

http://www.journals.zju.edu.cn/med

肥胖青少年胰岛素抵抗常用评价方法的比较

王春林, 梁黎, 傅君芬, 洪芳

(浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 目的:探讨临床实用、敏感、能早期反映胰岛素抵抗的指标。方法:对126例不同程度体块指数(BMI)的肥胖青少年和25例正常体重对照组青少年,空腹行口服葡萄糖耐量和胰岛素释放试验,计算空腹血糖/空腹胰岛素(FBG/FINS)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、敏感指数(IAI)、总体胰岛素敏感指数(WBISI)及葡萄糖、胰岛素曲线下面积(AUC_{BG} 、 AUC_{INS})。结果:4组间空腹血糖无明显差异,而空腹胰岛素、空腹血糖/空腹胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数、敏感指数、总体胰岛素敏感指数、胰岛素曲线下面积、葡萄糖曲线下面积,以及胰岛素曲线下面积与葡萄糖曲线下面积之比值的各项指标,经方差分析均有显著性差异。WBISI较HOMA-IR、IAI更能在早期反映出胰岛素的敏感性。结论:WBISI较稳态模型分析法(HOMA)更早地反映出胰岛素敏感性的变化,能够较好反映胰岛素抵抗的程度。

[关键词] 肥胖症;单纯性肥胖;胰岛素抵抗;总体胰岛素敏感指数;青少年

[中图分类号] R 725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2005)04-0316-04

Comparison of methods to detect insulin resistance in obese children and adolescents

WANG Chun-lin, LIANG Li, FU Jun-fen, et al (Department of Endocrinology, The Affiliated Children's Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the practical and sensitive index for insulin resistance in obese children and adolescents. **Methods:** An oral glucose tolerance test and insulin releasing test were performed in 126 obese (divided into 3 groups according their BMI) and 25 normal children. The ratio of fasting plasma glucose to fasting plasma insulin (FBG/FINS), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment-insulin activity index (IAI), whole body insulin sensitivity index (WBISI) and area under curve of glucose and insulin (AUC_{BG} , AUC_{INS}) were calculated. **Results:** There were no significant differences in fasting plasma glucose levels, while significant differences existed in fasting plasma insulin, the ratio of fasting plasma glucose to fasting plasma insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance, homeostasis model assessment-insulin activity index, whole body insulin sensitivity index, area under curve of glucose, area under curve of insulin and AUC_{INS}/AUC_{BG} among these four groups. Whole body insulin sensitivity index (WBISI) reflected the sensitiveness of the insulin earlier than that of homeostasis model assessment-insulin resistance and homeostasis model assessment-insulin activity index. **Conclusion:** Whole body insulin sensitivity index seems to be a better index for insulin resistance for obese children.

[Key words] Obesity; Obese; Insulin resistance; Whole body insulin sensitivity index; Adolescents

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2005, 34(4): 316-319.]

青少年单纯性肥胖近年来发病率逐渐上升,近一半的肥胖青少年存在高胰岛素血症、胰岛素抵抗,导致成年后较早出现高血压、血脂异常以及代谢综合征。判断胰岛素敏感性和胰岛素抵抗程度的指标较多,如:空腹胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、敏感指数

收稿日期:2005-03-14 修回日期:2005-05-10

基金项目:浙江省科技厅重点科研基金国际合作项目(2005C24001)

作者简介:王春林(1976—),男,主治医师,硕士生,研究方向:儿童肥胖胰岛素抵抗发病机制研究。

通讯作者:梁黎(1956—),女,主任医师,硕士生导师,主要从事小儿内分泌疾病的研究;E-mail:zdliangli@sina.com

(IAI)、总体胰岛素敏感指数(WBISI)、胰岛素曲线下面积(AUC_{INS})和葡萄糖曲线下面积(AUC_{BG})等。本研究拟评估上述各指标在评价肥胖青少年胰岛素抵抗时的敏感性,寻找能早期反映胰岛素抵抗的指标。

1 对象与方法

1.1 对象 所有患儿为2003年6月1日—2004年10月31日我院内分泌病房的肥胖患儿,共126例。纳入标准:体重在1995年九城市同年龄同性别第97百分位^[1]以上,经各项检查排除了内分泌和遗传代谢疾病。其中男88例,女38例,年龄7~16岁,平均年龄(10.87±2.12)岁,体块指数[(BMI)=体重/身高(m)²]:27.72±3.40 kg/m²。对照组采用与性别、年龄匹配的同期体检儿童共25名,体重在1995年九城市同年龄同性别第25至75百分位^[1],其中男性18名,女性7名,平均年龄(10.72±1.98)岁,BMI<22(15.64±1.69) kg/m²。所有儿童征得家长同意进入本课题的研究。

1.2 方法

1.2.1 血清的采集和制备:早晨8点空腹行口服葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验,按葡萄糖1.75 g/kg口服,最大量≤75 g。在试验前及试验后30、60、120、180 min分别测血糖,并各取静脉血3~4 ml,静置后离心制备血清,血清样本-20℃保存,以备血生化及胰岛素检测。胰岛素浓度的测定:采用人类胰岛素放免试剂盒(药盒由原子能研究院提供,杭州市二医院放免中心检测),批内变异系数<5.1%,批间变异系

数<6.8%,测定范围:4~160(μU/ml)。

稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FINS×FBG)/22.5、敏感指数(IAI)=1/(FIN×FBG)、总体胰岛素敏感指数(WBISI)=10 000/{[空腹胰岛素(mU/L)×空腹血糖(mg/dl)]×[平均胰岛素×平均血糖(mg/dl)]}^{1/2}、空腹血糖/空腹胰岛素,以上五指标为非正态分布,按其自然对数计算。同时计算胰岛素曲线下面积(AUC_{INS})和葡萄糖曲线下面积(AUC_{BG})。

1.2.2 统计分析:计量资料以均数±标准差表示,四组间方差分析中均数的两两比较采用LSD法,组间计数资料用R×C表计算,采用χ²检验,P<0.05为差异有显著性。统计学处理采用SPSS 11.5软件。

2 结果

2.1 126例肥胖患儿根据BMI分成3组 BMI≥30为Ⅰ组,25≤BMI<30为Ⅱ组,23≤BMI<25为Ⅲ组。对照组(Ⅳ组)25名,BMI<22(15.64±1.69)kg/m²(见表1)。4组间性别、年龄比较无明显差异(分别为χ²=0.100,F=2.262;P>0.05)。口服葡萄糖耐量试验中发现糖耐量损伤(IGT)6例(4.7%),空腹血糖损伤(IFG)2例(1.58%)。4组间比较,空腹血糖、稳态模型胰岛素分泌功能无明显差异,而空腹胰岛素、空腹血糖/空腹胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数、敏感指数、总体胰岛素敏感指数、胰岛素曲线下面积、葡萄糖曲线下面积,以及胰岛素曲线下面积与葡萄糖曲线下面积之比值的各项指标,经方差分析均有显著性差异。

表1 各组别性别、年龄χ²检验及各项指标方差分析

Table 1 Chi-square test and ANOV in different sexual and age groups

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	χ ² or F
<i>n</i>	31	71	24	25	
Male/Female	22/9	49/22	17/7	18/7	0.100
Age	12.43±2.65	11.05±2.15	10.26±1.59	10.72±1.98	2.262
FBG	4.64±0.47	4.60±0.56	4.50±0.41	4.61±0.96	0.418
FINS	17.47±10.27	13.53±9.09	10.89±5.39	7.77±3.59	5.536*
FBG/FINS	0.13±0.06	0.15±0.05	0.17±0.06	0.21±0.07	7.738*
HOMA-IR	3.68±2.37	2.77±1.90	2.17±1.13	1.54±0.60	7.885*
IAI	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	8.744*
WBISI	4.25±2.21	5.80±3.07	7.43±3.50	11.80±3.76	17.099*
AUC _{INS}	278.13±133.77	215.10±127.65	195.65±117.10	73.41±42.22	10.368*
AUC _{BG}	25.79±4.99	24.24±2.91	23.29±2.86	21.70±3.29	5.790*
AUC _{INS} /AUC _{BG}	11.18±6.16	8.76±5.04	8.25±5.44	3.45±2.10	8.135*

* P<0.01

2.2 4 组间各常用指标的敏感性比较(采用 LSD 法) 见表 2。

从表 2 可发现 AUC_{INS} 、 AUC_{INS}/AUC_{BG} 、

WBISI、HOMA-IR、IAI 均能反应出指标的敏感性,但 AUC_{INS} 、 AUC_{INS}/AUC_{BG} 、WBISI 较 HOMA-IR、IAI 的敏感性更强。

表 2 4 组间各常用指标的敏感性比较

Table 2 Comparison of general index in four groups

Groups		FINS	FBG/FINS	HOMA-IR	IAI	AUC_{INS}	AUC_{BG}	$IAUC_{INS}/AUC_{BG}$	WBISI
I	II	0.038	0.126	0.049	0.179	0.020	0.049	0.033	0.008
	III	0.004	0.021	0.001	0.002	0.008	0.003	0.036	0.000
	IV	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
II	III	0.130	0.202	0.042	0.014	0.301	0.093	0.579	0.043
	IV	0.017	0.000	0.001	0.000	0.000	0.011	0.000	0.000
III	IV	0.410	0.020	0.264	0.199	0.009	0.420	0.009	0.003

3 讨 论

近 10 年来,儿童肥胖人群迅速扩大,随之而来的是 2 型糖尿病发病年龄的年轻化,那些处于糖调节受损状态的肥胖青少年往往患有严重的胰岛素抵抗(IR),导致成年后较早出现高血压、血脂异常以及代谢综合征。研究发现,胰岛素抵抗可能是代谢综合征的原发始动因素^[2,3]。因此,寻找判断肥胖青少年胰岛素抵抗的实用、敏感指标,对儿童肥胖症胰岛素抵抗早期诊断、早期干预、防止向代谢综合征发展极为重要。

在众多判断胰岛素敏感性或胰岛素抵抗程度的指标中,比较经典和公认的有:①由 DeFronzo^[4]等建立的正常血糖高胰岛素钳夹试验;②由 Bergman^[5,6]等建立的需要多次采血的静脉葡萄糖耐量试验(微小模型法);这两种方法虽然比较经典,但费用高、费时、操作复杂、取血量,难以普遍被受试者接受,仅用于小样本的科研工作,不适合临床的流行病学调查和开展常规工作。

另外,还有一些临床常用的胰岛素抵抗评价方法:①空腹血糖/空腹胰岛素(FBG/FINS);稳态模型分析法(HOMA)改良后的;②稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[7]和③稳态模型胰岛素敏感指数(IAI);④胰岛素分泌功能(HOMA-IS);⑤由 Matsuda 和 Defronzo^[8]提出的总体胰岛素敏感指数(Whole body insulin sensitivity index, WBISI)。前 4 种方法

都是从空腹血糖和空腹胰岛素值计算而来,间接反映了葡萄糖-胰岛素反馈环的量效关系。最后一种方法是利用了 OGTT 的结果推算得来,可以定量地评估胰岛素在外周组织对葡萄糖利用的作用强弱,是评价成人餐后胰岛素敏感性的有效指标。Veckel 等研究了 WBISI 在 8~18 岁青少年肥胖患者中评价胰岛素抵抗的实用性,该项研究的结果表明,与正常血糖高胰岛素钳夹试验的 M 值作相关分析, HOMA-IR、WBISI 的相关系数分别为-0.57、0.78, WBISI 的相关性高于 HOMA-IR,与正常血糖高胰岛素钳夹试验有较高程度的一致性。WBISI 同样适用于青少年,能够较好反映肥胖青少年胰岛素抵抗的程度^[9]。

本组资料表明,肥胖青少年随着 BMI 的增加,胰岛素曲线下面积、葡萄糖曲线下面积也相应增加,提示肥胖所致的胰岛素抵抗主要是由于餐后升高的胰岛素不能够有效地增加外周组织对葡萄糖的摄取。资料表明在轻度肥胖($25 > BMI \geq 23$), HOMA-IR、IAI、HOMA-IS 尚无明显差异时, WBISI 已有显著性差异($P < 0.01$),提示 WBISI 能较 HOMA 更早地反映出胰岛素敏感性的变化。WBISI 可以直接通过 OGTT 的结果推算,比较容易施行,又可以定量地评估胰岛素在外周组织对葡萄糖利用的作用强弱,是评价肥胖青少年胰岛素抵抗实用、敏感的指标,在肥胖青少年胰岛素敏感性的研究中有很好的应用价值。

空腹血糖依赖于肝脏葡萄糖释放率,而后

者又受胰岛β细胞分泌的胰岛素调节,故FBG/FINS 可以作为最简单的胰岛素抵抗指标,但是这个比值仅仅提供了肝脏和胰岛β细胞间的间接反馈信息。葡萄糖-胰岛素反馈环的量效关系并非为简单的直线关系,而是呈函数关系。基础状态下血糖和胰岛素的自我平衡是胰岛β细胞、肝脏、周围组织三者相互作用的结果,因此,经过改良的数学模型-稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和稳态模型胰岛素敏感指数(IAI)与WBISI 的相关性比FBG/FINS 的更好。FBG/FINS 仅是一种简便的、能粗略评估胰岛素抵抗的方法。

References:

[1] HU Ya-mei, JIANG Zai-fang (胡亚美,江载芳). **ZHU Futang Textbook of Pediatrics** (诸福棠实用儿科学) [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000. 27—29, 1414, 2687. (in Chinese)

[2] MARCHESINI G, BRIZI M, BIANCHI G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome [J]. **Diabetes**, 2001, 50: 1 844 — 1 850.

[3] LUYCKX F H, LEFEBVRE P J, SCHEEN A J, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss [J]. **Diab Metab**, 2000, 26: 98—106.

[4] DEFRONZO R A, TOBIN J D, ANDRES R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. **Am J Physiol**, 1979, 237: E214—E223.

[5] TOFFOLO G, BERGMAN R N, FINEGOOD D T, et al. Quantitative estimation of β cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog [J]. **Diabetes** 1980, 29: 979—990.

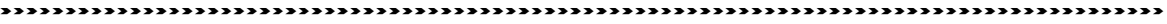
[6] PACINI G, BERGMAN R N. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test [J]. **Comput Methods Programs Biomed** 1986, 23: 113—122.

[7] DING Mei-pin, BAO Yin-yin, CHEN Zhong, et al (丁美萍,包颖颖,陈忠,等). Insulin resistance in epileptic patients during treatment of valproic acid [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2004, 33(3): 216—218. (in Chinese)

[8] MATSUDA M, DEFRONZO R A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp [J]. **Diabetes Care** 1999, 22: 1 462—1 470.

[9] VECKEL C W, WEISS R, DZIURA J, et al. Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2004, 89: 1 096—1 101.

[责任编辑 张荣连]



(上接第 311 页)

[2] DU Min-li, MA Hua-mei (杜敏联,马华梅). Suggestion of diagnosis and treatment in central precocious puberty [J]. **Chinese Journal of Pediatrics** (中华儿科杂志), 2003, 41(4): 272—273. (in Chinese)

[3] JIA Yue, WANG Xiao-dong, CUI Yu-gui, et al (贾悦,王晓东,崔毓桂,等). Advance in dehydroepiandrosterone research [J]. **Foreign Medical Sciences** (国外医学: 计划生育分册), 2003, 22(2) 78—81. (in Chinese)

[4] KULIK-RECHBERGER B, FURMAGA-JABLONSKA W, RECHBERGER T. The role of dehydroepiandrosterone sulfate during puberty in girls [J]. **Ginekol Pol**, 2004, 71(8): 668—672.

[5] PARKER C R J R. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging [J]. **Steroids**, 1999, 64: 640—647.

[6] SHI Bing-jun, CHEN Di-yu, ZHONG Gui-shi (史丙俊,陈德宇,钟桂书). Advance in dehydroepiandrosterone research. [J]. **Foreign Medical Sciences** (国外医学: 老年医学分册), 2003, 24(4): 174—177. (in Chinese)

[7] IBANEZ L, POTAU N, ZAMPOLLI M, et al. Girls

diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen from the early stages of puberty; evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing [J]. **Fertil Steril**, 1997, 67(5): 849—855.

[8] FRIESS E, SCHIFFELHOLZ T, STECKLER T, et al. Dehydroepiandrosterone—a neurosteroid [J]. **Eur J Clin Inves**, 2000, 30(suppl3): 46—50.

[9] LUGHETTI I, PREDIERI L, COBELLIS S, et al. High serum allopregnanolone levels in girls with precocious puberty [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2002, 87(5): 2 262—2 265.

[10] FADALTI M, PETRAGLIA F, LUISI S, et al. Changes of serum allopregnanolone levels in the first 2 years of life and during pubertal development [J]. **Pediatr Res**, 1999, 46(3): 323—327.

[11] JIANG You-jun, LIANG Li, ZOU Chao-chun, et al (蒋优君,梁黎,邹朝春,等). Simplified gonadorelin stimulation test in diagnosis of precocious puberty [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2004, 33(5): 452—455. (in Chinese)

[责任编辑 张荣连]