临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000893

不同体质指数与 2 型糖尿病关系的队列分析

江光群[1]，赵立波[2]

（1. 重庆市长寿区疾病预防控制中心，重庆长寿 401220；2. 重庆医科大学附属永川医院神经内科，重庆 400014）

【摘 要】**目的**：拟基于体质指数（body mass index，BMI），研究胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）及胰岛素分泌受损（impaired insulin secretion，IIS）和 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）发病率的关系。**方法**：为期 5 年的队列研究共纳入未患 T2DM 的参与者 2 857 名，并根据 BMI 对其进行分组（BMI<23.0，23.0~24.9 和≥25.0）。然后，基于胰岛素生成指数和稳态模型中 IR 值将每组 BMI 参与者进一步细分为：正常、只有 IIS（isolated IIS，i-IIS）、只有 IR（isolated IR，i-IR）和同时有 IIS 和 IR（IIS plus IR，IIS+IR）人群。**结果**：BMI<23.0 组中，i-IIS 和 IIS+IR 人群患 T2DM 的风险明显高于正常人，其风险比（hazard ratios，HRs）及 95% 置信区间（confidence interval，*CI*）分别为 6.21（3.44，9.75）和 8.01（2.85，25.34）；BMI（23.0~24.9）组中，i-IIS[HRs=8.50（3.91，19.67）]、i-IR[HRs=3.16（1.13，8.43）]和 IIS+IR[HRs=20.31（8.74，53.28）]人群患 T2DM 的风险明显高于正常人；BMI≥25.0 组中，i-IIS[HRs=15.58（5.44，44.73）]、i-IR [HRs=7.78（2.56，22.41）]和 IIS+IR[HRs=23.25（8.47，74.68）]人群患 T2DM 的风险明显高于正常人。BMI 与 IIS（相关系数 r=-0.45，P=0.032）和 IR（r=0.61，P=0.010）的发生率分别呈负相关及正相关。**结论**：BMI<23.0 的人群更可能因 IIS 患 T2DM，而 BMI≥23.0 的人群则更可能因 IR 患 T2DM。

【关键词】体质指数；胰岛素抵抗；胰岛素分泌受损；2 型糖尿病

【中图分类号】R587.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-06-18

Association between body mass index and the incidence of type 2 diabetes mellitus

Jiang Guangqun[1], Zhao Libo[2]

(1. Center for Disease Control and Prevention in Changshou District of Chongqing;

2. Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】***Objectives***: To study the effects of impaired insulin secretion (IIS) and insulin resistance (IR) on the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Chinese people with different body mass indexes (BMI). ***Methods***: This five-year cohort study recruited 2 857 participants without diabetes at baseline. Participants were stratified according to BMI (<23.0, 23.0-24.9, and ≥25), and then participants in each BMI group were divided into four classes: normal; isolated IIS (i-IIS); isolated IR (i-IR); and IIS plus IR based on insulinogenic index and homeostasis model of IR values. ***Results***: The risk of developing T2DM was higher in i-IIS (HRs=6.21, 95% *CI*=3.44 to 9.75) and IIS plus IR (HRs=8.01, 95%*CI*=2.85 to 25.34) groups than in patients with BMI<23.0in normal group. The risk was higher in i-IIS (HRs=8.50, 95%*CI*=3.91 to 19.67; HRs=15.58, 95%*CI*=5.44 to 44.73), IR (HRs=3.16, 95%*CI*=1.13 to 8.43; HRs=7.78, 95%*CI*=2.56 to 22.41) and IIS plus IR (HRs=20.31, 95%*CI*=8.74 to 53.28; HRs=23.25, 95%*CI*=8.47 to 74.68) groups than in patients with BMI 23.0-24.9 and BMI≥25.0 in normal group. The correlation between BMI and the incidence of IIS was negative, and that with IR was positive. ***Conclusion***: Individuals with normal BMI may develop T2DM mainly through IIS, whereas individuals with high BMI may develop T2DM primarily through IR.

【Key words】body mass index; insulin resistance; impaired insulin secretion; type 2 diabetes mellitus

作者介绍：江光群，Email: Guangqun34@163.com，

研究方向：疾病的预防与控制。

通信作者：赵立波，Email: ranhong400@163.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160318.1216.026.html

（2016-03-18）

亚洲人群 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus，T2DM)的患病率逐年增加，其中肥胖是其主要的风险因素[1]。此外，肥胖可以导致胰岛素抵抗(insulin resistance，IR)，这也是 T2DM 病理生理机制的一个主要方面[2]。尽管如此，体质量正常的亚洲人群也可能患 T2DM。有文献报道，相对于非洲人群和高加索人群，亚洲糖尿病人群的平均体质指数(body mass index，BMI)要明显偏低，且血糖正常的人和 T2DM 患者之间 BMI 的差异也更小[3]。同时，Lee 等[4]发现 BMI 远低于高加索人群的亚裔美国人群患 T2DM的概率更高。而且，有些文献报道 T2DM 的患病率在体质量较轻的亚洲人群中显著增加[5-6]。因此，探讨非肥胖的亚洲人群患 T2DM 的风险因素是很有必要的。

除了 IR，胰岛素分泌受损(impaired insulin secretion，IIS)也是 T2DM 病理生理机制的一个主要方面。研究显示，相对于非洲人和高加索人，亚洲人对胰岛素的敏感性更高，但急性胰岛素对葡萄糖反应指数更低[3]。而且，胰岛素分泌在体质量较轻的人中比体质量正常的人中更低[7]。因此，非肥胖的亚洲人群中 T2DM 患病率的增加可能与胰岛素的分泌能力不足有关。但是目前仍缺乏相关的文献探讨 BMI 对 IR 以及 IIS 和 T2DM 发病率之间关系的影响。据此，本研究纳入大规模的中国人群对这种影响进行初步的探讨。

1 材料与方法

1.1 纳入患者

患者纳入标准如下：①通过仔细评估确定没有 T2DM 病史；②空腹血糖(fasting plasma glucose，FPG)浓度小于 7.0 mmol/L；③餐后 2 h 血糖浓度小于 11.1 mmol/L。本次研究于 2009 年 5 月到 2014 年 12 月之间，在重庆地区随机抽样 3 846 名中国人，其年龄介于 32~71 岁之间。在这些人中，3 312 人在纳入的时候没有患 T2DM。在这 3 312 人中，2 857 人在调查结束前至少接受了 1 次随访及检查。因此，最终纳入 2 857 人进行研究和分析。本研究得到了每位参与者的知情同意书。

1.2 测定方法

空腹 12 h 后，所有参与者进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test，OGTT)，分别于试验第 0、30、60、120 min 行血样采集，血糖、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein，HDL)胆固醇和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein，LDL)胆固醇浓度测定应用酶方法，并于第 0 和 30 min 使用化学发光酶免疫法进行血清胰岛素浓度测定。

采用稳态模型(homeostasis model assessment-estimated，HOMA)评估 IR，HOMA-IR 的计算方法如下：(空腹血糖[mmol/L]×空腹胰岛素[μU/mL])/22.5[8]，如果值大于 1.6，则认为存在 IR。采用胰岛素生成指数评估 IIS，计算方法如下：(第 30 min 的血清胰岛素[pmol/L]-空腹胰岛素[pmol/L])/(第 30 min 的血糖[mmol/L]-空腹血糖[mmol/L])8，如果值小于等于 51.7 pmol/mmol(μU/mg)，则认为存在 IIS。

1.3 试验分组

禁食 1 夜后测量身高和体质量，BMI 等于身高除以体质量的平方。根据 BMI 把参与者分为 3 类人群，标准参照WHO 制定的亚洲标准[9]，第 1 类为 BMI 小于 23.0，第 2 类为 BMI 介于 23.0~24.9 之间，第 3 类为 BMI 大于等于 25。然后，根据测定的生化指标，每组 BMI 参与者被进一步细分为 4 类(表1)。

1.4 结果及随访

T2DM 的诊断采用 1999 年制定的 WHO 标准，即空腹血糖浓度大于等于 7.0 mmol/L 或者餐后 2 h 血糖浓度大于等于 11.1 mmol/L；或者根据参与者是否正在接受 T2DM 药物治疗进行诊断。所有 2 857 名参与者进行 1 年 1 次的随访，直到被诊断为 T2DM 或者实验结束。最后 1 次随访的结果作为参与者的最终结果。随访平均时间(3.01 ± 1.41)年。

至少 5 min 的坐姿休息后，使用自动血压计测量血压。另外，详细记录参与者的人口统计学特征、病史、家族史和个人习惯。吸引状况归为以下 3 类：不吸烟，戒烟和吸烟。饮酒状况归为以下 3 类：不饮酒、偶尔饮酒和经常饮酒。运动状况归为以下 3 类：不运动、偶尔运动和经常运动。

1.5 统计分析

采用统计分析软件 SPSS 19.0 进行统计学处理。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计数资料采用百分比表示。各 BMI 组之间的基线差异采用协方差分析方法分析，年龄和性别作为协变量；非正态分布的连续型数据采用非参数检验方法分析；分类数据采用卡方检验分析。采用 Spearman 相关系数分析 BMI 与 IIS 及 IR 相关性。采用 Cox 比例风险

表 1 每组 BMI 参与者细分为 4 类人群

Tab.1 Four kinds of participants in each BMI group

指标	正常	i-IIS	i-IR	IIS+IR
胰岛素指数	>51.7 pmol/mmol	≤51.7 pmol/mmol	>51.7 pmol/mmol	≤51.7 pmol/mmol
HOMA-IR	≤1.6	≤1.6	>1.6	>1.6

注：i-IIS，isolated IIS，只有 IIS；i-IR，isolated IR，只有 IR；IIS+IR，同时存在 IIS 和 IR

回归模型估计每个 BMI 组中 i-IIS、i-IR 和 IIS+IR 人群患 T2DM 的风险比（hazard ratios，HRs）和 95%置信区间（confidence interval，*CI*），且对模型进行年龄和性别校正。检验水准 α=0.05。

2 结 果

数据收集于 2009 至 2014 年，并于 2014 至 2015 年进行数据分析。参与者的平均年龄为 57.6 岁，平均 BMI 为 24.0。表 2 列出了各 BMI 组参与者的基线资料。从表 2 中可以看出，随着 BMI 的增加，心脏代谢风险因素如血压，低密度脂蛋白胆固醇，甘油三酯和血糖等指标也随之增长。另外，从图 1 可以看出随着 BMI 的增加，IIS 人数逐渐减少，呈明显负相关（相关系数 r=-0.45，P=0.032）；而随着 BMI 的增加，IR 人数逐渐增加，呈明显正相关（r=0.61，P=0.010）。

所有参与者的平均随访时间为 3.8 年。在随访时间内，排除 1 型糖尿病和其他类型糖尿病以后，有 226 名参与者被确诊为患有 T2DM，其中 24 人是通过其正在使用药物治疗

表 2 所有参与者的基线资料（$\bar{x}\pm s$，n，%）

Tab.2 Baseline characteristics of all participants（$\bar{x}\pm s$，n，%）

变量	BMI			F/χ^2 值	P 值
	<23.0	23.0～24.9	≥25.0		
样本量	1 155	1 027	675	-	-
年龄	56.50 ± 7.60	55.7 ± 8.11	60.6 ± 7.82	1.357	0.751
性别（男/女）	612/543	533/494	332/343	2.492	0.288
糖尿病家族史，%	16.72	17.21	19.43	2.154	0.254
收缩压（mmHg）	115.6 ± 13.51	120.3 ± 12.84	124.5 ± 13.13	74.212	0.000
舒张压（mmHg）	72.11 ± 7.89	74.75 ± 8.64	76.77 ± 8.04	105.378	0.000
HDL（mmol/L）	1.58 ± 0.38	1.44 ± 0.40	1.36 ± 0.39	258.152	0.000
LDL（mmol/L）	3.10 ± 0.98	3.31 ± 1.21	3.40 ± 1.01	325.870	0.000
甘油三酯（mmol/L）	0.80 ± 0.24	1.10 ± 0.20	1.30 ± 0.21	95.364	0.000
FPG（mmol/L）	5.40 ± 0.61	5.54 ± 0.56	5.63 ± 0.58	185.376	0.000
30-m FPG（mmol/L）	8.31 ± 1.45	8.65 ± 1.50	8.90 ± 1.46	206.384	0.000
60-m FPG（mmol/L）	7.81 ± 2.34	8.23 ± 2.41	8.74 ± 2.37	192.644	0.000
120-m FPG（mmol/L）	6.37 ± 1.85	6.72 ± 1.76	6.96 ± 1.81	147.332	0.000
空腹胰岛素（pmol/L）	24.7 ± 2.31	35.60 ± 2.26	49.70 ± 2.03	85.652	0.000
30-m 胰岛素（pmol/L）	250.6 ± 16.51	302.0 ± 15.70	375.30 ± 18.70	275.164	0.000
胰岛素指数（pmol/mmol）	66.70 ± 50.32	72.10 ± 45.61	85.10 ± 54.32	166.229	0.000
HOMA-IR	0.82 ± 0.05	1.24 ± 0.04	1.77 ± 0.04	301.876	0.000
药物使用（%）	14.3	15.4	13.9	0.845	0.655
不吸烟/戒烟/吸烟（%）	45.9/17.8/36.3	45.3/18.8/35.9	46.1/20.5/33.5	2.790	0.594
不/偶尔/经常饮酒（%）	38.6/41.3/20.1	35.3/42.2/22.4	39.5/41.3/19.2	4.911	0.297
不/偶尔/经常运动（%）	48.9/30.7/20.4	47.0/32.3/20.7	48.6/31.0/20.4	0.953	0.917

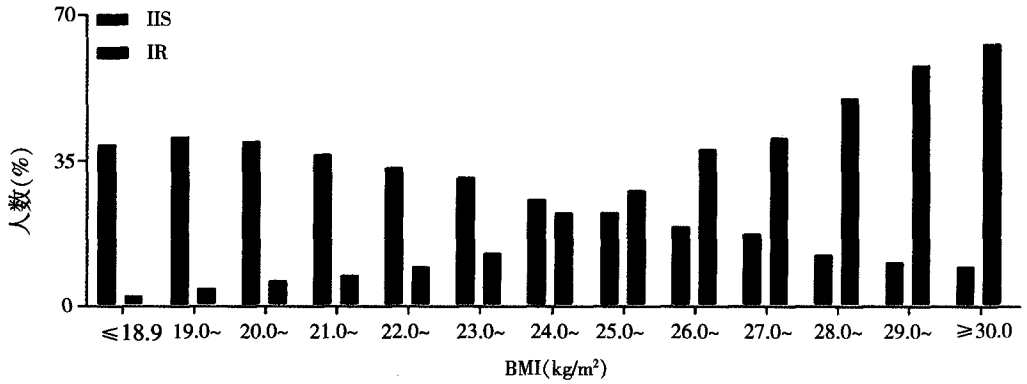


图 1 IIS 及 IR 与 BMI 的关系

Fig.1 Percentages of participants who had impaired insulin secretion and insulin resistance according to BMI

表 3 基于胰岛素状态的 T2DM 发生率的风险比

Tab.3 Hazard ratios for incidences of T2DM according to insulin status

组别	总例数（n）	T2DM人数（n）	发病率[a]，95%CI，P值	调整后的 HRs，95%CI，P值
BMI<23.0				
正常人	664	12	4.24（2.31，7.25）	参考类别
i-IIS	406	48	31.40（23.33，41.52），P=0.004	6.21（3.44，9.75），P=0.012
i-IR	64	1	5.52（0.64，12.75），P=0.243	1.10（0.25，4.72），P=0.336
IIS+IR	21	3	48.26（10.57，108.31），P=0.002	8.01（2.85，25.34），P=0.009
BMI：23.0~24.9				
正常人	506	9	4.39（2.01，8.84）	参考类别
i-IIS	311	54	46.08（33.49，62.17），P=0.001	8.50（3.91，19.67），P=0.003
i-IR	165	10	14.56（7.21，30.55），P=0.006	3.16（1.13，8.43），P=0.0124
IIS+IR	45	17	110.27（51.67，172.94），P=0.000	20.31（8.74，53.28），P=0.001
BMI≥25.0				
正常人	255	3	4.05（0.85，8.44）	参考类别
i-IIS	122	29	71.14（47.90，96.37），P=0.000	15.58（5.44，44.73），P=0.011
i-IR	257	26	28.86（17.98，38.89），P=0.002	7.78（2.56，22.41），P=0.0201
IIS+IR	41	14	102.8（60.15，164.57），P=0.000	23.25（8.47，74.68），P=0.002

注：a，1 000 人/年

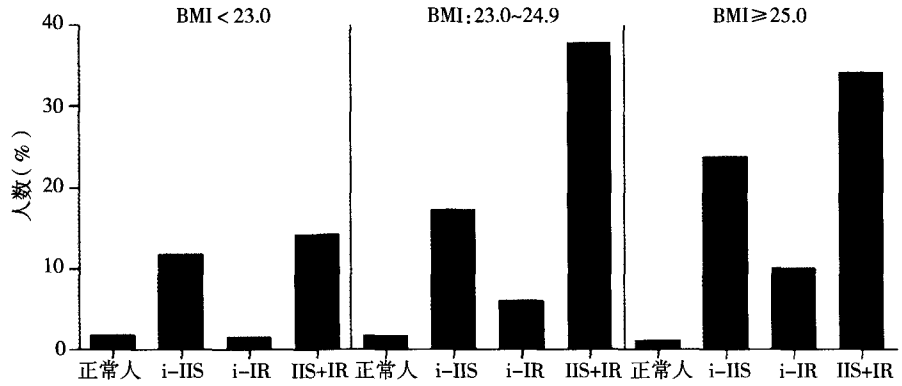


图 2 2-DM 人数占各类人群总数的百分比

Fig.2 Percentage of 2-DM in the different populations

T2DM 进行确诊的，202 人是通过 OGTT 进行确诊的。表 3 列出的是 T2DM 1 000 人/每年的发病率及校正性别和年龄等因素后发病率的风险比。图 2 表示不同 BMI 分层中，2-DM 人数占各类人群总数的百分比。由此得出，相对于正常人，在BMI<23.0 的人群中，i-IIS 和 IIS+IR 人群发生 T2DM 的风险更高；而在 BMI=23.0~24.9 和 BMI≥25.0 人群中，i-IIS、i-IR 和 IIS+IR 人群发生 T2DM 的风险更高。结果均不受性别的影响。这些结果均与糖尿病家族史、是否吸烟、是否饮酒和是否运动无明显相关性。

3 讨 论

近年来，我国人群的糖尿病患病率呈逐年显著增加，其中一个主要原因就是中国人群的易感性[10]。与白种人相比，亚洲人群患糖尿病的风险比达到了 1.6，同时，生活在发达地区的亚洲人群患糖尿病的风险也要高于同地区的白种人群[10]。因此，亟需研究探讨亚洲人群患糖尿病的风险因素。本研究通过纳入大规模中国人群的队列研究，分析 BMI 对 IIS 及IR 和 T2DM 发生率之间关系的影响。研究结果显示，BMI<23.0 的人群中，i-IIS 和 IIS+IR 是 T2DM 发生的危险因素；BMI 介于 23.0~24.9 和 ≥25.0 的两类人群中，除了 i-IIS 和 IIS+IR 外，i-IR 也是其危险因素。而且本研究还发现 BMI 与 IIS 的发生率呈负相关，而与 IR 的发生率呈正相关。上述结果均不受年龄和性别因素的影响。这些结果表明 BMI<23.0 的人群更有可能因 IIS 患上 T2DM，而 BMI≥23.0 的人群则更有可能因 IR 患上 T2DM，本研究结论与国外类似研究的结论相似[8]。

既往研究表明，体质量较轻和空腹胰岛素轻度降低有关联；相对于 BMI<23.0 的人群，体质量较轻的人胰岛素水平更低[7]。导致胰岛素分泌恶化的主要机制是葡萄糖毒性，遗传变异和随着年龄增加而不断受损的 β 细胞[11-13]。长期暴露在超过生理承受能力的葡萄糖浓度下，可能会造成糖尿病前期患者和 T2DM 患者体内出现潜在的不可逆性的 β 细胞损伤。有研究报道，即使在血糖正常但空腹血糖轻微升高的人体内也存在 β 细胞的凋亡[14]。另外，体质量较轻的老年人是 T2DM 的高危人群也是众所周知的。因此，随着年龄的增长，胰岛素分泌水平低的人，尤其是那些 BMI<23.0 的人更可能发展为 IIS。

对于 BMI 介于 23.0~24.9 和 BMI≥25.0 的人群，i-IR 与其发展到 T2DM 有着显著的关系。肥胖和 IR 之间的关系已有相关文献报道[15]。本研究表明，与 BMI<23.0 的人群相比，BMI≥23.0 的人群具有更高的 IR 发生率、甘油三酯和血压水平，以及更低的 HDL 胆固醇水平，这些都是代谢综合症的特征。因此，可以预测在不远的将来，在 BMI≥23.0 和存在 IR 的我国人群中，T2DM 的发病率将很有可能增加。

本研究的优势体现在纳入的样本量多和随访时间长两个方面。当然，本研究也存在一些不足之处：(1)使用 75 g OGTT 计算胰岛素分泌和 IR，而不是使用葡萄糖钳夹技术，但是在大规模流行病学研究中使用该技术可行性很低，而且本研究中采用的替代措施在大数据集情况下是可靠的[8]。(2)样本来源单一，可能存在样本选择偏倚。(3)由于回归稀释偏差的影响[16-17]，患 T2DM 的风险可能被低估，因为用于定义 IIS 和 IR 的 75 g OGTT 只测量了 1 次。(4)无法排除药物是否对本研究的结果有影响。

总之，本研究结果表明，BMI<23.0 的人群主要是因 IIS 而患有 T2DM，而 BMI 介于 23.0~24.9 之间和 BMI≥25.0 的人群主要是因 IR 而患有 T2DM。由于其发病机理可能和 BMI 有关系，因此，分别采取适当的干预措施对预防不同人群 T2DM 的发生是很重要的。

参 考 文 献

[1] Abdullah A, Peeters A, de Courten M, et al. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 89(3): 309-319.

[2] 郑姜钦，马 坤，吕绍光. 2 型糖尿病中医辨证与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华中医药杂志，2010，25(8)：1318-1320.

[3] Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1789-96.

[4] Lee JW, Brancati FL, Yeh HC. Trends in the prevalence of type 2 diabetes in Asians versus whites: results from the United States National Health Interview Survey, 1997-2008[J]. Diabetes Care, 2011, 34(2): 353-357.

[5] Sairenchi T, Iso H, Irie F, et al. Underweight as a predictor of diabetes in older adults: a large cohort study[J]. Diabetes Care, 2008, 31(3): 583-584.

[6] Tatsumi Y, Ohno Y, Morimoto A, et al. U-shaped relationship between body mass index and incidence of diabetes[J]. Diabetol Int, 2012, 3(2): 92-98.

[7] Tatsumi Y, Ohno Y, Morimoto A, et al. Age differences in the risk of diabetes incidence according to body mass index level in Japanese women[J]. Obes Res Clin Pract, 2013, 7(6): e455-e463.

[8] Tatsumi Y, Morimoto A, Miyamatsu N, et al. Effect of body mass index on insulin secretion or sensitivity and diabetes[J]. Am J Prev Med, 2015, 48(2): 128-135.

[9] WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. Lancet, 2004, 363(9403): 157-163.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)[J]. 2012, 20(1s): 1-37.

[11] Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β-cell death[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2011, 22(7): 266-274.

[12] Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes-part I: pathways of vascular disease in diabetes[J]. Vascular pharmacology, 2011, 54(3): 68-74.

[13] 姜 波. 老年人健康及其相关慢性病与胰岛素抵抗基因关联性研究[D]. 吉林：吉林大学，2014.

[14] Aizawa T, Yamauchi K, Yamada M. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, beta cell function and glucose effectiveness during development of non-diabetic hyperglycemia in a Japanese population[J]. Springer Plus, 2014, 3(1): 252.

[15] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome[J]. Journal of Clinical Investigation, 2006, 116(7): 1784.

[16] MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias[J]. Lancet, 1990, 335(8692): 765-774.

[17] McInerny GJ, Purves DW. Fine-scale environmental variation in species distribution modelling: regression dilution, latent variables and neighborly advice[J]. Methods in Ecology and Evolution, 2011, 2(3): 248-257.

（责任编辑：冉明会）