

儿童期肥胖与睡眠时间及其胰岛素抵抗的关系

周芳 傅君芬 王春林 梁黎 赵正言

【摘要】 目的 探讨儿童期肥胖与睡眠时间及其胰岛素抵抗的关系。方法 269 名体重指数 (BMI) $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 的 7~15 岁单纯性肥胖儿童按 BMI 不同分为三组: A 组 ($23 \leq \text{BMI} < 25$) 57 名, B 组 ($25 \leq \text{BMI} < 30$) 164 名, C 组 ($\text{BMI} \geq 30$) 72 名。对肥胖儿童及 120 名正常健康儿童分别记录睡眠时间。所有肥胖儿童均行口服葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验; 对照组中 70 名儿童测定空腹血糖 (FBG) 及空腹胰岛素 (FINS), 均分别计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 稳态模型胰岛 β 细胞功能 (HOMA-IS)。结果 3 组肥胖儿童的睡眠时间均短于对照组, FBG、FINS 和 HOMA-IR 均高于对照组 (均 $P < 0.05$), 肥胖 B 组和 C 组 HOMA-IS 均高于对照组 (均 $P < 0.05$), 而 3 组肥胖儿童之间、A 组与对照组之间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。对儿童期肥胖影响因素做多因素 logistic 回归分析显示, 睡眠时间对肥胖有影响 ($P < 0.05$), 对胰岛素抵抗影响因素做多线性回归分析显示 BMI 值对 HOMA-IR 和 HOMA-IS 均有影响 ($P < 0.05$), 且 BMI 增加一个单位, HOMA-IR 和 HOMA-IS 则分别随之增加 0.261 个单位和 11.054 个单位。结论 睡眠时间减少者更易发生肥胖; BMI 与胰岛素抵抗存在明显的相关性, 随着 BMI 的增加发生胰岛素抵抗的风险亦随之增加。

【关键词】 肥胖, 儿童期; 睡眠时间; 胰岛素抵抗

Study on the relationships of childhood obesity and the duration of sleep as well as insulin resistance
ZHOU Fang*, FU Jun-fen, WANG Chun-lin, LIANG Li, ZHAO Zheng-yan. *Department of Endocrinology, Children's Hospital of School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: FU Jun-fen, Email: fjf68@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationships of childhood obesity and the duration of sleep as well as insulin resistance. **Methods** Two hundred and sixty-nine simple obese children aged from 7 to 15 years with body mass index (BMI) over 23 and 120 normal healthy children were recruited in this study. Obese children were divided into three groups: Group A: $23 \leq \text{BMI} < 25$; Group B: $25 \leq \text{BMI} < 30$; Group C: $\text{BMI} \geq 30$. Duration of sleep was calculated according to the reported sleeping hours during working days and weekends. Oral glucose tolerance test and insulin releasing test were performed in all obese children. Seventy of the 120 healthy children received fasting plasma glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) detection. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and islet β cell secreting index (HOMA-IS) were calculated. **Results** The duration of sleep was shorter in all 3 obese groups than that in the control group and the levels of FBG, FINS and HOMA-IR were higher ($P < 0.05$). The levels of HOMA-IS in Group B and C were higher than that in the control group ($P < 0.05$), while HOMA-IS did not show much difference among the 3 obese groups and between Group A and the control group ($P > 0.05$). Logistic analysis showed that the duration of sleep was related to childhood obese ($P < 0.05$). Results from multiple linear regression model analysis showed that BMI bore a relation to HOMA-IR and HOMA-IS ($P < 0.05$), as well as one unit increase in BMI accompanied with 0.261 and 11.054 increase in HOMA-IR and HOMA-IS, respectively. **Conclusion** Children with shorter duration of sleep were susceptible to become obese. A significant correlation did exist between BMI and insulin resistance.

【Key words】 Childhood obesity; Duration of sleep; Insulin resistance

随着社会经济的发展, 肥胖的发病率正在不断

增加, 特别是儿童期肥胖可以发展为成年人肥胖, 且与代谢综合征(高血压、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症及糖耐量异常)、成人期心血管疾病等有关, 已经越来越受到关注^[1]。资料表明儿童期肥胖的发生与基因及生活方式有关^[2,3], 但其确切机制未明。为探讨睡眠时间不足与儿童期肥胖有确切的关联, 我们对 7~15 岁肥胖儿童睡

基金项目: 浙江省科技厅资助项目(2004C30064)

作者单位: 310003 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科

第一作者现工作单位: 311800 浙江省诸暨市中医医院儿科(浙江大学医学院在职申请硕士研究生)

通讯作者: 傅君芬, Email: fjf68@yahoo.com.cn

眠时间的调查及采用稳态模型进行胰岛素抵抗 (HOMA-IR) 和胰岛 β 细胞功能 (HOMA-IS) 的评估, 以了解儿童期肥胖与睡眠时间及胰岛素抵抗的关系。

对象与方法

1. 对象: 系 2003 年 1 月至 2006 年 9 月在浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科病房住院的肥胖儿童。纳入标准: 体重指数 (BMI) 在 2000 年全国学生体质调查的同年龄同性别第 95 百分位以上^[4], 经各项检查包括血常规、尿常规、血气分析、血 IGF-1、甲状腺功能、肝肾功能、电解质、皮质醇、促肾上腺皮质激素、血脂、尿酸、骨龄片; 腹部 B 超: 肝、胆、脾、胰、肾上腺、睾丸(男)、子宫附件(女); 垂体 CT; 口服葡萄糖耐量试验、胰岛素释放试验、性激素激发试验, 部分还做了黑棘皮处皮肤活检及必要时的染色体检查, 排除了内分泌和遗传代谢疾病或药物引起的继发性肥胖, 共检查 293 名, 其中男 207 名, 女 86 名。BMI (28.08 ± 3.56) kg/m^2 , 年龄 7~15 (10.90 ± 2.22) 岁。根据 BMI 分为三组, A 组 ($23 \leq \text{BMI} < 25$) 57 名; B 组 ($25 \leq \text{BMI} < 30$) 164 名; C 组 ($\text{BMI} \geq 30$) 72 名。选择同期在本院做健康体检的相同年龄段的正常健康儿童 120 名作为对照组, 体重在 1995 年 9 城市同年龄同性别第 25~75 百分位之间^[5], BMI 均在 2000 年全国学生体质调查同年龄同性别第 85 百分位以下^[4]。其中男 56 名, 女 64 名, 年龄 (10.74 ± 2.16) 岁, BMI (17.08 ± 1.65) kg/m^2 。所有儿童进入本实验均取得家长同意。同时采用单纯随机抽样的方法从 120 例对照组中抽取 70 名儿童以检查空腹血糖 (FBG) 和空腹胰岛素 (FINS)。其中男性 31 名, 女性 39 名; BMI (16.85 ± 1.66) kg/m^2 , 年龄 (10.49 ± 1.79) 岁。

2. 方法:

(1) 睡眠时间的测定: 所有肥胖儿童均在住院采集病史时或采用电话方式询问家长, 对照组儿童睡眠时间的采集为在体检时通过问卷调查的方式, 并对家长进行问卷解答指导, 均由专人负责。睡眠时间包括: 每晚睡熟至次日晨刚醒时 (周一至周五分别询问) 的时间和白天睡眠时间 (如午睡)。一周的总计时间再除以 7 (保留小数点后两位)。

(2) 个体参数测定: 受试者脱鞋, 着轻便衣服测量身高、体重, 精确度为 0.1 kg 和 0.1 cm, 测量由专人负责。

(3) 血清的采集和制备: 70 名对照组儿童清晨空腹采静脉血, 检查 FBG 和 FINS。293 例肥胖儿童早晨空腹行口服葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验, 按葡萄糖 1.75 g/kg 口服, 最大量 ≤ 75 g。在试验前及试验后 30、60、120、180 min 后分别测血糖, 并各取静脉血 3~4 ml, 静置后离心制备血清, 血清样本 -20℃ 保存, 以备血生化及 FINS 检测。FINS 浓度的测定: 采用人类胰岛素放免试剂盒 (杭州市第二人民医院放免中心), 批内变异系数 $< 5.1\%$, 批间变异系数 $< 6.8\%$, 测定范围为 4~160 mU/L。

(4) 计算指标: $\text{BMI} = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$; $\text{HOMA-IR} = (\text{FINS} \times \text{FBG}) / 22.5$; $\text{HOMA-IS} = (20 \times \text{FINS}) / (\text{FBG} - 3.5)$ ^[6]。

3. 统计学方法: 对 FINS、HOMA-IR 和 HOMA-IS 三个指标, 用中位数和四分间距表示其集中趋势和离散趋势, 组间比较用非参数 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较用 Nemenyi 法; 其余指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, 两两比较用 Bonferroni 法; 性别对肥胖的影响用 Wilcoxon 秩和检验; 对儿童期肥胖影响因素做多因素 logistic 回归分析, 对胰岛素抵抗影响因素做多重线性回归分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。所有统计分析均用 SPSS 15.0 软件处理。

结 果

1. 对照组与肥胖儿童年龄、性别和睡眠时间比较: 从表 1 可以看出, 对照组、各肥胖组之间年龄、睡眠时间和性别的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步经两两比较, 肥胖患儿的年龄 C 组 $>$ B 组 $>$ A 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 个组肥胖儿童的睡眠时间均短于对照组, 肥胖 C 组短于 A、B 两组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), A 组与 B 组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 对照组与肥胖儿童 FBG、FINS、HOMA-IR 和 HOMA-IS 的比较: 从表 2 可见, 对照组和各肥胖组 FBG、FINS、HOMA-IR 和 HOMA-IS 各指标的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步经两两比较, FBG: 3 个组肥胖儿童均高于对照组 ($P < 0.05$), C 组高于 A 组 ($P < 0.05$), A 组与 B 组、B 组与 C 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); FINS 和 HOMA-IR: 3 个组肥胖儿童均高于对照组 ($P < 0.05$), C 组高于 A 组和 B 组 (均 $P < 0.05$), A 组与 B 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); HOMA-IS:

表1 对照组与肥胖儿童平均年龄、性别构成和睡眠时间的比较

指标	对照组 (n=120)	肥胖儿童			F 值或 u 值	P 值
		A 组 (n=57)	B 组 (n=164)	C 组 (n=72)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	10.75 ± 2.14	9.56 ± 1.73	10.84 ± 2.03	12.08 ± 2.38	16.635	0.000
睡眠时间($\bar{x} \pm s$, h)	9.56 ± 0.75	8.83 ± 0.76	8.63 ± 0.95	8.10 ± 0.97	47.684	0.000
性别(男/女)	56/64	34/23	116/48	57/15	-5.075	0.000

表2 对照组与肥胖儿童 FBG、FINS、HOMA-IR 和 HOMA-IS 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=70)	肥胖组			χ^2 值	P 值
		A 组 (n=57)	B 组 (n=164)	C 组 (n=72)		
FBG(mmol/L)	4.10(3.90~4.50)	4.60(4.20~5.10)	4.80(4.40~5.10)	4.95(4.60~5.40)	87.396	0.000
FINS(mU/L)	4.90(4.50~5.43)	10.93(7.50~16.48)	12.43(9.23~19.31)	22.15(13.02~36.5)	156.946	0.000
HOMA-IR	0.91(0.85~0.99)	2.15(1.45~3.77)	2.87(2.04~4.47)	4.91(2.98~8.01)	171.059	0.000
HOMA-IS	165.67(90.00~240.00)	203.64(119.39~349.37)	209.07(147.46~347.13)	301.67(190.00~487.33)	31.624	0.000

肥胖 B 组和 C 组均高于对照组 ($P < 0.05$), 而 3 个组肥胖儿童之间、A 组与对照组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 儿童期肥胖影响因素的 logistic 回归分析: 将肥胖程度(含对照)作为因变量, 年龄、性别和睡眠时间为自变量, 做有序分类变量的 logistic 回归分析。结果从表 3 可见, 性别和睡眠时间对肥胖有影响 ($P < 0.05$), 即男性和睡眠时间减少者更易发生肥胖。

表3 儿童期肥胖影响因素的 logistic 回归分析

因素	β	Wald χ^2 值	P 值	参数估计值的 95% CI	
常数项	1	-9.472	50.361	0.000	-12.088~-6.856
	2	-8.689	43.053	0.000	-11.284~-6.093
	3	-6.369	24.345	0.000	-8.898~-3.839
年龄	0.038	0.669	0.414	-0.054~0.130	
睡眠时间	-1.061	80.788	0.000	-1.293~-0.830	
性别	男	0.962	22.913	0.000	0.568~1.356
	女	0.000	-	-	-

4. 胰岛素抵抗影响因素的多重线性回归分析: 以 HOMA-IR 和 HOMA-IS 为因变量, 以性别、年龄和 BMI 值为自变量, 分别进行多重线性回归。结果从表 4 可见, BMI 值对 HOMA-IR 和 HOMA-IS 均有影响 ($P < 0.05$), 且 BMI 增加一个单位,

HOMA-IR 和 HOMA-IS 则分别随之增加 0.261 个单位和 11.054 个单位。

讨 论

流行病学调查表明, 遗传(如父母肥胖)和生活方式与儿童期肥胖密切相关^[2,3]。最近国外有资料表明: 睡眠时间减少导致食欲增加, BMI 增高, 是儿童发生肥胖的独立危险因素^[7,8]。

睡眠在人类生活中占有十分重要的地位, 且在能量平衡中起到重要作用。良好而充足的睡眠是保证和促进儿童身心健康发育的基本条件。但是睡眠时间受年龄、生活习惯、种族、环境等诸多因素的影响。最近数十年来, 居民的睡眠时间在逐渐减少, 自愿减少睡眠已经成为一种现代病。最近英国 Taheri 等^[9]发现在 BMI 和睡眠时间之间存在负相关关系; Chaput 等^[10]最近对加拿大魁北克省小学生的调查亦发现睡眠时间减少是儿童超重和肥胖的首要原因。我国类似的研究资料较少。本文资料显示, 肥胖儿童睡眠的时间大多 < 9 h, 明显少于对照组, 且 BMI ≥ 30 的肥胖儿童其睡眠时间明显少于 BMI < 30 的儿童; 对儿童期肥胖影响因素做多因素 logistic 回归分析亦发现睡眠时间对肥胖有影响, 睡眠时间减少者更易发生肥胖。

表4 HOMA-IR 和 HOMA-IS 影响因素的多重线性回归分析

因素	HOMA-IR				HOMA-IS			
	β	$\hat{\beta}$	t 值	P 值	β	$\hat{\beta}$	t 值	P 值
常数项	-4.756	-	-4.345	0.000	-133.870	-	-1.238	0.217
性别	0.196	0.029	0.600	0.549	29.289	0.048	0.907	0.365
年龄	0.101	0.067	1.374	0.170	8.846	0.066	1.215	0.225
BMI	0.261	0.447	8.836	0.000	11.054	0.210	3.782	0.000

肥胖是导致继发性胰岛素抵抗、2 型糖尿病的重要原因^[11]。肥胖者脂肪细胞脂解产生大量游离脂肪酸(FFA),高 FFA 血症是肥胖引发胰岛素抵抗(IR)的重要致病因素。FFA 抑制基础状态 and 胰岛素刺激后的组织摄取与利用葡萄糖,造成组织对胰岛素的敏感性降低。血浆 FFA 水平升高增加肝糖原异生,促进基础状态胰岛素分泌并使肝清除胰岛素能力下降,造成高胰岛素血症。持续的高胰岛素血症引起组织糖原合成酶活性降低,脂肪细胞葡萄糖转运蛋白 4(GLUT 4)由胞浆向细胞膜转移减少引起 IR。由于肥胖儿童对胰岛素的敏感性较低,故需要较多的胰岛素才能促进血中葡萄糖进入肥大的脂肪细胞,因此,要使基础血糖及进食后血糖稳定在正常水平,肥胖者所分泌的胰岛素量较一般人要多 2~4 倍,然而长期处于这种状态的情况下,胰岛 β 细胞易劳损乃至衰竭,最后导致胰岛素分泌不足,产生糖尿病。目前多采用稳态模型评估指数(HOMAindex)作为胰岛素抵抗和 β 细胞功能的评估指标^[12]。本文资料显示,3 个组肥胖儿童 FBG、FINS 和 HOMA-IR 均高于对照组,且 C 组 FBG 高于 A 组,FINS 和 HOMA-IR 高于 A 组和 B 组,胰岛素抵抗影响因素的多重线性回归分析亦显示 BMI 值对 HOMA-IR 有影响,BMI 增加一个单位,HOMA-IR 随之增加 0.261 个单位。提示肥胖是导致 IR 的危险因素之一。证实 BMI 与胰岛素抵抗存在明显的相关性,随着 BMI 的增加发生胰岛素抵抗的风险亦随之增高。本文资料显示肥胖儿童 FBG、FINS 均增高,但 HOMA-IS 高于对照组,可能系本文肥胖儿童的胰岛 β 细胞功能尚处于代偿性增强阶段。

睡眠是一个复杂的生理过程,有许多调节体内稳态的激素参与。本文资料显示睡眠减少可导致 BMI 指数增高,并增加发生胰岛素抵抗的风险,但是体内哪些激素参与了睡眠与能量代谢,睡眠不足是通过什么机制引起肥胖及糖代谢异常等的确切机制有待进一步的纵深研究。儿童处于生长发育的特殊时期,在治疗肥胖方面又缺乏有效的方法,不提倡禁食、减肥、手术等治疗,而以控制体重为基本理念,

以行为矫正为关键,以运动健康教育包括饮食调整为主要手段。睡眠时间是一个可以修正的潜在的肥胖风险因子,因此这些发现对预防和治疗肥胖,预防代谢综合征的发生具有较大的指导意义。

参 考 文 献

- [1] Fu JF, Liang L, Zou CC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention. *Int J Obesity*, 2007, 31: 15-22.
- [2] Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 1997, 337(13): 869-873.
- [3] Sugimori H, Yoshida K, Izuno T, et al. Analysis of factors that influence body mass index from ages 3 to 6 years: a study based on the Toyama cohort study. *Pediatr Int*, 2004, 46(3): 302-310.
- [4] 中国肥胖工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 中国城区 0~18 岁男童体重百分位数(1995) // 诸福棠. 实用儿科学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 27-29.
- [6] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28: 412-419.
- [7] Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, 2004, 141(11): 846-850.
- [8] von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, et al. Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-year-old children by duration of sleep — a cross-sectional study. *Int J Obesity*, 2002, 26: 710-716.
- [9] Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *Sleep* 2004, 27 Suppl: A146-147.
- [10] Chaput JP, Brunet M, Tremblay A. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the 'Quebec en Forme' Project. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30(7): 1080-1085.
- [11] Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 2005, 99(5): 2008-2019.
- [12] 王春林, 梁黎, 傅君芬, 等. 肥胖青少年胰岛素抵抗常用评价方法的比较. *浙江大学学报(医学版)*, 2005, 34(4): 316.

(收稿日期: 2007-02-12)

(本文编辑: 张林东)