维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)02-0217-03

Leptin与糖尿病

任 伟 综述；张素华 审校

（重庆医科大学临床学院内科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2000-07-07

Leptin为ob基因的表达产物，参与能量代谢、调节体重，其与肥胖症关系的研究已相当深入。近年来的研究发现leptin与糖尿病患者的肥胖、糖、脂、胰岛素代谢以及糖尿病合并妊娠等关系密切。本文就这方面的研究进展作一综述。

1 ob基因和leptin

ob基因广泛存在于脊椎动物体内，其突变可致动物和人的肥胖表型[1,2]，因而有人称之为肥胖基因。人ob基因位于7q31.3，全长18kb，其编码区核苷酸序列与小鼠有84%的同源性，人和小鼠ob基因均包含3个外显子和2个内含子[3]。

Leptin为ob基因的表达产物，由167个氨基酸组成，其主要由脂肪细胞分泌入血，它传递体内脂肪含量的信号入中枢神经系统，从而抑制摄食、增加能量消耗，进而降低体重、控制能量平衡。研究证实leptin是一种蛋白质类激素，其在人类肥胖的发生和发展过程中起着拮抗和抑制作用，故有人称其为肥胖抑素或瘦素[4]。

2 糖尿病患者leptin水平的变化及其影响因素

2.1 Leptin与糖尿病合并肥胖

肥胖患者血清leptin水平增高，并与肥胖者的体脂含量、BMI、空腹血浆胰岛素水平等呈显著正相关[5]。Hanley等发现在高发2型糖尿病（NIDDM）的人群这种关系依然存在，体脂比例、空腹胰岛素（FINS）、腰围等是血清leptin的显著而独立的影响因素[6]。

近年的研究发现leptin与糖尿病（DM）患者的肥胖程度也存在着密切的关系。Steven等[7]测定了DM患者及非DM患者的血清leptin水平，发现两组人群并无显著差异。而leptin与肥胖间的关系在DM人群依然存在。Sinha等[8]也发现肥胖的NIDDM患者血清leptin水平高于非肥胖对照者，leptin的昼夜节律与单纯肥胖者也相同。在不同种族人群的研究提示糖尿病者leptin水平与种族无关，不存在某一种族人群leptin水平特别高或者特别低，从而提示可能有leptin或leptin受体基因突变的存在[9]。

2.2 Leptin与糖尿病代谢

Lahlou等[10]研究了病态肥胖患者血清leptin与高糖血症间的关系，这些患者有不同程度的糖耐量。结果发现leptin在血糖正常和糖耐量异常（IGT）的肥胖者间无差异，而在控制良好的DM者有轻微降低，控制不良的DM者leptin水平比正常人低30%。各组leptin浓度与空腹血浆葡萄糖（FPG）负相关，尤其在NIDDM者中相关性更加明显。多元回归分析提示FPG与血浆leptin独立相关。Tasaka等[11]检测了正常人、IGT及未治疗的DM患者的血浆leptin水平，发现DM的严重程度对leptin水平并无影响，leptin水平主要依赖于体重和性别，与DM病情无特殊关系。Shalev等[12]应用正常血糖和高血糖钳夹技术证实人血浆leptin浓度不受高糖血症的影响，餐后高血糖并不能调节leptin的分泌。高血糖状态是否可刺激leptin的分泌？动物实验研究发现糖代谢可以调节小鼠leptin的分泌[13]，另有研究发现7天的限能饮食对糖代谢异常者的血清leptin水平也有着显著影响[14]。由此看来，不同的研究得到的结果不一，还需要进一步研究来明确。

Leptin与DM患者胰岛素抵抗间的关系也备受关注。研究证实INS是动物和人leptin分泌的有效刺激物，这种效应在NIDDM患者是否改变？Mohamed等[15]应用高INS钳夹技术研究发现，INS灌注过程中leptin水平显著增高不仅见于正常人，也见于NIDDM者。说明长期INS暴露对leptin水平有着明显影响，NIDDM患者存在的高INS血症可能促进leptin的大量分泌。Turpeinen等[16]研究了IGT者leptin水平

作者介绍：任 伟（1967- ），男，四川邻水人，主治医师，硕士，主要研究方向 糖尿病遗传。

维普资讯 http://www.cqvip.com

与INS分泌和INS敏感性的关系，发现在调整性别和体脂含量之后、leptin与FINS、INS敏感性或第一时相INS反应没有显著的线性关系。Racette等[14]对患IGT或NIDDM的向心性肥胖者在限制饮食前后均作OGTT，测定leptin、GLU、INS水平，发现基础leptin水平与体脂比例、BMI、脂肪含量、腰围身高比、腰围、体重、基础INS水平等显著正相关。7天限能后，leptin、GLU、OGTT曲线下面积、基础INS等显著下降，尽管体重明显下降，但脂肪含量下降很少。这就提示能量负平衡或INS作用改善引起leptin、GLU、INS浓度变化，短期限能可有效降低leptin浓度、改善糖耐量和INS作用。Widjaja等[9]也发现NIDDM者血浆leptin与FINS正相关，INS治疗者INS和leptin均高，调整不同治疗、性别、BMI后，高leptin水平DM者FINS也高。说明高leptin浓度受到高INS血症或INS敏感性下降的影响。Mohamed等[15]的研究也发现2型糖尿病患者血清leptin与BMI、FINS、葡萄糖代谢清除率等正相关。调整BMI、性别之后，leptin与FINS正相关。上述一系列研究表明，NIDDM血浆leptin与INS紧密相关，INS是NIDDM者leptin浓度的重要调节物。

Shoji等[17]测定了不同肾功能的NIDDM患者leptin水平等、同时应用正常血糖高胰岛素钳夹技术，发现血浆leptin与体脂比例、BMI、腰臀比、FINS显著正相关。多元回归分析表明体脂比例、腰臀比、FINS、性别和肾功能(1/crearine)是leptin水平的显著而独立的决定因素。这一结果提示血浆leptin受包括肾功能在内的多种因素的调节和影响、IR似乎通过增加血浆INS来间接提高leptin水平。

2.3 Leptin与糖尿病合并妊娠

Lepercq等[18]发现人的胎盘组织中有大量leptin mRNA和蛋白质存在，使用过INS治疗的DM妇女的胎盘，其leptin mRNA和蛋白质的量增高3～5倍，这一结果与leptin和INS在脐血中的水平增高有关。研究发现患有DM的妇女在妊娠时血浆leptin水平会增高，高于产后水平[19]。DM母亲的高leptin水平对胎儿有无影响呢？Gross等[20]发现DM母亲的婴儿脐血leptin水平高于非DM母亲的婴儿，脐血leptin水平与新生儿出生体重、母亲的DM状态显著相关，而与孕龄、母亲leptin水平无关。这就提示DM孕妇INS代谢改变对胎儿leptin代谢有影响，母亲的DM状态可能影响胎儿的leptin代谢。

2.4 leptin与降糖药物

对患有多囊卵巢综合症的肥胖者使用二甲双胍可使其血清leptin显著降低[21]，降糖药物的使用是否影响NIDDM患者的leptin水平？一项关于优降糖和阿卡波糖的对比研究发现，优降糖可增加NIDDM患者leptin浓度、且与INS的变化相平行[22]。这就提示是INS量的变化引起leptin的分泌增多，而不是INS敏感性增高的结果。另一项临床研究[23]发现、对控制不良的NIDDM患者加用INS增敏剂曲格列酮，结果发现患者的FPG、FINS、leptin等均明显下降。Leptin水平的下降除了因该药物对脂肪组织的ob基因表达的影响之外、与INS水平的下降可能也有关系。

3 leptin基因与糖尿病

大量的动物实验证实在DM这一病理状态下，leptin基因在下丘脑、脂肪、骨骼肌等组织表达明显增多。尽管小鼠leptin或其受体基因突变可致DM和肥胖的表型[1]，但在人类尚未发现引起DM的leptin或其受体基因的变异。有报道在同一血统家系中的2名儿童、其leptin基因的第133位密码子变异引起leptin缺乏和严重肥胖[24]。另有leptin基因外显子突变的报道，均仅限于单个个体[2,25]，尚不能解释如此之高的肥胖症发病率。最近的研究发现leptin受体基因Gln223Arg变异与早发2型DM有关，与NIDDM患者的血糖水平等有关[26]。还有研究发现、leptin基因变异与leptin的血清水平有关[27]，随研究的深入，将会有新的基因变异为人们所发现，研究这些基因与糖尿病的关系已成为又一热门课题。

将Leptin受体基因转入leptin抵抗的胰岛可以逆转DM表型[28]，将编码leptin的重组腺病毒注入小鼠肌肉内可使遗传性肥胖鼠的肥胖和DM得到长期的纠正[29]。这些研究均表明leptin或其受体基因的变异的确与DM有关。如果能在人类找到致肥胖或致DM的leptin或其受体基因的突变，那么实现这些疾病的相应基因治疗又迈进了一步。

4 结束语

总之，高血糖状态下，leptin基因在组织的表达及其外周血水平均有改变。Leptin与糖尿病患者的肥胖、糖尿病患者的糖、脂、胰岛素等代谢、糖尿病合并妊娠以及糖尿病的治疗等均有关系。Leptin或其受体基因变异与糖尿病的发生、糖尿病患者的血糖水平等有关。

参 考 文 献

维普资讯 http://www.cqvip.com

[1] Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor identification of a mutation in the leptin receptor gene in ab/ab mice[J]. Cell,1996; 84:491-495.

[2] Oksanen L, Kainulainen K, Heiman M, et al. Novel polymorphism of the human ob gene promoter in lean and morbidly obese subjects[J]. Int J Obes,1997;21:489-494.

[3] Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994;372:425-432.

[4] Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice [J], Science,1995;269:540-543.

[5] Considine Rv, Sinha MK, Heiman ML, Et al.Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans[J]. N Engl J Med, 1996;334:292-295.

[6] Hanley AJG, Harris SB, Gao XJ, Et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in a Canadian aboriginal population with high rates of NIDDM[J]. Diabetes Care, 1997;20 (9):1408-1415.

[7] Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, et al. Leptin concentrations in diabetic and non diabetic Mexican-Americans [J]. Diabetes,1996;45(6):822-824.

[8] Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects[J]. J Clin Invest. 1996;97(5):1344-1347.

[9] Widjaja A, Stratton IM, Horn R, et al. UKDDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects[J]. J Clin Endocrino Met. 1997;82(2):381-382.

[10] Clement K, Lahlou N, Ruiz J, et al. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity[J]. Int J Obes, 1997;21(7):556-561.

[11] Tasaka Y, Yanagisawa K, Iwamoto Y. Human plasma leptin in obese subjects and diabetes[J]. Endocrin J, 1997;44(5): 671-676.

[12] Shalev A, Vosmeer S, Keller U. Absence of short-term effects of glucagon-like peptide-1 of hyperglycemia on plasma leptin levels in man[J]. Metabolism. 1997;46(7): 721-725.

[13] Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes[J]. Endocrinol, 1998;139(2): 551-558.

[14] Racette SB, Kohrt WM, Landt M, et al. Response of serum leptin concentrations to 7d of energy restriction in centrally obese African-Americans with impaired or diabetic glucose tolerance[J]. Am J Clin Nutr. 1997;66(1): 33-37.

[15] Mohamed AV, Pinkney JH, Panahloo A, et al. Relationships between plasma leptin and insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus[J]. Diabetic Med. 1997;14(5):376-380.

[16] Turpeinen AK, Haffner SM, Louheranta A, et al. Serum leptin in subjects with impaired glucose tolerance in relation to insulin sensitivity and first-phase insulin response[J]. Int J Obes. 1997;21(4): 284-287.

[17] Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M, et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM[J]. Diabetologia, 1997;40(6):676-679.

[18] Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy[J]. Diabetes, 1998;47(5): 847-850.

[19] Stock SM, Bremme KA. Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women[J]. Horm Res, 1998;47(7):840-843.

[20] Gross GA, Solenberger T, Philpott T, et al. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and non-diabetic mothers[J]. Am J Perinatol. 1998;15(4):243-247.

[21] Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Tomas C, et al. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome[J]. J of Clin Endocrino Metab, 1998;83(7):2566-2568.

[22] Haffner SM, Hanefeld S, Fischer S, et al. Glibenclimide, but not acarbose, increases leptin concentrations parallel to changes in insulin in subjects with NIDDM[J]. Diabetes Care, 1997;20(9): 1430-1434.

[23] Shimizu H, Shimomura Y, Tsuchiya T, et al. Trglitazone reduces plasma leptin concentration but increase hunger in NIDDM patients[J]. Diabetes Care. 1998;21(9):1470-1474.

[24] Montague CT, Furooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans[J]. Nature, 1997;387:903-908.

[25] Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TIA, et al. Identification of two novel missense mutations in the human OB gene[J]. Int J Obes. 1997;21(4): 321-326.

[26] Behn PS, Iannottic A, Chung WK, et al. Identification of variants in the genomic leptin receptor sequence, and a comparison of frequencies in African American NIDDM and control probands[J]. Diabetologia, 1997:40. suppl 1:A179.

[27] Hager J, Clement K, Francke S, et al. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels[J]. Int J Obes, 1998;22(3): 200-205.

[28] Wang MY, Koyama K, Shimabukuro M, et al. OB-Rb gene transfer to leptin-resistant islets reverses diabetogenic phenotype[J]. Proc Natl Aca Sci USA. 1998;95(2): 714-718.

[29] Murphy JE, Zhou S, Giese K, et al. Long-term correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by a single intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus encoding mouse leptin[J]. Proc Natl Aca Sci USA. 1997;94(25): 13921-13926.