

[文章编号] 1007-3949(2010)18-01-0067-04

• 临床研究 •

2型糖尿病内脂素和脂联素水平与 颈动脉内膜中膜厚度的相关性

赵占胜¹, 高丽华¹, 田 晖², 吴冰洁³, 贾丽梅³, 王 绵¹, 邓永贵¹, 周 红¹, 张力辉¹, 苏胜偶¹

(河北医科大学第二医院 1. 内分泌科, 2 功能科, 3 体检中心, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 内脂素; 脂联素; 2型糖尿病; 动脉内膜中层厚度

[摘要] 目的 研究 2型糖尿病患者血浆内脂素和脂联素水平的变化,并探讨其与颈动脉内膜中膜厚度的关系。方法 73例 2型糖尿病患者根据颈动脉超声结果分为颈动脉内膜中膜厚度增厚组 37例,颈动脉内膜中膜厚度正常组 36例;分别测定其血浆内脂素和脂联素,分析两者与颈动脉内膜中膜厚度变化的关系。结果 2型糖尿病患者内脂素水平高于对照组,且颈动脉内膜中膜厚度增厚组高于颈动脉内膜中膜厚度正常组 ($P < 0.01$)。2型糖尿病组的脂联素水平低于对照组,且颈动脉内膜中膜厚度增厚组低于颈动脉内膜中膜厚度正常组 ($P < 0.01$)。多元逐步回归分析显示,内脂素与颈动脉内膜中膜厚度、内脏脂肪厚度、空腹胰岛素呈正相关;脂联素与颈动脉内膜中膜厚度、胰岛素抵抗指数呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关。颈动脉内膜中膜厚度与内脂素、年龄、糖化血红蛋白呈正相关,与脂联素呈负相关。结论 血浆内脂素增高及脂联素水平的降低可能是 2型糖尿病患者合并早期动脉粥样硬化的危险因素之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Plasma Visfatin and Adiponectin with Intima-media Thickness of Carotid Artery in Type 2 Diabetes Mellitus

ZHAO Zhan-Sheng¹, GAO Li-Hua¹, TIAN Hui², WU Bing-Jie³, JIA Li-Mei³, WANG Mian¹, DENG Yong-Gui¹, ZHOU Hong¹, ZHANG Li-Hui¹ and SU Sheng-ou¹

(The Second Hospital of Hebei Medical University, 1. Department of Endocrinology, 2. Department of Function, 3. Medical examination center, Shijiazhuang 050000, China)

[KEY WORDS] Visfatin; Adiponectin; Type 2 Diabetes Mellitus; Intima-media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of visfatin and adiponectin (APN) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and their relation with intima-media thickness (MT) of the carotid artery. **Methods** According to the MT level, the 73 diabetic patients were divided into two subgroups: MT thickened group (37 cases) and MT normal group (36 cases). Plasma visfatin and APN levels were examined. The relationship between visfatin, APN and MT were investigated. **Results** Plasma visfatin was elevated in T2DM patients as compared with that in normal control group ($P < 0.01$), and more in MT thickened group than in MT normal group ($P < 0.01$). Plasma APN was lower in the diabetic group as compared with that in controls ($P < 0.01$). It was also lower in MT thickened group compared with those in MT normal group ($P < 0.01$). Multiple stepwise regression analysis revealed that visfatin level was positively related to MT, visceral fat thickness and fasting insulin. There was positive correlation between adiponectin level and HDLC, but it was negatively correlated with HOMA-IR and waist-hip ratio in these T2DM patients. Visfatin, age and HbA_{1c} were positively correlated with MT, and APN was negatively correlated with MT. **Conclusion** Elevated plasma visfatin and decreased APN may be one of probable risk factors in the early atherosclerosis in the patients with T2DM.

动脉粥样硬化是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者致死、致残的主要原因,因此探讨糖尿病动脉粥样硬化的发生机制成为其防治的关键。内脂素和脂联素是近年来发现的脂肪组织特异

分泌的两种多肽类激素,具有多种生物学功能,是联系肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 及其血管并发症的重要信号分子。颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, MT) 增厚是颈动脉粥样硬化的早期征象,而后者与冠心病有显著的相关性^[1]。颈动脉 MT 增加是心脑血管病重要的危险因素与预测因子^[2]。本文探讨了内脂素和脂联素与颈动脉 MT 之间的关系,旨在揭示内脂素和脂联素在 T2DM 大血管病变中的作用。

[收稿日期] 2009-10-22 [修回日期] 2010-01-08

[作者简介] 通讯作者赵占胜,博士,副教授,硕士研究生导师,河北省医学会内分泌学会委员,主要从事糖尿病心脑血管疾病的防治研究,Email为 zhshzha@sina.com。高丽华,硕士,住院医师,主要从事糖尿病心脑血管疾病的防治研究。田晖,副教授,博士,主要从事心血管超声临床研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2008年1月~10月住院的T2DM患者73例,其中男43例,女30例,均符合1999年WHO糖尿病诊断分型标准。平均年龄为 58.2 ± 8.5 岁,病程为6个月~18年,平均 8.6 ± 4.5 年。按所测颈动脉MT值分为2组,颈动脉MT增厚组($MT > 0.9$ mm)37例,伴或不伴斑块;非增厚组($MT \leq 0.9$ mm)36例。对照组为年龄、性别、体质指数与同期健康体检人员30例研究组相匹配。所有病例均排除感染性疾病,肝肾功能正常,无应激情况,无高血压病、冠心病、脑血管病及下肢坏疽等大血管病,无糖尿病急性并发症,无糖尿病微血管病变,未服用羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂、噻唑烷二酮类、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、钙通道阻滞剂等药物,未应用胰岛素治疗。

1.2 病史采集及体格检查

详细询问每例受试者病史,并做常规体检。空腹测定身高、体重、体质指数(body mass index, BMI)、腰围、臀围、腰臀围比值(waist to hip ratio, WHR)和血压。

1.3 生化指标测定

采集空腹血样进行相关检测,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)测定采用葡萄糖氧化酶法,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})测定采用低压液相法,空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)测定采用化学发光法,总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)测定采用酶化学法。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) = $FINS \times FPG / 22.5$ 。另一部分分离血浆, -70℃保存,血浆内脂素和脂联素采用ELISA测定(试剂盒分别购自美国ADL和R&D公司),板内变异系数<10%,板间变异系数<15%。

1.4 颈动脉超声检测

由专人操作,应用美国PHILIPS 5500多功能彩超诊断仪。探头频率为7.5~11.0 MHz,分别测量左颈动脉、右颈总动脉远端分叉1 cm处、颈内动脉起始端、颈动脉窦部3个点的MT。两侧共6点值,然后取平均值。因后壁显示最清晰,故以后壁MT为标准。MT指内膜内表面到中层外表面间距离。

内脏脂肪厚度(visceral fat thickness, VFT)检测:探头位于脐上1.0 cm,探头频率为3.5 MHz,以腹直肌内缘到大动脉前壁的距离为轴线测量脂肪厚度^[3]。受检者屏住呼吸时冻结图像,以排除呼吸和腹壁紧张度的影响。

1.5 统计学方法

应用SPSS 16.0统计软件分析。所有数据行正态分布检验,非正态分布数据经常用对数转换后呈正态分布。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用方差分析,两两比较采用SNK法;相关关系采用Pearson相关分析和多元逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床资料比较

T2DM组腰围、内脏脂肪厚度、TG、HDLC、FPG、FINS、HOMA-IR均高于对照组($P < 0.05$); MT增厚组的HOMA-IR高于MT正常组,但两组间病程、年龄、收缩压、舒张压、体质指数、腰围、腰臀比、内脏脂肪厚度、TC、TG、HDLC、LDLC、FPG、HbA_{1c}及FINS的差异无统计学意义(表1)。

表1 3组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	对照组	MT正常组	MT增厚组
n(男/女)	30(16/14)	36(25/11)	37(18/19)
病程(年)	—	7.3 ± 4.4	9.8 ± 4.3
年龄(岁)	54.4 ± 4.7	58.1 ± 9.2	58.2 ± 8.0
收缩压(mmHg)	127 ± 5	127 ± 12	129 ± 10
舒张压(mmHg)	79 ± 2	80 ± 5	80 ± 4
体质指数(kg/m ²)	24.6 ± 2.8	25.7 ± 2.6	25.5 ± 3.4
腰臀比	0.86 ± 0.04	0.88 ± 0.08	0.93 ± 0.06^b
腰围(cm)	78.40 ± 5.44	90.38 ± 5.16^b	91.21 ± 5.76^b
内脏脂肪厚度(mm)	33.16 ± 10.16	43.77 ± 8.43^b	44.55 ± 10.61^b
TC(mmol/L)	4.72 ± 0.73	4.93 ± 0.98	5.04 ± 1.24
TG(mmol/L)	1.59 ± 1.14	2.24 ± 1.67^b	2.26 ± 1.37^b
HDLC(mmol/L)	1.54 ± 0.39	1.28 ± 0.24^b	1.35 ± 0.29^b
LDLC(mmol/L)	2.58 ± 0.54	2.74 ± 0.87	2.74 ± 0.85
空腹血糖(mmol/L)	5.14 ± 0.44	9.65 ± 2.87^b	10.33 ± 3.51^b
糖化血红蛋白	—	$9.74\% \pm 1.9\%$	$10.6\% \pm 2.6\%$
空腹胰岛素(mU/L)	9.20 ± 1.14	6.29 ± 5.06^b	6.72 ± 3.89^b
HOMA-IR	1.08 ± 0.36	1.83 ± 1.50^b	2.54 ± 2.24^{ab}
内脂素(ng/mL)	24.46 ± 7.18	34.52 ± 9.08^b	44.95 ± 10.14^{ab}
脂联素(mg/L)	13.58 ± 1.97	10.87 ± 1.84^b	8.43 ± 1.57^{ab}
MT(mm)	0.76 ± 0.10	0.82 ± 0.04^b	1.15 ± 0.14^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与MT正常组比较; b为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.2 血浆内脂素和脂联素水平比较

T2DM组的内脂素水平高于对照组($P < 0.01$), MT增厚组内脂素水平高于MT正常组($P < 0.01$); 2型糖尿病组的脂联素水平低于对照组(P

< 0.01), 且 MT 增厚组脂联素水平低于 MT 正常组 ($P < 0.01$; 表 1)。

2.3 血浆内脂素、脂联素和颈动脉内膜中膜厚度与各因素 Pearson 相关分析

T2DM 患者 log 内脂素与颈动脉 MT ($r = 0.311$, $P = 0.007$)、腰围 ($r = 0.233$, $P = 0.041$)、腰臀比 ($r = 0.289$, $P = 0.013$)、内脏脂肪厚度 ($r = 0.336$, $P = 0.004$)、log 空腹胰岛素 ($r = 0.369$, $P = 0.001$)、log HOMA-IR ($r = 0.322$, $P = 0.005$)、脂联素 ($r = -0.302$, $P = 0.009$) 呈正相关, 而与其它因素无关; 脂联素与腰臀比 ($r = -0.298$, $P = 0.01$)、log HOMA-IR ($r = -0.351$, $P = 0.002$)、内脂素 ($r = -0.302$, $P = 0.009$)、颈动脉 MT ($r = -0.503$, $P = 0.000$) 呈负相关, 与高密度脂蛋白胆固醇 ($r = 0.288$, $P = 0.013$) 呈正相关, 而与其它因素无关 (表 2)。

表 2 内脂素、脂联素水平与 MT 及其他变量的相关分析

指标	内脂素	脂联素	MT
病程	0.204	-0.211	0.383 ^a
年龄	-0.189	0.044	0.246 ^a
收缩压	0.197	-0.11	0.034
舒张压	-0.087	0.144	-0.036
体重指数	0.064	-0.204	0.049
腰围	0.233 ^a	-0.176	0.032
腰臀比	0.289 ^a	-0.298 ^a	0.268 ^a
内脏脂肪厚度	0.336 ^a	0.062	-0.069
MT	0.311 ^a	-0.503 ^a	—
总胆固醇	0.134	-0.007	-0.016
log 甘油三酯	0.167	-0.163	-0.106
HDLc	0.145	0.288 ^a	0.197
LDLc	0.128	0.101	0.060
空腹血糖	0.143	-0.160	0.081
糖化血红蛋白	-0.044	-0.011	0.265 ^a
log 空腹胰岛素	0.369 ^a	-0.227	-0.075
log HOMA-IR	0.322 ^a	-0.351 ^a	0.140
log 内脂素	—	-0.302 ^a	0.311 ^a
脂联素	-0.302 ^a	—	-0.503 ^a

表中数值为 r 值, a 为 $P < 0.05$ 。

2.4 多元逐步回归分析

以颈动脉 MT 为因变量 (Y), 以病程、年龄、收缩压、舒张压、体重指数、腰围、腰臀比、内脏脂肪厚度、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹

胰岛素、HOMA-IR、内脂素、脂联素为自变量, 结果显示年龄、糖化血红蛋白、内脂素和脂联素为影响颈动脉 MT 的独立相关因素。回归方程为 $Y = 0.171 + 0.007 \text{ 年龄} + 0.022 \text{ HbA1C} - 0.040 \text{ 脂联素} + 0.379 \text{ 内脂素}$ 。

以内脂素为因变量 (Y), 以 MT、腰围、腰臀比、内脏脂肪厚度、空腹胰岛素、HOMA-IR、脂联素为自变量, 结果显示 MT、内脏脂肪厚度和空腹胰岛素为影响内脂素的独立相关因素。回归方程为 $Y = 1.037 + 0.233 \text{ MT} + 0.004 \text{ 内脏脂肪厚度} + 0.175 \text{ 空腹胰岛素}$ 。

以脂联素为因变量 (Y), 以 HDLc、MT、HOMA-IR、腰臀比、内脂素为自变量, 结果显示 HDLc、MT 和 HOMA-IR 为影响脂联素的独立相关因素。回归方程为 $Y = 12.665 + 2.267 \text{ HDLc} - 5.658 \text{ MT} - 1.674 \text{ HOMA-IR}$ 。

3 讨论

脂肪组织不仅是储存能量的器官, 也是功能活跃的内分泌器官, 可分泌瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪细胞因子, 在能量代谢、血管功能调节和免疫反应等过程中发挥重要作用。近年来脂肪细胞因子与动脉粥样硬化的关系倍受关注, 成为 2 型糖尿病动脉粥样硬化发病机制的研究热点。颈动脉 MT 是糖尿病大血管病变的可靠的定量指标, 颈动脉 MT 增厚与冠心病的发生显著相关。欧洲高血压指南中将颈动脉 MT $> 0.9 \text{ mm}$ 作为动脉粥样硬化靶器官损害的标志^[4]。

内脂素是新近发现的一种脂肪细胞因子, 主要由内脏脂肪组织分泌, 具有广泛的生物学作用。目前国内外有关内脂素与 MT 关系的研究报道较少。本研究显示内脂素与内脏脂肪厚度、腰臀比呈正相关, 证明内脂素与内脏脂肪之间存在紧密联系。此外, T2DM 患者内脂素水平高于对照组, T2DM 患者 MT 增厚组的内脂素水平高于 MT 正常组, 与国外报道一致^[5], 表明内脂素的循环浓度增加参与了 T2DM 的发病, 且内脂素与 T2DM 患者的早期动脉粥样硬化相关。

目前内脂素在 DM 大血管病中的生物学机制尚不清楚。高胰岛素血症可刺激动脉平滑肌细胞增生并由中层向内皮移位, 促进动脉粥样硬化形成。本研究发现内脂素与 HOMA-IR 呈正相关, 提示内脂素与胰岛素抵抗关系密切。也有文献报道^[6]并未发现内脂素与 HOMA-IR 之间有关, 这可能与研究

人群的种族遗传背景、性别构成、年龄、样本量以及肥胖程度等因素有关。另外,血脂异常是冠心病的危险因素。Filippatos等^[7]发现代谢综合征病人的内脂素水平与甘油三酯呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇负相关。本实验显示糖尿病患者甘油三酯升高,高密度脂蛋白胆固醇降低,但未发现内脂素与血脂的相关性,其原因可能与实验例数较少有关。此外,内脂素还通过以下机制促进糖尿病动脉粥样硬化形成:氧化应激时氧化型低密度脂蛋白可促进内脂素高表达,内脂素又与炎症介质肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素8存在交互作用,从而促使平滑肌细胞增生和内皮通透性增加导致血管病变^[8]。另外,内脂素还可通过抑制一氧化氮合酶,导致内皮功能障碍^[9];通过促进血管平滑肌细胞成熟及延长其寿命促进动脉粥样硬化斑块形成^[10]。

脂联素是由成熟脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白质,与肥胖、糖尿病、高脂血症、动脉硬化密切相关,在体内代谢平衡中发挥重要作用。T2DM患者血浆脂联素水平降低已有报道,本研究发现T2DM患者血浆脂联素水平明显低于对照组,MT增厚组血浆脂联素水平明显低于MT正常组,血浆脂联素水平与颈动脉MT呈显著负相关,提示低脂联素水平可能是T2DM患者大血管并发症发生的危险因素。本研究还显示脂联素与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关,而高密度脂蛋白胆固醇是公认的血管保护性脂蛋白胆固醇,提示脂联素对动脉硬化的发生起保护作用。血浆脂联素与HOMA-IR呈负相关,与国内外研究一致^[11,12],提示脂联素可增加胰岛素敏感性,有助于减轻胰岛素抵抗。但本研究未发现脂联素与内脏脂肪厚度的相关性,但其与腰臀比呈负相关,而腰臀比是反映中心性肥胖的指标,提示脂联素可能为抑制腹型肥胖的内在因素。脂联素与糖尿病大血管病变的确切机制仍不明确,目前的研究提示可能与血管内皮细胞功能紊乱、血管平滑肌细胞增殖、巨噬细胞的活性及炎症反应有关^[13-15]。

本研究中,虽然简单相关分析显示log内脂素与脂联素呈负相关,但多元逐步回归分析并未发现二者具有相关性,与Chen等^[16]的报道一致。应该指出,由于脂肪组织可分泌多种功能不同的脂肪细胞因子,并受多种因素的影响,同时脂肪细胞因子之间还可能存在着复杂的调控机制,故脂联素与内脂素之间的相互作用尚有待于进一步研究。

内脂素和脂联素与T2DM患者早期动脉粥样硬

化密切相关。对于这方面机制的进一步研究及对内脂素和脂联素的监测,可能为我们对于糖尿病及其血管并发症的预防提供一种新的思路。

[参考文献]

- [1] 程洁,吕宝经,郑宏超,等. 颈动脉粥样硬化与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(1): 65-68
- [2] 许先进,董旭. 颈动脉内膜中膜厚度的临床研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(8): 665-668
- [3] Stolk RP, Meijer R, Mail WP, et al. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(4): 857-860
- [4] European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(6): 1011-053
- [5] Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, et al. Visfatin is an adipokine but it is not regulated by thiazolidinediones [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 1181-184
- [6] Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 3165-170
- [7] Filippatos TD, Dendremezis CS, Kioris DN, et al. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(4): 323-326
- [8] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 972-980
- [9] Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2007, 56(4): 451-458
- [10] vander Veer E, Nong Z, O'Neil C, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺ dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation [J]. *Circ Res*, 2005, 97(1): 25-34
- [11] Yamauchi T, Hara K, Kubota N, et al. Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an antidiabetic and atherogenic adipokine [J]. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003, 3(4): 243-254
- [12] 汪学军,姜志胜,黄佳克. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 535-538
- [13] Kobayashi C, Uraake M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8 [J]. *Circ Res*, 2005, 97(12): 1245-252
- [14] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29): 25863-866
- [15] Park PH, McMullen MR, Huang H, et al. Short-term treatment of RAW 264.7 macrophages with adiponectin increases tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression via ERK1/2 activation and Egr-1 expression: role of TNF- α in adiponectin-stimulated interleukin-10 production [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(30): 21695-703
- [16] Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 295-299

(此文编辑 李玲玲)