

· 综 述 ·

2型糖尿病家系一级亲属脂肪细胞因子变化特点及影响因素的研究进展

章紫晨, 苏 杭, 马晓静*, 周 健

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海市代谢性疾病临床医学中心, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海 200233)

【摘 要】脂肪细胞因子是脂肪组织产生的一系列具有生物活性的细胞因子, 参与体内能量代谢、免疫、内分泌等生理活动, 在代谢平衡的调控过程中起到重要作用。2型糖尿病家系一级亲属作为糖尿病的高危人群, 常伴有脂肪细胞因子分泌异常, 本文就其体内脂肪细胞因子变化特点及影响因素的研究进展作一综述。

【关键词】脂肪细胞因子; 糖尿病, 2型; 一级亲; 肥胖症

【中图分类号】 R341; R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.089

Research progress on adipocytokines in first-degree relatives of type 2 diabetic patients

ZHANG Zi-Chen, SU Hang, MA Xiao-Jing*, ZHOU Jian

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Key Clinical Center for Metabolic Disease, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Adipocytokines, a series of bioactive cytokines secreted by adipose tissue, are involved in energy homeostasis, immunity, endocrine regulation and other physiological activities, and play important roles in the regulation of metabolic balance. First-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus, as higher-risk group of diabetes, are common to have abnormal adipocytokine secretion. This article reviewed the characteristics and influencing factors of adipocytokines levels in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 adipocytokines; diabetes mellitus, type 2; first-degree relatives; obesity

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81100563).

Corresponding author: MA Xiao-Jing, E-mail: maxiaojing@sjtu.edu.cn

代谢紊乱是代谢性疾病的共同特征,就2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)而言,胰岛素敏感性降低是疾病发生的必要条件。脂肪组织作为内分泌器官之一,可分泌多种细胞因子,包括脂联素(adiponectin)、网膜素(omentin)、内脂素(visfatin)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)以及视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)等,广泛参与体内能量代谢、免疫、内分泌等生理活动,对代谢平衡的调控起到重要作用。脂肪细胞因子分泌异常会影响机体胰岛素敏感性,增加T2DM的发病风险并促进其并发症的发生与发展^[1]。T2DM家系的一级亲属作为糖尿

病高危人群,常伴有脂肪细胞因子分泌异常,可能与遗传、肥胖等因素有关^[2-4]。因此,脂肪细胞因子作为糖尿病早期预警的生物学标志物已成为目前研究的热点之一,本文就T2DM家系一级亲属体内脂肪细胞因子变化特点及影响因素的研究进展作一综述。

1 T2DM家系一级亲属脂肪细胞因子水平的变化

T2DM家系一级亲属易出现胰岛 β 细胞功能损害和胰岛素敏感性下降,所以常被用于T2DM自然病程和发病机制的研究。一级亲属体内往往存在多种脂肪细胞因子分泌异常,对T2DM的发生和发展

具有预测作用。一些脂肪细胞因子如脂联素、网膜素、内脂素等均可增加胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,改善糖脂代谢,在一级亲属体内常表现为水平降低;而另一些脂肪细胞因子如RBP4、IL-6及TNF- α 等可以引发机体慢性炎症反应,血管内皮功能异常,导致胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能损害,则通常表现为水平升高。

1.1 脂联素

脂联素具有抗动脉粥样硬化、抗炎、降糖及增加胰岛素敏感性等作用^[5,6]。脂联素可能通过活化磷酸腺苷激活的蛋白激酶,抑制肝脏葡萄糖产生,增加肝脏、肌肉脂肪酸氧化,从而改善胰岛素敏感性^[7]。既往研究表明,不仅是糖尿病亲属,甚至其非糖尿病的一级亲属,体内脂联素水平也明显下降^[8-12]。Lihn等^[10]研究发现,T2DM家系糖耐量正常的一级亲属体内脂肪组织的脂联素mRNA的表达水平比无T2DM家族史的糖耐量正常者降低45% ($P < 0.01$)。Bose等^[11]将285例18~22岁非糖尿病者分成无T2DM家族史者81例、父母一方有T2DM家族史者157例、父母双方均有T2DM家族史者47例,研究发现现有T2DM家族史者体内脂联素水平[一方家族史(9.5 ± 1.3) $\mu\text{g/mL}$ 、双方家族史(8.7 ± 1.0) $\mu\text{g/mL}$]低于无家族史的对照组[(11.0 ± 1.2) $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.01$]。回归分析显示脂联素水平与稳态模型评估法的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)及T2DM家族史均呈独立负相关($P < 0.01$)。Liu等^[12]对29例T2DM家系的非肥胖一级亲属,以及年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比、血糖、血脂匹配的对照组(20例无T2DM家族史者)进行5年前瞻性随访研究,结果发现一级亲属的基线脂联素水平低于对照组[(9.92 ± 5.07) vs (13.26 ± 7.30) mg/L , $P < 0.05$];随访5年后,一级亲属和对照组体内脂联素水平为(7.51 ± 3.72) mg/L 和(8.53 ± 4.41) mg/L ,较基线分别下降24.3%和35.7% ($P < 0.01$)。上述研究结果提示,T2DM家系一级亲属常出现脂联素水平降低,这可能在糖尿病的发生过程中扮演重要的角色。

值得关注的是,血清脂联素水平降低不仅出现在有T2DM家族史的成年人中,在青少年和儿童中也同样存在。一项对131例韩国8~15岁青少年和儿童的研究^[13]发现,无论是否伴有肥胖,血清脂联素水平在有T2DM家族史的青少年和儿童中均明显降低($P < 0.05$),同时也发现脂联素水平与T2DM家族史呈明显负相关($\beta = -4.855$, $P = 0.003$)。

1.2 内脂素

内脂素具有两个功能,一是内脏脂肪的旁分泌/自分泌的功能,促进前脂肪细胞的分化和脂质的储存;二是通过结合并激活胰岛素受体,发挥类胰岛素作用,可以调节外周组织的胰岛素敏感性^[6]。Akbarzadeh等^[14]对90例T2DM家系糖耐量正常的一级亲属和与其年龄、性别相匹配的89例无T2DM家族史的糖耐量正常者的研究发现,一级亲属内脂素水平低于对照组[(1.71 ± 0.93) vs (2.69 ± 2.02) ng/mL , $P < 0.01$],回归分析证实内脂素水平与T2DM家族史呈独立负相关($P < 0.01$),提示T2DM家系一级亲属体内内脂素水平的降低可能是其胰岛 β 细胞功能紊乱的重要因素之一。

1.3 网膜素

网膜素可显著增强胰岛素刺激的葡萄糖转运作用,亦有抗炎和舒张血管作用^[15]。Akbarzadeh等^[2]的研究发现,T2DM家系一级亲属体内网膜素水平低于对照组[6.18 ($4.06 \sim 11.52$) vs 10.50 ($4.30 \sim 20.60$) ng/mL , $P = 0.004$],回归分析见到网膜素水平与T2DM家族史呈独立负相关($P = 0.004$)。

1.4 视黄醇结合蛋白4

RBP4是近年发现的一个脂肪细胞因子,有研究认为其通过干扰肌肉及脂肪组织内胰岛素转导通路而导致胰岛素抵抗,并且增加肝糖产生^[16]。Bose等^[17]研究发现,T2DM家系一级亲属体内RBP4水平[父母一方家族史(12.71 ± 2.3) $\mu\text{g/mL}$ 、父母双方家族史(13.25 ± 2.0) $\mu\text{g/mL}$]高于无家族史的对照组(11.4 ± 1.8) $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.001$,且回归分析见到RBP4水平与T2DM家族史呈独立正相关($P < 0.01$),提示有T2DM家族史者在糖代谢异常发生前,可能已存在RBP4分泌异常。

1.5 TNF- α 与IL-6

作为经典的炎症因子,两者均可干扰胰岛素的信号传导,从而导致胰岛素抵抗^[7]。既往研究表明T2DM患者的血清IL-6和TNF- α 等炎症因子水平较非糖尿病患者升高^[18]。Pal等^[19,20]研究发现T2DM家系的健康一级亲属体内IL-6与TNF- α 等炎症因子水平较无家族史的对照组明显升高($P < 0.001$),提示慢性低度炎症可能也是T2DM发生发展的危险因素之一。

2 T2DM家系一级亲属脂肪细胞因子的影响因素

2.1 脂肪细胞因子与遗传因素

T2DM家系非糖尿病一级亲属可通过调节脂肪

细胞因子基因转录过程, 导致细胞因子分泌异常及代谢障碍。既往有研究显示TNF- α 基因第308位的位点多态性可能与糖尿病的发生发展有关, 该位点G/A变异可激活TNF- α 转录^[21]。Perez-Luque等^[22]的研究发现, TNF- α -308G/A基因型的表达与T2DM家族史呈独立正相关[比值比(odds ratio, OR) = 5.80, $P < 0.0003$], 提示在有T2DM家族史人群中TNF- α -308G/A基因型的高表达增加了T2DM的发病风险。另外Zamora-Ginez等^[23]在墨西哥人群中发现IL-6基因第598、572、174位点为AGC基因型的个体较少发生胰岛素抵抗, 而T2DM家系一级亲属中IL-6-598/-572/-174位点AGC基因型表达率低于正常对照组。上述研究结果提示T2DM家系的遗传背景可影响脂肪细胞因子基因的表达, 进而增加糖尿病的发病风险。

2.2 脂肪细胞因子与肥胖

T2DM家系一级亲属是肥胖的高危人群, 肥胖也可能导致一级亲属体内细胞因子水平的变化。Cederberg等^[3]研究发现T2DM家系一级亲属更易发生肥胖(69.2% vs 64.8%, $P < 0.001$), 且一级亲属的体脂百分比与IL-6水平呈正相关、与脂联素水平呈负相关(均 $P < 0.01$)。进一步校正腹内脂肪含量后, 上述相关性减弱或消失, 提示与总体脂相比, 腹内脂肪聚集在脂肪因子水平异常变化以及代谢状态紊乱中起到更加重要的作用。Bose等^[17]研究发现T2DM家系一级亲属的BMI与RBP4水平呈显著正相关($r = 0.844$, $P < 0.05$)。Moreno-Navarrete等^[24]对35例肥胖者(男性18例、女性17例)的研究发现, 基线网膜素水平与BMI呈独立负相关(男性 $\beta = -2.3$, $P = 0.038$; 女性 $\beta = -2.9$, $P = 0.01$), 在减轻体质量和改善胰岛素抵抗后, 血清网膜素水平升高[(44.90 $\pm$ 9.02) vs (53.41 $\pm$ 8.80) ng/mL, $P < 0.001$]。上述研究提示肥胖是脂肪细胞因子分泌异常、低度炎症状态和胰岛素抵抗之间的重要纽带。

此外, 运动亦可影响T2DM家系一级亲属体内脂肪细胞因子的分泌。Højbjerg等^[4]纳入33例糖耐量正常男性(13例T2DM家系一级亲属和20例无T2DM家族史的对照组)进行10d的卧床试验, 研究发现10d后一级亲属和对照组的胰岛素抵抗程度均加重(均 $P < 0.01$), 且在一级亲属体内本已存在的脂肪组织功能紊乱更为明显, 表现为TNF- α 水平升高($P = 0.02$)、脂联素水平下降($P = 0.04$), 而对照组脂联素水平代偿性升高($P = 0.04$), 提示糖尿病一级亲属调节代偿能力已经减弱, 故当缺乏运动

时, 更易发生代谢障碍。

3 小 结

综上所述, T2DM家系一级亲属常出现脂肪细胞因子分泌异常, 并且与胰岛素敏感性下降、T2DM及其慢性并发症的发生发展关系密切。然而, 未来仍需要更多的研究探索新兴的脂肪细胞因子如apelin、脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白、脂质运载蛋白-2等在T2DM家系一级亲属中的变化趋势。对T2DM家系一级亲属脂肪细胞因子的研究, 其意义不仅在于揭示它们在代谢性疾病发病中的病理生理意义, 更期望能发现早期预警的生物标志物, 以及干预治疗的新靶点。

【参考文献】

- [1] Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin[J]. J Endocrinol, 2013, 216(1): T1-T15.
- [2] Akbarzadeh S, Nabipour I, Assadi M, et al. The normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus have low circulating omentin-1 and adiponectin levels[J]. Cytokine, 2012, 58(2): 295-299.
- [3] Cederberg H, Stančáková A, Kuusisto J, et al. Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage[J]? J Intern Med, 2015, 277(5): 540-551.
- [4] Højbjerg L, Sonne MP, Alibegovic AC, et al. Impact of physical inactivity on adipose tissue low-grade inflammation in first-degree relatives of type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2011, 34(10): 2265-2272.
- [5] Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st Century[J]. Metabolism, 2015, 64(1): 131-145.
- [6] Khan M, Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity[J]. Scientifica (Cairo), 2014, 2014: 328592.
- [7] Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis[J]. Neuropharmacology, 2012, 63(1): 57-75.
- [8] Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome[J]. J Intern Med, 2005, 257(2): 167-175.
- [9] Pellmé F, Smith U, Funahashi T, et al. Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients[J]. Diabetes, 2003, 52(5): 1182-1186.

- [10] Lihn AS, Østergaard T, Nyholm B, *et al.* Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(2): E443–E448.
- [11] Bose KS, Gupta SK, Vyas P. Adipocytokine levels is genetically high risk for type 2 diabetes in the Indian population: a cross-sectional study[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 386524.
- [12] Liu J, Wang F, Cha Y, *et al.* Adiponectin levels in non-obese first-degree relatives of type 2 diabetes patients and non-diabetic subjects: a 5-year follow-up study[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(3): 792–802.
- [13] Oh YJ, Nam HK, Rhie YJ, *et al.* Low serum adiponectin levels in Korean children with a family history of type 2 diabetes mellitus[J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 77(6): 382–387.
- [14] Akbarzadeh S, Nabipour I, Jafari SM, *et al.* Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1): 132–138.
- [15] Raucci R, Rusolo F, Sharma A, *et al.* Functional and structural features of adipokine family[J]. *Cytokine*, 2013, 61(1): 1–14.
- [16] Yang Q, Graham TE, Mody N, *et al.* Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2005, 436(7049): 356–362.
- [17] Bose KS, Gupta SK, Singh S. Is serum retinol binding protein-4: a predictor for diabetes in genetically high risk population[J]? *J Res Med Sci*, 2012, 17(11): 1015–1019.
- [18] Mirza S, Hossain M, Mathews C, *et al.* Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study[J]. *Cytokine*, 2012, 57(1): 136–142.
- [19] Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, *et al.* Effects of gender on sympathovagal imbalance, prehypertension status, and cardiovascular risks in first-degree relatives of type 2 diabetics[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(3): 317–324.
- [20] Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, *et al.* Sympathovagal imbalance contributes to prehypertension status and cardiovascular risks attributed by insulin resistance, inflammation, dyslipidemia and oxidative stress in first degree relatives of type 2 diabetics[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78072.
- [21] Kubaszek A, Pihlajamäki J, Komarovski V, *et al.* Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1872–1876.
- [22] Perez-Luque E, Malacara JM, Garay-Sevilla ME, *et al.* Association of the TNF- α -308G/A polymorphism with family history of type 2 diabetes mellitus in a Mexican population[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(1–2): 12–15.
- [23] Zamora-Ginez I, García-Zapién AG, Flores-Martínez SE, *et al.* Low prevalence of interleukin-6 haplotypes associated with a decreased risk of type 2 diabetes in Mexican subjects with a family history of type 2 diabetes[J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(7): 529–534.
- [24] Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, *et al.* Circulating omentin concentration increases after weight loss[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7: 27.

(编辑: 李菁竹)