

· 论 著 ·

超重肥胖和2型糖尿病对瘦素、内脂素的影响研究

孙霞¹, 朱艳², 郑鹏¹, 徐爱花², 董海娜³

1. 浙江中医药大学附属丽水中医院内分泌科, 浙江 丽水 323000; 2. 丽水市中心医院, 浙江 丽水 323000;
3. 丽水学院, 浙江 丽水 323000

摘要: **目的** 探讨超重肥胖和2型糖尿病(T2DM)对瘦素、内脂素的影响。**方法** 选择2017年1—6月在丽水市中心医院住院治疗的男性T2DM患者和参加健康体检的男性非T2DM患者为研究对象。收集年龄、疾病史等基本资料, 测量身高、体重并计算体质指数(BMI), 检测瘦素和内脂素等指标。比较T2DM患者和非T2DM患者, 超重肥胖患者和非超重肥胖患者的瘦素、内脂素水平; 并采用广义线性模型分析超重肥胖与T2DM交互作用对瘦素、内脂素的影响。**结果** T2DM患者66例, 年龄为(49.70±9.45)岁, 糖尿病病程为(4.99±4.46)年; 非T2DM患者64人, 年龄为(43.89±0.20)岁。T2DM患者瘦素和内脂素水平分别为(3.17±0.36)和(29.14±3.16) ng/mL, 高于非T2DM患者的(3.03±0.30)和(21.81±3.32) ng/mL ($t=2.387$, $P=0.018$; $t=12.900$, $P<0.001$)。检出超重肥胖患者66例, 非超重肥胖患者64人。超重肥胖患者瘦素水平为(3.27±0.32) ng/mL, 高于非超重肥胖患者的(2.92±0.26) ng/mL ($t=6.634$, $P<0.001$); 内脂素水平为(24.38±5.14) ng/mL, 低于非超重肥胖患者的(26.71±4.36) ng/mL ($t=2.780$, $P=0.006$)。广义线性模型分析结果显示, 超重肥胖与T2DM对瘦素($\beta=0.286$, $P=0.003$)、内脂素($\beta=2.709$, $P=0.008$)的影响存在交互作用。**结论** 超重肥胖与T2DM交互作用影响瘦素、内脂素水平。

关键词: 2型糖尿病; 超重; 肥胖; 瘦素; 内脂素

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 06-0581-05

Effects of overweight/obesity and type 2 diabetes mellitus on leptin and visfatin levels

SUN Xia¹, ZHU Yan², ZHENG Peng¹, XU Aihua², DONG Haina³

1. Department of Endocrinology, Lishui TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Lishui, Zhejiang 323000, China; 2. Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China;
3. Lishui University, Lishui, Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of the link between overweight/obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) on leptin and visfatin levels. **Methods** Males without T2DM and male patients with T2DM hospitalized in Lishui Municipal Central Hospital from January to June, 2017 were enrolled. Subjects' age and medical history of diseases were collected. The height and body weight were measured, and the body mass index (BMI) was estimated. The leptin and visfatin levels were determined, and compared between patients with and without T2DM, and between patients with and without overweight/obesity. The effect of the link between overweight/obesity and T2DM on leptin and visfatin levels was examined using a generalized linear regression model. **Results** There were 66 patients with T2DM, with a mean age of (49.70±9.45) years and a mean diabetes duration of (4.99±4.46) years, and there were 64 patients without T2DM, with a mean age of (43.89±0.20) years. The leptin [(3.17±0.36) vs. (3.03±0.30) ng/mL; $t=2.387$, $P=0.018$] and visfatin levels [(29.14±3.16) vs. (21.81±3.32) ng/mL; $t=12.900$, $P<0.001$] were significantly greater in T2DM

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.06.007

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020KY1089, 2021KY418)

作者简介: 孙霞, 硕士, 主任医师, 主要从事临床内分泌疾病诊治工作

patients than in patients without T2DM. The leptin level was significantly greater in patients with overweight/obesity than in those without overweight/obesity [(3.27 ± 0.32) vs. (2.92 ± 0.26) ng/mL; $t=6.634$, $P<0.001$], and the visfatin level was significantly lower in patients with overweight/obesity than in those without overweight/obesity [(24.38 ± 5.14) vs. (26.71 ± 4.36) ng/mL; $t=2.780$, $P=0.006$]. Generalized linear regression analysis showed interacting effects of overweight/obesity and T2DM on leptin ($\beta=0.286$, $P=0.003$) and visfatin levels ($\beta=2.709$, $P=0.008$). **Conclusion** The interaction between overweight/obesity and T2DM affects leptin and visfatin levels.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; overweight; obesity; leptin; visfatin

脂肪组织不仅是能量储存器官,还是活跃的内分泌器官,可分泌多种激素及生物活性物质。研究表明,瘦素、内脂素等脂肪组织分泌的脂肪因子与肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)等代谢性疾病相关^[1-2]。瘦素是由肥胖基因编码、白色脂肪组织细胞分泌的一种细胞因子,通过与下丘脑中的瘦素受体结合将体脂含量信息传递给神经系统,发挥减少能量摄取,增加能量消耗,抑制脂肪合成的作用,是调节能量代谢和脂肪代谢的重要因子^[3-4]。内脂素主要由脂肪细胞分泌产生,能调节体内糖脂代谢,参与炎症应答过程,调节自身免疫,内脂素的升高与机体代谢紊乱密切相关,在中心性肥胖、糖尿病、高脂血症和心血管疾病等疾病发展中发挥重要作用^[5-6]。本研究旨在了解超重肥胖患者、T2DM患者的瘦素和内脂素水平,并分析超重肥胖和T2DM交互作用对瘦素、内脂素的影响,为糖尿病防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2017年1—6月在丽水市中心医院住院治疗的T2DM患者66例,纳入标准:(1)T2DM诊断符合1999年世界卫生组织(WHO)诊断标准^[7];(2)男性;(3)年龄 ≥ 18 岁;(3)甲状腺功能正常。排除标准:合并糖尿病急性并发症、合并肺部及心脏疾病、合并肝肾功能损害。选择同期参加健康体检的男性非T2DM者64人为对照。本研究通过丽水市中心医院伦理委员会审查(2016-26)。

1.2 方法

1.2.1 体格检查 收集研究对象年龄、疾病史等基本资料。由统一培训的护士测量身高、体重和腰围(WC),计算体质指数(BMI)。根据美国临床内分泌医师学会(AACE)联合美国分泌学院(ACE)发布的《2016肥胖患者综合医疗管理》^[8],以 $BMI \geq 25$ kg/m²为超重肥胖。体脂百分数和内脏脂肪含量采用直接节段电阻抗测量法测量(InBody 720人体成分分析仪,上海拜斯倍斯医疗器械贸易有限公司)。

1.2.2 实验室检测 研究对象隔夜空腹12 h以上,

取肘静脉血标本2管。1管加入抗凝剂,离心分离血浆, -70 °C保存,送至上海酶联生物科技有限公司实验室采用酶联免疫吸附试验测定瘦素和内脂素,试剂盒由美国Trust specialty zeal公司提供;另1管2 h内离心分离血清,采用己糖激酶法(美国雅培)检测空腹血糖(FBG),采用化学发光法(美国雅培)检测空腹胰岛素(FINS),采用离子层析法(日本TOSOH)检测糖化血红蛋白(HbA1c),采用CHOD-PAP法(中雅公司)检测总胆固醇(TC),采用GPO-PAP法(中雅公司)检测三酰甘油(TG),采用均相直接法(中雅公司)检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。采用最小稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.3 统计分析 采用SPSS 21.0软件统计分析。定量资料服从正态分布,采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验。瘦素、内脂素影响因素分析采用广义线性模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象体检资料分析 66例T2DM患者年龄为 (49.70 ± 9.45) 岁;糖尿病病程为 (4.99 ± 4.46) 年;超重肥胖34例,占51.52%;瘦素和内脂素水平分别为 (3.17 ± 0.36) 和 (29.14 ± 3.16) ng/mL。64名非T2DM患者年龄为 (43.89 ± 0.20) 岁;其中超重肥胖32例,占50.00%;瘦素和内脂素水平分别为 (3.03 ± 0.30) 和 (21.81 ± 3.32) ng/mL。T2DM患者与非T2DM患者年龄、WC、HbA1c、内脏脂肪含量、HOMA-IR、HDL-C、瘦素和内脂素水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

66例超重肥胖患者年龄为 (45.79 ± 8.00) 岁;其中T2DM患者34例,占51.52%;瘦素和内脂素水平分别为 (3.27 ± 0.32) 和 (24.38 ± 5.14) ng/mL。64名非超重肥胖患者年龄为 (47.91 ± 9.66) 岁;其中T2DM患者32例,占50.00%;瘦素和内脂素水平分别为 (2.92 ± 0.26) 和 (26.71 ± 4.36) ng/mL。超重肥胖患者与非超重肥胖患者WC、内脏脂肪含量、体脂

百分数、TG、HDL-C、瘦素和内脂素水平比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 T2DM 患者与非 T2DM 患者比较
Table 1 Comparison between the patients with and without T2DM

项目 Item	T2DM 患者 With T2DM ($\bar{x}\pm s$, $n=66$)	非 T2DM 患者 Without T2DM ($\bar{x}\pm s$, $n=64$)	t 值	P 值
年龄/岁 Age/Year	49.70 $\pm$ 9.45	43.89 $\pm$ 0.20	3.940	<0.001
BMI/ (kg/m ²)	25.29 $\pm$ 3.40	24.29 $\pm$ 3.41	1.674	0.097
WC/cm	89.49 $\pm$ 8.78	85.51 $\pm$ 8.36	2.649	0.009
HbA1c/%	9.30 $\pm$ 2.99	5.45 $\pm$ 0.30	10.267	<0.001
内脏脂肪含量 Visceral fat/%	110.67 $\pm$ 27.28	98.25 $\pm$ 26.43	2.633	0.009
体脂百分数 Body fat percentage/%	23.74 $\pm$ 5.82	23.36 $\pm$ 6.65	0.353	0.725
瘦素 Leptin/ (ng/mL)	3.17 $\pm$ 0.36	3.03 $\pm$ 0.30	2.387	0.018
内脂素 Visfatin/ (ng/mL)	29.14 $\pm$ 3.16	21.81 $\pm$ 3.32	12.900	<0.001
HOMA-IR	3.21 $\pm$ 1.97	2.07 $\pm$ 1.21	3.975	<0.001
TC/ (mmol/L)	4.72 $\pm$ 1.30	5.02 $\pm$ 0.84	1.574	0.118
TG/ (mmol/L)	2.00 $\pm$ 1.57	1.88 $\pm$ 1.13	0.499	0.618
HDL-C/ (mmol/L)	1.03 $\pm$ 0.25	1.22 $\pm$ 0.27	4.213	<0.001
LDL-C/ (mmol/L)	2.72 $\pm$ 0.96	2.98 $\pm$ 0.63	1.789	0.076

表 2 超重肥胖患者与非超重肥胖患者比较
Table 2 Comparison between the patients with and without overweight/obesity

项目 Item	超重肥胖患者 With overweight/ obesity ($\bar{x}\pm s$, $n=66$)	非超重肥胖患者 Without overweight/ obesity ($\bar{x}\pm s$, $n=64$)	t 值	P 值
年龄/岁 Age/Year	45.79 $\pm$ 8.00	47.91 $\pm$ 9.66	1.364	0.175
BMI/ (kg/m ²)	27.51 $\pm$ 2.16	22.00 $\pm$ 1.92	15.331	<0.001
WC/cm	92.98 $\pm$ 7.08	81.91 $\pm$ 6.53	9.251	<0.001
HbA1c/%	7.55 $\pm$ 2.48	7.25 $\pm$ 3.25	0.595	0.553
内脏脂肪含量 Visceral fat/%	121.12 $\pm$ 21.19	87.47 $\pm$ 22.34	8.814	<0.001
体脂百分数 Body fat percentage/%	27.64 $\pm$ 4.28	19.34 $\pm$ 4.99	10.198	<0.001
瘦素 Leptin/ (ng/mL)	3.27 $\pm$ 0.32	2.92 $\pm$ 0.26	6.634	<0.001
内脂素 Visfatin/ (ng/mL)	24.38 $\pm$ 5.14	26.71 $\pm$ 4.36	2.780	0.006
HOMA-IR	3.05 $\pm$ 1.74	2.23 $\pm$ 1.64	0.592	0.555
TC/ (mmol/L)	4.95 $\pm$ 1.06	4.77 $\pm$ 1.14	2.787	0.006
TG/ (mmol/L)	2.23 $\pm$ 1.48	1.64 $\pm$ 1.18	0.915	0.362
HDL-C/ (mmol/L)	1.08 $\pm$ 0.27	1.16 $\pm$ 0.28	2.504	0.014
LDL-C/ (mmol/L)	2.87 $\pm$ 0.72	2.83 $\pm$ 0.92	1.581	0.116

2.2 瘦素和内脂素影响因素的广义线性模型分析
分别以瘦素和内脂素为因变量, 以超重肥胖、T2DM、超重肥胖与 T2DM 交互为自变量, 年龄为调整变量建立广义线性模型。结果显示, 年龄与瘦素、内脂素均无统计学关联 ($P=0.874$ 、 0.625); 从模型中剔除

年龄变量后分析显示, 超重肥胖与瘦素存在统计学关联, 且超重肥胖与 T2DM 对瘦素的影响存在交互作用, 而 T2DM 与瘦素无统计学关联; 超重肥胖、T2DM 均与内脂素存在统计学关联, 且超重肥胖与 T2DM 对内脂素的影响存在交互作用。见表 3。

表3 内脂素和瘦素影响因素的广义线性模型分析结果

Table 3 Results of generalized linear regression model analysis of factors affecting visfatin and leptin

因变量 Dependent variable	自变量 Independent variable	β	$s\bar{x}$	Wald χ^2 值	P 值
瘦素 Leptin	T2DM	-0.010	0.069	0.022	0.881
	超重肥胖 Overweight/obesity	0.196	0.069	8.086	0.004
	超重肥胖 Overweight/obesity*T2DM	0.286	0.097	8.752	0.003
	常量 Constant	2.930	0.049	3 615.571	<0.001
内脂素 Visfatin	T2DM	5.999	0.725	68.532	<0.001
	超重肥胖 Overweight/obesity	-3.815	0.725	27.718	<0.001
	超重肥胖 Overweight/obesity*T2DM	2.709	1.017	7.094	0.008
	常量 Constant	23.713	0.512	2 141.676	<0.001

3 讨论

本研究结果显示,瘦素水平在 T2DM 患者和超重肥胖患者中均显著升高,超重肥胖和 T2DM 对瘦素存在交互影响。有研究表明,瘦素抵抗是导致肥胖的关键因素之一^[9]。瘦素抵抗是指瘦素不能抑制食欲、提高能量消耗和调节糖脂代谢的状态,降低瘦素抵抗有助于肥胖症的治疗^[10]。肥胖患者在高浓度瘦素的长期刺激下,胰岛 β 细胞受体反应性下降,瘦素对胰岛素合成的抑制作用降低,胰岛素分泌增加,形成高胰岛素血症,引起胰岛素抵抗。MOONISHAA 等^[11]研究表明,瘦素和 HOMA-IR 之间的相关性在肥胖 T2DM 患者中更为明显,瘦素可能是 T2DM 患者胰岛素抵抗的标志物。另有研究表明,T2DM 患者瘦素水平与 HbA1c 及 BMI 呈正相关,血清瘦素水平升高可能是 T2DM 的危险因素^[12]。

内脂素作为新发现的脂肪因子,具有降血糖和类胰岛素作用,同时可促进脂肪细胞分化成熟和脂肪蓄积,刺激 TC 合成和葡萄糖转运,与糖尿病、肥胖的发病过程密切相关^[13]。本研究结果显示,T2DM 患者内脂素水平较非 T2DM 患者高,超重肥胖患者内脂素水平较非超重肥胖患者低;进一步分析显示超重肥胖和 T2DM 对内脂素存在交互影响。内脂素可以促进胰岛素分泌,增加胰岛素受体磷酸化和胰腺细胞内信号,在不同于胰岛素的位点与胰岛素受体结合,并通过减少肝细胞内葡萄糖释放和刺激外周组织葡萄糖利用而发挥降血糖作用^[14]。目前认为血清内脂素水平的升高是对持续高血糖状态的一种反馈机制,可看作胰岛素功能缺陷时人体作出的代偿反应。

TAŞKESEN 等^[15]比较了肥胖和健康青少年的内脂素水平与肥胖及糖代谢的关系,血清内脂素水平在肥胖青少年中升高,不随糖代谢的急性变化而变化。

然而,CHEN 等^[16]研究发现内脂素与 BMI 无关。PAGANO 等^[17]比较了内脂素在肥胖和偏瘦者皮下及内脏脂肪组织中的表达,发现肥胖者内脂素水平下降,与 BMI 呈负相关。KRALISCH 等^[18]对 3T3-L1 脂肪细胞的研究显示,TNF- α 、IL-6 均可显著抑制内脂素的转录水平,推测肥胖患者内脂素水平下降可能与此有关。上述研究结果并不一致,故内脂素与超重肥胖的关系有待进一步研究。

肥胖可以影响性激素水平,改变激素的分泌方式、代谢途径及其在靶器官的作用,且有研究发现,性激素的改变可影响脂肪组织代谢与分布^[19]。因此,本研究对象均选择男性,以排除不同性别人群性激素分泌对脂肪代谢的干扰。

综上所述,T2DM 患者瘦素和内脂素水平较高,超重肥胖患者瘦素水平较高、内脂素水平较低,超重肥胖和 T2DM 可交互影响瘦素和内脂素,提示瘦素与内脂素在 T2DM、肥胖发病机制中发挥重要作用。

参考文献

- [1] ANDRADE-OLIVEIRA V, CAMARA N O, MORAES-VIEIRA P M. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances [J/OL]. J Diabetes Res, 2015 [2022-03-27]. <https://doi.org/10.1155/2015/681612>.
- [2] 迪娜·木合亚提, 吕梅霞, 木海热姆·杰力力, 等. 维吾尔族居民脂肪细胞相关因子与超重、肥胖的关联分析 [J]. 预防医学, 2021, 33 (7): 704-706.
- [3] 荣灿, 胡云. 瘦素抵抗与糖尿病相关研究进展 [J]. 实用老年医学, 2021, 35 (10): 1008-1011.
RONG C, HU Y. Research progress of leptin resistance and diabetes [J]. Pract Geriatr, 2021, 35 (10): 1008-1011.
- [4] 朱俊瑶, 郑佳琦, 黄慧君, 等. 高脂饮食引起小鼠皮下脂肪组织形态和功能异常的机制研究 [J]. 预防医学, 2019, 31 (12): 1254-1257.
ZHU J Y, ZHENG J Q, HUANG H J, et al. Mechanism of morphological and functional abnormalities of subcutaneous adipose tis-

- sues in mice induced by high-fat diet [J]. Prev Med, 2019, 31 (12): 1254-1257.
- [5] FRANCO-TREPAT E, GUILLÁN-FRESCO M, ALONSO-PÉREZ A, et al. Visfatin connection: present and future in osteoarthritis and osteoporosis [J/OL]. J Clin Med, 2019, 8 (8) [2022-03-27]. <https://doi.org/10.3390/jcm8081178>.
- [6] DAKROUB A, A NASSER S, YOUNIS N, et al. Visfatin: a possible role in cardiovascular-metabolic disorders [J/OL]. Cells, 2020, 9 (11) [2022-03-27]. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10 (1): 4-67.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellit, 2018, 10 (1): 4-67.
- [8] GARVEY W T, MECHANICK J I, BRETT E M, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity [J]. Endocr Pract, 2016, 22 (Suppl.3): 842-884.
- [9] 穆倩, 张志国, 张翼飞. 瘦素抵抗相关机制的研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (6): 515-519.
MU Q, ZHANG Z G, ZHANG Y F. Research progress of leptin resistance mechanism [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36 (6): 515-519.
- [10] PENG J, YIN L, WANG X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise [J/OL]. Horm Behav, 2021, 133 [2022-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105006>.
- [11] MOONISHAA T M, NANDA S K, SHAMRAJ M, et al. Evaluation of leptin as a marker of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Appl Basic Med Res, 2017, 7 (3): 176-180.
- [12] KHAN Z, KHAN A, GHAFAR T, et al. Correlation between serum leptin level and Body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes Mellitus [J]. J Pak Med Assoc, 2020, 70 (1): 3-6.
- [13] 龚琳捷, 张松. 内脂素在代谢性疾病中的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2021, 34 (10): 1409-1412.
GONG L J, ZHANG S. Research progress of visfatin in metabolic diseases [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34 (10): 1409-1412.
- [14] MATTU H S, RANDEVA H S. Role of adipokines in cardiovascular disease [J]. J Endocrinol, 2013, 216 (1): 17-36.
- [15] TAŞKESEN D, KIREL B, US T. Serum visfatin levels, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012, 4 (2): 76-81.
- [16] CHEN M P, CHUNG F M, CHANG D M, 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.
- [17] 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): 3165-3170.
- [18] KRALISCH S, KLEIN J, LOSSNER U, et al. Isoproterenol, TNF α , and insulin downregulate adipose triglyceride lipase in 3T3-L1 adipocytes [J]. Mol Cell Endocrinol, 2005, 240 (1/2): 43-49.
- [19] 赵冉, 韩辉, 于春晓, 等. 绝经后2型糖尿病患者性激素水平和血脂及内脏脂肪面积的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35 (11): 950-954.
ZHAO R, HAN H, YU C X, et al. Relationship between sex hormones, lipids and visceral fat area in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2019, 35 (11): 950-954.

收稿日期: 2021-11-08 修回日期: 2022-03-27 本文编辑: 徐文璐

欢迎广大卫生健康科技工作者向《预防医学》投稿

www.zjfyxzz.com