

2 型糖尿病合并肥胖患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性研究*

李伟¹,张晨鑫²,王玲²,程晓光²,邓微^{1△}

(北京大学第四临床医学院北京积水潭医院:1. 内分泌科;2. 放射科,北京 100035)

[摘要] **目的** 在 2 型糖尿病(T2DM)合并肥胖患者中,研究腹部脂肪对胰岛素抵抗及其他代谢指标的影响。**方法** 选取该院诊治的新发 T2DM 合并肥胖患者 51 例(T2DM 组)及单纯肥胖患者 50 例(对照组)。对两组患者行定量 CT(QCT)测量腹部总脂肪体积(TAV)、皮下脂肪体积(SAV)、内脏脂肪体积(VAV),并计算 VAV/SAV,同时获得患者腹围、BMI、尿酸(UA)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、同型半胱氨酸(HCY)、最大基础胰岛素用量(DBIns)、最大餐时胰岛素用量(DPIns)、空腹血糖(FBG)、空腹血糖胰岛素(FIns)及糖化血红蛋白(HbA1c)水平。研究 TAV、SAV、VAV 与稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-RI)及其他指标的关系,明确腹部脂肪对胰岛素抵抗及其他代谢指标的影响。**结果** T2DM 组较对照组 UA、TG、LDL、FPG、HbA1c 水平升高($P<0.05$)。T2DM 组较对照组 SAV 水平减低($P<0.05$),VAV 及 VAV/SAV 水平升高($P<0.05$)。多因素回归分析显示 VAV 是影响稳态胰岛素抵抗指数的自然对数 $[\ln(\text{HOMA-RI})]$ 、UA、CHO、TG、LDL、HCY、DBIns 的因素($\beta=0.399, 0.398, 0.389, 0.447, 0.440, 0.372, 0.307, P<0.05$)。TAV 是影响腹围、BMI 的主要因素($\beta=0.868, 0.639, P<0.05$)。**结论** 在新发 T2DM 合并肥胖患者中,内脏脂肪含量对胰岛素抵抗、血脂、UA、HCY、DBIns 均有较大影响。

[关键词] 肥胖症;糖尿病,2 型;胰岛素;定量 CT;腹部;脂肪**[中图分类号]** R589.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)26-3632-03

Study on correlation between distribution of abdominal adipose tissue and insulin resistance in patients type 2 diabetes mellitus complicating obesity*

Li Wei¹, Zhang Chenxin², Wang Ling², Cheng Xiaoguang², Deng Wei^{1△}

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Radiology, Jishuitan Hospital, Fourth Clinical Medical College, Beijing University, Beijing 100035, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of abdominal adipose tissue on insulin resistance and other metabolic indicators in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM)complicating obesity. **Methods** Fifty-one patients with newly diagnosed T2DM complicating obesity (T2DM group) and 50 cases of simple obesity(control group) in Jishuitan Hospital were enrolled. The two groups were performed QCT for measuring the total abdominal adipose tissue volume (TAV), subcutaneous adipose tissue volume (SAV), visceral adipose tissue volume (VAV), and then the VAV/SAV ratio was calculated. Meanwhile the waist circumference, body mass index(BMI), blood uric acid(UA), total cholesterol(CHO), triglycerides(TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol(LDL), homocysteine(HCY), dosage of basal insulin(DBIns), dosage of prandial insulin (DPIns), fasting plasma glucose(FBG), fasting blood insulin (FIns) and HbA1c levels were also measured. The relationship between TAV, SAV and VAV with HOMA-RI and other indicators was investigated. The influence of abdominal adipose tissue on insulin resistance and other metabolic indicators was determined. **Results** The UA, TG, LDL, FPG and HbA1c levels in the T2DM group were increased compared with the control group($P<0.05$). Compared with the control group, the SAV level in the T2DM group was decreased($P<0.05$), the VAV and VAV/SAV levels were increased($P<0.05$). The multivariate regression analysis showed that VAV was the natural logarithm affecting $\ln(\text{HOMA-RI})$, UA, CHO, TG, LDL, HCY, DBIns ($\beta=0.399, 0.398, 0.389, 0.447, 0.440, 0.372, 0.307; P<0.05$). TAV was the main factor affecting the waist circumference and BMI($\beta=0.868, 0.639; P<0.05$). **Conclusion** The visceral adipose tissue volume has larger influences on insulin resistance, blood lipids, UA, HCY and DBIns.

[Key words] obesity; diabetes mellitus, type 2; insulin; quantitative CT; abdominal; adipose tissue

流行病学研究显示,2010 年全球成年糖尿病患者约 2.85 亿,2030 年将达到 4.39 亿^[1]。我国 20 岁以上糖尿病患者为 9 240 万,已经成为全球糖尿病患者最多的国家,其中 2 型糖尿病(T2DM)患者占绝大多数^[2]。T2DM 患者多合并肥胖,一项针对我国城市地区 T2DM 的调查显示,合并超质量及肥胖的患者占 54.2%^[3],明显高于体质量正常人群。既往观点认为

肥胖可引起胰岛素抵抗,进而引起糖尿病,但这明显无法解释那些代谢正常的肥胖人群。进一步研究发现胰岛素抵抗与脂肪沉积的部位有很大关系,内脏脂肪含量过高易导致胰岛素抵抗,进而发展成 T2DM^[4-5]。本研究应用定量 CT(QCT)技术测量 T2DM 合并肥胖患者内脏脂肪体积,对研究内脏脂肪含量与胰岛素抵抗的关系进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于本院诊治的新发 T2DM 合并肥胖患者 51 例(T2DM 组)及单纯肥胖患者 50 例(对照组)。肥胖标准为 BMI≥28 kg/m², T2DM 诊断按照 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准^[6]。入组研究对象均除外糖尿病急性并发症,无其他内分泌疾病史,无严重心、肺、脑、肝、肾、精神等疾病,无感染情况,至少近 6 个月来未服用影响糖代谢的药物,女性除外妊娠。患者入院后签署知情同意书。T2DM 组患者 51 例(男 29 例,女 22 例),对照组患者 50 例(男 27 例,女 23 例),两组间年龄、腰围、BMI 比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法 对照组入组前行口服糖耐量试验(OGTT)除外糖尿病。次日早晨抽血,应用日立 7600 110 全自动生化分析仪检测:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素(UREA)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、同型半胱氨酸(HCY)。应用伯乐 variant 糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)。同时测量 BMI、腹围(肋弓下缘与髂嵴中点的周长)。所有患者行 QCT[东芝 64 排 CT 加垫 Mindways 公司 5 样本体模进行螺旋扫描(-120 kv,125 mAs),DFOV-400 mm,使用标准体部重建为层厚 1 mm 的数据,在 QCT PRO 工作站进行测量]测量腹部总脂肪体积(TAV)、皮下脂肪体积(SAV)、内脏脂肪体积(VAV),并计算 VAV/SAV。T2DM 组患者其后给予胰岛素强化治疗(3 餐前应用门冬胰岛素,诺和诺德中国制药公司;睡前应用地特胰岛素,诺和诺德中国制药公司),记录最大基础胰岛素用量(DBIns)和最大餐时胰岛素用量(DPIns),待 FBG≤6.1 mmol/L 及餐后 2 h 血糖(2 h PG)≤7.8 mmol/L 3 d 后,停用胰岛素,行 OGTT 抽取 FBG、2 h PG(葡萄糖氧化酶法,北京柏定公司)及空腹胰岛素(FIns)、餐后 2 h 胰岛素(2 h Ins)、空腹 C 肽(FC-P)、餐后 2 h C 肽(2 h C-P)(罗氏 e601 电化学分析仪,罗氏公司试剂,电化学发光法)。计算稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-RI)与稳态胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)的自然对数 ln(HOMA-RI)与 ln(HOMA-β)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件,计量资料符

合正态分布、方差齐的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 Pearson 线性相关分析,非正态分布应用 Spearman 线性相关分析,多因素分析采用多元逐步回归分析。组间比较应用 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时生化指标比较 T2DM 组 FPG、HbA1c、UA、TG、LDL 水平比对照组高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 OGTT 情况 对照组:FBG(4.7 ± 0.9) mmol/L,2 h PG(6.4 ± 1.0) mmol/L;T2DM 组:FBG(7.1 ± 2.4) mmol/L,2 h PG(12.4 ± 4.8) mmol/L,FIns(39.9 ± 31.3) U/mL,2 h Ins(83.1 ± 63.9) U/mL,FC-P(2.0 ± 1.4) ng/mL,2 h C-P(5.3 ± 3.9) ng/mL,ln(HOMA-RI) 1.71 ± 1.11,ln(HOMA-β) 4.80 ± 1.11。

2.3 腹部脂肪的比较 T2DM 组较对照组 SAV 水平减低($P < 0.05$),VAV 及 VAV/SAV 水平升高($P < 0.05$),TAV 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 T2DM 组每日胰岛素治疗剂量 DPIns(0.32 ± 0.07) IU · kg⁻¹ · d⁻¹,DBIns(0.33 ± 0.06) IU · kg⁻¹ · d⁻¹。

2.5 对 T2DM 组进行相关性分析显示 与 TAV 相关的因素分别是 UA、TG、ln(HOMA-RI)、腹围、BMI($r = 0.374, 0.295, 0.355, 0.868, 0.639, P < 0.05$),与 VAV 相关的因素分别是 UA、CHO、TG、LDL、HCY、ln(HOMA-RI)、DBIns、腹围、BMI($r = 0.433, 0.398, 0.461, 0.449, 3.90, 0.411, 0.307, 0.689, 0.353, P < 0.05$),与 SAV 相关的因素分别是腹围、BMI($r = 0.655, 0.623, P < 0.05$),与 ln(HOMA-RI)相关的因素分别 UA、HCY、腹围($r = 0.278, 0.318, 0.281, P < 0.05$),与 ln(HOMA-β)相关的因素是 BMI($r = 0.255, P < 0.05$)。

2.6 对 T2DM 组多因素回归分析显示 VAV 是影响 ln(HOMA-RI)($\beta = 0.399, t = 2.985, P < 0.05$),UA($\beta = 0.398, t = 3.009, P < 0.05$),CHO($\beta = 0.389, t = 2.926, P < 0.05$),TG($\beta = 0.447, t = 3.459, P < 0.05$),LDL($\beta = 0.440, t = 3.397, P < 0.05$),HCY($\beta = 0.372, t = 2.747, P < 0.05$),DBIns($\beta = 0.307, t = 2.238, P < 0.05$)的因素。TAV 是影响腹围、BMI 的主要因素($\beta = 0.868, t = 12.088; \beta = 0.639, t = 5.748, P < 0.05$)。

表 1 入院时生化指标($\bar{x} \pm s$)

组别	AST(IU/L)	ALT(IU/L)	UREA(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	FPG(mmol/L)
对照组	36.8 ± 14.7	27.2 ± 16.2	5.1 ± 2.6	64.9 ± 20.6	376.9 ± 127.0	4.6 ± 1.0
T2DM 组	36.2 ± 23.7	26.8 ± 17.2	5.1 ± 2.5	64.3 ± 27.8	386.2 ± 122.9 ^a	9.0 ± 5.8 ^a

续表 1 入院时生化指标($\bar{x} \pm s$)

组别	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HCY(μ mol/L)	HbA1c(%)
对照组	4.79 ± 1.71	2.37 ± 1.30	1.19 ± 0.34	2.52 ± 1.00	14.3 ± 6.5	5.0 ± 0.9
T2DM 组	4.83 ± 1.13	2.52 ± 1.57 ^a	1.18 ± 0.33	2.71 ± 0.89 ^a	14.1 ± 5.3	9.3 ± 2.2 ^a

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

表 2 腹部脂肪测量($\bar{x} \pm s$)

组别	TAV(cm ³)	SAV(cm ³)	VAV(cm ³)	VAV/SAV
对照组	7 349 ± 1 277	3 701 ± 1 282	3 648 ± 1 294	0.99 ± 0.37
T2DM 组	7 304 ± 2 198	3 622 ± 13 159 ^a	3 681 ± 14 769 ^a	1.25 ± 0.56 ^a

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

3 讨 论

既往研究显示随着 BMI 和脂肪组织增加,糖尿病的发病率升高^[6]。但 BMI 受肌肉与脂肪组织所占比例的影响,不能完全反映脂肪组织的情况。进一步研究发现胰岛素抵抗与脂肪沉积的部位有很大关系,内脏脂肪含量过高易导致胰岛素抵抗,进而发展成 T2DM。腹围可以反映腹部脂肪的沉积情况,较 BMI 有一定优势,被指南认可,广泛应用于糖尿病腹型肥胖的评估^[7]。但本研究发现,腹围虽然与 TAV、VAV 和 SAV 均有相关性,但与 TAV 相关性最好,回归分析也显示 TAV 是主要影响腹围的因素,可见腹围真正体现的是 TAV 的情况,并不能反映腹腔内脏脂肪的情况。而 QCT 及核磁技术均可以准确地测量腹腔内脏脂肪的含量^[5,8],较腹围有明显优势。

本研究显示,VAV 是影响 ln(HOMA-RI)的因素,随着 VAV 的增加,胰岛素抵抗加重。而 SAV 与胰岛素抵抗无关,TAV 所显示的 ln(HOMA-RI)相关性,是由 VAV 所引起。另外,VAV 还与 UA、CHO、TG、LDL、HCY 呈正相关;同时在 TAV 无显著性差异的情况下 T2DM 组较对照组 SAV 水平减低、VAV 水平升高。可见 VAV 的增加可以加重胰岛素抵抗,导致高胰岛素血症的产生;同时引起血脂、UA 及 HCY 的增加,导致糖尿病病情的进一步发展。VAV 增加引起胰岛素抵抗的具体机制尚不清楚,目前认为可能的机制是:VAV 增加引起游离脂肪酸(FFA)水平增加,大量 FFA 进入肌肉组织后,会导致线粒体内乙酰辅酶 A 增多,后者抑制丙酮酸脱氢酶的活性,使葡萄糖经由三羧酸循环途径氧化的能力下降。另外,FFA 的代谢产物脂酰辅 A、神经酰胺、二酰甘油等可以激活蛋白激酶 C β 亚型,后者可以使胰岛素受体底物的丝氨酸发生磷酸化,致使胰岛素的信号传导出现障碍,最终影响葡萄糖转运蛋白 4 转位。而长时间大量的脂肪酸刺激会使线粒体功能紊乱,进而出现线粒体数量减少,影响葡萄糖的代谢。同时线粒体的功能异常会导致大量氧自由基及氧化的脂肪酸生成,上述物质会通过激活核因子 kappa、白细胞介素 6(IL-6)等炎症因子的相关通路影响胰岛素的信号传导^[9-11]。此外,VAV 增加 FFA 水平增加,同时使载脂蛋白 B100(ApoB100)减少、脂蛋白脂酶受到抑制,TG 转运出肝的能力受损;最终导致脂肪在肝脏堆积,引起肝脏脂肪变,进一步加重胰岛素抵抗^[12]。VAV 可以影响强化治疗时每日单位体质量基础胰岛素的剂量,这表明随着 VAV 的增加,引起胰岛素抵抗加重,治疗时需应用更大剂量胰岛素以克服胰岛素抵抗。但既往文献已表明,高胰岛素血症本身导致动脉硬化、肥胖等不良后果^[13-14],故对于此类患者选用二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 类似物、钠葡萄糖共转运体 2 抑制剂等能够减体质量的药物可能会有更好的效果,严重肥胖者可考虑外科手术治疗^[8,15]。此外本研究显示 ln(HOMA- β)与 BMI 相关,提示体质量较大的 T2DM 患者胰岛细胞可能分泌相对更旺盛,而体质量较小的 T2DM 患者胰岛细胞可能已经明显衰竭,与既往文献报道相符^[16]。

可见在新发 T2DM 合并肥胖患者中,内脏脂肪含量对胰岛素抵抗、血脂、UA、HCY、基础胰岛素用量均有较大影响。

参考文献

[1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14

[2] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010,

362(25): 1090-1101.

- [3] 陆菊明, 纪立农, 郭晓蕙, 等. 中国城市地区口服降糖药治疗的 2 型糖尿病患者血糖控制达标现状[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(7): 402-406.
- [4] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2267-2277.
- [5] Neeland IJ, Turer AT. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults[J]. *JAMA*, 2012, 308(11): 1150-1159.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-490.
- [7] Abdullah A, Peeters A, de Courten M, et al. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(3): 309-319.
- [8] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 Suppl 3: S1-203.
- [9] 王玲, 汪伟, 邓微, 等. 定量 CT 测量腹部脂肪面积及分布的重复性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 8(11): 999-1003.
- [10] Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW, et al. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle[J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2): 61-79.
- [11] Sallam HS, Tumurbaatar B, Zhang WR, et al. Peripheral adipose tissue insulin resistance alters lipid composition and function of hippocampal synapses[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(1): 125-133.
- [12] Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome[J]. *Annu Rev Nutr*, 2010, 30(1): 273-290.
- [13] Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease[J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(5): 875-892.
- [14] Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(1): 110-118.
- [15] Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 342-362.
- [16] 张莉, 彭雯, 于园, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者体质量指数和年龄与胰岛功能关系的观察[J]. *中华全科医师杂志*, 2010, 9(6): 397-400.