

胰岛素抵抗与心血管病危险因素个体聚集性的剂量-反应关系

张月安 武阳丰 李莹 夏淑君 赵连成 田秀珍 于学海 周北凡

【摘要】 目的 探讨中国人群胰岛素抵抗与心血管病危险因素个体聚集性之间的关系。方法 对北京石景山地区农民、首都钢铁公司工人共 3 899 人(年龄 35 ~ 64 岁)的空腹胰岛素与空腹血糖、血压、血脂、尿酸之间的关系进行调查。结果 由低至高胰岛素四等分组的心血管病危险因素个体聚集率分别为 18.89%、28.03%、40.25%、49.49%($\chi^2_{MH} = 227.34, P = 0.001$)经多元 logistic 回归调整年龄、性别、工农、体重指数、吸烟、饮酒等因素后,显示第 2、3、4 等分组与第 1 组比较的优势比(OR)及其 95% 可信区间分别为 1.7(1.4 ~ 2.2), 3.1(2.5 ~ 3.9) 4.6(3.7 ~ 5.7)。结论 在中国人群中胰岛素抵抗与心血管病危险因素个体聚集呈剂量-反应关系,随着胰岛素水平的升高,个体发生危险因素聚集的风险性逐渐增高。

【关键词】 胰岛素; 心血管疾病; 危险因素

The dose-response relationship of insulin resistance to the clustering of cardiovascular disease risk factors

ZHANG Yuean, WU Yangfeng, LI Ying, et al. Department of Epidemiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship of insulin resistance to the clustering of cardiovascular disease risk factors in Chinese population. **Methods** Associations of fasting serum insulin with fasting serum glucose, lipids, uric acid and blood pressure were investigated in two populations (workers in the Capital Iron and Steel Complex and farmers in Shijingshan district in Beijing including a total of 3 899 men and women, aged 35 ~ 64 years old). The Chi-square test was used to examine the difference in rates of clustering of cardiovascular disease risk factors among different quartile groups of serum insulin level. Logistic regression analysis was used to estimate the ORs and 95% confidence intervals. **Results** The rates of clustering of cardiovascular disease risk factors from the lowest to the highest quartile of serum insulin were 18.89%, 28.03%, 40.25%, 49.49%, respectively ($\chi^2_{MH} = 227.34, P = 0.001$). The ORs and 95% confidence intervals were 1.7(1.4 ~ 2.2), 3.1(2.5 ~ 3.9), 4.6(3.7 ~ 5.7), after adjusting for age, sex, body mass index, smoking, drinking, worker/farmer, etc. **Conclusion** There was a dose-response relationship between insulin resistance and the clustering of cardiovascular disease risk factors in Chinese middle aged men and women.

【Key words】 Insulin; Cardiovascular disease; Risk factors

多个心血管病危险因素同时出现在同一个体的现象称为心血管病危险因素的个体聚集性^[1-4],且这种聚集性能大大增加心血管病发生的危险^[1,2]。究竟何种原因导致该聚集性,目前尚存在争议,但许多学者认为胰岛素抵抗可能是根本原因^[5-7]。以往资料大都来自西方发达国家人群,在我国还缺乏较大自然人群流行病学证据,为此本研究对我国人群

胰岛素抵抗与心血管病危险因素个体聚集性的关系进行探索性研究。

资料与方法

1. 研究对象 选择 1993、1994 年中美心肺疾病流行病学合作研究的危险因素调查人群,采用整群随机抽样的方法,抽取北京石景山区农民、首都钢铁公司工人共 3 938 人,约男女各半,年龄 35 ~ 64 岁。入选标准(1)问卷和病史资料完整(2)空腹血糖、胰岛素、血脂、尿酸等实验室测定值齐全。排除标准(1)丙氨酸转氨酶(ALT) ≥ 30 U/L (2)妊娠(3)有糖尿病史。符合入选标准者共 3 899 人。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39400068)

作者单位 100037 北京,中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室(张月安 进修生 现在重庆市第九人民医院工作)、武阳丰、李莹、赵连成、周北凡]北京市放射免疫中心(夏淑君)北京石景山区慢性病防治中心(田秀珍)、首都钢铁公司总医院(于学海)

2. 调查方法 :所有调查、测量、化验人员均经中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室统一培训 ,考核合格 ,并有专人质控 ,采用标准化调查表。主要内容如下 :一般情况(姓名、性别、年龄等) ,疾病个人史(高血压、脑卒中、心肌梗死、糖尿病等) ,疾病家族史(高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病) ,生活方式(吸烟、饮酒) 。人体测量指标包括体重指数(BMI) ,腰围/臀围比(WHR)和腹围/臀围比(AHR)。血压测量 按标准血压测量方法 ,连续测量 3 次 ,取 3 次测量的平均值。

3. 实验室指标及其测定方法 :抽取 12 h 空腹静脉血 ,于采血当日测定血糖。其他指标在采血后 6~8 个月内完成测定 ,血清存放于 - 70℃ 深低温冰箱。总胆固醇(TC)测定采用胆固醇氧化酶法(Boehringer-Mannheim Diagnostics 试剂盒) ;甘油三酯(TG)测定用 Technicon 酶试剂盒 ,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定 :先用硫酸葡聚糖(MW50 000 ,法国 SOCHIBO)-镁沉淀其他脂蛋白 ,然后用上述胆固醇测定方法测上清中胆固醇 ;血糖(BG)测定用葡萄糖氧化酶法(ABBOTT 试剂盒) ;尿酸(UA)测定用尿酸酶法(ABBOTT ,A-Gent 尿酸酶试剂盒)。胰岛素(INS)测定用双抗体放射免疫法(中国原子能科学研究院同位素所试剂盒)。以上血脂、血糖、尿酸的测定由参加美国疾病控制中心(CDC)血脂标准化的中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室完成 ,胰岛素测定由北京市放射免疫中心完成。

4. 危险因素定义 :高 TC :TC ≥ 200 mg/dl(5.17 mmol/L) ;高 TG :TG ≥ 200 mg/dl(2.26 mmol/L) ;低 HDL-C :HDL-C ≤ 35 mg/dl(0.90 mmol/L) ;高 UA :男性 UA ≥ 7 mg/dl(417 μmol/L) ,女性 UA ≥ 6 mg/dl(358 μmol/L) ;高 BG :BG ≥ 110 mg/dl(6.1 mmol/L) ;高血压 :收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压

(DBP) ≥ 90 mm Hg 或 2 周内服降压药 ;超重 :BMI ≥ 25kg/m²。危险因素聚集定义为个体在上述危险因素中同时具有两个或两个以上危险因素。

5. 人体胰岛素抵抗指标 :本文以空腹胰岛素作为胰岛素抵抗程度的指标 ,它与金标准——正常血糖胰岛素钳夹技术(euglycemic insulin clamp technique ,EICT)相比有很好的相关性^[8]。

6. 统计方法 :采用 EPI-INFO 软件建立数据库。采用 SAS/PC 进行统计处理 ,对明显偏态分布的变量(INS、TG)先进行对数转换。用方差分析法分析四等分组不同胰岛素水平下各危险因素均数的差别 ,相关分析法分析 lnINS 与各项危险因素之间的关系。控制年龄、性别、城乡、吸烟、饮酒混杂因素后 ,用 logistic 回归分析法判断胰岛素抵抗与危险因素聚集的关系。

结 果

- 1. 血清胰岛素水平见表 1。
- 2. 四等分组不同胰岛素水平下各心血管病危险因素均数及其显著性检验(表 2) :由表 2 可知 , BMI、WHR、SBP、DBP、BG、TC、lnTG、LDL-C 和 UA 的均值随着胰岛素水平增高而上升 ,而 HDL-C 均值随着胰岛素水平增高而下降。
- 3. 胰岛素与各危险因素之间的简、复相关关系(表 3) :表 3 显示 (1)胰岛素水平与 BMI 之间的相关性最强 ,介于 0.29~0.44 之间 ,且二者间的相关性很少受到年龄因素的影响。(2)TG、HDL-C、BG 和 UA 四个因素与胰岛素水平的显著性相关关系稳定地出现在所有男女、工农四组人群 ,尽管在一定程度上受到年龄和 BMI 特别是后者的混杂效应的影响 ,但经年龄、BMI 调整后的偏相关系数统计学仍均具有显著性(除 UA 外)。(3)SBP、DBP、TC 和 LDL-C 与

表 1 北京石景山地区工人、农民人群分年龄、性别胰岛素的均值和标准差(mU/L)

年龄组 (岁)	工人				农民			
	男		女		男		女	
	n	均值 ± 标准值	n	均值 ± 标准值	n	均值 ± 标准值	n	均值 ± 标准值
35~40	275	6.68 ± 2.32	251	6.62 ± 2.29	218	5.87 ± 2.29	257	8.00 ± 1.93
40~45	102	6.82 ± 2.48	108	7.10 ± 2.14	110	6.42 ± 2.12	116	6.89 ± 2.14
45~50	112	6.11 ± 2.77	89	6.68 ± 1.93	92	6.49 ± 2.48	279	7.32 ± 1.99
50~55	216	6.49 ± 2.39	188	7.92 ± 2.05	87	6.30 ± 2.58	234	6.82 ± 2.20
55~60	167	5.58 ± 2.36	224	7.77 ± 2.03	117	5.05 ± 2.51	156	6.75 ± 2.03
60~65	194	6.17 ± 2.34	140	8.25 ± 1.92	101	4.90 ± 2.51	66	6.11 ± 2.16
合计	1 066	6.30 ± 2.41	1 000	7.39 ± 2.10	725	5.75 ± 2.39	1 108	7.17 ± 2.05

注 :表中均值和标准差是将胰岛素浓度取自然对数(lnINS)后统计出均值和标准差 ,再取反对数计算得出

表 2 四等分组不同胰岛素水平下各心血管病危险因素均数及其显著性检验

危险因素	第 1 组		第 2 组		第 3 组		第 4 组		P 值
	均值	标准差	均值	标准差	均值	标准差	均值	标准差	
BMI(kg/m ²)	22.7	3.0	23.8	3.1	25.2	3.1	26.0	3.5	0.000 1
WHR(cm/cm)	0.84	0.1	0.85	0.06	0.87	0.07	0.88	0.07	0.000 1
SBP(mm Hg)	124.3	20.5	125.1	20.0	127.0	19.9	128.1	20.5	0.000 1
DBP(mm Hg)	79.8	11.6	79.9	11.2	81.6	11.3	82.1	11.9	0.000 1
BG(mmol/L)	4.62	0.53	4.70	0.52	4.80	0.54	4.93	0.62	0.000 1
TC(mmol/L)	4.56	0.87	4.60	0.89	4.72	0.90	4.68	0.92	0.000 3
TG(mmol/L)	0.85	0.02	0.95	0.02	1.08	0.02	1.22	0.02	0.000 1
HDL-C(mmol/L)	1.38	0.31	1.31	0.29	1.26	0.28	1.20	0.27	0.000 1
LDL-C(mmol/L)	2.73	0.76	2.79	0.76	2.88	0.77	2.82	0.78	0.000 2
UA(μmol/L)	268.2	71.5	274.2	71.5	286.1	71.5	292.0	77.5	0.000 1

表 3 胰岛素对数值(lnINS)与心血管病危险因素间的相关系数

危险因素		男			女		
		未调整	调整年龄	调整年龄和 体重指数	未调整	调整年龄	调整年龄和 体重指数
工人	BMI(kg/m ²)	0.334 1**	0.338 7**	—	0.321 9**	0.314 7**	—
	TC(mmol/L)	0.035 4	0.046 6	−0.001 6	0.106 6**	0.066 4*	0.045 7
	lnTG	0.292 4**	0.291 5**	0.209 7**	0.250 4**	0.228 4**	0.159 6**
	HDL-C(mmol/L)	−0.228 1**	−0.223 7**	−0.128 6**	−0.171 5**	−0.172 6**	−0.076 4*
	LDL-C(mmol/L)	0.001 1	0.012 5	−0.046 3	0.103 8**	0.067 1*	0.026 9
	BG(mmol/L)	0.216 7**	0.204 7**	0.143 4**	0.220 8**	0.197 3**	0.141 0**
	SBP(mm Hg)	0.035 9	0.055 1	−0.021 1	0.162 4**	0.127 8**	0.035 4
	DBP(mm Hg)	0.053 7	0.062 0*	−0.042 7	0.153 8**	0.127 7**	0.038 7
	UA(μmol/L)	0.203 9**	0.209 3**	0.099 2**	0.170 4**	0.145 7**	0.055 6
农民	BMI(kg/m ²)	0.443 3**	0.443 6**	—	0.287 6**	0.287 9**	—
	TC(mmol/L)	0.124 5**	0.134 4**	0.044 0	0.007 8	0.046 8	−0.013 9
	lnTG	0.300 3**	0.296 3**	0.149 1**	0.192 5**	0.230 6**	0.150 8**
	HDL-C(mmol/L)	−0.284 8**	−0.277 4**	−0.130 2**	−0.210 8**	−0.207 2**	−0.129 9**
	LDL-C(mmol/L)	0.114 8**	0.125 0**	−0.038 3	−0.010 7	0.019 6	−0.045 7
	BG(mmol/L)	0.223 0**	0.234 1**	0.174 1**	0.177 8**	0.198 6**	0.154 9**
	SBP(mm Hg)	0.109 4**	0.146 5**	−0.049 1	0.021 8	0.058 1	−0.017 1
	DBP(mm Hg)	0.153 4**	0.164 5**	−0.019 1	0.038 4	0.046 4	−0.053 1
	UA(μmol/L)	0.155 2**	0.153 2**	0.027 2	0.129 2**	0.152 3**	0.080 0**

注：* P<0.05，** P<0.01

表 4 不同胰岛素水平下个体具有不同数目危险因素的
人群所占百分比(%)

胰岛素 四等分组	个体具有危险因素的数目(个)						
	无	1	2	3	4	≥5	≥2
第 1 组	46.1	35.0	13.9	3.7	1.3	0.0	18.9
第 2 组	38.3	33.7	19.3	7.1	1.1	0.7	28.0
第 3 组	25.2	34.6	24.7	10.0	4.5	1.0	40.3
第 4 组	21.1	29.4	28.0	14.1	5.1	2.3	49.5
合计	32.5	33.1	21.6	8.8	3.0	1.0	34.3

注：≥2 个危险因素的百分比在四组间差异检验的 $\chi^2=307.842$ ，
 $P<0.001$ ，而且每两组比较， P 均<0.05

胰岛素水平之间的相关系数较小，仅在女性工人和
男性农民中有显著性，经年龄、BMI 调整后统计学均
不再有显著性。

4. 胰岛素抵抗与心血管病危险因素聚集性的关系
不同胰岛素水平下个体具有不同数目危险因素
的人在人群中所占百分比(表 4)。为排除混杂因素
的影响，以心血管病危险因素聚集为因变量，胰岛素
四等分组设亚变量，调整年龄、性别、城乡、吸烟、饮
酒、BMI 进行 logistic 回归分析，结果见表 5。

表 5 不同胰岛素水平组心血管病危险
因素个体聚集的风险性

胰岛素四等分组	OR	OR95% 可信区间
第 1 组	1.0	—
第 2 组	1.7	1.4—2.2
第 3 组	3.1	2.5—3.89
第 4 组	4.6	3.7—5.7

注：以年龄、性别、城乡、吸烟、饮酒、BMI 为调整变量

讨 论

Mykkanen 等^[9]学者报道胰岛素反应性降低(胰岛素抵抗)与心血管病危险因素聚集有关,我国刘娟等^[10]也报道胰岛素抵抗与冠心病危险因素的聚集程度密切相关,本研究纳入研究对象近 4 千人,且为自然人群,是国内首次报道在较大自然人群中血清胰岛素水平与心血管病危险因素关系的流行病学数据,其结果表明空腹胰岛素水平与心血管病各危险因素中 TG、HDL-C、空腹 BG 之间存在显著相关关系,并独立于年龄、性别和 BMI。随着空腹胰岛素水平的升高, TG、BG 逐渐升高, HDL-C 逐渐下降。胰岛素与 UA 呈显著正相关,但很大程度上可以为 BMI 所解释;胰岛素与 TC、LDL-C、SBP、DBP 的关系在很大程度上可由年龄和 BMI 所解释。本资料还表明随着空腹胰岛素水平的升高,两个以上心血管病危险因素聚集的危险性升高。

胰岛素抵抗指一定量的胰岛素产生的生物学效应低于预期正常水平,即胰岛素在促进葡萄糖摄取和利用方面受损,机体代偿性地分泌过多的胰岛素,形成高胰岛素血症,这样才能使血糖维持在正常水平。高胰岛素水平常与胰岛素抵抗并存,但二者的含义并非完全相同,因为血胰岛素水平除受胰岛素抵抗程度影响外,还与胰岛素代谢清除率及 β 细胞分泌功能有关,如果后二者正常,则胰岛素水平确切反映了胰岛素抵抗程度。而本研究的研究对象排除了已患糖尿病者,即排除胰岛 β 细胞分泌功能可能衰竭者,而且本研究对象为自然人群,因此胰岛素水平基本反映胰岛素抵抗程度,证明随着胰岛素抵抗程度的增强,心血管病危险因素聚集的风险性增高。为此我们认为在中国人群中胰岛素抵抗可能对心血

管病危险因素聚集起重要作用,但因本研究为横断面资料,无法说明胰岛素抵抗与聚集的时顺性,因此有待于进一步进行前瞻性研究。

综上所述,在中国人群中,随着血清胰岛素水平的上升(胰岛素抵抗的增强),两个以上心血管病危险因素聚集的风险性升高,二者存在剂量-反应关系。

志谢 中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室李贤同志在数据统计方面、徐晨同志在论文整理方面给予了具体帮助

参 考 文 献

- 1 Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens*, 1994, 7: 7s-12s.
- 2 Caplan NM. The Deadly Quartet: Upper-body obesity. *Glucose Arch Intern of MED*, 1989, 149: 1514-1520.
- 3 Mykkanen L, Laalo M, Pyorala K. High plasma insulin level associated with coronary heart disease in the elderly. *Am J Epidemiol*, 1993, 137: 1190-1202.
- 4 Gigolini M, Seidell JC, Targher G, et al. Fasting serum insulin in relation to components of the metabolic syndrome in European healthy men the European Fat Distribution Study. *Metabolism*, 1995, 44: 35-40.
- 5 Reaven RW. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-1607.
- 6 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease(syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*, 1993, 44: 121-131.
- 7 DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. *Neth J Med*, 1997, 50: 191-197.
- 8 Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*, 1993, 137: 959-965.
- 9 Mykkanen L, Haffner SM, Ronnema T, et al. Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol*, 1997, 146: 315-321.
- 10 刘娟,李光伟,潘孝仁.胰岛素抵抗与冠心病危险因素的关系. *中华心血管病杂志*, 1995, 23: 46-48.

(收稿日期 2001-2-13)

(本文编辑 刘冰 姜永茂)

第六次全国中西医结合心血管病学术会议征文通知

中国中西医结合学会心血管病专业委员会 2002 年 9 月在北京召开第六次全国心血管病学术会议。内容:中西医结合在下列疾病中的临床及实验研究:冠心病血管病变与血管新生;急性心肌梗死;不稳定心绞痛;高血压病;心力衰竭;心肌炎;心肌病。要求:(1)4000 字以内,附 800 字中、英文摘要,按目的、方法、结果、结论四个要素撰写;A4 纸中、英文打印(有软盘请提供);无摘要论文不受理。(2)文责自负,经单位审核盖章;自留底稿,恕不退稿,如属科研基金资助项目请注明。(3)截稿日期:2002 年 6 月 30 日,以邮戳为准。来稿请寄:北京市东单三条甲七号,北京中西医结合学会黄毅收,邮政编码:100005。信封正面注明“**第六次全国中西医结合心血管病学术会议征文**”。