

· 老年糖尿病专栏 ·

非糖尿病高胰岛素血症人群的胰岛 β 细胞功能分析

卢艳慧, 方福生, 田 慧*, 李春霖, 成晓玲, 马芳铃

(解放军总医院老年内分泌科, 北京 100853)

【摘要】目的 分析正常血糖及糖调节受损合并高胰岛素血症(HINS)人群的胰岛 β 细胞功能状态。**方法** 对北京某高校年度查体人员中无糖尿病史者行口服75g葡萄糖耐量试验(75g OGTT), 资料完整的非糖尿病人群共634例, 其中HINS者94例, 分析正常血糖及糖调节受损HINS人群的胰岛功能的差异。**结果** 正常血糖及糖调节受损人群中高胰岛素组胰岛素抵抗指数HOMA-IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、第一时相及第二时相胰岛素分泌指数显著高于对照组($P < 0.05$); 胰岛素敏感指数(ISI-Stumvoll)、HOMA-IR校正后 β 细胞功能指数(HBCI/IR)显著低于对照组($P < 0.05$); β 细胞功能指数(HBCI)高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 两组间无统计学差异($P > 0.05$)。糖调节受损HINS组年龄、服糖后2h血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、收缩压、2h胰岛素水平显著高于正常血糖HINS组($P < 0.05$); HBCI、HBCI/IR、第一时相及第二时相胰岛素分泌指数显著低于正常血糖HINS组($P < 0.05$); HOMA-IR和ISI-Stumvoll两组间无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 正常血糖及糖调节受损HINS人群虽然胰岛素分泌绝对值增加, 但实际的胰岛 β 细胞功能在逐渐减退。正常血糖-HINS和糖调节受损-HINS是2型糖尿病发生发展的中间过渡状态, 应该尽早检出、早期干预。

【关键词】 高胰岛素血症; 胰岛素抵抗; 胰岛素分泌细胞

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00002

Function of islet β cells in non-diabetic population with hyperinsulinemia

LU Yanhui, FANG Fusheng, TIAN Hui*, LI Chunlin, CHENG Xiaoling, MA Fangling

(Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To analyze the function of islet β cells in population who had normal glucose tolerance (NGT) or impaired glucose regulation (IGR) with hyperinsulinemia(HINS). **Methods** A total of 634 adults diagnosed as NGT or IGR with HINS by 75g oral glucose tolerance test(OGTT) were included for the analysis of the islet β cells function. **Results** In HINS group, homeostasis model insulin resistance index(HOMA-IR), $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$, the first and second phase insulin secretion index were significantly higher than those in non-HINS group of non-diabetic population($P < 0.05$), but insulin sensitive index(ISI)-Stumvoll and HOMA beta cells function index/insulin resistance(HBCI/IR) were significantly lower($P < 0.05$). There was no significant difference in $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ between the two groups($P > 0.05$). In IGR with HINS group, HBCI, HBCI/IR, and the first and second phase insulin secretion index were significantly lower than those in NGT with HINS group($P < 0.05$). There was no significant difference in HOMA-IR and ISI-Stumvoll between the two groups($P > 0.05$). **Conclusions** Although the absolute insulin secretion is increasing in the NGT or IGR population with HINS, the islet β cells function decreases gradually. NGT or IGR with HINS are the transition state in the progress of diabetes mellitus, and the early detection and interference are strongly recommended.

【Key words】 hyperinsulinemia; insulin resistance; islet β cell function

This work was supported by Fund for Medical and Health Work Development of PLA (06MA273).

2型糖尿病的发病过程是胰岛 β 细胞由代偿逐渐走向衰竭的病理过程, 表现为从代偿性HINS到胰岛素分泌相对不足, 逐渐发展到胰岛素分泌绝对不足。高胰岛素血症(hyperinsulinism, HINS)的个体存在胰岛素抵抗, 但是关于其胰岛功能的分析研

究较少。本研究针对健康查体人群中的正常血糖(normal glucose tolerance, NGT)及糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)人群合并HINS者进行分析, 探讨其胰岛 β 细胞分泌功能的特点, 为HINS的早期干预提供依据。

收稿日期: 2011-07-06; 修回日期: 2011-07-30

基金项目: 全军医药卫生科研基金(06MA273)

通讯作者: 田 慧, Tel: 010-66876365, E-mail: tianhui@medmail.com.cn

1 对象与方法

1.1 研究对象

北京某高校在职及离退休工作人员, 于2008年5月行年度查体时统一进行糖尿病筛查和代谢综合征评估。其中无糖尿病史者行口服75 g葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 同时进行问卷调查和体检。专人负责测量身高、体重、腰围及血压。其中有完整资料的NGT及IGR人群共634例, 平均年龄 (41.71 ± 12.79) 岁, 男性506例 (79.8%), 女性128例 (20.2%)。

1.2 实验室检查

查体者空腹 10 h 过夜, 清晨取静脉血, 采用日立 7600 全自动化学检测仪测定肝、肾功能、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、尿酸 (uric acid, UA) 等; 己糖激酶法测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 及服糖后 2 小时血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2hPBG)。化学发光免疫法测定空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 及服糖后 2 小时胰岛素 (2hINS)。

1.3 评估标准

HINS 的诊断标准为 FINS > 15 mU/L 和 (或) OGTT 2hINS > 80 mU/L^[1]。以1999年世界卫生组织诊断标准确定糖代谢异常^[2]。将研究人群分为 NGT 组和 IGR 组, 各组又分为 HINS 亚组和非 HINS 亚组。

1.4 计算指标

1.4.1 体质量指数 (body mass index, BMI) BMI = 体重/身高² (kg/m²)。

1.4.2 胰岛素敏感性指标 采用稳态模型评估法 (homeostasis model, HOMA) 评价胰岛素敏感性。胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FPG × FINS/22.5^[3]; 胰岛素敏感指数 (ISI-Stumvoll) = 0.222 - 0.00333 × BMI - 0.0000779 × 2hINS - 0.000422 × 年龄^[4]

1.4.3 胰岛β细胞功能指标 HOMA β 细胞功能指数 (HBCI) = 20 × FINS / (FBG - 3.5)^[3]; HBCI/IR = 20 × FINS / (FPG - 3.5) / HOMA-IR^[3]; $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ = (2hINS - FINS) / (2hPBG - FBG); $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ = (2hINS - FINS) / (2hPBG - FBG) / HOMA-IR; 第

时相胰岛素分泌指数 = 2032 + 4.681 × FINS - 135 × 2hPBG + 0.995 × 2hINS + 27.990 × BMI - 269.1 × FPG^[4]; 第2时相胰岛素分泌指数 = 277 + 0.800 × FINS - 42.790 × 2hPBG + 0.321 × 2hINS + 5.338 × BMI^[4]

1.5 统计学处理

应用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示。非正态分布的数据均取其自然对数值改善正态化后进入统计分析。两组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 一般情况

共 634 例非糖尿病人群纳入研究, 其中 NGT 组共 580 例, 该组 HINS 者有 66 例 (11.38%), HINS 亚组的 FBG、2hPBG、TG、UA、舒张压 (stolic blood pressure, DBP)、腰围、臀围、体重、BMI、最高体重均显著高于其对照组, HDL-C 显著低于对照组。IGR 组共 54 例, 其中 HINS 者有 28 例 (51.85%), 其 HINS 亚组的 TG、LDL-C、UA、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、DBP、腰围、臀围、体重、BMI、最高体重均显著高于其对照组, HDL-C 显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表 1)。

2.2 HINS 组与非 HINS 组胰岛功能的比较

正常血糖 HINS 组 HOMA-IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、第一时相及第二时相胰岛素分泌指数显著高于对照组 ($P < 0.05$); ISI-Stumvoll、HBCI/IR 显著低于对照组 ($P < 0.05$); HBCI 高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 两组间无统计学差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

糖调节受损的 HINS 组 HOMA-IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、第一时相及第二时相胰岛素分泌指数显著高于对照组 ($P < 0.05$); ISI-Stumvoll、HBCI/IR 显著低于对照组 ($P < 0.05$); HBCI 高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 两组间无统计学差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

2.3 HINS 组中不同糖代谢状态人群的比较

糖调节受损的 HINS 组人群年龄、2hPBG、TC、LDL-C、SBP、2hINS 显著高于正常血糖的 HINS 组人群 ($P < 0.05$); HBCI、HBCI/IR、第一时相及第二时相胰岛素分泌指数显著低于正常血糖的 HINS 组人群 ($P < 0.05$); HOMA-IR 和 ISI-Stumvoll 两组间无统计学差异 ($P > 0.05$) (表 1、表 2)。

表 1 不同糖代谢组人群一般情况比较 (x̄ ± s)

组别	NGT		IGR	
	HINS 组(n=66)	非 HINS 组(n=514)	HINS 组(n=28)	非 HINS 组(n=26)
年龄(岁)	43.00 ± 12.24	40.35 ± 12.08	53.36 ± 15.34 [#]	52.73 ± 13.36
FPG(mmol/L)	5.01 ± 0.36 [*]	4.80 ± 0.40	5.16 ± 0.42	5.15 ± 0.47
2hPBG(mmol/L)	5.89 ± 1.06 [*]	5.23 ± 1.14	8.76 ± 0.78 [#]	8.80 ± 0.87
TC(mmol/L)	4.94 ± 0.91	4.91 ± 0.92	5.36 ± 0.73 [#]	4.93 ± 0.89
TG(mmol/L)	2.33 ± 0.75 [*]	1.43 ± 0.56	2.13 ± 0.91 [*]	1.55 ± 0.54
LDL-C(mmol/L)	2.40 ± 0.63	2.46 ± 0.67	2.84 ± 0.53 ^{*#}	2.51 ± 0.67
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.31 [*]	1.40 ± 0.33	1.19 ± 0.27 [*]	1.35 ± 0.29
UA	341.14 ± 85.14 [*]	308.41 ± 71.63	362.26 ± 70.22 [*]	310.44 ± 60.76
体重(kg)	78.47 ± 12.50 [*]	70.62 ± 11.23	76.76 ± 11.01 [*]	71.77 ± 8.70
BMI(kg/m ²)	27.40 ± 3.61 [*]	24.65 ± 2.96	27.40 ± 3.21 [*]	25.12 ± 2.59
腰围(cm)	91.73 ± 9.16 [*]	83.09 ± 9.58	90.84 ± 7.81 [*]	86.50 ± 7.94
臀围(cm)	102.28 ± 7.56 [*]	97.47 ± 6.23	102.32 ± 5.07 [*]	98.85 ± 4.60
SBP(mmHg)	126.25 ± 16.22	122.82 ± 14.71	138.85 ± 17.26 ^{*#}	129.50 ± 16.10
DBP(mmHg)	83.97 ± 10.77 [*]	78.12 ± 9.67	86.30 ± 9.82 [*]	80.46 ± 10.68
最高体重(kg)	80.05 ± 11.67 [*]	72.88 ± 11.53	81.82 ± 9.95 [*]	75.01 ± 9.44

注: NGT: 正常血糖; IGR: 糖调节受损; HINS: 高胰岛素血症; FPG: 空腹血糖; 2hPBG: 服糖后 2h 血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; UA: 尿酸; BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压。与非 HINS 组比较, ^{*}P < 0.05; 与 NGT 合并 HINS 组比较, [#]P < 0.05

表 2 不同糖代谢组人群胰岛素抵抗及胰岛功能比较 (x̄ ± s)

组别	NGT		IGR	
	HINS 组(n=66)	非 HINS 组(n=514)	HINS 组(n=28)	非 HINS 组(n=26)
FINS	15.08 ± 5.18 [*]	6.52 ± 3.12	13.53 ± 7.06 [*]	6.91 ± 3.12
2hINS	92.45 ± 53.51 [*]	34.30 ± 17.19	135.05 ± 63.43 ^{*#}	57.56 ± 17.76
HBCI	209.92 ± 87.70	137.76 ± 46.27	147.44 ± 80.88 [#]	98.39 ± 43.40
HOMA-IR	3.37 ± 1.18 [*]	1.40 ± 0.71	3.14 ± 1.76 [*]	1.60 ± 0.78
ISI-Stumvoll	0.11 ± 0.01 [*]	0.12 ± 0.02	0.10 ± 0.02 [*]	0.11 ± 0.01
HBCI/IR	64.01 ± 21.14 [*]	114.17 ± 76.62	50.23 ± 22.13 ^{*#}	62.01 ± 25.31
ΔI ₁₂₀ /ΔG ₁₂₀	60.35 ± 17.43 [*]	16.73 ± 7.77	35.31 ± 19.11 [*]	14.92 ± 5.58
ΔI ₁₂₀ /ΔG ₁₂₀ /IR	26.27 ± 13.29	20.32 ± 11.13	13.28 ± 6.97	10.86 ± 5.51
第一时相胰岛素分泌指数	814.9 ± 216.6 [*]	675.1 ± 222.0	394.7 ± 302.7 ^{*#}	257.5 ± 154.5
第二时相胰岛素分泌指数	212.6 ± 48.26 [*]	198.6 ± 49.44	95.85 ± 63.55 ^{*#}	60.27 ± 33.25

注: NGT: 正常血糖; IGR: 糖调节受损; HINS: 高胰岛素血症; FINS: 空腹胰岛素; 2hINS: 服糖后 2h 胰岛素; HBCI: β 细胞功能指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HBCI/IR: HOMA-IR 校正后 β 细胞功能指数。与非 HINS 组比较, ^{*}P < 0.05; 与 NGT 合并 HINS 组比较, [#]P < 0.05

3 讨论

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 分为肝脏 IR 和外周组织 IR。FBG 主要由肝糖输出决定, 而 FINS 是肝糖输出的主要调节因子, 因此 HOMA-IR 是反映肝脏 IR 的指标。正常血糖高胰岛素钳夹技术是主要反映肌肉 IR 的指标。Stumvoll 等^[4]利用正常血糖高胰岛素钳夹技术和高血糖钳夹技术, 通过以年龄、性别、BMI、腰臀比等因素为变量的线性回归分析得出了 ISI-Stumvoll ($r=0.79$) 的线性模型, 该模型可反映肌肉的胰岛素敏感性。胰岛 β 细胞功能缺陷的机制尚不十分明确, 评价方法很多, 其中 HBCI 主要反映基础状态的胰岛分泌功能。Stumvoll 等利用正

常血糖高胰岛素钳夹技术和高血糖钳夹技术, 通过线性回归分析得出第 1 时相胰岛素分泌指数 ($r=0.68$) 和第 2 时相胰岛素分泌指数 ($r=0.73$) 的线性模型^[4]。ΔI₁₂₀/ΔG₁₂₀ 主要反映糖负荷后的胰岛分泌功能。在评价胰岛 β 细胞功能时尚需考虑 IR 的影响^[5], 因此我们对 HBCI 和 ΔI₁₂₀/ΔG₁₂₀ 分析时进行了胰岛素抵抗指数的校正。

生理状态下, 随着血糖的升高, 胰岛素释放也随着增加, 以控制血糖在正常范围, 然而 β 细胞胰岛素释放对血糖升高的应答能力不是无限的。相关研究显示, 胰岛素抵抗是从正常血糖-HINS 阶段即开始的^[6]。Honolulu 心脏计划^[7]对 3562 例 71~93 岁老年人进行研究显示, 正常血糖合并 HINS 的患者,

冠心病心绞痛、外周血管疾病、卒中的发病率明显增加。本研究显示正常血糖及糖调节受损的 HINS 人群,其肝脏及肌肉胰岛素抵抗均显著高于非 HINS 人群。

研究显示,空腹 HINS 可预测胰岛素早期分泌异常^[8]。本研究显示正常血糖及糖调节受损 HINS 人群的第一及第二时相胰岛素分泌指数显著高于非 HINS 人群,但是校正胰岛素抵抗指数后分析显示其胰岛功能显著低于非 HINS 人群。HINS 人群虽然胰岛素分泌绝对值增加,但是胰岛素抵抗较重,因此仅是代偿性的,实际胰岛功能是减退的,将从代偿性分泌增多到胰岛素分泌相对不足,逐渐发展到胰岛素分泌绝对不足。

正常血糖与糖调节受损 HINS 组比较显示,两者的胰岛素抵抗指数无显著差异,但是糖调节受损 HINS 组的胰岛细胞功能指数及第一时相和第二时相胰岛素分泌指数显著低于正常血糖 HINS 组。本研究进一步表明,正常血糖-HINS 和糖调节受损-HINS 是 2 型糖尿病发生发展的中间过渡状态,2 型糖尿病的发病过程是胰岛 β 细胞由代偿逐渐走向衰竭的病理过程。

本研究显示 HINS 组的血糖、血压、TG、UA、腰围、臀围、体重、BMI、最高体重均显著高于对照组,说明肥胖、血糖、血压、血脂等代谢危险因素均是非糖尿病 HINS 人群胰岛 β 细胞功能受损的可能危险因素。

胰岛素抵抗是代谢综合征多种代谢异常的共同病理生理基础,HINS 是心脑血管疾病最早期的危险因素。对非糖尿病 HINS 人群胰岛功能的分析显示 HINS 人群的胰岛功能已经有下降趋势,是糖尿病发生发展的中间阶段,重视 HINS 人群的早期检出

和干预,将有助于更早期降低或延缓糖尿病的发生、改善多种代谢危险因素、降低心脑血管疾病的风险。

【参考文献】

- [1] 邓尚平. 胰岛素抵抗的临床测定方法和评价[A]//李秀均. 代谢综合征(胰岛素抵抗综合征)[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 93
- [2] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.
- [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] Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, *et al.* Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(4): 796-797.
- [5] Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, *et al.* A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study[J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(10): 1138-1141.
- [6] Shanik MH, Xu Y, Skrha J, *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse[J]? *Diabetes Care*, 2008, 31(suppl 2): S262-S268.
- [7] Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, *et al.* Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: the Honolulu Heart Program[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(3): 450-457.
- [8] Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, *et al.* A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia[J]. *Diabetes*, 2000, 49(12): 2094-2101.

(编辑: 任开环)

· 消 息 ·

中国科技核心期刊 《中华临床医师杂志(电子版)》2011 年度征稿、征订

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊,半月刊,全年出刊 24 期,定价 672 元,国内刊号 CN 11-9147/R,邮发代号 80-728,被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2011 年度重点栏目征稿及 2011 年优惠征订详情请见中华临床医师杂志官方网站 www.clinicmed.net 的期刊动态。欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志!欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

投稿信箱: 100035 北京市 100035-50 信箱 编辑部 收
投稿邮箱: lcdoctor@163.com
电话: 010-62219211
传真: 010-62222508
网址: <http://www.clinicmed.net>