

· 现场调查 ·

中心型肥胖在吸烟与 β 细胞功能关系中的中介效应

刘涛 王辉 邱泉 谭荔荔 陈葳 余学清 孙小丽 陈维清

【摘要】 目的 了解吸烟量对 β 细胞功能的影响,并探讨中心型肥胖在吸烟量与 β 细胞功能关系中的中介效应。方法 2006—2007年在广州和珠海市参加慢性病筛查研究的社区居民中选择1440名吸烟者为研究对象,调查人口学特征和每天吸烟量,测量腰臀比,并检测空腹血清C肽浓度。结果 控制混杂因素后,以每天吸烟1~10支者为对照组,每天吸烟11~20支者和>20支者出现较高C肽浓度(大于中位数)的OR值分别为1.53(95%CI:1.22~1.90)和1.92(95%CI:1.32~2.79)。吸烟量与中心型肥胖成正相关($a=0.21$),并且控制了中心型肥胖的作用后($b=0.94$),吸烟量与 β 细胞功能的关联仍然具有统计学意义($c'=0.33$);中心型肥胖对吸烟量的中介效应值为37.54%。结论 吸烟可能是 β 细胞功能受损的危险因素,并且中心型肥胖可能是二者关联中的一个部分中介因素。

【关键词】 中心型肥胖;吸烟; β 细胞功能;中介效应

Mediation of abdominal obesity on the association between cigarette smoking and β -cell function LIU Tao¹, WANG Hui¹, QIU Quan¹, TAN Li-li¹, CHEN Wei², YU Xue-qing², SUN Xiao-li³, CHEN Wei-qing¹. 1 Department of Medical Statistics and Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2 Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; 3 Department of Gynecology, Guangdong Women's and Children's Hospital

Corresponding author: CHEN Wei-qing, Email: chenwq@mail.sysu.edu.cn

This work was supported by a grant from the Guangzhou Health Bureau (No. 2005-ZDa-001)

【Abstract】 **Objective** To confirm the effect of cigarette smoking on β -cell function, and further investigate the mediation effect of abdominal obesity. **Methods** Participants would include 1440 Chinese smokers who had participated in a community-based chronic disease screening project in Guangzhou and Zhuhai from 2006 to 2007. They were interviewed with structured questionnaire on their socio-demographic status and smoking behaviors. Waist-to-hip ratio (WHR) and fasting serum C-peptide concentration were also measured. **Results** After adjustment for the potential confounding factors, when compared with smokers with consumption 1-10 cigarettes/day, smokers with consumption of 11-20 cigarettes/day (adjusted OR=1.53, 95%CI: 1.22-1.90) or >20 cigarettes/day (adjusted OR=1.92, 95%CI: 1.32-2.79) had significant higher risks to get C-peptide concentration larger than its median. Furthermore, 37.54% of the effect of cigarette smoking on C-peptide concentration was partially mediated by abdominal obesity. **Conclusion** Cigarette smoking might be a risk factor for β -cell dysfunction and abdominal obesity.

【Key words】 Abdominal obesity; Cigarette smoking; β -cell function; Mediation effect

2型糖尿病是由遗传和环境因素共同作用引起的一种成年性疾病,其中吸烟被证明是最重要的病因之一^[1]。在我国,尤其在男性人群中吸烟率一直

高居50%^[2,3]。以往研究认为, β 细胞功能受损在2型糖尿病的发病过程中具有决定性作用^[4],而C肽是由胰岛 β 细胞分泌产生,不受胰岛素抗体的干扰,能够准确地反映 β 细胞的分泌功能^[5]。为此,本课题组开展了探讨吸烟与 β 细胞功能的关系及其可能机制的研究;了解中心型肥胖的中介效应。

对象与方法

1. 研究对象:2006—2007年间在广州和珠海市

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.09.007

作者单位:510080 广州,中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系(刘涛、王辉、邱泉、谭荔荔、陈维清);中山大学附属第一医院肾内科(陈葳、余学清);广东省妇幼保健院(孙小丽)

通信作者:陈维清, Email: chenwq@mail.sysu.edu.cn

参加社区慢性病筛查的7293名20岁以上并在当地居住超过5年的居民中,选择所有符合吸烟定义的1440名吸烟者作为研究对象。调查开始前,所有研究对象均签署知情同意书。

2. 现场资料收集:在社区卫生服务中心,由事先培训好的医学生或者医生对调查对象采用一对一的问卷调查,内容包括人口学特征(性别、年龄、职业、文化程度、婚姻状况等),每天吸烟量(支/d),糖尿病家族史等。测量腰围和臀围,并采集隔夜空腹静脉血3 ml,分离血清后置于-80℃冰箱待用。

3. 吸烟定义:现在吸烟者:指一生中吸烟超过100支并且目前仍在吸烟者;以往吸烟者:指一生中吸烟超过100支,但是现在不再吸烟者^[6]。在本次研究中,吸烟者包括现在吸烟者和以往吸烟者。每天吸烟量:指吸烟者在以往吸烟期间平均每天吸烟多少支。

4. 中心型肥胖的定义:以腰围与臀围的比值(WHR)作为评价指标,中心型肥胖是指男性WHR≥0.90或女性WHR≥0.85^[7]。

5. C肽检测:采用由北京市原子高科股份有限公司提供的人C肽放射免疫分析药盒进行检测血清C肽(ng/ml)水平,由中山大学附属第一医院东山院区检验科完成,检验的灵敏度为0.1 ng/ml,C肽浓度高提示β细胞分泌功能强。

6. 统计学分析:连续性变量采用均数±标准差,分类变量采用构成比或频数。首先用二变量logistic回归模型控制混杂因素后,探讨吸烟量(0=1~10支/d,1=11~20支/d,2=>20支/d)与C肽浓度(0=小于中位数,1=大于或等于中位数)的关系;其次,中心型肥胖(0=正常,1=肥胖)的中介效应采用Hierarchical回归模型(logistic回归)进行分析,参考Baron和Kenny提出的标准:①自变量(吸烟量)与应变量(C肽)有关联;②自变量与中介变量(向心性肥胖)也有关联;③在控制了自变量后,中介变量与应变量存在关联;④控制了中介变量后,如果自变量仍在与应变量存在有统计学意义的关联,则为部分中介效应;否则为完全中介效应。中介效应的定量分析采用公式($\frac{ab}{ab+c'}$)^[8],其中a为自变量与中介变量之间的偏回归系数;在同时纳入自变量和中介变量的回归方程中,二者的偏回归系数分别为c'和b。为了排除作用方向(偏回归系数的正负)的影响,a、b和c'均为绝对值。本次研究中计算a和c'时,吸烟量(三个等级)以连续性变量纳入方程。以

上所有的分析为双侧,P=0.05为显著性水平,所有的分析均采用SPSS 13.0软件。

结 果

1. 人口学特征:1440名吸烟者,年龄20~85岁;平均(53.93±12.40)岁;其中92.15%为男性;98.75%为汉族人群;职业类型中,管理人员、技术人员、商业及服务人员、操作员、离退休人员以及无业人员所占的比例分别为12.50%、13.96%、12.02%、24.65%、26.18%和10.69%;文化程度在小学及以下为21.39%,初中为32.85%,高中或中专为31.25%,大学及以上14.51%;未婚者占4.65%,已婚者占91.39%,离异或丧偶占3.96%;研究对象血清C肽浓度平均为(2.40±1.02)ng/ml(表1)。

表1 1440名吸烟者的一般人口学特征

特征	人数	构成比 (%)	特征	人数	构成比 (%)
年龄(岁)			婚姻状况		
<30	63	4.38	未婚	67	4.65
30~	154	10.69	已婚	1316	91.39
40~	297	20.63	离异或丧偶	57	3.96
50~	462	32.08	糖尿病家族史		
60~	360	25.00	无	1235	85.76
70~	104	7.22	有	205	14.24
性别			饮酒		
男	1327	92.15	不饮	959	66.60
女	113	7.85	现在饮	391	27.15
民族			以前饮	90	6.25
汉族	1422	98.75	运动		
少数民族	18	1.25	无	320	22.22
职业			有	1120	77.78
管理人员	180	12.50	中心型肥胖		
技术人员	201	13.96	否	867	60.21
商业及服务人员	173	12.02	是	573	39.79
操作员	355	24.65	每天吸烟量(支/d)		
离退休人员	377	26.18	1~10	670	46.53
无业者	154	10.69	11~20	629	43.68
文化程度			>20	141	9.79
小学及以下	308	21.39	血清C肽浓度(ng/ml)		
初中	473	32.85	<2.36	720	50.00
高中或中专	450	31.25	≥2.36	720	50.00
大学、大专及以上	209	14.51			

2. 吸烟与β细胞功能之间的关联:在二变量logistic回归中,控制了性别、年龄以及糖尿病家族史后,以每天吸烟1~10支者为对照组,每天吸烟11~20支和>20支者的OR值分别为1.53(95%CI:1.22~1.90)和1.92(95%CI:1.32~2.79)。见表2。

3. 中心型肥胖在吸烟与β细胞功能关联中的中介效应:在二变量logistic回归模型中控制相应的混

杂因素后,吸烟量与中心型肥胖之间的偏回归系数为0.21(*a*);在以C肽为应变量的模型中,同时纳入吸烟量和中心型肥胖2个变量,二者的偏回归系数分别为0.33(*c'*)和0.94(*b*),并且*c'*仍然具有统计学意义,因此属于部分中介效应;经定量计算得出中心型肥胖的中介效应值为37.54%(表2和表3)。

表2 中心型肥胖在吸烟与C肽关系中的中介作用

变量	模型1		模型2		中介效应值(%)
	矫正OR值* (95% CI)	β^b	矫正OR值* (95% CI)	β^b	
吸烟(支/d)		0.36		0.33	
1~10	1		1		
11~20	1.53 ^c (1.22~1.90)		1.47 ^c (1.18~1.85)		
>20	1.92 ^c (1.32~2.79)		1.81 ^c (1.22~2.66)		
中心型肥胖				0.94	37.54
否		1			
是		2.56 ^c (2.05~3.21)			

注: *在二变量logistic回归模型中控制性别、年龄和糖尿病家族史; ^b回归模型中的偏回归系数(绝对值),在此方程中每天吸烟量(1=1~10, 2=11~20, 3=>20支/d)以连续性变量引入方程; ^cP<0.05

表3 每天吸烟量与中心型肥胖的关联

变量	中心型肥胖	
	矫正OR值*(95% CI)	β^c
吸烟(支/d)		0.21
1~10	1	
11~20	1.28 ^a (1.02~1.61)	
>20	1.46 ^a (1.01~2.13)	

注: *在二变量logistic回归模型中控制性别、年龄、饮酒和运动; ^aP<0.05; ^c回归模型中的偏回归系数(绝对值),在此方程中每天吸烟量以连续性变量引入方程

讨论

本研究结果发现,每天吸烟量与血清C肽浓度存在正相关,并且吸烟对C肽浓度影响的37.54%由中心型肥胖介导。研究首先验证了吸烟量是β细胞功能的影响因素,吸烟较多者β细胞可能代偿性地分泌增加,以维持正常的血糖水平。其原因可能有以下几种:首先是β细胞的增殖受到损伤,尼古丁可导致β细胞的细胞质发生不可逆的减少^[9],并且通过损伤内皮细胞可阻止β细胞的增殖^[10];其次是β细胞的凋亡,尼古丁可以通过β细胞表面的尼古丁受体和直接穿过细胞膜而进入β细胞,在线粒体等细胞器内聚集,从而可诱发线粒体介导的凋亡^[11],剩下的β细胞通过增加分泌来维持正常的血液胰岛素水平。再者是胰岛素抵抗,吸烟可导致胰岛素抵抗,从而引发高血糖症,使得β细胞代偿性地分泌增加^[12]。

除了上述吸烟对β细胞功能的直接作用外,研究

发现有超过三分之一的作用是通过中心型肥胖而实现,属于部分中介效应。吸烟较多者发生中心型肥胖的可能性较高;这同以往的研究结果一致^[13]。其作用机制虽然尚不明确,但是可能与以下几个方面有关:第一,吸烟具有拮抗雌激素的作用,使吸烟者内分泌系统失去平衡导致脂肪在腹部聚集^[1];第二,尼古丁能够增加血液中的皮质醇浓度,后者也可以促进腹部脂肪的堆积^[14];第三,吸烟可以促进臀肌脂肪组织中脂蛋白酶的活性,促进腹部脂肪组织对甘油脂肪酸的摄取和储存^[15]。此外,吸烟者血液中的脂蛋白酶的活性降低还可以阻碍血液中甘油三酯的降解,增加血脂浓度。血液中的极低密度脂蛋白胆固醇和乳糜颗粒的降解受阻可减少表面物质的数量,从而影响高密度脂蛋白胆固醇的合成,进一步加重血液中的脂质浓度^[16]。

关于中心型肥胖对β细胞功能的影响,可能的机制有以下几个方面:首先,腹部脂肪组织能释放较多的游离脂肪酸,其短期暴露可导致β细胞增生和高胰岛素血症,但是长期的暴露可使β细胞功能和形态学的变化,最终发生糖尿病^[17]。其次,血中游离脂肪酸浓度升高会诱导一氧化氮和神经酰胺介导的β细胞凋亡^[18],剩下的β细胞会代偿性地分泌增加胰岛素,并促使β细胞分泌不成熟的胰岛素。再则中心型肥胖可导致胰岛素抵抗,加重已经出现的β细胞功能受损^[19]。

本研究存在以下不足:①由于为横断面研究,因此不能确定变量之间的因果关联;②研究对象全部为吸烟人群,没有不吸烟者的信息,无法进行对比分析;③没有测量烟草暴露的生物学指标,例如血清中的可替宁浓度,而问卷调查可能存在吸烟量的回忆偏倚,或者有故意隐瞒和低报吸烟量者,从而影响吸烟同β细胞功能间的真实联系;④没有检测胰岛素抵抗的指标,不能分析胰岛素抵抗在吸烟与β细胞功能之间的作用。

本研究结果提示,吸烟可能是部分通过引起中心型肥胖而导致β细胞功能受损,易发生2型糖尿病。此结果对探索吸烟影响2型糖尿病的发病机制有一定参考价值。

[感谢中山大学北校区的医学生、中山大学附属第一医院肾内科的研究生和护士以及东山院区检验科的支持与帮助;本研究为广州市医药卫生科技重大项目资助(2005-ZDa-001)]

参考文献

[1] Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.

- JAMA, 2007, 298(22): 2654-2664.
- [2] Weng XZ, Hong ZG, Chen DY. Smoking prevalence in Chinese aged 15 and above. *Chin Med J*, 1987, 100(11): 886-892.
- [3] Xiao L, Yang J, Wan X, et al. What is the prevalence of smoking in China. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(1): 30-33. (in Chinese)
肖琳, 杨杰, 万霞, 等. 中国人群的吸烟率究竟有多高. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(1): 30-33.
- [4] Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*, 1993, 329(27): 1988-1992.
- [5] Liu HZ. Discussion on the relationship between level of C-protein and function of β cell. *Chin J Practical Chin Modern Med*, 2007, 20(13): 1184-1185. (in Chinese)
刘红珍. C 肽水平与胰岛 β 细胞功能关系探讨. *中华实用中西医杂志*, 2007, 20(13): 1184-1185.
- [6] Ponniah S. Monitoring tobacco use in New Zealand: a technical report on defining smoking status and estimates of smoking prevalence. Ministry of Health, 2008.
- [7] Bakari AG, Onyemeluke GC. Indices of obesity among type-2 diabetic Hausa-Fulani Nigerians. *Int J Diab Metab*, 2005, 13: 28-29.
- [8] MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. Mediation analysis. *Ann Rev Psychol*, 2007, 58: 593-614.
- [9] Bruin JE, Kellenberger LD, Gerstein HC et al. Fetal and neonatal nicotine exposure and postnatal glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *J Endocrinol*, 2007, 194(1): 171-178.
- [10] Zanone MM, Favaro E, Camussi G. From endothelial to beta cells: insights into pancreatic islet microendothelium. *Curr Diab Rev*, 2008, 4(1): 1-9.
- [11] Bruin JE, Gerstein HC, Morrison KM, et al. Increased pancreatic beta-cell apoptosis following fetal and neonatal exposure to nicotine is mediated via the mitochondria. *Toxicol Sci*, 2008, 103(2): 362-370.
- [12] Targher G, Alberiche M, Zenere MB, et al. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(11): 3619-3624.
- [13] Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, et al. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metab: Clin and Exp*, 1996, 45(12): 1551-1556.
- [14] Sulander T, Rahkonen O, Nissinen A, et al. Association of smoking status with obesity and diabetes among elderly people. *Arch Gerontol Geriatrics*, 2007, 45(2): 159-167.
- [15] Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21, 828 British men and women: a population-based study. *Obesity Res*, 2005, 13(8): 1466-1475.
- [16] Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28(7): 584-591.
- [17] Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and Clin Implications. *Diabetes*, 1995, 44(8): 863-870.
- [18] Shimabukuro M, Ohneda M, Lee Y, et al. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease. *J Clin Invest*, 1997, 100(2): 290-295.
- [19] Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev*, 1998, 19(4): 477-490.

(收稿日期: 2010-04-02)

(本文编辑: 尹廉)

· 消息 ·

中华医学会系列杂志已标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。

为了实现中华医学会系列杂志内容资源的有效数字化传播,同时保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权,为标识对象的版权状态提供基础,实现对数字对象版权状态的持续追踪,自 2009 年第 1 期开始,中华医学会系列杂志纸版期刊和数字化期刊的论文将全部标注 DOI。即中华医学会系列杂志除科普和消息类稿件外,其他文章均需标注 DOI,DOI 标注于每篇文章首页脚注的第 1 项。由中华医学会杂志社各期刊编辑部为决定刊载的论文标注 DOI。

参照 IDF 编码方案(美国标准 ANSI/NISO Z39.84-2000)规定,中华医学会系列杂志标注规则如下:“DOI:统一前缀/学会标识.信息资源类型.杂志 ISSN.****-****.年期.论文流水号”。即:“DOI:10.3760/cma.j.issn.****-****.yyyy.nn.zzz”。

中华医学会系列杂志标注 DOI 各字段释义:“10.3760”为中文 DOI 管理机构分配给中华医学会系列杂志的统一前缀;“cma”为中华医学会(Chinese Medical Association)缩写;“j”为 journal 缩写,代表信息资源类别为期刊;“issn.****-****”为国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为 4 位出版年份;“nn”为 2 位期号;“zzz”为 3 位本期论文流水号。