

代谢综合征患者胰岛素抵抗与血浆醛固酮相关性研究

丘红梅, 沈国清, 刘开平, 李 薇, 周晓芳, 姚纪瑜
(昆明医科大学第六附属医院内分泌科, 云南 玉溪 653100)

[摘要] **目的** 探讨代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 患者胰岛素抵抗及血浆醛固酮 (aldosterone, ALD) 水平的关系. **方法** 79 例 MS 患者, 根据 MS 不同组合成份分为 MS 合并 2 型糖尿病及高血压组 (MS1 组, 31 例)、MS 合并 2 型糖尿病组 (MS2 组, 28 例)、MS 合并高血压组 (MS3 组, 20 例). 所有受试对象均行 3 h 口服葡萄糖耐量试验及卧立位醛固酮试验, 以稳态模型公式计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR). **结果** MS 各亚组血 ALD、胰岛素曲线下面积 (INSAUC)、HOMA-IR 及 HOMA-IR \geq 2.18 者所占比例高于对照组 ($P < 0.05$). MS1 组血 ALD、胰岛素曲线下面积 (INSAUC)、HOMA-IR 及 HOMA-IR \geq 2.18 者所占比例高于 MS2 组及 MS3 组, 差异有显著性 ($P < 0.05$). MS2 组血 ALD、胰岛素曲线下面积 (INSAUC)、HOMA-IR 及 HOMA-IR \geq 2.18 者所占比例略高于 MS3 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$). Pearson 相关分析显示, 血浆醛固酮与 BMI、WC、TG、FPG、FINS、HOMA-IR、DBP 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关. 多元回归分析表明, HOMA-IR 是 MS 患者血浆醛固酮水平的独立影响因素 ($\beta = 0.12$, $P < 0.05$). **结论** MS 患者血浆醛固酮水平增高, 增高的醛固酮与 HOMA-IR 和 MS 大部分组分相关.

[关键词] 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 醛固酮

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 12-0102-05

The Relationship of Plasma Aldosterone and Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome

QIU Hong - mei, SHEN Guo - qing, LIU Kai - ping, LI Wei, ZHOU Xiao - fang, YAO Ji - yu
(Dept. of Endocrinology, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Yuxi Yunnan 653100, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the relationship of plasma aldosterone and insulin resistance and its components in patients with the metabolic syndrome (MS). **Methods** 79 metabolic syndrome patients were divided into three groups according to the different components of MS: 31 patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension (MS1 group), 28 patients with type 2 diabetes mellitus (MS2 group) and 20 patients with hypertension (MS3 group). 20 normal subjects served as controls. All patients were given 3 h oral glucose tolerance test and orizontal and vertical position of aldosterone test, HOMA-insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated by Homeostasis Model. **Results** Plasma aldosterone, the insulin area under curve (INSAUC), HOMA-IR and prevalence of insulin resistance were significantly higher in the clustering of MS components than control group ($P < 0.05$). These indexes were significantly higher in MS1 than MS2 and MS3 group in the clustering of MS components ($P < 0.05$). These indexes were higher in MS2 group than in MS3 group, but there was no significant difference ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma aldosterone was positively correlated with body mass index (BMI), waist circumference (WC), triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), HOMA-IR and diastolic blood pressure (DBP) ($r = 0.562$, $P < 0.01$; $r = 0.502$, $P < 0.01$; $r = 0.394$, $P < 0.01$; $r = 0.225$, $P < 0.01$; $r = 0.586$, $P < 0.01$; $r = 0.385$, $P < 0.01$; $r = 0.299$, $P < 0.01$), negatively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($r = -0.298$, $P <$

[作者简介] 丘红梅 (1966~), 女, 广东梅县人, 医学学士, 主任医师, 主要从事内分泌代谢性疾病临床工作.

0.01). The multiple regression analysis showed that HOMA-IR was an independent factor of plasma aldosterone level in patients with the metabolic syndrome ($\beta = 0.12$, $P < 0.05$). **Conclusion** The increasing of plasma aldosterone in patients with the metabolic syndrome may be related with IHOMA-IR and some components of MS.

[**Key words**] Metabolic syndrome; Insulin resistance; Aldosterone

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 特征是向心性肥胖、糖代谢紊乱、脂代谢紊乱和高血压等多重代谢危险因素的聚集, 其共同病理基础是胰岛素抵抗, 研究发现 MS 可明显增加糖尿病和心脑血管疾病的发病危险和死亡^[1]. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统在血压调节中起重要作用, 但其对 MS 影响的研究相对较少. 国外 Srividya 等^[2]研究发现, 高醛固酮血症与 MS 的多个组分有相关性. 本研究通过 MS 不同组合成份组血浆醛固酮 (aldosterone, ALD) 和胰岛素测定, 探讨 MS 患者血浆 ALD 水平与胰岛素抵抗及 MS 组分之间的关系.

1 资料与方法

1.1 研究对象

MS 患者选自昆明医科大学第六附属医院内分泌科 2009 年 12 月至 2011 年 9 月住院患者 79 例. MS 采用 2005 年国际糖尿病联盟 (IDF) 的诊断标准^[3]: 中心性肥胖 (男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm), 另加下列 4 个因素中任意 2 项或 2 项以上: (1) 甘油三酯 (TG) ≥ 1.7 mmol/L, 或已接受治疗; (2) 高密度脂蛋白 (HDL): 男 ≤ 1.04 mmol/L, 女性 ≤ 1.30 mmol/L, 或已接受治疗; (3) 血压升高: 收缩压 (SBP) ≥ 130 mmHg 或舒张压 (DBP) ≥ 85 mmHg, 或此前已被诊断为高血压而接受治疗; (4) 血糖升高: 空腹血糖 (FPG) ≥ 5.6 mmol/L, 或已被诊断为 2 型糖尿病. 高血压及糖尿病均符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 诊断标准, 并均已行药物治疗. 根据 MS 不同组分为 MS 合并 2 型糖尿病及高血压组 (MS1 组)、MS 合并 2 型糖尿病组 (MS2 组)、MS 合并高血压组 (MS3 组). MS1 组为 31 例, 其中男 18 例, 女 13

例, 年龄 28 ~ 81 岁, 平均 (58.5 ± 8.4) 岁, 糖尿病病程 0.5 ~ 20 a, 平均 (12.6 ± 8.2) a, 高血压病程 0.5 ~ 25 a, 平均 (12.7 ± 9.2) a. MS2 组为 28 例, 其中男 16 例, 女 12 例, 年龄 26 ~ 67 岁, 平均 (58.6 ± 9.3) 岁, 糖尿病病程 1 月 ~ 20 a, 平均 (11.9 ± 9.4) a. MS3 组为 20 例, 其中男 11 例, 女 9 例, 年龄 38 ~ 74 岁, 平均 (58.8 ± 8.6) 岁, 高血压病程 4 月 ~ 30 a, 平均 (16.7 ± 10.2) a. 选择同期健康体检者 20 例作为对照组 (NC 组), 其中男 11 例, 女 9 例, 年龄 35 ~ 70 岁, 平均 (57.8 ± 9.2) 岁. 4 组年龄、性别相匹配 ($P > 0.05$). 入选者排除糖尿病酮症酸中毒、急性心肌梗死、心力衰竭、严重感染、脑卒中、慢性肾功能不全、原发性醛固酮增多症等患者.

1.2 研究方法

所有受检者测量身高、体重、血压、腰围, 计算体重指数 (BMI) = $\frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身高}^2 (\text{m}^2)}$. 体重指数 (BMI) ≥ 24 kg/m² 为超重, ≥ 28 kg/m² 为肥胖. 试验前已开始平衡餐饮食及停用影响 RASS 系统的降压药物.

各组均行卧位、立位 + 速尿刺激 ALD 试验及 3 h OGTT. 所有受检者隔夜禁食 10 ~ 12 h 抽静脉血, 行 82.5 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) (其中 2 型糖尿病患者行 100 g 馒头餐试验) 及胰岛素释放试验 (0、30、60、120、180 min). 采用拜耳公司 1650 型全自动生化分析仪测定血糖、血总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、HDL-C、LDL-C. 血浆 ALD、胰岛素 (Ins) 采用化学发光法测定 (德国拉尔文分装试剂). 昆明医科大学第六附属医院核医学科血浆 ALD 卧位正常值 130 ~ 400 ng/L, 立位正常值 150 ~ 500 ng/L.

胰岛素曲线下面积 (INS_{AUC}):

$$\text{INS}_{\text{AUC}} = \frac{1}{4} \times (\text{INS}_0 + 2 \times \text{INS}_{30} + 3 \times \text{INS}_{60} + 4 \times \text{INS}_{120} + 2 \times \text{INS}_{180})$$

胰岛素抵抗 (IR) 采用稳态模式评估法: $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$, 以 $\text{HOMA-IR} \geq 2.18$ (本研究正常对照组均数 + 2 个标准差) 作为 IR 的标准.

1.3 统计学处理

采用 SPSS 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 计数资料间比较采用卡方检验, 多组计量资料之间比较采用方差分析, 相关分析采用 Pearson 相关分析及多元逐步回归分析.

2 结果

2.1 4组间一般指标的比较

MS各亚组(MS1组、MS2组、MS3组)BMI、WC、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FPG、2hPG、FINS、2hINS、SBP、DBP与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。MS各亚组间BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C、血K⁺、血Na⁺比较差异无

显著性($P > 0.05$)。MS1组与MS2组比较,MS1组WC、FINS、SBP、DBP高于MS2组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与MS3组比较,MS1组WC、FPG、2hPG、FINS、SBP高于MS3组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MS2组与MS3组比较,MS2组FPG、2hPG、FINS高于MS3组,SBP、DBP低于MS3组,差异有显著性($P < 0.05$),余指标差异无显著性($P > 0.05$),见表1、表2。

表1 4组间各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)
MS1组	31	25.98 ± 3.36*	92.88 ± 7.59* [▲] [△]	2.23 ± 0.68*	4.52 ± 1.07*	1.20 ± 0.35*	2.36 ± 0.60*	7.58 ± 0.55* [△]	12.60 ± 2.56* [△]
MS2组	28	25.86 ± 3.10*	91.56 ± 7.28*	2.13 ± 0.43*	4.51 ± 1.03*	1.21 ± 0.30*	2.33 ± 0.69*	7.60 ± 0.54* [△]	12.56 ± 2.58* [△]
MS3组	20	25.87 ± 3.24*	91.86 ± 7.42*	2.22 ± 0.68*	4.42 ± 1.13*	1.18 ± 0.33*	2.35 ± 0.60*	4.89 ± 0.56*	6.72 ± 1.06*
对照组	20	22.29 ± 3.46	80.67 ± 9.19	1.79 ± 0.56	4.02 ± 1.02	1.42 ± 0.36	2.16 ± 0.62	4.69 ± 0.58	6.52 ± 1.04

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与MS2组比较, [▲] $P < 0.05$; 与MS3组比较, [△] $P < 0.05$ 。

表2 4组间各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of plasma aldosterone and insulin resistance among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FINS (mIU/L)	2hINS (mIU/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	血钾 (mmol/L)	血钠 (mmol/L)
MS1组	31	12.54 ± 2.35* [△]	25.68 ± 3.45*	154 ± 16* [▲] [△]	97 ± 7* [▲]	4.17 ± 0.56	141.16 ± 4.62
MS2组	28	10.56 ± 2.84* [△]	24.63 ± 4.56*	132 ± 14* [△]	82 ± 8* [△]	4.15 ± 0.62	140.86 ± 4.69
MS3组	20	8.46 ± 3.02*	25.45 ± 4.12*	148 ± 14*	89 ± 10*	4.16 ± 0.58	141.17 ± 4.60
对照组	20	8.16 ± 2.86	55.69 ± 3.92	116 ± 12	72 ± 12	4.16 ± 0.60	140.88 ± 4.62

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与MS2组比较, [▲] $P < 0.05$; 与MS3组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.2 MS各亚组血ALD及胰岛素抵抗情况比较

MS各亚组血ALD、胰岛素曲线下面积(INSAUC)、HOMA-IR及HOMA-IR ≥ 2.18者所占比例高于对照组($P < 0.05$)。MS1组血ALD、胰岛素曲线下面积(INSAUC)、HOMA-IR及

HOMA-IR ≥ 2.18者所占比例高于MS2组及MS3组,差异有显著性($P < 0.05$)。MS2组血ALD、胰岛素曲线下面积(INSAUC)、HOMA-IR及HOMA-IR ≥ 2.18者所占比例略高于MS3组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 4组间血ALD及胰岛素抵抗情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of plasma aldosterone and insulin resistance among 4 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALD (ng/L)	INSAUC [mU/(L·h)]	HOMA-IR	HOMA-IR ≥ 2.18 [n(%)]
MS1组	421.24 ± 110.21* [▲] [△]	284.62 ± 103.3* [▲] [△]	3.55 ± 0.34* [▲] [△]	24(77.4)* [▲] [△]
MS2组	386.42 ± 109.14*	168.45 ± 86.4*	2.46 ± 0.26*	11(39.2)*
MS3组	384.56 ± 108.83*	165.84 ± 84.8*	2.34 ± 0.28*	8(40.0)*
对照组	221.24 ± 100.26	130.43 ± 55.1	1.46 ± 0.36	4(20.0)

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与MS2组比较, [▲] $P < 0.05$; 与MS3组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.3 相关因素分析

Pearson 相关分析表明, 血浆醛固酮与 BMI、WC、TG、FPG、FINS、HOMA-IR、DBP 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 与年龄、病程、TC、LDL-C、SBP 等指标无显著相关性。以血浆醛固酮

为应变量, 以 BMI、WC、FPG、FINS、TG、TC、HOMA-IR、SBP、DBP 等指标为自变量进行多元逐步回归分析表明, HOMA-IR 是 MS 患者血浆醛固酮水平的独立影响因素 ($\beta=0.12$, $P<0.05$), 见表 4。

表 4 以血浆醛固酮为应变量的 Pearson 相关分析

Tab. 4 Pearson correlation analysis of plasma aldosterone and other clinic data

参数	BMI	WC	FPG	FINS	TG	TC	HDL-C	LDL-C	HOMA-IR	SBP	DBP	病程
相关系数	0.560	0.502	0.225	0.586	0.394	0.112	-0.296	0.136	0.385	0.136	0.298	0.110
P	0.000	0.000	0.001	0.000	0.002	0.546	0.000	0.465	0.002	0.066	0.000	0.548

3 讨论

MS 是一组致心血管和代谢疾病的危险因素, 其组分主要包括糖尿病或糖调节受损、脂代谢紊乱、高血压、肥胖或腹型肥胖等代谢异常, 其共同病理基础是胰岛素抵抗。已有研究证实醛固酮与 MS 相关, 醛固酮可导致心血管损害^[2]。因此, 探讨醛固酮与 IR 和 MS 及组分之间的关系, 对进一步研究 MS 的发病机制和防治可能具有重要的意义。

肥胖对健康造成严重危害, 不仅是心脑血管疾病发生率和死亡率升高的重要原因, 而且也是代谢综合征的首要因素^[3]。许多研究表明, 醛固酮与肥胖程度有显著的相关性, 与 BMI、WC 呈正相关, 但两者之间的相关机制尚不明确。本研究显示, 血浆醛固酮与 WC、BMI 呈正相关, MS 各亚组 WC、BMI 高于对照组, MS1 组高于 MS2 组和 MS3 组。

近几年, 醛固酮对血脂的影响也逐渐引起关注。国内李国杰等^[4]研究表明醛固酮与 Homa IR 和 MS 的大部分组分相关, TG、FPG、DBP、WC、BMI、TC/HDL-C、Homa IR 均与醛固酮水平呈正相关, 而 HDL-C 和 SBP 与醛固酮水平无显著相关性。本研究显示血浆醛固酮与 TG 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关。

已有研究报道, MS 时, 下丘脑-垂体-肾上腺轴活性增高及交感神经系统兴奋性增强, 醛固酮水平升高。增高的醛固酮水平可能参与 IR 的发病机制, 但其机制仍不清, 可能通过以下几种途径诱发 IR: (1) 醛固酮通过下调其自身受体, 抑制 U-937 人类前单核细胞胰岛素受体 mRNA 的表达; (2) 醛固酮以剂量依赖方式下调葡萄糖转运子的表达, 使胰岛素介导的葡萄糖摄取下降; (3) 醛固酮可使胰岛素信号转导通路的重要组成部分丝裂原

活化蛋白激酶 (MAPK) 和蛋白激酶 2 (Akt2) 失活, 从而诱导 IR 发生; (4) 此外, 醛固酮能诱导单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) mRNA 的表达; 而 IR 个体中上调的胰岛素又可以浓度依赖方式刺激肾上腺皮质球状带释放醛固酮, 进一步加重组织炎症和纤维化^[5,6]。本研究显示, MS 各亚组血 ALD、INSAUC、HOMA-IR 及 HOMA-IR ≥ 2.18 者所占比例高于对照组 ($P<0.05$)。MS1 组血 ALD、INSAUC、HOMA-IR 及 HOMA-IR ≥ 2.18 者所占比例高于 MS2 组及 MS3 组, 差异有显著性 ($P<0.05$)。MS2 组血 ALD、INSAUC、HOMA-IR 及 HOMA-IR ≥ 2.18 者所占比例略高于 MS3 组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究还发现, 反映胰岛素抵抗程度的 HOMA-IR 随着 MS 组分数目的增多而升高, HOMA-IR ≥ 2.18 者所占比例也较高。

众所周知, 醛固酮可致高血压。高血压是 MS 的高危组分之一, 有研究显示, 1/3 的高血压患者有 MS。本研究显示, 血浆醛固酮与 DBP 呈正相关, 与 SBP 无显著相关性。以血浆醛固酮为应变量, 以 BMI、WC、FPG、FINS、TG、TC、HOMA-IR、SBP、DBP 等指标为自变量进行多元逐步回归分析表明, HOMA-IR 是 MS 患者血浆醛固酮水平的独立影响因素 ($\beta=0.12$, $P<0.05$)。醛固酮拮抗剂 (安体舒通、依普利酮) 治疗高血压和代谢综合征并有高血压者疗效显著, 也证实了醛固酮与 MS 及各组分有关^[7]。

MS 的发病机制及其每一个组分均错综复杂。关注醛固酮与 MS 的关系可能为早期诊断、预测 MS 预后及未来心血管事件发生的危险提供新的有效的途径。但目前对醛固酮导致代谢综合征的作用机制还未阐明, 还有大量问题有待研究。

[参考文献]

- [1] 赵冬,郑峥.代谢综合征的研究进展[J]. 中国循环杂志,2011,26(2):87-88.
- [2] SRIVIDYA K,JANE M,CLARENCE E,et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks [J]. Hypertension,2007,49 (3): 704-711.
- [3] International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [J]. Berlin, 2005,14(6):17-22.
- [4] 李国杰,闫坤丽,张亮清,等. 清河县农村老年人群血浆醛固酮与代谢综合征组分的相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2010,18(5):507-509.
- [5] CAMPION J,MAESTRO B,MOLERO S,et al. Aldosterone impairs insulin responsiveness in U-937 human promonocytic cells via the down regulation of its own receptor [J]. G Biochem Funct,2002,20(2):237-245.
- [6] KRAUS D,JAGER J,MEIER B,et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes [J]. Horm Metab Res,2005,37(4):455-459.
- [7] 编辑部述评.21世纪以来抗醛固酮治疗高血压、心力衰竭、代谢综合征的重大发展 [J]. 中华高血压杂志,2009,17(8):674-675.
(2012-17-21 收稿)

(上接第 83 页)

- [19] GABIR M M,HANSON R L,DABELEA D,et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality:evaluation of 1997 american diabetes association and 1999 world health organization criteria for diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care,2000,23(8):1 113-1 118.
- [20] 李慧,纪立农. 新诊断2型糖尿病和糖尿病前期人群中 DR 患病率及危险因素分析 [J]. 中国糖尿病杂志,2007,15(7):387-389.
- [21] 吕晓红,王杰超,苏胜偶,等. 高敏C反应蛋白与2型糖尿病亚临床动脉粥样硬化的相关性的研究现状[J]. 临床荟萃,2007,22(2):147-149.
- [22] 赵娅娟. 糖尿病前期与视网膜病变关系的研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2008.
(2012-07-12 收稿)

征稿启事

为进一步支持和推动昆明医科大学学科建设的发展,使《昆明医科大学学报》的学术质量得到进一步的提升,《昆明医科大学学报》编辑部决定自2012年1月1日起,国家自然科学基金资助课题的综述可以在学报正刊发表,另外对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十二五”省级、校级重点学科立项建设的论著,给予快审快发及优稿优酬的奖励机制.欢迎广大科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿.网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>,电话:0871-5936489,0871-5933621,0871-5333437.

昆明医科大学学报编辑部
2012年1月1日