

利用 Botnia 钳夹技术评估新简易胰岛素抵抗指数在 2 型糖尿病患者中与胰岛素抵抗的相关性

付真真, 顾经宇, 郭雯, 朱晓慧, 高贝贝, 黄晓萍, 袁翠萍, 秦月华, 杨涛, 周红文*

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**通过 Botnia 钳夹试验验证简易胰岛素抵抗指数(TyG)在评估 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗中的临床应用价值。**方法:**共收集 43 例 2 型糖尿病受试者,检测空腹血脂谱及其他重要生化指标。所有受试者均行 Botnia 钳夹试验,并计算葡萄糖代谢率、TyG 指数以及 HOMA 指数、QUICK 指数、ISI 指数。比较各指数预测评估糖尿病患者胰岛素抵抗的能力。**结果:**Pearson 相关分析结果显示:TyG 指数与 Botnia 钳夹试验所得葡萄糖代谢率 ($r = -0.536, P < 0.001$)、HOMA1-IR 指数 ($r = 0.464, P < 0.01$)、HOMA2-IR 指数($r = 0.402, P < 0.01$)、QUICK 指数($r = -0.448, P < 0.01$)、ISI 指数($r = -0.464, P < 0.01$)均显著相关。以葡萄糖代谢率为标准,绘制 ROC 曲线,不同指数曲线下面积为 TyG(0.879) > HOMA1-IR(0.762) > HOMA2-IR(0.738)。TyG 指数诊断胰岛素抵抗的最佳值为 4.76,此值在 ROC 曲线中对应了最高的敏感性(96.4%)和特异性(66.7%)。**结论:**TyG 指数是较好的评估胰岛素抵抗的简易指数,在 2 型糖尿病患者中与 Botnia 钳夹试验所得的葡萄糖代谢率以及 HOMA 指数、QUICK 指数、ISI 指数有较好的相关性,较高的敏感度及特异度,且价格低廉临床容易获得,值得推广。

[关键词] Botnia 钳夹试验;TyG 指数;胰岛素敏感性指数

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)05-641-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20130515

Assessing the correlation of new simple index with insulin resistance in type 2 diabetes by Botnia clamp

Fu Zhenzhen, Gu Jingyu, Guo Wen, Zhu Xiaohui, Gao Beibei, Huang Xiaoping, Yuan Cuiping, Qin Yuehua, Yang Tao, Zhou Hongwen*

(Department of Endocrinology, the First Affiliated hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the sensitivity and specificity of a new insulin resistance index derived from triglycerides and blood glucose through the Botnia clamp and other simple index in clinical application. **Methods:**A total of 43 subjects were included in the present study. All the patients underwent Botnia clamp. Lipid profiles and other biochemical markers were measured from the fasting blood sample. Correlation coefficient between insulin resistance index and glucose metabolic rate (M value) were studied. **Results:**The Pearsons' linear correlation coefficient between TyG and M value ($r = -0.536, P < 0.001$), HOMA1-IR ($r = 0.464, P < 0.01$), HOMA2-IR ($r = 0.402, P < 0.01$), QUICK index($r = -0.448, P < 0.01$) and ISI index($r = -0.464, P < 0.01$) were statistically significant. The area under ROC curve are TyG(0.879) > HOMA1-IR(0.762) > HOMA2-IR(0.738). The best value of TyG index for the diagnosis of insulin resistance was 4.76, which showed the highest sensitivity (96.4%) and specificity (66.7%). **Conclusion:**The TyG index is a better index in evaluating the insulin sensitivity in type 2 diabetes. It is accessible and has higher sensitivity and specificity, suggesting that it could be widely used in epidemiological studies or some large-scale clinical trials.

[Key words] Botnia clamp test; TyG index; insulin resistance index

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(5): 641-645]

[基金项目] 国家自然科学基金(81170747);省卫生厅重点项目(H201106);省六大人才高峰项目(2008-18D);江苏省人民医院临床诊疗新技术新项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是机体对胰岛素的敏感性和反应性降低的状态,是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)心血管疾病、代谢综合征等多种疾病发生发展的重要病理生理基础^[1]。评估胰岛素抵抗的金标准是高胰岛素正葡萄糖钳夹试验。Botnia 钳夹技术将静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)和高胰岛素正葡萄糖钳夹术相结合,能同时测定第一时相(0~10 min)胰岛β细胞功能和胰岛素敏感性^[2]。然而各类钳夹试验均成本较高,操作复杂,不适于临床普及应用,因此临床也常常利用空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)等指标来评估IR程度。如Matthews等^[3]于1985年提出的HOMA稳态模型(HOMA1)评估法,及之后对传统HOMA1模型进行改进的新HOMA稳态模型(HOMA2);1993年李光伟^[4]又提出空腹胰岛素抵抗指数ISI指数;2000年Katz等^[5]提出QUICKI指数等,在糖尿病流行病的调查和临床工作中被广泛使用。尽管这些指数较钳夹试验简单易得,但是胰岛素的检测在发展中国家及经济落后的地区尚未普及,而血脂血糖的检测普及率较广。近来,Simental-Mendia等^[6]报道通过计算空腹甘油三酯(triglyceride, TG)和FPG所得的新简易TyG指数与稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)之间存在显著相关性,随后Guerrero-Romero等^[7]结合正糖钳夹试验进一步证实以TyG指数诊断IR的敏感度和特异度均较高。张翼飞等^[8]在我国在不同体质指数和糖耐量状态受试者中得出TyG指数与HOMA-IR和Bergman微小模型技术结合多样本静脉葡萄糖耐量试验(fasting sample intravenous glucose tolerance test, FSIGT)所得到的FSIGT-ISI指数显著相关。以往的研究主要关注TyG指数在正常糖耐量人群和糖调节受损人群中的研究,本研究主要通过Botnia钳夹试验进一步评估TyG指数在中国T2DM患者中的应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选自南京医科大学第一附属医院内分泌科就诊的43例T2DM患者,T2DM按1999年世界卫生组织(WHO)的诊断标准:FPG \geq 7.0 mmol/L和(或)餐后2 h血糖(2 h PG) \geq 11.1 mmol/L。其中正常体重T2DM患者17例,肥胖合并T2DM患者26例(BMI \geq 28)。所有受试者均除外心、肝、肾脏及甲状腺疾病。

1.2 方法

1.2.1 基本资料的收集

所有患者均经详细病史询问,体格检查,空腹(禁食12~14 h)采血行生化指标检测:①FPG、FINS检测、糖化血红蛋白(HbA1c);②肝肾功能:丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、γ-谷氨酰转氨酶(γ-glutamyl transpeptidase, γ-GGT)、血肌酐、尿素氮;③血脂:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.2.2 Botnia 钳夹试验

受试者检查前空腹(禁食10~12 h),测量身高、体重,排空小便后清醒静卧于检查床30 min后开始试验。分别于受试者双侧前臂行静脉穿刺,利用三通管组成2条静脉通道:一侧用于输注胰岛素及20%葡萄糖液,另一侧用于试验中采血(将此侧前臂置于60℃恒温仪中,以保证静脉血动脉化),不采血时缓慢静滴生理盐水,采血前临时关闭输液器。

IVGTT阶段:于试验开始前采血留空腹血样,然后3 min内快速推注总量为0.3 g/kg的50%葡萄糖。以推注完毕时刻开始计时,分别于0、2、4、6、8、10、20、30 min抽取血样,检测血糖和胰岛素值。

正糖钳夹阶段(60~180 min):60~180 min之内以2 mU/(kg·min)的速度输入正规人胰岛素(美国礼来公司),在此期间每5 min测定动脉化静脉血浆葡萄糖浓度,通过调整20%葡萄糖液的输注速度使得血糖值稳定在5.0 mmol/L左右,150~180 min为稳态阶段,于60、90、120、150、180 min采血测定血清胰岛素及C肽。试验结束后收集试验期间的尿样本,测定尿糖,以校正机体的葡萄糖利用率。

整个Botnia钳夹试验过程中受试者保持清醒状态。血浆葡萄糖浓度采用葡萄糖氧化酶法测定(Biosen 5030快速血糖仪,德国Necar公司),血清胰岛素采用放射免疫法测定的免疫反应性胰岛素(北方生物公司)。

1.2.3 Botnia 钳夹评价指标计算方法

Botnia钳夹试验过程中,IVGTT中第一时相胰岛素分泌能力(AIR)利用0~10 min胰岛素分泌总量(梯形法计算)评估, $AIR=I_0+(I_2+I_4+I_6+I_8)\times 2+I_{10}$ 。胰岛素敏感性以稳态阶段(150~180 min)的葡萄糖利用率(M)表示。 $M=\text{葡萄糖输注速率(GIR)}-\text{葡萄糖空间校正值}$ 。敏感指数(M/I)=葡萄糖利用率/稳

态期平均胰岛素浓度。

1.2.4 各种胰岛素抵抗简易指数计算方法

HOMA 稳态模型:HOMA1-IR 指数 = FPG × FINS/22.5, 其中 FINS 单位为 mU/L, FPG 单位为 mmol/L。

HOMA2 借助 www.ocdem.ox.ac.uk 下载计算器计算 HOMA2-IR 指数, 其中 FINS 单位为 pmol/L, FPG 单位为 mmol/L。

TyG 指数 = (lnFTG × lnFPG)/2, 其中 FTG、FPG 单位均为 mg/dl。

QUICKI 指数 = 1/(logFPG + logFINS), 其中 FINS 单位为 pmol/L, FPG 单位为 mmol/L。

李光伟 ISI 指数 = ln(1/FPG × FINS), 其中 FINS 单位为 mU/L, FPG 单位为 mmol/L。

1.3 统计学方法

运用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 所有计数资料以阳性例数、构成比表示, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。连续变量 TG、FINS、HOMA1-IR 和 HOMA2-IR 指数、TyG 指数、QUICKI 指数、ISI 指数在进行对数转换接近正态分布后进行统计分析。组间比较运用 t 检验法; 两变量相关分析运用 Pearson 相关检验。以葡萄糖代谢率 (M) 为参照, 通过运用受试者工作曲线 (receiver operating curve, ROC) 并计算曲线下面积

(area under curve, AUC) 来评价 TyG 指数用于评估受试人群 IR 的敏感性和特异性, 通过 Medcalc 软件对 ROC 曲线下面积的差异进行统计学检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床资料分析

43 例研究对象中包括 12 例女性和 31 例男性, 肥胖 T2DM 组舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、FBG、FINS、TG、LDL-C、HbA1c 均高于正常体重的 T2DM 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表 1)。肥胖 T2DM 组稳态期 GIR、M、M/I、QUICK 指数、ISI 指数均明显小于正常体重的 T2DM 组 ($P < 0.05$), 而 HOMA1-IR、HOMA2-IR、TyG 指数均大于正常体重 T2DM 组 ($P < 0.05$)。所有受试者 Botnia 钳夹试验过程中正糖钳夹阶段稳态期的平均葡萄糖输注率为 $(4.57 \pm 2.11) \text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 平均胰岛素浓度为 $(218.59 \pm 69.36) \text{mIU/L}$ 。

2.2 指数之间相关性分析及比较

TyG、HOMA1-IR、HOMA2-IR、QUICKI、ISI 指数均与葡萄糖代谢率 (M) 高度相关, HOMA2-IR 指数与 M 值的相关性最好; TyG 指数与 M 值、M/I、QUICKI 指数、ISI 指数呈负相关 ($P < 0.01$, 表 2), 与 HOMA1-IR、HOMA2-IR 指数呈正相关 ($P < 0.01$);

表 1 正常体重和肥胖糖尿病患者临床特征比较

Table 1 Clinical characteristics of the diabetic individuals with or without overweight

指标	正常体重 T2DM 组	肥胖 T2DM 组
年龄 (岁) ^a	57.17 ± 14.95	40.92 ± 7.89*
BMI ^a	23.71 ± 3.44	33.64 ± 7.20**
SBP(mmHg) ^a	137.44 ± 22.52	137.73 ± 16.66
DBP(mmHg) ^a	80.17 ± 13.76	90.77 ± 11.78*
HbA1c(%) ^a	7.66 ± 2.02	8.34 ± 1.70**
FBG(mmol/L) ^a	6.50 ± 1.64	7.25 ± 1.71*
FINS(pmol/L) ^b	45.62(23.47, 72.78)	88.45(51.54, 159.32)**
TG(mmol/L) ^b	1.35(1.00, 1.52)	2.38(1.37, 3.55)**
HDL-C(mmol/L) ^a	1.13 ± 0.21	1.03 ± 0.25
LDL-C(mmol/L) ^a	2.80 ± 0.91	3.02 ± 0.89*
GIR[g/(kg·min)] ^a	5.87 ± 2.42	3.71 ± 1.35**
M[g/(kg·min)] ^b	6.08(4.04, 7.18)	3.87(2.89, 4.52)**
M/I ^b	0.35(0.24, 0.43)	0.18(0.01, 0.21)**
TyG 指数 ^a	4.77 ± 0.23	5.10 ± 0.40*
HOMA1-IR 指数 ^b	11.01(7.57, 23.64)	25.69(12.64, 52.86)**
HOMA2-IR 指数 ^b	0.96(0.53, 2.05)	1.79(0.98, 3.10)**
QUICKI 指数 ^b	0.36(0.32, 0.38)	0.32(0.25, 0.35)*
ISI 指数 ^b	0.03(0.01, 0.04)	0.01(0.01, 0.02)*

a: 数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示; b: 数值用 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示。与正常体重 T2DM 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

TyG 指数与 M 值及 M/I 的相关性均略高于 HOMA1-IR、HOMA2-IR、ISI 指数和 QUICKI 指数,在

调整 BMI 与 FBG 后, TyG 指数与 M 值仍显著相关, 偏相关系数 $r = -0.276$ ($P = 0.026$)。

表 2 各指数间 Pearson 相关系数

Table 2 The comparison of Pearson's correlation coefficient between different index

指标	r 值				
	TyG	Ln(HOMA1-IR)	Ln(HOMA2-IR)	Ln(QUICK)	ISI
Ln(M)	-0.536**	-0.544**	-0.583**	0.523**	0.544**
Ln(M/I)	-0.497**	-0.735**	-0.735**	0.725**	0.735**
TyG	1.000	0.464*	0.402*	-0.448*	-0.464*

r 值 < 0 为负相关, r 值 > 0 为正相关; * $P < 0.01$, ** $P < 0.01$ 。

2.3 TyG、HOMA1-IR 和 HOMA2-IR 指数预测胰岛素抵抗的能力

以葡萄糖代谢率(M)为标准评估总人群的 IR 程度,按 2012 年 Tam 等^[9]推荐的 $M=4.9 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 为切割点定义 IR,绘制 ROC 曲线(图 1),比较不同指数诊断 IR 的能力(表 3、4)。结果显示:①TyG、HOMA1-IR、HOMA2-IR 指数对 IR 均有诊断意义(P 均 < 0.05);②ROC 曲线下面积 $\text{TyG} > \text{HOMA1-IR} > \text{HOMA2-IR}$,提示 TyG 指数诊断 IR 的能力稍高于 HOMA1-IR 指数和 HOMA2-IR 指数;③3 种指数评估 IR 时其 AUC 之间的差别无统计学意义(P 均 > 0.05);④TyG 指数诊断 IR 的最佳值为 4.76,此值在 ROC 曲线中对应了最高的敏感性(96.4%)和特异性(66.7%)。

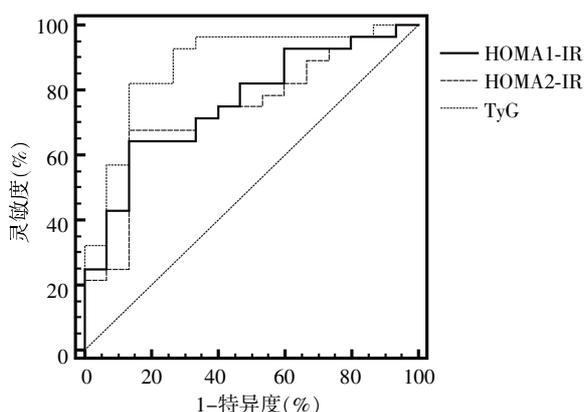


图 1 TyG、HOMA1-IR 和 HOMA2-IR 指数预测胰岛素抵抗的 ROC 曲线图

Figure 1 The ROC curve of TyG, HOMA1-IR and HOMA2-IR index for the identification of insulin resistance

表 3 TyG、HOMA1-IR 和 HOMA2-IR 指数预测胰岛素抵抗 ROC 曲线下面积

Table 3 Areas under the curves in the ROC analysis of different index for identifying insulin resistance

检测方法	AUC	S.E	95% CI	P 值
HOMA1-IR	0.762	0.0752	0.608~0.878	< 0.001
HOMA2-IR	0.738	0.0805	0.582~0.860	0.003
TyG	0.879	0.0589	0.743~0.958	< 0.001

3 讨论

高胰岛素正葡萄糖钳夹试验是国内外公认的可以定量测定胰岛素敏感性的“金标准”,本研究采用 Botnia 钳夹试验是将 IVGTT 与正糖钳夹试验相结合,可同时评估第一时相胰岛功能及 IR 程度。研究表明无论是糖尿病患者还是严重 IR 患者,当血浆胰岛素达到 200 mIU/L 以上,肝糖输出几乎完全被抑制。Botnia 钳夹试验正糖阶段稳态期平均胰岛素浓度(218.59 ± 69.36) mIU/L,抑制了肝糖输出,试验结果可以准确评估患者 IR 的程度。研究结果显示 TyG 指数与 M 值显著相关 ($r = -0.536, P < 0.01$),相关性略高于 HOMA1-IR、HOMA2-IR、ISI 及 QUICKI 指数。此外 TyG 指数与 HOMA1-IR、HOMA2-IR、QUICKI、ISI 指数亦显著相关。

正糖钳夹试验虽是评估 IR 的金标准,但因不同实验室胰岛素输注率不等^[10-11],在糖耐量正常人群中由钳夹所得 M 值为 4.7~8.7 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ^[12],本研究按 Tam 等^[9]研究得诊断 IR 的临界 M 值 4.9 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 为切割点定义 IR,得到 TyG 指数

表 4 不同指数采用 ROC 法诊断胰岛素抵抗的比较

Table 4 Comparison of the index used in determination of insulin resistance with ROC analysis

检测方法	S.E	95% CI	Z 值	P 值
HOMA1-IR vs. TyG	0.092	-0.064 ~ 0.297	1.266	0.205
HOMA2-IR vs. TyG	0.099	-0.055 ~ 0.336	1.411	0.158
HOMA1-IR vs. HOMA2-IR	0.021	-0.055 ~ 0.336	1.132	0.258

诊断 IR 的最佳值为 4.76,此值在 ROC 曲线中对应了最高的敏感性(96.4%)和特异性(66.7%)。此结果与 Guerreo-Romero 等^[7]研究结果一致。

T2DM 患者典型的脂代谢异常特点为高 TG,低 HDL,小而密 LDL 比例升高。糖尿病患者脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase,LPL)的活性降低是 TG 增高的主要原因。LPL 除了受基因表达的影响外还与胰岛素作用相关。T2DM 患者存在 IR 或胰岛素分泌减少,LPL 活性降低,TG 升高^[13]。研究证实肥胖患者存在更严重的 IR 和以高 TG 为特点的异常血脂谱^[6]。HOMA-IR、QUICKI、ISI 指数均源于基础状态下血清胰岛素和葡萄糖水平,主要反映肝肾组织胰岛素敏感性,而高胰岛素正葡萄糖钳夹试验人为造成高胰岛素血症,抑制肝糖输出后,外源性输注的葡萄糖主要反映外周肌肉脂肪组织的胰岛素敏感性。TyG 指数与钳夹试验 M 值的相关性大于 HOAM-IR 指数,更接近钳夹试验的结果,可能与 TyG 指数既反映了肝肾组织的胰岛素敏感性又反映了外周肌肉组织的敏感性有关。

本研究主要考察了 TyG 指数在 T2DM 患者中的应用,结果证明 TyG 指数能较好评估 IR,在 T2DM 患者中与钳夹试验有较好的相关性、较高的敏感度及特异度,且价格低廉,临床容易获得,值得用于临床并推广至大型临床研究及流行病学调查研究。

[参考文献]

- [1] Muniyappa R, Lee S, Chen H, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(1): E15-E26
- [2] Tripathy D, Wessman Y, Gullstrom M, et al. Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1395-1401
- [3] 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[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419
- [4] 李光伟,潘孝红,Step L,等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. *中华内科杂志*, 1993, 33(10): 656-660
 - [5] Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(7): 2402-2410
 - [6] Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6(4): 299-304
 - [7] Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, Gonzalez-Ortiz M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic hyperinsulinemic clamp[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3347-3351
 - [8] 张翼飞,顾卫琼,晏群,等. 由血清甘油三酯和血糖所得简易指数用于评估胰岛素抵抗的临床研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5): 392-396
 - [9] Tam CS, Xie W, Johnson WD, et al. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7): 1605-1610
 - [10] Plaisance EP, Greenway FL, Boudreau A, et al. Dietary methionine restriction increases fat oxidation in obese adults with metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): E836-E840
 - [11] Cefalu WT, Rood J, Pinsonat P, et al. Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2010, 59(5): 755-762
 - [12] Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo* [J]. *Endocr Rev*, 1985, 6(1): 45-86
 - [13] Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(16): 1060-1068

[收稿日期] 2012-12-19