

[文章编号] 1007-3949(2009)17-07-0535-04

• 临床研究 •

## 2型糖尿病合并肥胖患者脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性

汪学军<sup>1</sup>, 姜志胜<sup>2</sup>, 黄佳克<sup>1</sup>

(1 南华大学附属第二医院内分泌科; 2 南华大学心血管研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 血清脂联素的测定; 酶联免疫吸附法; 2型糖尿病; 脂联素; 胰岛素抵抗

[摘要] 目的 研究 2型糖尿病合并肥胖患者脂联素水平和胰岛素抵抗之间的相关性, 探讨脂联素在 2型糖尿病合并肥胖患者发生胰岛素抵抗中的作用。方法 选择 30例 2型糖尿病合并肥胖患者、25例 2型糖尿病患者及 25例非糖尿病对照人员(其中 13例为肥胖者), 检测体质指数、腰/臀比值、空腹血糖、糖化血红蛋白、血清空腹胰岛素、血脂、脂联素水平, 计算胰岛素抵抗指数和胰岛素敏感指数。分析血清脂联素与胰岛素抵抗的相关性。结果 (1)糖尿病肥胖组的检测体质指数、糖化血红蛋白、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、血清空腹胰岛素、腰/臀比值均高于对照肥胖组, 脂联素、胰岛素敏感指数低于对照肥胖组( $P < 0.05$ )。糖尿病非肥胖组甘油三酯、糖化血红蛋白、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、血清空腹胰岛素均高于对照非肥胖组, 胰岛素敏感指数、脂联素低于对照非肥胖组( $P < 0.05$ )。 (2)糖尿病肥胖组甘油三酯、胆固醇、体质指数、糖化血红蛋白、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、血清空腹胰岛素、腰/臀比值均高于糖尿病非肥胖组, 胰岛素敏感指数、脂联素低于糖尿病非肥胖组( $P < 0.05$ )。结论 脂联素与 2型糖尿病肥胖患者的胰岛素抵抗发生有关, 脂联素降低易导致胰岛素抵抗, 脂联素水平可作为 2型糖尿病合并肥胖患者发生胰岛素抵抗的监测标准。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Study of Relationship Between Adiponectin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients with Obesity

WANG Xue-Jun, JIANG Zhi-Sheng and Huang Jia-Ke

(The Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Adiponectin; Measured; Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay (ELISA); Type 2 Diabetes Mellitus; Adiponectin; Insulin Resistance

[ABSTRACT] **Aim** To study the association between serum adiponectin and insulin resistance in the type 2 diabetes mellitus patients with obesity, and investigate the role of serum adiponectin in the type 2 diabetes mellitus patients with obesity who had insulin resistance. **Methods** 30 T2DM patients with obesity, 25 T2DM patients, and 25 controls which included 13 with obesity were selected. Their body mass index (BMI), waistline, fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin a1c (HbA1c), fasting insulin (FINS), and the serum levels of total cholesterol, triglyceride and adiponectin were measured. Then the HOMA-IR and ISI were calculated. At last, the relationships between serum adiponectin and insulin resistance were analyzed. **Results** (1) The BMI, HbA1c, FPG, HOMA-IR, FINS were significantly higher in diabetic obese group than control obese group. serum adiponectin and ISI was significantly lower in diabetic obese group ( $P < 0.05$ ). (2) The triglyceride, HbA1c, FPG, HOMA-IR, FINS were higher in diabetic group without obesity than control group without obesity. serum adiponectin and ISI was lower in diabetic group without obesity ( $P < 0.05$ ). (3) The triglyceride, cholesterol, HbA1c, FPG, HOMA-IR, FINS, waistline were higher in diabetic obese group than diabetic group without obesity. serum adiponectin and ISI was lower in diabetic obese group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum adiponectin level were correlated with insulin resistance in obesity with type 2 diabetes mellitus patients. Lower adiponectin leads to insulin resistance. The level of adiponectin can serve as an indicator in detecting insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients with obesity.

胰岛素抵抗是机体对一定量的胰岛素的生物反应低于预计正常反应的一种现象, 是 2型糖尿病发病的重要病理生理机制, 并与动脉粥样硬化性心

血管疾病、高血压、血脂异常有关<sup>[1]</sup>, 但造成胰岛素抵抗的根源尚未完全明了。肥胖症常伴有胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 近年的研究表明, 由脂肪细胞作为特殊内分泌细胞产生的多种激素如脂联素等在维持体内能量平衡中起着重要作用, 对胰岛素抵抗的形成可能起重要作用。目前, 关于脂联素在胰岛素抵抗形成中的作用成为国内外糖尿病研究领域的热点<sup>[2,3]</sup>。本研究通过测定 2型糖尿病合并肥胖患者

[收稿日期] 2009-05-12 [修回日期] 2009-06-10

[作者简介] 汪学军, 学士, 主治医师, 研究方向为 2型糖尿病的发病机制。联系电话为 0734-8335885。Email 为 hvfnw@163.com。通讯作者姜志胜, 博士, 教授, 研究方向为糖尿病与心血管病的发病机制与防治。黄佳克, 学士, 副主任医师, 研究方向为糖尿病的发病机制。

血清脂联素、血糖、血胰岛素等的水平以及体质指数和腰围,评估胰岛素抵抗指数,探讨脂联素水平与胰岛素抵抗指数、体质指数等的相关性,为阐明血清脂联素在2型糖尿病合并肥胖发病中的重要作用提供临床依据,为临床早期预测和筛查胰岛素抵抗及糖尿病患者提供一条简单易行的途径。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集55例2007年6月至2008年5月来本院住院的2型糖尿病患者,诊断符合1999年世界卫生组织诊断标准,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)范围在7.0~14.5 mmol/L之间。根据1999年世界卫生组织亚太地区成年人肥胖症的诊断标准以体质指数(body mass index, BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>将糖尿病患者分为2组,糖尿病肥胖组(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)25例与糖尿病非肥胖组(BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>)30例;另选25例年龄、性别相匹配的糖耐量正常者为对照组,分为对照肥胖组(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)13例与对照非肥胖组(BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>)12例。

### 1.2 方法

所有患者空腹12 h以上,取肘正中静脉血8 mL,其中5 mL注入普通管,送南华大学第二附属医院检验科,以检测常规生化指标:甘油三酯(triglyceride, TG),胆固醇(total cholesterol, TC)和空腹血清胰岛素(fasting insulin, FINS)及空腹血糖,另3 mL以-20℃低温冰箱编号保存,待检测糖化血红蛋白(glycosylated Hemoglobin A1c, HbA1c)及脂联素(adiponectin)。血清脂联素水平采用酶联免疫吸附法,以美国Ftaxs2100型酶标仪测定,试剂盒由上海

朗顿生物技术有限公司提供。用稳态模型公式计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) =  $FINS/22.5^{[4]}$ , FINS为空腹胰岛素,单位为mIU/L;胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI) =  $1/(FPG \times FINS)^{[5]}$ 。

### 1.3 统计学处理

将所有数据用SPSS 11.0软件处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。非正态分布资料FINS、ISI、HOMA-IR经自然对数转换后再行统计分析。多组间比较用方差分析,再行两两比较的t检验,血清脂联素与各参数之间的相关性分析采用直线相关分析和多元逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料的比较

糖尿病肥胖组与对照肥胖组比较,脂联素水平降低63.6% ( $P < 0.01$ ), FPG、HbA1c、HOMA-IR、FINS、BMI腰/臀比值均高于对照肥胖组(47.0%、49.0%、34.10%、17.9%、7.6%和10.8%), ISI低于对照肥胖组(23.6%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血脂差异无显著性,糖尿病非肥胖组与对照非肥胖组比较, TG、FPG、HbA1c、HOMA-IR、FINS均高于对照非肥胖组, ISI脂联素低于对照非肥胖组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TC、BMI腰/臀比值差异无显著性;糖尿病肥胖组与糖尿病非肥胖组比较: TG、TC、FPG、HbA1c、HOMA-IR、FINS、BMI及腰/臀比值均高于糖尿病非肥胖组, ISI脂联素低于糖尿病非肥胖组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

表1 各组间资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指 标                      | 糖尿病肥胖组                          | 糖尿病非肥胖组                        | 对照肥胖组             | 对照非肥胖组            |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| n                        | 25                              | 30                             | 13                | 12                |
| TC (mmol/L)              | 6.26 $\pm$ 1.73 <sup>b</sup>    | 4.80 $\pm$ 1.93                | 5.03 $\pm$ 1.10   | 4.92 $\pm$ 1.08   |
| TG (mmol/L)              | 4.17 $\pm$ 1.86 <sup>b</sup>    | 2.86 $\pm$ 1.28 <sup>a</sup>   | 3.43 $\pm$ 0.38   | 1.28 $\pm$ 0.35   |
| FPG (mmol/L)             | 11.38 $\pm$ 2.01 <sup>ac</sup>  | 10.10 $\pm$ 1.86 <sup>a</sup>  | 4.83 $\pm$ 0.53   | 4.92 $\pm$ 0.48   |
| HbA1c (%)                | 10.32% $\pm$ 1.98% <sup>b</sup> | 9.64% $\pm$ 1.91% <sup>a</sup> | 4.12% $\pm$ 0.70% | 3.95% $\pm$ 0.67% |
| ISI                      | -2.01 $\pm$ 0.14 <sup>ab</sup>  | -1.89 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>  | -1.48 $\pm$ 0.10  | -1.29 $\pm$ 0.11  |
| HOMA-IR                  | 0.85 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>   | 0.64 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>   | 0.56 $\pm$ 0.06   | 0.36 $\pm$ 0.06   |
| FINS (mIU/L)             | 0.96 $\pm$ 0.69 <sup>ab</sup>   | 0.90 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>   | 0.79 $\pm$ 0.63   | 0.73 $\pm$ 0.68   |
| 脂联素 (mg/L)               | 3.15 $\pm$ 1.53 <sup>ab</sup>   | 4.73 $\pm$ 1.72 <sup>a</sup>   | 8.66 $\pm$ 2.57   | 8.60 $\pm$ 2.38   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 26.57 $\pm$ 0.85 <sup>ab</sup>  | 22.81 $\pm$ 1.10               | 24.53 $\pm$ 0.85  | 20.68 $\pm$ 1.08  |
| 腰/臀比值                    | 87.00 $\pm$ 10.10 <sup>ab</sup> | 77.76 $\pm$ 5.69               | 86.24 $\pm$ 6.54  | 76.25 $\pm$ 6.32  |

a为  $P < 0.05$  与对照组比较; b为  $P < 0.05$  与糖尿病非肥胖组比较。

## 2.2 相关性分析

以糖尿病肥胖组与对照肥胖组做相关性分析,以血清脂联素为因变量,与其他变量做相关性分析:发现其与 BMI、腰/臀比值、HbA<sub>1c</sub>、ISI-FPG、HOMA-

R 均呈负相关 ( $r$  值分别为  $-0.792$ 、 $-0.539$ 、 $-0.633$ 、 $-0.858$ 、 $-0.828$ 、 $-0.828$ ,  $P < 0.01$ ; 表 2)。

表 2 脂联素与其他参数的相关性

| 统计变量 | BMI      | 腰/臀比值    | HbA <sub>1c</sub> | ISI      | FPG      | HOMA-IR  |
|------|----------|----------|-------------------|----------|----------|----------|
| R    | $-0.792$ | $-0.539$ | $-0.633$          | $-0.858$ | $-0.828$ | $-0.828$ |
| P    | $< 0.01$ | $< 0.01$ | $< 0.01$          | $< 0.01$ | $< 0.01$ | $< 0.01$ |

## 2.3 多元逐步回归分析

采用多因素线性回归分析,以脂联素为因变量,以 BMI-FPG、ISI-TG、HOMA-IR 水平为自变量,发现 HOMA-IR 独立于其它因素分别对脂联素的影响最大,表明脂联素可作为反映胰岛素抵抗的指标。

表 3 脂联素与其他各指标的多元回归分析

| 自变量     | 偏回归系数 (B) | 标准化偏回归系数 ( $\beta$ ) | 标准误   | t        | P     |
|---------|-----------|----------------------|-------|----------|-------|
| BMI     | 0.69      | 0.44                 | 0.24  | 10.33    | 0.002 |
| FPG     | 0.45      | 0.12                 | 0.10  | 3.96     | 0.005 |
| ISI     | 133.66    | 0.54                 | 20.83 | 6.61     | 0.002 |
| TG      | 1.12      | 0.31                 | 0.11  | 4.66     | 0.004 |
| HOMA-IR | $-22.354$ | $-0.526$             | 6.387 | $-3.702$ | 0.001 |

## 3 讨论

国内外研究表明,胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的重要病理生理机制,随着对胰岛素抵抗研究的深入,人们越来越认识到脂联素等脂源性激素在胰岛素抵抗中的作用<sup>[6]</sup>。

脂联素是新近发现的一种脂源性的血浆蛋白,由脂肪细胞特异性分泌<sup>[7]</sup>,具有直接抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、抗炎和抗血管形成的特性<sup>[8-9]</sup>,特别是有增强胰岛素敏感性的效应。国内外研究发现脂联素与肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化等同样也有一定的相关性<sup>[10-12]</sup>。有关研究资料显示 2 型糖尿病伴肥胖患者血清脂联素浓度会下降,且血清脂联素水平下降的程度与胰岛素抵抗及高胰岛素血症具有一定的相关性<sup>[13]</sup>。在 2 型糖尿病的发病过程中,胰岛素敏感性下降与血清脂联素浓度的降低可能相平行。体外实验表明<sup>[14]</sup>,脂联素通过降低肥胖鼠肌肉和肝脏中甘油三酯的浓度,可

减轻胰岛素抵抗;而低浓度脂联素可能导致胰岛素抵抗。脂联素水平增高可抑制糖异生,减少内源性葡萄糖的产生,增加胰岛素敏感性,这可能与脂联素抑制葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶作用有关,脂联素可能是通过抑制这两个关键酶的合成而发挥作用的。本研究表明:脂联素水平与 HOMA-IR 呈独立负相关,与 Pelme 等<sup>[15]</sup>的报道相似,说明脂联素和胰岛素之间存在着直接作用,并非依赖于肥胖。以恒河猴为观察对象纵向研究糖尿病发病过程的实验发现肥胖早期脂联素水平就已经下降,之后其水平继续下降,至发展为 2 型糖尿病,脂联素浓度与胰岛素抵抗呈平行关系<sup>[16]</sup>。本研究测定了 2 型糖尿病患者血浆脂联素水平,发现 2 型糖尿病患者血浆脂联素下降,明显低于正常对照组。肥胖糖尿病组脂联素水平低于非肥胖糖尿病组,脂联素水平与体质指数、胰岛素抵抗指数及空腹胰岛素呈负相关,这与国内外研究结果相符合<sup>[17-18]</sup>。

综上所述,2 型糖尿病患者出现的胰岛素抵抗是由外周胰岛素抵抗及  $\beta$  细胞功能下降引起的,且与脂联素的异常分泌密切相关。脂联素可作为大血管病及糖尿病等疾病发生发展的一种指示因子<sup>[19]</sup>,观察血浆脂联素在冠心病、2 型糖尿病、原发性高血压、代谢综合征、肾脏等疾病中的水平变化,对于探明脂联素与疾病的相关性及其治疗、预防具有重要意义。而肥胖是 2 型糖尿病发病的主要原因之一,减轻体重对 2 型糖尿病合并肥胖患者降低胰岛素抵抗的作用不容置疑。因此,本研究表明通过改变生活方式、降低体重等方法来增加机体对脂联素的敏感性,进行早期干预,改善高胰岛素血症,可在某种程度上阻止或延缓 2 型糖尿病的发生、发展,为临床早期预测和筛查 2 型糖尿病合并肥胖患者的胰岛素抵抗提供一条简单易行的途径。

[参考文献]

- [1] 张红, 史娇. 胰岛素抵抗综合征 [J]. 中国乡村医药杂志, 2004 **11** (11): 7-8
- [2] Amer P. Insulin resistance in type 2 diabetes- role of the adipokines [J]. *Curr Mol Med*, 2005 **5** (2): 333-339
- [3] Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines for better or worse [J]. *Diabetes Metab*, 2004 **30** (3): 13-19
- [4] Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers [J]. *Eur Heart J*, 2005 **26** (16): 1640-646
- [5] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja 等. 检测人群胰岛素敏感性的意向性指数 [J]. 中华内科杂志, 1993 **12** (10): 656-660
- [6] 王淑芳, 催莹, 赵家军. 脂联素及其分泌调节 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005 **13** (2): 242-244
- [7] Yoda M, Urakami M, Taniguchi M. Change in expression of GBP 28/adiponectin in carbon tetrachloride administered mouse liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001 **285** (2): 372-377
- [8] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue [J]. *Circulation*, 2003 **107** (5): 671-674
- [9] Brakenhielm E, Veitomaäki N, Cao R, et al. Adiponectin induced anti-angiogenesis and anti-tumor activity involve caspase mediated endothelial cell apoptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004 **101** (8): 2476-481
- [10] 卢慧玲, 王宏伟, 张木勋, 等. 2型糖尿病患者血浆脂联素和抵抗素水平的测定及意义 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004 **12** (3): 336-338
- [11] Behre C J, Brohall G, Hulthe J, et al. Serum adiponectin in a population sample of 64-year-old women in relation to glucose tolerance, family history of diabetes, autoimmunity, insulin sensitivity, C-peptide and inflammation [J]. *Metabolism*, 2006 **55** (2): 188-194
- [12] Knöbeler H, Benderly M, Boyko V, et al. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006 **154** (1): 87-92
- [13] Lindsay R S, Funahashi T, Hanson R L, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima India population [J]. *Lancet*, 2002 **360** (9326): 57-58
- [14] Barry J, Goldstein, Rosario S. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 **8** (9): 2563-568
- [15] Pellmar F, Smith U, Funahashi T, et al. Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2003 **52** (1): 1822-186
- [16] Hotta K, Funahashi T, Bodkin N L, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [J]. *Diabetes*, 2001 **50** (5): 1126
- [17] Lawlor D A, Davey Smith G, Ebrahim S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance but do not predict future risk of coronary heart disease in women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005 **90** (10): 5677-683
- [18] Taniguchi A, Fukushima M, Ohya M, et al. Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients [J]. *Metabolism*, 2006 **55** (2): 258-262
- [19] 李丙蓉, 邓华聪. 脂联素、球状脂联蛋白与糖尿病动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005 **13** (6): 799-802

(此文编辑 李小玲)