

文章编号: 1000-8020(2015)06-0881-06

·论著·

胰岛素抵抗和 β 细胞功能在社区初诊2型 糖尿病发生过程中的相对作用

陈晓英 苏美芳¹ 王丛昀 吴照帆 李松涛¹ 应旭华¹

卫国荣 付朝伟² 姜庆五

复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 教育部公共卫生
安全重点实验室, 上海 200032



摘要:目的 研究胰岛素抵抗(IR)和 β 细胞功能在2型糖尿病(T2DM)发生、发展过程中的作用。方法 在2013年浙江省玉环县健康队列基线调查基础上,选取269名初诊T2DM患者,按照性别相同、年龄差小于3岁且无血缘关系的条件选取糖调节受损(IGR)和正常糖耐量(NGT)各269例。将初诊T2DM亚分类为单纯空腹血糖升高(IFH)、单纯负荷后血糖升高(IPH)和空腹合并负荷后血糖升高(CH),IGR分为单纯空腹血糖受损(IFG)、单纯负荷后血糖受损(IGT)和空腹合并负荷后血糖受损(CGI)。采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)和葡萄糖处置指数(DI)对IR、胰岛 β 细胞功能和代偿IR的 β 细胞功能进行评价。结果 从NGT到IGR到T2DM,HOMA-IR逐渐增高,而HOMA- β 和DI逐渐降低($P < 0.05$)。调整年龄、性别、肥胖及高血压后,与NGT比较,IFG和CGI的HOMA-IR增高,HOMA- β 和DI降低,而IGT仅HOMA- β 和DI降低($P < 0.05$);IFG、CGI较IGT的HOMA-IR升高,HOMA- β 和DI降低($P < 0.05$);IFH、CH较IPH的HOMA-IR升高,HOMA- β 和DI降低($P < 0.05$),CH仅DI低于IFH($P < 0.05$),且IFH与IFG比较及CH与CGI比较,均为HOMA-IR增高,HOMA- β 和DI降低,而IPH仅HOMA- β 和DI低于IGT($P < 0.05$)。多因素线性回归分析显示,HOMA-IR在NGT组对空腹血糖有显著影响($P < 0.05$),DI在各组对空腹血糖和负荷后血糖均有显著影响($P < 0.05$)。结论 IFG和CGI主要表现为IR和 β 细胞功能受损,而IGT则主要表现为 β 细胞功能受损。空腹血糖升高以基础状态下胰岛 β 细胞功能受损和IR为主要特征,同时基础状态下胰岛 β 细胞功能对负荷后血糖有所影响。

关键词: 胰岛素抵抗 β 细胞功能 2型糖尿病 社区人群
中图分类号: R587.1 R181.37 文献标志码: A

Role of insulin resistance and β cell function in the development of newly diagnosed type 2 diabetes

CHEN Xiaoying, SU Meifang, WANG Congyun, WU Zhaofan, LI Songtao,
YING Xuhua, WEI Guorong, FU Chaowei, JIANG Qingwu

Department of Epidemiology, School of Public Health, and Key Laboratory of Public Health Safety,
Fudan University, Shanghai 200032, China

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81473038); 上海市公共卫生重点学科建设计划(No. 12GWZX0101); 台州市科技计划项目(No. 1401KY49)

作者简介: 陈晓英,女,硕士研究生,研究方向: 遗传与分子流行病学, E-mail: 14211020001@fudan.edu.cn

¹ 浙江省玉环县疾病预防控制中心

² 通信作者: 付朝伟,男,博士,副教授,研究方向: 慢性病流行病学, E-mail: fcw@fudan.edu.cn

Abstract: Objective To assess the possible role of insulin resistance (IR) and β cell function in the pathophysiology of newly diagnosed type 2 diabetics (T2DM). **Methods** An oral glucose tolerance test was obtained at the health cohort baseline. Subjects with normal glucose tolerance (NGT, $n = 269$), impaired glucose regulation (IGR, $n = 269$) and newly diagnosed type 2 diabetics (T2DM, $n = 269$) were defined by ADA criteria. Subjects with NGT and IGR were selected from residents living in the same community of diabetic patients with the same gender and age (± 3 years old). The T2DM group was sub-classified as isolated fasting hyperglycemia (IFH), isolated post-challenge hyperglycemia (IPH) and combined hyperglycemia (CH). The IGR group was sub-classified as impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and combined glucose intolerance (CGI). Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), β cell function (HOMA- β) and deposition index (DI) were to evaluate the insulin resistance or sensitivity, islet β cell function and that when insulin compensated respectively. **Results** From NGT to T2DM, HOMA-IR increased while HOMA- β and DI decreased significantly ($P < 0.05$). After the adjustment of age, gender, obesity and hypertension, IFG and CGI subgroup had statistically higher HOMA-IR and lower HOMA- β and DI, and IGT subgroup only had lower HOMA- β and DI than NGT subgroup ($P < 0.05$). Compared to IGT subgroup, IFG and CGI subgroup had significantly higher HOMA-IR and lower HOMA- β and DI ($P < 0.05$). IFH and CH subgroup had statistically higher HOMA-IR and lower HOMA- β and DI than IFH subgroup ($P < 0.05$), DI of CH subgroup significantly decreased than that of IPH subgroup ($P < 0.05$). IFH and CH subgroup had statistically higher HOMA-IR and lower HOMA- β and DI than IFG and CGI subgroup respectively. HOMA- β and DI decreased of IPH subgroup compared to IGT subgroup, and multiple linear regression analysis showed that HOMA-IR had significant influence on fasting plasma glucose (FPG) in NGT ($P < 0.05$), whereas two-hour plasma glucose and FPG were influenced by DI ($P < 0.05$) in the progression. **Conclusions** Both basic β cell dysfunction and IR exist in IFG and CGI, while only basic β cell dysfunction exist in IGT. The basic β cell dysfunction and IR are the primary features of fasting hyperglycemia, and basic β cell dysfunction also contribute to post-challenge hyperglycemia.

Key words: insulin resistance, β -cell function, type 2 diabetes mellitus, community population

糖尿病是当今社会重要的公共卫生问题,据国际糖尿病联盟估计,2013年全球约有3.82亿糖尿病患者,预计到2035年这一数字将达到5.92亿^[1]。目前2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病机制尚不明确,一般认为空腹血糖受损和葡萄糖耐量降低是糖尿病发生的前期阶段,而胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和 β 细胞功能缺陷是T2DM发生、发展过程中两个重要的病理生理学特征^[2-3],但他们在不同类型的糖尿病前期阶段所起作用并不十分清楚,不同研究之间存在较大差异^[4-6]。同时,初诊T2DM因尚未接受相关治疗和干预而保持相关指标自然状态,成为机制研究的理想对象。但是,对初诊

T2DM对象的研究较少,而且目前大多数的研究主要来自欧美医院为基础,基于社区人群和亚洲人群的研究相对较少^[7]。因此,本次研究期望通过基于浙江省玉环县社区人群的病例对照研究,探讨IR和 β 细胞功能缺陷在T2DM发病的各个阶段的存在情况,以便针对不同糖代谢异常的高危人群,采取针对性的干预效果与策略,为糖尿病的早期干预及社区防治提供客观依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本次研究基于2013年浙江省玉环县健康队列基线调查,随机整群抽取3个社区开展调查。

根据调查时的空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、负荷后2小时血糖 (two-hour plasma glucose, 2h PG) 将人群分为初诊 T2DM、现患 T2DM、糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR)、正常糖耐量者 (normal glucose tolerance, NGT), 开展匹配的病例-对照研究。该队列中共 401 例初诊 T2DM, 排除未采集血清样本及 FPG 小于 3.5 mmol/L 患者共 132 人, 剩余 269 名初诊 T2DM 为本次研究对象。IGR 和 NGT 则为按照性别相同、年龄差小于 3 岁且无血缘关系的同一社区汉族居民的条件与初诊 T2DM 患者 1:1 匹配, 若符合条件成员较多, 随机抽取, 最终三组对象共 807 人。该研究获得复旦大学伦理委员会批准, 且研究对象均签署知情同意书。

1.2 调查与检查项目

基线调查采用统一的流行病学调查表, 由培训过的调查员进行调查, 包括基本信息询问 (出生日期、运动状况、吸烟与饮酒状况、患病史)、体格检查 [身高、体重、腰围、臀围、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)] 和实验室检查。血样在过夜 12 h 空腹后取得, 并保存于 -80°C 。实验室检测项目有 FPG、2h PG、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 等。血糖采用葡萄糖氧化酶法测定, 血脂采用氧化酶法测定, 胰岛素水平采用酶联免疫法测定。

1.3 变量定义

体质指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²); 腰臀比 (waist-hip ratio, WHR) = 腰围 (cm) / 臀围 (cm); 稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = FINS × FPG / 22.5; 胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA of β cell function, HOMA-β) = 20 × FINS / (FPG - 3.5) 和葡萄糖处置指数 (deposition index of HOMA, DI-HOMA) = HOMA-β / HOMA-IR, FINS 单位为 mU/L, FPG 单位为 mmol/L。

1.4 诊断标准

1.4.1 糖代谢异常的诊断及分类 参照 2014 年美国糖尿病学会 (ADA) 指南: (1) NGT: FPG < 5.6 mmol/L 且 2hPG < 7.8 mmol/L; (2) 单纯空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG): 5.6 mmol/L ≤ FPG < 7.0 mmol/L 且 2hPG < 7.8 mmol/L; (3) 单纯负荷后血糖受损 (impaired glucose tolerance, IGT): FPG < 5.6 mmol/L 且 7.8 mmol ≤ 2hPG <

11.1 mmol/L; (4) 空腹合并负荷后血糖受损 (combined glucose intolerance, CGI): 5.6 mmol/L ≤ FPG < 7.0 mmol/L 且 7.8 mmol ≤ 2hPG < 11.1 mmol/L; (5) IFG、IGT 和 CGI 统称为 IGR; (6) 初诊 T2DM: FPG ≥ 7.0 mmol/L 或 2hPG ≥ 11.1 mmol/L 且未接受抗高血糖治疗; (7) 单纯空腹血糖升高 (isolated fasting hyperglycemia, IFH): FPG ≥ 7.0 mmol/L 且 2hPG < 11.1 mmol/L; (8) 单纯负荷后血糖升高 (isolated post-challenge hyperglycemia, IPH): FPG < 7.0 mmol/L 且 2hPG ≥ 11.1 mmol/L; (9) 空腹合并负荷后血糖升高 (combined hyperglycemia, CH): FPG ≥ 7.0 mmol/L 且 2hPG ≥ 11.1 mmol/L^[3]。

1.4.2 高血压诊断 参照《中国高血压防治指南》: SBP ≥ 140 mmHg 和/或 DBP ≥ 90 mmHg, 以及以往被医疗卫生机构诊断为高血压或已接受降压药物治疗者^[8]。

1.4.3 肥胖诊断 参照 2006 年卫生部疾病控制司发布的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南中的标准》, BMI ≥ 28 定义为肥胖, 男性腰围 ≥ 85 cm、女性腰围 ≥ 80 cm 定义为腹型肥胖^[9]。

1.5 统计学方法

数据在 Epidata 3.0 中进行双录入, 在 SPSS 19 中进行分析。数据描述采用均数 ± 标准差 (或标准误), 由于 HOMA-IR、HOMA-β 和 DI 为非正态分布, 采用对数转换后进行分析, 反对数转换后描述。组间均数比较, 若方差齐性, 则应用方差分析, 两两比较采用 SNK 法, 方差不齐时采用 Welch 近似方差分析, 两两比较采用 Tamhane 法, 需控制变量时采用协方差分析; 分类资料用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析。Pearson 相关系数表示两指标间的相关性。多因素线性回归分析 IR、胰岛 β 细胞功能对血糖的影响。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NGT、IGR 和初诊 T2DM 三组临床特征及代谢指标比较

纳入 NGT、IGR、初诊 T2DM 三组各 269 人, 每组男性 126 人, 女性 143 人, 平均年龄 59 岁。结果显示, 从 NGT 到 T2DM, 肥胖率分别为 9.7%、11.9% 和 20.4%, 腹型肥胖率为 33.8%、46.1% 和 59.5%, 高血压比例为 30.1%、34.9% 和 43.5%。由表 1 可见, BMI、腹型肥胖率、SBP、DBP 均随 NGT—IGR—初诊 T2DM 进程逐渐增高, HOMA-β、DI 则逐渐降低 (P < 0.05); 初诊

表 1 不同糖代谢人群临床特征及代谢指标比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics and metabolic indices among people with different glucose levels($\bar{x} \pm s$)

糖代谢类型	BMI	WHR	SBP/mmHg	DBP/mmHg	TC/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)
NGT	23.24 ± 3.39	0.86 ± 0.10	128.6 ± 18.0	73.4 ± 10.6	5.15 ± 1.34	2.80 ± 0.72
IGR	24.16 ± 3.33 ⁽¹⁾	0.88 ± 0.11	133.2 ± 18.9 ⁽¹⁾	76.8 ± 10.0 ⁽¹⁾	5.49 ± 1.05 ⁽¹⁾	2.94 ± 0.69 ⁽¹⁾
初诊 T2DM	24.97 ± 3.53 ^(1,2)	0.91 ± 0.06 ^(1,2)	137.3 ± 19.1 ^(1,2)	79.3 ± 11.1 ^(1,2)	6.13 ± 4.94 ⁽¹⁾	2.98 ± 0.74 ⁽¹⁾
<i>F</i>	17.136	18.523	14.554	21.200	8.562	5.252
<i>P</i>	<0.001	<0.001 ⁽³⁾	<0.001	<0.001	<0.001 ⁽³⁾	0.005

糖代谢类型	HDL/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	HOMA-IR	HOMA-β	DI
NGT	1.50 ± 0.34	1.40 ± 1.00	7.57 ± 7.91	1.03 ± 2.44	93.69 ± 2.64	90.92 ± 1.80
IGR	1.53 ± 1.09	1.65 ± 1.49	6.15 ± 4.96 ⁽¹⁾	1.16 ± 1.99	53.52 ± 2.12 ⁽¹⁾	45.60 ± 1.73 ⁽¹⁾
初诊 T2DM	1.53 ± 0.89	1.99 ± 1.62 ^(1,2)	6.66 ± 6.43	1.54 ± 2.32 ^(1,2)	28.79 ± 2.44 ^(1,2)	18.73 ± 2.34 ^(1,2)
<i>F</i>	0.086	13.618	3.167	15.596	94.639	316.228
<i>P</i>	0.917	<0.001 ⁽³⁾	0.043 ⁽³⁾	<0.001 ⁽³⁾	<0.001 ⁽³⁾	<0.001 ⁽³⁾

注: (1) 与 NGT 组比较 $P < 0.05$; (2) 与 IGR 组比较 $P < 0.05$; (3) Welch 近似方差分析

T2DM 肥胖率、TG、HOMA-IR 高于 NGT、IGR 组 ($P < 0.05$); 初诊 T2DM、IGR 的 TC、LDL 高于 NGT 组 ($P < 0.05$)。

2.2 NGT、IFG、IGT 和 CGI 胰岛素抵抗和 β 细胞功能分析

由表 2 可见,调整年龄、性别、肥胖、高血压后,与 NGT 组比较,IFG、CGI 组 HOMA-IR 增高、HOMA-β 和 DI 降低,而 IGT 组仅 HOMA-β 和 DI 降低 ($P < 0.05$); 与 IGT 组比较,IFG、CGI 组 HOMA-IR 较高、HOMA-β 和 DI 较低 ($P < 0.05$);

IFG 组与 CGI 组间三个代谢指标差异均无统计学意义。

2.3 IGR 亚分类与初诊 T2DM 亚分类间及初诊 T2DM 亚分类内胰岛素抵抗和 β 细胞功能比较

如表 2 所示,调整年龄、性别、肥胖、高血压后发现,与相对应的 IGR 亚组比较,IFH、CH 组 HOMA-IR 增高、HOMA-β 和 DI 降低,而 IPH 组仅 HOMA-β 和 DI 降低 ($P < 0.05$); 与 IPH 组比较,IFH、CH 组 HOMA-IR 较高、HOMA-β 和 DI 较低 ($P < 0.05$); CH 组仅 DI 低于 IFH 组 ($P < 0.05$)。

表 2 IFG、IGT、CGI、IFH、IPH、CH 代谢指标

Table 2 Comparison of metabolic indices among people with IFG, IGT, CGI, IFH, IPH and CH($\bar{x} \pm s$)

糖代谢类型	男/女	HOMA-IR	HOMA-β	DI
NGT	126/143	1.03 ± 2.44	93.69 ± 2.64	90.92 ± 1.80
IFG	35/36	1.31 ± 0.23 ⁽¹⁾	40.37 ± 0.24 ⁽¹⁾	30.75 ± 0.17 ⁽¹⁾
IGT	59/77	1.01 ± 0.16 ⁽²⁾	70.74 ± 0.17 ^(1,2)	69.76 ± 0.12 ^(1,2)
CGI	32/30	1.38 ± 0.24 ^(1,3)	40.13 ± 0.25 ^(1,3)	29.05 ± 0.18 ^(1,3)
IFH	26/27	1.67 ± 0.33 ⁽²⁾	24.24 ± 0.34 ⁽²⁾	14.53 ± 0.26 ⁽²⁾
IPH	59/75	1.23 ± 0.19 ⁽⁵⁾	42.44 ± 0.20 ^(3,5)	34.57 ± 0.15 ^(3,5)
CH	41/41	2.10 ± 0.24 ^(4,6)	18.14 ± 0.25 ^(4,6)	8.61 ± 0.19 ^(4,5,6)

注: (1) 与 NGT 组比较 $P < 0.05$; (2) 与 IFG 组比较 $P < 0.05$; (3) 与 IGT 组比较 $P < 0.05$; (4) 与 CGI 组比较 $P < 0.05$; (5) 与 IFH 组比较 $P < 0.05$; (6) 与 IPH 组比较 $P < 0.05$

2.4 IR、胰岛 β 细胞功能对 FPG、2hPG 的影响

由于 HOMA-β 与 DI 有较强相关性 ($r = 0.637$, $P < 0.001$),因而仅将 HOMA-IR、DI 纳入多因素线性回归分析其对 FPG、2hPG 影响。HOMA-IR、DI、FPG、2hPG 均先进行对数转化,并调整年龄、性别、肥胖、高血压等因素,结果由表 3 可见,HOMA-IR 仅在 NGT 组对 FPG 有显著影响 ($P < 0.05$); DI 在各阶段对 FPG 和 2hPG 都有显著影响。对三组人群分析,HOMA-IR、DI 两个指标可解释 FPG 变异的 93.8%, 2hPG 变异的

36.3%,其中 DI 对 FPG 的贡献较大。提示 FPG 可能仅在较低时受胰岛素抵抗影响,而胰岛 β 细胞功能一直对 FPG 影响较大。

3 讨论

在样本较多的情况下 HOMA 指数与正糖钳夹测定的结果有较好相关性。但是由于公式不涉及糖刺激后的胰岛素分泌,故会丢失糖负荷后胰岛素分泌的动态信息,仅反应基础状态下肝 IR 与胰岛 β 细胞功能。另外由于胰岛 β 细胞分泌胰

胰岛素的水平受到 IR 与 β 细胞功能的双重影响, 仅依据 HOMA- β 来判断可能会有误, 因此用 DI 来表示调整 IR 后胰岛 β 细胞功能^[10]。

表3 胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能对 FPG 和 2hPG 的影响

Table 3 Contribution of IR and β cell function to FPG and 2hPG

参数	ln FPG		ln 2hPG	
	β	P	β	P
ln HOMA-IR	0.007	0.017	-0.024	0.139
NGT	0.005	0.023	0.001	0.959
IGR	-0.002	0.238	-0.032	0.122
初诊 T2DM	0.007	0.059	0.011	0.685
ln DI	-0.262	<0.001	-0.300	<0.001
NGT	-0.145	<0.001	-0.096	0.002
IGR	-0.230	<0.001	0.076	0.002
初诊 T2DM	-0.323	<0.001	-0.113	<0.001

3.1 IGR 各亚分类胰岛素抵抗和 β 细胞功能变化

糖调节受损又称糖尿病前期, 包括 IFG、IGT 及 CGI 三种状态, 是最重要的 2 型糖尿病高危人群。若在该阶段进行积极干预, 则可能发生逆转^[11]。IFG 与 IGT 分别代表空腹、负荷后糖调节异常, 这两种情况下 IR 与胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能可能不同。本次研究发现, 校正年龄、性别、肥胖、高血压后, 与 NGT 组比较, IFG 组 IR 增加、胰岛 β 细胞功能下降, 其机制可能为基础状态下胰岛素分泌缺陷不足以克服肝脏的 IR, 从而导致空腹血糖的升高; IGT 组仅胰岛 β 细胞功能低于 NGT, IR 无明显变化, 且 IR 及胰岛 β 细胞功能均优于 IFG 组; CGI 组 IR 和胰岛 β 细胞功能损伤最严重。即 IFG 和 CGI 主要表现为 IR 和 β 细胞功能受损, 而 IGT 则主要表现为 β 细胞功能受损, 与其他研究相比, 结果略有差异, 多项研究发现 β 细胞分泌功能受损既是 IFG 也是 IGT 进展为 2 型糖尿病的影响因素^[12-13], 但 IFG 的进展主要与 IR 有关, 而 IGT 主要与 β 细胞分泌受损有关^[14-15]。QIAN 等^[5]研究提示胰岛 β 细胞功能下降影响了 IFG 和 IGT 的进展, 但 IR 却无明显差异。这些差异性可能是由于血糖检测方法、评价采用的模型、种族^[16]等不同造成的。

3.2 初诊 T2DM 各亚分类胰岛素抵抗和 β 细胞功能变化

将 T2DM 分成 IFH、IPH、CH 三组, 可分别看作是 IFG、IGT、CGI 的进一步发展。IFH、IPH、CH 与相对应 IGR 亚组比较, 其结果与相应 IGR 亚组与 NGT 组比较的结果相同, 且 T2DM 亚组两两比

较代谢指标结果基本与相对应的 IGR 亚组两两比较相同, 提示两阶段病因机制可能相同, 即 FPG 升高可能与 IR 和 β 细胞功能受损有关, 负荷后血糖升高则可能主要受 β 细胞功能影响。褚琳等^[17]对中国人的研究显示 IFG 和 IFH 患者存在胰岛素分泌受损和胰岛素敏感性降低, 而 IR 并没有明显变化, 和本次研究的结果一致。多项基于亚洲人群的研究也表明^[7, 18-19], 较胰岛素抵抗相比, 基础胰岛素分泌减少对糖尿病的发生作用更强。相关研究认为, IFH 表现为肝胰岛素敏感性下降, 基础状态下肝血糖输出增加, 基础胰岛素分泌减少而早期胰岛素分泌保持正常, 而 IPH 则为外周胰岛素敏感性下降, 早期胰岛素分泌消失而基础胰岛素分泌保持正常, 较好地解释了 IFH 和 IPH 的发生机制^[19]。

3.3 胰岛素抵抗和 β 细胞功能与血糖的关系

在多因素回归中验证了基础状态下 IR 和 β 细胞功能对 FPG 影响, 且 β 细胞功能降低为 FPG 异常最主要特征^[20]。虽然基础状态下 DI 对 2hPG 有影响, 但不能很好地解释 2hPG 的变异情况, 与 SUZUKI 等^[21]的研究相似。其原因可能与调节 FPG 和 2hPG 的生理因素有差异有关^[22], FPG 的维持依赖于基础状态下胰岛素的分泌量及肝脏对胰岛素的敏感性, 基础状态下胰岛素的分泌量受损, 敏感性下降, 会导致 FPG 的升高; 而负荷后血糖的控制主要靠胰岛素的快速释放及肝脏、外周组织对胰岛素的敏感性^[23], 提示对于不同糖代谢状态的高危人群和不同临床表型的糖尿病患者, 防治措施应有所差别。

3.4 局限性分析

本文的研究存在一些局限性。首先, HOMA 稳态模型只能评价基础状态下 IR 与 β 细胞功能情况, 无法分析负荷后的动态变化。其次, 本研究基于横断面研究, 在病因阐述上仅提供线索。再次, ADA 将 IFG 的下限值由 6.1 mmol/L 下调为 5.6 mmol/L, 本次研究采用新切点, 但国内仍有部分研究是采用世界卫生组织推荐的 6.1 mmol/L, 虽然新切点使得许多被认为是 NGT 组的人进入 IFG 组, 与旧切点相比, 新切点可能会弱化 NGT 与 IFG 之间的区别, 但本次的研究结果与旧切点却是基本一致, 表明新切点划分下的 IFG 也已经存在 IR 和 β 细胞功能下降, 新切点可能比旧切点检出糖尿病高危人群更有价值。

综上所述, 在 IGR 阶段已存在 IR 与胰岛 β 细胞功能改变, 至 T2DM 阶段 IR 与胰岛 β 细胞功能改变更严重。FPG、2hPG 的生理机制不同, 代

谢异常时 IR 与胰岛 β 细胞功能存在差异, FPG 升高以基础状态下胰岛 β 细胞功能受损和 IR 为主要特征, 而 2hPG 升高则受到基础状态下胰岛 β 细胞功能的影响, 提示不同糖代谢特征糖尿病高危人群应该采取更有针对性的干预措施和防治手段。

参考文献

- [1] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): 81-90.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [4] MEIER J J, BONADONNA R C. Role of reduced beta-cell mass versus impaired beta-cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 2): 113-119.
- [5] QIAN L, XU L, WANG X, et al. Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(2): 144-149.
- [6] GASTALDELLI A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(Suppl 1): 60-65.
- [7] BI Y, ZHU D, JING Y, et al. Decreased beta cell function and insulin sensitivity contributed to increasing fasting glucose in Chinese [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(Suppl 1): 51-58.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011(08): 701-743.
- [9] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录) [J]. *营养学报*, 2004(1): 1-4.
- [10] WALLACE T M, LEVY J C, MATTHEWS D R. Use and abuse of HOMA modeling [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6): 1487-1495.
- [11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014 [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): 14-80.
- [12] DEFRONZO R A, TRIPATHY D, SCHWENKE D C, et al. Prediction of diabetes based on baseline metabolic characteristics in individuals at high risk [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3607-3612.
- [13] KANAT M, MARI A, NORTON L, et al. Distinct beta-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 447-453.
- [14] RHEE S Y, WOO J T, CHON S, et al. Characteristics of insulin resistance and insulin secretory capacity in Korean subjects with IFG and IGT [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(3): 250-255.
- [15] 李秀云, 王丹, 张开金, 等. 糖调节受损者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞分泌功能 [J]. *中国老年学杂志*, 2015(6): 1484-1487.
- [16] TAN V M, LEE Y S, VENKATARAMAN K, et al. Ethnic differences in insulin sensitivity and beta-cell function among Asian men [J]. *Nutr Diabetes*, 2015, 5: e173.
- [17] 褚琳, 纪立农. 空腹和餐后高血糖患者的胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2009(8): 585-589.
- [18] MOHAN V, AMUTHA A, RANJANI H, et al. Associations of beta-cell function and insulin resistance with youth-onset type 2 diabetes and prediabetes among Asian Indians [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(4): 315-322.
- [19] YABE D, SEINO Y, FUKUSHIMA M, et al. beta cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(6): 602.
- [20] BI Y, ZENG L, ZHU D, et al. Association of beta-cell function and insulin sensitivity with fasting and 2-h plasma glucose in a large Chinese population [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(2): 174-180.
- [21] SUZUKI H, FUKUSHIMA M, USAMI M, et al. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(4): 1211-1215.
- [22] LIU J, WU Y Y, HUANG X M, et al. Ageing and type 2 diabetes in an elderly Chinese population: the role of insulin resistance and beta cell dysfunction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(12): 1790-1797.
- [23] 董砚虎, 付方明, 高维国, 等. 不同糖代谢状态人群胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004(3): 16-19.

收稿日期: 2015-01-15