

运动对糖尿病人群动脉僵硬度的影响综述

何荣^{1,2} 臧懿然² 孙丽霞¹

(1.华北理工大学附属医院急诊科 河北唐山 063000; 2.华北理工大学研究生学院 河北唐山 063000)

摘要: 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是中国死亡和过早死亡的主要原因^[1], 占中国人口死亡的40%^[2]。尽管人们的生活方式发生了许多有利的变化, 但由于人口增长和老龄化及生活方式不佳, 心血管疾病的主要危险因素高血压、高胆固醇血症和高血糖未能得到有效控制。有氧运动作为预防慢性非传染性疾病的基石^[3], 以往的研究主要侧重于运动对血压的影响, 本综述的目的是回顾梳理有氧运动对糖尿病人群动脉僵硬度的影响。

关键词: 动脉僵硬度; 糖尿病; 运动

1. 动脉硬化与心血管疾病

心血管疾病中动脉病变的表现形式主要有两种, 结构性病变和功能性病变。后者主要指动脉硬化。动脉僵硬度(Arterial stiffness, AS)被广泛用作评估心血管疾病的严重程度和进展的标志^[4], 是动脉壁功能和结构改变的最早检测指标之一, 动脉硬化在心血管疾病(CVD)中起着重要作用^[5]。相关研究表明年龄、血压及缺乏体力活动和吸烟会降低动脉的弹性^[7,8]。动脉弹性通常用脉搏波速度(Pulse wave velocity, PWV)来测量, 作为动脉僵硬度的无创性参考参数^[9-11], 对于临床评估动脉僵硬度有重要的指导意义。动脉硬化与心血管疾病的复杂病因有关, 被认为是增加心血管疾病风险和全因死亡的预测因子^[12]。

研究表明, 动脉僵硬度增加与胶原周转异常和金属蛋白酶(MMP)活性增加有关^[13-15]。随着年龄的增加, 动脉弹性降低硬化程度进一步增加。硬度的增加源于结构变化, 如弹性蛋白断裂, 胶原含量增加, 动脉钙化, 弹性蛋白和胶原的糖基化, 以及晚期糖基化终产物(AGE)对胶原的交联^[16-18]。

2. 糖尿病增加了动脉硬化发生的风险

糖尿病是心血管疾病、肾功能障碍和全因死亡的公认危险因素^[19]。有研究证明糖尿病前期和糖尿病患者的脉搏波速度高于空腹血糖正常的人群。在一篇关于动脉僵硬度, 糖尿病是否存在双向关联的综述中提到^[20], 1型糖尿病和2型糖尿病都与弹性动脉加速硬化有关, 且其相关性超过年龄与动脉硬化相关性。糖尿病患者动脉弹性、波形反射增加的可能机制包括内皮功能障碍, 慢性低度炎症、氧化应激增加、交感神经张力增加、细胞内信号传导障碍以及动脉壁弹性蛋白或胶原的类型或结构的变化, 特别是通过非内皮功能障碍形成的交联。糖尿病和胰岛素抵抗导致弹性动脉降低, 导致心血管损伤; 糖尿病患者长期处于高血糖状态, 使得内分泌代谢紊乱, 且有大量糖基化终产物的聚集, 促使机体氧化应激状态的产生, 加速血管收缩及血栓的形成, 从而与促进动脉硬化的形成有关^[21]。冠心病、脑血管疾病及周围血管疾病等大血管并发症是导致糖尿病患者死亡、残疾的主要病因。因此, 对2型糖尿病患者CVD的预防尤为重要。早期识别可能发生心血管事件的高风险人群, 并针对该部分人群进行早期干预及治疗。

3. 动脉硬化加速糖尿病的进展

动脉硬化相关的微血管改变可能导致组织灌注受损, 以及肌肉灌注和葡萄糖代谢中胰岛素介导的改变受损, 加速糖尿病患者的疾病进程。在开滦研究的一项基于社区的研究中^[22], 观察到基线baPWV较高的参与者与未来患糖尿病的风险更高。这与在一项瑞典南部的老年人研究^[23]结果一致, 与第一组颈动脉-股动脉PWV四分位相比, 第三组颈动脉-股动脉PWV四分位发生糖尿病的相对风险为3.24倍。动脉硬化与糖尿病的高风险相关。可能存在一些潜在的机制解释动脉硬化加速糖尿病的进展。首先, 动脉硬化可能导致毛细血管受损, 导致低阻力器官的功能损害, 如胰腺、肝、肾和脑。肝脏是一个高流量、低阻力的器官。因此, 动脉硬化可能导致胰腺损伤, 导致糖尿病的发生^[24]。第二, 毛细血管舒张功能障

碍或丧失可能导致组织灌注减少, 包括胰岛素介导的肌肉灌注。这将导致葡萄糖代谢损伤、胰岛素抵抗和空腹血糖升高。

4. 运动对糖尿病的影响

运动锻炼在2型糖尿病患者的综合管理中占重要地位。规律运动可以控制心血管疾病的危险因素, 减轻体重, 而且对糖尿病高危人群一级预防效果显著。流行病学研究结果显示: 坚持规律运动12~14年的糖尿病患者病死率显著降低^[25]。运动被认为对动脉壁顺应性有积极作用。运动过程中胶原纤维的脉动拉伸被认为会破坏动脉壁内的交联, 逆转与动脉僵硬相关的病理。一项对15篇文章的meta分析结果表明^[26], 有氧运动疗法能有效改善血管平滑肌功能。2型糖尿病患者的血管平滑肌可能对一氧化氮的敏感性降低, 并伴有内皮功能障碍。敏感性的降低导致促进血管舒张的信号减少, 从而增加全身血管阻力。有氧运动被认为可以改变血管平滑肌细胞对一氧化氮的敏感性, 增加一氧化氮在血管中的生物利用度, 认为是管理血管僵硬度和平滑肌功能的主要治疗方法。

5. 运动改善动脉硬化

体力活动和锻炼对维持健康生活起着至关重要的作用。相关研究显示缺乏体力活动和吸烟会降低动脉的弹性^[7,8], 而定期的有氧运动与增强中央动脉顺应性有关, 锻炼在长期内可以有效降低动脉僵硬度。在Tanaka H^[27]对151名年龄在18岁到77岁之间的健康男性的研究中观察到, 在之前久坐不动的中老年男性中, 仅在常规有氧运动3个月后, 动脉顺应性增加了25%, 僵硬指数降低了20%。这种改善与体重、肥胖、动脉血压变化无关, 表明锻炼对中央动脉顺应性有直接影响。此外已有研究表明, 高血压^[28]和冠心病^[29]患者经运动训练后主动脉僵硬度降低。有规律的运动有可能通过减少交感-肾上腺素能张力施加的慢性抑制影响, 直接或通过增强来提高动脉顺应性, 从而提高动脉顺应性。动脉顺应性也可以通过调节动脉壁中平滑肌细胞的交感肾上腺素能张力而在短时间内甚至是剧烈地改变。因此, 规律的有氧运动可能是一种有效的干预方式, 可以最大限度地减少随着年龄的增长而造成的动脉硬化。

展望

规律运动有助于控制血糖, 减少心血管危险因素, 减轻体重, 而且对糖尿病高危人群一级预防效果显著。来自动物和人类研究的证据表明, 体育锻炼对血管顺应性和重塑有益^[30]。运动动物的动脉比不运动动物的动脉有更高的弹性蛋白和更低的胶原蛋白, 有氧运动提高了一氧化氮的生物利用度, 减少收缩反应和增加内皮依赖性舒张来促进血管功能的正常化, 表明低强度的有氧运动对血管系统有益^[31]。年龄相关性中央动脉顺应性降低可以通过定期有氧耐力运动得到良好的改善。在一项^[32]对127名患有2型糖尿病的研究中发现, 2型糖尿病患者与非2型糖尿病患者相比, 运动使动脉僵硬度得到显著改善。

大量研究对长时间运动对动脉顺应性的影响进行分析, 相关文献指出当评估运动对动脉僵硬度的整体影响时, 重要的是考虑测量时间^[33]。因此, 可进一步集中在中青年个体上, 对运动后动脉僵硬度立即进行测量。探究在短暂的有氧运动下不同血糖水平受试者

中, 动脉僵硬度的即刻变化是否存在差异。

参考文献:

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J].中国循环杂志,2021,36(06):521-545.
- [2] Yang, G. et al. Rapid health transition in China,1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 381, 1987 - 2015 (2013).
- [3] National Center for Cardiovascular Diseases. Report on Cardiovascular Diseases in China 2017 [Chinese] (Encyclopedia of China Publishing House, 2017).
- [4] Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour [J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(24): 1451-1462.
- [5] WHO Physical Inactivity: A Global Public Health Problem. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
- [6] Lee, J.G.; Joo, S.J. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J. Intern. Med.* 2019, 34, 504 - 506.
- [7] Shirwany, N.A; Zou, M. Arterial stiffness: A brief review. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010, 31, 1267 - 1276.
- [8] Tanaka, H; Dineno, F.A; Monahan, K.D; et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000, 102, 1270 - 1275.
- [9] Lee, J.G.; Joo, S.J. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J. Intern. Med.* 2019, 34, 504 - 506.
- [10] Rajzer,M.W; Wojciechowska,W; Klocek, M; et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J. Hypertens.* 2008, 26, 2001 - 2007.
- [11] Amar, J.; Ruidavets, J.B.; Chamontin, B; et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study . *J. Hypertens.* 2001, 19, 381 - 387.
- [12] Laurent, S; Cockcroft, J; Van Bortel, L; et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006, 27, 2588 - 2605.
- [13] Ikonomidis I, Kadoglou N, Tsiotra PC, et al. Arterial stiffness is associated with increased monocyte expression of adiponectin receptor mRNA and protein in patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2012;25:746 - 755.
- [14] McNulty M, Mahmud A, Spiers P, et al. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens* 2006; 20:867 - 873.
- [15] Chatzikiyiakou SV, Tziakas DN, Chalikias GK, et al. Serum levels of collagen type-I degradation markers are associated with vascular stiffness in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1181 - 1185.
- [16] S . Laurent, P. Boutouyrie, and P.Lacolley , “Structural and genetic bases of arterial stiffness, ” *Hypertension*, vol. 45,no.6 ,pp. 1050 - 1055, 2005.
- [17] P.V.Vaitkevicius, M. Lane, H. Spurgeon et al., “ Across-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys, ” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, no.3 , p p . 1171 - 1175 , 2001.
- [18] A.Tsamis,J.T.Krawiec,D.A.Vorp, “Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review, ” *Journal of the Royal Society Interface*, vol.10, no .83 ,Article ID 20121004, 2013.
- [19] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:e6 - e245.
- [20] Weber T. Arterial stiffness, wave reflections, and diabetes: a bidirectional relationship? *Am J Hypertens.* 2010 Oct;23(10):1047-8.
- [21] Yeboah K, Puppalam P, Ainuson J, Akpalu J, Gyan B, Amoah AG. Peripheral artery disease and exertional leg symptoms in diabetes patients in Ghana. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Apr 19;16:68.
- [22] Zheng M, Zhang X, Chen S, Song Y, Zhao Q, Gao X, Wu S. Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study. *Circ Res.* 2020 Dec 4;127(12):1491-1498.
- [23] Muhammad IF, Borné Y, Östling G, Kennbäck C, Gottsäter M, Persson M, Nilsson PM, Engström G. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2017 Dec;40(12):1739-1745.
- [24] Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 3;74(9):1237-1263.
- [25] 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(04):292-344.
- [26] Way KL, Keating SE, Baker MK, Chuter VH, Johnson NA. The Effect of Exercise on Vascular Function and Stiffness in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis.*Curr Diabetes Rev.* 2016;12(4):369-383.
- [27] Tanaka H, Dineno FA, Monahan KD, Cleverger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):1270-5.
- [28] Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, et al. Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *J Hum Hypertens.* 2008 Oct;22(10):678-86.
- [29] Edwards DG, Schofield RS, Magyari PM, et al.. Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am J Hypertens.* 2004 Jun;17(6):540-3.
- [30] Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation.* 2010 Sep 21;122(12):1221-38.
- [31] Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol.* 2013 Feb;168(3):686-703.
- [32] Cooke AB, Dasgupta K, Spronck B, et al. Adults With Type 2 Diabetes Mellitus Exhibit a Greater Exercise-Induced Increase in Arterial Stiffness and Vessel Hemodynamics. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1565-1573.
- [33] Mutter AF, Cooke AB, Saleh O, et al. A systematic review on the effect of acute aerobic exercise on arterial stiffness reveals a differential response in the upper and lower arterial segments. *Hypertens Res.* 2017 Feb;40(2):146-172.