

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00564

内脏脂肪素在新诊断 2 型糖尿病患者血清中的水平及罗格列酮、二甲双胍对其的影响

Effect of rosiglitazone and metformin on serum visfatin level in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus

黄玉萍^{1*}, 邹俊杰², 刘志民²

- 1. 武警上海市总队医院内分泌科, 上海 201102
- 2. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

[摘要] **目的** 观察新诊断 2 型糖尿病患者血清 visfatin 水平及罗格列酮、二甲双胍对其的影响。**方法** 采用 ELISA 法测定 84 例新诊断 2 型糖尿病患者和 42 例健康对照患者血清 visfatin 的水平, 将糖尿病患者随机分为罗格列酮治疗组和二甲双胍治疗组 ($n=42$), 观察罗格列酮、二甲双胍治疗 12 周后血清 visfatin 及血糖、胰岛素等临床指标的变化。**结果** 2 型糖尿病患者血清 visfatin 水平明显高于健康对照组 ($P<0.05$), 与体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FIN)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈正相关(相关系数分别为 $r=0.561, r=0.592, r=0.603, r=0.612, r=0.635, P<0.05$), 多元回归分析显示 HbA1c、FIN、HOMA-IR 是 visfatin 的独立相关因素 ($P<0.05$)。罗格列酮治疗 12 周后, 患者血清 visfatin 水平较治疗前显著升高 ($P<0.05$), 多元回归分析显示 visfatin 的变化与其他临床指标变化间无相关性。二甲双胍治疗前后 visfatin 无明显变化。**结论** Visfatin 在 2 型糖尿病的发病中有重要作用, 罗格列酮可能增加其在患者血清中的表达。

[关键词] 内脏脂肪素; 2 型糖尿病; 罗格列酮; 二甲双胍

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2010)05-0564-03

内脏脂肪素(visfatin)是新近发现的由内脏脂肪组织分泌的一种脂肪细胞因子, 具有多种生物活性。Visfatin 能够促进脂肪组织分化与合成, 诱导多种炎症因子的表达, 通过烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)样活性, 影响胰岛 B 细胞的胰岛素分泌^[1], 与 2 型糖尿病关系密切。但有关 2 型糖尿病患者 visfatin 水平的变化, visfatin 与胰岛素抵抗的关系, 以及多种药物对 visfatin 的影响, 目前尚无一致的结论。已有报道中入选的糖尿病患者均病程较长, 且已接受长期的降糖治疗, 有的患者又同时接受降压、降脂治疗, 混杂因素较多。本研究以新诊断、未接受降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者为研究对象, 通过观察这些患者血清 visfatin 水平、visfatin 与胰岛素抵抗的关系, 及临床两种常用降糖药罗格列酮、二甲双胍对其的影响, 为进一步探讨 visfatin 在糖尿病发生、发展中的作用奠定基础。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择 2007 年 1 月至 2008 年 12 月在第二军医大学长征医院内分泌科病房及门诊接受治疗的新诊断 2 型糖尿病患者 84 例(男 43 例, 女 41 例), 病程 1~7 个月, 均符合 1999 年 WHO 诊断标准。部分患者控制甜食的摄入, 全部患者均未经降血糖药物治疗, 均无心、肺、肝、肾功能不

全, 非妊娠及哺乳期, 无酗酒及吸毒史, 无感染及酮症。所有患者理解并接受治疗, 同意签署知情同意书。患者随机分成罗格列酮(文迪雅)治疗组和二甲双胍(格华止)治疗组, 抽取同时间在长征医院体检中心体检的成年男女各 21 例作为健康对照组。为避免糖尿病及糖耐量损害的漏诊, 上述 42 例体检者同意行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)且结果正常。

1.2 治疗方法 罗格列酮治疗组每天早餐前一次性口服罗格列酮片 4 mg[葛兰素史克(天津)有限公司生产], 剂量保持不变。二甲双胍治疗组早餐后口服二甲双胍片 0.85 g/d(中美上海施贵宝制药有限公司生产), 2 周后视血糖水平调整剂量为 0.85~1.7 g/d, 分 1~2 次服用。两组糖尿病患者均接受治疗并观察 12 周, 期间由专科医护人员指导饮食及运动, 建议患者采取限制热量和限制脂肪摄入的饮食控制, 每周至少进行 150 min 以上中等强度的有氧运动, 包括快步走、慢跑、游泳等, 并以门诊随访、集体授课、发放宣传手册等方式进行生活方式改变的宣教。

1.3 检测指标和方法 两组糖尿病患者治疗前后均测定血清 visfatin 水平、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FIN)、餐后 2 h 胰岛素(P2hIN)和计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 测量患者身高、体质量并计算体质量指数(BMI)。采用葡萄糖氧化酶法测定血糖; HPLC 法测定 HbA1c; 放射免疫

[收稿日期] 2009-10-14 **[接受日期]** 2010-03-27

[作者简介] 黄玉萍, 副主任医师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-51724181, E-mail: jylin2000@yahoo.cn

法测定 FIN、P2hIN(试剂盒由上海生物制品研究所提供),测定值批内 RSD<4.2%,批间 RSD<7.6%;ELISA 法测定血清 visfatin 水平(试剂盒购自美国 Phoenix pharmaceuticals 公司),测定值批内 RSD<5%,批间 RSD<14%。公式计算: HOMA-IR=FPG×FIN/22.5。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。变量间相互关系分析采用直线回归分析,visfatin 与各因素的相关性以及用药后 visfatin 变化与各因素变化的相关性采用多元逐步回

归分析法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 罗格列酮组和二甲双胍组患者在性别、年龄、血压、BMI、FPG、2hPG、HbA1c、FIN、P2hIn、HOMA-IR、visfatin 等方面差异无统计学意义($P>0.05$);两组糖尿病患者与健康对照组比较,FPG、2hPG、HbA1c、FIN、P2hIn、HOMA-IR、visfatin 明显升高($P<0.05$),3 组基线资料比较见表 1。

表 1 各组基线资料的比较

($n=42, \bar{x}\pm s$)

分组	男/女 (<i>n/n</i>)	年龄(岁)	收缩压 <i>p</i> /mmHg	舒张压 <i>p</i> /mmHg	BMI (kg/m ²)	FPG <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)
对照组	21/21	56.18±11.21	128±11.1	76±9.9	23.19±2.09	4.66±1.23
罗格列酮组	20/22	57.35±9.47	131±15.4	77±10.7	25.32±3.52	9.18±1.47*
二甲双胍组	23/19	57.18±8.56	130±19.7	77±12.1	24.17±3.29	9.27±1.72*

分组	2hPG <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	HbA1c(%)	FIN <i>z_B</i> /(mU·L ⁻¹)	P2hIN <i>z_B</i> /(mU·L ⁻¹)	HOMA-IR	Visfatin <i>ρ_B</i> /(ng·ml ⁻¹)
对照组	6.81±1.44	4.18±1.20	9.63±2.05	50.31±6.94	1.99±0.33	18.75±4.22
罗格列酮组	16.90±2.29*	8.29±1.56*	14.63±3.15*	90.77±11.32*	5.97±1.96*	45.62±7.31*
二甲双胍组	17.39±1.94*	8.22±1.41*	14.29±2.88*	93.31±12.16*	5.89±1.45*	43.15±6.76*

BMI: 体质指数; FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后 2 h 血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; FIN: 空腹胰岛素; P2hIN: 餐后 2 h 胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数。1 mmHg=0.133 kPa。* $P<0.05$ 与对照组比较

2.2 治疗前后各指标的变化 结果(表 2)显示,与治疗前比较,罗格列酮组患者 FPG、2hPG、HbA1c、FIN、P2hIN、HOMA-IR 均显著降低,visfatin 显著升高,差异均有统计学意义

($P<0.05$);BMI 无明显变化。二甲双胍组患者 FPG、2hPG、HbA1c、FIN、P2hIN、HOMA-IR 较治疗前均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),BMI、visfatin 则无明显变化。

表 2 治疗前后 visfatin 以及相关临床指标的比较

($n=42, \bar{x}\pm s$)

分组	BMI (kg/m ²)	FPG <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	2hPG <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	HbA1c(%)
罗格列酮组				
治疗前	25.32±3.52	9.18±1.47	16.90±2.29	8.29±1.56
治疗后	24.61±2.23	6.28±2.44*	7.41±2.13*	6.53±1.18*
二甲双胍组				
治疗前	24.17±3.29	9.27±1.72	17.39±1.94	8.22±1.41
治疗后	23.32±3.07	6.13±1.98*	7.33±1.93*	6.49±1.21*

分组	FIN <i>z_B</i> /(mU·L ⁻¹)	P2hIN <i>z_B</i> /(mU·L ⁻¹)	HOMA-IR	Visfatin <i>ρ_B</i> /(ng·ml ⁻¹)
罗格列酮组				
治疗前	14.63±3.15	90.77±11.32	5.97±1.96	45.62±7.31
治疗后	9.35±1.62*	62.32±8.12*	2.61±0.84*	56.22±8.91*
二甲双胍组				
治疗前	14.29±2.88	93.31±12.16	5.89±1.45	43.15±6.76
治疗后	10.07±2.32*	67.22±7.32*	2.74±0.67*	46.15±7.52

BMI: 体质指数; FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后 2 h 血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; FIN: 空腹胰岛素; P2hIN: 餐后 2 h 胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数。* $P<0.05$ 与治疗前比较

2.3 Visfatin 和各临床指标间的相关性分析 在糖尿病患者中,visfatin 和年龄、收缩压、舒张压、2hPG、P2hIN 均无明显相关性,与 BMI、FPG、HbA1c、FIN、HOMA-IR 呈正相关(相关系数分别为 $r=0.561, r=0.592, r=0.603, r=0.612,$

$r=0.635, P<0.05$)。进一步以 visfatin 为应变量,以年龄、BMI、收缩压、舒张压、FPG、2hPG、HbA1c、FIN、P2hIN、HOMA-IR 为自变量进行多元回归分析,发现 visfatin 与 HbA1c、FIN、HOMA-IR 具有相关性($P<0.05$)。

2.4 罗格列酮组治疗前后 Δ visfatin 和各临床指标变化间的相关性分析 以 Δ visfatin 为应变量,以 Δ FPG、 Δ 2hPG、 Δ HbA1c、 Δ FIN、 Δ P2hIN、 Δ HOMA-IR 为自变量进行多元回归分析,发现 Δ visfatin 与上述临床指标变化间均无明显相关性。

2.5 不良反应 罗格列酮组和二甲双胍组患者治疗过程中均未见肝、肾、心电图、血液等方面异常改变。罗格列酮组有 6 例出现胃肠道反应,1 例出现低血糖反应;二甲双胍组有 5 例出现胃肠道反应,2 例出现低血糖反应。两组均未见充血性心衰。上述症状经对症处理后消失,未影响治疗观察。

3 讨论

Visfatin 是新近发现的又一脂肪细胞因子,主要在腹部内脏脂肪中表达,对于 visfatin 在 2 型糖尿病患者血清中的表达水平尚存争议。台湾学者临床研究表明 visfatin 在 2 型糖尿病患者血清中的表达升高,多元回归分析显示,在调整年龄、性别、BMI、腰臀比、血压、血脂等因素后,visfatin 仍是 2 型糖尿病病的独立相关因素^[2]。Haider 等^[3]的研究也表明 2 型糖尿病患者 visfatin 和 visfatin mRNA 表达均明显升高。但也有不一致的报道,国内有研究发现 2 型糖尿病和妊娠糖尿病患者血清的 visfatin 水平低于健康对照组^[4-5]。本研究结果表明,在新诊断 2 型糖尿病患者血清中 visfatin 水平升高,与 Dogru 等^[6]的报道一致。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病重要的病理生理基础,visfatin 与胰岛素抵抗的关系也有不同的报道。Haider 等^[7]通过对 31 例病理性肥胖的患者进行胃束带减肥术,发现 FIN、BMI、HOMA-IR 为 visfatin 改变的独立预测因素,提示 visfatin 可能与胰岛素抵抗密切相关。但 Berndt 等^[8]观察了 189 名受试者,发现血浆 visfatin 水平与胰岛素敏感性参数(FIN、FPG、高胰岛素钳夹试验的葡萄糖输注率)无明显相关性。本研究结果显示 visfatin 水平与 HbA1c、FIN、HOMA-IR 密切相关,提示 visfatin 和糖尿病患者的胰岛素抵抗有一定关系。

罗格列酮和二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物。我们的临床观察发现,这两种药物均能达到良好的降糖效果,两组治疗后 FPG、2hPG、FIN、P2hIN、HbA1c 均显著降低,胰岛素抵抗也得到明显改善。罗格列酮是以激动 PPAR γ 发挥作用的胰岛素增敏剂,研究证明其能影响多种脂肪细胞因子的表达^[9-10],但对 visfatin 表达的影响还存在争论。Choi 等^[11]的动物实验证实,罗格列酮能刺激内脏脂肪的 visfatin mRNA 的表达,张德园等^[12]研究也表明罗格列酮能抑制脂肪细胞中 visfatin mRNA 的表达,但 Hammarstedt 等^[13]使用吡格列酮治疗 7 例初发或以前确诊但未正规治疗的糖尿病患者 3~4 周后发现,血清 visfatin 水平及脂肪细胞的 visfatin mRNA 的表达均无明显改变。Erdem 等^[14]选择 44 名初发、未接受治疗的 2 型糖尿病患者,随机分为吡格列酮组和二甲双胍组,治疗 12 周后,发现 visfatin 水平无明显变化。本研究结果表明罗格列酮能增高新诊断 2 型糖尿病患者血清 visfatin 的表达,但 visfatin 的升高与各临床指标变化间无明显相关性,具体机制有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Revollo J R, Körner A, Mills K F, Satoh A, Wang T, Garten A,

et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme[J]. Cell Metab, 2007,6:363-375.

[2] Chen M P, Chung F M, Chang D M, Tsai J C, Huang H F, Shin S J, 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, 2006,91:295-299.

[3] Haider D G, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin[J]. Diabetologia, 2006,49:1909-1914.

[4] Chan T F, Chen Y L, Lee C H, Chou F H, Wu L C, Jong S B, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus[J]. J Soc Gynecol Investig, 2006,13:364-367.

[5] Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006,114:544-548.

[6] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz M I, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007,76:24-29.

[7] Haider D G, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006,91:1578-1581.

[8] Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön M R, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans [J]. Diabetes, 2005,54:2911-2916.

[9] Yin W H, Jen H L, Chen J W, Lin S J, Young M S. Differential effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands and sulfonylurea plus statin treatment on plasma concentrations of adipokines in type 2 diabetes with dyslipidemia[J]. Diabetes Metab, 2006,32:229-235.

[10] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002,290:1084-1089.

[11] Choi K C, Ryu O H, Lee K W, Kim H Y, Seo J A, Kim S G, et al. Effect of PPAR-alpha and -gamma agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-alpha in visceral fat of OLETF rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005,336:747-753.

[12] 张德园, 王长江, 代芳, 孙莉. PPAR γ 配体罗格列酮和 GW9662 对 3T3-L1 脂肪细胞内脏脂肪素 mRNA 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2008,43:504-508.

[13] Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson P A, Laakso M, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006,91:1181-1184.

[14] Erdem G, Dogru T, Tasci I, Bozoglu E, Muhsiroglu O, Tapan S, et al. The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008,82:214-218.