

2 型糖尿病患者高血清游离脂肪酸水平与胰岛素抵抗的相关性研究

郝建军¹, 冯晓鸿², 吴孝田¹ (1. 江苏省高邮市中医医院检验科 225600; 2. 江苏省高邮市人民医院检验科 225600)

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清游离脂肪酸(FFA)水平与胰岛素抵抗的相关性。**方法** 选取 102 例 T2DM 患者作为 T2DM 组,依据糖化血红蛋白(HbA1c)水平分为控制良好和控制不良组,选取 62 例健康体检者作为健康对照组,检测各组的 HbA1c、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBS)、餐后 2 h 血糖(PPBS)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 FFA 及餐后 2 h 游离脂肪酸(2hFFA)。以稳态模式评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** T2DM 组 HbA1c、TG、FBS、PPBS、FFA、2hFFA 及 HOMA-IR 均较健康对照组明显升高($P<0.05$)。T2DM 控制不良组各指标均高于控制良好组($P<0.05$)。FFA、2hFFA 与其他指标均呈明显正相关($r>0.5, P<0.01$)。**结论** T2DM 患者体内 FFA 水平显著升高,与胰岛素抵抗存在明显相关性。

【关键词】 2 型糖尿病; 游离脂肪酸; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.040 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)20-3073-02

The relationship of insulin resistance and serum high free fatty acid level in patients with type 2 diabetes mellitus HAO Jian-jun¹, FENG Xiao-hong², WU Xiao-tian¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Gaoyou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gaoyou, Jiangsu 225600, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Gaoyou, Gaoyou, Jiangsu 225600, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of serum free fatty acid (FFA) level and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 102 T2DM patients were enrolled (T2DM group), and divided into well-control group and poor-control group according to their glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels. Moreover, 62 healthy people were recruited as normal control group. All of the subjects were underwent measurement of triglyceride (TG), HbA1c, fast blood glucose (FBS), 2 h postprandial blood glucose (PPBS), fast insulin (FINS), fast FFA and 2 h postprandial FFA (2hFFA). And the insulin resistance index (HOMA-IR) was evaluated by homeostasis model. **Results** The levels of HbA1c, TG, FBS, PPBS, FFA, 2hFFA and HOMA-IR in T2DM group were significantly higher than those in normal control group ($P<0.05$). And these parameters in poor-control group were higher than those in well-control group ($P<0.05$). FFA and 2hFFA were positively correlated with other parameters ($r>0.5, P<0.01$). **Conclusion** The serum level of FFA increased in T2DM patients, which related with insulin resistance.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; free fatty acid; insulin resistance

胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍是 2 型糖尿病(T2DM)发生、发展中的 2 个关键因素,而其中脂代谢紊乱与胰岛素抵抗的发生密切相关^[1-2]。研究发现脂代谢紊乱对细胞具有毒性作用^[3],会引起或者加重胰岛素抵抗^[4]。脂代谢紊乱的典型表现是血中三酰甘油(TG)和游离脂肪酸(FFA)水平升高^[4-5]。本研究通过测定 102 例 T2DM 患者血清 TG、FFA 及糖脂代谢相关指标,以探讨胰岛素抵抗与血清 FFA 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2014 年 8 月在本院门诊、病房就诊的 T2DM 患者 102 例作为 T2DM 组,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,其中男 48 例,女 54 例,年龄 36~71 岁,病程 1~20 年。依据 2013 年《实用内科学》第 14 版“糖尿病控制目标”将 T2DM 患者分为血糖控制不良组($n=38$)与控制良好组($n=64$)2 个亚组:血糖控制一般或良好者,糖化血红蛋白(HbA1c) $\leq 7.5\%$;血糖控制不良者, HbA1c $>7.5\%$ 。另选取同期健康体检者 62 例作为健康对照组,其中男 30 例,女 32 例,年龄 33~69 岁,均无糖尿病、高血压病史及家

族史,亦无急、慢性感染疾病和肝肾功能障碍,无脂代谢紊乱。各组研究对象年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 血清 TG 和血糖检测采用酶试剂法和葡萄糖氧化酶法,采用 Olympus AU640 全自动生化分析仪,试剂购自浙江伊利康生物技术有限公司;FFA 测定采用酶法,检测仪器为 Olympus AU640 全自动生化分析仪,试剂购自上海申德赛诊断公司;胰岛素检测采用化学发光法,应用 cobas e 601 免疫分析系统及其配套试剂;HbA1c 测定采用高效液相色谱法,仪器为 MQ-2000PT 糖化血红蛋白分析仪及其配套试剂。

1.3 方法 研究对象均隔夜禁食 8 h 以上,晨起收集空腹静脉血,以真空促凝管 3 mL 分装,血液凝固后 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清用于 TG、FFA、空腹血糖(FBS)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 血糖(PPBS)和餐后 2 h 游离脂肪酸(2hFFA)检测;EDTA-K₂ 抗凝管采集 2 mL 全血用于检测 HbA1c。严格按照操作流程检测并做质控。其中,FBS、PPBS 及 TG 检测使用的质控品由 RANDOX 公司提供;血清 FFA、2hFFA、

FINS 和 HbA1c 检测使用的质控品为厂家配套。用稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = (FINS \times FBS) / 22.5$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 采用 Pearson 相关分析评价变量间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 各组一般资料比较 与健康对照组比较, 控制良好组和控制不良组各项指标均明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 控制不良组各项指标均显著高于控制良好组, 差异也有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 T2DM 组与健康对照组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	FBS (mmol/L)	PPBS (mmol/L)	HOMA-IR
控制不良组	38	9.71 ± 0.92*#	2.58 ± 0.87*#	10.52 ± 3.12*#	12.60 ± 4.20*#	4.54 ± 1.28*#
控制良好组	64	6.97 ± 0.83*	2.03 ± 0.60*	7.20 ± 1.02*	9.42 ± 1.30*	3.20 ± 1.03*
健康对照组	62	4.68 ± 0.56	1.44 ± 0.70	5.04 ± 0.67	5.66 ± 1.02	2.30 ± 0.21

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.01$; 与控制良好组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 各组 FFA、2hFFA 水平比较 控制良好组与控制不良组 FFA 及 2hFFA 水平均高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 控制不良组 FFA、2hFFA 均高于控制良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 FFA、2hFFA 与其他指标的相关性分析 FFA、2hFFA 与 HbA1c、TG、FBS、PPBS 及 HOMA-IR 均呈正相关 ($r > 0.5$, $P < 0.01$), 见表 3。

表 2 两组 FFA 和 2hFFA 水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FFA	2hFFA
控制不良组	38	0.72 ± 0.16*#	0.40 ± 0.13*#
控制良好组	64	0.38 ± 0.12*	0.22 ± 0.10*
健康对照组	62	0.22 ± 0.09	0.12 ± 0.05

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与控制良好组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 FFA 与 2hFFA 与其他指标的相关性分析

指标	HbA1c		TG		FBS		PPBS		HOMA-IR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FFA	0.879	<0.01	0.768	<0.01	0.894	<0.01	0.785	<0.01	0.918	<0.01
2hFFA	0.761	<0.01	0.652	<0.01	0.804	<0.01	0.673	<0.01	0.857	<0.01

3 讨 论

胰岛素是人体内唯一一种能够降低血糖的内分泌激素, 健康人体内胰岛素的合成和释放受到血糖浓度影响, 但通常维持在一个较稳定的范围; 但在糖尿病患者体内, 正常剂量的胰岛素不能起到降糖功能, 这种状态称为胰岛素抵抗。表现为胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 因此机体代偿性地分泌过多胰岛素以维持血糖的稳定。本次研究发现 T2DM 患者 FINS 水平明显高于健康对照组, HOMA-IR 水平显著升高, 证明 T2DM 患者普遍存在胰岛素抵抗。

胰岛素抵抗不仅是 T2DM 的特征, 而且是 T2DM 发生的启动因素。目前脂代谢紊乱被认为是胰岛素抵抗最重要的诱因之一。T2DM 患者脂代谢紊乱的主要表现是高三酰甘油血症和血清 FFA 水平升高^[6-7]。血清 TG 是为机体提供能量的重要物质, TG 在脂肪细胞内的脂酶的作用下分解成甘油和 FFA, FFA 是体内重要的能量来源。有研究发现 TG 升高是 T2DM 发病的独立危险因素^[8], 高水平的 TG 可以从两方面影响加重胰岛素抵抗: 一方面与葡萄糖竞争进入细胞, 减少葡萄糖的氧化利用^[9]; 另一方面可以产生过多的 FFA, 从而沉积在非脂肪组织, 干扰胰岛素的信号传递^[10]。而 FFA 对胰岛细胞有双重作用, 一般在生理条件下, FFA 可以在葡萄糖协助下, 增强胰岛素的分泌, 并为胰岛细胞供能; 但是当机体长期处于高 FFA 水平时, 胰岛素的分泌会受到不同程度的抑制^[11]。动物实验也证实了这一点^[12]。因此, TG 和 FFA 是重要的致胰

岛素抵抗物质, 监测 T2DM 患者的 TG 和 FFA 水平对于了解胰岛素抵抗程度很有价值。

本研究发现, T2DM 患者血清中 TG 和 FFA 水平显著升高, 不仅空腹 FFA 升高, 2hFFA 亦显著升高, 说明 T2DM 患者体内普遍存在脂代谢紊乱。控制不良组较控制良好组 TG 和 FFA 均明显升高, 而且随着 TG 和 FFA 水平增加 HOMA-IR 也增加, 提示 T2DM 患者胰岛素抵抗的严重程度与脂代谢紊乱水平密切相关, 伴随脂代谢紊乱的加重, 胰岛素抵抗程度益发明显。通过分析各指标与 FFA、2hFFA 的相关性发现, T2DM 患者中, FBS、PPBS 与血清 FFA、2hFFA 呈正相关, 提示 FFA 升高妨碍糖的氧化利用, 进而促使胰岛 β 细胞最大限度合成胰岛素, 长此以往造成胰岛 β 细胞损伤, 更加重了 T2DM 患者胰岛素抵抗。血清 TG 也与 FFA 水平呈正相关, 二者相互影响维持了 T2DM 患者血清的高脂状态, 使胰岛素抵抗效应难以消除。

综上所述, 本研究结果表明 FFA 升高在胰岛素抵抗和 T2DM 的发生及发展中有着重要的作用, 并且 FFA 血清水平的高低直接反映胰岛素抵抗程度和 T2DM 的严重程度。

参考文献

[1] Glueck CJ, Khan NA, Umar M, et al. Insulin resistance and triglycerides[J]. J Investig Med, 2009, 57 (8): 874-881. (下转第 3077 页)

脂毒性作用,加速血液单核细胞进入内膜使细胞损伤加剧。血浆 ox-LDL 水平升高可增加动脉壁基质表达,促进动脉粥样硬化发生;ox-LDL 还可通过直接或间接灭活一氧化氮的作用使内皮细胞功能调节异常^[7]。但 ox-LDL 在慢性肾病中的研究还较少,对其在慢性肾病发生、发展中的作用也尚未清楚。

IL-6、IL-8 和 IL-10 等炎性细胞因子主要由单核或巨噬细胞产生,是参与机体炎性反应和一系列生理过程的重要因子。刘从江等^[8]研究表明,慢性肾病患者 IL-6、IL-8、IL-10、IL-18 的基因表达水平明显高于对照组,其机制是由于肾组织内炎性细胞浸润、多种细胞因子及氧自由基等共同作用从而引起肾组织结构受损。范广忠等^[9]研究也发现,IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性细胞因子在早期糖尿病肾病患者中的表达水平明显升高,表明炎性细胞因子在慢性肾病的病理进程中有重要作用。本研究选取 50 例慢性肾病患者进行血清抗 ox-LDL 抗体检测,并根据检测结果将患者分为高滴度组和低滴度组,用定量 PCR 法检测患者多个炎性细胞因子的基因表达情况,结果提示抗 ox-LDL 抗体滴度升高似乎在慢性肾病患者中是一种保护性因素,可延缓炎性反应的发生。Yang 等^[10]研究也发现,血浆 ox-LDL 水平变化与白血病患者多个细胞因子和趋化因子的表达呈明显负相关。但根据本研究结果就下此结论为时过早,在后续研究中将根据 ox-LDL 血浆水平并结合炎性细胞因子水平,监测患者病情进展及其对治疗效果和预后的影响,并根据临床队列研究得出 ox-LDL 与肾病进展的相关性,从而指导临床实践。

参考文献

- [1] Chadban S, Chan M, Fry K, et al. The CARL guidelines. Protein requirement in adult kidney transplant recipients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15 Suppl 1: S68-71.
- [2] Diao Y, Li H, Li H, et al. Association of serum levels of lipid and its novel constituents with the different stages of esophageal carcinoma[J]. *Lipids Health Dis*, 2009, 8(1): 48.
- [3] Li H, Diao YT, Li HQ, et al. The association between serum levels of oxLDL-IgG and oxLDL-IgM autoantibody with adult acute myeloblastic leukaemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1): 11.
- [4] Antonov AS, Munn DH, Kolodgie FD, et al. Aortic endothelial cells regulate proliferation of human monocytes in vitro via a mechanism synergistic with macrophage colony-stimulating factor. Convergence at the cyclin E/p27 (Kip1) regulatory checkpoint[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(12): 2867-2876.
- [5] Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(2): 169-180.
- [6] Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(2): 197-205.
- [7] 岳福仁. 氧化型低密度脂蛋白与动脉粥样硬化关系的研究[J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2012, 24(1): 67-69.
- [8] 刘从江, 李芬, 张磊, 等. 慢性肾病患者细胞因子测定的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2008, 21(6): 514-515.
- [9] 范广忠, 高文杰, 郑雪峰, 等. 检测糖尿病肾病患者血清细胞因子的意义[J]. *中国实用医刊*, 2012, 39(13): 33-35.
- [10] Yang HQ, Qiu FQ, Jin K, et al. High plasma levels of oxidatively modified low-density lipoproteins are associated with the suppressed expression of immunomodulatory molecules in patients with hematological malignancies [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6): 2394-2400.

(收稿日期: 2015-05-15 修回日期: 2015-08-10)

(上接第 3074 页)

- [2] Yang JC, Kang JH, Guan YF. The mechanisms linking adiposopathy to type 2 diabetes[J]. *Front Med*, 2013, 7(4): 433-444.
- [3] Janikiewicz J, Hanzelka K, Kozinski K, et al. Islet β -cell failure in type 2 diabetes--Within the network of toxic lipids[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 491-496.
- [4] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2267-2277.
- [5] Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18(2): 139-143.
- [6] 谢朝欢, 何艳红. 游离脂肪酸和超敏反应蛋白在 2 型糖尿病中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(18): 2464-2465.
- [7] 唐琴. 糖尿病人群中胰岛素和游离脂肪酸水平的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(15): 2239-2240.

- 48.
- [3] Li H, Diao YT, Li HQ, et al. The association between serum levels of oxLDL-IgG and oxLDL-IgM autoantibody with adult acute myeloblastic leukaemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1): 11.
- [4] Antonov AS, Munn DH, Kolodgie FD, et al. Aortic endothelial cells regulate proliferation of human monocytes in vitro via a mechanism synergistic with macrophage colony-stimulating factor. Convergence at the cyclin E/p27 (Kip1) regulatory checkpoint[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(12): 2867-2876.
- [5] Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(2): 169-180.
- [6] Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(2): 197-205.
- [7] 岳福仁. 氧化型低密度脂蛋白与动脉粥样硬化关系的研究[J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2012, 24(1): 67-69.
- [8] 刘从江, 李芬, 张磊, 等. 慢性肾病患者细胞因子测定的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2008, 21(6): 514-515.
- [9] 范广忠, 高文杰, 郑雪峰, 等. 检测糖尿病肾病患者血清细胞因子的意义[J]. *中国实用医刊*, 2012, 39(13): 33-35.
- [10] Yang HQ, Qiu FQ, Jin K, et al. High plasma levels of oxidatively modified low-density lipoproteins are associated with the suppressed expression of immunomodulatory molecules in patients with hematological malignancies [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6): 2394-2400.

(收稿日期: 2015-05-15 修回日期: 2015-08-10)

- [8] 张研, 袁莉. 不同类型血脂紊乱对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗和胰岛功能的影响[J]. *中国医师杂志*, 2005, 7(7): 892-895.
- [9] Steinberg GR, Dyck DJ, Calles-Escandon J, et al. Chronic leptin administration decreases fatty acid uptake and fatty acid transporters in rat skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(11): 8854-8860.
- [10] Pereira S, Park E, Mori Y, et al. FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo is mediated by PKCdelta, NADPH oxidase, and oxidative stress[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(1): E34-46.
- [11] Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(13): 7522-7527.
- [12] 卜石, 杨文英, 王昕. 脂毒性对大鼠胰岛细胞凋亡的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(6): 433-436.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-06-15)