

· 论著 ·

合并心血管病变的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗水平及其相关性

王宝镯, 徐谦, 闫圆圆, 邹英楠, 魏剑芬*

(华北理工大学附属医院, 河北 唐山)

摘要:目的 观察合并心血管病变的 T2DM 胰岛素抵抗水平, 探究其与糖尿病合并心血管病变的相关性。**方法** 选取合并心血管病变的 T2DM 患者观察组 57 例, 单纯 T2DM 患者对照组 43 例。HOMA-IR=空腹胰岛素×空腹血糖/22.5(HOMA-IR=FINS×FPG/22.5)。根据 WHO 定义计算出本研究的 HOMA-IR 的上 1/4 位点为 1.94。**结果** 观察组 IR 水平高于对照组 ($P<0.05$); IR 水平与年龄、FPG、FIN、空腹 C-肽、TG、TC、HbA1c、LDLC 呈正相关 (r 分别为 0.222, 0.388, 0.911, 0.549, 0.359, 0.436, 0.265, 1.179, P 均 <0.05), 与 HDLC 呈负相关 (r 为 -0.454, $P<0.01$)。**结论** IR 水平与合并心血管病变密切相关, 是心血管并发症发生的独立危险因素, 可作为预测心血管病变发生的检测指标之一。

关键词: T2DM; 心血管病变; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.003

本文引用格式: 王宝镯, 徐谦, 闫圆圆, 等. 合并心血管病变的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗水平及其相关性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76):6-8.

Insulin Resistance Level and Its Correlation in Type 2 Diabetes Mellitus with Cardiovascular Disease

WANG Bao-zhuo, XU Qian, YAN Yuan-yuan, ZOU Ying-nan, WEI Jian-fen*

(Affiliated Hospital of North China University of science and technology, Tangshan Hebei)

ABSTRACT: Objective To investigate the correlation between T2DM insulin resistance and diabetic cardiovascular disease. **Methods** 57 cases of T2DM patients with cardiovascular disease and 43 cases of T2DM patients were selected. HOMA-IR=fasting insulin×fasting blood glucose/22.5. According to the definition of WHO, The upper 1/4 locus of HOMA-IR in this study was calculated to be 1.94. **Result** The level of IR in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was a positive correlation between the level of IR with the age, FPG, FIN, C-Peptide, TG, TC, HbA1c, LDLC (r respectively 0.222, 0.388, 0.911, 0.549, 0.359, 0.436, 0.265, 1.179, P all <0.05). There was a negative correlation with HDLC (r = -0.454, $P<0.01$). **Conclusion** IR level is closely related to the occurrence of cardiovascular disease and is an independent risk factor for the occurrence of cardiovascular complications. It can be used as a predictor of cardiovascular disease.

KEY WORDS: T2DM; Cardiovascular; Insulin Resistance

0 引言

2 型糖尿病 (2 Type Diabetes Mellitus, T2DM) 是主要以胰岛素分泌不足为特征的代谢与内分泌性疾病, 胰岛素抵抗是 T2DM 发生、发展的主要原因^[1], 血糖代谢紊乱和血脂代谢异常都是胰岛素抵抗的表征^[2-3]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR): 由不同原因引起的胰岛分泌的胰岛素敏感性下降, 即生理剂量的胰岛素产生低于正常的生物学效应, 为维持血糖稳定, 使胰岛素分泌过量, 产生高胰岛素血症。本研究旨在通过检测合并与不合并大血管病变的 T2DM 患者 IR 水平, 进一步深入研究 IR 与糖尿病大血管病变的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选 2017 年 11 月至 2018 年 4 月于华北理工大学附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者 (对照组) 43 例, 男 20 例, 女 23 例, 年龄 17~75 岁。合并心血管病变的 T2DM 患者 (观察组) 57 例, 男 26 例, 女 31 例, 年龄 38~82 岁。T2DM 符合 1999 年 WHO 制定的诊断标准, 合并心血管病变的 T2DM 诊断标准: 排除原发疾病后诊断为 T2DM 合并心血管并发症的患者。排除标准: 1 型糖尿病 (Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)、妊娠期糖尿病 (GDM) 和其他特殊类型糖尿病; 伴急性并发症者: 糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高糖高渗昏迷者; 近 3 月内有手术、心脑血管事件、创伤等各种应激状态者; 患有肿瘤等恶性

性疾病者, 近期体重变化明显、应用胰岛素者; 合并免疫系统疾病患者; 甲状腺功能异常者; 血糖数据记录不完整者。受试者均知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有研究对象均晨起空腹采血测血糖、C 肽、TG、TC、LDLC、HDLc、HbA1c、胰岛素。胰岛素、血糖、C 肽水平检测均采用放免法和酶联免疫吸附法 (ELISA)。TG、TC、LDL-C、HDL-C、HbA1c 水平均采用 Beckman curve LX-20 全自动生化分析仪测定。测量身高、体重、血压, 体质指数 (BMI)= 体质 (kg)/ 身高 (m)²; 放免法和酶联免疫吸附法 (ELISA) 测空腹血糖 (FPG)、胰岛素 (FINS)。HOMA-IR= 空腹胰岛素 × 空腹血糖 / 22.5 (HOMA-IR=FINS × FPG/22.5)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。主要统计指标均进行正态性检验, 正态分布的各统计指标中所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料采用四分位数表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 两组间变量比较采用独立样本 t 检验, 应用 Spearman 相关性检验分析 IR 与各因素间的相关性, 多因素非条件 logist 回归分析合并心血管病变者的危险因素, 以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料的比较

经 t 检验年龄, 经 χ^2 检验性别构成比比较, 差异无统计学意义。经过非参数检验观察组病程长于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明病程越长, 合并大血管病变的几率越高。观察组年龄、BMI、HbA1c、TC、TG、IR、FPG 均高于

基金项目: 2017 年河北省卫生厅医学科学研究项目 (20170912)。

通讯作者*: 魏剑芬。

对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 SBP 水平也高于 T2DM 组($P<0.05$),说明观察组合并高血压以 SBP 升高为主。观察组 HDLC 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(表 1)。

表 1 两组间一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

	单纯糖尿病组 ($n=43$)	合并心血管病变组 ($n=57$)	t/χ^2	P
性别				
女性 ($n=54$)	23 (23.22)	31 (30.78)		
男性 ($n=46$)	20 (19.78)	26 (26.22)	0.008	0.929
年龄 (岁)	52.88 $\pm$ 13.05	59.28 $\pm$ 10.78	2.66	0.09
BMI (kg/m^2)	25.39 $\pm$ 1.86	26.45 $\pm$ 2.80	-2.563	0.012
FPG (mmol/l)	8.09 $\pm$ 1.56	9.23 $\pm$ 2.36	2.873	0.050
FIN(uIU/mL)	8.03 $\pm$ 4.41	10.22 $\pm$ 6.33	-1.66	0.096
C-肽 (g/mL)	2.45 $\pm$ 1.18	2.54 $\pm$ 1.13	4.02	0.688
HOMA-IR	2.91 $\pm$ 1.70	4.14 $\pm$ 2.68	-2.17	0.03
TG (mmol/l)	1.54 $\pm$ 0.48	2.15 $\pm$ 0.92	-3.392	0.01
TC(mmol/l)	3.39 $\pm$ 0.88	5.36 $\pm$ 1.16	4.557	0.00
HbA1c (%)	7.40 $\pm$ 1.19	8.30 $\pm$ 1.92	94.757	0.005
SBP (mmHg)	130.48 $\pm$ 13.48	143.16 $\pm$ 13.77	98.000	0.00
LDLC(mmol/l)	3.25 $\pm$ 0.83	3.24 $\pm$ 0.67	-0.700	0.944
HDLC (mmol/l)	1.28 $\pm$ 0.24	1.15 $\pm$ 0.32	-2.360	0.020
病程 (年)	6.59 $\pm$ 3.82	10.39 $\pm$ 7.42	-2.33	0.02

注: $P<0.05$ 差异有统计学意义

2.2 IR 水平与其他因素的相关性分析结果

IR 水平与年龄、FPG、FIN、空腹 C-肽、TG、TC、HbA1c、LDLC 呈正相关(r 分别为 0.222,0.388,0.911,0.549,0.359,0.436,0.265,1.179, P 均 <0.05),与 HDLC 呈负相关(r 为 -0.454, $P<0.01$) (表 2)。

表 2 IR 与其他因素的相关性分析

指标	相关系数	P
年龄	0.222	<0.005
BMI	0.267	>0.005
FPG	0.388	<0.001
FIN	0.911	<0.001
C-肽	0.549	<0.001
TG	0.359	<0.001
TC	0.436	<0.001
HbA1c	0.265	<0.001
SBP	0.140	>0.005
LDLC	0.179	<0.001
HDLC	-0.454	<0.001
病程	0.180	>0.005

注: $P<0.05$ 差异有统计学意义, $P<0.01$ 有显著性差异

2.3 合并心血管病变的 T2DM 相关因素的 Logistic 回归分析

以是否合并心血管病变为因变量,以各临床指标为自变量,行 T2DM 患者多因素非条件 Logistic 回归分析,结果显示合并心血管病变的 T2DM 与 BMI、SBP、CHO、LDLC、IR 呈正相关 (表 3)。

表 3 合并心血管病变的相关因素的 Logistic 回归分析

自变量	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.52	2.449	0.118	1.053	0.987~1.124
BMI	0.457	8.132	0.004	1.58	1.154~2.164
FPG	0.763	2.781	0.095	2.145	0.875~5.261
FIN	0.601	2.563	0.109	1.874	0.874~3.810
C-肽	-0.506	1.666	0.197	0.603	0.279~1.30
HOMA-IR	0.260	6.005	0.014	1.297	1.053~1.596
TG	0.836	0.600	0.163	2.307	0.712~7.478
TC	2.691	1.942	0.001	14.75	3.215~67.68
HbA1c	0.276	1.373	0.241	1.318	0.83~2.093
SBP	0.105	10.461	0.001	1.111	1.042~1.183
LDLC	-2.266	7.945	0.005	0.104	0.021~0.501
HDLC	-0.728	0.300	0.584	0.483	0.036~6.538
病程	0.096	2.141	0.143	1.101	0.968~1.251

注: $P<0.05$ 差异有统计学意义, $P<0.01$ 有显著性差异

3 讨论

胰岛素是由胰岛 β 细胞受一些特定物质的刺激而释放的激素,是体内唯一能同时促进三大物质合成,也是唯一可使血糖降低的激素。通常体内的胰岛素可以抑制肝糖原的输出,促进肝糖原的合成,从而使体内的葡萄糖在生理范围内波动,但是 T2DM 患者 IR 水平过高,导致葡萄糖的利用和糖原合成受阻^[4]。

在 T2DM 早期,仅有部分胰岛 β 细胞处于分泌功能受损状态,然而随着血糖的升高,胰岛 β 细胞处于“葡萄糖脱敏性”状态,从而形成了恶性循环,进一步导致了胰岛素分泌不足。IR 不仅是 2 型糖尿病发病的基础,还贯穿于多种代谢性疾病,一方面 IR 加速了 T2DM 的发生和发展,另一方面也增加了 T2DM 患者患心脑血管疾病的风险,本研究观察组较对照组 IR 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)证实了这一点。当机体出现 IR 时,血糖不能从循环中被及时清除,反而刺激更多的胰岛素释放,引起高胰岛素血症。由高胰岛素血症引发的胰岛素抵抗综合征:高胰岛素血症;糖耐量减低;凝血功能异常;血脂紊乱;IR 的加重会使 TG 升高、HDLC 降低,与本研究结果相一致的是,HDLC 与 IR 及高胰岛素血症具有明确的负相关性^[5];肥胖:本研究通过分析 IR 与 BMI 的相关性发现, BMI 与 IR 呈正相关($P<0.05$),肥胖患者较非肥胖患者具有更高的 IR 性;高尿酸血症及动脉粥样硬化是患者罹患心脑血管性疾病的独立危险因素。此观点与本研究通过多因素非条件 Logistic 回归分析结果, IR 是 T2DM 患者心血管并发症发生的独立危险因素(OR=1.297)相一致。综上所述 IR 不仅可以导致 T2DM 的发生、发展及心血管性的出现,甚至可以加速上述情况的进展^[6]。

IR 影响大血管病变的机制主要存在以下 6 个方面:(1)糖代谢异常:IR 使患者对胰岛素敏感性下降,引起血浆葡萄糖升高,高血糖可直接刺激血管内皮。(2)脂代谢异常:IR 存在时,脂蛋白脂肪酶对胰岛素产生抵抗作用,使 VLDL 的合成多于清除量,致高脂血症,促使脂肪沉积于血管壁^[7-9]。(3)纤溶系统:脑梗死出现的重要原因之一是纤溶酶原激活物抑制物-1 浓度升高。(4)高胰岛素血症可刺激交感神经系统,加速脂质沉积于动脉壁,并通过降低细胞膜上的 Na^+ , K^+ -ATPase 的活性,升高细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而收缩血管。(5)诱导血管壁细胞成分的生长与繁殖:胰岛素是正性生长因子,以增加有丝分裂来诱导血管壁细胞因子的复制,还可增加肌细胞内胆固醇含量。(6)心血管胰岛素抵抗^[7,10-12]:血管

IR 主要表现为胰岛素刺激下血管内皮细胞蛋白激酶及内皮型一氧化氮合酶磷酸化减弱、内皮细胞一氧化氮(nitricoxide, NO)合生成减少以及胰岛素所致的血管舒张作用降低。体内大量合成内源性内皮素是诱发动脉病变和导致血管内皮致病性损害的重要病理原因^[13]。

本研究采用改良 Homa 公式来计算胰岛素抵抗指数,并根据 WHO 定义,胰岛素抵抗取背景人群的 HOMA-IR 值(稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数)的上 1/4 位点^[14]。根据定义计算出本研究的 HOMA-IR 的上 1/4 位点为 1.94。

综上所述,本研究认为,IR 可以作为合并大血管病变的 T2DM 患者有意义的动态监测指标之一。但胰岛素抵抗程度与疾病发生、发展之间缺乏明确的分界线,且胰岛素敏感程度因人而异,若要进一步明确需要进行更大数据的临床研究。但 IR 对 T2DM 患者治疗的意义不容置喙,因此,减轻胰岛素抵抗、维持胰岛素敏感性,是治疗、预防 T2DM 和减慢糖尿病并发症进程的关键。

参考文献

- [1] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient - centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(6): 1577-1596.
- [2] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance [J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(5): 635-645.
- [3] Pablo HA, Jordi SS, Mònica BM, et al. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: A randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 3098-3105.
- [4] 李光伟,王金平,陈川,等. 成人糖尿病发生模式探讨 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 81(15): 914-917.
- [5] 李雷,蒲葵,华丽萍,等. 2 型糖尿病患者血脂水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2014, 10(4): 49-50.
- [6] 杜梅,王志刚,黄雷,等. 血清游离脂肪酸与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *中国现代医生*, 2013, 51(28): 68-70.
- [7] Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(3): 516-524.
- [8] King GL, Park K, Li Q. Selective insulin resistance and the development of cardiovascular diseases in diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture [J]. *Diabetes*, 2016, 65(6): 1462-1471.
- [9] Zhang H, Li J, Li R, et al. Reduced cardio-tropic response to insulin in spontaneously hypertensive rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-initiated signaling [J]. *J Hypertens*, 2008, 26(3): 560-569.
- [10] Farb MG, Karki S, Park SY, et al. WNT5A-JNK regulation of vascular insulin resistance in human obesity [J]. *Vasc Med*, 2016, 21(6): 489-496.
- [11] Bruder-Nascimento T, da Silva MA, Tostes RC. The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: Implications in obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 90.
- [12] Haberecht P, O' Toole TE, Bhatnagar A, et al. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124: 1830-1839.
- [13] Li QX, Xiong ZY, Hu BP, et al. Aging-associated insulin resistance predisposes to hypertension and its reversal by exercise: the role of vascular vasorelaxation to insulin [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(3): 269-284.
- [14] Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(5): 785-790.
- [15] 蒋军,钱邦平,王斌,等. 不缝合皮下脂肪层对腰椎后路减压内固定术后切口脂肪液化发生的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(6): 517-520.
- [16] 张英泽,李宝骏,丁文元. 腰椎后路椎间融合术后伤口深部感染的处理 [J]. *中华骨科杂志*, 2008, 28(9): 749-753.
- [17] Koutsoumbelis S, Hughes A, Girardi F, et al. Risk factors for postoperative infection following posterior lumbar instrumented arthrodesis [J]. *Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(17): 1627-1633.
- [18] Puller Gunne AF, Hosman AJ, Cohen DB, et al. A methodological systematic review on surgical site infections following spinal surgery: part 1: risk factors [J]. *Spine*, 2012, 37(24): 2017-2033.
- [19] Alpantaki K, Bano A, Pasku D, et al. Thoracolumbar burst fractures: a systematic review of management [J]. *Orthopedics*, 2010, 33: 422-429.
- [20] 21 中华外科杂志编辑部. 胸腰椎骨折诊断与治疗热点问题高峰论坛纪要 [J]. *中华外科杂志*, 2006, 44: 505-508.
- [21] Lonjon G, Dauzac C, Fourniols E, et al. Early surgical site infections in adult spinal trauma: a prospective, multicentre study of infection rates and risk factors [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2012, 98: 788-794.
- [22] Hahn F, Zbinden R, Min K. Late implant infections caused by *Propionibacterium acnes* in scoliosis surgery [J]. *Eur Spine J*, 2005, 14(8): 783-788.
- [23] Edwards J, Peterson K, Mu Y, et al. National healthcare safety network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009 [J]. *Am J Infect Control*, 2009, 37(10): 783-805.
- [24] Larsson A, Uusijarvi J, Lind F, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of postoperative infections in paediatric patients with neuromuscular spine deformity [J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(12): 2217-2222.
- [25] Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection: what surgeons and anesthesiologists can do [J]. *Surg Clin North Am*, 1997, 77(3): 587-606.
- [16] 曹鹏,吴华成,张伟滨. 腰椎后路术后骶棘肌损伤的实验研究 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2004, 6: 202-206.
- [17] Solomonow M, Zhou BH, Harris M, et al. The ligamentum-muscular stabilizing system of the spine [J]. *Spine*, 1998, 23: 2552-2562.
- [18] Quint U, Wilker IJ, Shirazi-Adl A, et al. Importance of the intersegmental trunk muscles for the stability of the lumbar spine. A biomechanical study in vitro [J]. *Spine*, 1998, 23: 1937-1945.
- [19] Jemmett RS, Macdonald DA, Agur AM. Anatomical relationships between selected segmental muscles of the lumbar spine in the context of multi-planar segmental motion: a preliminary investigation [J]. *Man Ther*, 2004, 9: 203-210.
- [20] Bierry G, Kremer S, Keuner F, et al. Disorders of paravertebral lumbar muscles: from pathology to cross-sectional imaging [J]. *Skeletal Radiol*, 2008, 37: 967-977.
- [21] Macdonald DA, Moseley GL, Hedges PW. The lumbar multifidus: does the evidence support clinical beliefs? [J]. *Man Ther*, 2006, 11: 254-263.
- [22] Rohmiller MT, Akbarian BA, Raiszadeh K, et al. Closed suction irrigation for the treatment of postoperative wound infections following posterior spinal fusion and instrumentation [J]. *Spine*, 2010, 35(6): 642-646.
- [23] Chaichana KL, Bydon M, Santiago-Dieppa DR, et al. Risk of infection following posterior instrumented lumbar fusion for degenerative spine disease in 817 consecutive cases [J]. *Neurosurg Spine*, 2014, 20(1): 45-52.
- [24] Taylor H, McGregor AH, Medhi-Zadeh S, et al. The impact of self-retaining retractors on the paraspinal muscles during posterior spinal surgery [J]. *Spine*, 2002, 27: 2758-2762.
- [25] Moseley GL, Hedges PW, Gandevia SC. External perturbation of the trunk in standing humans differentially activates components of the medial back muscles [J]. *J Physiol*, 2003, 547: 581-587.

(上接第 5 页)