

初诊 2 型糖尿病病人脂蛋白(a)与胰岛素抵抗的相关性分析

吕齐欢,马维青,叶启宝,何媛媛,陈丽

(合肥市第一人民医院南区内分泌科,安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨初诊 2 型糖尿病(T2DM)病人血清脂蛋白(a)[Lp(a)]与胰岛素抵抗的关系。方法 检测 95 例初诊 T2DM 病人(T₂DM 组)和 40 例健康体检者(NC 组)血清生化指标,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。比较两组间各指标的差异。结果 T2DM 组 Lp(a)为(1.78 ± 0.35)低于 NC 组的(1.85 ± 0.57)($t = 2.574, P = 0.020$)。相关分析显示:Lp(a)与胰岛素、HOMA-IR、三酰甘油呈负相关($P < 0.05$)。线性回归分析显示:Lp(a)在 NC 组和 T2DM 组都与 HOMA-IR 相关($\beta = -0.003, P = 0.001; \beta = -0.001, P = 0.001$)。结论 Lp(a)在 T2DM 人群中水平低于正常人群,在两组中都与胰岛素抵抗呈独立的负相关性。关键词:脂蛋白 A;糖尿病,2 型;胰岛素抗药性;因果律
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.03.028

Association of lipoprotein(a) and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes patients

LYU Qihuan, MA Weiqing, YE Qibao, HE Yuanyuan, CHEN Li

(Department of Endocrinology, The Southern District of The First People's Hospital, Hefei, Anhui 230061, China)

Abstract: Objective To investigate the association of serum lipoprotein(a) [Lp(a)] and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes patients. Methods Ninety-five newly diagnosed type 2 diabetes patients (T2DM group) and 40 healthy people (NC group) were enrolled. The serum biochemical indices were detected. Insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. We compared the data statistically of the two groups. Results The level of serum Lp(a) of T2DM group was lower than NC group [(1.78 ± 0.35) vs (1.85 ± 0.57); $t = 2.574, P = 0.020$]. Pearson correlation analysis showed that Lp(a) was negatively correlated with INS, HOMA-IR and TG. Linear regression analysis showed that in both T2DM group and NC group serum Lp(a) was correlated with HOMA-IR ($\beta = -0.003, P = 0.001; \beta = -0.001, P = 0.001$). Conclusion The level of Lp(a) is lower in T2DM group than in NC group and it is independently and negatively associated with insulin resistance.

Key words: Lipoprotein(a); Diabetes mellitus, type 2; Insulin resistance; Causality

脂蛋白(a)[Lp(a)]是一种由肝脏合成的富含胆固醇,类似低密度脂蛋白(LDL)脂质,由载脂蛋白 B100(ApoB100)和载脂蛋白 A[Apo(A)]通过双硫键结合构成的一种大分子复合物^[1]。有大量研究表明:在普通人群中,Lp(a)是心血管疾病(CVD)的独立危险因素^[2-3]。2 型糖尿病(T2DM)也会增加 CVD 的风险。但是目前关于 Lp(a)与 T2DM 的关系尚有争议^[4-5],而且国内关于 Lp(a)与胰岛素抵抗关系的报道较少。本研究旨在通过比较初诊 T2DM 病人和健康体检者血浆 Lp(a)、胰岛素(INS)及其他代谢指标的水平,探讨 Lp(a)和胰岛素抵抗之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 5 月至 2016 年 2 月我院内分泌科的 95 例初诊 T2DM 病人(T2DM 组)为研究对象,其中男 50 例,女 45 例,年龄 21 ~ 78 岁,平均(59.21 ± 11.93)岁,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断

标准。排除标准:1 型糖尿病和其他类型糖尿病;合并糖尿病急性并发症;严重的心、肝和肾功能不全者;合并甲状腺疾病及其他内分泌系统疾病者;合并其他自身免疫性疾病或恶性肿瘤者;服用降脂药物。另选取同期我院健康体检中心体检健康者 40 例作为正常对照(NC)组,其中男 22 例,女 18 例,年龄 22 ~ 76 岁,平均年龄(58.00 ± 7.25)岁。血糖、血脂、肝肾功能、尿常规、血常规均正常,无急性应激状态、无自身免疫性疾病。本研究已通过本院伦理委员会审核,病人都签署书面知情同意书。

1.2 样本采集 受试者空腹 8 ~ 10 h,于次日清晨抽取肘静脉血 5 mL,用葡萄糖氧化电极法检测空腹静脉血糖(FPG);用爱科来 HA-8180 全自动分析仪,离子交换层析法检测糖化血红蛋白(HbA1c);美国贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪及酶法检测血脂、载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 A-1(ApoA-1)、尿酸(SUA);ELISA 法检测 INS;免疫比浊法检测

Lp(a),采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA-IR = FPG × INS/22.5。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Lp(a)和HOMA-IR呈非正态分布,将其对数转换后进行统计分析。组间分析采用独立样本 t 检验。变量相关分析采用Pearson相关分析。回归分析为简单线性回归。

2 结果

2.1 两组间临床资料和生化指标的比较 T2DM组体质质量指数(BMI)、HbA1c、FPG、INS、HOMA-IR、ApoB、三酰甘油(TG)均高于NC组($P < 0.05$),Lp(a)、ApoA-1、HDL-C低于NC组($P < 0.05$),校正BMI后仍差异有统计学意义($P' < 0.05$)。SUA、TCH、LDL-C在两组间差异无统计学意义。见表1。

表1 两组间临床资料和生化指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

项目	NC组 (<i>n</i> =40)	T2DM组 (<i>n</i> =95)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>P'</i> 值
年龄/岁	58.00±7.25	59.21±11.93	-0.721	0.472	0.480
BMI/kg·m ⁻²	21.06±2.11	24.23±3.43	-6.532	0.000	
HbA1c/%	5.49±0.24	9.18±2.24	-15.865	0.000	0.001
FPG/mmol·L ⁻¹	5.24±0.32	9.77±3.09	-14.112	0.000	0.000
INS/IU·L ⁻¹	5.08±1.73	6.47±1.79	-4.162	0.000	0.000
lg(HOMA-IR)	0.65±0.12	0.88±0.37	-4.683	0.000	0.001
lg[Lp(a)]	1.85±0.57	1.78±0.35	2.574	0.020	0.020
ApoB/g·L ⁻¹	0.84±0.16	0.95±0.28	-2.842	0.005	0.005
ApoA-1/g·L ⁻¹	1.36±0.25	1.06±0.24	6.574	0.000	0.002
SUA/μmol·L ⁻¹	331.48±98.48	313.69±84.43	1.603	0.200	0.310
TCH/mmol·L ⁻¹	4.41±0.86	4.77±1.18	-1.975	0.051	0.051
TG/mmol·L ⁻¹	1.26±0.67	2.15±1.61	-4.563	0.000	0.000
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.18±0.32	1.05±0.26	2.510	0.013	0.013
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.68±0.72	2.77±0.97	-0.573	0.568	0.570

注: P' 值为校正BMI后的统计值

2.2 Lp(a)与代谢指标的Pearson相关分析 在两组中Lp(a)与INS、HOMA-IR、TG均呈负相关($P < 0.05$),在T2DM组Lp(a)与HDL-C呈正相关($P < 0.05$)。见表2。

表2 Lp(a)与代谢指标的Pearson相关分析

因素	NC组(<i>n</i> =40)		T2DM组(<i>n</i> =95)	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.161	0.321	-0.234	0.822
BMI	0.113	0.488	-1.162	0.121
HbA1c	-0.032	0.845	0.063	0.544
FPG	-0.649	0.674	-0.115	0.916
INS	-0.509	0.001	-0.451	0.000
lg(HOMA-IR)	-0.489	0.001	-0.339	0.001
ApoB	-0.277	0.083	-0.122	0.239
ApoA-1	0.184	0.256	0.105	0.310
SUA	-0.069	0.674	0.019	0.852
TCH	0.147	0.365	0.081	0.434
TG	-0.082	0.038	-0.197	0.045
HDL-C	0.127	0.436	0.204	0.048
LDL-C	0.159	0.326	0.168	0.104

2.3 多因素线性回归分析 以HOMA-IR对数为因变量,其余指标为自变量进行多因素线性回归分析。在NC组,与HOMA-IR相关的因素有:INS、Lp(a);在T2DM组,与HOMA-IR相关的指标有: BMI、HbA1c、FPG、INS、SUA、TG、Lp(a)。Lp(a)在T2DM组和NC组均与HOMA-IR呈独立的负性相关。见表3。

表3 多因素线性回归分析

因素	总人群			NC组(<i>n</i> =40)			T2DM组(<i>n</i> =95)		
	β 值	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	-0.004	0.010	0.664	-0.020	0.009	0.129	-0.006	0.010	0.550
BMI	0.189	0.027	0.000	0.007	0.032	0.835	0.138	0.032	0.000
HbA1c	0.285	0.035	0.000	0.170	0.278	0.545	0.165	0.051	0.002
FPG	0.294	0.020	0.000	0.269	0.204	0.195	0.256	0.029	0.000
INS	0.450	0.042	0.000	0.236	0.008	0.000	0.407	0.053	0.000
ApoB	0.845	0.416	0.044	0.511	0.405	0.215	0.260	0.432	0.549
ApoA-1	-0.971	0.377	0.011	-0.384	0.278	0.175	-0.750	0.487	0.127
SUA	0.148	0.001	0.028	0.001	0.001	0.129	0.185	0.001	0.025
TCH	0.133	0.097	0.173	-0.048	0.078	0.546	0.053	0.103	0.609
TG	0.382	0.066	0.000	-0.087	0.100	0.390	0.285	0.069	0.000
HDL-C	-0.963	0.371	0.010	0.126	0.211	0.553	-0.783	0.460	0.092
LDL-C	0.162	0.119	0.176	0.072	0.093	0.442	0.226	0.123	0.068
lg[Lp(a)]	-0.002	0.001	0.000	-0.003	0.000	0.001	-0.001	0.003	0.001

3 讨论

不同于以往关于 Lp(a) 和 CVD 研究中认为 Lp(a) 是 CVD 的强烈危险因素^[6], CVD 人群中 Lp(a) 高于正常组, 本研究发现 T2DM 组 Lp(a) 水平低于 NC 组。对于 Lp(a) 在 CVD 和 T2DM 中的作用不一致性, 原因不明。可能是因为本身 CVD 和 T2DM 发生的危险因素就不一样, 像 LDL-C 是 CVD 和动脉粥样硬化发生的强烈危险因素, 但有研究表明它却不是 T2DM 发生的独立危险因素^[7]。

在本研究中, 在 T2DM 组和 NC 组, Pearson 相关分析都显示 Lp(a) 与 HOMA-IR 呈负相关, 这和既往研究一致^[8-9]。Zheng Ye 等人对 18 490 名年龄介于 40 ~ 79 岁之间的成人进行为期 10 年的前瞻性随访研究, 发现 593 例在随访结束时罹患糖尿病, 通过 COX 回归模型发现 Lp(a) 和 T2DM 的发生呈负相关, 在 Lp(a) 水平偏高的一组人群 T2DM 的发生率更低^[4]。Ding L 等对 10 122 名平均年龄为 58.5 岁的中国人群进行横断面研究发现, Lp(a) 和 T2DM 的发生、胰岛素抵抗都呈显著负相关性, 这种关系独立于各传统的代谢指标。

目前关于 Lp(a) 和 T2DM 及胰岛素抵抗的负相关性的原因仍不明确。可能是因为激素水平对于血清 Lp(a) 的影响导致^[10]。比如, 睾酮^[11]和胰岛素样生长因子-1^[12]可能会降低血清 Lp(a) 浓度, 而生长激素^[13]会升高血清 Lp(a) 浓度。这些激素的调节作用共同参与了糖脂代谢的过程。但遗憾的是, 我们没有同时检测这些内分泌激素, 因此我们不能在本研究中进一步分析这些内分泌激素的可能潜在作用。另外, 胆汁酸可以通过下调 Lp(a) 基因表达减少血清 Lp(a) 浓度^[14]。成纤维生长因子-19 (FGF-19) 在糖耐量受损的中国人中表达减少, 同时它和 FPG 呈负相关^[15]。因此, 一种可能解释是: T2DM 体内低水平的 FGF-19 和高水平的胆汁酸共同抑制 Lp(a) 的基因表达, 减少血清 Lp(a) 浓度。Dube JB 等在食蟹猴的肝脏细胞中发现高浓度的 INS 可通过抑制 Apo(A) mRNA 表达而减少 Apo(A) 表达^[16], 这也可能与 T2DM 病人 Lp(a) 和胰岛素抵抗负相关有关。

通过多因素线性回归分析我们发现, 在 NC 组和 T2DM 组 Lp(a) 对 HOMA-IR 均有影响, 但相比较传统的代谢指标如 BMI、HbA1c、TG、SUA 等作用, Lp(a) 对 HOMA-IR 的影响作用很小。与国外报道一致^[17], 本研究发现 TG 与 Lp(a) 呈负相关。在 T2DM 病人 TG 水平升高, 而后者在 Apo(A) 中含量

丰富, TG 水平升高时, 肝脏会加强对富含 TG 颗粒的 Apo(A) 的处理, 导致 Apo(A) 水平下降, 抑制 Lp(a) 的合成。在 T2DM 病人高水平的 TG 与胰岛素抵抗正相关, 而 TG 可以抑制 Lp(a) 的水平, 势必会削弱 Lp(a) 与胰岛素抵抗的相关性和其对胰岛素抵抗的影响作用。

本研究的局限性在于: (1) 样本量较少; (2) 未同步评估 CVD 风险, 不能说明 Lp(a) 在 T2DM 人群中的综合作用; (3) 未能很好地去掉 BMI 作为混杂因素, 后期拟进行更大样本的调查研究, 对 BMI 进行分层, 分析其与血清 Lp(a) 的关系; (4) 我们未进行 Lp(a) 与 HOMA-IR 的因果分析, 且为病例对照研究, 不能明确 Lp(a) 和胰岛素抵抗的因果关系, 因此仍需要大样本的前瞻性研究进一步探讨两者关系。

总之, 本研究表明: Lp(a) 在 T2DM 人群中水平低于正常人群, 与胰岛素抵抗呈负相关, 但其对胰岛素抵抗的影响作用较传统的代谢指标弱。今后, 在一定程度上可以根据 Lp(a) 水平判断胰岛素抵抗程度。鉴于 Lp(a) 在胰岛素抵抗和 CVD 方面的作用不一致性, 不建议用药物来过于抑制 Lp(a) 水平, 应将 Lp(a) 控制在合适的水平为宜。

参考文献

- [1] KRONENBERG F, UTERMANN G. Lipoprotein (a): resurrected by genetics [J]. *J Intern Med*, 2013, 273 (1): 6-30. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.
- [2] HELGADOTTIR A, GRETARSDOTTIR S, THORLEIFSSON G, et al. Apolipoprotein (a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 722-729.
- [3] 李小娟. 冠心病患者血清脂蛋白(a)和冠状动脉斑块特点的超声研究 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(3): 543-545. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.03.042.
- [4] YE Z, HAYCOCK PC, GURDASANI D, et al. The association between circulating lipoprotein (a) and type 2 diabetes: is it causal? [J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 332-342.
- [5] KAMSTRUP PR, NORDESTGAARD BG. Lipoprotein (a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3): 220-227.
- [6] TSIMIKAS S, HALL JL. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 716-721.
- [7] WILSON PWF, MEIGS J. Risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a pivotal role for metabolic factors [J]. *European Heart Journal Supplements*, 2008, 10(4): B11-B15.