

- 果分析[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(1): 54-55.
- [3] 孙家志, 陈辉莲. 无偿献血者血液五项指标检测结果分析[J]. 中华预防医学, 2008, 42(1): 65-66.
- [4] 孟宪成, 马莉, 袁玉华, 等. 天津市 2005~2007 年无偿献血情况分析[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(7): 578-580.
- [5] 向顺珍, 向燕. 六盘水市中心血站无偿献血者五项指标检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(6): 495.

- [6] 李立明. 流行病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 477.
- [7] 孙家志, 黄聪, 林红艳. 北海市无偿献血者抗-HIV 阳性率分析[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(4): 315-317.

(收稿日期: 2011-12-23)

糖代谢异常对心血管疾病预后影响的再认识

王 红(天津中医药大学第一附属医院 300193)

【关键词】 糖代谢异常; 心血管疾病; 高血糖

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 09. 078 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2012)09-1148-02

糖代谢改变在心血管疾病发生之前, 及早发现并处理高血糖, 全面控制危险因素, 达到有效防治心血管疾病、减少心血管事件发生和死亡, 是心血管科医生与内分泌科医生的共同使命。因此, 进一步了解糖代谢异常与心血管疾病的关系, 认识到早期诊治糖代谢异常对全面防治心血管疾病、改善心血管预后的意义至关重要。本文从糖代谢异常与冠心病的相关性、病生理、循证医学证据、干预糖代谢异常对心血管预后影响的最新研究等方面进行总结。2005 年 6~9 月中国心脏调查研究组在中国中心城市的三级甲等医院的心血管专科, 对住院冠心病患者的糖代谢异常流行病学情况进行了调查, 并于 2006 年 2 月发表了“中国住院冠心病患者糖代谢异常研究”的报告。报告显示, 中国冠心病住院患者中约 3/4 合并糖代谢异常, 甚至超过了西方国家调查研究得出的 2/3 的比例^[1]。

1 糖代谢异常与心血管疾病的相关性

糖尿病与心血管疾病的相关性已是众所周知, 糖尿病直接影响心血管疾病的发病率和病死率。糖尿病的心血管并发症是其致死、致残的主要原因, 大约 65% 的糖尿病患者死于各种心血管疾病, 发生心肌梗死或死于心血管事件的概率几乎等同于有过心肌梗死病史的非糖尿病患者。2004 年, 《欧洲心脏杂志》发表了欧洲心脏调查结果, 通过对来自 25 个国家 110 个研究中心的 4 961 例急诊和择期入院的冠心病患者进行血糖筛查发现, 71% 的冠心病患者合并糖尿病或糖尿病前期^[2]; 2006 年中国心脏调查研究组对我国 7 个城市 52 家医院 3 513 例进行血糖筛查发现, 糖尿病和糖尿病前期者分别占心血管病患者总数的 53% 和 24%^[3]。2 项流行病学研究均证实高血糖在心血管患者中普遍存在。糖尿病是心血管疾病和冠心病等危症的危险因素已达成共识。然而心血管病的风险已不再局限于糖尿病, 而是延伸到了糖尿病前期阶段, 即葡萄糖耐量受损(IGT)和空腹血糖受损(IFG)这一从正常血糖到糖尿病的中间阶段, 其中更容易发展成糖尿病和高发心血管疾病的是 IGT 人群。在整个葡萄糖不耐受发展过程中, IGT 与心血管疾病的关系较 IFG 更为明显, 即 IGT 具备了比 IFG 更强的心血管病危险性, 而当两者并存时这种危险性则更加显著^[4]。

2 糖代谢异常影响心血管并发症的病生理

2.1 氧化应激反应 在 2004 年第 64 届 ADA 上, Brownlee 教授因阐明高血糖诱导的氧化应激是糖尿病并发症发生的共同病理生理通路而获得 Banting 奖。越来越多的试验学证据表明, 高血糖产生的氧化应激可能与糖尿病及其微血管和大血管并发症发生相关, 目前游离人 8 异前列腺素 F2 α 和血浆硝基络氨酸水平已被作为评价体内氧化应激程度的标志物^[5], 二者

水平平均随血糖升高而升高^[6]。同研究还认为, 硝基络氨酸和游离 8-异 PGF2 α 可能是心血管疾病的独立危险因素。

2.2 炎症反应 2007 年第 67 届美国糖尿病协会 Banting 科学成就奖由 Larry C. Deeb 博士获得, 他在会议上演讲的题目是“肥胖和糖尿病的炎症反应基础”。目前认为非特异性炎症反应是糖尿病发病以及心血管的并发症产生的重要环节。

2.3 内皮细胞受损 内皮细胞功能紊乱是糖尿病血管并发症的基础, 而内皮细胞功能的紊乱只需几小时的急性高血糖即可诱导, 无论糖尿病患者还是健康人其程度与血糖程度呈正相关。高血糖本身产生有毒性的活性氧簇, 大量消耗一氧化氮(NO), 消除 NO 调节血管张力的作用, 导致大血管血流量下降, 与心肌梗死的疾病有关。高血糖、高胰岛素血症和高血压是胰岛素抵抗的特征。每天高血糖波动的频率和程度可能参与慢性动脉粥样硬化进程^[7]。

2.4 心脏功能受损 急性高血糖能引起 Q 波到 T 波的时限离散度显著增加, 而后二者延长与冠心病猝死风险的增加密切相关。急性心肌梗死伴随急性血糖增高的患者梗死心肌的范围增大, 病死率升高。急性期血糖水平是急性心肌梗死患者发生院内感染、心功能不全和死亡的相对独立危险因素, 因此对心肌梗死急性期的高血糖应激应加以控制, 以改善近期预后。

3 糖代谢异常对心血管病产生影响的循证医学证据

大量临床资料证明, 高血糖如同心血管疾病患病的倍增器和不良预后的扩大器, 并可在任何年龄段加速动脉粥样硬化的形成。如临床观察发现, 伴有糖尿病的心脏病患者在发生急性心肌梗死时的病死率更高, 梗死后心力衰竭的发生率也更高。1998 年发表的芬兰 East-West 研究随访 7 年的结果发现, 确诊为糖尿病而未发生心肌梗死的患者与有心肌梗死而无糖尿病的患者相比心血管事件发生率大致相当。2005 年 East-west 研究公布了为期 18 年进一步随访的结果, 即单纯糖尿病和既往有心肌梗死的患者再发心血管事件的概率几乎一样, 女性患者甚至更高, 2 次随访(为期 7 年, 为期 18 年)的结果前后呼应, 不谋而合。另外, 在欧洲心脏调查 1 年随访研究中分析了糖尿病患者存活率与糖耐量的关系, 结果显示, 无论糖尿病还是新诊断的糖代谢异常者与糖代谢正常者相比, 其病死率差异均有统计学意义, 其中以糖尿病的预后最差, 这项研究结果表明了糖代谢状态与存活率的密切相关^[8]。GAMI 研究中, 对主要心血管事件危险因素经多元 Cox 比例风险回归分析, 得出葡萄糖耐量异常的危险比高达 4.2; 对心血管事件患者存活率及主要心血管事件发生时间的分析结果是, 糖耐量异常组存活

率明显低于糖耐量正常组,而发生主要心血管事件的时间明显早于糖耐量正常组,这些数据均显示了糖代谢异常对心血管事件的发生和预后的显著影响^[9]。以上足以说明糖代谢紊乱(从 IFG、IGT 到糖尿病等一系列进程)与心血管患病和预后有明确的相关性,提示及时诊断纠正糖代谢紊乱对提高患者生存质量和存活率的重要性,促使许多大型前瞻性试验探索干预糖尿病前期人群血糖,以期减少心血管疾病终点的研究。

4 干预糖代谢异常对心血管预后的影响

大量临床资料证明,高血糖如同心血管疾病患病的倍增器和不良预后的扩大器,并可在任何年龄段加速动脉粥样硬化的形成,既然约 70% 的糖尿病患者最终死于心血管系统并发症,因此为有效控制糖尿病并减少心血管并发症,近年来医学界开展了数项大型研究,希望能找到解决这一问题的可能方法。

年初控制糖尿病心血管危险行动研究降糖分支试验共入选 10 251 例心血管高危 2 型糖尿病患者,随机分配接受强化降糖治疗或标准治疗。其联合主要终点包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中及心血管死亡。平均随访至 3.5 年时,强化降糖组共死亡 257 例,与标准治疗组死亡 203 例相比,每年每千人多死亡 3 例。因此研究组织者于 2008 年 2 月 6 日决定提前终止降糖分支试验^[10]。

血管转归研究降糖分支试验共入选 11 140 例心血管高危的 2 型糖尿病患者,意在观察强化降糖治疗与依据指南的标准治疗对主要血管事件(大血管事件包括非心肌梗死、卒中及心血管死亡)和微血管事件(新发或肾脏、视网膜病变恶化)的影响。结果显示,强化降糖治疗并未增加全因或心血管病死率,其血管事件复合终点的降低主要源自肾脏并发症(微血管疾病)发生率的下降,而主要大血管事件却未见有统计学意义的减少^[11]。

退伍军人糖尿病研究是一项纳入 1 791 例退伍军人的前瞻性随机研究,观察强化降糖治疗或标准治疗对降低老年 2 型糖尿病患者的心血管事件的影响,结果显示,尽管强化治疗组和标准治疗组患者的糖化血红蛋白(HbA1c)水平存在 1.5% 的差距,两组患者主要心血管事件联合终点及心血管病死率差异无统计学意义。

这 3 项大型研究的结果似乎让原本充满期待的临床工作者不解:流行病学研究明明发现高血糖是心血管疾病的危险因素,血糖干预却为何不能获得应有的收益?根据这 3 项研究的结果是否能得出血糖干预对大血管疾病无效的结论呢?

特定的研究结果往往只适用于该研究所选取的特定人群及其采用的干预措施。稍加分析不难发现,这 3 项研究虽干预措施有所不同,但所选人群却非常相似,所有受试者的糖尿病病程都较长,分别为 10、8 和 11.5 年,或许强化降糖治疗未能获得心血管收益是因为错过了最佳干预时机?

与 ACCORD、ADVANCE 及 VADT 研究不同,1998 年经典的 UKPDS 研究入选的是新诊断 2 型糖尿病患者,治疗时间平均为 10 年,强化降糖组与常规治疗组的 HbA1c 相差 0.9%,两组患者大血管获益差异虽然仅接近有统计学意义($P=0.052$),本科室得知,最初接受强化治疗的患者已经有显著心血管获益,尽管最初的强化组与常规组之间血糖水平本身差异无统计学意义。STENO-2 研究虽然样本量较小(仅 160 例),但通过对仅有微量清蛋白尿的 2 型糖尿病患者进行多重危险因素干预,随访 13.3 年的结果显示,患者有显著心血管获益。研究者自己认为,STENO-2 研究设计的巧妙之处在于选择微量清蛋白尿的人群,在其大血管病变发生之初便进行多重危险因素综合干预。

干预研究提示,只要采取合理措施,早期干预糖代谢异常并延缓糖尿病进程是可行的,如瑞典马尔默研究、中国大庆研究、芬兰糖尿病预防研究、美国糖尿病预防项目研究、中国多中心研究和多国阿卡波糖在 IGT 人群中预防 2 型糖尿病研究等。但是,观察干预 IGT 能否降低心血管事件发生危险的研究并不多,目前正在进行的有那格列奈和缬沙坦对 IGT 预后的研究。今年阿卡波糖心血管评估试验也在中国启动,旨在观察阿卡波糖干预心血管疾病合并 IGT 患者能否降低再发心血管事件的风险,期待这些研究的结果能够为血糖干预提供新的思路。

参考文献

- [1] 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究-中国心脏调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(1): 7-10.
- [2] Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart[J]. Eur Heart J, 2004, 25(21): 1880-1890.
- [3] Hu DY, Pan CY, Yu GM, et al. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China; the China Heart Survey[J]. Eur Heart J, 2006, 27(21): 2573-2579.
- [4] 刑小燕, 杨文英, 杨兆军, 等. 糖调节受损人群发病特点和临床特征分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(7): 504-506.
- [5] Wang B, Pan J, Wang L, et al. Associations of plasma 8-isoprostane levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2006, 184(2): 425-430.
- [6] Ceriello A, Kumar S, Piconi L, et al. Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2007, 30(3): 649-654.
- [7] Rammos G, Peppes V, Zakopoulos N. Transient Insulin Resistance in Normal Subjects: Acute Hyperglycemia Inhibits Endothelial-Dependent Vasodilatation in Normal Subjects[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2008, 6(3): 159-170.
- [8] Lenzen R. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart[J]. Eur Heart J, 2004, 25(21): 1880-1890.
- [9] Bartnik M, Malmberg K, Nothammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance, an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2004, 25(22): 1990-1997.
- [10] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545-2559.
- [11] Patel A, Macmahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2560-2572.