

原发性醛固酮增多症中低血钾对糖代谢的影响[△]

张 晶, 曾正陪[#], 周亚茹, 童安莉, 卢 琳, 宋爱玲,
阎朝丽, 陈 适, 梁 伟, 李玉秀, 覃舒文

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院内分泌科, 北京 100730)

摘要: **目的** 探讨低血钾在原发性醛固酮增多症〔包括肾上腺醛固酮分泌腺瘤 (APA)、特发性醛固酮增多症 (IHA)〕患者糖、胰岛素代谢中的作用。**方法** 根据有无低血钾将 178 例原发性醛固酮增多症患者 (APA 103 例、IHA 75 例) 分为低血钾组和正常血钾组, 2 组均行 3 h 口服葡萄糖耐量试验和卧立位醛固酮试验, 观察血糖、胰岛素变化与血钾之间的关系。**结果** 低血钾组血钾曲线下面积、胰岛素曲线下面积、空腹胰岛素水平均低于正常血钾组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 低血钾组血糖曲线下面积、卧位醛固酮水平均高于正常血钾组 ($P < 0.05$); 低血钾组糖耐量异常者为 75.3%, 正常血钾组为 48.5%, 两组比较差异具有显著性 ($P < 0.01$)。APA 和 IHA 中代谢综合症的患病率分别为 38.8%、57.3%, 两者比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。**结论** 低血钾是导致原发性醛固酮增多症患者中胰岛素分泌下降的可能原因之一; 应警惕原发性醛固酮增多症患者合并代谢综合症的情况, 并及时纠正其可能存在的代谢紊乱。

关键词: 低血钾; 原发性醛固酮增多症; 口服葡萄糖耐量试验; 代谢综合症

中图分类号: R586.2⁺4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2006)06-0745-05

Effect of Hypokalemia on Glucose Metabolism in Primary Hyperaldosteronism[△]

ZHANG Jing, ZENG Zheng-pei[#], ZHOU Ya-ru, TONG An-li, LU Lin, SONG Ai-ling,
YAN Zhao-li, CHEN Shi, LIANG Wei, LI Yu-xiu, QIN Shu-wen

(Department of Endocrinology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of potassium deficiency on glucose and insulin metabolism in primary hyperaldosteronism, including aldosterone-producing adenoma (APA) and idiopathic hyperaldosteronism (IHA). **Methods** Totally 178 patients who were diagnosed as primary hyperaldosteronism (103 patients with APA and 75 with IHA) were divided into hypokalemia group and normal potassium group according to their serum potassium levels. All patients received 3 hours of oral glucose tolerance test and aldosterone test to observe the relationship among glucose, insulin and serum potassium. **Results** Area under curve of serum potassium, area under curve of plasma insulin, and fasting serum insulin were significantly lower in the hypokalemia group than in the normal potassium group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); area under curve of glucose and aldosterone level were significantly higher in the hypokalemia group than in the normal potassium group ($P < 0.05$). The prevalence of metabolic syndrome was significantly higher in IHA than in APA (57.3% vs 38.8%; $P < 0.05$). **Conclusion** Hypokalemia may play an important role in inhibiting insulin secretion in primary hyperaldosteronism.

Key words: hypokalemia; primary hyperaldosteronism; oral glucose tolerance test; metabolic syndrome

Acta Acad Med Sin, 2006, 28(6):745-749

原发性醛固酮增多症 (primary hyperaldosteronism) (简称原醛症) 是以高醛固酮、低肾素、高血压伴或不伴低血钾为主要临床表现的一种内分泌疾病, 主要由肾上腺醛固酮分泌腺瘤 (aldosterone-producing adenoma, APA) 和特发性醛固酮增多症 (idiopathic hyperaldosteronism, IHA) 两种类型构成。Conn^[1]最初认为原醛症患者胰岛素释放曲线类似 2 型糖尿病, 并认为原醛症是继发性糖耐量受损的少见原因之一^[2]。现已证实原醛症与糖耐量低减及糖尿病有关, 不仅存在胰岛素抵抗^[3,4], 而且也表现为胰岛素分泌减少^[5,6], 但其原因及机制尚不清楚。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 中血脂代谢紊乱、高血压、高血糖、肥胖等均为心血管疾病发生的高危因素, 且已有研究表明在原发性高血压患者中 MS 的患病率高于正常血压人群^[7]。本研究主要探讨低血钾在原醛症患者胰岛素分泌及糖代谢中的作用, 并对原醛症患者中 MS 的患病率进行评估。

对象和方法

对象 选取北京协和医院 2003 年 9 月~2005 年 12 月诊治的原醛症患者 178 例, 其中 APA 103 例 (94 例经术后病理证实)、IHA 75 例。原醛症的诊断依据: (1) 临床表现: 高血压、有或无低血钾; (2) 实验室检查: 高血浆醛固酮水平、低血浆肾素活性、正常皮质醇水平。在临床表现和实验室检查的基础上: 三维重建肾上腺 CT 发现腺瘤者诊断为 APA; 三维重建肾上腺 CT 未发现肾上腺占位, 但发现肾上腺增粗, 且予螺内酯治疗有效者诊断为 IHA。

分组标准 空腹血清钾 < 3.5 mmol/L 者纳入低血钾组, 其余为正常血钾组。糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR) 采用 2004 年 7 月中华医学会糖尿病学分会的诊断标准^[8], 即糖耐量异常 (impaired glucose tolerance, IGT) 为空腹静脉血浆葡萄糖水平小于 7.0 mmol/L, 负荷后 2 h 血糖大于或等于 7.8 mmol/L 且小于 11.1 mmol/L; 空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 为空腹静脉血浆葡萄糖水平大于或等于 6.1 mmol/L 且小于 7.0 mmol/L, 负荷后 2 h 血糖小于 7.8 mmol/L。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 采用 1999 年 WHO 的诊断标准^[8]。MS 采用 2004 年中华医学会糖尿病学分会的推荐诊断标准^[8], 即体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$; 空腹血浆葡萄糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 及 (或)

糖负荷后血浆葡萄糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ 及 (或) 已确诊为糖尿病者; 收缩压/舒张压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ (1 kPa = 7.5 mmHg) 及 (或) 已确认为高血压者; 空腹血甘油三酯 $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dl) 及 (或) 空腹高密度脂蛋白 < 0.9 mmol/L (35 mg/dl, 男性), < 1.0 mmol/L (39 mg/dl, 女性)。具备上述 4 个组份中的 3 个或全部者可诊断为 MS。

BMI BMI = 体重/身高² (kg/m^2)。

口服葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验 试验前禁食 12 h 以上, 试验日清晨取空腹静脉血, 继之将葡萄糖粉 83 g, 溶于 250~300 ml 水中, 于 5 min 内喝完, 服糖后 30、60、120、180 min 分别取静脉血, 测定葡萄糖、胰岛素、血钾及尿钾、尿肌酐水平。血糖测定用葡萄糖氧化酶法, 胰岛素测定应用免疫发光法, 血钾测定应用酶法, 尿钾、尿肌酐均由全自动生化分析仪测得。

卧位醛固酮试验^[9] 试验前 7~10 d 停用对肾素-血管紧张素-醛固酮轴有影响的药物, 于普食卧位过夜, 次日晨 8 时空腹卧位取血后立即肌注呋噻米 40 mg, 然后立位活动 2 h, 于上午 10 时立位取血。醛固酮采用放射免疫法测定。

统计学处理 正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布资料以中位数 (25%, 75%) 表示, 计量资料采用 *t* 检验或秩和检验 (Mann-Whitney *U*), 计数资料采用卡方检验, 采用 Spearman 相关分析和多因素线性回归分析, 用 SPSS10.0 统计软件进行统计。曲线下面积 (area under curve, AUC) 计算方法: $\text{AUC} = 1/4 \times \text{空腹值} + 1/2 \times 0.5 \text{ h 值} + 3/4 \times 1 \text{ h 值} + 2 \text{ h 值} + 1/2 \times 3 \text{ h 值}$ 。

结果

一般资料 低血钾组共 77 例, 其中 APA 53 例, IHA 24 例, 男、女患者分别为 43 和 34 例; 正常血钾组共 101 例, 其中 APA 50 例, IHA 51 例, 男、女患者分别为 42 和 59 例。低血钾组患者的年龄和 BMI 分别为 (47.6 ± 11.6) 岁和 (25.1 ± 3.0) kg/m^2 , 正常血钾组分别为 (45.6 ± 11.9) 岁、(25.3 ± 3.8) kg/m^2 , 两组比较差异无显著性。

血糖、胰岛素、血钾和卧位醛固酮水平 低血钾组空腹胰岛素水平和胰岛素_{AUC}均低于正常血钾组 ($P < 0.05$); 低血钾组卧位醛固酮水平、尿钾/尿肌酐曲线下面积高于正常血钾组 ($P < 0.05$, $P <$

0.01); 低血钾组及其亚组血钾_{AUC}低于正常血钾组及其相应亚组 ($P < 0.01$); 低血钾组及其亚组血糖_{AUC}高于正常血钾组及其相应亚组 ($P < 0.05$); 正

常血钾组 MS 发病率为 44.6%, 低血钾组为 49.3%, 两组发病率差异无显著性 (表 1)。

表 1 正常血钾组与低血钾组血糖、胰岛素、血钾和卧位醛固酮水平

Table 1 Blood glucose, insulin, serum potassium and aldosterone levels in the normal potassium group and the hypokalemia group

Group	n	K _{AUC} (mmol · L ⁻¹ · h ⁻¹)	Urine K/Cr _{AUC}	GLU _{AUC} (mmol · L ⁻¹ · h ⁻¹)	FIN (μIU/L)	INS _{AUC} (μIU · L ⁻¹ · h ⁻¹)	ALD (pmol/L)	MS (%)
Normal potassium group	101	11.49 ± 0.99	13.54 ± 5.46	22.42 (20.14 ~ 26.75)	8.10 (5.63 ~ 13.03)	166.81 (103.24 ~ 234.71)	456.4 (347.2 ~ 618.8)	44.6 (45/101)
BMI < 25	43	11.49 ± 1.04	11.84 ± 4.23	21.79 (18.85 ~ 24.03)	6.95 (5.32 ~ 9.70)	144.38 (100.76 ~ 216.21)	473.2 (360.6 ~ 658.0)	11.9 (12/101)
BMI ≥ 25	58	11.50 ± 0.96	14.84 ± 5.96	23.13 (20.28 ~ 28.68)	9.75 (6.08 ~ 17.43)	205.75 (120.28 ~ 271.58)	420.0 (336.0 ~ 557.2)	32.7 (33/101)
Hypokalemia group	77	7.59 ± 1.19**	23.35 ± 9.90**	25.30 (22.31 ~ 30.15)*	6.05 (4.30 ~ 8.90)*	112.39 (77.4 ~ 170.85)*	572.6 (354.8 ~ 723.2)*	49.3 (38/77)
BMI < 25	31	7.65 ± 1.93##	22.64 ± 7.52##	25.14 (21.36 ~ 27.46)#	5.55 (4.10 ~ 8.70)	91.16 (76.16 ~ 186.54)#	533.4 (352.8 ~ 722.4)	7.8 (6/77)
BMI ≥ 25	46	7.51 ± 1.07▲▲	24.17 ± 12.17▲▲	26.92 (23.10 ~ 32.19)▲	6.55 (4.62 ~ 8.90)▲▲	112.63 (83.48 ~ 147.86)▲▲	582.4 (366.2 ~ 723.2)	41.5 (32/77)

K_{AUC}: area under curve of potassium; Urine K/Cr_{AUC}: area under curve of urine potassium/creatinine; GLU_{AUC}: area under curve of plasma glucose; FIN: fasting insulin; INS_{AUC}: area under curve of insulin; ALD: aldosterone; MS: metabolic syndrome

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with the normal potassium group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ compared with the normal potassium group (BMI < 25); ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ compared with the normal potassium group (BMI ≥ 25)

不同病因对血糖、胰岛素代谢的影响 APA 患者中低血钾组胰岛素_{AUC}小于正常血钾组 ($P < 0.01$), 血糖_{AUC}高于正常血钾组 ($P < 0.05$); IHA 患者中低血钾组 FIN 水平低于正常血钾组 ($P < 0.05$); APA

组中低血钾亚组卧位醛固酮水平高于正常血钾亚组 ($P < 0.05$) 及 IHA 组中低血钾亚组 ($P < 0.01$); IHA、APA 组 MS 发病率分别为 57.3%、38.8%, 两组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 APA 和 IHA 患者血糖、胰岛素及卧位醛固酮的比较

Table 2 Laboratory data about plasma glucose, insulin and aldosterone between APA and IHA

Group	n	FPG (mmol/L)	GLU _{AUC} (mmol · L ⁻¹ · h ⁻¹)	FIN (μIU/L)	INS _{AUC} (μIU · L ⁻¹ · h ⁻¹)	ALD (pmol/L)	MS (%)
APA	103	5.25 ± 1.01	25.20 ± 7.99	6.10 (4.30 ~ 9.30)	110.70 (80.66 ~ 215.87)	562.8 (406.0 ~ 744.8)	38.8 (40/103)
Normal potassium group	50	5.19 ± 0.90	23.93 ± 7.09	6.90 (4.50 ~ 11.70)	133.23 (90.38 ~ 216.28)	498.4 (358.4 ~ 674.8)	14.6 (15/103)
Hypokalemia group	53	5.34 ± 1.14	26.74 ± 8.74*	5.80 (4.22 ~ 8.58)	93.20 (76.16 ~ 130.86)**	617.4 (466.2 ~ 843.6)*	24.2 (25/103)
IHA	75	5.30 ± 0.92	25.45 ± 7.62	8.20 (5.70 ~ 13.50)∇	186.02 (124.70 ~ 285.72)∇	413.0 (306.6 ~ 547.4)	57.3 (43/75)∇
Normal potassium group	51	5.26 ± 0.85	24.71 ± 7.88	8.80 (5.90 ~ 13.90)	203.18 (117.70 ~ 276.04)*	422.8 (331.8 ~ 558.6)	40.0 (30/75)
Hypokalemia group	24	5.41 ± 1.08	27.25 ± 6.78	7.55 (5.20 ~ 12.23)#	163.21 (113.03 ~ 215.28)▲	380.8 (292.6 ~ 485.8)▲	17.3 (13/75)

FPG: fasting plasma glucose; INS: insulin

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with the normal potassium group of APA; # $P < 0.05$ compared with the normal potassium group of IHA; ▲ $P < 0.01$ compared with the hypokalemia group of APA; ∇ $P < 0.05$ compared with APA group

糖耐量异常 低血钾组中 IGR 42 例, DM 16 例, 共 58 例, 所占比例为 75.3%; 正常血钾组 IGR 37 例, DM 12 例, 共 49 例, 所占比例为 48.5%, 2 组比较差异具有显著性 ($P < 0.01$)。

影响血钾的因素 相关分析显示尿钾/肌酐_{AUC} ($r = -0.380, P < 0.01$)、卧位醛固酮 ($r = -0.138, P < 0.01$)、胰岛素_{AUC} ($r = 0.125, P < 0.05$) 均与血钾_{AUC} 显著相关。以血钾_{AUC} 为应变量, 分别以尿钾/肌酐_{AUC}、胰岛素_{AUC}、血糖_{AUC} 与卧位醛固酮为自变量进行多因素线性回归分析, 结果显示尿钾/肌酐_{AUC} 和卧位醛固酮是影响血钾_{AUC} 最为显著的因素 ($R^2 = 0.201, P < 0.01$)。

讨 论

原醛症是较常见的内分泌高血压疾病之一, 亦是可治愈的一种继发性高血压, 其所导致的糖耐量受损受到基础及临床工作者的重视。糖尿病作为一种常见的代谢性疾病, 胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷是其主要的病理生理学机制^[10]。因此, 目前对于原醛症中糖耐量异常的研究主要是从对胰岛素敏感性降低和胰岛素分泌受损两方面进行^[3,11]。

本研究将 178 例原醛症患者根据是否有低血钾 (空腹血清钾小于 3.5 mmol/L) 分为低血钾组和正常血钾组, 其中低血钾组患者 77 例, 占总例数的 43.3%; 178 例患者中糖耐量异常者 107 例, 占 60.1%, 其中低血钾组的比例为 75.3%, 与国外文献^[1]报道一致。

本研究原醛症中 MS 的发病率为 46.6% (83/178), 高于国外研究中原发性高血压及正常人群中 MS 的发病率^[7], 考虑其原因可能与高醛固酮血症及低钾血症有关, 但有待于更大样本的临床观察及基础研究的证实。

正常生理情况下, 钾离子与糖代谢存在着相互作用: 胰腺 β 细胞 ATP 敏感的钾通道调节胰岛素的释放^[12]; 胰岛素可激活细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶, 促进细胞摄取钾。Rowe 等^[13] 给正常男性青年口服钾结合树脂 7~8 d, 诱发低血钾后, 通过口服葡萄糖耐量试验发现糖耐量下降, 与血浆胰岛素的下降呈相关性, 认为糖耐量下降与胰岛素分泌受损有关。

有研究表明 APA 患者在未手术前, 给予补钾治疗后口服糖耐量曲线中血糖及血浆胰岛素均恢复^[1,14], 行手术治疗纠正低血钾后糖耐量异常及血浆胰岛素

也恢复正常^[3,11]。Shimamoto 等^[15] 对 7 例 APA 患者进行研究显示, 醛固酮腺瘤切除术前及术后, 血钾与葡萄糖耐量试验中的胰岛素曲线下面积呈正相关, 提示低血钾可能引起胰岛素分泌下降。低血钾是原醛症的主要临床表现之一, 经肾脏排钾增多是其主要原因, 本研究血钾_{AUC} 与尿钾/肌酐_{AUC} 呈负相关亦证实上述观点。本研究低血钾组患者口服葡萄糖耐量试验中胰岛素分泌高峰延迟, 表现为与 2 型糖尿病相似的胰岛素分泌曲线, 其空腹胰岛素水平及胰岛素_{AUC} 均显著低于正常血钾组, 糖耐量异常的发生率明显高于正常血钾组, 表明在低血钾的状态下胰岛素分泌受损程度更为严重, 从而导致糖耐量异常的发生率增加。进一步相关分析显示胰岛素_{AUC} 与血钾_{AUC} 呈正相关, 提示在原醛症患者中, 低血钾可能是使胰岛素分泌受损的主要原因之一。对于其发生机制, 近年研究认为胰腺 K_{ATP} 通道由磺脲类受体及 Kir 两种蛋白质组成, Kir 为一内向整流 K 通道的成员, 受蛋白激酶磷酸化及 pH 等因素的影响^[11], 但血液或 β 细胞内钾离子浓度对此通道影响的分子机制仍需进一步研究。

有报道原醛症患者的心血管事件的发病率高于原发性高血压患者^[7], 而本研究原醛症患者中有 46.6% 合并 MS, 其中 IHA 亚组的患病率高于 APA 亚组, 其原因可能与原醛时醛固酮水平明显升高, 而高醛固酮血症可导致胰岛素抵抗相关。提示原醛症患者中 MS 的高患病率可能参与了心血管事件的发生, 从而导致 MS 在原醛症中的发病率较高。

综上, 原醛症中低血钾使胰岛素分泌受损, 是原醛症患者并发糖尿病的可能机制之一, 提示在临床工作中, 对于原醛患者应警惕糖耐量异常及 MS 的存在, 及时有效地纠正低血钾和糖代谢紊乱, 对糖耐量可能产生有益的影响。

参 考 文 献

- 1 Conn JW. The potassium and impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 1965, 273(10):1135-1143.
- 2 Conn JW, Knoph RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surgery*, 1964, 107(2):159-172.
- 3 Sindelka G, Widimsky J, Haas T, *et al*. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108(1):21-25.
- 4 Widimsky J Jr, Sindelka G, Haas T, *et al*. Impaired insulin

- action in primary hyperaldosteronism. *Physi Res*, 2000, 49(2):241-244.
- 5 Litchfield WR, Dluhy RG. Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin Nth Am*, 1995, 24(7):592-612.
- 6 Torpy DJ, Bornstein SR, Taylor W, *et al.* Leptin levels are suppressed in primary aldosteronism. *Horm Metab Res*, 1999, 31(9):533-536.
- 7 Milliez P, Girerd X, Plouin PF, *et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8):1243-1248.
- 8 中华医学会糖尿病学分会. 空腹血糖受损下限诊断切割点的建议. *中华医学杂志*, 2005, 85(28):1947-1950.
- 9 曾正陪. *协和内分泌和代谢学*. 北京: 科学出版社, 1999. 1184-1197.
- 10 Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 66 (Suppl 1): S37-S43.
- 11 Chol S. Short-term K^+ deprivation provokes insulin resistance of cellular K^+ uptake revealed with the K^+ clamp. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280(1):F95-F102.
- 12 Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, *et al.* ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1998, 274(Pt1):C25-3.
- 13 Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, *et al.* Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism*, 1980, 29(5):498-502.
- 14 Podolsky S, Melby JC. Improvement of growth hormone response to stimulation in primary aldosteronism with correction of potassium deficiency. *Metabolism*, 1976, 25:1027-1032.
- 15 Shimamoto K, Shiiki M, Ise T, *et al.* Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J Hum Hypertens*, 1994, 8(10):755-759.

(2006-04-28 收稿)