

## •临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2006)14-05-0426-04

## 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化若干危险因素分析

卢雪玲<sup>1</sup>, 谢自敬<sup>2</sup>, 王宁<sup>2</sup>, 王薇彬<sup>2</sup>, 阿依努尔<sup>2</sup>

(新疆医科大学 1. 附属第二医院内分泌科, 2. 附属第一医院内分泌科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830028)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 危险因素; 低密度脂蛋白; 总胆固醇

[摘要] 目的 探讨 2 型糖尿病发生动脉粥样硬化的危险因素。方法 测定 170 例 2 型糖尿病患者和 74 例非糖尿病患者的血清游离脂肪酸、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、糖化血红蛋白、高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、纤维蛋白原, 通过病例对照研究比较两组间暴露因素的状况, 并对两组动脉粥样硬化发生率进行比较。根据有无动脉粥样硬化将糖尿病患者分组, 比较各暴露因素的状况, 并对糖尿病动脉粥样硬化危险因素进行多元 Logistic 回归分析。结果 糖尿病患者动脉粥样硬化发生率高于对照组 ( $\chi^2 = 15.526$ ,  $P = 0.000$ ,  $OR = 3.088$ ), 95%  $OR$  可信区间是 1.757~5.427。多元 Logistic 回归分析发现, 低密度脂蛋白胆固醇是影响糖尿病动脉粥样硬化的主要危险因素, 低密度脂蛋白胆固醇  $\geq 2.6$  mmol/L 的糖尿病患者动脉粥样硬化发生率是低密度脂蛋白胆固醇  $< 2.6$  mmol/L 的糖尿病患者的 3 倍 ( $\chi^2 = 11.987$ ,  $P = 0.001$ ,  $OR = 3.073$ ), 95%  $OR$  可信区间是 1.612~5.860。结论 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化发生率是非糖尿病的 3 倍, 低密度脂蛋白胆固醇是糖尿病发生动脉粥样硬化的高危因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Study of Risk Factors of Atherosclerosis Disease in Type 2 Diabetes

LU Xue-Ling<sup>1</sup>, XIE Zi-Jing<sup>2</sup>, WANG Ning<sup>2</sup>, WANG Wei-Bing<sup>2</sup>, and A Yinuer<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830028; 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes; Atherosclerosis; Risk Factors; Low Density Lipoprotein; Total Cholesterol

[ABSTRACT] Aim To explore the risk factors of atherosclerosis disease in the patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods Serum free fatty acid (FFA), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), high sensitive C-reactive protein (Hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fibrinogen (FIB) were tested in 170 type 2 diabetics and 74 non-diabetics as control group. These exposing factors and the incidence of atherosclerosis disease were compared in diabetic group and non-diabetic group by case control study. These exposing factors were compared in diabetics with atherosclerosis disease and without atherosclerosis disease and the risk factors of atherosclerosis disease were analyzed in statistic method. Results The incidence of atherosclerosis disease in type 2 diabetics was higher than that in control group ( $\chi^2 = 15.526$ ,  $P = 0.000$ ,  $OR = 3.088$ ) and the confidence interval of 95%  $OR$  was 1.757~5.427. Multivariate Logistic regression analysis showed that the most important risk factor for atherosclerosis disease in type 2 diabetics was LDLC. The incidence of atherosclerosis disease in diabetics whose LDLC was higher than 2.6 mmol/L was 3 times that of whose LDLC was lower than 2.6 mmol/L ( $\chi^2 = 11.987$ ,  $P = 0.001$ ,  $OR = 3.073$ ), and the confidence interval of 95%  $OR$  was 1.612~5.860. Conclusion The incidence of atherosclerosis disease in type 2 diabetics was 3 times that in non-diabetics. LDLC was the most important risk factor of atherosclerosis in type 2 diabetics.

糖尿病是一种严重影响人民健康的全球性公共卫生问题, 其患病率逐年升高, 我国糖尿病患者人数位居世界第二。2 型糖尿病已成为世界上第三大危害人类健康的疾患, 它影响 2 型糖尿病患者生活质量并对患者的生命构成威胁。英国前瞻性糖尿病研

究显示<sup>[1]</sup>, 良好的血糖控制除部分减少糖尿病心血管事件外, 仍有 59% 的糖尿病人死于心血管并发症, 说明尚有血糖之外的其他原因在糖尿病大血管合并症的发生发展中起重要作用。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 升高是非糖尿病人动脉粥样硬化的高危因素, 在糖尿病人动脉粥样硬化发生中究竟是什么因素起作用, 在我国这样的文化经济和民族背景下的糖尿病患者发生动脉粥样硬化的因素是什么, 值得深入研究。

[收稿日期] 2005-06-21

[修回日期] 2006-05-08

[作者简介] 卢雪玲, 硕士, 主治医师, E-mail 为 XJLXL123@163.com。谢自敬, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究新疆维吾尔族糖尿病的发病与饮食家族遗传性的关系等方面问题。王薇彬, 硕士, 副主任医师。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选择 2004 年 1~11 月内分泌科住院的 2 型糖尿病患者作为调查对象,符合 WHO 糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>,并经谷氨酸脱羧酶抗体、酪氨酸磷酸酶自身抗体检测排除成人自身免疫性糖尿病。剔除了糖尿病酮症、高渗状态及昏迷、脏器功能衰竭、处于严重应激状态(如心脑血管事件、严重感染、创伤手术等、消耗性疾病)、合并其他内分泌代谢性疾病的 2 型糖尿病患者作为研究组,同期在我院住院的非糖尿病人作为对照,剔除标准同上,住院前两组患者均未使用调脂药及抗凝药。

### 1.2 主要试剂、仪器和研究方法

游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)试剂盒由英国朗道公司提供,用 CLIMA PLUS 型半自动生化仪测定,高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, Hs-CRP) ELISA 试剂盒由英国 E&E 公司提供,肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 试剂盒由上海贝西科技发展有限公司提供, Hs-CRP 与 TNF- $\alpha$  用全自动酶标仪测定,血脂在新疆医科大学附属第一医院采用全自动生化分析仪测定。用 GE vivid7 型彩色多普勒超声仪,频率为 7.5~12 MHz 的探头,在颈总动脉分叉 1.5 cm 处测量患者颈动脉内膜-中膜厚度(intima media thickness, IMT) 三次取其均值, IMT < 0.15 cm 为无动脉粥样硬化, IMT  $\geq$  0.15 cm 为有动脉粥样硬化。对两组患者询问病史、以往治疗情况、测量血压(mm Hg)、身高(m)、体重(kg),并计算出体质指数=体重/身高<sup>2</sup>。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS10.0 统计分析软件包进行数据处理。各指标用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料两样本均数的比较,方差齐时采用  $t$  检验,方差不齐时采用  $t'$  检验,率的比较采用四格表  $\chi^2$  检验,糖尿病动脉粥样硬化危险因素分析采用多元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 糖尿病组与对照组基线资料比较

糖尿病组共 170 例,男 100 例,女 70 例,平均年龄  $55 \pm 11$  岁,其中汉族 135 例,维吾尔族 28 例,回族 7 例;对照组 74 例,男 31 例,女 43 例,平均年龄  $54 \pm 10$  岁,其中汉族 52 例,维吾尔族 18 例,回族 2 例,哈族 2 例。两组年龄、体质指数、血压等基线资料具有可比性( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1. 糖尿病组与对照组基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

基线资料	糖尿病组 ( $n=170$ )	对照组 ( $n=74$ )	$P$ 值
男/女(例)	100/70	31/43	
年龄(岁)	$55 \pm 11$	$54 \pm 10$	0.553
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	$26.2 \pm 3.6$	$25.1 \pm 3.5$	0.789
收缩压(mm Hg)	$131 \pm 21$	$129 \pm 19$	0.480
舒张压(mm Hg)	$81 \pm 12$	$80 \pm 10$	0.705

### 2.2 糖尿病组与对照组暴露因素分析结果

对两组患者各暴露因素比较发现,糖尿病组 FFA、LDLC、Hs-CRP 及总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)增高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低,差别均有统计学意义(表 2)。

表 2. 糖尿病组与对照组暴露因素比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

暴露因素	糖尿病组	对照组	$P$ 值
FFA (mmol/L)	$0.86 \pm 0.51$	$0.39 \pm 0.16$	$< 0.001$
TC (mmol/L)	$4.98 \pm 1.42$	$4.40 \pm 1.04$	$< 0.001$
TG (mmol/L)	$2.89 \pm 2.70$	$1.83 \pm 1.78$	$< 0.05$
HDLC (mmol/L)	$1.04 \pm 0.44$	$1.26 \pm 0.55$	$< 0.01$
LDLC (mmol/L)	$2.65 \pm 1.04$	$2.32 \pm 0.98$	$< 0.001$
FBG (mmol/L)	$10.25 \pm 3.90$	$4.86 \pm 0.65$	$< 0.001$
FIB (mmol/L)	$4.20 \pm 1.08$	$3.83 \pm 0.81$	$< 0.01$
Hs-CRP (mg/L)	$6.17 \pm 2.56$	$4.52 \pm 3.04$	$< 0.05$
TNF- $\alpha$ (mg/L)	$46.9 \pm 38.9$	$48.5 \pm 28.1$	$> 0.05$

### 2.3 糖代谢对动脉粥样硬化的影响

糖尿病组动脉粥样硬化发生率为 61.2% (104/170),对照组动脉粥样硬化发生率为 33.8% (25/74),两组相比,差异有统计学意义( $\chi^2 = 15.526$ ,  $P = 0.000$ , OR = 3.088), 95% OR 可信区间为 1.757~5.427。

### 2.4 糖尿病动脉粥样硬化危险因素研究结果

糖尿病粥样斑块组较无粥样斑块组病程长,LDLC 增高,HDLC、TG 减低( $P < 0.05$  或  $0.01$ ),而 FBG、FFA、TC、TNF- $\alpha$ 、Hs-CRP、FIB 及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 3)。

表 3. 糖尿病动脉粥样硬化暴露因素比较( $\bar{x} \pm s$ )

暴露因素	粥样斑块组	无粥样斑块组	P 值
FBG (mmol/L)	10.3 ± 3.8	10.2 ± 4.1	> 0.05
FFA (mmol/L)	0.89 ± 0.50	0.80 ± 0.52	> 0.05
TC (mmol/L)	4.94 ± 1.18	5.04 ± 1.74	> 0.05
TG (mmol/L)	2.12 ± 1.47	4.11 ± 3.60	< 0.01
LDLC (mmol/L)	2.83 ± 1.06	2.38 ± 0.98	< 0.01
HDLc (mmol/L)	0.96 ± 0.34	1.09 ± 0.49	< 0.05
TNF-α (mg/L)	55.8 ± 42.5	31.5 ± 15.5	> 0.05
Hs-CRP (mg/L)	4.78 ± 3.02	4.07 ± 3.04	> 0.05
FIB (mmol/L)	4.30 ± 1.05	4.05 ± 1.11	> 0.05
HbA <sub>1c</sub>	8.5% ± 2.0%	8.0% ± 1.9%	> 0.05
病程(年)	6.9 ± 6.2	4.8 ± 4.3	< 0.05

## 2.5 糖尿病动脉粥样硬化暴露因素多元 Logistic 回归分析

以动脉粥样硬化为应变量,固定年龄因素,以其它各暴露因素为自变量进行多元 Logistic 回归分析,结果发现,LDLC、病程依次进入回归方程  $\text{logit}(P) = -0.707 + 0.448 \text{LDLC} + 0.069 \text{病程}$ ,有统计学意义 ( $F = 8.349, P = 0.004$ ) (表 4)。

表 4. 糖尿病动脉粥样硬化暴露因素多元 Logistic 回归分析

暴露因素	回归系数	标准误	$\chi^2$ 值	P 值	危险度
常数项	-0.707				
LDLC	0.448	0.171	6.878	0.009	1.565
病程(年)	0.069	0.030	5.142	0.023	1.071

## 2.6 糖尿病发生动脉粥样硬化暴露因素危险度分析结果

通过病例对照研究发现,LDLC 与糖尿病动脉粥样硬化的发生有关,LDLC  $\geq 2.6$  mmol/L 的糖尿病患者动脉粥样硬化发生率(74.1%, 63/85)是 LDLC < 2.6 mmol/L 的糖尿病患者(48.2%, 41/85)的 3 倍( $\chi^2 = 11.987, P = 0.001, OR = 3.073$ ),95% OR 可信区间为 1.612~5.860。

## 3 讨论

美国心脏病学会 2004 科学会议<sup>[2]</sup>上宣布 88% 的糖尿病和代谢综合征患者其超声心动图显示颈动脉有动脉粥样硬化征象,我国北京医科大学附属第一医院的临床资料显示,死亡的糖尿病患者中

52.5% 的直接死因是心血管疾病。据北京地区临床统计,糖尿病人群中心脑血管病变的危险性比非糖尿病人群高 2~3 倍<sup>[3]</sup>。我们的调查结果发现,糖尿病组动脉粥样硬化占 61.2%,其发生大血管病变的危险性约是对照组的 3 倍,这与国内外调查结果相似,为国内外的最高水平。

血糖在糖尿病大血管并发症发生中的作用争论较多,多数学者持肯定的观点。已有研究证明,在糖尿病阶段,作为连续变量的血糖是动脉粥样硬化的危险因素。Abur-lebden 等<sup>[4]</sup>对 449 例糖尿病患者经过 14 年的临床观察得出,空腹血糖是冠心病的一个独立危险因素。研究<sup>[5]</sup>发现 HbA<sub>1c</sub> 每增加 1%,冠心病的危险性增加 11%,显然糖尿病的糖毒性对糖尿病动脉粥样硬化的发生有一定影响。本研究结果发现糖尿病组空腹血糖明显高于对照组,多元回归分析中未发现空腹血糖与糖尿病大血管并发症有联系,说明除血糖之外还存在更为重要的危险因素参与糖尿病动脉粥样硬化的发生。

本研究在糖尿病组与对照组之间年龄匹配情况下进行多元 Logistic 回归分析发现,只有 LDLC 是糖尿病动脉粥样硬化的危险因素。提示 LDLC 不仅是非糖尿病患者动脉粥样硬化的最重要因素,也是糖尿病患者动脉粥样硬化的高危因素。但是,在临床中常常因为糖尿病不会引起 LDLC 量的特异改变而对 LDLC 的控制重视不够。在 ADA<sup>[6,7]</sup>关于糖尿病防治对血脂紊乱的筛选及对血脂的处理中建议,40 岁以上的糖尿病患者如果 TC  $\geq 3.5$  mmol/L 而又没有明显的心血管疾病,无论 LDLC 基线水平如何都应当用他汀类降脂药物治疗使 LDLC 降低 30%~40%,其主要目标是使 LDLC < 2.6 mmol/L。对即使是 40 岁以下没有明显心血管病的糖尿病患者,如果由于其他心血管危险因素存在或长期糖尿病单纯生活方式干预脂谱不能达标者,应该用药物干预治疗,主要目标仍然是使 LDLC < 2.6 mmol/L。对既有明显心血管病,又处在心血管事件高危状态的糖尿病患者应给予大剂量他汀类药物治疗,使 LDLC < 1.8 mmol/L。该推荐足以说明 LDLC 是糖尿病发生动脉粥样硬化的最重要的危险因素。本研究结果发现,有动脉粥样硬化的糖尿病人 LDLC 均值为 2.83 mmol/L,而没有动脉粥样硬化的糖尿病人 LDLC 均值为 2.38 mmol/L,说明预防糖尿病动脉粥样硬化的发生 LDLC < 2.6 mmol/L 是至关重要的一个切点。而且,糖尿病患者即使 LDLC 是正常的,也会因 LDLC 变得小而致密更易致动脉粥样硬化的发生。Lamarche 等<sup>[8]</sup>研究发现载脂蛋白 B、小颗粒致密 LD-

LC 是 2 型糖尿病患者发生缺血性心脏病的重要危险因素。研究证实高血糖可增加 LDLC 氧化易感性,促使 LDLC 氧化修饰形成氧化低密度脂蛋白而诱发动脉粥样硬化的形成,高血糖也导致 LDLC 糖基化增加而致动脉粥样硬化。近年研究发现,小颗粒致密 LDLC 更易进入动脉壁并在内膜下被氧化修饰,而 LDLC 发生氧化修饰是动脉粥样硬化病变形成的关键步骤。

高密度脂蛋白胆固醇、炎症介质在本研究与糖尿病动脉粥样硬化无关,可能与实验室检查的敏感性 & 糖尿病的控制状况有关。从本研究可以看出,病程是糖尿病大血管并发症的独立危险因素。

本研究表明,与非糖尿病一样,LDLC 也是预防糖尿病动脉粥样硬化的关键环节。不仅要通过严格控制糖代谢,改变 LDLC 小而致密的质变,更应该使 LDLC 的绝对量达标。我们必须清醒地认识到,随着对糖尿病强化控制意识的增强,TG 升高、HDL 降低及 LDLC 质变会随之改善。由于目前临床中关注的重点没有放在胆固醇上,故许多糖尿病患者的 LDLC 没有达标,这就给糖尿病人发生动脉粥样硬化留下了空间,使本来已经成为冠心病等危症的糖尿病患者承受两个冠心病之重负,而增加病死率。因此,采取综合治疗原则,改善糖尿病患者糖代谢及脂

代谢紊乱,尤其使 LDLC 达标是降低糖尿病动脉粥样硬化的关键所在。

#### [参考文献]

- [1] Tuner RC, Millins H, Neill AW, Zierath G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 24) [J]. *BMJ*, 1998, **318**: 823-828
- [2] WHO 专家咨询报告. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, **8**: 5-6
- [3] 金文胜, 潘长玉, 陆菊明, 智光, 扬波. 葡萄糖耐量减低与动脉粥样硬化[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, **20**: 136-139
- [4] Aburlebden HS, Hodge DO, Nguyen TT, Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Predictors of macrovascular diseases in patients with 2 type diabetes mellitus [J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, **76**: 706-712
- [5] Reinhold Schmidt, Lenore J. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) study [J]. *Diabetes*, 2004, **53**: 687-692
- [6] Paul H, Stephen B, Pugeat S, Katrin S, Anders M, Guri E, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort [J]. *Diabetes*, 2004, **53**: 1 068- 073
- [7] Feldman T, Koren M, Mckenney J, Schrott H, Lewin A. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin coadministration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult goals [J]. *Am J Cardiol*, 2004, **93**: 1 481-486
- [8] Lamarche, Marvan RS, Genevieve R. Upregulation of macrophage lipoprotein lipase in patients with type 2 diabetes: role of peripheral factors [J]. *Diabetes*, 2000, **49**: 597-602

(此文编辑 许雪梅)