

· 临床研究 ·

糖尿病大血管并发症与血清高分子质量脂联素水平的相关性

刘 超*, 郑桃林, 杜万红, 杨 柳

(解放军第163医院老年病科, 长沙 410003)

【摘要】目的 探讨2型糖尿病大血管并发症与血清高分子质量脂联素(HMM-ADPN, H-ADPN)水平之间的相关性。**方法** 选取2010年12月至2012年12月接受治疗的106例2型糖尿病患者, 分为单纯2型糖尿病组(A组, $n=66$)和2型糖尿病合并大血管病变组(B组, $n=40$)。测量所有受试者的身高、体质量、血压, 同时分别测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血清总脂联素(ADPN)、H-ADPN、空腹胰岛素(FINS)、颈动脉内膜中层厚度(CIMT)等。**结果** 两组间血清H-ADPN水平差异有统计学意义($P<0.05$), 多因素logistic回归分析显示, 调整年龄、性别、体质量指数(BMI)及hs-CRP等因素后血清H-ADPN水平与HDL-C水平呈显著正相关($P<0.05$), 与收缩压及CIMT呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清H-ADPN水平在糖尿病动脉粥样硬化过程中可能起重要作用, 与2型糖尿病大血管并发症的发生和发展相关。

【关键词】 脂联素; 糖尿病, 2型; 糖尿病并发症; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00051

Correlation of plasma high-molecular-mass adiponectin with macrovascular diseases in type 2 diabetes mellitus

LIU Chao*, ZHENG Tao-Lin, DU Wan-Hong, YANG Liu

(Department of Geriatrics, Chinese PLA Hospital No. 163, Changsha 410003, China)

【Abstract】Objective To explore the relationship between plasma level of high-molecular-mass adiponectin (HMM-ADPN, H-ADPN) and macrovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 106 patients with type 2 diabetes admitted in our department and Department of Endocrinology from December 2010 to December 2012 were enrolled in this study. These patients were divided into type 2 diabetes group (group A, $n=66$) and type 2 diabetes accompanied with macrovascular complications group (group B, $n=40$). Their height, body mass index (BMI), blood pressure and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), hemoglobin A1c (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), total-adiponectin (ADPN), H-ADPN, carotid intima-media thickness (CIMT) and other indices were measured and calculated. And the results were compared between the 2 groups. **Results** Plasma H-ADPN was significantly lower in group B than in group A ($P<0.05$). Multivariate regression analysis revealed that serum level of H-ADPN level was positively correlated with that of HDL-C ($P<0.05$), but was negatively correlated with systolic blood pressure and CIMT ($P<0.05$) after adjustment for age, gender, BMI and hs-CRP. **Conclusion** Plasma H-ADPN level might play an important role in the atherosclerosis in type 2 diabetes patients, and be involved in the incidence and development of macrovascular complications in them.

【Key words】 adiponectin; diabetes mellitus, type 2; diabetes complications; atherosclerosis

Corresponding author: LIU Chao, E-mail: grace-lily618@163.com

脂联素(adiponectin, ADPN)是由脂肪细胞特异性分泌的多肽, 其作为脂肪衍生物, 占全部血清蛋白成分的0.01%, 正常人血浆中浓度为3~30mg/L, 是脂肪细胞分泌最多的具有保护性的脂肪因子。脂肪细胞不仅是储能器官, 更是功能活跃的内分泌器官^[1]。ADPN主要以三聚体、六聚体和高分子质量(high

molecular mass, HMM)多聚体3种形式存在于血浆中。近年来诸多研究发现脂肪细胞分泌的脂肪因子通过自分泌、旁分泌、内分泌途径在各种复杂的代谢过程中发挥作用^[2]。ADPN通过改善胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、抗炎、改善心肌细胞等方面参与多系统疾病的发生发展全过程。多项研究表明

HMM多聚体更能反映其活性^[1,2]。ADPN是一种机体保护性激素,可以降低疾病的发生率和死亡率。因此,如何提高ADPN水平是临床上一个重要的研究课题。本文旨在探讨血清高分子质量脂联素(high-molecular-mass adiponectin, HMM-ADPN, H-ADPN) 水平与2型糖尿病大血管并发症的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

收集解放军163医院内分泌科和老年病科2010年12月至2012年12月期间就诊的2型糖尿病患者106例,分为单纯2型糖尿病组(A组)和2型糖尿病合并大血管病变组(B组)。A组66例,其中男性36例,女性30例,年龄(49±13)岁;B组40例,其中男性25例,女性15例,年龄(50±17)岁。两组在性别、年龄及体质指数(body mass index, BMI)等方面差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。所有受试者均符合1999年世界卫生组织(WHO)对2型糖尿病的诊断分型标准。排除急性感染性疾病、自身免疫性疾病、严重的心力衰竭、慢性炎症、恶性肿瘤及严重的肝肾功能不全、服用噻唑烷二酮类药物、糖尿病性肾病及糖尿病性视网膜病变。糖尿病大血管病变诊断符合如下至少一项标准:(1)冠心病史或心电图、冠状动脉造影确诊为临床冠心病;(2)脑血管病史或颅脑CT/磁共振(MRI)检查确诊患脑梗死或脑出血;(3)彩色多普勒超声检查提示颈动脉有斑块或狭窄;(4)下肢动脉闭塞性疾病史或彩色超声检查提示下肢动脉粥样硬化,狭窄或闭塞。

1.2 方法

所有受试对象在清晨空腹测量身高、体质量及血压。禁食10h后于次日清晨采空腹静脉血,采用日本AU-640全自动生化分析仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C);采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及餐后2h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG),采用电化学发光法测定空腹胰岛素

(fasting insulin, FINS)及空腹C肽(fasting C peptide, FCP),采用免疫荧光法测定高敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)。计算胰岛素抵抗指数(胰岛素抵抗恒稳态模型评估, homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = $FINS \times FBG / 22.5$,因其呈非正态分布,需经自然对数转换后比较。颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)测定:由同一名医师进行操作,采用多普勒超声分别检测双侧颈总动脉远端2cm、分叉处、颈内动脉及颈外动脉近端1cm处的8个部位,测量3次,取左右两侧的平均值作为最终的CIMT值。采用酶免疫法试剂盒测定血清总ADP水平及H-ADPN水平,实验各步骤严格按照说明书进行;试剂批内差异<4.5%,批间差异<6.5%。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析,服从或近似正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组资料的均数比较采t检验,不服从正态分布的计量资料进行lg10对数转换后再进行t检验,经转换后不服从正态分布的计量资料采用非参数检验。计数资料以百分率表示,进行 χ^2 检验。将有统计学意义的变量再引入logistic回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料的比较

两组年龄、BMI及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)差异无统计学意义($P>0.05$),收缩压(systolic blood pressure, SBP)差异有统计学意义($P<0.05$;表1)。

2.2 两组间生化等指标的比较

两组间TG、HDL-C、FBG、2hPBG、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、HOMA-IR、hs-CRP、ADP、H-ADPN及CIMT差异有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 Logistic回归多因素分析

独立于年龄、性别、hs-CRP等因素可得出血清H-ADPN水平与HDL-C呈显著正相关($r=0.322$, $P=0.000$);与CIMT及SBP呈显著负相关($r=-0.518$, $P=0.005$; $r=-0.329$, $P=0.001$)。

表1 两组间一般资料的比较
Table 1 Comparison of general data between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Age(years)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
A	66	49 ± 13	24.71 ± 5.23	132.00 ± 11.20	81.80 ± 9.70
B	40	50 ± 17	25.24 ± 5.69	151.00 ± 12.70*	80.50 ± 8.90

Group A: type 2 diabetes group; Group B: type 2 diabetes accompanied with macrovascular complications group; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with group A, * $P<0.05$

表2 两组间各观察指标的比较
Table 2 Comparison of the observed indices between two groups
($\bar{x} \pm s$)

Index	Group A (n = 66)	Group B (n = 40)
TC(mmol/L)	5.13 ± 0.97	5.56 ± 1.08
TG(mmol/L)	1.84 ± 0.19	2.23 ± 0.21*
LDL-C(mmol/L)	3.11 ± 0.36	3.31 ± 0.28
HDL-C(mmol/L)	1.23 ± 0.37	1.01 ± 0.32*
FBG(mmol/L)	8.65 ± 0.73	9.74 ± 0.85*
2hPBG(mmol/L)	9.01 ± 0.93	11.07 ± 3.20*
FINS(mU/L)	9.21 ± 0.66	14.73 ± 0.92
hs-CRP(mg/L)	8.40 ± 3.84	12.74 ± 4.02*
HbA1c(%)	8.87 ± 2.84	8.98 ± 1.87*
HOMA-IR	2.01 ± 1.61	2.54 ± 1.73*
CIMT(mm)	0.82 ± 0.13	1.21 ± 0.49*
ADP(mg/L)	7.80 ± 2.84	5.36 ± 2.35*
H-ADPN(mg/L)	2.78 ± 1.32	1.63 ± 0.91*

Group A: type 2 diabetes group; Group B: type 2 diabetes accompanied with macrovascular complications group; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; FBG: fasting blood glucose; 2hPBG: 2-hour postprandial blood glucose; FINS: fasting insulin; hs-CRP: high-sensitivity C reactive protein; HbA1c: hemoglobin A1c; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; CIMT: carotid intima-media thickness; ADP: adiponectin; H-ADPN: high-molecular-mass adiponectin. Compared with group A, *P < 0.05

3 讨论

ADPN是1995年由Scherer等^[3]首先从小鼠体内发现的。ADPN在炎症中发挥重要的负调控作用,其可能通过抑制成熟巨噬细胞功能和抑制粒-单系祖细胞系的生成参与炎症反应。Williams等^[4]认为,炎症是引起血管损伤的主要机制之一,而血管损伤又是导致糖尿病并发症的源头。C反应蛋白(C reactive protein, CRP)是由肝产生的双相蛋白,可作为反映炎症的非特异性敏感指标,其可通过炎症反应与脂蛋白结合激活补体系统,继而产生大量终末复合物,造成血管内皮损伤。CRP也是2型糖尿病病程中参与炎症反应的最主要的蛋白。2型糖尿病引起脂质代谢紊乱,脂肪细胞功能失调产生大量炎性细胞因子,造成全身性炎症反应。而ADPN对CRP有抑制作用, Mojiminiyi等^[5]发现2型糖尿病患者血浆ADPN和hs-CRP呈负相关,且H-ADPN水平与CRP同步。ADPN通过激活环腺苷酸依赖性蛋白激酶A(cyclic adenosine monophosphate dependent protein kinase A, cAMP-PKA)信号通路抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的抑制因子的迅速磷酸化及降解,从而抑制NF- κ B的活化,减轻内皮细胞的炎症反应。本文通过对106例患者的临床资料分析同样印证了上述理论,说明了CRP与2型糖尿病大

血管并发症之间的相关性。

CIMT是动脉粥样硬化的早期表现,与冠心病的发生关系密切。研究发现在胰岛素抵抗人群中CIMT显著增加,并且其与ADPN水平呈明显负相关,换言之,ADPN水平相应地明显减低^[6]。由此CIMT的改变是发生冠状动脉事件的重要预测因子, CIMT的增厚可定性和定量地反映早期血管病变。本文中40例2型糖尿病合并大血管并发症的患者CIMT明显高于单纯2型糖尿病患者,亦说明了ADPN水平与CIMT之间的必然联系。

交感神经活性增加是引起血压升高的机制之一。Tanida等^[7]研究发现ADPN可降低交感神经活动,抑制胰岛素抵抗、抑制内皮细胞黏附分子的表达及血管平滑肌细胞的增殖和迁移等,进而使得血压降低。Cao等^[8]研究显示在糖尿病合并自发性高血压大鼠中存在血红素加氧酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)-ADPN轴,对降低血压起重要作用。Papadopoulos等^[9]研究亦表明患隐匿性高血压的患者血清ADPN水平低于正常,可预测心血管事件发生。Adamczak等^[10]研究亦显示高血压患者血清ADPN水平较正常血压者明显降低,与SBP、DBP和平均血压呈显著负相关。Ebinc等^[11]调整年龄、性别、BMI和HOMA-IR后发现高血压合并糖尿病患者ADPN水平较正常血压糖尿病患者明显下降。因此低血清ADPN水平是高血压的独立预测因子。本文研究发现低血清H-ADPN水平和SBP之间密切相关,但未得出血清H-ADPN水平和DBP之间的关系,需扩大样本量进一步研究两者之间的关联。

ADPN抗动脉粥样硬化最早由Ouchi等^[12]提出。Matsuda等^[13]发现敲除ADPN基因的大鼠出现新生内膜的明显增厚,同时受机械性损伤的动脉出现平滑肌细胞增殖,补充ADPN后内膜增生改善,平滑肌细胞DNA合成受到抑制,证实了ADPN可抑制动物体内的动脉硬化过程。Pilz等^[14]发现肥胖青少年血清ADPN水平明显降低,与增加的CIMT和hs-CRP呈显著负相关。因此,ADPN参与调节动脉硬化的慢性炎症过程,而其直接的抗炎作用为动脉粥样硬化的早期预测以及为治疗提供了新思路^[15,16]。ADPN抗动脉粥样硬化的可能机制有以下几个方面:(1)通过cAMP-PKA信号途径和NF- κ B信号途径,抑制由TNF诱导的单核细胞对内皮细胞的黏附,以及抑制血管内皮细胞黏附因子1、细胞内黏附分子1和E选择素等黏附分子的表达,从而保护血管内皮;(2)通过促进一氧化氮的生成抑制黏附分子对血管内皮的黏附,从而抑制炎症反应、扩张血管;(3)通过抑制巨噬细胞清道夫受体

A-1, 使巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的吞噬明显减少, 阻止泡沫细胞的形成, 从而抑制动脉粥样硬化形成的关键步骤; (4) 减少由血小板源性生长因子、肝素结合表皮生长因子和成纤维细胞生长因子等诱导的平滑肌细胞的增殖和迁移。

综上所述, 血清H-ADPN的水平可能更好地反映了2型糖尿病伴大血管病变患者严重程度和整个机体的炎症状态。

【参考文献】

- [1] Knobler H, Benderly M, Boyko V, *et al.* Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(1): 87–92.
- [2] Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines[J]. *Curr Mol Med*, 2005, 5(3): 333–339.
- [3] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45): 26–46.
- [4] Williams MD, Nadler JL. Inflammatory mechanisms of diabetic complications[J]. *Curr Diab Rep*, 2007, 7(3): 242–248.
- [5] Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, *et al.* Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Obes*, 2007, 31(2): 213–220.
- [6] Jansson PA, Pellmé F, Hammarstedt A, *et al.* A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin[J]. *FASEB J*, 2003, 17(11): 1434–1440.
- [7] Tanida M, Shen J, Horii Y, *et al.* Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232(3): 390–397.
- [8] Cao J, Drummond G, Inoue K, *et al.* Upregulation of hemeoxygenase-1 combined with increased adiponectin lowers blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats through a reduction in endothelial cell dysfunction, apoptosis and oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2008, 9(12): 2388–2406.
- [9] Papadopoulos DP, Perrea D, Thomopoulos C, *et al.* Masked hypertension and atherogenesis: the impact on adiponectin and resistin plasma levels[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009, 11(2): 61–65.
- [10] Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, *et al.* Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(1): 72–75.
- [11] Ebinç H, Ozkurt ZN, Ebinç FA, *et al.* Adiponectin and insulin resistance in obesity-related diseases[J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(1): 71–79.
- [12] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, *et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages[J]. *Circulation*, 2001, 103(8): 1057–1063.
- [13] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, *et al.* Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(40): 37487–37491.
- [14] Pilz S, Horejsi R, Möller R, *et al.* Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4792–4796.
- [15] Lovren F, Pan Y, Quan A, *et al.* Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(3): H656–H663.
- [16] Nawrocki AR, Hofmann SM, Teupser D, *et al.* Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(6): 1159–1165.

(编辑: 张青山)