短篇论著

文章编号:1000-5404(2010)17-1894-02

妊娠糖尿病视黄醇结合蛋白4血清水平的研究

吴丹冬,任 伟,刘静婧,李素芳,李金超,张素华,郑晓雅 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌科)

【摘要】 目的 探讨妊娠糖尿病个体与非妊娠糖尿病个体血清视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4,RBP4)水平的差异及影响因素。方法 收集36例妊娠糖尿病个体,应用ELISA测定血清RBP4水平,同时测定血糖、血脂、胰岛素代谢水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并与45例非妊娠糖尿病个体比较。结果 妊娠糖尿病个体血清RBP4水平明显低于非妊娠糖尿病对照组[(28.38±22.60) *vs* (55.20±65.51),$P=0.013$],年龄、HOMA-IR、胰岛素分泌功能(B)高于对照组。多元线性回归分析显示HOMA-IR对RBP4水平没有影响,HDL-c($P=0.021$)、TC($P=0.004$)、B($P=0.016$)是影响妊娠糖尿病个体血清RBP4水平的主要因素。结论 妊娠糖尿病个体血清RBP4水平低于非妊娠糖尿病对照个体,这提示单纯血清RBP4水平可能不是评估妊娠时胰岛素-葡萄糖稳态的有效指标。

【关键词】 妊娠糖尿病;胰岛素抵抗;视黄醇结合蛋白4
【中图法分类号】 R714.256;R446.11;R587.1 【文献标志码】 A

过去一直认为视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4,RBP4)主要的作用是结合并转运血液中的视黄醇(维生素A)。而Yang等[1]的研究发现,RBP4与胰岛素抵抗相关的多项指标关系密切,可能是1项新型胰岛素抵抗血清标志物。我们推测妊娠糖尿病个体的胰岛素抵抗可能与RBP4的异常表达有关。本研究通过对妊娠糖尿病个体的RBP4血清水平进行测定,了解RBP4与妊娠糖尿病胰岛素抵抗的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为重庆医科大学附属第一医院2009年4-6月本科门诊随访81例妊娠个体。均首先经过50 g糖筛查试验,发现糖筛查结果异常,再进一步行口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)明确是否为妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)。所有研究对象无心、肾、肝及泌尿系统疾病,并签署知情同意书。

1.1.1 妊娠糖尿病组(GDM组) 36例,年龄(30.97±3.48)岁,孕周(204.25±14.07)d,收缩压(107.39±9.31)mmHg,舒张压(67.14±7.01)mmHg。妊娠糖尿病的诊断标准符合2009年ADA的2H-75 g OGTT标准。所有研究对象为首次诊断,未使用任何药物治疗。

1.1.2 非妊娠糖尿病对照组(NGDM组) 45例,均使用2009年ADA的2H-7gOGTT试验排除妊娠糖尿病。年龄(28.64±3.22)岁,孕周(202.42±20.26)d,收缩压(104.33±9.09)mmHg,舒张压(64.33±7.43)mmHg。

1.2 方法

对所有研究对象询问病史及体格检查。测量身高、体质量、血压。取空腹肘静脉血约6 ml,2 ml分离血浆(10% EDTA-Na抗凝)用于测定血糖、胰岛素,2 ml分离血清用于测定血脂,2 ml分离血清用于测定RBP4。所有研究对象行标准75 g OGTT试验,留取糖负荷后30、60、120 min时点血浆,用于测定血糖。葡萄糖测定用葡萄糖氧化酶法,采用中生北控生物科技股份有限公司试剂盒。血脂测定用酶学方法。血浆胰岛素用化学发光法,采用德国罗氏诊断有限公司试剂盒。血清RBP4用ELISA法,采用RD公司试剂盒。体质指数(body mass index,BMI)按照公式进行计算:体质量(kg)除以身高(m)的平方(kg/m^2)。用稳态模型法测定胰岛素抵抗指数,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(空腹血糖FPG×空腹胰岛素FINS)/22.5和胰岛素分泌功能(B)=20×FINS/(FPG-3.5)。

1.3 统计学处理

临床变量以$\bar{x}\pm s$表示。两组间各指标比较用独立样本的t检验,血清RBP4水平的影响因素分析用的多元线性回归分析。以上分析均采用SPASS 16.0统计软件进行。

2 结果

2.1 两组血浆RBP4水平及各项生化指标的差异

由表1可以看出,妊娠糖尿病组的血清RBP4水平明显低于非妊娠糖尿病对照组($P<0.05$)。妊娠糖尿病组FPG、PPG 1 h、PPG 2 h、BMI、HOMA-IR、B均明显高于非妊娠糖尿病对照组($P<0.05$),TC、HDL、孕周、收缩压、舒张压、INS、LDL、UA与对照组比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 血清RBP4水平的影响因素

以糖尿病患者血清RBP4水平为应变量,将年龄、孕周、收缩压、舒张压、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(INS)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、尿酸(UA)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌功能(B)、OGTT试验糖负荷后1 h血糖(PPG1h)、OGTT试验糖负荷后2 h血糖(PPG2h)作为自变量进行多元线性回归分析,发现糖尿病患者TC(偏回归系数$B=-17.269$,$P=0.004$)、HDL(偏回归系数$B=31.827$,$P=0.021$)及B(偏回归系数$B=2.419$,$P=0.016$)是对血清RBP4水平有显著影响的因素。而以对照组个体血清RBP4水平为应变量,将年龄、孕周、收缩压、舒张压、FPG、INS、TG、TC、HDL、LDL、UA、HOMA-IR、B作为自变量进行多元线性回归分析,未发现有显著影响血清RBP4水平的因素。

【通信作者】 任 伟,E-mail:weiren67@163.com

表 1 妊娠糖尿病组和非妊娠糖尿病组各参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	孕周(d)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	FPG(mmol/L)	PPG 1 h(mmol/L)	PPG 2 h(mmol/L)	INS(μU/ml)	TG(mmol/L)
GDM	36	204.25 ± 14.07	107.39 ± 9.31	67.14 ± 7.01	5.54 ± 0.81	11.45 ± 1.29	9.45 ± 2.48	9.06 ± 4.05	3.41 ± 1.04
NGDM	45	202.42 ± 20.26	104.33 ± 9.09	64.33 ± 7.43	4.96 ± 0.38	8.66 ± 1.25	7.40 ± 0.82	8.00 ± 2.82	3.26 ± 1.35
P		0.647	0.141	0.087	<0.01	<0.01	<0.01	0.165	0.596
组别	n	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	UA(mmol/L)	RBP4(ng/L)	BMI(kg/m^2)	HOMA-IR	B
GDM	36	6.05 ± 0.99	1.81 ± 0.37	3.43 ± 4.85	241.33 ± 47.82	28.38 ± 22.60	26.64 ± 3.05	2.27 ± 1.26	19.43 ± 15.95
NGDM	45	6.61 ± 1.46	1.97 ± 0.44	2.96 ± 0.83	227.88 ± 47.34	55.20 ± 65.51	25.05 ± 2.81	1.75 ± 0.6	11.23 ± 3.39
P		0.052	0.077	0.519	0.210	0.013	0.017	0.026	<0.01

3 讨论

RBP4 是主要来源于肝脏和脂肪细胞的转运蛋白。2005 年,Yang 等[1]首次在小鼠实验中发现,敲出脂肪特异性葡萄糖转运蛋白 4 基因(Glut4 Slc2a4)后,小鼠肌肉和肝脏内继发胰岛素抵抗,脂肪组织内 RBP4 表达升高,使 RBP4 降至正常值,可改善肥胖小鼠体内胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受。随后 Graham[2]、Perseghin[3]、von Eynatten 等[4]对 2 型糖尿病和正常人群血清 RBP4 水平进行研究,但未有较一致的结论。Lewandowski[5]、Chan[6]、Choi 等[7]对妊娠个体 RBP4 进行研究,均显示妊娠糖尿病个体血清 RBP4 相较于健康个体明显增高,RBP4 可能影响妊娠糖尿病的发生、发展和结局。但 Krzyzanowska 等[8]的研究却表明,妊娠糖尿病妇女比健康对照组拥有更低的 RBP4 水平,提出 RBP4 并非单独用于评估妊娠胰岛素-葡萄糖稳态的最佳指标。

虽然本试验所有研究对象为糖筛查异常的个体,但按 OGTT 试验进一步划分为妊娠糖尿病组个体的 FPG、PPG 1 h、PPG 2 h、BMI 、HOMA-IR、B 高于非妊娠糖尿病对照组,仍表现出明显的胰岛素抵抗。妊娠糖尿病组的血清 RBP4 水平低于对照组,提示在胰岛素抵抗这一病理状态下,血清 RBP4 反而降低。这与 Krzyzanowska 等[8]研究结果一致,而与 Yang 等[1]“RBP4 的增加导致肝磷酸烯醇式丙酮酸激酶基因的表达,损害胰岛素在肌肉中的信号作用”的研究结论不相符。分析本研究结果产生的原因,可能与妊娠糖尿病个体的高血容量有关,其机制可能是高血容量使得总量增高的妊娠糖尿病个体 RBP4 的平均血清浓度与对照组个体相比反而降低。妊娠期的高血容量往往与高出生体质量、高妊娠个体 BMI 相关。本试验的妊娠糖尿病个体 BMI 明显高于对照组,导致其高血容量,最终使得 RBP4 水平的降低。Krzyzanowska 等[8]认为其研究对象的 BMI 远高于其他研究对象可能 RBP4 降低的原因之一。而本试验的对象 BMI 与 Chan 等[6]的研究对象较一致,且均为中国女性,但最终得出的结果与其不一致,是否有一些其他的影响因素,还需进一步研究。其次,由于本研究中的所有研究对象为糖筛查异常的个体,即使非妊娠糖尿病对照组仍有潜在的糖、脂紊乱,而其他研究的对照组[6-8]为健康个体,这可能也与本试验妊娠糖尿病个体血清 RBP4 未如预期增高有关。本研究提示 RBP4 可能并不是评估妊娠胰岛素抵抗的有效指标。文献[4]显示血清 RBP4 与甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平具有较强的相关性,这可能与 RBP4 水平的增高引起的胰岛素抵抗可增加脂肪动员,导致血甘油三酯的提高。但本试验并未找到这种相关性。多元线性回归分析发现,糖尿病组血清 HDL、TC 及 B 均对血清 RBP4 水平有较显著的影响,而孕周、收缩压、舒张压、FPG、INS、HOMA-IR 对 RBP4 影响不大。提示妊娠糖尿病个体 RBP4 水平可能与胆固醇代谢及胰岛细胞功能相关。此结果是否与本研究对象的选取或其他一些潜在机制有关,还有待进一步研究。

参考文献:

[1] Yang Q, Graham T E, 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.

[2] Graham T E, Yang Q, Bluher M, *et al*. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects[J]. N Engl J Med, 2006, 354(24):2552-2563.

[3] Perseghin G, Lattuada G, De-Cobelli F, *et al*. Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(12):4883-4888.

[4] von-Eynatten M, Lepper P M, Liu D, *et al*. Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease[J]. Diabetologia, 2007, 50(9):1930-1937.

[5] Lewandowski K C, Stojanovic N, Bienkiewicz M, *et al*. Elevated concentrations of retinol-binding protein-4 (RBP-4) in gestational diabetes mellitus: negative correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)[J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24(6):300-305.

[6] Chan T F, Chen H S, Chen Y C, *et al*. Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus[J]. Reprod Sci, 2007, 14(2):169-174.

[7] Choi S H, Kwak S H, Youn B S, *et al*. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(8):3142-3148.

[8] Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, *et al*. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes[J]. Diabetologia, 2008, 51(7):1115-1122.

(收稿 2010-02-03 修回 2010-03-30)
(编辑 王小宴)