

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00978

· 论 著 ·

强化控制血糖、血压、血脂对2型糖尿病患者肥胖抑制素水平的影响及其与脂代谢的相关性

倪婷婷, 邹大进*, 黄勤, 王奇金, 丁长花, 冯正康

第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433

[摘要] **目的** 观察强化控制血糖、血压、血脂对2型糖尿病患者肥胖抑制素水平的影响及其与脂代谢的相关性。**方法** 将72例2型糖尿病患者根据治疗方法不同分为4组: A组25例, 强化血糖、血压控制; B组12例, A组基础上加用强化血脂治疗; C组20例和D组15例, 在B组基础上分别加用维生素E和复方丹参滴丸治疗。**结果** A组空腹血浆肥胖抑制素水平低于其他3组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 空腹血浆肥胖抑制素浓度与体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FIN)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈负相关(P 均 < 0.05), 与HDL-C呈正相关($P < 0.05$); 逐步校正年龄、性别、BMI、WHR、血糖和血压后, 较高水平的空腹血浆肥胖抑制素浓度与强化控制血脂相关($P < 0.01$)。**结论** 强化控制血脂较未强化控制血脂的2型糖尿病患者空腹血浆肥胖抑制素水平升高, 肥胖抑制素可能与脂代谢相关。

[关键词] 2型糖尿病; 肥胖抑制素; 强化控制血脂; 脂代谢**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)09-0978-04

Strengthening control of blood glucose, blood pressure, and blood lipids in type 2 diabetes mellitus patients: influence on obestatin level and relation with lipid metabolism

NI Ting-ting, ZOU Da-jin*, HUANG Qin, WANG Qi-jin, DING Chang-hua, FENG Zheng-kang

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe the influence of intensive control of blood glucose, blood pressure and blood lipid on fasting plasma obestatin level in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and its correlation with lipid metabolism. **Methods** Seventy-two T2DM patients were assigned to four groups according to different treatments. Group A($n=25$) received blood glucose (BG) and blood pressure (BP) controlling; group B($n=12$) received BG, BP and blood lipid (BL) controlling; group C($n=20$) received BG, BP, and BL controlling plus vitamin E administration; and group D($n=15$) received BG, BP, BL controlling and compound *Danshen* dripping pill administration. **Results** Fasting obestatin level of group A was significantly lower than those in the other three groups ($P < 0.01$). Fasting obestatin level was negatively correlated with body mass index (BMI), HbA1c, waist to hip ratio (WHR), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting insulin (FIN) and hemeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ($P < 0.05$), and was positively correlated with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($P < 0.05$). After adjusting age, sex, BMI, WHR, blood glucose, and blood pressure, high level fasting obestatin was correlated with intensified control of blood lipid ($P < 0.01$). **Conclusion** The fasting obestatin level is increased in T2DM patients receiving BL control compared with those do not receive, and obestatin level might be associated with lipid metabolism.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; obestatin; intensive treatment on blood lipid; lipid metabolism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(9): 978-981]

肥胖抑制素(obestatin)是2005年Zhang等^[1]从大鼠的胃组织中分离出的一段ghrelin相关肽(ghrelin associated peptide, GAP),具有调节脂肪

分化、影响胰岛素分泌及能量代谢等作用^[1-3]。研究发现肥胖抑制素在糖尿病及肥胖的发生中起重要作用,且肥胖抑制素水平在肥胖的糖尿病患者中更

[收稿日期] 2012-03-09 [接受日期] 2012-05-03

[基金项目] 国家科技部“十五”攻关课题(2004BA702B01)。Supported by the “10th-Five-Year Plan” of the Science and Technology Ministry of China (2004BA702B01)。

[作者简介] 倪婷婷, 硕士, 住院医师。E-mail: niting0409@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873277, E-mail: zwj22@medmail.com.cn

低^[4-8]。也有研究认为肥胖抑制素可能参与了体脂的重新分布,并且与脂质异常的发生相关^[9]。本研究旨在分析2型糖尿病患者在不同强化控制措施下,空腹血浆中肥胖抑制素的变化趋势及其与代谢指标的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 2型糖尿病的诊断依据1999年世界卫生组织糖尿病专家委员会正式公布的糖尿病诊断标准:有或无糖尿病症状加2次重复测量任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L和(或)空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L和(或)75 g无水葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖(2 hPG) ≥ 11.1 mmol/L即可诊断为2型糖尿病。纳入标准:(1)强化治疗跟踪随访5年的2型糖尿病患者;(2)年龄40~69岁,性别不限;(3)半年内无酮症或其他应激情况。排除标准:(1)半年内发生酮症及严重心、脑血管疾病等重大不良事件;(2)有严重肝脏和肾脏疾病;(3)半年内有外伤及手术等应激因素存在者;(4)妊娠及哺乳期妇女,患各种严重疾病或后遗症需长期卧床者;(5)有精神疾病史,无法自理及拒绝参与本研究者。共72例对象纳入最终研究,根据治疗方法不同分为4组:A组,强化血糖、血压控制组(25例);B组,强化血糖、血压、血脂控制组(12例);C组,强化血糖、血压、血脂控制加用维生素E组(20例);D组,强化血糖、血压、血脂控制加用复方丹参滴丸组(15例)。

1.2 治疗方法

1.2.1 强化治疗 (1)降糖治疗:多数患者初始降糖治疗方案为二甲双胍(最大剂量1500 mg/d)、阿卡波糖(最大剂量300 mg/d)或磺脲类药物(格列齐特最大剂量320 mg/d;格列吡嗪最大剂量30 mg/d)单药治疗,血糖不能达标者改用口服药物联合治疗或加用胰岛素治疗;少数患者初始即为2种降糖药物联合治疗,血糖仍控制不佳者加用或改用胰岛素治疗。血糖控制标准为FPG < 7.0 mmol/L,多数患者约治疗5周后达标。(2)降压治疗:多数患者初始降压治疗方案为血管紧张素转换酶抑制剂或钙离子拮抗剂单药治疗,控制不佳者改为上述两药联合治疗或加用利尿剂治疗。血压控制标准为 $< 130/85$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。(3)降脂治疗:根据不同的高脂血症类型分别选用贝特类或他汀类药物,他汀类药物主要选用辛伐他汀,每天口服10~20 mg。血脂控制目标为总胆固醇(TC) < 5.2 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) > 1.0 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) < 4.9 mmol/L,三酰甘油(TG) < 1.7 mmol/L。

1.2.2 辅助治疗 C组在基础治疗5周后加用维生素E(北京双鹤药业股份有限公司),剂量为每日200 mg,分2次服用。D组在基础治疗5周后加用复方丹参滴丸(主要成分是丹参、三七和冰片,天津天士力联合制药公司),每日3次,每次口服10粒。

1.3 监测指标 所有患者每4周来院1次,每次均测量血压及检测FPG;每半年空腹测体重、腰围、臀围及复查胰岛素水平、血脂和糖化血红蛋白(HbA1c);每年复查肝功能和肾功能及尿微量白蛋白,行心电图和眼底检查,超声检测右侧颈总动脉内中膜厚度(IMT)及斑块形成情况。

1.3.1 FPG和胰岛素 应用日本7600型全自动生化分析仪检测血浆葡萄糖,不达标者每2周检测血糖(应用胰岛素治疗者每周检测),以及时调整降糖治疗方案。应用放射免疫法检测血清胰岛素水平(试剂盒购自中国核研究所),应用Bio-Rod仪器检测HbA1c水平。根据血糖和胰岛素水平计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.3.2 血压 检测前患者静坐10~15 min,偏高者休息15 min后再次测量,仍升高者调整降压药物,并在2周后复诊。

1.3.3 血脂 应用日本7600型全自动生化分析仪检测。除A组患者外,其他患者因需要根据血脂调整药物剂量,初次治疗后4周复查,若TG、TC、HDL-C及LDL-C中有1项不达标,则调整降脂治疗方案,并每隔4周复查,直至达标。血脂达标患者每半年复查1次。

1.4 血浆肥胖抑制素水平的测定 实验终点时采集受试者空腹12 h静脉血,离心分离血浆2份,第1份立即测定血糖、血脂、血浆胰岛素和HbA1c等指标,第2份加入抑肽酶(10 U/ml)冻存于 -80°C 的冰箱中,用于血浆肥胖抑制素水平测定。血浆肥胖抑制素测定分2步:先用 C_{18} 萃取管柱(美国Phoenix Pharmaceutical公司)提取血浆中肽,再采用RIA药盒(美国Phoenix Pharmaceutical公司)测血浆肥胖抑制素水平。抗体为特异的兔抗人肥胖抑制素IgG,与人肥胖抑制素有完全交叉反应,与ghrelin、神经肽、 α -促黑素细胞激素等肽类激素无交叉反应。线性范围50~6400 ng/L,批内差异 $< 5\%$,批间差异 $< 12\%$ 。放射性标记物为 ^{125}I 标记的肥胖抑制素抗原。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.5软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用方差分析比较组间差异,直线相关及多元逐步线性回归分析血浆肥胖抑制素浓度与其他指标的相关性,多项logistic回归分析血浆肥胖抑制素浓度与强化降脂的关系。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 临床及生化特征比较 实验终点时,各组年龄、性别、体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、TG、FPG、2 hPG、HbA1c等差异均无统计学意义。A组患者 LDL-C、FIN、

HOMA-IR 均高于 B、C、D 组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。A 组患者 HDL-C 水平均低于 B、C、D 组 ($P < 0.05$)。A 组患者空腹血浆肥胖抑制素浓度均低于 B、C、D 组 ($P < 0.01$), B、C、D 组间血浆肥胖抑制素水平差异无统计学意义,具体见表 1。

表 1 各组人群临床和实验室指标比较

Tab 1 Clinical and laboratory data of four groups

Item	Group A(N=25)	Group B(N=12)	Group C(N=20)	Group D(N=15)
Age (year)	60.12±5.90	60.17±7.79	60.30±8.03	63.60±9.66
Male/Female n/n	20 : 5	8 : 4	7 : 13	7 : 8
WHR	0.92±0.05	0.92±0.04	0.89±0.05	0.94±0.06
BMI (kg·m ⁻²)	26.19±1.98	25.58±2.15	25.55±2.35	26.33±2.19
SBP p/mmHg	132.40±11.74	126.58±7.95	130.00±15.64	134.67±16.42
DBP p/mmHg	83.20±7.75	79.17±3.59	79.30±7.28	79.33±6.51
TG c _B /(mmol·L ⁻¹)	2.24±2.09	2.02±1.84	2.14±1.35	1.69±0.85
TC c _B /(mmol·L ⁻¹)	4.72±1.03	4.78±0.85	5.30±1.30	4.59±0.51
HDL-C c _B /(mmol·L ⁻¹)	0.90±0.16	1.09±0.26*	1.09±0.31*	1.21±0.22*
LDL-C c _B /(mmol·L ⁻¹)	3.48±0.86	2.63±0.60*	2.84±0.64*	2.44±0.60*
FPG c _B /(mmol·L ⁻¹)	7.58±1.78	7.38±1.64	7.72±3.00	7.58±1.88
2 hPG c _B /(mmol·L ⁻¹)	11.73±4.64	12.28±3.30	10.81±4.80	12.02±3.55
FIN z _B /(mIU·L ⁻¹)	85.01±54.75	40.06±23.47**	38.74±17.19**	37.32±12.45**
HOMA-IR	29.34±20.12	12.76±6.93**	13.96±10.62**	13.37±7.42**
HbA1c (%)	8.72±1.66	8.20±1.16	7.37±1.32	7.39±1.56
Obestatin ρ _B /(pg·ml ⁻¹)	248.70±54.78	339.40±110.73**	363.70±77.68**	333.41±74.23**

Group A: Receiving blood glucose (BG) and blood pressure(BP)controlling; Group B: Receiving BG, BP and blood lipid (BL) controlling; Group C: Receiving BG, BP, BL controlling and vitamin E administration; Group D: Receiving BG, BP, BL controlling and compound *Danshen* dripping pill administration. WHR: Waist to hip ratio; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FPG: Fasting plasma glucose; 2hPG: 2-hour postprandial blood glucose; FIN: Fasting insulin; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HbA1c: Hemoglobin A1c. 1 mmHg=0.133 kPa. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs group A

2.2 空腹血浆肥胖抑制素与其他指标的关系 线性相关分析表明:空腹血浆肥胖抑制素浓度与 BMI、HbA1c、WHR、TC、LDL-C、FIN 和 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.258, r = -0.238, r = -0.24, r = -0.269, r = -0.251, r = -0.258, r = -0.245, P$ 均 < 0.05),与 HDL-C 呈正相关($r = 0.234, P < 0.05$);多元线性逐步回归分析表明 HOMA-IR 是影响血浆肥胖抑制素水平的独立相关因素($\beta = -0.218, P < 0.05$)。多项 logistic 回归分析表明逐步校正年龄、性别、BMI、WHR、血压和血糖后,较高水平的空腹血浆肥胖抑制素浓度与强化控制血脂相关($P < 0.01$,表 2)。

3 讨论

肥胖抑制素是 2005 年 Zhang 等^[1]从大鼠胃黏

膜组织中分离的一种 ghrelin 相关肽,它可以结合孤儿 G 蛋白偶联受体 GPR39。与 ghrelin 刺激食欲的作用相反,肥胖抑制素能抑制大鼠摄食、减少空肠收缩次数、减缓体质量增加等^[1-2]。Guo 等^[10]的研究结果表明,餐前 ghrelin 与肥胖抑制素比值可能参与了肥胖的发生发展。大量研究表明肥胖抑制素与机体能量代谢平衡和胰岛素抵抗、糖尿病的发生均有关^[4-9]。2007 年 Qi 等^[8]首先报道了糖代谢异常患者血浆肥胖抑制素水平的变化。该研究结果表明,糖调节受损和 2 型糖尿病患者空腹血浆肥胖抑制素水平显著低于正常对照,而且糖尿病患者比糖调节受损患者有进一步降低趋势,说明机体糖代谢异常对血浆肥胖抑制素水平有重要的影响。

表2 多项 logistic 回归分析肥胖抑制素与强化降脂的关系

Tab 2 Multivariate logistic regression analysis of relationship between obestatin and intensive control of blood lipid

Corrected model	OR(95%CI)	P
Obestatin	0.987(0.966-0.989)	0.000 2
Obestatin, sex, age	0.979(0.967-0.991)	0.000 5
Obestatin, sex, age, WHR, BMI	0.977(0.964-0.990)	0.000 5
Obestatin, sex, age, WHR, BMI, SBP, DBP	0.976(0.963-0.990)	0.000 6
Obestatin, sex, age, WHR, BMI, SBP, DBP, FBG	0.976(0.963-0.990)	0.000 6
Obestatin, sex, age, WHR, BMI, SBP, DBP, FBG, 2 hPG	0.976(0.962-0.990)	0.000 6
Obestatin, sex, age, WHR, BMI, SBP, DBP, FBG, 2 hPG, HbA1c	0.979(0.965-0.993)	0.003 1

OR: Odd ratio; 95%CI: 95% Confidence intervals; WHR: Waist to hip ratio; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; FBG: Fasting blood glucose; 2 hPG: 2-hour postprandial blood glucose; HbA1c: Hemoglobin A1c

本课题组前期研究发现,肥胖抑制素不仅抑制3T3-L1前脂肪细胞的增生,降低分化成熟脂肪细胞的脂肪含量,而且下调脂肪细胞分化成熟过程中PPAR72基因表达,提示其对脂肪细胞的分化存在抑制作用^[11]。本研究结果显示,强化血糖、血压控制组空腹血浆肥胖抑制素水平低于强化血糖、血压、血脂控制组,说明强化控制血脂对血浆肥胖抑制素水平有影响。本研究中强化血糖、血压控制组患者LDL-C、FIN、HOMA-IR均高于其他组,HDL-C水平低于其他组,表明肥胖抑制素与胰岛素、血脂水平及机体营养状态可能存在潜在关联性。本研究线性相关分析发现空腹血浆肥胖抑制素浓度与BMI、HbA1c、WHR、TC、LDL-C、FIN和HOMA-IR呈负相关,与HDL-C呈正相关;多元线性逐步回归分析表明HOMA-IR是影响血浆肥胖抑制素水平的独立相关因素。多项logistic回归分析表明逐步校正了年龄、性别、BMI、WHR、血压和血糖后,较高水平的空腹血浆肥胖抑制素浓度与强化控制血脂相关,这提示肥胖抑制素与胰岛素抵抗和脂代谢紊乱的发生有重要的关系。然而空腹血浆肥胖抑制素浓度与BMI、WHR、TC、LDL-C呈负相关,提示肥胖抑制素可能参与了体脂的重分布,并且与脂质异常的发生相关,这与Nakahara等^[9]的观点一致。

本研究仅通过小样本量分析了血脂水平与肥胖抑制素之间的关系,关于肥胖抑制素及ghrelin与脂代谢及脂代谢异常的确切关系及其意义,还有待进一步研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Zhang J V, Ren P G, Avsian-Kretchmer O, Luo C W, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake[J]. Science, 2005, 310;

996-999.

- [2] Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse[J]. Gastroenterology, 2006, 131: 1131-1141.
- [3] Tang S Q, Jiang Q Y, Zhang Y L, Zhu X T, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions[J]. Peptides, 2008, 29: 639-645.
- [4] Tang S Q, Jiang Q Y, Zhang Y L, Zhu X T, Shu G, Gao P, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293: E1393-E1398.
- [5] Vestergaard E T, Gormsen L C, Jessen N, Lund S, Hansen T K, Moller N, et al. Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling[J]. Diabetes, 2008; 57: 3205-3210.
- [6] 赵翠平, 康冬梅. 糖尿病患者外周血中Obestatin、Ghrelin水平变化[J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12: 589-591.
- [7] Gao X Y, Kuang H Y, Liu X M, Wang X Y, Pan Y H, Ma X X. Decreased obestatin in plasma in metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 79: 5-6.
- [8] Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2007, 66: 593-597.
- [9] Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, et al. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64: 252-255.
- [10] Guo Z F, Zheng X, Qin Y W, Hu J Q, Chen S P, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 1875-1880.
- [11] 张征, 邹大进, 陈月, 王森, 吴捷, 郭志福. Obestatin抑制3T3-L1前脂肪细胞的增殖与分化[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28: 929-932.
- Zhang Z, Zou D J, Chen Y, Wang M, Wu J, Guo Z F. Obestatin inhibits proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28: 929-932.

[本文编辑] 徐佳, 孙岩