

严格血糖控制对新诊 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的影响

刘玉华¹, 周智广², 刘志文², 陈小燕², 谭少珍², 宁洁², 何霞², 熊斌²

(1. 东莞市人民医院综合科, 广东省东莞市 523001;

2. 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所 中南大学糖尿病中心, 湖南省长沙市 410003)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 颈总动脉; 内膜中膜厚度; 多因素干预

[摘要] 目的 探讨多危险因素强化干预条件下, 糖化血红蛋白水平对新诊 2 型糖尿病患者颈总动脉内膜中膜厚度的预测作用。方法 超声测量 348 例 2 型糖尿病患者及 112 例健康对照者颈总动脉内膜中膜厚度, 同时检测糖化血红蛋白水平, 并对 156 例病程 1 年以内、无亚临床动脉粥样硬化的 2 型糖尿病患者进行干预治疗, 探讨影响颈总动脉内膜中膜厚度进展的危险因素。结果 2 型糖尿病有动脉粥样硬化组糖化血红蛋白水平高于无动脉粥样硬化组 ($P < 0.05$); 干预后颈总动脉内膜中膜厚度的下降幅度与糖化血红蛋白的下降幅度呈正相关 ($r = 0.166$, $P = 0.041$), 与基线糖化血红蛋白的水平呈负相关 ($r = -0.189$, $P = 0.024$); 颈总动脉内膜中膜厚度进展组糖化血红蛋白下降幅度明显小于非进展组 ($P = 0.023$); Logistic 回归分析显示糖化血红蛋白的下降幅度越大, 颈总动脉内膜中膜厚度的进展越慢。结论 对新诊 2 型糖尿病患者采取多危险因素强化干预条件下, 基线糖化血红蛋白水平及其干预后的下降幅度能够预测颈总动脉内膜中膜厚度的进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Predicting Effects of Glycemic Control on Common Carotid Artery Intima-Medial Thickness Progression in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Yu-Hua, ZHOU Zhi-Guang, LIU Zhi-Wen, CHEN Xiao-Yan, TAN Shao-Zhen, NING Jie, HE Xia, and XIONG Bin
(General Department, People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523001, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Common Carotid Artery; Intima-Media Thickness; Multifactorial Intervention

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) levels and intima-media thickness of the common carotid artery (CCA-IMT) and the predicting effects of HbA1c on CCA-IMT in newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM). **Methods** The CCA-IMT was assessed using non-invasive high resolution B-mode ultrasonography. Age, sex, metabolic parameters including body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, serum lipids, blood pressure, 24 h albuminuria (UALB) and CCA-IMT were compared among T2DM without subclinical atherosclerosis (As) (T2DM group), T2DM with subclinical atherosclerosis (As group) and T2DM with clinical atherosclerosis (CHD group). The 156 newly diagnosed T2DM (duration ≤ 1 year) without atherosclerosis received the multifactorial targeted intervention, including taking aspirin and controlling blood glucose, blood pressure, blood lipid and body weight. The differences of metabolic control were analyzed between CCA-IMT progressive group and non-progressive group. Logistic regression analysis was used to disclose the correlation between the CCA-IMT and macrovascular risk factors. **Results** HbA1c levels were higher in CHD group than those in T2DM group and atherosclerosis group ($P < 0.01$). CCA-IMT had a linear correlation with HbA1c in T2DM patients ($r = 0.106$, $P = 0.049$). After multifactorial intervention for 2 years, Δ CCA-IMT had a linear correlation with baseline HbA1c ($r = -0.189$, $P = 0.024$) and Δ HbA1c ($r = 0.166$, $P = 0.041$). Δ HbA1c was lower in the CCA-IMT progressive group than those in the CCA-IMT non-progressive group. Logistic regression analysis showed that Δ HbA1c was closely correlated with CCA-IMT. **Conclusions** HbA1c level was one of risk factors for CCA-IMT in T2DM. Under the multifactorial intervention for 2 years, baseline HbA1c and Δ HbA1c may predict the progression of CCA-IMT in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

研究表明, 多危险因素共同干预能显著延缓新

诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 颈总动脉内膜中膜厚度(common carotid artery intima-media thickness, CCA-IMT) 的进展^[1], 减少亚临床动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 及心血管终点事件的发生^[2], 但严格控制血糖对大血管病变的影响目前仍存在较大争议^[3-5]。为进一步探讨糖化血红蛋白

[收稿日期] 2007-11-26

[修回日期] 2008-03-21

[基金项目] 国家十五科技攻关项目(2001BA702B01, 2001BA702B04); 湖南省科技厅项目(02SSY3065)

[作者简介] 刘玉华, 博士, 主要从事 2 型糖尿病大血管并发症的研究。通讯作者周智广, E-mail 为 zhouzg@hotmail.com。

(glycosylated haemoglobin, HbA1c) 对 T2DM 患者 CCA-IMT 的影响, 本研究通过检测 T2DM 有、无 As 患者 HbA1c 和 CCA-IMT, 观察其变化并探讨其相互关系, 为 T2DM 患者 As 发生发展的预测提供实验依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2 型糖尿病 (T2DM) 患者 348 例, 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准, 病程 1 年以内, 年龄 35~70 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) 19~35 kg/m²。分为无 As 组 (IMT < 1.0 mm 且无斑块, $n=208$)、亚临床 As 组 (IMT ≥ 1.0 mm 或有斑块, $n=110$) 和临床 As 组 (1 支或 1 支以上的冠状动脉狭窄和 (或) 曾经发生过心肌梗死, $n=30$)。从无 As 组随机选取 170 例患者, 采取强化血糖、血压、血脂及体重等多危险因素干预方案。综合强化干预的靶目标包括: 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) < 7.0 mmol/L 或 HbA1c < 7.0%; ④收缩压 ≤ 130 mmHg, 舒张压 ≤ 85 mmHg; ④甘油三酯 (triglyceride, TG) < 1.70 mmol/L, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) < 4.67 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) < 2.60 mmol/L; 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) ≥ 1.04 mmol/L (男) 或 ≥ 1.30 mmol/L (女); BMI ≤ 23 kg/m²。随访期间发生脑梗死 1 例, 外伤致死亡 1 例, 失访 12 例, 最终 156 例患者 (男 81 例, 女 75 例, 年龄 54.2 ± 8.5 岁) 完成了两年随访。健康对照组 112 例, 男 62 例, 女 50 例, 年龄 50.52 ± 10.62 岁。所有受试者均签署知情同意书, 该研究由中南大学湘雅二医院伦理委员会通过。

1.2 方法

采用高分辨彩色超声仪对患者 CCA-IMT 测量 3 次, 取平均值, IMT 正常值范围界定为 ≤ 1.0 mm, 检测固定仪器固定人员操作。CCA-IMT 不同检测时间 (相差 2 周) 变异度为 3.88%。HbA1c 用美国 Bio Rad Variant 糖化血红蛋白仪检测, 血糖采用葡萄糖氧化酶法测定, 检测患者身高、体重、血压、腰臀比、BMI、FPG、TC、TG、HDLc、LDLC、24h 尿微量白蛋白 (24 hour albuminuria, 24hUALB) 等。

1.3 统计学处理

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数及范围表示。采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK 法或秩和检验进行比较; 率的比较采用 χ^2 检验; 采用 Logistic 回归分析筛选影响大血管内膜中膜厚度进展的危险因素。P

< 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组患者临床资料比较

无 As 组 T2DM 患者年龄、FPG、HbA1c 显著低于亚临床 As 组及临床 As 组 ($P < 0.05$), 但年龄、FPG、HbA1c 指标在 T2DM 临床 As 组及 T2DM 亚临床 As 组间差异无显著性; 其它指标各组间无显著性差异 (表 1)。

表 1. T2DM 患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	无 As 组 ($n=208$)	亚临床 As 组 ($n=110$)	临床 As 组 ($n=30$)
年龄 (岁)	52.1 $\pm$ 8.8	57.0 $\pm$ 8.3 ^a	63.5 $\pm$ 7.7 ^a
男/女	111/97	61/49	19/11
高血压史 (例)	91 (43.8%)	58 (52.7%)	15 (50%)
高血脂史 (例)	97 (46.6%)	49 (45.0%)	14 (47.0%)
饮酒史 (例)	46 (22.1%)	37 (33.6%)	7 (23.3%)
吸烟史 (例)	73 (35.1%)	46 (41.8%)	12 (40.0%)
BMI (kg/m ²)	23.9 $\pm$ 2.9	23.5 $\pm$ 2.6	24.6 $\pm$ 3.1
腰臀比	0.89 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.05
收缩压 (mmHg)	113.6 $\pm$ 13.5	116.5 $\pm$ 14.6	124.1 $\pm$ 19.4
舒张压 (mmHg)	72.3 $\pm$ 6.7	71.4 $\pm$ 7.4	76.1 $\pm$ 12.7
FPG (mmol/L)	6.7 $\pm$ 1.6	7.5 $\pm$ 1.1 ^a	8.6 $\pm$ 2.8 ^b
HbA1c	6.0% $\pm$ 0.8%	6.9% $\pm$ 0.7% ^a	7.8% $\pm$ 1.7% ^b
总胆固醇 (mmol/L)	4.74 $\pm$ 0.97	4.91 $\pm$ 1.04	4.99 $\pm$ 1.36
甘油三酯 (mmol/L)	1.40 (0.40~22.49)	1.24 (0.37~6.11)	1.76 (0.59~13.85)
LDLC (mmol/L)	2.55 $\pm$ 0.75	2.69 $\pm$ 0.77	2.66 $\pm$ 0.92
HDLc (mmol/L)	1.34 $\pm$ 0.30	1.37 $\pm$ 0.25	1.20 $\pm$ 0.23
24h UALB (mg)	9.7 (0.1~356.5)	10.4 (0.5~195.2)	17.5 (0.5~224.1)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与无 As 组比较。

2.2 各组颈总动脉内膜中膜厚度的比较

CCA-IMT 值在健康对照组 (0.59 ± 0.17 mm)、T2DM 无 As 组 (0.66 ± 0.13 mm)、T2DM 合并亚临床 As 组 (0.79 ± 0.20 mm)、T2DM 临床 As 组 (0.89 ± 0.31 mm) 中呈递增趋势 ($P < 0.01$)。

2.3 颈总动脉内膜中膜厚度与代谢指标的相关性

将所有 T2DM 患者 CCA-IMT 与各项指标进行相关分析, 发现 CCA-IMT 值与年龄 ($r = 0.291$, $P = 0.000$)、HDLc ($r = -0.139$, $P = 0.010$)、收缩压 ($r = 0.132$, $P = 0.014$)、24hUALB ($r = 0.114$, $P = 0.040$)、HbA1c ($r = 0.106$, $P = 0.049$) 呈直线相关关系。

2.4 强化干预前后代谢指标变化与颈总动脉内膜中膜厚度进展的关系

干预后 CCA-IMT 的下降幅度 (Δ CCA-IMT) 与 HbA1c 的下降幅度 (Δ HbA1c) 呈正相关 ($r = 0.166$, $P = 0.041$), 与基线 HbA1c 水平呈负相关 ($r = -0.189$, $P = 0.024$); 以 Δ CCA-IMT 是否大于或等于 0.02 mm 为界限, 将 156 新诊 T2DM 患者分为 CCA-

IMT 进展组 (63 例) 和非进展组 (93 例)。进展组 ΔHbA1c 明显小于非进展组 ($P = 0.023$; 表 2)。

表 2. 进展组和非进展组患者治疗前后代谢指标的变化

指 标	非进展组 ($n = 93$)	进展组 ($n = 63$)
BMI 差值(kg/m^2)	0.34(5.69~ - 3.23)	0.82(6.25~ - 2.77)
腰臀比值	- 0.01(0.13~ - 0.23)	0.00(0.09~ - 0.12)
收缩压差值(mmHg)	0.00(57.50~ - 30.00)	5.00(50.00~ - 30.00)
舒张压差值(mmHg)	5.00(55.00~ - 15.00)	5.00(25.00~ - 10.00)
FPG 差值(mmol/L)	0.60(11.90~ - 2.30)	0.50(5.40~ - 2.50)
HbA1c 差值(%)	1.20(9.30~ - 2.70)	0.20(5.90~ - 2.80)
TC 差值(mmol/L)	0.73(2.95~ - 2.35)	0.68(5.89~ - 2.61)
TG 差值(mmol/L)	0.30(14.04~ - 1.47)	0.47(10.91~ - 1.76)
LDLC 差值(mmol/L)	0.56(5.92~ - 2.02)	0.65(2.57~ - 2.24)
HDLc 差值(mmol/L)	- 0.05(0.63~ - 0.74)	- 0.01(2.53~ - 0.05)
24 h UALB 差值(mg)	34.32(890.15~ - 302.96)	29.17(128.94~ - 141.06)

2.5 强化干预条件下大血管内膜中膜厚度进展的危险因素

以是否发生 CCA-IMT 进展为应变变量 (1 或 0), 以年龄、性别、吸烟史、高血压病史、饮酒史、血脂异常病史、干预前后各生物化学指标的差值为自变量作 Logistic 回归分析。结果显示年龄、 ΔHbA1c 与 CCA-IMT 进展独立相关 (表 3)。

表 3. 强化干预条件下影响 CCA-IMT 进展的危险因素

危险因素	回归系数	标准误	Exp(B)	95% CI	P
年龄	0.053	0.024	1.054	1.005~ 1.016	0.031
ΔHbA1c	- 0.319	0.102	1.375	1.127~ 1.679	0.002

3 讨论

CCA-IMT 值与冠状动脉 As 的严重程度相关, 随着 CCA-IMT 增大, 心肌梗死相对危险增加^[6]。CCA-IMT 增加是临床心血管病变发生发展的必然阶段, 并且是亚临床 As 以及心血管疾病终点事件发生危险的一个重要预测因子^[7,8]。本研究结果发现, CCA-IMT 在健康对照组、T2DM 无 As 组、T2DM 亚临床 As 组、T2DM 临床 As 组中呈显著递增, 提示 CCA-IMT 可能是预测心血管疾病发生的危险因素之一。本研究结果还发现, T2DM 有 As 组 HbA1c 显著高于 T2DM 无 As 组, 且 CCA-IMT 与 HbA1c 呈直线相关, 提示无论 T2DM 患者有无亚临床 As, HbA1c 是 T2DM 发生 As 的危险因素。

虽然文献[3]的研究未能显示严格控制血糖对大血管病变令人信服的有益的影响。但文献[5]的研究报告指出基线 HbA1c 水平与随访 7 年的 T2DM 患者致命心肌梗死的发生密切相关。针对 T2DM 患者的前瞻性临床研究也发现, 强化血糖、血压、血脂及抗血小板聚集为中心的综合治疗方式可使合并微量白蛋白尿的 T2DM 患者心血管病变终点事件的绝对危险减少 20%^[2]; 对于肥胖、胰岛素抵抗程度较轻、无临床心血管事件表现的 T2DM 患者, 在血糖、血压、血脂、肥胖等多种致 As 的危险因素中, 治疗达标的危险因素越多, 发生 As 终点事件的可能性越少^[9], 说明对 T2DM 患者进行早期多危险因素, 尤其是血糖、血压、血脂的干预治疗有助于减少 As 及终点事件的发生。Esposito 等^[4] 研究显示降低餐后血糖能显著减缓 T2DM 患者 CCA-IMT 的进展。本研究发现新诊无 As 的 T2DM 患者在强化血糖、血压、血脂及抗血小板聚集为中心的多危险因素强化干预治疗 2 年后, 进展组 T2DM 患者 HbA1c 下降幅度明显小于非进展组, CCA-IMT 的下降幅度与 HbA1c 的下降幅度呈正相关, 与基线 HbA1c 的水平呈负相关, 且 Logistic 回归分析显示 HbA1c 的下降幅度越大, CCA-IMT 的进展越慢。因此, 在多危险因素强化干预条件下, 基线 HbA1c 水平及其干预后的下降幅度能够预测 CCA-IMT 的进展, 即 HbA1c 的基线水平越低、干预后其下降幅度越大, CCA-IMT 的进展越慢。

[参考文献]

- [1] 陈小燕, 周智广, 刘明辉, 等. 多因素干预对新诊 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14 (1): 11-17.
- [2] 王巍, 梁伟, 曹久妹, 等. 颈动脉内膜一中层厚度与 2 型糖尿病相关危险因素分析[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25 (11): 1151-153.
- [3] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes [J]. *BMJ*, 1998, 317 (7160): 703-713.
- [4] Esposito K, Giugliano D, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2004, 110 (2): 214-219.
- [5] Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (1): 201-207.
- [6] Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179 (2): 311-316.
- [7] Rosvall M, Janzon L, Berghlund G, et al. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179 (2): 325-331.
- [8] Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis [J]. *Vasc Med*, 2004, 9 (1): 46-54.
- [9] Suzuki M, Hattori Y, Takeuchi M, et al. Clinical implication of multiple risk factor control in the management of diabetic macrovascular complications [J]. *J Diabetes Complications*, 2002, 16 (1): 115-118.

(此文编辑 陈临溪, 文玉珊)