

• 临床检验研究 •

肥胖合并 2 型糖尿病血清游离脂肪酸、超敏 C 反应蛋白的变化及临床意义

张德太, 宋 斌, 张 科, 汪 宇, 胡丽华

(华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科, 武汉 430022)

摘 要:目的 研究超体质量/肥胖合并 2 型糖尿病患者血清游离脂肪酸(FFA)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化并探讨 FFA、hs-CRP 与体质量、糖、脂代谢及胰岛素敏感性等的相关性。方法 180 例受检者根据体质量指数(BMI)及糖调节状况分成 4 组, 分别是糖调节与体质量均正常组(I 组, 男/女: 20/22)、正常体质量的 2 型糖尿病组(II 组, 男/女: 14/18)、超体质量/肥胖但糖调节正常组(III 组, 男/女: 28/24)、超体质量/肥胖的 2 型糖尿病组(IV 组, 男/女: 26/28), 分别检测各组空腹血糖、血脂、尿酸、FFA、hs-CRP 和胰岛素水平, 采用 HOMA-IR 评价各组胰岛素敏感性。结果 II、III、IV 组 FFA 水平均显著高于 I 组($P < 0.05$), 但 II、III、IV 组间 FFA 水平无显著性差异; hs-CRP 水平比较显示, II、III、IV 组均显著高于 I 组($P < 0.05$), IV 组水平均显著高于 II、III 组($P < 0.05$), 但 II、III 组间无显著性差异。多元逐步回归分析显示, HOMA-IR($r = 0.438, P < 0.01$)及 BMI($r = 0.249, P < 0.01$)是 hs-CRP 的独立相关因素, HOMA-IR($r = 0.354, P < 0.01$)、BMI($r = 0.312, P < 0.01$)、TG($r = 0.214, P < 0.05$)是 FFA 的独立相关因素。结论 血清 hs-CRP 及 FFA 水平监测对于评估超体质量/肥胖及胰岛素抵抗具有明确的诊断价值。

关键词:肥胖症; 糖尿病, 2 型; 脂肪酸类, 非酯氏; C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)20-2348-03

Change and clinical significance of serum free fatty acids and high-sensitivity C-reactive protein in patients with overweight or obesity and type 2 diabetes mellitus

Zhang Detai, Song Bin, Zhang Ke, Wang Yu, Hu Lihua

(Department of Laboratory Diagnosis, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, China)

Abstract: Objective To assay serum free fatty acids(FFA) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) levels in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes mellitus(T2DM), and to evaluate the correlation of FFA, hs-CRP with body mass index(BMI), glucose, lipid metabolism parameters and insulin sensitivity index. **Methods** 180 subjects were divided into 4 groups according to BMI and glucose regulation, normal glucose regulation and normal weight(group I, 20/22), T2DM with normal weight(group II, 14/18), overweight or obese subjects with normal glucose regulation(group III, 28/24) and T2DM with overweight or obesity(group IV, 26/28). Fasting plasma glucose(FPG), plasma lipid, uric acid, FFA, hs-CRP and fasting plasma insulin levels were determined respectively, meanwhile, HOMA-IR was used to evaluate insulin sensitivity. **Results** FFA levels in groups of II, III, IV were significantly higher than that of I group($P < 0.05$), but there were no significantly difference in FFA levels between groups of II, III, IV; hsCRP levels in groups of II, III, IV were significantly higher than that of I group($P < 0.05$), hs-CRP in IV group was significantly higher than those of groups of II, III($P < 0.05$), but there was no significantly difference in hs-CRP levels between groups of II, III. Both HOMA-IR($r = 0.438, P < 0.01$) and BMI($r = 0.249, P < 0.01$) were independent variables of hs-CRP, meanwhile HOMA-IR($r = 0.354, P < 0.01$), BMI($r = 0.312, P < 0.01$) and TG($r = 0.214, P < 0.05$) were independent variables of FFA by using multiple stepwise regression analysis. **Conclusion** Both FFA and hsCRP are significant values in evaluation of body mass and insulin resistance.

Key words: obesity; diabetes mellitus, type 2; fatty acids, nonesterified; C-reactive protein

肥胖与糖尿病由于发病广泛, 并且与高血压、冠心病、代谢综合征等联系十分紧密, 因而是广泛关注的公共健康问题^[1]。研究认为, 肥胖与 2 型糖尿病有共同的发病机制即胰岛素抵抗, 肥胖患者通过增强脂肪细胞的脂解作用使血液中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增多, 阻碍正常糖代谢并导致胰岛素抵抗^[2]。同时, 肥胖诱发的慢性炎症也在胰岛素抵抗中发挥作用^[3]。因此, 是否可以通过监测血中 FFA 及慢性炎症指标来反映体内脂肪组织的数量并提示体内胰岛素抵抗的状况是一重要问题。本文通过研究单纯超体质量/肥胖及 2 型糖尿病、超体质量/肥胖合并糖尿病患者的 FFA、炎症标志物高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、胰岛素抵抗等旨在探讨 FFA、慢性炎症指标在糖尿病及超体质量/肥胖患者监测中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 180 例在本院行健康体检的受检者, 其中男 88 例, 女 92 例, 年龄 20~88 岁, 分别按照 WHO 糖尿病诊断标准(1999)及 WHO 肥胖诊断标准(1998), 根据体质量指数(body mass index, BMI)及糖调节状况分成 4 组, 分别是糖调节与体质量均正常组(I 组, 男/女: 20/22)、正常体质量的 2 型糖尿病组(II 组, 男/女: 14/18)、超体质量/肥胖但糖调节正常组(III 组, 男/女: 28/24)、超体质量/肥胖的 2 型糖尿病组(IV 组, 男/女: 26/28)。除外能确诊的 2 型糖尿病患者外, 其余均进行口服糖耐量(oral glucose tolerance test, OGTT)试验, 所有 2 型糖尿病为新诊断并未接受任何治疗, 除外高血压、冠心病、肾病等, 但不排除继往高血压者。

1.2 方法

1.2.1 体质量指数(BMI) 由专人对受检者测量身高(m),体质量(kg),按公式: BMI = 身高/体质量² (kg/m²), 计算 BMI。

1.2.2 生化指标检测 所有受检者均空腹 12 h 以上,于清晨抽静脉血分离血清,并一式两份,一份于-20℃冻存备用,另一份立即用 HK 法测空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、酶法测血清总胆固醇(total cholesterol,TC)及三酰甘油(triglyceride,TG),直接一步法测高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C),透射比浊法测定 FFA,以上实验均在 OLYMPUS 全自动生化分析仪 AU5400 上完成。待标本收集到一定数量后,取-20℃冻存血清在室温下复溶并充分平衡后,用化学发光法在 Abbott I2000 上测定空腹血清胰岛素(fasting insulin,FINS),用免疫散射比浊法在 DADE BEHRING BNII 特定蛋白分析仪上测定 hs-CRP。

1.2.3 胰岛素抵抗的评价 采用胰岛素敏感性简易参数(稳态模式评估法)评价胰岛素抵抗的程度,即胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance index,HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5。

1.3 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间差异比较采用方差分析,FINS、HOMA-IR、hs-CRP 等非正态分布指标作自然对数转化使之正态化后进行分析。多因素回归分析用多元逐步回归进行分析,所有资料分析用 SPSS10.0 统计软件进行分析。

表 2 各实验组临床生化指标比较

指标	I 组(n=42)	II 组(n=32)	III 组(n=52)	IV 组(n=54)
UA(μmol/L)	372.20±46.20	440.90±75.70**	402.90±32.80***#	453.30±55.50***ΔΔ
TG(mmol/L)	1.74±0.36	2.20±0.56*	2.64±0.79***#	3.16±1.13***#ΔΔ
TC(mmol/L)	4.62±0.56	5.68±1.00**	5.76±0.54**	6.16±0.86***#ΔΔ
HDL-C(mmol/L)	1.33±0.26	1.49±0.25	1.57±0.27	1.70±0.35*#Δ
LDL-C(mmol/L)	2.75±0.46	3.53±0.75**	3.50±0.48**	3.70±0.54***Δ
FFA(μmol/L)	551.40±74.00	757.50±149.60**	781.20±116.40**	808.70±120.80**
hs-CRP	0.37±0.22	0.59±0.22**	0.60±0.18**	0.78±0.26***#ΔΔ
FINS	2.22±0.29	3.24±0.39**	2.89±0.33***#	3.36±0.37***ΔΔ
HOMA-IR	0.73±0.35	2.21±0.45**	1.48±0.37***#	2.40±0.41***#ΔΔ

*:P<0.05,**P<0.01,与 I 组比较;#:P<0.05,##:P<0.01,与 II 组比较;Δ:P<0.05,ΔΔ:P<0.01,与 III 组比较。

2.3 血清 FFA、hs-CRP 分别与各指标之间的相关性 单因素相关分析显示,FFA 及 hs-CRP 除了与性别和年龄不相关外,与 BMI、FPG、UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FINS、HOMA-IR 均显著相关(P<0.01)。多元逐步回归分析显示,HOMA-IR(r=0.438,P<0.01)及 BMI(r=0.249,P<0.01)是 hs-CRP 的独立相关因素,HOMA-IR(r=0.354,P<0.01)、BMI(r=0.312,P<0.01)、TG(r=0.214,P<0.05)是 FFA 的独立相关因素,FINS(r=0.413,P<0.01)、FPG(r=0.338,P<0.01)及 FFA(r=0.302,P<0.01)是 HOMA-IR 的独立相关因素。

3 讨 论

目前,肥胖和糖尿病发病率在全球呈上升趋势,大量研究表明脂肪(尤其是内脏脂肪)在胰岛素抵抗和代谢综合征发生、发展过程中起着非常重要作用,是引起 2 型糖尿病发病上升的重要因素之一^[4]。

肥胖者的脂肪细胞肥大且数量增多,肥胖者的脂肪组织具

2 结 果

2.1 一般临床资料比较 各组间年龄无显著性差异。BMI 比较 I 组和 II 组、III 组和 IV 组之间均无显著性差异,但 III 组和 IV 组 BMI 显著高于 I 组和 II 组(P<0.01)。空腹血糖水平比较 II 组显著高于 I 组和 III 组(P<0.01),I 组和 III 组之间无显著性差异,IV 组 FPG 显著高于 II 组和 III 组(P<0.01,P<0.05),见表 1。

表 1 各实验组一般情况比较

组别	n	年龄(Y)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)
I 组	42	47.6±18.7	22.2±1.9	5.11±0.62
II 组	32	52.0±18.7	22.7±1.7	8.11±0.96**
III 组	52	48.6±17.6	27.7±1.6***##	5.52±0.53##
IV 组	54	52.6±16.8	27.7±1.3***##	8.82±2.13***Δ

*:P<0.05,**:P<0.01,与 I 组比较;#:P<0.05,##:P<0.01,与 II 组比较;Δ:P<0.05,与 III 组比较。

2.2 临床生化指标分析 超体质量、肥胖以及糖尿病均能使尿酸、TG、TC、LDL-C、hs-CRP、FFA、HOMA-IR、空腹胰岛素(FINS)显著升高,但对 HDL-C 无明显影响;超体质量或肥胖合并糖尿病能使尿酸、TG、TC、LDL-C、HDL-C、hs-CRP、HOMA-IR、FINS 水平进一步显著升高,但对 FFA 水平影响不明显,见表 2。

有较高的脂肪分解速率和脂肪转换率,由此引起血浆游离脂肪酸(FFA)水平增高和细胞内脂质积聚,FFA 不仅干扰正常的糖代谢而且对胰岛 β 细胞还有直接的脂毒作用^[5]。2 型糖尿病患者摄入 FFA 后其血清 FFA 的出现、消失速率减慢及 FFA 的氧化减低,故也可能造成血 FFA 水平升高^[6]。本研究结果显示,无论是单纯性超体质量/肥胖患者还是糖尿病患者均有显著升高的 FFA 水平,但超体质量/肥胖合并糖尿病血 FFA 水平较单纯性超体质量/肥胖或糖尿病无显著性改变。

脂肪组织不仅是一个储存能量的脂库,而且还分泌许多脂肪细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)、瘦素、脂联素等^[7],脂肪细胞分泌的 TNF-α、IL-6 是刺激肝脏合成 CRP 的主要细胞因子^[8]。超体质量或肥胖者肥大的脂肪细胞能分泌过量的 TNF-α、IL-6,TNF-α 一方面促进肝脏 CRP 的合成增加,另一方面通过影响胰岛素受体及胰岛素受体底物 I 的磷酸化而阻碍胰岛素的信号转导,引起胰岛素抵抗^[9]。本结果显示,超体质量/肥胖患者有显著升高的 hs-CRP

和胰岛素抵抗。同时,本研究也发现 2 型糖尿病患者血 hs-CRP 和胰岛素抵抗也显著升高,可能的机制:(1)胰岛素抵抗,胰岛素对肝脏急性期蛋白的合成具有不同作用,可促进清蛋白的合成而抑制纤维蛋白原和 hs-CRP 的合成,胰岛素抵抗的存在将使胰岛素的生理作用降低,导致 CRP 合成增加;(2)胰岛素分泌不足,慢性高血糖可促进胰岛细胞分泌 IL-6,大量 IL-6 作用于肝脏可增加 hs-CRP 的生成^[10]。本研究还观察到单纯性超体质量/肥胖与体质量正常的 2 型糖尿病患者血中 hs-CRP 无显著差异,而胰岛素抵抗水平显著降低,表明胰岛素抵抗与 hs-CRP 并不存在平行关系。但超体质量/肥胖合并糖尿病后 hs-CRP 和 HOMA-IR 均进一步显著升高,提示超体质量/肥胖与糖尿病对体内低度炎症和胰岛素抵抗有叠加效应。

本研究结果还显示,无论是单纯性超体质量/肥胖或 2 型糖尿病均有明显的脂代谢异常和尿酸水平升高,与龙国文等^[11]的研究结果一致,这也解释了为什么肥胖和糖尿病均有显著升高的心血管疾病发病率。

相关分析显示,一方面胰岛素抵抗与脂肪组织的数量是 hs-CRP 和 FFA 的独立相关因素,另一方面 FFA 也是胰岛素抵抗的独立相关因子。因此,通过监测血清 FFA 及 hs-CRP 水平可以同时反映胰岛素抵抗和脂肪组织数量,但 FFA 反映机体胰岛素抵抗的优势较 hs-CRP 更明显。鉴于 FFA 在影响糖代谢、诱发低度炎症及胰岛素抵抗形成过程中的重要作用^[12],故认为无论是对健康人群脂肪组织的活跃程度评估还是对 2 型糖尿病的治疗监测,增加 FFA 水平检测具有明确的诊断意义。

参考文献

[1] 吕伟标,谢健敏,邱文克,等. 顺德地区职业人群肥胖、血压、血糖、血脂和血尿酸水平调查[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(7):644-646.

[2] Ybarra J,Blanco VF,Fernández S,et al. The effects of liposuction

removal of subcutaneous abdominal fat on lipid metabolism are independent of insulin sensitivity in normal-overweight individuals[J]. Obes Surg,2008,18(4):408-414.

[3] 詹莉莉,杨志秋,傅正伟. 肥胖与慢性炎症的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2011,33(3):297-305.

[4] Maury E,Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010,314(1):1-16.

[5] Skurk T,Alberti-Huber C,Herder C,et al Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(3):1023-1033.

[6] 易斌,李小洁. 2 型糖尿病患者血清游离脂肪酸浓度的检测[J]. 中南大学学报:医学版,2004,29(2):212-214.

[7] Hansen D,Dendale P,Beelen M,et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese,as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients[J]. Eur J Appl Physiol, 2010,109(3):397-404.

[8] Vázquez-Vela ME,Torres N,Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity[J]. Arch Med Res,2008,39(8):715-728.

[9] Antuna PB,Feve B,Fellahi S,et al. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity[J]. Diabetus Metab,2008, 34(1):2-11.

[10] 屈晓冰,高洁. 脂肪组织和脂肪细胞因子的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2008,28(4):353-357.

[11] 龙国文,黄雪梅,翦辉,等. 肥胖儿童血清尿酸、血脂水平与血压的关系[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(7):582-585.

[12] Campos G,Fernández V,Fernández E,et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela[J]. Invest Clin,2010,51(1): 115-126.

(收稿日期:2011-08-19)

(上接第 2347 页)

和 CEBPA,而无 *FLT3-ITD* 基因型的亚组与预后不良有关^[10]。

染色体核型异常的准确识别对于 AML 的诊断分型、预后的判断和制定合适的治疗方案均有重要意义。目前,常规细胞遗传学检查对成人 AML 的核型异常检出率约为 60%~70%,仍有 30%~40%的 AML 显示正常核型。在探讨白血病的发病机制和寻找白血病治疗的新方法上,基因诊断起到关键作用。随着检测技术灵敏度和特异性不断提高,有望早日实现对白血病融合基因的直接检测^[11]。必将发现更多对预后判断有意义的遗传学改变,进而改善患者的存活率和生存质量。

参考文献

[1] 薛永权,过宇,吴亚芳,等. 1 058 例急性非淋巴细胞白血病的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2001,18(4):247-251.

[2] 周慧芬,李建勇,潘金兰,等. 急性粒-单核细胞白血病的细胞遗传学异常研究[J]. 中国癌症杂志,2006,16(9):733-735.

[3] 张旺东,王秋菊. 染色体核型分析在白血病分型诊断和预后判断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(12):1359-1360.

[4] 缪扣荣,仇海荣,王蓉,等. 急性髓系白血病染色体核型异常分析研究[J]. 中国实验血液学杂志,2009,17(1):8-11.

[5] 许惠利,赵兰,王萍,等. 85 例成人白血病染色体核型分析[J]. 医

学信息:内、外科版,2009,22(12):1083-1085.

[6] Schoch C,Haferlach T,Haase D,et al. Patients with de-novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment:a study of 90 patients[J]. Br J Haematol,2001,112(1):118-126.

[7] Lindvall C,Furge K,Bjorkholm M,et al. Combined genetic and transcriptional profiling of acute myeloid leukemia with normal and complex karyotypes[J]. Haematological,2004,89(9):1072-1081.

[8] Sehoeh C,Kern W,Kohlmann A,et al. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant laryotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile[J]. Genes Chrom Cancer,2005,43(3):227-238.

[9] 包书萌. 急性白血病预后不良相关基因研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(9):819-820.

[10] Schlenk RF,Dohner K,Krauter J,et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med,2008,358(18):2008.

[11] 元小红. DNA 电化学传感器在白血病基因诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):862-864.

(收稿日期:2011-06-01)