

NIDDM 者尿白蛋白排泄率与动态血压 及胰岛素抵抗的关系

肖海鹏^① 单济川 余斌杰

(中山医科大学附属第一医院内分泌研究室; 广州, 510080)

摘要 对非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 有微白蛋白尿患者 (MA 组) 19 例, 不合并有微白蛋白尿患者 (NMA) 25 例, 进行 24 h 动态血压及胰岛素敏感性 (葡萄糖利用常数, K_I) 测定, 探讨其彼此间关系。结果显示: 尿白蛋白排泄率与夜间平均收缩压呈正相关, 与昼夜收缩压差值及 K_I 呈负相关; MA 组白天及夜间平均收缩压均显著高于 NMA 组, 但昼夜收缩压差值 MA 组低于 NMA 组, K_I 值 MA 组亦显著低于 NMA 组。提示 NIDDM 患者尿白蛋白排泄率与夜间收缩压、血压昼夜节律以及胰岛素敏感性等有明显的关系。

关键词 糖尿病, 非胰岛素依赖型 代谢; 白蛋白尿 代谢; 血压测定 方法

中图分类号 R 587.1

糖尿病 (DM) 患者尿白蛋白排泄率 (U_{AER}) 与血压及其昼夜节律关系密切^[1], 血压升高对 U_{AER} 的发生和发展又起着重要作用, 而血压昼夜节律异常可导致靶器官受损^[2]。并有微白蛋白尿 (MA) 的 DM 患者, 其心血管病死亡率增加^[3], MA 尚与胰岛素抵抗 (IR) 有关^[4], IR 本身又是心血管病发病率及死亡率增加的危险因子。为此, 我们对并有或不并有 MA 的非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 患者进行 24 h 动态血压监测 (ABPM), 并测定其胰岛素敏感性, 以探讨 NIDDM 患者 U_{AER} 与血压及 IR 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

患者 44 例, 均为本院内分泌科住院或内分泌专科门诊病人, 根据 1985 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准确诊。男 20 例, 女 24 例, 年龄 40~77 岁, 平均年龄 59.95 岁 \pm 11.76 岁。临床无自主神经病变表现及心、肝、脑、肾疾患, 肾功能正常。尿常规检查除外泌尿系感染。根据尿白蛋白排泄率分为 2 组: ① 微白蛋白尿 (MA) 组, $15 \mu\text{g}/\text{min} \leq U_{AER} \leq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 的有 19 例; ② 无微白蛋白尿 (NMA) 组, $U_{AER} < 15 \mu\text{g}/\text{min}$ 25 例。上述 2 组患者年龄、性别、体重指数 (BMI)、病程、血糖控制程度相匹配。

1.2 研究方法

1.2.1 24 ABPM 受试者均于上午 08:00~09:

00 开始佩带动态血压监测仪 (ACCUTRACKER II, 美国 SUNTECH 公司) 进行 24 h 监测。监测频率于上午 08:00 至晚 22:00 为每半小时 1 次, 22:00 至翌日上午 08:00 为每 1 小时 1 次。受试者于监测当天记录日常生活及起居情况。监测次数不少于额定次数 80% 的血压数据才予以分析。

1.2.2 U_{AER} 及其他生化指标测定 于监测 24 h 动态血压的当天晚上 22:00 开始至翌晨 06:00, 准确留取过夜尿共 8 h (不加防腐), 用放射免疫分析法 (RIA) 测定尿白蛋白 (药盒由山东潍坊 3V 公司提供), 计算每分钟尿白蛋白排泄率, 批内及批间变异系数分别为 2.5% 和 4.50%。禁食过夜 12 h, 早晚空腹取血作血糖 (FPG, 葡萄糖氧化酶法)、GhbA_{1c} (Diastat 微柱法, 美国 Bio-Rad 公司提供) 和胰岛素 (F_{NS} , RIA 法, 药盒由天津德普公司提供), 以及胆固醇 (CHOL)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、谷丙转氨酶 (ALT) 等 (自动生化分析仪) 测定。

1.2.3 胰岛素敏感性测定 用改良的快速胰岛素耐受量试验 (ITT)^[5]: 受试者禁食过夜 12 h 后, 空腹取血测 FPG, 然后静脉注射单组分人短效胰岛素 (Actrapid HM, 丹麦 Novo Nordisk 公司提供) 0.1 u/kg, 注射后每隔 5 min 取血测血糖, 共 30 min 以各点血糖的自然对数值与时间作回归直线, 计算其斜率, 即得葡萄糖利用常数 (K_I), 作为评价胰岛素敏感

^① 第一作者, 1964 年出生, 男, 主治医师, 在读临床医学博士研究生。

性指标。血糖测定用 Glucometer 4 便携式血糖测定仪及已糖激酶血糖试纸 (德国 Bayer 公司提供)。

1.3 数据处理与统计

1.3.1 数据处理 24 h 平均收缩压 (MSP) 及舒张压 (MDP)、白天平均收缩压 (DMSP) 及舒张压 (DMDP)、夜间平均收缩压 (NMSP) 及舒张压 (NMDP) 均采用 ACCUTRACKER II 数据分析系统处理, 并从给出数据图中计算昼夜收缩血压和 (或) 舒张血压差值: 收缩血压差值 (Δ SBP)、舒张血压差值 (Δ DBP)、血压差值百分率 (Δ BP%) 按下列公式计算: Δ BP% = (白天平均血压 - 夜间平均血压) \times 100% / 白天平均血压。

1.3.2 统计处理 统计分析采用 SPSS For Windows 6.0 统计软件, 以计算机运作。数据以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示。对 NMA 及 MA 2 组间各指标均值的比

较采用 t 或 t' 检验 (检验前 U_{AER} 及 F_{INS} 先行对数转换); 率的比较采用卡方检验; 中位数的比较则用非参数检验法 (中位数检验法); 用直线相关分析法对 U_{AER} 及 ABPM 各指标及其他因素进行单因素相关分析。

2 结果

2.1 2 组糖尿病患者一般资料及病情控制的比较

2 组糖尿病患者一般资料及病情控制的比较情况结果见表 1。糖尿病 NMA 组的年龄、性别、BMI 和病程与 MA 组相比, 无显著差异。2 组 GHbA_{1c} 比较, 差异亦无显著性, 说明 2 组血糖控制程度基本一致。

表 1 2 组糖尿病患者的—般资料及病情控制

	NMA 组 (n= 25)	MA 组 (n= 19)	P 值
年龄 (岁)	60.56 \pm 7.84	62.00 \pm 4.18	0.473
性别 (男: 女)	15: 10	12: 7	0.384
BMI (kg \cdot m $^{-2}$)	23.98 \pm 3.48	24.07 \pm 2.72	0.919
病程 (年)	6.84 \pm 10.03	7.79 \pm 5.09	0.714
BUN (mmol \cdot L $^{-1}$)	5.54 \pm 1.58	6.12 \pm 1.14	0.183
Cr (μ mol \cdot L $^{-1}$)	83.05 \pm 18.67	81.37 \pm 21.89	0.785
GHbA _{1c} (%)	8.00 \pm 2.38	8.90 \pm 2.30	0.215

2.2 2 组糖尿病患者尿白蛋白排泄率与胰岛素敏感性、血脂的比较

2 组糖尿病患者尿白蛋白排泄率与胰岛素敏感性、血脂的比较情况, 结果见表 2。NMA 组的尿白蛋白排泄率 (U_{AER}) 较 MA 组为低 ($P < 0.01$)。空腹胰岛素 (F_{INS}) 水平, MA 组虽较 NMA 组稍高, 但统计学处理无显著性。然而葡萄糖利用常数 (K_I) 则 MA 组低于 NMA 组 ($P < 0.05$), 提示 MA 组胰岛素敏

感性降低, 胰岛素抵抗增高。胆固醇 (CHOL)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 2 组比较, 无显著性差异。

2.3 2 组糖尿病患者 ABPM 的改变

2 组糖尿病患者 ABPM 的改变情况, 结果见表 3。MA 组 DMSP 及 NMSP 均显著高于 NMA 组 (P 分别 < 0.01 , < 0.001)。

表 2 2 组糖尿病患者尿白蛋白排泄率、胰岛素敏感性与血脂的比较

	NMA 组 (n= 25)	MA 组 (n= 19)	P 值
$U_{AER}^{1)}$	0.63 \pm 0.51	1.49 \pm 0.30 ³⁾	0.001
$F_{INS}^{1)}$	1.11 \pm 0.21	1.19 \pm 0.17	0.178
K_I	2.31 \pm 1.05	1.66 \pm 0.95 ²⁾	0.041
CHOL (mmol/L)	5.68 \pm 1.03	6.19 \pm 1.18	0.132
TG (mmol/L)	1.62 \pm 1.31	2.22 \pm 1.31	0.141
LDL-C (mmol/L)	3.80 \pm 1.03	3.99 \pm 0.86	0.532
HDL-C (mmol/L)	1.30 \pm 0.59	1.30 \pm 0.64	0.968

注: 1) 经对数转换后数值; 与 NMA 组比较, 2) $P < 0.05$; 3) $P < 0.01$

表 3 2组糖尿病患者 ABPM 的比较

	NMA组 (n= 25)	MA组 (n= 19)	P值
24h MSP	119. 84± 18. 97	131. 68± 31. 80	0. 131
24h MDP	71. 56± 14. 75	71. 63± 20. 31	0. 989
DMSP	125. 68± 17. 39	139. 32± 14. 58 ¹⁾	0. 009
DMDP	71. 28± 17. 85	72. 89± 19. 39	0. 776
NMSP	111. 44± 25. 26	136. 89± 15. 36 ²⁾	0. 001
NMDP	72. 32± 10. 56	65. 2± 20. 11	0. 173

注: MSP,平均收缩压; MDP,平均舒张压; DMSP,白天平均收缩压; DMDP,白天平均舒张压; NMSP,夜间平均收缩压; NMDP,夜间平均舒张压 与 NMA组比较,1) $P < 0. 01$; 2) $P < 0. 001$

2. 4 糖尿病患者 ABPM 昼夜节律的改变

糖尿病 2组患者血压昼夜节律异常(昼夜收缩压差值百分率(Δ SBP%)或昼夜舒张压差值百分率(Δ DBP%))的发生率,NMA组 Δ SBP% < 10%者占 80. 0%,其差值百分率中位数为 6. 20% (- 0. 94% ~ 9. 00%), Δ DBP% < 10%者占 76%,其差值百分率中位数为 4. 55% (- 5. 56% ~ 9. 76%); MA组 Δ SBP% < 10%者占 84. 2%,其差值百分率中位数为 2. 11% (- 38. 53% ~ 9. 82%), Δ DBP% < 10%者占 68. 4%,其差值百分率中位数为 2. 49% (- 7. 69% ~ 9. 78%)。血压昼夜节律异常的发生率 2组虽基本一致,但两组 Δ SBP%或 Δ DBP%比较,MA组均明显低于 NMA组,统计学处理虽未见显著性,亦可提示 MA组昼夜血压异常的程度有较 NMA组为严重的趋势。血压昼夜节律反转(夜间平均血压高于日间平均血压, Δ SBP%或 Δ DBP% < 0%)的发生率,NMA组 Δ SBP% < 0%者占 8%, Δ DBP% < 0%者占 12. 0%,而在 MA组, Δ SBP% < 0%者占 31. 6%, Δ DBP% < 0%者占 10. 5%,收缩压昼夜节律反转的发生率,MA组显著高于 NMA组 ($P = 0. 0446$)。

2. 5 糖尿病患者 U_{AER} 与 ABPM 的相关性

糖尿病患者 U_{AER} 与 ABPM 的各项指标的相关分析显示, U_{AER} 与 NMSP 呈显著正相关 ($r = 0. 5174, P < 0. 001$); 与 DMSP 亦呈正相关,但未达统计学意义 ($r = 0. 2599, P = 0. 08$); 与 Δ SBP% 呈负相关 ($r = - 0. 421, P < 0. 05$)。ABPM 其他各指标则与 U_{AER} 无显著相关。

2. 6 糖尿病患者 U_{AER} 与 G Hb A_{1c}、K_b 血脂的相关性

相关分析显示,糖尿病患者的 U_{AER} 与 G Hb A_{1c}

F_{INS} 呈显著正相关 (r 分别为 0. 3566 0. 3520, $P < 0. 01$); 与 K_b 呈显著负相关 ($r = - 0. 4636, P < 0. 05$)。结果提示 U_{AER} 高者,糖尿病病情控制差,胰岛素抵抗增加。糖尿病患者的 U_{AER} 与胆固醇呈显著正相关 ($r = 0. 3121, P < 0. 001$),与 TG 亦呈正相关 ($r = 0. 2712$),与 HDL-C 呈负相关 ($r = - 0. 2847$),但统计学处理均未达显著性差异(前者 $P = 0. 075$,后者 $P = 0. 071$)。

3 讨论

3. 1 NIDDM 患者 U_{AER} 与血压的关系

NIDDM 患者 U_{AER} 与血压是否密切相关目前意见尚不一致。一些研究报道 U_{AER} 与偶测血压无关^[6],而另一些报道, U_{AER} 与偶测 SBP 或 DBP 呈弱正相关^[1]。本组资料显示,MA组的 DMSP、NMSP 明显高于 NMA组, U_{AER} 与 NMSP 呈明显正相关,而与 Δ SBP% 呈显著负相关;收缩压昼夜节律反转的发生率,MA组明显高于 NMA组,且 MA组血压节律异常的程度较 NMA组为重,与文献报道相似^[2,7]。 U_{AER} 增高的 DM 患者,其夜间血压升高以及血压昼夜节律紊乱的原因尚未明了,可能与自主神经功能异常、高血压的严重程度、靶器官受损等因素有关,其中自主神经功能异常可能是主要原因^[7,8]。本组 DM 患者, U_{AER} 与 Δ SBP% 呈显著负相关,且 MA组较 NMA患者夜间血压下降幅度低,而 DM-SP 与 NMSP 则较 NMA组为高,提示糖尿病肾病可能是 NIDDM 患者血压昼夜节律异常的主要原因之一,并可使糖尿病患者的血压升高。虽本组 DM 患者无一例有症状性自主神经病变,但其血压昼夜节律异常,有无自主神经病变参与,有待进一步研究。

夜间血压的升高及昼夜节律的异常,可加重靶器官(尤其是心血管系统)的损害,从而使DM患者心血管病的发病率及死亡率增加^[2]。因此,对 U_{AER} 增高的患者,及时发现夜间血压的升高与昼夜血压节律的异常,可能有利于降低NIDDM心血管病的发生率和死亡率,这是一个很值得我们进一步研究的课题。

3.2 NIDDM患者 U_{AER} 与IR的关系

现多数学者认为,IR是NIDDM患者的一个共同特征,而且其葡萄糖利用速率与 U_{AER} 呈显著负相关。有研究发现,NIDDM患者胰岛素敏感性独立于ABPM而与 U_{AER} 呈显著负相关^[9],一些研究还显示MA会使IR进一步加重^[4]。本研究相关分析结果表明,NIDDM患者 U_{AER} 与胰岛素敏感性指标 K_1 呈显著负相关,而MA组的 K_1 值显著低于NMA组,与文献报道基本一致^[4,9]。一般认为,IR本身是心血管病的一个危险因子,从本研究的资料来看,提示MA与IR同时存在,可预测NIDDM患者心血管病的发生和预后。

然而,MA与IR相关的机理尚不清楚。有报道尿毒症时,机体产生一种小分子肽可导致IR^[10]。但本组DM患者的肾功能均正常,故不能从这一机制予以解释。最近有研究发现,高胰岛素血症可致非DM患者尿白蛋白漏出率增加,因而认为MA可能因IR而产生代偿性高胰岛素血症所致^[11]。然而一些研究并没有发现NIDDM患者MA组与NMA组的胰岛素水平存在差异^[4],本研究的结果与此类似。尽管如此,有报告认为,在肾脏水平产生IR或高胰岛素血症,可能会导致肾小球内发生病理性改变而产生微白蛋白尿^[4]。

3.3 NIDDM患者IR与高血压的关系

IR与高血压的关系已基本明确。本研究资料亦显示,MA组的 K_1 较NMA为低,而DM SR NMA SR昼夜血压节律异常的发生率则较NMA组为高,提示IR增高与血压升高有明显的关系。但NIDDM患者 U_{AER} 增高、微白蛋白尿、胰岛素抵抗增高、血压升高、血压昼夜节律异常等的改变,其因果关系还有待于今后进行纵向研究才能逐步解决。

参 考 文 献

1 Mattock MB, Keen H, Viberti GC, *et al.* Coronary

heart and urinary albumin excretion rate in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1988, 31: 82

2 Lindsay RS, Stewart MJ, Nairn IM, *et al.* Reduced diurnal variation of blood pressure in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J-Hum-Hypertens*, 1995, Apr, 9(4): 223

3 Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diab Med*, 1988, 5: 128

4 Niskanen L, Laakso M. Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Metabolism*, 1993, 42: 1541

5 Scheen AJ, Paquot N, Castillo M J, *et al.* How to measure insulin action in vivo. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 1994, 10(2): 173-174

6 Garancini P, Gallus G, Calori G. Microalbuminuria and its associated risk factors in a representative sample of Italian type II diabetics. *J diabetic complication*, 1988, 1: 12

7 Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, *et al.* Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complication. *Diabetes Care*, 1991, 14: 707

8 Nielsen FS, Rossing P, Bang LE, *et al.* On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1995, 44(7): 780

9 Pinkney JH, Denver AE, Mohamed-Ali V, *et al.* Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with microalbuminuria independently of ambulatory blood pressure. *J-Diabetes-Complications*, 1995, 9(4): 230

10 McCaleb ML, Izzo MS, Lockwood DH. Characterization and partial purification of a factor from uremic human serum that induces insulin resistance. *J Clin Invest*, 1985, 75: 391

11 Nestler JE, Barlaschini CO, Tetrault GA, *et al.* Increased transcapillary escape rate of albumin in nondiabetic men in response to hyperinsulinemia. *Diabetes*, 1990, 39: 1212

(1996-09-03收稿 1996-11-28修回)

(下转第86页)

- 6 许由恩. 遗传病的产前诊断和优生. 上海: 上海科技出版社, 1985. 311
- 7 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995. 9
- 8 李明, 欧阳珊, 彭仁罗, 等. 肝豆状核变性的临床表现和 CT 脑扫描. 湖南医科大学学报, 1989, 14(3): 271
- 9 鞠浩, 张文利. 肝豆状核变性 60 例临床与 CT. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(5): 603
- 10 Roh JK, Lee TG, Wie BA, *et al.* Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology*, 1994, 44(6): 1064
- (1996-09-05 收稿 1996-11-01 修回)

(上接第 72 页)

THE RELATIONSHIP OF URINARY ALBUMIN EXCRETION RATE TO AMBULATORY BLOOD PRESSURE AND INSULIN RESISTANCE IN NIDDM

Xiao Haipeng Shan Jichuan Yu Binjie

(Research Unit of Endocrinology, First Affiliated Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

In order to characterise the relationship between urinary albumin excretion, ambulatory blood pressure and insulin sensitivity, 24-hour ambulatory blood pressure and insulin sensitivity (glucose disposal constant, K_i) were examined in 19 microalbuminuric (MA group) and 25 normoalbuminuric patients (NMA group) with NIDDM. The results showed that urinary albumin excretion rate was positively related to mean night systolic blood pressure value, but negatively correlated with diurnal systolic blood pressure difference and K_i . Mean day and night systolic blood pressure were higher in MA group than in NMA group. However, diurnal systolic blood pressure difference and K_i value were significantly lower in MA group compared with NMA group. The results indicate that significant association exists between urinary albumin excretion rate, night systolic blood pressure, diurnal rhythm of blood pressure and insulin sensitivity in NIDDM patients.

Subject headings diabetes mellitus, non-insulin dependent/metabolism; albuminuria/metabolism; blood pressure determination/methods