

· 糖尿病与心血管疾病论坛 ·

葡萄糖耐量受损与冠心病

何国祥*

(第三军医大学附属西南医院心血管内科, 重庆 400038)

【摘要】葡萄糖耐量受损(IGT)与冠心病关系密切,显著地影响冠心病的发病和转归。本文介绍餐后血糖定义及状态、监测及适应证、IGT的检出率与相关因素、对心血管系统的危害、干预措施和效果。

【关键词】葡萄糖耐量受损;危害;干预;冠心病

【中图分类号】 R587.1; R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00224

Impaired glucose tolerance and coronary heart disease

HE Guo-Xiang*

(Department of Cardiology, Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Impaired glucose tolerance (IGT) is closely associated with coronary heart disease (CHD), and significantly affects the incidence and outcome of CHD. This paper reviewed the definition and status of postprandial blood glucose, its monitoring and indications. This paper also discussed detection rates of IGT and relevant factors, the harm of IGT on cardiovascular system, and the intervention measures and effects.

【Key words】 impaired glucose tolerance; harm; intervention; coronary heart disease

Corresponding author: HE Guo-Xiang, E-mail: heguoxiangsw@aliyun.com

葡萄糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)与冠心病关系密切,显著地影响冠心病的发病和转归^[1]。

1 餐后血糖定义及状态

1.1 餐后血糖

指进餐后的血糖。随餐后碳水化合物的吸收,在餐后10min血糖自空腹水平开始升高。非糖尿病患者,进餐后2h血糖达到峰值,正常应少于7.8mmol/L(140mg/dl),在2~3h恢复至餐前水平,但食物中的碳水化合物在进餐后的5~6h内仍然继续被吸收。

1.2 餐后高血糖

指餐后食物消化吸收过程中的血糖峰值超越正常范围。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,由于胰岛素分泌峰值延迟,加之高血糖素(glucagon)、肝糖利用及周围组织糖利用的异常,造成餐后血糖的持续升高,在餐后2h达峰值。

1.3 负荷后高血糖

负荷方法包括:(1)人为模拟正常进食试验,餐后出现血糖峰值超过正常值,此方法因为进食量难以精确控制,近来较少被采用;(2)口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)^[2],早晨空腹检测血糖,继之口服葡萄糖75g后30, 60和120min(2h)分别测量血糖。为方便和简化起见,现今常将口服葡萄糖后血糖测量次数简化为1次,即仅测量口服葡萄糖后2h血糖。

负荷后高血糖是人为制造的、模拟病理的餐后代谢失调状态。采用餐后2h的血糖值作为诊断高血糖的依据是因为一般在达到2h的时间点时餐后血糖已达到峰值。

1.4 糖尿病前期

糖尿病前期即高糖尿病风险,包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG),即空腹血糖在5.6~6.9mmol/L(100~125mg/dl);和餐后血糖受损即IGT: OGTT后2h血糖7.8~11.0mmol/L

(140~198mg/dl)。

如果高于此上限值、即空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 、或OGTT后2h血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 、以及(或)糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$ 则为糖尿病。

2 IGT的检出率与相关因素

2.1 IGT的检出率

据1995年统计,全球IGT患者有1.353亿人,其中印度、中国和美国位列前3位,分别为1940万、1600万和1390万人。预计至2025年全球IGT将达3亿人,印度、中国和美国分别将有5720万、3760万和2190万人。由于生活方式的西方化和预期寿命的延长,亚太地区的IGT和糖尿病的患病率急剧升高,至2006年,亚太地区大约有1.75亿IGT人群,而同时有1.15亿糖尿病患者(占全世界患者总数的多半)。IGT已经成为全球,特别是中国和亚太地区面临的健康问题和严峻挑战^[2-5]。

2.2 IGT的相关因素

一些研究表明,高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平与糖尿病前期风险密切相关,同时发现在胰岛素抵抗的肥胖者中的网膜脂肪组织有显著炎症;而血中N端脑钠肽前体水平也显著高于正常人,仅次于糖尿病患者^[6]。

与糖尿病发病因素一样,IGT也与胰岛素抵抗和分泌不足有关。IGT是否是导致T2DM发病的驱动因素?是否为心血管事件发病的驱动因素?回答是肯定的。(the United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)结果表明,餐后高血糖加速胰岛 β 细胞功能衰竭,加重胰岛素分泌缺陷,导致餐后胰岛素分泌的第一时相消失。

吸烟严重影响糖代谢,表现为HbA1c显著高于非吸烟者;短期减少体力运动对运动减肥和超体质量中年男性心血管危险因素的影响也是显著的,其血糖显著升高、胰岛素敏感性降低;而每天睡眠时间在7~9h者的IGT和T2DM患病率最低(7.1%),如果以此相对风险为1,则每天睡眠时间 $\leq 6\text{h}$ 或 $\geq 9\text{h}$ 者的IGT和T2DM患病率分别为20.9%或19.4%,其相对风险显著增高[95%CI, HR = 2.78 (1.61~4.12);或2.54 (1.20~3.53)]^[7];冠心病患者中T2DM和IGT者的比例很高^[8-10],国内外调查结果均显示2/3的冠心病患者存在糖代谢异常。

因为咖啡可促进餐后胰岛素分泌和提高胰岛素的敏感性、降低餐后血糖,最近关于咖啡对糖尿病

患病率影响的研究表明,适当饮咖啡可显著降低T2DM患病率和减少IGT的发生^[11]。

3 IGT的危害和转归

3.1 餐后高血糖的病理生理学结果

IGT者葡萄糖自身氧化增加、促发胰岛素抵抗、早时相胰岛素分泌减少;游离脂肪酸增加;抑制纤溶,促进血凝;血管内皮功能障碍、一氧化氮释放减少;富含甘油三酯(triglycerides, TG)的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)清除减少,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)分解增强,粥样斑块稳定性降低。从而引发各种临床事件。

3.2 餐后血糖升高的心血管毒性及后果

IGT使内皮素释放,引起血管内皮功能障碍和血管收缩;功能蛋白糖化,导致成纤维细胞增生、生长因子表达上调、血管平滑肌细胞增殖;炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-18、hs-CRP和肿瘤坏死因子 α 表达上调;黏附分子表达上调,使胆固醇附着;产生自由基,损害内皮功能,产生有害的脂质。上述因素最终导致血管的损害和动脉粥样硬化斑块形成和进展,促进冠心病的发生和发展。

研究证实,餐后高血糖是心血管患病率/病死率的危险因素,餐后2h高血糖(而非空腹高血糖)与冠心病发病风险密切相关^[12],单一餐后2h高血糖可使病死率增加2倍,在老年人群中,负荷后高血糖使致命性心血管病和心脏病增加 ≥ 2 倍。心血管死亡与餐后高血糖具有线性正相关关系。IGT人群比IFG人群更接近T2DM的病程和临床转归,是同一问题的不同阶段。IGT人群经过10年随访,发展至T2DM者约占1/3,恢复为正常血糖与仍保持为IGT者各占1/3左右。IGT进展为T2DM的相对风险是正常人的6.2倍,同时既有IGT,也有IFG者进展为T2DM的相对风险则是正常人的10.3倍,而单纯IFG仅为1.2倍。

来自20项95 783例非糖尿病个体平均随访12.4年的荟萃(meta)分析资料显示IGT与心血管事件的风险呈正相关,IGT人群的无事件生存率显著低于正常血糖者^[13]。

4 IGT的干预和意义

4.1 生活方式干预

随机对照研究资料证实生活方式干预可以显著减少IGT人群糖尿病的发生^[14,15]。SLIM研究(the Study on Lifestyle intervention and Impaired glucose

tolerance Maastricht) 表明^[16], 对IGT人群进行生活方式干预可以预防代谢综合征, 且无事件生存率显著提高; 芬兰研究 (Diabetes Prevention Study, DPS) 则显示对IGT者进行生活方式干预, 可降低其发生T2DM的患病率危险58%; 我国1997年完成的大庆研究表明^[17], 进行运动和 (或) 饮食控制等干预, 使IGT者发生T2DM的相对风险减少31%~46%; 6年糖尿病累积患病危险: 对照组67.7%, 饮食控制组43.8%, 运动锻炼组41.1%, 饮食控制+运动锻炼组46.0%, 3组相对风险分别降低31%, 46%和42%。

与DPS研究类似, (Diabetes Prevention Program, DPP) 研究也证实强化生活方式干预可以使IGT者发展为T2DM的风险减低58%, 高于二甲双胍组的31%。

咖啡是包含了1000多种成分的复合饮料。其中最为人知的生物活性因子为咖啡因、二萜醇类、绿原酸等。目前, 咖啡成分中研究最多的是咖啡因, 咖啡因是咖啡功效的主要有效因子。每杯咖啡可含180~300mg的咖啡因, 现煮的去咖啡因饮料仍含有一定量的咖啡因, 大概每杯含8~30mg左右。生物医学文献以及大众观念中, 常将咖啡和咖啡因划等号, 但事实并非如此^[11]。咖啡的生物学作用并不局限于咖啡因。

咖啡中的抗氧化剂, 比如绿原酸, 被认为可以改善血糖代谢并提高对胰岛素的敏感性。最近一项研究发现, 每天饮用5杯咖啡可提高脂联素水平并减轻胰岛素抵抗。咖啡因活化5'腺苷-1磷酸活化蛋白激酶作用强烈, 并可改善骨骼肌中胰岛素依赖糖蛋白运输。鼠类模型中的研究已经证实, 咖啡可上调胰岛素样生长因子信号而提高胰岛素敏感度和胰岛素的分泌量。分析显示, 每天饮用咖啡>6杯的个体, 其糖尿病进展风险最低; 每天饮用咖啡4~6杯的个体, 其糖尿病进展风险也显著降低。一项针对88000名26~46岁女性的观察性研究显示, 即使每天饮用少量咖啡也会带来临床获益。这种线性关系在去咖啡因和含咖啡因的咖啡中是相似的。煮沸咖啡可提高血浆总胆固醇含量, 但现磨咖啡则对总胆固醇含量、LDL、HDL水平没有影响。迄今认为, 咖啡或可降低除慢性心力衰竭以外的心血管发病风险^[11]。但咖啡可影响肠道钙吸收、造成骨钙丢失, 故经常饮咖啡者需注意补钙。

4.2 阿卡波糖 (acarbose)

在欧洲和加拿大等9个国家40个医疗中心完成的 (Study to Prevent Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus, STOP-NIDDM) 用阿卡波糖100mg、3次/d, 对IGT进行干预 ($n=714$), 与安慰剂对照组 ($n=715$)

比较, 随访36个月, 阿卡波糖干预组的冠心病事件 (心绞痛、心肌梗死、血运重建和心血管死亡)、心力衰竭和卒中, 以及任何预先设定观察的心血管事件均显著低于安慰剂对照组, 仅外周血管病变无组间差异。阿卡波糖降低高血压、心肌梗死、任一心血管事件的相对危险分别为34% ($P=0.0059$)、91% ($P=0.0226$) 和49% ($P=0.0326$)。阿卡波糖对IGT人群进展为T2DM的相对危险具有显著预防作用 ($P=0.0017$), 以单次OGTT阳性为准, 相对风险降低25% ($P=0.0015$), 以两次OGTT阳性为准, 则降低36% ($P=0.0003$)。此外, 阿卡波糖的作用不受基础体质质量指数 (body mass index, BMI) 和年龄影响。干预后, 原为IGT而转为正常血糖者较安慰剂组显著增多30% ($P<0.0001$), 而进展为T2DM者减少25% ($P=0.0015$)。阿卡波糖还可以显著减少IGT者或轻度T2DM患者的颈动脉内膜-中膜厚度 ($P=0.01$)^[18]。Chiasson等认为, 阿卡波糖能够迅速/持久地降低IGT人群发生糖尿病的危险, 在停药后1年仍然作用明显。STOP-NIDDM研究的结果提示阿卡波糖对IGT人群具有持久的治疗作用。杨文英等^[19]报道的研究结果认为, 预防IGT发展为T2DM的效果强度依次是阿卡波糖>二甲双胍>饮食控制+运动锻炼, 尽管3种方法均有效。

4.3 二甲双胍 (metformin)

DPP研究结果说明, 二甲双胍和生活方式干预均能显著降低IGT者发生T2DM的相对风险, 但二甲双胍并不优于生活方式干预的结果。此外, 杨文英等^[19]对321例IGT人群的干预结果显示, 发展为T2DM者的百分比分别为单纯健康教育组34.9%、饮食控制+运动锻炼组24.6%、二甲双胍 (250mg, 3次/d)+饮食控制和运动锻炼组为12.4%, 而阿卡波糖 (50mg, 3次/d)+饮食控制和运动锻炼组是6.0%。表明二甲双胍虽然有效, 但不及阿卡波糖的效果。

4.4 血管紧张素转换酶抑制剂

1项72128例的荟萃分析结果显示, 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 可以显著减少和预防新发T2DM, 而优于安慰剂、 β 受体阻滞剂和钙通道阻断剂 ($P<0.0001$)。ACEI虽可减少IGT或IFG者的新发T2DM, 但未达到统计学的显著性差异 ($P=0.20$)。

4.5 他汀类药物

文献报道, 他汀类药物对糖代谢的影响结果不一, 有证据表明他汀类药物或他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂依折麦布 (ezetimibe) 能够改善冠心

病患者糖代谢异常,并减少新发T2DM^[20,21];也有报道大剂量他汀类可以增加新发T2DM。

此外,有研究发现胰岛素增敏剂吡格列酮(pioglitazone)能够使T2DM或IGT患者的冠状动脉粥样斑块消退^[22]。

5 餐后血糖的监测及适应证

为了及时发现和检出IGT者,餐后血糖监测非常重要。有下列情况者应当进行餐后血糖的监测^[2]:餐前血糖达标,但HbA1c值仍不理想者;餐后血糖偏高者;需要特别精确考察饮食、运动和药物治疗,包括餐时血糖调节剂、短效胰岛素时;妊娠糖尿病,需要严格控制者;对高危人群即使其空腹血糖正常,宜行餐后血糖或OGTT,以尽早诊断IGT或糖尿病。研究显示对于空腹血糖 $\geq 5.6\text{mmol/L}$ (IFG)的人群进行OGTT,可以提高糖尿病诊断的特异性,93%的新发T2DM患者将被检出而确诊。

5.1 对于无糖尿病症状的成人进行餐后血糖检查的标准

对于无糖尿病症状的成人进行餐后血糖检查的标准。(1)超体质量($\text{BMI} \geq 25\text{kg/m}^2$)和有如下风险因素的所有成人应该考虑检查餐后血糖^[2]:①缺乏运动;②一级亲属有糖尿病;③高危民族/种族(例如:非洲裔美国人、拉丁美洲人、美国土著人、亚裔美国人、太平洋岛民);④分娩体质量 $> 4.08\text{kg}$ (9磅)婴儿的产妇或患妊娠糖尿病者;⑤高血压(血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 或接受降压治疗);⑥ $\text{HDL-C} < 0.90\text{mmol/L}$ (35mg/dl)和(或) $\text{TG} > 2.82\text{mmol/L}$ (250mg/dl);⑦患有多囊卵巢综合征者;⑧既往 $\text{HbA1c} \geq 5.7\%$ 、IGT或IFG者;⑨其他与胰岛素抵抗相关的临床疾病(例如:重度肥胖、黑棘皮病);⑩有心血管病病史者。(2)没有上述风险因素者,糖尿病检查应从45岁开始。(3)如果检查结果正常,应当每3年复查1次,根据初步结果和风险状况决定是否应当提高检查频率,如果系糖尿病前期者应每年检查1次。

5.2 无症状儿童餐后血糖的检查

无症状儿童餐后血糖的检查。(1)指标:超体质量($\text{BMI} >$ 相应年龄和性别对应标准的第85个百分位数、体质量身高对应标准 $>$ 第85百分位数或体质量 $> 120\%$ 理想值)者。(2)伴有下列任何两个风险因素:①一级或二级亲属中有T2DM家族史;②上述高危民族/种族;③有胰岛素抵抗或胰岛素抵抗相关疾病;④母亲孕期患糖尿病。(3)年龄:10岁或青春期开始阶段(如果青春期发生在较年轻

的年龄)。(4)频率:每3年1次。

5.3 糖尿病前期(IGT/IFG)心血管风险的评估

对存在下列情况者,应进行心血管风险评估:空腹和餐后高血糖;肥胖;运动少;脂代谢异常;高血压;促凝/高凝状态;内皮功能障碍;炎症等。

总之,IGT是动脉粥样硬化性疾病的重要危险因素,与冠心病风险密切相关^[1,3-6]。有效干预IGT能够显著减少其对心血管造成的危害^[10,11,14-19]。

【参考文献】

- [1] Yousefzadeh G, Shokoohi M, Yeganeh M, *et al.* Role of gamma-glutamyl transferase (GGT) in diagnosis of impaired glucose tolerance and metabolic syndrome: a prospective cohort research from the Kerman Coronary Artery Disease Risk Study (KERCADRS)[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(4): 190-194.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): S1-S37.
- [3] Li H, Oldenburg B, Chamberlain C, *et al.* Diabetes prevalence and determinants in adults in China mainland from 2000 to 2010: a systematic review[J]. *Diabet Res Clin Pract*, 2012, 98(2): 226-235.
- [4] Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, *et al.* Prevalence and risk factors for diabetes and impaired glucose tolerance in Asian Indians: a community survey from urban Eastern India[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(2): 96-101.
- [5] Daniel M, Rowley KG, McDermott R, *et al.* Diabetes and impaired glucose tolerance in aboriginal Australians: prevalence and risk[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 57(1): 23-33.
- [6] Jaiswal A, Tabassum R, Podder A. *et al.* Elevated level of C-reactive protein is associated with risk of prediabetes in Indians[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 495-501.
- [7] Chaput JP, Després JP, Bouchard C, *et al.* Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study[J]. *Sleep Med*, 2009, 10(8): 919-924.
- [8] De la Hera JM, García-Ruiz JM, Martínez-Camblor P, *et al.* Real incidence of diabetes mellitus in a coronary disease population[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3): 333-338.
- [9] Attia M, Ragy HI, Enany BE, *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance in ischemic Egyptian patients[J]. *Egypt Heart J*, 2013, 65(4): 295-299.
- [10] Ye Y, Xie H, Zhao X, *et al.* The oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients during acute coronary syndrome hospitalization: a meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 155.
- [11] O'keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, *et al.* Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease,

- cardiovascular health, and all-cause mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1043–1051.
- [12] Blake DR, Meigs JB, Muller DC, *et al.* Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors[J]. Diabetes, 2004, 53(8): 2095–2100.
- [13] DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(3 Suppl): 3B–24B.
- [14] Yoon U, Kwok LL, Magkidis A, *et al.* Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Metabolism, 2013, 62(2): 303–314.
- [15] Nilsen V, Bakke PS, Gallefoss F. Effects of lifestyle intervention in persons at risk for type 2 diabetes mellitus—Results from a randomised, controlled trial[J]. BMC Public Health, 2011, 11: 893.
- [16] Den Boer A, Herraets IJ, Stegen J, *et al.* Prevention of the metabolic syndrome in IGT subjects in a lifestyle intervention: results from the SLIM study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(11): 1147–1153.
- [17] Pan XR, Li GW, Hu YH, *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 1997, 20(4): 537–544.
- [18] Koyasu M, Ishii H, Watarai M, *et al.* Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: a one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease[J]. Clin Ther, 2010, 32(9): 1610–1617.
- [19] 杨文英, 林丽香, 齐今吾, 等. 阿卡波糖和二甲双胍对 IGT 人群糖尿病预防的效果——多中心 3 年前瞻性观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(3): 131–134.
- [20] Uemura Y, Watarai M, Ishii H, *et al.* Atorvastatin 10mg plus ezetimibe 10mg compared with atorvastatin 20mg: impact on the lipid profile in Japanese patients with abnormal glucose tolerance and coronary artery disease[J]. J Cardiol, 2012, 59 (1): 50–56.
- [21] Sugiyama S, Fukushima H, Kugiyama K, *et al.* Pravastatin improved glucose metabolism associated with increasing plasma adiponectin in patients with impaired glucose tolerance and coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2007, 194(2): e43–e51.
- [22] Nakayama T, Komiyama N, Yokoyama M, *et al.* Pioglitazone induces regression of coronary atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance: a randomized prospective study using intravascular ultrasound[J]. Int J Cardiol, 2010, 138(2): 157–165.
- [23] Armato J, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, *et al.* Successful treatment of prediabetes in clinical practice: targeting insulin resistance and beta-cell dysfunction[J]. Endocr Pract, 2012, 18(3): 342–350.

(编辑: 周宇红)