

• 临床检验研究论著 •

不同糖代谢水平人群胰岛素分泌和胰岛素敏感性的分析

李国春¹, 巫开文^{1△}, 袁 辉¹, 周 莉²

(南京市市级机关医院: 1. 检验科; 2. 信息科 210018)

摘要:目的 研究胰岛素分泌和胰岛素敏感性在 2 型糖尿病(T2DM)发展和进程中的作用。方法 267 例研究对象做口服葡萄糖耐量试验(OGTT), 分别在 0、30、60、90、120 min 测葡萄糖和胰岛素水平, 计算胰岛素分泌指数(IGI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、120 分钟胰岛素分泌(AUC ins₁₂₀/AUC glu₁₂₀)及 Matsuda 指数; 依据 OGTT 结果及临床资料将研究对象分为糖耐量正常组(NGT), 糖尿病前期组(preDM), 糖尿病病程(DM) <1 年、1~5 年、>5 年组, 比较 5 组胰岛素分泌及胰岛素敏感性差异。结果 IGI 和 AUC ins₁₂₀/AUC glu₁₂₀ 在 NGT、preDM 组均无统计学差异($P>0.05$); DM <1 年、1~5 年、>5 年组间 AUC ins₁₂₀/AUC glu₁₂₀ 显著降低, IGI 无统计学差异; preDM 与 NGT 组 Matsuda 指数明显下降($P=0.004$), DM <1 年、1~5 年、>5 年组间 Matsuda 指数差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 胰岛素敏感性下降和胰岛素分泌下降都在 T2DM 发病中起作用; T2DM 远期病程中总胰岛素分泌下降比胰岛素抵抗增加更明显, 且全程胰岛素分泌比早期胰岛素分泌下降明显。

关键词: 糖尿病, 2 型; 胰岛素分泌; 胰岛素敏感性; 葡萄糖耐量试验

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)03-0293-03

Differences in insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with impaired glucose regulation

Li Guochun¹, Wu Kaiwen^{1△}, Yuan Hui¹, Zhou Li²

(1. Clinical Lab; 2. Department of Medical Information, Nanjing Governmental Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210018, China)

Abstract: Objective To explore the defects in insulin secretion and insulin sensitivity contributing to the development and progression of type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Plasma insulin and glucose were measured after oral glucose tolerance test(OGTT) to calculate the insulinogenic index(IGI), AUC ins₁₂₀/AUC glu₁₂₀, HOMA-IR and Matsuda index in 267 subjects with normal glucose tolerance(NGT), prediabetes(preDM), and T2DM patients with disease duration <1 year, 1-5 years and >5 years. **Results** The mean IGI and AUC ins₁₂₀/AUC glu₁₂₀ levels were similar in NGT and preDM subjects($P>0.05$), ins₁₂₀/AUC glu₁₂₀ levels was significantly decreased with the duration of diabetes, but with no difference of IGI. The mean Matsuda index decreased relative to the deterioration of glucose tolerance in NGT and preDM subjects($P=0.004$), however differences in the Matsuda index was not related to disease duration in T2DM($P>0.05$). There was no significant difference in HOMA-IR to the impaired glucose regulation($P>0.05$). **Conclusion** Defects in both insulin sensitivity and insulin secretion could contribute to T2DM, but decreased total insulin secretion might be more important in the progression of T2DM. The total insulin secretion might be play a even more important role in the progression of T2DM than early insulin secretion.

Key words: diabetes mellitus, type 2; insulin sensitivity; insulin secretion; glucose tolerance test

胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷是普通 2 型糖尿病(T2DM)的两个重要发病因素, 依据胰岛素分泌的双曲线理论^[1], 胰岛素分泌的增加可以补偿胰岛素抵抗所造成的糖代谢紊乱, 胰岛素敏感性及胰岛素分泌在血糖代谢过程中呈互补关系, 当互补关系失衡时, 即发生 T2DM^[2]。但是胰岛素分泌和胰岛素敏感性的交互作用在糖尿病长期病程中的角色仍旧不明。本研究采用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)计算前期糖尿病和不同年限的糖尿病患者的胰岛素抵抗指数和胰岛素敏感性指数, 分析不同糖耐量状态下及 T2DM 病程中胰岛素分泌和胰岛素敏感性的不同作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 8 月至 2011 年 12 月份在南京市市级机关医院就诊的患者, 剔除空腹血糖(FPG) ≥ 11.1 mmol/L 及空腹胰岛素(FIN) >1000 Uu/L 者, 以除外胰岛素功能紊乱或者胰岛素瘤患者, 剔除注射胰岛素治疗患者。符合条件的研究对象共 267 例。

1.2 方法 纳入研究的对象均住院后行相关体格检查。所有研究对象行 OGTT 检查前至少空腹 8 h, 次日清晨空腹抽静脉

血 5 mL, 自然凝固后 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清, 测定空腹血糖(glu₀)、空腹胰岛素(ins₀)及相关生化指标。将 75 g 葡萄糖粉溶于 250 mL 水中, 嘱研究对象 5 min 内饮完, 分别于饮完后 30、60、120 min 抽静脉血测定血糖浓度(glu₃₀、glu₆₀、glu₁₂₀)和胰岛素浓度(ins₃₀、ins₆₀、ins₁₂₀)。已经确诊糖尿病并且正在服药者停用相关药物 3 d 后进行 OGTT 检查, 以尽量减少药物的影响。使用日立 RL7180 全自动生化分析仪测定葡萄糖和血脂指标, 血糖采用葡萄糖氧化酶法, TC、TG 检测方法为酶试剂法, 试剂均购自 Diasys 公司; 罗氏 E601 化学发光仪测定胰岛素, 试剂购自罗氏公司。

依据 OGTT 结果, 将研究对象分为 3 组: 糖耐量正常组(NGT)、糖尿病前期组(preDM)和糖尿病组(DM)。preDM 组包括空腹血糖受损(IFG)和/或糖耐量受损(IGT)。DM 诊断依据参照 2003 年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊断标准。DM 组依据病程分为 3 组, 分别为 DM 病程不超过 1 年组、DM 病程 1~5 年组和 DM 病程超过 5 年组。

计算各组早期胰岛素分泌指数(IGI)^[3]、早期胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[4]、120 min 胰岛素分泌(AUC ins₁₂₀/AUC

glu₁₂₀)^[5] 及 Matsuda 指数^[6]。IGI = (ins₃₀ - ins₀) / (glu₁₂₀ - glu₀)；HOMA-IR = glu₀ × ins₀ / 405；AUC 采用矩形面积法计算；Matsuda 指数计算公式如下：

$$\text{Matsuda 指数} = \frac{10000}{\sqrt{\text{glu}_0 \times \text{glu}_{120} \times \text{ins}_0 \times \text{ins}_{120}}}$$

1.3 统计学处理 数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，单因素方差分析比较组间差异，两两比较采用 LSD 法。统计运算和绘图均用 SPSS

13.0 完成。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象临床特征比较 5 组共 267 例研究对象中，除 FPG 和糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 外其他各临床特征组间均无统计学差异 (P > 0.05)。

表 1 研究对象临床特征

项目	NGT 组 (n=54)	preDM 组 (n=63)	DM < 1 年组 (n=60)	DM 1~5 年组 (n=42)	DM > 5 年组 (n=48)	F 值	P 值
年龄 (岁)	71.89 ± 12.04	69.81 ± 13.53	68.13 ± 14.57	68.33 ± 11.81	71.75 ± 15.02	0.167	0.95
性别 (男/女)	30/24	27/36	44/16	28/14	24/24	3.695	0.12
FPG (mmol/L)	4.62 ± 0.42	5.29 ± 0.72	6.37 ± 1.47	7.55 ± 0.37	7.76 ± 1.38	14.522	< 0.01
FIN (Uu/L)	9.86 ± 7.16	11.19 ± 9.17	10.75 ± 4.69	10.24 ± 5.89	9.87 ± 3.33	0.9	0.99
HbA1c (%)	6.07 ± 0.22	6.06 ± 0.40	6.69 ± 0.73	7.7 ± 1.34	7.5 ± 0.97	11.401	< 0.01
TC (mmol/L)	4.63 ± 1.33	5.06 ± 0.97	4.80 ± 1.05	5.16 ± 0.76	4.72 ± 0.80	0.491	0.74
TG (mmol/L)	1.06 ± 0.41	1.49 ± 0.76	1.37 ± 0.44	2.31 ± 2.60	1.53 ± 1.20	1.333	0.27
SBP (mmHg)	127.22 ± 13.94	141.29 ± 19.87	130.8 ± 16.18	136.67 ± 13.66	130.75 ± 8.73	1.657	0.17
DBP (mmHg)	75.56 ± 7.68	85.29 ± 15.11	80.53 ± 6.03	84.17 ± 6.65	73.75 ± 7.44	2.492	0.05

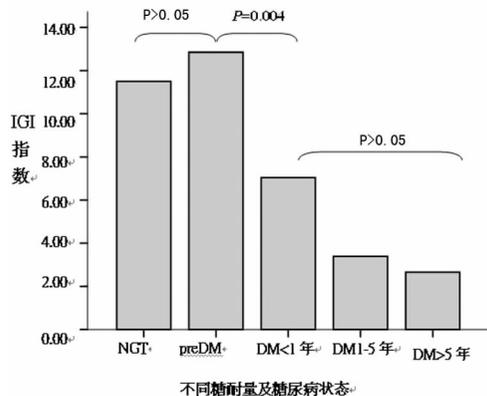


图 1 不同糖耐量及糖尿病状态下 IGI 指数差异比较 (P = 0.001)

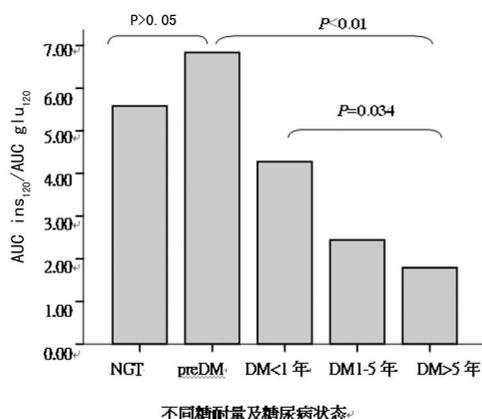


图 2 不同糖耐量及糖尿病状态下 120 min AUC ins/AUC glu 差异比较 (P < 0.01)

2.2 不同糖耐量及糖尿病状态患者胰岛素分泌及胰岛素敏感性指数差异比较 各组间 IGI、AUC ins₁₂₀ / AUC glu₁₂₀、Matsu-

da 指数有统计学差异 (P < 0.05)。胰岛素分泌在 preDM 组均无差异，随着 T2DM 病程延长，AUC ins₁₂₀ / AUC glu₁₂₀ 降低，IGI 无差异。preDM 组与 NGT 组 Matsuda 指数明显下降，但是随着 T2DM 病程增加总胰岛素敏感性差异无显著变化；HOMA-IR 在不同糖耐量和 T2DM 病程中变化差异无统计学意义 (P > 0.05)。

3 讨 论

FPG 水平主要取决于肝脏葡萄糖输出，OGTT 试验过程中机体在摄入糖的刺激下，肝葡萄糖输出被抑制，内脏和外周组织摄取葡萄糖增加^[4]。本研究选择的 4 个指数，代表早期胰岛素分泌 (IGI)、总胰岛素分泌 (AUC ins₁₂₀ / AUC glu₁₂₀)，早期胰岛素抵抗 (HOMA-IR)、总胰岛素敏感性 (Matsuda 指数)^[5-7]。早期胰岛素分泌/敏感性主要是肝脏的胰岛素敏感性^[8-9]，总胰岛素分泌/敏感性则是包括了肝脏在内的全身组织器官对胰岛素的敏感性^[10]。

本研究结果显示糖尿病发展和进程中，胰岛素分泌和胰岛素敏感性都起作用 (P < 0.05)。早期胰岛素抵抗在不同糖耐量水平和糖尿病不同病程间无统计学差异，似乎说明胰岛素分泌下降作用强于胰岛素敏感性下降。本研究中总胰岛素分泌和总胰岛素敏感性作用强于早期胰岛素敏感性和早期胰岛素分泌，说明在 T2DM 的发展和进程中，包括肝脏在内的全身组织和器官都参与糖对机体的刺激作用。

有研究显示血糖水平正常的人群中存在外周胰岛素敏感性受损^[11-12]，而血糖达到糖尿病诊断标准才出现早期胰岛素分泌下降。似乎说明胰岛素敏感性下降对 T2DM 的致病作用强于胰岛素分泌不足。本研究显示不同糖耐量水平和糖尿病不同病程各组间总胰岛素分泌差异明显 (P < 0.05)；胰岛素分泌在 NGT 和 preDM 组间无统计学差异，而随着糖尿病病程增加，总胰岛素分泌的明显下降，似乎说明 T2DM 病程中胰岛素分泌下降比胰岛素抵抗增加更明显，且全程胰岛素分泌增加比早期胰岛素增加作用更明显。本研究中总胰岛素敏感性在 NGT 和 preDM 组有统计学意义，但是随着 T2DM 病程的进

展,没有进一步的变化。意味着胰岛素敏感性下降在 T2DM 的发展中比在 T2DM 疾病恶化中的作用更大。

本研究不足之处:首先样本数量较少,其次本研究用 OGTT 试验不同时间胰岛素和葡萄糖水平计算胰岛素分泌和胰岛素抵抗水平,如果用胰岛素钳夹试验结果将更加精确。尽管有以上局限,但本研究结果证明了胰岛素抵抗和胰岛素分泌在前期糖尿病和糖尿病中的致病机制,尤其是在糖尿病的进程和恶化中,胰岛素分泌下降比胰岛素抵抗起了更大的作用,能够为 T2DM 的致病机制研究及临床治疗提供帮助。进一步的前瞻性研究可以弥补本研究的局限性。也可采用分子生物学研究进一步分析在糖尿病前阶段中胰岛素分泌和胰岛素抵抗的改变。

参考文献

[1] Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test[J]. *Obesity*, 2008, 16(6): 1901-1907.
 [2] 马建华. 双曲线定律及临床实施方案研讨[J]. *实用糖尿病杂志*, 2010, 6(6): 3-4.
 [3] Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(11): 929-945.
 [4] Burns SF, Bacha F, Lee SJ, et al. Declining β -cell function relative to insulin sensitivity with escalating OGTT 2-h glucose concentrations in the nondiabetic through the diabetic range on overweight youth[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2033-3040.
 [5] 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.
 [6] Rie O, Kunimasa Y, Masaru S, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity on the oral glucose tolerance test in meddle-aged Japanese[J]. *Endocrine J*, 2012, 59(1): 55-64.
 [7] DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): e93.
 [8] Rhee SY, Kwon MK, Park BJ, et al. Differences in insulin sensitivity and secretory capacity based on OGTT in subjects with impaired glucose regulation[J]. *Korean J Intern Med*, 2007, 22(4): 270-274.
 [9] Alves TC, Befroy DE, Kibbey RG, et al. Regulation of hepatic fat and glucose oxidation in rats with lipid-induced hepatic insulin resistance[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1175-1181.
 [10] Rhee SY, Kim JY, Chon S, et al. The changes in early phase insulin secretion in newly diagnosed, drug naive korean prediabetes subjects[J]. *Korean Diabetes J*, 2010, 34(3): 157-165.
 [11] Stancakova A, Javorsky M, Kuulasmaa T, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6414 Finnish Men[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1212-1221.
 [12] Giannini C, Weiss R, Cali A, et al. Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the on set of glucose dysregulation in obese youths[J]. *Diabetes*, 2012, 61(3): 606-614.

(收稿日期: 2012-10-12)

(上接第 292 页)

3.4 含 Y 染色体核型 本文共 6 例,其中 45,X/46,XY3 例。产生原因可能是核型应为 46,XY 的受精卵早期,在细胞分裂过程中,因为某种原因个别细胞中 Y 染色体发生丢失,形成 45,X 和 46,XY 两个细胞系同时存在的嵌合体。同时可能由于 Y 染色体上其他基因发生了突变,失去应有作用,未能朝着男性方向分化发育,因此只显示出 45,X 核型的优势,故患者表现出典型的 Turner 综合征临床表现^[11]。有研究认为,45,X/46,XY 嵌合体患者可能出现外生殖器两性畸形,包括尿道下裂、隐睾、小阴茎等。并可能患上性腺胚细胞瘤,其发病率为 15%~20%^[12]。为了防止性腺胚细胞瘤的发生,对于此类患者在作遗传咨询时应建议其定期进行体检及超声检查,必要时行预防性性腺切除术。

综上所述,Turner 综合征的染色体检查对诊断有着重要意义,Turner 综合征患者应及早就医,明确诊断,及早治疗改善症状,提高生活质量,减轻其心理负担。

参考文献

[1] Zhou J, Arepalli S, Cheng CM, et al. Perturbation of the transforming growth factor β system in Turner syndrome[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2012, 44(5): 720-724.
 [2] Hannon KL, Peters S, Fisher L, et al. Developing resources to support the diagnosis and management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis in primary care. A qualitative study[J]. *BMC Fam Pract*, 2012, 13(1): 93.
 [3] Khocht A, Heaney K, Janal M, et al. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontitis in Down syndrome[J]. *J Oral*

Sci, 2011, 53(2): 193-202.
 [4] Silkworth WT, Cimini D. Transient defects of mitotic spindle geometry and chromosome segregation errors[J]. *Cell Div*, 2012, 7(1): 19.
 [5] 李勇. 45 例 Turner 综合征核型及临床分析[J]. *湖南医学*, 2007, 18(1): 18.
 [6] 杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 198-2011.
 [7] Binder G, Schwarze P, Ranke MR. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 245.
 [8] Rudiger JB, Gudrun AR. SHOX in short stature syndrome[J]. *Horm Res*, 2001, 55(Suppl1): 21-23.
 [9] Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome[J]. *Nature Genet*, 1997, 16(1): 54-63.
 [10] Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3061-3069.
 [11] 肖晓素. 核型 45,X/46,XY 的 Turner 综合征患者的发病机理[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(1): 112-114.
 [12] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 275-276.

(收稿日期: 2012-09-14)