维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)09-0897-04

2 型糖尿病家系中非糖尿病一级亲的胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能

龚莉琳,张素华,任 伟,李 蓉,汪志红,张闻宇,白晓苏,郑瑞芝,梁 松,万小莉

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】目的:了解 2 型糖尿病(T2DM)患者的不同糖耐量非糖尿病一级亲的胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能情况。方法:在重庆地区 251 个具 2 个以上 T2DM 患者的家系中选取 195 例糖调节异常(FIGR 组)和 232 例糖耐量正常(FNGT 组)一级亲及 161 例糖耐量正常配偶 (NC 组)进行研究。FIGR 组又分为单纯空腹血糖受损(iIFG)、单纯糖耐量低减(iIGT)和联合糖调节受损(IFG/IGT)3 个亚组。所有对象行 75g 口服葡萄糖耐量试验,测定血糖、血脂和胰岛素。用 Homa-IR 评估胰岛素抵抗,处置指数 DI1(Homa-β/ Homa-IR)和 DI2(△I30/△G30/ Homa-IR)分别评估 β 细胞基础和早期胰岛素分泌功能。结果:(1) 校正年龄、性别和 BMI 后,与 NC 组比较,FNGT 组收缩压和 Homa-IR 增加,DI1 降低($P<0.05$); FIGR 组血压、血脂、血糖、胰岛素及 Homa-IR 显著升高, 而 Homa-β、△I30/△G30、DI1 及 DI2 显著下降 ($P<0.01$)。(2)与 iIFG 组比较,iIGT 和 IFG/IGT 组 OGTT 60min、120min 血糖和 120min 胰岛素水平增加 ($P<0.01$); 与 iIGT 组比较,iIFG 和 IFG/IGT 组 Homa-IR 更高,Homa-β 和 DI1 更低($P<0.05$);DI2 在 iIFG、iIGT 和 IFG/IGT 3 组依次降低,IFG/IGT 组与前两组比较有显著差别($P<0.01$)。结论:T2DM 家系中非糖尿病一级亲已存在 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱。

【关键词】2 型糖尿病;一级亲;胰岛素抵抗;胰岛 β 细胞功能

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-04-13

Insulin resistance and islet β-cell function in nondiabetic first-degree relatives of type 2 diabetes families

GONG Lilin, et al

(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate insulin resistance (IR) and islet β-cell function in nondiabetic first-degree relatives (FDR) of patients in type 2 diabetes (T2DM) families. *Methods*: 195 FDR with impaired glucose regulation (FIGR group), 232 FDR with normal glucose tolerance (FNGT group) and 161 NGT spouses of probands or siblings (NC group), which come from 251 T2DM families including at least two T2DM patients in Chongqing district, were selected. The subjects of FIGR group were divided into 3 groups: isolated impaired fasting glucose (iIFG), isolated impaired glucose tolerance (iIGT) and combined IFG and IGT (IFG/IGT). For all subjects, 75 gram oral glucose tolerance tests were conducted. Blood glucose, lipid-profile and insulin were assayed. Homeostasis model assessment of insulin resistance (Homa-IR) was used to estimate insulin resistance, and disposition index (DI) was used to evaluate islet β-cell function (DI1=Homa-β/ Homa-IR, DI2= △I30/ △G30/ Homa-IR). *Results*: (1)After adjustment of age, sex and body mass index (BMI), compared with NC group, systolic blood pressure and Homa-IR increased and DI1 decreased in FNGT group and the difference was significant ($P<0.05$). Systolic blood pressure, triglyceride, plasma glucose and serum insulin levels during OGTT and Homa-IR of FIGR group were higher than those of NC group; while Homa-β, △I30/△G30, DI1 and DI2 of FIGR group were lower, and the difference was significant ($P<0.01$). (2)iIGT and IFG/IGT had higher plasma glucose at 60min and 120min, serum insulin at 120min during OGTT compared with iIFG ($P<0.01$), and the difference was significant. Compared with iIGT, Homa-IR increased and Homa-β, DI1 decreased in iIFG and IFG/IGT, and the difference was significant ($P<0.05$). DI2 of iIFG, iIGT and IFG/IGT decreased in turn. DI2 of IFG/IGT was much lower than that of the two formers, and the difference was significant ($P<0.01$). *Conclusion*: Non-diabetic FDR of T2DM patients presented IR and disfunction of β-cell.

【Key words】 Diabetes mellitus; First-degree relatives; Insulin resistance; Islet β-cell function

作者介绍:龚莉琳(1979-),女,博士生,

主要研究方向:糖尿病分子遗传学。

基金项目:科技部"863"专项课题(2004AA07)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

胰岛素抵抗(Insulin resistance,IR)和胰岛 β 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus,T2DM)的两大发病机制。大量研究证实糖调节受损 (Impaired glucose regulation,IGR) 人群是 T2DM 的高危人群，存在 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱。根据 1999 年 WHO 糖尿病及高血糖状态的诊断标准,IGR 可分为单纯空腹血糖受损 (Isolated impaired fasting glucose, iIFG)、单纯糖耐量低减(Isolated impaired glucose tolerance,iIGT) 和联合糖调节受损(IFG/IGT)三种状态[1,2]。本研究旨在了解糖耐量正常(Normal glucose tolerance,NGT)的 T2DM 一级亲是否存在 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱，以及三种状态的 IGR 人群 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱有无差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象

来自重庆地区 251 个具 2 个以上 T2DM 患者家系的 588 例非糖尿病患者被选入本研究。其中 427 例为 T2DM 患者的非糖尿病一级亲,161 例为糖耐量正常的与 T2DM 患者无血缘关系的配偶。按照 1999 年 WHO 标准将研究对象分为:糖调节异常的一级亲组(FIGR),共 195 例(男 94 例,女 101 例);糖耐量正常的一级亲组(FNGT),共 232 例(男 95 例,女 137 例);正常对照组(NC),共 161 例(男 61 例,女 99 例)。其中 FIGR 组进一步分成 iIFG、iIGT 和 IFG/IGT 3 个亚组。

1.2 方 法

1.2.1 病史询问及体格检查 研究方案经院伦理委员会批准,受试者签署书面的知情同意书。对所有研究对象按照统一制定的表格进行详细的病史询问及体格检查。空腹测量身高、体重、血压等。

1.2.2 生化指标的测定 所有研究对象行 75g 口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT),于空腹和服糖后 30min、60min、120min 取血测定血糖、胰岛素和空腹血脂水平。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定采用放免法(试剂盒购自中国原子能科学研究院),血脂各项指标测定由自动生化分析仪完成。

1.2.3 胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能评估 胰岛素抵抗指数(Homa-IR)=空腹血糖×空腹胰岛素 /22.5,胰岛 β 细胞功能指数(Homa-β)=20×空腹胰岛素 /(空腹血糖 -3.5)。胰岛 β 细胞早期分泌功能用 OGTT 中胰岛素 30min 和空腹的差值(△I30)与血糖 30min 和空腹的差值(△G30)的比值(△I30/△G30) 评价。葡萄糖处置指数 (Desposition index,DI) 采用 DI1=Homa-β /Homa-IR 和 DI2=△I30/△G30/ Homa-IR[3]。

1.3 统计学处理

计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布资料 (胰岛素、Homa-IR、Homa-β 、△I30/△G30 和 DI 指数)经对数转换后进行分析。多组间比较采用方差及协方差分析。以上统计分析应用 SPSS11.0 软件完成。

2 结 果

2.1 不同糖耐量的非糖尿病一级亲临床指标比较(表 1)

FNGT 组的年龄明显较 NC 和 FIGR 组年轻,而 FIGR 组的体重指数(BMI)较 NC 和 FNGT 组明显增加($P < 0.01$)。校正年龄、性别和 BMI 后,与 NC 组比较,FNGT 组收缩压(SBP)和 Homa-IR 增加,而总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)和 DI1 降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);FIGR 组 SBP、甘油三酯(TG)、OGTT 0min 血糖(Glu0)、30min 血糖 (Glu30)、60min 血糖 (Glu60)、120min 血糖(Glu120)、0min 胰岛素 (Ins0)、120min 胰岛素(Ins120)和 Homa-IR 显著升高,而 Homa-β、△I30/△G30、DI1 及 DI2 显著下降，差异均具统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 糖调节异常的非糖尿病一级亲各亚组临床指标比较(表 2)

年龄、BMI、SBP 和 TG 在 iIFG、iIGT 和 IFG/IGT 3 组依次增高,但无明显差别。与 iIFG 组比较,iIGT 和 IFG/IGT 组的 Glu60、Glu120 和 Ins120 更高,差异具有显著性 ($P < 0.01$)。与 iIGT 组比较,iIFG 和 IFG/IGT 组的 Glu0、Glu30 和 Homa-IR 更高，而 Homa-β 和 DI1 更低，差异具统计学意义 ($P < 0.05$)。DI2 在 iIFG、iIGT 和 IFG/IGT 3 组有依次降低趋势,IFG/IGT 组与前两组比较有显著差别 ($P < 0.01$)。

表 1 不同糖耐量的非糖尿病一级亲各临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(M/F)	年龄(岁)	BMI(kg/m²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)
NC	161(61/99)	48.49 ± 10.56	22.88 ± 2.81	111.37 ± 16.30	72.84 ± 8.88	1.23 ± 0.59	5.05 ± 1.03	1.54 ± 0.39
FNGT	232(95/137)	42.64 ± 12.84**	22.97 ± 2.91	114.15 ± 16.85**	73.94 ± 10.17	1.36 ± 0.88	4.64 ± 1.06**	1.44 ± 0.43
FIGR	195(94/101)	49.28 ± 13.15**##	24.52 ± 2.85**##	119.14 ± 17.34*	76.10 ± 10.53	1.78 ± 1.11**##	5.08 ± 1.06##	1.40 ± 0.37
F 值		18.31	20.17	6.59	1.08	8.18	5.21	2.13

维普资讯 http://www.cqvip.com

组别	例数(M/F)	LDL-c(mmol/L)	Glu0(mmol/L)	Glu30(mmol/L)	Glu60(mmol/L)	Glu120(mmol/L)	LgIns0	LgIns30
NC	161(61/99)	2.75±0.84	5.06±0.48	8.47±1.63	7.85±1.97	6.02±0.97	1.01±0.21	1.70±0.28
FNGT	232(95/137)	2.49±0.80*	5.16±0.49	8.68±1.69	8.00±1.95	6.07±1.00	1.05±0.20	1.74±0.24
FIGR	195(94/101)	2.83±0.87#	5.83±0.65**##	10.60±1.59**##	11.01±2.06**##	8.49±1.31**##	1.10±0.21**	1.75±0.28
*F*值		3.57	98.08	81.49	127.77	271.28	3.89	0.36

组别	例数(M/F)	LgIns60	LgIns120	LgHoma-IR	LgHoma-β	Lg(△I30/△G30)	LgDI1	LgDI2
NC	161(61/99)	1.74±0.25	1.63±0.25	0.36±0.22	2.14±0.26	1.11±0.35	1.77±0.18	0.75±0.35
FNGT	232(95/137)	1.75±0.25	1.63±0.24	0.41±0.20*	2.15±0.25	1.10±0.34	1.73±0.18*	0.70±0.38
FIGR	195(94/101)	1.81±0.26	1.82±0.29**##	0.51±0.22**##	2.05±0.24**##	0.96±0.35**##	1.54±0.19**##	0.45±0.36**##
*F*值		1.65	23.10	14.49	11.39	14.37	75.95	31.40

注:校正年龄、性别和 BMI 后,与 NC 组比:*$P<0.05$,**$P<0.01$;与 FNGT 组比:#$P<0.05$,##$P<0.01$

表 2 糖调节异常的非糖尿病一级亲各亚组临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(M/F)	年龄(岁)	BMI(kg/m²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)
iIFG	44(21/23)	46.59±12.00	24.18±2.71	117.75±17.90	76.00±11.40	1.50±0.66	5.16±1.09	1.43±0.35
iIGT	102(48/54)	48.67±14.21	24.42±2.81	118.26±16.85	75.42±10.13	1.81±1.10	4.98±1.09	1.39±0.35
IFG/IGT	49(25/24)	52.98±11.10	25.05±3.01	122.22±17.83	77.61±10.61	1.96±1.39	5.20±1.00	1.38±0.43
*F*值		3.03	1.22	1.05	0.72	2.09	0.85	0.31

组别	例数(M/F)	LDL-c(mmol/L)	Glu0(mmol/L)	Glu30(mmol/L)	Glu60(mmol/L)	Glu120(mmol/L)	LgIns0	LgIns30
iIFG	44(21/23)	2.93±0.94	6.38±0.25	10.89±1.74	9.84±2.32	6.67±0.79	1.11±0.21	1.79±0.24
iIGT	102(48/54)	2.75±0.89	5.31±0.42**	10.19±1.48*	11.00±1.79**	8.94±0.83**	1.09±0.21	1.76±0.29
IFG/IGT	49(25/24)	2.89±0.74	6.44±0.27##	11.18±1.44##	12.09±1.76**##	9.19±0.98**	1.11±0.20	1.69±0.28
*F*值		0.82	238.38	8.00	15.97	128.03	0.20	1.55

组别	例数(M/F)	LgIns60	LgIns120	LgHoma-IR	LgHoma-β	Lg(△I30/△G30)	LgDI1	LgDI2
iIFG	44(21/23)	1.78±0.28	1.69±0.25	0.57±0.21	1.96±0.21	1.05±0.31	1.39±0.05	0.52±0.32
iIGT	102(48/54)	1.79±0.24	1.83±0.28**	0.46±0.22*	2.15±0.23**	0.96±0.36	1.68±0.15**	0.49±0.34
IFG/IGT	49(25/24)	1.85±0.29	1.90±0.29**	0.57±0.21##	1.94±0.20##	0.88±0.36	1.38±0.06##	0.32±0.35**##
*F*值		1.08	7.18	5.22	19.57	2.62	155.00	5.46

注:与 iIFG 组比:*$P<0.05$,**$P<0.01$;与 iIGT 组比:#$P<0.05$,##$P<0.01$

3 讨 论

Homa-β 是评价胰岛 β 细胞功能的较好指标,△I30/△G30 可用来评价早期 β 细胞的胰岛素分泌功能。处置指数(DI)反映了 β 细胞对 IR 的代偿并维持体内葡萄糖稳态的能力。Albareda 等[3]对各种不同组合的 DI 指数进行分析后,证明 Homa-β/Homa-IR 和△I30/△G30/ Homa-IR 能很好的排除 IR 的影响而真实的反映胰岛 β 细胞功能。因此,本研究分别采用这两个 DI 指数来评估 β 细胞的基础和早期胰岛素分泌功能。

本研究显示与 NC 组比较,FNGT 组 Homa-IR 增高、DI1 降低,而血糖和胰岛素水平几乎无差别。提示尽管 T2DM 家系糖耐量正常的一级亲(以下简称一级亲)能够维持正常的血糖水平和胰岛素分泌,但已存在轻微的 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱。这跟大多数报道一致[4,5]。在对糖耐量正常的一级亲的胰岛 β 细胞功能研究中,大部分报道 β 细胞功能是下降的,少部分报道是正常或增高的,这可能与选择对照匹配程度、种族差异及没有考虑胰岛素敏感性等因素有关[4]。此外,本研究发现 FNGT 组已存在相关代谢异常,其血压较 NC 组增高。可见临床医生

维普资讯 http://www.cqvip.com

应该对糖耐量正常的一级亲血糖及心血管危险因素的定期筛查引起重视。

与 NC 组比较,FIGR 组 BMI、SBP、TG、血糖、胰岛素和 Homa-IR 明显增高,而 DI 指数明显降低,提示糖调节异常的一级亲存在 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱的同时还伴有多种相关代谢异常。高血糖、高血压、血脂异常等是心血管事件发生的危险因素。研究表明 IGR 人群存在多种心血管危险因素的聚集,是心血管疾病的高危人群[6]。这在本研究的糖调节异常一级亲中也得到证实。IR 可能是 IGR 人群多种心血管危险因素共同聚集的病理生理机制[7]。本研究进一步对三个糖调节异常的亚组进行比较,可见 iIFG、iIGT 和 IFG/IGT 三组的年龄、BMI、SBP 和 TG 有依次增加趋势,提示 3 组发生心血管事件的危险性有依次增加趋势。这可能与 3 组餐后血糖水平依次增高有关。Coutinho 等对血糖水平与心血管事件关系进行临床荟萃分析(纳入 20 项临床试验中的 95783 例患者,平均随访 12.4 年),结果表明心血管事件的发生只与餐后血糖高度相关[8]。因此,应该加强糖调节异常的一级亲尤其是 iIGT 和 IFG/IGT 者心血管危险因素的预防和干预。

本研究表明 iIFG 和 IFG/IGT 组的 Homa-IR 较 iIGT 组更高而 Homa-β 和 DI1 更低,提示 iIFG 和 IFG/IGT 组的 IR 和 β 细胞基础胰岛素分泌障碍均较 iIGT 组严重。DI2 在 iIFG、iIGT 和 IFG/IGT 3 组依次降低,提示 iIGT 和 IFG/IGT 组 β 细胞早期胰岛素分泌障碍较 iIFG 组更严重。Melchionda 等认为 IFG 主要是肝脏 IR 和基础状态下胰岛 β 细胞功能受损为特征,而早期胰岛素分泌仍然保持正常;IGT 却表现为基础胰岛 β 细胞功能尚正常,而早期胰岛素分泌反应下降以及外周 IR[9]。然而,本研究见到尽管 iIFG 组的 Glu120 和 iIGT 组的 Glu0 均在正常范围内,但与 NC 组比较却明显增高。提示 iIFG 和 iIGT 组均存在 β 细胞基础及早期胰岛素分泌功能紊乱,只是 iIFG 组以基础胰岛素分泌障碍为主,而 iIGT 组以早期胰岛素分泌障碍为主。

综上所述,T2DM 家系 NGT 一级亲已存在 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱。IGR 一级亲中 iIFG 与 iIGT 的 IR 和胰岛 β 细胞功能紊乱存在差异,iIFG 的 IR 较 iIGT 严重,iIFG 以基础胰岛素分泌障碍为主而 iIGT 以早期胰岛素分泌障碍为主。

参 考 文 献

[1] Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe[J]. Diabetes Metab, 2000;26:282-286.

[2] Resnick HE, Harris MI, Brock DB, et al. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Diabetes Care, 2000;23:176-180.

[3] Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, et al. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test [J]. Diabetologia, 2000;43(12):1507-1511.

[4] Mari A, Gastaldelli A, Natali A, et al. Characterization of beta-cell function impairment in first-degree relatives of type 2 diabetic subjects: modeling analysis of 24-h triple-meal tests[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005;288(3):E541-546.

[5] Gungor N, Bacha F, Saad R, et al. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both[J]? Diabetes Care, 2005;28(3):638-644.

[6] Kim SH, Chunawala L, Linde R, et al. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice[J]. J Am Coll Cardiol, 2006;48(2):293-297.

[7] Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease[J]. Panminerva Med, 2005;47(4):201-210.

[8] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years[J]. Diabetes Care, 1999;22(2):233-240.

[9] Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans[J]. Diabetes Care, 2006;29(8):1909-1914.