

军医进修学院解放军总医院

硕士学位论文

社区不同糖代谢状态人群自然转归及死亡危险因素研究

姓名：曲建昌

申请学位级别：硕士

专业：内分泌与代谢病学

指导教师：窦京涛

20110526

社区不同糖代谢状态人群自然转归及死亡危险因素研究

中文摘要

目的：分析社区不同糖代谢状态人群的自然转归及死亡危险因素。方法：以2004年北京石景山古城社区进行流行病学调查的中老年人群为研究对象，对未诊断为2型糖尿病（T2DM）人群行75g OGTT试验，未达到T2DM诊断标准人员，按照2003年ADA诊断标准定义糖代谢状态NGT、IFG1、IFG2、IGT、IFG/IGT，此部分人群分别于2008年4月至6月、2010年4月至6月进行随访，比较各人群经2次随访后主要代谢指标的变化趋势，分析不同糖代谢状态组转归的情况，及影响NGT与IGR转归的相关因素。对不同糖代谢状态人群的死亡危险因素进行分析。结果：全部非糖尿病（DM）人群的DM年转化率为1.9%，NGT人群进展到DM的年转化率为1.01%；IGR人群DM年转化率为3.76%；各组间DM年转化率比较：IFG/IGT(6.14%)>IFG2(4.17%)>IGT(2.93%)>IFG1(2.86%)>NGT(1.01%)。将NGT进展到DM的相对风险设定为1，IFG1、IFG2、IGT、IFG/IGT组进展到DM的风险分别增加了1.8倍、3.10倍、1.88倍、5.04倍。在对基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、FPG、2HPG、TC、TG、UA、HDL-C等因素进行调整后，腰围、FPG、2HPG和尿酸为NGT转归为IGR或DM的主要危险因素。其中，腰围的OR值为1.035（95%CI: 1.008-1.062）；FPG的OR值为9.684（95%CI: 4.365-21.485）；2HPG的OR值为1.662（95%CI: 1.343-2.057）；尿酸的OR值为1.003（95%CI: 1.000-1.006）。IGR向T2DM转归的危险因素是腰围、FPG和2HPG，其中腰围的OR=1.039（95%CI为: 1.009-1.070）；FPG的OR=2.500（95%CI为: 1.381-4.524）；2HPG的OR=1.368（95%CI为: 1.123-1.667）。随访期间共死亡131人，死亡率为5.9%，因心血管疾病死亡40人，占总死亡人数的30.54%；因脑血管事件死亡11人，占8.40%；因恶性肿瘤死亡43人，占总死亡人数的32.82%；因尿毒症死亡37人，占28.24%。年龄、吸烟状况和血肌酐水平是基线人群死亡的危险因素，同时也是非糖尿病人群的死亡危险因素；年龄、血肌酐水平和空腹血糖是已患糖尿病人群死亡的危险因素。结论：FPG和2HPG均是预测NGT和IGR人群糖代谢恶化的高危因素，且随着时间延长，2HPG的预测作用逐渐增强。社区人群中吸烟状态及肾功能恶化是死亡的危险因素。

关键词：糖调节受损；自然转归；心脑血管事件；危险因素

Research on Natural Sequelae of Different glycometabolism Statuses Groups and Risk factors of death

Abstract

Purpose: To analyze natural sequelae of people with different glycometabolism status and risk factors of death. **Method:** The middle and old aged groups were engaged in the epidemiology research conducted in 2004 in Shijing Mountain area in Beijing as research object. 75g OGTT experiment was conducted on groups not diagnosed as type 2 diabetes. For people who didn't reach the the diagnostic criteria of diabetes, glycometabolism status were defined as NGT, IFGI, IFG2, IGT and IFG / IGT in accordance with the ADA standard of diagnosis in 2003. These group of people were followed up from April to June in 2008 and April to June in 2010. The changing trends of the major metabolic indexes after the two visits, the sequelae of groups with different glycometabolism status, and factors affecting NGT and IGR sequelae were all compared. Risk factors of death were analyzed according to different glucose level. Targeting diabetic patients under observation, analysis was also conducted on course of disease, reason of death and whether the heart and cerebrovascular events were related. Moreover, natural transformation rate, cause of death and cardiovascular and cerebrovascular occurrence of groups with different glycometabolism statuses were counted. **Results:** The yearly transformation rate of DM for all non-diabetic groups was 1.9%, and that of the NGT group when developed into DM was 1.01%; the yearly transformation rate of the IGR group was 3.76%. The order of transformation rate between groups, from high to low was: IFG / IGT(6.14%)>IFG2(4.17%)>IGT(2.93%)>IFGI(2.86%)>NGT(1.01%). Take the relative risk of NGT developing into DM as 1, the risk of groups IFGI, IFG2, IGT and IFG / IGT rises by 1.8, 3.10, 1.88 and 5.04 times, respectively. After adjusted baseline age, waistline, WHR, BMI, SBP, DBP, FPG, 2hPG, TC, TG, UA and HDL-C, it was showed that waistline, FPG, 2HPG and UA were the mainly risk factors for NGT to transform into IGR or DM. For waistline, OR=1.035 (95% CI: 1.008-1.062); FPG OR=9.684 (95% CI: 4.365-21.485); 2HPG OR=1.663 (95% CI: 1.343-2.057); UA OR=1.003 (95%CI: 1.000-1.006). The risk factors for IGR to transform into T2DM are waistline, FPG and 2HPG, with waistline

OR=1.039 (95% CI is: 1.009-1.070); FPG OR=2.500 (95% CI is: 1.381-4.524); 2HPG OR=1.368 (95% CI is: 1.123-1.667). During the visits, a total of 131 people died, including 40 died of heart disease, taking up 30.54% of the number of deaths; 11 died of cerebrovascular disease, taking up 8.40%; 43 died of cancer, taking up 32.82%; 37 died of other reasons, taking up 28.24% of the total. Age, smoking and serum creatinine level are risk factors of both all groups and all non-diabetic groups. Age, smoking and FPG are risk factors of diabetic group. **Conclusion:** FPG and 2HPG are both factors predicting worsening of glycometabolism in NGT and IGR groups. The predicting ability of 2HPG grows as time goes. Smoking status and renal function are risk factors of death in community.

Key words: IGR; natural sequelae; cardiovascular and cerebrovascular events; risk factors

英文缩略语表

缩略词	英文全称	中文全称
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会
BMI	body mass index	体重指数
CVD	cardiovascular disease	心血管疾病
SBP	systolic blood pressure	收缩压
DBP	diastolic blood pressure	舒张压
DM	diabetes mellitus	糖尿病
FPG	fasting plasma glucose	空腹血糖
PPG	postprandial plasma glucose	餐后血糖
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
TC	total cholesterol	总胆固醇
TG	triglyceride	甘油三酯
IFG	impaired fasting glucose	空腹血糖受损
IGR	impaired glucose regulation	糖调节受损
IGT	impaired glucose tolerance	糖耐量低减
INS	Insulin	胰岛素
IR	insulin resistance	胰岛素抵抗
NGT	normal glucose tolerance	正常糖耐量
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
WHO	World Healthy Organization	世界卫生组织
UA	uric acid	尿酸

前 言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢疾病群, 高血糖是由胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素作用缺陷引起, 除碳水化合物外, 尚有脂肪、蛋白质代谢异常, 久病可引起多系统损害, 引起眼、肾、神经、心脏、血管等组织的慢性进行性改变, 导致器官功能缺陷及衰竭^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T₂DM)主要为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)伴随相对胰岛素分泌不足, 或胰岛素分泌缺陷伴有或不伴有胰岛素抵抗^[2], 占糖尿病的90%-95%^[3], 此类患者常存在代谢异常聚集的现象^[4]。

近年来DM患病率呈现出世界性的上升趋势, 已成为全球性重大公共卫生问题。预计到2025年, 全球DM的患病率将接近成年人群的7%左右^[5]。我国从20世纪80年代至20世纪末进行的全国性糖尿病流行病学研究也显示DM患病率呈快速上升趋势^[6-8], 1994年19省市25万人调查糖尿病患病率为2.51%, 1996年11省市调查糖尿病患病率为3.21%, 2007、2008年中国最新糖尿病流行病学调查^[9]结果表明, 在年龄≥20岁的中国人群中, 糖尿病和糖尿病前期的患病率分别为9.7%和15.5%, 以此推算目前中国有9240万成年人患糖尿病, 1.482亿成年人处于糖尿病前期。这项由中华医学会糖尿病学分会进行的全国性研究, 在国内外都产生了极大影响。

糖尿病在诊断前都需要经过“糖尿病前期状态”(prediabetic state), 糖尿病前期存在3种形式: 空腹血糖受损(impaired fasting glucose IFG)、糖耐量异常(impaired glucose tolerance IGT)、两者联合共存状态(IFG / IGT)。糖尿病前期易合并肥胖、高血压、高血脂等其他疾病, 使得冠状动脉、颈动脉以及外周动脉出现粥样硬化表现, 从而使心血管事件的发生率显著增加。

目前国内外已有数个针对糖尿病前期进行的临床研究, 代表性的有中国大庆研究, 芬兰糖尿病预防研究, 澳大利亚糖尿病、肥胖和生活方式研究, STOP-NDDM研究, DREAM研究等。大庆研究的意义毋庸置疑, 但是该研究所入组人群为特定群体, 并不能反应社区居民糖尿病前期的情况, 国内相关研究亦偏少, 本研究通过对北京一普通社区居民的随访, 分析糖尿病前期转归情况, 以及死亡相关危险因素, 为社区糖尿病的有效防治、降低居民的病死率、延长寿命, 提供流行病学数据支持。

方 法

一、研究对象

2004年6月至8月参加北京市石景山区中老年流行病学调查者2223例,已知患T2DM 440例,在无DM病史的1783例中,同意接受并完成75g OGTT试验的共1686例,按照2003年美国糖尿病学会(ADA)糖代谢诊断标准,其中的1497例诊断为NGT和IGR(IFG, IGT, IFG/IGT),该人群作为糖尿病转归的基线研究人群,另外189例诊断为2型糖尿病。分别于2008年4月至6月及2010年4月至6月进行随访。2次随访情况如下:2008年共参与随访1448例(随访率65.13%),2010年共参与随访1291例(随访率58.10%);2004年入选时已知患糖尿病440人中,2008年该人群参与随访269人(随访率61.13%),2010年该人群参与随访229人(随访率52.04%);基线研究人群2008年参与随访1018例(随访率68.00%),选取981例资料完整的受访者行75g OGTT试验;2010年参与随访的921例(随访率61.52%),选取838例资料完整的受访者行75g OGTT试验。

二、研究方法

1. 签署知情同意书。

2. 问卷调查

使用统一设计的流行病学调查表,由培训合格的调查人员填写,内容包括一般情况(姓名、年龄、出生日期、职业、文化水平、婚姻状况和经济收入)、行为习惯(吸烟、饮酒、通过询问获得近3月内各种食物的食用频率)、家族史(糖尿病家族史、肾脏病家族史)、巨大胎儿分娩史(限女性)、体力锻炼情况及强度、疾病史及用药史等。

3. 体格检查

3.1 身高、体重、腰围、臀围的测量

由专人测量身高、腰围、臀围和体重(分别精确到0.5cm及0.5kg),在测量时,受试者应当空腹、脱鞋、只穿轻薄的衣服。测量身高的量尺与地面垂直固定,受检者直立、两脚后跟并拢靠近量尺,并将两肩及臀部贴近量尺。腰围的测量方法是让受试者直立,两脚分开30-40厘米,用软尺放在右侧腋中线肋骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点(通常是腰部的天然最窄部位),沿水平方向围绕腹部一周,紧贴而不压迫皮肤,在正常呼气末测量腰围的长度。臀围是测量臀部的最大周径。

计算体重指数(BMI)作为全身肥胖指标,以腰围、腰臀比(WHR)作为腹型肥胖指标。

3.2 血压的测量

收缩压(SBP)与舒张压(DBP)按照 JNCVII 推荐的标准方法坐位休息 10 分钟后用汞柱血压计测量右臂肱动脉血压,间隔 2 分钟连测 3 次取平均值。

4. 检测标本的收集及实验室检测

4.1 标本收集及检测项目

受检者留取过夜晨尿,由专人收集尿液标本,分别测定尿白蛋白及尿肌酐水平,计算尿白蛋白/肌酐比值。清晨空腹状态下采静脉血,测定空腹血糖(FPG)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)及肝、肾功能等生化指标。

4.2 OGTT 试验标准

既往无糖尿病史者行 75g OGTT,OGTT 试验前 3 天每天进食碳水化合物量不少于 200g,试验前禁食 10 h 以上,试验前 8h 禁止吸烟、饮酒及咖啡,可以少量饮水,试验过程中避免精神紧张、剧烈活动等应激情况。口服 75g 葡萄糖前空腹、糖负荷后 120min 抽取静脉血,测定相应时点血糖。

4.3 实验室检测方法

血糖标本收集采用草酸钾/氟化钠抗凝试管,采用己糖激酶法进行测定,批内变异系数 $<2.5\%$,批间变异系数 $<3.5\%$;血脂、尿酸、肝肾功能测定采用氧化酶联比色法,由专人用日立 7600 自动生化检测仪测定,批内变异系数 $<1.5\%$,批间变异系数 $<3\%$ 。

三、研究对象分组

按照 ADA 指南^[3]确定糖代谢异常,将研究人群分为 NGT 组、IGR 组、DM 组,IGR 组再分为 3 个亚组:空腹血糖受损(IFG)组、糖耐量异常(IGT)组和 IFG/IGT 组,其中 IFG 组又分为 IFG1 组、IFG2 组,具体界值定义如下:

NGT FPG $<5.6\text{mmol/L}$, 2hPBG $<7.8\text{mmol/L}$ 。

IGR

IFG1 $5.6\text{mmol/L} \leq \text{FPG} < 6.1\text{mmol/L}$, 2hPBG $< 7.8\text{mmol/L}$ 。

IFG2 $6.1\text{mmol/L} \leq \text{FPG} < 7.0\text{mmol/L}$, 2hPBG $< 7.8\text{mmol/L}$ 。

IGT FPG $< 5.6\text{mmol/L}$, $7.8\text{mmol/L} \leq 2\text{hPBG} < 11.1\text{mmol/L}$ 。

IFG/IGT $5.6\text{mmol/L} \leq \text{FPG} < 7.0\text{mmol/L}$,
 $7.8\text{mmol/L} \leq 2\text{hPBG} < 11.1\text{mmol/L}$

DM $\text{FPG} \geq 7.0\text{mmol/L}$ 和(或) $2\text{hPBG} \geq 11.1\text{mmol/L}$ 。

四、代谢异常评估标准

4.1 高血压的诊断

参照我国 2004 年修订的《中国高血压防治指南(实用本)》^[11]、美国国家卫生研究院国立心脏、肺和血液研究所于 2003 年 5 月 14 日发布的国家高血压预防、诊断、评价与治疗联合委员会 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) 第 7 次报告 (JNC-7) 的标准^[13]: 收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq 140\text{mmHg}$ 和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90\text{mmHg}$ 、以及以往被医疗卫生机构应用该标准诊断为高血压或已接受降压药物治疗者的患者均诊断为高血压。

4.2 血脂紊乱的标准

以 2007 年中国成人血脂异常指南^[12]确定血脂紊乱, 其中包括高胆固醇血症、单纯高甘油三酯血症、高甘油三酯伴低高密度脂蛋白血症以及混合型, 具体界定为总胆固醇 $\geq 5.72\text{mmol/L}$, 甘油三酯 $\geq 1.70\text{mmol/L}$, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) $\geq 3.64\text{mmol/L}$, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) $< 0.91\text{mmol/L}$ 。

4.3 死亡及死亡原因的确定

死亡原因由死亡证明、病史、亲属报告的主要症状、医院死亡记录来确定死亡原因(卒中、心脏病或其他 CVD、癌症、损伤、糖尿病、尿毒症及其他)。对于因动迁随访期间未到现场者, 通过居委会或家属联系方式确定其是否为生存状态。

六、统计学方法

数据由专人负责录入 Epidata 软件, 并进行逻辑差错和一致性检查。采用 SAS2.0 统计软件分析, 检验各组变量正态分布情况, 非正态分布的资料均取自然对数正态化后进行统计分析。两组间差异用 t 检验, 多组间差异分析采用方差分析, 率的比较采用 X² 卡方检验, 影响转归的多因素分析应用多元 logistic 逐步回归。以 $P < 0.05$ 为统计学显著水平。

结 果

一、研究人群基线一般特征及代谢指标比较

表 1 基线研究人群一般特征及代谢指标比较

项目	男性	女性	总体	统计量值	P 值
人数	695	802	1497		
年龄	61.26±8.98	56.74±9.38**	58.84±9.46	6.90276	<.0001
BMI (kg/m ²)	25.29±3.03	25.14±3.65	25.21±3.38	1.25803	0.20838
腰围	89.09±8.55	82.60±9.74**	85.61±9.75	10.49	0.0001
WHR	0.91±0.06	0.85±0.07**	0.88±0.07	12.9714	<.0001
FPG 空腹血糖	5.25±0.48	5.24±0.47	5.24±0.47	0.22403	0.82273
2HPG(餐后 2 小时血糖)	6.58±1.79	6.79±1.62	6.69±1.70	-1.76383	0.077761
TG(甘油三酯)	1.94±1.66	1.81±1.11	1.87±1.40	-0.45588	0.64848
TC(总胆固醇)	5.07±0.93	5.38±1.06 **	5.24±1.01	-4.50146	.000006749
HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)	1.34±0.33	1.51±0.36**	1.43±0.36	-7.35783	<.0001
SBP 收缩压	128.63±18.29	125.37±18.84*	126.89±18.64	2.55657	0.010571
DBP 舒张压	80.28±10.58	76.99±9.84**	78.52±10.32	4.40420	.000010618
UA 尿酸	338.63±75.57	266.77±68.17**	300.15±80.13	14.1222	<.0001

注：与男性相比*P<0.05. **P<0.01

从表 1 可以看出,男性年龄(61.26±8.98 岁)明显高于女性(56.74±9.38 岁),差异有显著性意义(p<0.001);两者间反映全身性肥胖指标的 BMI 无显著性差异,男性腰围、腰臀比值均明显大于女性(p<0.001);男性 FPG、2HPG 与女性差异无明显统计学意义;女性 TC、HDL-C 高于男性(p<0.001),男性 SBP、DBP、UA 高于女性,差异具有显著性意义(P<0.01),TG 水平在男女之间无显著统计学差异。

二、基线人群不同糖代谢组间临床特征及代谢指标比较(表 2)

如表 2 所示,糖代谢状态越差,年龄相对越大,TC、TG、SBP 等指标逐渐偏高;随着 FPG 的升高多伴有 HDL-C、血压的升高;2HPG 的升高往往伴有 TC、TG 的升高,同时伴有肥胖的出现,可见 FPG、2HPG 与多种代谢指标均有相关性。

表 2 不同糖代谢组基线时临床特征及代谢指标比较

项目	NGT 组	IGR				统计量 值	P 值
		IFG1	IFG2	IGT	IFG/IGT		
人数 (男/女)	418/516	81/53	13/18	126/133	72/67	13.3837	0.0095
年龄	58.02±10.06 (n=933)	60.99±9.23*	60.39±10.60	62.52±9.80*	61.50±9.97*	51.7383	<.0001
BMI(kg/m2)	24.87±3.31 (n=931)	25.31±3.25	25.96±4.72	25.53±3.55* (n=258)	26.55±3.28*	40.9620	<.0001
腰围	84.41±9.71 (n=932)	88.01±9.38*	87.03±12.56	87.55±9.73* (n=258)	90.78±9.40*	69.5134	<.0001
WHR	0.87±0.07 (n=930)	0.90±0.06*	0.89±0.08	0.90±0.07* (n=258)	0.92±0.06*▲	74.3074	<.0001
FPG 空腹血糖	5.03±0.31	5.80±0.14*	6.37±0.28**	5.17±0.30**▲	5.94±0.30**▲	759.0901	<.0001
2HPG(餐后 2 小时血糖)	5.84±1.10	6.39±1.01*	6.37±1.15*	8.88±0.84**▲	9.19±0.90**▲	897.2626	<.0001
TG(甘油三酯)	1.71±1.35	1.95±1.93	1.65±0.66	2.29±1.92*▲	2.20±1.22	65.8942	<.0001
TC(总胆固醇)	5.17±1.02	5.27±1.08	5.21±1.01	5.49±1.07*	5.42±1.06*	28.4675	0.0004
HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)	1.44±0.35	1.42±0.38	1.45±0.44	1.40±0.35	1.39±0.37	7.4900	0.1122
SBP 收缩压	124.56±18.91	129.10±19.09*	133.84±22.66*	132.19±19.51*	131.98±21.16*	44.7152	<.0001
DBP 舒张压	77.37±10.33	77.14±9.28	84.61±11.74	79.29±10.58	79.99±11.39	24.4345	<.0001
UA 尿酸	291.60±82.62	316.81±69.94*	296.35±96.24*	314.19±72.88*	315.34±74.80*	26.6429	<.0001

注：与 NGT 组相比*P<0.05；与 IFG1 组相比■P<0.05；与 IFG2 组相比▲P<0.05；与 IGT 组相比◆P<0.05；

三、不同糖代谢指标随访变化趋势

如表 3 所示，随时间延长，BMI 不具有统计学差异；FPG、TC 呈现逐渐升高趋势，HDL-C 逐渐下降与基线特征基本相符；腰围、WHR、2HPG、TG、UA 等指标在 2008 年时水平略低。

四、NGT 和 IGR 人群的转归情况比较

1、2008 年转归情况统计：

采用 Fisher 精确检验，得：P<0.001，说明基线的 5 组人群在 6 年后糖代谢状态的构成上存在差异，即基线状态不同，其转归也不同。

(1) NGT、IGR 进展到 DM 的年转化率比较

整体非糖尿病人群的 DM 年转化率为 1.96%，NGT 人群进展到 IGR 的年转化率为 5.12%，进展到 DM 的年转化率为 1.16%。IGR 人群 DM 年转化率为 3.49%，各组

表 3 随访人群不同时间点临床特征及代谢指标比较

	2004 年	2008 年	2010 年	统计量值	P 值
人数比 (男/女)	710/787	459/522	415/506	0.4792	0.7869
BMI (kg/m2)	25.20±3.42	24.80±3.37	25.01±3.12	2.1235	0.0680
腰围	85.92±9.9	84.99±9.35*	87.53±9.90*▲	30.6534	<.0001
WHR	0.89±0.07	0.88±0.11	0.89±0.07▲	13.6617	0.0011
FPG 空腹血糖	5.24±0.46	5.30±0.67*	5.36±0.81 *▲	7.1016	0.0287
2HPG(餐后 2 小时血糖)	6.73±1.72	6.54±2.09 *	6.94±2.58*▲	20.2313	<.0001
TG(甘油三酯)	1.88±1.52	1.46±0.95*	1.56±1.14 *	97.3733	<.0001
TC(总胆固醇)	5.26±1.04	5.32±0.92	5.45±1.01	5.0943	0.0306
HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)	1.42±0.36	1.39±0.38	1.34±0.32*	30.4263	<.0001
SBP 收缩压	127.17±19.61	137.03±17.76*	134.24±16.96*▲	202.8317	<.0001
DBP 舒张压	78.08±10.50	81.61±10.06*	79.53±10.35*▲	75.2211	<.0001
UA 尿酸	300.15±80.13	268.32±85.51*▲	321.40±82.50*▲	21.0537	<.0001

与 2004 年组相比*P<0.05; 与 2008 年组相比▲P<0.05

表 4 不同糖代谢状态组不同随访时间点转归情况比较

分 组	2008					2010				
	(n, %)					(n, %)				
非 IFG	NGT	IFG	IGT	IGT+IFG	DM	NGT	IFG	IGT	IGT+IFG	DM
	512	43	38	21	30	443	54	49	23	37
	(79.5)	(6.6)	(5.9)	(3.3)	(4.6)	(73.1)	(8.9)	(8.1)	(3.8)	(6.1)
	39	26	5	11	13	30	23	6	14	17
	(41.5)	(27.6)	(5.3)	(11.7)	(13.8)	(33.3)	(25.5)	(6.7)	(15.5)	(18.9)
+IFG	75	17	36	18	16	51	15	35	21	26
	(46.3)	(10.5)	(22.2)	(11.1)	(9.9)	(34.5)	(10.1)	(23.6)	(14.2)	(17.6)
	12	18	13	20	18	8	14	9	17	28
	(14.8)	(22.2)	(16.0)	(24.7)	(22.2)	(10.5)	(18.4)	(11.8)	(22.4)	(36.8)

P<0.001

间进展到 DM 的年转化率比较, IFG/IGT(5.55%) > IFG2(5.0%) > IFG1(3.04%) >

IGT(2.75%) > NGT(1.16%)。

(2) 981 例转归为 T2DM 77 例，累积发病率为 7.85%。其中 NGT 组转归为 T2DM 30 例，累积发病率 4.66%；IFG1 组转归为 T2DM 9 例，累积发病率为 12.16%；IFG2 组转归为 T2DM 4 例，累积发病率为 20.0%；IGT 组转归为 T2DM 16 例，累积发病率为 11.0%；IFG / IGT 组转归为 T2DM 19 例，累积发病率为 22.2%。IFG2 及 IFG / IGT 组的 T2DM 累积发病率均明显高于 IFG1 或 IGT 组 ($P<0.001$)

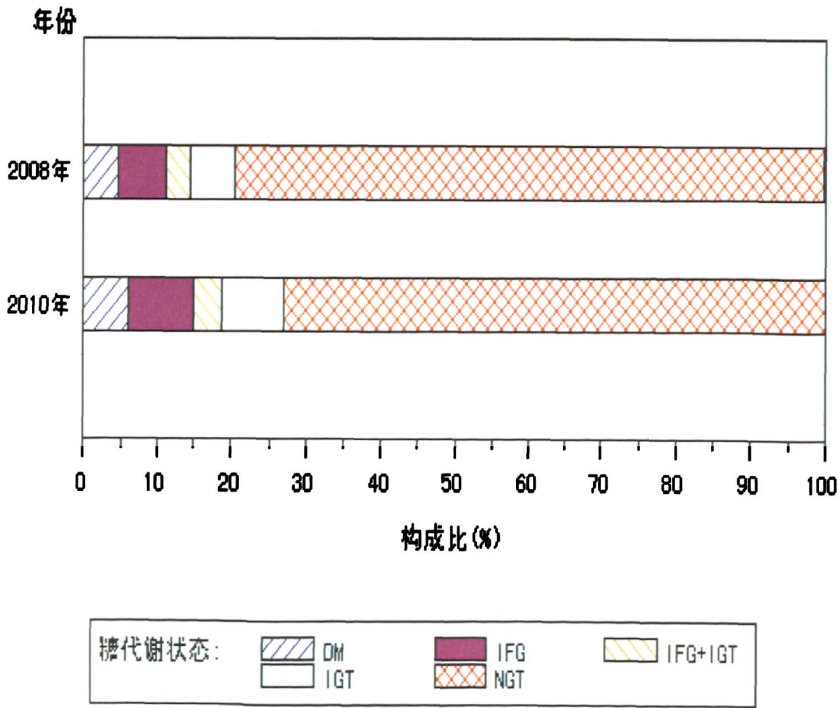
2、2010 年转归情况统计：

采用 Fisher 精确检验，得： $P<0.001$ ，说明基线的 5 组人群在 6 年后糖代谢状态的构成上存在差异，即基线状态不同，其转归也不同。

(1) NGT、IGR 进展到 DM 的年转化率比较

整体非糖尿病人群的 DM 年转化率为 1.9%，NGT 人群进展到 IGR 的年转化率为 3.47%，进展到 DM 的年转化率为 1.01%。IGR 人群 DM 年转化率为 3.76%，各组间进展到 DM 的年转化率比较，IFG/IGT(6.14%) > IFG2(4.17%) > IGT(2.93%) > IFG1(2.86%) > NGT(1.01%)。

图 1 NGT 组在 2008 年和 2010 年随访时糖代谢状态的构成变化



(2) 921 例转归为 DM 105 例，累积发病率为 11.4%。其中 NGT 组转归为 DM

37 例，累积发病率 6.10%；IFG1 组转归为 DM 12 例，累积发病率为 17.14%；IFG2 组转归为 DM 5 例，累积发病率为 25.0%；IGT 组转归 DM 26 例，累积发病率为 17.57%；IFG/IGT 组转归为 DM 28 例，累积发病率为 36.84%。IFG2 及 IFG/IGT 的 DM 累积发病率均明显高于 IFG1 或 IGT 组。

2008 年随访与 2010 年随访，总体趋势基本相同，糖尿病患者 在随访人群中所占的比例逐渐升高。不同之处在于随着随访时间的进一步延长，IGT 组及 IFG/IGT 组年转化率升高，提示 2HPG 对于预测糖尿病的发生作用在增强，可见 2HPG 同样应受到足够的重视 。

图 2 IFG 组在 2008 年和 2010 年随访时糖代谢状态的构成变化

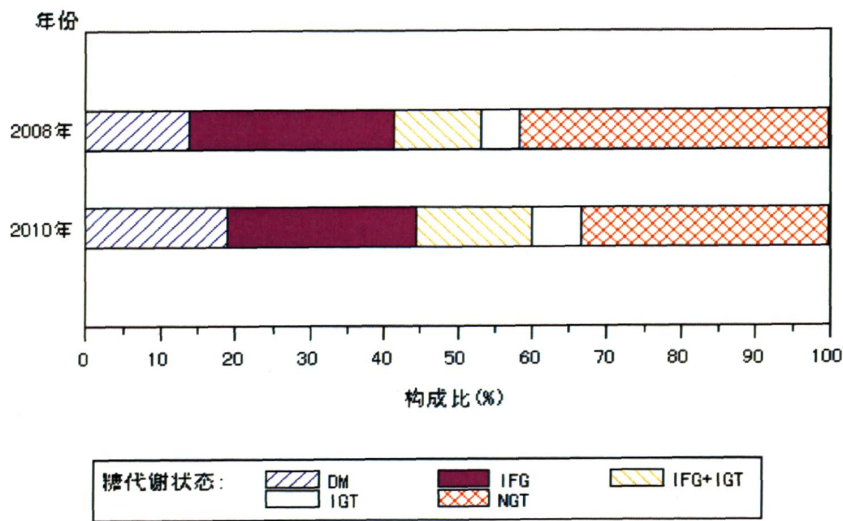


图 3 IGT 组在 2008 年和 2010 年随访时糖代谢状态的构成变化

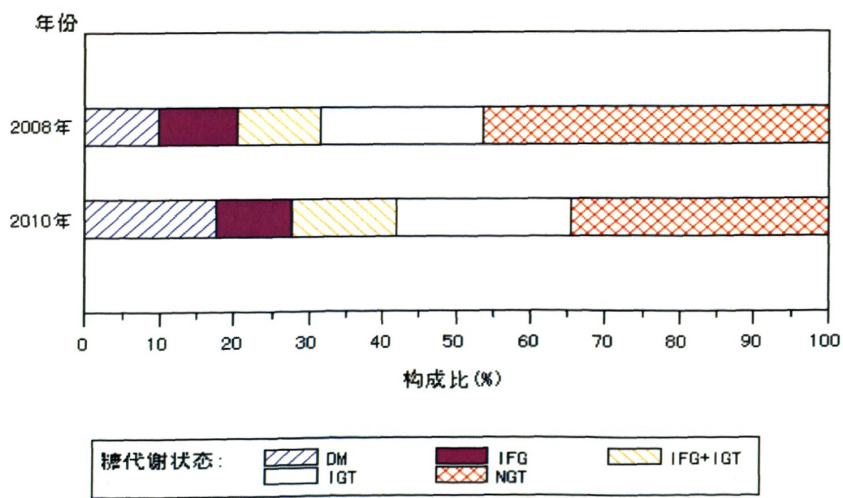
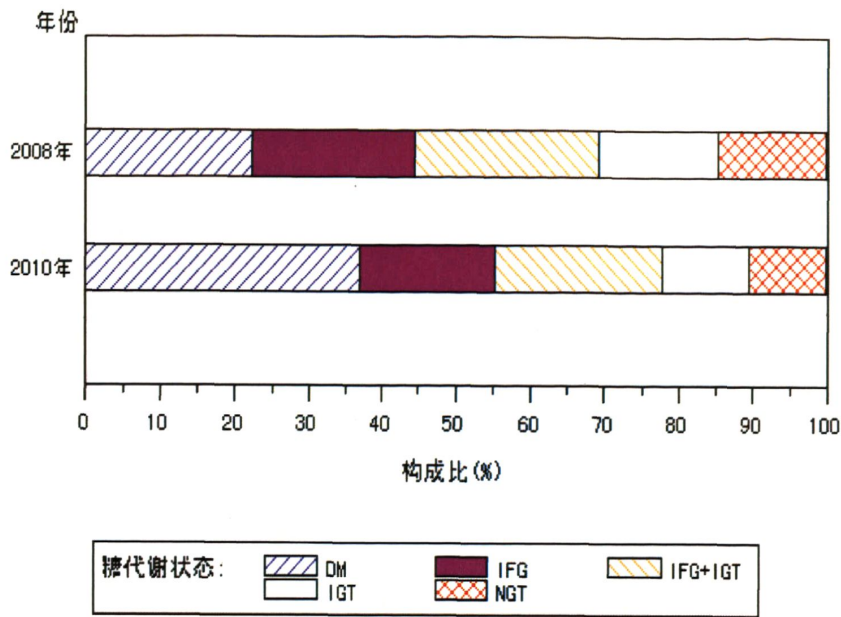


图 4 IFG+IGT 组在 2008 年和 2010 年随访时糖代谢状态的构成变化



从上述四图中看出各糖代谢状态组中，糖尿病所占比例均有增加，其中 IGT 组及 IFG +IGT 组更为明显。

五、 不同糖代谢状态组不同年份随访发生 DM 的相对危险比较

1. 不同糖代谢状态组发生 DM 的相对危险比较

表 5 不同糖代谢状态组不同年份随访发生 DM 的相对危险

糖代谢状态	2008		2010	
	DM 转化率	RR	DM 转化率	RR
NGT	4. 66	1	6. 1	1
IFG1	12. 16	2. 60 (0. 95-4. 42)	17. 14	2. 80 (1. 631-5. 521)
IFG2	20. 00	4. 29 (3. 01-7. 17)	25	4. 10(2. 0145-10. 7527)
IGT	11. 00	2. 36 (1. 25-5. 09)	17. 57	2. 88 (1. 9627-5. 3079)
IFG/IGT	22. 2.	4. 72 (2. 79-9. 08)	36. 84	6. 04 (4. 3290-10. 8696)

通过不同年份随访发生 DM 的危险度看，同样可以得出随着时间的延长 IGT、IFG/IGT 人群进展为 DM 的相对危险度明显升高。

2. 不同糖代谢状态组随访 4 年后发生 DM 的相对危险

将 NGT 进展到 DM 的相对风险设定为 1，随访 4 年后，IFG1、IFG2、IGT、IFG / IGT 组进展到 DM 的风险分别增加了 1. 60 倍、3. 29 倍、1. 36 倍、3. 72 倍。

3. 不同糖代谢状态组随访 6 年后发生 DM 的相对危险

将 NGT 进展到 DM 的相对风险设定为 1，随访 6 年后，IFG1、IFG2、IGT、IFG

/ IGT 组进展到 DM 的风险分别增加了 1.8 倍、3.10 倍、1.88 倍、5.05 倍。

六、NGT、IGR 转归的危险因素分析（2010 年随访数据）

以 NGT 是否转归为 IGR 或 T2DM 为因变量，以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、UA、HDL-C 为协变量进入方程，进行 logistic 回归分析。

结果显示：腰围、FPG、2HPG 和尿酸是 NGT 向 IGR 或 T2DM 转归的危险因素。其中，腰围的 $OR=1.035$ (95%CI: 1.008-1.062)；FPG 的 $OR=9.684$ (95% CI: 4.365-21.485)；2HPG 的 $OR=1.662$ (95% CI: 1.343-2.057)；尿酸的 $OR=1.003$ (95% CI: 1.000-1.006)。

腰围、FPG 和 2HPG 则是 IGR 向 T2DM 转归的危险因素，其中，腰围的 $OR=1.039$ (95% CI: 1.009-1.070)；FPG 的 $OR=2.500$ (95% CI: 1.381-4.524)；2HPG 的 $OR=1.368$ (95% CI: 1.123-1.667)。

由此可见，FPG、2HPG、腰围异常均是糖代谢状态恶化的危险因素，需要给予足够重视。

七、随访人群死亡影响因素分析

1、入组人群共 2223 人，有随访资料能确认目前状况的共 2219 人，6 年期间随访共死亡 131 人，其中因心血管疾病死亡 40 人，占总死亡人数的 30.54%；因脑血管事件死亡 11 人，占 8.40%；因恶性肿瘤死亡 43 人，占总死亡人数的 32.82%；因尿毒症死亡 10 人，占 7.63%；其他原因死亡 19 人，占总死亡人数的 14.50%，死因不明者 8 人，占 6.11%。死亡人群中患有糖尿病的共有 60 例，其中因心血管疾病死亡 20 例，占 33.33%；恶性肿瘤死亡 21 例，占 35.00%；脑血管疾病死亡 4 例，占 6.67%；其他原因死亡 15 例，占 25.00%。

2、所有人群死亡分析数据（基线数据）

以是否死亡为因变量，以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、空腹血糖、2 小时血糖、TG、TC、UA、HDL-C、BUN、CR 为协变量，对危险因素进行 logistic 回归分析，得出年龄、吸烟状况和血肌酐水平是 2004 年全人群死亡的危险因素，对应的 OR 值及其 95% 置信区间分别为：1.113 (1.076-1.151)、2.855 (1.592-5.121)、2.080 (1.058-4.091)、1.019 (1.006-1.032)。其中，2.855 是吸烟者相对于不吸烟者死亡风险的 OR 值，2.080 是戒烟者相对于不吸烟者死亡风险的 OR 值。

年龄、血肌酐两个变量取值越高，死亡风险就越大。吸烟者相对于不吸烟者的死亡风险具有统计学意义 ($P=0.0127$)，说明吸烟者的死亡风险高于不吸烟者；而戒烟者的死亡风险虽然略高于不吸烟者，但二者并无统计学差异 ($P=0.5064$)。

表 6 所有入选人群死亡影响因素分析

项目	存活组	死亡组	统计量值	P 值
年龄	60.01±9.93	70.07±6.67	11.3211	<.0001
性别(男/女)	994/1094	91/40	23.5737	<.0001
吸烟(无/有/戒)	1380/475/233	58/42/31	29.8439	<.0001
饮酒(无/有)	1684/403	107/24	0.0776	0.7805
BMI	25.34±3.39	25.22±3.71	-0.42766	0.66890
WHR	0.89±0.08	0.94±0.07	6.58967	<.0001
血肌酐	73.34±18.14	89.95±55.72	5.64832	<.0001
BUN 尿素	5.40±1.48	6.32±2.17	5.20412	<.0001
TG	2.07±1.77	1.82±1.09	-1.28629	0.19834
TC	5.31±1.06	5.16±1.28	-2.33296	0.019650
HDL-C	1.40±0.35	1.35±0.39	-2.07466	0.038018
UA	298.48±79.44	307.88±89.58	0.81493	0.41511
SBP	128.82±19.58	136.37±20.83	4.13949	.000034808
DBP	78.37±10.72	77.56±11.38	-0.30822	0.75791
空腹血糖	6.07±2.14	7.20±3.29	4.10260	.000040854
2 小时血糖	7.56±3.26	7.99±3.10	1.43361	0.15168

备注：性别、吸烟和饮酒项目中，采用 χ^2 检验。其他项目中，均不满足 t 检验应用条件，均采用 wilcoxon 秩和检验。

3、2004 年非糖尿病人群死亡分析（基线数据）

以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、空腹血糖、2 小时血糖、TG、TC、UA、HDL-C、BUN、CR 为协变量，对危险因素进行 Logistic 回归分析，得出年龄、吸烟状况和血肌酐水平是 2004 年非糖尿病人群死亡的危险因素，对应的 OR 值及其 95%置信区间分别为：1.121 (1.081-1.163)、3.450 (1.818-6.547)、2.566 (1.237-5.323)、1.018 (1.004-1.032)。其中，3.450 是吸烟者相对于不吸烟者死亡风险的 OR 值，2.566 是戒烟者相对于不吸烟者死亡风险的 OR 值。

由上述结果可知，年龄、血肌酐这两个变量取值越高，死亡风险就越大。吸

烟者相对于不吸烟者的死亡风险系数为 0.5115，具有统计学意义 ($P=0.0084$)，说明吸烟者的死亡风险高于不吸烟者；戒烟者的死亡风险虽然略高于不吸烟者，但二者并无统计学差异 ($P=0.3266$)。

表 7 非糖尿病人群随访 6 年后死亡影响因素分析

项目	存活组	死亡组	统计量值	P 值
年龄	59.05±10.10	69.34±6.22	7.67357	<0.0001
性别(男/女)	670/776	51/20	20.3716	<.0001
吸烟(无/有/戒)	967/328/151	24/28/19	28.7820	<.0001
饮酒(无/有)	1138/308	50/21	0.1988	0.6557
BMI	25.22±3.41	25.26±3.57	0.43239	0.66546
WHR	0.88±0.07	0.94±0.07	5.19437	<0.0001
血肌酐	73.64±17.20	88.17±24.18	5.38860	<0.0001
BUN 尿素	5.33±1.45	6.02±1.81	3.05463	.002253418
TG	1.89±1.54	1.80±1.08	-0.29415	0.76864
TC	5.26±1.01	5.18±1.61	-2.05616	0.039767
HDL-C	1.42±0.36	1.38±0.39	-1.23900	0.21534
UA	301.05±79.59	320.37±83.89	1.71480	0.086382
SBP	126.89±19.41	134.25±22.39	2.48101	0.013101
DBP	78.05±10.55	79.36±10.35	1.24052	0.21478
空腹血糖	5.25±0.52	5.28±0.40	0.86261	0.38835
2 小时血糖	6.73±1.72	7.07±1.77	1.25979	0.20774

备注：性别、吸烟和饮酒项目中，采用 χ^2 检验。其他项目中，均不满足 t 检验应用条件，均采用 wilcoxon 秩和检验。

4、糖尿病患者死亡影响因素分析

1)、2004 年入选时已患糖尿病 440 人中，2010 年随访时死亡 51 人，其中死于心血管事件 19 人，死于脑血管事件 5 人，死于恶性肿瘤 14 人，死于其他原因 13 人。因本组糖尿病人群均为有生活方式或者药物干预，单独进行统计处理。(表 8)

表 8 已患糖尿病人群随访 6 年后死亡影响因素分析

项目	存活组	死亡组	统计量值	P 值
年龄	62.69±8.75	70.82±6.22	6.57590	<0.001
性别(男/女)	203/186	32/19	2.0206	0.1552
吸烟(无/有/戒)	251/87/51	28/12/11	2.9747	0.2260
饮酒(无/有)	338/51	44/7	0.0149	0.9028
BMI	25.19±3.27	25.09±3.79	-0.50418	0.61413
WHR	0.92±0.12	0.93±0.06	1.84741	0.064687
血肌酐	73.19±21.85	82.08±27.18	2.30004	0.021446
BUN 尿素	5.69±1.60	6.40±2.03	2.35814	0.018367
TG	2.51±2.37	2.04±1.23	-1.11319	0.26563
TC	5.34±1.13	5.29±0.99	-0.019324	0.98458
HDL-C	1.33±0.34	1.26±0.28	-1.10859	0.26761
UA	287.65±74.31	292.06±88.33	0.11009	0.91234
SBP	132.00±19.39	136.59±19.36	-1.59	0.1127
DBP	78.03±11.25	73.75±11.07	-2.16721	0.030219
空腹血糖	8.68±3.22	9.85±3.86	2.19362	0.028263

备注：性别、吸烟和饮酒项目中，采用 χ^2 检验。其他项目中，除收缩压外，均不满足 t 检验应用条件，均采用 wilcoxon 秩和检验。收缩压采用成组设计定量资料 t 检验分析。

以是否死亡为因变量，以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、空腹血糖、TG、TC、UA、HDL-C、BUN、CR 为协变量，对危险因素进行 Logistic 回归分析，得出年龄、血肌酐和空腹血糖是 2004 年已患糖尿病人群死亡的危险因素，对应的 OR 值及其 95%置信区间分别为：1.146 (1.090-1.204)、1.012 (1.000-1.023)、1.154 (1.055-1.264)。这三个变量取值越高，死亡风险就越大。

2)、2004 年新诊断的糖尿病病人为自然人群，未进行任何干预，分析此组人群死亡影响因素 (表 9)

以是否死亡为因变量，以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、空腹血糖、2 小时血糖、TG、TC、UA、HDL-C、BUN、CR 为协变量，对危险因素进行 Logistic 回归分析，未筛出相关危险因素。

5、不同原因死亡人群情况比较分析 (表 10)

6、不同恶性肿瘤死因基线比较分析 (表 11)

表 9 新诊断糖尿病人群随访 6 年后死亡影响因素分析

项目	存活组	死亡组	统计量值	P 值
年龄	61.42±9.02	68.33±4.58	2.27183	0.023097
性别（男/女）	77/103	7/2	-	0.0442
吸烟（无/有/戒）	111/34/21	5/2/2	-	0.5225
饮酒（无/有）	134/31	6/3	-	0.3804
BMI	26.78±3.25	26.45±2.89	0.30	0.7668
WHR	0.92±0.07	0.94±0.04	1.54952	0.12126
血肌酐	68.75±16.24	80.44±34.88	0.81772	0.41352
BUN 尿素	5.25±1.30	6.04±1.29	1.72689	0.084187
TG	2.56±1.69	1.48±0.44	-2.16182	0.030632
TC	5.65±1.19	4.73±0.92	-2.31044	0.020864
HDL-C	1.36±0.33	1.42±0.63	-0.46957	0.63867
UA	295.49±84.21	281.00±68.91	-0.54723	0.58422
SBP	135.28±18.60	135.33±16.18	0.37516	0.70755
DBP	79.59±10.77	78.67±14.40	-0.11505	0.90841
空腹血糖	7.62±2.56	7.35±2.29	-0.34454	0.73044
2 小时血糖	14.88±4.37	14.73±2.60	0.49096	0.62346

备注：性别、吸烟和饮酒项目中，采用 Fisher 精确检验。其他项目中，除 BMI 外，均不满足 t 检验应用条件，均采用 wilcoxon 秩和检验。BMI 采用成组设计定量资料 t 检验分析。

表 10 不同死因人群数据分析

项目	心血管（40）	脑血管（11）	恶性肿瘤（43）	尿毒症（10）	P 值
年龄	69.50±6.77	67.45±9.88	70.53±5.90	69.80±6.07	0.7582
性别	33/7	4/7	28/15	7/3	0.0560
吸烟	18/14/8	8/3/0	16/13/14	3/3/4	0.2993
饮酒	35/5	10/1	33/10	7/3	0.5362
BMI	25.01±2.93	24.43±3.64	26.17±3.05	25.59±4.05	0.2122
WHR	0.92±0.06	0.90±0.09	0.96±0.07	0.95±0.07	0.0434
血肌酐	89.08±27.40	77.18±22.65	80.30±19.29	137.20±178.65	0.2736
BUN 尿素	6.30±2.20	5.40±0.82	6.20±1.78	6.52±2.87	0.2883
TG	1.84±1.02	2.37±1.76	1.97±1.11	1.71±1.22	0.3818
TC	5.40±1.79	4.68±1.03	5.22±1.08	5.52±0.71	0.1379
HDL-C	1.38±0.37	1.28±0.38	1.34±0.43	1.37±0.33	0.9232
UA	311.43±96.70	272.27±71.83	313.86±85.11	289.30±64.77	0.5454
SBP	138.40±22.30	142.36±17.88	132.07±18.19	147.90±18.69	0.1025
DBP	78.20±11.65	79.73±12.14	76.70±11.42	80.30±9.88	0.8212
空腹血糖	7.08±3.05	7.12±3.90	7.15±3.47	10.01±4.50	0.1548
2 小时血糖	7.22±2.19	7.68±1.82	8.93±3.50	-（仅 1 例有数据）	0.2547

除 WHR、尿酸和舒张压外，其他项目均不满足单因素多水平设计定量资料方差分析的应用条件，选用 Kruskal-Wallis 秩和检验。各组间 WHR、尿酸和舒张压的比较，选用单因素多水平设计定量资料方差分析。各组间性别的比较采用 χ^2 检验，各组间吸烟状况和饮酒状况的比较，采用 Fisher 精确检验。

两两比较结果：WHR：脑血管组与恶性肿瘤组有差异。

表 11 不同恶性肿瘤死因基线比较分析

项目	肺癌 (21)	肝癌 (6)	胃肠道 (10)	其他 (6)	P 值
年龄	71.14±5.69	68.50±6.25	70.80±7.00	70.00±5.33	0.7464
性别	16/5	2/4	5/5	5/1	0.1557
吸烟	6/7/8	3/3/0	5/3/2	2/0/4	0.1981
饮酒	14/7	4/2	10/0	5/1	0.1429
BMI	25.39±2.92	27.90±2.78	27.64±3.27	24.71±2.03	0.0892
WHR	0.95±0.07	0.97±0.08	0.97±0.07	0.96±0.06	0.8143
血肌酐	80.95±16.05	80.33±26.68	79.90±24.22	78.67±17.94	0.9955
BUN 尿素	5.86±1.48	6.72±3.12	6.23±1.71	6.85±1.28	0.5496
TG	1.78±1.09	1.80±0.43	2.34±1.53	2.21±0.73	0.3809
TC	5.03±1.23	6.10±1.09	5.45±0.68	4.65±0.50	0.0788
HDL-C	1.37±0.43	1.72±0.57	1.22±0.26	1.02±0.20	0.0253
UA	309.43±77.55	324.00±112.95	293.80±96.08	352.67±67.88	0.5993
SBP	130.00±19.78	143.00±8.90	135.30±17.97	123.00±16.48	0.2397
DBP	75.14±11.77	82.50±10.43	79.90±12.40	71.00±6.69	0.2007
空腹血糖	7.87±4.17	6.56±2.78	6.50±3.09	6.29±1.51	0.6279
2 小时血糖	8.58±3.54	9.14±2.26	9.03±3.39	9.58±5.78	0.9677

除 WHR、血肌酐、高密度脂蛋白、尿酸、收缩压和 2 小时血糖外，其他项目均不满足单因素多水平设计定量资料方差分析的应用条件，选用 Kruskal-Wallis 秩和检验。各组间 WHR、肌酐、高密度脂蛋白、尿酸、收缩压和 2 小时血糖的比较，选用单因素多水平设计定量资料方差分析。各组间性别、吸烟状况和饮酒状况的比较，采用 Fisher 精确检验。

两两比较：HDL-C：肝癌组与胃肠道癌、其他癌组间均有差异。

讨 论

1、糖尿病前期的转归

糖尿病前期人群的转归可分为三种：进展为 T2DM、维持 IGR 状态、逆转为正常糖耐量。大量流行病学研究已经证实，糖尿病前期人群在短期内进展为 T2DM 的绝对风险比一般人群高 3-10 倍，且其发生心血管疾病的风险显著增加。在成年 IGT、IFG 患者中，每 5-10 年有 25%-48% 的比例进展为 T2DM^[13]。在不采取任何干预措施的情况下，平均每年有 10%-15% 的 IGT 自然转归至发展为 T2DM^[14]。中国大庆研究显示，每年有 7.7% 的 IGT 患者转化为 T2DM^[15]；上海平凉社区糖尿病流行病学调查对 408 例 IGR 患者随访 2 年后显示，T2DM 年转化率为 4.17%^[16]；上海市糖尿病研究所对上海华阳社区 40 岁以上人群进行为期 3 年的随访后发现，糖调节正常人群和 IGR 人群的 T2DM 年发病率分别为 0.97% 和 6.97%^[17]。

国内外曾有多项对糖尿病前期人群进行干预的著名研究，其中：中国大庆研究显示，对糖尿病前期这一高危人群进行生活方式干预可以有效延迟、甚至预防糖尿病的发生^[15]；芬兰糖尿病预防研究表明，对 T2DM 高危人群进行生活方式干预可以引发长期生活方式的转变、降低糖尿病发病率，这种影响一直持续到生活方式咨询中断之后^[18]；澳大利亚糖尿病、肥胖和生活方式研究^[19]指出，预防早期死亡，特别是心血管死亡，不仅要关注 DM 患者，同时必须关注那些有轻度糖代谢异常的人群^[20]；STOP-NDDM 研究提示，阿卡波糖不仅能延缓或预防 IGT 进展为 DM，还能增加 IGT 向正常糖耐量的转化比例，减少糖代谢异常相关的心血管疾病发生率，且不受年龄、BMI 和性别的影响^[21]。

上述研究充分说明，糖尿病前期人群具有向 T2DM 转化的较高风险，对该类患者进行适当干预，可以预防 T2DM 的发生、显著延缓疾病进展。

在本研究中，共纳入 2223 例社区中老年受访者，在未采取任何干预措施的情况下，进行了为期 6 年的随访。在第 4 年随访时，NGT 组 T2DM 转化率为 1.16%，IGR 组 T2DM 转化率为 3.49%；第 6 年随访时，NGT 组 T2DM 转化率为 1.01%，IGR 组 T2DM 转化率为 3.76%。IGR 组受访者 T2DM 转化率均明显高于 NGT 组受访者，进一步证实，糖尿病前期人群具有向 T2DM 转化的较高风险。

纵向分析第 4 年和第 6 年的随访结果可发现，IGT 组及 IFG/IGT 组患者的 T2DM 转化率随时间延长显著提高，提示 2HPG 在预测 T2DM 发生方面的作用在逐渐增强。

分析其可能原因：一方面，IGT 组患者年龄相对较大，胰岛功能随年龄增长呈逐渐衰退趋势；另一方面，IGT 患者的 TG、TC、WHR 水平相对较高，脂代谢紊乱可进一步加重糖代谢紊乱。

同时，已有国内外多项研究证实，餐后高血糖与心血管并发症的发生风险密切相关，2HPG 对心血管事件死亡率的预测价值优于 FPG 或 HbA1c。德国糖尿病干预研究也证实，FPG 控制欠佳并未增加心肌梗死的发生率和病死率；与控制 FPG 相比，控制餐后高血糖（早餐后 1 h 血糖）更有利于降低冠心病患者的心血管事件死亡率和全因死亡率；与餐后血糖控制理想组相比，餐后血糖控制欠佳组患者的心肌梗死病死率显著增加。

因此，在重视对糖尿病前期人群早期发现、早期干预的同时，更要对这部分患者的餐后血糖水平给予足够关注。

2、主要死亡原因及其危险因素分析

1) 全体受访者及非糖尿病人群死因及其危险因素分析

近年来，我国主要疾病谱已发生重大变化。在过去几十年中，呼吸系统疾病、急性传染病、结核病始终占据我国人口主要死亡原因的前 3 位，而心血管疾病、脑血管疾病、恶性肿瘤分别居于死因谱的第 5、6、7 位。在本研究可随访的 2219 名受访者中，6 年随访期内共死亡 131 人，其中 32.82% 死于恶性肿瘤，30.54% 死于心血管疾病，8.40% 死于脑血管疾病，提示恶性肿瘤、心血管疾病、脑血管疾病已成为人群主要死亡原因。

无论是对全体受访者或非糖尿病人群组进行分析时，在调整了腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、空腹血糖、2 小时血糖、TG、TC、UA、HDL-C、BUN 等因素后，年龄、吸烟状态和血肌酐水平与受访者的全因死亡呈独立相关。与不吸烟者和戒烟者相比，吸烟者的死亡风险显著升高。同时观察到，与存活组相比，死亡组受访者 SBP 水平相对较高。考虑到高血压是影响成年人心、脑血管疾病发病、死亡的主要危险因素，其发生急性冠脉事件、脑卒中等血管事件的发病风险较血压正常者显著增高，且高血压可导致继发性肾脏损伤、影响血肌酐水平，因此我们认为，积极控制高血压、监测肾功能、戒烟是预防心、脑血管事件、降低人群死亡率的重要策略之一。

2) 糖尿病人群死因及其危险因素分析

既往流行病学研究显示, T2DM 的主要死因为心、脑血管疾病, 早在糖耐量异常阶段, 患者的心血管疾病风险已显著增加。国际上一些大型循证医学研究如多种危险因素干预试验 (MRFIT)、前瞻性心血管慕尼黑研究 (PROCAM) 等均已明确显示 2 型糖尿病患者发生冠心病的危险性是非糖尿病人群的 3-4 倍。单纯糖尿病患者 10 年内发生主要冠心病事件的绝对风险与已有冠心病者等同, 其发生急性心肌梗死或冠状动脉死亡的危险性与陈旧性心肌梗死患者相当, 且预后相对更差。英国 Christopher 等人对当地人群共计 434, 000 例进行了随访, 结果显示, 无论是糖尿病人群抑或非糖尿病人群, 心、脑血管疾病均为最常见死因, 非糖尿病人群中 36. 2% 死于心脑血管疾病, 而糖尿病患者中则有高达 49. 1% 死于心脑血管疾病。意大利糖尿病患者中有 40% 死于心脑血管疾病, 在美国糖尿病患者中这一比例更高。

在本研究纳入的 440 名糖尿病患者中, 6 年随访期间有 51 例患者死亡, 其中 47. 06% 死于心、脑血管事件, 27. 45% 死于恶性肿瘤, 心、脑血管事件仍为最主要死亡原因。

对 2004 年前已诊断的 T2DM 受访者进行分析: 与存活组人群相比, 死亡组受访者具有年龄相对较大、肌酐、尿素水平较高、DBP 水平较低、空腹血糖更高等特点。在调整了腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、TG、TC、UA、HDL-C、BUN 等因素的影响后, 年龄、血清肌酐和空腹血糖水平与受访者死亡风险呈独立相关, 是该组糖尿病人群死亡的主要危险因素。

在 2004 年后为期 6 年的随访期内新发 T2DM 患者中, 未采取任何干预措施。与未死亡组相比, 死亡组受访者年龄较大, 伴有 TC、TG 异常的患者比例相对更高。但对基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、空腹血糖、2 小时血糖、TG、TC、UA、HDL-C、BUN、CR 等多种因素进行分析后, 未发现明确的致死危险因素。考虑与该组患者总体观察例数偏少、随访时间相对较短有关。

糖尿病与恶性肿瘤病死率之间的关系始终存在争议。在本研究中, 恶性肿瘤占主要死亡原因的第 2 位。其中, 肺癌所占比例最高, 其次为胃肠道肿瘤、肝癌, 考虑与环境污染、吸烟、人口老龄化等因素有关。

综上所述, 一方面, 糖尿病前期人群具有向 2 型糖尿病转化的较高风险, 且随病程延长, 餐后血糖在疾病演化中发挥的作用逐渐增强, 因此, 在重视对糖尿

病前期人群早期发现、早期干预的同时，更要对这部分患者的餐后血糖水平给予足够关注。另一方面，恶性肿瘤、心、脑血管疾病为当前人群的最主要死亡原因，吸烟状态、肾功能损伤是非糖尿病人群死亡原因的主要危险因素。而糖尿病人群的最主要死亡原因为心、脑血管疾病，血糖控制差和肾功能恶化是其死亡原因的主要危险因素。

结论：FPG 和 2HPG 均是预测 NGT 和 IGR 人群糖代谢恶化的高危因素，且随着时间延长，2HPG 的预测作用逐渐增强。社区人群中吸烟状态及肾功能恶化是死亡的危险因素。

参考文献

1. 李立明主编. 流行病学. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 418-436.
2. 中华医学会糖尿病学分会. 关于糖尿病的新诊断标准与分型. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
3. The Expert Committee of Diagnosis of Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003, 6(Supp11): S5-20.
4. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation, 1999, 100(10): 1134-1146.
5. 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 787-809.
6. 全国糖尿病研究写作组调查研究组. 全国14省市30万人口中糖尿病调查报告. 中华内科杂志, 1981, 20(10): 678-683.
7. 第二次全国糖尿病五年协作防治研讨会纪要. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11(3): 187-188.
8. 王克安, 李天麟, 向红丁等. 中国糖尿病流行特点研究: 糖尿病和糖耐量减低患病率调查. 中华流行病学杂志, 1998, 19(5): 24-27.
9. Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. N Eng J Med, 2010, 362: 1090-1101.
10. Unwin N, Shaw J, Zimmet, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med, 2002, 19(9):707-723.
11. 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南(实用本). 高血压杂志, 2004, 12(6): 483-486.
12. 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (5): 390-419.
13. 吴建华, 俞冰. 糖耐量受损的流行病学研究进展. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(1): 76-77.
14. 荣文, 蔡凌霜. 空腹血糖受损和糖耐量损害及其对策. 社区医学杂志. 2007, 5(19): 36-37.

15. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997, (20): 537-544.
16. 宋晓敏, 金其林, 王新巧, 等. 上海平凉社区糖尿病流行病学调查人群二年转归分析. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(6): 425-426.
17. 贾伟平, 潘洁敏, 陈蕾, 等. 空腹血糖受损切点变化与糖尿病及心脑血管事件风险的关系-上海华阳社区 40 岁以上人群的随访研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(5): 392-395.
18. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow up of the finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1673-1639.
19. Barr EL, Zimmer PZ, Welbom TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. *Circulation*, 2007, 116(2): 151-157.
20. Healy GN, Dunstan DW, Shaw JE, et al. Beneficial association of physical activity with 2-h but not fasting blood glucose in Australian adults: the Aus Diab Study. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2598-2604.
21. STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, 359(9239): 2072-2077.

综述

尿酸与代谢紊乱、心血管事件研究进展

尿酸是嘌呤碱在人体的主要代谢产物,正常人尿酸约80%来源于内生嘌呤核苷酸的分解,20%来源于食物,在细胞外液以尿酸盐的形式存在,大多数哺乳动物经肝尿酸盐氧化酶分解形成尿囊素,从尿中自由排出。肾排除尿酸的过程为小球过滤(100%)-小管再吸收(98%-100%)-小管再分泌(50%)-远曲管再吸收(40%)。这一过程受诸多因素影响,如细胞外容量、尿流速率、尿pH、尿酸盐负荷、激素及药物。尿酸在血中溶解饱和度有限,最大溶解饱和度为 $416\mu\text{mol/L}$,超过此浓度即会出现结晶沉积,导致痛风与肾结石发生,一般男性 $>380\mu\text{mol/L}$,女性 $>300\mu\text{mol/L}$ 就称为HUA^[1]。HUA常常由嘌呤代谢增加所致,可分为原发性和继发性两类。原发性HUA由尿酸合成增加和(或)尿酸排泄减少引起;继发性HUA常见于恶性肿瘤、细胞毒性药物化疗初期、细胞破坏增加、核酸分解增多、尿酸合成相应增加等。尿酸急性升高常由运动及饮食引起。尿酸水平升高常与某些代谢紊乱、动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素(包括高血压、体质量超标、胰岛素抵抗、高脂血症)并存^[2]。本文就尿酸与代谢紊乱、高血压、心脑血管疾病相关研究,进行一简要综述。

一、高尿酸血症与代谢紊乱

代谢紊乱主要包括血糖代谢异常、肥胖状态、血脂异常(高甘油三酯、低高密度脂蛋白)等,这些危险因素常常聚集存在,形成代谢综合征,而其共同的根源是胰岛素抵抗。很多研究证实,尿酸水平与胰岛素抵抗的关系密切,大样本的前瞻性研究是美国的社区人群动脉粥样硬化发病风险(ARIC)研究,该研究对年龄在45-64岁的7998名人群进行了12年的随访,研究发现基线尿酸水平每增加 $83.3\mu\text{mol/L}$,日后发生胰岛素抵抗的危险增加40%^[3]。胰岛素抵抗和尿酸肾脏清除率是显著的负相关^[4]。

高尿酸血症可能是糖代谢紊乱的一个重要因子,Costa等通过对201例有糖尿病危险因素(包括糖尿病的一级亲属和(或)既往有空腹高血糖史)且未使用利尿剂的个体进行研究,结果发现其血尿酸水平高于正常人群,在糖耐量异常及糖尿病人群中也是如此,且BMI、甘油三酯、舒张压及餐后2小时血糖均与尿酸水平相关,

但尿酸水平并不改变胰岛素的敏感性,因此提出尿酸是有糖尿病危险因素者发展为2型糖尿病的一个预测因子。另有资料显示,高尿酸血症在2型糖尿病和糖调节异常人群中的发病率明显高于正常人群,高尿酸血症对糖尿病慢性并发症还有一定的作用,高尿酸血症可加速2型糖尿病患者糖尿病肾病的发生和发展,而且血尿酸水平升高还是2型糖尿病患者中风的前兆^[5]。目前有关尿酸与血糖异常高发的机制尚不明确,可能原因是(1)糖代谢关键酶3磷酸甘油醛脱氢酶(GAPD)的活性下降,结果导致糖酵解过程受抑,进而导致高血糖症的一个因素;(2)血尿酸有可能会沉积在胰岛B细胞,影响胰岛素分泌而引发糖尿病;(3)以遗传缺陷为基础,并存其他一些因素如肥胖,高脂血症及高血压,高热量饮食,饮酒等不良生活习惯均为促进糖代谢紊乱。为了研究在中老年人群中血清尿酸是否能够预测2型糖尿病的发生,将参加者在基线时都通过糖耐量试验证实为正常糖耐量、空腹血糖受损、糖耐量异常人群,13年后共包括566名受试者,结果提示在空腹血糖受损人群中血清尿酸浓度能够在独立预测2型糖尿病的发生。在糖代谢正常及糖耐量异常人群中未发现这种预测作用^[6]。前期的横断面研究显示高尿酸血症在代谢综合征人群中非常普遍,从尿酸和糖尿病危险性的关系的前瞻性研究中的证据是有限的,所以进行了一个2690人数的研究,在血清尿酸浓度和2型糖尿病的发生率之间得到的是阳性结论,尿酸和2型糖尿病的这种关联性部分是通过代谢综合征介导的^[7]。新近Niskanen等^[8]报道“将475例糖耐量减低(IGT)患者分为干预组和对照组,随访观察4.1年,发现基础血尿酸水平高者预示发生2型糖尿病的风险增加2.0倍,血尿酸最高组比最低组患IFG和2型糖尿病的危险增加了78%。他们的资料还显示,高血尿酸与高胰岛素水平密切相关,但机制不明。由此提出尿酸是有糖尿病危险因素者发展为2型糖尿病的一个预测因子。

2型糖尿病在出现肾小球损害之前,多已有肾小管的损害,肾小管功能受高胰岛素血症干扰^[9],使血尿酸的清除随胰岛素介导的葡萄糖清除进行性下降而减低并导致高尿酸。胰岛素可促使尿酸等阴离子及钠盐的重吸收增加,从而升高血尿酸水平,高尿酸水平是胰岛素抵抗综合征的特征表现之一。这些患者多存在广泛的微血管病变,可使组织缺氧,导致尿酸形成过程中的底物增加,同时使血乳酸水平增加,后者可抑制尿酸重吸收和与分泌相关的离子交换转运系统,使尿酸清除减少,出现高尿酸血症,然而长期的高尿酸可破坏胰腺B细胞,诱发糖尿病。

肥胖尤其是腹型肥胖也是确定的和高尿酸血症相关,这种相关性能随着体重的减轻而减轻^[9-11]。尿酸与高甘油三酯关系的研究最先报道于20世纪60年代³,此后的许多研究也不断验证二者的密切联系^[12-13],如我国的一项研究在校正了多个其他影响因素的作用后,发现高甘油三酯血症的患病危险随血尿酸增高而明显增加^[14];近年来几项大的流行病学研究结果显示升高的尿酸与同时具有多种代谢异常的代谢综合征患病率的密切关联^[15-17]。

二、尿酸与高血压

近20年多项研究提示高尿酸血症为高血压的独立危险因素^[18],并且认为血清尿酸的升高与高血压的发展具有很强的关联^[19]。Arnold等^[20]的研究表明:儿童尿酸水平和尿酸水平的变化是成人舒张压的显著预测因子,而尿酸的改变同样是成人收缩压的显著预测因子,并且认为早期的UA水平的升高在人类高血压的发展中可能起着关键作用。在肾功能正常患有高血压青少年中,高尿酸血症和高血压之间有很强的相关性^[21],而在对照组应用别嘌呤醇短期治疗后,能够显著的降低血压^[22]。为了观察中国农村高血压患者中高尿酸血症的流行程度,选择了年龄在40-75岁共5235高血压患者,得到的结论是该观察人群中高尿酸血症的发生率为14.1%,男性高于女性(21.5% vs 10.2%, $P < 0.01$)。高尿酸血症增加了男性和女性的体重指数,随着体重指数的增加血清尿酸的浓度也会显著增加,女性人群中随着年龄增加尿酸浓度也升高,得到的结论是高尿酸血症在高血压中比较常见,相关的危险因素主要有性别,年龄,体重指数,降压药物,血脂紊乱,吸烟,饮酒。这些因素的影响在性别之间是有所不同的^[23]。

高尿酸血症引起高血压的机制主要有以下几个方面:血清高尿酸水平可刺激肾素分泌,引起肾素-血管紧张素系统(RAS)激活而导致高血压。动物研究^[19]显示,大鼠轻度的高尿酸血症可导致高血压病的发生和肾脏的损害,可能与同时伴随的肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋和神经型-氧化氮合成酶表达下调有关。最新研究表明,高尿酸血症与高血压患者血管壁的早期损害有关,高尿酸常常伴有异常脂蛋白的代谢,促进低密度脂蛋白氧化和脂质过氧化,并使氧自由基产生增加从而参与血管炎症反应,氧化后的LDL-C对内皮细胞有毒性作用,促进血管平滑肌细胞凋亡,进一步造成血管局部炎症反应,增加斑块的不稳定性,参与炎症和血栓作用^[24]。体内外研究发现UA可能系通过抑制血管内膜修复,降低一氧化氮生成

而损伤内皮功能,可溶性尿酸还能导致血管平滑肌增殖,还可通过化学因子、细胞因子表达,增强肾素-血管紧张素系统活性,增加血管壁C反应蛋白(CRP)表达等多种机制导致高血压。

国外已有报道高血压患者血清尿酸水平显著高于血压正常者^[26],表现在25%的未被处理的高血压人群都存在尿酸水平的增高^[26],有资料显示:高血压可使肾血流出现一定程度的降低,由于肾小管对缺血敏感,可出现尿酸分泌障碍而造成高尿酸血症^[27]。动物实验及临床研究均表明,血中尿酸水平的升高与高血压的发病有关。

高血压引发高尿酸血症机理尚未完全阐明,可能与以下几个方面有关:通过长期服用利尿剂和血乳酸水平增高来引起UA的升高。部分高血压患者,在长期使用噻嗪类利尿剂后造成血容量减少,使尿酸重吸收增加,引起高尿酸血症;高血压不但引起大血管病变,而且造成微血管损害。微血管病变可导致组织缺氧,不仅使血乳酸水平增高,乳酸对尿酸的排泄有竞争性抑制作用,抑制尿酸盐在肾小管分泌,致肾脏清除尿酸减少,尿酸潴留,而且使尿酸形成过程中的底物,如腺嘌呤、次黄嘌呤以及酶增加,导致血UA增高。Johnson等^[28]研究表明,肾脏微血管病变造成肾脏内缺血和肾损害,从而影响压力排钠机制导致盐依赖高血压从而使肾小管对尿酸盐重吸收增加,结果是血UA增高。肾脏内缺血不仅损害血压调节机制,而且因局部组织缺氧,通过乳酸的作用减少尿酸盐的清除,导致尿酸生成的增加。因此可以说,肾脏本身疾病和高血压引起的肾脏病变是导致高血压患者血尿酸增高的原因。

总之,高尿酸血症与高血压病有着密切关系,是高血压病的一个危险因素,临床的大量研究已证明高尿酸血症与高血压发生、发展及患者心血管事件相关^[29-30]。因此,临床上对高血压合并高尿酸血症需引起重视。饮食上应避免进食高嘌呤食物,避免酗酒、过劳、创伤和精神紧张,特别指出的是要避免使用噻嗪类利尿剂。由于盐依赖型高血压是用利尿剂来控制血容量作为基本治疗,而利尿剂呈剂量相关性升高血尿酸水平,因此在二者并存时应避免使用。相反由于高血压并发高尿酸血症均对肾脏有损害,故推荐使用有保护肾功能作用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB),如蒙诺、氯沙坦和科素亚等。

三、尿酸与心脑血管事件

心血管事件的易患因素中高血压、糖尿病、高血脂已被临床广泛重视。近年来的研究表明,尿酸水平升高亦与冠状动脉性心脏病的发生密切相关,是独立的危险因素之一。在心脏疾病中,高尿酸血症也很常见,高尿酸血症是否是心血管疾病的独立危险因素,这样一个问题现在比50年前更受关注^[31]。近期高尿酸血症与高血压、心血管疾病的相关性再次受到关注,研究表明有可能确实存在直接的血管效应^[32-33]。尿酸水平与冠状动脉性心脏病病死率之间有明确的剂量反应关系,尿酸水平每升高10mg/L,冠状动脉性心脏病病死率增加1.48%^[34]。美国第3次国家健康和营养调查研究(NHANESm)表明,血尿酸水平>420 μ mol/L是冠状动脉性心脏病的独立危险因素^[35]。排除性别、年龄、长期吸烟、饮酒、肥胖以及高血糖、高血脂、高血压、肾功能下降等影响因素,Puddu等^[34]经过6年的随访,发现血尿酸升高是发生心血管事件的独立预测因子。Nieto等^[36]研究显示尿酸水平升高可预示主动脉粥样硬化的发展。近年来,尽管对高脂血症、高血压以及糖尿病的治疗获得了重要进展,但动脉粥样硬化性心血管疾病发病率仍在上升。因此,迫切需要在这些人群中确定高度流行且容易监测、能够治疗的新的危险因素,尿酸水平升高可能就是这样一种危险因素。所以应加强血尿酸的监测,应用促进尿酸排泄的药物,尽可能减少进食含嘌呤丰富的食品以减少尿酸生成。这对于降低动脉粥样硬化的发生,减少心血管疾病事件,改善预后,提高患者的远期生存质量具有重要意义。

流行病学调查也估计了高尿酸血症和心脑血管事件的关系。在Framingham队列中,研究者推断,与其他已知的与心源性猝死、冠心病相关的危险因素而言,高尿酸血症同样不可忽视^[37]。最近,通过超声检查得出的数据显示,高尿酸血症容易诱发斑块形成和损伤血管内皮功能^[37-39],也有报道提出高尿酸血症是独立的心血管疾病的危险因素^[40-41]。在Rotterdam等^[42]的研究中,对4,385名个体平均随访8.4年的结果发现血尿酸为五分位最高组的人群发生心肌梗死和脑卒中的危险较五分位最低组人群高68%,其中心肌梗死危险增加87%,脑卒中危险增加57%。美国ARIC研究通过对13,413名男性和女性平均随访12.6年发现,在未使用利尿剂的人群中,脑卒中的危险随尿酸升高而增加^[43]。但美国著名的Framingham研究和ARIC研究均未发现尿酸是冠心病事件的独立危险因素^[44-46]。

如果高尿酸血症是心脑血管疾病的病因,可能的机制是血尿酸是一种水溶性

物质，在血液中物理溶解度很低，血尿酸水平升高时，尿酸结晶易析出，沉积于血管壁，直接损伤血管内膜；血尿酸能促进血小板黏附、聚集，促使血小板血栓形成；在尿酸的代谢过程中还伴随着氧自由基的生成，尿酸升高时，氧自由基生成增加，损害线粒体、溶酶体功能，从而促进粒细胞在血管内皮的聚集；血尿酸的增加还可促进低密度脂蛋白胆固醇氧化、脂质过氧化，氧化后的低密度脂蛋白对 endothelial 细胞有毒性作用，促进血管平滑肌细胞的凋亡，进一步造成血管局部炎症反应，增加斑块的不稳定性，参与炎症和血栓作用。从一个啮齿类模型中，提示尿酸介导血管收缩，导致出现内皮细胞受损，肾素血管紧张素系统激活，和高血压^[46]。

尿酸与炎症的研究结果使其与心脑血管病发病的关联机制变得更加多元化，这些研究发现尿酸与人体的炎症标记物，如C反应蛋白、白细胞介素和肿瘤坏死因子之间存在独立关联，提示尿酸可能参与炎症过程，但另一些研究发现尿酸还同时具有抗氧化的功能^[47-48]，其抗氧化的功能有可能对心脑血管产生保护作用，这就使尿酸与心脑血管疾病的关系具有了双重特性。尿酸和亚临床动脉粥样硬化病变的关系的研究报道从近10年才开始逐渐增多，主要得益于B型超声检测技术的快速进展和使用，这些研究大部分为尿酸和颈动脉粥样硬化病变之间关系的横断面研究，研究结果尚缺少一致性。在目前发表的十几项大型前瞻性流行病学研究结果中，大部分都发现尿酸是心血管病事件(冠心病和脑卒中)的独立危险因素。

总之，血清尿酸目前在代谢相关疾病中所起的作用，逐渐受到重视，虽然尿酸值对心血管事件的具体影响尚无定论，可以肯定的是高尿酸与高血压、血脂异常、肥胖、糖尿病等密切相关，而这些又是代谢综合症的重要组成成分，必须给足够的重视。

参考文献

1. Puddu PE, Lanti M, Menotti A, et al. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the gubbio population study. *Acta Cardiol*, 2001, 56(3): 243-251.
2. Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The relationship between uric acid and metabolic syndrome in normal glucose tolerance and normal fasting glucose subjects. *Acta Diabetol*, 2011, 48(1): 79-88.
3. Carnethon MR, Fortmann SP, Naniappan L, et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the atherosclerosis risk in communities study 1987-1998. *Am J Epidemiology*, 2003, 158: 1058-1067.
4. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB. Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary uric acid, and plasma uric acid concentration. *JAMA*, 1991, 266(21): 3008-3011.
5. IBo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, et al. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotype. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(4): 318-321.
6. Kramer CK, von Muhlen D, Jassal SK, et al. Serum Uric Acid Levels Improve Prediction of Incident Type 2 Diabetes in Individuals With Impaired Fasting Glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1272-1273.
7. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, et al. Plasma Uric Acid and the Risk of Type 2 Diabetes in a Chinese Community. *Clin Chem*, 2008, 54(2): 310-316.
8. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindstron J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 709-711.
9. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism*, 1997, 46(10): 1162-1165.
10. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, et al. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol*, 1998, 8(4): 250-261.
11. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals followup study. *Arch Intern Med*, 2005, 165(7): 742-748.

12. 方圻, 游凯, 林其燧, 等. 中国正常人血尿酸调查及其与血脂的关系. 中华内科杂志, 1983, 22:434-438.
13. Chu NF, Wang DJ, Liou SH, et al. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. Eur J Epidemiology, 2000, 16(1):13-17.
14. 赵笔江, 赵冬, 刘静, 等. 血清尿酸水平和甘油三酯关系的人群研究. 中华内科杂志, 2005, 44:664-667.
15. Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, et al. A metabolic syndrome in white and African, Americans. The atherosclerosis risk in communities baseline study. Diabetes Care, 1996, 19: 414-418.
16. Onat A, Uyarel H, Hergene G, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. Am J Hypertension, 2006, 19: 1055-1062.
17. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J, 2005, 69: 928-933.
18. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med, 2008, 359(17):1811-1821.
19. Mazzali M, Hushes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension, 2001, 38(5): 1101-1106.
20. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure. the Bogalusa Heart Study. Hypertension, 2005, 45(1):34-38.
21. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension, 2003, 42(3):247-252.
22. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA, 2008, 300(8): 924-932.
23. Fan XH, Sun K, Wang YB. Prevalence and associated risk factors of hyperuricemia in rural hypertensive patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009, 20, 89(38):2667-2670.
24. 党爱民, 刘国仗. 尿酸与心血管事件. 中华心血管病杂志, 2003, 31(4): 478-479.
25. Longo-Mbenza B, Luila EL, Mbete P, et al. Is hyperuricemia a risk factor of stroke

- and coronary heart disease among Africans. *Int J Gardiol*, 1999, 71(1):17-22.
26. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1183-1190.
27. 陈慧, 杨柳青, 俞玲, 等. 噻嗪类利尿剂、氯沙坦及其复方制剂对高血压患者的血清尿酸水平的影响. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(6): 523-526.
28. Johnson RJ, Feig DI, Hertera-Acosta J, et al. Reasurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*, 2005, 45(1):18-20.
29. Alper AB Jr, Chen W, Yan L, et al. Childhood uric acid predict adult blood pressure. The Bogalusa Heart Study. *Hypertension*, 2005, 45:34.
30. Sundstmm J, Sullivan LD, Agostino RB, et al. Relation of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*, 2005, 45(1):28-33.
31. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*, 1951, 34(6): 1421-1431.
32. Kawanoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Association between uric acid and carotid atherosclerosis in eldedy persons. *Intern Med*, 2005, 44: 787-793.
33. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, et al. Correlations of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study. *Ann Epidemiology*, 1996, 6:331-340.
34. Alderman M, Redfem JS. Serum uric acid: a cardiovascular risk factor? *Ther Umsch*, 2004, 61(9): 547-552.
35. Nieto FJ, Zribarren C, Gross MD, et al. Uric acid serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2000, 148(1): 131-135. *Ann Epidemiology*, 1996, 6: 331-340.
36. Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 159-163.
37. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1): 45-52.
38. Neogi T, Ellison RC, Hunt S. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the

- National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J Rheumatol*, 2009, 36(2):378-384.
39. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*, 2008, 168(10): 1104-1110.
40. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*, 2007, 116(8): 894-900.
41. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. *Stroke*, 2006, 37: 1503-1507.
42. Hozawa A, Foisom AR, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemia stroke: the ARIC study. *Atherosclerosis*, 2006, 187: 401-407.
43. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ann Epidemiology*, 2000, 10: 136-143.
44. Culleton BF, Larson MC, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the framingham heart study. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 7-13.
45. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7): 1909-1919.
46. Ruggiero C, Cherubini A, Bie A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*, 2006, 27:1174-1181.
47. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol*, 2007, 100(1):115-121.
48. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*, 2000, 148: 131-139.

个人简历

姓 名	曲建昌	性 别	男
出生年月	1977 年 10 月	籍 贯	辽宁盖县
专 业	内分泌与代谢病学	专业类型	临床型

学习工作经历

1997. 09-2002. 07	第三军医大学	学士
2002. 9至今	解放军第三0五医院	临床医师
2007. 09至今	军医进修学院	硕士

攻读学位期间发表文章情况

1、曲建昌、祝开思、王彤等. 不同年龄初发 2 型糖尿病临床特点及胰岛素强化后疗效异同. 中国医师进修杂志, 2010, 33(25):34-36

2、曲建昌、窦京涛、祝开思. 羟苯磺酸钙联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病伴高血压临床观察. 中国医药导刊, 2010, 12(5):807-809

3、曲建昌、祝开思、王丽莎等. 双相门冬胰岛素和人预混胰岛素对磺脲类降糖药物失效2型糖尿病患者的疗效研究. 中国医药, 2010, 05(8):720-722

4、曲建昌、窦京涛、祝开思. 动态血糖监测系统评价双相门冬氨酸胰岛素联合阿卡波糖疗效. 中国医药导刊, 2011, 13(1):54-55

5、曲建昌、窦京涛. 瘦素与肥胖、胰岛素抵抗及2型糖尿病. 药品评价, 2011, 8(1):33-36

6、曲建昌、祝开思、王彤等. 罗格列酮和二甲双胍对2型糖尿病患者血脂代谢的影响. 中国医药, 2011, 06(3):286-287

致 谢

衷心感谢导师窦京涛教授在本课题的设计、实施以及论文的撰写方面给我的指导和帮助，在标本收集过程中顾及到每一个细节，保证了标本的及时送检。在科研及书写论文方面，通过窦老师的耐心辅导，较前有很大进步。导师踏实严谨的工作作风，实事求是的科研态度，敏锐的科研思路，是我学习工作中的榜样。

衷心感谢整个课题进行中及论文完成中提供帮助的母义明教授、吕朝晖副教授、杨国庆副主任医师、王先令副主任医师，以及在标本收集及送检过程中提供无私帮助的护士团队。北京高血压联盟研究所王淑玉主任，郑润平主任等在课题实施方面给予了无私的帮助，在此表示诚挚的谢意。

课题的完成也离不开单位科室领导的支持，感谢解放军三〇五医院内分泌科祝开思主任克服科室人员紧张困难，支持我脱产完成标本的收集送检工作。感谢同事王彤提供的无私帮助。

曲建昌