论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201501184

空腹血糖受损患者胰岛素抵抗与血压的关系

肖惟引,宁 宁,谭明红,江雪舒,魏 平 (400038 重庆,第三军医大学西南医院内分泌科)

[摘要] **目的** 观察空腹血糖受损患者的胰岛素抵抗与血压的关系。**方法** 选取2012年10月至2013年8月西南医院内分泌科门诊及体检中心的空腹血糖受损患者180例,测定血压后分为血压正常组[$n=88$,年龄(45.9±12.5)岁,其中男性43例、女性45例]及高血压组[$n=92$,年龄(44.9±12.5)岁,其中男性47例,女性45例],两组均给予生活方式干预指导,高血压组给予常用降压治疗,对比分析两组患者空腹血糖、OGTT 2 h血糖、空腹胰岛素、OGTT 2 h胰岛素、糖化血红蛋白,并计算胰岛素抵抗指数HOMA-IR的变化情况。**结果** 高血压组患者胰岛素抵抗指数HOMA-IR升高较血压正常组患者明显[(4.4±1.3) *vs* (3.2±0.8),$P<0.05$]。治疗6个月后,血压正常组患者的各项指标无明显变化($P>0.05$);高血压组空腹胰岛素(11.2±2.5)、HOMA-IR(3.3±0.7)明显降低($P<0.05$),其中66例患者血压控制达标(BP<130/80 mmHg),18例血压控制未达标。血压达标亚组空腹胰岛素(10.5±2.4)、胰岛素抵抗指数HOMA-IR(2.9±0.6)均较未达标亚组空腹胰岛素(13.7±2.6)、胰岛素抵抗指数HOMA-IR(4.0±0.8)显著降低($P<0.05$)。**结论** 空腹血糖受损伴高血压患者胰岛素抵抗明显,该部分人群胰岛素抵抗可能与血压升高有关,血压控制达标可改善空腹血糖受损人群的胰岛素抵抗。

[关键词] 空腹血糖受损;胰岛素抵抗;高血压

[中图法分类号] R181.32; R443.5; R587.1 [文献标志码] A

Correlation of insulin resistance and blood pressure in patients with impaired fasting glucose

Xiao Weiyin, Ning Ning, Tan Minghong, Jiang Xueshu, Wei Ping (Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the correlation of insulin resistance with blood pressure in the patients with impaired fasting glucose. **Methods** A total of 180 patients with impaired fasting glucose collected from our clinic and health examination center of Southwest hospital from October 2012 to August 2013 were enrolled in this study. They were assigned into 2 groups according blood pressure, that is, normal blood pressure group ($n=88$, aged 45.9±12.5, 43 males and 45 females) and hypertension group ($n=92$, aged 44.9±12.5, 47 males and 45 females). Lifestyle intervention was taken to both groups, and conventional anti-hypertensive agents was administered in the hypertension group. Their fasting insulin (FINS), 2-hour insulin (2hINS) and insulin resistance index (HOMA-IR) were compared before and in 6 months after treatment and between the 2 groups. **Results** The hypertension group had significantly increased HOMA-IR than normal blood pressure group (4.4±1.3 *vs* 3.2±0.8, $P<0.05$). After 6 months of treatment, there were no significantly changes in FINS, 2hINS and HOMA-IR in normal blood pressure group ($P>0.05$). FINS (11.2±2.5) and HOMA-IR (3.3±0.7) were significantly decreased in

[基金项目] 第三军医大学临床创新基金(2010XLC04)

[通信作者] 魏 平, E-mail:wp301@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150421.1006.007.html (2015-04-21)

hypertension group compared with baseline ($P<0.05$). There were 66 patients getting well-controlled blood pressure (BP < 130/80 mmHg) and 18 patients not reaching the standard. FINS and HOMA-IR were significantly lower in the well-controlled group than those not (10.5 ± 2.4 *vs* 13.7 ± 2.6, 2.9 ± 0.6 *vs* 4.0 ± 0.8, $P<0.05$). **Conclusion** Insulin resistance phenomenon is common in patients with IFG and hypertension. Their insulin resistance might be associated with increased blood pressure. Successful control of blood pressure can improve insulin resistance in patients with impaired fasting glucose.

[**Key words**] impaired fasting glucose; insulin resistance; hypertension

Supported by the Clinical Innovative Foundation of Third Military Medical University (2010XLC04). Corresponding author: Wei Ping, E-mail: wp301@sina.com

中国糖尿病最新流调数据显示全球三分之一的糖尿病患者来自中国,而包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)的糖尿病前期患病率高达50.1%[1],IFG是糖尿病的主要后备人群,且与心血管危险因素及病死率相关,有研究显示,随着空腹血糖水平的升高,心血管疾病、缺血性心脏病、心肌梗死以及血栓性卒中的发病风险也逐渐增高,IFG可作为卒中和冠状动脉硬化性心脏病的预测因子[2]。Henry等[3]的研究还发现IFG患者的体质指数(BMI)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、收缩压、舒张压及脉压水平高于血糖正常者。中国门诊高血压患者合并多重危险因素调查显示:62.1%的门诊高血压患者合并糖代谢异常,其中合并有IFG的达到34.1%。陈迎祯等[4]对1 026例原发性高血压患者进行病史询问,对血压、身高、体质量、腰围、臀围、空腹血糖、血脂等指标进行测量,并进行统计学分析,结果显示高血压患者IFG患病率为30.5%,高于杨兆军等[5]报道的正常人空腹血糖受损率(21.25%),可见高血压患者较正常人更容易合并空腹血糖受损。而在伴发糖代谢异常后,高血压患者的心血管并发症可增加2~3倍,与病死率密切相关。因而,从防治糖尿病及其大血管病变角度对空腹血糖受损人群进行干预治疗,同时观察这类人群胰岛素抵抗与血压本身的相关性是非常重要的,进而为这类人群的早期干预提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年10月至2013年8月西南医院内分泌科门诊及体检中心的空腹血糖受损患者180例,年龄18~75岁,并符合以下纳入标准:①IFG标准[6]:所选受试对象必须在我院检验科非同一天至少2次检查空腹血糖,若5.6 mmol/L < 空腹血糖 < 7 mmol/L,负荷后2 h血糖(postprandial 2 hours plasma glucose,2hPG) < 7.8 mmol/L;②近1个月内未使用过降糖降压药物。高血压标准[7]:血压测定均为静坐5 min后,袖带血压计测量右臂坐位血压3次取平均值符合WHO/ISH 1999年高血压处理指南制定的标准:收缩压≥140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),舒张压≥90 mmHg。排除标准:①没有能力或不愿提供书面知情同意书;②肝肾疾病的证据(ALT或AST≥2倍正常上限/血清肌酐 > 95 μmol/L);③继发性高血压、泌尿系感染、肾动脉狭窄、高血钾、孕妇、哺乳期者,严重心功能不全者;④在5年内曾使用过降糖药物或胰岛素;⑤既往使用过降压药物者;⑥患者不愿在西南医院做回访。

1.2 实验分组

研究对象根据血压测量的结果分为血压正常组[$n=88$,年龄(45.9 ± 12.5)岁,其中男性43例、女性45例]及高血压组[$n=92$,年龄(44.9 ± 12.5)岁,其中男性47例,女性45例],治疗期间两组受试者均进行健康教育及生活方式干预指导,包括合理饮食、参加适当的体育锻炼、限盐(<6 g/d)、戒烟、限酒等。高血压组根据患者血压随机给予常规降压药物(ARB类降压药物或CCB类降压药物),每周对所有入组患者行电话随访1次,督促其建立良好的生活习惯,并了解其院外自测血糖、血压情况,及时进行有效地指导教育。入组患者每3个月于我科门诊随访1次,6个月复查观察指标1次。

1.3 入组情况和人口学特征

共纳入180例空腹血糖受损患者,监测血压后分为两组,分别为血压正常组($n=88$)和高血压组($n=92$),高血压组根据患者血压随机给予常规降压药物,治疗随访期间,患者依从性较好,随访6个月后,血压正常组失访4例,进展为糖尿病者1例,转归为正常空腹血糖者1例;高血压组失访2例,进展为糖尿病者4例,转归为正常空腹血糖者2例;血压控制达标者66例,血压控制不达标者18例;因此,我们将把这166例患者作为PP数据分析集,并对其疗效进行分析,由统

计学分析可知,血压正常组和高血压组在年龄、性别和BMI(kg/m^2)差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.4 观察指标

入选患者均于初访时空腹10~12 h后行标准口服葡萄糖耐量(OGTT)及胰岛素释放试验,取静脉血测定空腹血糖(fasting blood glucose,FPG)、OGTT 2 h血糖(postprandial 2 hours plasma glucose,2hPG)、空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、OGTT 2 h胰岛素(2 hours insulin,2hINS)、糖化血红蛋白(glycohemoglobin,HbA1c)。以上指标均在我院检验科以及核医学科进行检测,血浆血糖用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素用放免法测定,其他生化指标用酶法测定。胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)判定采用胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)表示,HOMA-IR = [FPG(mmol/L) × FINS(mU/L)]/22.5[8]。血压观察指标:静坐5min后,右臂坐位血压。其他资料包括:体质量(w)、升高(h),并计算体质量指数(BMI = w/h^2),BMI≥24 kg/m^{2}为超重,BMI≥28 kg/m^{2}为肥胖[9]。

本试验经第三军医大学西南医院伦理委员会批准[2011年伦审科研第(25)号],并通过中国临床试验中心注册(TRC.11001653)。每例入组患者均经本人同意并签署知情同意书。

1.5 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,疗效结果的描述主要针对PP集,安全性分析针对所有入组人群。采用重复测量分析方法,对组间和组内的情况进行了两两比较,同时采用协方差方法校正了基线的影响。

2 结果

2.1 主要指标的比较

治疗前高血压组的FINS、2hINS、HOMA-IR比血压正常组明显升高,差异具有显著性($P<0.05$)。治疗6个月后,血压正常组患者的各项指标无明显变化($P>0.05$);高血压组患者FINS、2hINS、HOMA-IR明显降低($P<0.05$,表1);其中66例患者血压控制达标(BP<130/80 mmHg),18例血压控制未达标,两亚组与基线比较,FINS、2hINS、HOMA-IR均有下降($P<0.05$),但血压达标亚组FINS、2hINS、HOMA-IR降低均较血压不达标亚组明显($P<0.05$,表2)。

表1 两组空腹血糖受损患者治疗前后各项指标比较

组别	n	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		BMI($\bar{x}\pm s$)		收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		FPG(mmol/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血压正常组	82	42/40	46.0±12.7	46.0±12.7	24.1±1.5	25.4±1.1	124±6	124±6	76±6	76±6	6.3±0.4	6.3±0.4
高血压组	84	42/42	45.2±12.6	45.2±12.6	25.5±1.1	25.5±1.1	159±10[a]	125±14[b]	99±7[a]	75±7[b]	6.3±0.4	6.4±0.4

组别	n	2hPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		FINS($\bar{x}\pm s$,mU/L)		2hINS($\bar{x}\pm s$,mU/L)		HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)		HOMA-IR($\bar{x}\pm s$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血压正常组	82	6.7±0.9	6.5±0.9	11.4±2.7	11.3±2.4	53.3±8.5	59.5±12.0	6.0±0.5	6.0±0.4	3.2±0.8	3.2±0.8
高血压组	84	7.1±0.5	6.4±0.9	15.6±4.5[a]	11.2±2.5[b]	76.6±5.6[a]	61.5±11.9[b]	6.1±0.6	6.1±0.5	4.4±1.3[a]	3.3±0.7[b]

a:$P<0.05$,与血压正常组比较;b:$P<0.05$,与治疗前比较

表2 高血压组降压治疗6个月前后血压控制达标组与不达标组主要指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BMI		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)		FPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血压达标组	66	25.3±1.0	25.4±1.0	157±10	119±9[b]	99±6	73±5[ab]	6.3±0.4	6.3±0.4
血压不达标组	18	26.0±1.0	26.1±1.2	165±8	147±7[ab]	99±8	83±8[ab]	6.4±0.4	6.5±0.4

组别	n	2hPG(mmol/L)		FINS(mU/L)		2hINS(mU/L)		HbA1c(%)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血压达标组	66	7.1±0.5	6.4±0.9[b]	15.4±4.2	10.5±2.4[b]	77.2±5.7	58.7±12.4[b]	6.3±0.6	5.9±0.4	4.3±1.3	2.9±0.6[b]
血压不达标组	18	7.3±0.5	6.6±0.9[b]	16.9±5.4	13.7±2.6[ab]	74.0±5.0	62.2±9.8[ab]	6.4±0.7	6.0±0.5	4.8±1.5[a]	4.0±0.8[ab]

a:$P<0.05$,与血压正常组比较;b:$P<0.05$,与治疗前比较

2.2 安全性与不良事件

两组纳入研究的患者中均未观察到严重不良反应,患者药物耐受性均可。

3 讨论

近年来,空腹血糖受损这一临床病理状态已经引起国内外学者的重视,相关临床与基础研究也陆续出现。现有发表的数据表明,IFG 与 IGT 发展为糖尿病的风险相似,同时和高血压、高血脂等心血管风险因子密切相关[10-11]。另有研究也表明,在原发性高血压人群中,随着空腹血糖水平的升高,心血管疾病、缺血性心脏病、心肌梗死以及血栓性卒中的发病风险也逐渐增高,IFG 可作为卒中和冠状动脉硬化性心脏病的预测因子[12]。本研究中入选的空腹血糖受损患者,胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 明显升高,且高血压组 FINS、2hINS、HOMA-IR 比血压正常组明显升高(表 1),因此,本研究结果显示空腹血糖受损伴高血压患者胰岛素抵抗明显,该部分人群胰岛素抵抗可能与血压升高有关。

高血压与 IFG 的相关性和二者是否有共同发病机制是学者们关注的焦点。研究发现,血压升高伴随着血糖和胰岛素的变化,轻度高血压患者已出现交感神经兴奋性增加,糖代谢异常。循证证据显示,40% ~ 50% 的高血压患者存在 IR,血流动力学的改变可能是高血压患者 IR 的病理生理基础,而血压升高伴随着胰岛素和血糖的变化可能与交感神经兴奋性增加和血液流变学的变化有关[13]。由于多数的临床研究很难排除年龄、肥胖等因素的影响导致结果不可靠,冯建萍[14]于 2010 年对受环境因素影响时间比较短的 4 247名儿童、青少年进行随机抽样调查,观察高血压是否增加 IFG 发病风险,研究显示儿童、青少年高血压人群患病率高于超重肥胖患病率,体质量正常的高血压青少年人群 IFG 患病率高于超重肥胖人群,Logistic 回归分析结果表明,高血压是发生 IFG 的独立危险因素。这与国外成年群体研究结果一致,无论是肥胖还是非肥胖人群,IFG 与高血压发病率密切相关。该研究结果还提示,儿童、青少年高血压人群可能是发生 IFG 的高危人群;当高血压合并有糖代谢异常时,心血管并发症可增加 2 ~ 3 倍[8,10,15-19]。本研究结果显示高血压患者中胰岛素抵抗现象比血压正常人群明显严重。因此,对此类人群进行早期干预可能带来预防心脑血管事件的收益。

2013ESH/ESC 高血压指南在关于降压药物的选择中明确指出,降压治疗的主要收益来自于血压降低本身,并且在很大程度上是独立于所选择的药物;尽管荟萃分析的结果偶尔声称某种药物对某一结果的优越性,这在很大程度上是由于入选的研究的偏倚造成的,最大的荟萃分析并没有显示不同药物种类差异在临床上的相关性[20]。本研究选取空腹血糖受损人群作为研究对象,结果显示,随着血压的降低,高血压组患者的胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 有明显下降,且在选取常规降压方案时,血压达标组的 FINS、2hINS、HOMA-IR 降低均较未达标亚组明显(表 1、2)。因此,我们推测,空腹血糖受损伴高血压患者的胰岛素抵抗可能与血压升高有关,血压控制达标可改善空腹血糖受损人群的胰岛素抵抗,并减少新发 DM 的发生。

综上所述,IFG 的患者在合并有高血压时,胰岛素抵抗现象明显。因此,在进行生活方式干预的同时,降压治疗能够改善该类人群胰岛素抵抗及胰岛功能。本研究对空腹血糖受损人群进行分组,高血压组给予常规降压,结果提示该类人群的胰岛素抵抗的改善主要来源于血压降低本身。因此,不管选用何种降压药物,长期血压控制达标应成为该类人群的主要干预目标,才能达到阻止新发糖尿病发生的目标。我们期待更多、更大规模人群研究来支持本研究结论。

参考文献:

[1] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948 - 959.

[2] Park C, Guallar E, Linton J A, *et al*. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. Diabetes Care, 2013, 36(7): 1988 - 1993.

[3] Henry P, Thomas F, Benetos A, *et al*. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality[J]. Hypertension, 2002, 40(4): 458 - 463.

[4] 陈迎祯, 华琦, 刘荣坤, 等. 门诊高血压患者合并空腹血糖受损患病率及影响因素分析[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 731 - 734.

[5] 杨兆军, 杨文英, 萧建中, 等. 空腹血糖受损下限切点下调对中国成人糖调节异常分布的影响[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(21): 1773 - 1776.

[6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S14 - S80.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.

[8] ORIGIN trial investigators, Gilbert R E, Mann J F, *et al*. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial[J]. Diabetologia, 2014, 57(7): 1325-1331.

[9] 李晓燕, 姜勇, 胡楠, 等. 2010年我国成年人超重及肥胖流行特征[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(8): 683-686.

[10] Zomer E, Liew D, Owen A, *et al*. Cardiovascular risk prediction in a population with the metabolic syndrome: Framingham vs. UKPDS algorithms[J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(3): 384-390.

[11] Esteghamati A, Zandieh A, Hafezi-Nejad N, *et al*. Revising the fasting glucose threshold for detection of cardiovascular risk factors: analysing two representative population-based studies of more than 50, 000 Iranians in 3 years: The National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran[J]. Ann Hum Biol, 2015, 42(2): 150-158.

[12] Kim H K, Kim C H, Kim E H, *et al*. Impaired fasting glucose and risk of cardiovascular disease in Korean men and women: the Korean Heart Study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(2): 328-335.

[13] Rubio-Guerra A F, Rodriguez-Lopez L, Lozano-Nuevo J J, *et al*. Prevalence of abnormal glucose tolerance in hypertensive patients[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2014, 52(4): 404-407.

[14] 冯建萍. 儿童青少年高血压与空腹血糖受损发病风险的相关性研究[J]. 护理研究, 2010, 24(1): 28-29.

[15] Ferrannini E, Cushman W C. Diabetes and hypertension: the bad companions[J]. Lancet, 2012, 380(9841): 601-610.

[16] Yongming P, Zhaowei C, Yichao M, *et al*. Involvement of peroxisome proliferator-activated receptors in cardiac and vascular remodeling in a novel minipig model of insulin resistance and atherosclerosis induced by consumption of a high-fat/cholesterol diet[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14(1): 6.

[17] Yan W L, Li X S, Wang Q, *et al*. Overweight, high blood pressure and impaired fasting glucose in Uyghur, Han, and Kazakh Chinese children and adolescents[J]. Ethn Health, 2014, 6: 1-11.

[18] Frohnert B I, Jacobs D R Jr, Steinberger J, *et al*. Relation between serum free fatty acids and adiposity, insulin resistance, and cardiovascular risk factors from adolescence to adulthood[J]. Diabetes, 2013, 62(9): 3163-3169.

[19] 胡大一. 糖尿病患者多重心血管危险因素综合管理中国专家共识[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(4): 261-266.

[20] ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension[J]. J Hypertens, 2013, 31(10): 1925-1938.

(**收稿**:2015-01-18;**修回**:2015-03-18)

(编辑 栾 嘉)