

**A guide to the link
between insulin
resistance and
diabetes-related
cardiovascular
disease, and
the potential
anti-atherogenic
properties of the
thiazolidinediones**

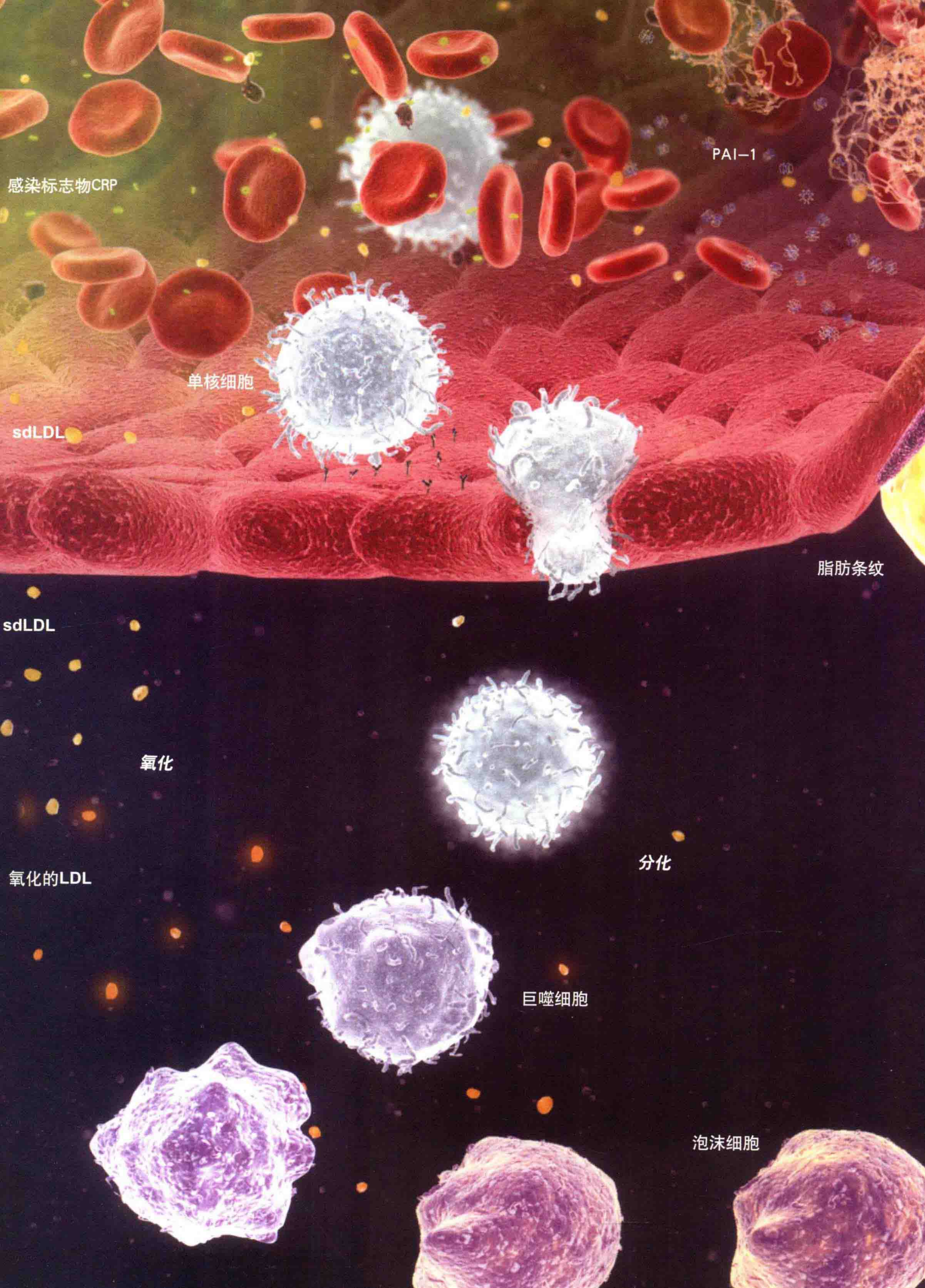
糖尿病与心血管疾病

DIABETES AND CVD

MAKING^{THE}LINK

糖尿病与心血管疾病

DIABETES AND CVD
MAKING^{THE}LINK



PAI-1

感染标志物CRP

sdLDL

单核细胞

脂肪条纹

sdLDL

氧化

氧化的LDL

分化

巨噬细胞

泡沫细胞



血凝块形成

复合斑块形成

平滑肌细胞移行



引言

糖尿病和心血管疾病：相互关联的互动式光盘 (CD-ROM) 和书籍可为读者提供有关2型糖尿病与心血管疾病关系的最新临床科学知识，它是一种复合型资源。

该光盘含有综合、详尽的信息，以艺术和互动的特点呈现，并且可被下载，从而方便读者更好地理解这一复杂的主题。例如，用三维动画电影再现了动脉粥样硬化的形成过程，以及噻唑烷二酮类药物抗动脉粥样硬化形成的作用，同时在屏幕上配以详尽的叙述和说明。光

盘的配套书籍则以更传统的方式进一步突出重点。它概述了胰岛素抵抗和心血管疾病之间的关系，并重点阐述了噻唑烷二酮类药物对糖尿病治疗的作用——这些信息在光盘中均有更详尽的阐述。

适于阅读该光盘的最低配置：

- 奔腾 III 或更高的处理器
- Windows98/2000/XP
- 128M 内存
- 16 位彩色、800X600 的分辨率
- 16 位声卡

目 录

第 1 章	2 型糖尿病的心血管负担	
	2 型糖尿病的流行病学	2
	2 型糖尿病中的心血管疾病危险	4
	胰岛素抵抗和心血管疾病之间的关系	5
	UKPDS 对糖尿病治疗的指导作用	7
	如何遏制糖尿病日益增加的趋势	9

第 2 章	胰岛素抵抗和动脉粥样硬化之间的关系	
	胰岛素抵抗综合征	12
	传统的心血管疾病危险因素	14
	噻唑烷二酮类药物对传统的 心血管疾病危险因素的影响	18
	非传统的心血管疾病危险因素以及 噻唑烷二酮类药物的作用	23
	噻唑烷二酮类药物治疗的总体益处	28

第 3 章	胰岛素抵抗对动脉粥样硬化进程的影响	
	动脉粥样硬化进程	33
	胰岛素抵抗综合征对动脉粥样硬化的作用	36
	噻唑烷二酮类药物对动脉粥样硬化 进程的潜在有益作用	38

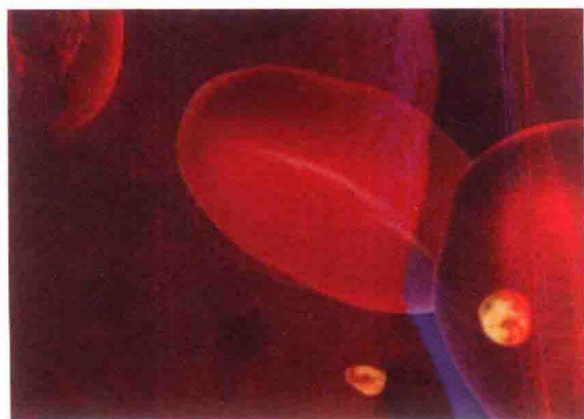
第 4 章	糖尿病临床治疗前景	
	来自糖尿病治疗史的经验教训	42
	关于心血管疾病预后的研究前景	45

参考文献		47
------	--	----

词汇表		I
-----	--	---

1

2型糖尿病的心血管负担



众所周知,2型糖尿病在21世纪日益流行。心血管并发症是这种疾病的主要负担。影响这些并发症病程发展的关键是2型糖尿病病理生理学基础之一——胰岛素抵抗。

2 型糖尿病的流行病学

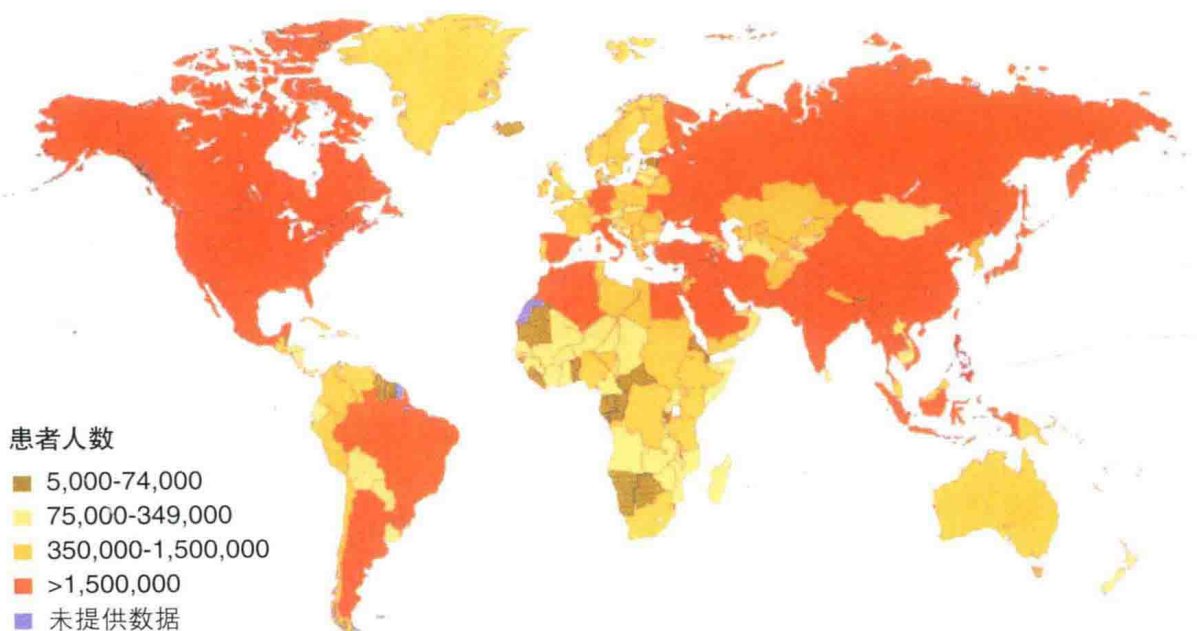
2型糖尿病现在被认为是人类最常见的慢性疾病之一。目前，全球有超过1.4亿的糖尿病患者，这一数字在未来的25年还有可能增加一倍以上。在2000-2025年之间，发展中国家的糖尿病患者数目预计将增加170%，而与此相对应的是发达国家则增加42%，因此，2型糖尿病将对发展中国家产生非常严重的影响（图1）^{1,2}。

缺乏运动，高脂饮食和随之而来的肥胖症无疑是成人中糖尿病发病率增加的主要原因，这已得到全球许多研究组织的证实³。更令人不安的是，肥胖症正成为儿童和青少年中严重的健康问题⁴，由此导致2型糖尿病将

不再是局限于老年人的疾病。例如，近期美国的一项研究检测到一组肥胖的青少年中有4%的2型糖尿病⁵。这一疾病早期化的长期后果令人担忧。

实际上，目前一般认为肥胖症是胰岛素抵抗潜在的代谢缺陷中一项临床表现。胰岛素抵抗（胰岛素抵抗是指对胰岛素作用的反应下降）已被认为是导致2型糖尿病的一个根本原因。保持体内糖代谢平衡依赖于胰岛素对靶组织的作用和胰腺β细胞胰岛素的供应量之间精确调节。当胰岛素抵抗加重时，β细胞随之增加了胰岛素的需要量，在那些易感个体中，则可能发生β细胞功能缺陷。

图1 2025年全球预计的糖尿病流行趋势¹



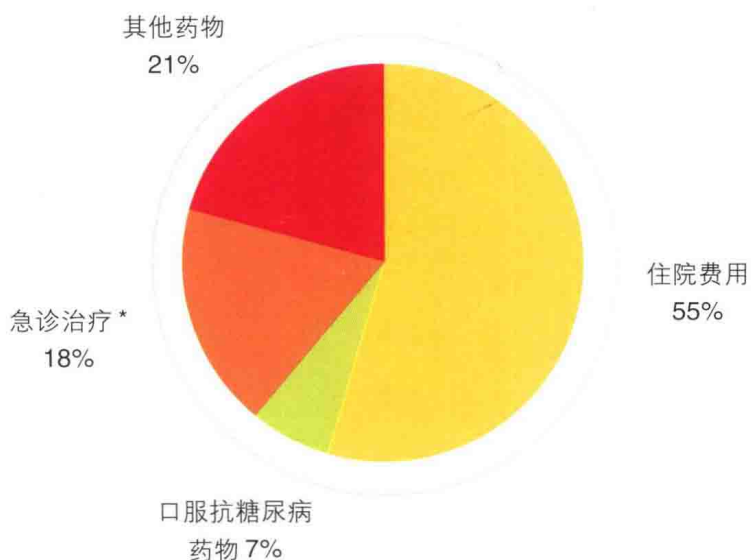
胰岛素抵抗和 β 细胞功能缺陷联合导致高血糖症和2型糖尿病的进展,同时产生该病的特征性并发症。

糖尿病相关的长期并发症的严重性在于其会明显地降低患者的生活质量,并给卫生保健系统带来巨大的经济负担。微血管并发症(肾脏病变,神经病变和眼底病变)的患病率很高,大约有10%的2型糖尿病患者患有青光眼、白内障或眼底病变(这是常见的致盲原因之一),在15年后,糖尿病肾病约占新发终末期肾病的三分之一⁶。但大血管并发症却是导致2型糖尿病患者严重疾病、残疾和死亡的主要原因。在2型糖尿病患者中75%的死

因是心血管疾病⁷,而据报告心血管疾病是高达70%糖尿病并发症住院的主要原因⁸。

欧洲糖尿病费用研究(CODE-2)(这是一项在8个欧洲国家开展的关于糖尿病费用的研究)已经证实该病对经济的影响。据估计在这些地区2型糖尿病相关的医疗开销为每年290亿欧元,这些开销的最大部分是住院费用,大血管并发症将使患者的医疗支出倍增。平均而言,在患者所有的开销中,住院费用约占了55%,而口服抗糖尿病药物的支出仅仅占很小的一部分,大约为7%左右(图2)⁹。

图2 2型糖尿病的治疗费用⁹



* 保健专家的诊费和所有检查和治疗相关的费用。

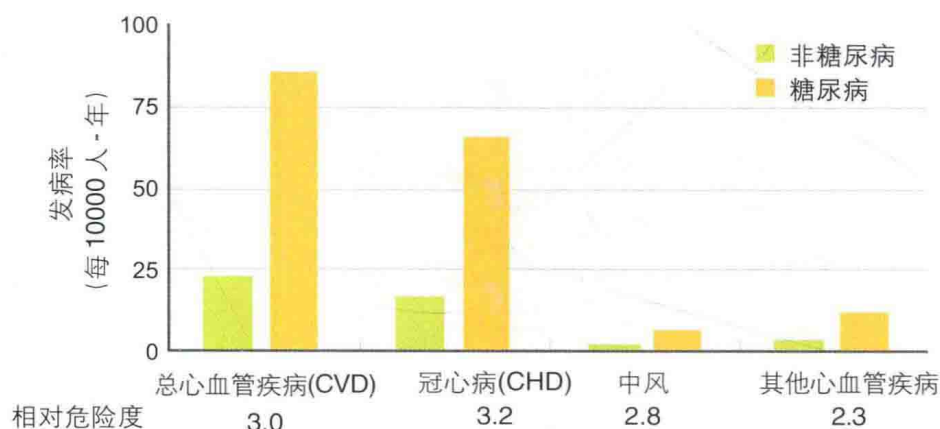
2型糖尿病中的心血管疾病危险

2型糖尿病使患者处于患心血管疾病的高风险中，这导致2型糖尿病患者心血管(CV)病死亡率升高。例如，在一项美国的多种危险因素干预试验(MRFIT)研究中，共筛选了大约35万例男性受试者，发现与非糖尿病患者比较，男性糖尿病患者因心血管疾病(CVD)导致死亡的危险性比非糖尿病患者高3倍，该研究还确认糖尿病是CV死亡率一项较强的独立危险因素(图3)¹⁰。

实际上，在糖尿病患者中CVD似乎在很

早期就出现，在糖尿病诊断之前就已在50%的患者中发现大血管疾病的症状¹¹。另外患有CVD的糖尿病患者的预后要明显差于那些非糖尿病患者。与非糖尿病患者比较，2型糖尿病患者多支血管疾病的患病率较高，病变血管支段的数目也明显大于前者¹²。进而言之，没有心肌梗死(MI)的糖尿病患者死亡的风险与有MI病史的非糖尿病患者相当(图4)¹³。综上所述，目前认为糖尿病应该与已经确认的CVD高危因素并列考虑¹⁴。

图3 2型糖尿病增加因CVD死亡的危险性¹⁰



经年龄、种族、收入、胆固醇水平、收缩压、吸烟进行校正。
年龄=46岁(35-57)，随访1-2年。

胰岛素抵抗和心血管疾病之间的关系

在 80% 以上的 2 型糖尿病患者中均存在胰岛素抵抗¹⁵，胰岛素抵抗是 CVD 一项独立的高危因素¹⁶。美国的一项荟萃分析揭示无论是 2 型糖尿病患者还是非糖尿病患者，胰岛素抵抗使得冠心病事件的年度危险性加倍¹⁷。在 San Antonio 心脏研究（一项在墨西哥裔美国人和非西班牙裔白人中进行的人群研究）中显示了胰岛素抵抗和 CVD 之间存在重要的联

系，该研究发现胰岛素抵抗是转化为 2 型糖尿病强有力的预测因子，也是 CVD 的高危因素¹⁸。总体上，在 7 年的随访期间，基线时有 80% 以上的患者存在胰岛素抵抗，约有 10% 的患者转化为 2 型糖尿病。实际上，该研究发现，这些转化为 2 型糖尿病的患者在基线时可能存在胰岛素抵抗并伴有胰岛素分泌功能较差——54% 的患者同时具有基线时胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷（图 5）¹⁸。

图 4 在 2 型糖尿病患者中 CVD 的死亡率高 摘自 Haffner, 1998.¹³

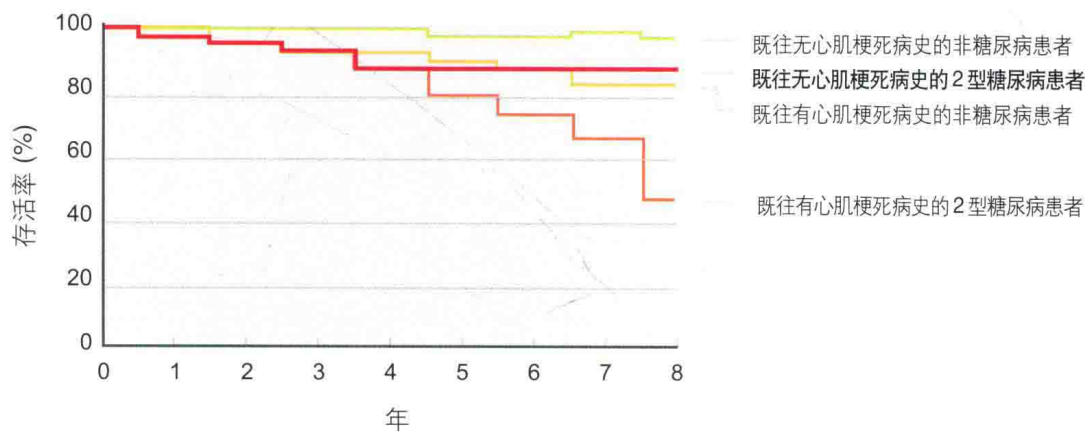
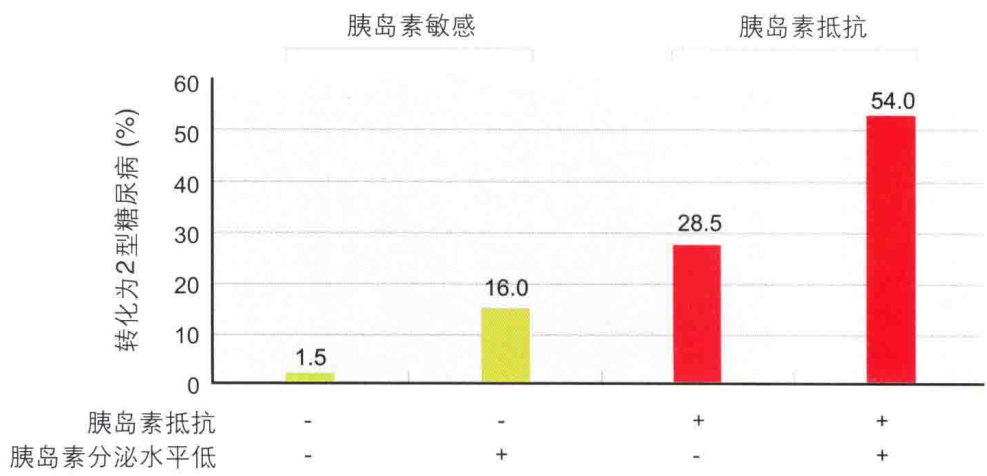


图 5 胰岛素抵抗促进 2 型糖尿病的进展¹⁸



与胰岛素敏感的转化者比较，在胰岛素抵抗向2型糖尿病转化的患者中，胰岛素抵抗和CVD的高危因素之间具有明显的联系，而胰岛素抵抗的代谢性临床表现谱具有明显不同。胰岛素抵抗的转化者有持续的高血压、高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平下降和甘油三酯水平升高。与此对照的是，在胰岛素敏感的2型糖尿病转化者组中并没有见到这些致动脉粥样硬化的高危因素。实际上，在这一组中CV

的高危因素与非糖尿病转化者一样。由胰岛素抵抗动脉粥样硬化研究（IRAS）提供了进一步的研究证据，显示胰岛素抵抗对CVD潜在的发病机制的影响。该研究已报告颈动脉内膜中层的厚度增加与胰岛素抵抗呈正相关——这是动脉粥样硬化的一项标志¹⁹。这些研究确立了胰岛素抵抗是CVD一项重要的危险因素，而在临床实践中常规应用胰岛素增敏剂时必须强调这一点。

在2型糖尿病患者中大部分严重
疾病、残疾和死亡均由于大血管
疾病所致

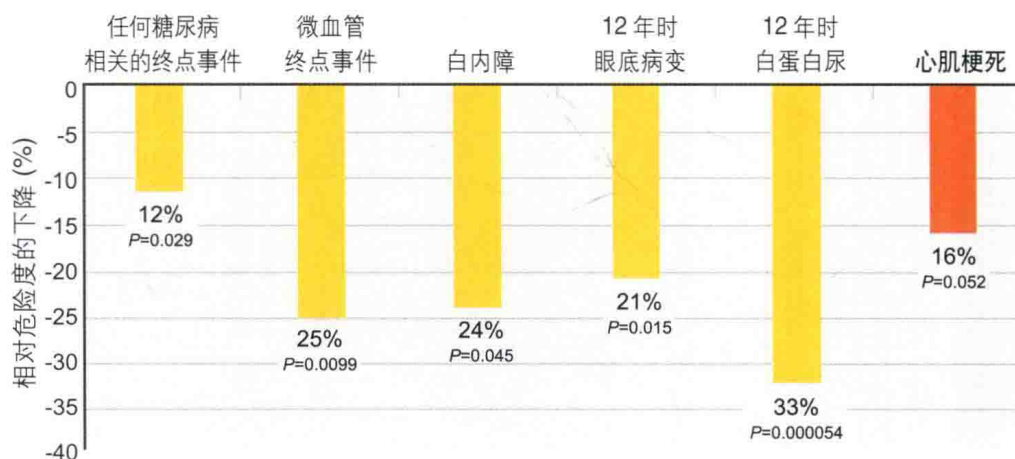
UKPDS对糖尿病治疗的指导作用

目前关于糖尿病治疗的观点主要基于英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS)，其随机入选了约4200例新诊断的2型糖尿病患者，用磺脲类药物、二甲双胍或胰岛素进行“强化”治疗，或者单独进行饮食控制的常规治疗^{20, 21}。UKPDS无疑证实了强化的血糖控制可以使糖尿病患者微血管并发症的危险性明显降低——在10年的中位随访期之后，HbA_{1c}下降0.9%可使微血管终点事件下降25%，更明确地说，它可以使白内障手术和

眼底病变的风险分别下降24%和21% (图6)²⁰。但是控制血糖对CVD的实际影响则仍存在一定的争议。

总体上，用磺脲类药物或胰岛素强化治疗并不会使得心血管 (CV) 事件风险有统计学显著意义的下降，但是由于强化治疗导致的MI的风险下降 (16%) 则接近于统计学显著性。目前认为这是一项令人失望的结果，其提示了血糖控制在降低CV的风险方面并非是关键因素。

图6 强化血糖控制降低微血管并发症 (UKPDS)²⁰

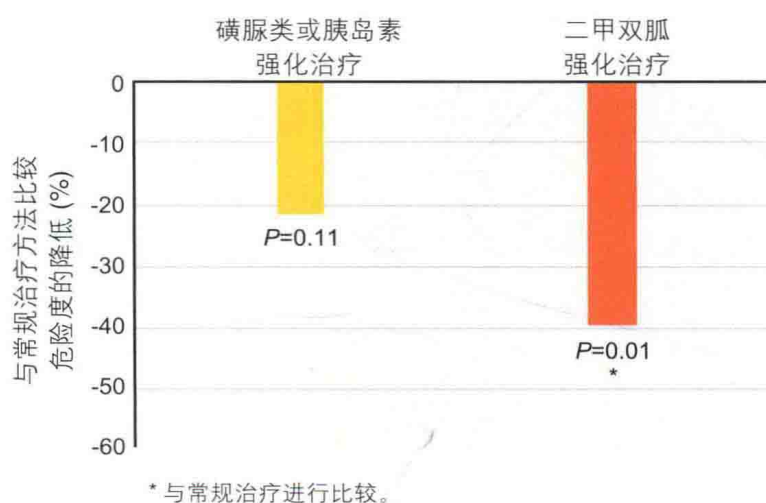


但是，值得注意的是在二甲双胍治疗的肥胖患者中MI的风险明显下降，达到39%，尽管这些亚组中血糖控制水平与磺脲类药物或胰岛素治疗组相当（图7）²¹。这一结果提示可能与其他因素有关，比如二甲双胍本身可以轻度增加胰岛素作用的敏感性。

UKPDS研究中用于控制血糖的药物，没有一个能够长期或成功地阻止疾病的进展。在3年后，50%的用磺脲类药物或二甲双胍治疗的患者需要用多种药物治疗，在第9年时，这一比例达到75%左右²²。但这是可以理解的，

因为这些治疗均未对该疾病的病理生理改变有明显的影响。UKPDS研究证实了抗高血糖治疗潜在的好处，同时也提示了糖尿病需要新的治疗方法，不仅是拮抗不断恶化的血糖控制水平，同时也为了改善大血管疾病的预后。在该试验结束后，一类新型的胰岛素增敏剂，即噻唑烷二酮类药物，已经应用于临床实践。该类药物中作用最强的罗格列酮的研究资料已经证实此类新药具有显著改善CV预后的潜在作用。

图7 在肥胖症患者中二甲双胍减少大血管并发症（UKPDS）²¹



如何遏制糖尿病日益增加的趋势

糖尿病的全球流行给临床医师提出了几个迫在眉睫的问题。例如,我们如何才能从以前的经验中获益?怎样才能从近期有关改善2型糖尿病或糖尿病前期患者预后的进展中获益?是否有一些指标提示为什么在这些患者中CV的预后如此差?在糖尿病患者中能否有

一项检查可以查出导致糖尿病患者发生 CVD 的机制,从而帮助我们选择最佳治疗策略,改善患者的生存质量?

尽管我们还不能综合地回答所有这些问题,但从现有的知识中可以获得很多的启示,并且还需要进行更详细的检验。



糖尿病患者因 CVD 所导致的死亡
危险是非糖尿病患者的 3 倍以上



胰岛素抵抗存在于 80% 以上的
2 型糖尿病患者中,它是 CVD
的一项独立危险因素



2 胰岛素抵抗和动脉粥样硬化之间的关系



胰岛素抵抗与心血管疾病危险因素有密切的关系，这些危险因素可能在出现2型糖尿病以前就存在了。胰岛素抵抗综合征包含传统的和新发现的非传统的组成成分，这些组成成分被认为是减少心血管疾病发生的治疗目标。