

糖负荷后1 h 血糖升高正常人群胰岛细胞功能初探

朱小燕¹, 苏建彬², 王雪琴²

¹南通大学附属南通妇幼保健院内分泌科, 江苏 南通 226000; ²南通市第一人民医院内分泌科, 江苏 南通 226000

[摘要] 目的: 观察正常糖耐量(NGT)糖负荷后1 h 血糖(1hPG)升高人群胰岛细胞功能。方法: 实验对象分为两组: 1hPG 正常组(NGT 1hPG < 8.6 mmol/L)48例, 1hPG 升高组(NGT 1hPG ≥ 8.6 mmol/L)49例, 两组均进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT), 分别测定0、30、60、120、180 min 血浆葡萄糖及同步胰岛素(Ins)、胰高血糖素(Gg)水平。计算胰岛素分泌指数(IGI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 评估胰岛β细胞功能及敏感性。计算胰高血糖素曲线下面积(AUC_{Gg})、早相胰高血糖素分泌指数(ΔG_g), 评估胰岛α细胞功能。结果: ①1hPG 升高组60、120、180 min 胰岛素水平高于1hPG 正常组($P < 0.05$), IGI 低于1hPG 正常组($P < 0.05$), 两组HOMA-IR 差异无统计学意义($P > 0.05$); ②1hPG 升高组30、60 min G_g、ΔG_g、AUC_{Gg} 均高于1hPG 正常组($P < 0.05$)。结论: 正常糖耐量1hPG ≥ 8.6 mmol/L 人群既有胰岛β细胞功能减退、早相胰岛素分泌下降, 也存在胰岛α细胞功能异常。

[关键词] 1 h 血糖; 胰岛α细胞; 胰高血糖素; 胰岛β细胞; 胰岛素

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1394-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20181012

近年来1 h 血糖(1hPG)逐渐受到关注, 已有研究表明, 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)正常糖耐量(NGT)1hPG ≥ 8.6 mmol/L 人群与 NGT 1hPG 降低人群相比, 具有发展为2型糖尿病(T2DM)高风险^[1]。在糖代谢紊乱发生发展过程中, 1hPG 比2 h 血糖(2hPG)更早发生变化, 因此, 观察1hPG 值的变化, 可以帮助我们在自然进程中的更早期阶段发现T2DM。糖尿病的两个重要病理生理机制为胰岛β细胞功能减退和胰岛素抵抗, 而胰岛α细胞功能的异常在糖尿病发生发展中的地位逐年得到重视。本研究通过OGTT及同步胰岛素、胰高血糖素测定初步评估NGT 1hPG ≥ 8.6 mmol/L 人群胰岛α、β细胞功能。

1 对象和方法

1.1 对象

从2015年12月—2016年8月在南通市第一人民医院内分泌科门诊就诊患者以及招募的志愿者中筛选出符合条件者共97例, 男41例, 女56例, 年龄(51.5 ± 13.8)岁。所有对象均进行OGTT试验, 根据1999年WHO糖尿病诊断、糖代谢状态分类标准, 将实验对象分为: 1hPG 正常组(NGT 1hPG < 8.6 mmol/L^[2])48例, 1hPG 升高组(NGT 1hPG ≥ 8.6 mmol/L)49例。所有研究对象均排除既

往有糖尿病史, 排除继发性糖尿病及其他内分泌疾病, 排除肝肾等重要脏器功能损害, 排除急性感染、创伤或其他应激情况, 未使用影响糖代谢的药物。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基本数据收集

记录所有受试者年龄、性别, 询问病史及糖尿病家族史, 清晨空腹测量身高、体重、腰围、血压, 计算体重指数(BMI), $BMI(kg/m^2) = 体重/身高^2$ 。

1.2.2 OGTT 试验

所有受试者均进行OGTT试验, 要求试验前隔夜空腹至少10 h, 取75 g 无水葡萄糖粉溶于250 mL 水中, 嘱受试者5 min 内喝完, 分别抽取静脉血检测0、30、60、120、180 min 血浆葡萄糖(mmol/L)、胰岛素(Ins, mU/L)、胰高血糖素(Gg, pg/mL)。

1.2.3 生化检测

使用上海核所日环光电仪器有限公司SN-697型γ放射免疫计数器检测胰高血糖素水平, 胰高血糖素放射免疫分析试剂盒由北京北方生物技术研究所提供, 灵敏度: 16.1 pg/mL, 精密度: 批内变异系数(CV) < 10%, 批间变异系数 < 15%。使用西门子ADVIA Centaur XP全自动化学发光仪检测胰岛素水平, 胰岛素测定试剂盒(直接化学发光法)由西门子医疗诊断公司提供。使用测试系统D-10 hemo-

globin Testing Program, 采用离子交换高压液相色谱法(HPLC)检测空腹静脉血糖化血红蛋白(HbA1c)水平。使用日立7600型系列全自动生化分析仪检测血浆葡萄糖和血脂, 包括血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.2.4 胰岛α、β细胞功能及胰岛素敏感性评估

胰岛α细胞功能评估: 通过OGTT试验测定多点胰高血糖素水平, 计算胰高血糖素曲线下面积(AUC_{Gg})、早相胰高血糖素分泌指数(ΔGg)=Gg30-Gg0^[3], 从而评估胰岛α细胞功能。

胰岛β细胞功能及敏感性评估: 胰岛素分泌指数(IGI)=ΔI30/ΔG30=(Ins30-Ins0)/(Glu30-Glu0), 即糖负荷状态下30 min净增胰岛素与葡萄糖的比值, 反映早相胰岛素分泌功能。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(空腹血糖×空腹胰岛素)/22.5。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS22.0软件分析, 计量资料满足正态分布和方差齐性采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用t检验; 计量资料不满足正态分布和方差齐性以M(Q₁~Q₃)表示, 自然对数转换后采用t检验进行比较; 组间性别分布比较使用χ²检验。P≤0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

1hPG升高组HbA1c高于1hPG正常组(P<0.05), 两组年龄、性别、BMI、血压及血脂比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表1)。

2.2 血糖、胰岛素、胰高血糖素水平比较

1hPG升高组负荷后30、60 min血糖水平高于1hPG正常组(P<0.05), 而两组0、120、180 min血糖水平无统计学差异(P>0.05); 1hPG升高组60、120、180 min胰岛素水平高于1hPG正常组(P<0.05), 而两组0、30 min胰岛素水平差异无统计学意义(P>0.05); 1hPG升高组30、60 min胰高血糖素水平高于1hPG正常组(P<0.05), 而两组0、120、180 min胰高血糖素水平差异无统计学意义(P>0.05, 表2)。

2.3 胰岛α、β细胞功能指标比较

1hPG升高组ΔGg、AUC_{Gg}高于1hPG正常组(P<0.05); 1hPG升高组IGI低于1hPG正常组(P<0.05), 而两组HOMA-IR比较差异无统计学意义(P>0.05, 表1)。

3 讨论

1hPG值最初由Abdulghani等^[4]提出, OGTT 1hPG升高的截值目前尚无统一论, 国外大量研究表明, 1hPG≥8.6 mmol/L作为截值, 可以用来识别NGT具有T2DM高风险个体^[4-6]。本课题组前期研究发现NGT 1hPG≥8.6 mmol/L人群存在明显血糖波动^[7]。信中等^[8]研究发现NGT 1hPG≥8.6 mmol/L人群代谢综合征发生率显著升高。研究发现, 1hPG≥8.6 mmol/L与糖耐量异常(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、NGT相比分别增加2.0、3.5、5.0倍的糖尿病风险, 使用8.6 mmol/L作为1hPG升高的截值, 具有75%的灵敏度和79%的特异度, 被认为具有最佳的灵敏度和特异度^[4, 9-10]。本研究依据上述1hPG截值进行研究。

表1 两组一般资料及胰岛细胞功能比较

指标	1hPG正常组(n=48)	1hPG升高组(n=49)	t值	P值
年龄(岁)	48 ± 16	49 ± 13	-0.76	0.45
女性[n(%)]	28(58)	28(57)	0.01	0.91
体重指数(kg/m ²)	23.1 ± 4.5	23.3 ± 3.9	-0.26	0.79
收缩压(mmHg)	132 ± 17	136 ± 19	-1.24	0.23
舒张压(mmHg)	78 ± 11	79 ± 12	-0.67	0.51
甘油三酯(mmol/L)	1.0(0.7~1.5)	1.2(0.8~1.9)	-1.07	0.35
总胆固醇(mmol/L)	4.0 ± 0.9	4.2 ± 0.9	-0.49	0.54
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	-1.64	0.10
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.9	-0.55	0.52
糖化血红蛋白(%)	5.4 ± 0.5	5.8 ± 0.4	3.01	<0.01
胰岛素分泌指数(IGI)	23.3(14.3~32.5)	11.5(7.9~19.4)	3.18	<0.01
胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)	1.5(1.0~2.1)	1.6(1.1~2.9)	-1.07	0.28
早相胰高血糖素分泌指数(ΔGg)	14.5 ± 10.3	31.7 ± 14.0	-2.77	0.03
胰高血糖素曲线下面积(AUC _{Gg})	321.7 ± 121.8	382.1 ± 152.8	-2.70	0.04

表2 两组糖负荷后血糖、胰岛素、胰高血糖素比较

($\bar{x} \pm s$)

糖负荷时间(min)	指标	1hPG 正常组(n=48)	1hPG 升高组(n=49)	t值	P值
0	血糖(mmol/L)	4.4 ± 0.6	4.6 ± 0.6	-1.82	0.06
	胰岛素(mU/L)	10.2 ± 5.8	11.0 ± 5.6	-1.21	0.23
	胰高血糖素(pg/mL)	107.9 ± 40.3	123.4 ± 57.7	-1.52	0.13
30	血糖(mmol/L)	7.3 ± 1.2	9.3 ± 1.4	-7.56	<0.01
	胰岛素(mU/L)	80.2 ± 46.0	74.8 ± 33.9	0.52	0.61
	胰高血糖素(pg/mL)	122.4 ± 38.9	155.4 ± 70.8	-2.50	0.01
60	血糖(mmol/L)	6.7 ± 1.1	10.5 ± 1.5	-13.90	<0.01
	胰岛素(mU/L)	84.9 ± 36.4	111.0 ± 51.5	-2.00	0.04
	胰高血糖素(pg/mL)	109.2 ± 39.6	136.2 ± 60.8	-2.27	0.02
120	血糖(mmol/L)	5.6 ± 1.3	6.1 ± 1.3	-1.78	0.08
	胰岛素(mU/L)	53.5 ± 32.0	77.9 ± 46.3	-2.01	0.04
	胰高血糖素(pg/mL)	104.1 ± 47.8	117.5 ± 51.8	-1.09	0.28
180	血糖(mmol/L)	4.4 ± 1.1	4.2 ± 1.3	0.86	0.39
	胰岛素(mU/L)	16.5 ± 7.9	25.4 ± 10.7	-2.02	0.04
	胰高血糖素(pg/mL)	95.2 ± 35.6	106.5 ± 52.8	-1.00	0.32

胰岛β细胞功能减退和胰岛素抵抗是T2DM重要的病理生理机制。本研究显示,1hPG升高组60、120、180 min胰岛素水平明显高于1hPG正常组,而IGI低于1hPG正常组,提示1hPG升高人群已经出现早相胰岛素分泌缺陷、胰岛β细胞功能减退,与本课题组前期研究^[7]及国内外其他研究结果一致^[11-12]。本研究中两组HOMA-IR无统计学差异,然而国内外已有一些研究发现,NGT 1hPG升高人群存在胰岛素敏感性下降,研究结果差异可能与样本量较少有关。

T2DM患者胰岛α细胞功能异常已被证实,其表现出空腹高胰高血糖素血症^[13-14],或者进餐后反常的胰高血糖素分泌亢进^[15-16]。Henkel等^[3]研究发现IGT患者空腹胰高血糖素明显增高,餐后2 h AUC_{Gg}明显增加,因此推断在糖尿病前期阶段已经出现胰高血糖素分泌异常。本研究发现1hPG升高组与1hPG正常组比较糖负荷后30、60 min胰高血糖素、ΔGg及AUC_{Gg}明显升高,提示NGT 1hPG≥8.6 mmol/L人群出现了异常的胰高血糖素分泌,早相胰高血糖素分泌指数升高可能也是NGT人群1hPG升高的原因之一。因此,1hPG升高的糖耐量正常人群既有早相胰岛素分泌下降,也存在早相胰高血糖素分泌升高。由此推测,NGT 1hPG升高人群与1hPG降低人群相比将来更易发展为T2DM,需要对该人群进行跟踪随访。

目前,α细胞胰高血糖素分泌异常的潜在机制尚不清楚。一方面,胰岛素可抑制胰高血糖素的分泌,胰岛素分泌减少对餐后胰高血糖素分泌的抑制

不足,这是糖尿病餐后血糖明显升高的一个重要原因^[17]。另一方面,长时间的高糖血症可降低α细胞对血糖的敏感性,导致葡萄糖抑制胰高血糖素分泌的作用减弱^[18]。此外,研究发现α细胞也存在胰岛素抵抗^[19]。目前糖代谢紊乱患者是否伴有原发性胰岛α细胞功能缺陷尚缺乏相关信息,有待进一步研究。

本研究中,正常对照组胰高血糖素在服糖后有短暂性升高,然后迅速下降,与刘承俊^[19]、Henkel等^[3]研究结果一致。可能因为在结构上β细胞位于胰岛核心,α细胞位于周边,正常人服糖后葡萄糖随血流首先进入胰岛核心,刺激β细胞分泌胰岛素,胰岛素可刺激α细胞分泌胰高血糖素,同时血糖在胰岛素作用下进入α细胞,抑制其分泌胰高血糖素。Frank等^[20]研究发现,正常人因胰岛素分泌功能正常,即使胰高血糖素轻微升高也不会导致糖耐量异常。

然而本研究也存在一定局限性。首先,研究样本量较小,不能很好地代表整体情况;其次,本研究使用横向设计,不能说明因果关系,需要进一步纵向研究去了解从NGT至1hPG升高、IGT及糖尿病的整个发展过程中胰岛细胞功能变化;此外,目前胰岛α细胞功能的评估方法尚无统一标准,本研究使用的评估方法简便易行,但并不是评估金标准。本研究初步发现NGT 1hPG≥8.6 mmol/L人群存在胰岛α细胞功能异常,然而确立这一观点尚需要更大样本、使用更精确的评估方法进行观察研究。

综上所述,糖负荷后1hPG升高人群为糖代谢

紊乱早期阶段,该部分人群不仅存在早相胰岛素分泌缺陷、胰岛 β 细胞功能减退,同时还伴有胰高血糖素分泌亢进、胰岛 α 细胞功能异常。因此,临床上可以在糖代谢紊乱的更早期阶段对1hPG升高人群进行干预治疗,对减少糖尿病的发生发展具有重要意义。

[参考文献]

[1] Priya M, Anjana RM, Chiwanga FS, et al. 1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian Indians [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(6): 497-502

[2] Priya MM, Amutha A, Pramodkumar TA, et al. Beta-cell function and insulin sensitivity in normal glucose-tolerant subjects stratified by 1-hour plasma glucose values [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2016, 18(1): 29-33

[3] Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, et al. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2005, 54(9): 1168-1173

[4] Abdulghani MA, Abdulghani T, Ali N, et al. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8): 1650-1655

[5] Abdulghani MA, Defronzo RA. Plasma glucose concentration and prediction of future risk of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 194-198

[6] Abdulghani MA, Stern MP, Lyssenko V, et al. Minimal contribution of fasting hyperglycemia to the incidence of type 2 diabetes in subjects with normal 2-h plasma glucose [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): 557-561

[7] Su JB, Chen T, Xu F, et al. Glycemic variability in normal glucose regulation subjects with elevated 1-h postload plasma glucose levels [J]. *Endocrine*, 2014, 46(2): 241-248

[8] 信中, 马亚红, 赵蕾, 等. 代谢综合征与口服糖耐量试验1小时血糖的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(3): 249-251

[9] Abdulghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for

future type 2 diabetes results from the botnia study [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 281-286

[10] Abdulghani MA, Williams K, Defronzo RA, et al. What is the best predictor of future type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(6): 1544-1548

[11] Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-hour postload hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10): 3744-3751

[12] Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, et al. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics [J]. *Diabetes*, 1987, 36(3): 274-283

[13] Reaven GM, Chen YD, Golay A, et al. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64(1): 106-110

[14] Raskin P, Unger RH. Hyperglucagonemia and its suppression. Importance in the metabolic control of diabetes [J]. *N Engl J Med*, 1978, 299(9): 433-436

[15] Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(1): 22-29

[16] Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(1): 751-761

[17] Gylfe E, Gilon P. Glucose regulation of glucagon secretion [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(1): 1-10

[18] Diao J, Asghar Z, Chan CB, et al. Glucose-regulated glucagon secretion requires insulin receptor expression in pancreatic alpha-cells [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(39): 33487-33496

[19] 刘承俊, 吕学君, 胡相秋, 等. 胰岛素、胰高血糖素、血糖三者关系研究 [J]. *临床医药实践*, 2008, 17(s3): 764-766

[20] Frank JW, Camilleri M, Thomforde GM, et al. Effects of glucagon on postprandial carbohydrate metabolism in non-diabetic humans [J]. *Metabolism*, 1998, 47(1): 7-12

[收稿日期] 2017-09-09