维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)06－0771－04

正常糖耐量人群胰岛素抵抗和胰岛β细胞分泌功能相关因素分析

包柄楠[1]，张素华[1]，任　伟[1]，李　革[2]，卢仙娥[2]，杜　娟[1]，陈　静[1]，王继旺[1]，马贵成[2]

(1.重庆医科大学临床学院内分泌科，重庆　400016；2.重庆医科大学流行病学教研室，重庆　400016)

【摘　要】目的：探讨影响正常糖耐量(NGT)人群胰岛素抵抗(IR)和胰岛β细胞分泌功能的相关因素。方法：对2120例NGT者，用稳态模式评估法(HOMA)评价胰岛素抵抗和胰岛β细胞分泌功能。结果：(1)单因素方差分析表明，不同年龄组的HOMA－IR、HOMA－β cell有显著性差异($P<0.05$)。(2)t检验表明，超重/肥胖组较正常体重组，中心性肥胖组较非中心性肥胖组、高TG组较正常TG组、高血压组较正常血压组HOMA－IR、HOMA－β cell均有显著性差异($P<0.01$)。(3)多元逐步回归分析表明，年龄、BMI、腰围、TG和舒张压是影响HOMA－IR、HOMA－β cell的主要因素。结论：NGT人群随着年龄、BMI、腰围、TG和血压的增加，IR加重；胰岛β细胞分泌功能随着年龄的增加而减弱，随着BMI、腰围、TG和血压的增加而代偿性增强，以维持正常的糖耐量。

【关键词】正常糖耐量；胰岛素抵抗；胰岛β细胞分泌功能

【中国图书分类法分类号】R587.1；R181.0　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2003－03－10

Analysis on the factors related to insulin resistance and islet β cell secretory function in subjects with normal glucose tolerance

BAO Bingnan, et al

(*Department of Endocrinology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the factors related to insulin resistance and islet β cell secretory function in subjects with normal glucose tolerance(NGT). *Methods*: Insulin resistance and islet β cell secretory function were estimated by Homeostasis Model Assessment in 2120 NGT subjects. *Resu* : (1)ANOVA showed that there were significant differences in Homa－IR and Homa－β cell among different age groups($P<0.05$). (2)t test indicated that there were significant differences in HOMA－IR and HOMA－β cell in overweight/obesity group, central obesity group, high TG group and hypertension group compared with their control groups respectively($P<0.01$). (3)Stepwise regression revealed that the main factors influencing HOMA－IR and HOMA－β cell included age, BMI, waist circumference, TG and diastolic blood pressure. *Conclusion*: In NGT population, IR is aggravating with the age, BMI, waist circumference, TG and blood pressure; islet β cell secretory function is weakening with aging, while it is enhancing with BMI, waist circumference, TG and blood pressure to maintain normal glucose tolerance.

【Key words】Normal glucose tolerance; Insulin resistance; Islet β cell secretory function

胰岛素抵抗(IR)是2型糖尿病(DM)、葡萄糖调节受损(IGR)、肥胖、高血压和血脂紊乱等疾病中常见的病理生理状态，是这些疾病发病的共同基础。目前，对于2型DM及糖耐量低减(IGT)人群中IR和胰岛β细胞分泌功能的研究较多。但是NGT人群同样可能存在IR和胰岛β细胞分泌功能的改变。为此，本研究应用稳态模式评估法(Homeostasis Model Assessment)探讨影响NGT人群IR和胰岛β细胞分泌功能的相关因素。

1　对象与方法

1.1　对象

2002年3～7月间在重庆地区进行2型DM及其相关疾病流行病学调查，所有研究对象隔夜空腹10h以上行75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)，根据1999年WHO DM诊断标准，将空腹血糖＜6.1mmol/L且餐后2h血糖＜7.8mmol/L

作者介绍：包柄楠(1975－　)，女，博士生，
主要研究方向：糖尿病分子遗传学.

维普资讯 http://www.cqvip.com

者诊断为 NGT,共 2120 例纳入本试验,男 1242 例,女 878 例,年龄 22～89(55.7±13.2)岁。

1.2 研究方法

所有研究对象均接受 OGTT 试验,测定空腹及糖负荷 2h 血浆葡萄糖(葡萄糖氧化酶法),同时测定空腹血浆胰岛素(FINS)(放免法,中国原子能研究所),血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－c)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL－c)(酶法)。由专人测量身高、体重、腰围和血压(为两次测量的平均值)。

用稳态模式评估法的 HOMA－IR 及 HOMA－β cell 公式评价 IR 和胰岛 β 细胞分泌功能[1]。HOMA－IR＝空腹血浆胰岛素×空腹血糖/22.5,HOMA－β cell＝20×空腹血浆胰岛素/(空腹血糖－3.5)。

分组方法:将年龄分为 6 组,第 1 组:AGE＜30 岁,第 2 组:AGE 30～39 岁,第 3 组:AGE 40～49 岁,第 4 组:AGE 50～59 岁,第 5 组:AGE 60～69 岁,第 6 组:≥70 岁。将 BMI 分为 2 组,BMI1:＜25kg/m^2,BMI2:≥25kg/m^2。将腰围分为 2 组,W1:男＜95cm,女＜85cm,W2:男≥95cm,女≥85cm。将血压分为 2 组,BP1:90mmHg≤收缩压(SBP)＜140mmHg 且 60mmHg≤舒张压(DBP)＜90mmHg,BP2:SBP≥140mmHg 和/或 DBP≥90mmHg。将 TG 分为 2 组,TG1:0.35≤TG＜1.7,TG2≥1.7mmol/L。

诊断标准:25≤BMI＜30 为超重,BMI≥30 为肥胖;男腰围≥95cm,女腰围≥85cm 为中心性肥胖(1998 年 WHO 诊断标准)。收缩压≥140mmHg 和/或舒张压≥90mmHg 为高血压(1999 年 WHO 诊断标准[2])。TG≥1.7mmol/L 为高 TG 血症(1997 年全国"血脂防治建议"[3])。

1.3 统计学处理

所有变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示。对正态分布的变量,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析(ANOVA)。HOMA－IR 及 HOMA－β cell 呈偏态分布,经自然对数转换成正态分布后再分析。多因素分析采用逐步回归分析。所有统计用 SPSS10.0 软件进行。

2 结 果

2.1 不同年龄组的一般临床特征及 HOMA－IR、HOMA－β cell(表 1)

单因素方差分析表明,不同年龄组的 BMI、腰围、TG、SBP、DBP、HOMA－IR、HOMA－β cell 均有显著性差异($P＜0.05$)。为探讨不同年龄对 HOMA－IR、HOMA－β cell 的影响,用 SNK 法进行两两比较:第一大组(AGE＜30、AGE 30～39)与第二大组(AGE 40～49、AGE 50～59)及第三大组(AGE 60～69、AGE≥70)三组之间 HOMA－IR、HOMA－β cell 均有显著性差异($P＜0.05$)。此结果提示随着年龄增加,IR 逐渐加重,胰岛 β 细胞分泌功能逐渐减弱,40 岁以下、40～59 岁及 60 岁以上三组人群相比有显著性差异。

2.2 不同 BMI、腰围、TG 和血压组的一般临床特征及 HOMA－IR、HOMA－β cell(表 2)

在本研究 NGT 人群中,超重/肥胖的患病率为 30.94%;中心性肥胖的患病率为13.49%;高 TG 血症的患病率为 25.80%;高血压的患病率为 23.02%。

t 检验表明,超重/肥胖组较正常体重组,中心性肥胖组较非中心性肥胖组、高 TG 组较正常 TG 组、高血压组较正常血压组 HOMA－IR、HOMA－β cell 均有显著性差异($P＜0.01$)。

表 1 不同年龄组的一般临床特征及 HOMA－IR、HOMA－β cell

项目	组别					
	1(AGE＜30)	2(AGE 30～39)	3(AGE 40～49)	4(AGE 50～59)	5(AGE 60～69)	6(AGE≥70)
例数 n	60	249	385	402	767	257
性别(男/女)	35/25	147/102	200/185	203/199	488/279	168/88
年龄(岁)	27.31±1.80	35.12±3.00	45.00±2.91	54.51±3.00	64.42±2.51	74.51±4.32
BMI(kg/m^2)	22.21±3.32	23.41±3.20	23.63±2.83*	23.94±3.21*	23.71±3.22$^{*=}$	23.32±3.21$^{*=}$
腰围(cm)	75.42±9.93	78.21±9.12	79.12±8.73*	80.41±9.13*	82.44±8.72$^{*=}$	83.21±9.63$^{*=}$
TG(mmol/L)	1.13±0.57	1.36±0.91	1.42±0.88*	1.53±0.89*	1.51±0.94$^{*=}$	1.35±0.71$^{*=}$
SBP(mmHg)	108.31±13.11	110.23±12.10	114.41±15.82*	121.53±15.11*	129.12±18.01$^{*=}$	135.52±20.20$^{*=}$
DBP(mmHg)	71.51±7.92	74.11±8.62	76.53±9.71*	78.12±9.01*	78.50±9.41$^{*=}$	79.02±8.81$^{*=}$
HOMA－IR	0.14±0.73	0.15±0.60	0.18±0.63*	0.20±0.65*	0.23±0.63$^{*=}$	0.24±0.66$^{*=}$
HOMA－β cell	4.88±0.73	4.85±0.75	4.66±0.61*	4.53±0.67*	4.37±0.64$^{*=}$	4.32±0.62$^{*=}$

注:1 mmHg＝0.133kPa;组别 1、2 为第一大组;3、4 为第二大组;5、6 为第三大组。与第一大组比较:*表示 $P＜0.05$。与第二大组比较,$^=$表示 $P＜0.05$。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 不同 BMI、腰围、TG 和血压组的一般临床特征及 HOMA－IR、HOMA－β cell

项目	组别							
	BMI1	BMI2	W1	W2	TG1	TG2	BP1	BP2
例数 n	1464	656	1834	286	1573	547	1632	488
患病率(%)		30.94		13.49		25.80		23.02
性别(男/女)	789/675	453/203	1124/710	118/168	889/684	353/194	916/716	326/162
年龄(岁)	55.61±13.61	56.01±12.23	54.92±13.31	61.32±10.71△	55.52±13.60	56.42±11.91	53.72±13.22	62.63±10.41△
BMI(kg/m²)	22.01±2.02	27.23±2.12△	23.12±2.81	27.04±2.91△	23.12±3.01	25.23±3.01△	23.32±3.00	24.71±3.23△
腰围(cm)	77.32±7.81	88.73±6.91△	78.82±8.03	93.51±5.72△	79.22±8.92	85.31±8.32△	79.63±8.91	84.82±9.14△
TG(mmol/L)	1.31±0.80	1.76±0.98△	1.40±0.85	1.79±1.04△	1.06±0.33	2.56±1.03△	1.40±0.88	1.61±0.89△
SBP(mmHg)	120.61±18.32	128.31±18.30△	121.61±18.12	130.6319.91△	121.71±18.81	126.62±17.71△	115.42±11.81	148.21±14.8△
DBP(mmHg)	75.72±9.01	80.83±8.92△	76.71±0.52	81.13±8.54△	76.41±9.42	79.92±9.13△	74.32±7.11	87.42±9.33△
HOMA－IR	0.18±0.80	0.45±0.63△	0.26±0.63	0.46±0.62△	0.22±0.62	0.44±0.63△	0.19±0.64	0.33±0.61△
HOMA－β cell	4.44±0.67	4.68±0.68△	4.51±0.68	4.58±0.68△	4.45±0.66	4.71±0.69△	4.42±0.69	4.51±0.65△

注：△表示 $P<0.01$

2.3 为进一步探讨影响 NGT 人群 IR 和胰岛 β 细胞分泌功能的相关因素，分别以 HOMA－IR，HOMA－β cell 为因变量，以年龄、BMI、腰围、收缩压、舒张压、TC、TG、HDL－c 和 LDL－c，为自变量做逐步回归分析，得到回归方程：HOMA－IR＝－1.694＋0.023×年龄＋0.031×BMI＋0.008×腰围＋0.135×TG＋0.004×舒张压(标准化回归系数分别为 0.031、0.153、0.118、0.187、0.058，$P<0.01$)，HOMA－β cell＝4.209－0.014×年龄＋0.029×BMI＋0.004×腰围＋0.12×TG＋0.003×舒张压(标准化回归系数分别为－0.279、0.133、0.096、0.156、0.045，$P<0.01$)。这提示年龄、BMI、腰围、舒张压和 TG 是影响 HOMA－IR、HOMA－β cell 的主要因素，其中对 HOMA－IR 的影响大小依次为：TG＞BMI＞腰围＞舒张压＞年龄，对 HOMA－β cell 的影响大小依次为：年龄＞TG＞BMI＞腰围＞舒张压。

3 讨 论

3.1 年龄对 HOMA－IR、HOMA－β cell 的影响

单因素方差分析显示 40 岁以下、40～59 岁及 60 岁以上三组人群的 HOMA－IR、HOMA－β cell 均有显著性差异($P<0.05$)。多元逐步回归分析同样发现，年龄对 HOMA－IR 有加重的正效应；对 HOMA－β cell 有减弱的负效应，且作用最强。这些结果提示，随着年龄的增加，胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞分泌功能逐渐降低。老年人发生 IR 的原因可能有：(1)活动量明显减少，有肥胖趋势，体内脂肪绝对量增多。即使无肥胖，在组织成分的构成上脂肪比例明显增加，而细胞物质则有所减少。体内脂肪的增多使机体对胰岛素不敏感。(2)饮食中碳水化合物的总量减低。(3)老年人胰岛素受体、糖感受器和胰岛素调节反馈机制发生变化。另外，随着机体老化，胰岛 β 细胞功能也会逐渐减退。虽然年龄对 HOMA－IR、HOMA－β cell 有影响，本研究人群的糖耐量仍正常。这是因为年龄的增加使胰岛 β 细胞分泌的基础胰岛素减少，但如果糖负荷刺激的胰岛素分泌功能正常，餐后 2h 血糖仍可以维持在正常范围内。

3.2 肥胖、高血压和血脂紊乱等疾病对 HOMA－IR、HOMA－β cell 的影响

在本研究 NGT 人群中，超重/肥胖、中心性肥胖、高 TG 血症、高血压的患病率较高（分别为 30.94%、13.49%、25.80%、23.02%），这可能与 60 岁以上的老年人比例大(1024/2120)有关。

本研究发现，超重/肥胖组和中心性肥胖组的 HOMA－IR、HOMA－β cell 均高于相应的对照组，逐步回归分析亦显示 BMI 和腰围与对 HOMA－IR、HOMA－β cell 的增加有正效应，提示随着 BMI 和腰围的增加 IR 加重，胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能代偿性增强。这与国内相关的研究结论一致，项坤三等通过对中国肥胖者的研究证实肥胖患者存在高胰岛素血症及胰岛素敏感性下降，认为腹内脂肪增加是 IR 的主要原因[4]。

我们还发现，血浆 TG 水平高低对 IR 和胰岛 β 细胞分泌功能有影响。高 TG 组与 TG 正常组比较 HOMA－IR、HOMA－β cell 均有显著性差异。在

维普资讯 http://www.cqvip.com

HOMA－IR 的回归方程中，TG 的回归系数为正数，且标准化回归系数最大，提示 TG 的增加对 IR 加重有正效应，且作用最强。在 HOMA－β cell 的回归方程中显示 TG 的增加使胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能代偿性增强。高 TG 血症引起 IR 的机制可能是：游离脂肪酸(FFA)是合成 TG 的原料，TG 升高可以反映血浆 FFA 水平的升高。高水平的 FFA 一方面通过葡萄糖—脂肪酸循环干扰肌肉对胰岛素的敏感性，另一方面又通过其在肝脏 β 氧化途径刺激糖异生，诱导肝糖输出，并降低肝脏对胰岛素的灭活能力，同时 FFA 可直接刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，从而形成 IR 和高胰岛素血症。因此 TG 水平升高可以看作是 IR 的早期表现。

另外，本研究中高血压组的 HOMA－IR、HOMA－β cell 显著高于正常血压组，其中，舒张压进入 HOMA－IR、HOMA－β cell 回归方程，提示血压高低同样可以影响 IR 和胰岛 β 细胞分泌功能。众多研究显示原发性高血压人群有明显的 IR，其葡萄糖的摄取和利用明显减少，并认为 IR 是高血压的发病基础。IR 引起胰岛素分泌代偿性增加，产生高胰岛素血症。高胰岛素血症和 IR 可以通过改变细胞内游离钙的浓度，促进远端肾小管重吸收钠，增强交感神经活性及促进小动脉平滑肌增生等导致血压进一步升高。

IR 是肥胖、高血压和血脂紊乱等疾病发病的共同基础，这些患病人群的糖耐量可以正常，但是其中伴有 IR 的个体以后患 IGT 或 2 型 DM 的危险性加大。大庆 430 例 NGT、IGT6 年前瞻性研究结果显示，胰岛素敏感性差的 NGT 者，6 年随访中糖耐量恶化为 IGT 或 DM 者约占 1/3，而胰岛素敏感者恶化为 DM 者仅约占 1/8。多因素逐步回归分析显示，基线值年龄、性别、BMI、OGTT2h 血糖水平、胰岛素敏感性及胰岛素分泌诸自变量中，仅有胰岛素敏感性进入方程且与糖耐量恶化呈显著负相关[5]。2 型 DM 发病可分为三阶段，第一阶段有 IR 但血糖正常，第二阶段为 IGT 阶段，第三阶段才是 DM 阶段。一级预防是降低 2 型 DM 发病率最有效的措施，因此在 NGT 人群中对伴有 IR 的肥胖、高血压和血脂紊乱等疾病者应进行早期干预，减轻其 IR，保护胰岛 β 细胞功能，从而避免或延缓 2 型 DM 的发生。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 1999 World Health Organization－International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee[J]. J Hypertens, 1999; 17(2): 151－183.

[3] 中华心血管病杂志编委会血脂防治对策专题组. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997; 25(3): 169－175.

[4] 项坤三，贾伟平，陆俊茜，等. 中国上海地区 40 岁以上成人中肥胖与代谢综合征的关系[J]. 中华内科杂志, 2000; 39(4): 224－228.

[5] 李光伟，王金平，陈 川，等. 成人糖尿病发病模式的探讨[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(15): 914－917.

(上接第 770 页)

[2] Ono I. Roles of cytokines in wound healing processes[J]. Nippon Geka GaKKai ZaShi, 1999; 100(9): 522－528.

[3] Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, et al. Wound macrophages express TGF－alpha and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping [J]. Science, 1988; 24 (4866): 708－712.

[4] Khouw IM, van Wachem PB, Plantinga JA, et al. TGF－beta and bFGF affect the differentiation of proliferation porcine fibroblast into myofibroblast in vitro[J]. Biomaterials, 1999; 20 (19): 1815－1822.

[5] Katou F, Ohtani H, Nagura H, et al. Procollagen－positive fibroblasts predominantly express fibrogenic growth factors and their receptors in human encapsulation process against foreign body[J]. J Pothol, 1998; 186(2): 201－208.

[6] Strutz F, Zeisberg M, Renziehausen A, et al. TGF－beta 1 induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor(FGF－2)[J]. Kidney Int, 2001; 59(2): 579－592.

[7] Allison A, Eddy. Molecuar insights into renal intestinal fibrosis[J]. J Am Soc Nephron, 1996; 7: 2495－2508.