

北京地区 1359 名非糖尿病人群心血管病危险因素与胰岛素抵抗的关系研究

王森 赵冬 王薇 刘静 刘军 孙佳艺 李岩 秦兰萍 吴兆苏

【摘要】目的 采用横断面研究的方法分析北京地区非糖尿病人群各心血管病危险因素与胰岛素抵抗的关系。**方法** 采用分层随机抽样方法在年龄 25~64 岁的北京市自然人群中选取 1475 人,利用该人群中未患糖尿病的 1359 人资料对各心血管疾病危险因素与胰岛素抵抗关联的密切程度进行分析。分析中采用稳态模式评估法(HOMA)获得的 HOMA 指数作为胰岛素抵抗程度的评价指标。**结果** 将 HOMA 指数取自然对数后进行分析,心血管病危险因素与 HOMA 指数均存在不同程度的关联($P<0.001$)。按关联密切程度由高到低依次为血糖、体重指数(BMI)、甘油三酯(TG)、腰围(WC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清尿酸、DBP、SBP 和总胆固醇(TC)。在调整了性别和年龄后,血糖($r=0.49$)、BMI($r=0.44$)、TG($r=0.44$)、WC($r=0.41$)、HDL-C($r=-0.32$)、尿酸($r=0.33$)、SBP($r=0.20$)、DBP($r=0.18$)和 TC($r=0.16$)依然和 HOMA 指数存在关联($P<0.001$)。将 HOMA 指数位于人群上四分之一分位者定义为有胰岛素抵抗,多因素 logistic 回归分析显示性别($OR=1.75$)、低 HDL-C($OR=1.80$)、高尿酸血症($OR=2.11$)、高 TG($OR=2.14$)和腹部肥胖($OR=2.68$)与胰岛素抵抗独立相关。**结论** 心血管病危险因素均与胰岛素抵抗存在不同程度的关联,其中低 HDL-C、高 TG、腹部肥胖和高尿酸血症与胰岛素抵抗独立相关。

【关键词】 心血管病; 危险因素; 胰岛素抵抗; 稳态模式评估指数

Association between the risk factors of cardiovascular diseases and insulin resistance WANG Miao, ZHAO Dong, WANG Wei, LIU Jing, LIU Jun, SUN Jia-yi, LI Yan, QIN Lan-ping, WU Zhao-su. Department of Epidemiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung & Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China

Corresponding author: WANG Miao, Email: wmiao@yeah.net

This work was supported by a grant from the New Star Plan of Science and Technology of Beijing (No. 2003B26); Beijing High-Tech Labs (No. 953850700)

【Abstract】Objective To explore the association between risk factors of cardiovascular diseases (CVD) and insulin resistance in a cross-sectional study. **Methods** An investigation on risk factors of CVD was carried out using stratified-random sampling method among 1475 participants in Beijing. Homeostasis model assessment index(HOMA) was calculated to assess the insulin resistance in 1359 non-diabetic subjects aged 25-64 years. Insulin resistance was defined as HOMA index (fasting glucose in mmol/L \times fasting insulin in mU/L/22.5) in the top quartile of the studied population. **Results** The degree of correlation between risk factors and natural logarithm of HOMA index in descending order were glucose, body mass index (BMI), triglyceride (TG), waist circumference, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), uric acid, diastolic blood pressure, systolic blood pressure and total cholesterol (TC) (all $P<0.01$). After adjusting factors as sex and age, glucose ($r=0.49$), BMI ($r=0.44$), TG ($r=0.44$), waist circumference ($r=0.41$), uric acid ($r=0.33$) and HDL-C ($r=-0.32$), the systolic blood pressure ($r=0.20$), diastolic blood pressure ($r=0.18$) and TC ($r=0.16$) were independently correlated with HOMA index ($P<0.001$). Sex ($OR=1.75$), low HDL-C ($OR=1.80$), hyperuricemia ($OR=2.11$), high TG ($OR=2.14$) and central obesity ($OR=2.68$) appeared to be independently correlated to insulin resistance in multiple logistic regression analysis. **Conclusion** The risk factors of CVD as low HDL-C, high TG, central obesity and hyperuricemia were independently correlated to insulin resistance.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Risk factors; Insulin resistance; Homeostasis model assessment index

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.04.002

基金项目:北京市科技新星计划(2003B26);北京高技术实验室(953850700)

作者单位:100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院流行病研究室 北京市心肺血管疾病研究所

通信作者:王森, Email:wmiao@yeah.net

目前认为胰岛素抵抗是代谢综合征(MS)中多种代谢异常成分聚集的共同的病理生理基础^[1-3],虽然研究确定 2 型糖尿病、高血压、血脂异常和肥胖与胰岛素抵抗存在密切的关联^[4-9],同时随着胰岛素抵抗程度的增加,个体出现 2 个或 2 个以上心血管病的危险因素聚集的风险逐渐升高^[10]。但目前在我国人群中系统探讨并比较各心血管危险因素与胰岛素抵抗关联程度的大样本研究尚少见报道。本研究在北京地区非糖尿病人群中采用横断面研究方法,对各个心血管病的危险因素与胰岛素抵抗之间关联的密切程度进行研究,为心血管病多重危险因素的综合防控提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:采用按性别和每 10 岁一个年龄组的分层方法,在 25~64 岁的北京市自然人群中随机抽取 1475 人作为研究对象,对其进行心血管病危险因素调查并进行相关生化指标测定。本研究选取该人群中资料完整且未患糖尿病(空腹血糖水平 <7.0 mmol/L 且未服用过降糖药)的 1359 人(男性 622 人,女性 737 人)对心血管病危险因素与胰岛素抵抗的关系进行分析。

2. 资料与方法:本研究的调查问卷是参照 WHO-MONICA 危险因素调查问卷而设计^[11],调查内容包含人口学资料、个人病史、心血管病家族史等信息。体格检查包括身高、体重、腰围(WC)和血压等。采集空腹静脉血测定血清血糖、胰岛素、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),采血时受检者取坐位,选择肘静脉进行采集血标本,禁止搓、揉、拍打。采集的血标本在低温环境(4℃)中保存,并在采血后 3 h 内完成血标本分离。血清尿酸、TG、TC 和血糖采用酶法测定,血清胰岛素水平使用美国雅培公司的胰岛素测定试剂盒,采用微粒子酶免法进行测定,测定时选用同一批号试剂,批内变异系数为 1.56%,与胰岛素原交叉反应率 $<0.2\%$ 。

3. 定义和公式:采用稳态模式评估法(HOMA)获得的 HOMA 指数作为胰岛素抵抗程度的评价指标,将研究人群按 HOMA 指数的四分位数进行分组,其中上四分之一组即判定为胰岛素抵抗。HOMA 指数的计算公式为[空腹胰岛素(mU/L)×空腹血糖(mmol/L)]/22.5^[12]。研究表明 HOMA 指数与检测胰岛素抵抗的金标准葡萄糖钳夹技术获得的葡萄糖代谢率有很好的相关性,相关系数可

达 $-0.82^{[13]}$ 。糖尿病:空腹血糖水平 ≥ 7.0 mmol/L 或服用降糖药。空腹血糖受损为空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 且未患糖尿病;高 TC 为 TC 水平 ≥ 6.22 mmol/L;高 TG 为 TG 水平 ≥ 2.26 mmol/L;低 HDL-C 为 HDL-C 水平 <1.04 mmol/L。全身肥胖为体重指数(BMI) ≥ 28 ;腹部肥胖为男性 WC ≥ 90 cm 或女性 WC ≥ 80 cm;高血压为 SBP ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)或 DBP ≥ 90 mm Hg 或服用降压药。高尿酸血症为空腹血清尿酸水平男性 ≥ 7 mg/dl (416 μ mol/L),女性 ≥ 6 mg/dl (356 μ mol/L)。

4. 统计学分析:正态分布数据的分布特征用均值(\bar{x})±标准差(s)表示,偏态分布数据的分布特征用中位数(P25、P75)表示。分析心血管病危险因素水平与 HOMA 指数水平的关联程度采用 Pearson 相关分析和偏相关分析。心血管病危险因素与胰岛素抵抗的关联程度采用 logistic 回归分析。多因素分析过程中调整性别、年龄、高血压、高 TG、低 HDL-C、腹部肥胖和高尿酸血症。规定双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,全部统计分析在 SPSS 13.0 统计软件中进行。

结 果

1. 人群特征及主要危险因素水平分布特点:在入选的 1359 名研究对象中,男性 622 人(45.8%),女性 737 人(54.2%)。研究人群中 HOMA 指数的平均水平为 1.37(0.91, 1.96),在本研究涉及的人群主要心血管病危险因素中,腹部肥胖现患率最高达 45.5%,其次为高血压(人群现患率为 34.5%)。其他心血管病危险因素的分布特点见表 1。

2. 心血管病危险因素与 HOMA 指数的相关分析:将 HOMA 指数取自然对数后相关分析结果显示,本研究人群中血糖、BMI、TG、WC、HDL-C、血清尿酸、SBP、DBP 和 TC 水平均与 HOMA 指数水平存在关联($P<0.001$)。在调整了性别和年龄后,血糖($r=0.49$)、BMI($r=0.44$)、TG($r=0.44$)、WC($r=0.41$)、HDL-C($r=-0.32$)、尿酸($r=0.33$)、SBP($r=0.20$)、DBP($r=0.18$)和 TC($r=0.16$)依然与 HOMA 指数存在关联(表 2)。

3. 心血管病危险因素与胰岛素抵抗关联的多因素分析:为分析各心血管病危险因素与 HOMA 指数是否存在独立的关联,进一步采用多因素 logistic 回归对心血管病危险因素与胰岛素抵抗间的关系进行分析(表 3)。将研究人群中 HOMA 指数处于人群上四分之一分位者定义为胰岛素抵抗(HOMA 指数 \geq

表 1 研究人群特征和危险因素水平分布

项目	男性 (n=622)	女性 (n=737)	合计 (n=1359)
平均年龄(岁) ^a	44±12	46±11	45±11
SBP(mm Hg) ^a	131±21	128±21	129±22
DBP(mm Hg) ^a	85±13	80±12	82±12
TC(mmol/L) ^a	5.25±1.02	5.23±1.05	5.24±1.03
TG(mmol/L) ^a	1.36(0.89, 2.07)	1.12(0.78, 1.60)	1.21(0.82, 1.80)
HDL-C(mmol/L) ^a	1.23±0.32	1.42±0.35	1.33±0.35
空腹血糖(mmol/L) ^a	4.80±0.60	4.70±0.60	4.70±0.60
空腹胰岛素(mU/L)	6.5(4.3, 9.0)	6.7(4.6, 9.4)	6.5(4.4, 9.3)
HOMA 指数 ^b	1.37(0.90, 1.91)	1.37(0.92, 2.00)	1.37(0.91, 1.96)
血清尿酸(μmol/L) ^a	356.7±102.9	274.2±79.4	310.5±99.3
WC(cm) ^a	86.4±9.9	80.3±9.8	83.1±10.3
BMI(kg/m ²) ^a	25.0±3.5	24.6±3.6	24.7±3.6
胰岛素抵抗(%)	23.3	26.6	25.1
高血压(%)	37.5	32.0	34.5
高 TC(%)	16.6	15.3	15.9
高 TG(%)	21.1	9.9	15.0
低 HDL-C(%)	25.1	10.2	17.0
空腹血糖受损(%)	3.9	2.7	3.2
肥胖(%)	19.1	15.3	17.1
腹部肥胖(%)	38.6	51.0	45.3
高尿酸血症(%)	19.9	11.8	15.3

注：^a $\bar{x}\pm s$ ；^bTG 和 HOMA 指数用中位数(P25 和 P75)表示分布特点

表 2 心血管病危险因素与 HOMA 指数的相关系数

项目	简单相关分析 ^a	偏相关分析 ^a
血糖(mmol/L)	0.48	0.49
BMI(kg/m ²)	0.46	0.44
TG(mmol/L)	0.43	0.44
WC(cm)	0.42	0.41
HDL-C(mmol/L)	-0.28	-0.32
血清尿酸(μmol/L)	0.27	0.33
SBP(mm Hg)	0.21	0.20
DBP(mm Hg)	0.21	0.18
TC(mmol/L)	0.19	0.16

注：HOMA 指数取平方根后进行计算，TG 取对数值后进行计算；^a $P<0.001$ ；偏相关分析中调整性别和年龄

表 3 心血管病的危险因素与胰岛素抵抗的

多因素 logistic 回归分析

项目	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
性别(男=0, 女=1)	0.56	11.755	0.001	1.75(1.27~2.40)
高尿酸血症(无=0, 有=1)	0.75	14.794	<0.001	2.11(1.44~3.08)
低 HDL-C(无=0, 有=1)	0.59	8.856	0.003	1.80(1.22~2.65)
高 TG(无=0, 有=1)	0.76	14.420	<0.001	2.14(1.44~3.16)
腹部肥胖(无=0, 有=1)	0.99	39.509	<0.001	2.68(1.97~3.64)

1.97)。以胰岛素抵抗作为因变量，分析时调整性别、年龄、高血压、高 TG、低 HDL-C、腹部肥胖和高尿酸血症。分析发现性别、低 HDL-C、高 TG、腹部肥胖及高尿酸血症与胰岛素抵抗存在独立的关联，其中腹部肥胖者的胰岛素抵抗患病风险是无腹部肥

胖者的 2.68 倍。高 TG 者的胰岛素抵抗患病风险是 TG 正常者的 2.14 倍。高尿酸血症者胰岛素抵抗的患病风险是尿酸正常者的 2.11 倍。而年龄和高血压与胰岛素抵抗不存在独立的关联。

讨 论

本研究中涉及的心血管病危险因素与胰岛素抵抗均存在关联，但各危险因素与其关联的程度存在较大差异，按关联程度由大到小依次为 BMI、TG、WC、HDL-C、尿酸和血压。丹麦的一项入选 2493 人的研究发现在男女两性中与 HOMA 指数存在关联的心血管病危险因素按关联程度由大到小依次为 WC(男性： $r=0.54, P<0.001$ ；女性： $r=0.46, P<0.001$)、TG(男性： $r=0.46, P<0.001$ ；女性： $r=0.44, P<0.001$)、HDL-C(男性： $r=-0.31, P<0.001$ ；女性： $r=-0.31, P<0.001$)和 SBP(男性： $r=0.33, P<0.001$ ；女性： $r=0.27, P<0.001$)^[14]。虽然相同的心血管病危险因素在本研究和该研究与胰岛素抵抗的关联程度存在一定的差异，但研究结果均提示肥胖和 TG 与胰岛素抵抗的关联程度最高，而血压与胰岛素抵抗的关联程度最低。

目前胰岛素抵抗是否是 MS 中的核心组成成分仍存在一定的争议。有研究者认为胰岛素抵抗是 MS 中的核心成分，是 MS 各代谢异常的共同病理生理基础^[1-3]，但另有研究者也指出具有 MS 的人群并不一定都具有胰岛素抵抗，而胰岛素抵抗者也并不一定都存在 MS^[15]。本研究发现 MS 中的组成成分 BMI、TG、WC、HDL-C、血压等与胰岛素抵抗均存在不同程度的关联，其中 TG、HDL-C 和腹部肥胖与胰岛素抵抗存在独立的关联。本研究不属于实验研究，不能从病理生理方面验证胰岛素抵抗在各代谢异常中所起的作用，但研究结果提示胰岛素抵抗与 MS 中的各个成分的确存在密切的关联。

本研究发现血清尿酸与胰岛素抵抗存在独立的关联。这与既往的一些研究结果相符^[16,17]。而芬兰的一项研究指出血清尿酸与胰岛素抵抗存在关联，但该关联并不独立于年龄、BMI、HDL-C 和血清胰岛素水平^[18]。由于该研究在多因素分析中调整了与胰岛素敏感指数可能存在共线性的胰岛素水平，这可能会导致混杂偏倚，影响其他因素与胰岛素敏感性的关联程度。本研究在分析过程避免了上述研究可能出现的问题，且进一步证实血清尿酸与胰岛素抵抗存在独立的关联。虽然两者的关联程度低于 BMI、TG、WC 和 HDL-C 与胰岛素抵抗的关联程度，

但两者的关联强度明显高于目前公认的MS的重要组成成分之一——高血压与胰岛素抵抗的关联程度。研究提示高尿酸血症可能是MS中一个重要的代谢异常组成成分。

参 考 文 献

- [1] Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12): 1595-1607.
- [2] Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991, 34: 416-422.
- [3] Scott MG, Barbara H, Sidney CS, et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome Report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*, 2004, 109: 551-556.
- [4] DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14: 173-194.
- [5] Zethelius B, Hales CN, Lithell HO, et al. Insulin resistance, impaired early insulin response, and insulin propeptides as predictors of the development of type 2 diabetes: a population-based, 7-year follow-up study in 70-year-old men. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1433-1438.
- [6] Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity, insulin resistance, and nocturnal systolic blood pressure. *Hypertension*, 2008, 51: 620-621.
- [7] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*, 2007, 87: 507-520.
- [8] Saad MF, Rewers M, Selby J, et al. Insulin resistance and hypertension: the insulin resistance atherosclerosis study. *Hypertension*, 2004, 43: 1324-1331.
- [9] Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286: H1597-1602.
- [10] Zhang YA, Wu YF, Li Y, et al. The dose-response relationship of insulin resistance to the clustering of cardiovascular disease risk factors. *Chin J Cardiol*, 2002, 5(30): 294-297. (in Chinese)
- [11] Wu ZS, Yao CH, Zhao D, et al. Sino-MONICA Project: a collaborative study on trends and determinants in cardiovascular diseases in China, Part I: morbidity and mortality monitoring. *Circulation*, 2001, 103: 462-468.
- [12] Tara MW, Jonathan CL, David RM. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1487-1495.
- [13] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28: 412-419.
- [14] Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2112-2119.
- [15] Zhao D. Metabolic syndrome: disputes along side progress. *Chin J Intern Med*, 2006, 45(10): 796-797. (in Chinese)
- [16] Wang M, Zhao D, Wang W, et al. A prospective study on relationship between blood uric acid levels, insulin sensitivity and insulin resistance. *Chin J Intern Med*, 2007, 46(10): 824-826. (in Chinese)
- [17] Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA, et al. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 423-432.
- [18] Kekäläinen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism*, 2000 49(10): 1247-1254.

(收稿日期: 2009-10-20)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

《中华流行病学杂志》创刊30周年征集历史资料及文献的通知

2011年8月是《中华流行病学杂志》(以下简称杂志)创刊30周年,届时中华预防医学会流行病学分会、中华医学会流行病学杂志编辑委员会将举办一系列庆典活动。为充分回顾30年的风雨历程,更好地展示该杂志在我国流行病学学科发展、疾病预防控制中的地位和作用,现广泛征集与该杂志共同成长和发展有关流行病学分会及其编委会的历史资料和文献。具体内容:(1)与该杂志编委会活动有关的图片、影像、实物(或照片)等;(2)流行病学分会及编委会发展过程中有价值的各类活动的文字记录(如上级文件、会议纪要、信函、通知等);(3)以学会发展史为主线,撰写该杂志刊稿内容和形式的变化与我国流行病学学科发展及疾病预防控制工作内容演变的文章;(4)介绍该杂志在促进科研及疾病预防控制实践中所起作用 and 地位的文章;(5)以个人亲身经历,描述该杂志在自身发展和成长过程中作用的文章;(6)其他与该杂志创建与发展相关的资料及文献。

请关心该杂志的各位新老同仁踊跃参与。相关文献一经采纳,均付相应报酬。征集时限从即日起至2010年12月31日止,资料请寄中华流行病学杂志编辑部(北京昌平流字五号,邮编102206),电话:010-61739449,58900730,Email: lxbonly@public3.bta.net.cn。

中华预防医学会流行病学分会
中华流行病学杂志编辑委员会