

· 论 著 ·

2 型糖尿病合并冠心病患者血糖变化与内皮功能的相关性

赵大坤, 吕肖锋*, 程千鹏, 高宇, 周淑香

摘要: 目的 探讨 2 型糖尿病合并冠心病患者血糖波动的变化及其对肱动脉内皮依赖性舒张功能 (FMD) 的影响。方法 选取近期经冠脉造影术确诊为冠心病的 2 型糖尿病患者 30 例为 T₂DM1 组作为主要研究对象, 同时选取病程、糖化血红蛋白等一般临床资料匹配的经冠脉造影术排除冠心病的 2 型糖尿病患者 20 例为 T₂DM2 组, 所有对象接受 FMD 检测及动态血糖监测系统 (CGMS) 监测。比较 T₂DM1 组血糖波动的变化, 并分析其与 FMD 的相关性。结果 (1) 与 T₂DM2 组相比, T₂DM1 组的日内平均血糖波动幅度 (MAGE)、日间血糖平均绝对差 (MODD)、平均餐后血糖波动幅度 (MPPGE)、低血糖曲线下面积 (IAUC₇₀) 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (2) 对 T₂DM1 组 FMD 进行分析显示, FMD 与 MAGE、MODD、PPGE、IAUC₇₀ 等血糖波动系数明显相关 ($P < 0.05$), 其中与 MAGE 相关性最强; 以 FMD 为因变量, 各相关因素为自变量行多元逐步回归分析显示, 调整其他影响因素后, MAGE 仍与 FMD 呈负相关, 且 MAGE、IAUC₇₀、收缩压均是影响 FMD 的独立因素。结论 2 型糖尿病合并冠心病患者血糖波动较不合并冠心病患者明显增加, FMD 明显受损, 血糖波动与 FMD 受损具有相关性。

关键词 2 型糖尿病; 冠心病; 血糖波动; 动态血糖监测; 血管内皮依赖性舒张功能

中图分类号 R587.1 文献标识码 A 文章编号: 1009-9727(2012)5-600-04

Correlation of changes of glucose fluctuation with endothelium-dependent flow-mediated dilation in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. ZHAO Da-kun, LV Xiao-feng, CHENG Qian-peng et al. (Department of Endocrinology, Beijing Military Garrison General Hospital, Beijing 100700, P. R. China)

Abstract Objective To explore the changes of glycemic fluctuation in diabetic patients with coronary heart disease and the effects of glycemic fluctuation on endothelium-dependent flow-mediated dilation. Methods The type 2 diabetes diagnosed with coronary heart disease by coronary angiography detection recently were chosen to be the main study subjects of group-T2DM1, then T2DM- patients who were matching with subjects of group T2DM1 in duration of type 2 diabetes mellitus and HbA1c without CHD (be exclusive CHD by coronary angiography detection) were chosen as subjects of group-T2DM2. All research subjects accepted high frequency ultrasound detection on arteriae brachialis for FMD and a continuous glucose monitoring system (CGMS) detection for glycemic excursion. Results Compared with group-T2DM2 there were significantly higher levels of mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), absolute means of daily differences (MODD), mean postprandial glucose excursion (MPPGE) and incremental area under the curve (IAUC70) below 70mg/dl (3.9 mmol/L) in group T2DM1 ($P < 0.05$). Analysis on FMD of group T2DM1 indicates that MAGE, MODD, MPPGE, IAUC70 were remarkably correlated with FMD and MAGE was the most relevant one; as FMD taken as the dependent variable and the various relative factors as the independent variables, multiple stepwise regression analysis showed that MAGE was still negatively correlated with FMD after adjusting the other factors and MAGE, IAUC70, SBP were the independent impact factors of FMD in diabetic patients with coronary heart disease. Conclusions Glycemic fluctuation is increased and FMD is impaired apparently in diabetic patients with coronary heart disease, glycemic fluctuation is related to the impairment of FMD.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Coronary heart disease; Glucose excursion; Continuous glucose monitoring system; Flow-mediated endothelium-dependent vasodilation

心血管疾病的发生是糖尿病患者高致残率和死亡率的主要原因。外周血管的内皮功能可以间接反映冠状动脉的内皮功能^[1], 是动脉粥样硬化的早期标志, 并存在于动脉粥样硬化病变发生发展全过程。高血糖是血管内皮功能受损的重要原因之一, 较多基础实验

表明波动性高血糖较持续性高血糖更能引起内皮细胞的损伤, 但这方面的临床研究较少, 本研究旨在探讨病程、糖化血红蛋白等因素相匹配的情况下, 2 型糖尿病合并冠心病患者其血糖波动较不合并冠心病患者的血糖波动的变化, 并探讨其与内皮功能的相关性。

作者单位 北京军区总医院 北京 100700

作者简介 赵大坤 (1986~) 女, 山东潍坊人, 硕士, 医师, 研究方向 糖尿病大血管并发症。

* 通讯作者 E-mail: neifenmike@126.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取符合标准的 2010 年 12 月~2011 年 11 月接受冠脉造影术的 2 型糖尿病病人,按照 1979 年 WHO 冠心病诊断标准:选择性冠状动脉造影左主干狭窄 $\geq 30\%$ 或其他 3 支至少有一支冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 为阳性,选取冠脉造影结果阳性者 30 例为实验组 T₂DM1 组,另选年龄、性别、BMI、病程、糖化血红蛋白与之相匹配的冠脉造影结果阴性者 20 例为对照组 T₂DM2 组。入选标准 2 型糖尿病符合 1999 年 WHO 诊断标准,饮食、服药规律,近 2 月内使用稳定的降糖方案,近 2 月内血压控制平稳。排除标准 近半年内出现糖尿病急性并发症者,绝经后妇女使用雌激素等药物者,伴有高血压病、血管闭塞性脉管炎、多发性大动脉炎、系统性硬结病(非糖尿病引起的血管性疾病)等影响血管内皮功能等疾病者,近 1 月内发生过急性冠脉综合症、急性脑损害及其他急症者,合并严重肝、肾功能不全者。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 对所有行冠脉造影术的患者入院当天测量身高、体重,计算体重指数。禁食 12h 后晨起采肘静脉血,亲和层析法测糖化血红蛋白,葡萄糖氧化酶法测空腹血糖(FBG)、全自动生化仪测甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等生化指标,根据冠脉造影结果收集整理符合标准的受试对象的临床资料。

1.2.2 动态血糖监测 对符合标准的患者冠脉造影术后一周行动态血糖监测,以排除手术应激对血糖波动的干扰。采用动态血糖监测系统(CGMS, Medtronic MiniMed 公司)对入组患者进行连续 48~72h 糖监测。监测期间三餐进食时间固定且总热卡相对统一,监测期间每天测定 4 次指血糖,以对 CGMS 校正。检测完

毕后计算并统计血糖波动参数^[2]:平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)、餐后血糖波动幅度(PPGE)、低血糖曲线下面积(IAUC₇₀-血糖 $\leq 70\text{mg/dl}$,即 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 的曲线下面积增值)。

1.2.3 FMD 检查 动态血糖监测期间行 FMD 检查,检查前停用他汀类药物、降压药 24h。安静环境下患者取仰卧位,右上肢外展 90°,将血压计袖带缚于前臂中央(用于反应性充血时加压),采用高分辨率超声仪(Prosound $\alpha 10$, ALOKA, JAPANESE),用 13Hz 探头查找肱动脉,探头置于肘上 2~5cm 处,找到肱动脉并显示其长轴切面,清晰显示其前、后内膜后固定探头。记录安静状态下血管收缩期基础内径 D₀(mm),记录开始 1min 后将加压袖带迅速加压至 270mmHg,持续 5min 后迅速放压。连续记录放压后肱动脉内径变化,放压后血管峰值内径记为 D₁(mm)。则 FMD=(D₁-D₀)/D₀ $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,两组之间一般临床资料、FMD 值及血糖波动指标比较采用独立样本 *t* 检验分析。两因素间相关分析采用 pearson 相关分析,多因素相关分析采用 regression 多元逐步回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料、动态血糖参数及内皮功能比较 两组间年龄、性别、病程、BMI、HbA_{1c}、FPG、TG、TC、LDL-C、SBP、DBP 等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。T₂DM1 组 MAGE、MODD、PPGE、IAUC₇₀ 明显高于 T₂DM2 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。T₂DM1 组 FMD 明显低于 T₂DM2 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 T₂DM2 组内 FMD 与血糖波动参数及各因素的相关性分析 pearson 简单相关显示, FMD 与血糖波动参数 MAGE、MODD、PPGE、IAUC₇₀ 呈负相关(相关

表 1 两组间一般临床资料、动态血糖相关参数及 FMD 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data, CGMS parameters and FMD between two groups($\bar{x}\pm s$)

分组 group	例数(人)No. cases	年龄(岁) age	病程(年)Period of T ₂ DM	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	
T ₂ DM1 组 Group T ₂ DM1	30	61.13± 4.63	3.70± 1.01	24.26± 1.45	132.86± 17.98	
T ₂ DM2 组 Group T ₂ DM2	20	58.77± 5.34	3.44± 0.83	24.50± 1.21	128.47± 11.24	
分组 Group	DBP(mmHg)	TG(mmol/L)	LDL- C(mmol/L)	HDL- C(mmol/L)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
T ₂ DM1 组 Group T ₂ DM1	75.14± 10.89	1.81± 1.09	2.98± 0.72	0.91± 0.47	9.49± 2.59	7.95± 1.74
T ₂ DM2 组 Group T ₂ DM2	73.53± 10.81	1.45± 0.92	2.78± 0.65	1.05± 0.21	8.44± 2.70	7.46± 2.11
分组 Group	MAGE(mmol/L)	MODD(mmol/L)	MPPGE(mmol/L)	IAUC ₇₀ (mmol·d/L)	FMD(%)	
T ₂ DM1 组 Group T ₂ DM1	4.89± 1.63*	2.08± 0.97*	3.30± 0.99*	0.15± 0.07*	4.76± 1.10*	
T ₂ DM2 组 Group T ₂ DM2	3.52± 0.97	1.44± 0.52	2.35± 0.72	0.04± 0.04	7.04± 1.11	

注: *与 T₂DM2 组相比 $P<0.05$ 。Note: *Compared to T₂DM2 group $P<0.05$ 。

系数分别是 $r=-0.579$ $r=-0.397$ $r=-0.293$ $r=-0.452$, $P<0.05$) ;与病程、HbA1c、TG、SBP 等成负相关(相关系数分别是 $r=-0.400$ $r=-0.250$ $r=-0.270$ $r=-0.567$, $P<0.05$) ;以 FMD 为因变量 ,各相关变量为自变量行多元逐步回归分析得回归方程 $FMD=9.207-0.381$ $MAGE-0.299$ $IAUC_{70}-0.303SBP$ 。见表 2。

表 2 T₂DM2 组内影响 FMD 的各因素逐步回归分析

Table 2 Multiple step regression analysis of FMD against its relative factors in T₂DM2 group

变量 Variables	非标准化偏回归系数 Unstandardized coefficients		标准化偏回归系数 Standardized coefficient	t 值 Value t	P 值 Value P
	偏回归系数 B	标准误 Std.error	β		
常数项 Constant	9.207	0.835	--	11.022	0.000
MAGE	-0.258	0.078	-0.381	-3.303	0.002
IAUC ₇₀	-4.595	1.623	-0.299	-2.831	0.007
SBP	-0.019	0.007	-0.303	-2.569	0.014

3 讨论

内皮依赖性血管舒张 ,表现为内皮细胞在药物(如乙酰胆碱)或生理性刺激(如反应性充血)的作用下释放内皮源性舒张因子(NO)引起血管舒张 ,它依赖于血管壁结构的完整和血管内皮细胞功能的正常^[3]。内皮功能异常(可表现为 FMD 下降)是糖尿病心血管并发症的重要病理生理基础。近年来血糖波动对糖尿病患者血管的损害逐渐引起人们的重视。临床中常常发现相同病程甚至糖化血红蛋白水平也近似的 2 型糖尿病患者其并发症情况却相差较大 ,结合既往诸多基础试验结果——间断性高血糖较持续性高血糖更能增强机体炎性反应和氧化应激 ,本研究旨在探讨一般临床资料相匹配的 2 型糖尿病合并冠心病患者较不合并冠心病患者其血糖波动是否有所增加 ,并分析血糖波动对其血管 FMD 的影响。

体外实验提示血糖波动可通过以下方式对血管内皮细胞造成损伤 :①从增加体内炎性反应方面 ,急性血糖波动可引起外周血中炎性因子 IL-1、TNF- α 水平升高^[4] ,通过减弱 NO 的血管扩张作用 ,促进 ICAM-1、VCAM-1 和 E-选择素等的表达引起内皮功能紊乱 ;②从增强体内氧化应激方面 ,血糖波动可以通过 PKC 途径产生过多的超氧阴离子 O₂⁻ ,O₂⁻ 可与 NO 相互作用产生过氧化亚硝酸盐(ONOO⁻)及氧化作用更强的 H₂O₂、OH⁻^[5] ,使 NO 的生物利用率降低 ,失去舒张血管的活性 ;③从血糖波动中的低血糖方面讲 ,低血糖时由于线粒体电子传递异常 ,导致氧自由基和脂质过氧化物生成增多^[6] ,低血糖后血糖再灌注会引起更显著的氧自由基升高^[7]。另外 ,在临床方面的研究中 ,DECODE 研究表明餐后高血糖是糖尿病患者心血管事件发生与死亡的独立预测因素^[8] ,UKPDS 研究报告曾提出血

糖漂移与大血管有相关性 ,Cryer 等提出一次严重的医源性低血糖或由此诱发的心血管事件可能会抵消一生血糖维持在正常范围所带来的益处^[9]。这些都提示了血糖波动与血管损伤间的密切联系。本研究发现 ,控制了年龄、病程、糖化血红蛋白等因素后 ,2 型糖尿病合并冠心病患者较不合并冠心病者血糖波动明显增加 ,进一步在合并冠心病患者组内行简单相关结果显示 FMD 与 MAGE、MODD、PPGE、IAUC₇₀ 呈负相关 ($P<0.01$) ,MAGE 及 IAUC₇₀ 进入了以 FMD 为因变量的多元回归方程 ,成为影响 FMD 的独立危险因素 ,说明血糖波动参与了 2 型糖尿病合并冠心病患者内皮功能损伤。MAGE 是目前公认的反映血糖波动的“金标准”^[10] ,它能够反应体内血糖有效波动的平均水平 ,Monnier^[11] 等发现糖尿病患者 MAGE 与平均 24h 尿游离 8-iso-PGF2 α 具有明显相关性 ,8-iso-PGF2 α 是经自由基催化不饱和脂肪酸脂质过氧化后的稳定终末产物 ,是反映体内氧化应激的良好指标 ,说明 MAGE 与氧化应激具有相关性 ,本研究中 2 型糖尿病合并冠心病患者增大的 MAGE 可能通过增强体内氧化应激来实现对 FMD 的损害。低血糖曲线内面积 IAUC₇₀ 容纳了低血糖的时间和程度 ,结合既往体外实验分析其对 FMD 的影响可能与其介导过多的氧自由基产生有关。另外 ,除血糖波动外 ,收缩压也是 FMD 的独立危险因素之一。

综上所述 ,病程、糖化血红蛋白等一般临床资料相匹配的情况下 ,2 型糖尿病合并冠心病患者血糖波动较不合并冠心病者明显增加 ,其受损的内皮依赖性舒张功能与平均血糖波动幅度及低血糖曲线下面积及血压有明显相关性 ,临床上平稳降糖、减少血糖波动、避免低血糖发生、控制血压可以有效保护其血管内皮功能 ,是延缓其血管进一步受损的重要措施。

参考文献：

- [1] Ceriello A ,Davidson J ,Hanefeld M et al . Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes :an update [J] . Nutr Metab Cardiovasc Dis ,2006 ,16(7) :453-456.
- [2] Huang JZ ,Wang J ,Wang YX et al . The significance of vascular endothelial cell damage in type 2 diabetic angiopathy [J] . Chin J Endocrinol and Metab ,2000 ,16(3) :167-171.(In Chinese)
(黄敬泽 ,王健 ,王依星 ,等 . 血管内皮细胞损伤在 2 型糖尿病血管病变中的意义 [J] . 中华内分泌代谢杂志 ,2000 ,16 (3) :167-171.)
- [3] MaiX-l and TengG-j . Characteristic of endothelial progenitor cell and it's roles in the diseases of atherosclerosis [J] . Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi ,2007 ,35(8):775-777.
- [4] Tanaka Y ,Mochizuki K ,Fukaya N et al . The alpha -glucosidase inhibitor miglitol suppresses PostPrandia llyPerglycaemia and interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha gene expression in rat peripheral leucocytes induced by intermittent sucrose loading [J] . British J Nutritn ,2009 ,102(2) :221-225.
- [5] QuagliaroL ,PiconiL ,AssaloniR et al . Intermittent high glucose enhances ICAM -1 ,VCAM -1and E -selctin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture:The distinct role of Protein kinase C and mitochondrial Superoxide production [J] .

Atherosclerosis ,2005 ,183(2) :259-267.

- [6] MercedesT.Grijalba ,Anibal E . Vercesi and Shirley Schreier.Ca²⁺-Induced Increased Lipid Packing and Domain Formation in Submitochondrial Particles :A Possible Early Step in the Mechanism of Ca²⁺-Stimulated Reactive oxygen Species by the Respiratory Chain [J] . Biochemistry ,1999 ,38 :13279-13287.
- [7] Sang Won Suh ,ElizabethT . Gum ,AaronM . Hamby ,PakH . Chan , RaymondA . Swanson . Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase [J] . The J Clin Investigat ,2007 ,117(4) :910-918.
- [8] Gao w ,Qiao Q ,Tuomilehto J . Post-challenge hyperglycaemia rather than fasting hyperglycaemia is an independent risk factor of cardiovascular disease events [J] . Clin Lab ,2004 ,50(9-10) :609-615.
- [9] Cryer PE ,Davis SN ,Shamoon H . Hypoglycemia in diabetes [J] . Diabetes Care ,2003 ,26 :1902-1912.
- [10] Monnier L ,Colette c ,Boegner C et al . Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes :Why? When? Whom? [J] . Diabetes Metab ,2007 ,33 :247-252.
- [11] Monnier L ,Mas E ,Ginel C et al . Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J] . JAMA ,2006 ,295(14) :1681-1687.

收稿日期 :2012-02-13 编辑 :吴中菲

(上接第 592 页)

2 型糖尿病发病率的差别^[4]。

本研究观察了 Calpain-10 基因 UCSNP-44 位点多态性与 T2DM 的关系。研究发现海南黎族 2 型糖尿病患者 UCSNP44 中 T 等位基因频率与日本人^[5]之间等位基因频率接近,但与美籍墨西哥人^[1]、美籍萨摩亚人^[6]等不同。本研究亦未发现这个基因多态性位点变异与其糖尿病发病相关。这提示 Calpain-10 基因 UCSNP-44 可能并非海南黎族人群中 T2DM 常见相关发病基因。但是也不能排除其通过与其紧密连锁的其它 Calpain-10 变异共同作用导致 2 型糖尿病易感性增高。

参考文献：

- [1] Horikawa Y ,Oda N ,Cox NJ ,et al . Genetic Variation in the gene encoding Calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus[J] . Nat Genet ,2000 ,26 :163-175.
- [2] Hanis CI ,Boerwinkle E ,Chakraborty R et al . A genome-wide search

for human non-insulin-dependent (type 2)diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2[J] . Nat Genet ,1996 ,13 :161-166.

- [3] Xiang KS ,Zheng TS ,Jia WP et al . The correlation among Calpain-10 genetic polymorphism abnormal glucose tolerance insulin secretion and insulin sensitivity [J] . Chin J Endocrinol Metabol ,2001 ,17(5) :290-295.(In Chinese)
(项坤三 ,郑泰山 ,贾伟平 ,等 . Calpain-10 基因多态性与糖耐量异常状态、胰岛素分泌及胰岛素敏感性的相关性[J] . 中华内分泌代谢杂志 ,2001 ,17(5) :290-295.)
- [4] Michael Stumvoll ,Andreas Fritsche ,Alexander Madaus et al . Functional significance of the UCSNP-43 polymorphism in CAPN-10 gene for postprandial processing and insulin in non-diabetic [J] . German - Diabetes ,2001 ,50 :2161-2163.
- [5] Daimon M ,Oizumi T ,Saitoh T et al . Calpain-10 gene polymorphisms are related not to type 2 diabetes but to increased serum cholesterol in Japanese[J] . Diabetes Res Clin Pract ,2002 ,56(2) :147-152.
- [6] Hui-Ju T ,Guangyun S ,Daniel E et al . Type 2 diabetes and three Calpain -10 gene polymorphisms in Samoans :NO evidence of association[J] . Am J Hum Genet ,2001 ,69(6) :1236-1244.

收稿日期 :2012-03-08 编辑 :吴中菲