

• 临床检验研究论著 •

2 型糖尿病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与脂类代谢异常及胰岛素抵抗的关系*

林 杰¹, 陈力平^{1△}, 孔维菊¹, 肖 立¹, 袁俊菲¹, 于长春², 王 申³

(中国人民解放军第一〇一医院/江苏大学临床医学院: 1. 检验科; 2. 信息科; 3. 内分泌科, 江苏无锡 214044)

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平与脂类代谢异常及胰岛素抵抗的关系。方法 193 例 2 型糖尿病患者按胰岛素抵抗情况分为胰岛素抵抗组 144 例与非胰岛素抵抗组 49 例。采用奥林巴斯 AU2700 全自动生化仪检测血清小而密低密度脂蛋白(sdLDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FBG)等,采用化学发光法检测空腹胰岛素(FIN)、C 肽,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等。结果 2 型糖尿病患者中,与非胰岛素抵抗组相比,胰岛素抵抗组 TG、TG/高密度脂蛋白(HDL)、TC/HDL、sdLDL-C 水平显著升高($P<0.05$),而 HDL、载脂蛋白 A(apo A I)、脂蛋白(Lpa)水平显著降低($P<0.05$);对 2 型糖尿病患者 sdLDL-C、胰岛素抵抗指数进行多元逐步回归分析,sdLDL-C 与 TG(Log)、LDL-C/HDL-C 及 TG/HDL-C(Log)呈正相关($r=0.638, 0.601, 0.290, P<0.01$),与 TG/HDL(Log)和 LDL-C/apoB 呈负相关关系($r=-0.589, -0.342, P<0.01$);HOMA-IR 与 TG/HDL 和 sdLDL-C 呈正相关关系($r=0.281, 0.250, P<0.01$),而与 TC 呈负相关($r=-0.233, P<0.01$)。结论 sdLDL-C 能较好地反映 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗对脂类代谢的影响,TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C 等提供的重要临床信息应在以后的临床应用中得到进一步认识和重视。

关键词:脂蛋白类, LDL; 糖尿病, 2 型; 胰岛素抵抗; 脂类

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)18-2376-03

Relationship of small dense low-density lipoprotein cholesterol to dyslipidemia and insulin resistance in type 2 diabetic patients*

Lin Jie¹, Chen Liping^{1△}, Kong Weiju¹, Xiao Li¹, Yuan Junfei¹, Yu Changchun², Wang Shen³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Information; 3. Department of endocrinology, the 101 Hospital of PLA/ Clinical Medicine College of Jiangsu University, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract:Objective To investigate the relationship of small dense low-density lipoprotein cholesterol to dyslipidemia and insulin resistance in type 2 diabetic patients. **Methods** 193 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into insulin resistance group ($n=144$) and Non-insulin resistance group ($n=49$) according to insulin resistance index. Serum concentrations of sdLDL-C, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), fasting blood glucose (FBG) and etc were measured by automatic biochemical analyzer, fasting insulin and c-peptide were measured by chemiluminescence immunoassay, HOMA index (HOMA-IR) and other parameters were calculated. **Results** Compared with Non-insulin resistance group, the levels of TG, TG/HDL, TC/HDL and sdLDL-C in insulin resistance group were significantly higher ($P<0.05$), the levels of HDL, apoA I and Lp(a) ($P<0.05$) were significantly lower. Multivariate regression analysis indicated that TG(Log), LDL-C/HDL-C and TG/HDL-C(Log) showed a positive correlation with sdLDL-C ($r=0.638, 0.601, 0.290, P<0.01$), yet TG/HDL(Log) and LDL-C/apoB showed negative correlation with sdLDL-C ($r=-0.589, -0.342, P<0.01$). TG/HDL, sdLDL-C showed positive correlation with HOMA-IR ($r=0.281, 0.250, P<0.01$), and TC showed negative correlation with HOMA-IR ($r=-0.233, P<0.01$). **Conclusion** The level of sd LDL-C reflects the impact of insulin resistance in T2DM on lipoprotein metabolism more strictly than do the traditional lipid parameters. Important clinical risk information provided by TG/HDL-C and LDL-C/HDL-C ratio should be recognized and implemented in future clinical guidelines.

Key words: lipoproteins, LDL; diabetes mellitus, type 2; insulin resistance; lipids

2 型糖尿病患者死亡的主要原因是心血管疾病。胰岛素抵抗和胰岛素 B 细胞分泌缺陷是 2 型糖尿病发病的主要病理机制。2 型糖尿病患者心血管疾病的高发生率原因并不是胰岛素和糖代谢异常,而是目前比较公认的 2 型糖尿病所伴随的脂代谢紊乱^[1]。大量实验研究^[2-3]发现小而密低密度脂蛋白(sdLDL-C)是动脉粥样硬化、冠心病等心脑血管疾病的重要危险因素。目前,采用超速离心法,聚丙烯酰胺梯度凝胶电泳等方法不适用于 sdLDL-C 的定量分析及大样本量临床数据调查和研究。本研究采用日本 Denka Seiken 公司 sdLDL-EX“SEIK-

EN”测定血清 sdLDL-C 同时采用胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)来评估胰岛素抵抗程度来研究 2 型糖尿病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与脂类代谢异常及胰岛素抵抗的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 11 月至 2012 年 6 月本院内分泌科就诊 2 型糖尿病患者共 193 例,其中男 108 例,女 85 例,空腹血糖水平为 (9.65 ± 2.91) mmol/L。入选标准:(1)糖尿病的诊断采用 1999 年世界卫生组织推荐的标准且未接受过包括饮食、

* 基金项目:江苏大学医学临床科技发展基金项目资助(JLY20120139);江苏省无锡市卫生局指导性科研项目(ZD201110)。作者简介:林杰,男,主治医师,主要从事临床生化学研究。△ 通讯作者, E-mail: wx101clp@sina.com。

运动疗法在内的任何糖尿病治疗措施;(2)未服用调脂类药物并停止服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARBs)、激素和口服避孕药大于 6 周;(3)肝肾功能正常,无心脏、神经、眼部、四肢病变或其他严重器质性疾病;(4)除外妊娠、哺乳期妇女。以 HOMA-IR 评估胰岛素抵抗程度,并以 HOMA-IR 上四分位为切点($IR=2.72$)分为胰岛素抵抗组[$HOMA-IR>2.72$]^[144]例与非胰岛素抵抗组[$HOMA-IR\leq 2.72$]^[49]例。

1.2 方法

1.2.1 生化指标测定 受试者清晨空腹(试验前禁食 12 h、禁饮 8 h)采静脉血,利用奥林巴斯 AU2700 生化分析仪,采用日本 Denka Seiken 公司 sdLDL-EX“SEIKEN”试剂盒测定 sdLDL-C,同时测定血清 TC、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A(apo A I)、载脂蛋白 B(apo B)、脂蛋白(Lpa)、空腹血糖(FBG)和 C 反应蛋白(CRP);利用 Roche cobas e601 化学发光法测定空腹胰岛素(FINS)及 C 肽;采用

离子交换高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c%)。

1.2.2 参数计算 (1)体质量指数(BMI)=体质量/身高²;同一工作人员采用同一测量工具测定身高(m)、体质量(kg)及血压,并计算;(2)采用稳态模型评估法的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价胰岛素抵抗, $HOMA-IR=空腹胰岛素(FIN)(mU/L)\times空腹血糖(FBG)(mmol/L)/22.5^{[4]}$; (3)其他参数:分别计算 TC/HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、LDL-C/apoB、apoB/apoA I。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件分析,正态分布或呈近似正态分布数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,TG、Lp(a)、TG/HDL-C、CRP、HOMA-IR、C-Peptide 呈偏态分布,用 M(QR)表示,M 为中位数,QR 为四分位数间距,经自然对数转换后再分析。两组间比较用 *t* 检验,多变量间分析用多元逐步回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各指标水平分析 见表 1。

表 1 两组各指标水平分析

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
非胰岛素抵抗组	24/25	53.7±11.6	23.3±3.3	8.72±2.00	8.10±1.94	1.60(1.23~2.70)	5.14±0.93	1.23±0.20	3.03±0.84
胰岛素抵抗组	84/60	51.7±11.7	24.6±3.7	9.98±3.11	8.53±3.11	2.39(1.66~3.89)	5.44±1.56	1.13±0.21	2.86±0.94
<i>t</i>	—	1.027	2.181	2.695	1.269	3.523	1.298	2.813	1.143
<i>P</i>	0.255	0.306	0.030	0.003	0.206	0.001	0.200	0.005	0.280

续表 1 两组各指标水平分析

组别	sdLDL-C (mmol/L)	ApoAI (mmol/L)	ApoB (mmol/L)	Lpa (mmol/L)	TC/HDL-C	TG/HDL-C	LDL-C/HDL-C
非胰岛素抵抗组	1.03±0.38	1.26±0.19	0.97±0.26	113(56~305)	4.24±0.93	1.36(0.97~2.32)	2.50±0.73
胰岛素抵抗组	1.19±0.43	1.16±0.23	0.96±0.34	86.5(36~203)	4.95±1.93	2.11(1.39~3.63)	2.55±0.79
<i>t</i>	2.402	2.731	0.112	2.029	2.483	3.793	0.389
<i>P</i>	0.017	0.007	0.911	0.044	0.014	0.000	0.698

续表 1 两组各指标水平分析

组别	LDL-C/apoB	apoB/apoA I	CRP(mmol/L)	FIN(mU/L)	C 肽(nmol/L)	HOMA-IR
非胰岛素抵抗组	3.13±0.36	0.78±0.24	1.49(0.92~2.87)	5.10±1.63	0.64(0.56~0.73)	1.96(1.54~2.28)
胰岛素抵抗组	3.06±0.85	0.84±0.32	2.69(1.64~4.02)	11.64±3.91	1.02(0.81~1.27)	4.38(3.62~5.71)
<i>t</i>	0.499	1.219	4.041	11.373	9.403	5.841
<i>P</i>	0.619	0.224	0.002	0.000	0.000	0.000

—:无数据。

2.2 相关性分析 以 sdLDL-C 作为因变量,以 TC、HDL-C、LDL-C、apoA I、TC/HDL-C、apoB/apoA I、Lp(a)(log)、CRP(log)、FBG、FIN、apoB、TG(log)、HOMA-IR(log)、TG/HDL-C(log)、LDL-C/HDL-C、LDL-C/apoB 作为自变量进行多元逐步回归分析,TG(log)、HOMA-IR(log)、TG/HDL-C(log)、LDL-C/HDL-C、LDL-C/ApoB 与 sdLDL-C 显著相关($P<0.01$),其中 sdLDL-C 与 TG(log)的相关系数最高($r=0.638$),与 HOMA-IR(log)的相关系数最低($r=0.290$)。以 HOMA-IR(log)作为因变量,以 TG(log)、HDL-C、LDL-C、apoA I、apoB、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、apoB/apoA I、LDL-C/

apoB、Lp(a)(log)、TG/HDL-C(log)、SdLDL-C、TC 作为自变量进行多元逐步回归分析,HOMA-IR(log)与 TG/HDL-C(log)、SdLDL-C、TC 显著相关(r 分别为 0.281、0.250、 $-0.233,P<0.01$)。

3 讨 论

本研究的结果表明:在 2 型糖尿病患者中,与非胰岛素抵抗组相比,胰岛素抵抗组脂类代谢紊乱更为明显,sdLDL-C、TG、TG/HDL-C、TC/HDL-C 水平显著升高,而 HDL-C、apoA I、Lp(a)水平显著降低。

流行病学调查显示,2 型糖尿病患者约 80% 患者存在胰岛

素抵抗。脂蛋白酶(LpL)是 TG 的关键性水解酶,由于 LpL 的活性取决于胰岛素的作用,2 型糖尿病患者体内出现胰岛素水平减低或胰岛素抵抗时,LpL 的活性也会相应降低,水解 TG 的能力下降,引起富含 TG 的脂蛋白代谢障碍,导致 2 型糖尿病患者体内 TG 水平增高和 HDL 生成减少^[5-6]。Hong 等^[7]在大量病例研究的基础上未发现极低密度脂蛋白受体(VLDL-R)基因表达与胰岛素抵抗有关,但是,脂蛋白酶可作为 VLDL-R 和其他几种低密度脂蛋白受体(LDLR)的配体,使 VLDL 对 VLDLR 的亲合力降低,从而影响 LDL 的代谢。另外,2 型糖尿病患者胆固醇酯转移蛋白(CEPT)的活性因受 TG 的调控而活性升高,导致 VLDL 向 HDL 和 LDL 传递的 TG 增多,形成富含 TG 而缺乏 TC 的 LDL 颗粒,这种颗粒对肝酯酶的作用非常敏感,可在肝脂酶的作用下大量水解,易形成大量 sdLDL 颗粒。

胰岛素活性对 HDL 的代谢也有重要的影响,当胰岛素活性不足时,CM 中的 TG 水解少,引起由 CM 来源的新生 HDL 减少。同时,LDL 的活性降低,也使得 TG 从 CM 和 VLDL 中过度转移,抑制了胆固醇从 HDL 微粒的转移,肝脂酶(HL)和 CEPT 活性增加,也会导致 HDL-C 水平下降^[8]。

有研究结果^[9-11]显示:LDL 颗粒大小与 TG 水平呈现明显相关关系,HDL 浓度是 LDL 颗粒大小的独立决定因素。在无糖尿病的成人体内,胰岛素抵抗的最好标志物是 LDL-C/HDL-C。另外,TG/HDL-C 不仅可作为一种鉴别胰岛素抵抗的简易方式还可以对 LDL 颗粒大小进行预测^[12-13]。Sierra 等^[14]在对美国无糖尿病者的研究中发现 apoB/apoA I 独立于附加危险因素、代谢综合征和炎症因素,与胰岛素抵抗有明显的相关性。Krayenbuehl 等^[15]认为 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性与 LDL 颗粒大小相关。King 等^[16]研究发现 TG/HDL-C、TG、sdLDL-C、LDL-C/apoB 对 sd LDL 的 ROC 分析 AUC 面积分别为 0.87、0.84、0.74、0.71。本文综合以上研究成果,对 2 型糖尿病患者 sdLDL-C、胰岛素抵抗指数进行多元逐步回归分析可见,sdLDL-C 与 TG、LDL-C/HDL-C 及 HOMA-IR 呈正相关关系(r 分别为 0.638、0.601、0.290, $P<0.01$),与 TG/HDL-C 和 LDL-C/apoB 呈负相关关系(r 分别为 -0.589、-0.342, $P<0.01$,这与我们前期对不同血脂人群的研究结果一致($r=0.680$)^[17]。HOMA-IR(Log)与 TG/HDL-C(Log)和 sdLDL-C 呈正相关关系(r 分别为 0.281、0.250, $P<0.01$),而与 TC 呈负相关($r=-0.233$, $P<0.01$),与 HDL-C 与 apoB/apoA I 的水平未见明显相关性($P>0.05$)。

胰岛素抵抗常伴随着 TG 与 sdLDL-C 水平的升高,sdLDL-C 水平与胰岛素抵抗之间的关系并不是直接通过胰岛素血症来产生联系,而是通过改变脂质代谢来发挥作用的。SdLDL-C 作为脂类代谢紊乱引起心血管疾病的重要标志之一,它比其他脂类代谢指标更能反映 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗对脂类代谢的影响。TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C 等提供的重要信息在以后的临床应用中应得到进一步的认识和重视。

参考文献

[1] 夏芳,田浩明.低密度脂蛋白异常性在 2 型糖尿病动脉粥样硬化

中的作用[J].国外医学:内分泌学分册,2005,25(B04):45-47.

- [2] Park JS, Park J, Kim CS, et al. Relationship of low-density lipoprotein particle size to insulin resistance and intima-media thickness in nondiabetic Koreans[J]. *Metabolism*, 2006, 55(12): 1610-1615.
- [3] Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 582-588.
- [4] 张家庆.新的 HOMA-IR——从空腹血糖、空腹胰岛素测胰岛素抵抗[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(4): 245-246.
- [5] 王学美.2 型糖尿病血脂异常的治疗进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(4): 359-364.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [7] Hong Y, Leppert MF, Lin J, et al. No evidence of linkage between the very-low-density lipoprotein receptor gene and fasting serum insulin or homeostasis model assessment insulin resistance index: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study[J]. *Metabolism*, 2000, 49(3): 293-297.
- [8] 马恩龙,董枫,裴红梅,等.Ⅱ型糖尿病血脂特点的观察[J]. *大连大学学报*, 2003, 24(2): 89-91.
- [9] Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 107(2): 166-170.
- [10] Friedlander Y, Kidron M, Caslake M, et al. Low density lipoprotein particle size and risk factors of insulin resistance syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 148(1): 141-149.
- [11] Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1): 138.
- [12] McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(3): 399-404.
- [13] Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(7): 1007-1009.
- [14] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(21): 2637-2643.
- [15] Krayenbuehl PA, Wiesli P, Schmid C, et al. Insulin sensitivity in type 2 diabetes is closely associated with LDL particle size[J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138(19/20): 275-280.
- [16] King RI, Florkowski CM, Yeo J, et al. What is the best predictor of the atherogenic LDL subclass phenotype 'pattern B' in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 2): 166-169.
- [17] 陈力平,林杰,孔维菊,等.不同血脂水平人群小而密 LDL 胆固醇分布及其与血脂组分的相关性[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(4): 354-358.

(收稿日期:2013-04-08)