



原发性醛固酮增多症患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能分析

徐炯, 刘军, 黄新梅, 王芳, 陈灶萍, 盛励, 查兵兵, 臧淑妃, 吴跃跃, 杨敏, 张瑞, 李悦

引用本文:

徐炯, 刘军, 黄新梅, 等. 原发性醛固酮增多症患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 386–391.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201004>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

不同病程2型糖尿病伴脂肪肝患者代谢参数与胰岛功能的相关性分析

Relationships between metabolic parameters and islet function in type 2 diabetes complicated with fatty liver disease patients with different duration

中国临床医学. 2018, 25(1): 65–69 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170709>

精氨酸刺激试验评估胰岛 β 细胞1相分泌功能的价值及对2型糖尿病治疗的指导作用

The value of arginine stimulation test in evaluating the first-phase insulin secretion and its guiding role for the treatment of type 2 diabetes mellitus

中国临床医学. 2017, 24(4): 548–553 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170602>

不同体质指数早发2型糖尿病的临床特征分析

Clinical characteristics of early-onset type 2 diabetes mellitus patients with different body mass index level

中国临床医学. 2019, 26(1): 14–18 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181090>

血清25-羟基维生素D和骨钙素水平对2型糖尿病患者病程转归的预警价值

Warning effects of serum 25-hydroxyvitamin D and osteocalcin levels on the progression of type 2 diabetes mellitus

中国临床医学. 2017, 24(3): 382–386 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170194>

2型糖尿病合并代谢综合征患者血清趋化素水平变化及其与白细胞介素6的相关性

Relationship between serum chemerin and interleukin-6 in patients with type 2 diabetes combined with metabolic syndrome

中国临床医学. 2018, 25(5): 748–752 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180370>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201004

原发性醛固酮增多症患者胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能分析

徐炯, 刘军*, 黄新梅, 王芳, 陈灶萍, 盛励, 查兵兵, 臧淑妃, 吴跃跃, 杨敏, 张瑞, 李悦

复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科, 上海 200240

[摘要] **目的:**探讨原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)患者胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能变化情况。**方法:**选取2014年1月至2015年12月复旦大学附属上海市第五人民医院收治的PA患者95例和原发性高血压(essential hypertension, EH)患者210例。根据有无糖尿病病史分层分析PA患者和EH患者中胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能的情况。根据醛固酮/肾素活性(aldosterone to active renin ratio, ARR)是否大于50,将PA患者分为PA高值组(45例)及PA低值组(50例)。采用QUICK指数、HOMA指数评估胰岛素敏感性, HOMA-β、早时相胰岛功能($\Delta I30/\Delta G30$)评估胰岛β细胞功能。**结果:**单因素分析中,无糖尿病病史人群,PA高值组HOMA-β低于EH组($P<0.05$),PA高值组及低值组 $\Delta I30/\Delta G30$ 均低于EH组($P<0.05$);而在有糖尿病病史患者中,仅PA高值组HOMA-β低于EH组($P<0.05$)。多元线性回归显示,无糖尿病病史人群中,立位醛固酮水平对 $\ln\Delta I30/\Delta G30$ 有显著负性影响($\beta=-0.375, P<0.05$);有糖尿病病史人群,立位醛固酮对 $\ln HOMA-\beta$ 有显著负性影响($\beta=-0.367, P<0.01$)。无论有无糖尿病病史,醛固酮水平对胰岛素抵抗指标无影响。**结论:**PA引起的糖代谢异常可能与醛固酮增高致胰岛功能分泌障碍有关。

[关键词] 原发性醛固酮增多症;胰岛素抵抗;胰岛功能

[中图分类号] R 58 **[文献标志码]** A

Analysis of insulin resistance and pancreatic β cell function in patients with primary aldosteronism

XU Jiong, LIU Jun*, HUANG Xin-mei, WANG Fang, CHEN Zao-ping, SHENG Li, ZHA Bing-bing, ZANG Shu-fei, WU Yue-yue, YANG Min, ZHANG Rui, LI Yue

Department of Endocrinology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

[Abstract] **Objective:** To explore the insulin sensitivity and pancreatic β cell function in patients with primary aldosteronism (PA). **Methods:** 95 PA patients and 210 essential hypertension (EH) patients were admitted in Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University from January 2014 to December 2015. The insulin resistance and β cell function in PA and EH patients were analyzed according to the history of diabetes. According to whether the activity of aldosterone to active renin ratio (ARR) was greater than 50, PA patients were divided into high PA group (45 cases) and low PA group (50 cases). QUICK index and HOMA-IR were used to evaluate the insulin sensitivity, the HOMA-β cell index and first phase insulin secretion ($\Delta I30/\Delta G30$) were used to assess the pancreatic β cell function. **Results:** Univariate analysis showed that, for patients without history of diabetes, HOMA-β in the high PA group was lower than that in the EH group ($P<0.05$), and $\Delta I30/\Delta G30$ in the high PA and low PA groups was lower than that in the EH group ($P<0.05$). While for patients with history of diabetes, only HOMA-β in the high PA group was lower than that in the EH group ($P<0.05$). The results of multiple linear regression showed that, the level of upright plasma aldosterone had a significant negative effect on $\ln\Delta I30/\Delta G30$ in non-diabetic patients ($\beta=-0.375, P<0.05$). And the level of upright plasma had significant negative effect on $\ln HOMA-\beta$ in patients with history of diabetes ($\beta=-0.367, P<0.01$). Aldosterone level had no significant effect on insulin resistance regardless of diabetes history. **Conclusions:** The abnormality of glucose metabolism caused by primary hyperaldosteronism may be related to the dysfunction of islet function induced by elevated aldosterone.

[Key Words] primary aldosteronism; insulin resistance; pancreatic β cell function

[收稿日期] 2020-04-30

[接受日期] 2020-06-11

[基金项目] 上海市医学重点专科建设计划(ZK2019B15)。Supported by Construction Plan of Key Medical Specialties of Shanghai (ZK2019B15).

[作者简介] 徐炯,主治医师。E-mail: 13801706399@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-24289502, E-mail: liujun@5thhospital.com

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是一种常见的继发性高血压病,以醛固酮增高、肾素降低以及盐水负荷实验不能抑制醛固酮分泌为特征^[1],占难治性高血压的10%~20%^[2]。早在1965年,就有学者^[3]认为PA是糖代谢异常的一种病因,后糖尿病诊断及分类的专家委员会提出相同观点^[4]。低钾血症及醛固酮增多所引起的胰岛功能障碍及胰岛素抵抗是PA患者糖代谢异常的主要原因^[5-6]。但是研究结果尚有争议,具体机制尚不清楚。了解PA患者中糖代谢异常的特点可更好更全面地治疗PA患者,改善预后。因此,本研究根据有无糖尿病病史,采用多种方法分层分析PA患者中胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2015年12月复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科收治的PA患者95例和原发性高血压(essential hypertension, EH)患者210例。收集患者病例资料,包括年龄、病程、身高、体质量等,检测血糖、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, A1C)、血脂谱、电解质、肾功能、胰岛素、C肽、血浆醛固酮及肾素活性等。本研究通过复旦大学附属上海市第五人民医院医学伦理委员会批准(2010024),所有患者均知情并签署知情同意书。

纳入标准:明确诊断的原发性醛固酮增多症及原发性高血压患者。排除标准:库欣病,嗜铬细胞瘤,肾动脉狭窄、慢性肾脏病、先天性肾上腺增生等在内的继发性高血压;1型糖尿病、妊娠糖尿病、药物性糖尿病、恶性肿瘤、慢性肝功能不全、慢性心力衰竭等疾病。

1.2 诊断标准 (1)高血压:在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压虽然低于140/90 mmHg,也诊断为高血压。(2)PA^[1]:符合高血压诊断,在尽可能停止除维拉帕米缓释片或甲磺酸多沙唑嗪片至少2~4周后,筛查外周血立位或坐位2 h的醛固酮/肾素活性比值(aldosterone to renin ratio, ARR),筛查实验阳性为ARR ≥ 20 (ng/dL)/(ng/mL/h)且醛固酮值大于15 ng/dL,筛查实验阳性后给予卧位生理盐水负荷实验确诊,即4 h内静脉输注0.9%生理盐水2 L,输注后血浆醛固酮浓度高于50 pg/mL。同时结合肾上腺CT扫描的影像学

表现:单侧或双侧肾上腺增生或腺瘤。(3)2型糖尿病标准^[7]:采用2020年美国糖尿病学会推出的诊断标准,即空腹血糖 ≥ 7 mmol/L和/或口服葡萄糖2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.3 分组方案 根据有无糖尿病史将人群分层,后根据ARR是否大于50 (ng/dL)/(ng/mL/h),将PA患者分为PA高值组(45例)及PA低值组(50例)。PA高值组,即ARR ≥ 50 联合血浆醛固酮水平 ≥ 150 pg/mL;PA低值组,即20 \leq ARR < 50 联合血浆醛固酮水平 ≥ 150 pg/mL。

1.4 检测方法 所有患者禁食12 h,次晨行75 g口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),测空腹、服糖后30 min和2 h血糖、胰岛素及C肽水平。采用葡萄糖氧化酶法检测血糖,采用高压液相法检测A1C,采用电化学发光法检测C肽、胰岛素,采用酶法检测血脂谱、电解质、血肌酐,采用放射免疫法测定血浆醛固酮水平及肾素活性。血糖、血脂、电解质、肌酐的检测均采用全自动生化分析仪(Cobas8000,罗氏公司,瑞士),C肽、胰岛素的检测均采用全自动电化学发光仪(E602,罗氏公司,瑞士)。

1.5 糖代谢指标的评估 (1)胰岛素敏感性:稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mU/L)/22.5;QUICK指数=1/[\log 空腹血糖(mmol/L)+ \log 空腹胰岛素(mU/L)]。(2)胰岛功能:稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)=20 \times 空腹胰岛素(mU/L)/[空腹血糖(mmol/L)-3.5];早时相胰岛功能($\Delta I30/\Delta G30$)=OGTT时30 min血糖(mmol/L)/30 min胰岛素(mU/L)。

1.6 治疗与随访 95例PA患者中,6例接受单侧肾上腺切除术;86例予螺内酯(40~480 mg/d)治疗;3例为非药物治疗,包括运动、减少饮食中钠和酒精的摄入量。其中86例接受螺内酯治疗的PA患者随访半年后门诊复查,检测血压、空腹血糖、A1C、血脂谱及电解质等。

1.7 统计学处理 采用SPSS 20.0进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用成组样本 t 检验比较连续性正态分布资料,非正态分布资料经对数转换后再分析;采用配对 t 检验分析醛固酮受体拮抗剂治疗前后变量的变化;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。计数资料以 $n(\%)$ 表示,分类计数资料采用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析确定胰岛素敏感性及胰岛 β

细胞功能的影响因素。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较 结果(表1)显示:95例PA患者中,糖尿病占61.1%(58/95);210例EH患者中,糖尿病占51.4%(108/210)。无论有无糖尿病病

史,PA低值组及高值组的醛固酮及ARR比值均明显高于EH组,肾素水平低于EH组($P<0.01$),而年龄、性别、BMI、血压、降压药物种类、高血压病程、血脂谱、血钾、血钠、24h尿钾、血清肌酐在3组间差异无统计学意义。

表1 不同组间一般资料比较

	无糖尿病病史			有糖尿病病史		
	EH组 ($n=102$)	PA低值组 ($n=19$)	PA高值组 ($n=18$)	EH组 ($n=108$)	PA低值组 ($n=31$)	PA高值组 ($n=27$)
年龄(岁)	51.05±14.16	50.53±10.81	45.78±13.89	61.83±12.33	60.00±15.01	57.00±13.86
性别(女/男)	46/56	9/10	6/12	58/50	17/14	15/12
体质量指数(kg/m ²)	26.14±4.37	24.19±3.40	25.62±2.90	25.44±3.50	26.15±3.79	26.88±3.46
收缩压(mmHg)	163.73±24.38	160.26±21.89	168.56±29.75	175.43±21.92	181.97±27.86	176.80±20.12
舒张压(mmHg)	102.47±14.60	98.47±11.75	97.80±11.10	101.28±14.34	98.94±15.57	97.04±15.66
高血压病程(年)	7.70±9.01	9.65±10.45	5.62±5.67	12.22±9.93	12.87±10.42	9.37±8.54
抗高血压药物数量	1(1,2)	1(0,2)	1(0.5,1.5)	1(1,2)	2(1,2)	2(1,2)
PA类型(增生/腺瘤型)	/	(16/3)	(13/5)	/	(24/7)	(23/4)
TC(mmol/L)	4.89±0.99	4.75±1.02	4.75±1.13	4.89±0.99	4.75±1.02	4.75±1.13
LDL-C(mmol/L)	3.21±0.88	3.11±0.98	3.03±0.94	3.03±1.01	3.21±0.94	3.26±1.04
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.31	1.26±0.44	1.25±0.41	1.25±0.35	1.17±0.41	1.17±0.39
TG(mmol/L)	1.92±2.73	1.78±0.80	1.81±1.31	2.37±4.77	1.85±0.88	2.25±1.55
血钾(mmol/L)	3.87±0.42	3.92±0.55	3.83±0.43	3.92±0.53	3.80±0.53	3.94±0.39
血钠(mmol/L)	142.15±2.76	142.58±3.27	142.83±2.18	141.96±2.93	142.71±2.78	142.33±2.72
24h尿钾(mmol/24h)	39.57±17.62	37.09±17.24	38.04±24.39	32.80±13.73	31.63±10.21	41.58±21.73
血肌酐(μmol/L)	69.12±19.29	66.93±18.59	71.25±20.28	72.94±39.70	66.04±16.68	73.13±44.52
立位肾素活性(ng/mL/h)	1.90±1.81	0.80±0.26 ^a	0.25±0.17 ^a	1.54±1.75	0.68±0.26 ^b	0.16±0.10 ^{bc}
立位醛固酮(ng/mL)	153.35±54.03	228.49±59.94 ^a	239.19±80.40 ^a	132.37±45.72	214.97±63.57 ^b	222.45±76.96 ^b
ARR	10.31(6.92,17.16)	29.81(23.51,34.61) ^a	105.77(62.79,212.49) ^a	6.95(3.59,41.09)	26.68(32.65,40.79) ^b	125.56(81.91,361.44) ^{bc}

TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:三酰甘油;^a $P<0.01$ 与无糖尿病病史的EH组相比;^b $P<0.01$ 与有糖尿病病史的EH组相比;^c $P<0.01$ 与有糖尿病病史的PA低值组相比

2.2 排除胰岛素治疗的糖尿病患者后不同组别糖代谢参数变化 结果(表2)显示:在无糖尿病病史患者中,PA高值组HOMA- β 低于EH组($P<0.05$),PA高值组及低值组 $\Delta I30/\Delta G30$ 均低于EH组($P<0.05$);而有糖尿病病史患者中,仅PA高值组HOMA- β 低于EH组($P<0.05$),而 $\Delta I30/\Delta G30$ 在3组间差异无统计学意义。此外,无论有无糖尿

病病史,A1C、空腹血糖(G0)、OGTT后30min(G30)及120min血糖(G120)、空腹胰岛素(I0)、OGTT后30min(I30)及120min胰岛素(I120)、空腹C肽(C0)、OGTT后30min(C30)及120min C肽(C120)、HOMA-IR及QUICK指数差异均无统计学意义。

表2 排除胰岛素治疗的糖尿病患者后不同组别糖代谢参数变化

指标	无糖尿病病史			有糖尿病病史		
	EH组 ($n=93$)	PA低值组 ($n=17$)	PA高值组 ($n=17$)	EH组 ($n=46$)	PA低值组 ($n=18$)	PA高值组 ($n=14$)
A1C(%)	5.51±0.40	5.65±0.54	6.07±1.72	7.71±1.73	7.15±1.46	7.49±1.46
G0(mmol/L)	5.08±0.76	5.73±2.12	5.71±1.41	7.51±2.77	8.00±2.41	8.24±2.80
G30(mmol/L)	8.29±1.42	9.67±1.44	9.05±2.65	11.58±3.16	11.79±2.23	12.79±0.84
G120(mmol/L)	7.42±2.17	9.13±3.12	9.02±3.89	12.42±3.56	13.18±4.07	14.65±4.08
I0(mU/L)	14.38±8.19	12.62±10.14	11.58±7.74	16.32±14.78	13.99±8.21	10.06±8.67
I30(mU/L)	91.16±61.57	73.49±55.71	61.39±50.51	44.87±40.54	54.34±30.76	35.61±31.65
I120(mU/L)	127.48±144.90	82.79±59.51	82.13±77.64	54.75±41.78	91.11±66.36 ^c	54.48±66.61
C0(nmol/L)	2.66±9.88	1.34±0.96	1.32±0.70	1.26±0.71	1.40±1.01	1.86±1.00
C30(nmol/L)	3.46±2.79	3.89±2.20	3.24±2.91	2.25±1.79	2.76±2.17	3.20±1.89
C120(nmol/L)	6.00±3.69	5.14±2.43	5.09±4.88	3.67±2.75	4.97±3.75	4.79±3.49
LnHOMA-IR	1.00±0.64	0.82±0.82	0.62±1.41	1.33±0.86	1.36±0.84	0.94±0.90
LnQUICK指数	-0.57±0.16	-0.51±0.22	-0.53±0.24	-0.64±0.21	-0.64±0.21	-0.54±0.22
LnHOMA- β	5.11±0.82	4.80±0.73	4.37±1.39 ^a	4.37±1.22	3.40±3.35	3.35±1.22 ^b
Ln $\Delta I30/\Delta G30$	3.10±0.97	2.38±1.02 ^a	2.43±0.95 ^a	1.57±1.00	2.00±0.73	1.74±1.07

A1C:糖化血红蛋白;G0:空腹血糖;G30:OGTT后30min血糖;G120:OGTT120min后血糖;I0:空腹胰岛素;I30:OGTT后30min胰岛素;I120:OGTT后120min胰岛素;C0:空腹C肽;C30:OGTT后30min C肽;C120:OGTT后120min C肽;^a $P<0.05$ 与无糖尿病病史的EH组相比;^b $P<0.05$ 与有糖尿病病史的EH组相比

2.3 影响胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞功能的多元线性回归分析 结果(表3、表4)显示:在无糖尿病

病史人群中,立位醛固酮水平及HDL-C对Ln $\Delta I30/\Delta G30$ 有显著负性影响;年龄对LnHOMA-

β 有显著负性影响; BMI 对 LnQUICK 指数有显著负性影响。在有糖尿病人群中, 立位醛固酮及 TG 对 LnHOMA- β 有显著负性影响, BMI 对

LnHOMA- β 有显著正性影响; BMI 对 Ln Δ I30/ Δ G30 有显著正性影响; 低密度脂蛋白胆固醇对 LnQUICK 指数有显著负性影响。

表 3 既往无糖尿病病史的高血压患者胰岛素敏感性及胰岛功能的多元线性回归分析

	LnHOMA-IR		LnQUICK 指数		LnHOMA- β		Ln Δ I30/ Δ G30	
	标准化系数 β	P 值	标准化系数 β	P 值	标准化系数 β	P 值	标准化系数 β	P 值
立位醛固酮(pg/mL)	/	0.871	/	0.061	/	0.296	-0.375	0.034
年龄(岁)	/	0.152	/	0.595	-0.412	0.013	/	0.365
体质量指数(kg/m ²)	/	0.224	-0.495	<0.001	/	0.571	/	0.146
HDL-C(mmol/L)	/	0.897	/	0.898	/	0.272	0.450	0.019

逐步回归模型校正变量包括 ARR、立位醛固酮、年龄、体质量指数、性别、收缩压、舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C 及血钾; ARR: 肾素活性/醛固酮; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

表 4 既往有糖尿病病史的高血压患者胰岛素敏感性及胰岛功能的多元线性回归分析

	LnHOMA-IR		LnQUICK 指数		LnHOMA- β		Ln Δ I30/ Δ G30	
	标准化系数 β	P 值	标准化系数 β	P 值	标准化系数 β	P 值	标准化系数 β	P 值
立位醛固酮(pg/mL)	/	0.301	/	0.220	-0.367	0.007	/	0.825
体质量指数(kg/m ²)	/	0.181	/	0.343	0.381	0.004	0.310	0.046
TG(mmol/L)	/	0.311	/	0.931	-0.341	0.012	/	0.840
LDL-C(mmol/L)	/	0.153	-0.859	0.041	/	0.538	/	0.610

逐步回归模型校正变量包括 ARR、立位醛固酮、年龄、体质量指数、性别、收缩压、舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C 及血钾; ARR: 肾素活性/醛固酮; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

2.4 PA 患者药物治疗后糖脂代谢情况 结果(表 5)显示: 治疗后空腹血糖、A1C 及 BMI 水平未见改

善, 而收缩压、舒张压、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及血钠水平明显下降, 血钾明显上升。

表 5 86 例 PA 患者药物治疗后代谢指标特征分析

	治疗前	治疗后	t 值	P 值
体质量指数(kg/m ²)	27.40 ± 4.37	26.78 ± 3.78	1.185	0.267
收缩压(mmHg)	178.19 ± 24.48	128.41 ± 16.72	8.66	<0.001
舒张压(mmHg)	96.33 ± 12.69	75.67 ± 7.99	6.79	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	7.80 ± 2.88	7.29 ± 2.01	0.796	0.433
A1C(%)	7.86 ± 1.80	7.34 ± 1.98	1.439	0.188
TC(mmol/L)	5.34 ± 1.05	4.58 ± 1.15 ^a	3.114	0.005
TG(mmol/L)	2.38 ± 1.53	1.60 ± 0.57 ^b	2.391	0.027
LDL-C(mmol/L)	3.43 ± 0.86	2.96 ± 0.99 ^b	2.361	0.028
HDL-C(mmol/L)	1.25 ± 0.44	1.26 ± 0.37	-0.098	0.923
血钾(mmol/L)	3.76 ± 0.49	4.23 ± 0.57 ^a	-3.511	0.002
血钠(mmol/L)	143.0 ± 3.40	141.6 ± 2.16 ^b	2.195	0.038

A1C: 糖化血红蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

3 讨论

1950 年, 随着 Conn 提出“原发性醛固酮增多症”这个概念后, 升高的醛固酮水平与糖尿病之间的关系即被关注^[3,6-7]。已有研究^[8-9]表明, PA 患者

中糖代谢紊乱发病率高达 50%, 且明显高于 EH 患者及普通人群。1965 年, Conn 提出醛固酮增多引起的低钾血症是导致胰岛 β 功能障碍从而诱发糖尿病的主要病因, 然而补钾治疗后仅恢复了部分胰岛功能^[3], 说明 PA 中糖尿病的产生还有其他机制。

最新的综述^[6]指出醛固酮有直接损害胰岛素分泌,并通过盐皮质激素受体至脂肪及骨骼肌组织产生胰岛素产生抵抗的作用,但这些观点仍存在争议。因此,若能明确 PA 与糖尿病之间的关系,对两者的临床治疗有重要意义。

本研究中 PA 患者的糖尿病发生率为 61.1% (58/95),在无糖尿病病史人群中,PA 高值组 HOMA- β 低于 EH 组,PA 高值组及低值组 $\Delta I30/\Delta G30$ 均低于 EH 组;而在有糖尿病病史患者中,仅 PA 高值组 HOMA- β 低于 EH 组。另外,在无糖尿病病史人群,高血压患者早时相胰岛功能与血醛固酮负相关;有糖尿病病史人群,高血压患者 HOMA- β 与醛固酮水平负相关。结果与一项啮齿类动物的实验结果相一致^[10],该项研究证明在醛固酮合成酶缺乏鼠中,醛固酮有直接减少胰岛素分泌的作用。此外,无论在鼠胰岛细胞还是克隆的 β 细胞 MIN6 细胞系中^[10-12],均能观察到相同的实验结果。Kwak 等^[13]的临床研究也证明,醛固酮有直接减弱胰岛功能的作用。考虑到醛固酮过多导致的血钾降低可影响胰岛素的分泌,包括本研究在内的所有研究均在纠正低钾血症或矫正血钾水平的基础上进行检测及分析。另外,以往的研究人群^[13-14]均排除了有糖尿病病史的人群,而这部分人群中 PA 的发病率亦较高,本研究将既往有糖尿病的人群纳入,得出虽不同人群 PA 均通过增高的醛固酮水平来减弱胰岛功能,但是在无糖尿病病史人群,主要影响早时相胰岛功能;而有糖尿病病史人群,则通过降低总的胰岛功能来加重糖代谢的异常。

醛固酮损害胰岛素敏感性是 PA 产生糖代谢异常的另一机制。但众多研究结果不一致,首先多项大规模横断面研究^[15-16]指出血浆醛固酮水平与胰岛素敏感性成负相关,其次比较 PA 与正常对照组之间的胰岛素敏感性^[17-18],发现前者存在胰岛素抵抗,且可能涉及以下几个方面机制^[5,15]:(1)醛固酮刺激肝脏糖异生关键酶的基因表达;(2)阻断丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导通路;(3)刺激 NF- κ B 和激活蛋白-1 引起氧化应激;(4)降低葡萄糖转运体 2(GLUT2)和葡萄糖转运体 4(GLUT4)表达;(5)增加胰腺、肝脏或骨骼肌胶原蛋白的合成或纤维化,导致胰岛素产生减少或敏感性降低;(6)引起脂肪因子及细胞因子的异常。但是另有一些研究^[19-20]显示,PA 患者不存在胰岛素抵抗,胰岛素分泌功能障碍才是糖耐量异常的病因。本研究同

样比较了 PA 患者与 EH 患者之间胰岛素敏感性的差异,得出 2 组之间胰岛素抵抗指标差异无统计学意义。

PA 的治疗方法包括腹腔镜手术及药物治疗(醛固酮受体拮抗剂,如安体舒通片及依普利酮片)。研究表明^[10,13]手术切除后可改善 PA 患者糖代谢、恢复胰岛功能,而药物治疗却不能达到以上效果。本研究对 86 例药物治疗的 PA 患者进行随访,发现治疗后空腹血糖及 A1C 水平未见改善,与既往研究^[10,13]一致,可能说明醛固酮是与非盐皮质激素受体结合而引起的糖代谢异常有关。但本研究局限在于治疗后未直接评估胰岛功能,且没有采用体外实验来说明醛固酮对胰岛素分泌的作用及机制;同时本研究中由于手术治疗患者数量少,且多数随访于泌尿外科,导致无法获得手术治疗后的 PA 患者的糖代谢数据。最后,本研究也发现治疗后,患者血压、血脂谱及血钠水平明显下降,血钾明显上升,一方面说明药物治疗原醛有效,另一方面也说明药物治疗有改善血脂谱的作用,可能是安体舒通阻断了醛固酮与脂肪组织上的盐皮质激素受体结合,从而减弱炎症反应、氧化应激等过程,改善脂肪细胞功能、降低血脂谱^[21]。

综上所述,PA 引起的糖代谢异常可能与醛固酮水平增高引起的胰岛功能分泌功能障碍有关,并且不同人群胰岛功能改变的形式不同,在无糖尿病病史人群,主要减弱早时相胰岛功能,而有糖尿病病史人群,主要降低总的胰岛功能。PA 药物治疗有明显降压、改善低钾血症及降低血脂谱的作用,而无改善糖代谢的作用。

参考文献

- [1] FUNDER J W, CAREY R M, MANTERO F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5):1889-1916.
- [2] KLINE G A, PREBTANI A P H, LEUNG A A, et al. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension[J]. *CMAJ*, 2017, 189(22):E773-E778.
- [3] Conn J W. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate intolerance[J]. *N Engl J Med*, 1965, 273(21):1135-1143.
- [4] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification on diabetes mellitus[J]. *Diabetes*

- Care, 2003, 26(Suppl 1):S5-S20.
- [5] LUTHER J M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion[J]. *Steroids*, 2014, 91:54-60.
- [6] BOTHOU C, BEUSCHLEIN F, SPYROGLOU A. Links between aldosterone excess and metabolic complications: a comprehensive review[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(1):1-7.
- [7] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1):S14-S31.
- [8] REINCKE M, MEISINGER C, HOLLE R, et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry[J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(6):435-439.
- [9] FALLO F, VEGLIO F, BERTELLO C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2):454-459.
- [10] LUTHER J M, LUO P, KREGER M T, et al. Aldosterone decreases glucose stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8):2152-2163.
- [11] JIN H M, ZHOU D C, GU H F, et al. Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic beta-cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db mice and insulin-producing MIN6 cells [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(11):4068-4077.
- [12] PIERLUISSI J, NAVAS F O, ASHCROFT S J. Effect of adrenal steroids on insulin release from cultured rat islets of Langerhans[J]. *Diabetologia*, 1986, 29(2):119-121.
- [13] KWAK M K, LEE J Y, KIM B J, et al. Effects of primary aldosteronism and different therapeutic modalities on glucose metabolism[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12):2194.
- [14] FISCHER E, ADOLF C, PALLAUF A, et al. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6):2513-2520.
- [15] JOSEPH J J, ECHOUFFO TCHEUGUI J B, EFFOE V S, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(17):e009890.
- [16] KIDAMBI S, KOTCHEN J M, KRISHNASWAMI S, et al. Hypertension, insulin resistance, and aldosterone: sex-specific relationships[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009, 11(3):130-137.
- [17] CATENA C, LAPENNA R, BAROSELLI S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3457-3463.
- [18] HALUZÍK M, SINDELKA G, WIDIMSKÝ JR J, et al. Serum leptin levels in patients with primary hyperaldosteronism before and after treatment: relationships to insulin sensitivity[J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(1):41-45.
- [19] SHIMAMOTO K, SHIIKI M, ISE T, et al. Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism?[J]. *J Hum Hypertens*, 1994, 8(10):755-759.
- [20] ISHIMORI M, TAKEDA N, OKUMURA S, et al. Increased insulin sensitivity in patients with aldosterone producing adenoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 41(4):433-438.
- [21] FERACO A, ARMANI A, MAMMI C, et al. Role of mineralocorticoid receptor and renin-angiotensin-aldosterone system in adipocyte dysfunction and obesity[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137:99-106.

[本文编辑] 翟铖铖, 贾泽军