

胰岛素抵抗和高血压的关系

周 洁 向红丁

摘 要 **目的** 胰岛素抵抗和高血压病的关系总是引人争议,本研究者确定胰岛素抵抗和高血压病的关系。**方法** 用 Homa-IR 评估胰岛素抵抗,1616 例入选患者详细记录人口数据和人体测量参数,收集空腹血标本,测量空腹血糖、血脂、胰岛素等,同时计算 HOMA-IR、HOMA-L 和 HOMA-IS。**结果** 和年龄、性别、腰臀比相比,高血压患者的 HOMA-IR 明显高于非高血压患者(3.69 ± 8.02 , 2.72 ± 4.34 , $P < 0.05$)。多变量回归分析显示:比较年龄、腰臀比、BMI、三酯甘油、总胆固醇、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 是高血压病的独立危险因素($OR = 1.087$, $95\% CI = 1.051 \sim 1.119$, $P < 0.05$)。**结论** 本研究结果提示,胰岛素抵抗和高血压相关。

关键词 高血压 胰岛素抵抗 HOMA-IR

Relationship Between Insulin Resistance and Hypertension. Zhou Jie, Xiang Hongding. Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong 250021, China

Abstract Objective The relationship between insulin resistance (IR) and essential hypertension (HTN) is controversial. The aim of this study was to determine the association between IR and HTN in a large sample. **Methods** IR was estimated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). A total of 1616 individuals with or without HTN were included in this study. Demographic data and anthropometric characteristics of participants were recorded. Fasting blood samples were collected, and fasting plasma glucose (FPG), lipids, insulin were measured. HOMA-IR were also calculated. Age, sex and waist girth adjusted HOMA-IR values were compared between hypertensive and normotensive subjects. **Results** Hypertensive patients had significantly higher HOMA-IR than age-, sex-, and waist girth-adjusted normotensive individuals (3.69 ± 8.02 , 2.72 ± 4.34 , $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that after adjusted for age, sex, waist girth, BMI, triglyceride, total cholesterol and FPG, HOMA-IR was a significant independent predictor of hypertension in all subjects ($OR = 1.087$, $95\% CI = 1.051 \sim 1.119$, $P < 0.05$). **Conclusion** This study showed that IR is associated with hypertension.

Key words Essential hypertension; Insulin resistance; HOMA-IR

有许多人评估过胰岛素抵抗和高血压的关系,尽管有一些研究证明胰岛素抵抗和高血压病之间有密切关系,而有些研究并不支持这种关联,所以胰岛素抵抗和高血压病之间的关系还是有争议^[1-4]。有几种不同的方法评估胰岛素抵抗,在糖尿病和非糖尿病患者中,应用 HOMA-IR 来评估胰岛素抵抗是合适和方便的。

资料与方法

1. 对象:本次研究搜集了 1616 例患者,年龄为 25~65 岁,2003 年 2 月~2004 年 1 月期间在北京市及附近郊区的病人。其中 1233 例血压正常,383 例患高血压病。所有病例中,男性 581 例,女性 1035 例。以下病例不能参加入选:应用糖皮质激素或化疗药物者,有心力衰竭、肾衰竭、慢性肝脏疾病、内分泌疾病除外。

2. 方法:(1)数据资料收集:详细记录患者腰臀比、身高、体重、血压、BMI,身高和体重在患者穿轻便衣服时测量,腰臀比用软尺在患者取立正姿势时测量最低的肋骨和髂脊连线中点获得,血压在患者休息至少 10min 后用台式水银血压计测量,当收缩压超过 140mmHg,或者舒张压超过 90mmHg 时,让患者休息一会再重新测量两次。收缩压 ≥ 140 mmHg,或者舒张压 ≥ 90 mmHg,或正在使用降压药物即可确诊高血压病。(2)血液标本:空腹 12h 后,抽血测空腹血糖、胰岛素、总胆固醇、三酯甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇。同时收集餐后两小时血糖。血糖用葡萄糖氧化酶法测得,总胆固醇、三酯甘油、高密度脂蛋白用酶法测得,胰岛素用放免法测得。

3. 统计分析: HOMA-IR 计算公式 $FPG (mg/dl) \times FPI (mU/L) / 405$, B 细胞功能指数 (Homa-IS) 计算公式: $20 \times FPI / [(FPG/18) - 3.5]$, 胰岛素敏感指数计算公式: $1 / (FPG \times FPI)$ 。所得数据用 SPSS13.0 软件进行分析,连续变量用均数 $\pm$ 标准差表示,同时进行多元回归分析。

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院老年内分泌科(周洁);北京协和医院内分泌科(向红丁)

结 果

1. 入选患者总体的主要观察指标:见表 1。

表 1 入选患者总体的主要观察指标

观察指标	非高血压组	高血压组
<i>n</i>	1233	383
男性/女性*	406/827	175/208
年龄*	45.78 ± 18.94	48.65 ± 17.24
BMI*	24.64 ± 6.81	26.50 ± 6.50
W/T	0.89 ± 0.94	0.92 ± 1.34
SBP*	113.36 ± 62.45	152.58 ± 35.08
DBP*	74.37 ± 16.05	92.88 ± 31.01
CHOL*	191.87 ± 73.02	200.01 ± 66.86
TG*	127.30 ± 185.49	181.76 ± 279.57
LDL - C	127.38 ± 68.02	134.04 ± 67.95
HDL - C	57.34 ± 26.67	50.49 ± 24.84
FPG*	94.62 ± 36.01	100.39 ± 44.28
FPI*	11.48 ± 17.01	14.32 ± 27.11
HOMA - L	0.031 ± 0.076	0.026 ± 0.066
HOMA - IR*	2.72 ± 4.34	3.69 ± 8.02
HOMA - IS	145.25 ± 236.65	153.43 ± 266.62

* 高血压患者的年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹胰岛素、CHOL、TG、HOMA - IR 值显著高于非高血压患者 ($P < 0.05$), 尤其需要指出的是, 女性患高血压的比例显著高于男性, 女性更容易患高血压病 ($P < 0.05$)

2. 多变量回归分析作为高血压的独立危险因素 (共 383 例患者):见表 2。

表 2 多变量回归分析作为高血压的独立危险因素 (383 例患者)

变量	回归系数	OR 值 (优势比)	95% CI	<i>P</i>
年龄*	0.284	0.606	0.35 ~ 1.04	<0.05
男性/女性	0.05	0.799	0.483 ~ 1.321	NS
BMI	0.024	1.01	0.98 ~ 1.03	NS
W/T	0.057	0.94	0.9 ~ 1.29	NS
CHOL	0.005	1	0.99 ~ 1.01	NS
TG*	0.341	1	1.001 ~ 1.006	<0.05
LDL	0.036	1.003	1.001 ~ 1.005	NS
FPG	0.092	0.99	0.96 ~ 1.02	NS
FPI	0.068	0.99	0.78 ~ 1.12	NS
HOMA - IR*	0.572	1.087	1.051 ~ 1.119	<0.05

* 在变量分析中, 年龄、TG、HOMA - IR 和高血压显著相关, 作为高血压的独立变量, 这些变量被收入到多元回归分析中, 结果显示, HOMA - IR 是高血压病的显著独立危险因素 ($OR = 1.087, 95\% CI = 1.051 \sim 1.119, P < 0.05$)。而 BMI、CHOL、FPG、FPI 和高血压的相关性不敏感

3. 四分位数 HOMA - IR 分级, 看高血压的发病率。1616 例患者中, HOMA - IR 依次从小到大排列,

最小值为 0.22, 第 25% 分位数为 1.33, 依次第 50% 分位数为 2.25, 第 75% 分位数为 3.76, 其余的为 75% 分位数以上的随着 HOMA - IR 的升高, 高血压的发病率逐渐增加, $P < 0.001$, 有统计学意义。

讨 论

约 50% 高血压患者存在不同程度的胰岛素抵抗, 在肥胖、高三酰甘油血症、高血压与糖耐量减退同时并存的四联症患者中最为明显。近年来认为胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和高血压发生的共同病理生理基础, 但是胰岛素抵抗是如何导致血压升高, 尚未获得肯定解释。多数认为是胰岛素抵抗造成继发性高胰岛素血症引起的, 因为胰岛素抵抗主要影响胰岛素对葡萄糖的利用效应, 胰岛素的其他生物学效应仍然保留, 继发性高胰岛素血症使肾脏水钠重吸收增强, 交感神经系统活性看改进, 动脉弹性减退, 从而血压升高。从一定意义上, 胰岛素抵抗所导致的交感活性亢进使机体产特增加, 是对肥胖的一种负反馈调节, 这种调节以血压升高和血脂代谢异常为代价。高血压是重要的心血管危险因素。在美国, 高血压患病率为 29.3%, 但高血压患者中仅有 36.8% 的血压得到很好的控制, 由于控制血压能够很大程度地减少心血管事件的发生, 所以有必要好好控制血压。尽管有许多药物能够有效地降低血压, 但高血压不能治愈。在大多数高血压患者中, 导致高血压的原因有多种因素。因此有必要识别导致高血压的可更改的因素。在高血压患者的正常血压亲属中发现胰岛素抵抗的事实提示胰岛素抵抗有遗传的基础。胰岛素抵抗及代偿性高胰岛素血症可能在遗传或环境的因素所诱发的高血压者的血压调节上有重要作用。代谢综合征是心血管的危险因素, 它包括: 中心性肥胖、高血压、高血糖、高三酰甘油血症、低高密度脂蛋白胆固醇等。近年来, 代谢综合征对于识别人们易患糖尿病和心血管疾病方面是很有用处的。对于代谢综合征能否预测高血压方面尚缺乏证据。中国有一个大的随访研究提示心血管疾病是导致死亡的首要原因, 40 岁以上的中国人群中, 高血压是导致死亡的可更改的主要因素^[5]。预防和控制高血压可以降低 11.7% 的总病死率。

在本研究中, 我们验证胰岛素抵抗和高血压病的关系。为了确定胰岛素抵抗在高血压病中的独特作用, 我们校准了高血压病组和非高血压病组的年龄、腰围, 然后进一步校正了其他容易混淆的因素, 我们采用了多变量回归分析。本研究中, 我们发现高血压

病组的患者比非高血压病的患者的胰岛素抵抗更明显,关于胰岛素抵抗和高血压病之间的弱的或强的联系,我们得到的结果和其他研究者的研究结果一样,相比之下,有的研究结果不支持这种关联^[4,6,7]。造成这种关联的大量和重要的矛盾的原因可能是:样本量大小、关于肥胖、种族、高血压的分类(正常、高于正常、高血压)等样本的异质性、胰岛素状态(糖耐量正常或受损)、混淆因素如年龄、性别、体重、脂肪分布、体育运动、日常饮食和其他生活方式的不同^[4-8]。在本研究中,HOMA-IR 和高血压显著相关,是高血压的独立危险因素,这和 Bonora 等^[9]人的研究结果一样,他们发现:在糖尿病患者中使用 HOMA-IR 评估胰岛素抵抗,高血压病是胰岛素抵抗的独立危险因素。总之,有的研究和我们的结果一致,而有的研究结果和我们的相反。和这些结果比较起来,我们的研究有相对大量的样本,同种族,而且没有使用胰岛素降糖。值得注意的是抗高血压药物可以影响胰岛素抵抗^[10]。在本研究中,考虑到抗高血压药物治疗可能带来的影响,大量的高血压病患者并没有使用降压药,我们认为入选患者的 HOMA-IR、收缩压、舒张压没有接受抗高血压药物的影响,同时校正了年龄、性别、腰围的影响。尤其要指出的是,肥胖和糖尿病胰岛素抵抗、血脂异常、高血压病的关系密切。在有的研究中,中心性肥胖和内脏脂肪积聚和高血压及胰岛素抵抗有关,认为肥胖,尤其是中心性肥胖,可能是胰岛素抵抗和高血压相关联的原因^[11]。有的报道指出,和 BMI 相比,腰围和高血压的相关性更大,当应用腰围后,BMI、Homa 指数、血压统计上不再显著相关^[12]。然而在本研究中,控制 BMI 和腰围后,Homa-IR 和高血压仍显著相关。这个结果和有的研究结果相似,提示胰岛素抵抗的独立影响,指出在胰岛素抵抗和高血压之间可能的潜在原因。有研究证明,胰岛素抵抗和高血压的关系存在种族差异^[13]。不同种族之间,胰岛素抵抗和高血压之间的关系也不一样。以前关于日本人、亚洲朝鲜人、欧洲本土人、非西班牙的白种美国人的研究都支持这种关联。相反,关于非洲籍美国人、加纳人、印第安人的研究中,这种相关性很小或没有关联。在西班牙和亚洲印第安人中的研究中有这种关联,还有不一致的报道。不同种族的變化可能提示遗传和环境因素在这种关联中的作用。本次研究的缺点:①胰岛素抵抗没有直接评估,直接

测定胰岛素抵抗可能比 HOMA-IR 更精确,但是比较昂贵、费力,且需要病人同意,应用这种流行病学研究较困难;②本研究通过放免法测定血胰岛素,应用非特定抗体,也增加胰岛素原。总之,胰岛素抵抗是高血压的独立危险因素,提示高血压和胰岛素之间存在潜在的因果关系。

参考文献

- 1 Lamounier - Zeprer V, Ehrhart - Bornstein M, Bornstein SR. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20 (3): 355 - 367
- 2 Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (6): 2399 - 2403
- 3 Bonora E, Kiechl S, Willert J, *et al*. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Carcasian subjects from the general population: The Bruneck study. *Diabetes Care*, 2007, 30 (2): 318 - 324
- 4 Dogru T, Sonmez A, Tasci I, *et al*. Plasma adiponectin and insulin resistance in new onset hypertension. *Endocrine*, 2006, 29 (3): 405 - 408
- 5 He J, Gu D, Wu X, *et al*. Major causes of death among men and women in China. *N Eng J Med*, 2005, 353 (11): 1124 - 1134
- 6 Sathiyapriya V, Nandeesh H, Bobby Z, *et al*. Insulin resistance and enhanced protein glycation in men with prehypertension. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44 (12): 1457 - 1461
- 7 Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, *et al*. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. *Hypertens Res*, 2005, 28 (8): 665 - 670
- 8 Kanauchi M, Kanauchi K, Inoue T, *et al*. Surrogate markers of insulin resistance in assessing individuals with new categories "prehypertension" and "prediabetes". *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45 (1): 35 - 39
- 9 Bonora E, Targher G, Alberiche M, *et al*. Predictors of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2002, 19 (7): 535 - 542
- 10 Sarafidis PA, McFarlane SI, Bakris GL. Antihypertensive agents, insulin sensitivity, and newonset diabetes. *Curr Diab Rep*, 2007, 7 (3): 191 - 199
- 11 Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, *et al*. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2007, 116 (1): 39 - 48
- 12 Chuang SY, Chou P, Hsu PF, *et al*. Presence and progression of abdominal obesity are predictors of future high blood pressure and hypertension. *Am J Hypertens*, 2006, 19 (8): 788 - 795
- 13 Saad MF, Rewers M, Selby J, Howard G, *et al*. Insulin resistance and hypertension: The Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Hypertension*, 2004, 43 (6): 1324 - 1331

(收稿: 2010-05-07)