

# 中国西南地区糖尿病前期患者中血脂异常分布及在胰岛素抵抗中的效应分析\*

贾丹<sup>1</sup>, 吴伊恬<sup>2</sup>, 何詠<sup>2</sup>, 张玫<sup>2</sup>, 安振梅<sup>1</sup>, 黄亨建<sup>2△</sup>

1. 四川大学华西医院 全科医学科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 实验医学科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 研究糖尿病前期患者血脂分布水平在胰岛素抵抗(IR)中的作用。方法 本研究纳入受试者 8 417名,根据糖化血红蛋白(HbA1c)水平将受试者分为三组:正常糖调节组(HbA1c < 5.7%)2 085 例、糖尿病前期组(5.7% ≤ HbA1c < 6.5%)2761 例和 2 型糖尿病组(HbA1c ≥ 6.5%)3571 例,分别测定三组空腹血脂水平,包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hBG)、空腹胰岛素(FIns)、餐后 2 h 胰岛素(2hIns)浓度水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),比较三组间的血脂水平及 HOMA-IR 的差异;采用分层分析各组间血脂不同水平的差异;调整变量,对糖调节受损的人群血脂异常所致 IR 进行危险度分析。结果 在基线水平,三组间 TG、TC、LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇(NHDL-C)随 HbA1c 水平升高而升高,HDL-C 水平随 HbA1c 水平升高而降低。分层分析发现,三组在不同血脂水平所占比例不同,且差异具有统计学意义。糖尿病前期人群在 TC 升高水平占总人数的 29.1%,高于正常人群的 13.5%;TG 升高水平占 28.5%,高于正常人群的 19.1%;LDL-C 升高水平占 31.0%,高于正常人群的 12.4%;HDL-C 降低水平占 34.4%,高于正常人群的 26.0%;NHDL-C 升高占 25.3%,高于正常人群的 12.6%。在糖调节受损的患者中,TG 水平升高可能是 IR 的危险因素,而 HDL-C 水平升高则为保护性因素。结论 糖调节受损的患者中,血脂异常率较正常人群升高,TG 可能是 IR 的独立危险因素。

**【关键词】** 糖调节受损 糖化血红蛋白 血脂异常 胰岛素抵抗

中国成年人糖尿病患病率高达 11.6%,约 1.13 亿中国人患有 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。糖尿病前期是一种血糖失调的状态,且大部分患者将在短时间内进展为糖尿病<sup>[1]</sup>。2010 年,美国糖尿病协会将糖化血红蛋白(HbA1c)水平为 5.7%~6.4%的患者定义为糖调节受损(IGR),即糖尿病前期。胰岛素抵抗(IR)在 2 型糖尿病发生发展过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。血脂异常代谢和 IR 作为代谢异常综合征中重要的环节,在导致糖尿病过程中占重要地位<sup>[3]</sup>。本研究以大样本量数据分析在糖尿病前期患者中,血脂水平异常是否为 IR 的危险因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为 2015 年 7 月至 2017 年 7 月于四川大学华西医院门诊就诊并已完善血糖、血脂、胰岛素、HbA1c 及肝肾功能及其它一般检查的成年患者。按比例分层随机抽样,排除肝功异常,慢性肾脏病和肾衰竭,肿瘤患者及其他严重疾病者。最终纳入 8 417 例病例,包括男性 4 574(54.3%)例,女性 3 843(46.7%)例。

### 1.2 正常糖调节、糖尿病前期、T2DM 和胰岛素抵抗的定义

根据 2017 年美国糖尿病学会(ADA)发布的糖尿病诊疗指南,HbA1c < 5.7% 为正常血糖水平(NGR)组;5.7% ≤ HbA1c < 6.5% 为 IGR 组;HbA1c ≥ 6.5% 为糖尿病

(T2DM)组;本研究依据此项标准进行数据分类处理。ADA 同时指出可通过计算胰岛素抵抗指数稳态模型指数(HOMA-IR)值来评价胰岛素抵抗。HOMA-IR = [空腹血糖(FPG) × 空腹胰岛素(FIns)] / 22.5。当 HOMA-IR > 2.69 为存在胰岛素抵抗。

### 1.3 方法

**1.3.1 受试者血样本采集及检测** 受试者空腹 8~10 h 后采集静脉血,检测生化指标,同时进行口服糖耐量试验和胰岛素释放试验,检测 FIns、餐后 2 h 胰岛素(2 hIns)、HbA1c。生化指标采用罗氏(cobas 8000)全自动生化分析仪,胰岛素采用罗氏(cobas 6000)电化学发光免疫测定仪,HbA1c 采用高效液相色谱法检测。所有标本检测均于华西医院实验医学科完成,符合试验项目标准化程序和美国病理家协会认可要求。

**1.3.2 研究对象分组** 根据检测结果将纳入研究者分为 NGR 组、IGR 组、T2DM 组,其中 NGR 组 2 085(24.8%)例、IGR 组 2 761(32.8%)例和 T2DM 组 3 571(42.4%)例。按照《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》,以不同血脂项目和浓度水平进行分组,总胆固醇(TC)分为 < 5.2 mmol/L(合适水平),5.2~6.2 mmol/L(边缘升高),≥ 6.2 mmol/L(升高);三酰甘油(TG)分为 < 1.7 mmol/L(合适水平),1.7~2.3 mmol/L(边缘升高),≥ 2.3 mmol/L(升高);低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)分为 < 2.6 mmol/L(理想水平),2.6~3.4 mmol/L(合适水平),3.4~4.1 mmol/L(边缘升高),≥ 4.1 mmol/L(升高);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)分为 ≥ 1.0 mmol/L(正常),< 1.0 mmol/L(降低);非高

\* 四川省科技厅项目(No. 2017SZ0063, No. 2014SZ0170)资助

△ 通信作者, E-mail: huanghengjian@sina.com

密度脂蛋白胆固醇(NHDL-C)分为 $< 3.4$  mmol/L(理想水平), $3.4\sim 4.1$  mmol/L(合适水平), $4.1\sim 4.9$  mmol/L(边缘升高), $\geq 4.9$  mmol/L(升高)。

**1.3.3 统计学方法** 正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用ANOVA方差分析,非正态分布计量资料以四分位数法表示(即 $P_{25}, P_{75}$ ),采用秩和检验;性别比率等比较采用方差分析;回归应用二元 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha$ (双侧) $=0.05, P<0.05$ 差异具有统计学意义。

表 1 纳入研究人群基线资料

变量	NGR 组 ( $n=2\ 085$ )	IGR 组 ( $n=2\ 761$ )	T2DM 组 ( $n=3\ 571$ )	<i>P</i>
年龄/岁	50.4 $\pm$ 13.3	58.5 $\pm$ 13.2	58.0 $\pm$ 13.9	$<0.000\ 1$
女性占比/%	52.8	49.5	38.5	$<0.000\ 1$
<i>p</i> (白蛋白)/(g/L)	43.5 $\pm$ 4.0	43.5 $\pm$ 3.9	42.9 $\pm$ 4.6	0.07
<i>p</i> (血红蛋白)/(g/L)	134.8 $\pm$ 20.8	137.5 $\pm$ 19.0	140.0 $\pm$ 22.0	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (尿酸)/( $\mu$ mol/L)	333.5 $\pm$ 105.3	348.4 $\pm$ 99.2	345.2 $\pm$ 107.3	$<0.000\ 1$
丙氨酸氨基转移酶/(IU/L)	23.0(15.0, 36.0)	24.0(17.0, 37.0)	27.0(18.0, 41.0)	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (肌酐)/( $\mu$ mol/L)	65.0(55.0, 78.0)	67.0(57.0, 80.0)	67.0(57.0, 80.0)	$<0.000\ 1$
HbA1c/%	5.3 $\pm$ 0.5	6.0 $\pm$ 0.2	8.3 $\pm$ 1.8	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (FPG)/(mmol/L)	5.1 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 1.1	8.2 $\pm$ 3.1	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (餐后 2 h 血糖)/(mmol/L)	8.0 $\pm$ 2.8	10.2 $\pm$ 3.6	16.6 $\pm$ 5.4	$<0.000\ 1$
FIns/( $\mu$ U/mL)	8.0(6.0, 12.0)	9.0(6.0, 13.0)	9.0(6.0, 13.0)	$<0.000\ 1$
2hIns/( $\mu$ U/mL)	57.0(34.0, 94.0)	63.0(38.0, 103.0)	34.0(19.0, 60.0)	$<0.000\ 1$
HOMA-IR	1.88(1.22, 2.92)	2.30(1.49, 3.54)	3.20(2.02, 5.15)	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (TC)/(mmol/L)	4.5 $\pm$ 1.0	4.7 $\pm$ 1.1	4.8 $\pm$ 1.3	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (TG)/(mmol/L)	1.6 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.7	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (LDL-C)/(mmol/L)	2.5 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 1.0	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (HDL-C)/(mmol/L)	1.4 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.4	$<0.000\ 1$
<i>c</i> (NHDL-C)/(mmol/L)	3.1 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.3	$<0.000\ 1$

## 2.2 各组不同血脂浓度水平分层的比较

各组不同血脂浓度水平分层结果见表 2。糖尿病前期人群在 TC 升高水平占总人数的 29.1%,高于正常人群的 13.5%( $P<0.05$ );在 TG 升高水平占 28.5%,高于正常人群

## 2 结果

### 2.1 基线资料

正常糖调节组、糖调节受损组及 2 型糖尿病组基线数据如表 1 所示。在主要研究的血脂水平各项中,除 HDL-C 随 HbA1c 增高而降低外,TC、TG、LDL-C、NHDL-C 均随 HbA1c 增高而增高( $P<0.0001$ );HOMA-IR 也随 HbA1c 增高而增高,即在 2 型糖尿病组最高。

群的 19.1%( $P<0.05$ );在 LDL-C 升高水平占 31.0%,高于正常人群的 12.4%( $P<0.05$ );在 HDL-C 降低水平占 27.3%,高于正常人群的 20.6%( $P<0.05$ );NHDL-C 升高占 25.3%,高于正常人群的 12.6%( $P<0.05$ )。

表 2 各组间不同血脂水平比例分层比较/例数(%)

变量/(mmol/L)	<i>n</i>	NGR 组 ( $n=2\ 085$ )	IGR 组 ( $n=2\ 761$ )	T2DM 组 ( $n=3\ 571$ )	<i>P</i>
TC					$<0.000\ 1$
$<5.2$	5 796	1 566(27.0)	1 925(33.2)	2 305(39.8)	
5.2~6.2	1 858	416(22.4)	614(33.0)	828(44.6)	
$\geq 6.2$	763	103(13.5)	222(29.1)*	438(57.4)	
TG					$<0.000\ 1$
$<1.7$	4 890	1 368(28.0)	1 711(35.0)	1 811(37.0)	
1.7~2.3	1 574	344(21.9)	494(31.4)	736(46.7)	
$\geq 2.3$	1 953	373(19.1)	556(28.5)*	1024(52.4)	
LDL-C					$<0.000\ 1$
$<2.6$	3 985	1 153(28.9)	1 288(32.4)	1 544(38.7)	
2.6~3.4	2 857	670(23.4)	965(33.8)	1 222(42.8)	
3.4~4.1	1 123	206(18.3)	368(32.8)	549(48.9)	
$\geq 4.1$	452	56(12.4)	140(31.0)*	256(56.6)	
HDL-C					$<0.000\ 1$
$<1.0$	1 894	390(20.6)	518(27.3)*	986(52.1)	
$\geq 1.0$	6 523	1 695(26.0)	2 243(34.4)	2 585(39.6)	
NHDL-C					$<0.000\ 1$
$<3.4$	4 270	1 267(29.7)	1 448(33.9)	1 555(36.4)	
3.4~4.1	2 093	491(23.5)	713(34.0)	889(42.5)	
4.1~4.9	1 331	236(17.7)	417(31.3)	678(51.0)	
$\geq 4.9$	723	91(12.6)	183(25.3)*	449(62.1)	

\*  $P<0.05$ , vs. NGR 组

### 2.3 血脂异常与胰岛素抵抗间 logistic 回归分析

在 IGR 组,针对胰岛素抵抗(0=胰岛素敏感,1=胰岛素抵抗)对于变量 TG(0=正常,1=升高)和 HDL-C(0=降低,1=正常及升高)进行危险度分析。在回归模型中,调整变量保证模型的稳定性。在模型 1 中(表 3),OR(95%CI)对于 TG 和 HDL-C 分别为 2.153(1.802,2.572)和 0.610(0.492,0.756),且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在校正了年龄、性别、FBG、2hBG、Alb、ALT、Hb 和 UA 等混杂因素的模型 2 中(表 4),TG 和 HDL-C 的 OR(95%CI)分别为 1.741(1.369,2.213)和 0.658(0.494,0.876),且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),即 TG 升高为 IR 的危险因素,HDLC 正常或升高为 IR 的保护性因素。从该回归模型可以看出,TG 的升高为糖尿病前期患者 IR 的危险因素,HDLC 升高为保护性因素。

表 3 IGR 组胰岛素抵抗的回归分析(模型 1)

项目	B	OR(95%CI)	P
性别	0.077	1.080(0.916,1.273)	0.361
年龄	-0.025	0.975(0.969,0.981)	<0.000 1
TG	0.767	2.153(1.802,2.572)	<0.000 1
HDL-C	-0.494	0.610(0.492,0.756)	<0.000 1

OR:比值比;95%CI:95%的置信区间

表 4 IGR 组胰岛素抵抗的回归分析(模型 2)

项目	B	OR(95%CI)	P
性别	0.556	1.744(1.333,2.282)	<0.000 1
年龄	-0.012	0.988(0.979,0.997)	0.008
TG	0.554	1.741(1.369,2.213)	<0.000 1
HDL-C	-0.419	0.658(0.494,0.876)	0.004
NHDL-C	0.061	1.063(0.812,1.392)	0.656
FBG	0.548	1.730(1.523,1.965)	<0.000 1
2hBG	0.053	1.055(1.018,1.093)	0.003
ALT	0.013	1.013(1.008,1.018)	<0.000 1
ALB	0.017	1.017(0.986,1.049)	0.285
Hb	0.015	1.015(1.008,1.022)	<0.000 1
UA	0.004	1.004(1.002,1.005)	<0.000 1

OR:比值比;95%CI:95%的置信区间

## 3 讨论

本研究发现在在中国西南地区糖尿病前期人群中血清各血脂项目异常率与正常人群相比均有所升高,但异常率仍不及 T2DM 组。国内关于在糖尿病前期患者中其血脂的分布情况及异常水平的研究较少。

在早期的 T2DM 及糖尿病前期,肌肉、脂肪和肝脏组织对于胰岛素的敏感性下降<sup>[4]</sup>。IR 主要分肝胰岛素抵抗和外周胰岛素抵抗,反映了机体不同的 IR 状态。本研究采用评估 IR 的胰岛素稳态模型主要用于评估肝胰岛素的抵抗,在此回归模型中,通过调整变量,验证了 TG 和 HDL-C 在此模型中的稳定性,同时得出了在 HbA1c 定义的糖尿病前期患者中,TG 为产生 IR 危险因素之一。《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》针对可发生的心血管事件,将 LDL-C 作为首要靶点,NHDL-C 为次要靶点。本研究的糖

尿病前期患者中,TG 为产生独立的危险因素,HDL-C 为保护性因素,NHDL-C 在本模型中未被认为独立的危险因素。

目前,对于脂代谢与 IR 机制的研究较多,病理机制仍未完全明确。有研究指出,脂蛋白代谢产生的脂酸可作为潜在的信号通路分子,使脂肪细胞对胰岛素效应脱敏,产生 IR,并可导致肝的脂肪变<sup>[4-5]</sup>。肥胖介导 IR 的小鼠模型肝中揭示了肝脂肪酸是 IR 的一个独立的决定因素<sup>[6-7]</sup>。交互研究表明,血清脂肪酸的水平与肥胖呈正相关,IR 是导致肥胖的原因之一<sup>[8]</sup>。游离脂肪酸通过内质网应激、氧化应激、凋亡和炎症作用,干扰正常的胰岛素信号转导,引起 IR 的发生,进而发展为 T2DM<sup>[9-10]</sup>。本研究为横断面研究,后续可在体检人群中扩大样本量,进行糖代谢异常人群血脂异常情况的流行病学调查和探究血脂异常与糖代谢异常发生的时间关系。

综上,糖尿病前期患者已经发生了血脂异常,且这种异常在后续的 IR 中起着重要作用。

## 参考文献

- [1] XU Y, WANG L, HE J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*,2013,310(6):948-959.
- [2] BORÉN J, TASKINEN MR, OLOFSSON SO, *et al.* Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship. *J Intern Med*,2013,274(1):25-40.
- [3] SAVAGE DB, PETERSEN KF, SHULMAN GI. Shulman disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*,2007,87(2):507-520.
- [4] SHULMAN GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*,2000,106(2):171-176.
- [5] MICHAEL MD, KULKARNI RN, POSTIC C, *et al.* Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell*, 2000,6(1):87-97.
- [6] SALTIEL AR, KAHN CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*,2001,414(6865):799-806.
- [7] DIMOPOULOS N, WATSON M, SAKAMOTO K, *et al.* Differential effects of palmitate and palmitoleate on insulin action and glucose utilization in rat L6 skeletal muscle cells. *Biochem J*,2006,399(3):473-481.
- [8] QUEHENBERGER O, DENNIS EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med*,2011,365(19):1812-1823.
- [9] MAEDA K, CAO H, KONO K, *et al.* Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab*, 2005,1(2):107-119.
- [10] SAMUEL VT, SHULMAN GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*,2012,148(5):852-871.

(2018-01-22 收稿,2018-05-18 修回)

编辑 别明江