

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01038

2型糖尿病患者血清烟酰胺磷酸核糖转移酶特征及其与肿瘤坏死因子 α 的关系

Characteristics of serum Nampt and its relationship with TNF α in patients with type 2 diabetes mellitus

贺 铭*, 赵家胜, 李 颖, 刘 琦, 谢壮丽, 张秀珍

同济大学附属同济医院内分泌科, 上海 200065

[摘要] **目的** 探讨2型糖尿病患者(T2DM)和糖调节受损(IGR)患者血清烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)的特征及其与肿瘤坏死因子 α (TNF α)的关系。**方法** 入选本院内分泌科连续6个月间新诊断尚未接受降糖药物治疗的70例T2DM患者、42例IGR患者,测定并分析血清Nampt和TNF α 水平与54例健康对照者的差异,分析各组血清Nampt水平与TNF α 、人体测量参数和代谢参数之间的关系。**结果** 血清Nampt和TNF α 水平在T2DM组、IGR组与健康对照组的差异无统计学意义;Nampt水平在T2DM非肥胖亚组高于健康对照非肥胖亚组($P < 0.05$),在IGR和健康对照腹型肥胖亚组高于对应非腹型肥胖亚组(P 均 < 0.05),在T2DM和IGR总组与TNF α 无线性相关,在IGR和健康对照腹型肥胖亚组则与TNF α 呈线性负相关($P < 0.05, P < 0.01$),在IGR总组、IGR和T2DM非腹型肥胖亚组与糖化血红蛋白线性正相关(分别为 $P < 0.01, P < 0.05$ 和 $P < 0.05$)。**结论** 初发T2DM患者、IGR患者血清Nampt和TNF α 与健康者无差异。非肥胖糖代谢紊乱者血清Nampt水平与糖化血红蛋白正相关;不伴或伴有轻度糖代谢紊乱的腹型肥胖者血清Nampt水平与TNF α 水平负相关。

[关键词] 烟酰胺磷酸核糖基转移酶;肿瘤坏死因子 α ;2型糖尿病;糖调节受损;肥胖症

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2010)09-1038-04

烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)最初被称为前B细胞克隆增强因子(PBEF),具有促进早期B系母细胞分化作用;Fukuhara等^[1]发现了一个以内脏脂肪合成为主的脂肪细胞因子visfatin,后续研究显示,PBEF/visfatin实质上就是Nampt,其对胰岛B细胞的胰岛素分泌有系统性调节作用,缺乏Nampt会导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少,出现糖调节受损(IGR)^[2]。目前对于Nampt在肥胖、胰岛素抵抗(IR)以及糖尿病患者中特征的认识尚存在较大分歧,其生理病理作用尚未明确。脂肪组织也可合成和分泌肿瘤坏死因子 α (TNF α),其可诱导C57BL/6J小鼠产生IR,并下调脂肪的Nampt表达,降低血循环Nampt水平^[3]。本研究旨在探讨新诊断、无并发症及无明显合并症的2型糖尿病(T2DM)患者、IGR患者与健康对照者血清Nampt特征及其与TNF α 的关系,以及可能影响Nampt血循环水平的人体测量参数和生化指标,探寻Nampt在肥胖、IR和糖尿病病理生理的作用途径。

1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究为横断面调查。根据1999年WHO制订的糖尿病诊断标准,入选我院内分泌科连续6个月间新诊断的尚未接受降糖药物治疗的70例T2DM患者(男36例,女34例),以及42例IGR患者[空腹血糖受损和(或)糖耐量减退;男24例,女18例]。剔除有以下并发症和合并症

患者:(1)糖尿病急性并发症;(2)恶性肿瘤;(3)急性和慢性感染性疾病;(4)6个月内创伤、手术史;(5)明确的慢性肝脏或肾脏疾病;(6)明确的心血管疾病。选取同期在我院行健康体检的年龄和性别匹配的糖耐量正常、无高血压病史、无T2DM家族史的健康者及非严重肥胖者54例作为对照(男28例,女26例)。

1.2 血样采集及测定 入选者于清晨空腹采集静脉血,采用Bayer公司ADVIA Centaur化学发光免疫分析仪测定血浆葡萄糖(PG)、血清胰岛素(INS)和C肽(CP);Beckman DXC800全自动生化分析仪测定血清总胆固醇(TC;COD-PAP酶法)、三酰甘油(TG;GPO-PAP酶法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,匀相测定法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,匀相测定法),所用试剂均为Beckman公司产品。另外留取分装2份血清置-70℃低温冰箱保存,待集中同一批次测定Nampt和TNF α 。Nampt采用EIA法测定,试剂盒购自Phoenix Pharmaceuticals公司,灵敏度2.21 $\mu\text{g/ml}$,批内变异系数 $< 5\%$,批间变异系数 $< 14\%$;TNF α 采用放射免疫分析法测定,试剂盒购自北京北方生物技术研究所,灵敏度0.006 pmol/ml,批内变异系数 $< 10\%$,批间变异系数 $< 15\%$ 。对17例临床进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及INS、CP释放试验的研究对象(均为T2DM和IGR患者)同时留取血清检测OGTT 0、30、60、120和180 min的Nampt水平。

[收稿日期] 2010-04-12 **[接受日期]** 2010-05-20

[作者简介] 贺 铭, 博士生, 副主任医师.

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-66111061, E-mail: minghe17@tongji.edu.cn

1.3 HOMA-IR 指数计算 采用稳态模型评估法(HOMA)中的 HOMA-IR 公式评价 IR 的程度,即 $HOMA-IR = \text{空腹血糖(FPG)} \times \text{空腹胰岛素(FINS)} / 22.5$ 。

1.4 人体测量参数测定 参照文献[4]进行体质量、腰围(WC)和臀围的测量,以及体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)计算。

1.5 肥胖和代谢综合征的诊断标准 一般肥胖参照 2004 年中国糖尿病学会标准;腹型肥胖参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准和 2005 年国际糖尿病联盟标准,即男性 $WHR \geq 0.90$ 和(或) $WC \geq 90$ cm,女性 $WHR \geq 0.85$ 和(或) $WC \geq 80$ cm 为腹型肥胖;代谢综合征(MS)的诊断标准参照 2005 年国际糖尿病联盟标准。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,

结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间采用单向方差分析,组间的两两比较采用 Scheffe 法,率的比较采用 Pearson χ^2 检验。血清 Nampt 与 $TNF\alpha$ 水平、年龄、BMI、WHR、WC、HOMA-IR、糖化血红蛋白(HbA1c)、FPG、FINS 和 CP,以及血脂之间的关系采用 Pearson 相关分析。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 3 组患者的临床特征 T2DM 组 WHR 高于其他两组 ($P < 0.01$),BMI、WC 3 组间差异无统计学意义。T2DM 组合并高血压者 9 例,合并 MS 者 24 例;IGR 组合并高血压者 5 例,合并 MS 者 6 例。详见表 1。

表 1 T2DM 组、IGR 组与健康对照组患者的临床特征

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	WHR	WC l/cm	高血压(n)	MS(n)
T2DM 组(n=70)	36/34	52±9	25.4±3.2	0.90±0.04**	87±7	9**	24**
IGR 组(n=42)	24/18	54±9	25.3±3.0	0.85±0.04△△	85±8	5*	6**△△
健康对照组(n=54)	28/26	50±7	25.2±2.8	0.87±0.07	86±10	0	0

T2DM 组: 2 型糖尿病组; IGR 组: 糖调节受损组; BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比; WC: 腰围; MS: 代谢综合征。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与健康对照组比较; △△ $P < 0.01$ 与 T2DM 组比较

2.2 3 组患者血清 Nampt、 $TNF\alpha$ 及其他实验指标比较 T2DM 组 FPG 和 HbA1c 高于其他两组 (P 均 < 0.01); FINS 和 CP 低于 IGR 组 (P 均 < 0.05),与健康对照组比较差异无统计学意义。T2DM 组和 IGR 组 HOMA-IR 高于健康对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),而 T2DM 和 IGR 两组间差异

无统计学意义。3 组血清 Nampt 和 $TNF\alpha$ 水平,以及 TC、LDL-C 和 HDL-C 差异无统计学意义。T2DM 组 TG 高于健康对照组 ($P < 0.05$),与 IGR 组比较差异无统计学意义。详见表 2。

表 2 T2DM 组、IGR 组与健康对照组患者实验指标比较

组别	$(\bar{x} \pm s)$					
	FPG $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	HbA1c(%)	FINS $z_B / (\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1})$	CP $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	HOMA-IR	Nampt $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$
T2DM 组(n=70)	10.41±3.55**	9.49±2.64**	8.33±4.98	1.65±0.61	2.91±2.40*	32.08±7.29
IGR 组(n=42)	6.27±0.34△△	5.96±0.51△△	12.02±7.47△	2.04±0.81△	3.46±2.37**	34.02±7.77
健康对照组(n=54)	5.52±0.45	5.77±0.38	9.00±5.70	1.87±0.76	2.26±1.96	29.75±8.38

组别	$(\bar{x} \pm s)$					
	$TNF\alpha$ $c_B / (\text{pmol} \cdot \text{ml}^{-1})$	TC $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	TG $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	LDL-C $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	HDL-C $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	
T2DM 组(n=70)	1.42±0.79	5.54±1.54	3.55±4.59*	3.29±0.87	1.03±0.21	
IGR 组(n=42)	1.72±0.59	5.24±0.89	1.76±1.18	3.46±0.74	1.03±0.17	
健康对照组(n=54)	1.63±0.84	4.96±0.74	1.39±0.73	3.12±0.53	1.16±0.26	

IGR 组: 糖调节受损组; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; FINS: 空腹胰岛素; CP: C 肽; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数; Nampt: 烟酰胺磷酸核糖转移酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与健康对照组比较; △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 与 T2DM 组比较

2.3 血清 Nampt 和 $TNF\alpha$ 水平在性别亚组中的比较 T2DM 组与健康对照组血清 Nampt 水平和 $TNF\alpha$ 均不存在性别差异, Nampt: T2DM 组男性 vs 女性为 (32.5 ± 8.0) vs (31.9 ± 5.6) $\mu\text{g}/\text{ml}$; 健康对照组男性 vs 女性为 (30.6 ± 8.30) vs (29.8 ± 8.6) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。 $TNF\alpha$: T2DM 组男性 vs 女性为 (1.50 ± 0.88) vs (1.43 ± 0.58) pmol/L ; 健康对照组男性 vs 女性为 (1.65 ± 0.96) vs (1.61 ± 0.86) pmol/L 。

2.4 血清 Nampt 在各亚组中的差别 对 3 组观察对象按

BMI、WHR 或 WC 分亚组进行血清 Nampt 分析,按 BMI 分为一般肥胖或超重(OB)亚组和非肥胖(NOB)亚组,按 WHR 或 WC 分为腹型肥胖(COB)亚组和非腹型肥胖(NCOB)亚组。IGR 和健康对照 COB 亚组血清 Nampt 水平高于 NCOB 亚组 ($P < 0.05$),T2DM 亚组间血清 Nampt 差异无统计学意义。T2DM NOB 亚组血清 Nampt 高于健康对照 NOB 亚组 ($P < 0.05$),与 IGR NOB 亚组差异无统计学意义(表 3)。

表 3 血清 Nampt 水平在各亚组的比较

分组	N	[$\bar{x} \pm s, \rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$]			
		BMI		WHR 或 WC	
		OB 亚组	NOB 亚组	COB 亚组	NCOB 亚组
T2DM 组	70	30.9 ± 5.5	33.7 ± 8.2 [△]	31.5 ± 7.0	34.3 ± 6.7 [△]
<i>n</i>		37	33	48	22
IGR 组	42	34.3 ± 4.9	33.8 ± 10.3	36.6 ± 4.1*	32.2 ± 9.2
<i>n</i>		22	20	18	24
健康对照组	54	31.7 ± 9.8	27.6 ± 6.1	33.2 ± 9.8*	27.6 ± 6.7
<i>n</i>		26	28	22	32

BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比; WC: 腰围; OB: 一般肥胖或超重; NOB: 非肥胖; COB: 腹型肥胖; NCOB: 非腹型肥胖. * $P < 0.05$ 与 NCOB 亚组比较; [△] $P < 0.05$ 与健康对照组比较

2.5 OGTT 不同时点血清 Nampt 动态改变 17 例糖代谢紊乱者 OGTT 0、30、60、120 和 180 min 的血清 Nampt 水平未见节律性变化,各时点 Nampt 水平与对应时点的 PG、INS 和 CP 也无显著相关(图 1)。

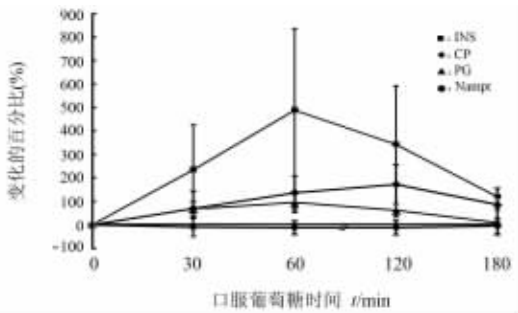


图 1 糖代谢紊乱者 OGTT 各时点 Nampt, 血浆葡萄糖(PG),血清胰岛素(INS)和 C 肽(CP)的动态变化

$n=17, \bar{x} \pm s$

2.6 血清 Nampt 与 $\text{TNF}\alpha$ 水平、人体测量参数以及生化代谢参数的相关性 血清 Nampt 水平在 T2DM 组、IGR 组和健康对照组与血清 $\text{TNF}\alpha$ 水平均无统计学意义的相关,与 FPG、FINS、CP 和血脂(数据未显示)也无统计学意义的相关。血清 Nampt 水平在健康对照组与 BMI、WHR 和 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.01, P < 0.05$),在 IGR 组与 HbA1c 呈正相关($P < 0.01$),在 T2DM 组则与 HOMA-IR 呈负相关($P < 0.05$)。详见表 4。

血清 Nampt 水平在健康对照 NCOB 亚组仅与年龄正相关($P < 0.05$);在 T2DM 和 IGR NCOB 亚组与血清 HbA1c 呈正相关($P < 0.05$),与 FPG、FINS、CP 和 $\text{TNF}\alpha$ 均无相关性;在健康对照和 IGR COB 亚组与血清 $\text{TNF}\alpha$ 水平负相关($P < 0.01, P < 0.05$);在 IGR COB 亚组还与 WHR 正相关($P < 0.05$);而在 T2DM COB 亚组则与 HbA1c 呈负相关($P < 0.01$)。详见表 4。

表 4 血清 Nampt 与 $\text{TNF}\alpha$ 水平、人体测量参数以及生化代谢参数的相关性

分组	年龄	BMI	WHR	WC	FPG	HbA1c	FINS	CP	HOMA-IR	$\text{TNF}\alpha$
T2DM 组	0.112	-0.252	0.093	-0.161	0.009	-0.167	-0.169	-0.147	-0.288*	0.181
NCOB 亚组	0.112	-0.213	-0.197	-0.254	0.231	0.428*	-0.122	-0.096	-0.212	-0.280
COB 亚组	0.219	-0.133	0.237	-0.083	-0.129	-0.404**	-0.073	-0.036	-0.220	0.094
IGR 组	0.086	-0.158	0.007	0.117	0.018	0.434**	0.117	0.213	0.155	-0.086
NCOB 亚组	0.017	-0.316	-0.166	-0.015	0.130	0.444*	-0.097	-0.271	-0.097	0.093
COB 亚组	0.210	0.176	0.476*	0.293	-0.399	-0.423	-0.432	-0.235	0.459	-0.487*
健康对照组	0.254	0.385**	0.287*	0.263	0.216	-0.232	-0.088	-0.140	0.389*	-0.136
NCOB 亚组	0.441*	0.037	0.118	0.029	0.300	0.207	0.271	0.204	0.240	0.077
COB 亚组	-0.314	0.210	0.024	0.049	-0.313	0.317	0.306	0.318	0.303	-0.567**

* $P < 0.05, ** P < 0.01$

3 讨论

本研究显示血清 Nampt 水平在新诊断无并发症 T2DM、IGR 和健康对照组之间差异无统计学意义,也不存在性别差异,与血糖、INS 及 CP 之间未见有统计学意义线性相关;T2DM 和 IGR 组研究对象 OGTT 0、30、60、120 和 180 min 的血清 Nampt 水平未见节律性改变,与相应时点的 PG、INS 和 CP 水平之间未见有统计学意义相关,与 Jian 等^[5]对相同人群研究结果一致,与宽泛人群的研究结果即血循环 Nampt

水平与血糖水平无关也有相似之处^[4,6],表明血清 Nampt 水平与瞬时葡萄糖水平无关。按 BMI、WHR 或 WC 进行亚组统计分析显示,血清 Nampt 水平在 T2DM NOB 亚组显著高于健康对照 NOB 亚组;IGR 和 T2DM NCOB 亚组血清 Nampt 水平与 HbA1c 显著正相关,T2DM 总体组和 T2DM COB 亚组血清 Nampt 水平与 HbA1c 不再具有此相关性,提示不存在肥胖影响以及糖代谢紊乱不严重的情况下,血循环 Nampt 水平与一定时间内的血糖水平即 HbA1c 存在正向相关,与 Dogru 等^[7]的研究结果一致。相反,T2DM COB 亚组

血清 Nampt 水平与 HbA1c 呈显著线性负相关,与杨媚等^[8]报道 T2DM 的血循环 Nampt 水平降低的结果相似。导致 T2DM 患者血循环 Nampt 水平与血糖关系结论不完全一致的原因,可能与不同研究者纳入研究对象在肥胖程度、糖代谢紊乱程度存在差异有关,也可能与部分报道的研究对象未考虑降糖药物的因素影响有关。

本研究分别以 BMI、WC 和 WHR 作为超重或肥胖的截点对病例进行肥胖或非肥胖亚组分析,比较体脂分布不同的肥胖定义组的血清 Nampt 水平的差别,结果显示,血清 Nampt 水平在 IGR 和健康对照 COB 亚组显著高于 NCOB 亚组,在健康对照组与 BMI 和 WHR 呈显著线性正相关,在 IGR COB 亚组也与 WHR 显著线性正相关,表明血循环 Nampt 水平与肥胖存在正性相关,与非糖尿病肥胖者血循环 Nampt 水平高于非肥胖者的研究报道一致^[9]。本研究未在所有亚组得出一致的结果,一方面可能糖代谢紊乱程度和肥胖程度两者相互影响着血循环 Nampt 水平,另一方面,本研究入选对象肥胖程度较轻,特别是健康对照组中剔除了重度肥胖者,影响研究结果。本研究未发现 T2DM 和 IGR 总研究对象的血循环 Nampt 水平与 HOMA-IR 有统计学意义的相关,仅在健康对照组中显示出正相关,可能仅在特定的人群,血循环 Nampt 水平与 IR 有关。

肥胖和糖尿病是一种低度炎症病理状态,肥胖者脂肪组织中的巨噬细胞比率明显增加^[10],T2DM 患者虽然血循环 Nampt 和 TNF α 水平未升高,但外周血单核细胞 visfatin 和 TNF α mRNA 表达明显增加^[11],本研究结果显示在初发无并发症 T2DM 患者中血清 Nampt 和 TNF α 并未升高,也不存在性别差异,与 Tsiotra 等^[11]的报道一致。TNF α 在体内和体外均可调节脂肪 Nampt 的表达^[3,12],本研究虽未在 T2DM、IGR 和健康对照组显示血清 Nampt 水平与 TNF α 水平之间存在相关关系,但在 IGR 和健康对照 COB 亚组发现血清 Nampt 水平与 TNF α 水平确实存在负性相关,与 Li 等^[3]在动物体内实验结果一致,提示肥胖时 Nampt 表达或血循环水平的增高可能对炎症有抑制作用。

Nampt 是哺乳动物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 补救合成途径的限速酶,对 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 的调节起关键性作用^[13-14]。SIRT1 除调节机体和多种细胞的寿命外,可抑制胰岛核因子 κ B 途径保护胰岛免受细胞因子的损伤^[15],在肌细胞中通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 改善胰岛素敏感性^[16],在胰岛中通过抑制解耦联蛋白 2 刺激胰岛素分泌^[17],SIRT1 活性可受 NAD⁺/NADH 比值和一些 NAD⁺ 的代谢物以及 NAD⁺ 补救途径中的中间产物如烟碱、烟酸等的调节, Nampt 可能是一磷酸腺苷激活蛋白激酶 (AMPK) 实现调节 SIRT2 活性的中介物^[18]。因此, Nampt 可能不是与纯粹脂肪量或 IR 直接相关的脂肪细胞因子,或许是肥胖、代谢紊乱时机体对不利因素而产生的一种代偿性保护因子,通过调节 SIRT1 而保护胰岛免受炎症因子损伤,调节 B 细胞合成和分泌胰岛素,调节外周组织胰岛素的敏感性。

[参考文献]

[1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kish-

imoto K, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science, 2005, 307: 426-430.

- [2] 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.
- [3] Li L, Yang G, Shi S, Yang M, Liu H, Boden G. The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) *in vivo* [J]. Cytokine, 2009, 45: 12-19.
- [4] Chen C C, Li T C, Li C I, Liu C S, Lin W Y, Wu M T, et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women [J]. Metabolism, 2007, 56: 1216-1220.
- [5] Jian W X, Luo T H, Gu Y Y, Zhang H L, Zheng S, Dai M, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population [J]. Diabet Med, 2006, 23: 967-973.
- [6] Ingelsson E, Larson M G, Fox C S, Yin X, Wang T J, Lipinska I, et al. Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample [J]. Diabetes Care, 2007, 30: 1278-1280.
- [7] 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.
- [8] 杨媚, 杨刚毅, 李伶, 李清明, 阮华玲, 阳皓, 等. 不同糖耐量个体血浆内脂素水平的变化 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22: 245-247.
- [9] 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.
- [10] Curat C A, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin [J]. Diabetologia, 2006, 49: 744-747.
- [11] Tsiotra P C, Tsigos C, Yfanti E, Anastasiou E, Vikentiou M, Psarra K, et al. Visfatin, TNF- α and IL-6 mRNA expression is increased in mononuclear cells from type 2 diabetic women [J]. Horm Metab Res, 2007, 39: 758-763.
- [12] Hector J, Schwarzloh B, Goehring J, Strate T G, Hess U F, Deuretzbacher G, et al. TNF- α alters visfatin and adiponectin levels in human fat [J]. Horm Metab Res, 2007, 39: 250-255.
- [13] Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige J N, Lagouge M, Noriega L, Milne J C, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity [J]. Nature, 2009, 458: 1056-1060.
- [14] Fulco M, Cen Y, Zhao P, Hoffman E P, McBurney M W, Sauve A A, et al. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of visfatin [J]. Dev Cell, 2008, 14: 661-673.
- [15] Lee J H, Song M Y, Song E K, Kim E K, Moon W S, Han M K, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic β -cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway [J]. Diabetes, 2009, 58: 344-351.
- [16] Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B [J]. Cell Metab, 2007, 6: 307-319.
- [17] Moynihan K A, Grimm A A, Plueger M M, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Méneur C, et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice [J]. Cell Metab, 2005, 2: 105-117.

[本文编辑] 商素芳