

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.16.027

高血压合并糖尿病血压控制的探讨

苏馨¹综述,胡蓉^{2△}审校

(1. 重庆医科大学第二临床学院 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400016)

[摘要] 随着人民生活水平的提高,高血压已成为我国所有心脑血管病最重要的危险因素之一,而糖尿病发病率也迅速上升,糖尿病合并高血压患者越来越多。高血压合并糖尿病后,患者血糖、血压水平控制难度加大,且脑卒中、冠心病、心肌梗死等心脑血管疾病的发病率甚至死亡的风险也会增加,如何更好地控制糖尿病合并高血压患者的血压水平成为了一个亟待解决的问题。现通过对血压控制的影响因素进行分析,探讨生活干预方式及降糖药物治疗对于糖尿病合并高血压患者血压控制的效果。

[关键词] 高血压;糖尿病;降糖药;血压

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)16-2219-04

高血压可以导致心、脑、肾脏、视网膜等靶器官损伤,而糖尿病可以引起一系列代谢紊乱症候群、导致各种并发症,二者皆为心脑血管疾病的重要危险因素。当糖尿病合并高血压时,发生心脑血管意外的风险至少是单纯的糖尿病或高血压的 2 倍^[1]。高血压患者中糖尿病患病率约为 37.2%^[2]。而在门诊就诊的 2 型糖尿病患者中大概有 30% 伴有已确诊的高血压^[3]。高血压合并糖尿病后,其血糖及血压更加难以控制,同时,脑卒中、冠心病、心肌梗死等心脑血管疾病的发病率也随之上升,甚至死亡的风险也将增加 7.2 倍^[1]。由此可见,高血压合并糖尿病严重威胁着人们的健康,同时,也给治疗带来了巨大的挑战。

1 高血压与糖尿病的关系

高血压与糖尿病发病的先后尚无定论,多数学者认为高血糖导致高血压,结合多篇权威文献报道分析主要原因。(1)自主神经功能出现异常,可导致患者夜间心率加快但血压水平却未出现明显下降,提示 24 h 血压调节功能异常。(2)水钠潴留:高血糖可导致肾脏系统的损伤及高胰岛素血症的存在,二者共同促进水钠重吸收,导致水钠潴留。(3)高血糖症状刺激氧化应激的激活,导致超氧阴离子数量增加,使得氧化亚氮被灭活,进而血管内皮受损,血管扩张功能降低,最终促进高血压的发生与发展。(4)人体脂肪分布状态密切的影响着血压水平,糖尿病患者通常脂质代谢功能异常,导致血压调节异常。(5)高胰岛素血症:①使细胞内钙离子(Ca^{2+})、钠离子(Na^{+})浓度增高,从而提高小动脉平滑肌对血管加压物质的反应性;②导致平滑肌细胞增殖,使得动脉中层增厚,最终导致血管阻力增加;③肾素-血管紧张素系统被激活,使血中儿茶酚胺等物质增加,导致血管收缩^[4];④减少血管内皮细胞前列腺素合成,从而使得内皮素的释放增加;⑤增加血管平滑肌细胞 Ca^{2+} 水平;⑥使得血管对

血管紧张素 II 的反应性提升。

高血压与糖尿病发病机制和危险因素有着许多交叉之处,二者相互影响,都是代谢综合征的组成部分,有着共同的病理基础即胰岛素抵抗,这意味着高血压、糖尿病、血脂紊乱、胰岛素抵抗之间运用非药物干预或传统药物联合治疗或相互辅助治疗对阻止代谢紊乱向心血管疾病的发展甚至对于高血压、糖尿病的治疗有着重要的意义^[5]。因此,糖尿病和高血压的治疗必须血糖与血压的控制双管齐下。但现状是,糖尿病患者血压控制达标率并不理想。孙宁玲等^[6]针对全国 127 家医院高血压专病门诊采用横断面调查,分析纳入的 32 004 例高血压患者发现,糖尿病血压控制达标率($<140/90$ mm Hg)仅为 30.0%,大约 50% 的患者存在不同程度的靶器官损伤。由此证明高血压合并糖尿病导致血压控制更加困难,靶器官的损伤也更加严重。因此,糖尿病患者良好的血压控制势在必行。

2 糖尿病合并高血压患者血压控制的影响因素

大量临床研究和经验证明,影响高血压控制率的因素主要包括:吸烟、饮酒、运动、膳食高盐、膳食高脂、体质指数(BMI)、超重、肥胖、睡眠质量、家庭环境及服药的依从性等^[7-8]。研究显示,血浆总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与收缩压和舒张压呈明显的正相关,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与收缩压和舒张压呈负相关^[9]。由此可见血脂对于高血压的进展有重要影响。国外有研究显示,肥胖尤其是中心性肥胖、高三酰甘油(TG)与糖尿病合并高血压密切相关($P<0.001$),提示肥胖是糖尿病合并高血压的重要危险因素^[10]。肥胖可以导致糖尿病、高血压、高血脂及高胰岛素血症,高血脂和高血糖本身可以促进动脉粥样硬化的形成,进而促进高血压的发生、发展,而高胰岛素血症也可进一步升

高血压,形成恶性循环。因此,着重于减肥的强化生活干预及低盐低脂饮食对糖尿病合并高血压患者的血压控制有一定的益处,同时,降糖药物如果可以减轻体质量、调整血脂、降低 BMI,改善胰岛素抵抗,也将对此类患者获益。

2.1 减轻体质量对糖尿病合并高血压患者血压的影响 腰围是衡量腹部肥胖的重要指标,反映了腹部脂肪堆积程度,也间接反映了代谢情况,因此,用腰围衡量是否肥胖似乎更加贴切。吴蕾等^[11]对北京市万寿路地区 2 035 人进行的横断面调查分析,结果提示腰围增加(中心性肥胖)可提高高血压患病风险,降低高血压控制率。同样,在 NIU 等^[12]的研究中也提示无论男性还是女性,中心性肥胖的发展都显著影响着高血压的进一步发展。因此,腰围也是影响高血压控制率的因素,良好地控制腰围进而控制体重有利于血压的控制。在 NETER 等^[13]的 Meta 分析发现,体质量下降超过 5 kg 的患者与体质量稍微下降的患者相比,血压下降更加明显,分别为收缩压下降 6.63 mm Hg (95%CI: 8.43~4.82) 和 2.70 mm Hg (95%CI: 4.59~0.81),以及舒张压下降 5.12 mm Hg (95%CI: 6.48~3.75) 和 2.01 mm Hg (95%CI: 3.47~0.54),提示体质量减轻对于糖尿病合并高血压的防治具有重要意义。运动不仅可以减轻体质量,更有研究表明,如果在高强度运动中配合 6 s 至 4 min 的休息或者低强度运动,并且坚持这种高强度间歇性训练(HIIT),可以降低高血压患者的血压,同时规律的有氧运动也有此作用,并且 HIIT 对于内分泌功能和胰岛素抵抗的恢复也有益处^[14]。这就提示高强度的运动或者有氧运动对于糖尿病合并高血压患者不仅直接有减轻体质量的作用,还可以通过减轻体质量改善胰岛素抵抗,调节内分泌功能,间接降低血压、血糖。但对于老年患者,要想实现高强度锻炼或有氧运动几乎不可能,故这种运动干预的治疗方法更加适合中青年患者。

2.2 传统降糖药物对血压控制的作用 目前广泛应用于糖尿病患者的传统降糖药除了双胍类和 α -糖苷酶抑制剂,其余的降糖药均有增加体质量的作用。那是否意味着糖尿病合并高血压患者使用双胍类或者 α -糖苷酶抑制剂可以更加有效地控制血压呢?

赵林双等^[15]为观察二甲双胍对高血压合并 2 型糖尿病患者的降压作用,将 129 例高血压合并 2 型糖尿病患者分为治疗组和对照组,两组均使用相同的常规降压药的同时,治疗组加用二甲双胍,发现治疗 2 周后血压明显下降,4 周后血压降至正常,6 周后血压基本稳定在正常水平,并且二甲双胍具有不同程度的降低 TG、TC、LDL 的作用,同时可以升高血浆 HDL 水平。在李福平^[16]的病例对照研究中,将 104 例 2 型糖尿病合并轻、中度高血压患者随机均分在治疗组和对照组中,治疗组给予依拉普利和二甲双胍,对照组

给予依拉普利,8 周后观察其血压变化,发现对照组血压平均下降(6.04±2.4)/(3.5±1.6)mm Hg,治疗组血压平均下降(24.4±11.2)/(14.6±5.8)mm Hg,明显高于对照组,提示二甲双胍具有显著的降压或协助降压作用。对于二甲双胍的这种降压调脂作用,国内相关研究也得出了相似的结论^[17]。而在 JI 等^[18]的研究将 371 例入组患者根据 BMI 分为正常体质量组、超重组和肥胖组,给予二甲双胍治疗 16 周后,发现在 3 组患者 TC 水平都有不同程度的降低($P=0.031$),体质量正常组 TC 水平降低幅度最大(0.39 mmol/L),同时 LDL 也有相同的下降趋势,但 3 组间无明显差异;且体质量正常组、超重组、肥胖组患者腰围均有下降,但无明显差异。分析其降压作用:(1)二甲双胍为胰岛素增敏剂,可以有效地增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,降低血浆胰岛素水平,从而在降低血糖的同时实现降压;(2)二甲双胍治疗糖尿病不增加体质量,并有使体质量下降的趋势,同时具有调脂的作用,降低血浆脂肪酸、TG 和 LDL-C 水平,进而降低血压。目前胰岛素抵抗导致血压升高的机制尚不明确,二甲双胍降压的基础之一为改善胰岛素抵抗,但现有的临床试验纳入样本量都较小,故二甲双胍是否真的对控制血压有显著作用,仍需要大量临床试验证实。

一项研究最终纳入包括中国在内的 21 个国家、城市和民族的 62 905 例患者,预先给予阿卡波糖,随访 0.1~108.9 周,在随访第 3 个月时平均体质量减轻(1.45±3.24%, $n=43\ 510$,基线体质量为 73.4 kg),随访结束时平均体质量减轻(1.40±3.28%, $n=54\ 760$,基线体质量为 73.6 kg),差异均有统计学意义($P<0.000\ 1$),提示阿卡波糖具有明显降低体质量的作用,并且研究还提示该作用不依赖于血糖控制状态,而是与基线体质量水平有关[超重:-1.33±2.98%, $n=13\ 498$,基线水平 71.6 kg;肥胖:-1.98±3.40%, $n=20\ 216$,基线水平 81.3 kg^[19]。在 ZHOU 等^[20]进行的多中心、前瞻性随机对照研究中,将 85 例试验前至少 3 个月未接受降糖药物治疗的患者分为两组,分别给予那格列奈(44 例)和阿卡波糖(41 例)治疗,两周后测量其血脂水平,发现无论那格列奈组还是阿卡波糖组,其空腹 TG 水平明显降低($P<0.001$),阿卡波糖组降低程度更大[基线水平 vs. 治疗后水平:(1.81±0.76) vs. (1.42±0.63) mmol/L; $\Delta=(-0.38\pm0.51)$ mmol/L, $P<0.001$];同时,阿卡波糖组餐后 TG 水平明显降低,无论在餐后 30 min [$\Delta=(-0.34\pm0.46)$ mmol/L, $P<0.001$],还是餐后 2 h [$\Delta=(-0.37\pm0.72)$ mmol/L, $P=0.002$],提示阿卡波糖可以明显降低血浆 TG 水平,对于调节血脂紊乱有一定的作用。国外相关研究也得出了相似的结论,同时提示阿卡波糖有轻度降低体质量的作用^[21-22]。由此推断阿卡波糖对血压下降具有间接影响。并且在一项纳入 644 792 例患者随访 7 年的全国范围内研究发现,有 109 139 例

(16.9%)患者服用了阿卡波糖,其中有 5 081 例(4.7%)出现心血管事件,而未服用阿卡波糖的患者中有 33 202 例(6.2%)发生心血管事件,提示服用阿卡波糖有降低心血管事件发生风险的作用($P < 0.001$)^[23]。因此,理论上阿卡波糖有利于糖尿病合并高血压患者的血压控制,并且对于心血管疾病的发生也有保护性的作用,但仍需大量大规模临床试验证实相关效果。

在 PAUL 等^[24]的研究中发现,正常体质量的患者使用胰岛素治疗 6~24 个月,体质量增加 2~4 kg,并且体质量正常组和超重组平均体质量增加水平高于肥胖组,提示胰岛素的使用不仅增加体质量,且体质量增加程度与基础体质量值呈负相关。之前也有研究表明,胰岛素的长期运用可引起体质量增加^[25-27]。此为高胰岛素血症的表现,而高胰岛素血症又会导致血压升高,同时肥胖也对血压控制不利。因此,虽然胰岛素对于血糖控制有肯定的效果,但胰岛素的使用对于糖尿病合并高血压患者血压的控制不利。国外一项回顾性队列研究中分别纳入 27 965 例使用口服降糖药的 2 型糖尿病患者(队列 1)和 20 005 例使用胰岛素为基础治疗的 2 型糖尿病患者(队列 2),分别随访 4.5、5.2 年后,发现队列 2(2 834 例死亡)与队列 1(2 035 例死亡)全因死亡率风险比为 1.49(95%CI:1.39~1.59),其大血管病变风险比为 1.31(95%CI:1.22~1.42),提示胰岛素治疗导致心血管事件的发生率及全因死亡率明显增加^[28]。并且,在 STOOKENBROEK 等^[29]的病例对照研究中还发现,在调整了性别、开始使用胰岛素的年龄、心血管病病史、糖化血红蛋白水平、血脂水平等重要影响因素之后,发现高剂量胰岛素水平(53.0 U/d)和中等剂量胰岛素水平(24.3~52.9 U/d)与低剂量胰岛素水平(24.2 U/d)之间的比值比为 3.00(95%CI:1.70~5.28)和 2.03(95%CI:1.17~3.52),提示胰岛素使用不仅可增加心血管事件发病风险,而且其使用剂量与继发心血管事件呈正相关。因此,对于糖尿病合并高血压患者,胰岛素也许并不是好的降糖药选择,它在降血糖的同时不仅不利于血压的控制,甚至会导致心血管事件的发生与发展。

3 小 结

总之,糖尿病合并高血压严重危害着人类的健康,但高血压和糖尿病又不能孤立地看待,任何可以控制血压、降低血糖、调脂、改善胰岛素抵抗的措施对于高血压合并糖尿病的治疗都起着显著的作用。减轻体质量可以有效地控制血压,因此良好的生活方式、适当的运动、减肥,对于糖尿病合并高血压患者的血压、血糖控制有重大的意义。另外,双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂等降糖药可以有效地控制血糖,调节脂代谢紊乱,甚至可以减轻体质量,对心血管疾病的发生无促进作用,其对于糖尿病合并高血压患者的血压

控制理论上也是具有显著影响的。但胰岛素一方面会增加体质量,另一方面会导致心血管事件发生率和病死率增加,因此对于糖尿病合并高血压患者,在选择降糖药物时,胰岛素并不是一个好的选择。如果降糖药在降低血糖的同时,也能够直接控制血压或者对于血压控制有协同作用,并且不增加心血管事件的发生甚至有保护性作用,那对于糖尿病合并高血压患者的治疗将带来巨大的利益及便利,这可能成为糖尿病合并高血压治疗的新方向。

参考文献

- [1] 刘立生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [2] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 71-75.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [4] CIZMECI D, ARKUN Y. Regulatory networks and complex interactions between the insulin and angiotensin II signalling systems: models and implications for hypertension and diabetes[J]. PLoS One, 2013, 8(12): 1-12.
- [5] JANUS A, SAHADEWICZ-KRUPSKA E, MAZUR G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 1-10.
- [6] 孙宇玲, 王意义, 霍勇. 我国高血压专病门诊患者血压控制及糖代谢调查现状分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 654-658.
- [7] 潘桂俊, 宋道平, 陈利云, 等. 不同年龄段社区高血压患者血压控制率影响因素的调查分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(21): 2303-2305.
- [8] 谢瑾, 董忠, 张京. 社区高血压病患者血压控制率的相关影响因素分析[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(11): 1126-1128.
- [9] NASRI H, BEHRADMANESH S, AHMADI A, et al. Association of serum lipids with level of blood pressure in type 2 diabetic patients[J]. J Renal Inj Prev, 2013, 3(2): 43-46.
- [10] KORHONEN P, AARNIO P, SAARESRANTA T, et al. Glucose homeostasis in hypertensive subjects[J]. Hypertension, 2008, 51(4): 945-949.
- [11] 吴蕾, 何耀, 姜斌, 等. 不同性别和体重指数老年人腰围与高血压患病率和控制率关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1357-1360.
- [12] NIU J, SEO D C. Central obesity and hypertension in Chinese adults: a 12-year longitudinal examination[J]. Prev Med, 2014, 62: 113-118.
- [13] NETER J E, STAM B E, KOK J F, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Hypertension, 2003, 42(5): 878-884.
- [14] BOUTCHER Y N, BOUTCHER S H. Exercise intensity and hypertension: what's new? [J]. J Hum Hypertens,

- 2017,31(3):157-164.
- [15] 赵林双,乐岭,戚本玲,等.二甲双胍对高血压合并 II 型糖尿病患者降压作用临床观察[J].中国医院药学杂志,2005,25(1):57-58.
- [16] 李福平.依那普利、二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病合并高血压降压疗效观察[J].中华实用医药杂志,2009,9(8):578-579.
- [17] 冯琼,吴朝霞,潘磊,等.氨氯地平联合二甲双胍治疗中国人群肥胖型高血压效果的 meta 分析[J].临床心血管病杂志,2015,31(12):1314-1318.
- [18] JI L, LI H M, GUO X H, et al. Impact of baseline BMI on glycemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open-label trial[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57222.
- [19] SCHNELL O, WENG J, SHEU W H, et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: results of a worldwide, non-interventional, observational study data pool[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(4): 628-637.
- [20] ZHOU J, DENG Z, LU J, et al. Differential therapeutic effects of nateglinide and acarbose on fasting and postprandial lipid profiles: a randomized trial[J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17(4): 229-234.
- [21] JOSHI S R, STANDL E, TONG N, et al. Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(13): 1959-1981.
- [22] MONAMI M, VITALE V, AMBROSIO M L, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. Adv Ther, 2012, 29(9): 736-746.
- [23] CHEN J M, CHANG C W, LIN Y C, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients: a nationwide seven-year follow-up study [J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 812628.
- [24] PAUL S K, SHAW J E, MONTVIDA O, et al. Weight gain in insulin-treated patients by body mass index category at treatment initiation: new evidence from real-world data in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(12): 1244-1252.
- [25] SKYLER J S, BERGENSTAL R, BONOW R O, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 187-192.
- [26] NATHAN D M, BUSE J B, DAVIDSON M B, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetologia, 2009, 52(1): 17-30.
- [27] LINGVAY I, KALOYANOVA P F, ADAMS-HUET B, et al. Insulin as initial therapy in type 2 diabetes: effective, safe, and well accepted[J]. J Investig Med, 2007, 55(2): 62-68.
- [28] CURRIE C J, PETERS J R, TYNAN A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2010, 13(3): A56.
- [29] STOEKENBROEK R M, RENSING K L, MOENS S J B, et al. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events[J]. Atherosclerosis, 2015, 240(2): 318-323.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-03-14)

(上接第 2218 页)

- [23] YIN W J, XU H T, SHENG J G, et al. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte-and platelet-rich plasma in treating rabbit knee osteoarthritis [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1280-1290.
- [24] JOSHI JUBERT N, RODRIGUEZ L, REVERTÉ-VINAIXA M M, et al. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial [J]. Orthop J Sports Med, 2017, 5(2): 2325967116689386.
- [25] SHEN L, YUAN T, CHEN S, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 1-12.
- [26] 胡晓源,施能兵,许尘塵.富血小板血浆治疗膝骨关节炎疗效及安全性的系统评价[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(6):72-77.
- [27] MAZZOCCA A D, MCCARTHY M B, CHOWANIEC D M, et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells [J]. Am J Sports Med, 2012, 40(8): 1742-1749.
- [28] GRAZIANI F, IVANOVSKI S, CEI S, et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts [J]. Clin Oral Implants Res, 2006, 17(2): 212-219.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-10)