

糖尿病相关血管钙化

王晓来

【摘要】 多项研究显示糖尿病患者的冠状动脉钙化(CAC)积分升高,CAC 进展迅速。糖尿病相关血管钙化与高血糖、维生素 D 缺乏、胰岛素抵抗、肥胖、贲门上部脂肪、肾脏疾病等多种危险因素相关。心血管疾病(CVD)是导致成人糖尿病患者死亡的主要原因。CAC 是斑块负担较好标志,其与糖尿病患者的 CVD 风险增加显著相关。在糖尿病人群中,CAC 的发生及程度可以预测未来心血管事件。

【关键词】 糖尿病;血管钙化;流行病学;心血管疾病

Diabetes-related vascular calcification Wang Xiaolai. Department of Endocrinology, The Fourth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300140, China

【Abstract】 Several studies have shown that in patients with diabetes if the coronary artery calcification (CAC) score increases, the CAC will progress rapidly. Diabetes-related vascular calcification is associated with hyperglycemia, vitamin D deficiency, insulin resistance, obesity, epicardial fat, renal disease and other risk factors. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in adults with diabetes. CAC is a useful marker of plaque burden. It is significantly correlated with the increase of CVD risk in diabetic patients. In diabetic population, the occurrence and level of CAC can be used to predict cardiovascular events in the future.

【Key words】 Diabetes mellitus; Vascular calcification; Epidemiology; Cardiovascular disease

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:406-408)

心血管疾病(CVD)是成人糖尿病的主要死亡原因,虽然目前针对降低心血管死亡率方面的研究已有一些进展,但是糖尿病患者的 CVD 风险仍高于非糖尿病患者^[1]。半数以上 CVD 患者的首要临床表现是心肌梗死,所以检测无症状患者的危险因素非常重要。在 CVD 患者的临床前期可以检测到血管钙化,其与冠状动脉斑块负荷相关,所以该指标可用于危险因素分层。因此,可以通过安全可靠的非侵入性检查来识别那些需要强化治疗和监测的 CVD 高危患者。

1 糖尿病相关血管钙化的特点

多项报道显示,糖尿病患者冠状动脉钙化(CAC)的发生率升高,并且进展加速。糖尿病患者的 CAC 与已知的 CVD 危险因素及胰岛素抵抗相关^[2]。1 型糖尿病患者于幼年 and 青年时期即可有 CAC, CAC 的发生率为 30 岁前 18%, 40 岁前 50%, 而非糖尿病患者 30 岁前仅有 1%, 40 岁前 27%。钙化可以发生于血管壁的内膜及中膜,这两个部位的钙化均与死亡率增加相关,内膜钙化由冠状动脉粥

样硬化所致,而中膜钙化更加散在,并与糖尿病相关。因此,糖尿病患者的 CAC 发生率增加可以同时表现为内膜和中膜的钙化,而不仅是冠状动脉粥样硬化的进展。

2 糖尿病的血管钙化和未来心血管事件

有研究显示,糖尿病患者 CAC 的发生及程度可以预测未来心血管事件。在对 128 例 2 型糖尿病患者(40~80 岁)超过 3 年的随访研究中,有 23 例出现心血管事件,其中 CAC ≥ 100 的 46 例患者中有 18 例, CAC < 100 的患者中有 5 例,提示 CAC 呈中重度更容易出现心血管事件(39% 比 6%, $P < 0.0001$)^[2]。在弗来明汉(Framingham)评分为中、低 CVD 风险的 2 型糖尿病患者的研究中, CAC 是 CVD 的独立预测因子,单独应用或与 Framingham 评分同时应用均可^[4]。在退伍军人糖尿病事件研究(VADT)中入组 309 例 2 型糖尿病退伍军人,冠状动脉疾病的优势比随 CAC 增加而增加,呈剂量依赖性,当 CAC 增加五分之一时, CVD 风险增加 5~13 倍。同样,在动脉粥样硬化多种族研究(MESA)中, CAC 的出现可以预测糖尿病患者的血管事件,与 CAC 为 0 者相比,严重的 CAC(≥ 400)与心血管事件风险升高 6.2 倍相关^[5]。

3 糖尿病血管钙化的机制和危险因素

3.1 糖尿病血管钙化的机制 有证据显示,血管钙化的关键步骤包括由多种因子[如氧化应激、磷酸、骨形态发生蛋白(BMP)水平升高]诱导的平滑肌细胞的成骨样分化。

近期,Boström 等^[6]研究显示,糖尿病小鼠及大鼠主动脉 BMP 活性显著增加;体外研究显示,葡萄糖(22~27.5 mmol/L)可以引起人主动脉内皮细胞 BMP-2 和 BMP-4 的表达增加。高血糖亦可以通过增加氧化应激和活性氧簇诱导血管平滑肌细胞分化,从而影响血管钙化。深入研究显示,高脂饮食可以下调小鼠体内与线粒体功能相关的基因表达,从而导致应对氧化应激的能力下降^[7]。

研究还显示,高血糖可以促进晚期糖基化终末产物(AGEs)生成,血清 AGEs 水平升高与 CAC 的发生、发展密切相关。AGEs 可以通过 AGEs 受体/氧化应激加速大鼠血管钙化^[8]。近期 Brodeur 等^[9]研究亦显示,AGEs 抑制剂可以抑制糖尿病大鼠(经高脂饲料喂养、注射链脲佐菌素及华法令诱导钙化的大鼠模型)的股动脉中膜钙化。

3.2 糖尿病血管钙化的危险因素

3.2.1 高脂饮食 研究显示,高脂饮食喂养的小鼠可以发生肥胖、高脂血症、糖尿病以及血管钙化^[10]。Snell-Bergeon 等^[11]对 571 例 1 型糖尿病患者和 696 名对照者(19~56 岁,均为无症状冠心病患者)进行研究。结果显示,成人 1 型糖尿病患者摄入总脂肪及饱和脂肪水平升高。高脂肪摄入与成人 1 型糖尿病患者冠心病危险因素增加、血糖控制差及 CAC 相关。

3.2.2 维生素 D 在一项针对 1 型糖尿病患者的队列研究中,维生素 D 水平与钙化呈负相关^[12]。在进行血液透析的糖尿病肾病患者中,维生素 D 水平与血管钙化呈负相关,并且其独立于其他 CVD 危险因素^[13]。Joergensen 等^[14]研究显示,在 2 型糖尿病患者和尿白蛋白排泄率升高(微量白蛋白或大量蛋白尿)的患者中,在调整了年龄、性别、总胆固醇、肌酐、HbA1c、收缩压、吸烟因素后,严重的维生素 D 缺乏(<12.5 nmol/L)与 CAC 的发生风险增加仍具有显著相关性(优势比 = 4.3, 95% CI: 1.5~12.1, $P = 0.005$)。

3.2.3 胰岛素抵抗 目前已发现,在 2 型糖尿病的发生、发展中,胰岛素抵抗是基础因素。稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)升高的 2 型糖尿病患者 CAC 升高,其独立于代谢综合征、载脂蛋白 B 水平^[2]。在 Ong 等^[15]的 MESA 研究中显示,CAC 的发

生与 HOMA-IR 相关,在调整了脂肪细胞因子、腹部肌肉质量的情况下,其相关性仍然显著。在 1 型糖尿病患者中,正常血糖高胰岛素钳夹试验显示胰岛素敏感性与 CAC 程度呈负相关($r = 0.42, P < 0.0001$)^[16]。

3.2.4 肥胖 既往研究显示,肥胖是胰岛素抵抗、代谢综合征、2 型糖尿病进展的危险因素。肥胖亦是 CVD 发展的独立危险因素。在 1 型糖尿病患者,肥胖与 CAC 的发生和进展相关,但是与其他人群比较,其关系在 1 型糖尿病患者中更为复杂^[17]。在英国一项针对 2 型糖尿病患者全因死亡率的研究中,与体重指数 20~24 kg/m² 者相比,体重指数 35~54 kg/m² 与全因死亡率风险增加相关(风险比 = 1.43)。然而,在一项包括 52 例超重和肥胖的 2 型糖尿病患者的亚临床动脉粥样硬化研究中,炎症反应和胰岛素抵抗而非肥胖与 CAC 相关。因此,虽然肥胖并不是独立于如胰岛素抵抗、炎症反应的血管钙化相关性因素,但是全身性肥胖仍是糖尿病患者血管钙化的中等危险因素。

3.2.5 贲门上部脂肪堆积 贲门上部的脂肪是一种重要的、具有代谢活性的储存脂肪。近期研究发现,可以通过 CT 扫描行定量化检测贲门上部脂肪来衡量 CAC。同时研究显示,贲门上部的脂肪组织可以通过包括炎症因子在内的旁分泌活性与冠状动脉相互作用。在韩国人动脉粥样硬化研究中,检测了 402 名受试者的贲门上部脂肪容积(其中 72 例患有糖尿病)。在横断面分析中,CAC 积分与心脏周围的脂肪容积具有相关性,同时贲门上部脂肪容积与血管造影所示的狭窄的高风险相关,上述情况不依赖于糖尿病的存在^[18]。

一项包括 333 例糖尿病患者的研究,在随访(2.7±0.3)年中获得受试者连续的 CAC 数据。结果显示,贲门上部脂肪与 CAC 的基线水平、严重程度、在随访期间与 CAC 的进展显著相关^[19]。上述研究结果证实,贲门上部脂肪容积可能是糖尿病血管钙化的重要危险因素。然而很少有研究报道糖尿病人群的贲门上部脂肪,其可能对糖尿病患者尤为重要,因为糖尿病人群存在较高的炎症状态,尤其是心脏周围局部炎症反应可能会促使糖尿病血管病变高风险。因此,由于心脏脂肪组织的旁分泌作用的存在,贲门上部脂肪与血管钙化的相关性可能比全身性肥胖更密切。

3.2.6 肾脏疾病 目前已经明确肾脏疾病会增加 CVD 危险。与非糖尿病肾病者比较,在慢性肾脏疾病患者中,糖尿病会进一步增加 CAC 风险^[20]。甚

至在 2 型糖尿病合并早期、较轻的肾脏疾病的患者中, CAC 的发病率升高, 病情更严重。

3.2.7 钙化调节相关蛋白 一项包括 126 名受试者(为伴有无症状冠状动脉疾病的糖尿病患者)的研究显示, 血清骨桥蛋白是发生 CAC 的独立危险因素^[21]。另有研究显示, 骨保护素可以通过下调 Notch1-视黄醇结合蛋白-J κ 信号转导通路抑制血管钙化^[22]。

4 研究糖尿病血管钙化的临床意义

血管钙化, 尤其是 CAC, 是斑块负担的很好的标志, 其与糖尿病患者的 CVD 风险增加显著相关。CAC 或腹主动脉钙化被认为是冠状动脉事件和死亡率风险升高的标志。虽然目前已有针对高风险个体如糖尿病患者的降脂和降压的治疗指南, 但是研究显示患者对这些指南的依从性相对较低, 而缺乏依从性可增加死亡率^[23]。一项关于心肌缺血患者 CAC 积分的研究显示, 接近一半的患者 CAC 积分 > 400, 在心肌灌注检测时存在心肌缺血。同样, 2003 年 Moser 等发现, CAC > 400 的患者存在冠状动脉缺血。Choi 等^[24] 近期研究显示, 血管内超声检查时 CAC > 400 的患者斑块更易受损。

综上所述, 与非糖尿病人群相比, 糖尿病人群的血管钙化可能是更强的全因死亡的预测因子。因此, 通过 CT 扫描检测钙化对心血管风险进行分层, 对于鉴别那些可以通过强化治疗获益的患者至关重要, 同时也可避免对 CAC 为 0 的 CVD 风险很低的患者或已存在广泛性血管钙化而不能进行 HbA1c 强化控制的患者进行过度治疗。

参 考 文 献

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1):e2-e220.
- [2] Mehta NN, Krishnamoorthy P, Martin SS, et al. Usefulness of insulin resistance estimation and the metabolic syndrome in predicting coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(3):406-411.
- [3] Dayan A, Narin B, Biteker M, et al. Coronary calcium score, albuminuria and inflammatory markers in type 2 diabetic patients: associations and prognostic implications[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(1):98-103.
- [4] Lau KK, Wong YK, Chan YH, et al. Prognostic implications of surrogate markers of atherosclerosis in low to intermediate risk patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:101.
- [5] Malik S, Budoff MJ, Katz R, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10):2285-2290.
- [6] Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, et al. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus[J]. *Circ Res*, 2011, 108(4):446-457.
- [7] Chambers KT, Leone TC, Sambandam N, et al. Chronic inhibition of pyruvate dehydrogenase in heart triggers an adaptive metabolic response[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13):11155-11162.
- [8] Wei Q, Ren X, Jiang Y, et al. Advanced glycation end products accelerate rat vascular calcification through RAGE/oxidative stress[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13:13.
- [9] Brodeur MR, Bouvet C, Bouchard S, et al. Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85922.
- [10] Selisko B, Potisopon S, Agred R, et al. Molecular basis for nucleotide conservation at the ends of the dengue virus genome[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(9):e1002912.
- [11] Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(5):801-809.
- [12] Young KA, Snell-Bergeon JK, Naik RG, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2):454-458.
- [13] Chang JH, Ro H, Kim S, et al. Study on the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in hemodialysis patients with consideration of seasonal variation in vitamin D levels[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2):563-568.
- [14] Joergensen C, Reinhard H, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1):168-172.
- [15] Ong KL, McClelland RL, Rye KA, et al. The relationship between insulin resistance and vascular calcification in coronary arteries, and the thoracic and abdominal aorta: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2):257-262.
- [16] Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study[J]. *Diabetes*, 2011, 60(1):306-314.
- [17] Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, et al. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in type 1 Diabetes (CACTI) study[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(10):991-996.
- [18] Kim TH, Yu SH, Choi SH, et al. Pericardial fat amount is an independent risk factor of coronary artery stenosis assessed by multidetector-row computed tomography: the Korean Atherosclerosis Study 2[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(5):1028-1034.
- [19] Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1):223-230.
- [20] Weir MR. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. *Am J Manag Care*, 2011, 17(Suppl 15):S396-S402.
- [21] Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2):475-481.
- [22] Zhou S, Fang X, Xin H, et al. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-J κ /Mx2 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68987.
- [23] Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment non-compliance on mortality in people with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(3):219-223.
- [24] Choi YH, Hong YJ, Park IH, et al. Relationship between coronary artery calcium score by multidetector computed tomography and plaque components by virtual histology intravascular ultrasound[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(8):1052-1060.

(收稿日期:2015-05-12)