

南京市鼓楼区居民胆囊疾病与胰岛功能及糖尿病发生风险的研究

马冰沁¹, REACTION 研究组², 杨涛^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; ²上海交通大学医学院附属瑞金医院国家代谢病临床研究中心, 上海 200025)

[摘要] 目的:探索南京市鼓楼区居民胆囊疾病与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的关系以及胆囊疾病患者的糖尿病发生风险。方法:对南京市鼓楼区 8 180 例既往无糖尿病的居民进行问卷调查、体格检查、血样采集、口服糖耐量试验(OGTT)及胰岛素释放试验。分析胆囊疾病各组的特征,比较各组胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能指标,分析胆囊疾病患者糖尿病风险。结果:性别、年龄、血压、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、负荷后血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、肝酶、生活方式及糖尿病发病率在无胆囊疾病、胆囊疾病未手术及胆囊疾病术后 3 组的分布不同。2 组胆囊疾病患者胰岛素敏感性指标胰岛素抵抗(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(ISI)、胰岛素释放指数(INSR120)与无胆囊疾病者的差异有统计学意义($P < 0.05$)。胆囊疾病手术后糖尿病及代谢综合征风险增加。结论:胆囊疾病在既往无糖尿病史的南京市鼓楼区居民中是胰岛素抵抗的标志,胆囊疾病术后状态是糖尿病的危险因素。

[关键词] 胆囊疾病;胰岛素抵抗;胰岛 β 细胞功能;糖尿病风险

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)08-1114-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150812

Research on gall bladder diseases with islet function and risk of diabetes in residents in Gulou District of Nanjing

Ma Bingqin¹, REACTION Study Group², Yang Tao^{1*}

(¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship of gall bladder diseases with insulin resistance(IR) and islet β cell function in people living in Gulou District, Nanjing. **Methods:** Questionnaire survey, physical examination, blood sample collection, OGTT and insulin release test were performed in 8 180 non-diabetic residents in Gulou district, Nanjing. We analyzed characteristics of different gall bladder-disease stages, compared IR and islet β cell function indexes and focus on the risk of diabetes in patients suffering from gall bladder diseases. **Results:** Gender, age, blood pressure, BMI, WHR, OGTT results, HbA1c, blood lipids, liver enzymes, life styles and incidence of diabetes showed differences in three groups. HOMA-IR, ISI and INSR120 differ in two gall bladder disease groups and the differences were statistical significant($P < 0.05$). Post-cholecystectomy represents higher risk of diabetes as well as metabolic syndrome(MS). **Conclusion:** Gall bladder diseases are signs of IR. Post-cholecystectomy is a risk factor of diabetes in non-diabetic residents in Gulou District, Nanjing.

[Key words] gall bladder disease; insulin resistant; islet β cell function; risk of diabetes

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(08): 1114-1117]

[基金项目] 国家代谢性疾病临床医学研究中心项目(2013BAI09B13); 科技部重大新药创制项目(2012ZX09303006-001)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dryangtao@sina.com

肥胖、2 型糖尿病等被认为是胆囊疾病(包括胆石症、急慢性胆囊炎、胆囊息肉等)的危险因素^[1],而胆囊疾病等亦会增加糖尿病的患病风险。近年国内报道的糖尿病合并胆石症患病率明显高于正常人群胆石症患病率,而相当一部分胆石症患者在胆囊手术术前检

查时发现患有糖尿病^[2]。糖尿病是一组以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,随着病程进展必然会发生胰岛 β 细胞功能的进行性下降。而胆囊疾患则由于其发作性、手术需求、饮食限制等对患者生活质量造成极大影响。胆囊疾患状态与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的关系开始得到关注,但结论有待进一步明确。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为中国 2 型糖尿病患者肿瘤发生风险的流行病学研究(REACTION)的一部分^[3-6]。于 2011 年 6 月至 2011 年 12 月在南京市鼓楼区招募了 10 027 名社区居民。由经过规范的流行病学调查培训的医务人员对调查对象进行问卷调查、体格检查、血样采集并及时送检。调查开始前,所有调查对象均禁食 10 h 以上。纳入本研究的对象均已签署知情同意书,本研究通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准。排除标准^[7]:①未填写调查问卷者;②拒绝提供真实信息者;③考虑到既往有糖尿病史的患者其胰岛 β 细胞功能影响因素复杂,故不纳入本研究范围。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查

通过问卷形式了解调查对象的人口学信息;姓名、性别、年龄等;疾病信息:主要为高血压病史、糖尿病史、胆囊疾病史及手术史(胆囊结石、胆囊炎、胆囊息肉)、代谢综合征等,已诊断上述疾病的需提供医院相关检查结果,由经过培训的医务人员判定是否达到诊断标准;家族史:主要为家族糖尿病史;生活方式:吸烟史、饮酒史、体力活动分级(international physical activity questionnaire, IPAQ)等。糖尿病的诊断标准参考 2011 年美国糖尿病协会的糖尿病诊断与共识^[8]。代谢综合征的诊断标准参考 2005 年 4 月国际糖尿病联盟(IDF)颁布的代谢综合征定义:以中心性肥胖为核心,腰围作为中心性肥胖的诊断指标。华人及南亚人为:男 > 90 cm,女 > 80 cm,同时合并以下 4 项指标中的任何 2 项:①甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高, > 1.7 mmol/L,或已接受相应治疗;②高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低,男 < 0.9 mmol/L,女 < 1.3 mmol/L,或已接受相应治疗;③血压升高,收缩压 \geq 130 mm Hg,或舒张压 \geq 85 mm Hg,或此前已接受相应治疗,或此前已诊断高血压;④空腹血糖升高, \geq 5.6 mmol/L,或已接受相应治疗,或此前已诊断 2 型糖尿病。

1.2.2 体格检查

包括身高、体重、腰围、臀围、血压、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)。其中身高精确到 0.01 m,体重精确到 0.5 kg,腰围和臀围均精确到 0.1 cm,血压为安静休息 5~10 min 后测量所得, BMI=体重/身高²(kg/m²), WHR=腰围/臀围。

1.2.3 实验室检查

调查当天采集空腹静脉血后,行口服糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验,采集服糖第 30 min 及第 120 min 静脉血。血样离心后血清采用高压液相法和全自动生化检测仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)。空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、服糖第 30 min 及 120 min 血糖(BG30, BG120)以己糖激酶法测定;空腹、服糖第 30 min 及 120 min 胰岛素(FINS, INS30, INS120)水平以人胰岛素放射免疫定量试剂盒(北京北方生物技术研究所)测定。计算胰岛素抵抗(HOMA-IR),胰岛 β 细胞功能(HOMA- β),胰岛素敏感指数(ISI), 0~120 min 血糖曲线下面积(AUCBG120)及胰岛素曲线下面积(AUCINS120),胰岛素释放指数(INSR120= AUCINS120/ AUCBG120)。

1.3 统计学方法

对现场调查问卷进行统一编号,问卷信息采用双规录入。采用 SPSS21.0 进行数据统计与分析,计数资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料的组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD 法。构成比及率的比较采用卡方检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共招募 10 027 名社区居民参与,排除不能配合调查、资料不全、既往有糖尿病史者后共 8 180 例符合条件,年龄 27~87 岁。分组及各组特征见表 1。其中,无胆囊疾病组的新诊断糖尿病比例为 10.68%,胆囊疾病未手术组 12.43%,胆囊疾病术后为 20.3%;代谢综合征在 3 组人群中的患病率分别为 33.37%、36.82%、29.19%。

2.2 胆囊疾病与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能的关系以及与糖尿病、代谢综合征风险的相关性

胆囊疾病与胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能各项指标的关系见表2,胆囊疾病未手术或手术治疗后糖尿病及代谢综合征发生风险的单变量 Logistic 回归分析结果见表3。

考虑到与糖尿病发生风险相关的多个因素而引入年龄、性别、收缩压、BMI、生活方式、糖尿病家族史进行多变量回归分析时,胆囊疾病术后状态与糖尿病发生风险呈正关联,且结果具有统计学意义(OR=1.704,95% CI: 1.299~2.235,P < 0.001)。进一步加入 TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、GGT 进行分析,

表1 人群分组及各组特征

Table 1 Characteristics of subjects without gallbladder diseases,patients suffering form gallbladder diseases without surgery, post-cholecystectomy patients

指标	无胆囊疾病组(n=6 912)	胆囊疾病未手术组(n=869)	胆囊疾病术后组(n=399)	P 值
性别(男/女)	2 346/4 566	79/590	9/310	<0.001
年龄(岁)	55.99 ± 9.41	59.61 ± 8.75	60.58 ± 8.49	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.29 ± 3.24	24.38 ± 3.22	24.98 ± 3.14	<0.001
WHR	0.87 ± 0.06	0.87 ± 0.06	0.88 ± 0.10	<0.001
SBP(mmHg)	128.01 ± 17.40	129.29 ± 17.14	131.62 ± 16.69	<0.001
DBP(mmHg)	77.67 ± 10.62	76.86 ± 10.05	77.34 ± 9.92	0.093
FBG(mmol/L)	5.68 ± 0.99	5.67 ± 0.85	5.74 ± 0.81	0.498
BG30(mmol/L)	9.49 ± 2.14	9.61 ± 2.01	9.95 ± 1.89	<0.001
BG120(mmol/L)	7.70 ± 2.98	8.12 ± 3.04	8.76 ± 3.19	<0.001
HbA1c(%)	5.84 ± 0.71	5.90 ± 0.64	5.92 ± 0.62	0.004
TG(mmol/L)	1.54 ± 1.07	1.54 ± 0.93	1.74 ± 1.27	<0.001
TC(mmol/L)	4.88 ± 1.01	4.80 ± 1.03	4.77 ± 1.06	0.012
HDL-C(mmol/L)	1.32 ± 0.33	1.29 ± 0.34	1.27 ± 0.33	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.83 ± 0.78	2.77 ± 0.76	2.73 ± 0.80	0.005
ALT(U/L)	18.69 ± 13.64	18.00 ± 10.17	21.09 ± 14.39	<0.001
GGT(U/L)	27.43 ± 28.88	26.84 ± 25.18	30.83 ± 36.08	0.094
糖尿病家族史(有/无,n)	971/5 941	146/723	53/346	0.077
高血压病史(有/无,n)	1 562/5 350	349/520	144/255	<0.001
吸烟史(从不/曾经/经常,n)	5 453/318/1 141	702/43/124	338/17/44	0.026
饮酒史(从不/少量/经常,n)	4 887/1 406/619	596/201/72	309/79/11	<0.001
IPAQ(很少/中等/大量,n)	3 356/2 252/1 304	414/287/168	199/127/73	0.965
新诊断糖尿病(是/否,n)	1 738/6 174	108/761	81/318	<0.001
代谢综合征(是/否,n)	2 305/4 602	320/549	87/211	<0.001

表2 胆囊疾病与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能各指标关系

Table 2 Relationship of gallbladder diseases with IR and βcell function index

指标	无胆囊疾病组(n=6 912)	胆囊疾病未手术组(n=869)	胆囊疾病术后组(n=399)	P 值
HOMA-IR	3.06 ± 2.09	3.27 ± 2.36*	3.41 ± 2.26*	<0.001
HOMA-β	119.90 ± 88.21	123.38 ± 76.02	126.96 ± 88.74	0.038
ISI	4.70 ± 2.75	4.39 ± 2.68*	3.89 ± 2.22**	<0.001
AUCINS120	7 518.91 ± 5 054.32	8 240.36 ± 5 317.61	9 153.35 ± 5 740.30	<0.001
AUCBG120	1 002.14 ± 254.11	1 027.88 ± 244.16	1 079.39 ± 244.67	<0.001
INSR120	7.70 ± 5.06	8.13 ± 5.00*	8.67 ± 5.40*	<0.001

与无胆囊疾病组比较,*P < 0.05;与胆囊疾病未手术组比较,**P < 0.05。

表3 胆囊疾病与糖尿病、代谢综合征风险

Table 3 Logistic regression analysis of gall bladder diseases with diabetes and metabolic syndrome

因素	糖尿病风险		代谢综合征风险	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
胆囊疾病未手术(n=869)	1.187(0.957~1.473)	0.118	1.164(1.005~1.348)	0.043
胆囊疾病术后(n=399)	2.131(1.650~2.752)	0.000	1.769(1.444~2.168)	0.000

胆囊疾病术后组的糖尿病风险仍增加(OR=1.546, 95%CI: 1.168~2.046, P=0.002)。而在胆囊疾病未手术组中糖尿病发生风险的增加未达统计学意义。

3 讨论

糖尿病与各种胆囊疾病密切相关,2 型糖尿病患者由于肥胖,糖、脂代谢紊乱状态可促进结石性、炎症性胆囊疾病的发生与发展^[9]。以往研究发现,胆石症与代谢综合征相关,代谢综合征可使胆石症发生风险增加^[10-11],胆石症在无糖尿病、非肥胖人群中亦被发现是胰岛素抵抗的标志。代谢综合征的核心是胰岛素抵抗,而 2 型糖尿病患者诊断前就普遍存在胰岛素抵抗因素^[12],2 型糖尿病的病程发展是胰岛素抵抗和胰岛素 β 细胞功能下降交互的过程。本研究将既往无糖尿病史的人群按照胆囊疾病史进行分组,发现 3 组人群在糖尿病检出率和代谢综合征患病率的分布有差异,由此推测胆囊疾病与胰岛功能、胰岛素抵抗及糖尿病发生风险相关,代谢综合征的患病率在胆囊疾病术后组中反而下降,可能是由于术后饮食等生活方式的改善以及胆汁分泌情况的改变导致的。进一步比较了胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能指标后发现胆囊疾病患者胰岛素抵抗情况较无胆囊疾病者严重,而在未手术和术后组间是否有差异结论尚不确切,需要更精确的胰岛素抵抗评估的指标,而胰岛 β 细胞功能指标 HOMA- β 在 3 组人群中的分布差异不明显,可能是由于研究对象既往均无糖尿病史,即使在调查开始患有未被诊断的糖尿病,其胰岛功能尚在代偿阶段,以胰岛素抵抗为主要表现,而非 β 细胞分泌功能障碍。校正的多元回归分析显示需要手术治疗胆囊疾病者,糖尿病风险增加,考虑为严重胰岛素抵抗状态下胆汁分泌成分改变,体内炎症状态加重,促进了胆囊疾病的发生发展,增加了手术需求。本研究证实了胆囊疾病在既往无糖尿病史的南京市鼓楼区居民中是胰岛素抵抗的标志,也是糖尿病的危险因素。糖尿病和代谢综合征的诊断往往需要进行有创检查,而胆囊疾病的诊断由于超声检查的普及相对无创、便捷,在患有胆囊疾病的人群中进行糖尿病宣教

可以促进疾病的预防、早期诊断和治疗。

[参考文献]

- [1] 张 维. 结石性胆囊炎的临床风险因素研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(32): 487-488
- [2] 秦 峰, 刘 艳, 张心月. 糖尿病合并胆石症的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(7): 565-567
- [3] Ning G, Group Reaction Study. Risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study[J]. J Diabetes, 2012, 4(2): 172-173
- [4] Bi Y, Lu J, Wang W, et al. Cohort profile: risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study[J]. J Diabetes, 2014, 6(2): 147-157
- [5] Lu J, Bi Y, Wang T, et al. The relationship between insulin-sensitive obesity and cardiovascular diseases in a Chinese population: results of the REACTION study[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(2): 388-394
- [6] Ning G, Bloomgarden Z. Diabetes and cancer: Findings from the REACTION study REACTION[J]. J Diabetes, 2015, 7(2): 143-144
- [7] 杜培洁. 郑州市四十岁以上居民糖尿病流行病学调查和肿瘤发病风险相关性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014
- [8] Association American Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1): S62-69
- [9] Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41183
- [10] Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. Metabolic syndrome and gallstone disease[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(31): 4215-4220
- [11] Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease[J]. Can J Gastroenterol, 2011, 25(5): 274-276
- [12] Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, et al. Impact of impaired insulin secretion and insulin resistance on the incidence of type 2 diabetes mellitus in a Japanese population: the Saku study[J]. Diabetologia, 2013, 56(8): 1671-1679

[收稿日期] 2015-02-17