DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0029　　**文章编号** 1671-8852(2025)04-0524-08

血浆致动脉粥样硬化指数与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性分析

聂　钦　秦亚兰　李　平　冯　霄　徐焱成
武汉大学中南医院内分泌科　湖北　武汉　430071

摘要　目的：探究血浆致动脉粥样硬化指数（AIP）与2型糖尿病（T2DM）患者胰岛素抵抗（IR）的相关性。方法：收集T2DM患者共1 089例。以HOMA-IR数值等于2为界限，分为非胰岛素抵抗组（N-IR）和胰岛素抵抗组（IR）；根据纳入研究对象的AIP四分位数水平分为4组：Q_1组、Q_2组、Q_3组、Q_4组。结果：（1）IR组中AIP高于N-IR组（$P<0.05$）。（2）AIP分组中，随着AIP水平升高，HOMA-IR、IR患病率也随之升高（$P<0.05$）。（3）Spearman相关性分析显示，AIP与HOMA-IR（$P<0.001$）呈正相关。（4）在IR的多因素Logistic回归中，AIP的水平升高与IR风险升高相关，AIP每增加0.1个单位，IR概率增加22.9%，乳酸是IR危险因素，磷脂是IR的保护因素。（5）ROC曲线分析显示曲线下面积为0.702（95%*CI*：0.664～0.739），最佳诊断阈值：0.080 5。结论：AIP是IR的危险因素，通过AIP可以预测T2DM患者患IR的风险，乳酸是IR危险因素，磷脂是IR的保护因素。

关键词　2型糖尿病；血浆致动脉粥样硬化指数；胰岛素抵抗；乳酸；磷脂
中图分类号　R587.1
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Correlation analysis between atherogenic index of plasma and insulin resistance in patients with type 2 diabetes

NIE Qin, QIN Yalan, LI Ping, FENG Xiao, XU Yancheng
Dept. of Endocrinology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the correlation between the atherogenic index of plasma (AIP) and insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 1 089 T2DM patients were collected. Using the HOMA-IR value of 2 as the threshold, the patients were divided into the non-insulin resistance group (N-IR) and insulin resistance group (IR). According to the AIP levels, the patients were divided into four groups (Q_1, Q_2, Q_3, and Q_4) based on the quartile levels of AIP in the study subjects. **Results:** (1) In the IR group, AIP was higher than in the N-IR group ($P<0.05$). (2) Within the AIP groups, as AIP levels increased, HOMA-IR and the prevalence of IR also showed an increasing trend ($P<0.05$). (3) In the Spearman correlation analysis, AIP showed a positive correlation with HOMA-IR ($P<0.001$). (4) In the multifactor logistic regression of IR, an increase in AIP levels was associated with an increased risk of IR. For every 0.1 unit increase in AIP, the odds of IR increased by 22.9%. Lactic acid was identified as a risk factor for IR, while phospholipids were protective. (5) The ROC curve analysis yielded an area under the curve of 0.702 (95%*CI*:

作者简介：聂钦，男，1998—，医学硕士生，主要从事糖尿病及其并发症疾病的临床与基础研究，E-mail：qinnie0913@163.com
通信作者：徐焱成，男，1950—，主任医师，博士生导师，主要从事内分泌与代谢疾病的临床与基础研究，E-mail：xjl100901@whu.edu.cn

0.664-0.739), with the optimal diagnostic threshold being 0.0805. **Conclusion:** AIP is a risk factor for IR. Through AIP, the risk of insulin resistance can be predicted in patients with T2DM. Lactic acid is a risk factor for IR, while phospholipids serve as a protective factor for IR.

Key Words　Type 2 Diabetes; Atherogenic Index of Plasma; Insulin Resistance; Lactic Acid; Phospholipids

脂质代谢与糖尿病的发生发展有着密切关联[1]。在 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者中，血脂异常的患病率高达 75%[2]。血脂异常会造成胰岛 β 细胞功能缺陷，进而对糖代谢造成影响，引起或加重胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）的情况。血浆致动脉粥样硬化指数（atherogenic index of plasma，AIP）于 2001 年首次被提出[3]，主要用以反映机体致动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化指数之间的平衡，有研究[4]证明 AIP 水平在预测重大心血管事件风险中要明显优于传统脂质参数及其他脂质衍生参数。糖尿病是心血管疾病的危险因素之一[5]，且 AIP 与 T2DM 发生发展之间存在密切相关性[6]，而 IR 是糖尿病发病的主要机制，因此 AIP 与 IR 之间可能存在一定的相关性。近年来，国内外有研究[7-9]表明，AIP 与 IR 的相关代谢疾病（如肥胖症）风险存在关系。但目前仍缺乏足够的证据来探讨 AIP 与 IR 的关联。因此，本研究主要探究 AIP 和 IR 的相关性，并探究 AIP 作为 IR 的预测工具的效能大小。

1　对象与方法

1.1　研究对象　纳入 2012 年 1 月至 2022 年 5 月在武汉大学中南医院内分泌科住院的 T2DM 患者共 1 089 例。纳入标准：(1) 1999 年世界卫生组织 T2DM 诊断及分型标准，空腹血糖（FPG）≥7.0 mmol•L^{-1}或口服葡萄糖耐量试验（OGTT）餐后 2 h 血糖（2 h PG）≥11.1 mmol•L^{-1}，随机血糖≥11.1 mmol•L^{-1}且伴随糖尿病“三多一少”症状。空腹血糖检测需患者 8 h 内无任何热量摄入。随机状态是指 24 h 内任一时间，与有无进食及进食时间无关；(2)患者的临床资料完整；(3)年龄在 18 周岁以上成年患者。排除标准：(1)儿童及哺乳期人群；(2)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病；(3)有甲状腺疾病或其他内分泌疾病病史；(4)既往有严重肝肾功能不全病史；(5)近期处于应激状态（感染、创伤、手术等）的患者；(6)服用显著改善胰岛素抵抗药物（噻唑烷二酮类、双胍类、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类）和影响脂质代谢药物（他汀类、麦布类）的人群。

1.2　研究方法

1.2.1　临床资料收集　从武汉大学中南医院内分泌科 HIS 系统中收集患者一般情况，采集对应患者的实验室指标：包括年龄、性别、病程、有无高血压、有无 2 型糖尿病视网膜病变（DR）、有无 2 型糖尿病性肾病（DKD）、有无 2 型糖尿病性周围神经病变（DPN）、有无 2 型糖尿病性周围血管病变（DPVD）、糖化白蛋白、口服葡萄糖耐量试验（OGTT）（0 h、2 h）、空腹胰岛素（FINS）、胰岛素释放试验（IRT）（0 h、2 h）、C 肽释放实验（CRT）（0 h、2 h）、糖化血红蛋白、血乳酸、血酮体、尿素氮、肌酐、补体 C1、总胆固醇、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白（HDL-C）、低密度脂蛋白、脂蛋白（a）、游离脂肪酸、磷脂。

1.2.2　相关计算公式　AIP=$\log_{10}$(TG/HDL-C)；胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）=FPG（mmol•L^{-1}）×FINS（μIU•L^{-1}）/22.5；胰岛素分泌指数（HOMA-β）=20×FINS（μIU•L^{-1}）/[FPG（mmol•L^{-1}）−3.5]；胰岛 β 细胞早时相（1 相）分泌（△I30/△G30）=（IRT 0.5 h−IRT 0 h）/（OGTT 0.5 h−OGTT 0 h），△I30/△G30 为糖负荷 0.5 h 后胰岛素增值/糖负荷 0.5 h 后血糖增值；胰岛 β 细胞晚时相（2 相）分泌（*AUC*-IRT）=（I 0 h+2×I 0.5 h+3×I 1 h+4×I 2 h+2×I 3 h）/4，*AUC*-IRT 为糖负荷后胰岛素曲线下面积，I 为血胰岛素值。

1.2.3　统计学分析　运用 SPSS 26.0 和 Graphpad 8.0 软件进行数据统计分析及图表制作。符合正态分布的计量资料以“均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）”表示，不符合正态分布的计量资料采用“中位数（四分位数间距）[$M(P_{25},P_{75})$]”表示，两组间比较分别采用两独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验，多组间比较分别采用单因素方差分析和 Kruskal-Wallis H 检验（Bonferroni 法校正）；计数资料以百分比（%）来表示，两组间比较采用卡方检验，单向有序资料采用 Kruskal-Wallis H 检验（Bonferroni 法校正）。变量间的相关性分析采用 Spearman 相关分析。胰岛素抵抗的危险因素分析采用单因素及多因素 Logistic

回归分析建立模型(IR分组由HOMA-IR计算而来,OGTT(0 h、2 h)、IRT(0 h、2 h)、HOMA-IR、HOMA-β、ΔI30/ΔG30、*AUC*-IRT与此有直接影响,因此不纳入模型),随后根据筛选得到的危险因素,分别对Model 1(不作调整)、Model 2(对性别、病程、有无高血压病史进行调整)、Model 3(对CRT 0 h、补体C1、磷脂进行额外调整)。最后采用受试者工作特征(ROC)曲线分析AIP诊断IR的最佳阈值。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰岛素抵抗与非胰岛素抵抗患者一般资料及实验室指标的比较

2.1.1 一般资料比较 以HOMA-IR数值等于2为界限,分为非胰岛素抵抗组(N-IR)和胰岛素抵抗组(IR)。IR组838例,占总人数77.00%,N-IR组251例,占总人数23.00%。表1中IR组女性构成比、病程、高血压患病率、糖尿病视网膜病变(DR)患病率、糖尿病性肾病(DKD)患病率均高于N-IR组,糖尿病酮症患病率低于N-IR组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.1.2 实验室指标对比 IR组中AIP水平高于N-IR组($P<0.001$),糖化白蛋白、OGTT(0 h、2 h)、IRT(0 h、2 h)、CRT(0 h、2 h)、糖化血红蛋白、HOMA-β、ΔI30/ΔG30、*AUC*-IRT、乳酸、补体C1、总胆固醇、甘油三酯、磷脂水平也均高于N-IR组($P<0.05$);而血酮体、高密度脂蛋白水平低于N-IR组。在尿素氮、血肌酐、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)、游离脂肪酸中两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 AIP四分位数分组的T2DM临床特点分析

2.2.1 AIP分组的相关血糖指标一般对比 根据AIP四分位数水平分为4组:Q_1组(AIP≤0.00,279例,25.6%)、Q_2组(0.00<AIP≤0.21,278例,25.5%)、Q_3组(0.21<AIP≤0.42,264例,24.3%)、Q_4组(0.42<AIP,268例,24.6%)。在表3中,随着AIP的升高,HOMA-IR呈上升趋势,且多组间差异有统计学意义($P<0.001$)。不同四分位数AIP水平分组的患者在OGTT(0 h、2 h)、IRT(0 h、2 h)、CRT(0 h、2 h)、糖化血红蛋白、HOMA-IR、ΔI30/ΔG30、*AUC*-IRT均表现出多组间差异($P<0.05$)。不同分组在HOMA-β差异无统计学意义。随着AIP水平升高,OGTT(0 h、2 h)、IRT 0 h、CRT 0 h、糖化血红蛋白、*AUC*-IRT呈上升的趋势(表3)。

表1 IR组与N-IR组的一般资料比较 [例(%);$M(P_{25},P_{75})$]

项目	N-IR组	IR组
合计	251(23.00)	838(77.00)
年龄/岁	59.00(51.50,66.00)	58.00(50.00,66.00)
性别(男:女)	179:72	531:307*
病程/年	7(2,12)	8(4,14)*
高血压史	88(35.10)	407(48.60)*
DR	17(6.80)	109(13.00)*
DKD	41(16.30)	188(22.40)*
DPN	114(45.40)	406(48.40)
DPVD	161(64.10)	503(60.00)
酮症	63(25.10)	142(16.98)*

DR:糖尿病视网膜病变;DKD:糖尿病性肾病;DPN:糖尿病性周围神经病变;DPVD:糖尿病性周围血管病变;*$P<0.05$

2.2.2 AIP各组间性别差异及并发症患病率高低比较 随着AIP四分位的升高,IR患病率、性别中男性比例也随之升高($P<0.05$);DK及DKD患病率组间存在差异($P<0.05$)。高血压、DR、DPN、DPVD各组间患病率差异则无统计学意义($P>0.05$)(图1)。

2.3 AIP与实验室指标的相关性 AIP与HOMA-

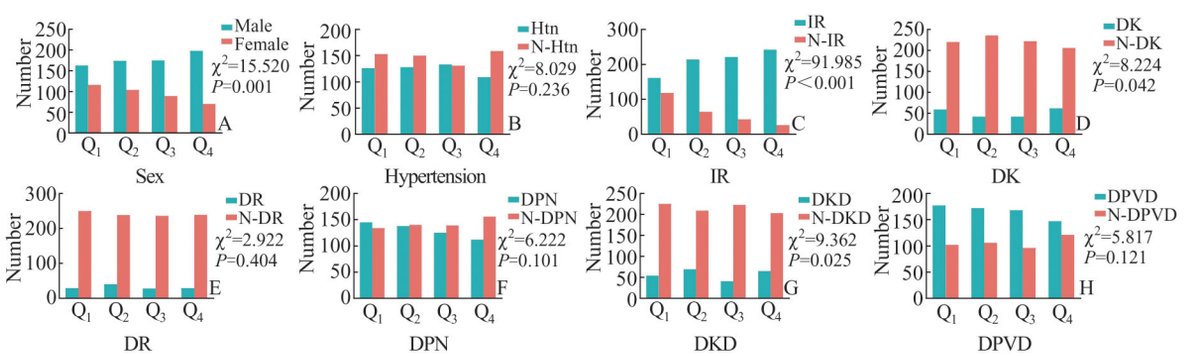


图1 不同性别及有无并发症在AIP各组间的人数分布情况

A~H. 在不同的AIP组别中,分别比较不便同性别(Sex)及有无高血压病史(Hypertension,Htn)、胰岛素抵抗(IR)、糖尿病酮症(DK)、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病性周围神经病变(DPN)、糖尿病性肾病(DKD)、糖尿病性周围血管病变(DPVD)的人数分布情况

表 2　IR 组与 N-IR 组实验室指标对比 [$M(P_{25},P_{75})$]

变量	N-IR 组	IR 组	Z/χ^2	P
AIP	0.01(−0.15,0.25)	0.26(0.07,0.46)	−9.554	<0.001**
糖化白蛋白/%	18.45(15.03,23.90)	20.49(15.88,25.24)	−2.625	0.009*
OGTT 0 h/mmol•L^{-1}	7.14(5.77,9.00)	9.37(7.40,11.89)	−9.628	<0.001**
OGTT 2 h/mmol•L^{-1}	16.76(13.02,20.69)	19.49(15.95,22.88)	−6.503	<0.001**
IRT 0 h/μIU•L^{-1}	3.97(2.72,5.15)	11.69(8.21,17.10)	−22.321	<0.001**
IRT 2 h/μIU•L^{-1}	22.60(13.53,37.50)	39.34(22.90,70.20)	−9.389	<0.001**
CRT 0 h/ng•mL^{-1}	1.43(1.09,1.87)	2.38(1.74,3.14)	−12.788	<0.001**
CRT 2 h/ng•mL^{-1}	5.30(3.48,7.87)	5.76(3.93,8.71)	−2.465	0.014*
糖化血红蛋白/%	7.30(6.40,9.45)	8.40(7.20,10.00)	−5.475	<0.001**
HOMA-β	22.42(11.77,35.69)	42.63(24.37,82.08)	−10.210	<0.001**
ΔI30/ΔG30	1.27(0.56,2.38)	1.78(0.74,3.98)	−4.303	<0.001**
AUC-IRT	42.37(33.93,51.18)	50.25(40.50,59.55)	−7.205	<0.001**
乳酸/mmol•L^{-1}	2.84(2.39,3.52)	3.18(2.57,3.88)	−4.208	<0.001**
血酮体/mmol•L^{-1}	0.15(0.10,0.27)	0.13(0.09,0.20)	−3.617	<0.001**
尿素氮/mmol•L^{-1}	5.90(4.72,6.81)	5.80(4.85,7.11)	−1.047	0.295
血肌酐/μmol•L^{-1}	64.80(53.65,74.50)	63.30(52.60,76.90)	−0.043	0.966
补体 C1/mg•L^{-1}	167.40(144.95,194.30)	186.95(160.10,220.70)	−6.726	<0.001**
总胆固醇/mmol•L^{-1}	4.39(3.80,5.27)	4.63(3.86,5.52)	−2.185	0.029*
甘油三酯/mmol•L^{-1}	1.23(0.87,1.81)	1.83(1.26,2.78)	−9.042	<0.001**
高密度脂蛋白/mmol•L^{-1}	1.13(0.97,1.35)	1.00(0.86,1.19)	−6.649	<0.001**
低密度脂蛋白/mmol•L^{-1}	2.71(2.02,3.33)	2.77(2.11,3.50)	−1.623	0.105
脂蛋白(a)/mg•L^{-1}	89.70(43.80,208.35)	81.00(39.80,196.60)	−0.770	0.442
游离脂肪酸/μmol•L^{-1}	476.80(322.90,621.20)	487.46(344.90,628.10)	−1.178	0.239
磷脂/mmol•L^{-1}	2.32(2.05,2.67)	2.42(2.12,2.75)	−2.747	0.006*

OGTT：口服葡萄糖耐量试验；IRT：胰岛素释放试验；CRT：C 肽释放试验；HOMA-β：胰岛素分泌指数；ΔI30/ΔG30：胰岛 β 细胞早时相(1 相)分泌；*AUC*-IRT：胰岛 β 细胞晚时相(2 相)分泌；*P<0.05，**P<0.001

表 3　AIP 分组的相关血糖指标一般对比 [$M(P_{25},P_{75})$]

指标	AIP 分组(AIP 值范围)				P
	Q_1 组(−0.68,0.00)	Q_2 组(0.00,0.21)	Q_3 组(0.21,0.42)	Q_4 组(0.42,1.53)	
OGTT 0 h/mmol•L^{-1}	7.67(6.18,10.19)	8.41(6.70,11.09)[a]	9.12(7.22,11.54)[ab]	10.39(7.97,12.85)[abc]	<0.001**
OGTT 2 h/mmol•L^{-1}	17.38(14.08,21.46)	18.15(14.88,22.50)	19.23(15.93,22.39)[a]	20.14(16.49,23.02)[a]	<0.001**
IRT 0 h/μIU•L^{-1}	6.75(3.98,11.50)	9.42(5.92,15.68)[a]	10.05(6.31,14.29)[a]	11.93(8.00,16.94)[abc]	<0.001**
IRT 2 h/μIU•L^{-1}	31.26(17.89,52.85)	39.35(21.10,74.30)[a]	34.00(19.76,60.79)	35.11(21.64,58.71)	0.017*
CRT 0 h/ng•mL^{-1}	1.55(1.12,2.14)	2.13(1.53,2.86)[a]	2.27(1.65,3.01)[a]	2.66(1.96,3.50)[abc]	<0.001**
CRT 2 h/ng•mL^{-1}	5.14(3.41,7.87)	6.00(3.94,9.15)[a]	5.63(3.96,8.60)[a]	5.76(3.96,8.67)[a]	0.005*
糖化血红蛋白/%	7.70(6.60,9.15)	7.90(6.90,9.60)	8.45(7.25,10.20)[ab]	8.80(7.40,10.30)[ab]	<0.001**
HOMA-β	33.38(16.98,69.91)	38.92(23.09,83.20)	37.19(19.42,68.62)	36.00(22.49,67.45)	0.134
HOMA-IR	2.47(1.27,4.16)	3.48(2.06,6.73)[a]	4.21(2.34,6.66)[a]	4.88(3.42,8.50)[abc]	<0.001**
ΔI30/ΔG30	1.50(0.63,2.94)	2.04(0.85,3.74)[a]	1.51(0.64,3.80)	1.60(0.65,4.26)	0.019*
AUC-IRT	44.45(36.16,54.68)	46.52(38.42,57.95)	49.88(40.02,57.38)[a]	51.59(42.42,60.18)[ab]	<0.001**

[a]与 Q_1 组比较，P<0.05；[b]与 Q_2 组比较，P<0.05；[c]与 Q_3 组比较，P<0.05。OGTT：口服葡萄糖耐量试验；IRT：胰岛素释放试验；CRT：C 肽释放试验；HOMA-β：胰岛素分泌指数；HOMA-IR：胰岛素抵抗指数；ΔI30/ΔG30：胰岛 β 细胞早时相(1 相)分泌；*P<0.05，**P<0.001

IR、OGTT 0 h、OGTT 2 h、IRT 0 h、CRT 0 h、CRT 2 h、糖化血红蛋白、乳酸、补体 C1、总胆固醇、游离脂肪酸、磷脂与其呈正相关，与尿素氮、脂蛋白(a)呈负相关。与糖化白蛋白、IRT 2 h、HOMA-β、血酮体、血肌酐、低密度脂蛋白无相关性(表 4)。

2.4　IR 的危险因素分析

2.4.1　IR 单因素及多因素回归分析　以是否合并胰岛素抵抗为因变量，行单因素分析，显示性

表4 AIP与实验室指标相关性分析

项目	r	P	项目	r	P
OGTT 0 h	0.253 5	$<0.001^{**}$	乳酸	0.201 4	$<0.001^{**}$
OGTT 2 h	0.127 1	$<0.001^{**}$	补体C1	0.195 3	$<0.001^{**}$
IRT 0 h	0.265 5	$<0.001^{**}$	总胆固醇	0.223 6	$<0.001^{**}$
CRT 0 h	0.382 5	$<0.001^{**}$	游离脂肪酸	0.099 6	$<0.05^{*}$
CRT 2 h	0.076 8	$<0.05^{*}$	磷脂	0.383 9	$<0.001^{**}$
糖化血红蛋白	0.196 7	$<0.001^{**}$	尿素氮	−0.087 0	$<0.05^{*}$
HOMA-IR	0.388 0	$<0.001^{**}$	脂蛋白(a)	−0.134 9	$<0.001^{**}$

OGTT:口服葡萄糖耐量试验;IRT:胰岛素释放试验;CRT:C肽释放试验;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.001$

别、病程、高血压病史、DR、DKD、糖化白蛋白、CRT(0 h、2 h)、糖化血红蛋白、乳酸、血酮体、补体C1、低密度脂蛋白、磷脂、AIP×10为胰岛素抵抗的影响因素(因自变量AIP由对数转换得出,变异范围小,*OR*值小,因此数据处理时采用将AIP扩大10倍分析,即AIP×10);将以上指标纳入多因素分析,结果显示:女性、病程、高血压病史、CRT 0 h、补体C1、AIP×10是独立危险因素,磷脂是独立保护因素(表5、6)。

表5 IR的单因素及多因素回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%*CI*)	P	*OR*(95%*CI*)	P
性别(女)	1.437(1.057～1.955)	0.021^{*}	1.807(1.245～2.625)	0.002^{*}
病程	1.026(1.004～1.048)	0.019^{*}	1.036(1.011～1.061)	0.004^{*}
高血压史	1.758(1.312～2.355)	$<0.001^{**}$	1.485(1.057～2.086)	0.023^{*}
DR	2.058(1.209～3.503)	0.008^{*}		
DKD	1.481(1.021～2.149)	0.038^{*}		
糖化白蛋白	1.020(0.999～1.040)	0.057		
CRT 0 h	2.806(2.408～3.269)	$<0.001^{**}$	1.545(1.274～1.872)	$<0.001^{**}$
CRT 2 h	1.024(1.018～1.031)	$<0.001^{**}$		
糖化血红蛋白	1.171(1.085～1.264)	$<0.001^{**}$		
乳酸	1.309(1.127～1.519)	$<0.001^{**}$		
血酮体	0.743(0.578～0.957)	0.021^{*}		
补体C1	1.011(1.008～1.015)	$<0.001^{**}$	1.007(1.003～1.011)	0.001^{*}
总胆固醇	0.996(0.987～1.006)	0.457		
低密度脂蛋白	1.154(0.993～1.342)	0.061		
磷脂	1.348(1.024～1.776)	0.033^{*}	0.591(0.420～0.831)	0.003^{*}
AIP×10	1.251(1.189～1.317)	$<0.001^{**}$	1.225(1.150～1.306)	$<0.001^{**}$

DR:糖尿病视网膜病变;DKD:糖尿病性肾病;CRT:C肽释放试验;$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.001$

表6 AIP的危险因素分析

项目	β	P	Exp(β)	95%*CI* for Exp(*B*)	
				下限	上限
性别(女)	0.493	0.007^{*}	1.638	1.148	2.337
病程	0.034	0.004^{*}	1.035	1.011	1.059
高血压史	0.386	0.021^{*}	1.472	1.061	2.042
CRT 0 h	0.376	$<0.001^{**}$	1.456	1.233	1.718
补体C1	0.009	$<0.001^{**}$	1.009	1.005	1.013
磷脂	−0.324	0.041^{*}	0.723	0.53	0.987
AIP×10	0.206	$<0.001^{**}$	1.229	1.157	1.306
常量	−1.422	0.010^{*}	0.241	−	−

CRT:C肽释放试验;$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.001$

2.4.2 以AIP组分组建立模型 进一步以AIP组别为自变量,以有无胰岛素抵抗为因变量,建立模型,根据表6所筛选得到的危险因素,分别对Model 1(不作调整)、Model 2(对性别、病程、高血压病史进行调整)、Model 3(对CRT 0 h、磷脂进行额外调整)。结果显示,在所有的多变量逻辑回归模型中,AIP的水平升高与IR风险升高相关,且在调整了变量(Model 3)后,AIP每增加0.1个单位,IR概率增加22.9%。此外,当AIP被视为分类变量(四分位数),这种趋势仍具有统计学意义($P<0.001$),在所有多变量逻辑回归模型中,AIP较高的四分位数与最低的四分位数相比,IR的风险逐渐增加(表7)。

2.5 ROC曲线分析 最后采用ROC曲线,分析AIP作为危险因素,用于诊断患者有无胰岛素抵抗的阈值。图2示:AIP预测曲线下面积为0.702(95%*CI*:0.664～0.739),灵敏度:0.594,特异性0.746,约登指数:0.34,最佳诊断阈值:0.080 5(图2)。

表 7　IR 的危险因素分析

AIP	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR(95%*CI*)	*P*	*OR* (95%*CI*)	*P*	*OR* (95%*CI*)	*P*
AIP×10	1.251(1.189～1.317)	＜0.001	1.287(1.219～1.358)	＜0.001	1.229(1.157～1.306)	＜0.001
AIP(分组)						
Q_1(−0.68,0.00)	参考		参考		参考	
Q_2(0.00,0.21)	2.451(1.669～3.536)	＜0.001	2.668(1.830～3.890)	＜0.001	2.026(1.362～3.014)	＜0.001
Q_3(0.21,0.42)	3.767(2.515～5.641)	＜0.001	4.255(2.802～6.461)	＜0.001	2.833(1.821～4.408)	＜0.001
Q_4(0.42,1.53)	6.822(4.268～10.905)	＜0.001	8.754(5.378～14.250)	＜0.001	5.846(3.301～10.355)	＜0.001
*P*值	＜0.001		＜0.001		＜0.001	

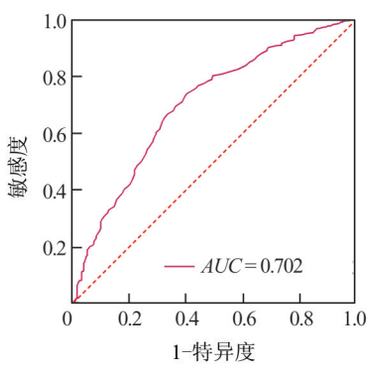


图 2　AIP 对 IR 诊断价值的 ROC 曲线

3　讨论

本研究通过分析 1 089 例 2 型糖尿病患者临床资料发现，AIP 调整混杂因素后仍与 IR 之间存在正相关，且 AIP 的水平升高与患 IR 风险升高相关，AIP 每增加 0.1 个单位，患 IR 概率增加 22.9%。最后，ROC 曲线分析预测曲线下面积为 0.702(95%*CI*：0.664～0.739)，得到的最佳诊断阈值为 0.080 50，且分析 IR 的危险因素发现，乳酸是 IR 危险因素，磷脂是 IR 的保护因素。

IR 组与 N-IR 组在性别、年龄、各类并发症患病率及各类血糖指标均有差异性。性别方面，表 1 显示 IR 组女性构成比更高，表 5、6 显示女性是 IR 的危险因素，有研究表明绝经前妇女肝脏胰岛素敏感性更高，因此空腹血糖及糖化血红蛋白水平优于男性[10-11]，然而，随着绝经期的到来，女性的生物学优势得到缓解，有利于女性的性别差异消失[12]。而根据表 1 中两组间年龄分布，也可发现其中位数水平均已超过绝经期年龄(＞45 岁)，因此本研究中女性是 IR 的危险因素。IR 组的高血压患病率更高，同时表 6 显示高血压也是 IR 的危险因素。有研究[13]显示胰岛素抵抗与高血压的发病机制有关，此外，MAZZONE 等[14]在一项小鼠实验中也发现血压升高和高胰岛素血症有关，胰岛素抵抗引起的低度炎症是导致内皮功能障碍、高血压诱导的靶器官损伤和代谢异常的主要机制[15]。在并发症方面，表 1 显示 IR 组的 DR、DKD 患病率更高，既往的研究[16-17]也表明二者与 HOMA-IR 呈正相关，这与本研究结果一致。CHO 等[18]在一项为期 6 年的随访研究和 ADEVA-ANDANY 等[19]的研究中证实 HOMA-IR 与 DPN 及 DPVD 也有一定相关性，而本研究没有发现后两者与 HOMA-IR 的相关性。酮症方面，IR 组的酮症患病率、酮体水平更低，有研究[20]指出酮体与 IR 呈负相关，IR 常伴随着高胰岛素血症[21]，胰岛素通过抑制激素敏感性脂肪酶的活性，减少脂肪组织中甘油三酯的分解，从而抑制脂肪酸进入血液，同时也增加大多数组织对葡萄糖的利用[22]，从而减少对脂肪的利用，抑制酮体的生成。

在血糖指标方面，IR 组的血糖、体内胰岛素水平及 C 肽水平高于 N-IR 组(表 2)。因为 IR 的存在，使其肝脏、骨骼肌、脂肪组织等对胰岛素的敏感性下降，体内胰岛素分泌增多，影响胰岛素双时相分泌，同时细胞无法摄取葡萄糖，血糖随之升高，C 肽高也反映胰岛素抵抗存在的可能，既往研究[23-24]也与我们的结论一致。WANG 等[25]与 BOURSIER 等[26]研究发现糖化白蛋白、糖化血红蛋白与 IR 呈正相关。一项 1 191 名中国青少年参加的研究[27]表明补体和肥胖存在密切关系，补体 C1 可能是预测青少年肥胖或代谢综合征(MetS)的生物标志物，这与本研究结论一致。

IR 组乳酸水平较高，单因素分析示乳酸为 IR 的危险因素。一项喂食高脂饮食的小鼠研究[28]指出，乳酸是介导肥胖引起的炎症和全身胰岛素抵抗的关键触发因素，表明脂肪细胞内的乳酸具有将肥胖与胰岛素抵抗联系起来的关键生物学功能。

AIP 是由 TG 与 HDL-C 比值的对数转换而得出，即 log(TG/HDL-C)，能够综合反映各种血浆脂蛋白代谢的相互作用[29]。本研究显示 AIP 与血糖、胰岛素

水平及C肽水平呈正相关,分析原因是血脂异常造成胰岛β细胞功能缺陷,对糖代谢造成影响,进而引起或加重胰岛素抵抗的情况。研究也显示随着AIP的升高,IR患病率也随之升高($P<0.05$),相关性分析示HOMA-IR($r=0.338$,$P<0.001$)。

最后,本研究通过IR的多因素Logistic回归显示:AIP是IR的独立危险因素,相关性分析也提示AIP与HOMA-IR成正相关。一项基于NHANES数据库的横断面研究[30]显示,在完全调整的模型中,检测到AIP和IR之间的非线性和反向L型关联,通过阈值效应分析拐点为0.45,发现在拐点前AIP与IR呈显著正相关,这与本研究的结论一致,而在拐点之后,AIP和IR之间的关联并不显著。IR回归模型中显示女性、病程、高血压、CRT 0 h、补体C1是独立危险因素。磷脂是IR的独立保护因素,在单因素分析中,磷脂被认为是危险因素,$OR=1.348$(95%CI:1.024~1.776,$P=0.033$),而多因素分析中磷脂被认为是保护因素,$OR=0.591$(95%CI:0.420~0.831,$P=0.003$),分析其原因可能是存在混杂因素而磷脂的保护作用被掩盖。一项动物研究证实通过骨骼肌特异性敲低CEPT(磷脂酰胆碱生产主要途径中的限速酶),磷脂酰胆碱合成增多,使得高脂肪饮食治疗的小鼠的胰岛素敏感性得到改善[31]。一项运动改善胰岛素抵抗的研究[32]中指出,2型糖尿病患者每天进行中等强度运动会增加心磷脂含量,并伴有胰岛素敏感性的改善。鸡蛋中含有卵磷脂较高,一项随机单盲临床研究[33]显示,摄入全蛋组和等量无蛋黄鸡蛋组相比,全蛋组可改善代谢综合征患者的致动脉粥样硬化脂蛋白谱和胰岛素抵抗。因此,磷脂可能是IR的保护因素。

综上所述,AIP是IR的危险因素,通过AIP诊断T2DM患者是否合并胰岛素抵抗可能具有一定临床价值,可以通过早期检测AIP水平及时给予降脂治疗,从而预防或改善胰岛素抵抗。此外,还发现了乳酸是IR危险因素,磷脂是IR的保护因素,降低体内乳酸水平或补充磷脂是否可以改善胰岛素抵抗值得进一步前瞻性研究探讨。本研究也存在一定局限性,这是一项回顾性研究,样本量较小,局限于T2DM患者中,无法确定因果关系,因此,需要进一步的前瞻性研究来确定AIP与IR风险之间的确切关系。

参考文献

[1] WANG L Q, YAN N, ZHANG M, et al. The association between blood glucose levels and lipids or lipid ratios in type 2 diabetes patients: A cross-sectional study [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 969080.

[2] ATHYROS VG, DOUMAS M, IMPRIALOS K P, et al. Diabetes and lipid metabolism[J]. Hormones, 2018, 17(1): 61-67.

[3] DOBIÁSOVÁ M. AIP: Atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: From research to practice[J]. Vnitr Lek, 2006, 52(1): 64-71.

[4] WON K B, HEO R, PARK H B, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors[J]. Atherosclerosis, 2021, 324: 46-51.

[5] CAUSSY C, AUBIN A, LOOMBA R. The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk[J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(5): 15.

[6] VIKTORINOVA A, FABRYOVA L, MALICKOVA D, et al. Clinical utility of the logarithmically transformed ratio of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol and its relationship with other atherosclerosis-related lipid factors in type 2 diabetes[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2021, 19(4): 205-212.

[7] SHEN S W, LU Y, LI F, et al. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 11.

[8] ZHANG J S, YEH W C, TSAI Y W, et al. The relationship between atherogenic index of plasma and obesity among adults in Taiwan[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(22): 14864.

[9] GÖĞEBAKAN H, KAŞALI K. The correlation of plasma atherogenic index and obesity in patients with familial Mediterranean fever[J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(11): 3471-3477.

[10] KAUTZKY-WILLER A, HARREITER J, PACINI G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr Rev, 2016, 37(3): 278-316.

[11] GOOSSENS G H, JOCKEN J W E, BLAAK E E. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: The role of adipose tissue, muscle and liver[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(1): 47-66.

[12] FÆRCH K, TOREKOV S S, VISTISEN D, et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO study[J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2513-2525.

[13] MANCUSI C, IZZO R, DI GIOIA G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2020, 27(6): 515-526.

[14] MAZZONE G, MORISCO C, LEMBO V, et al. Dietary supplementation of vitamin D prevents the devel-

opment of western diet-induced metabolic, hepatic and cardiovascular abnormalities in rats[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(7): 1056-1064.

[15] CARRIZZO A, IZZO C, OLIVETI M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: Endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 2968.

[16] LI Y Y, YANG X F, GU H, et al. The relationship between insulin resistance/β-cell dysfunction and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: The Desheng Diabetic Eye Study[J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(3): 493-500.

[17] AL-FARTOSY A J M, AWAD N A, ALSALIMI S A. Clinical markers and some trace elements in patients with type-2 diabetic nephropathy: Impact of insulin resistance[J]. J Med Invest, 2021, 68(1. 2): 76-84.

[18] CHO Y N, LEE K O, JEONG J, et al. The role of insulin resistance in diabetic neuropathy in Koreans with type 2 diabetes mellitus: A 6-year follow-up study[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(3): 700-708.

[19] ADEVA - ANDANY M M, FUNCASTA - CALDERÓN R, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ C, et al. Subclinical vascular disease in patients with diabetes is associated with insulin resistance[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(3): 2198-2206.

[20] GARCIA E, SHALAUROVA I, MATYUS S P, et al. Ketone bodies are mildly elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and are inversely associated with insulin resistance as measured by the lipoprotein insulin resistance index[J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 321.

[21] SBRACCIA P, D′ADAMO M, GUGLIELMI V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue[J]. Eat Weight Disord, 2021, 26(8): 2429-2441.

[22] NORTON L, SHANNON C, GASTALDELLI A, et al. Insulin: The master regulator of glucose metabolism[J]. Metabolism, 2022, 129: 155142.

[23] BANU S, JABIR N R, MANJUNATH C N, et al. C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011, 10(8): 921-927.

[24] SULEIMAN N, ALKASEM M, HASSOUN S, et al. Insulin sensitivity variations in apparently healthy Arab male subjects: Correlation with insulin and C peptide[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(2): e002039.

[25] WANG Q J, DU J, LIU F L. Changes of serum adiponectin and glycated albumin levels in gestational diabetes mellitus patients and their relationship with insulin resistance[J]. Iran J Public Health, 2020, 49(7): 1252-1261.

[26] BOURSIER G, SULTAN A, MOLINARI N, et al. Triglycerides and glycated hemoglobin for screening insulin resistance in obese patients[J]. Clin Biochem, 2018, 53: 8-12.

[27] YANG X L, MA Y N, ZHAO Z Y, et al. Complement C1q as a potential biomarker for obesity and metabolic syndrome in Chinese adolescents[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 586440.

[28] LIN Y J, BAI M J, WANG S, et al. Lactate is a key mediator that links obesity to insulin resistance via modulating cytokine production from adipose tissue[J]. Diabetes, 2022, 71(4): 637-652.

[29] KAMMAR - GARCÍA A, LÓPEZ - MORENO P, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ M E, et al. Atherogenic index of plasma as a marker of cardiovascular risk factors in Mexicans aged 18 to 22 years[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2020, 34(1): 22-27.

[30] YIN B, WU Z H, XIA Y Q, et al. Non-linear association of atherogenic index of plasma with insulin resistance and type 2 diabetes: A cross-sectional study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 157.

[31] JACOBS R L, DEVLIN C, TABAS I, et al. Targeted deletion of hepatic CTP: Phosphocholine cytidylyltransferase α in mice decreases plasma high density and very low density lipoproteins[J]. J Biol Chem, 2004, 279(45): 47402-47410.

[32] TOLEDO F G S, MENSHIKOVA E V, RITOV V B, et al. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56(8): 2142-2147.

[33] BLESSO C N, ANDERSEN C J, BARONA J, et al. Whole egg consumption improves lipoprotein profiles and insulin sensitivity to a greater extent than yolk-free egg substitute in individuals with metabolic syndrome [J]. Metabolism, 2013, 62(3): 400-410.

（2024-01-14 收稿）
编辑　张　峻