

RC对2型糖尿病心血管疾病预测价值的研究进展

周 婕¹, 郭 伟^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院全科医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月18日; 发布日期: 2023年8月28日

摘 要

近些年来, 残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)作为区别于血脂四项的预测指标被提出, 并在临床验证中得到了证实。而2型糖尿病由于糖脂稳态失衡, 胰岛素抵抗等原因导致动脉粥样硬化从而引发心血管疾病, 欧美等国家已经开始高度重视残余胆固醇的调控, 以改善心血管疾病患者预后, 因此RC可以作为有效监测指标, 具有一定的预测研究价值。

关键词

残余胆固醇, 脂质代谢, 2型糖尿病大血管病变

Research Progress on the Predictive Value of Remnant Cholesterol for Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus

Jie Zhou¹, Wei Guo^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of General Practice, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 18th, 2023; published: Aug. 28th, 2023

Abstract

In recent years, residual cholesterol (remnant cholesterol, RC) has been proposed as a predictive

*通讯作者。

indicator different from the four blood lipids, and has been confirmed in clinical trials. Type 2 diabetes mellitus is caused by atherosclerosis due to the imbalance of glucose and lipid homeostasis, insulin resistance and other reasons, which leads to cardiovascular diseases. Countries such as Europe and the United States have begun to attach great importance to the regulation of residual cholesterol in order to improve the prognosis of patients with cardiovascular diseases. Therefore, RC can be used as an effective monitoring indicator and has certain predictive research value.

Keywords

Remnant Cholesterol, Lipid Metabolism, Macroangiopathy in Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是临床上常见的一种代谢性疾病,且在糖尿病患者中约有90%属于2型糖尿病。而国际糖尿病联盟(IDF)在2021年发布了全球糖尿病分布图,在20~79岁的年龄区间患有糖尿病人口达到5.37亿,占全球人数的10.5%,在我国,2型糖尿病患病率(type 2 diabetes, T2DM)为9.7%,其患病人口超过9000多万[1]。同时T2DM患者主要因为血脂稳态失衡,胰岛素抵抗等因素,导致酮症酸中毒、高渗高血糖状态、糖尿病视网膜、动脉粥样硬化、心血管疾病等。有研究表明,糖尿病患者发生心血管疾病是非糖尿病个体的2~5倍,是因为糖尿病患者脂质代谢异常,使胆固醇等在内皮下堆积,加重了血管内皮的增值,导致动脉硬化的发生和发展,继而导致的心血管疾病的发生,其中糖尿病患者50%的死亡率是由心血管疾病引起[2]。基于此,本综述针对由T2DM引发的心血管疾病作为研究对象,从T2DM的基础病理,以及如何具体引发心血管疾病的病理进行阐述,并对RC作为上述病症的监测指标进行了文献总结和分析,从而对RC作为后期T2DM引发心血管疾病作为临床监测指标做出了展望。

同时,本综述基于关键词“RC”在Pubmed以及CNKI发表的近十年相关文献进行了总结,并利用Vosviewer形成了聚类网络可视化图谱(图1)。如图1(a)是基于Pubmed,以RC作为关键词,收集近十年相关文献,与胆固醇、脂蛋白、炎症因子、动脉硬化、心血管疾病等相关性,从图中能够看到RC作为临床的监测指标对多种疾病具有一定研究意义。而图1(b)是基于CNKI,同样以RC作为临床监测指标收集十年相关文献,进而分析,发现国内针对RC在2型糖尿病心血管疾病的研究上相对较少,因此本综述针对RC作为2型糖尿病心血管疾病的临床监测指标具备一定的研究意义。

2型糖尿病属于糖脂稳态失衡的主要表现之一,在临床表现为慢性炎症,伴有脂质异常,其中低密度脂蛋白胆固醇是动脉粥样硬化性心血管疾病的首要风险,目前,降脂指南也将其作为主要指标,近年来,RC是新提出的血脂指标,被认为是除低密度脂蛋白胆固醇外,导致动脉炎症的原因之一,所以,慢性炎症可能是引起脂质改变的重要原因之一。

2.2 型糖尿病引发的大血管病变

根据最近一项针对13个国家的2型糖尿病患者的调查显示,经过医疗就诊患者约34.8%兼患心血管疾病,并且约占85.8%定性为动脉粥样硬化性心脏病[3]。在我国,每年因2型糖尿病引发的心血管疾病约为50万[4]。近几十年来,许多原因已证实会加剧2型糖尿病患者动脉粥样硬化加重[5]。其中,胰岛

素抵抗是其主要原因之一, 如图 2 所示, 其包括: 1) 通过降低 NO 等血管扩张剂的生物利用度来增加内皮细胞功能障碍[6]; 2) IR 诱导巨噬细胞凋亡; 3) 使病变中血管平滑肌细存活率降低[7]。

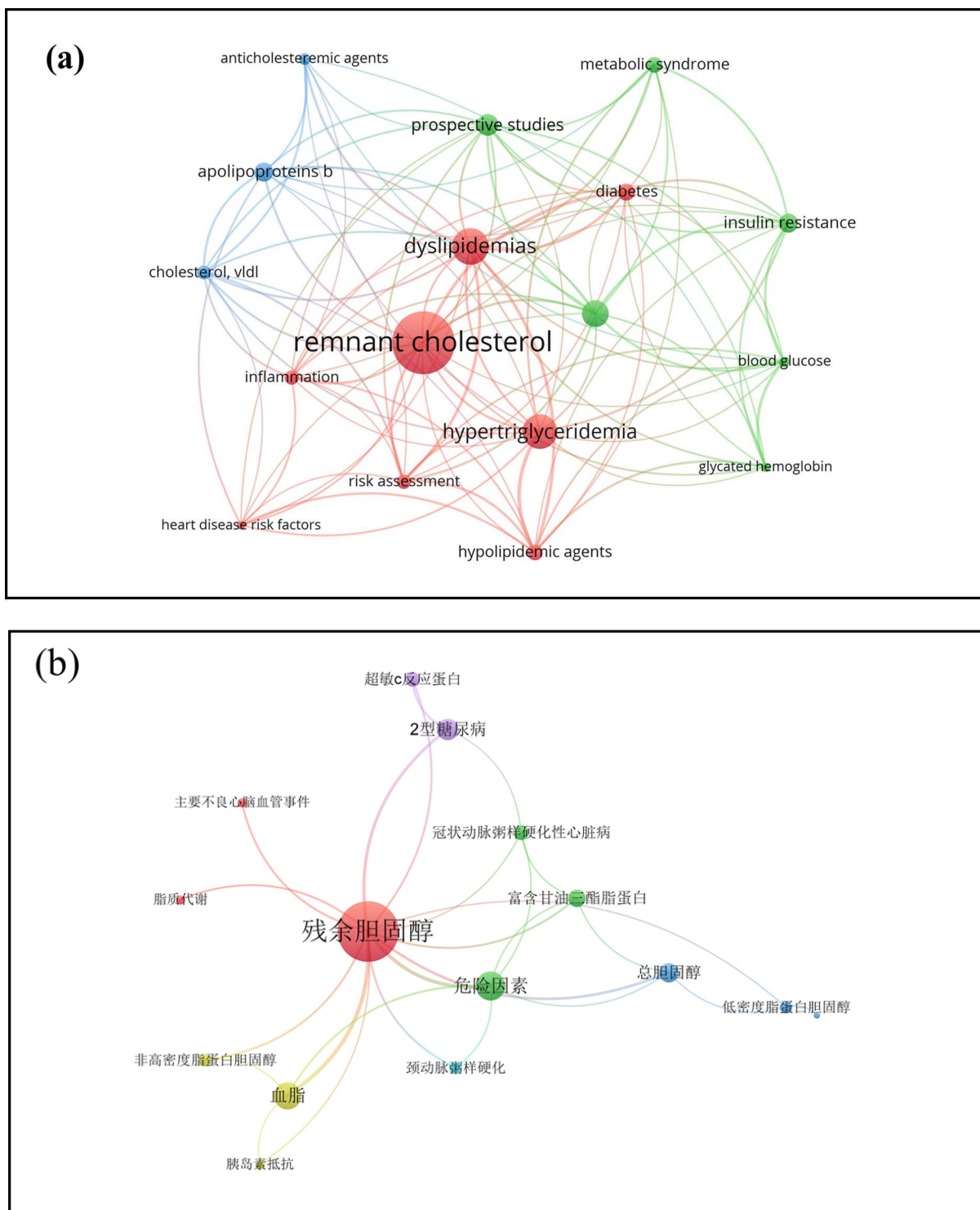


Figure 1. Pubmed (a) and CNKI (b) have been constructing visual network diagrams in RC-related literature for nearly a decade

图 1. Pubmed (a) 和 CNKI (b) 近十年关于 RC 相关文献构建可视化网状图

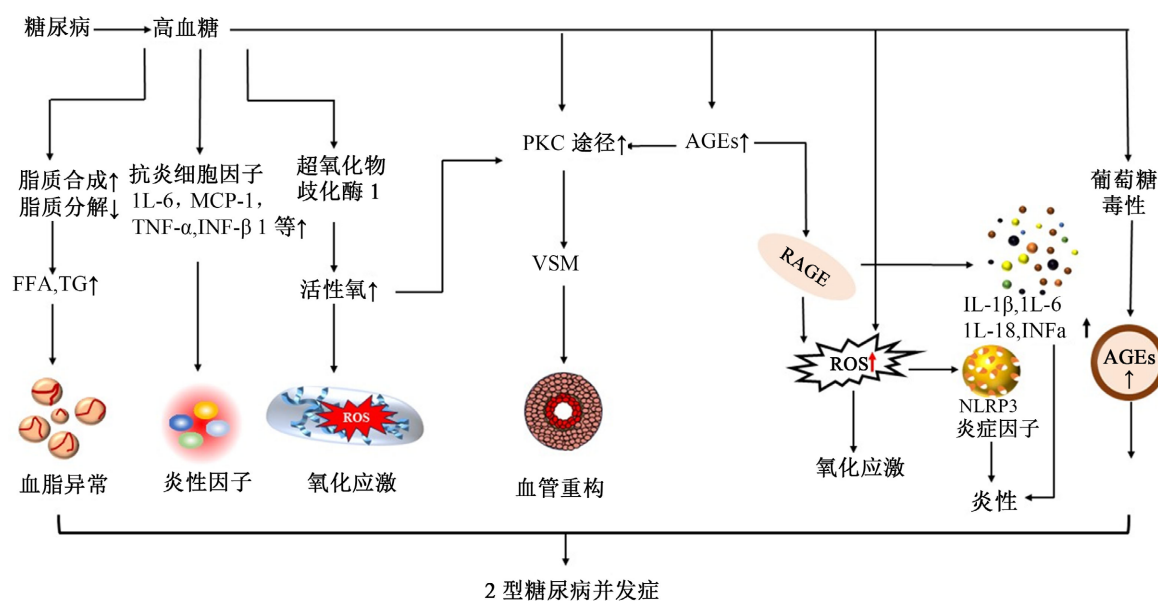


Figure 2. Diagram of the mechanism of type 2 diabetes

图 2. 2 型糖尿病机制图

在 2 型糖尿病中, 高血糖可能会抑制血管内皮细胞生长, 促进黏附分子表达, 使得动脉内膜中层增厚, 引起糖稳态失衡性 AS 的形成, 进而导致血管内皮衰老[8], 这种疾病在临床表现为慢性低度炎症, 常伴有脂质异常, 脂质异常在 2 型糖尿病患者中极为普遍, 患病率可高达 72%~85% [9]。与非糖尿病患者相比, 这种现象与冠状动脉疾病风险显著增加有关。三酰甘油(TG)升高和高密度脂蛋白胆固醇降低是糖尿病血脂异常的主要定量脂质异常。此外, 2 型糖尿病患者脂蛋白均表现出定性和动力学异常[10]。这些异常都是动脉粥样硬化发生的危险因素[11]。

3. RC 的介绍

残余胆固醇(RC)是指富含甘油三酯脂蛋白的总胆固醇含量, 它是在富含三酰脂蛋白被脂蛋白脂酶耗尽后形成的, 由禁食状态下的极低密度脂蛋白胆固醇和中密度脂蛋白胆固醇以及非禁食状态下的乳糜微粒残余物组成, 占血浆总胆固醇的三分之一, 可以从标准血脂谱中计算出来。

RC 的估计值可以计算如下: $RC = \text{总胆固醇} - \text{低密度脂蛋白} - \text{高密度脂蛋白}$ 。当 $TG > 500 \text{ mg/dL}$ 时, 计算变得完全不可靠[12]。Friedewald 方程假定 TG 与 VLDL 胆固醇的固定比率为 5:1; 然而, 实际比率在 TG 和胆固醇水平的范围内变化。较新的方法使用基于 TG 和非 HDL-C 浓度的 TG 与 VLDL-C 比率的可调节因子来估计 LDL-C 水平[10]。或者, 直接 LDL-C 测量也可用于在 TG 水平显著升高的情况下更准确地计算 RC。

RC 还可以使用各种分析方法直接测量, 包括超速离心、核磁共振波谱和直接自动测定。Denka Seiken 的自动化检测使用酶和表面活性剂测量乳糜微粒和 VLDL 残留物中的胆固醇含量[13]。RC 也可以通过使用针对 apoA1 和 apoB100 的抗体的免疫分离测定来测量。这种含有 apoA1 和 B100 抗体的免疫亲和混合凝胶吸收几乎所有的脂蛋白, 除了某些 TGRLs 亚群(密度 $< 1.006 \text{ g/dL}$), 特别是乳糜微粒和 VLDL 残余物, 可以对其进行量化。与免疫分离测定相比, 自动测定仅测量计算出的 RC 的一小部分(约 13%), 免疫分离测定与计算水平的相关性更好。垂直自动剖面法测量通过密度梯度超速离心分离脂蛋白后的 RC [14] [15]。目前, 这些用于测量 RC 的直接测定的临床适用性有限, 因为它们不能测量血浆中的所有 RC, 而且劳动强度大且成本高。

4. 残余胆固醇与 2 型糖尿病大血管病变关系密切

RC 与心血管疾病的相关性研究的不断进展, 越来越多的证据提示 RC 是 ASCVD 发病的重要预测因素。对于 ASCVD 一级或二级预防治疗, 除标准的干预传统心血管危险因素外, 额外降低 RC 的重要性值得重视和进一步研究[16]。

4.1. RC 在 ISR 的进展中扮演至关重要角色

一项纳入 2701 例冠心病合并 2 型糖尿病的观察性队列研究发现, RC 是合并 2 型糖尿病冠心病患者发生冠脉狭窄发生的重要危险因素[17]。该项研究的受试者均患有 2 型糖尿病, 但值得注意的是, 糖尿病本身也是导致冠脉狭窄的重要因素。4331 例 CAD 患者的空腹血浆 RC。随访患者发生主要不良心血管事件(MACE), 并根据葡萄糖代谢状态[DM, DM 前, 血糖正常(NG)]和 RC 水平进行分类。在平均 5.1 年的随访中, 发生了 541 例(12.5%) MACE。在调整潜在混杂因素后, RC 水平升高的患者发生 MACE 的风险显着更高。在这项大规模和长期随访队列研究中, 数据首先表明, 较高的 RC 水平与糖尿病和糖尿病前期 CAD 患者的预后较差显着相关, 这表明 RC 可能是糖代谢受损患者的目标。这也更加证实 RC 在冠脉狭窄的进展中发挥着重要的作用[18]。

4.2. 糖代谢受损潜在影响因子 RC

在另一项研究中, 对 4331 例 CAD 患者进行空腹血浆 RC 采集。随访患者发生主要不良心血管事件(MACE), 并根据葡萄糖代谢状态[DM, DM 前, 血糖正常(NG)]和 RC 值进行分类。在过去的 5.1 年的随访中, 有 541 例 MACE 的发生, 占比为 12.5%。前 DM 组和 NG 组之间的 MACE 差异无统计学意义, 即 $P > 0.05$ 。当按葡萄糖代谢和 RC 的组合状态分层时, 计算和测量 RC 是糖尿病前期和 DM 发生 MACEs 的重要和独立预测因子。高 RC 水平也与 DM 患者的 MACE 呈正相关。在这项大规模和长期随访队列研究数据表明, 较高的 RC 水平与糖尿病和糖尿病前期 CAD 患者的预后较差显著相关, 即 RC 可能是糖代谢受损影响因子[19]。

4.3. RC 对外周血管疾病(PAD)的预测指示性

Ben 团队经过 15 年的随访, 对哥本哈根 200,315 人进行研究, 其中有 1586 例被诊断为 PAD, 有 2570 例为心肌梗死, 有 2762 例为缺血性卒中。另外, 还研究了招募的哥本哈根城市心脏研究中心的 197,678 人, 经过 43 年的随访, 有 1033 例被诊断为 PAD, 有 2236 例被诊断为心肌梗死, 有 1976 例被诊断为缺血性中风。残余胆固醇是根据标准脂质谱计算的。研究证明, 在哥本哈根一般人群研究中, 残余胆固醇水平升高与 PAD 风险增加有关[20]。

5. 结语

随着研究的深入, 残余胆固醇与 2 型糖尿病大血管病变的关联性不断受到重视, 越来越多的资料表明, RC 是心血管发病的重要预测因子。与合并 2 型糖尿病患者血管病变关系更密切。因此, 降低血糖的同时, 降低 RC 显得尤为重要, 值得进一步研究。及时恰当的治疗血脂, 降低 RC 对 2 型糖尿病患者很重要, 而且长期血糖控制不佳与大血管事件风险增加相关[21]。在临床实践中, 我们在关注传统脂质四项的基础上, 更要重视 RC, 可以帮助医生更好地评估患者的临床预后及不良心血管事件的发生, 这种预测不单单局限于 CAD 本身, 还可以评估 CVD 患者的全身患病风险。

参考文献

- [1] Yang, W.Y., Lu, J.M., Weng, J.P., *et al.* (2010) Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *The New*

- England Journal of Medicine*, **362**, 1090-1101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908292>
- [2] De Rosa, S., Arcidiacono, B., Chiefari, E., *et al.* (2018) Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **9**, 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [3] American Diabetes Association (2021) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, **44**, S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- [4] Bragg, F., Li, L.M., Yang, L., *et al.* (2016) Risks and Population Burden of Cardiovascular Diseases Associated with Diabetes in China: A Prospective Study of 0.5 Million Adults. *PLOS Medicine*, **13**, e1002026. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002026>
- [5] Adeva-Andany, M.M., Martínez-Rodríguez, J., González-Lucán, M., *et al.* (2019) Insulin Resistance Is a Cardiovascular Risk Factor in Humans. *Diabetology Metabolic Syndrome*, **13**, 1449-1455. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023>
- [6] Kubota, T., Kubota, N., Kumagai, H., *et al.* (2011) Impaired Insulin Signaling in Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*, **13**, 294-307. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.018>
- [7] Martínez-Hervás, S., Vinué, Á., Núñez, L., *et al.* (2014) Insulin Resistance Aggravates Atherosclerosis by Reducing Vascular Smooth Muscle Cell Survival and Increasing CX3CL1/CX3CR1 Axis. *Cardiovascular Research*, **103**, 324-336. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu115>
- [8] Poetsch, F., Henze, L.A., Estepa, M., *et al.* (2020) Role of SGK1 in the Osteogenic Transdifferentiation and Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells Promoted by Hyperglycemic Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7207. <https://doi.org/10.3390/ijms21197207>
- [9] Turner, R.C., Millns, H., Neil, H.A., *et al.* (1998) Risk Factors for Coronary Artery Disease in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, **316**, 823-828. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7134.823>
- [10] Martin, S.S., Blaha, M.J., Elshazly, M.B., *et al.* (2013) Friedewald-Estimated versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 732-739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.079>
- [11] Wang, J., Stancakova, A., Soininen, P. *et al.* (2012) Lipoprotein Subclass Profiles in Individuals with Varying Degrees of Glucose Tolerance: A Population-Based Study of 9399 Finnish Men. *Journal of Internal Medicine*, **272**, 562-572. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02562.x>
- [12] Arca, M., Pigna, G. and Favoccia, C. (2012) Mechanisms of Diabetic Dyslipidemia: Relevance for Atherogenesis. *Current Vascular Pharmacology*, **10**, 684-686. <https://doi.org/10.2174/157016112803520864>
- [13] Martin, S.S., Blaha, M.J., Elshazly, M.B., *et al.* (2013) Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels from the Standard Lipid Profile. *JAMA*, **310**, 2061-2068. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
- [14] Jepsen, A.M., Langsted, A., Varbo, A., *et al.* (2016) Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clinical Chemistry*, **62**, 593-604. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757>
- [15] Kulkarni, K.R. (2006) Cholesterol Profile Measurement by Vertical Auto Profile Method. *Clinics in Laboratory Medicine*, **26**, 787-802. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.07.004>
- [16] 陈林滔, 田清平, 刘梅林. 残余胆固醇预测动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(6): 492-494.
- [17] Qin, Z., Zhou, K., Li, Y.P., *et al.* (2019) Remnant Lipoproteins Play an Important Role of In-Stent Restenosis in Type 2 Diabetes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Single-Centre Observational Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0819-z>
- [18] Cao, Y.X., Zhang, H.W., Jin, J.L., *et al.* (2020) The Longitudinal Association of Remnant Cholesterol with Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>
- [19] Liu, S.L., Wu, N.Q., Shi, H.W., *et al.* (2020) Fibrinogen Is Associated with Glucose Metabolism and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01012-9>
- [20] Wadström, B.N., Wulff, A.B., Pedersen, K.M., *et al.* (2022) Elevated Remnant Cholesterol Increases the Risk of Peripheral Artery Disease, Myocardial Infarction, and Ischaemic Stroke: A Cohort-Based Study. *European Heart Journal*, **43**, 3258-3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab705>

- [21] Mosenzon, O., Alguwaihes, A., Arenas Leon, J.L., *et al.* (2020) CAPTURE: A Cross-Sectional Study of the Contemporary (2019) Prevalence of Cardiovascular Disease in Adults with Type 2 Diabetes across 13 Countries. *Diabetologia*, **63**, S1-S485.