1型糖尿病和2型糖尿病的高血糖与心血管风险

蔡克荣 许子东

(哈尔滨医科大学,黑龙江 哈尔滨 150076)

摘 要:1型和2型糖尿病的高血糖均与心血管风险密切相关。强化血糖控制对于降低心血管发病率和死亡率具有积极作用。然而,高血糖在心血管疾病中的作用相对于其他风险因素如胆固醇升高和高血压可能较弱。因此,在治疗糖尿病时,除了控制血糖外,还应综合考虑其他风险因素以实现最佳的心血管保护。

关键词:1型糖尿病;2型糖尿病;高血糖;血糖控制;心血管疾病

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**B **文章编号:**3006-0036(2024)02-0044-04

DOI:10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.02.013

Hyperglycemia and Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus Type 1 and Diabetes Mellitus Type 2

Kerong Cai, Zidong Xu

(Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150076)

Abstract: Hyperglycemia in type 1 and type 2 diabetes is closely related to cardiovascular risk. Strengthening blood glucose control has a positive effect on reducing cardiovascular incidence rate and mortality. However, the role of high blood sugar in cardiovascular disease may be weaker compared to other risk factors such as elevated cholesterol and hypertension. Therefore, in the treatment of diabetes, in addition to controlling blood glucose, other risk factors should also be comprehensively considered to achieve the best cardiovascular protection.

Keywords: diabetes mellitus type 1; diabetes mellitus type 2; hyperglycemia; glycemic control; cardiovascu- lar disease

糖尿病作为一种慢性疾病,其并发症严重威胁着患者的生活质量和预期寿命。预计到2030年,全球糖尿病患病人数将大幅增加,从2.85亿攀升至4.38亿,这凸显了加强糖尿病控制和预防的紧迫性[1-3]。特别是2型糖尿病在年轻人群中的发病率急剧上升,每年增加约2%至5%,这进一步加剧了糖尿病并发症的风险。

近年来,研究者对高血糖在心血管风险中的作用有了更深入的理解。前瞻性流行病学研究指出,无论是1型还是2型糖尿病患者,通过强化代谢控制,都可以有效降低微血管和大血管的发病率和死亡率。然而,尽管过去40年来糖尿病和非糖尿病人群因心血管疾病和冠心病导致的死亡率大幅下降约70%,但糖尿病患者在降低冠状动脉风险方面并未获得与非糖尿病患者相同的益处[4-5]。这表明,传统风险因素无法完全解释糖尿病患者心血管发病率增加的额外风险。值得注意的是,在1型和2型糖尿病中,男性和女性的心血管疾病风险都有所增加。与无糖尿病患者相比,糖尿病患者的心血管疾病死亡率显著增加,这与糖化血红蛋白(HbA1c)水平的升高密切相关。尽管如此,过去对于高血糖作为两种类型糖尿病心血管疾病的独立危险因素的作用并未完全明确。

综上所述,糖尿病及其并发症对全球健康构成巨大挑战。加强糖尿病的控制和预防,以及深入研究高血糖在心血管疾病中的作用,对于降低糖尿病患者的心血管风险和提高其生活质量至关重要。在之前的横断面研究中,我们发现心血管风险因素也在1型糖尿病中起作用。研究者发现1型糖尿病的心血管疾病

收稿日期:2024年01月10日

作者简介:蔡克荣,硕士,研究方向为慢性代谢疾病;许子东,硕士,研究方向为慢性代谢疾病。

与年龄、病程、胰岛素需求增加、高血糖、肾病、高血压、脂质异常、视网膜病变和神经病变有关。作为1型糖尿病的心血管危险因素，进一步考虑动脉硬化、冠状动脉钙化、心脏自主神经病变和低血糖[6]。

1 高血糖作为1型和2型糖尿病心血管并发症的媒介

尽管1型和2型糖尿病的微血管和大血管并发症的发病机制尚未完全明了，但M. Brownlee在2005年提出的高血糖统一机制概念为我们提供了重要线索。在糖尿病状态下，高血糖对多种组织细胞产生冲刷作用，特别是对特定细胞类型如视网膜毛细血管内皮细胞、肾小球系膜细胞、外周神经的神经元和纤维细胞以及内皮细胞，造成组织损伤性影响，进而引发大血管疾病。当这些细胞暴露于高血糖环境时，它们无法有效减少葡萄糖进入细胞的运输。增加的葡萄糖流量通过多元醇途径代谢，导致葡萄糖转化为山梨醇，随后山梨醇被氧化为果糖。这一过程消耗了辅因子NADH，它是抗氧化剂谷胱甘肽再生的必要成分，从而增加了细胞内的氧化应激。此外，细胞内AGE前体的增加似乎通过参与基因转录调控的蛋白质修饰来损伤细胞，引发细胞功能障碍。PKC的激活也影响了基因表达，导致内皮一氧化氮合成（eNOS）增加和血管收缩因子内皮素-1的增加[7]。同时，己糖胺途径活性通量的增加是由糖酵解代谢葡萄糖和UDP N-乙酰基-葡糖胺的形成所驱动的，这进一步导致转化生长因子-β1和纤溶酶原激活物抑制物-1的表达增加，对血管功能产生不利影响。值得注意的是，高血糖还增加了线粒体产生的超氧化物。线粒体电子传输链是高血糖诱导的超氧化物产生的主要来源之一，它会导致活性氧的形成。此外，糖尿病患者中FFA氧化的增加也会导致ROS的过度产生，其机制与高血糖相似，从而引发相同的损伤途径。

2 2型糖尿病患者的高血糖和心血管疾病

随着2型糖尿病在全球范围内的患病率不断攀升，肥胖、缺乏运动和衰老等主要致病因素日益凸显。尽管面临这些挑战，我们深知动脉粥样硬化仍是糖尿病患者健康和生命的最持久威胁。2型糖尿病不仅是冠心病、肥胖、血脂异常和高血压代谢综合征的病理后果之一，更是心血管疾病的重要风险因素。尽管糖尿病患者可能希望过上无并发症的生活，但这需要对生活方式进行重大改变，并定期纠正并发症的风险因素。与年龄和性别匹配的非糖尿病人群相比，2型糖尿病患者的心血管发病率和死亡率显著增加。除了传统的心血管危险因素如高血压、高脂蛋白血症和吸烟外，2型糖尿病患者还面临其他风险因素，如微量白蛋白尿、止血异常、内皮功能障碍和慢性炎症。然而，关于2型糖尿病高血糖的心血管风险，目前的认识并不充分。一些研究报告称，随着高胰岛素血症和糖化血红蛋白的增加，心血管风险增加。但在基于前瞻性人群的观察性研究中，高胰岛素血症对2型糖尿病心血管疾病发展的影响不如传统危险因素明显。为了更深入地了解这一问题，UKPDS等研究进行了深入探讨[8]。

UKPDS的结果为我们提供了重要信息。通过强化治疗降低2型糖尿病的血糖水平，可以减少视网膜病变、肾病和可能的神经病变等微血管并发症。与平均HbA1c为7.9%的常规治疗相比，强化治疗患者的平均HbA1c为7.0%。因此，总的微血管并发症减少了25%。这些数据提供了高血糖导致这些并发症的统计证据。此外，研究还发现微血管并发症的风险与血糖之间存在持续的关系。HbA1c每降低一个百分点，并发症的风险就会降低35%。在HbA1-c<8.0%的血糖水平范围内，并发症的风险显著降低。然而，对于心血管并发症的影响，UKPDS并未发现显著降低的证据。尽管强化治疗和常规治疗之间的血糖差异在早期消失，但微血管风险持续降低。在试验后10年的随访中，可以观察到心肌梗死和任何原因死亡的风险进一步降低。在接受二甲双胍治疗的超重患者中，并发症也持续减少。这些发现为二甲双胍的使用提供了

证据基础。然而,并非所有关于2型糖尿病血糖控制的研究都得出了相同的结论[9]。与UKPDS人群相比,ACCORD研究患者的病程延长了11年。强化组的HbA1c浓度目标为6%。一年后,强化组和标准组的HbA1c水平分别稳定在6.4%和7.5%。然而,强化组有257名患者死亡,标准治疗组有203名患者死亡。与对照组相比,强化治疗组的低血糖率高出三倍。因此,该试验在3.5年后结束,因为强化对照组的全因死亡率增加了25%。这一结果提醒我们,在追求血糖控制的同时,必须警惕低血糖的风险。

ADVANCE试验则得出了不同的结论。这是一项随机对照的国际研究,对11140名2型糖尿病患者进行了血糖干预。研究比较了强化血糖控制(格列齐特)策略与糖化血红蛋白降低6.5%的策略。在ADVANCE试验中,心血管死亡率没有增加,反而强化治疗患者的死亡率下降了12%。随后的分析显示,HbA1c每降低1%,全因死亡率相对降低25%。这一结果为我们提供了关于强化血糖控制可能带来的益处的进一步证据。VADT研究则是一项多中心试验,在1.791名2型糖尿病患者中研究了与标准血糖控制(HbA1c8-9%)相比,强化控制HbA1c至6%或更低对心血管结果的影响。与ADVANCE和UKPDS相比,VADT和ACCORD的强化HbA1c降低也导致心血管死亡率和全因死亡率增加。这一结果再次提醒我们,在制定血糖控制策略时需要谨慎权衡利弊。

综上所述,尽管关于2型糖尿病高血糖的心血管风险存在争议和不确定性,但UKPDS、ADVANCE等研究为我们提供了重要信息。除了降低2型糖尿病微血管并发症的风险外,强化血糖控制的效果还与降低心肌梗死和任何原因死亡的风险有关。然而,在追求血糖控制的同时,我们必须警惕低血糖的风险,并根据患者的具体情况制定个性化的治疗策略。此外,未来的研究需要更深入地探讨高血糖对心血管系统的影响机制,以便为我们提供更有效的治疗策略。2型糖尿病的治疗工作不应仅仅集中在血糖控制上。2型糖尿病不能简单地作为一种葡萄糖代谢异常的疾病来治疗。试验数据表明,血脂异常和血压应同时治疗。

血糖的目标是HbA1c低于7.5%,接近6.5%,如果缓慢且没有低血糖。早期干预是有益的。后期干预和严格的血糖控制需要谨慎的方法,避免低血糖。表显示了强化对照与常规对照的荟萃分析,包括在2型糖尿病患者中进行的主要试验。

3 1型糖尿病患者的高血糖和心血管疾病

1型糖尿病与冠心病(CAD)风险增加之间的关系长期以来一直备受关注。尽管高血糖被认为是导致这种风险增加的主要因素,但流行病学研究显示血糖与CAD之间的关联相对较弱。尽管如此,1型糖尿病患者患冠心病的风险仍然显著增加,这可能与多种因素有关。

近年来,心血管风险管理和介入心脏病学的进展导致糖尿病和非糖尿病人群中CVD导致的死亡率降低。在1型糖尿病中,随着护理的改善,死亡率也有所下降,预期寿命得到提高。然而,与没有糖尿病的人相比,1型糖尿病患者患冠心病的风险仍然较高。这种风险的增加与HbA1c水平的增加有关,这表明血糖控制对于降低CAD风险至关重要。除了高血糖,1型糖尿病患者还面临其他致病因素,如过量的冠状动脉钙化(CAC),这支持了加速动脉粥样硬化的观点。血管造影和尸检研究显示,1型糖尿病患者有更广泛的疾病表现。此外,动脉顺应性的变化、内皮功能障碍以及血管系统结构和功能的变化也在疾病早期发生。这些因素共同导致了1型糖尿病患者冠心病风险的增加,甚至在年轻时就已经显现。除了高血糖,还有其他可改变的风险因素和指标,如血压、脂质异常和吸烟,以及肾脏疾病等特定因素,也影响CAD的发展。炎症、抑郁症状和胰岛素抵抗被认为是CAD的预测因素,而不是高血糖本身。此外,糖尿病自主神经病变也被认为是一个重要的风险因素。

在脂质方面,1型糖尿病患者的高密度脂蛋白胆固醇水平通常较高,这反映了全身胰岛素给药对脂蛋

白代谢的影响。然而，动脉粥样硬化被越来越认为是一种炎症性疾病，涉及LDL的氧化修饰、巨噬细胞和内皮细胞的活化、一氧化氮受损等多个过程。其他因素，如粘附分子和细胞因子，在1型糖尿病CAD的发展中尚未得到充分研究。DCCT数据显示，尽管在疾病进展的后期失去了血糖分离，但最初的强化代谢控制具有持久的效果。这种现象被称为“代谢记忆”，至少持续了10年。强化控制对晚期并发症的主要有益效果包括视网膜病变、肾病和自主神经病变。此外，经过平均18年的随访，强化治疗使致命性和非致命性心肌梗死减少了58%。这些结果得到了EDIC研究的支持，进一步证实了葡萄糖假说的正确性。基于这些发现，临床护理中引入了旨在使血糖尽可能接近非糖尿病患者水平的血糖控制策略，以减少微血管和大血管并发症。这些改进已导致1型糖尿病患者长期健康状况的改善。然而，需要注意的是，DCCT研究中的患者糖尿病持续时间较短，且排除了肥胖、高血压和高胆固醇血症患者。因此，对于更广泛的患者群体，实现足够低的HbA1c水平仍然是一个挑战。

总的来说，1型糖尿病患者冠心病风险的增加与多种因素有关，包括高血糖、冠状动脉钙化、动脉顺应性变化、内皮功能障碍等。未来的研究需要进一步探讨这些因素的相互作用以及新的治疗策略来降低CAD风险。同时，改进临床护理和患者教育也是降低1型糖尿病患者CAD风险的关键。

4 结论

这项调查表明，在糖尿病持续时间短且无微血管病变并发症的1型糖尿病患者中，早期开始的接近正常水平的强化代谢控制显著降低了微血管和大血管的发病率。它引起了持久的影响（记忆效应），甚至降低了CAD的发病率和死亡率。

参考文献：

[1]尹瑞阳，张宇昕，张艳娇，方心怡，苗润宇，关惠芳，田佳星．中医药治疗糖尿病胃肠病变的疗效及机制研究进展[J]．中国实验方剂学杂志，1-10.

[2]张亚奇，秦灵灵，白惠中，徐林，左心玮，蒋昇源，赵毅，穆晓红．从络病理论论治糖尿病骨质疏松症的发病机制[J]．世界中医药，1-5.

[3]王瑞瑞，赵洪影．高血糖强化治疗对2型糖尿病微血管并发症的影响[J]．吉林医学，2024，45（02）：292-295.

[4]王杰，曹振民，贺琳，张一馨，陈小兵，张春艳，于蕾，王媛媛．多学科协作诊疗模式下药师参与围手术期2型糖尿病患者综合治疗管理的效果研究[J]．黑龙江医学，2024，48（02）：175-178.

[5]徐静鸽，张之钰，武佳慧，王丹，吴昱铮，刘梦扬，王涛，陈倩．小分子药物治疗糖尿病肾病的药理作用研究进展[J]．现代药物与临床，2024，39（01）：244-250.

[6]李广武，戴海斌，叶晓兰．胰岛素和胰岛素类似物——糖尿病治疗药物用药指导系列（一）[J]．中国合理用药探索，2024，21（01）：1-13.

[7]于玲，王国君．老年2型糖尿病患者血糖波动与轻度认知功能障碍的相关性研究[J]．慢性病学杂志，2024，25（01）：13-17.

[8]张再香，张燕燕．2型糖尿病心脏自主神经病变的发病机制[J]．慢性病学杂志，2024，25（01）：41-44.

[9]朱明敏．2型糖尿病患者并发大血管病变的危险因素分析[J]．现代医学与健康研究电子杂志，2024，8（01）：122-124.

[10]门丽影，栾晓倩，严治涛．应激性高血糖比值对急性心肌梗死非糖尿病患者急性肾损伤的预测价值[J]．医学信息，2024，37（01）：150-153+162.

[11]戴飘钰，袁琼婧，彭张哲，谢艳云，陶立坚，黄玲．糖尿病合并慢性肾脏病诊疗的现状和进展[J]．中国医学科学院学报，2023，45（06）：987-996.

[12]钱秋海，倪青，黄延芹．糖尿病高血压病证结合诊疗指南[J]．环球中医药，2024，17（01）：173-187.

[13]赵蕙琛，扈艳雯，刘元涛，柴家超，马小莉．糖尿病血管并发症病理机制研究进展[J]．青岛医药卫生，2023，55（06）：432-435.

[14]李宇涵，阮桂琴，刘犇，何欣怡，阎俊．2型糖尿病合并脑梗死患者血清炎症因子的表达及与颈动脉内膜厚度的相关性[J]．临床神经外科杂志，2023，20（06）：642-645+652.