

中国人民解放军军医进修学院;中国人民解放军总医院

硕士学位论文

正常血糖-高胰岛素血症人群的特征和转归

姓名：方福生

申请学位级别：硕士

专业：内科学 内分泌学

指导教师：李春霖;田慧

20080527

英文缩略语表

BMI	Body Mass Index	体重指数
DBP	Diastolic Blood Pressure	舒张压
FFA	Free Fatty Acid	游离脂肪酸
FINS	Fasting Serum Insulin	空腹胰岛素
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹血糖
GSIS	Glucose Stimulated Insulin Secretion	葡萄糖刺激的胰岛素分泌
HDL-c	High Density Lipoprotein Cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
HINS	Hyperinsulinemia	高胰岛素血症
IFG	Impaired Fasting Glucose	空腹血糖受损
IGR	Impaired Glucose Regulation	糖调节受损
IGT	Impaired Glucose Tolerance	糖耐量低减
IR	Insulin Resistance	胰岛素抵抗
LDL-c	Low Density Lipoprotein Cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
MS	Metabolic Syndrome	代谢综合征
NINS	Normal-insulinemia	正常胰岛素血症
NGT	Normal Glucose Tolerance	正常糖耐量
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	糖耐量试验
SBP	Systolic Blood Pressure	收缩压
TC	Total Cholesterol	总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三脂
T2DM	Type 2 Diabetes	2型糖尿病
UA	Uric Acid	尿酸
WC	Waist Circumference	腰围
2hINS	2 Hour Serum Insulin	OGTT2小时胰岛素
2hPG	2 Hour Plasma Glucose	OGTT2小时血糖

军医进修学院 研究生学位论文原创性声明

秉承我院“敬业、勤奋、求实、创新”的学风，本人声明：所提交的论文是我本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得我院或其他教育机构的学位及证书而使用过的材料，对本文的研究作出贡献的个人或集体，均已在文中做了明确的说明并表示谢意。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：方福生 日期：2008.5.27

指导教师签名：李春霖 日期：2008.5.27

军医进修学院 研究生学位论文版权使用授权书

本人保证毕业离院后，发表论文或使用论文工作成果时署名单位为军医进修学院或解放军总医院。学院有权保留并向国家有关部门或机构送交论文原件、复印件和电子版本，可以采用影印、缩印、扫描或其它手段保存论文以供被查阅和借阅。学院可以公布学位论文的全部或部分内容（保密内容除外）。

论文作者签名：方福生 日期：2008.5.27

指导教师签名：李春霖 日期：2008.5.27

第一部分

正常血糖-高胰岛素血症人群的临床特征

中文摘要

目的 通过对北京地区不同人群糖代谢状态进行调查分析, 研究正常血糖-高胰岛素血症 (NGT-HINS) 人群的患病率及临床特征。**方法** 研究对象包括三组人群: ①2006年5月北京某单位进行年度查体的整体人群 (A组); ②2005~2007年 (均在5月) 在我院年度查体进行糖尿病筛查的中老年人群 (B组); ③2004年6月北京石景山地区进行糖尿病筛查的中老年人群 (C组)。对调查人群统一口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 检测空腹和2小时血糖、胰岛素水平。高胰岛素血症 (HINS) 以 $FINS \geq 15 \text{mU/L}$ 和/或 $2\text{hINS} \geq 80 \text{mU/L}$ 判定; 以1999年WHO诊断标准确定糖代谢异常; 以2005年国际糖尿病联盟 (IDF) 标准评估代谢综合征及相关代谢疾病。应用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析。**结果** ①正常血糖-高胰岛素血症的检出率分别为A组5.28%、B组9.13%、C组8.82%; 糖代谢异常的检出率分别为A组10.1%、B组58.5%、C组35.5%。②与NGT-NINS人群比较, 三组NGT-HINS人群代谢危险因素的检出率均明显高于NGT-NINS人群 ($P < 0.01$); 与IGR人群比较, NGT-HINS人群代谢危险因素的检出率较IGR人群无差异 ($P > 0.05$)。③在NGT-HINS人群中, 2h-HINS人群合并代谢危险因素与F-HINS人群比较无差异 ($P > 0.05$)。而2h-HINS人群在NGT-HINS人群所占的比例明显高于F-HINS人群 ($P < 0.01$)。④Logistic回归分析A组整体人群发生高胰岛素血症的危险因素, 结果显示FPG、2hPG、TG、HDL是发生高胰岛素血症的独立危险因素 ($P < 0.05$), WC和BMI亦与发生高胰岛素血症有关。**结论** NGT-HINS人群合并代谢危险因素较NGT-NINS人群明显增加, 与IGR人群相当, 应进行早期干预。从合并代谢危险因素的情况看, 应用2h-HINS评价胰岛素抵抗是可行的。血糖升高、血脂紊乱是发生高胰岛素血症的独立危险因素。

【关键词】 正常血糖-高胰岛素血症; 正常血糖-正常胰岛素血症; 糖调节受损; 临床特征

The Clinical Characteristics of Patients with NGT-HINS

Abstract

Objective To study the prevalence and clinical characteristics of individuals with NGT-HINS, surveys were conducted among individuals in three different communities in Beijing. **Methods** The data of routine clinical examination were collected from three different groups: ① Subjects who received annual oral glucose tolerance test (OGTT) for diabetes screening in May, 2006 in a community in Beijing (group A). ② The mid-aged and senile individuals who received OGTT for diabetes screening in PLA General hospital in May, 2005~2007 (group B). ③ The mid-aged and aged crowds living in Beijing who received OGTT for diabetes screening in June, 2004 (group C). All subjects were investigated, and received 75g oral glucose tolerance test (OGTT). HINS was determined if fasting serum insulin $\geq 15\text{mU/L}$ (F-HINS) and / or 2-hour serum insulin after glucose burdening $\geq 80\text{mU/L}$ (2h-HINS). Glucose metabolic disorders were determined according to WHO definition (1999). Metabolic syndrome and its related risk factors were determined according to IDF criteria (2005). Data were collected by a specialized person and analyzed with SPSS 13.0 software. **Results** ① The prevalence of NGT-HINS of the three groups were 5.28% (group A), 9.13% (group B) and 8.82% (group C), that of glucose metabolic disorder was 10.1% (group A), 58.5% (group B), 35.5% (group C). ② The prevalence of metabolic risk factors in individuals with NGT-HINS in either group was much higher than individuals with NGT-NINS ($P<0.01$), but there was no difference between individuals with NGT-HINS and IGR ($P>0.05$) in either group. ③ In the subjects with NGT-HINS, the prevalence of individuals with 2h-HINS suffered from metabolic risk factors was similar to individuals with F-HINS. However, the quantity of individuals with 2h-HINS was much more than F-HINS in either group. ④ Logistic regression analysis showed that FPG, 2hPG, TG, HDL were the risk factors that resulted in HINS, and WC and BMI were the

possible related factors. **Conclusions** The number of individuals with both NGT and metabolic risk factors increased remarkably when HINS was diagnosed, while there was hardly any difference between individuals with IGR and NGT-HINS. Therefore individuals with NGT-HINS should be intervened early. 2h-HINS had equal importance in evaluating insulin resistance compared to F-HINS because of suffering similar metabolic risk factors. Hyperglycemia and dyslipidemia were also risk factors that resulted in HINS.

key words Normal glucose tolerance - Hyperinsulinemia (NGT-HINS); Normal glucose tolerance - Normal-insulinemia (NGT-NINS); Impaired glucose regulation (IGR); Clinical characteristics

前 言

随着社会经济的发展和生活方式的改变,近年来糖尿病的患病率有逐渐增高的趋势,已成为威胁人类健康的三大疾病之一。糖尿病的早期预防已得到全世界的关注,许多研究如DPP研究、DPS研究、Stop-NIDDM研究及我国大庆IGT干预研究等,都是前瞻性纵向队列研究,观察对象为IGT或NGT,采用生活方式或药物干预,以确定干预是否能阻止或延缓IGT向糖尿病的转化。在糖调节受损阶段,血糖水平的升高及所伴代谢异常已使器官组织发生损害,尤其是动脉粥样硬化性心血管病变,心脑血管疾病的风险已然明显增加^[6]。

2型糖尿病起病缓慢、隐匿,其发生发展要经过正常血糖-高胰岛素血症、空腹血糖受损(IFG)和/或糖耐量低减(IGT)-高胰岛素血症、糖尿病(胰岛素分泌水平由正常偏高逐渐转为低下)三个阶段。2型糖尿病的发病过程也是胰岛 β 细胞由代偿逐渐走向衰竭的病理过程,病理生理上表现为从代偿性高胰岛素血症到胰岛素分泌相对不足,逐渐发展到胰岛素分泌绝对不足。

正常血糖-高胰岛素血症(NGT-HINS)作为正常糖耐量和糖尿病之间的中间过渡代谢状态,反映了在2型糖尿病发病前的一系列病理生理变化。相关研究显示胰岛素抵抗是从正常血糖-高胰岛素血症阶段即开始的^[17],而胰岛素抵抗是2型糖尿病独立的危险因素。Honolulu Heart Program^[1]对3562例71-93岁老年人研究显示,正常血糖合并高胰岛素血症的患者,冠心病、心绞痛、外周血管疾病、卒中的发病率明显增加。因此,对正常血糖-高胰岛素血症阶段的研究对于2型糖尿病的早期预防具有重要意义。

但是目前对正常血糖-高胰岛素血症阶段的研究相对较少,对其患病率和临床特征鲜有报道。那么对于正常血糖-高胰岛素血症阶段,是否与IGR阶段相似,存在代谢综合征相关危险因素明显增加、心脑血管疾病危险性增加、是否需要早期预防,是本研究关注的重点。本研究通过流行病学方法调查北京地区不同人群的糖代谢状态,对调查人群统一口服葡萄糖耐量试验,通过血糖和胰岛素水平的检测,分析正常血糖-高胰岛素血症人群(NGT-HINS)的患病率及临床特征,为早期干预提供理论依据。

研究对象和方法

1. 研究对象

研究对象为经OGTT进行糖尿病筛查的北京地区不同人群，均有空腹和2小时血糖、胰岛素检测结果。

包括三组人群：①2006年5月北京某单位进行年度查体的整体人群（A组）；②2005~2007年（均在5月）在我院年度查体进行糖尿病筛查的中老年人群（B组）；③2004年6月北京石景山地区进行糖尿病筛查的中老年人群（C组）。

2. 研究方法

2.1 使用预制的流行病学调查表，内容包括一般情况、代谢综合征相关疾病的患病情况（糖尿病、血脂紊乱、高血压、中心型肥胖及相关病史等）和家族遗传史，由研究专业人员对调查人群进行询问、填写。测量身高、体重、腰围（WC）、坐位收缩压（SBP）、舒张压（DBP），计算体重指数（BMI）。

2.2 除确诊2型糖尿病者外，参检者统一行口服（75g无水）葡萄糖耐量试验（OGTT），测空腹、糖负荷后2小时血糖（FPG，2hPG）及胰岛素（FINS，2hINS），同时检测血脂（甘油三酯，TG；总胆固醇，TC；低密度脂蛋白胆固醇，LDL-c；高密度脂蛋白胆固醇，HDL-c）、尿酸（UA）、肝肾功指标。

2.3 在OGTT试验前3天，每天进食碳水化合物量不少于200克，试验前禁食10小时以上，试验前8小时禁止吸烟饮酒及咖啡，可以少量饮水，试验过程中避免精神紧张、剧烈活动等应激情况。

2.4 血糖（己糖激酶）、血脂（脂酶法）等均由专人经日立7600全自动生化检查仪测定；胰岛素测定采用DBC药盒，由专人经IMMULITE 1000全自动化学发光仪检测，批间变异系数5.9~8.0%，批内变异系数5.2~6.4%。

3. 诊断标准

3.1 高胰岛素血症

本课题组以2008年北京市某单位年度查体人群中正常糖代谢人群空腹和/或OGTT2小时胰岛素检测值大于或等于95%分位数作为高胰岛素血症的判定标准，即空腹胰岛素 $\geq 15\text{mU/L}$ 和/或OGTT2小时胰岛素 $\geq 80\text{mU/L}$ ^[1,2,3]；

单纯空腹高胰岛素血症（F-HINS）：空腹胰岛素 $\geq 15\text{mU/L}$ ；

单纯2h高胰岛素血症（2h-HINS）：OGTT2小时胰岛素 $\geq 80\text{mU/L}$ ；

空腹和2h高胰岛素血症（B-HINS）：空腹胰岛素 $\geq 15\text{mU/L}$ 和OGTT2小时胰岛素 $\geq 80\text{mU/L}$ 。

3.2 以1999年WHO诊断标准确定糖代谢异常^[4]

- (1) NGT：FPG $< 6.1\text{mmol/L}$ 且2hPG $< 7.8\text{mmol/L}$ ；
- (2) IFG：FPG $6.1\sim 7.0\text{mmol/L}$ 且2hPG $< 7.8\text{mmol/L}$ ；
- (3) IGT：FPG $< 7.0\text{mmol/L}$ 且2hPG $7.8\sim 11.1\text{mmol/L}$ ；
- (4) IGR：FPG $6.1\sim 7.0\text{mmol/L}$ 和/或2hPG $7.8\sim 11.1\text{mmol/L}$ ；
- (5) DM：FBG $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 和/或2hPG $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 。

3.3 以2005年国际糖尿病联盟（IDF）标准评估代谢综合征及相关代谢疾病^[5]

基本要求：必须具备中心性肥胖（中国地区男性腰围 $\geq 90\text{cm}$ ，女性 $\geq 80\text{cm}$ ）；合并下列两个或更多组分：

- (1) 甘油三脂（TG） $> 1.7\text{mmol/L}$ 或已治疗；
- (2) 高密度脂蛋白胆固醇（HDL-c）减低：男性 $< 1.03\text{mmol/L}$ ，女性 $< 1.29\text{mmol/L}$ 或已治疗；
- (3) 血压升高：收缩压（SBP） $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒张压（DBP） $\geq 85\text{mmHg}$ 或已确诊高血压病并治疗；
- (4) 空腹血糖升高（FPG） $\geq 5.6\text{mmol/L}$ （仅用于评估MS）或已确诊2型糖尿病。

4. 统计学分析

研究数据由专人录入，建立数据库，核对数据无误后，应用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析。计量资料用均数加减标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，非正态数据转为对数后计算，组间比较用均值 t 检验，率的比较用卡方检验，影响疾病发生的多因素分析采用Logistic回归分析。

结 果

一. 调查人群的人口学情况

A组整体调查人群共1022例，年龄21~78（40.9±13.2）岁，其中男性764例、女性258例，60岁以上老年人119例（11.6%）。

B组中老年人共756例，年龄40~96（68.6±10.3）岁，其中男性670例、女性86例，60岁以上的606例（80.2%）。

C组中老年人共1747例，年龄27~85（60.7±10.0）岁，其中男性827例、女性920例，60岁以上的990例（56.7%）。

调查人群年龄分布如表1。

表1 调查人群的年龄分布（例数）

组别	A组	B组	C组	合计	
年龄 分布	20~	215 (21.2%)	0	1 (0.06%)	216 (6.1%)
	30~	331 (32.7%)	0	7 (0.40%)	338 (9.6%)
	40~	207 (20.5%)	20 (2.6%)	255 (14.6%)	482 (13.7%)
	50~	140 (13.8%)	130 (17.2%)	492 (28.2%)	762 (21.7%)
	60~	70 (6.9%)	258 (34.1%)	597 (34.2%)	925 (26.3%)
	70~	49 (4.8%)	216 (28.6%)	377 (21.6%)	642 (18.3%)
	80~	0	132 (17.5%)	16 (0.92%)	148 (4.2%)
合计	1012	756	1745	3513	

注：其中A组10例、C组2例年龄数据缺失

二. 正常血糖-高胰岛素血症、代谢危险因素的检出率

1. 正常血糖-高胰岛素血症（表2）

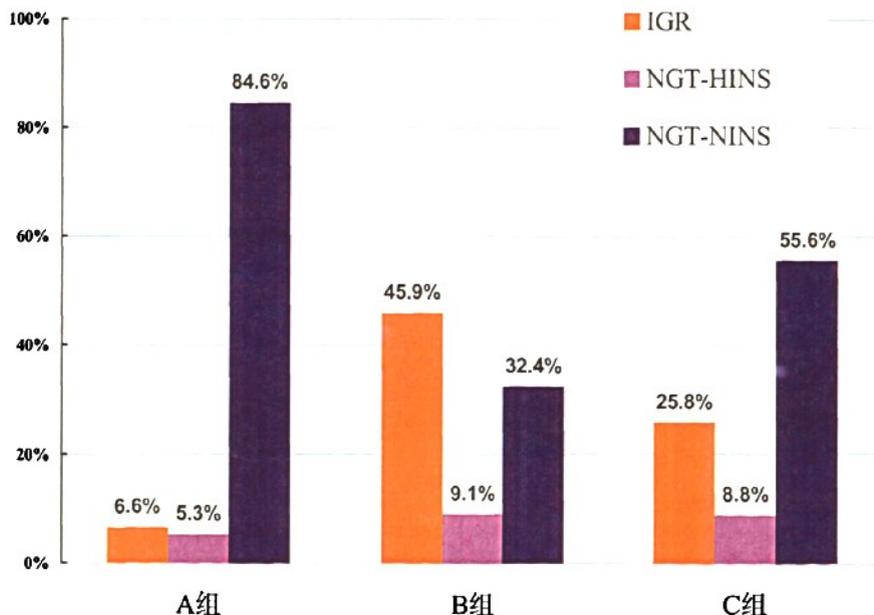
A组正常血糖-高胰岛素血症（NGT-HINS）的患病率为5.28%（54/1022）；B组NGT-HINS的检出率为9.13%（69/756）；C组NGT-HINS的检出率为8.82%（154/1747）。以A组NGT-HINS的检出率最低，B组最高。

表2 调查人群糖代谢状态 (例数)

分组	整体人群	NGT		IGR	DM
		NINS	HINS		
A组	1022	865 (84.6%)	54 (5.28%)	67 (6.56%)	36 (3.52%)
B组	756	245 (32.4%)	69 (9.13%)	347 (45.9%)	95 (12.6%)
C组	1747	972 (55.6%)	154 (8.82%)	451 (25.8%)	170 (9.73%)

2. 糖代谢异常 (图表1)

糖代谢异常 (IGR、DM) 的检出率分别为A组10.1% (103/1022), B组58.5% (442/756), C组35.5% (621/1747)。其中糖尿病的检出率分别为A组3.52% (36/1022)、B组12.6% (95/756)、C组9.73% (170/1747); 糖调节受损的检出率分别为A组6.56% (67/1022)、B组45.9% (347/756)、C组25.8% (451/1747)。糖代谢异常的检出率有随年龄增加而逐渐增高的趋势。



图表1 调查人群IGR、NGT-HINS、NGT-NINS的检出率

3. 代谢综合征及相关危险因素（表3）

表3 调查人群代谢综合征及相关代谢危险因素（例数）

分组	A组	B组	C组
例数	1022	756	1747
男性（例）	764（74.8%）	670（88.6%）	827（47.3%）
女性（例）	258（25.2%）	86（11.4%）	920（52.7%）
肥胖	211（20.6%）	182（58.7%） ⁽¹⁾	1014（58.0%）
高血压	405（39.6%）	400（52.9%）	948（54.3%）
高TG血症	303（29.6%）	363（48.0%）	777（44.5%）
低HDL-c血症	60（5.87%）	86（11.4%）	402（23.0%）
代谢综合征	92（9.0%）	96（31.0%） ⁽¹⁾	628（35.9%）

注：（1）B组腰围数据全310例

三. NGT-HINS人群的基本特征（表4）

A组检出正常血糖-高胰岛素血症人群54例，年龄25~76岁，60岁以上老年人9例；B组检出NGT-HINS人群69例，年龄53~90岁，60岁以下的仅8例；C组检出NGT-HINS人群154例，年龄37~80岁，60岁以上老年人91例。

四. NGT-HINS与NGT-NINS的比较（表5）

与NGT-NINS人群比较，除B组肥胖（ $P>0.05$ ）无差异外，三组NGT-HINS人群肥胖、高血压、高TG血症的检出率明显高于NGT-NINS人群（ $P<0.01$ ），提示在糖尿病前期NGT-HINS阶段合并代谢危险因素即明显增加。

五. NGT-HINS与IGR的比较（表6）

与IGR人群比较，三组NGT-HINS人群肥胖、高血压、高TG血症的检出率与IGR人群之间均无明显差异（ $P>0.05$ ），提示在糖尿病前期NGT-HINS阶段合并代谢危险因素与IGR阶段相当。

表4 正常血糖-高胰岛素血症人群的基本特征 ($\bar{x} \pm s$)

分组	A组	B组	C组
例数	54	69	154
男性(例)	40 (74.1%)	64 (92.8%)	65 (42.2%)
女性(例)	14 (25.9%)	5 (7.2%)	89 (57.8%)
年龄(岁)	44.5±13.6	70.1±8.7	61.1±10.3
腰围(cm)	84.3±10.0	91.5±8.8 ⁽¹⁾	89.2±9.2
BMI(kg/m ²)	26.3±3.5	25.4±3.1 ⁽¹⁾	26.3±3.4
SBP(mmHg)	123.9±12.2	130.7±16.8	128.9±19.6
DBP(mmHg)	79.6±7.9	78.0±10.9	78.1±10.0
FPG(mmol/L)	4.91±0.46	5.05±0.29	5.23±0.36
2hPG(mmol/L)	6.11±1.04	6.75±0.85	6.53±0.95
FINS(mU/L)	11.72±5.50	9.65±5.22	11.66±5.42
2hINS(mU/L)	100.7±33.2	118.7±43.9	105.8±47.9
TG(mmol/L)	2.36±1.56	1.91±1.37	2.15±1.42
HDL(mmol/L)	1.34±0.29	1.39±0.27	1.32±0.32

注：(1) B组腰围数据全22例、BMI数据全35例

表5 NGT-HINS与NGT-NINS合并代谢危险因素的比较

分组	A组		B组		C组	
	NGT-HINS	NGT-NINS	NGT-HINS	NGT-NINS	NGT-HINS	NGT-NINS
例数	54	865	69	245	154	972
肥胖	21(38.9%)**	146 (16.9%)	14(63.6%)*	51(54.3%) ⁽¹⁾	115(74.7%)**	464(47.7%)
高血压	29(53.7%)**	312 (36.1%)	46(66.7%)**	94 (38.4%)	102(66.2%)**	433 (44.5%)
高TG血症	29(53.7%)**	229 (26.5%)	40(58.0%)*	106(43.3%)	86(55.8%)**	339 (34.9%)

注：与NGT-NINS人群比较** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, ※ $P > 0.05$

(1) B组WC数据全310例, 其中NGT-HINS组数据全22例、NGT-NINS组94例

表6 NGT-HINS与IGR合并代谢危险因素的比较

分组	A组		B组		C组	
	NGT-HINS	IGR	NGT-HINS	IGR	NGT-HINS	IGR
例数	54	67	69	347	154	451
肥胖	21(38.9%)*	25 (37.3%)	14(63.6%)*	94(59.1%) ⁽¹⁾	115(74.7%)*	299(66.3%)
高血压	29(53.7%)*	39 (58.2%)	46(66.7%)*	200 (57.6%)	102(66.2%)*	288(63.9%)
高TG血症	29(53.7%)*	28 (41.8%)	40(58.0%)*	160 (46.1%)	86(55.8%)*	247 (54.8%)

注：与IGR人群比较：※ $P>0.05$

(1) B组WC数据全310例，其中NGT-HINS组数据全22例、IGR组159例

六. F-HINS与2h-HINS的比较

在NGT-HINS人群中，F-HINS、2h-HINS、B-HINS人群在各组中的比例分别为A组16.7% (9/54)、70.4% (38/54)、13.0% (7/54)，B组2.9% (2/69)、81.2% (56/69)、15.9% (11/69)，C组15.6% (24/154)、74.0% (114/154)、10.4% (16/154)。各组NGT-HINS人群中F-HINS和2h-HINS的比例见表7。

表7 F-HINS和2h-HINS在NGT-HINS人群中的比例

分组	例数	F-HINS	2h-HINS	B-HINS
A组	54	9 (16.7%)	38 (70.4%) **	7 (13.0%)
B组	69	2 (2.9%)	56 (81.2%) **	11 (15.9%)
C组	154	24 (15.6%)	114 (74.0%) **	16 (10.4%)

注：与F-HINS比较：** $P<0.01$

1. F-HINS和2h-HINS的共同点 (表8)

比较三组NGT-HINS人群合并代谢危险因素的情况，与F-HINS人群比较，2h-HINS人群除C组合并高甘油三酯血症的比例低于F-HINS人群($P<0.05$)外，合并其它代谢危险因素指标与F-HINS人群比较无明显差异 ($P>0.05$)，提示2h-HINS人群合并代谢危险因素与F-HINS人群相当。

表8 F-HINS与2h-HINS合并代谢危险因素的比较

分组	例数	肥胖	高血压	高TG血症
F-HINS	9	4 (44.4%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)
A组 2h-HINS	38	15 (39.5%) *	22 (57.9%) *	20 (52.6%) *
B-HINS	7	2 (28.6%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)
F-HINS	2	...	1 (50.0%)	1 (50.0%)
B组 2h-HINS	56	14 (63.6%)	41 (73.2%) *	30 (53.6%) *
B-HINS	11	...	4 (36.4%)	9 (81.8%)
F-HINS	24	20 (83.3%)	14 (58.3%)	20 (83.3%)
C组 2h-HINS	114	82 (71.9%) *	77 (67.5%) *	58 (50.9%) *
B-HINS	16	13 (81.3%)	11 (68.8%)	8 (50.0%)

注：与F-HINS比较：※ $P>0.05$ ，* $P<0.05$

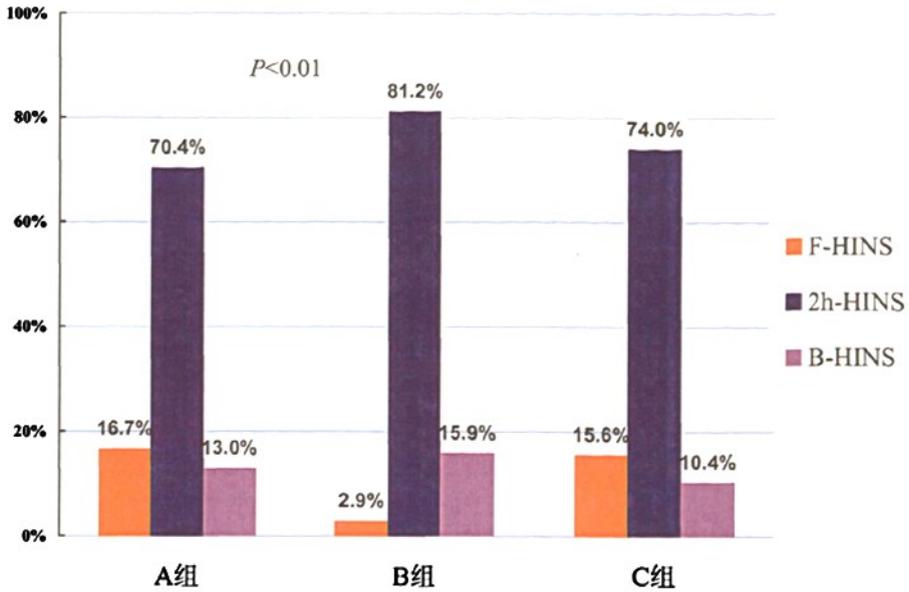
(1) B组WC数据全22例，其中F-HINS组数据全0例、2h-HINS组22例、B-HINS组0例

2. F-HINS和2h-HINS的差异 (图表2)

在NGT-HINS人群中，F-HINS人群所占的比例分别为A组16.7% (9/54)、B组2.9% (2/69)、C组15.6% (24/154)；2h-HINS人群所占的比例分别为A组70.4% (38/54)、B组81.2% (56/69)、C组74.0% (114/154)。提示各组2h-HINS人群在NGT-HINS人群中所占的比例都明显超过F-HINS人群 ($P<0.01$)。

七. Logistic回归分析发生高胰岛素血症的危险因素 (表9)

对A组整体人群以高胰岛素血症作为因变量，分别以性别（‘1’代表男，‘0’代表女）、年龄、WC、BMI、FPG、2hPG、TG、HDL、SBP、DBP（代谢危险因素指标根据诊断标准，‘1’代表超标，‘0’代表正常）作为自变量进行Logistic回归分析。结果显示FPG、2hPG、TG、HDL是发生高胰岛素血症的独立危险因素 ($P<0.05$)，WC和BMI亦与发生HINS有关 (P 略大于0.05)，而性别、年龄、收缩压、舒张压与发生HINS无相关性 ($P>0.05$)。



图表2 F-HINS和2h-HINS在NGT-HINS人群中的比例

表9 发生高胰岛素血症的危险因素

自变量	OR	P值	95%可信区间 (CI)
性别	1.03	0.920	0.537~1.991
年龄	1.01	0.209	0.993~1.034
WC	1.69	0.082	0.936~3.050
BMI	1.85	0.052	0.995~3.423
FPG	0.31	0.026	0.108~0.867
2hPG	5.65	0.000	2.849~11.22
TG	2.04	0.007	1.217~3.405
HDL	2.34	0.027	1.102~4.963
SBP	1.42	0.233	0.798~2.530
DBP	1.36	0.274	0.783~2.373

讨 论

一. 糖尿病前期的流行病学

糖尿病是一种常见的内分泌代谢疾病,随着生活方式的改变和老龄化进程的加速,我国糖尿病的患病率正在呈快速上升趋势。据1996年的资料,我国糖尿病及糖耐量受损(按WHO 1985年诊断标准)患者分别占20岁以上人口总数的3.2%和4.8%,亦即血糖不正常人口接近1亿^[6]。

糖调节受损(IGR)是正常糖耐量与糖尿病之间的一种中间状态,是糖尿病发生的危险因素。目前将此期看作任何类型糖尿病均可能经过的移行阶段,称为糖尿病前期(pre-diabetes)。糖调节受损(IGR)包括3种形式:空腹血糖受损(IFG)、糖耐量低减(IGT)、IFG和IGT兼有(IFG/IGT)。糖耐量低减(IGT)最早于1979年提出^[10];1997年美国糖尿病协会(ADA)提出空腹血糖受损(IFG)的新概念引起了糖尿病界的极大重视,美国胆固醇防治指南明确指出IFG是发生心血管疾病的危险因素^[11]。

1997~2002年间发表了几个大型对糖尿病高危人群的干预研究^[7]:中国的大庆糖尿病预防研究(1997年),芬兰的DPS(Diabetes Prevention Study, 2000年),美国的DPP(Diabetes Prevention Program, 2002年)和欧洲的Stop-DIDDM研究(2002年),结果显示IGT、IFG是2型糖尿病最重要的危险因素。与正常糖耐量者(NGT)相比,IFG和IGT人群有着更高的BMI、WHR、TG、SBP及DBP等衡量胰岛素抵抗的临床指标,心脑血管疾病发病率明显增加。

欧洲糖尿病诊断标准合作分析(DECODE)研究显示^[7],年龄 ≥ 30 岁的25364例人群中,IGR人群的患病率分别为单纯性IGT(I-IGT)8.8%,单纯性IFG(I-IFG)6.9%、IGT/IFG3.1%;美国Pima数据显示,年龄 ≥ 15 岁的5023例人群中,患病率分别为I-IGT 10.7%, I-IFG 1.9%、IGT/IFG2.5%;澳大利亚的数据显示,年龄 ≥ 25 岁的11247例人群中,患病率分别为I-IGT 8.0%, I-IFG 5.7%、IGT/IFG2.6%;中国香港的数据显示,年龄18~66岁的1486例人群中,患病率分别为I-IGT 6.1%, I-IFG 0.9%、IGT/IFG3.1%;2006年我国一组资料显示^[8],年龄 ≥ 25 岁12085例人群中,总IFG、总IGT、IFG/IGT检出率分别为11.4%、16.0%和6.8%。1993年对北京首钢总公司30~64岁人群的调查显示,

年龄标化后IGT的患病率为4.19%^[9]。本组资料显示,北京市A组单位2006年年龄21~78岁的1022例人群,IGR人群的检出率分别为I-IGT 4.4%、I-IFG 1.0%、IGT/IFG 1.2%。

目前对糖尿病前期正常血糖-高胰岛素血症阶段的流行病学研究较少,Masuo等调查724例年龄<50岁非肥胖非糖尿病男性人群,以空腹胰岛素大于均数+2SD定义高胰岛素血症,结果显示健康人群高胰岛素血症的患病率为8.0%^[12]。本研究对北京地区不同人群进行糖代谢状态的流行病学筛查,分析正常血糖-高胰岛素血症人群的患病率,结果显示,2006年北京某单位(A组)年龄21~78岁的1022例整体人群,NGT-HINS人群的检出率为5.28%。

二. 正常血糖-高胰岛素血症与代谢危险因素

代谢综合症的组分包括肥胖、高血糖、高血压、血脂紊乱等,这些异常的病理生理状态,都是以高胰岛素血症为中心。

肥胖是2型糖尿病重要的致病因素,据估计2型糖尿病75%的危险因素是肥胖。Lakka等对695例非糖尿病、正常胰岛素水平的中年男性随访4年,其中38例转变为高胰岛素血症,Logistic回归分析显示,BMI \geq 26.7kg/m²者发生高胰岛素血症的危险性是BMI \leq 24.4kg/m²者的6.6倍^[13]。Kawasaki等研究228例年龄6~15岁肥胖患者,结果提示高胰岛素血症是肥胖患者易患脂肪肝最重要的危险因素^[14]。

资料显示至少有50%的高血压患者存在高胰岛素血症。Einar等对2322例中年男性进行10年的纵向研究,证实空腹和糖负荷后胰岛素水平与血压正相关,高血压组的胰岛素水平明显高于正常组,提示高胰岛素血症是发生高血压极其重要的危险因素。但并非所有高血压患者都有高胰岛素血症,也并非所有高胰岛素血症患者都有高血压。比如胰岛素瘤患者,其高血压的发生率与正常人相比并不增高^[15]。Pima印第安人胰岛素抵抗、高胰岛素血症非常常见,但合并高血压的非常少见^[16]。Grugni等研究100例肥胖高血压患者和78例肥胖非高血压患者,同样发现血清胰岛素水平和血压之间没有联系。

游离脂肪酸(FFA)增高可导致高胰岛素血症^[17]。FFA能抑制基础状态 and 胰岛素刺激后的组织摄取、利用葡萄糖,导致组织对胰岛素的敏感性降低。

Paolisso等^[21]发现, 血浆FFA升高6小时葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)绝对增加, 但24小时后GSIS绝对减少。研究显示在2型糖尿病的一级亲属中, 用烟酸衍生物阿西莫司降低FFA1周, 可使静脉葡萄糖耐量实验中一相胰岛素分泌增加50%。体内和体外实验均证实长期升高的FFA水平会导致 β 细胞的GSIS迟缓。

高胰岛素血症与动脉粥样硬化密切相关。Kuopio等随访3~5年研究显示空腹胰岛素水平和卒中的危险性相关。对164例^[18]非糖尿病、非高血压人群颈动脉内膜测量研究显示, 高胰岛素血症和早期动脉粥样硬化之间密切相关。Pyorala等^[19]研究970例年龄34~64岁人群, 结果提示高胰岛素血症是发生冠心病的危险因素, 随访22年后发现高胰岛素血症也是发生卒中的危险因素。

高胰岛素血症患者合并代谢异常明显增加, 而代谢异常也是发生高胰岛素血症的危险因素。Carnethon等对9020例非糖尿病病人研究随访11年, 分析人群发生高胰岛素血症的危险因素, 结果显示体重增加、高脂血症、高尿酸血症、吸烟等是发生高胰岛素血症的危险因素^[20]。

本研究显示, NGT-HINS人群合并代谢危险因素较NGT-NINS人群明显增高, 与IGR人群相当。提示NGT-HINS人群与IGR人群一样应早期干预。*Logistic*回归分析A组整体人群发生高胰岛素血症的危险因素, 结果显示FPG、2hPG、TG、HDL是发生高胰岛素血症的独立危险因素($P<0.05$), WC和BMI亦与发生HINS有关(P 略大于0.05)。

三. 应用2h-HINS评价胰岛素抵抗的可行性

空腹或基础状态的血糖(FPG)主要是由肝糖的产生和葡萄糖的利用两个因素决定的。正常情况下肝糖的产生和输出是恒定的, 其中50~60%为中枢神经系统利用, 20~25%为肝脏利用, 20%为骨骼肌利用。葡萄糖的利用80%是非胰岛素介导的。因此在FPG的决定因素中, 肝糖产生起主要作用, 胰岛素介导的葡萄糖利用所起的作用明显较小。肝糖产生过多是FPG增高的主要原因, 而胰岛素可抑制肝糖原分解, 抑制肝糖输出, 因此在出现空腹血糖受损(IFG)之前的空腹高胰岛素血症即可能是胰岛 β 细胞对肝糖产生过多的代偿性反应。

糖负荷或进餐状态刺激胰岛素分泌增加,由胰岛素介导的周围组织,特别是肌肉对葡萄糖的利用增加,可占葡萄糖利用的70~80%,明显高于空腹状态;肝脏对葡萄糖的利用占20~30%。进餐后的胰岛素增加和血糖水平升高可抑制内源性葡萄糖(主要是肝糖)的产生。因此胰岛素介导的周围组织特别是骨骼肌对葡萄糖的摄取利用对餐后血糖水平高低起主导作用,胰岛素可促进周围组织对葡萄糖的利用,因而足量的胰岛素分泌对餐后血糖的维持也发挥一定作用。因此在周围组织特别是骨骼肌出现胰岛素抵抗时,出现在糖耐量减低(IGT)之前的餐后高胰岛素血症即可能是胰岛 β 细胞对肌肉等组织胰岛素抵抗的代偿性反应。

目前在评价高胰岛素血症中多采用空腹高胰岛素血症作为评价指标^[1,12,20],少数应用血清胰岛素曲线下面积进行评价^[19],也有研究联合应用空腹和餐后高胰岛素血症作为评价胰岛素抵抗的指标^[2,3,15]。2h-HINS的临床应用受到限制主要是因为普遍认为餐后胰岛素水平要受到胰岛素原水平的影响。许多研究亦显示,高胰岛素原血症与高胰岛素血症均是心脑血管疾病的危险因素。因此,总胰岛素水平升高的患者,心脑血管疾病的危险性增加。

本研究也显示,与F-HINS人群比较,2h-HINS人群合并代谢危险因素与F-HINS相当,并且2h-HINS人群的数量明显超过F-HINS。因此,从合并代谢危险因素情况看,单纯应用F-HINS评价胰岛素抵抗存在不足,2h-HINS的临床应用是可行的,也是需要的。

结论

1. NGT-HINS人群应进行干预:从合并代谢危险因素情况看,NGT-HINS人群合并代谢危险因素较NGT-NINS人群明显增加,与IGR人群相当。
2. 应用2h-HINS是可行的:从合并代谢危险因素情况看,2h-HINS人群合并代谢危险因素与F-HINS人群相当,而2h-HINS人群的比例高于F-HINS人群。
3. 发生高胰岛素血症的危险因素: Logistic回归分析显示FPG、2hPG、TG、HDL是发生高胰岛素血症的独立危险因素。

参 考 文 献

1. Burchfiel, Cecil M.; Sharp, Dan S.; Curb, J. David. et al. Hyperinsulinemia and Cardiovascular Disease in Elderly Men: The Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998; 18 (3):450-457.
2. 邓尚平. 胰岛素抵抗的临床测定方法和评价. 见:李秀均主编. 代谢综合征 (胰岛素抵抗综合征) 第二版. 人民卫生出版社. 2007, Ch7: P93.
3. 田慧, 方福生, 邵迎红, 等. 腰围、体重指数和高胰岛素血症在代谢综合征评估中的意义. *解放军医学杂志* 2007, 32(10):1001-1004.
4. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
6. 中华医学会糖尿病学分会. 糖尿病的现状和流行趋势. 见:中国糖尿病防治指南. 北京大学医学出版社. 2004: 2-5.
7. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, 金文胜, 潘长玉, 等. 糖耐量低减和空腹血糖受损: 定义及干预的现状. *中华内分泌代谢杂志*. 2003, 19(1)附录1:1-8.
8. 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 糖调节受损人群发病特点和临床特征分析. *中国实用内科杂志*. 2006, 26(7): 504-506.
9. 潘长玉, 陆菊明, 田慧, 等. 首都钢铁公司成年人糖尿病患病率的调查. *中华医学杂志*. 1995, 72: 409.
10. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979, 28:1039-1057.
11. Cleeman JT. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III) [J].

- JAMA, 2001, 285(19):2486-2497.
12. Masuo, Kazuko, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in young, nonobese Japanese men. *Journal of Hypertension*. 1997, 15(2): 157-165.
 13. 赵家伟. 肥胖与胰岛素抵抗. 见:李秀均主编. 代谢综合征(胰岛素抵抗综合征)第二版. 人民卫生出版社. 2007, Ch10: P155.
 14. Kawasaki, Takuya; Hashimoto, Naoshi; et al. The Relationship Between Fatty Liver and Hyperinsulinemia in Obese Japanese Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1997, 24(3):317-321.
 15. Pozzan, Roberto; Brandao, Andrea Araujo, et al. Hyperglycemia, Hyperinsulinemia, Overweight, and High Blood Pressure in Young Adults: The Rio de Janeiro Study. *Hypertension*. 1997, 30(3):650-653.
 16. John E. Hall, Michael W. Brands, Drew A. Hildebrandt, et al. Obesity-Associated Hypertension: Hyperinsulinemia and Renal Mechanisms. *Hypertension*. 1992, 19(2):I45-55.
 17. Michael H, Rachel Dankner, Yuping Xu et al. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *Diabetes Care*. 2008, 31(2):S262-268.
 18. Fujii koji, et al. Association between hyperinsulinemia and intima-media thickness of the carotid artery in normotensive men. 1997, 15(2): 167-172.
 19. Pyorala, Marja MD; Miettinen, Heikki MD; et al. Hyperinsulinemia and the Risk of Stroke in Healthy Middle-Aged Men: The 22-Year Follow-Up Results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke: A Journal of cerebral Circulation*. 1998, 29(9):1860-1866.
 20. Carnethon, Mercedes R, Fortmann, Stephen P, et al. Risk Factor for Progression to Incident Hyperinsulinemia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *American Journal of Epidemiology*. 2003, 158(11): 1058-1067.
 21. 田浩明, 关璐, 陈香, 李峻. 胰岛素抵抗与游离脂肪酸及脂蛋白代谢异常的关系. 见:李秀均主编. 代谢综合征(胰岛素抵抗综合征)第二版. 人民卫生出版社. 2007, Ch11: P166.

第二部分

正常血糖-高胰岛素血症人群向糖尿病转变的趋向

中文摘要

目的 研究北京某单位正常血糖-高胰岛素血症 (NGT-HINS) 人群的转归及其影响因素。**方法** 于2006年5月对北京某单位整体人群进行糖尿病筛查, 2008年4月再次对该组人群进行筛查, 调查NGT-HINS人群的转归。具体方法见第一部分。**结果** ①研究对象为652例2006年-2008年进行糖尿病筛查的人群, 基线时人群T2DM、IGR、NGT-HINS的比例分别为2.91%、5.83%、6.60%, 2年后复查时为4.75%、8.13%、8.74%; 糖代谢异常的比例增加 ($P<0.05$)。②与NGT-NINS人群比较, NGT-HINS人群转归为糖代谢异常 (IGR、DM) 的概率为20.9%, 明显高于NGT-NINS人群的6.16% ($P<0.01$); 分析原因显示, NGT-HINS人群较NGT-NINS人群基线和转归时合并代谢危险因素均明显增加。与IGR人群比较, NGT-HINS人群转归为DM的概率为2.33%, 明显低于IGR人群的26.3% ($P<0.01$); 分析原因显示, IGR人群较NGT-HINS人群基线和转归时血糖、血压水平均明显增高。③在NGT-HINS人群中, 2h-HINS人群2年后转归为糖代谢异常的概率为20.7%, 而F-HINS人群为14.3%, 二者之间无差异 ($P>0.05$)。2h-HINS人群在NGT-HINS人群中所占的比例明显多于F-HINS人群 ($P<0.01$), 转归为糖代谢异常的人群也显著多于F-HINS人群。④高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术显示, 23例NGT-HINS人群的葡萄糖输注率M值低于正常参考值 ($P<0.01$), 提示胰岛素敏感性降低; 而2h-HINS人群的M值与F-HINS人群无差异 ($P>0.05$)。⑤Logistic回归分析基线时影响NGT转归为糖代谢异常的危险因素, 结果显示年龄、FPG、TG是影响NGT转归的危险因素 ($P<0.05$)。**结论** NGT-HINS人群转归糖代谢异常的概率较NGT-NINS人群明显增加, 且葡萄糖钳夹试验提示胰岛素敏感性降低, 应早期进行干预。从转归的情况及葡萄糖钳夹试验结果看, 应用2h-HINS评价胰岛素抵抗是可行的。年龄、FBG、TG是影响NGT转归为糖代谢异常的独立危险因素。

【关键词】 正常血糖-高胰岛素血症; 正常血糖-正常胰岛素血症; 糖调节受损; 高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术; 转归

Trend of conversion from NGT-HINS to T2DM

Abstract

Objective To study the outcomes and its influencing factors of the conversion from individuals with NGT-HINS to T2DM in a community in Beijing. **Methods** Subjects who were received annual oral glucose tolerance test (OGTT) for diabetes screening in May, 2006 were re-investigated in April, 2008. The data were calculated to analyze its outcomes and influencing factors. The study methods are similar to the former section. **Results** ① 1022 subjects received OGTT for diabetes screening at baseline, among whom 652 were investigated again two years later. The prevalence of T2DM, IGR, NGT-HINS at baseline were 2.91%, 5.83%, 6.60%, and that were 4.75%, 8.13%, 8.74%, respectively when followed up. The prevalence of glucose metabolic disorders increased ($P<0.05$). ② The probability of the conversion from NGT-HINS to glucose metabolic disorders was 20.9%, which was much higher than that of the conversion from NGT-NINS (6.16%, $P<0.01$). The reason might be that individuals with NGT-HINS suffered more metabolic risk factors than individuals with NGT-NINS, not only at baseline but in the follow-up. But the probability of the conversion from NGT-HINS to DM was 2.33%, which was much lower than the conversion from IGR (26.3%, $P<0.01$). Individuals with IGR suffered hyperglycemia and hypertension not only at baseline but in the follow-up might contribute to it. ③ In the subjects with NGT-HINS, the probability of the conversion from individuals with 2h-HINS to glucose metabolic disorders was 20.7%, which was similar to the corresponding figure (14.3%) of the individuals with F-HINS ($P>0.05$). Since the number of individuals with 2h-HINS was much more than F-HINS, the individuals of the conversion from 2hHINS to glucose metabolic disorders would be much more than that from F-HINS. ④ 23 volunteers received a hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. The glucose infusion rate of them was much lower than normal ($P<0.01$), that of 2h-HINS group was

similar to F-HINS group ($P>0.05$). ⑤ *Logistic regression analysis* showed that Age, FPG and TG were the major influencing factors of the conversion from NGT to glucose metabolic disorders. **Conclusions** The probability of the conversion to glucose metabolic disorders in two years' time was increased in the community in Beijing. The conversion from NGT to T2DM increased remarkably when HINS was diagnosed. So individuals with NGT-HINS should be intervened early also because of the lower glucose infusion rate than normal. According to the conversion and the glucose infusion rate, 2h-HINS had equal importance in evaluating insulin resistance compared to F-HINS. Age, FPG and TG were the major influencing factors of the conversion from NGT to T2DM.

key words Normal glucose tolerance - Hyperinsulinemia (NGT-HINS); Normal glucose tolerance - Normal-insulinemia (NGT-NINS); Impaired glucose regulation (IGR); Hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique; Conversion

前 言

国际糖尿病联盟（IDF）研究报告指出，几乎所有的T2DM患者发病前都要经过IGT阶段。与正常糖耐量者(NGT)相比，IGT患者糖尿病、肥胖、高血压及高脂血症患病率高，心脑血管疾病危险性显著增加；并且IGT患者中每年2%~14%转变为T2DM。因此，认为在IGT阶段进行早期干预治疗势在必行。

本研究第一部分资料显示，NGT-HINS人群合并肥胖、高血压、高甘油三酯等代谢危险因素较NGT-NINS人群明显增加，与IGR人群相当，提示在NGT-HINS阶段即应早期进行干预。本研究进一步分析NGT-HINS人群的转归以及影响转归的危险因素，为早期干预提供理论依据。

研究对象与方法

1. 研究对象

于2006年5月对北京某单位长期在京工作的人群经年度查体方式进行糖尿病筛查，分析正常血糖-高胰岛素血症（NGT-HINS）人群的临床特征；

于2008年4月再次对该组人群进行糖尿病筛查，调查NGT-HINS人群的转归。

2. 研究方法

见第一部分。

3. 诊断标准

3.1 高胰岛素血症

本课题组以2008年北京市某单位年度查体人群中正常糖代谢人群空腹和/或OGTT2小时胰岛素检测值大于或等于95%分位数作为高胰岛素血症的判定标准，即空腹胰岛素 $\geq 15\text{mU/L}$ 和/或OGTT2小时胰岛素 $\geq 80\text{mU/L}$ ^[1,2,3]；

单纯空腹高胰岛素血症（F-HINS）：空腹胰岛素 $\geq 15\text{mU/L}$ ；

单纯2h高胰岛素血症（2h-HINS）：OGTT2小时胰岛素 $\geq 80\text{mU/L}$ ；

空腹和2h高胰岛素血症（B-HINS）：空腹胰岛素 $\geq 15\text{mU/L}$ 和OGTT2小时胰岛素 $\geq 80\text{mU/L}$ 。

3.2 以1999年WHO诊断标准确定糖代谢异常^[4];

以2005年国际糖尿病联盟（IDF）标准评估代谢综合征相关代谢疾病^[5];

高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术稳态期葡萄糖平均输注率（M）根据本实验室正常参考值： $M > 11.56 \pm 1.74 \text{mg/kg.min}$ 。

4. 统计分析

调查数据由专人录入，建立数据库，核对数据无误后，应用SPSS 13.0统计软件对总体人群及性别、年龄分层的数据进行统计学分析。计量资料用均数加减标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，非正态数据转为对数后计算，组间比较用 t 检验，率的比较用卡方检验，影响转归的多因素分析采用 *Logistic* 回归分析。

结 果

一. 一般情况

于2006年5月对北京某单位长期在京工作的人群经年度查体方式进行糖尿病筛查，共完成调查1022例，其中男性764例，女性258例；

于2008年4月再次对该组人群进行糖尿病筛查，共完成调查1221例，其中男性939例，女性282例；

在2006年调查的1022例人群中，共有652例（63.8%）2年后进行复查，其中男性542例，女性110例。

二. 研究人群的情况

1. 基本情况

研究对象为652例调查随访人群，基线年龄22~78（ 40.2 ± 12.8 ）岁。调查人群体格检查和实验室检查的情况见表1。结果显示2年后复查时研究对象腰围、SBP、FPG、FINS、2hINS都明显高于基线时（ $P < 0.01$ ），HDL-c水平较基线明显下降（ $P < 0.01$ ），BMI、2hPG亦高于基线时（ $P < 0.05$ ），而DBP、TG无明显变化（ $P > 0.05$ ）。

表1 体格检查及实验室检查情况 ($\bar{x} \pm s$)

	基线	2年后	P值
腰围 (cm)	81.3±9.4	84.6±9.2	0.000
BMI (kg/m ²)	24.8±3.0	25.2±2.9	0.033
SBP (mmHg)	122.7±12.6	125.2±15.7	0.002
DBP (mmHg)	78.5±8.5	78.6±10.2	0.835
FPG (mmol/L)	4.81±0.77	4.99±0.93	0.000
2hPG (mmol/L)	5.33±2.07	5.62±2.04	0.011
FINS (mU/L)	4.42±4.00	7.74±4.94	0.000
2hINS (mU/L)	36.4±29.2	44.2±35.1	0.000
TG (mmol/L)	1.71±1.81	1.69±1.64	0.826
HDL-c (mmol/L)	1.49±0.34	1.36±0.33	0.000

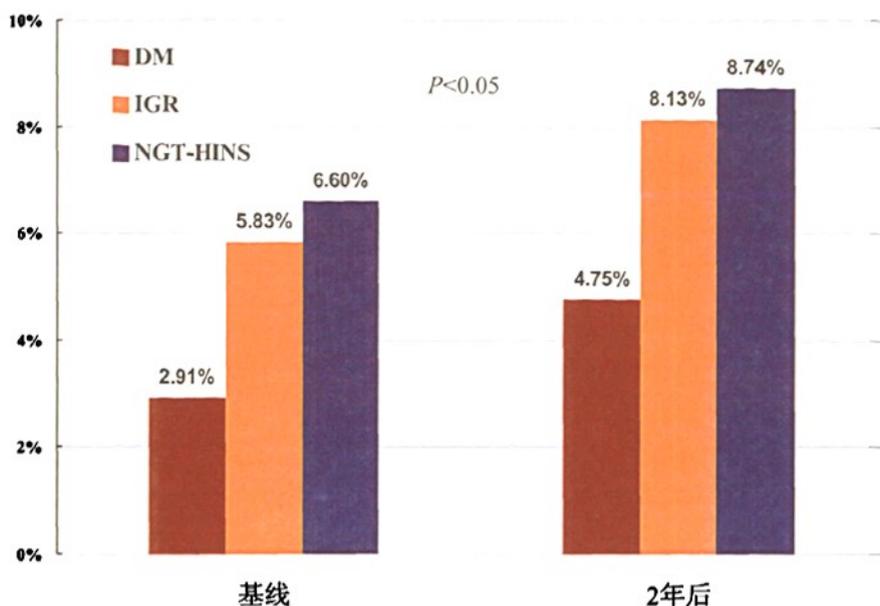
2. 糖代谢状态 (表2)

652例研究人群基线时糖代谢状态为: T2DM 2.91% (19/652), IGR 5.83% (38/652), NGT-HINS 6.60% (43/652), NGT-NINS 84.7% (552/652); 2年后复查时糖代谢状态为: T2DM 4.75% (31/652), IGR 8.13% (53/652), NGT-HINS 8.74% (57/652), NGT-NINS 78.4% (511/652)。与基线相比, 2年后复查时糖代谢异常 (DM、IGR) 所占的比例增加 ($P < 0.05$)。

表2 糖代谢状态

转归	基线	2年后*
T2DM	19 (2.91%)	31 (4.75%)
IGR	38 (5.83%)	53 (8.13%)
NGT-HINS	43 (6.60%)	57 (8.74%)
NGT-NINS	552 (84.7%)	511 (78.4%)

注: 与基线比较: 糖代谢异常 (DM、IGR) 比例 * $P < 0.05$



图表1 调查人群的糖代谢状态

三. NGT-HINS与NGT-NINS的比较

1. 2年后NGT-HINS与NGT-NINS转归的比较 (表3)

在652例研究人群中，基线时NGT-HINS 43例，NGT-NINS 552例，据此分为两组，比较两组人群向糖尿病转变的趋向。

2年后复查OGTT试验，结果显示NGT-HINS组、NGT-NINS组转变为DM的分别为2.33% (1/43)、0.72% (4/552) ($P > 0.05$)；转变为IGR的分别为18.6% (8/43)、5.43% (30/552) ($P < 0.01$)；转变为NGT-HINS的分别为34.9% (15/43)、6.88% (38/552) ($P < 0.01$)；转变为NGT-NINS的分别为44.2% (19/43)、87.0% (480/552) ($P < 0.01$)。

与NGT-NINS组比较，NGT-HINS组人群2年后转归为糖代谢异常 (IGR、DM) 的概率为20.9% (9/43)，明显高于NGT-NINS组人群的6.16% (34/552) ($P < 0.01$)。

表3 NGT-HINS与NGT-NINS人群的转归

分组	NGT-HINS	NGT-NINS
例数	43	552
NGT-NINS	19 (44.2%) **	480 (87.0%)
NGT-HINS	15 (34.9%) **	38 (6.88%)
IGR	8 (18.6%) **	30 (5.43%)
DM	1 (2.33%) *	4 (0.72%)

注：与NGT-NINS人群比较：** $P<0.01$ ，* $P>0.05$

2. NGT-HINS与NGT-NINS转归差异的原因分析（表5）

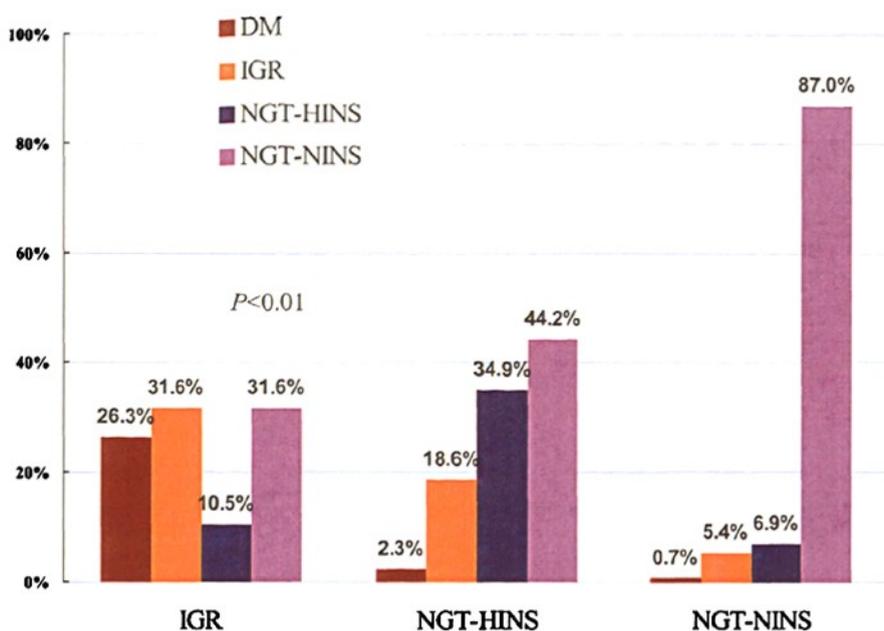
(1) 基线时NGT-HINS组与NGT-NINS组比较：与NGT-NINS组相比，NGT-HINS组腰围、BMI、FPG、2hPG、FINS、2hINS、TG高于NGT-NINS组 ($P<0.01$)，而HDL-c低于NGT-NINS组 ($P<0.01$)，而SBP、DBP没有差异 ($P>0.05$)。

(2) 2年后NGT-HINS组与NGT-NINS组比较：与NGT-NINS组相比，NGT-HINS组腰围、BMI、2hPG、FINS、2hINS、TG高于NGT-NINS组 ($P<0.01$)，而HDL-c低于NGT-NINS组 ($P<0.01$)，而FPG、SBP、DBP没有差异 ($P>0.05$)。

(3) NGT-HINS组转归前后比较：与基线比较，2年后代谢危险因素指标均无明显变化 ($P>0.05$)。

(4) NGT-NINS组转归前后比较：与基线比较，2年后腰围、BMI、SBP、FPG、2hPG、FINS、2hINS水平升高 ($P<0.05$)，而HDL水平下降 ($P<0.01$)，而TG、DBP没有变化 ($P>0.05$)。

与NGT-NINS组比较，NGT-HINS组基线时和2年后转归时合并代谢危险因素均较NGT-NINS组明显增加。



图表2 2年后IGR、NGT-HINS和NGT-NINS人群的转归

四. NGT-HINS与IGR的比较

1. 2年后NGT-HINS与IGR转归的比较 (表4)

在652例研究人群中，基线时NGT-HINS 43例，IGR 38例，据此分为两组，比较两组人群向糖尿病转变的趋向。

结果显示2年后NGT-HINS组、IGR组转变为DM的分别为2.33% (1/43)、26.3% (10/38) ($P < 0.01$)，转变为IGR的分别为18.6% (8/43)、31.6% (12/38) ($P > 0.05$)，转为NGT-HINS的分别为34.9% (15/43)、10.5% (4/38) ($P < 0.01$)，转为NGT-NINS的分别为44.2% (19/43)、31.6% (12/38) ($P > 0.05$)。

与IGR人群比较，NGT-HINS人群2年后2.33%转变为DM，明显低于IGR人群的26.3% ($P < 0.01$)；而转变为NGT-NINS的比IGR人群略多，两者之间没有差异 ($P > 0.05$)。

表4 NGT-HINS与IGR人群的转归

分组	NGT-HINS	IGR
例数	43	38
NGT-NINS	19 (44.2%) *	12 (31.6%)
NGT-HINS	15 (34.9%) **	4 (10.5%)
IGR	8 (18.6%) *	12 (31.6%)
DM	1 (2.33%) **	10 (26.3%)

注：与IGR人群比较：** $P<0.01$ ，* $P>0.05$

2. NGT-HINS与IGR转归差异的原因分析（表6）

(1) 基线时NGT-HINS组与IGR组比较：与IGR组相比，NGT-HINS组FINS、2hINS ($P<0.01$)、TG ($P<0.05$) 高于IGR组，而SBP、FPG、2hPG低于IGR组 ($P<0.05$)，而腰围、BMI、DBP、HDL-c没有差异 ($P>0.05$)。

(2) 2年后NGT-HINS组与IGR组比较：与IGR组相比，NGT-HINS组FINS高于IGR组 ($P<0.01$)，而SBP、DBP、FPG、2hPG低于IGR组 ($P<0.05$)，而腰围、BMI、2hINS、TG、HDL-c没有差异 ($P>0.05$)。

(3) NGT-HINS组转归前后比较：与基线比较，2年后代谢危险因素指标均无明显变化 ($P>0.05$)。

(4) IGR组转归前后比较：与基线比较，2年后腰围、FINS水平升高 ($P<0.05$)，而BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、2hINS、TG、HDL-c没有变化 ($P>0.05$)。

与IGR组比较，NGT-HINS组基线时FINS、2hINS、TG高，而SBP、FPG、2hPG低；2年后转归时FINS仍高于IGR组，而血糖、血压水平低。

表5 NGT-HINS组和NGT-NINS组数据比较

	NGT-HINS (n=43)				NGT-NINS (n=552)				P值			
	①基线	②2年后	③基线	④2年后	① vs ②	③ vs ④	① vs ③	② vs ④				
腰围 (cm)	87.1±9.6	90.3±7.9	80.5±9.0	83.7±9.0	0.097	0.000	0.000	0.000				
BMI (kg/m ²)	27.0±3.7	27.4±3.4	24.5±2.8	24.9±2.8	0.554	0.020	0.000	0.000				
SBP (mmHg)	125.2±12.8	127.2±17.3	121.5±11.9	123.6±14.8	0.544	0.010	0.051	0.132				
DBP (mmHg)	79.7±7.4	79.1±11.3	78.2±8.4	77.9±10.1	0.798	0.682	0.251	0.457				
FPG (mmol/L)	4.91±0.45	4.94±0.45	4.66±0.40	4.86±0.43	0.693	0.000	0.000	0.216				
2hPG (mmol/L)	6.21±1.06	6.04±1.58	4.79±1.13	5.32±1.39	0.556	0.000	0.000	0.002				
FINS (mU/L)	12.4±6.2	13.7±8.2	3.6±2.8	7.1±4.0	0.407	0.000	0.000	0.000				
2hINS (mU/L)	104.6±36.1	86.2±68.6	28.5±16.7	38.6±25.8	0.125	0.000	0.000	0.000				
TG (mmol/L)	2.57±1.65	2.18±1.20	1.60±1.83	1.64±1.68	0.212	0.717	0.001	0.039				
HDL-c (mmol/L)	1.32±0.30	1.24±0.34	1.52±0.35	1.37±0.33	0.217	0.000	0.001	0.008				

表6 NGT-HINS组和IGR组数据比较

	NGT-HINS (n=43)				IGR (n=38)				P值			
	①基线	②2年后	③基线	④2年后	① vs ②	③ vs ④	① vs ③	② vs ④				
腰围 (cm)	87.1±9.6	90.3±7.9	84.4±10.7	90.0±9.6	0.097	0.021	0.233	0.873				
BMI (kg/m ²)	27.0±3.7	27.4±3.4	26.1±3.08	26.6±3.4	0.554	0.533	0.286	0.297				
SBP (mmHg)	125.2±12.8	127.2±17.3	132.6±14.2	139.1±16.5	0.544	0.073	0.017	0.003				
DBP (mmHg)	79.7±7.4	79.1±11.3	81.2±10.0	85.0±8.3	0.798	0.079	0.446	0.012				
FPG (mmol/L)	4.91±0.45	4.94±0.45	5.43±0.72	5.42±0.88	0.693	0.985	0.000	0.003				
2hPG (mmol/L)	6.21±1.06	6.04±1.58	8.60±1.27	7.92±2.42	0.556	0.143	0.000	0.000				
FTNS (mU/L)	12.4±6.2	13.7±8.2	6.4±4.3	9.2±5.2	0.407	0.014	0.000	0.005				
2hINS (mU/L)	104.6±36.1	86.2±68.6	67.3±34.8	78.5±45.0	0.125	0.243	0.000	0.579				
TG (mmol/L)	2.57±1.65	2.18±1.20	1.85±0.97	1.74±0.88	0.212	0.610	0.021	0.066				
HDL-c (mmol/L)	1.32±0.30	1.24±0.34	1.38±0.25	1.31±0.30	0.217	0.223	0.322	0.335				

五. F-HINS和2h-HINS的转归

随访观察的NGT-HINS患者共43例,2年后复查OGTT试验显示NGT-HINS患者有20.9% (9/43) 转变为IGR或DM, 即约1/5的NGT-HINS患者在2年后将转变为糖调节受损 (8例) 或糖尿病 (1例)。

1. F-HINS和2h-HINS的共同点 (表7)

在43例NGT-HINS患者中, F-HINS 7例、2h-HINS 29例、B-HINS 7例。随访2年后复查OGTT试验显示, F-HINS有14.3% (1/7) 转变为DM, 而2h-HINS者亦有20.7% (6/29) 转变为IGR, 二者之间无差异 ($P>0.05$)。从2年后转变为糖代谢异常的概率看, 2h-HINS与F-HINS的概率相当, 以2h-HINS略高。因此, 除重视F-HINS外, 2h-HINS同样需受到关注。

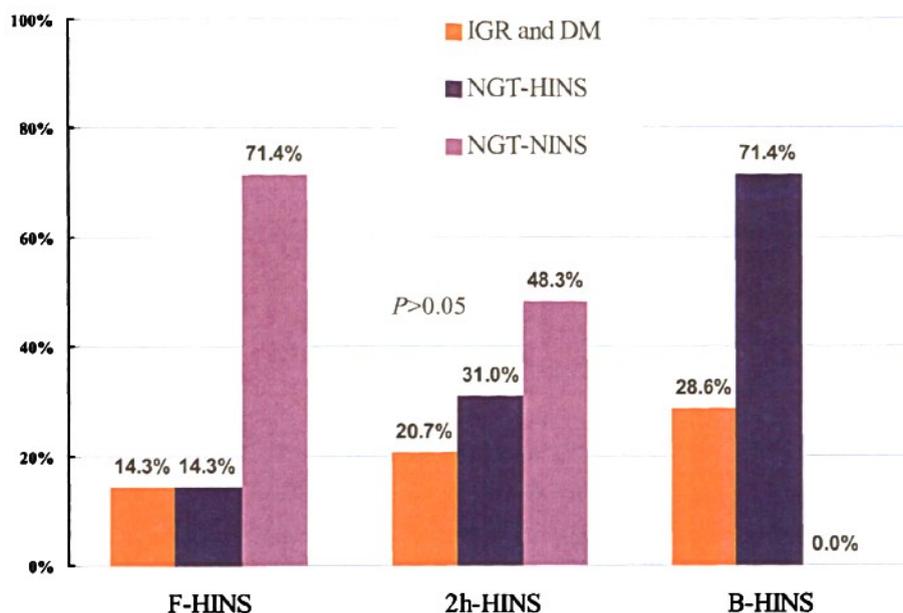
表7 F-HINS和2h-HINS的转归

分组	F-HINS	2h-HINS	B-HINS
例数	7	29	7
IGR and DM	1 (14.3%)	6 (20.7%) *	2 (28.6%)
NGT-HINS	1 (14.3%)	9 (31.0%) *	5 (71.4%)
NGT-NINS	5 (71.4%)	14 (48.3%) *	0

注: 与F-HINS比较: * $P>0.05$

2. F-HINS和2h-HINS的差异

在43例NGT-HINS人群中, F-HINS人群占16.3% (7/43), 2h-HINS人群占67.4% (29/43), 二者之间有显著差异 ($P<0.01$), 提示在NGT-HINS人群中, 约2/3为2h-HINS的人群, 明显多于F-HINS人群。由于F-HINS和2h-HINS转归为糖代谢异常的概率相当, 而2h-HINS的人群明显多于F-HINS人群, 转归为糖代谢异常的数量也多于F-HINS人群。因此, 在糖代谢恶化过程中, 糖代谢异常与2h-HINS之间的关系比F-HINS可能更为密切。



图表3 F-HINS和2h-HINS的转归

六. NGT-HINS与高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术 (表8)

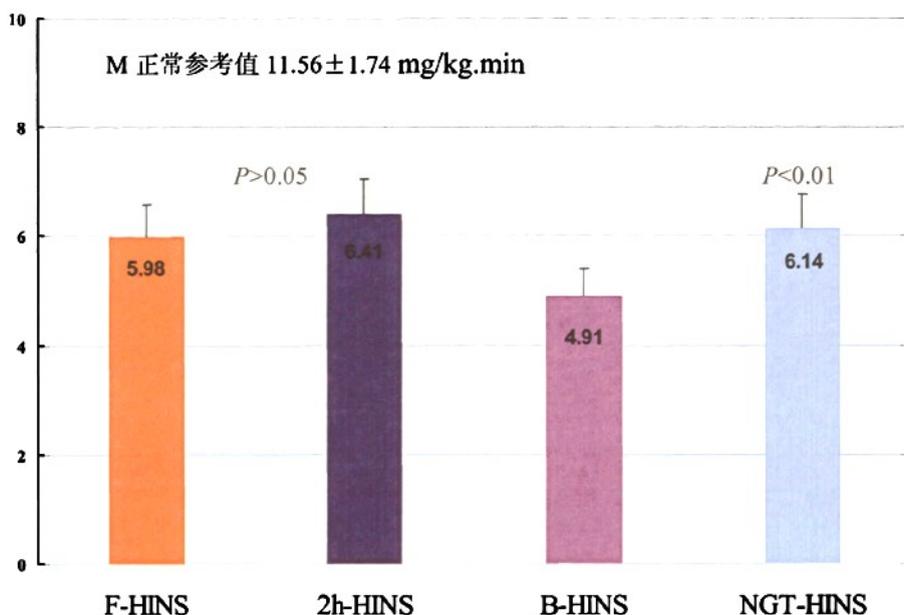
在检出的NGT-HINS人群中选取志愿者应用高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术评价其外周组织的胰岛素敏感性,共23例,结果显示葡萄糖输注率M值($\bar{x} \pm s$)为 6.14 ± 1.75 mg/kg.min, 低于M正常参考值 11.56 ± 1.74 mg/kg.min ($P < 0.01$), 提示NGT-HINS人群外周组织的胰岛素敏感性下降。

进一步分析显示, F-HINS组、2h-HINS组、B-HINS组M值分别为 5.98 ± 2.50 (4例)、 6.41 ± 1.60 (16例)、 4.91 ± 1.50 (3例) mg/kg.min ($P > 0.05$), 提示2h-HINS人群与F-HINS人群外周组织的胰岛素敏感性相似。

表8 NGT-HINS与葡萄糖钳夹试验 ($\bar{x} \pm s$)

分组	F-HINS	2h-HINS	B-HINS	NGT-HINS
例数	4	16	3	23
M值	5.98 ± 2.50	$6.41 \pm 1.60^*$	4.91 ± 1.50	$6.14 \pm 1.75^{**}$

注: 与F-HINS组比较: * $P > 0.05$; 与正常参考值比较, ** $P < 0.01$



图表4 NGT-HINS与葡萄糖钳夹试验

七. Logistic回归分析基线时影响NGT转归为糖代谢异常的危险因素

在652例研究对象中, NGT人群(NGT-HINS、NGT-NINS)共有595例, 以NGT转变为糖代谢异常为因变量, 分别以性别(‘1’代表男, ‘0’代表女)、年龄、WC、BMI、FPG、FINS、2hINS、TG、HDL、SBP、DBP(代谢危险因素指标根据诊断标准, ‘1’代表超标, ‘0’代表正常)作为自变量进行Logistic回归分析(表9), 分析基线时影响NGT人群转归为糖代谢异常的危险因素, 结果显示基线时年龄、FPG、TG是影响NGT转归为糖代谢异常的独立危险因素($P < 0.05$), 而性别、WC、BMI、FINS、2hINS、HDL、SBP、DBP与NGT转归为糖代谢异常无相关性。

表9 影响NGT转归为糖代谢异常的危险因素

自变量	OR	P值	95%可信区间 (CI)
性别	1.07	0.887	0.401~2.875
年龄	1.07	0.000	1.045~1.103
WC	1.57	0.292	0.680~3.610
BMI	1.07	0.872	0.464~2.474
SBP	1.02	0.968	0.467~2.211
DBP	1.08	0.851	0.720~2.482
FPG	5.42	0.024	1.247~23.53
FINS	0.75	0.723	0.150~3.738
2hINS	2.23	0.115	0.824~6.035
TG	3.07	0.003	1.452~6.486
HDL	1.13	0.847	0.335~3.793

讨 论

一. 糖尿病前期的转归

1. 转归至糖尿病阶段

一般认为, 每5~10年约有1/3的IGT患者转变为DM, 1/3转变为正常, 1/3仍为IGT^[6]。美国一项调查显示IGT患者DM的年转变率为4.8%^[7]; IGT高发人群发生DM的机会也较高, 高加索人群IGT发展为DM的年转变率接近12%^[8]。Edeltein等对6个前瞻性研究进行了荟萃分析, 观察人数为177到693例IGT患者, 观察年限为2~27年, 其DM的年转变率为5.72%^[9]。我国大庆调查显示IGT转变为DM的年转变率为7.7%^[10], 北京首钢总公司30~64岁人群调查结果显示, 346例IGT患者2年后有62例转变为DM, 平均年转变率为8.95%^[6]。韦秀英等分析250例IGT患者5年后转归, 有19.6%转变为DM, 年转变率3.92%^[11]。陈冠民等对178例IGT者进行3年追踪观察, 结果发现35.96%的患者转变为DM, 年转变率12.0%^[12]。到目前为止缺乏对IFG人群的随访研究。对A组38

例IGR人群随访2年后复查OGTT结果显示,有26.3% (10/38) 转为DM, 31.6% (12/38) 维持IGR, 42.1% (16/38) 转为NGT, 平均DM年转变率为13.2%。

2. 影响IGR转归的因素

影响IGR转归的因素较多也较为复杂。FPG、PPG、BMI、血压、TG、HbA1c、FINS等对IGT转变为DM可能起着一定的作用^[6,10]。Cederholm等^[13]对25例中年IGT患者的随访显示, BMI、2hPG是预测IGT转变为DM的指标。Zimmer等^[14]研究认为FPG、2hPG是预测2型糖尿病的最佳指标。对北京首钢总公司346例IGT^[6]患者2年的随访研究显示: 单因素分析时除空腹血糖、OGTT1小时和2小时血糖外, HbA1c、BMI、SBP、DBP、MBP、TG的升高也可能与IGT转变为DM有关; 但在调整了年龄、性别等影响IGT转归的因素后, 多因素分析结果发现只有OGTT1小时血糖、2小时血糖、BMI、UAE和HbA1c是预测IGT患者转变为DM的独立危险因素, 提示血压、TG对IGT转归的作用可能是通过对其他因素的影响而间接起作用的。卢伟等研究显示^[15], 影响男性IGR发生的独立因素为年龄、超重、肥胖、腰臀比、TG、TC和高血压, 影响女性IGR发生的独立危险因素为年龄、超重、肥胖、腰臀比、TG、高血压和DM家族史。郑建军等^[16]对82例IGT随访5年的研究发现FPG、BMI、TC是IGT转变为DM的独立危险因素。

3. 对IGR的干预

潘孝仁等^[17]对530例IGT患者随机分组进行饮食及运动干预并随访6年, 结果显示对照组、饮食干预组、运动干预组及饮食+运动干预组的糖尿病年发病率分别为15.7%、10.0%、8.3%和9.6%, 多因素分析调整年龄、体重指数(BMI)及血糖等重要糖尿病发病因素后, 饮食、运动及饮食+运动干预组糖尿病发病率较对照组分别下降36.2%、47.1%和38.9%($P<0.05$), 提示干预治疗越严格, 糖尿病发病率越低。美国糖尿病防治计划(Diabetes Prevention Program, DPP)研究, 将3234例糖耐量异常者随机分为安慰剂组、二甲双胍组(850mg 2/日)和生活方式干预组。结果证实, 与安慰剂组相比, 二甲双胍干预治疗2.8年可使糖尿病发病危险性降低31%^[18]。FDPS研究显示4年后生活方式干预组胰岛素敏感性及胰岛素分泌功能好于对照组, 体重的下降与胰岛素敏感性的改善正相关^[19]。解放军总医院对70例IGT患者进行1年的双盲对照二甲双胍治疗研

究，二甲双胍治疗组28例转为正常，4例维持IGT，仅1例转为糖尿病，而对照组仅19例转为正常，12例维持IGT，有6例转为糖尿病（ $P<0.05$ ）^[20]。目前为止还缺乏针对IFG的干预研究，但一般认为生活方式的干预对IFG和IGT都应该有效。目前已有的临床试验结果显示，通过一系列干预，包括饮食调整、增加体力活动，减轻体重，可以最大限度地降低糖尿病的风险，药物干预特别是二甲双胍和阿卡波糖也有助于减少糖尿病的发生。

二. 正常血糖-高胰岛素血症的转归

目前缺乏NGT-HINS人群转归的相关资料。李光伟等报告125例NGT6年随访结果，20例转变为IGT，3例转变为糖尿病，发现胰岛素抵抗是NGT糖耐量恶化最重要的危险因素^[21]。

本资料显示，在652例研究对象中，NGT-HINS组43例，NGT-NINS组552例，IGR组38例。结果显示2年后NGT-HINS组转归为糖代谢异常（IGR、DM）的概率为20.9%，明显高于NGT-NINS组人群的6.16%（ $P<0.01$ ）。NGT-HINS组、IGR组转变为DM的分别为2.33%、26.3%（ $P<0.01$ ），IGR人群2年后转变为DM的明显增加。

*Logistic*回归分析NGT转归为糖代谢异常的影响因素，基线NGT人群有593例，以NGT转变为糖代谢异常为因变量，结果显示年龄、FBG、TG是影响NGT转归的独立危险因素，而性别、腰围、BMI、FINS、2hINS、HDL、SBP、DBP则与NGT转归为糖代谢异常无相关性。

三. 应用2h-HINS评价胰岛素抵抗的可行性

本课题协作组假设以空腹和/或 OGTT2 小时胰岛素检测值大于或等于95%分位点作为高胰岛素血症的判定标准。从2008年调查人群中选择正常人群以确定高胰岛素血症的判定标准。在排除糖代谢异常人群后，符合要求的共1087例，年龄21~78（ 37.8 ± 11.4 ）岁，其中男性833例、女性254例。结果显示该组人群胰岛素95%分位点分别为FINS15.4mU/L、2hINS84.6mU/L。因此，本课题组以FINS ≥ 15 mU/L和/或2hINS ≥ 80 mU/L作为高胰岛素血症的判定标准。

应用高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术进行证实,结果显示 23 例 NGT-HINS 患者葡萄糖输注率 (M 值) 明显低于正常参考值 ($P < 0.01$), 提示 NGT-HINS 人群外周组织胰岛素敏感性下降。进一步分析显示 2h-HINS 人群的 M 值与 F-HINS 之间无差异 ($P > 0.05$), 提示 2h-HINS 人群与 F-HINS 人群胰岛素敏感性相似。

在研究 NGT-HINS 人群转归时发现, 2 年后 14.3% F-HINS 人群转变为 DM, 2h-HINS 人群亦有 20.7% 转变为 IGR ($P > 0.05$)。在 NGT-HINS 人群中, 2h-HINS 人群的比例明显超过 F-HINS, 而二者转归为糖代谢异常的概率相当, 因此 2h-HINS 转归为糖代谢异常的人群明显多于 F-HINS。

结合第一部分的研究结果, 2h-HINS 人群与 F-HINS 人群在胰岛素敏感性、合并代谢危险因素、转归为糖代谢异常均相当, 而且其数量明显多于 F-HINS 人群, 转归为糖代谢异常的人群数量也明显多于 F-HINS 人群。因此, 应用 2h-HINS 评价胰岛素抵抗是可行的, 也是需要的。

结论

1. NGT-HINS 人群应进行干预: 从转归情况看, NGT-HINS 人群转归为糖代谢异常 (IGR、DM) 的概率明显高于 NGT-NINS 人群。从胰岛素敏感性情况看, 葡萄糖钳夹技术提示 NGT-HINS 人群胰岛素敏感性下降。
2. 应用 2h-HINS 是可行性的: 从转归情况看, 2h-HINS 人群转归为糖代谢异常的概率与 F-HINS 人群相当; 从胰岛素敏感性情况看, 葡萄糖钳夹技术提示 2h-HINS 人群与 F-HINS 人群胰岛素敏感性相似。
3. 影响 NGT 转归为糖代谢异常的危险因素: *Logistic* 回归分析显示年龄、FPG、TG 是影响 NGT 转归为糖代谢异常的独立危险因素。

参 考 文 献

1. Burchfiel, Cecil M.; Sharp, Dan S.;Curb, J. David. et al. Hyperinsulinemia and Cardiovascular Disease in Elderly Men: The Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998; 18 (3):450-457.
2. 邓尚平. 胰岛素抵抗的临床测定方法和评价. 见:李秀均主编. 代谢综合征(胰岛素抵抗综合征) 第二版. 人民卫生出版社. 2007, Ch7: P93.
3. 田慧, 方福生, 邵迎红等. 腰围、体重指数和高胰岛素血症在代谢综合征评估中的意义. *解放军医学杂志* 2007, 32(10):1001-1004.
4. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1.Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
6. 李春霖, 陆菊明, 潘长玉等.糖耐量减低者二年后的转归. *中华内分泌代谢杂志*. 1997, 13: 86-89.
7. Knowler WC. Rate of deterioration of impaired glucose tolerance to diabetes and the effects of age, obesity and serum insulin. *Diabetologia*, 1986, 29:558a.
8. Tominaga M. Epidemiology on impaired glucose tolerance. *Nippon Rinsho*, 1996, 54:2643-2648.
9. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective study. *Diabetes*. 1997, 46:701-710.
10. 潘孝仁, 李光伟, 刘娟, 等. 432例糖耐量低减患者两年的演变. *中华内分泌代谢杂志*, 1991,7:24.
11. 韦秀英, 胡世红, 邹劲涛. 250例糖耐量低减患者的转归及其影响因素. *广西医科大学学报*. 2003, 20(5):719-720.

12. 陈冠民, 倪宗瓚, 陈华等. 糖耐量低减者的随访分析. 中国公共卫生. 1999, 15(10):905-906.
13. Cederholm J, Wibell L. What causes impaired glucose tolerance to deteriorate or normalize? Scand J Clin Lab Invest, 1992, 52:491.
14. Zimmet P, Dowse G, Bennett P. Hyperinsulinemia is a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Metab, 1991,17:101.
15. 卢伟, 李锐, 黎燕, 等.上海市区居民堂调节受损流行特点及影响因素的 logistic回归分析.环境与职业医学, 2006,23:122-224.
16. 郑建军, 李俊先, 孙宪春,等.某部82例糖耐量低减者五年后的转归.中国糖尿病杂志, 2002,10:240-241.
17. 潘孝仁, 李光伟, 胡英华, 等.饮食和运动干预治疗对糖尿病发病率的影响-530例糖耐量低减人群六年前瞻性观察.中华内科杂志, 1995,34(2):108.
18. The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes Prevention Program : effects of lifestyle intervention and metformin. Diabetes, 2005, 54:2404-2414.
19. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group: Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of People with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes, 2003, 52:2532-2538.
20. 李春霖, 潘长玉, 陆菊明,等. 盐酸二甲双胍对糖耐量减低患者的干预研究.解放军医学杂志, 1999, 24(2):107-109.
21. 李光伟, 陈燕燕, 张景玲, 等. 胰岛素抵抗是糖耐量正常人群糖耐量恶化的最重要危险因素. 中华内分泌代谢杂志. 2000,16(2):74-77.

综述

高胰岛素血症的定义及相关代谢危险因素

高胰岛素血症是胰岛素抵抗的代偿性反应，是 2 型糖尿病发病的始动因素，与代谢综合征的各组分如肥胖、高血糖、高血压、血脂紊乱等密切相关。在流行病学研究中，高胰岛素血症广泛应用于胰岛素抵抗的评价。本文主要对高胰岛素血症的定义及其与代谢危险因素的相关性进行探讨。

一. 高胰岛素血症的定义

1. 血清胰岛素水平测定

应用血清胰岛素水平测定来定义高胰岛素血症的原理是，当组织存在胰岛素抵抗时，组织葡萄糖利用能力下降，导致高血糖倾向，胰岛 β 细胞代偿性分泌更多的胰岛素以维持血糖正常，即出现高胰岛素血症，当胰岛 β 细胞失代偿时即出现血糖升高。在流行病学调查中，通常以空腹胰岛素大于或等于正常人群 95% 分位点定义高胰岛素血症^{[1][3]}；或以行口服葡萄糖耐量试验，同时检测空腹和 2 小时血糖和胰岛素，一般以空腹胰岛素 $>15\text{mU/L}$ 和/或 OGTT2 小时胰岛素 $>80\text{mU/L}$ 作为诊断标准^[2]。

在应用血清胰岛素水平评价高胰岛素血症时需注意以下几个问题：(1) 由于存在个体差异，各实验室应作自己的正常参考值，选择的正常人群应排除可能影响血清胰岛素水平的因素，例数至少在 30~50 人以上，有研究认为应符合以下要求：①无糖尿病病史，糖耐量正常（WHO 定义）；②非肥胖， $\text{BMI}<25\text{kg/m}^2$ ；③至少空腹 12 小时^[1]。(2) 对于高胰岛素血症或 2 型糖尿病患者，胰腺分泌生物活性很低的胰岛素原的比例明显增加，正常人约占总胰岛素的 5%，而 2 型糖尿病患者胰岛素原可占总胰岛素的 40~50%^[2]。(3) 在低胰岛素血症情况下，并不能否认同时存在胰岛素抵抗，特别是中重度的 2 型糖尿病病人。

2. 血清胰岛素与胰岛素原

胰岛素原是胰岛素的前体。虽然 1955 年已知胰岛素为双链结构，但直到 1967 年 Steiner 等才首先提出单链生物合成前体-胰岛素原的依据。胰岛

素原的分子结构包含胰岛素的 A 链、B 链以及中间 35 个氨基酸的 C 肽。胰岛素原在 I 型、II 型内肽酶的作用下转变为等分子的胰岛素和 C 肽，胰岛素原分解过程中产生 6 种中间代谢产物，目前在外周血能检测到的只有脱 31,32 胰岛素原、脱 64,65 胰岛素原。生理情况下完整的胰岛素原占总胰岛素原的 25%，脱 31,32 胰岛素原占 70%，脱 64,65 胰岛素原占 5%。健康人空腹状态下，胰岛素原和中间产物在总胰岛素相关物质中约占 5~10%。胰岛素原的生物活性，仅仅是胰岛素的 10%，可能是 C 肽掩盖一部分受体结合胰岛素表面，或者在结合时 C 肽可阻止 β 链羧基端的移动。

在某些病理情况下如 2 型糖尿病或胰岛素瘤时，胰岛素原/胰岛素比值明显增加。胰岛素原水平可预测 2 型糖尿病的发生，可作为极早期的预测因素。糖尿病患者胰岛素原/胰岛素比值增高的机理尚不清楚，当前有两种不同解释：①胰岛素原转化本身有缺陷；②颗粒转换加快，以致大量胰岛素原在转化之前被释放^[4]。对于 2 型糖尿病，目前多倾向于由于转换增加，以致有些胰岛素原在颗粒内存在时间短未被转化即被提前释放。

糖尿病患者冠心病危险性的增加并不完全与血糖升高有关，许多研究包括 UKPDS 研究，均提示血糖和冠心病之间的相关性是中等的，更为重要的是冠心病的发生与胰岛素抵抗之间密切相关。目前认为^[5]随着糖代谢的恶化，胰岛素水平的升高，特别是胰岛素原水平的升高，明显增加了心血管疾病的危险性。Jee-Young 等^[6]研究 50-97 岁的 554 名男性和 902 名女性非糖尿病患者，分析胰岛素、胰岛素原和冠心病之间的关系，结果显示，血胰岛素原的水平 and 心血管危险因素之间的相关性比胰岛素更强。Lindhahl 等^[7]研究 94 例非糖尿病的卒中患者，分析在卒中前血清胰岛素、胰岛素原水平，结果显示，在调整 TC、SBP、BMI、胰岛素和吸烟等因素后，胰岛素原水平升高的患者发生卒中的风险增高 3 倍。IRAS 研究^[8]985 例非糖尿病患者，检测颈动脉内膜厚度，分析胰岛素原和颈动脉粥样硬化之间的关系，结果显示胰岛素原水平和颈动脉内膜厚度之间的关系比胰岛素更密切。Zethelius 等^[9]研究 874 例男性，随访 27 年，分析空腹胰岛素原和冠心病之间的关系，认为胰岛素原是冠心病死亡率独立的预测因素，独立其它冠心病危险因素。

空腹高胰岛素血症广泛应用于胰岛素抵抗的评估，而餐后高胰岛素血症的临床应用受到限制，主要是因为升高的总胰岛素水平受到胰岛素原水平升高的影响。多数研究亦提示，胰岛素原水平的升高与胰岛素水平升高一样，也是心脑血管疾病的危险因素，对于以胰岛素原水平升高为主的总胰岛素水平升高的患者，其血管危险因素亦明显增加。因此，在检测胰岛素原未能普及的情况下，应用餐后高胰岛素血症评估胰岛素抵抗是可行的。

二. 高胰岛素血症与代谢危险因素

根据Framingham心脏研究30年追踪观察及其它研究，在心血管危险因素中，高血压、血脂异常和吸烟最为重要。而这些异常的病理生理状态，都是以高胰岛素血症为中心。

1. HINS与肥胖

基础状态下的高胰岛素血症可产生广泛的胰岛素抵抗^[10]。肥胖患者胰岛素抵抗、高胰岛素血症与以下因素有关：(1)皮质醇分泌增加，近年来研究显示腹型肥胖患者皮质醇受体功能缺陷，下丘脑-垂体-肾上腺轴调节紊乱，皮质醇增加，一方面增加腹部脂肪聚集，另一方面导致胰岛素抵抗；(2)外周靶组织胰岛素受体减少，亲和力降低；(3)脂肪组织，肥胖者脂肪组织过多，分泌脂肪细胞因子如游离脂肪酸(FFA)、TNF- α 、瘦素、抵抗素、脂联素等，影响胰岛素的效应，导致胰岛素抵抗。游离脂肪酸水平增高可能是高胰岛素血症的主要原因之一^[10]。

大多数肥胖者合并高胰岛素血症，而且胰岛素水平与肥胖程度正相关。Emdin等^[11]研究21例肥胖和17例非肥胖患者，其糖耐量、血压均正常，结果显示长期的高胰岛素血症可导致肥胖患者自主神经功能失调。但高胰岛素血症与肥胖之间在发病机制上的因果关系仍不清楚。

2. HINS与高血压

胰岛素抵抗、高胰岛素血症存在于大多数高血压患者。Pozzan等^[12]研究64例年龄17~23岁的患者，随访8年，分析高血压和高胰岛素血症之间的关系，结果显示高胰岛素血症患者通常合并高血压，特别是肥胖者，认为高胰岛素血症可能在血压升高中发挥重要作用。Reaven及Hoffman^[12]亦提出糖代谢异

常、胰岛素水平独立于肥胖促使发生高血压，给正常鼠饲以高蔗糖或果糖可发生高胰岛素血症，并伴交感神经活性明显增高和高血压。Ferrannini等^[13]研究发现，肥胖和非肥胖高血压患者均有胰岛素抵抗；非肥胖患者胰岛素抵抗、血压水平与葡萄糖利用缺陷呈正相关，强烈提示高血压独立肥胖之外；但肥胖可加重胰岛素抵抗，因为非肥胖高血压患者的胰岛素敏感性降低要比肥胖者轻得多。

高胰岛素血症导致高血压的确切机制目前尚不清楚，主要与以下因素有关：①水钠潴留。高胰岛素血症直接或间接增加肾脏对水钠的重吸收，导致水钠潴留，目前认为近曲小管是影响钠重吸收的重要部位。②影响细胞膜电解质平衡。胰岛素对钠、钾代谢具双向作用，正常水平的胰岛素可激活钠-钾ATP酶，减少细胞内钠与钙，但在高胰岛素血症时作用相反。胰岛素可直接作用于阻力血管的平滑肌细胞，使细胞内钙增加，致血管收缩、血压升高。③刺激交感神经系统。胰岛素与交感神经活性有关，大剂量输入胰岛素可刺激交感神经系统。高胰岛素血症可提高交感神经系统与肾素-血管紧张素系统的兴奋性，降低乙酰胆碱产生的舒张作用，使血管收缩。④促细胞增殖作用。胰岛素可直接刺激血管平滑肌细胞增殖、脂质沉积，阻力血管增厚，对去甲肾上腺素反应性增加，导致高血压。高胰岛素血症导致的高血压还与血管活性物质、脂质代谢、胰岛素代谢等因素有关。

但也有研究否认高胰岛素血症和高血压之间的相关性。动物实验^[9]在狗身上的研究并不提示高胰岛素血症和高血压之间相关性。人类胰岛素瘤的患者血压水平并没有升高，Pima印第安人高胰岛素血症非常常见，但合并高血压的非常少见^[13]。Grugni等研究100例肥胖的高血压患者和78例肥胖的非高血压患者，结果发现血清胰岛素水平和血压之间并没有联系。

3. HINS与血脂紊乱

高胰岛素血症与脂质、脂蛋白的关系尚不完全清楚。胰岛素抵抗的2型糖尿病患者血清FFA水平升高，而且不能被进餐和同时存在的高胰岛素血症所抑制。前瞻性研究显示血浆FFA的升高是高加索人和Pima印第安人2型糖尿病发展的独立预测因素。

β 细胞脂毒性是Unger在1995年提出的，用于描述FFA诱导的葡萄糖刺激

的胰岛素分泌（GSIS）功能性的破坏以及 β 细胞团块的减少。体内和体外实验均证实长期升高的FFA水平会导致 β 细胞的GSIS迟缓^[14]。血浆FFA水平主要受脂肪组织激素敏感性脂肪酶（HSL）和脂蛋白脂酶（LPL）的调节。Reaven等证实^[15]，高胰岛素血症患者肝脏脂蛋白脂酶（LPL）对胰岛素的调节作用产生抵抗，血清极低密度脂蛋白（VLDL）合成增加、清除减少，导致TG、LDL升高，HDL降低，体内TG和其分解产生的游离脂肪酸，可产生很强的胰岛素抵抗。

4. HINS与动脉粥样硬化

高胰岛素血症预示着冠心病的危险性，资料显示空腹胰岛素水平为冠心病独立的危险因素。Kuopio研究随访3-5年显示老年人空腹胰岛素水平和卒中的危险性相关。Helsinki Policemen Study显示高胰岛素血症和动脉粥样硬化之间密切相关，随访22年后认为高胰岛素血症也是发生卒中的危险因素^[16]。巴黎前瞻性研究6357名44~55岁男性23年追踪分析胰岛素水平与死亡关系，认为空腹以及餐后2小时胰岛素水平与冠状动脉疾病死亡呈显著的线性关系。960名2型糖尿病患者平均52个月研究显示，胰岛素水平每升高1单位，心血管的危险性增加5.4%。胰岛素抵抗与动脉粥样硬化研究（IRAS）调查胰岛素抵抗与颈动脉粥样硬化的关系，发现白人的胰岛素水平和颈动脉中层内膜厚度相关，而黑人没有相关性。

血管平滑肌细胞的增生是动脉粥样硬化病理变化最重要的特征，是冠心病的发生和发展的病理基础。一般情况下胰岛素仅有轻度促平滑肌细胞增殖的作用，但高胰岛素血症时多种生长因子使平滑肌细胞增殖作用增强。高胰岛素血症可合并代谢危险因素，均是冠心病的重要危险因素，因此高胰岛素血症被认为可能是心肌梗死最早期的代谢异常。

三. 小结

胰岛素抵抗是代谢综合征多种代谢异常的共同病理生理基础，以共同土壤学说、冰山学说为代表，高胰岛素血症存在于多数代谢危险因素患者，是心脑血管疾病最早期的危险因素。涉及空腹血糖和胰岛素比值的高胰岛素血症判定主要用于人群危险因素的评估，除葡萄糖钳夹技术外，个体高胰岛素

血糖缺乏明确的判定标准。目前对临床检测高胰岛素血症的意义尚缺乏统一的定义。

因涉及胰岛素原的影响，餐后高胰岛素血症的应用受到限制，已有研究亦显示高胰岛素原血症与高胰岛素血症一样也是血管病变的危险因素，对于以胰岛素原水平升高为主的总胰岛素水平升高的患者，其血管危险因素亦明显增加。因此，在检测胰岛素原未能普及的情况下，应用餐后高胰岛素血症评估胰岛素抵抗是可行的。

参 考 文 献

1. Burchfiel, Cecil M.; Sharp, Dan S.;Curb, J. David. et al. Hyperinsulinemia and Cardiovascular Disease in Elderly Men: The Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998; 18 (3):450-457.
2. 邓尚平. 胰岛素抵抗的临床测定方法和评价. 见:李秀均主编. 代谢综合征(胰岛素抵抗综合征)第二版. 人民卫生出版社. 2007, Ch7: P93.
3. Mercedes R. Carnethon, et al. Risk Factors for Progression to Incident Hyperinsulinemia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003; 158:1058-1067.
4. C. Ronald Kahn, Gordon C. Weir, et al. 胰岛素的生物合成、加工和化学. 见: 潘长玉主译. *Joslin 糖尿病学*. 人民卫生出版社.2007, Ch5:74.
5. Haffner, Steven M, et al. Do Increased Pro-insulin Concentrations Explain the Excess Risk of Coronary Heart Disease in Diabetic and Pre-diabetic Subjects? *Circulation*. 2002; 105 (17):2008-2009.
6. Oh, Jee-Young MD; et al. Sex Differences in the Association Between Proinsulin and Intact Insulin With Coronary Heart Disease in Nondiabetic Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2002, 105(11):1311-1316.
7. Lindahl, Bernt MD, PhD; Dinesen, Bo MSc; et al. High Proinsulin Levels

- Precede First-Ever Stroke in a Nondiabetic Population. *Stroke: Journal of the American Heart Association*. 2000, 31(12):2936-2941.
8. Agostino, Ralph B Jr; Saad, Mohammed F; et al. Proinsulin and Carotid Wall Thickness in Non-Diabetics: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study(IRAS).*Circulation*.1997, 96(85):225.
 9. Zethelius, Bjorn MD; Byberg, Liisa MSc; et al. Proinsulin is an independent Predictor of Coronary Heart Disease: Report From a 27-Year Follow-Up Study. *Circulation*. 2002, 105(18):2153-2158.
 10. Michael H, Rachel Dankner, Yuping Xu et al. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *Diabetes Care*. 2008, 31(2):S262-268.
 11. Emrdin, Michele MD; et al. Hyperinsulinemia and Autonomic Nervous System Dysfunction in Obesity: Effects of Weight Loss. *American Heart Association, Inc*.2001,103(4): 513-519.
 12. Pozzan, Roberto; Brandao, et al. Hyperglycemia, Hyperinsulinemia, Overweight, and High Blood Pressure in Young Adults: The Rio de Janeiro Study. *American Heart Association, Inc*. 1997,30(3):650-653.
 13. John E. Hall, Michael W. Brands, Drew A. Hildebrandt, et al. Obesity-Associated Hypertension: Hyperinsulinemia and Renal Mechanisms. *Hypertension*. 1992, 19(2):145-55.
 14. 田浩明, 关璐, 陈香, 李峻. 胰岛素抵抗与游离脂肪酸及脂蛋白代谢异常的关系. 见:李秀均主编. 代谢综合征(胰岛素抵抗综合征)第二版. 人民卫生出版社. 2007, Ch11: P166.
 15. Reaven GM, Chen YD, Teppsen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*, 1993, 92 (1) : 146.
 16. Pyorala, Marja MD; et al. Hyperinsulinemia and the Risk of Stroke in Healthy Middle-Aged Men: The 22-Year Follow-Up Results of the Helsinki Policemen Study. *American Heart Association, Inc*. 1998, 29(9):1860-1866.

个人简历

姓 名	方福生	性 别	男
出生年月	1978 年 12 月	籍 贯	福建莆田
民 族	汉	政治面貌	党员

学习经历

1997.9~2002.7	第二军医大学	临床医学	学士
2002.7~2005.9	解放军总医院		医师
2005.9~至今	军医进修学院	老年内分泌学	硕士

攻读学位期间发表文章

方福生, 李春霖. 二甲双胍的临床应用及研究进展. 中国药物应用及监测. 2007, 1: 7-10.

方福生, 田慧, 李春霖, 等. 经 OGTT 普查人群代谢综合征患病率及胰岛素抵抗指标的评估. 解放军医学杂志. 2008, 33 (1): 28-31.

方福生, 朱宏丽, 卢学春, 等. 原发性肾脏淋巴瘤 3 例. 中国实验血液学杂志. 2007, 15 (5): 1107-1111.

致 谢

在此论文完成之际，衷心感谢尊敬的导师田慧教授。一直以来，无论是在工作、学习上还是生活上，田慧教授都给予我莫大的关心和帮助。本课题是在导师悉心指导下完成的。田慧教授平易近人、治学严谨、医术精湛，严以律己、宽以待人，对病人无私奉献，有着朴实无华的人格魅力，使我不仅学到大量的专业知识，而且在为人处事上都受益终生。借此机会，向田慧教授致以真挚的感谢！

特别感谢尊敬的导师李春霖教授，她医德高尚、知识广博、思维敏锐、视野开阔、见解独特，对工作一丝不苟，在学术上精益求精，使我倍受感动和教育，给我留下深刻的印象，使我受益匪浅。在李春霖教授真诚的鼓励、帮助与支持下，我顺利完成学业，在此向李春霖教授辛勤的培养表示诚挚的感谢！

感谢潘长玉教授、汪寅章教授、陆菊明教授、母义明教授、窦京涛教授、宗文漪副教授、邵迎红副教授、吕朝辉副教授、杜锦主治医师、李剑主治医师等在工作学习期间给予我的关心、支持和帮助，他们的严格要求和细心指导使我的临床能力得以提高。

感谢邹效漫副教授、马芳玲老师、郑华老师在标本收集和胰岛素等指标的测定中给予的帮助，使我能够及时得到正确的试验数据。感谢装甲兵工程学院门诊部马琴主任等、北京高血压联盟研究所王淑玉主任等在课题研究期间给予无私的支持和帮助，使本课题得以顺利完成。

感谢卢艳慧博士、钟文雯博士后、刘瑜博士、闫双通博士、刘敏燕主治医师、龚燕平博士、成晓玲技师等，感谢徐岩、杨光同学，感谢所有关心我的学友们，彼此的帮助和鼓励是我们共同拥有的美好回忆。感谢老年内分泌科全体医护人员，在这个温馨的集体中，时时刻刻能让我感受到温暖和关怀。

特别感谢给予我关心和支持的父母，是他们激励着我不断进取。特别感谢我的爱人王宁女士，感谢她对我学业的理解，她的支持和鼓励是我一生的财富！

衷心感谢所有关心、帮助、支持我的老师、朋友和同学！