

The Research Progress about the Correlation of Impaired Glucose Tolerance and Atherosclerosis

Min Wang, Zhongchao Cao

Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot Inner Mongolia Autonomous Region
Email: 75958909@qq.com

Received: Feb. 12th, 2015; accepted: Feb. 23rd, 2015; published: Mar. 3rd, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Diabetes has been identified as a risk factor for atherosclerosis, but whether pre-diabetes glucose tolerance has already started the process of atherosclerosis is still not clear. In this paper, the correlation of impaired glucose tolerance and atherosclerosis was reviewed with the aim to understand the initial stage of atherosclerosis and changes of arterial stiffness in glycometabolism abnormalities patients. It will help provide targeted therapy, reduce or delay the occurrence and development of vascular lesions.

Keywords

Impaired Glucose Tolerance, Atherosclerosis, Carotid Duplex Ultrasound

糖耐量减低与动脉粥样硬化相关性的研究进展

王 敏, 曹中朝

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古自治区 呼和浩特
Email: 75958909@qq.com

收稿日期: 2015年2月12日; 录用日期: 2015年2月23日; 发布日期: 2015年3月3日

摘要

糖尿病已确定为动脉粥样硬化的危险因素，但糖尿病前期的糖耐量减低阶段是否已经开始了动脉硬化的进程尚无明确定论。我们对国内外关于糖耐量减低与动脉粥样硬化的相关研究做了综述，旨在明确糖代谢异常病人的动脉粥样硬化起始阶段，了解动脉僵硬度的变化，从而给予针对性的早期防治，以阻止和延缓血管硬化病变的发生和发展。

关键词

糖耐量减低，动脉粥样硬化，颈部血管彩超

1. 引言

糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)是葡萄糖耐量正常向 2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM)发展的过渡阶段，属于糖尿病的前期病变[1]。我们已确定糖尿病会引起广泛的动脉硬化，其中以大动脉显著。与非糖尿病人群相比，糖尿病人群中动脉粥样硬化症的发病年龄较轻、患病率偏高、病情进展快、病死率高。其中糖尿病引起冠心病、心肌梗死、急性脑血管病等并发症是糖尿病的主要死亡原因[2]。近年发现，糖耐量减低与动脉硬化密切相关，已被当做心血管病发病和死亡的独立危险因素，相关研究发现餐后高血糖对猝死的预测值超过空腹血糖[3]。因此，了解动脉硬化及其僵硬度的变化，对防治动脉硬化至关重要，同时早期给予针对性治疗，可以减少或延缓血管病变的发生和发展。现对目前国内外关于糖耐量减低与动脉粥样硬化的相关性研究做一综述。

2. 动脉粥样硬化的相关机制

冠状动脉粥样硬化(AS)发病机制复杂，有多种学说从不同方向进行了阐明，Ross 于 1976 年提出“损伤反应学说”为众多学者所认同，其综合了各家学说的内容，并结合 AS 的危险因素，较详细的说明了 AS 斑块的形成，在后期又逐渐加以修改，提出各种因素对动脉内皮的损伤，导致动脉壁的慢性炎症反应，逐渐形成粥样斑块，其机制如下：

内皮损伤：内皮细胞是血液及血管平滑肌之间的半通透性屏障，并且能够释放一氧化氮(NO)及内皮素。NO 为具有抗增生效应的扩血管物质，内皮素为具有促有丝分裂作用的缩血管物质。在动脉的分支、分叉、弯曲处，由于血液湍流增加和切应力减低，内皮常有生理性的慢性轻微损伤，此在此部位易形成粥样硬化，NO 起到抑制血小板在内皮细胞表面聚集的作用。血管内皮损伤后能引起：1) 内皮对脂蛋白和其它血浆成分的通透性增加，导致脂质沉积。2) 内皮正常平衡调节作用改变，合成和分泌 NO 减少，而内皮素释放增加。3) 内皮粘液分子的表达增加，包括 E-选择素、P-选择素、细胞间粘附因子-1(ICAM-1)和血管细胞粘附因子-1(VCAM-1)，促进单核细胞和 T 淋巴细胞粘附、迁移并积聚在内膜。4) 内皮对血小板的粘附增加，通透性增强。

脂质条纹的形成：血浆中低密度脂蛋白(LDL)为动脉粥样硬化性损害中沉积的主要脂类，它们利用内皮损伤或功能失常进入血管壁。进入动脉壁的 LDL 首先被内皮细胞轻度氧化，然后诱导内皮细胞表达 ICAM-1 和 VCAM-1，从而在单核细胞聚集中最先发挥作用。单核细胞粘附在管壁表面后，活化的内皮细胞和巨噬细胞产生单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和单核细胞集落刺激因子(M-CSF)就能吸引并修饰内皮下层中的单核细胞，单核细胞进入到血管壁后可以分化为巨噬细胞，使 LDL 再次氧化，由轻度氧化的 LDL 转变为高度氧化的 LDL，再与吞噬细胞清道夫受体结合，被吞噬入细胞内转变为巨嗜泡沫细胞。同

时由中膜迁入内膜的平滑肌细胞(SMC)及内皮中本身存在的平滑肌细胞均可吞噬脂质,巨噬泡沫细胞与这些 SMC 构成脂质。

纤维斑块的形成:当成熟的泡沫细胞积聚激活,在死亡前或死亡后便释放氧化低密度脂蛋白(oxLDL)、自由基和一系列水解酶,这些酶对血管内皮细胞具有毒性作用,加大了血管的损伤。巨噬细胞还能合成和分泌至少 6 种细胞因子,分别为:血小板衍生的生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮细胞生长因子样因子(EGF 样因子)、白介素 1 (IL-1)、M-CSF 和转化生长因子 β (TGF β)。同时,在内皮生理慢性损伤处会粘附众多血小板,此处血小板活化后释放出上述 6 种因子在内的许多细胞因子和生长因子,其在斑块的形成中发挥重要作用。在 PDGF 和 FGF 的刺激作用下,SCM 迁移至内膜,并产生构成蛋白质斑块的基质,分别为 I 型、III 型胶原,弹性蛋白和糖蛋白。随着纤维斑块的形成,血管壁相应增厚,代偿期血管扩张,血管内径得以保持,血流正常通过,失代偿期,斑块便侵入管腔形成“成熟”的斑块。典型病变包括偏心性增厚的内膜及中间富含脂质的核。

3. 动脉粥样硬化在糖代谢异常人群中起始阶段的争议

糖尿病已明确为动脉粥样硬化的诱因之一。目前对 IGT 人群动脉粥样硬化的研究较少,而且结论不一。有学者认为,IGT 患者动脉粥样硬化性疾病的发病率远高于正常人群,而美国 IRAS 研究的结果表明,IGT 的动脉粥样硬化与正常人群无显著差别,动脉粥样硬化起始于糖尿病阶段。

斑块的形成是动脉硬化最明显的表现[4] [5]。颈动脉是动脉粥样硬化的好发部位,并且硬化表现常常早于冠状动脉及脑动脉,因此颈动脉中膜厚度的测定是早期诊断动脉硬化的稳定指标[6]。有相关研究应用正电子发射断层扫描仪(PET)研究发现,健康青年男性心肌血流储备下降与颈动脉内-中膜厚度(MT)增厚相关[7],支持 IGT 患者动脉粥样硬化性疾病的发病率远高于正常人群观点。2 型糖尿病与 MT 增厚的相关性早已得到证实,尤其是病程较长,糖化血红蛋白较高的 DM 病人尤为显著。T. heodora 等[8]发现,在血红蛋白轻度升高(均值 6.33%)的新诊断 DM 中年患者中,颈动脉 MT 也有显著增厚,支持 IGT 患者动脉粥样硬化性疾病的发病率远高于正常人群观点。

胰岛素抵抗动脉粥样硬化研究组(the Insulin Resistance Atherosclerosis Study, IRAS)研究显示,已确诊的糖尿病组颈动脉 MT 显著增厚,并且与糖尿病病程相关,IGT 组以及新诊断的糖尿病组颈动脉 MT 均无明显增厚,表明 DM 患者冠心病发生率的增加是在糖尿病明显发生之后[9],支持 IGT 的动脉粥样硬化与正常人群无显著差别,动脉粥样硬化起始于糖尿病阶段观点。

4. IGT 与动脉粥样硬化的关系

目前,越来越多的研究证实。IGT 与动脉粥样硬化密切相关,其心血管疾病风险与糖尿病几乎相当,在 IGT 阶段即给予干预,可以显著降低心血管疾病风险。其支持主要理论包括:

同济大学附属医院徐大春教授研究显示:糖耐量异常阶段有内皮素表达增加、糖基化终产物合成并沉积、胰岛素抵抗、基质金属蛋白酶表达紊乱,这些因素共同作用导致了糖代谢异常患者的血管重塑,从而证明糖耐量减低已开始动脉粥样硬化。IGT 阶段早期存在胰岛素分泌减低,晚期存在胰岛素代谢分泌增加,伴发胰岛素抵抗,而且血糖越高,胰岛素抵抗越加重。DM 阶段动脉血管重塑情况已经较为严重,并显不可逆性。最近研究[10]发现,糖耐量异常人群(包括糖耐量减低与新诊断 2 型糖尿病患者)颈总动脉内中膜厚度显著增加,表明动脉硬化改变在糖耐量减低阶段就已开始。

上海交通大学附属医院栾艳艳教授指出:糖耐量异常中的糖耐量减低及糖尿病都存在胰岛素抵抗,机体会对胰岛素的调节失常以及糖代谢作用的敏感性下降。为了维持血糖的水平,机体在代偿情况下分泌大量的胰岛素。这种代偿情况下分泌的高胰岛素,可使胰岛素的其它生物活性增强,对其他组织、代

谢造成不利影响，如导致细胞水钠潴留，血液动力学改变，以及反射性兴奋交感神经，使血流量减少，外周血管阻力增大，并直接作用于三磷酸腺苷(ATP)酶，促进细胞内钾吸收，促进钾-氢交换，使细胞对生长因子更加敏感，促进平滑肌细胞生长及内移，增加及损害血管壁脂质合成，使管壁增厚、管腔狭窄，造成动脉粥样硬化。

5. IGT 伴有的 AS-CVD 危险因素

动脉粥样硬化(arteriosclerosis, AS)的主要危险因素包括年龄、性别、血脂异常、高血压、吸烟、肥胖、从事体力活动少、西方饮食方式、遗传因素等，其中以肥胖、高血压、高血脂、高血糖和高血压的影响最为显著。

肥胖：在一组美籍日裔 IGT 的人群调查中，人们通过放射扫描发现 IGT 男性人群的腹内脂肪是正常糖耐量(NGT)男性人群的 1.5 倍。IGT 女性人群是 NGT 女性的 2 倍。也有其它报道证实，IGT 人群中 BMI (体重指数)和 WHR (腰臀围比)相对升高，肥胖的总体发生率也相对增高。

高血压：多项研究已经确定 IGT 会出现收缩压和/或舒张压的升高，[11]，与糖尿病人群的高血压患病率类似，均超过 50%。而高血压早已被确定为 AS 独立危险因素，60%~70%的冠状动脉粥样硬化患者患有高血压，高血压患者患动脉粥样硬化较血压正常者高 3~4 倍。高血压可与血甘油三酯升高、IGT、肥胖、左室肥厚共存，构成多种代谢异常及心血管综合征。美国一项尸体解剖研究发现，右冠状动脉及腹主动脉早期动脉粥样硬化改变(脂质条纹、纤维斑块)与高血压、IGT、肥胖、非 HDL 胆固醇水平呈正相关，与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平呈负相关[12]。

血脂：IGT 阶段已发生血脂异常[13]，IGT 的血脂表现类似于糖尿病，但程度较轻，最常见的为甘油三酯(TG)升高、血清游离脂肪酸(FFA)升高、以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)降低，伴载脂蛋白-A1 (APO-A1)下降、载脂蛋白-B (APO-B)升高，总胆固醇(Tc)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)与 NGT 差别不明显。

其他方面：IGT 人群与 NGT 人群相比较，纤溶酶原活化物抑制物-I (PAI-I)水平增高，尿微量白蛋白和血浆尿酸水平增加，血浆纤维蛋白原和铁蛋白也相对增高[9]，这些因素都增加 AS 的易患率。虽然 IGT 的总抗氧化能力变化不大，但血浆总氧化水平升高，氧化应激程度大约比 NGT 高 1.5 倍[14]。综合上述因素显示 IGT 存在多种代谢异常，常常合并有代谢综合征，携带多个 AS-CVD 危险因子或这些危险因子的水平异常增高，为 IGT 发展为 CVD 的高危状态奠定了客观基础。

6. 糖尿病预防及干预

目前糖尿病的预防并不提倡首选药物干预，而是首选生活方式干预，当生活方式干预无效时才使用药物。当发现 IGT 患者后，我们首先通过改变生活方式、饮食控制及运动，主要包括合理健康的饮食，有效增加耗氧的运动、减轻体重至正常水平，特别是减少腹部脂肪、停止吸烟、戒酒或减少饮酒等进一步干预血糖。低蛋白饮食治疗不仅可以降低尿蛋白，改善糖、脂肪、蛋白质三大物质的代谢，同时也可以减轻胰岛素抵抗[15]。此外提高 IGT 患者的知识水平，健康教育是综合防治中的不可缺少的组成部分。对于糖尿病前期仅需要饮食控制还是需要加用药物干预存在争议，在肝肾功能可以耐受的情况下，血糖尚未达标，可考虑加用药物干预，如二甲双胍。对糖尿病前期患者干预的目标在于将血糖控制在正常水平(空腹血糖 < 5.9 mmol/L，餐后血糖 < 7.8 mmol/L)可以明显降低发展成为糖尿病的概率[16]。

7. 结语

多项研究表明，IGT 人群动脉粥样硬化程度显著强于 NGT 人群，接近于糖尿病人群，并且随着我们对空腹及餐后血糖增高所产生的病理生理及临床意义的深入认识，早期发现并控制高血糖状态尤为重要。

所以, 在以后的工作中, 对于空腹血糖增高的病人, 常规开展 OGTT 检查, 以早期发现 IGT 患者, 在全面控制 IGT 人群心血管疾病危险因素的同时, 积极控制高血糖, 尤其是餐后高血糖状态, 对改善 IGT 人群动脉粥样硬化的进程, 改善其动脉僵硬度具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] 叶任高, 陆再英, 谢毅, 等 (2006) 内科学. 6 版, 人民卫生出版社, 北京, 787-808.
- [2] 葛均波, 徐永健 (2014) 内科学. 8 版, 人民卫生出版社, 北京, 733-752.
- [3] 鲍燕, 李觉 (2009) 冠心病患者餐后高血糖异常的研究进展. *中国心血管病研究*, **7**, 702-704.
- [4] Crouse, J.R., Fueberg, C.D., Espeland, M.A., et al. (2007) B-mode ultrasound: A noninvasive method for assessing atherosclerosis. *Cardiovascular Medicine*, Springer Press, New York, 1783-1796.
- [5] Wang, T.J., Nam, B.H., D'Agostino, R.B., et al. (2003) Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary hear disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*, **108**, 572-576.
- [6] 韩静, 蔡剑鸣, 蔡幼铨 (2006) 颈动脉粥样硬化的高分辨 MRI 研究近况. *中国医学影像学杂志*, **14**, 218-221.
- [7] Raitakari, O.T., Triikka, J.O., Laine, H., et al. (2001) Reduced myocardial flow reserve relates to increased carotid intima-media thickness in healthy young men. *Atherosclerosis*, **156**, 469-475.
- [8] Temelkova-Kurktschiev, T., Koehler, C., Leonhardt, W., et al. (1999) Increased intima-media thickness in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **22**, 333-338.
- [9] Wagenknecht, L.E., Agostino, R.B., Haffner, S.M., et al. (1998) Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*, **21**, 1821-1818.
- [10] 杜锦, 智光, 潘长玉, 等 (2006) 颈动脉内中膜厚度与糖代谢异常的关系及影响因素. *中国全科医学*, **16**, 1328-1331.
- [11] Bonora, E., Kiechl, S., Oberhollenzer, F., Egger, G., Bonadonna, R.C., Muggeo, M. and Willeit, J. (2000) Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*, **43**, 156-164.
- [12] Haverkate, F., Thompson, S.G., Pyke, S.D., Gallimore, J.R. and Pepys, M.B., For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *The Lancet*, **349**, 462-466.
- [13] 刘永兵, 张爱伦 (2005) 老年糖耐量减低患者心血管疾病危险因素及其聚集性研究. *新疆医科大学学报*, **5**, 437-439.
- [14] Kawano, H., Motoyama, T., Hrashima, O., Hirai, N., Miyao, Y., Sakamoto, T., et al. (1999) Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology*, **34**, 146-154.
- [15] Kozłowska, L., Rydzewski, A., Fiderkiewicz, B., Wasńska-Krawczyk, A., Grzechnik, A. and Rosołowska-Huszcz, D. (2010) Adiponectin, resistin and leptin response to dietary intervention in diabetic nephropathy. *Journal of Renal Nutrition*, **20**, 255-262.
- [16] American Diabetes Association (2010) Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care*, **33**, 11-61.