

· 临床研究 ·

## 利用高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术评估腰高比与胰岛素抵抗的相关性

钱蕾行,付真真,蒋琬姿,周红文,王晓东\*

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:通过高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验验证腰高比在评估胰岛素抵抗中的临床应用价值。方法:共纳入154例受试者,检测空腹血脂谱及其他重要生化指标。所有受试者均行高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,并计算葡萄糖代谢率、体重指数(body mass index, BMI)、腰围、腰臀比、腰高比及HOMA指数。比较各指数预测评估受试者胰岛素抵抗的能力。结果:相关分析结果显示,腰高比( $r=-0.730, P < 0.001$ )、腰臀比( $r=-0.651, P < 0.001$ )、BMI指数( $r=-0.717, P < 0.001$ )、腰围( $r=-0.716, P < 0.001$ )均与高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验所得葡萄糖代谢率显著相关。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HOMA-IR(0.860)>腰高比(0.850)> BMI(0.846)>腰围(0.837)>腰臀比(0.749)。腰高比诊断胰岛素抵抗的最佳值为0.56,此值在ROC曲线中对应了最高的灵敏度(93.9%)和特异度(66.7%)。结论:腰高比与高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验所得的葡萄糖代谢率有较好的相关性,相较于BMI、腰围、腰臀比等有较高的敏感度及特异度,是较好评估胰岛素抵抗的简易指数,可广泛应用于流行病学研究或大型临床试验。

**[关键词]** 高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验;胰岛素抵抗;腰高比**[中图分类号]** R587**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)06-858-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200615

## Assessing the correlation of waist-to-height ratio with insulin resistance by hyperinsulinemic-euglycemic clamp

QIAN Leihang, FU Zhenzhen, JIANG Wanzi, ZHOU Hongwen, WANG Xiaodong\*

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to evaluate the clinical value of the anthropometric waist-to-height ratio (WtHR) through the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. **Methods:** A total of 154 subjects was included in the study. Lipid profiles and other biochemical markers were measured from the fasting blood sample. All the patients underwent hyperinsulinemic-euglycemic clamp, and the glucose metabolic rate, body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR), WtHR and HOMA index were calculated. The ability of each index to predict the assessment of insulin resistance was compared. **Results:** Correlation analysis showed that WtHR ( $r=-0.730, P < 0.001$ ), WHR ( $r=-0.651, P < 0.001$ ), BMI ( $r=-0.717, P < 0.001$ ), WC ( $r=-0.716, P < 0.001$ ) were all significantly correlated with the glucose metabolic rate obtained in the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. The area under ROC curve was HOMA-IR(0.860)> WtHR(0.850)> BMI(0.846)> WC(0.837)> WtHt(0.749). The best value of WtHR for the diagnosis of insulin resistance was 0.56, which showed the highest sensitivity (93.9%) and specificity (66.7%) in the ROC curve. **Conclusion:** WtHR has a significant correlation with the glucose metabolic rate obtained from the hyperinsulinemic-euglycemic clamp, and has a higher sensitivity and specificity than BMI, WC and WHR, suggesting that it could be widely used in epidemiological studies or some large-scale clinical trials.

**[Key words]** hyperinsulinemic-euglycemic clamp; insulin resistance; waist-to-height ratio

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 858-862]

**[基金项目]** 国家重点研发计划专项(2018YFA0506904);国家自然科学基金(91854122, 81670723)

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

胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的敏感性下降,是包括2型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、高血压和动脉粥样硬化性心血管疾病在内的多种疾病发生发展的重要病理生理基础<sup>[1-2]</sup>。因此研究评估胰岛素抵抗相关的指标从而进行早期干预,对于预防与控制胰岛素抵抗相关的健康问题具有重要意义。中心性肥胖作为上述几种慢性病的公认危险因素,也与胰岛素抵抗密切相关<sup>[3]</sup>。而体重指数(body mass index, BMI)长期以来都被认为是人体测量中衡量肥胖的主要指标,由于BMI不能准确描述体内脂肪的分布情况、不能区分脂肪和肌肉的含量等<sup>[4]</sup>,因此为了更准确地评估脂肪分布,可以加入腰围调整BMI的限制,而当个体间身高差别较大时仅用腰围评价中心性肥胖可能引起误判。

1995年首次提出将腰围身高比作为中心型肥胖的评价指标<sup>[5]</sup>。腰高比(waist-to-height ratio, WHtR)作为一种用于检测中心型肥胖的人体测量指标可用于评估胰岛素抵抗。既往评估胰岛素抵抗时大多采用HOMA稳态模型评估法<sup>[6]</sup>,利用空腹血糖、空腹胰岛素和口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)衍生的参数计算得到的公式或模型往往存在一定偏差,此外,受操作复杂、成本较高等问题的限制,评估胰岛素敏感性的金标准——高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验仅用于临床研究,临床上则较少采用,我们仍需找到可以简易评估胰岛素抵抗的指标。本研究通过“金标准”的高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验检测胰岛素抵抗程度<sup>[7]</sup>,分析人体测量指标WHtR相对于BMI、腰围及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)与胰岛素抵抗的关系,从而进一步比较相关人体测量指数预测胰岛素抵抗的能力。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2012—2019年在南京医科大学第一附属医院内分泌科行高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验的受试者154例。按照2003年中国成人超重和肥胖症预防控制指南评估标准,将受试者分为2组,非肥胖组(BMI < 28 kg/m<sup>2</sup>)65例,肥胖组(BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>)89例。所有受试者均除外心、肝、肾脏、甲状腺疾病及恶性肿瘤病史。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料

所有患者均需要经过详细病史询问和体格检

查,入院后测量并记录身高、体重、腰围、臀围等指标,计算BMI=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>, WHtR=腰围(cm)/身高(cm), WHR=腰围(cm)/臀围(cm)。隔夜空腹10 h以上采集静脉血,全自动生化分析仪(Hitachi 7020, 日本)检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、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)、低密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、尿酸(uric acid, UA)及糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。免疫化学发光法检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)。HOMA稳态模型HOMA-IR指数=FPG×FINS/22.5,其中FINS单位为pmol/L, FPG单位为mmol/L。

#### 1.2.2 高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验

患者需空腹,隔夜禁食10~12 h,试验开始前清醒静卧30 min。分别于患者双侧前臂行静脉穿刺。三通管连接后分别组成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。以2 mU/(kg·min)的速度输入正规人胰岛素(礼来公司,美国),同时调节20%葡萄糖液的输注速度使得血糖值稳定在5.0 mmol/L左右,在此期间每5 min测定动脉化静脉血浆葡萄糖浓度,并分别于0、30、60、90、120 min采血测定血清胰岛素及C肽。高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验全过程中患者需始终保持清醒。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, Nacar公司, 德国),血清胰岛素采用放射免疫法测定的免疫反应性胰岛素(北京北方生物公司)。

#### 1.2.3 高胰岛素-正葡萄糖钳夹评价指标计算方法

高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验过程中,胰岛素敏感性以稳态阶段(90~120 min)的葡萄糖代谢率(M值)表示,单位为mg/(kg·min),计算公式为钳夹试验最后30 min每分钟每公斤体重的葡萄糖输注量+(G<sub>90</sub>-G<sub>120</sub>)×0.062 5(其中G<sub>90</sub>和G<sub>120</sub>分别为90和120 min时间点的血糖值,单位为g/L)。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采

用独立样本  $t$  检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。双变量正态分布的两组间利用 Pearson 相关分析, 非正态分布的两组间利用 Spearman 秩相关分析对各指标的相关性进行探讨。以葡萄糖代谢率值为参照, 通过运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC) 来评价腰高比用于评估受试人群胰岛素抵抗的灵敏度和特异

度。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料分析

154 例研究对象中包括 70 例男性和 84 例女性, 肥胖组 BMI、腰围、WHtR、TG、TC、ALT、AST、HbA1c、FINS、HOMA-IR 指数均高于非肥胖组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ , 表 1)。肥胖组 HDL-C、稳态期 M 值明显小于非肥胖组 ( $P < 0.01$ ), 而年龄、WHR、LDL-C、FPG、

表 1 非肥胖组和肥胖组基本临床特征比较

Table 1 General clinical characteristics of non-obesity group and obesity group

指标	非肥胖组( $n=65$ )	肥胖组( $n=89$ )	$P$ 值
性别 [ $n(\%)$ ]			0.765
男	30(46.9)	40(44.4)	
女	34(53.1)	50(55.6)	
年龄(岁)	30.5(26.0, 38.0)	31.5(23.0, 37.0)	0.681
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	21.50(20.00, 24.86)	36.08(32.22, 40.16)	<0.001
腰围(cm)	80.10(69.28, 87.75)	109.00(102.08, 119.00)	<0.001
WHR	0.85 $\pm$ 0.09	0.96 $\pm$ 0.07	0.093
WHtR	0.48(0.42, 0.52)	0.65(0.61, 0.70)	<0.001
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	0.88(0.67, 1.30)	1.47(1.16, 2.25)	<0.001
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.22(3.90, 4.81)	4.78(4.26, 5.50)	0.001
HDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.36 $\pm$ 0.33	1.06 $\pm$ 0.20	<0.001
LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.59 $\pm$ 0.73	3.18 $\pm$ 0.72	0.809
ALT( $\text{U}/\text{L}$ )	17.90(11.40, 32.65)	55.75(28.50, 99.20)	<0.001
AST( $\text{U}/\text{L}$ )	21.05(19.00, 26.90)	35.20(23.50, 52.88)	<0.001
FPG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.02(4.40, 5.63)	5.20(4.53, 7.09)	0.302
HbA1c( $\%$ )	5.50(5.15, 7.65)	5.80(5.55, 7.05)	0.050
FINS( $\text{pmol}/\text{L}$ )	70.35(38.38, 112.80)	178.10(101.80, 276.25)	<0.001
UA( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	330.69 $\pm$ 83.84	411.80 $\pm$ 98.15	0.169
HOMA-IR 指数	2.08(1.34, 3.48)	5.91(3.65, 9.33)	<0.001
M 值 [ $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]	8.91 $\pm$ 3.43	4.19 $\pm$ 1.48	<0.001

UA 两组间没有统计学差异。所有受试者高胰岛素-正葡萄糖钳夹过程中正糖钳夹阶段稳态期的平均 M 值为 ( $6.12 \pm 3.39$ )  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 平均胰岛素浓度为 ( $152.86 \pm 123.19$ )  $\text{pmol}/\text{L}$ 。

### 2.2 指标之间相关性分析及比较

BMI、WHtR、WHR、FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 指数均与葡萄糖代谢率高度相关。其中, WHtR 相关性最好, 除 HDL-C 外其他指标均与葡萄糖代谢率呈负相关 ( $P < 0.01$ , 表 2)。WHtR 与葡萄糖代谢率的相关性高于腰围、BMI、WHR。在调整 FBG、FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HbA1c 后与葡萄糖代谢率仍显著相关, 偏相关系数  $r = -0.462$  ( $P < 0.001$ )。

### 2.3 WHtR、WHR、腰围、BMI 及 HOMA-IR 预测胰岛素抵抗的能力

以葡萄糖代谢率(M 值)为标准评估总人群的胰岛素抵抗程度, 按 2012 年 Tam 等<sup>[6]</sup>提出的  $M = 4.9 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  为切割点定义胰岛素抵抗, 绘制 ROC 曲线(图 1), 比较不同指数诊断胰岛素抵抗的能力(表 3)。结果显示: ① WHtR、WHR、腰围、BMI 及 HOMA-IR 对胰岛素抵抗均有诊断意义 ( $P < 0.001$ ); ② ROC 曲线下面积  $\text{HOMA-IR} > \text{WHtR} > \text{BMI} > \text{腰围} > \text{WHR}$ , 提示 WHtR 诊断胰岛素抵抗的能力稍高于 BMI、腰围及 WHR; ③ WHtR 诊断胰岛素抵抗最佳值为 0.56, 此值在 ROC 曲线中对应了最高的灵敏度 (93.9%) 和特异度 (66.7%)。

表2 受试者葡萄糖代谢率(M值)和腰高比及其他参数的相关分析

Table 2 Correlation analysis of glucose metabolic rate (M value) with WHtR and other parameters

指标	M值	
	r值	P值
年龄(岁)	-0.063	0.455
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.717	<0.001
腰围(cm)	-0.716	<0.001
WHR	-0.651	<0.001
WHtR	-0.730	<0.001
TG(mmol/L)	-0.500	<0.001
TC(mmol/L)	-0.261	0.002
HDL-C(mmol/L)	0.580	<0.001
LDL-C(mmol/L)	-0.359	<0.001
FPG(mmol/L)	-0.291	0.001
HbA1c(%)	-0.492	<0.001
FINS(pmol/L)	-0.634	<0.001
UA(μmol/L)	-0.311	<0.001
HOMA-IR 指数	-0.706	<0.001

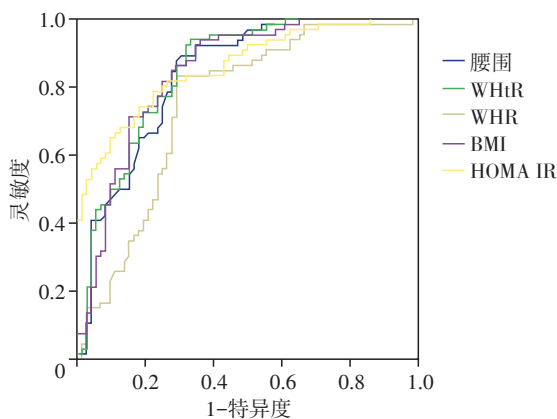


图1 各指标预测胰岛素抵抗的ROC曲线图

Figure 1 The ROC curve of each index for the identification of insulin resistance

表3 各指标预测胰岛素抵抗的ROC曲线下面积比较

Table 3 Comparison of AUC of each index used in determination of insulin resistance with ROC analysis

检测方法	AUC	S.E	95%CI	P值
WHtR	0.850	0.033	0.785~0.914	<0.001
WHR	0.749	0.042	0.666~0.832	<0.001
腰围	0.837	0.034	0.770~0.904	<0.001
BMI	0.846	0.033	0.780~0.911	<0.001
HOMA-IR	0.860	0.031	0.799~0.921	<0.001

### 3 讨论

本研究通过154例受试者行高胰岛素-正葡萄

糖钳夹试验,依据检测胰岛素抵抗的“金标准”,探讨几种常规人体测量指数和胰岛素抵抗的关系,结果表明WHtR与胰岛素抵抗水平有显著相关性,并且对胰岛素抵抗有诊断意义,诊断意义更优于BMI、腰围及WHR。由此可知,WHtR在人体测量指数方面是胰岛素抵抗较好的预测指标。

肥胖是一个日益严重的全球性问题。肥胖引起胰岛素抵抗的潜在机制包括炎症、线粒体功能障碍和高胰岛素血症<sup>[8]</sup>。有研究表明中央或腹部脂肪的积累比肥胖程度本身对胰岛素抵抗更具决定性意义<sup>[9-10]</sup>,这可能是因为内脏脂肪相对于身体皮下脂肪具有更高的代谢水平和炎症活动,如游离脂肪酸分泌的增加、高胰岛素血症、胰岛素抵抗等<sup>[11]</sup>。而本研究也证实胰岛素抵抗可能更多地受身体脂肪组织的数量及其分布的影响,其中WHtR可以更好地预测内脏脂肪的积累。

既往大规模临床研究认为,BMI的增加与死亡率无关,甚至超重受试者(BMI为25.0~29.9 kg/m<sup>2</sup>)比非肥胖组受试者的存活时间更长<sup>[12]</sup>。2010年的大规模前瞻性队列研究表明,WHtR相对于其他人体测量指标BMI、腰围、WHR等,是心血管风险的最佳预测指标<sup>[13]</sup>。Hadaegh等<sup>[14]</sup>也评估了中心肥胖参数腰围、WHR、WHtR、BMI对糖尿病发病预测的价值,对2801例受试者进行了长达3.5年的随访,研究证实了WHtR相比其他指标对糖尿病的预测价值更好。

本研究中预测胰岛素抵抗的指标,WHtR优于BMI、WHR。原因可能是:①BMI对生活方式变化的敏感性不高,因为热量摄入的减少和体育锻炼的增加导致身体脂肪减少,同时肌肉质量增加。这会导致腹部肥胖的测量指标发生明显变化,但BMI不变或几乎不变。②身高通常与许多代谢疾病尤其是心脏方面疾病的发病率和死亡率呈负相关<sup>[15]</sup>,可能因为身高除了与遗传因素有关外,还能大致反映早期生活环境<sup>[16]</sup>,有研究指出在生命早期关键阶段,不良环境暴露后导致矮小身材,成年后更易患腹部肥胖、胰岛素抵抗和其他心脏代谢疾病<sup>[17]</sup>。

本研究结果应该谨慎解释。首先,本研究使用横断面数据来验证几种人体测量指数预测胰岛素抵抗的能力,但这并不能建立因果关系;第二,相对较小的样本可能会限制本研究的统计能力;最后,本研究所有参与者中包含糖尿病患者和健康受试者,没有特定人群,不能排除混杂因素。

总之,对于肥胖人群,需积极重视中心型肥胖的发展,改善胰岛素敏感性,防止胰岛素抵抗的发

生发展以延缓2型糖尿病进程。在制定风险分层和减肥策略时,不应再将BMI作为衡量肥胖的唯一通用指标。与此同时,WHtR能较好评估胰岛素抵抗,在本研究受试者中与钳夹试验有较好的相关性、较高的灵敏度及特异度,值得在大型临床研究及流行病学调查研究中作为重要评估指标推广。

[参考文献]

- [1] YANG Q, VIJAYAKUMAR A, KAHN B B. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(10):654-672
- [2] CIBIČKOVÁ Ľ, LANGOVÁ K, VAVERKOVÁ H, et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(3):481-487
- [3] MUTSERT R D, KARIN G, WIDYA R, et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(1):54-63
- [4] VIKRAM N K, LATIFI A N, MISRA A, et al. Waist-to-height ratio compared to standard obesity measures as predictor of cardiometabolic risk factors in Asian Indians in North India [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2016, 14(10):492-499
- [5] HSIEH S D, YOSHINAGA H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men - waist/height ratio as a simple and useful predictor [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995, 19(8):585-589
- [6] 付真真, 顾经宇, 郭雯, 等. 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 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(5):641-645
- [7] 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
- [8] ASGHAR A, SHEIKH N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance [J]. *Cell Immunol*, 2017, 315:18-26
- [9] ENGIN A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960:1-17
- [10] CAPRIO S, PERRY R, KURSAWE R. Adolescent obesity and insulin resistance: roles of ectopic fat accumulation and adipose inflammation [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7):1638-1646
- [11] YU J Y, CHOI W J, LEE H S, et al. Relationship between inflammatory markers and visceral obesity in obese and overweight Korean adults: an observational study [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(9):e14740
- [12] FLEGAL K M, GRAUBARD B I, WILLIAMSON D F, et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity [J]. *JAMA*, 2005, 293(15):1861-1867
- [13] SCHNEIDER H J, FRIEDRICH N, KLOTSCHKE J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1777-1785
- [14] HADAEGH F, SHAFIEE G, AZIZI F. Anthropometric predictors of incident type 2 diabetes mellitus in iranian women [J]. *Ann Saudi Med*, 2009, 29(3):194-200
- [15] LANGENBERG C, SHIPLEY M J, BATTY G D, et al. Adult socioeconomic position and the association between height and coronary heart disease mortality: findings from 33 years of follow-up in the Whitehall study [J]. *Am J Public Health*, 2005, 95(4):628-632
- [16] BARKER D J, OSMOND C, GOLDING J. Height and mortality in the counties of England and Wales [J]. *Ann Hum Biol*, 1990, 17(1):1-6
- [17] KOCH E, ROMERO T, CAMILA X R, et al. Early life and adult socioeconomic influences on mortality risk: preliminary report of a 'pauper rich' paradox in a Chilean adult cohort [J]. *Ann Epidemiol*, 2010, 20(6):487-492

[收稿日期] 2020-01-17