

初诊断2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的相关性

徐将, 祝捷, 杨光伟, 黄斌, 许琳琳, 孙建然, 王伟, 陈燕, 叶山东

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科, 合肥 230001]

[摘要] **目的** 了解不同糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平初诊断2型糖尿病患者胰岛 α 细胞及 β 细胞功能状况。**方法** 取2014年1月至2018年12月在安徽省立医院住院的初诊断2型糖尿病患者106例,按HbA_{1c}水平分为3组:A组为 $7.0 \leq \text{HbA}_{1c} < 9.0\%$,B组为 $9.0 \leq \text{HbA}_{1c} < 11.0\%$,C组为 $\text{HbA}_{1c} \geq 11.0\%$ 。联合进行标准馒头餐-胰岛素、胰高血糖素释放试验,比较各组间胰岛素、胰高血糖素、胰岛素抵抗指数、胰岛 β 细胞分泌指数、糖负荷后30 min胰岛素与血糖的净增值比值($\Delta\text{I}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$)、胰岛素曲线下面积(AUC_I)、胰高血糖素曲线下面积(AUC_{GL})的变化,并对HbA_{1c}与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能指标进行相关性分析。**结果** 三组间年龄、性别、病程、体质指数及血压差异无统计学意义。与A组相比,B组和C组空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白均明显升高。随着HbA_{1c}水平升高,空腹及餐后各时相胰高血糖素、胰高血糖素曲线下面积均逐渐升高,胰岛 β 细胞分泌指数(HOMA- β)、 $\Delta\text{I}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$ 、AUC_I均明显降低。**结论** 随着HbA_{1c}水平升高,初诊断2型糖尿病患者胰岛 β 细胞分泌功能逐步减退同时存在 α 细胞功能紊乱加重。

[关键词] 糖尿病,2型;糖基化血红蛋白A;胰岛

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.013

Relationship between different HbA_{1c} levels and islet α -cell and β -cell function in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus Xu Jiang, Zhu Jie, Yang Guangwei, Huang Bin, Xu Linlin, Sun Jianran, Wang Wei, Chen Yan, Ye Shandong (Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd6464@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the function of islet α -cell and β -cell among patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus at different HbA_{1c} levels. **Methods** 106 inpatients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus were divided into three groups according to HbA_{1c} levels: group A ($7.0 \leq \text{HbA}_{1c} < 9.0\%$), group B ($9.0 \leq \text{HbA}_{1c} < 11.0\%$), and group C ($\text{HbA}_{1c} \geq 11.0\%$). Standard steamed bread meal-insulin and glucagon release tests were performed to observe the differences in insulin, glucagon, HOMA-IR, HOMA- β , $\Delta\text{I}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$, area under curve of insulin (AUC_I), area under curve of glucagon (AUC_{GL}) among three groups, and a correlation analysis was performed between HbA_{1c} and the function of islet α -cell and β -cell. **Results** There were no significant differences in age, sex, course of disease, body mass index and blood pressure among the three groups. Compared with group A, fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein in group B and C increased significantly ($P < 0.05$). With the increase of HbA_{1c} level, the levels of glucagon, AUC_{GL} gradually increased, HOMA- β , $\Delta\text{I}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$, and AUC_I decreased. **Conclusion** With the increase of HbA_{1c} levels, insulin secretion of β -cell decreased gradually and glucagon secretion of α -cell increased constantly in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

[Keywords] Diabetes mellitus, type 2; Glycated hemoglobin A; Islets of langerhans

糖化血红蛋白(HbA_{1c})与空腹血糖及餐后2 h 血糖均有良好的相关性,可反映患者近8周至12周

机体的平均血糖水平;《中国2型糖尿病糖尿病防治指南》建议HbA_{1c} $\geq 7.0\%$ 患者应积极启动临床治

基金项目:中央引导地方科技发展专项资金项目(2017070802D147)

作者简介:徐将,主治医师,Email: xujiang6454@163.com

通信作者:叶山东,主任医师,博士研究生导师,Email: ysd6464@163.com

疗。既往有研究报道血糖或 HbA_{1c} 与胰岛 β 细胞功能的关系,但 HbA_{1c} 与胰岛 α 细胞功能的相关研究尚不多见,本研究回顾分析了该院住院的初诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者不同 HbA_{1c} 水平与患者胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月至 2018 年 12 月在安徽省立医院住院的初诊断 2 型糖尿病患者 106 例,其中男性 65 例,女性 41 例;年龄范围 30~75 岁,年龄(52.4±10.40)岁;所有患者诊断均符合 1999 年 WHO 公布的 T2DM 诊断标准。所有患者均排除 1 型糖尿病、其他类型糖尿病、妊娠糖尿病、严重脏器功能障碍、严重感染及恶性肿瘤,贫血及入院前长期使用拮抗胰岛素药物者。研究对象按 HbA_{1c} 水平分为三组:A 组 30 例,7.0≤HbA_{1c}<9.0%;B 组 34 例,9.0≤HbA_{1c}<11.0%;C 组 42 例,HbA_{1c}≥11.0%。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集和检测指标 询问和体检记录研究对象的年龄、性别、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),身高和体质量计算体质指数(BMI)。所有受试者均隔夜空腹 8 h 以上,次日清晨静脉抽血测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血脂,然后行标准馒头餐-胰岛素、胰高血糖素释放试验:10 min 进食馒头 100 mg(约 75 g 葡萄糖),自进食起 0.5 h、1 h、2 h、3 h 分别采集静脉血送检测定血糖(G₀、G₃₀、G₆₀、G₁₂₀、G₁₈₀)、胰岛素(I₀、I₃₀、I₆₀、I₁₂₀、I₁₈₀)及胰高血糖素(GL₀、GL₃₀、GL₆₀、GL₁₂₀、GL₁₈₀)水平。HbA_{1c} 测定采用高效液相分析法,血糖检测用葡萄糖氧化酶法,胰岛素、胰高血糖素检测采用化学发光法。

1.2.2 胰岛 α 细胞和 β 细胞功能的评价指标

(1) 采用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价胰岛素抵抗,即 $HOMA-IR = G_0 \times I_0 / 22.5$; (2) 采用稳态模型评估的胰岛 β 细胞分泌

指数(HOMA-β)反映基础胰岛素分泌功能,即 $HOMA-\beta = 20 \times I_0 / (G_0 - 3.5)$ 。(3) 采用馒头餐负荷后 30 min 胰岛素与血糖的净增值比值($\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$)评价胰岛 β 细胞早相胰岛素分泌功能,即 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30} = (I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$ 。(4) 用曲线下面积公式(AUC)即 $AUC = 1/4 \times \text{空腹值} + 1/2 \times (30 \text{ 分钟值} + 180 \text{ 分钟值}) + 3/4 \times 60 \text{ 分钟值} + 120 \text{ 分钟值}$,计算胰岛素曲线下面积(AUC_I)、胰高血糖素曲线下面积(AUC_{GL}),以 AUC_I 评价第二时相胰岛素分泌功能。(5) 以胰高血糖素、AUC_{GL} 评估胰岛 α 细胞功能,以 HOMA-β、 $\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$ 、AUC_I 评估胰岛 β 细胞功能。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。部分资料虽行多时点观测,但因本研究并不关注其时点间变化,故未行重复测量分析。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组不同 HbA_{1c} 患者间性别、年龄、体质指数、收缩压、舒张压差异无统计学意义($P > 0.05$);三组 T2DM 患者随 HbA_{1c} 的升高,空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白逐渐增高,三组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 三组间胰岛 α 细胞功能的比较 三组不同 HbA_{1c} 患者的空腹及餐后胰岛素 30 min、60 min、120 min、180 min 胰高血糖素水平差异有统计学意义($P < 0.05$),B 组和 C 组患者空腹及餐后 30 min、60 min、120 min 及 180 min 胰高血糖素水平高于 A 组同时,C 组空腹及餐后 120 min 胰高血糖素水平高于 B 组;随 HbA_{1c} 的升高,AUC_{GL} 逐渐增高,三组间差异有统计学意义($P < 0.05$),C 组患者 AUC_{GL} 高于 A 组和 B 组。见表 2。

表 1 三组间一般临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	FPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)
A 组	30	52.13±7.71	25.50±2.58	127.18±10.60	78.33±7.19	78.12±7.10	7.85±0.61	5.68±0.83	1.73±0.53	2.94±0.63
B 组	34	52.41±10.30	25.49±2.24	129.07±9.20	76.70±8.68	76.57±8.74	10.48±0.42 ^a	5.63±0.91	2.92±0.86	3.74±0.74 ^a
C 组	42	52.19±11.91	25.58±2.04	127.55±10.51	77.31±8.14	77.43±8.07	12.64±0.83 ^{ab}	6.72±0.70 ^{ab}	5.29±4.23 ^{ab}	3.97±0.88 ^a
F 值		0.007	0.018	0.327	0.327	0.301	459.284	22.164	16.188	16.289
P 值		0.993	0.983	0.722	0.722	0.741	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: BMI 为体质指数, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压, FPG 为空腹血糖, HbA_{1c} 为糖化血红蛋白, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, LDL 为低密度脂蛋白, 下表同。整体比较为单因素方差分析。多重比较为 LSD-t 检验, 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.05$

表 2 三组 HbA_{1c} 患者空腹及餐后胰高血糖素的比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	AUC _{GL}
A 组	30	68.74 ± 33.64	80.63 ± 35.27	117.84 ± 46.16	113.58 ± 43.93	66.44 ± 28.17	297.75 ± 66.24
B 组	34	83.24 ± 38.26	125.96 ± 38.52 ^a	182.62 ± 53.27 ^a	154.73 ± 38.35 ^a	89.38 ± 31.53 ^a	343.78 ± 103.67 ^a
C 组	42	95.21 ± 41.81 ^a	137.22 ± 42.65 ^a	179.75 ± 72.74 ^a	173.97 ± 42.82 ^{ab}	97.33 ± 38.72 ^a	384.25 ± 97.62 ^a
F 值		4.145	19.210	11.906	18.531	7.581	7.753
P 值		0.019	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001

注:整体比较为单因素方差分析;多重比较为 *LSD-t* 检验;与 A 组比较,^a*P* < 0.05;与 B 组比较,^b*P* < 0.05

2.3 三组间胰岛 β 细胞功能的比较 三组不同 HbA_{1c} 患者间 HOMA-IR 差异无统计学意义 (*P* > 0.05);三组患者随 HbA_{1c} 的升高, HOMA-β、ΔI₃₀/ΔG₃₀ 及 AUC_I 逐渐下降,三组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 不同 HbA_{1c} 患者 β 细胞功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR	HOMA-β	ΔI ₃₀ /ΔG ₃₀	AUC _I
A 组	30	5.36 ± 1.84	79.72 ± 28.09	0.93 ± 0.26	59.36 ± 17.42
B 组	34	5.75 ± 2.65	57.36 ± 19.87 ^a	0.67 ± 0.25 ^a	42.64 ± 14.83 ^a
C 组	42	5.49 ± 2.75	42.83 ± 18.54 ^{ab}	0.42 ± 0.19 ^{ab}	34.25 ± 16.59 ^{ab}
F 值		0.210	24.540	42.901	20.973
P 值		0.813	<0.001	<0.001	<0.001

注:整体比较为单因素方差分析;多重比较为 *LSD-t* 检验;显著性标记 a、b 分别为和 A、B 组相比, *P* < 0.05

2.4 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示患者 HbA_{1c} 与年龄、BMI、SBP、DBP、TC、TG、LDL 无显著相关性 (*P* > 0.05);患者 HbA_{1c} 水平与空腹血糖、餐后 120 min 血糖、HOMA-IR、AUC_{GL} 呈正相关 (*r* 分别为 0.527, 0.374, 0.193, 0.275, *P* 值均 < 0.05),患者 HbA_{1c} 水平与 HOMA-β、ΔI₃₀/ΔG₃₀、AUC_I, 呈负相关 (*r* 分别为 -0.218, -0.514, -0.483, *P* 值均 < 0.05)。

3 讨论

HbA_{1c} 是葡萄糖分子和人体血液中红细胞内的血红蛋白经缓慢而不可逆非酶促反应而形成的产物,因红细胞的半衰期约 120 d,故其可反映人体先前 8~12 周总体血糖情况。HbA_{1c} 水平与血糖浓度成正比,其在糖尿病的诊断与鉴别诊断、并发症评

估、治疗方案指导与评估等方面均有重要临床价值^[1-2]。有研究显示血糖控制较好状态下,餐后血糖对糖化血红蛋白占主导,但在血糖控制较差状态下,空腹血糖对糖化血红蛋白的贡献率占比显著增加^[3]。本研究结果证实糖化血红蛋白水平与初诊断 2 型糖尿病患者空腹血糖及餐后血糖水平正相关,其与空腹血糖相关性较餐后 120 min 血糖更高。

2 型糖尿病发病机制复杂,胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能缺陷被认为其主要机制,初诊断 2 型糖尿病高血糖患者不同程度存在胰岛 β 细胞分泌不足伴胰岛素抵抗,而糖化血红蛋白结合空腹血糖可更好反映胰腺 β 细胞功能情况^[4]。张倩等^[5]以 6.0 < HbA_{1c} < 7.0%、7.0 ≤ HbA_{1c} < 9.0%、HbA_{1c} ≥ 9.0% 将患者分组,发现随着糖化血红蛋白升高,初诊断 2 型糖尿病患者空腹及餐后血糖逐渐升高,标准餐后不同时间点胰岛素分泌均逐渐降低,且 HbA_{1c} ≥ 9.0 组患者早相和第二时相胰岛素下降更显著。本研究显示随着糖化血红蛋白升高,患者 HOMA-β、ΔI₃₀/ΔG₃₀、AUC_I 均显著降低,β 细胞功能障碍明显,糖代谢紊乱恶化加重,提示 HbA_{1c} ≥ 9.0% 初诊断患者应尽早启动血糖强化治疗。

1975 年, Unger 等^[6]提出相对/绝对的胰岛素缺乏和胰高血糖素分泌抑制受损的糖尿病“双激素异常假说”,每种形式的内源性高血糖都伴随着相对或绝对的高胰高血糖素血症。胰高血糖素是胰岛 α 细胞分泌的 29 个氨基酸组成的多肽类激素,其与胰岛 β 细胞分泌的胰岛素相互作用共同维持机体血糖稳态,胰高血糖素通过肝糖原分解、糖异生等影响空腹和餐后血糖。无论 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病均存在相对低胰岛素血症和高胰高血糖素血症。本研究显示各组初诊断 2 型糖尿病患者进餐后各时间

点胰高血糖素水平均升高,峰值在 60 min 左右;随着糖化血红蛋白升高,胰高血糖素峰值及胰高血糖素曲线下面积均显著增加,提示初诊断 2 型糖尿病患者存在高胰高血糖素血症及 α 细胞功能紊乱。机体高血糖时 β 细胞功能受损,胰岛素分泌减少,胰岛素对胰高血糖素抑制作用减弱;此外, α 细胞也存在胰岛素抵抗,可导致胰高血糖素升高,胰高血糖素/胰岛素失衡,加重血糖进一步升高^[7]。本研究显示随着糖化血红蛋白升高,各组胰岛素曲线下面积降低、胰高血糖素曲线下面积增高,提示随着血糖升高,机体 α 细胞功能和 β 细胞功能紊乱均逐渐加重。对于 $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ 的初诊断糖尿病患者主张早期使用胰岛素强化治疗,其不仅可显著改善患者胰腺 β 细胞功能,甚至可逆转糖尿病;有研究显示初诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗后,胰岛 β 细胞功能得到改善同时胰高血糖素也显著降低,提示胰岛素强化治疗对 α 细胞功能也有一定的调节作用^[8]。近些年 GLP-1 类似物和二肽基肽酶-4 抑制剂对糖尿病降糖效果已被广泛认可,有研究显示利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病 2 周后,患者内源性葡萄糖减少,胰岛 α 细胞和 β 细胞功能得到显著改善,降低了空腹血糖和餐后血糖,而沙格列汀可以有效减少 GLP-1 在机体内的失活,提高内源性 GLP-1 和 GIP 的活性,进一步作用于 α 和 β 细胞,通过葡萄糖依赖的方式调节胰岛素和胰高血糖素,使患者高血糖状态时胰岛素分泌增加、胰高血糖素分泌减少,而低血糖时胰岛素分泌减少、胰高血糖素分泌增加,从而实现动态的血糖调控^[9-10]。因此,有效控制初诊断 2 型糖尿病患者血糖,不仅需改善患者胰岛 β 细胞的胰岛素分泌功能,同时需注意对胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素的调控。

综上所述,胰岛 α 和 β 细胞功能紊乱共同参与了糖尿病的发生发展,随着 HbA_{1c} 升高,初诊断 2 型糖尿病患者胰岛 α 和 β 细胞功能障碍不断加重;对于初诊断 2 型糖尿病患者应根据不同的 HbA_{1c}

水平选择合适的降糖治疗方案,改善患者 β 细胞功能同时需兼顾胰岛 α 细胞功能。

参考文献

- [1] 叶山东. 临床糖尿病学[M]. 合肥:中国科学技术大学出版社,2017:59-60.
- [2] 范爱红,叶山东,洪海鸥,等. 糖化血红蛋白联合空腹血糖筛查 2 型糖尿病高危人群的临床意义[J]. 中国临床保健杂志,2011,14(3):261-263.
- [3] MONNIER L, LAPINSKI H, COLETTE C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c} [J]. Diabetes Care, 2003, 26(3):881-885.
- [4] 李亚容,张莹雯,张曼玲,等. 不同糖化血红蛋白水平与 2 型糖尿病患者胰岛状态比较[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(1):40-44.
- [5] 张倩,李际敏,李琳娜,等. 不同糖化血红蛋白水平的新诊断 2 型糖尿病患者胰岛功能的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(2):108-112.
- [6] UNGER R H. Alpha-and beta-cell interrelationships in health and disease[J]. Metabolism, 1974, 23(6):581-593.
- [7] DIAO J, ASGHAR Z, CHAN C B, et al. Glucose-regulated glucagon secretion requires insulin receptor expression in pancreatic alpha-cells[J]. J Biol Chem, 2005, 280(39):33487-33496.
- [8] 郑海兰,沈明,李凡,等. 胰岛素强化治疗对初诊断 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(1):24-26.
- [9] MATSUMOTO S, YAMAZAKI M, KADONO M, et al. Effects of liraglutide on postprandial insulin and glucagon responses in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Biochem Nutr, 2013, 53(1):68-72.
- [10] AHRÉN B, FOLEY J E. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism[J]. Diabetologia, 2016, 59(5):907-917.

(收稿日期:2019-12-09)