临床研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.026

不同降糖治疗对非肥胖 2 型糖尿病患者血浆网膜素 -1 水平的影响

阳 皓，罗 涌，刘维娟，郭 莲，徐 伟
（重庆市三峡中心医院内分泌科，重庆 404000）

【摘 要】目的：观测不同葡萄糖耐量的非肥胖人群血浆网膜素-1（Omentin-1）水平，研究吡格列酮和短期持续皮下胰岛素输注，又称胰岛素泵（Continuous subcutaneous insulin infusion，CSII）强化治疗对 2 型糖尿病患者血浆 omentin-1 水平的影响。方法：59 例非肥胖的初发 2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者据血糖水平分别接受吡格列酮治疗 12 周（P 组，27 例）和 CSII 强化治疗 2 周（CSII 组，32 例）；用酶免法测定血浆 omentin-1 水平及相关代谢指标。结果：非肥胖 T2DM 患者空腹血浆 omentin-1 水平降低，以 CSII 组降低更为显著[(26.13 ± 6.20) vs (22.01 ± 7.51) vs (17.58 ± 8.81) μg/L，$P<0.05$]。吡格列酮和 CSII 强化治疗均能使血浆 omentin-1 水平升高(22.01 ± 7.51 vs 24.45 ± 7.31) μg/L，(17.58 ± 8.81 vs 22.32 ± 8.69) μg/L，均 $P<0.05$。结论：吡格列酮和 CSII 强化治疗均能升高血浆 omentin-1 水平，且血浆 omentin-1 水平可能与 T2DM 严重程度（表现为 HbA1c）和胰岛素抵抗（Insulin resistance，IR）（表现为 HOMA-IR）有关。

【关键词】脂肪细胞因子；网膜素-1；2 型糖尿病；胰岛素抵抗
【中国图书分类法分类号】R58 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-02-24

The effect of hypoglycemic therapy on the plasma omentin-1 levels in non-obesity type 2 diabetes mellitus

YANG Hao，LUO Yong，LIU Wei-juan，GUO Lian，XU Wei
（*Department of Endocrinology，Chongqing Three Gorges Central Hospital*）

【Abstract】*Objective*：To observe the plasma omentin-1 levels in non-obesity subjects with different glucose tolerance，investigate the effects of pioglitazone and short-term continuous subcutaneous insulin infusion（CSII）on plasma omentin-1 levels in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *Methods*：59 patients with new-onset T2DM were treated with pioglitazone for 12 weeks or CSII for 2 weeks，respectively.Plasma omentin-1 levels were measured by an ELISA kit.The association between plasma omentin-1 levels and metabolic parameters were analyzed. *Results*：Fasting plasma omentin-1 levels were reduced in T2DM than in NGT groups (26.13 ± 6.20 vs 22.01 ± 7.51 vs 17.58 ± 8.81) μg/L，$P<0.05$.Both pioglitazone and CSII therapy significantly elevated omentin-1 levels (22.01 ± 7.51 vs 24.45 ± 7.31) μg/L，(17.58 ± 8.81 vs 22.32 ± 8.69) μg/L，$P<0.05$ accompany with a decrease in HOMA-IR. *Conclusion*：In non-obesity T2DM patients，plasma omentin-1 levels are decreased，but significantly reverse after pioglitazone and CSII treatment. Omentin-1 may be associated with the severity (indicated as HbA1c values) and insulin resistance(indicated as HOMA-IR values) in T2DM.

【Key words】adipokine；omentin-1；type 2 diabetes mellitus；insulin resistance

肥胖和营养相关性慢性疾病的发病风险与腹腔内脏脂肪组织积聚密切相关。脂肪组织能够分泌多种脂肪细胞因子，广泛影响机体的糖类和脂质代谢。这些脂肪细胞因子在胰岛素抵抗（Insulin resistance，IR）、2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）和心血管疾病的发生和发展中具有极其重要的生物学作用[1]。其中内脏脂肪组织聚集与代谢性疾病发病风险和胰岛素敏感性的关系较皮下脂肪组织更为密切[2]。

网膜素（Omentin）是 Yang 等[3]在对人类脂肪组织基因表达序列标签进行测序时发现的一种特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子，人类循环中的网膜素的主要存在形式为网膜素-1（Omentin-1）。体外研究表明重组 omentin-1 能促进脂

作者介绍：阳 皓（1973-），男，主治医师，硕士，研究方向：代谢性疾病。
通信作者：罗 涌，男，副主任医师，Email:nickymycin@yahoo.cn。
基金项目：重庆市科委资助项目（编号：CSTC，2010AB5016）；重庆市卫生局资助项目（编号：2010-2-361）；重庆市万州区科委资助项目（编号：WZ0105007）。

肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖转运，并能通过增强 Akt 磷酸化从而促进胰岛素活性[4]。进一步临床研究表明，肥胖时循环 omentin-1 水平和内脏脂肪 omentin-1 表达均降低[5]。上述结果提示 omentin-1 可能是一种胰岛素增敏因子，其水平降低可能与体重增加和 IR 相关。然而，omentin-1 在 IR 和 T2DM 的发生和发展中的作用机制目前并不十分清楚。为此，本文观察了持续皮下胰岛素输注，又称胰岛素泵（Continuous subcutaneous insulin infusion，CSII）强化治疗和吡格列酮治疗对非肥胖的 T2DM 患者血浆 omentin-1 水平的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

根据 1999 年 WHO 的诊断标准：空腹血糖（Fasting blood glucose，FBG）≥7.0 mmol/L，糖负荷后 2 h 血糖（2 h post-glucose load blood glucose，2 hPBG）≥11.1 mmol/L。新近诊断的 T2DM 患者 59 例（T2DM 组），男 23 例，女 36 例。纳入标准：体重指数（Body mass index，BMI）20~30 kg/m²；年龄 40~70 岁；FBG≥7.0 mmol/L；既往从未使用过任何降糖药物；除外 1 型糖尿病、酮症酸中毒和感染等应激情况；无胰岛素类和噻唑烷二酮类药物禁忌证。正常糖耐量组（Normal glucose tolerance，NGT）35 例为健康体检者或志愿者，男 13 例，女 22 例，平均年龄（54.42±7.04）岁。所有研究对象均为中国汉族个体，各组均排除心、肝、肾等脏器疾病和高血压及其它内分泌疾病。NGT 组均无糖尿病家族史。根据 1997 年 WHO 的诊断标准定义 BMI<30 kg/m² 为非肥胖。

T2DM 组患者据血糖水平分为：CSII 治疗组（HbA1c≥10.0%，CSII 组）32 例，男 12 例，女 20 例，平均年龄（52.81±6.20）岁；吡格列酮治疗组（HbA1c<10.0%，P 组）27 例，男 11 例，女 16 例，平均年龄（54.93±5.90）岁。CSII 组患者住院接受 CSII 泵强化治疗，全天初始胰岛素剂量=（0.4~0.6）U×体重（kg），基础率和餐前大剂量各占 50%，餐前剂量以早:中:晚（1:1:1）分配，根据个体化原则调整胰岛素剂量。血糖控制达标后（FBG<6.1 mmol/L，2 hPBG<8.0 mmol/L）继续维持胰岛素泵治疗 2 周。P 组患者于门诊予以口服吡格列酮 30 mg/d，总疗程 12 周。2 组 T2DM 患者治疗期间均维持试验前的饮食量及运动量，不加用其他降糖和降脂药物。

1.2 方法

由专人测量身高、体重、腰围、臀围、血压，并计算 BMI=体重（kg）/身高²（m²）和腰臀比（Waist hip ratio，WHR）=腰围/臀围。隔夜 12 h 采集空腹静脉血，口服 75 g 无水葡萄糖后 2 h 再次采集静脉血，测定 FBG、2 hPBG、糖化血红蛋白（Glycosylated hemoglobin A1c，HbA1c）、空腹胰岛素（Fasting insulin，FINS）、餐后 2 h 胰岛素（2 h postprandial insulin，PINS）、血脂（TG、TC、LDL、HDL）等生化指标。CSII 组停用胰岛素输注后 24 h 收集血液样本。空腹血浆 omentin-1 浓度采用酶联免疫法测定（北京爱迪博生物科技有限公司）；血浆葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法；血浆胰岛素测定采用放射免疫法（中国原子能科学研究院药盒）；血浆游离脂肪酸（Free fatty acids，FFA）测定采用酶法（英国 RANDOX 公司药盒）；HbA1c 测定采用高效液相法（美国 Bio-Rad 药盒）；血脂测定采用酶法（浙江东瓯生物工程有限公司药盒）；体内脂肪百分比（Body fat%）用 TBF-410 体脂分析仪测定。采用（葡萄糖）自身稳定模型评价法计算 HOMA 指数：胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）=（空腹血糖×空腹胰岛素）/22.5；胰岛素分泌指数（HOMA-IS）=[20×空腹胰岛素（FINS）]/[空腹血糖（FPG）-3.5]。

1.3 统计学分析

正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，非正态分布数据以中位数表示，且进行统计分析前均经过自然对数转换。CSII 组和 P 组治疗前后比较采用配对 t 检验，组间比较采用 *One-way ANOVA* 分析，多组间两两比较用 *Student-Newman-Keuls* 检验，指标间关系判定采用直线相关分析及多元线性回归分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据处理均采用 SPSS15.0 软件完成。

2 结 果

2.1 各组基线临床特征及 omentin-1 水平比较

如表 1 所示，3 组间年龄、性别、BMI、WHR、Body fat%、血压及 HDL 差异无统计学意义。P 组的 TG、HbA1c、HOMA-IR、血糖及胰岛素水平均显著高于 NGT 组；而与上述 2 组相比，CSII 组 TG、FBG、PBG、HbA1c 水平及 HOMA-IR 显著升高，而 HOMA-IS 和胰岛素水平则明显减低；CSII 组 TC、LDL 和 FFA 水平较 NGT 组升高，而与 P 组差异无统计学意义。

与正常糖耐量受试者相比，非肥胖的 T2DM 患者空腹血浆 omentin-1 水平降低，其中以 CSII 组降低更为显著（图1）。

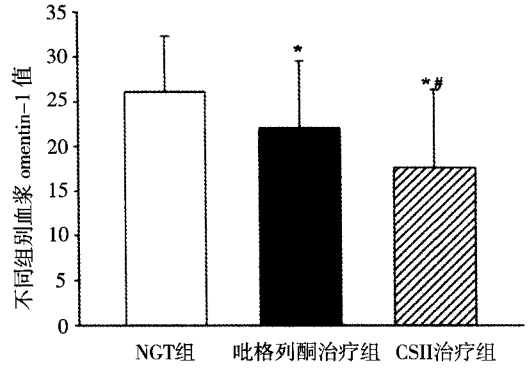


图 1 各组血浆 omentin-1 水平（μg/L）

2.2 吡格列酮和 CSII 治疗对血浆 omentin-1 水平及其他相关指标的影响

HbA1c<10.0%的 T2DM 患者接受为期 12 周的吡格列酮治疗后 TG、TC、FFA、FBG、PBG、HbA1c、HOMA-IR 及胰岛素

表 1 各组基线生化指标

组别	性别 男:女	年龄	BMI (kg/m²)	WHR (%)	Body fat	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)
NGT组	13:22	54.4±7.04	23.94±2.43	0.88±0.05	30.56±4.05	127.89±16.59	77.77±8.94	1.57±0.54	4.87±0.87	1.13±0.24
P组	11:16	54.93±5.90	24.68±2.06	0.88±0.08	32.57±6.50	127.11±10.49	76.00±6.64	2.56±1.42*	5.19±0.88	1.17±0.29
CSII组	12:20	52.81±6.20	24.16±2.23	0.90±0.05	31.64±5.46	130.19±10.57	79.94±8.70	3.50±1.73*#	5.65±1.19*	1.11±0.27

组别	LDL (mmol/L)	FFA (μmol/L)	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	2 hPBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	PINS (mU/L)	HOMA-IR	HOMA-IS
NGT组	2.89±0.17	0.57(0.23~2.94)	5.94±0.44	5.83±0.55	8.55±1.23	9.30(5.09~19.4)	53.49(28.20~85.63)	2.38(1.44~5.37)	74.15(35.59~220.39)
P组	3.27±0.87	0.66(0.38~2.24)	7.61±0.76*	8.62±0.78*	16.08±1.99*	10.10(6.60~33.90)*	56.80(31.40~180.20)*	3.85(2.44~14.01)*	42.47(24.53~135.34)*
CSII组	3.59±0.91*	0.97(0.54~2.55)*	11.03±1.51*#	13.87±1.46*#	22.21±4.14*#	5.81(2.70~10.37)*#	16.16(4.11~56.26)*#	3.54(1.77~6.47)*#	10.67(4.58~21.83)*#

注：*，与 NGT 组相比较，$P<0.05$；#，与吡格列酮治疗组相比，$P<0.05$。NGT，正常糖耐量 normal glucose tolerance；SBP，收缩压 systolic blood pressure；DBP，舒张压 diastolic blood pressure；TG，甘油三酯 triglyceride；TC，总胆固醇 total cholesterol；HDL，高密度脂蛋白胆固醇 high density lipoprotein cholesterol；LDL，低密度脂蛋白胆固醇 low density lipoprotein cholesterol；HOMA-IR，HOMA-胰岛素抵抗指数 HOMA-insulin resistance index；HOMA-IS，HOMA-胰岛素分泌指数 HOMA-β-cell insulin secretion index

表 2 T2DM 患者治疗前后空腹血浆 omentin-1 及其他指标比较

组别		BMI(kg/m²)	WHR	Body fat(%)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
P组	治疗前	24.68±2.06	0.87±0.05	32.57±6.50	127.11±10.49	76.00±6.64	2.56±1.42	5.19±0.88	1.17±0.29	3.27±0.87
	治疗后	25.21±2.01	0.88±0.07	31.97±6.12	126.74±13.30	75.15±7.88	1.99±1.07#	4.59±0.77#	1.20±0.24	2.88±0.70
CSII组	治疗前	24.16±2.23	0.90±0.05	31.64±5.46	130.19±10.57	79.94±8.70	3.50±1.73	5.65±1.19	1.11±0.27	3.59±0.91
	治疗后	24.25±2.31	0.89±0.04	31.59±5.42	128.16±10.20*	78.72±7.01	2.84±1.39*	4.17±0.94*	1.15±0.26	2.68±0.72*

组别		FFA (μmol/L)	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	PINS (mU/L)	HOMA-IR	HOMA-IS	Omentin-1 (μg/L)
P组	治疗前	0.66(0.38~2.24)	7.61±0.76	8.62±0.78	16.08±1.99	10.10(6.60~33.90)	56.80(31.40~180.20)	3.85(2.44~14.01)	42.47(24.53~135.34)	22.01±7.51
	治疗后	0.58(0.27~1.24)#	6.40±0.55#	7.07±0.59#	10.15±1.78#	8.90(5.72~16.36)#	44.50(25.81~84.38)#	2.90(1.72~5.58)#	46.42(28.57~87.78)	24.45±7.31#
CSII组	治疗前	0.97(0.54~2.55)	11.03±1.51	13.87±1.46	22.21±4.14	5.81(2.70~10.37)	16.16(4.11~56.26)	3.54(1.77~6.47)	10.67(4.58~21.83)	17.58±8.81
	治疗后	0.82(0.12~2.86)	-	5.87±0.48*	7.22±0.64*	9.03(6.12~20.97)*	37.42(13.74~92.78)*	2.34(1.61~5.03)*	83.30(46.75~220.74)*	22.32±8.69*

注：#，与吡格列酮治疗前相比较，$P<0.05$；*，与 CSII 治疗前相比较，$P<0.05$

水平均明显降低；空腹血浆 omentin-1 水平升高；但 BMI、Body fat%及 WHR 的改变差异无统计学意义。

而 HbA1c≥10.0%的 T2DM 患者经短期 CSII 强化治疗后，SBP、TG、TC、LDL、FBG、2hPBG 和 HOMA-IR 均显著降低；而 FINS、PINS 和 HOMA-IS 明显升高，空腹血浆 omentin-1 水平显著升高；但治疗前后 BMI、Body fat%及 WHR 无显著改变（表 2）。

2.3 血浆 omentin-1 水平与代谢生化指标的相关性分析

在NGT组血浆omentin-1水平与BMI（$r=-0.887$，$P<0.001$）和WHR（$r=-0.737$，$P<0.001$）负相关；在T2DM患者中血浆omentin-1水平与BMI（$r=-0.372$，$P=0.004$）、Body fat%（$r=-0.304$，$P=0.019$）、WHR（$r=-0.338$，$P=0.009$）、FINS（$r=-0.354$，$P=0.012$）以及HOMA-IR（$r=-0.530$，$P<0.001$）负相关。以血浆omentin-1为因变量，以性别、年龄、BMI、WHR、血压、血脂、FFA、HbA1c、HOMA-IR、HOMA-IS 为自变量进行多元逐步回归分析（*stepwise*法）表明，在所有T2DM受试人群中BMI、SBP、HbA1c和 HOMA-IR 是影响空腹血浆 omentin-1 水平的相关因素（表 3）。

表 3 血浆 omentin-1 水平与代谢生化指标的多元线性回归分析

变量	β值	P值
BMI	-0.310	0.009
SBP	-0.265	0.017
HbA1c	-0.256	0.023
HOMA-IR	-0.452	<0.001
调整后的拟合系数	0.456	

3 讨 论

腹型肥胖是 T2DM、心血管疾病、高血压以及高脂血症的危险因素。网膜素是一种由网膜脂肪组织分泌的脂肪细胞因子，肥胖和超重的人群的循环浓度较非肥胖人群降低[5,6]，Saremi 和 Moreno-Navarrete 等针对不同人种的研究发现有氧训练和体重减轻均能升高血浆 omentin-1 水平，并且其改变与胰岛素敏感性改善有关[6,7]。Tan 等也报道在同样与胰岛素抵抗和肥胖有关的多囊卵巢综合征（Polycystic ovary syndrome，PCOS）患者中，其血浆 omentin-1 水平也降低，并且在

网膜脂肪组织中的表达下降[8]。国内进行的一项临床研究表明，糖调节受损（Impaired glucose regulation，IGR）和 T2DM 人群血浆 omentin-1 水平低于正常糖耐量人群[9]。本研究检测了 59 例 T2DM 受试者和 35 例性别、年龄、BMI 匹配正常糖耐量的中国汉族个体，发现 T2DM 患者血浆 omentin-1 水平显著低于正常糖耐量个体。相关性分析发现，在 T2DM 患者中血浆 omentin-1 水平与 BMI、Body fat%、WHR、FINS 以及 HOMA-IR 负相关，多元线性逐步回归分析也提示 BMI、SBP、HbA1c 和 HOMA-IR 是影响空腹血浆 omentin-1 水平的独立相关因素。上述结果与此前在不同人种中进行的临床研究相一致[6,7,9]，进一步证实脂肪细胞因子 omentin-1 与 IR、T2DM 密切相关。

持续高血糖状态是造成胰岛素抵抗加重的主要因素之一。持续高血糖状态能增加糖化血红蛋白的生成，使组织内己糖胺增多，诱发 IR；同时导致细胞内二酰甘油增加，阻断胰岛素信号传导通路，使 IR 加重[10]。持续高血糖状态导致的糖毒性还能抑制胰腺 β 细胞功能，致使空腹和餐后胰岛素水平降低。已有的研究表明胰岛素和葡萄糖均能剂量依耐性的降低体外培养的网膜脂肪组织中 omentin-1 的表达和分泌，而高胰岛素血症能降低健康人血浆omentin-1水平[8]。HbA1c≥10.0%组的 T2DM 患者血糖水平更高，IR 更重，同时循环胰岛素水平显著减低，但其血浆 omentin-1 水平较 HbA1c<10.0%组降低更为明显。这可能是由于在 HbA1c≥10.0%组 IR 和代谢紊乱加重，抵消了胰岛素对 omentin-1 水平的影响。这提示 omentin-1 的缺乏程度可能与 T2DM 的严重程度有关。

最新的研究表明二甲双胍能增加 PCOS 患者循环 omentin-1 浓度[11]。本文最近的研究也发现肠促胰素类似物 Liraglutide 能有效改善 T2DM 患者糖代谢和胰岛素敏感性，同时升高血浆 omentin-1 水平。为了探讨不同降糖治疗方式对循环 omentin-1 浓度的影响，在本研究中分别观察噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂吡格列酮为期 12 周干预和短期胰岛素泵强化治疗 2 种方式对非肥胖的 T2DM 患者血浆 omentin-1 浓度的影响。CSII 强化治疗能迅速有效的降低血糖，解除高血糖毒性作用，改善胰岛素抵抗。而噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂也能降低血糖、改善胰岛素抵抗，但作用较为缓慢。本研究发现无论是高血糖胰岛素抵抗状态的快速纠正还是缓慢改善均能有效升高 T2DM 患者降低的血浆 omentin-1 水平，但 omentin-1 在 T2DM 发生和发展中的具体作用机制和分子生物学靶点尚须进一步研究。

综上，本研究表明非肥胖的 T2DM 患者血浆 omentin-1 水平降低，其缺乏程度可能与 T2DM 的严重程度有关。改善胰岛素敏感性的降糖治疗能够增加血浆 omentin-1 水平。因此，我们推测 omentin-1 可能是一种与 DM 严重程度和胰岛素抵抗有关的脂肪细胞因子，在 T2DM 的发生和发展中可能具有重要作用，而其具体的作用机制，尚需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Kershaw E E，Flier J S.Adipose tissue as an endocrine organ[J].J Clin Endocrinol Metab，2004，89(6)：2548-2556.

[2] Wajchenberg B L.Subcutaneous and visceral adipose tissue：their relation to the metabolic syndrome[J].Endocr Rev，2000，21(6)：697-738.

[3] Yang R Z，Xu A，Pray J，et al.Cloning of omentin.a new adipocytokine from omental fat tissue in human[J].Diabetes，2005，52(s1)：A1.

[4] Yang R Z，Lee M J，Hu H，et al.Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue：possible role in modulating insulin action[J].Am J Physiol Endocrinol Metab，2006，290(6)：E1253-1261.

[5] de Souza Batista C M，Yang R Z，Lee M J，et al.Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity[J].Diabetes，2007，56(6)：1655-1661.

[6] Saremi A，Asghari M，Ghorbani A.Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men[J].J Sports Sci，2010，4：1-6.

[7] Moreno-Navarrete J M，Catalán V，Ortega F，et al.Circulating omentin concentration increases after weight loss[J].Nutr Metab (Lond)，2010，9(7)：27.

[8] Tan B K，Adya R，Farhatullah S，et al.Omentin-1，a novel adipokine，is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome：ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J].Diabetes，2008，57(4)：801-808.

[9] Pan H Y，Guo L，Li Q.Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes[J].Diabetes Res Clin Pract，2010，88(1)：29-33.

[10] Sivitz W L.Lipotoxicity and glucotoxiccity in type 2 diabetes：effect on development and progression[J].J Postgrad Med，2001，109(1)：55-59，63-64.

[11] Tan B K，Adya R，Farhatullah S，et al.Metformin treatment may in crease omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome[J].Diabetes，2010，59(12)：3023-3031.

（责任编辑：张学颖）