

· 综 述 ·

胰岛素在2型糖尿病合并冠心病中作用的研究进展

方 慧, 王旭开*

(第三军医大学第三附属医院野战外科研究所心血管内科, 重庆市心血管病研究所, 重庆 400042)

【摘 要】与2型糖尿病相关的冠心病的发病率及死亡率呈上升趋势, 相关研究表明胰岛素自身可能存在双向性作用, 而在2型糖尿病患者中胰岛素对冠状动脉粥样硬化病变的作用仍然存在很大的争议。近年来, 多项大型的观察性研究以及少量的随机对照性研究结果也不尽一致。目前, 胰岛素在2型糖尿病合并冠心病中的作用机制较为流行“双信号通路”假说。进一步研究和阐明胰岛素在2型糖尿病合并冠心病中的作用显得尤为重要。

【关键词】胰岛素; 糖尿病, 2型; 冠状动脉疾病

【中图分类号】 R592; R541.4; R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00080

Role of insulin in coronary artery disease accompanied with type 2 diabetes mellitus: a review

FANG Hui, WANG Xu-Kai*

(Department of Cardiology, Institute of Field Surgery, Third Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing Institute of Cardiology, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Morbidity and mortality of coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are in a rising trend. Some related evidence shows that insulin itself may have a dual role in this situation, and insulin is now still considered as a controversial role in T2DM patients due to its contribution to coronary atherosclerotic lesions. In recent years, results from some major observational studies are not consistent with those of randomized controlled trials. Nowadays, the “dual signal pathway hypothesis” of insulin is more popular in the mechanism of insulin in T2DM accompanied with coronary heart disease. It is of great importance to further elucidate the mechanism of insulin in T2DM with coronary heart disease.

【Key words】 insulin; diabetes mellitus, type 2; coronary heart disease

大型流行病学调查研究^[1,2]发现2型糖尿病(尤其是肥胖者)相关的冠心病发生率和病死率呈上升趋势, 并逐渐成为公众健康问题的焦点。绝大多数学者认为一系列代谢紊乱(如糖代谢、脂代谢紊乱), 肥胖, 高血压, 炎症, 胰岛素抵抗, 代偿性高胰岛素血症等是2型糖尿病患者冠心病发生发展的高危因素, 但其具体机制仍未完全研究清楚。尤其关于胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症自身的致病作用仍存在很大的争议, 本文着重从胰岛素的角度, 将其在2型糖尿病合并冠心病中的作用研究进展作一简短综述。

1 胰岛素在2型糖尿病患者合并冠心病中作用的流行病学资料

1.1 支持胰岛素促冠心病发生发展的流行病学证据

早在1998年, 经典的赫尔辛基研究就发现高胰

岛素血症能增加非糖尿病患者患冠心病风险^[3]。这项研究报道了高胰岛素血症是冠心病的独立危险因素, 冠心病的其他危险因素均与其存在显著相关。这意味着血浆胰岛素可能是这些冠心病危险因素的“罪恶原宗”。但是, 很少有研究在2型糖尿病患者中证明这一点。因为血浆胰岛素在胰岛素敏感性正常时实质上代表的是胰岛素抵抗指标, 而2型糖尿病患者核心致病机制正是胰岛素抵抗的发生, 此时胰岛内分泌功能已经发生障碍, 血浆胰岛素水平再不能反映胰岛素抵抗程度。因此, 在2型糖尿病人群中的研究, 学者们往往观察或者是采用外源性的胰岛素干预的方式进行。来源于瑞典冠状动脉成形术注册中心(Swedish Coronary Angiography And Angioplasty Registry, SCAAR)的大样本回顾性队列研究^[4]将纳入的1万多名2型糖尿病患者按使用的

降糖方案分为4个组(未治疗组、口服降糖药组、胰岛素+口服降糖药组以及仅胰岛素治疗组),以死亡为终点事件,并对其进行了约4.14年的随访。随访资料统计分析显示4个组的病死率分别为19.2%、17.4%、22.9%以及28.1%,以未治疗组为比较基底,胰岛素+口服降糖药组以及仅胰岛素治疗组的死亡风险分别为1.27(95% CI 1.12~1.43)和1.62(95% CI 1.44~1.83),经过多重调整后其死亡风险明显下降,但仍然具有统计学意义,分别为1.22(95% CI 1.06~1.40)和1.17(95% CI 1.03~1.35)。因此,推测胰岛素可能是通过其他危险因素发挥致血管病变作用的。而且,外源性的胰岛素本身可能还具有促心血管病变的作用。但由于上述的研究类型决定了无法排除目前未知的混杂因素的存在,其结果可靠性仍需要证据级别更高的双盲随机对照试验进一步检验。这两项研究都发现高胰岛素血症与其他的传统危险因素具有显著相关性,是否提示高胰岛素血症即根源呢? Reaven^[5]提到全身各个组织(尤其是肝脏、肌肉、脂肪组织、肾脏以及交感神经系统等)对胰岛素作用的敏感性差异性很大,即使在同一器官组织中胰岛素作用的通路对其敏感性也是有差别的。这就不难解释2型糖尿病患者可能存在血糖紊乱、血脂紊乱、尿酸代谢紊乱以及高血压等代谢紊乱综合征。

能反映临床真实世界的DES DE注册研究^[6]的基线资料表明:与非胰岛素依赖性糖尿病组比较,胰岛素依赖性糖尿病组的冠状动脉病变更为广泛。为期约1年的随访资料分析发现:胰岛素依赖糖尿病组的总死亡风险、靶血管再狭窄风险、血栓事件风险更高。该结果在扣除了两组间的异质性基线资料项目后仍然具有统计学意义。该项研究资料来源于98个中心的581例胰岛素依赖性糖尿病以及1078例非胰岛素依赖糖尿病患者,一级终点事件、复合死亡事件包括所有原因所致的死亡,次级终点事件、靶血管再狭窄定义为针对于靶血管再次进行的经皮冠状动脉介入术或冠状动脉旁路移植术等治疗,得出了与赫尔辛基研究一致的结果。提示胰岛素可能的确有促冠状动脉病变的作用。但研究时间仅有1年,有理由期待随访时间更长的分析结果。

1.2 不支持胰岛素促冠状动脉粥样硬化性心脏病发生发展的流行病学证据

关于胰岛素在2型糖尿病患者中对冠状动脉粥样硬化的作用,研究结果不尽相同。Schelbert^[7]采用PET检测心肌的血流情况,却发现胰岛素的输注治疗能够明显改善2型糖尿病患者冠状动脉循环功

能。但心肌血流的改善并不意味着冠状动脉病变好转,其对冠状动脉血管的长期效应值得进一步地观察和研究。

Breen等^[8]指出,近年的研究表明在体内的胰岛素自身具有降低游离脂肪酸、抗血栓、抗炎症以及舒张血管等功能,同时又具有促炎、促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移等促冠状动脉病变作用。胰岛素抵抗选择性损坏了它的保护机制,从而导致各种“胰岛素源”的代谢紊乱。但是在Frye等^[9]的实验设计中两组间除血糖控制水平(主要影响微血管)外其他混杂因素基本匹配,2型糖尿病患者意味着胰岛素抵抗的背景存在,这种情况下胰岛素的保护作用无法完全发挥,而随之产生的各项代谢紊乱在两组间又人为地平衡了。所以,可能会出现阴性结果。例如,专门为2型糖尿病合并冠心病患者选择最优治疗方案的大型随机对照实验BARI 2D研究。该项研究^[9]中Frye等随机纳入了2368例,以死亡事件和心血管事件(心肌梗死和卒中)为终点事件,随访5.3年。结果发现使用胰岛素增敏药物组和使用胰岛素组间的5年生存率和主要心血管事件发生率无显著差异。

紧接着,在BARI 2D中的一项回顾性分析中,Pop-Busui等^[10]发现了非常奇怪的现象——使用胰岛素组的冠状动脉高度狭窄($\geq 70\%$)者数量较未使用组少,而伴随更多的心血管疾病高危因素:炎症因子水平增高、肥胖、血糖控制欠佳以及糖尿病患病时间长等。但必须明白,冠状动脉的狭窄程度不等于斑块的危险性,更不完全代表冠状动脉病变的严重程度,而伴随的炎症等冠心病危险因素才是使斑块容易破裂的罪魁祸首。所以,胰岛素在2型糖尿病患者的背景下引发的各种危险因素有促冠状动脉病变的作用,这才是需要警惕和干预的。遗憾的是目前此类研究很少采用冠状动脉血管内超声来评估冠状动脉病变严重程度,从而进一步证实此说法。

2 胰岛素在2型糖尿病中促冠状动脉粥样硬化病变的机制

2型糖尿病患者冠心病的发生率、死亡率高,胰岛素本身虽然对冠状动脉的作用具有双向性,但在2型糖尿病背景下总体还是表现为促冠状动脉粥样硬化病变的作用。该致病机制目前仍未完全研究清楚,现将目前的研究结果简述其下:Defronzo^[11]指出来源于脂肪组织的细胞因子、游离脂肪酸等通过激活炎症通路,使部分胰岛素受体(IR)和胰岛素受体底物(IRS)的丝、苏氨酸磷酸化,抑制了它们在磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3-K)途

径中的酪氨酸磷酸化,从而发生胰岛素抵抗。此时,代偿性高胰岛素血症作用于完整未受损的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)途径,导致血管平滑肌细胞的异常增殖、迁移以及表型的转化^[12],胶原物质和炎症介质的合成;而介导正常代谢、血管内皮功能、抗炎、抗血栓等的PI3-K途径受损不能完全发挥胰岛素的保护作用(部分保护作用已经在基因敲除动物模型中被证实^[8]);同时产生的炎症介质进一步恶化胰岛素抵抗状态,进而产生恶性循环。继而产生的血糖紊乱、血脂紊乱、高血压、内皮功能障碍、炎症因子、血管平滑肌细胞表型转化等共同促进冠状动脉粥样硬化病变的发生发展。即普遍被接受的“双信号通路”假说。

3 展 望

综上所述,已有的临床研究中,多项大样本临床研究结果不完全一致,需要有更多像BARI 2D的随机对照试验来进一步证实胰岛素在胰岛素抵抗存在的情况下对冠状动脉粥样硬化病变的作用,并制定出针对2型糖尿病患者的防治冠心病最优方案。但须更加注意对混杂因素和各环节的偏倚的严格控制(尤其保持血糖和体质量在胰岛素干预前后的无差异性)。其次,血管内超声在该类课题研究中的应用以便更准确地评估冠状动脉病变性质及程度,显得尤为重要,但遗憾的是在该领域中该项检查手段应用太少。在基础研究方面,“胰岛素双信号通路假说”仅能解释肥胖伴2型糖尿合并冠心病患者,而非肥胖者的致病机制仍待进一步研究探讨。再者,类似人体内的动脉粥样硬化和斑块破裂后血栓形成的动物模型亟待复制,以便研究得出更接近人体内环境的实验结果。此外,探索相关的基因多态性的功能有望打破对胰岛素作用认识的瓶颈。

【参考文献】

[1] Critchley J, Liu J, Zhao D, *et al.* Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999[J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1236-1244.
[2] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, *et al.* Increasing

cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2007, 115(12): 1544-1550.
[3] Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, *et al.* Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study[J]. *Circulation*, 1998, 98(5): 398-404.
[4] Saleh N, Petursson P, Lagerqvist B, *et al.* Long-term mortality in patients with type 2 diabetes undergoing coronary angiography: the impact of glucose-lowering treatment[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2109-2117.
[5] Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1754-1759.
[6] Akin I, Bufo A, Eckardt L, *et al.* Comparison of outcomes in patients with insulin-dependent versus non-insulin dependent diabetes mellitus receiving drug-eluting stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(9): 1201-1207.
[7] Schelbert HR. Coronary circulatory function abnormalities in insulin resistance: insights from positron emission tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(5 Suppl): S3-8.
[8] Breen DM, Giacca A. Effects of insulin on the vasculature[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(3): 321-332.
[9] Frye RL, August P, Brooks MM, *et al.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24): 2503-2515.
[10] Pop-Busui R, Lombardero M, Lavis V, *et al.* Relation of severe coronary artery narrowing to insulin or thiazolidinedione use in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(1): 52-58.
[11] Defronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms[J]. *Atheroscler Suppl*, 2006, 7(4): 11-15.
[12] Wang Y, Zhang B, Bai Y, *et al.* Changes in proteomic features induced by insulin on vascular smooth muscle cells from spontaneous hypertensive rats *in vitro*[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 58(2): 97-106.

(编辑:周宇红)