

血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者心血管病风险分析

赵越 张梅 李伟 应长江 凌宏威 刘馨 张彤 程雪

(徐州医科大学附属医院内分泌科,江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 评估比较血糖控制良好和控制不佳的 2 型糖尿病患者未来 10 年心血管病风险及相关危险因素。**方法** 收集本院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 549 例,根据其入院次日空腹糖化血红蛋白(HbA1c)测定结果,分为血糖控制不佳组($HbA1c > 7\%$)408 例和血糖控制良好组($HbA1c \leq 7.0\%$)141 例,监测两组年龄、性别、现居地、吸烟史、饮酒史、个人疾病史、体重指数、腰围、收缩压、舒张压、血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和纤维蛋白原等指标,并应用 Framingham 风险评估模型和 China-PAR 模型预测患者未来 10 年的心血管病发病风险。**结果** 血糖控制不佳组收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇平均值差异有统计学意义($P < 0.05$)。Framingham 风险评估模型和 China-PAR 模型结果提示:血糖控制良好的 2 型糖尿病患者大多属于心血管病低、中风险,血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者大多属于心血管病高风险。**结论** 血糖控制不佳的糖尿病患者应更加注意心血管病危险因素的监测与控制,以降低其心血管病风险。

【关键词】 糖尿病; 血糖水平; 心血管病风险; 心血管病危险因素

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.026

Risk Analysis of Cardiovascular Diseases in Patients with Poorly Controlled Diabetes Mellitus

ZHAO Yue, ZHANG Mei, LI Wei, YING Changjiang, LING Hongwei, LIU Xin, ZHANG Tong, CHENG Xue

(Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective To evaluate the cardiovascular risk and related risk factors between patients with poorly controlled and patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus in the next 10 years. **Methods** Five hundred and forty-nine diabetic patients enrolled in the study. According to levels of fasting hemoglobin A1c (HbA1c) on the second day after admission, they were divided into poorly controlled diabetes group ($HbA1c > 7\%$) ($n = 408$), and well-controlled diabetes group ($HbA1c \leq 7\%$) ($n = 141$). The following data and parameters were monitored: age, gender, residence, smoking and alcohol consumption, diseases history, body mass index, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood glucose, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein and fibrinogen ($P < 0.05$). Framingham Risk Score and China-PAR were used to predict the risk of cardiovascular diseases over the next decade. **Results** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, mean LDL cholesterol are statistically significant higher in patients with poorly controlled diabetes. Framingham 10-year cardiovascular event risk assessment model and China-PAR shows that most of patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus have a high cardiovascular risk. **Conclusion** Patients with poorly controlled diabetes should pay more attention to monitoring and controlling of cardiovascular risk factors to reduce their cardiovascular risk.

【Key words】 Diabetes mellitus; Blood glucose; Cardiovascular risk; Cardiovascular risk factors

糖尿病因其糖脂代谢紊乱等相关机制,极易造成大、中血管的动脉粥样硬化和微血管病变。现全球已有至少 3.47 亿人口患有糖尿病,且患病人数仍在不断增加^[1]。根据《中国心血管病报告 2017》显示,心血管病(cardiovascular disease, CVD)是中国城乡居民疾

病死亡病因的首位,占 40% 以上^[2]。CVD 的发病率和病死率呈逐年上升趋势,已成为严重威胁广大患者健康和降低患者生活质量的“杀手”。既往研究证实 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者罹患 CVD 的风险明显高于非糖尿病患者^[3]。所以尽早有

效地识别与控制 CVD 危险因素,对 T2DM 患者积极进行 CVD 一级预防,可降低 T2DM 患者 CVD 死亡风险。现分析比较血糖控制良好和控制不佳的 T2DM 患者未来 10 年 CVD 风险及相关危险因素,旨在对 T2DM 患者相关因素早期干预,降低 CVD 风险,减少 CVD 引发的个人、家庭和社会损失。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究方式采用回顾性和描述性研究。搜集 2018 年 2 月—2019 年 2 月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者,符合研究标准者共 549 例。其中男性 323 例,女性 226 例,年龄(62.59 ± 9.33)岁。

1.2 入选标准

参考 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准^[4],血浆空腹血糖值(FPG)>7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验检测餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L。

1.3 排除标准

(1)1 型糖尿病和特殊类型糖尿病;(2)合并糖尿病急性并发症(包括酮症酸中毒和非酮症高渗状态);(3)严重的肝、胆和肾脏疾病;(4)近 3 个月合并急、慢性感染;(5)近 3 个月有创伤、手术史;(6)各种恶性肿瘤或接受放化疗治疗患者;(7)各种脑血管和外周血管性疾病;(8)存在自身免疫性疾病和血液系统疾病;(9)近期服用过降尿酸、降脂、糖皮质激素或免疫抑制剂患者;(10)重要临床资料缺失或不全;(11)既往已明确有 CVD 患者。

1.4 相关指标定义

(1)吸烟:每天吸烟≥1 支,持续时间≥6 个月,或长期吸烟但戒烟少于半年者。(2)饮酒:每天饮酒≥50 g,持续或累计时间≥6 个月,或长期饮酒但戒酒少于半年者。(3)Framingham 风险评估(Framingham Risk Score, FRS)模型:来自 Framingham 心脏研究中心,根据患者的 CVD 风险因素[年龄、血压、是否患糖尿病、吸烟情况、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和总胆固醇(TC)水平]预测未来 10 年 CVD 风险。根据患者 CVD 风险,将患者分为低危组(<10%)、中危组(10%~20%)和高危组(>20%)。(4)中国缺血性 CVD 危险预测模型(China-PAR 模型)是中国学者基于中国人群建立的 CVD 风险预测模型。评估因素除年龄、性别、血压、TC、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、吸烟史、糖尿病和体重指数(BMI)外,还纳入腰围和城乡等新的危险因素。评分结果分为低危(<5%)、中危(5%~9.9%)和高危(≥10%)。

1.5 研究方法

根据 549 例研究对象入院次日空腹糖化血红蛋白

(HbA1c)水平分为血糖控制良好组(HbA1c≤7.0%)和血糖控制不佳组(HbA1c>7.0%)。回顾性搜集两组患者入院时(1)一般情况:年龄、性别、现居地、吸烟史、饮酒史和个人疾病史。(2)体格检查:BMI、腰围、收缩压和舒张压。(3)实验室检查:入院次日空腹(禁食 10 h 以上)抽取肘静脉血 3~5 mL 检测 FPG、HbA1c、纤维蛋白原、血清 TC、甘油三酯(TG)、HDL-C 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等水平。所有检测均采用罗氏 MODULEP800 生化分析仪(ROCHE 公司,美国)及配套试剂。两组均采用 FRS 模型和 China-PAR 模型预测未来 10 年 CVD 风险概率。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件(SPSS Inc. Chicago, IL, USA, 2010)进行数据分析。计量资料均经 Kolmogorov-Smirnov 检验判断是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验来比较两组间差异。不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验比较两组之间的差异。计数资料用例数和构成比[n(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

549 例患者中,血糖控制不佳组 408 例,血糖控制良好组 141 例,两组患者的男女比例差异无统计学意义($P=0.073$),平均年龄大致相等($P=0.085$)。收缩压、舒张压、腰围、BMI、既往卒中病史和吸烟情况在两组患者中差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

纳入的 T2DM 患者相关实验室指标显示血糖控制良好组和不佳组中 FPG、血清 TC 和 LDL-C 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

FRS 模型预测未来 10 年 CVD 风险。依据预测结果,将受试者分为低危组(10 年 CVD 风险<10%),属于中危组(10 年 CVD 风险为 10%~20%)及高危组(10 年 CVD 风险>20%)。血糖控制良好的 T2DM 患者大多属于低危组(78 例),28 例患者属于中危组,35 例患者属于高危组。糖尿病控制不佳的患者中 182 例患者属于高危组,90 例患者属于中危组,136 例患者属于低危组。见图 1 和图 2。

China-PAR 模型预测未来 10 年 CVD 风险。依据预测结果,将受试者分为低危组(10 年 CVD 风险<5%),中危组(10 年 CVD 风险为 5%~9.9%)和高危组(10 年 CVD 风险≥10%)。血糖控制良好的 T2DM 患者中 87 例(62%)属于低危组,38 例(27%)属于中危组,16 例(11%)属于高危组。血糖控制不佳的 T2DM 患者中 131 例(32%)属于低危组,118 例

(29%) 属于中危组, 159 例(39%) 属于高危组。见图 3 和图 4。

表 1 两组患者一般情况比较

	血糖控制情况		P 值
	良好组(n=141)	不佳组(n=408)	
年龄(岁)	61.50±9.25	63.15±9.36	0.086
性别(%)			
男	65.3	56.7	0.073
女	34.7	43.3	
糖尿病病史(年)	9.34±7.17	10.55±7.93	0.093
BMI(kg/m ²)	24.32±3.77	27.04±3.85	<0.001
吸烟(%)	21.3	45.1	<0.001
腰围(cm)	87.62±8.16	90.89±7.91	<0.001
饮酒(%)	14.8	16.2	0.719
收缩压(mm Hg)	128.08±14.87	131.92±17.50	0.023
舒张压(mm Hg)	78.62±7.59	88.60±15.46	<0.001
疾病史(%)			
心房颤动	5.6	4.6	0.630
卒中病史	23.03	25.5	<0.001

注: 1 mm Hg=0.133 3 kPa。

表 2 两组患者实验室指标比较

	血糖控制情况		P 值
	良好组(n=141)	不佳组(n=408)	
FPG(mmol/L)	6.40±1.52	9.79±4.51	<0.001
HbA1c(%)	6.37±0.43	9.81±2.00	<0.001
TC(mmol/L)	4.58±1.15	4.83±1.43	0.047
TG(mmol/L)	1.83±1.77	1.87±1.62	0.825
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.39	1.22±0.63	0.384
LDL-C(mmol/L)	2.62±0.89	2.90±1.13	0.004
纤维蛋白原(g/L)	4.60±20.12	3.32±1.76	0.472

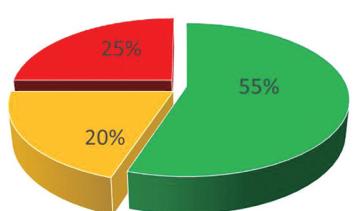


图 1 血糖控制良好的 T2DM 患者 10 年心血管风险(FRS)分布

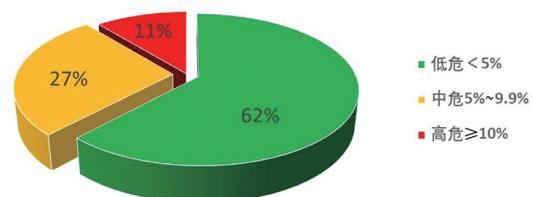


图 3 血糖控制良好的 T2DM 患者 10 年心血管风险(China-PAR)分布

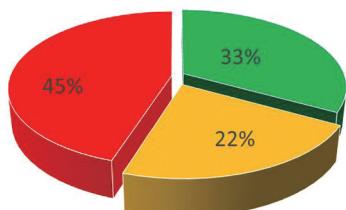


图 2 血糖控制不佳的 T2DM 患者 10 年心血管风险(FRS)分布

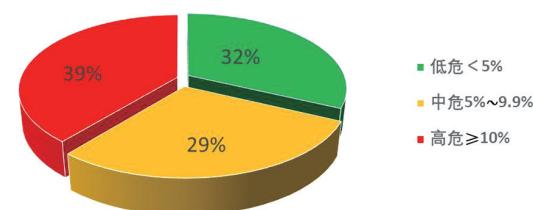


图 4 血糖控制不佳的 T2DM 患者 10 年心血管风险(China-PAR)分布

3 讨论

T2DM 患者患 CVD 的风险是非糖尿病患者的 2~3 倍^[5], CVD 是成人 T2DM 患者最常见的死亡原因^[6]。在 T2DM 防治过程中,预防和控制 CVD 发病风险是最主要的目标之一。CVD 发病风险是指在一定的时间内发生 CVD 的可能性,尽早地识别患者的 CVD 风险及可致其风险增加的相关因素可预防 CVD 带来的不良后果。

既往报道表明糖尿病患者血压水平同 CVD 发生密切相关,糖尿病合并高血压的患者发生 CVD 事件的风险明显升高,对糖尿病合并高血压的患者行降压治疗可降低其 CVD 风险^[7]。虽然糖尿病患者降压治疗目标仍存在争论^[8-10],但为降低 CVD 风险,2017 年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)高血压指南、加拿大高血压教育计划(CHEP)高血压指南^[11]及 ADA 发布的糖尿病和高血压的立场声明^[12]中均推荐将糖尿病合并高血压患者的血压水平控制在 130/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa)以下。本研究结果显示,血糖控制不佳组血压水平较血糖控制良好组明显升高,该结果提示加强控制 T2DM 患者的血压水平(尤其是血糖控制不佳者)对 CVD 的预防具有重要意义。

此前多篇报道指出,T2DM 患者 BMI 水平同 CVD 发病率相关,伴随 T2DM 患者 BMI 水平升高,其 CVD 发病率亦升高^[13-15]。在“Look AHEAD(糖尿病健康行动)”研究中,T2DM 患者经过 1 年的生活方式强化干预后,体重减轻 8.6%,HbA1c 显著降低,其 CVD 的几个相关危险因素也降低^[16-17]。本研究数据显示:血糖控制不佳组患者 BMI 水平及腰围水平平均值明显高于血糖控制良好组患者,其 BMI 平均水平为(27.04±3.85)kg/m²。提示大部分血糖控制不佳的 T2DM 患者已属超重范围。因此,在针对血糖控制不佳患者 CVD 的预防诊治过程中,亦需提高对患者 BMI 水平及腰围水平的重视。

既往有多项试验探究糖尿病患者强化降糖治疗同 CVD 预后的关系。英国前瞻性糖尿病研究的数据显示,心肌梗死风险的增加同 FPG 控制水平相关^[18]。但 ACCORD^[19]、ADVANCE^[20] 和 VADT^[21] 等针对糖尿病和大血管疾病的随机对照试验研究均不能证明强化治疗对大血管疾病预后有好处。对于大多数 T2DM 患者,HbA1c<7% 是降低未来微血管疾病事件风险的合理目标。本研究结果显示血糖控制不佳组患者 FPG 的平均水平较血糖控制良好组患者高,二者差异具有统计学意义。建议根据糖尿病患者的病史及特

点个体化降糖,以得到更多远期收益。

此前多项证据支持吸烟和 CVD 等多种不良健康结果之间的因果关系^[22]。任何数量的吸烟都会增加 CVD 风险的发生^[16]。本研究数据显示,吸烟在血糖控制不佳组患者中更为普遍。建议在适当的条件下对有和无 T2DM 的患者均进行戒烟评估与咨询,必要时行药物治疗,以预防 CVD 的发生。

本研究中,T2DM 血糖控制不佳患者 TC 和 LDL-C 水平较血糖控制良好者升高,ACC/AHA 血液胆固醇管理指南中明确指出降低 TC 对降低 CVD 整体风险的重要性^[23]。ESC/EASD 提出的糖尿病、糖尿病前期和 CVD 指南中也表明降低 LDL-C 对降低 CVD 风险有益^[16]。一项涉及 1.8 万例糖尿病患者(>95% T2DM) 的大型荟萃分析显示,在平均随访 4.3 年的随机化他汀类药物治疗试验中,伴随患者的 LDL-C 降低,其血管死亡率及全因死亡率也显著降低^[24]。早期检测血糖控制不佳的 T2DM 患者 TC 和 LDL-C 水平,可预防 CVD 的发生,降低其发病率和死亡率。

FRS 模型是美国国家胆固醇教育计划成人治疗专家组第三次报告推荐的评分工具,也是全球应用最为广泛的评分工具之一^[25-26]。China-PAR 模型是中国学者应用中国人群最新的“中国心血管健康多中心合作研究”等 4 项前瞻性队列随访数据研发适合中国人群的 CVD 风险预测模型,可较好地排除种族偏差^[27-28]。本研究分别应用 FRS 及 China-PAR 模型预测患者未来 10 年的 CVD 发病风险。结果均显示血糖控制良好的 T2DM 患者大多属于低、中风险 CVD,血糖控制不佳的 T2DM 患者大多属于高风险 CVD。

本研究关注本院 T2DM 住院患者的患病情况,发现根据患者 HbA1c 水平划分,血糖控制良好组较血糖控制不佳组 10 年 CVD 相关风险分布更趋于低危,而血糖控制不佳患者 CVD 风险分布较血糖控制良好患者更趋于高危。因糖尿病同 CVD 常有同一危险因素,本研究综合考虑 T2DM 患者可变及不可变的心血管危险因素,如年龄、性别、吸烟、BMI、腰围、收缩压、舒张压、既往个人疾病史和相关生化参数等。结果显示血糖控制不佳的 T2DM 患者比血糖控制良好的 T2DM 患者有更多的 CVD 危险因素和更高的 CVD 风险。在医生的临床工作及糖尿病患者日常生活中均应关注 CVD 的相关危险因素,积极控制血糖,减少 CVD 发生带来的个人、家庭和社会损失。在后续研究中,可进一步明确患者 HbA1c 水平在未来的 CVD 风险评估中的意义。

参 考 文 献

- [1] Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3):521-528.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [3] Engelen SE, van der Graaf Y, Stam-Slob MC, et al. Incidence of cardiovascular events and vascular interventions in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 248:301-307.
- [4] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553.
- [5] Howard BV, Best LG, Galloway JM, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2):391-397.
- [6] Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1777-1803.
- [7] 李波,郭毅,田进文,等.高血压合并 2 型糖尿病的治疗进展[J].心血管病学进展,2019,40(9):1196-1198.
- [8] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group[J]. *BMJ*, 1998, 317(7160):703-713.
- [9] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial [J]. *Lancet*, 1998, 351:1755-1762.
- [10] Patel A, MacMahon S, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9590):829-840.
- [11] Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34 (5): 506-525.
- [12] de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (9):1273-1284.
- [13] Kuo JF, Hsieh YT, Mao IC, et al. The association between body mass index and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a 5.5-year prospective analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(34):e1398.
- [14] Li W, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Body mass index and heart failure among patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):455-463.
- [15] Soubani AO, Chen W, Jang H, et al. The outcome of acute respiratory distress syndrome in relation to body mass index and diabetes mellitus[J]. *Heart Lung*, 2015, 44(5):441-447.
- [16] Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(39):3035-3087.
- [17] Shuij D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(17):1285-1295.
- [18] Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66 [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1):201-207.
- [19] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559.
- [20] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2560-2572.
- [21] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (2):129-139.
- [22] Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, et al. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(8):542-552.
- [23] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(Pt B):2889-2934.
- [24] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9607):117-125.
- [25] Bouillon K, Batty GD, Hamer M, et al. Cardiovascular disease risk scores in identifying future frailty: the Whitehall II prospective cohort study [J]. *Heart*, 2013, 99(10):737-742.
- [26] Silver SA, Huang M, Nash MM, et al. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2011, 92(2):183-189.
- [27] 国家“十五”攻关“冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究”课题组.国人缺血性心血管病发病危险的评估方法及简易评估工具的开发研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12):893-901.
- [28] 王薇,赵冬,刘静,等.中国 35~64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12):902-908.

收稿日期:2020-02-08