

血压控制与糖尿病发病关系的前瞻性研究

杨晨 郭志荣 胡晓抒 周正元 武鸣 俞浩 张丽君

【摘要】目的 探讨血压控制情况与新发糖尿病的关系。**方法** 采用前瞻性研究方法,以江苏省多代谢异常和代谢综合征综合防治研究队列满足条件的人群为研究对象,分析并比较基线血压正常组和基线高血压组随访血压控制在不同水平时糖尿病发病率;运用 Cox 比例风险模型分析血压控制情况与随访新发糖尿病的关系。**结果** 3146 名研究对象中,有 102 例新发糖尿病患者。基线血压正常组($n=2369$)和高血压组($n=777$)糖尿病累积发病率分别为 2.74% 和 4.76%;基线血压正常组与高血压组糖尿病发病率均随着 SBP 和 DBP 增加而上升;两组人群中,随访转为或仍然为高血压的人群糖尿病发病率均大于随访血压保持或控制为正常的人群(基线血压正常组 5.6% vs. 1.9%,基线高血压组 7.1% vs. 2.2%)。调整基线年龄、性别和糖尿病一般危险因素后,基线血压正常组中随访转为高血压的人群相比血压保持正常的人群发生糖尿病的相对危险度(aRR 值及 95%CI)为 1.84(1.00~3.63);基线高血压组中随访血压未得到控制相比血压得到控制的人群发生糖尿病的 aRR 值为 1.90(1.03~3.74)。若调整性别、年龄和基线代谢综合征,aRR 值则分别为 1.70(0.99~2.78)和 1.90(1.04~3.75)。**结论** 基线血压正常组与高血压患者,若有效控制其血压在正常水平均能降低糖尿病发病的风险。

【关键词】 糖尿病; 血压控制; 前瞻性研究

A prospective study on the association between control of blood pressure and incidence of type 2 diabetes mellitus YANG Chen¹, GUO Zhi-rong¹, HU Xiao-shu², ZHOU Zheng-yuan³, WU Ming⁴, YU Hao¹, ZHANG Li-jun¹. 1 Department of Radiology & Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 Health Bureau of Jiangsu Province; 3 Changshu Center for Disease Control and Prevention; 4 Jiangsu Province Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: GUO Zhi-rong, Email: guozhirong_suzhou@163.com

This work was supported by a grant from the Scientific Research Fund of National Ministry of Health (No.WKJ 2004-2-014)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship on the effect of blood pressure (BP) control and the incidence of new diabetes mellitus (DM) in a follow-up study. **Methods** In this prospective study, non-diabetic subjects ($n=3146$, 41% men) were recruited from the program "Prevention of Multiple Metabolic disorders and metabolic syndrome (MS) in Jiangsu province" (PMMJS) to evaluate the risk of DM in relation to BP control program on both healthy or hypertensive patients. **Results** During the follow-up period, 102 subjects developed diabetes. In both healthy or hypertensive patients groups, the incidence rates of diabetes increased along with the increase of either systolic or diastolic BP and were significantly higher in subjects who had become hypertension (5.6%) or patients with uncontrolled (7.1%) BP at baseline survey than in those who had maintained normal BP (1.9%) or with controlled BP at baseline survey (2.2%). After adjusted for age, sex and other diabetes-related risk factors at baseline study, the aRR of diabetes incidence for subjects with normal BP at baseline who became hypertension (1.84, 95% CI: 1.00-3.63) was higher than who maintained normal BP (1.90, 95% CI: 1.03-3.74) after the follow-up program, and hypertensive patients with uncontrolled BP was higher than those with controlled BP. When adjusted for baseline MS, the aRR (95% CI) for subjects with normal BP at baseline who had developed hypertension was 1.70 (0.99-2.78) compared those remained normal BP levels after the follow-up program, and 1.90 (1.04-3.75) for hypertensive patients with uncontrolled BP when compared with those whose BP had been under control. **Conclusion** When the BP level had been effectively under control, the risk of developing a type 2 diabetes could be reduced.

【Key words】 Diabetes mellitus; Control of blood pressure; Prospective study

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.03.005

基金项目: 卫生部科学研究基金(WKJ2004-2-014)

作者单位: 215123 苏州大学放射医学与公共卫生学院流行病学与卫生统计教研室(杨晨、郭志荣、俞浩、张丽君); 江苏省卫生厅(胡晓抒); 常熟市疾病预防控制中心(周正元); 江苏省疾病预防控制中心(武鸣)

通信作者: 郭志荣, Email: guozhirong_suzhou@163.com

糖尿病和高血压均是代谢综合征(MS)的组分,常聚集发生在同一个体上且相互影响共同促进心血管疾病的发生^[1,2]。目前认为,高血压病与糖尿病具有共同的发病基础,导致两种疾病的群集现象^[3,4]。在心血管病一级与二级预防中,糖尿病患者的合理降压受到人们的普遍关注。但 Conen 等^[5]报道美国女性健康人群基础血压水平和血压进展状态是新发糖尿病的独立危险因素。李光伟等^[6]报道 2 型糖尿病发病率与基线血压呈正相关。最近有研究发现高血压患者的血压得到控制有利于减少新发糖尿病^[7]。为此本研究探讨基线血压正常人群和高血压患者的随访血压控制情况与糖尿病发病的关系。

对象与方法

1. 研究对象:基线调查对象资料以 1999 年 4 月江苏省多代谢异常和 MS 综合防治研究队列的基线调查为基础,纳入的城市点:南京市建邺区、徐州市九里区、苏州市沧浪区各一个社区;农村点:常熟市、金坛市、江阴市、太仓市、海门市、句容市、睢宁县、泗洪县、赣榆县各一个自然村;共抽取调查对象 8685 名,年龄 35~74 岁。分别收集调查对象的行为、生活方式、人口统计学等信息。于 2002 年 1 月开始对基线调查满 2 年的对象进行随访;又于 2006 年 3 月至 2007 年 11 月对基线调查满 5 年的 4582 名对象再次随访。其中满足 2 次随访的有 3847 人,随访率 83.96%。排除基线和第一次随访糖尿病(332 例)、合并心血管病(CVD, 32 例)、BMI \leq 18.5 kg/m²(22 例)、空腹血糖(FPG) \geq 5.6 mmol/L(315 例),共有 3146 名(男性 1289 人,女性 1857 人)研究对象纳入本研究。2 次随访间隔中位时间为 3.8 年。调查过程均在严格的质量控制下进行。

2. 研究内容:采用问卷调查、人体测量和实验室检查。问卷调查:一般人口学资料、吸烟饮酒史、膳食习惯、家族史和疾病史、体力活动。人体测量:身高、体重、腰围(WC)、臀围、脉搏和血压;血压测量采用汞柱式标准袖带血压计,取坐位根据 Korotkoff 第 1 音和第 5 音判断右上臂 SBP 与 DBP,间隔 30 s,测量 3 次取平均值为检测的血压。实验室检查:FPG 用葡萄糖氧化酶法,TG 用 GPO-PAP 法,HDL-C 用磷钨酸沉淀法,LDL-C 用化学选择抑制法。

3. 诊断标准:基线高血压组纳入标准:SBP \geq 140 mm Hg 和/或 DBP \geq 90 mm Hg(1 mm Hg= 0.133 kPa)或服用降压药物;反之为基线血压正常。随访血压控制情况判定:根据初次随访血压测量结

果,基线高血压组中随访 SBP $<$ 140 mm Hg、DBP $<$ 90 mm Hg 视为血压得到控制,反之为血压未得到控制;基线血压正常组中随访 SBP $<$ 140 mm Hg、DBP $<$ 90 mm Hg 视为血压正常,反之视为高血压。糖尿病诊断标准:根据随访期间 FPG \geq 7.0 mmol/L(126 mg/dl)或餐后 2 h 血糖 \geq 11.0 mmol/L(200 mg/dl)或者服用降糖药物以及进行胰岛素治疗^[8]。MS 诊断标准:采用美国胆固醇教育计划成人教育组 III(ATP III)亚洲人群修订标准^[9]。

4. 质量控制:现场调查工作项目实施三级质控:一级质控由项目社区指定医师负责;二级质控由当地疾病预防控制机构、县医院组织的质控小组负责;三级质控由苏州大学放射医学与公共卫生学院和江苏省疾病预防控制中心项目质控小组负责。调查问卷的质控:包括调查员培训、预调查考评、问卷完整性质控、问卷逻辑检查和复核调查等。实验室质控:血脂、血糖、纤溶、炎症、内皮、脂肪代谢的检测等实行双盲测定、平行样品测定、实验室测试条件质控、抽检测定等。数据质控:包括数据双重录入、逻辑检错、异常数据处理等。

5. 统计学分析:所有现场调查资料及相关监测数据均使用 EpiData 3.0 软件输入计算机,经整理后用 SPSS 13.0 软件进行相应的统计学分析与处理。计量资料属于正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布资料采用中位数与四分位数间距表示,采用秩和检验;计数资料用 χ^2 检验。分别计算基线血压正常者和高血压患者在随访不同血压分组糖尿病的累积发病率。运用 Cox 比例风险模型分析血压控制与否与糖尿病的关系。

结 果

1. 基本特征:3146 名研究对象中基线血压正常者 2369 名、高血压患者 777 例。在随访中血压保持正常或已得到控制的共为 2186 名,未得到控制的为 960 名,在 2 次随访间隔时间内有 102 例新发糖尿病,基线血压正常组糖尿病累积发病率为 2.74%,高血压组则为 4.76%(表 1)。

2. 随访血压情况与糖尿病发病情况:表 2 显示,基线血压正常组和高血压组在 2 次随访间隔时间内其糖尿病发病率随第一次随访血压不同而不同。两组糖尿病发病率均随着 SBP 和 DBP 的增加而上升。在基线血压正常组中,随访转为高血压的人群糖尿病发病率大于血压保持正常的人群(5.6% vs. 1.9%);在基线高血压组中,随访血压转为正常的人

群糖尿病发病率低于血压未得到控制者(2.2% vs. 7.1%)。

表1 研究对象基线情况

变量	基线血压正常组 (n=2369)	基线高血压组 (n=777)	P值
男性(%)	39.85	44.40	0.026
年龄(岁)	48.65	54.90	<0.001
WC(cm)	75.20	79.18	<0.001
SBP(mm Hg)	116.75	150.38	<0.001
DBP(mm Hg)	75.76	91.64	<0.001
FPG(mmol/L)	5.01	5.06	0.021
HDL-C(mmol/L)	1.26	1.24	0.232
LDL-C(mmol/L)	2.42	2.55	<0.001
TG(mmol/L)	1.48	1.83	<0.001
TC(mmol/L)	4.48	4.66	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.52	23.96	<0.001
脉搏(次/min)	77.25	78.75	0.455
臀围(cm)	90.19	93.35	0.021
吸烟(%)	21.82	24.20	0.181
饮酒(%)	20.85	27.03	<0.001
糖尿病家族史(%)	6.75	5.53	0.240
高血压家族史(%)	26.13	35.26	<0.001
MS患者(%)	13.55	42.47	<0.001
随访血压正常(%)	76.70	47.60	<0.001
糖尿病累积发病率(%)	2.74	4.76	0.01

表2 不同基线血压与随访血压水平糖尿病发病情况

随访血压	基线血压正常组 (n=2369)			基线高血压组 (n=777)		
	人数	发病例数	累积发病率(%)	人数	发病例数	累积发病率(%)
SBP(mm Hg)						
<120	879	15	1.7	94	2	2.1
120~	993	23	2.3	296	8	2.7
140~	365	16	4.4	251	12	4.8
160~	112	8	7.1	109	11	10.1
>180	20	3	15.0	27	4	14.8
DBP(mm Hg)						
<75	844	13	1.5	130	3	2.3
75~	1168	28	2.4	403	17	4.2
90~	284	15	5.3	164	8	4.9
100~	62	7	11.2	68	7	10.3
>110	11	2	18.2	12	2	16.7
血压正常或已控制者	1816	34	1.9	367	8	2.2
高血压或血压未控制者	553	31	5.6	410	29	7.1

3. Cox 比例风险模型分析:表3显示,模型1调整基线性别、年龄、血压、糖尿病家族史、BMI指数及FPG后,基线血压正常组中随访变为高血压的人群相比血压保持正常的人群发生糖尿病的相对危险度(aRR)为1.84(1.00~3.63);基线高血压组中随访血压未得到控制相比血压得到控制的人群发生糖尿病

的aRR值为1.90(1.03~3.74)。模型2在调整性别、年龄的基础上,进一步调整基线代谢综合征,结果显示上述aRR值有所改变,前者为1.70(0.99~2.78),后者为1.90(1.04~3.75)。

表3 血压控制与糖尿病关系的Cox比例回归分析 [aRR值(95%CI)]

随访血压	基线血压正常组		基线高血压组	
	模型1	模型2	模型1	模型2
SBP(mm Hg)				
<140	1.00	1.00	1.00	1.00
≥140	1.78 (0.92~3.25)	1.65 (0.84~2.52)	1.90 (1.05~3.69)	2.02 (1.13~3.97)
DBP(mm Hg)				
<90	1.00	1.00	1.00	1.00
≥90	1.94 (1.03~3.76)	1.83 (1.01~2.99)	1.92 (1.06~3.73)	2.10 (1.20~4.03)
血压正常或已控制	1.00	1.00	1.00	1.00
高血压或未控制	1.84 (1.00~3.63)	1.70 (0.99~2.78)	1.90 (1.03~3.74)	1.90 (1.04~3.75)

注:模型1:调整基线性别、年龄、糖尿病家族史、BMI、LDL-C、TC、饮酒、吸烟;模型2:调整基线性别、年龄及MS

讨 论

FPG异常者(≥5.6 mmol/L)被IDF认为是糖尿病前期,这部分人群发生糖尿病的风险很大。因此在本研究对象的选取时排除了这一部分人群。研究结果显示,基线血压正常者初次随访转为高血压者在以后随访期间糖尿病发病率高于随访血压仍然正常者,基线高血压组初次随访血压得到控制者在以后随访期间DM发病率高于血压未得到控制者。Cox风险模型显示,在调整基线性别、年龄基础上,进一步调整血压、糖尿病家族史、BMI及FPG或是MS后,血压升高或未得到控制者的糖尿病风险大于血压正常或得到控制者。由此提示,如能有效控制高血压患者的血压或是维持非高血压患者的正常血压均能有效降低患糖尿病的风险。

随着生活方式和环境等因素的改变,糖尿病和高血压的发病率均呈上升的趋势,虽然两者在病因学上联系密切并且都是心脑血管事件的危险因素,但是高血压和糖尿病在疾病因果链中出现的时间关系至今没有定论。MS对糖尿病的预测能力已得到广泛认同,而高血压和高血糖是MS的重要危险组分。Sattar等^[10]研究发现,在男性中糖尿病发病随着满足MS组分数的增加而上升,但是血压本身对糖尿病的危险却并不独立于其他代谢异常组分。Conen等^[5]报道,在基线健康女性中血压是糖尿病的独立危险因素,其对糖尿病的作用独立于年龄、

BMI、吸烟等糖尿病一般危险因素而存在。Izzo等^[7]报道,在基线高血压患者中调整年龄、BMI、基线血压及FPG后,2年随访仍为高血压者其以后随访3.5年的糖尿病发病危险是已经控制为正常水平者的2倍。李光伟等^[6]对大庆地区465例非糖尿病人群随访6年发现,原发性高血压是糖尿病发病的独立危险因素。以上结果均是单独针对高血压患者或是健康人,而本研究同时比较了基线血压正常者和高血压患者随访2年的血压变化情况与后来随访期间新发糖尿病的关系,并且在调整性别、年龄的基础上进一步分别调整了糖尿病一般危险因素和MS;结果显示两组人群糖尿病发病均伴随访SBP或DBP升高而上升;正常人群血压升高增加糖尿病发病风险,高血压患者血压得到控制会降低糖尿病的发病风险;因此有理由认为高血压患者在患糖尿病前就可能存在与糖尿病发生密切相关的危险因素,通过对血压的控制可以降低糖尿病的发病风险。

有两种假说可以解释血压控制与糖尿病发病的关系^[11,12]:高血压和糖尿病可能存在共同的病理基础即微血管功能异常,且这种功能异常能通过血压的控制而得到纠正。相对于血糖代谢异常,这种细微的功能异常初期更容易表现为血压升高,因此高血压会出现在糖尿病之前,有许多人在出现高血压10~20年后才发现糖尿病。实验研究证据显示,微血管功能障碍是糖代谢异常基础也支持这一假说;另一种假说就是在血压控制的过程中,使用ACEI或ARB降压药物通过对抗过度激活的RAS系统有助于缓解胰岛素抵抗,达到了有效控制血糖的目的,从而降低糖尿病发病风险。

由于流行病学调查实际开展所受的各种限制,本研究未能收集到样本人群血压控制的生活方式改变和具体药物使用情况;对于各种降压药物对胰岛素敏感性及糖耐量的影响也有待进一步研究。此外,由于缺乏对胰岛素水平资料的收集,也未能从病理生理机制角度分析血压控制与胰岛素水平的关系。但本研究结果仍可以证实,不论是对于基线血压正常者还是基线高血压者,有效控制血压能降低新发糖尿病的风险。

参 考 文 献

[1] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in

the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, 16:434-444.

- [2] Haffner SM, Lehto S, Ronnerna T, et al. Motility from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and with out prior myocardial infarction. *N En J Med*, 1998, 339:229-234.
- [3] Landsberg L. Insulin resistance and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 2005, 48(7):1244-1246.
- [4] Geiss LS, Rolka DB, Engelgau MM. Elevated blood pressure among U.S. adults with diabetes, 1988-1994. *Am J Prev Med*, 2002, 22:42-48.
- [5] Conen D, Ridker PM, Mora S, et al. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus; the women's health study. *Eur Heart J*, 2007, 28:2937-2943.
- [6] Li GW, Zhang H, Pan XR, et al. Essential hypertension: a predictor of the 6 year-incidence of NIDDM in 465 non-diabetes. *Chin J Interl Med*, 1994, 33(10):654-657. (in Chinese)
李光伟,张辉,潘孝仁,等.原发性高血压为2型糖尿病发病的独立预测因素. *中华内科杂志*, 1994, 33(10):654-657.
- [7] Izzo R, de Simone G, Chinali M, et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(5):845-850.
- [8] Health Ministry Disease Control Department/Chinese Diabetes Prevention Guide. The Chinese Medical Association Diabetes Credit Council, 2003. (in Chinese)
卫生部疾病控制司/中华医学学会糖尿病分会. *中国糖尿病防治指南*, 2003.
- [9] Scott MG, James IC, Stephen RD, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, 112:2735-2752.
- [10] Sattar N, GawA, Scherbakova O, et al. Metabolic syndromewith and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003, 108(4):414-419.
- [11] Annerén C, Welsh M, Jansson L. Glucose intolerance and reduced islet blood flow in transgenic mice expressing the FRK tyrosine kinase under the control of the rat insulin promoter. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(4):E1183-1190.
- [12] Lembo G, Napoli R, Capaldo B, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest*, 1992, 90:24-29.

(收稿日期:2009-10-14)

(本文编辑:尹廉)