维普资讯 http://www.cqvip.com

359-361

(10)

文章编号：0253-3626(2000)04-0359-03

2型糖尿病胰岛素抵抗与血压的关系

R587.2
R544.1

郑 丹，邓华骏，刘隆田，罗 蓉，王红漫，邱鸿鑫
（重庆医科大学临床学院内分泌科 重庆 400016）

摘 要：**目的** 探讨2型糖尿病（DM）胰岛素抵抗（IR）在高血压发生机制中的作用。**方法** 检测了60例2型DM患者及40例正常对照者的空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）、HbA1C、血脂、红细胞膜Na^+-K^+-ATP酶与Mg^{2+}-ATP酶活性及血压等，并将DM组分为A组（IS>0.6）及B组（IS≤0.6）。**结果** 2型DM患者FBG、HbA1C、FINS、TG、TC及B组血压均显著增高，胰岛素敏感性指数（ISI）、HDLc、Na^+-K^+-ATP酶及Mg^{2+}-ATP酶活性显著降低，且后两者均与ISI呈显著正相关，与FINS、SBP呈显著负相关，Na^+-K^+-ATP酶并与DBP呈显著负相关；与DM A组比较，DM B组以上变化更为显著。**结论** 2型DM存在IR。IR是导致高胰岛素血症、Na^+-K^+-ATP酶、Mg^{2+}-ATP酶及脂质代谢异常的关键因素，并且后者也是IR导致血压升高及高血压的重要途径。

关键词：2型糖尿病；胰岛素抵抗；血压 高血压
中国图书分类法分类号：R587.1 **文献标识码**：A **收稿日期**：2000-06-12

The relationship between insulin resistance and blood pressure in type 2 diabetes

ZHENG Dan, et al
(Department of Endocrinology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, 400016)

Abstract: **Objective** To reveal the role of insulin resistance in the pathogenesis of hypertension in type 2 diabetes. **Methods** Fasting blood glucose (FBG), fasting insulin(FINS), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), triglyceride (TG), cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDLc), the activities of Na^+-K^+-ATPase and Mg^{2+}-ATPase of erythrocyte membrane, systolic pressure (SBP) and diastolic pressure (DBP) were measured in 60 type 2 diabetics and 40 normal subjects. The diabetics were divided into two groups, that is DM A (Insulin Sensitivity, IS>0.6) and DM B (IS≤0.6). **Results** The levels of FBG, HbA_{1c}, FINS, TG, TC and blood pressure of DM B significantly increased while the levels of insulin sensitivity index (ISI), HDLc, the activities of Na^+-K^+-ATPase and Mg^{2+}-ATPase of erythrocyte membrane significantly decreased in diabetics as compared with normal subjects. And the changes of the activity of Na^+-K^+-ATPase and Mg^{2+}-ATPase were positively correlated with ISI, inversely correlated with FINS, SBP. In addition the activity of Na^+-K^+-ATPase was inversely correlated with DBP. The above abnormal changes were more marked in DM B than in DM A. **Conclution** Insulin resistance in type 2 diabetics may have a marked effect on the activity of Na^+-K^+-ATPase and Mg^{2+}-ATPase of erythrocyte membrane and be responsible for the abnormalities of blood lipid, which may be involved in the pathogenesis of diabetic hypertension.

Key Words: Type 2 diabetes; Insulin resistance; Blood pressure

2型糖尿病（DM）存在胰岛素抵抗（或胰岛素敏感性降低）及代偿性高胰岛素血症，并且2型DM患者高血压发病率是非DM患者的2～3倍。但2型DM患者发生高血压的机制目前仍不清楚，因此本研究检测了60例2型DM患者空腹血糖及胰岛素、糖化血红蛋白、血脂、血浆脂蛋白，同时还测定红细胞膜Na^+-K^+-ATP酶和Mg^{2+}-ATP酶的活性，旨在探讨2型糖尿病胰岛素抵抗在高血压发生机制中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

正常对照组：无糖尿病及心、肺、肝、肾疾病史的健康人40例（男19、女21），年龄53±12岁，体重指数（BMI）22.34±2.56。

2型DM组：根据1999年WHO糖尿病新诊断标准[1]确诊的

基金项目：国家自然科学基金资助项目（39570344）
作者介绍：郑 丹（1975- ），女，硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

2型DM患者60例（男28，女32），年龄57±11岁，BMI23.46±2.84，病程1月～32年，均来自我院门诊及病房，其中有16例伴有高血压（其高血压均出现在诊断糖尿病之后），但无心、脑、肾受损表现，且排除了继发性高血压。所有病例均未应用胰岛素及其它激素类药物。胰岛素敏感性指数(ISI)参考李光伟的方法[2]，ISI=ln 1/FBG×FINS。假定正常糖耐量者的胰岛素敏感性（IS）为1.0，计算出2型DM的患者的IS，根据IS水平又将2型DM组分为A、B两个亚组：

DM A组：IS＞0.6，共26例（男12，女14），年龄57±12岁，BMI22.73±2.37。DM B组：IS≤0.6，共34例（男16、女18），年龄56±10岁，BMI22.15±2.68。各组间性别构成、年龄、BMI均具有可比性（$P>0.05$）。

1.2 方法

1.2.1 红细胞膜制备 取EDTA抗凝血2ml，于4℃、3000 rpm离心20 min，去血浆及沉淀的红细胞表层绒毛状沉淀层。加3倍量生理盐水（4℃），搅拌后于4℃、3000 rpm离心10 min、去上清液，重复洗涤3次后按1：40比例加入pH 7.4、10nm低渗Tris-HCl缓冲液（4℃），于4℃放置1～2h，使之完全溶血。再于4℃、1500 rpm离心20 min，分离红细胞膜。重复洗涤，离心5次，最后获得乳白色红细胞膜样品。

1.2.2 红细胞膜Na^+-K^+-ATP酶和Mg^{2+}-ATP酶的测定

采用Muszbek改良法[3]，结果以每mg红细胞膜样品蛋白中所含酶反应5 min使ATP释放出无机磷的nm数表示。10管重复性CV为6.5%，样品蛋白在25μg以下线性良好，r=0.9990。实验所用ATP-Na2、oubain均为Sigma公司产品。检验仪器为日本Shimaduzu UV-265双光束分光光度计。

1.2.3 空腹血糖（FBG）测定 用葡萄糖氧化酶法，糖化血红蛋白（HbA_{1c}）应用Bayer公司DCA2000仪器进行测定。胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDLc）测定均用酶法。血浆胰岛素采用双抗体放射免疫分析法（药盒由卫生部上海生物制品研究所提供）。

1.2.4 血压测定 所有研究对象的血压均为静息坐位30 min以上，由同一医师连续测定3次的平均值，血压计为统一的水银柱式血压计。

1.2.5 统计学处理 全部数据均以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，并经方差齐性检验，组间比较采用t检验，两变量间关系采用直线相关分析。

2 结 果

2.1 2型DM A、B组与正常对照组FBG、FINS、ISI、Na^+-K^+-ATP酶、Mg^{2+}-ATP酶、血压等有关因素的比较

2型DM A、B组FBG、HbA_{1c}、FINS均显著高于正常对照组，而ISI则显著低于正常对照组；与此同时，Na^+-K^+-ATP酶、Mg^{2+}-ATP酶活性、HDLc均显著低于正常对照组，而TC、TG均显著高于正常对照组。与DM A组（IS＞0.6）比较，DM B组（IS≤0.6）以上变化更为显著，但两组TC差异无显著性。与正常对照组比较，DM B组SBP、DBP均显著增高，而DM A组SBP、DBP与正常对照组比较差异无显著性。与DM A组比较，DM B组的SBP、DBP亦均显著增高。见表1。

表1 2型DM A、B组与正常对照组FBG、FINS、ISI、Na^+-K^+-ATP酶、Mg^{2+}-ATP酶、血压等有关因素的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	正常对照组	DM A组	DM B组
FBG (mmol/L)	4.75±0.81	11.22**±1.32	13.38**△△±2.46
FINS(μu/ml)	6.56±1.32	9.16**±0.55	16.85**△△±5.68
ISI	-3.4391±0.07	-4.5352**±0.140	-5.3583**△△±0.38
Na^+-K^+-ATP酶	0.415±0.031	0.183**±0.034	0.145**△△±0.013
Mg^{2+}-ATP酶	0.503±0.036	0.253**±0.045	0.213**△△±0.047
HbA_{1c}(%)	4.4±1.2	8.85**±2.35	10.56**△△±1.72
TC(mmol/L)	4.24±1.11	4.67*±0.74	4.84**±0.64
TG(mmol/L)	1.22± 0.44	1.35**±0.29	2.48**△△±0.56
HDLc(mmol/L)	1.28±0.24	1.14**±0.24	0.93**△△±0.18
SBP (mmHg)	120.6±17.8	125.6±20.07	140.25**△±26.67
DBP (mmHg)	82.7±6.8	83.1±11.4	89.6*△±12.3

注：与正常对照组比较 *$P<0.05$,**$P<0.01$;与A组比较△$P<0.05$, △△$P<0.01$。
Na^+-K^+-ATP酶、Mg^{2+}-ATP酶单位是: nmol pi/mg膜蛋白/5min

表2 2型DM患者Na^+-K^+-ATP酶、Mg^{2+}-ATP酶活性与ISI、FINS、SBP、DBP的直线相关分析（r值）

变量	ISI	FINS	SBP	DBP
Na^+-K^+-ATP酶	0.3851▲	-0.5120*	-0.3785▲	-0.3450▲
Mg^{2+}-ATP酶	0.3560▲	-0.4170*	-0.3250△	-0.2522

注: △$P<0.05$, ▲$P<0.01$, *$P<0.001$

2.2 直线相关分析（表2）

2型DM患者红细胞膜Na^+-K^+-ATP酶与ISI呈显著

维普资讯 http://www.cqvip.com

正相关($P<0.01$），与FINS、SBP、DBP呈显著负相关(P依次为<0.001、<0.01、<0.01)。红细胞膜Mg^{2+}-ATP酶亦与ISI呈显著正相关($P<0.01$)，与FINS、SBP呈显著负相关(P分别为<0.001、<0.05)，与DBP相关性在统计学上无显著性意义。

3 讨 论

胰岛素抵抗（IR）是指外周组织对胰岛素的敏感性及反应性降低，一定量的胰岛素不能产生这种量胰岛素应有的生物学效应，这时机体为了维持血糖在正常水平，胰岛β细胞代偿性地分泌过多的胰岛素，从而导致高胰岛素血症。本研究结果显示，2型DM患者的FBG、HbAic均显著增高，表明其空腹及平时血糖水平均增高，并且FINS也显著高于正常对照组，表明存在高胰岛素血症。因此，本组2型DM患者高胰岛素血症与高血糖并存，提示胰岛素的生理效应降低，存在IR。

国际公认的评价人体胰岛素敏感性的方法是1979年Defronzo等建立的高胰岛素、正常血糖钳技术（Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Technigue, HECT）[4]。但近年已有研究表明ISI作为新的胰岛素敏感性指数与HECT存在高度显著相关性[1]，因此本研究以ISI作为胰岛素敏感性指标，结果显示2型DM患者ISI显著低于正常对照组，进一步证明2型DM患者存在IR。

本研究根据IS的水平将2型DM组分成A、B两个亚组，结果显示DM B组（IS≤0.6）的SBP及DBP均显著高于正常对照组；与DM A组（IS>0.6）比较，DM B组SBP及DBP亦均显著增高。但DM A组与正常对照组比较其SBP和DBP差异无显著性。以上表明2型DM患者胰岛素敏感性降低的水平与血压升高之间存在一定关系。

本研究结果还显示，2型DM患者当IS降低但尚>0.6时，FINS已显著高于正常对照组，Na^+-K^+-ATP酶及Mg^{2+}-ATP酶活性则已显著低于正常对照组；当IS≤0.6时，以上变化更为显著，表明胰岛素抵抗是导致2型DM高胰岛素血症及Na^+-K^+-ATP酶及Mg^{2+}-ATP酶活性降低的重要因素。直线相关分析进一步表明Na^+-K^+-ATP酶及Mg^{2+}-ATP酶活性与ISI呈显著正相关，与FINS呈显著负相关。同时Na^+-K^+-ATP酶活性的变化又与SBP和DBP呈显著负相关，而Mg^{2+}-ATP酶活性变化与SBP呈显著负相关，提示2型DM患者胰岛素抵抗可能是通过引起代偿性高胰岛素血症致Na^+-K^+-ATP酶和Mg^{2+}-ATP酶活性降低而导致血压升高。基础研究指出，胰岛素有调节细胞膜内外离子运转及分布的作用[5,6]，因此可影响许多跨膜离子交换系统，包括Na^+-K^+-ATP酶、Na^+-$2H^+$对向转运和Na^+-Ca^{2+}交换系统[7]。胰岛素不但可直接影响近曲小管及远曲小管H^+-Na^+交换，而且可直接作用于Na^+-K^+-ATP酶及Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶使其活性增强，但当IR存在时，Na^+-K^+-ATP酶活性下降，以致细胞内钠含量增加，小动脉平滑肌及内皮细胞也不例外，因而血管壁紧张性及其对血管收缩物质的反应性增加，从而导致高血压。但是，IR致高血压的机制极其复杂，绝非通过某单一途径。本研究中2型DM患者TC、TG均显著升高，HDLc显著降低，且DM B组较DM A组以上变化更加显著，表明IR与脂质代谢异常密切有关。已有证据表明[7]，高胰岛素血症可促进肝脏合成VLDL，IR又使脂蛋白酯酶作用受损，VLDL清除率降低致使循环VLDL进一步升高。VLDL的主要成份为TG。HDLc水平下降的机制尚不清楚，目前认为部分原因系VLDL分解速度减慢。因此认为IR是脂质代谢异常的原发因素，并且先于脂质代谢异常的发生。而后者也是2型DM患者罹患高血压的危险因素之一。

综上所述，我们的研究结果表明，2型DM患者存在IR。IR是导致高胰岛素症、Na^+-K^+-ATP酶和Mg^{2+}-ATP酶活性降低及脂质代谢异常的关键因素，后者也是IR致血压升高或高血压的重要途径。由于IR致血压升高机理极其复杂，是否还涉及到其它神经、体液因素有待深入研究。

参 考 文 献

[1] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准和分型[J]. 中国糖尿病杂志，2000;8(1):5-6.

[2] 李光伟，潘孝仁. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志，1993;10:656-660.

[3] Muszbek L, et al. A highly sensitive method for the measurement of ATPase activity[J]. Anal Bichem,1977;77:286-288.

[4] DeFronzo RA, Tobin JD, Anders R. Glucose clamp technique, A method of quantifying insulin secretion and resistance [J]. Am J Physiol 1979;237: E214-223.

[5] Reaven GM. The role of insulin resistance and Hyperinsulinemia in coronary heart disease [J]. Metabolism. 1992;40(s1):16-18.

[6] Saad MF. Lilloia s. Nyomba BL, et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance [J]. N Engl J Med,1991;324:733-735.

[7] Haffner SM, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome [J]. Diabetes, 1992;41:715-719.