会引发低级别的炎症反应, 这些都与下肢动脉病变的发展密切相关。血糖波动的机制主要涉及氧化应激和炎症因子的释放。高血糖状态下, 体内的活性氧(ROS)水平升高, 导致内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞的增殖[20]。此外, 血糖波动还会激活核因子 κ B (NF- κ B) 通路, 从而促进炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 6 (IL-6) 的释放, 这些因子进一步加重血管损伤和动脉粥样硬化的进程[21]。因此, 控制血糖波动对于预防下肢动脉病变至关重要。

2.4.2. 临床研究结果的分析

多项临床研究探讨了血糖波动与下肢动脉病变之间的关系。例如, 一项研究对 78 名 2 型糖尿病患者进行了 72 小时动态血糖监测, 结果显示, 血糖波动的幅度与下肢动脉病变的严重程度呈负相关, 特别是在踝臂指数(ABI)评估中, 较高的血糖波动与较低的 ABI 值相关联[22]。此外, 另一项研究表明, 血糖波动的增加与糖尿病周围神经病变(DPN)的发生率也存在显著相关性, 提示血糖波动不仅影响下肢动脉的健康, 也可能影响神经功能[23]。这些研究结果强调了血糖稳定的重要性, 表明通过干预血糖波动, 可以有效降低下肢动脉病变的风险, 从而改善患者的临床预后。

2.5. 临床管理与干预策略：聚焦血糖波动与慢性炎症的综合管理

现代糖尿病管理理念已从单纯控制糖化血红蛋白(HbA1c)转向追求“血糖稳定化”与“抗炎”双重目标的综合管理模式[24]。血糖波动与慢性炎症相互促进, 共同加速糖尿病并发症的进展。因此, 临床干预策略需同步关注这两个病理生理环节, 并依据循证医学证据选择兼具降糖与抗炎效应的药物, 实施个体化治疗。

2.5.1. 降糖药物的双重效应：控制血糖波动与抗炎的策略选择

• GLP-1RA (胰高糖素样肽-1 受体激动剂)

控制血糖波动效应：效应显著。通过葡萄糖浓度依赖性方式刺激胰岛素分泌、抑制胰高糖素, 能显著降低餐后血糖峰值, 平滑全天血糖曲线, 减少血糖变异。

抗炎与器官保护效应：强效抗炎。通过多重途径(如抑制 NF- κ B 炎症通路)降低 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平, 并提供明确的心血管和肾脏获益[25]。

临床选择依据与注意事项：优先选择于合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、心力衰竭(尤其是 HFpEF)或慢性肾脏病(CKD)的患者, 特别适用于血糖波动大、餐后血糖高的情况。

- **SGLT2i (钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂)**

控制血糖波动效应：效应中等。通过促进尿糖排泄降低整体血糖水平，但对餐后血糖的即刻平滑作用较弱，总体有助于稳定血糖。

抗炎与器官保护效应：强效抗炎。通过改善组织缺氧、减轻体重、利钠利尿等机制，减轻全身及器官(如心脏、肾脏)的炎症和纤维化，心肾保护证据确凿[26] [27]。

临床选择依据与注意事项：优先选择于合并心力衰竭(尤其是 HFrEF)、CKD 或 ASCVD 高风险的患者，需关注其对血容量的潜在影响，避免脱水风险。

- **DPP-4i (二肽基肽酶-4 抑制剂)**

控制血糖波动效应：效应中等。与 GLP-1RA 机制部分重叠，能有效降低餐后血糖，且低血糖风险低，有助于维持血糖平稳。

抗炎与器官保护效应：效应微弱或中性。多数研究显示其对炎症标志物和心血管结局无显著影响，缺乏额外器官保护证据[28]。

临床选择依据与注意事项：适用于低血糖风险高、追求血糖平稳的老年患者，但不作为以抗炎和心肾保护为首要目标患者的首选方案。

- **胰岛素**

控制血糖波动效应：效应复杂。基础胰岛素可降低空腹血糖，但若剂量不当可能导致夜间低血糖和反跳性高血糖(Somogyi 现象)，加剧血糖波动；速效胰岛素需精确匹配碳水化合物摄入，否则易引起血糖大幅波动。

抗炎与器官保护效应：效应不明确或可能不利。外源性胰岛素可能通过促进脂肪合成、体重增加等途径潜在促进炎症，大剂量使用与心血管风险增加相关[29]。

临床选择依据与注意事项：遵循“去强化”原则，在联合治疗中优先使用 GLP-1RA 或 SGLT2i 等具有心肾保护的药物，以减少胰岛素剂量，实现血糖平稳与控制。

- **二甲双胍**

控制血糖波动效应：效应中等。通过改善肝脏胰岛素抵抗降低空腹血糖，对餐后血糖也有一定作用，且低血糖风险低，有助于整体血糖稳定。

抗炎与器官保护效应：具有抗炎潜力。可通过激活 AMPK 通路抑制炎症反应[30]，但其临床抗炎效能弱于 GLP-1RA 和 SGLT2i。

临床选择依据与注意事项：作为基础治疗药物，可与任何其他降糖药物联用，为综合管理奠定基础[31]，尤其适用于初诊或需长期血糖控制的患者。

通过以上分析，临床医生可根据患者具体情况(如血糖波动程度、炎症状态和并发症风险)选择最合适的药物，实现个体化治疗。

2.5.2. 个体化治疗流程建议：整合 CGM 与炎症标志物的分层管理

为使临床管理落到实处，我们提出一个基于“持续葡萄糖监测(CGM)”指标和“超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)”的简易分层管理流程(见图 1)。该流程旨在帮助临床医生制定以目标为导向的个体化治疗方案。

流程详解：

(1) 评估阶段：CGM 指标：核心评估指标包括葡萄糖在目标范围内时间(TIR, 目标 > 70%)和血糖变异系数(GV, 目标 < 36%)。TIR 低和 GV 高是血糖波动大的标志。炎症标志物：检测 hs-CRP。水平 ≥ 2.0 mg/L 提示存在持续慢性炎症状态，与心血管风险增加相关。临床病史：明确是否已合并 ASCVD、心力衰竭或 CKD。

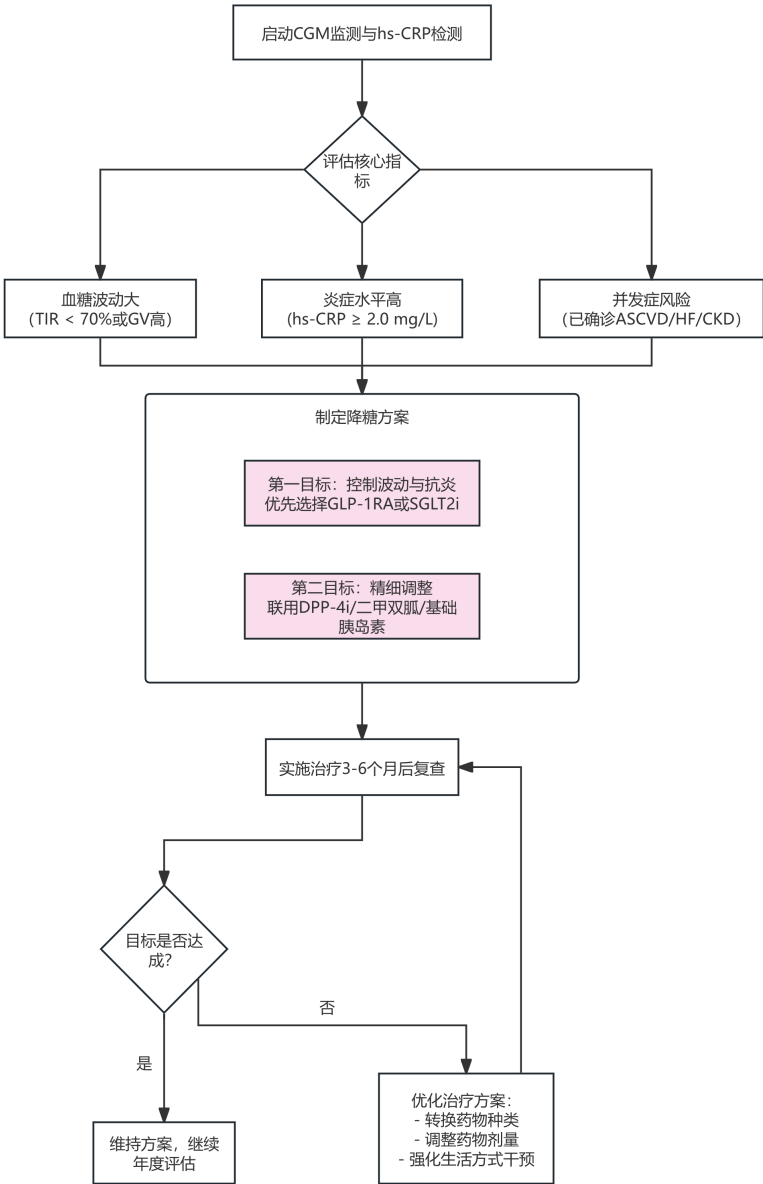


Figure 1. Simplified stratified management process for “Continuous Glucose Monitoring (CGM)” and “High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)” indicators

图 1. “持续葡萄糖监测(CGM)” 指标和 “超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)” 的简易分层管理流程

(2) 决策与治疗阶段：若患者存在高血糖波动、高炎症状态或已有并发症中的任一情况，均应优先启动兼具降糖平滑和抗炎作用的药物，即 GLP-1RA 或 SGLT2i。具体选择取决于患者的心、肾共病具体情况(如 SGLT2i 对 HFrEF 和 CKD 的优势)。在此基础上，可联用 DPP-4i、二甲双胍或小剂量基础胰岛素，以进一步优化整体血糖控制(HbA1c 达标)。所有患者均应同步进行生活方式干预，包括低 GI 饮食、规律运动和戒烟限酒，这本身就能同时改善血糖波动和炎症水平。

(3) 随访与调整阶段：治疗 3~6 个月后复查 CGM 指标和 hs-CRP。达标(TIR > 70%，GV 改善，hs-CRP 下降或<2.0 mg/L)：维持现有方案，进入长期管理阶段，每年评估。未达标：分析原因，优化治疗方案。例如，从 DPP-4i 升级为 GLP-1RA，增加 SGLT2i，或调整药物剂量。始终遵循“评估 - 决策 - 随访”的循环，实现真正的动态个体化治疗。

通过这种以循证药物为核心、以客观生物标志物为指导的分层管理流程, 临床医生可以将控制血糖波动与抗炎的策略转化为清晰、可执行的临床行动, 最终改善患者远期预后。

3. 结论

糖尿病下肢动脉病变的发病机制复杂, 血糖波动与炎症因子在其中扮演着重要角色。通过对现有文献的综述, 我们可以看到, 血糖波动不仅直接影响血管的功能和结构, 还通过促发炎症反应进一步加重病变的程度。这种相互作用不仅揭示了糖尿病患者下肢动脉病变发生的潜在机制, 也为临床干预提供了新的视角。

在临床实践中, 如何有效管理血糖波动和炎症反应成为了降低糖尿病患者下肢动脉病变风险的关键。尽管目前已有研究表明控制血糖水平和减少炎症因子的生成能够改善血管健康, 但仍需在不同人群中验证这些发现的普适性。此外, 考虑到个体差异和疾病的多样性, 未来的研究应着重探讨血糖与炎症之间的具体机制, 以优化个体化治疗方案。

同时, 研究者应认真对待不同研究结果之间的矛盾或差异, 分析其可能的原因, 如样本选择、研究设计、干预措施及观察指标等。通过综合多项研究的结果, 我们能够更全面地理解糖尿病下肢动脉病变的发生机制, 并提出更具针对性的预防和治疗策略。

总之, 血糖波动与炎症因子的相互作用为糖尿病下肢动脉病变的研究开辟了新的道路, 未来的研究应在此基础上深入探讨, 推动这一领域的进展, 以期为患者提供更为有效的管理方案。

参考文献

- [1] Sheybani, S., Kahrom, M., Ganjali, R., Kalati, S.M., Zirak, N. and Ghorani, V. (2023) Effects of Glargine on Hyperglycemia in Patients with Diabetes Mellitus Type II Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft: A Randomized, Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, **15**, 44-50. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2023.31596>
- [2] Yu, W., Zhou, D., Zhang, L., Rumeng, C., Zhang, P., Sun, L., et al. (2020) Effect of Sancai Powder on Glacemic Variability of Type 1 Diabetes in China: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e20772. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020772>
- [3] Akbari, M. and Hassan-Zadeh, V. (2020) The Inflammatory Effect of Epigenetic Factors and Modifications in Type 2 Diabetes. *Inflammopharmacology*, **28**, 345-362. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00663-9>
- [4] Zhao, J., Wang, A.H., Wang, B., Li, M.M., Li, L.Q. and Wei, X.W. (2024) Evaluation of Risk Factors in Diabetic Foot Infections with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *National Medical Journal of China*, **104**, 4303-4307.
- [5] Jenkins, D.W., Thompson, K.M. and Goeddeke, N. (2024) How Canines Can Assist Our Patients with Diabetes: Diabetes Alert Dogs: What Are Their Capabilities? *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **114**, 22-125. <https://doi.org/10.7547/22-125>
- [6] Dong, L., Ren, Y., Zhang, W., Liu, Y., Liu, M., Hong, C., et al. (2022) A Painless and Flexible Bi-Directional Blood Glucose-Regulating System Inspired by an Inverter Air Conditioner. *Biomaterials Science*, **10**, 5318-5325. <https://doi.org/10.1039/d2bm00920j>
- [7] Martinez, M., Santamarina, J., Pavesi, A., Musso, C. and Umpierrez, G.E. (2021) Glycemic Variability and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002032. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002032>
- [8] Ohara, H., Yamanaka, M., Inoue, K., Shimizu, H., Iguchi, N., Tanaka, K., et al. (2025) Case Report: Role of Hypoglycemia in Seizure Aggravation in a Case of Focal Epilepsy: Revealing a Missing Link between Diabetes and Dementia. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, Article 1604552. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1604552>
- [9] Fatulla, P., Imberg, H., Sterner Isaksson, S., Hirsch, I.B., Mårtensson, J., Liljebäck, H., et al. (2025) Evaluating the Adequacy of Coefficient of Variation and Standard Deviation as Metrics of Glucose Variability in Type 1 Diabetes Based on Data from the GOLD and SILVER Trials. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **27**, 606-612. <https://doi.org/10.1089/dia.2024.0540>
- [10] Lu, Q., Wang, Z., Bai, S., Wang, Y., Liao, C., Sun, Y., et al. (2023) Hydrophobicity Regulation of Energy Acceptors Confined in Mesoporous Silica Enabled Reversible Activation of Optogenetics for Closed-Loop Glycemic Control. *Journal*

- of the American Chemical Society, **145**, 5941-5951. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c13762>
- [11] Canseco, J.A., Chang, M., Karamian, B.A., Nicholson, K., Patel, P.D., Shenoy, K., *et al.* (2022) Postoperative Glycemic Variability as a Predictor of Adverse Outcomes Following Lumbar Fusion. *Spine*, **47**, E304-E311. <https://doi.org/10.1097/brs.00000000000004214>
 - [12] Niu, W.C., Liu, C., Liu, K., Fang, W.J., Liu, X.Q., Liang, X.L., *et al.* (2024) The Effect of Different Times of Day for Exercise on Blood Glucose Fluctuations. *Primary Care Diabetes*, **18**, 427-434. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2024.06.004>
 - [13] Chen, F., Wang, P., Dai, F., Zhang, Q., Ying, R., Ai, L., *et al.* (2025) Correlation between Blood Glucose Fluctuations and Osteoporosis in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, **2025**, Article 8889420. <https://doi.org/10.1155/ije/8889420>
 - [14] Mizoguchi, T., Aoyama, N., Jinnouchi, Y., Inoue, M., Eguchi, E. and Ohira, T. (2025) Associations of Fluctuations in Blood Glucose and Insulin with Hypoglycemic Symptoms. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 11579. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91544-5>
 - [15] Al-Rashed, F., Sindhu, S., Arefanian, H., Al Madhoun, A., Kochumon, S., Thomas, R., *et al.* (2020) Repetitive Intermittent Hyperglycemia Drives the M1 Polarization and Inflammatory Responses in THP-1 Macrophages through the Mechanism Involving the TLR4-IRF5 Pathway. *Cells*, **9**, Article 1892. <https://doi.org/10.3390/cells9081892>
 - [16] Fang, T.Z., Wu, X.Q., Zhao, T.Q., *et al.* (2024) Influence of Blood Glucose Fluctuations on Chemotherapy Efficacy and Safety in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Complicated with Lung Carcinoma. *World Journal of Diabetes*, **15**, 645-653. <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i4.645>
 - [17] Cai, Y., Zhang, H., Li, Q. and Zhang, P. (2022) Correlation between Blood Glucose Variability and Early Therapeutic Effects after Intravenous Thrombolysis with Alteplase and Levels of Serum Inflammatory Factors in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 806013. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.806013>
 - [18] Zhang, X., Wang, H., Xie, C., Hu, Z., Zhang, Y., Peng, S., *et al.* (2022) Shenqi Compound Ameliorates Type-2 Diabetes Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Metabolites. *Journal of Chromatography B*, **1194**, Article 123189. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123189>
 - [19] Reda, R.M., El-Murr, A., Abdel-Basset, N.A., Metwally, M.M.M. and Ibrahim, R.E. (2024) Infection Dynamics of *Shewanella* Spp. in Nile Tilapia under Varied Water Temperatures: A Hematological, Biochemical, Antioxidant-Immune Analysis, and Histopathological Alterations. *Fish & Shellfish Immunology*, **149**, Article 109588. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2024.109588>
 - [20] Zhu, Q., Kang, J., Xu, G., Li, J., Zhou, H. and Liu, Y. (2020) Traditional Chinese Medicine Shenqi Compound to Improve Lower Extremity Atherosclerosis of Patients with Type 2 Diabetes by Affecting Blood Glucose Fluctuation. *Medicine*, **99**, e19501. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019501>
 - [21] Tapia, J., Vera, N., Aguilar, J., González, M., Sánchez, S.A., Coelho, P., *et al.* (2021) Correlated Flickering of Erythrocytes Membrane Observed with Dual Time Resolved Membrane Fluctuation Spectroscopy under Different D-Glucose Concentrations. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2429. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82018-5>
 - [22] Zhang, C., Tang, M., Lu, X., Zhou, Y., Zhao, W., Liu, Y., *et al.* (2020) Relationship of Ankle-Brachial Index, Vibration Perception Threshold, and Current Perception Threshold to Glycemic Variability in Type 2 Diabetes. *Medicine*, **99**, e19374. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019374>
 - [23] Wang, L., Yang, H., Zhang, C., Zhang, Y., He, Y., Liu, Y., *et al.* (2024) A Blood Glucose Fluctuation-Responsive Delivery System Promotes Bone Regeneration and the Repair Function of Smpd3-Reprogrammed BMSC-Derived Exosomes. *International Journal of Oral Science*, **16**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00328-6>
 - [24] Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R.M., Amiel, S.A., Beck, R., Biester, T., *et al.* (2019) Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*, **42**, 1593-1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
 - [25] Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J.F.E., Nauck, M.A., *et al.* (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **375**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
 - [26] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., *et al.* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
 - [27] McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., Martinez, F.A., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
 - [28] Green, J.B., Bethel, M.A., Armstrong, P.W., Buse, J.B., Engel, S.S., Garg, J., *et al.* (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **373**, 232-242. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501352>

- [29] ORIGIN Trial Investigators (2012) Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *New England Journal of Medicine*, **367**, 319-328. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1203858>
- [30] Cameron, A.R., et al. (2016) Anti-Inflammatory Effects of Metformin via AMPK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E3100-E3101.
- [31] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of Intensive Blood-Glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, **352**, 854-865.