

代谢综合征及高危人群空腹血糖与胰岛功能的关系

付 麒¹,王知笑¹,唐 伟¹,杨 涛¹,胡 勇^{2*}

(¹南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029;²南京理工大学医院,江苏 南京 210094)

[摘要] 目的:分析不同空腹血糖水平胰岛功能特点及变化趋势。方法:选取南京理工大学社区及江苏高邮地区非确诊糖尿病人群 1 068 例,标准化问卷、人体测量及生化分析分别获取病史资料、体格特征和生化数据,口服 75 g 葡萄糖耐量(OGTT)及胰岛素释放试验 0、30、120 min 分别采血测定血糖、胰岛素水平。Matsuda ISI 指数评价胰岛素敏感性,0~30 min 和 0~120 min 胰岛素曲线下面积(AUCINS30 和 AUCINS120)及其与血糖曲线下面积之比(胰岛素释放指数,INSR30 和 INSR120)评估 β 细胞胰岛素分泌能力,INSR30 和 INSR120 与 MatsudaISI 的乘积作为处置指数(DI30 和 DI120),反应 β 细胞相对于胰岛素抵抗的代偿能力。结果:与空腹血糖 < 4.6 mmol/L 相比,在空腹血糖处于 4.6~5.6 mmol/L 时,INSR30 和 INSR120 已出现显著下降,在空腹血糖 \geq 7.0 mmol/L 时 AUCINS30 和 AUCINS120 出现显著下降。胰岛素敏感性指标 Matsuda ISI 随着空腹血糖升高逐渐减低,胰岛素抵抗指数 HOMAIR 随着空腹血糖升高逐渐增大,处置指数 DI30 和 DI120 随着空腹血糖升高稳步减低。体质指数(BMI)分组后,在各种血糖水平,肥胖者胰岛素曲线下面积和释放指数均高于非肥胖者,胰岛素敏感性则低于非肥胖者,处置指数在两者间无差别。结论:在空腹血糖正常高界时胰岛功能已经出现减低,尽管其胰岛素释放量尚可维持在一定水平,但 β 细胞相对于胰岛素抵抗水平的代偿能力已经出现降低。

[关键词] 空腹血糖;胰岛功能;糖尿病

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)09-1237-06

doi:10.7655/NYDXBNS20130912

The relationship between fasting plasma glucose and β -cell function of population with metabolic disorders

Fu Qi¹, Wang Zhixiao¹, Tang Wei¹, Yang Tao¹, Hu Yong^{2*}

(¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Hospital of Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between β -cell function and fasting plasma glucose. **Methods:** History taking, physical examination, laboratory tests, 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin secretion test were performed on 1 068 subjects without confirmed diabetes from Gaoyou district and Nanjing University of Science and Technology community of Jiangsu Province. Venous blood samples were collected at 0, 30 and 120 min of OGTT to measure plasma glucose and serum insulin. MatsudaISI and HOMAIR were used to determine insulin sensitivity. The area under curve (AUC) of insulin during 0 to 30 min and 0 to 120 min (AUCINS30 and AUCINS120), together with the ratio of AUC of insulin to the AUC of glucose (i.e. insulin release indices, including INSR30 and INSR120) were calculated as surrogate indices of β -cell insulin secretion function. To evaluate the compensatory response of β -cell to insulin resistance, we used the products of insulin release indices multiplied by Matsuda ISI as disposition indices (DI30 and DI120). **Results:** When fasting plasma glucose (FPG) level was in the range of 4.6~5.6 mmol/L, INSR30 and INSR120 decreased significantly. AUCINS30 and AUCINS120 decreased significantly when FPG \geq 7.0 mmol/L. Matsuda ISI always attenuated along with FPG increased, while HOMAIR was enhanced. Interestingly, DI30 and DI120 decreased steadily even at the normal glucose. After grouped by BMI, AUCINS30, AUCINS120, INSR30 and INSR120 of obese subjects were larger than non-obese, but the insulin sensitivity was less than non-obese. There was no difference between obese and non-obese subjects on DI30 and DI120. **Conclusion:** β -cell function was already impaired when the FPG was in high normal range, although the sum of insulin secre-

[基金项目] 江苏省科技支撑计划(社会发展)重点项目(BE2009687);江苏省科技支撑计划(社会发展)重大项目(BE2009613)
*通信作者(Corresponding author), E-mail: huyong3445@163.com

tion is not reduced, the compensatory response of β -cell to insulin resistance has already decreased.

[Key words] fasting plasma glucose; β -cell function; type 2 diabetes

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(9): 1237-1242]

空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)或糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)是介于正常血糖和糖尿病的中间状态,也被称作糖尿病前期,这一时期可以持续数年,大约三分之一的人最终发展为显性糖尿病^[1]。目前美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)和WHO糖耐量异常的诊断标准均是基于糖尿病微血管病变(视网膜病变)的发生率的增高情况而人为切定的^[2-3]。这一标准并没有考虑到随着血糖升高胰岛功能的变化,而胰岛功能受损恰是糖尿病发生发展的关键环节。空腹血糖是在临床医疗活动中应用最广泛的血糖检测项目,因此本研究通过大样本的人群调查,分析不同空腹血糖水平胰岛功能特点及变化趋势。

1 对象和方法

1.1 对象

研究人群来自南京理工大学社区人群和江苏高邮地区抽样调查人群,其入选标准为符合1条或1条以上国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)代谢综合征诊断标准。排除严重肝肾疾病及入选前已经确诊的糖尿病患者。共1 068例纳入最终统计分析,其中男598例,女470例。年龄18~75岁,平均(55.78 ± 10.63)岁。

1.2 方法

1.2.1 病史资料及体格检查

使用标准化问卷,调查受检者的吸烟、饮酒等生活习惯及高血压、糖尿病等疾病史。统一的标准测量身高、体重、腰围、臀围、血压等。身高、腰围、臀围精确至0.1 cm,体重精确至0.1 kg。测量血压时被测量者在测量前至少30 min禁止吸烟、饮酒、饮用含有咖啡因的饮料或剧烈运动,坐位休息10 min后用水银血压计测量右上肢血压3次,每次测量间隔2 min,取3次血压平均值。

1.2.2 生化检测

隔夜空腹8 h以上采集静脉血,全自动生化分析仪检测血清尿酸(SUA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)。高压液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.3 口服葡萄糖耐量(OGTT)及胰岛素释放试验

隔夜空腹8 h,采集空腹静脉血,口服75 g葡萄糖(含一分子水葡萄糖粉82.5 g)后30、120 min采集静脉血。葡萄糖氧化酶法测定空腹及服糖后30、120 min血糖(G0、G30、G120)。免疫发光法检测空腹及服糖后30、120 min胰岛素(I0、I30、I120)。

1.2.4 评价胰岛素敏感性及胰岛素抵抗指标

胰岛素敏感性指标(matsuda insulin sensitivity index, Matsuda ISI) = $10\,000/\sqrt{(G0 \times I0) \times (\bar{G} \times \bar{I})}$, 其中 \bar{G} 和 \bar{I} 分别是OGTT血糖和胰岛素水平的平均值。式中胰岛素单位为mIU/L,血糖单位为mg/dl^[4]。

胰岛素抵抗指标(homeostasis model assessment, HOMA-IR) = $I0 \times G0/22.5$ 。式中胰岛素单位为mIU/L,血糖单位为mmol/L^[5]。

1.2.5 评价胰岛功能方法

胰岛素曲线下面积(area under curve of insulin, AUCINS):OGTT 0~30 min胰岛素曲线下面积AUCINS30,反应早时相胰岛素分泌量;0~120 min胰岛素曲线下面积AUCINS120,反应总胰岛素分泌量。式中胰岛素单位为mIU/L,血糖单位为mmol/L^[6]。

胰岛素释放指数(insulin release, INSR):OGTT 0~30 min胰岛素曲线下面积与血糖曲线下面积之比(INSR30),作为早时相胰岛素释放指数;0~120 min胰岛素曲线下面积与血糖曲线下面积之比(INSR120),作为总胰岛素释放指数^[6]。式中胰岛素单位为mIU/L,血糖单位为mmol/L。

处置指数(disposition index, DI):OGTT 0~30 min处置指数DI30 = INSR30 × Matsuda ISI,即早时相机体对葡萄糖处置指数;120 min组处置指数DI120 = INSR120 × Matsuda ISI,即总体处置指数^[7]。

1.3 统计学方法

运用EpiData3.0数据录入,SPSS13.0统计分析。 T 检验或卡方检验比较两组间差别。单因素方差分析比较多组间差别,SNK法用于组间两两比较。Pearson相关分析胰岛功能与空腹血糖的相关性。线性趋势检验分析分析各血糖组胰岛功能、胰岛素敏感性随血糖水平变化趋势。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 人群特征

根据 WHO1999 标准,按空腹血糖水平将人群分为正常空腹血糖组 (normal fasting plasma glu-

cose, NFG), 空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 和新发糖尿病组 (newly diagnosed diabetes, NDM)。各组人群的基本临床特征见表 1。IFG 和 NDM 人群的 SBP、DBP、TG、TC、LDL 均高于 NFG 人群。

表 1 不同空腹血糖组临床特征

	NFG(n=904)	IFG(n=147)	NDM(n=17)	P 值*
年龄(岁)	54.76 ± 11.10	55.59 ± 10.96	53.38 ± 9.16	0.226
BMI(kg/m ²)	24.54 ± 3.28	25.46 ± 3.13 ^a	25.37 ± 3.09	0.041
WHR	0.82 ± 0.05	0.87 ± 0.06 ^a	0.88 ± 0.03 ^a	0.045
SBP(mmHg)	135.78 ± 20.93	139.79 ± 21.71 ^a	143.41 ± 23.27 ^{a,b}	0.006
DBP(mmHg)	85.71 ± 9.76	86.16 ± 10.74 ^a	90.39 ± 11.01 ^{a,b}	0.011
Cr(μmol/L)	67.92 ± 13.02	67.48 ± 14.00	64.28 ± 12.84	0.596
SUA(μmol/L)	311.58 ± 88.90	321.38 ± 86.96	314.91 ± 121.96	0.272
TG(mmol/L)	1.75 ± 1.66	2.04 ± 1.91 ^a	2.96 ± 2.43 ^{a,b}	0.000
TC(mmol/L)	5.05 ± 1.05	5.37 ± 0.98 ^a	5.44 ± 1.08 ^a	0.024
HDL(mmol/L)	1.31 ± 0.27	1.25 ± 0.31	1.13 ± 0.19 ^a	0.017
LDL(mmol/L)	3.00 ± 0.72	3.19 ± 0.71 ^a	3.28 ± 0.73 ^a	0.009
ALT(IU/L)	19.97 ± 11.28	21.54 ± 11.16	24.07 ± 21.49	0.088
G0(mmol/L)	5.51 ± 0.51	6.30 ± 0.26 ^a	7.86 ± 0.83 ^{a,b}	0.001
G120(mmol/L)	7.57 ± 1.79	8.73 ± 2.60 ^a	13.19 ± 3.25 ^{a,b}	0.001
HbA1c(%)	5.89 ± 0.48	6.14 ± 0.52 ^a	7.02 ± 1.00 ^{a,b}	0.000
男性比例(%)	50.99	50.34	47.05	0.941
糖尿病家族史(%)	8.39	8.84	11.76	0.876

* : ANOVA 分析或卡方检验。与 NGT 组相比, ^aP < 0.05; 与 IFG 相比, ^bP < 0.05。

2.2 胰岛功能与空腹血糖相关分析

相关分析显示空腹血糖与胰岛素曲线下面积 (AUCINS30 和 AUCINS120)、胰岛素释放指数 (IN-SR30 和 INSR120) 及处置指数 (DI30 和 DI120) 显著负相关。胰岛素敏感性指标 Matsuda ISI 与空腹血糖负相关, 而胰岛素抵抗指标 HOMA-IR 与空腹血糖正相关(表 2)。

2.3 胰岛功能与空腹血糖各水平关系

与空腹血糖 < 4.6 mmol/L 相比, 胰岛素曲线

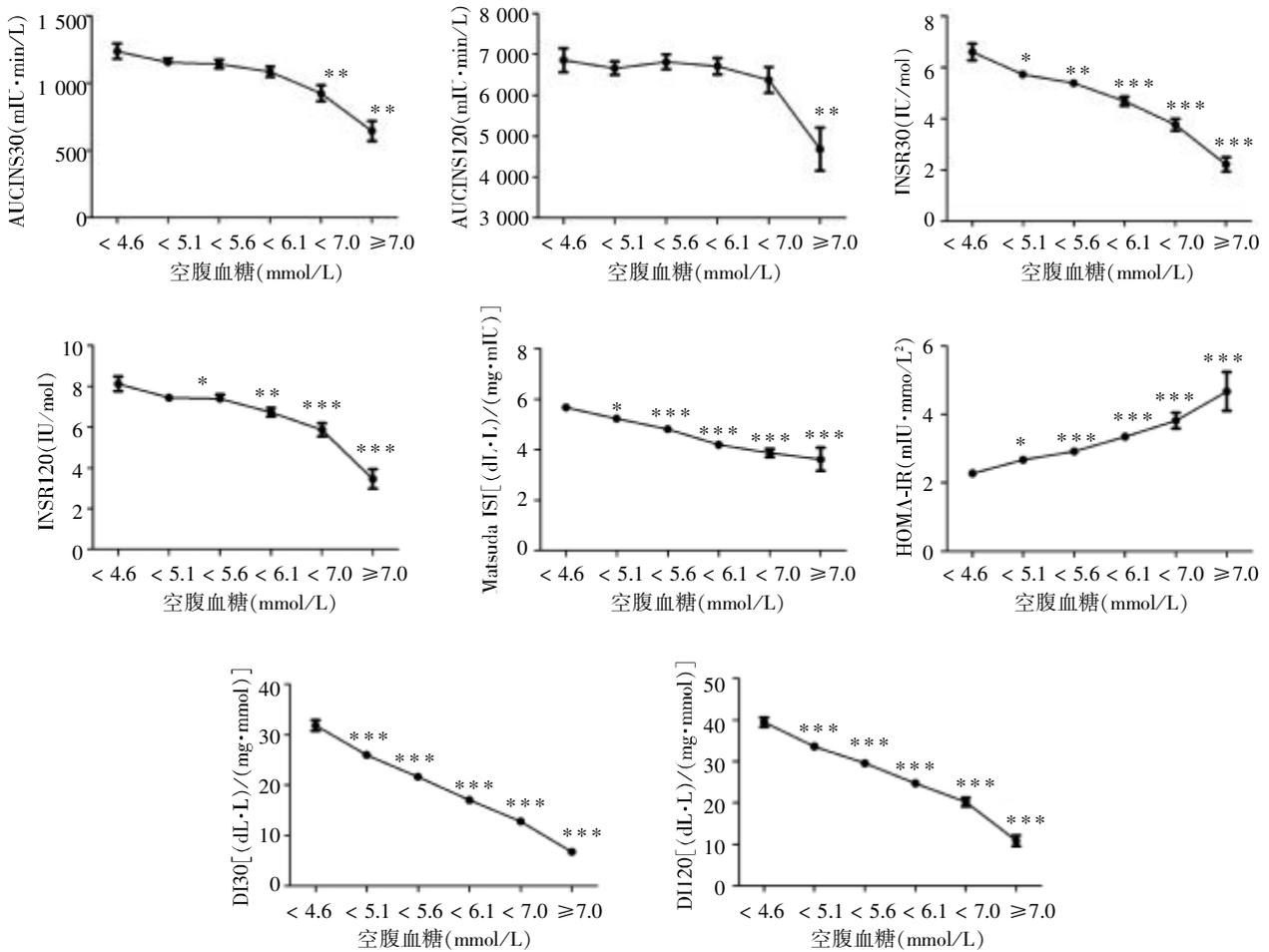
下面积 AUCINS30 和 AUCINS120 在空腹血糖 < 6.1 mmol/L 时无显著改变, 在空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 之后下降明显 (图 1)。胰岛素释放指数 INSR30 和 INSR120 随着空腹血糖升高逐步下降 (线性趋势检验, P 值分别为 0.038, 0.046), 与空腹血糖 < 4.6 mmol/L 相比, 在空腹血糖介于 5.1~5.6 mmol/L 时已经有显著下降。处置指数 DI30 和 DI120 随着空腹血糖升高稳步下降 (线性趋势检验, P 值分别为 0.007, 0.019)。胰岛素敏感性 Matsuda ISI 随着血糖升高逐渐减低 (线性趋势检验, P 值 = 0.011), 胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 随着血糖升高逐渐增高 (线性趋势检验, P 值 = 0.025)。BMI 分组后 (图 2), 在各种空腹血糖水平, 肥胖者胰岛素曲线下面积和释放指数均高于非肥胖者, 胰岛素敏感性则低于非肥胖者。处置指数在肥胖与非肥胖组间无显著差别。

表 2 空腹血糖与胰岛功能和胰岛素敏感性指标的相关性

	r 值	P 值
AUCINS30	-0.121	0.001
AUCINS120	-0.182	0.000
INSR30	-0.243	0.000
INSR120	-0.187	0.001
DI30	-0.504	0.000
DI120	-0.499	0.000
Matsuda ISI	-0.271	0.000
HOMA-IR	0.268	0.000

3 讨 论

本研究在包含各种糖耐量状态的大样本人群中, 用 OGTT 胰岛素释放试验作为评估胰岛功能的



与空腹血糖<4.6 mmol/L 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图1 胰岛功能和胰岛素敏感性与空腹血糖的关系

Figure 1 The relationship of fasting plasma glucose with β -cell function and insulin sensitivity

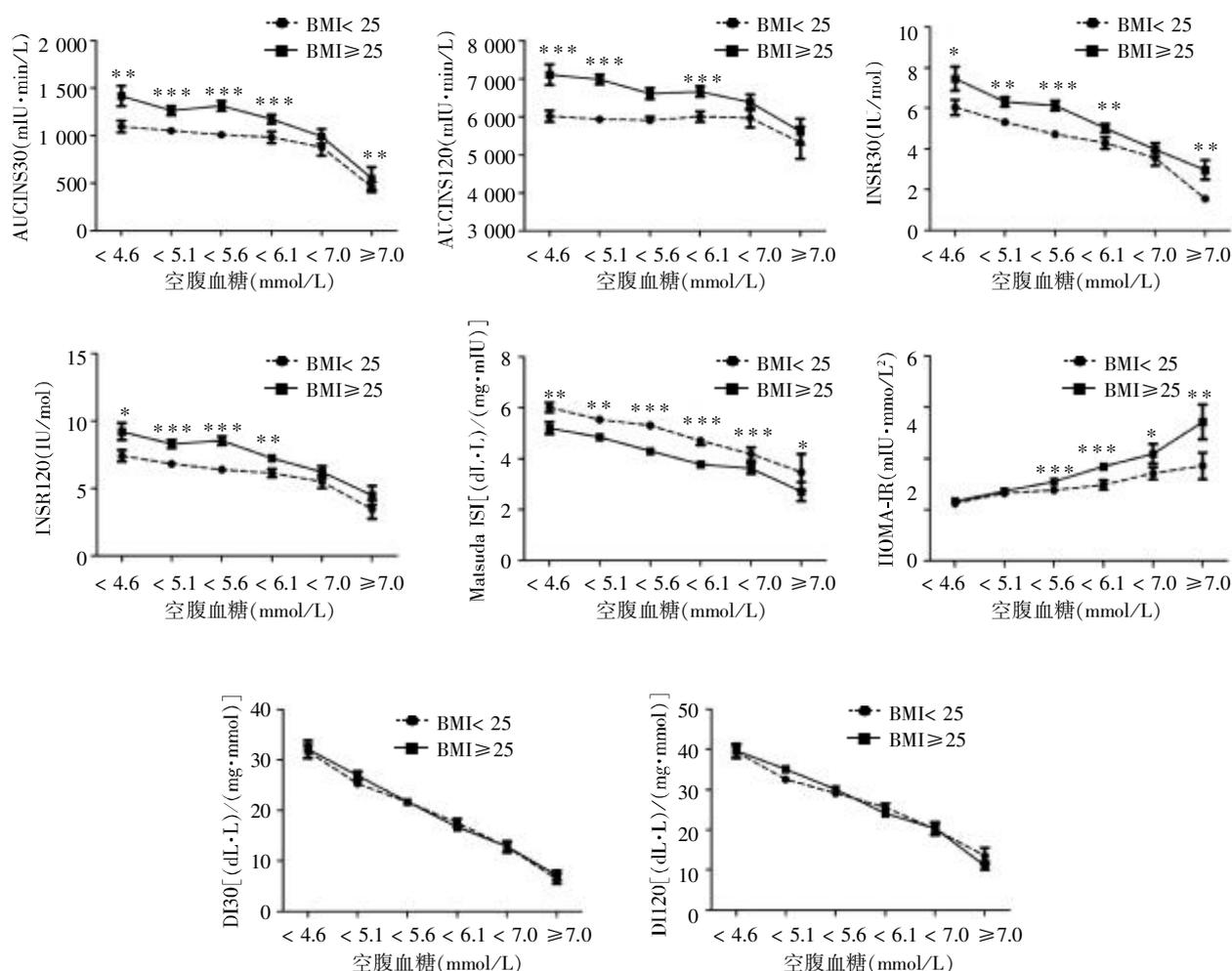
方法,评估了不同血糖水平时胰岛功能的特点。不纠正血糖水平和胰岛素抵抗的影响,只关注胰岛素分泌量,在 NFG 阶段,早时相胰岛素分泌量没有明显改变,在发生 IFG 之后早时相胰岛素分泌量显著下降,而总胰岛素分泌量在空腹血糖达到糖尿病诊断标准之后才表现出量的下降。

胰岛素与血糖曲线下面积之比,即胰岛素释放指数,作为纠正血糖因素后胰岛功能指标。早时相和总胰岛素释放指数在空腹血糖界于正常高界时(即<5.6 mmol/L 而 ≥ 4.6 mmol/L)便出现显著下降。

用处置指数作为纠正胰岛素抵抗后的胰岛功能指标,早时相和总处置指数均随着空腹血糖升高逐渐减低。同样在空腹血糖处于正常高界时(即<5.6 mmol/L 而 ≥ 4.6 mmol/L),处置指数已经表现出显著下降的趋势。

胰岛素抵抗和胰岛功能衰竭是 T2DM 发病过程

中的两个重要病理过程。有研究证实在糖尿病的高危人群中,在血糖处于正常高界时已经存在胰岛素抵抗。本研究进一步验证这一点,在空腹血糖 4.6~5.6 mmol/L 阶段 Matsuda ISI 指数已经有显著下降趋势,胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 表现出升高趋势。以往的观点常认为在这一阶段,由于胰岛 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌,血糖水平并不出现显著的增高,胰岛功能没有明显的破坏。但是本研究揭示即使在血糖完全正常阶段, β 细胞对胰岛素抵抗的代偿性分泌能力可能已经受损,处置指数已经开始下降。与空腹血糖<4.6 mmol/L 相比,空腹血糖在5.6~6.1 mmol/L 范围时,DI120 下降 37.3%。肥胖是胰岛素抵抗的重要因素,肥胖患者往往存在严重胰岛素抵抗、高胰岛素血症,非肥胖者胰岛素敏感性比肥胖者高,因此胰岛素抵抗往往被视为肥胖患者发生糖尿病的主要原因。但是本研究发现 β 细胞相对于胰岛素抵



两组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 2 BMI 分组后胰岛功能和胰岛素敏感性与空腹血糖的关系

Figure 2 The relationship of fasting plasma glucose with β -cell function and insulin sensitivity after grouping by BMI

抗的代偿性分泌能力的下降在肥胖患者与非肥胖者之间几乎没有差别,这提示胰岛功能的破坏在不同体重人群的 T2DM 发病过程中均起到决定性的作用。

本研究证实即使在空腹血糖处在正常高界时,胰岛功能已表现出随着血糖升高而下降的趋势。其中的原因值得进一步研究,年龄和遗传因素可能是早期影响胰岛功能的重要因素。大量的流行病学研究证实,年龄的增长伴随着胰岛功能的衰退^[8-10]。对 T2DM 一级亲属的研究表明,即使在血糖正常阶段,有糖尿病家族史人群的胰岛功能比无家族史人群已经表现出差距^[11-14]。本研究结果也提示有糖尿病家族史者胰岛功能较差。这些都表明糖尿病发病,尤其是胰岛功能的衰退,遗传因素也许是一个重要的启动因素。对糖尿病患者的基因检测发现许多和胰岛功能相关的基因,其中最受关注的是转录因子 7

类似物 2 (transcription factor 7-like2, TCF7L2)。TCF7L2 基因编码一种与 Wnt 信号通路相关的转录因子, Wnt 信号通路在 β 细胞增殖和胰岛素分泌的调控中发挥重要作用。Amra 等^[15]已经证实 TCF7L2 rs7903146T 等位基因携带者 β 细胞对胰岛素抵抗的代偿性分泌能力下降。

2 型糖尿病患者 β 细胞功能衰退的形式有多,包括胰岛素原向胰岛素转化障碍、胰岛素脉冲式和波动性分泌模式的改变以及胰岛素分泌量的减少。目前 2 型糖尿病的治疗仍主要集中在降低血糖,减少高血糖造成的急慢性并发症上。尽管这种治疗策略是有一定效果的^[16],但它并未针对 2 型糖尿病的发病机制,未能从源头,即胰岛素抵抗基础上 β 细胞功能的衰退来展开糖尿病的预防和治疗。因此早期的血糖控制是保护胰岛功能、防治糖尿病的重

要手段。

[参考文献]

- [1] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia; the current status on definition and intervention [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(9): 708-723
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011 [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (Suppl1): S11-S61
- [3] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553
- [4] Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucosetolerance testing; comparison with the euglycemic insulin clamp [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22 (9): 1462-1470
- [5] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419
- [6] Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6 414 finnish men [J]. *Diabetes*, 2009, 58(5): 1212-1221
- [7] Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(8): 1901-1907
- [8] Muller DC, Elahi D, Tobin JD, et al. Insulin response during the oral glucose tolerance test; the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution [J]. *Aging (Milano)*, 1996, 8(1): 13-21
- [9] Rosenthal M, Doberne L, Green M, et al. Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion, and in vivo insulin action [J]. *J Am Geriatrics Soc*, 1982, 30(9): 562-567
- [10] Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(1): E7-E12
- [11] Gautier JF, Wilson C, Weyer C, et al. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1828-1833
- [12] Vauhkonen N, Niskanane L, Vanninen E, et al. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited. Metabolic studies on offspring of diabetic probands [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101 (1): 86-96
- [13] Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, et al. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(2): 690-698
- [14] Barnett AH, Spilopoulos AJ, Pyke DA, et al. Metabolic studies in unaffected co-twins of non-insulin-dependent diabetics [J]. *BMJ*, 1981, 282(6277): 1656-1658
- [15] Alibegovic AC, Sonne MP, Højbjerg L, et al. The T-allele of TCF7L2 rs7903146 associates with a reduced compensation of insulin secretion for insulin resistance induced by 9 days of bed rest [J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 836-843
- [16] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853

[收稿日期] 2013-02-27