

[文章编号] 1007-3949(2010)18-03-0213-05

· 临床研究 ·

多因素干预对新诊断 2型糖尿病患者 亚临床动脉粥样硬化的影响

肖 扬, 李 兴, 钟 慧, 李玉萍, 陈小燕, 冯 琼, 唐炜立, 刘石平, 周智广

(中南大学湘雅二医院内分泌科 中南大学糖尿病中心 中南大学代谢综合征研究中心

中南大学代谢内分泌研究所 湖南省糖尿病研究中心, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 糖尿病, 2型; 动脉粥样硬化, 亚临床; 干预; 代谢综合征

[摘要] 目的 探讨多因素干预对新诊断 2型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化发生的影响。方法 采用平行、开放的前瞻性研究, 对 141例新诊断 2型糖尿病患者以强化控制血糖、血压、血脂、体重等多种危险因素的干预达标措施, 探讨多因素干预以及代谢综合征评分的变化对 6年后亚临床动脉粥样硬化发生的影响。结果 多因素干预 1年后新诊断 2型糖尿病患者的代谢综合征总评分改善 ($P < 0.01$), 干预 1年后代谢综合征评分仍 ≥ 2 分者, 6年后亚临床动脉粥样硬化发病率高于 0~1 分者 ($P < 0.05$); 干预 1年后仍有 2 分者, 6年后 74.1% (20/27) 发生亚临床动脉粥样硬化, 仍有 3 分者 100% (6/6) 发生亚临床动脉粥样硬化。Logistic 回归分析显示, 经年龄、性别校正后, 干预 1年后代谢综合征总评分为干预 6 年时亚临床动脉粥样硬化发生的独立危险因素 ($OR = 1.89$, 95% CI 1.19~3.01, $P < 0.01$); 且干预 1年后是否有中心性肥胖为干预 6 年后亚临床动脉粥样硬化发生最为显著的影响因素 ($OR = 2.45$, 95% CI 1.19~5.07, $P < 0.05$)。结论 新诊断 2型糖尿病患者早期代谢因素的干预效果可预测其长期亚临床动脉粥样硬化的发生, 而中心性肥胖是促其发生的重要因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Impact of Multifactorial Intervention on Subclinical Atherosclerosis in Patients with Newly-diagnosed Type 2 Diabetes

XIAO Yang, LI Xing, ZHONG Hui, LI Yu-Ping, CHEN Xiao-Yan, FENG Qiong, TANG Wei-Li, LIU Shi-Ping and ZHOU Zhi-Guang

(Department of Endocrinology, the Second Xiangya Hospital, Diabetes Center, Institute of Metabolism and Endocrinology, Central South University, Hunan Diabetes Center, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus Type 2, Atherosclerosis, Subclinical, Intervention, Metabolic Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To explore the impact of multifactorial intervention on incidence of subclinical atherosclerosis (subA) in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes (T2DM). **Methods** In the prospective study, 141 patients with newly-diagnosed T2DM without subA were designed to experience the prospective targeted multifactorial intervention, including intensive control of blood glucose, blood pressure, blood lipids and body weight. The influences of multifactorial intervention and change of MS score on incidence of subA after 6 years were analyzed. **Results** MS scores after 1 year intervention were significantly improved ($P < 0.01$). The incidence rate of patients whose MS scores remained equal to or greater than 2 after 1 year intervention was significantly higher than those whose MS scores were 0 or 1 after 1 year intervention ($P < 0.05$). The incidence rate of those whose MS scores remained 2 after 1 year intervention was 74.1% (20/27), while the incidence rate of those whose MS scores remained 3 after 1 year intervention was 100% (6/6). Multiple stepwise Logistic regression analysis showed that after adjustment of age and sex, MS score after 1 year intervention is independent variable of incidence of subA after 6 years ($OR = 1.89$, 95% CI 1.19~3.01, $P < 0.01$). Further analysis revealed that after adjustment of age and sex, central obesity after 1 year intervention was the most marked factor on subA after 6 years among all the MS components except for hyperglycemia ($OR = 2.45$, 95% CI 1.19~5.07, $P < 0.05$).

Conclusion The early-stage metabolic syndrome intervention efficacy may predict long-term subA outcome in patients with newly-diagnosed T2DM. Central obesity is the most important factor which deteriorates long-term subA.

[收稿日期] 2009-12-20 [修回日期] 2009-03-08

[基金项目] 国家“十五”科技攻关项目 (2001BA702B01); 国家“十一五”科技支撑项目 (2006BA102B08); 湖南省高校科技创新团队项目 (A2008-004)

[作者简介] 肖扬, 博士研究生, 研究方向为糖尿病大血管病变及代谢综合征, E-mail为 xiaoyang29@hotmail.com。李兴, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病大血管病变。钟慧, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病大血管病变。通信作者周智广, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为内分泌及糖尿病, E-mail为 zhouzg@hotmail.com。

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是心血管多种代谢危险因素在个体集结的状态。若 MS 者已发生 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM), 则明显增加冠心病和其他动脉粥样硬化性疾病的死亡危险。Isomaa 等^[1]报道 T2DM 人群的 MS 患病率为 60% ~ 80%, MS 各组分均与动脉粥样硬化的发生密切相关。MS 评分 (指个体存在的 MS 组分总数) 越高者, 其亚临床动脉粥样硬化 (subclinical atherosclerosis, subA s) 的风险亦越高^[2]。前期研究^[3]显示, 多因素干预可显著改善伴 MS 的新诊断 T2DM 患者的 MS 评分, 并减少动脉粥样硬化的亚临床标记——动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, MT)。本研究采用前瞻性研究设计, 对 141 例新诊断无 subA s 的 T2DM 患者强化血糖、血压、血脂及体重控制等干预 6 年, 观察 MS 评分变化与 subA s 发生的关系, 并探讨各 MS 组分对 subA s 发生的影响程度。

1 对象与方法

1.1 观察对象

2002 年 1~10 月在本院糖尿病门诊筛查入组 T2DM 患者 170 例。纳入标准: 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 病程 < 1 年以内; BMI 为 19~35; 年龄 35~70 岁; 起病半年内无酮症或其他应激情况; 无心、脑、肾及外周血管病变的相应临床表现, 静息 12 导联心电图无明确心肌缺血表现; 颈总动脉 (CCA)、股动脉 (FA)、髂总动脉 (CIA) 彩超检查 MT < 1.0 mm 且无斑块。本研究获中南大学湘雅二医院伦理委员会的批准, 所有患者均签署知情同意书。完成 6 年随访者共 141 例, 失访 29 例。

1.2 代谢综合征诊断标准

采用 1999 年 WHO 对 MS 的工作定义: 糖尿病及 (或) 胰岛素抵抗, 还包括以下 2 个及以上表现: (1) 血压升高: 收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg; (2) 血脂紊乱: 甘油三酯 (TG) 水平升高 (≥ 1.7 mmol/L) 及 (或) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低 (男 < 0.9 mmol/L, 女 < 1.0 mmol/L); (3) 中心性肥胖: 腰臀比 (WHR) 男 > 0.90 女 > 0.85 及/或 BMI > 30 kg/m²; (4) 微量白蛋白尿: 尿白蛋白排泄量 (UAER) ≥ 20 μ g/min 或白蛋白/肌酐比 (ACR) ≥ 30 mg/g。

1.3 代谢综合征评分

根据文献 [4] 报道, MS 组分除了必须具备的糖耐量或空腹血糖异常或糖尿病及/或胰岛素抵抗, 还包括血压升高 (SBP 及/或 DBP 异常)、血脂紊乱 (高 TG 血症及/或低 HDL-C 血症)、中心性肥胖 (BMI

及/或 WHR 异常)、微量白蛋白尿 (UAER 或 ACR 异常) 共四项, 每一项计 1 分, 评分范围为 0~4 分。

1.4 干预方案

所有患者均由本中心受过训练的专科医生每月随访 1 次。具体干预方案如下: (1) 控制血糖: 根据空腹 (FPG) 及餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、胰岛素水平、BMI 等进行选择。肥胖者首选二甲双胍, 消瘦者首选格列吡嗪, 如仍未达标, 则首先两药合用, 继而可加用其他类型降糖药或胰岛素; (2) 控制血压: 首选卡托普利或缬沙坦, 控制不达标则加用硝苯地平缓释片; 如仍未达标, 可加用其他类型降压药; (3) 控制血脂: 胆固醇高者首选辛伐他汀; 甘油三酯高者首选非洛贝特; (4) 减重: 根据身高计算标准体重, 给予糖尿病饮食; 根据身体情况合理安排运动; (5) 尿蛋白增多者选用卡托普利或缬沙坦。如入组时代谢指标已达标, 则不再应用相应药物。

1.5 干预目标

(1) 血糖: 糖化血红蛋白 (HbA1c) < 6.5%; (2) 血压: SBP < 130 mmHg 及 DBP < 80 mmHg; (3) 血脂: TG < 1.7 mmol/L 及男性 HDL-C > 1.04 mmol/L, 女性 HDL-C > 1.30 mmol/L; (4) 男性 WHR < 0.85, 女性 WHR < 0.80 及 BMI < 24; (5) UAER < 20 μ g/min (30 mg/d)。

1.6 检测项目

所有患者入组前均进行身高、体重、腰围 (WC)、WHR、FPG、2 h PG、血脂、血压、肝肾功能、空腹胰岛素 (FINS)、HbA1c、24 hUA b、心电图、血管彩超等检查; 询问既往史及家族史。随访期间每月接受 1 次 FPG、2 h PG 检查, 同时查血压、体重、心率、足背动脉搏动情况等; 每半年查 1 次肝肾功能、血脂、HbA1c; 每年查 1 次 24 hUA b、血管彩超、FINS、身高、WC、WHR。血管彩超检查采用高分辨率 B 超仪 (美国 Acuson128XP/10) 测量 MT, 以右 CCA、FA、CIA 作为靶血管, 方法如下。

1.6.1 颈总动脉检查方法 患者休息 5 min 取仰卧位, 双肩垫枕, 头颈尽量仰伸充分暴露颈部, 头转向被检查者的对侧。将探头置于颈部, 从颈根部开始, 纵向扫查颈总动脉主干, 并逐次向上移动直至颈总动脉膨大处。当清楚显示动脉壁内膜、中膜、外膜“两亮夹一暗”的三层回声后停帧, 用游标卡尺测量颈总动脉长轴后壁内膜内表面到中膜外表面之间的垂直距离作为 MT。CCA-MT 测量位置为距颈动脉球部膨大起始处 10 mm 内最厚处。

1.6.2 股动脉检查方法 患者仰卧位, 大腿稍外展, 探头置于大腿根部, 纵向扫查股动脉, 当清楚显

示动脉壁内膜、中膜、外膜“两亮夹一暗”的三层回声后停顿,用游标卡尺测量股总动脉长轴后壁内膜内表面到中膜外表面之间的垂直距离作为 MT。FA-MT测量位置为:距股动脉分叉近端 10 mm 内最厚处。

1.6.3 髂总动脉检查方法 患者于前日晚用开水冲服番泻叶 20~30 g 以减少粪便、气体对超声检查的干扰。取仰卧位,将探头置于脐上中腹,先横向扫查腹主动脉下段,逐渐向下至显示左右髂总动脉后(或者先纵向扫查腹主动脉下段,逐渐向外下侧动探头),再纵向扫查髂总动脉近段,当清楚显示动脉壁内膜、中膜、外膜“两亮夹一暗”的三层回声后停顿,用游标卡尺测量髂总动脉长轴后壁内膜内表面到中膜外表面之间的垂直距离作为 MT。CIA-MT测量位置为距腹主动脉分叉远端 10 mm 内最厚处。

任一部位 $MT \geq 1.0$ mm 和(或)检查视野内有斑块且无临床表现者定义为 subAs。

表 1 本组糖尿病患者基线代谢综合征评分相对频数分布 (n %)

MS评分	n	血压升高	血脂紊乱	中心性肥胖	微量白蛋白尿
0	8(5.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
1	43(30.5%)	0(0.0%)	5(11.6%)	13(30.2%)	25(58.2%)
2	36(25.5%)	2(5.6%)	17(47.2%)	24(66.7%)	29(80.6%)
3	44(31.2%)	17(38.6%)	40(90.9%)	34(77.3%)	41(93.2%)
4	10(7.1%)	10(100.0%)	10(100.0%)	10(100.0%)	10(100.0%)

2.2 干预 1年后一般情况

干预 1年后, BMI、DBP、TG、TC、LDLC、FNS、HOMA-IR、24 hUA lb水平降低 ($P < 0.05$, 表 2)。干预 1年后 MS评分为 0~1 分的患者增多,而 ≥ 2 分者减少 (P 均 < 0.05); 33 例患者仍然 ≥ 2 分, 51 患者经干预转变为 0 分(表 3)。

2.3 各年代谢综合征评分与干预 6年后亚临床动脉粥样硬化

在完成 6 年随访的 141 例患者中,发生 subAs 者 84 例 (59.6%), 未发生 subAs 者 57 例 (40.4%)。基线不同 MS 评分组 6 年后 subAs 的发病率差异无显著性,而干预 1 年后 MS 评分仍 ≥ 2 分者, 6 年后 subAs 的发病率比 0~1 分者增高 ($P < 0.05$, 表 4); 干预 1 年后仍有 2 分者, 6 年后有 20 例发生 subAs (74.1%), 仍有 3 分者, 6 年后全部发生 subAs (100.0%)。

1.7 统计处理学

统计分析用 SPSS 16.0 软件包完成。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布的计量资料以 $M(Q1 \sim Q3)$ 表示; 计数资料用例数或率表示。正态分布的计量资料多组间比较用方差分析; 非正态分布的计量资料经对数转换为正态分布资料后进行分析; 计数资料用 χ^2 检验; 多因素分析采用 logistic 回归分析(逐步向前法)。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线一般情况

141 例完成 6 年随访的新诊断 T2DM 患者中, 男 79 例, 女 62 例, 基线平均年龄为 54 ± 8 岁。基线合并 MS 者 90 例 (63.8%), 不合并 MS 者 61 例 (36.2%), MS 评分相对频数分布见表 1。

表 2 糖尿病患者干预 1 年前后代谢指标的变化 [$\bar{x} \pm s$, $M(Q1 \sim Q3)$]

分 组	干预前	干预 1 年后
例数 (n)	141	141
BMI (kg/m^2)	24.2 ± 2.6	23.5 ± 2.6^a
WHR	0.89 ± 0.06	0.89 ± 0.05
SBP (mmHg)	117.1 ± 16.9	115.6 ± 8.0
DBP (mmHg)	76.6 ± 10.4	73.7 ± 4.21^b
FNS (mU/L)	$14.0(9.0 \sim 18.5)$	$11.5(8.7 \sim 15.8)$
HOMA-IR	$4.10(2.72 \sim 5.92)$	$3.12(2.23 \sim 4.40)^b$
HbA1c	$7.6\% \pm 2.4\%$	$5.9\% \pm 0.7\% ^b$
FBS (mmol/L)	7.2 ± 2.0	6.2 ± 1.1^b
TG (mmol/L)	$1.69(1.21 \sim 2.66)$	$1.30(1.03 \sim 1.57)^b$
TC (mmol/L)	5.25 ± 1.18	4.28 ± 0.76^b
HDLC (mmol/L)	1.32 ± 0.37	1.30 ± 0.28
LDLC (mmol/L)	3.00 ± 0.93	2.36 ± 0.64^b
24 hUA lb (mg)	$40.0(6.0 \sim 1059.2)$	$8.2(4.3 \sim 14.2)^b$

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与干预前比较。

表 3 糖尿病患者干预 1 年后代谢综合征评分相对频数分布 (n %)

MS 评分	n	血压升高	血脂紊乱	中心性肥胖	微量白蛋白尿
0	51(36.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
1	57(40.4%)	0(0.0%)	7(12.3%)	46(80.7%)	4(7.0%)
2	27(19.1%)	0(0.0%)	23(85.2%)	26(96.3%)	5(18.5%)
3	6(4.3%)	0(0.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)

表 4 干预 1 年后代谢综合征评分与干预 6 年后亚临床动脉粥样硬化的关系

MS 评分	基线 (n = 141)		干预 1 年 (n = 141)	
	n	干预 6 年 subA s	n	干预 6 年 subA s
0	8	5(62.5%)	51	26(51.0%)
1	43	24(55.8%)	57	32(56.1%)
2	36	20(55.5%)	27	20(74.1%) ^a
3	44	27(61.4%)	6	6(100.0%) ^{ab}
4	10	8(80.0%)	0	0(0.0%)

a 为 $P < 0.05$ 与 0 分比较; b 为 $P < 0.05$ 与 1 分比较。

表 5 干预 1~6 年后代谢综合征评分的多元逐步 Logistic 回归结果

进入变量	回归系数 B	标准误	Wald	P	OR 值	95% 可信区间
年龄	0.080	0.023	11.941	0.001	1.08	1.04~1.13
干预 1 年 MS 评分	0.637	0.237	7.199	0.007	1.89	1.19~3.01
常数项	-4.459	1.295	11.860	0.001	—	—

进一步分析干预 1 年后各 MS 组分与干预 6 年后 subA s 发生的关系,以 6 年后是否发生 subA s 为因变量,以年龄、性别、干预 1 年是否有血压升高、血脂紊乱、中心性肥胖、微量白蛋白尿为自变量进行多

元逐步 Logistic 回归分析。结果显示,经年龄、性别校正后,干预 1 年后是否有中心性肥胖为干预 6 年后 subA s 发生最为显著的影响因素 (OR = 2.45, 95% CI 1.19~5.07, $P < 0.05$, 表 6)。

表 6 本组患者干预 1 年后各代谢综合征组分的多元逐步 Logistic 回归结果

参数	回归系数 B	标准误	Wald	P	OR 值	95% 可信区间
年龄	0.078	0.023	11.821	0.001	1.08	1.03~1.13
干预 1 年中心性肥胖	0.897	0.371	5.847	0.016	2.45	1.19~5.07
常数项	-4.286	1.263	11.520	0.001	—	—

2.4 比较干预 1 年后血糖与其他代谢综合征组分变化对干预 6 年后亚临床动脉粥样硬化的影响

以 6 年后是否发生 subA s 为因变量,以年龄、性别、干预 1 年后 FBS 变化以及各 MS 组分 SBP 变化、DBP 变化、TG 变化、HDL-C 变化、WHR 变化、BMI 变

化、UAER 变化为自变量,进行多元逐步 Logistic 回归分析。结果显示,经年龄、性别校正,干预 1 年后 BMI 变化及 FBS 变化为干预 6 年后 subA s 最为显著的影响因素 (OR 1.12 比 1.16, 95% CI 1.01~1.25 比 0.99~1.36, P 分别为 0.041 和 0.074, 表 7)。

表 7. 患者干预 1年后血糖及其他代谢综合征组分变化的多元逐步 Logistic回归结果

参数	回归系数 B	标准误	Wald	P	OR 值	95% 可信区间
年龄	0.064	0.023	7.660	0.006	1.07	1.02~ 1.12
干预 1年 BMI变化	0.112	0.055	4.174	0.041	1.12	1.01~ 1.25
干预 1年 FBS变化	0.145	0.081	3.198	0.074	1.16	0.99~ 1.36
常数项	-2.841	1.250	5.171	0.023	—	—

3 讨论

糖尿病并发症和控制试验 (DCCT)后续的糖尿病干预和并发症的流行病学研究 (EDIC)^[5]和英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS)的 10年随访研究^[6]等大型临床试验均证实,早期强化血糖控制可以降低糖尿病血管并发症的发生率,包括微血管病变和大血管病变,并提示早期强化血糖控制具有“代谢记忆效应”^[5,6]。大血管病变的发病机制可能更为复杂,与血脂、血压、肥胖等多种因素也有关。因此,预防大血管病变的发生,不仅要严格控制血糖,还应同时控制血脂、血压等,即控制心血管危险因素的聚集如 MS^[7]。本研究采用多种药物针对进行干预,发现干预 1年后 MS评分获得改善,且干预 1年后 MS评分越高者,6年后发生 subA s的可能性越大。这一方面提示,早期代谢因素的控制状况可能存在代谢记忆效应对远期 subA s的发生有明显影响;另一方面,早期干预后特别是第一年后 MS评分,可作为治疗效果及预后的标志,预测远期 subA s发生的可能性,即对早期干预反应不良的个体,较易发生 subA s。

San Antonio心脏病研究^[7,8]对非糖尿病患者的长期随访显示,在糖尿病出现之前的许多年就已出现如肥胖、高胰岛素血症、血脂紊乱等致动脉粥样硬化危险因素,其可增加大血管并发症发生的风险。冠心病药物研究显示^[9],陈旧性心梗患者经烟酸治疗 15年,在中止试验后的 9年中,患者可大大减少死亡率,并从中获益。综合这些研究提出了一个重要问题,即促使糖尿病患者大血管并发症发生的关键因素是什么?本研究通过多元逐步 Logistic回归分析,发现除糖尿病外的 MS组分中,干预 1年后仍有中心性肥胖为 6年后发生 subA s的独立危险因素;同时发现干预 1年后的 BMI变化与 FBS变化均为 6年后 subA s发生的显著影响因素。提示肥胖与高血糖可能具有相似的代谢记忆效应,其机制可能与肥胖引起的炎症和氧化应激有关^[10,11],但这有待于深入探讨。因此,未来不仅应针对高血糖早期强

化治疗,还应同时控制肥胖,从而更好地延缓糖尿病动脉粥样硬化的进展。

综上所述,新诊断 T2DM 患者早期代谢因素的干预效果可预测其长期 subA s的发生,而中心性肥胖是促其发生的重要因素。早期的代谢环境,包括肥胖,可能通过代谢记忆效应对其 subA s的发生发展产生持久影响。因此,对新发 T2DM 患者,早期实施强化控制血糖、血压、血脂及体重等多因素干预,特别注意中心性肥胖的控制,可能预防和延缓糖尿病 subA s及其大血管并发症的发生和发展。

【参考文献】

[1] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2001, **24**: 683-689.

[2] Hunt ME, O'Malley PG, Feuerstein I, et al. The relationship between the metabolic score and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography [J]. *Coron Artery Dis*, 2003, **14**: 317-322.

[3] 陈小燕, 周智广, 唐炜立, 等. 多因素干预对新诊断 2 型糖尿病患者代谢综合征的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, **12**: 173-176.

[4] Solomon BC, Bourassa MG, Campeau L, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity [J]. *Am J Cardiol*, 2004, **93**: 159-164.

[5] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 2643-2653.

[6] Hohnan RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, **359**: 1577-589.

[7] Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies [J]. *Diabetes*, 2003, **52**: 2160-167.

[8] Haffner SM, Stemmer MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes [J]? *JAMA*, 1990, **263**: 2893-898.

[9] Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986, **8**: 1245-255.

[10] LeRoith D, Fonseca V, Vink A. Metabolic memory in diabetes—focus on insulin [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, **21**: 85-90.

[11] Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical Review 2 The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications [J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**: 410-415.

(此文编辑 李小玲)