

他汀强化治疗的 2 型糖尿病患者并发冠心病的危险因素分析

李虹道¹⁾, 舒占坤¹⁾, 钱炳坤¹⁾, 刘基建¹⁾, 赵玲²⁾, 喻卓²⁾, 蒲里津²⁾

(1) 罗平县人民医院, 云南罗平 655800; 2) 昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南昆明 650032)

[摘要] 目的 探讨他汀治疗的糖尿病患者发生冠心病 (CAD) 的残余风险. 方法 入选进行冠脉造影及介入治疗并在入院前已强化他汀调脂治疗且 LDL-C 达标 ($< 2.6 \text{ mmol/L}$) 的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 290 例, 按冠脉造影结果分为糖尿病并冠心病组 200 例, 进一步按冠脉病变支数分为 3 个血管病变亚组, 无冠脉病变者 90 例为对照组, Logistic 回归分析发生 CAD 的残余风险. 结果 Logistic 回归分析显示 HbA1c/HDL 比值是强化他汀治疗后的 T2DM 患者发生 CAD 的独立预测因子 ($OR=1.45$, $95\%CI: 1.129-1.863$, $P=0.004$). 3-支冠脉病变组 HbA1c/HDL 比值 (8.71 ± 2.46) 明显高于 2-支病变组 (7.26 ± 1.54) 及 1-支病变组 (6.80 ± 2.00). HbA1c/HDL 比值与冠脉病变广泛程度指数 (Pearson's $r=0.516$, $P<0.01$) 及冠脉病变支数 (Spearman's $r=0.442$, $P=0.032$) 正相关. 结论 HbA1c/HDL 比值是他汀强化调脂治疗的 2 型糖尿病患者发生 CAD 的独立预测因子, 并与 CAD 的严重程度相关.

[关键词] 糖尿病; 冠心病; 他汀; 高密度脂蛋白

[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2014) 09-0056-05

Analysis of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients Received Aggressive Lipid-modifying Therapy

LI Hong - dao¹⁾, SHU Zhan - kun¹⁾, QIAN Bing - kun¹⁾, LIU Ji - jian¹⁾, ZHAO ling²⁾, YU Zhuo²⁾, PU Li - jin²⁾

(1) *People's Hospital of Luoping, Luoping Yunnan 655800*; 2) *Dept. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China*)

[Abstract] Objective To investigate the residual risk of CAD occurrence in type 2 diabetic patients received aggressive lipid-modifying therapy. Methods 290 diabetic patients who received aggressive lipid-modifying therapy ($LDL < 2.6 \text{ mmol/L}$) and coronary angiography or percutaneous coronary intervention were divided into two groups. The experiment group consisted of 200 CAD patients with T2DM and was subdivided into three diseased coronary arteries subgroups. 90 diabetic patients without CAD were served as control. Multivariate logistic regression model was used to analyze the residual risk for CAD. Results Multivariate logistic regression model identified HbA1c/HDL ratio as a independent risk factor for CAD in type 2 diabetic patients who received aggressive lipid-modifying therapy ($OR = 1.45$, $95\% CI 1.129-1.863$, $P = 0.004$). HbA1c/HDL ratio were significantly higher in patients with 3-vessel disease (8.71 ± 2.46) compared with those in with 2-vessel (7.26 ± 1.54) and 1-vessel disease groups (6.80 ± 2.00 , $P < 0.05$), respectively. There were positive correlations of HbA1c/HDL ratio with extent index (Pearson's $r = 0.516$, $P < 0.01$) and the number of diseased coronary arteries (Spearman's $r = 0.442$, $P = 0.032$). Conclusion HbA1c/HDL ratio was an independent risk factor for CAD in type 2 diabetic

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81360044); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2013SB133)

[作者简介] 李虹道 (1969~), 男, 云南罗平县人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事糖尿病并冠心病的基础及临床研究.

[通讯作者] 蒲里津. E-mail: PLJ330@126.com

patients received aggressive lipid-modifying therapy, and associated with the severity of CAD in type 2 diabetic patients.

[Key words] Diabetes; Coronary artery disease; Statin; High-density lipoprotein

在2型糖尿病(T2DM)患者中广泛应用他汀类药物,显著降低了低密度脂蛋白(LDL)水平,进而降低了心血管疾病的风险^[1],然而,尽管给予他汀“强化治疗”,LDL水平低于2.6 mmol/L,冠心病(coronary artery disease, CAD)及其主要心血管事件的风险仍接近9%^[2],因此,明确接受他汀强化治疗的T2DM患者并发CAD剩余风险的危险因素并给予积极干预对进一步降低T2DM患者的心血管并发症具有重要意义。

研究显示低水平高密度脂蛋白(HDL)与心血管剩余风险有关^[3,4],升高HDL水平曾作为强化他汀降低LDL后减少残余心血管风险的治疗策略^[5],但未能减少心血管事件^[6],提示HDL存在功能缺陷,低水平HDL不能完全解释他汀强化治疗的T2DM患者的心血管残余风险,还取决于HDL的功能,这提示能同时反映HDL水平及功能的生化指标可较为客观地评估接受他汀强化治疗的T2DM患者的心血管残余风险。

非酶糖基化修饰可改变蛋白质的结构、构象和功能^[7,8],HDL约70%由载脂蛋白A-I(apoA-I)构成,笔者的前期研究表明,HDL的重要组成成分apoA-I糖基化后,激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的能力受损,其抗动脉粥样硬化功能与HbA1c水平负相关,并与T2DM发生CAD风险及其斑块进展相关^[9],因此糖尿病患者HbA1c水平可间接反映HDL的功能,提示高水平HbA1c及低水平HDL的糖尿病患者发生CAD风险较高,HbA1c/HDL比值可同时反映HDL水平及功能,可能是接受他汀强化治疗的T2DM患者发生心血管残余风险的独立预测因子。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选2010年10月到2013年12月在昆明医科大学第一附属医院心内科进行冠脉造影及介入治疗,并在入院前已强化他汀类药物调脂治疗且LDL-C达标(<2.6 mmol/L)的糖尿病患者290例,按冠脉造影结果分为糖尿病并冠心病组200例(其中男性130例,女性70例),进一步按冠脉病变支数分为1-支($n=60$),2-支($n=71$),3-支($n=69$)血管病变亚组。冠脉造影无冠脉病变的糖尿

病患者90例为对照组(其中男性54例,女性36例)。

1.2 冠心病诊断标准

参考美国ACC/AHA心血管造影指南,将冠脉造影左前降支(包括第一对角支)、回旋支(包括钝缘支)或右冠脉管腔内径狭窄 $\geq 70\%$ 定义为冠脉显著病变^[10]。该研究经医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.3 T2DM的诊断标准

根据美国糖尿病协会诊断标准,包括糖尿病症状加上血浆血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)餐后2小时血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L^[11],或服用口服降糖药物或先前使用过胰岛素。

1.4 定量冠脉造影分析 管腔CA介

由经验丰富的心脏病介入医师通过桡动脉或股动脉途径使用标准Judkin's技术进行冠脉造影。主要外膜冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 70\%$ 视为显著的冠脉病变。如冠脉左主干狭窄 $\geq 50\%$ 视为2-支血管病变。由不知道研究方案的心脏介入医师从舒张末期中选择清楚显示最严重狭窄且分支重叠程度最小的投照角度的造影图像进行分析。冠脉病变节段分析,包括所有参考直径 ≥ 1.5 mm的冠脉。使用造影剂充盈的导管外径作为校准,从多个投影角度测量舒张期最小管腔直径。参考节段血管直径取病变近端和远端造影正常节段直径的平均值(长5 mm,除外任何主要侧枝之间的节段)。

1.5 冠脉病变广泛程度指数定义

冠脉狭窄病变长度总和占所累及节段总和的百分比,即 $\frac{100 \times \sum [\text{狭窄病变长度}]}{\sum [\text{节段长度}]}$ ^[12]。

1.6 生化指标测定

所有患者禁食8 h以上,抽取静脉血测定血葡萄糖,尿素氮(BUN),肌酐(Cr),尿酸(UA),总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),脂蛋白(a)(Lp-a),载脂蛋白A(apo-A),载脂蛋白B(apo-B),甘油三酯(TG)及糖化血红蛋白(HbA1c)浓度。

1.7 统计学处理

连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量以百分比表示,比较采用 χ^2 检验。组间均数

比较用 t 检验或方差分析. 变量间的相关性用 Pearson's 或 Spearman's 相关系数分析. 多因素 Logistic 回归模型用于校正混杂因素, 以明确 HbA1c/HDL 比值是否是 T2DM 患者发生冠 CAD 的独立危险因素. 统计处理使用 SPSS 软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床基线特征

糖尿病并 CAD 组的年龄高血压发生率、血压、Lp-a、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c、尿素氮及肌酐水平高于对照组 ($P < 0.05$), 而 HDL-C 及 apoA-I 水平低于对照组; 性别、TC、LDL-C、尿酸等指标及接受胰岛素的治疗比例 2 组无统计学意义 ($P > 0.05$). 此外, 糖尿病并 CAD 组 HDL-C 水平没有达到 ATPIII 目标水平 (1.1 mmol/L) 的比例 (60.5%) 明显高于对照组 (42.2%, $P < 0.05$), 见表 1.

表 1 基线指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the baseline indicators between the experiment and control groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 ($n = 90$)	糖尿病并冠心病 ($n = 200$)	P 值
男性 (%)	54(60.0)	130(65.0)	0.413
年龄 (岁)	63 ± 9	67 ± 10	0.001
吸烟 (%)	14(15.6)	67(33.5)	< 0.001
高血压 (%)	36(40.0)	115(57.5)	0.006
收缩压 (mmHg)	132 ± 9	137 ± 10	< 0.001
舒张压 (mmHg)	78 ± 8	82 ± 8	< 0.001
高脂血症 (%)	50(55.6)	125(62.5)	0.263
TC (mmol/L)	4.28 ± 0.96	4.19 ± 1.03	0.483
HDL-C (mmol/L)	1.17 ± 0.27	1.05 ± 0.26	< 0.001
HDL-C < 1.1mmol/L (%)	38(42.2)	121(60.5)	0.004
LDL-C (mmol/L)	2.23 ± 0.18	2.18 ± 0.22	0.059
LDL/HDL 比值	1.91 ± 0.88	2.07 ± 0.97	0.182
TG (mmol/L)	1.79 ± 0.88	1.82 ± 0.92	0.795
Lp-a (g/L)	0.17 ± 0.18	0.21 ± 0.20	0.105
Apo-A (g/L)	1.26 ± 0.24	1.15 ± 0.22	< 0.001
Apo-B (g/L)	0.82 ± 0.22	0.88 ± 0.24	0.044
空腹血糖 (mmol/L)	6.13 ± 1.18	7.42 ± 2.78	< 0.001
2-h PG (mmol/L)	11.13 ± 3.71	13.76 ± 4.37	< 0.001
HbA1c (%)	6.95 ± 0.81	7.71 ± 1.45	< 0.001
HbA1c/HDL 比值	6.35 ± 1.96	7.78 ± 2.33	< 0.001
BUN (mmol/L)	5.23 ± 1.62	6.18 ± 1.80	< 0.001
Cr (μ mol/L)	71 ± 21	82 ± 24	< 0.001
UA (μ mol/L)	322 ± 76	330 ± 80	0.424
他汀治疗时间 (a)	7.5 ± 2.3	7.8 ± 2.5	0.333
胰岛素治疗 (%)	46(51.1)	113(56.5)	0.394

2.2 Logistic 回归分析

接受他汀强化治疗后的 T2DM 患者发生 CAD 的独立预测因子包括年龄, 男性, 吸烟及 HbA1c/HDL 比值, 其中校正混杂因素后, HbA1c/HDL 比值是强烈预测因子 (OR=1.45, 95% CI 1.129 ~ 1.863, $P = 0.004$), HbA1c/HDL 比值每升高 1, 发生 CAD 的风险增加 45% (表 2). 拟

合优度检验提示 Logistic 回归模型拟合良好 ($\chi^2 = 10.806$, $P = 0.213$). Nagelkerke R^2 为 0.72, 提示该模型解释 72% 的因变量变异.

2.3 冠脉病变亚组分析

3-支冠脉病变组的 HbA1c/HDL 比值 (8.71 ± 2.46) 明显高于 2-支病变组 (7.26 ± 1.54) 及 1-支病变组 (6.80 ± 2.00) ($P < 0.05$), 而 LDL/HDL

比值在冠脉病变亚组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表3.

2.4 相关性分析

HbA1c/HDL 比值与冠脉病变广泛程度指数及冠脉病变支数正相关, 相关系数分别为 Pearson's

$r = 0.516$ ($P < 0.01$) 及 Spearman's $r = 0.442$ ($P = 0.032$), 而 LDL/HDL 比值与冠脉病变广泛程度指数及冠脉病变支数无明显相关性, 相关系数分别为 Pearson's $r = 0.187$ ($P > 0.05$) 及 Spearman's $r = 0.160$ ($P > 0.05$).

表2 冠心病残余风险多因素分析结果

Tab. 2 Results of multi-factor analysis on the residual risk of CAD occurrence

变量	OR 值	95% CI	P
年龄	1.065	1.013 ~ 1.12	0.014
吸烟	3.889	1.019 ~ 14.939	0.047
高血压	3.637	1.336 ~ 9.896	0.011
肌酐	1.009	0.985 ~ 1.034	0.466
载脂蛋白 A	5.156	0.648 ~ 41.014	0.121
HbA1c/HDL 比值	1.45	1.129 ~ 1.863	0.004

表3 冠状动脉病变亚组分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Results of CAD subgroups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	广泛程度指数	HbA1c/HDL 比值	LDL/HDL 比值
1- 支病变组	63	33.19 \pm 7.97	6.80 \pm 2.00	2.20 \pm 0.89
2- 支病变组	73	39.58 \pm 7.25 [#]	7.26 \pm 1.54	2.56 \pm 1.01
3- 支病变组	64	45.74 \pm 7.18 ^{#*}	8.71 \pm 2.46 ^{#*}	2.61 \pm 1.34

与1-支血管病变组比较, [#] $P < 0.01$; 与2-支血管病变组比较, ^{*} $P < 0.01$.

3 讨论

流行病学和临床研究均证实血浆 HDL-C 水平和冠心病 (CAD) 风险负相关. 低 HDL-C 作为 CAD 的一个独立危险因素已被多个流行病学研究和临床试验所证实^[13]. HDL 通过逆向转运胆固醇 (RCT), 促进胆固醇从动脉壁巨噬细胞中流出和运输发挥抗动脉粥样硬化作用^[6], 而 RCT 的效率取决于 LCAT 的活性. LCAT 使细胞和脂源性胆固醇酯化, 产生浓度梯度而使游离胆固醇流向 HDL^[14]. 有研究表明 LDL/HDL 比值可预测 CAD 发生风险^[15], 然而糖尿病作为冠心病的等危症成为共识后, 强化他汀治疗已广泛作为糖尿病患者降低心血管风险的标准治疗, 因其显著降低 LDL 水平, 提高 HDL 水平, 而降低了 LDL/HDL 比值评估糖尿病患者发生 CAD 残余风险的敏感性. 糖尿病高血糖通过非酶糖基化修饰 HDL 导致其功能缺陷, 削弱其抗动脉粥样硬化的功能^[8], 而目前尚无评估 HDL 功能缺陷的生化指标, 基于糖基化程度和 HDL 功能障碍之间的密切关系, HbA1c 水平可准确反映糖化 HDL 水平, 而且 HDL 功能与 HbA1c 水平呈负相关关系^[8,16], 因此, 联合反映 HDL 功能的 HbA1c 及 HDL

水平可提高评估接受他汀强化治疗的糖尿病患者心血管残余风险的敏感性, 高 HbA1c 及低 HDL 水平的糖尿病患者具有较高的心血管残余风险. 本研究表明, 经 Logistic 回归模型校正混杂因素后, HbA1c/HDL 比值是接受他汀强化调脂治疗的糖尿病患者发生 CAD 的独立预测因子, 可用于评估接受他汀调脂治疗且 LDL-C 达标的糖尿病患者发生 CAD 的风险. LDL/HDL 比值预测 CAD 风险是基于其绝对水平, 未考虑 HDL 的功能, 而在接受他汀强化治疗的糖尿病患者中, 因他汀治疗显著降低 LDL 水平, LDL/HDL 比值预测心血管残余风险的敏感性下降, 这解释了 LDL/HDL 比值组间比较无统计学意义. 本研究表明, 给予强化他汀调脂治疗, 即便 LDL-C 达标, 血糖控制欠佳且 HDL 较低的糖尿病患者, 其发生 CAD 的风险仍然较高, 因此, 降低 HbA1c/HDL 比值可作为强化他汀治疗的 T2DM 患者临床管理的重要目标, 以降低残余心血管风险. 本研究显示 HbA1c/HDL 比值与 T2DM 患者发生 CAD 及冠脉病变的严重程度相关, 而 LDL/HDL 无明显相关性, 提示在他汀调脂治疗后的 T2DM 患者, 用 HbA1c/HDL 比值评估发生 CAD 风险优于 LDL/HDL 比值. HbA1c 及 HDL 在临床

中均为常规检测项目,用于评估他汀调脂治疗后发生 CAD 的残余风险,简便易行。

本研究样本量较少,HbA1c/HDL 比值预测他汀强化治疗 LDL-C 达标的 T2DM 患者 CAD 残余风险的价值有待进一步证实,另外,本研究仅探讨了发生 CAD 的风险,不能代表所有残余心血管风险,因此本研究结论应慎用于评估其他心血管风险。

[参考文献

- [1] VALENSI P, PICARD S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications[J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37(1):15-24.
- [2] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. *Heart*, 2008, 94(6):706-714.
- [3] TURNER RC, MILLNS H, NEIL H A, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: united kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23)[J]. *BMJ*, 1998, 316(7134):823-828.
- [4] STANDL E. Statins and beyond: Concurrent strategies for prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10(2):99-114.
- [5] BARTER P. HDL-C: role as a risk modifier [J]. *Atheroscler Suppl*, 2011, 12(3):267-270.
- [6] RADER D J. Illuminating HDL: is it still a viable therapeutic target[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2180-2183.
- [7] HUXLEY R, BARZI F, WOODWARD M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies [J]. *BMJ*, 2006, 332(7533):73-78.
- [7] HEDRICK C C, THORPE S R, FU M X, et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function[J]. *Diabetologia*, 2000, 43(3):312-320.
- [9] PU L J, LU L, ZHANG R Y, et al. Glycation of apolipoprotein A-I is associated with coronary artery plaque progression in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes care*, 2013, 36(5):1312-1320.
- [10] SCANLON P J, FAXON D P, AUDET A M, et al. ACC/AHA-A guidelines for coronary angiography. a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on coronary angiography). developed in collaboration with the society for cardiac angiography and interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6):1756-1824.
- [11] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(Suppl 1):S5-20.
- [12] LU L, PU L J, ZHANG Q, et al. Increased glycated albumin and decreased esRAGE levels are related to angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2):540-545.
- [13] RUBINS H B, ROBINS S J, COLLINS D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6):410-418.
- [14] FRANK PG, MARCEL Y L. Apolipoprotein A-I: structure function relationships [J]. *Journal of Lipid Research*, 2000, 41(6):835-872.
- [15] DOBIASOVA M, FROHLICH J. Understanding the mechanism of LCAT reaction may help to explain the high predictive value of LDL/HDL cholesterol ratio [J]. *Physiol Res*, 1998, 47(6):387-397.
- [16] NAKHJAVANI M, ESTEGHAMATI A, ESFAHANIAN F, et al. HbA1c negatively correlates with LCAT activity in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(1):38-41.

(2014-05-12 收稿)