

新型降糖药与 2 型糖尿病患者颈动脉内膜 - 中层厚度关系

张 媚¹ 刘 锐¹ 赵玉岩^{2*}

¹吉林大学中日联谊医院特需病房, 长春 130000; ²中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 沈阳 110000

[摘要] 2 型糖尿病 (T2DM) 是心血管疾病发生的主要危险因素, 可使冠心病和卒中的患病风险增加 2 倍, 老年人中尤为常见。目前对降糖药物研究已经从降低血糖发展为探究独立于降糖作用以外心血管获益阶段。颈动脉内膜 - 中层厚度 (CIMT) 是动脉粥样硬化的替代指标, 在预测未来心血管事件中具有一定意义。本文综述新型降糖药物对 CIMT 的影响, 揭示 CIMT 在 T2DM 临床治疗中的价值。

[关键词] 2 型糖尿病; 新型降糖药物; 颈动脉内膜 - 中层厚度; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.020

Exploring the Impact of Novel Hypoglycemic Agents on Carotid Intima - Media Thickness in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus

Zhang Mei¹, Liu Rui¹, Zhao Yuyan^{2*}

¹Department of VIP Unit, China - Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130000; ²Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000

* Corresponding author: Zhao Yuyan, email: zhaoyybox@163.com

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) stands as a significant predisposing factor for cardiovascular diseases, potentially doubling the susceptibility to coronary heart disease and stroke, particularly among the elderly population. Current research on hypoglycemic drugs has evolved beyond mere blood glucose reduction to investigating cardiovascular advantages that extend beyond their hypoglycemic effects. Carotid intima - media thickness (CIMT) serves as a surrogate marker for atherosclerosis, carrying considerable predictive value for future cardiovascular events. This article critically examines the impact of innovative hypoglycemic drugs on CIMT, shedding light on the clinical utility of CIMT in the management of T2DM.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Novel hypoglycemic drugs; Carotid intima - media thickness; Atherosclerosis; Cardiovascular disease

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者罹患动脉粥样硬化性心血管疾病的风险较普通人群明显升高^[1]。年龄、性别及基因是其不可改变的危险因素。罗格列酮事件后降糖药物进入了一个新时代, 药理学对其管理的重点已从血糖控制转向心血管结局的改善。具有心血管获益的新型降糖药物, 二肽基肽酶 - 4 抑制剂 (Dipeptidyl peptidase - 4 inhibitor, DPP - 4i)、胰高血糖素样肽 1 - 激动剂 (Glucagon - like peptide - 1 agonist, GLP - 1 RA) 和钠 - 葡萄糖共转运蛋白 - 2 抑制剂 (Sodium - glucose cotransporter - 2 inhibitor, SGLT - 2i) 开启了糖尿病治疗的新时代, 但药物通过何种机制降低心血管事件的风险尚未明确。动脉粥样硬化是心血管疾病发生的基础之一, 颈动脉内膜 - 中层厚度 (Carotid intima - media thickness, CIMT) 是评估动脉损伤简单有效的指标^[2]。对未来心血管事件预测

具有一定意义^[3]。在此将新型降糖药物对 CIMT 的影响作一综述, 揭示 CIMT 在 T2DM 治疗过程中对于心血管事件的临床意义。

CIMT 是动脉粥样硬化的早期标志指标, 与心血管危险因素、心血管疾病和其他外周动脉粥样硬化有关。T2DM 和糖耐量受损患者 CIMT 升高, 糖尿病患者未调整心血管危险因素前提下 CIMT 进展约是糖耐量正常的 2 倍, 心肌梗死和卒中的相对风险增加^[4]。将 CIMT 纳入临床前动脉粥样硬化测量指标以改善对糖尿病患者心血管风险预测是有必要的。对没有心血管并发症, 但至少有一种额外心血管危险因素的 T2DM 患者随访 5 年的前瞻性研究结果提示, CIMT 是心血管事件的独立预测指标, CIMT 和 Framingham 10 年心脏病风险评分 (简称为 Framingham 风险评分) 对冠状动脉事件的预测值相似, 增加 CIMT 可改善风险预测, CIMT 和 Fram-

* 通讯作者: 赵玉岩, 电子邮箱 zhaoyybox@163.com

ingham 风险评分的联合使用有助于需要进一步筛查无症状心肌缺血或加强初级预防患者的分层^[5]。CIMT 变化提示动脉粥样硬化进展, 侧面反映心血管事件的发展^[6]。尽管 CIMT 的临床价值仍有争议, 但已经从次要终点在逐步转变, 给 T2DM 临床管理带来一定增益。

1 新型降血糖药物与 T2DM 患者 CIMT 的关系

二甲双胍及部分新型降糖药物改善了 T2DM 患者心血管结局^[7]。目前新型降糖药物 GLP-1 RA 和 DPP-4i 可以改善 T2DM 患者 CIMT, SGLT-2i 仅一个极小样本的研究得到了阳性结果, CIMT 改善情况的不同为解释心血管结局试验差异提供了一定依据。

1.1 DPP-4i

关于 DPP-4i 和 CIMT 之间关系的研究集中于西格列汀, 个别研究应用了阿格列汀和维格列汀。对于无心血管疾病的 T2DM 患者, 经过 104 周西格列汀治疗, 相对于基线水平, 平均 CIMT 和左侧最大 CIMT 下降^[8]。CIMT 改善与血糖降低一样, 对药物呈现出剂量依赖性, 与常规治疗剂量相比, 高剂量西格列汀对 CIMT 进展的抑制作用更加显著^[9]。阿格列汀可以减轻无明显心血管疾病 T2DM 患者 CIMT 的进展, 包括平均总 CIMT 和左右最大 CIMT^[10]。小样本中应用维格列汀也得到了相同结果^[11]。在不限制既往有或无心血管疾病条件下, 西格列汀对 T2DM 患者 CIMT 的进展不具有额外的影响^[12]。将其按照既往有或无心血管疾病进行亚组分析, 一级预防患者平均和最大 CIMT 有显著降低, 二级预防没有显著差异^[13]。冠心病合并糖耐量异常或糖尿病的小型前瞻性研究中, 西格列汀组随访 12 个月 CIMT 从基线的 (1.11 ± 0.43) mm 降至 (1.09 ± 0.42) mm, 差异无统计学意义^[14]。

对于 DPP-4i 和 CIMT 关系的研究未包含所有药物亚型, 但可以看到对 CIMT 的影响主要集中于无心血管疾病病史的 T2DM 患者中, 合并心血管疾病的患者无改善^[8-11, 13-14]。DPP-4i 以何种机制发挥抗动脉粥样硬化作用需要更深入的基础研究, 阐明其在一级预防和二级预防中的结果差异。

1.2 GLP-1 RA

GLP-1 RA 通过作用于 GLP-1 受体, 以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌, 从而发挥降糖作用。心血管结局研究中 GLP-1 RA 的几种亚型, 利拉鲁肽、皮下注射司美格鲁肽、度拉糖肽和阿必鲁肽具有心血管获益, 利司那肽、艾塞那肽, 口服司美格鲁肽表现为心血管获益中性。GLP-1 类似物比其他以肠促胰岛素为基础的具有更大的心血管获益, 这可能与肠促胰岛素轴增强、靶向胃运动途径、心血管风险因子的修

饰、心脏收缩的直接影响、心脏能量消耗的优化, 保护缺血 - 再灌注损伤和改善内皮功能障碍等机制相关。

在胰岛素抵抗大鼠中应用艾塞那肽可以减少动脉内膜增生, 降低 CIMT, 防止再狭窄。T2DM 患者应用艾塞那肽治疗后 CIMT 降低^[15-16]。同时也改善心血管风险因素如体质量、体质量指数、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇等^[17]。CIMT 的改善在一定程度上证明了艾塞那肽的抗动脉粥样硬化作用。利拉鲁肽的心血管获益不仅局限于 T2DM, 也可见于 1 型糖尿病、超重、肥胖、糖尿病前期和代谢综合征患者。动物实验表明, 利拉鲁肽对动脉斑块的形成、进展及其稳定性具有有益作用。利拉鲁肽治疗无心血管疾病的 T2DM 患者 8 个月后, CIMT 显著降低, 且这种作用独立于血浆葡萄糖和脂质浓度变化, 低密度脂蛋白胆固醇对 CIMT 降低具有独立预测作用^[18]。其他研究也支持利拉鲁肽改善 T2DM 患者 CIMT 的进展, 与 DPP-4i 不同的是在合并心血管疾病病史的患者中也有获益^[19-21]。

1.3 SGLT-2i

SGLT-2i 通过抑制肾脏对钠和葡萄糖的重吸收增强糖尿排泄以改善血糖, 其降糖机制与胰岛素分泌和作用无关。同时还具有超出降糖作用以外的作用, 在代谢、肾脏和心血管领域全面获益。恩格列净和卡格列净降低了主要不良心血管事件风险, 但未能减少心肌梗死及卒中事件的发生。不同的 SGLT-2i 之间存在异质性, 恩格列净可降低心血管死亡风险, 卡格列净降低主要不良心血管事件风险以及肾脏疾病的发生和进展, 达格列净降低心力衰竭住院风险^[22]。最新糖尿病管理共识建议, 在心血管事件高危的 T2DM 患者或已确诊的动脉粥样硬化性心血管疾病和心力衰竭患者中优先考虑使用 SGLT-2i^[23]。

SGLT-2i 和 CIMT 之间关系的研究中, 伊格列净和托格列净均是中性结果^[24-26]。仅一项小样本研究中, 短期应用恩格列净改善了 CIMT^[27]。索格列净前瞻性多中心研究正在进行中^[28]。肥胖的 T2DM 患者伊格列净治疗 52 周, 最大和平均 CIMT 没有变化, 但动脉僵硬度和血清 C 肽水平下降, 血清脂联素和高密度脂蛋白胆固醇得到改善^[25]。血清 C 肽的降低有利于保护胰岛 β 细胞, 预防心血管事件, 升高的高密度脂蛋白胆固醇及脂联素也有助于保护心血管^[29]。对无心血管病史的 T2DM 患者治疗 208 周后, 托格列净组和常规治疗组的 CIMT 均显著降低, 但两组之间差异无统计学意义, 不能说明托格列净对动脉粥样硬化有益, 但托格列净也增加高密度脂蛋白胆固醇和血清脂联素水平^[26]。SGLT-2i 抗动脉粥样硬化作用的临床证据

仍有待进一步建立。SGLT-2i 的心血管益处可能是心脏代谢状况的改善, 包括血流动力学、红细胞生成、心肌氧需求和供应平衡关系, 而不是抗动脉粥样硬化作用为主导的。

与单独使用任何一种药物相比, SGLT-2i 和 GLP-1 RA 的组合能够更加显著地降低心血管疾病风险^[30]。SGLT-2i 可能通过血流动力学效应发挥其心血管保护作用, GLP-1 RA 通过抗动脉粥样硬化和/或抗炎机制发挥作用, 机制上的互补是这两类药物联合治疗产生更大心血管益处的基础。

2 小结

CIMT 作为动脉粥样硬化替代指标在预测心血管疾病中具有一定意义, 应用该指标改善个体心血管风险分层仍需要更多研究数据支持。GLP-1 RA 不同程度地改善了 T2DM 患者的 CIMT, 无论是否合并心血管疾病病史。与 GLP-1 RA 具有相同作用机制的 DPP-4i 仅在不伴有心血管疾病病史的患者中有所获益。尽管目前没有充分的证据表明 SGLT-2i 可以改善 CIMT, 但 SGLT-2i 和 GLP-1 RA 的联合应用能够更大程度降低糖尿病患者罹患心血管疾病的风险。CIMT 作为易于获得的临床指标, 在 T2DM 患者药物治疗过程中监测其变化对动脉粥样硬化性心血管事件改善具有提示意义。

参考文献

- [1] Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62 (4): 306 - 314.
- [2] Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Carotid intima - media thickness for atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23 (1): 18 - 31.
- [3] Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima - media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG - IMT collaborative project): a meta - analysis of individual participant data [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9831): 2053 - 2062.
- [4] Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima - media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review [J]. *Diabet Med*, 2006, 23 (6): 609 - 616.
- [5] Bernard S, Sérusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (5): 1158 - 1162.
- [6] Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid intima - media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta - analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients [J]. *Circulation*, 2020, 142 (7): 621 - 642.
- [7] Zhu J, Yu X, Zheng Y, et al. Association of glucose - lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (3): 192 - 205.
- [8] Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Erratum. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima - media thickening in insulin - treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima - media thickness evaluation (SPIKE). A randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39: 455 - 464.
- [9] Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Dose - dependent effect of sitagliptin on carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin treatment: a post hoc analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8 (5): 1135 - 1146.
- [10] Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD - A) [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (1): 139 - 148.
- [11] Barbieri M, Rizzo M R, Marfella R, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP - IV inhibitors [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227 (2): 349 - 354.
- [12] Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, et al. The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: the PROLOGUE randomized controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2016, 13 (6): e1002051.
- [13] Tanaka A, Yoshida H, Nanasato M, et al. Sitagliptin on carotid intima - media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease: a subgroup analysis of the PROLOGUE study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 331 - 335.
- [14] Ishikawa S, Shimano M, Watarai M, et al. Impact of sitagliptin on carotid intima - media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114 (3): 384 - 388.
- [15] Patti AM, Nikolic D, Magan - Fernandez A, et al. Exenatide once - weekly improves metabolic parameters, endothelial dysfunction and carotid intima - media thickness in patients with type - 2 diabetes: an 8 - month prospective study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 149: 163 - 169.

- [16] Zhang J, Xian TZ, Wu MX, et al. Comparison of the effects of twice - daily exenatide and insulin on carotid intima - media thickness in type 2 diabetes mellitus patients; a 52 - week randomized, open - label, controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 48.
- [17] 王静静, 赵狄. 艾塞那肽临床应用的研究进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44 (5): 629 - 632.
Wang JJ, Zhao D. Research progress of exenatide in clinical application [J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44 (5): 629 - 632.
- [18] Rizzo M, Chandalia M, Patti AM, et al. Liraglutide decreases carotid intima - media thickness in patients with type 2 diabetes: 8 - month prospective pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 49.
- [19] Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima - media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome; an 18 - month prospective study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 (1): 162.
- [20] Nikolic D, Giglio RV, Rizvi AA, et al. Liraglutide reduces carotid intima - media thickness by reducing small dense low - density lipoproteins in a real - world setting of patients with type 2 diabetes: a novel anti - atherogenic effect [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (1): 261 - 274.
- [21] 孟晓梅, 郝亚平, 于岁, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病肥胖患者血小板分布宽度和颈动脉内膜中层厚度的影响 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103 (17): 1316 - 1322.
Meng XM, Hao YP, Yu S, et al. Effect of liraglutide on platelet distribution width and carotid intima - media thickness in type 2 diabetic mellitus patients with obesity [J]. *Nat Med J China*, 2023, 103 (17): 1316 - 1322.
- [22] 张瑞, 赵狄. 达格列净治疗 2 型糖尿病的新进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43 (4): 487 - 490.
Zhang R, Zhao D. New progress of dapagliflozin in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43 (4): 487 - 490.
- [23] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2022, 65: 1925 - 1966.
- [24] Tanaka A, Sata M, Okada Y, et al. Effect of ipragliflozin on carotid intima - media thickness in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, controlled trial [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9 (2): 165 - 172.
- [25] Nomiya T, Shimono D, Horikawa T, et al. Efficacy and safety of sodium - glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin on glycemic control and cardiovascular parameters in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; Fukuoka Study of Ipragliflozin (FUSION) [J]. *Endocr J*, 2018, 65 (8): 859 - 867.
- [26] Katakami N, Mita T, Yoshii H, et al. Tofogliflozin long - term effects on atherosclerosis progression and major clinical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus lacking a history of cardiovascular disease: a 2 - year extension study of the UTOPIA trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1): 143.
- [27] Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin - based therapy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 52.
- [28] Esposito K, Longo M, Maiorino MI, et al. Metabolic effectiveness of gliflozins and gliptins in the routine clinical practice of patients with type 2 diabetes: preliminary results from GIOIA, a prospective multicentre study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 155: 107787.
- [29] 赵柯湘, 肖谦. 脂联素与 2 型糖尿病及其慢性并发症 [J]. 国外医学 (老年医学分册), 2005, 26 (4): 158 - 161.
Zhao KX, Xiao Q. The relationship between the adiponectin and type 2 diabetes mellitus and its chronic complication [J]. *Foreign Med Sci (Geriatrics)*, 2005, 26 (4): 158 - 161.
- [30] Goncalves E, Bell D. Glucagon - like peptide - 1 receptor agonists and sodium - glucose co - transporter - 2 inhibitors: Sequential or simultaneous start [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (6): 909 - 911.

(2023 - 09 - 21 收稿)