

· 临床研究 ·

2 型糖尿病一级亲属中血清抵抗素、内脂素与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的相关性研究

张秀娟 王秩 李海辉 于玲 高珊

【摘要】 目的 了解 2 型糖尿病(T2DM)患者不同糖代谢状态的一级亲属血清抵抗素(RES)、内脂素(VIS)与胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能的关系,并探讨其在 T2DM 发病中的作用以及临床检测的意义。**方法** 收集既往无糖耐量异常史的 T2DM 一级亲属 229 例,其中经 75 g 葡萄糖耐量试验分为糖耐量正常(NGT 组)174 例、空腹血糖受损(IFG)或糖耐量低减(IGT)(IFG/IGT 组)55 例,收集 71 例新发 T2DM(T2DM 组);同时收集上述一级亲属配偶或亲友中无糖尿病家族史的糖耐量正常者 114 例作为正常对照组。酶联免疫法测定上述人群的血清空腹真胰岛素(FTI)、胰岛素原(FPI)、RES 和 VIS 水平,用 HOMA-IR 评价 IR 状态,以 HOMA- β 及空腹 PI 和 PI/TI 比值评价 β 细胞功能,同时进行人体测量学、脂代谢、肝肾功能、血尿酸及生活习惯的调查。**结果**

(1)血清 RES 水平各组间差异无统计学意义($P>0.05$),与 HOMA-IR、HOMA- β 和肥胖指标均未见相关性($P>0.05$)。(2) T2DM 组、IGT/IFG 组和 NGT 组较正常对照组血清 VIS 水平降低($P<0.05$);T2DM 组、IGT/IFG 组和 NGT 组之间差异无统计学意义。血清 VIS 水平与 HOMA-IR、肥胖指标未见相关性($P>0.05$),与空腹和 2 h 血糖、血压负相关($P<0.05$)。**结论** T2DM 一级亲属在糖耐量异常发生前,具有改善糖代谢作用的 VIS 水平明显降低,提示上述脂肪细胞因子在 IR 的形成及 T2DM 的发病中起一定作用

【关键词】 糖尿病,2 型;一级亲属;胰岛素抵抗;抵抗素;内脂素

Association between both resistin, visfatin and insulin resistance as well as β cell function in the first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus ZHANG Xiu-juan, WANG Zhi, LI Hai-hui, YU Ling, GAO Shan. Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medicine University, Beijing 100043, China

Corresponding author: GAO Shan, Email: gaoshanmw@yahoo.com.cn

This work was supported by a grant from the Capital Medical Development of China (No. 2002-2034).

【Abstract】 Objective To study the association between the levels of serum resistin, visfatin and insulin resistance as well as β -cell dysfunction in the first-degree relatives (FDR) of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to investigate the role of these adipocytokins in pathogenesis of T2DM. **Methods** Serum levels of resistin, visfatin as well as fasting true insulin (FTI), proinsulin (FPI) levels were measured in 71 patients with newly diagnosed T2DM. 55 subjects with IGT/IFG and 174 NGT from first-degree relatives of T2DM, and 114 subjects of NGT without T2DM family history served as control group (NC). Insulin resistance was assessed by the homeostasis model assessment (HOMA-IR) and β -cell function was evaluated by HOMA- β and fasting PI-to-TI ratio (FPI/TI). Lipid profile, liver function and kidney function were also tested. Anthropometrical parameters such as body mass index (BMI), waist circumference and blood pressure were also recorded and life style and food intake spectrum investigated. **Results** (1) There were no significant differences of serum resistin levels among the four groups ($P>0.05$). The serum resistin level was not correlated with HOMA-IR, HOMA- β and obesity markers ($P>0.05$). (2) The serum visfatin levels of DM group, IGT/IFG and NGT group were lower than the NC group ($P<0.05$). There were no

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.12.015

基金项目:首都医学发展基金(2002-2034)

作者单位:100043 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科

通信作者:高珊, Email: gaoshanmw@yahoo.com.cn

significant difference among DM group, IGT/IFG group and NGT. The serum visfatin level was not correlated with HOMA-IR and obesity markers ($P>0.05$), but negatively correlated with fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose and blood pressure ($P<0.05$). **Conclusion** The adipokine profile in FDRs of T2DM had distinctively altered before the development of impaired glucose tolerance. Serum levels of visfatin, showed a favorable effect on glucose metabolism also had a significant decrease on serum levels in the early stage of T2DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; First-degree relatives; Insulin resistance; Resistin; Visfatin

人类体内脂肪组织不只是被动的储存能量,且具有多方面的内分泌功能,其分泌大量的细胞因子,如瘦素等通过内分泌、旁分泌和自分泌途径参与维持机体众多生理功能,特别是新近发现的由脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子抵抗素(resitin, RES)、内脂素(visfatin, VIS)具有调节胰岛素作用、糖脂代谢和能量平衡,尤其是在胰岛素抵抗(IR)的形成过程中起到至关重要作用,可能在肥胖和2型糖尿病(T2DM)的发病机制中扮演重要角色^[1,2]。本研究通过测定T2DM不同糖代谢状态的一级亲属与无糖尿病家族史的正常人群血清RES、VIS水平,了解其与IR和胰岛 β 细胞功能的关系,并探讨上述脂肪细胞因子在T2DM发病中的作用及其临床检测的意义。

对象与方法

1. 对象:收集2004年4月至2005年6月期间住院和门诊确诊T2DM患者的一级亲属以及门诊新诊断的T2DM。诊断标准按1997年美国糖尿病协会(ADA)标准诊断。受试者年龄30~70岁,均签署知情同意书。通过相关检查除外有肝肾疾病,经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)分为新诊断T2DM组71例,59例为门诊收集的新诊断T2DM(均未经任何降糖药物治疗),糖耐量正常(NGT)组174例,空腹血糖受损(IFG)和/或糖耐量减低(IGT)组55例。同时选取上述一级亲属中无糖尿病家族史、无糖耐量异常史,并经OGTT证实为糖耐量正常的配偶或亲属中体检健康者114人为正常对照组。

2. 方法:所有受试者被告之于试验前3天规律饮食,每天主食不少于200 g,停用钙拮抗剂降压药等影响胰岛素分泌的药物。试验前一日晚餐避免高脂饮食,禁食8~10 h,次日晨空腹抽血,送检常规生化包括空腹血糖(FBG)、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等]、肝功、肾功和尿酸,同时另管采血留取血清送检血清空腹真胰岛素(FTI)、胰岛素原(FPI)、RES和VIS。经口服葡萄糖粉75 g,2 h后抽血测定血糖(2hBG)及真胰岛素(2hTI)。同时测量身高、体重、腰围和血

压,并进行生活方式、遗传背景、饮食习惯等方面的调查。计算公式:①HOMA模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FTI $\times$ FBG/22.5;②ADP/LEP比值=ADP/LEP;③BMI=体重(kg)/身高²(m²)。所有标本常规生化检测统一在解放军第三〇一医院生化科进行。葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法测定。真胰岛素、胰岛素原测定,采用双位点夹心放大酶联免疫分析法(BA-ELISA)^[3](批内批间CV分别<6.6%和9.0%)。RES和VIS测定采用放射免疫分析法。

3. 统计学分析:所有资料以($\bar{x}\pm s$)表示。应用SPSS 11.5统计软件,对所测结果进行正态性及方差齐性检验,偏态分布数据(TI、HOMA-IR)取自然对数值(ln)转为正态后统计。四组间变量比较采用单因素方差分析法,组间比较采用 t 检验。

结 果

1. T2DM组、一级亲属组、不同糖代谢组与正常对照组的基本临床和生化特点:与对照组比较,糖耐量正常的一级亲属(NGT)组仅腰围略高,其余指标组间的差异无统计学意义。在性别构成上这四组经 χ^2 检验具有可比性;T2DM组和IFG/IGT组年龄稍高于糖耐量正常组(对照组和NGT组)。随糖耐量异常的加重,从IFG/IGT组至T2DM组BMI、腰围、SBP、TG进行性升高,HDL-C降低,差异有统计学意义;同时在糖调节异常组,高血压、血脂异常、肥胖和代谢综合征(MS)所占比例显著增加,尤其在T2DM组血脂异常、肥胖和MS所占比例均超出2/3,且转氨酶(ALT、AST)也轻度升高(表1)。

2. 不同糖代谢组血清RES、VIS水平:各组间血清RES水平[分别为(14.7 ± 9.3)、(15.0 ± 11.8)、(14.4 ± 7.5)和(13.4 ± 6.0)ng/ml]的差异无统计学意义($P>0.05$),血清VIS水平,T2DM组、IGT/IFG组及和NGT组较NC组降低($P<0.05$);T2DM组、IGT/IFG组和NGT组之间的差异无统计学意义(表2)。

3. 血清VIS、RES与HOMA-IR等相关性分析:表3中单变量相关分析表明,血清VIS水平与HOMA-IR、FPI、FTI、BMI、腰围、性别、年龄等无相

表 1 各组临床和生化资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NC 组	NGT 组	IFG/IGT 组	T2DM 组	F 值	P 值
男/女(n)	54/60	70/104	23/32	38/33	4.6	0.196
年龄(岁)	44.2±8.2	43.5±8.2	47.8±7.0 ^a	49.2±9.2 ^a	9.3	0.000
BMI(kg/m ²)	24.1±3.0	24.5±3.2	25.7±3.1 ^{a,c}	26.4±2.5 ^{a,d}	11.4	0.000
腰围(cm)	80.7±10.6	83.7±9.6 ^a	87.6±9.4 ^{a,c}	91.8±5.9 ^{a,c}	10.1	0.000
WHR	0.83±0.07	0.84±0.07	0.86±0.06 ^{a,c}	0.87±0.06 ^{a,c}	4.5	0.002
SBP(mmHg)	116.6±13.4	114.1±13.7	120.8±18.1 ^d	126.7±11.9 ^{a,d}	14.7	0.000
DBP(mmHg)	77.0±8.8	74.9±8.6	76.7±8.7	77.7±7.3 ^d	4.2	0.006
FPG(mmol/L)	4.9±0.5	4.9±0.4	5.6±0.6 ^{a,d}	8.6±2.6 ^{a,d}	197.3	0.000
2hBG(mmol/L)	5.4±1.2	5.7±1.1	8.7±1.0 ^{a,d}	15.0±4.1 ^{a,d}	436.5	0.000
TC(mmol/L)	4.8±0.9	4.8±0.8	4.7±1.3	4.1±2.0 ^{a,d}	5.6	0.010
TG(mmol/L)	1.6±1.3	1.6±1.6	2.5±2.3 ^{a,d}	3.7±2.0 ^{a,d}	26.6	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.3±0.4	1.4±0.3	1.2±0.4 ^{a,c}	1.1±0.2 ^{a,d}	7.2	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.8±0.7	2.9±0.7	3.0±0.7	3.1±1.0 ^a	2.1	0.093
ALT(IU/L)	21.2±13.9	20.8±16.6	21.5±12.7	32.3±23.9 ^{a,d}	3.3	0.015
AST(IU/L)	22.0±8.3	21.8±8.7	23.6±9.0	28.7±12.5 ^{a,d}	4.4	0.004
尿酸(μmol/L)	297.0±96.0	305.0±94.0	307.0±87.0	330.0±97.0	0.7	0.521
肌酐(μmol/L)	62.6±14.4	61.2±12.1	60.3±14.3	62.8±17.1	0.4	0.725
高血压(%)	18.5	19.6	30.6 ^{a,c}	56.5 ^{a,c}	17.9	0.000
血脂紊乱(%)	28.3	29.5	44.9 ^{a,c}	78.7 ^{a,d}	28.6	0.000
超重或肥胖(%)	38.6	38.9	58.2 ^{a,c}	66.2 ^{a,c}	21.5	0.000
MS(%)	5.1	7.8	50.9 ^{a,d}	71.7 ^{a,d}	123.9	0.000

注: NC 组为无糖尿病家族史的糖耐量正常对照组, NGT 组为糖耐量正常的一级亲属组, IFG/IGT 组为一级亲属糖耐量低减和/或空腹血糖受损组, T2DM 组为新诊断糖尿病组; F 为单因素方差分析的统计量, 黑体字为 χ^2 检验值; 组间比较: 与 NC 组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与 NGT 组比较: ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$

表 2 不同糖代谢组血清 RES、VIS 水平差异的单因素方差分析($\bar{x}\pm s$)

组别	VIS(ng/ml)	VIS/腰围	RES(ng/ml)
NC	41.2±13.4	0.48±0.24	14.9±9.4
NGT	38.5±16.4 ^a	0.34±0.25 ^a	15.1±11.9
IFG/IGT	36.4±16.5 ^a	0.31±0.24 ^a	14.1±7.2
T2DM	35.3±12.7 ^a	0.29±0.21 ^a	13.5±6.2
F 值	2.1	5.8	0.27
P 值	0.08	0.000	0.851

注: 同表 1

关性, 只与 FBG、2hBG、SBP 和 DBP 存在较弱的负相关。血清 RES 与尿酸(UA)负相关($r=-0.15$, $P<0.01$), 与 HOMA-IR 等其他指标或因子均未见相关性。

讨 论

VIS 是 2005 年 Fukuhara 等^[1]发现的一种新脂肪细胞因子, 在内脏脂肪组织中高度表达。后来的研究表明它与 1994 年发现的前 B 细胞克隆增强因子(pre-B celcolony-enhancing factor)为同一种蛋白^[3,4], VIS 有类似于胰岛素的降血糖作用、促进脂肪的形成和分化、促进炎症反应和免疫调节等多种生物学作用^[5-7]。本研究观察 VIS 在 T2DM 一级亲

属不同糖代谢组与对照组的 变化。结果表明, 血清 VIS 水平在 T2DM 组、IGT/IFG 组和 NGT 组较对照组降低($P<0.05$), 而前 3 组间的差异无统计学意义。这与 Li 等^[8]、杨媚等^[9]研究结果 T2DM 患者空腹和糖负荷后 2 h 血浆 VIS 水平明显低于正常对照组相一致。本研究还发现血清 VIS 水平与 HOMA-IR、FPI、FTI、BMI、腰围、性别、年龄等无相关性, 与 FBG、2hBG、SBP 和 DBP 负相关。VIS 如何影响血压和血糖的机制还不清楚, 但越来越多的研究结果显示其与血脂、炎症及糖化血红蛋白相关^[10-12]。但也有研究

表明 T2DM 患者的血浆 VIS 水平显著高于正常人^[13,14]。可见, 不论患者的 VIS 水平是否高于正常人, VIS 极有可能是参与 T2DM 患者糖脂代谢重要的脂肪因子。

RES 是由 Steppan 等^[2]发现的一种新的可以抑制胰岛素信号转导通路, 从而抵抗胰岛素作用的脂肪因子。人类外周血单核细胞中有较大量 RES 的 mRNA 表达, 测定外周血循环中的 RES 浓度对了解其生理效应以及对胰岛素抵抗和 T2DM 的作用具有重要意义。本研究发现血清 RES 水平在 T2DM 一级亲属不同糖代谢组与对照组之间的差异无统计学意义, 这与国内外一些学者的结果一致^[15,16]。但日本学者 Fujinami 等^[17]用酶联免疫吸附试验对 90 例 T2DM 患者和 74 例健康对照者的血清 RES 浓度进行测定, 前者的 RES 水平明显高于后者。众所周知, HOMA-IR、PI/TI 与胰岛素抵抗密切相关, 而本研究未发现 RES 与 HOMA-IR 及 PI/TI 相关, 也就是说 RES 可能与胰岛素抵抗无直接相关性, 即 T2DM 患者中出现的胰岛素抵抗并不一定是由 RES 导致的。尽管 RES 与全身的代谢异常并非密切相关, 但仍然是脂肪分布的一个良好评价指标, 因为它特异性地与腹部脂肪的沉积密切相关, 这种与中心肥胖的相

表3 脂肪细胞因子与肥胖、胰岛素抵抗等变量的Spearman 相关分析(r)

变量	RES	VIS	HOMA-IR	FPI	FPI/FTI
RES	1	0.04	-0.03	0.02	0.07
VIS	-0.04	1	-0.06	0.02	0.04
HOMA-IR	-0.003	-0.06	1	0.49 ^a	-0.24 ^a
FPI	0.02	0.02	0.49 ^a	1	0.64 ^a
FPI/FTI	0.00	0.04	-0.24 ^a	-0.64 ^a	1
FTI	0.02	-0.01	0.94 ^a	0.41 ^a	0.37 ^a
HOMA-β	0.08	0.06	0.39 ^a	0.06	-0.47 ^b
FBG	-0.10	-0.18 ^a	0.48 ^a	0.36 ^a	0.17 ^b
2hBG	0.06	-0.20 ^a	0.39 ^a	0.39 ^a	0.24 ^a
TC	-0.06	-0.04	0.01	-0.03	-0.05
TG	-0.10 ^a	-0.09	0.44 ^a	0.39 ^a	0.12 ^a
HDL-C	0.06	-0.12 ^a	-0.35 ^a	-0.31 ^a	-0.05
LDL-C	-0.02	-0.09	0.10 ^a	0.03	-0.04
SBP	0.00	0.21 ^a	0.24 ^a	0.19 ^a	0.09
DBP	0.02	-0.21 ^a	0.25 ^a	0.10 ^a	-0.06
ALT	-0.04	-0.07	0.34 ^a	0.17 ^a	0.13 ^a
AST	0.02	-0.02	0.17 ^a	0.21 ^a	0.05
UA	-0.15 ^a	-0.01	0.23 ^a	0.23 ^a	0.02
年龄	-0.01	-0.04	-0.08	0.00	0.12 ^a
性别	-0.14 ^a	-0.04	0.14 ^a	0.13 ^a	0.28 ^a
腰围	-0.07	-0.12 ^a	0.50 ^a	0.27 ^a	-0.16 ^a
BMI	-0.06	-0.09	0.54 ^a	0.37 ^a	0.00

注：^a*P*<0.05；^b*P*<0.01

关关系可能是链接RES在肥胖发生中的作用,及由巨噬细胞介导的炎症反应之间的关联^[18]。

参 考 文 献

[1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*,2005,307(5708):426-430.

[2] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*,2001,409(6818):307-312.

[3] Li M, Wu CY, Song AL, et al. Development and preliminary application of enzyme linked immunosorbent assay for human net insulin in serum. *Chin J Endocrinol Metab*, 1997, 11: 215-217. (in Chinese)

黎明,吴从愿,宋爱玲,等. 人血清真胰岛素酶免疫分析法的建立及初步应用. *中华内分泌代谢杂志*,1997,11:215-217.

[4] Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*,1994,14(2):1431-1437.

[5] Oki K, Yamane K, Kamei N, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol(Oxf)*,2007,67(5):796-800.

[6] Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a

source of resistin and visfatin. *Diabetologia*,2006,49(4):744-747.

[7] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with pro inflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*,2007,178(3):1748-1758.

[8] Li L, Yang G, Li Q, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2006,114(10):544-548.

[9] Yang M, Yang GY, Li L, et al. Change of plasma visfatin level in the population with different glucose tolerances. *Chin J Endocrinol Metab*,2006,22(3):245-247. (in Chinese)

杨媚,杨刚毅,李伶,等. 不同糖耐量个体血浆内脂素水平的变化. *中华内分泌代谢杂志*,2006,22(3):245-247.

[10] Kamińska A, Kopczyńska E, Bronisz A, et al. An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Endokrynol Pol*,2010,61(2):169-173.

[11] Wang P, Bai C, Xu QY, et al. Visfatin is associated with lipid metabolic abnormality in Lyon hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2010 [Epub ahead of print].

[12] Siahaniidou T, Margeli A, Kappis A, et al. Circulating visfatin levels in healthy preterm infants are independently associated with high-density lipoprotein cholesterol levels and dietary long-chain polyunsaturated fatty acids. *Metabolism*,2010[Epub ahead of print].

[13] 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 Clin Endocrinol Metab*,2006,91(1):295-299.

[14] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,76(1):24-29.

[15] Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*,2002,10:1-5.

[16] Mao HX, Wang DW, Zheng JC, et al. Study of correlation between plasma resistin and the development of type 2 diabetes mellitus. *Chin J Diabetes*,2005,13:274-276. (in Chinese)

毛红仙,汪大望,郑景晨,等. 血浆抵抗素与2型糖尿病的相关性. *中华糖尿病杂志*,2005,13:274-276.

[17] Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*,2004,339(1-2):57-63.

[18] Li M, Fisette A, Zhao XY, et al. Serum resistin correlantes with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes*,2009,33:424-439.

(收稿日期:2010-09-16)
(本文编辑:张林东)