

# 降糖治疗预防心血管事件:怎样做得更好?

徐启梅综述 李 勇审校

**【摘要】** 糖尿病与心血管疾病紧密相关,糖尿病患者心血管事件发生率显著增加,而约 2/3 的冠心病患者存在糖代谢异常,两者应进行双向筛查。降糖治疗可以显著减少微血管并发症,然而糖尿病患者致死、致残的主要原因是大血管并发症,强化血糖控制如何减少糖尿病心血管事件,仍无明确结论。推荐根据患者糖尿病病程、心血管并发症情况及低血糖风险等,设定个体化降糖治疗方案,同时进行生活方式改变,控制血压、血脂、肥胖等多重危险因素,以减少心血管事件。

**【关键词】** 糖尿病; 心血管疾病; 血糖控制; 糖化血红蛋白; 预防

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.06.010

糖尿病(DM)与微血管疾病和大血管疾病关系密切<sup>[1]</sup>,微血管并发症主要是肾脏病变、视网膜病变、神经病变;大血管并发症主要包括冠心病、脑卒中和外周血管疾病,是 DM 患者致死、致残的主要原因。

欧洲心脏调查<sup>[2]</sup>和 NAVIGATOR 表明<sup>[3]</sup>,约 2/3 的稳定性冠心病患者存在糖代谢异常。中国心脏调查结果也显示,高达 80% 冠心病患者存在糖代谢异常,即使既往无 DM 病史者糖代谢紊乱也非常普遍<sup>[4,5]</sup>。而 DM 患者发生冠心病的概率增加 2~4 倍<sup>[6]</sup>。East-West 研究 7 年随访显示,心肌梗死的发病率和再次梗死发生率在无心肌梗死史的 DM 患者、无 DM 病史的心肌梗死患者、伴 DM 心肌梗死患者中分别为 20.2%、18.8%、45%,由此提示,DM 患者心肌梗死发生风险等同于无 DM 的心肌梗死患者再次梗死风险<sup>[7]</sup>。因此对 DM 和冠心病患者应进行双向筛查,以早期诊断治疗。

## 1 降糖治疗的临床研究

DCCT 研究<sup>[8]</sup>旨在评估 1 型 DM 患者强化血糖控制与心血管事件关系,入选 1441 例,年龄为 13~39 岁且无心血管疾病史者,随机分成胰岛素强化治疗组(强化组)和常规治疗组(常规组),中位随访 6.5 年,研究结束时,强化组、常规组糖化血红蛋白(HbA1c)分别为 7.4%、9.1%,显示强化治疗可显著减少微血管并发症(微量白蛋白尿发生减少 39%、视网膜事件减少 76%、神经病变减少 60%),由于研究人群年龄相对小,心血管事件发生率低,未发现强化治疗对大血管并发症的影响<sup>[9]</sup>。之后的 EDIC 研究,继续追踪观察 7~9 年,治疗方案由全

科医师决定,原强化组与常规组血糖差异趋向减少(分别为 8.0%、8.2%, $P=0.03$ ),强化组相对于常规组大血管事件显著减少;所有心血管事件下降 42%,非致死性心肌梗死、卒中、心脏性死亡减少 57%<sup>[10]</sup>。

UKPDS 研究旨在明确 2 型 DM 患者强化血糖控制能否减少大血管并发症,将 3867 例平均年龄为 54 岁的新诊断 2 型 DM 患者,随机分为强化组和常规组。中位随访 11.1 年后,强化组和常规组 HbA1c 分别为 7.0%、7.9%,强化治疗较常规治疗微血管并发症减少 25%( $P=0.0099$ )、任何 DM 相关终点事件减少 12%( $P=0.029$ ),大血管事件发生率两组无显著性下降( $P=0.052$ )<sup>[11]</sup>。许多学者认为,由于两组之间血糖差异较小(HbA1c 相差 0.9%),心血管事件获益不明显。UKPDS 研究结束后的 1 年,两组之间的血糖差异消失,随访 10 年后强化组相对于常规组微血管事件仍有显著下降 24%( $P=0.001$ ),非致死性心肌梗死风险下降 15%( $P=0.01$ ),任何 DM 相关终点下降 9%( $P=0.04$ ),全因死亡下降 13%( $P=0.007$ )<sup>[12]</sup>。尽管两组之间早期的血糖差异消失,10 年后强化组微血管、大血管仍获益明显,这被称为早期强化治疗的代谢“记忆效应”。

ADVANCE 研究人群的平均年龄 66 岁,存在大血管或微血管并发症或至少一个心血管高危因素的 2 型 DM 患者,共 11 140 例,DM 病程平均 8 年,基线 HbA1c 平均为 7.2%,随机分为强化组和常规组,强化组以磺脲类药物为基础,目标 HbA1c 为 6.5%或更低,平均随访 5 年,两组 HbA1c 分别为 6.5%、7.3%,强化组相对于常规组微血管(主要是肾脏)事件显著下降 14%( $P=0.015$ ),然而大血管

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院心内科

事件、全因死亡却无显著下降<sup>[13]</sup>。

ACCORD 研究,探讨 DM 患者血糖控制至接近正常能否减少心血管事件,10 251 例 2 型 DM 患者均为心血管高危患者(已确诊为冠心病或至少具有除 DM 外 2 个心血管高危因素),平均年龄 62 岁、平均 DM 病程 10 年、基线 HbA1c 为 8.1%,随机分为强化组(目标 HbA1c 6.0%)、常规组(目标 HbA1c 7.0%~7.9%),随访 3.5 年,两组 HbA1c 分别为 6.4%、7.5%,强化组相对于常规组全因死亡增加 22%( $P=0.04$ ),主要心血管事件下降 10%,但尚未达统计学意义,研究被迫提前终止<sup>[14]</sup>。

VADT 研究纳入 1791 例口服最大剂量降糖药或胰岛素治疗血糖仍控制不佳的 2 型 DM 患者( $HbA1c>7.5\%$ ),平均年龄 60 岁、平均 DM 病程 11.5 年、40%已有心血管事件,随机分为强化组和常规组,随访 5.6 年,两组 HbA1c 分别为 6.9%、8.4%,强化组蛋白尿进展减轻( $P=0.01$ ),然而两组心血管主要事件复合终点差异无统计学意义<sup>[15]</sup>。

## 2 降糖治疗临床研究分析

### 2.1 DM 病程、年龄对降糖治疗结果的影响

既往 DM 病程和年龄是 DCCT/EDIC、UKPDS 和 ACCORD、ADVANCE、VADT 研究主要差异之一,EDIC 入选患者平均年龄 27 岁,UKPDS 入选者均为新诊断 DM(平均年龄 54 岁)。相反,ACCORD、ADVANCE 和 VADT 研究人群年龄大、DM 病史相对较长且多有心血管疾病。2 型 DM 患者早期降糖治疗可迅速减轻高糖毒性,保护胰岛  $\beta$  细胞,有利与血糖控制,早期发现、早期干预对于预防心血管并发症非常重要<sup>[16-18]</sup>。对于 DM 病史较长且已有心血管疾病病史的 2 型 DM 患者短期强化降糖(3~6 年)似乎不能带来大血管获益<sup>[19]</sup>,延长强化治疗后的随访时间是否能观察到心血管事件获益尚需进一步研究。

### 2.2 降糖治疗对微血管并发症的影响

关于 DCCT 和 UKPDS 的流行病学分析证明,HbA1c 值和微血管并发症发病率之间存在曲线关系,强化降糖可最大限度地减少各种微血管并发症的发生,当 HbA1c 从 7%降低到 6%可使微血管并发症风险进一步下降,ADVANCE 研究中的 HbA1c 降至 6.5%微血管并发症获益仍然显著。然而,ACCORD、ADVANCE 和 VADT 中 HbA1c  $\leq 6.5\%$  时却未观察到大血管获益。由于 ADVANCE 微血管事件下降显著而无严重低血糖发生和死亡率增加,有学者提出 2 型 DM 患者若无

严重低血糖,应控制  $HbA1c \leq 6.5\%$ 。然而考虑到低血糖发生风险的升高,以及使血糖接近正常值所需的条件,有学者认为,目前尚无充足的研究和风险获益比支持控制  $HbA1c \leq 6.5\%$ ,尤其是临床广大 DM 患者。

### 2.3 降糖治疗同时控制多重危险因素与心血管事件

在 ACCORD、ADVANCE 和 VADT 研究中对血糖和其他多重心血管危险因素(包括高血脂、高血压等)进行严格控制,因此心血管事件发生率均低于预测水平。一项 meta 分析总结了 UKPDS 33、UKPDS 34、ACCORD、ADVANCE 和 VADT 中 27 802 例 2 型 DM 患者,发现前两项研究中心血管事件死亡率(强化组、常规组死亡率分别为 9.8%、11.5%)明显高于后三项研究(强化组、常规组死亡率分别为 4.5%、3.6%),所有研究人群中强化组心血管疾病和冠心病风险下降(每 1000 例治疗 5 年绝对风险分别减少 15 例和 11 例)而不伴死亡率增加,然而,若移除 UKPDS 研究,心血管获益则消失<sup>[20]</sup>。提示在多重危险因素控制后心血管事件发生率已经较低的人群,强化血糖治疗的心血管事件获益相对较难观察到,尤其是在很短的随访时间内(随访时间 ACCORD 3.5 年、ADVANCE 5 年、VADT 5.6 年)。

### 2.4 强化降糖治疗与死亡率

ACCORD 研究的强化组主要心血管事件有下降趋势,但全因死亡增加,一个可能的原因是强化组严重低血糖事件发生率较高(强化组、常规组分别为 16.2%、5.1%),然而研究者强调分析显示,低血糖发生率、降糖药物种类、体重增加都无法解释强化组死亡率的增加,而且 ADVANCE、VADT 强化治疗也不增加死亡率,尽管 VADT 低血糖发生率更高(21.2%),ACCORD 亚组分析显示,既往无心血管疾病病史或  $HbA1c \leq 8\%$  的患者,强化组致死或非致死性心血管事件均较常规组下降<sup>[14]</sup>,即使对于有心血管疾病病史的患者,强化治疗也不增加心血管事件风险,这些研究提示对于已有心血管病病史者虽然强化降糖治疗未曾观察到大血管获益但至少无害。2009 年世界 DM 大会上另一项事后分析显示,强化组一些可能增加死亡的特点: $HbA1c \geq 8.5\%$ 、神经病变和 1 年内无法达到目标血糖水平等,这些因素均预示代谢紊乱、微血管病变及可能的心血管事件增加,因此,有学者认为 ACCORD 研究中强化组死亡率的增加很可能源于部分患者对降糖治疗反应不佳,而非强化治疗所为,原因尚需

进一步研究。另有学者认为,由于 ADVANCE 强化治疗方案较为慎重,所以 ADVANCE 达到和 ACCORD 研究相似的血糖水平(HbA1c 分别为 6.5%、6.4%)而无心血管死亡和全因死亡增加,提示降糖治疗的方案(如强化降糖达目标值的时间、联合用药方案等)可能影响预后<sup>[21]</sup>。

### 3 降糖治疗的最佳截点

2010 年,英国一项回顾性研究发现,DM 患者全因死亡与 HbA1c 之间可能存在 U 形曲线,HbA1c 过高或过低均可增加死亡<sup>[22]</sup>。血糖控制于何种水平可以带来最佳微血管及大血管获益? 2009 年 ADA、ACC、AHA 公布了联合声明<sup>[23]</sup>: 推荐 HbA1c 降至 7% 以减少微血管事件及大血管事件; 由于 DCCT 和 UKPDS 亚组分析和 ADVANCE 研究提示,HbA1c 越接近正常值,微血管疾病发病率越低,在低血糖或其他治疗不良反应发生率无明显升高的情况下,一些患者(DM 病程较短、预期寿命较长及无明显心血管疾病的患者)可把 HbA1c 控制在 <7% 以下的水平; 相反,有严重低血糖病史、预期寿命较短、有严重微血管或大血管并发症以及患 DM 时间较长(通过 DM 自我管理教育、合理的血糖监测及包括胰岛素在内的多种降糖药物治疗,无法使 HbA1c 达标)的患者,HbA1c <7% 的控制目标可适度放宽。多项 meta 分析显示合理地降糖治疗可减少 DM 大血管并发症<sup>[24,25]</sup>,DM 患者通常存在多重代谢和内环境异常,高血糖、血脂异常、高血压和高凝状态均可增加心血管疾病风险<sup>[26,27]</sup>。生活方式改变(如饮食、戒烟、锻炼)及多重危险因素控制(控制高血糖、高血压、高血脂等)可显著减少心血管事件并发症<sup>[28-30]</sup>,而现实中只有不到 10% 的患者接受了综合干预治疗<sup>[31]</sup>,DM 患者综合控制多重危险因素以减少心血管事件,依然任重道远。

综上所述,DM 与心血管疾病紧密相关,早期降糖治疗可以减少 DM 微血管和大血管并发症,降糖治疗应个体化,尽可能减少低血糖的发生,为预防心血管疾病应对 DM 患者多重危险因素进行干预。

### 参 考 文 献

- [1] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart to diabetes mellitus study[J]. *Circulation*, 2007, 115(12):1544-1550.
- [2] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(21):1880-1890.
- [3] NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16):1477-1490.
- [4] Hu DY, Pan CY, Yu JM, et al. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21):2573-2579.
- [5] Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism[J]. *Circulation*, 2008, 117(12): 1610-1619.
- [6] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association[J]. *Circulation*, 2007, 115(1):114-126.
- [7] Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(4):229-234.
- [8] Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study[J]. *Diabetes*, 2006, 55(12):3556-3565.
- [9] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986.
- [10] de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, et al. On behalf of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(17):1867-1873.
- [11] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853.
- [12] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15):1577-1589.
- [13] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, 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.
- [14] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559.
- [15] 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.
- [16] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1753-1760.
- [17] Wajchenberg BL.  $\beta$ -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment [J]. *Endocrine Rev*, 2007, 28(2): 187-218.
- [18] Schwarz PE, Gruhl U, Bornstein SR, et al. The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE)[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4(4): 353-357.
- [19] Brown A, Reynolds LR, Bruemmer D. Intensive glycemic control and cardiovascular disease: an update[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(7): 369-375.
- [20] Kelly T N, Bazzano LA, Fonseca VA. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(6): 394-403.
- [21] Wexler L, Wexler D. Update in diabetes and cardiovascular disease: synthesizing the evidence from recent trials of glycemic control to prevent cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(1): 8-14.
- [22] Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 481-489.
- [23] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2009, 119(2): 351-357.
- [24] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1765-1772.
- [25] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2288-2298.
- [26] Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1800-1809.
- [27] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. *Circulation*, 2007, 115(1): 114-126.
- [28] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.
- [29] Schwarz PE, Gruhl U, Bornstein SR, et al. The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE)[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4(4): 353-357.
- [30] Saaristo T, Peltonen M, Keinänen-Kiukkaanniemi S, et al. National type 2 diabetes prevention programme in Finland: FIN-D2D[J]. *Int J Circumpolar Health*, 2007, 66(2): 101-112.
- [31] Saydah SH, Fradkn J, Cowle CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes[J]. *JAMA*, 2004, 291(3): 335-342.
- (收稿: 2010-05-06 修回: 2010-09-27)  
(本文编辑: 金谷英)
- 
- (上接第 341 页)
- [19] Van Hove JL, Freehauf C, Miyamoto S, et al. Infantile cardiomyopathy caused by the T14709C mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene[J]. *Eur J Pediatr*, 2008, 167(7): 771-776.
- [20] Mahjoub S, Sternberg D, Boussaada R, et al. A novel mitochondrial DNA tRNA<sup>Ala</sup> (m. 4322dupC) mutation associated with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2007, 16(4): 238-242.
- [21] Kofler B, Mueller EE, Eder W, et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 35.
- [22] Abu-Amro KK, Al-Boudari OM, Mousa A, et al. The mitochondrial DNA variant 16189T→C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14(1): 43-47.
- [23] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure[J]. *Circ J*, 2008, 72(Suppl A): A31-A37.
- [24] Karamanlidis G, Nascimben L, Couper GS, et al. Defective DNA replication impairs mitochondrial biogenesis in human failing hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(9): 1541-1548.
- [25] Khatami M, Houshmand M, Sadeghizadeh M, et al. Accumulation of mitochondrial genome variations in Persian LQTS patients: a possible risk factor? [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(2): e21-e27.
- [26] Lin PO, Lee SH, Su CP, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(10): 1310-1318.
- (收稿: 2010-07-14)  
(本文编辑: 金谷英)