

瘦素与2型糖尿病患者合并下肢动脉粥样硬化的相关性

柴三葆, 辛思旭, 袁宁, 刘玉芳, 孙健斌, 张晓梅

(北京大学国际医院内分泌科, 北京市 102206)

[关键词] 2型糖尿病; 下肢动脉粥样硬化; 瘦素

[摘要] 目的 探讨瘦素与2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的相关性。方法 选取2016年9月至2017年1月就诊于北京大学国际医院内分泌科的男性2型糖尿病患者71例,均行下肢动脉超声检查,根据是否合并下肢动脉粥样硬化分成下肢动脉粥样硬化组(38例)和无下肢动脉粥样硬化组(33例)。比较两组患者一般资料、生化指标和瘦素水平,采用多因素Logistic回归分析2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的危险因素。结果 两组患者年龄、糖尿病病程、体质指数、血压、血脂差异均无统计学意义($P>0.05$)。下肢动脉粥样硬化组较无下肢动脉粥样硬化组空腹血糖[7.97(6.37, 9.37) mmol/L比6.97(6.27, 8.04) mmol/L]、糖化血红蛋白[(8.15%±1.79%)比(7.31%±1.22%)]和瘦素水平[(227.60±58.08) ng/L比(176.60±43.94) ng/L]均显著升高($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析提示瘦素(OR=1.016, 95% CI 1.002~1.030, $P=0.024$)及糖化血红蛋白(OR=1.745, 95% CI 1.060~2.874, $P=0.029$)是2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的危险因素($P<0.05$)。结论 瘦素与2型糖尿病患者合并下肢动脉粥样硬化的发生有相关性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between leptin and lower extremity atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus

CHAI Sanbao, XIN Sixu, YUAN Ning, LIU Yufang, SUN Jianbin, ZHANG Xiaomei

(Department of Endocrinology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

[KEY WORDS] type 2 diabetes mellitus; lower extremity atherosclerosis; leptin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between leptin and lower extremity atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Totally 71 male patients with T2DM were divided into 38 patients with lower extremity atherosclerosis and 33 patients without lower extremity atherosclerosis according to the results of lower limb artery color ultrasound. General information, biochemical indicators and serum leptin levels of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of lower extremity atherosclerosis in T2DM. **Results** Serum fasting blood glucose (7.97(6.37, 9.37) mmol/L vs 6.97(6.27, 8.04) mmol/L), glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) ((8.15%±1.79%) vs (7.31%±1.22%)) and leptin levels ((227.60±58.08) ng/L vs (176.60±43.94) ng/L) were significantly higher in the group with lower extremity atherosclerosis than those in the group without lower extremity atherosclerosis ($P<0.05$). High serum leptin level(OR=1.016, 95% CI 1.002~1.030, $P=0.024$) and HbA1c(OR=1.745, 95% CI 1.060~2.874, $P=0.029$) were the risk factors of lower extremity atherosclerosis in patients with T2DM. **Conclusion** The serum level of leptin is the risk factor of lower extremity atherosclerosis in patients with T2DM.

近年来全球成人糖尿病的发病率呈逐年上升趋势,预计2040年20~79岁的人群中糖尿病患者

高达6.42亿^[1]。糖尿病合并下肢动脉粥样硬化性疾病是糖尿病患者常见的大血管并发症之一,是导

[收稿日期] 2020-03-10

[修回日期] 2020-05-15

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81700779);北京大学国际医院院内科科研基金(YN2016QN05)

[作者简介] 柴三葆,博士,副主任医师,主要从事2型糖尿病及其大血管并发症发病机制的研究,E-mail为chaisb@126.com。通信作者张晓梅,博士,主任医师,主要从事糖尿病及妊娠甲状腺疾病的研究,E-mail为z.x.mei@163.com。

致糖尿病患者足部溃疡和下肢截肢的重要原因,严重影响着患者生活和生存质量,随着糖尿病病程的延长,下肢动脉粥样硬化性疾病的发病率逐渐升高^[2-4]。2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化性疾病患者 10 年全因死亡率及心血管死亡率明显高于不合并下肢动脉粥样硬化性疾病患者^[5-6]。

有研究表明,2 型糖尿病患者血浆瘦素(leptin)水平明显升高^[7],高水平瘦素与心血管疾病风险相关^[8-10]。但目前关于瘦素与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的关系还不清楚。本研究旨在探讨瘦素与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的关系,从而为临床 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化性疾病的治疗提供新的思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 9 月至 2017 年 1 月就诊于我院内分泌科的男性 2 型糖尿病患者 71 例,根据是否合并下肢动脉粥样硬化分成下肢动脉粥样硬化组(38 例)和无下肢动脉粥样硬化组(33 例)。所有患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会同意。下肢动脉粥样硬化的诊断标准为血管彩超提示下肢动脉有斑块或狭窄。纳入标准:糖尿病诊断标准^[11]:有糖尿病症状(多饮、多尿、多食、原因不明的体质量下降),加上随机静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖负荷后 2 h 静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L。排除标准:1 型糖尿病、继发性糖尿病、糖尿病急性并发症、急性感染、创伤或手术等应激状况、恶性肿瘤、血液病、严重肝肾心肺功能不全和 3 个月内曾发生过急性心脑血管事件。

1.2 一般资料采集

采集患者的姓名、年龄、血压、身高、体质量、糖尿病病程等,并按照体质量/身高² 计算体质指数(kg/m²)。

1.3 生化指标测定

患者入院后夜间空腹 8~10 h,次日凌晨 6 至 7 点,安静状态下抽肘静脉血 3 mL,送至我院检验科,检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)(己糖激酶法检测)、糖化血红蛋白(glycated haemoglobin A1c, HbA1c)(高效液相色谱法检测)、甘油三酯(triglyceride, TG)(去游离甘油法检测)、总胆固醇

(total cholesterol, TC)(酶法检测)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)(表面活性剂清除法检测)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)(均相清除法检测)、肝功能和肾功能。血浆瘦素的检测采用放射免疫法。

1.4 下肢动脉血管彩色多普勒超声检查

入组患者均行下肢动脉血管彩色多普勒超声检查。受检者取平卧位及俯卧位,充分暴露双侧下肢,检测内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT),评价动脉血管病变程度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19 软件进行统计学处理。采用 Kolmogorov-Smirnov(K) 进行正态性检验,正态分布资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用独立样本 Kruskal-Wallis 检验。多因素分析采用 Logistic 回归。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生化指标的比较

2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化组与无下肢动脉粥样硬化组患者的年龄、糖尿病病程、体质指数、血压、血脂,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化组 FBG 和 HbA1c 的水平均高于无下肢动脉粥样硬化组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

2.2 下肢动脉粥样硬化组与无下肢动脉粥样硬化组血浆瘦素水平

2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化组血浆瘦素水平较无下肢动脉粥样硬化组明显升高[(227.60 \pm 58.08) ng/L 比(176.60 \pm 43.94) ng/L, $P<0.01$]。

2.3 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化危险因素的多因素 Logistic 回归分析

以年龄、病程、体质指数、糖化血红蛋白、空腹血糖、血脂、血压、瘦素为自变量,以有无下肢动脉粥样硬化化为因变量(下肢动脉粥样硬化=1,无下肢动脉粥样硬化=0)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示瘦素和糖化血红蛋白水平是 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化发生的独立危险因素($P<0.05$;表 2)。

表 1. 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化组与无下肢动脉粥样硬化组临床资料比较

Table 1. Baseline characteristics in type 2 diabetes mellitus with or without lower extremity atherosclerosis

临床资料	下肢动脉粥样硬化组 (n=38)	无下肢动脉粥样硬化组 (n=33)	P 值
年龄 (岁)	58.76±9.27	55.30±8.91	0.115
病程 (年)	8.00 (4.75, 14.00)	7.00 (2.00, 10.00)	0.125
体质指数 (kg/m ²)	26.10 (23.90, 28.60)	25.00 (24.10, 26.10)	0.166
收缩压 (mmHg)	135.10±14.09	132.40±16.12	0.448
舒张压 (mmHg)	80.95±10.01	81.67±8.05	0.742
FBG (mmol/L)	7.97 (6.37, 9.37)	6.97 (6.27, 8.04)	0.044
HbA1c (%)	8.15±1.79	7.31±1.22	0.042
谷丙转氨酶 (U/L)	22.50 (15.75, 28.25)	24.50 (18.00, 41.75)	0.126
谷草转氨酶 (U/L)	21.00 (15.75, 25.25)	22.00 (18.00, 30.50)	0.146
TC (mmol/L)	4.18 (3.33, 4.63)	4.32 (3.80, 4.89)	0.162
TG (mmol/L)	1.27 (0.93, 1.88)	1.57 (1.16, 2.24)	0.080
HDLc (mmol/L)	0.95±0.20	0.90±0.21	0.237
LDLc (mmol/L)	2.48±0.67	2.57±0.67	0.607
肌酐 (μmol/L)	73.50 (67.75, 82.00)	70.00 (63.50, 76.00)	0.829
使用二甲双胍 (%)	92.11	93.94	0.763
使用他汀类 (%)	65.79	60.61	0.651

表 2. 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis of type 2 diabetes mellitus with lower extremity atherosclerosis

指标	β 值	P 值	OR 值	95% CI
瘦素	0.016	0.024	1.016	1.002 ~ 1.030
糖化血红蛋白	0.557	0.029	1.745	1.060 ~ 2.874

3 讨论

大血管病变尤其是心血管疾病是 2 型糖尿病患者致死、致残的主要原因,其中发生下肢动脉疾病是糖尿病患者临床常见的严重并发症,其发病机制是动脉粥样硬化,主要累及膝盖及以下血管,呈多阶段性分布。2 型糖尿病患者合并下肢血管动脉粥样硬化时,会导致截肢和致残的风险明显增加^[12],

导致患者生活质量明显下降,给社会及家族带来沉重经济负担,因此及早发现下肢血管病变危险因素并积极进行防治具有重要意义。

脂肪因子在血管疾病中的作用是近些年受到关注的新领域,脂肪组织主要包括成熟脂肪细胞和间质细胞,它们能分泌多种脂肪因子,其中既有主要由脂肪细胞生成和分泌的瘦素、脂联素、抵抗素、内脂素和网膜素等,还有主要产生于其他细胞、但脂肪组织也分泌的生物活性物质。其中脂联素等参与动脉粥样硬化^[10,13]、代谢综合征及全身炎症的发病过程^[14-15]。瘦素是 1994 年由 Zhang 等^[16]采用定位克隆技术首次成功克隆了肥胖小鼠第 6 号染色体上的肥胖基因 (ob),并合成了 ob 蛋白而产生的。瘦素分子量为 16 kDa,它主要由白色脂肪组织通过多种途径分泌^[17]。瘦素通过与细胞膜受体 (ob-R) 结合来发挥其生物学作用,其中枢作用是摄食调节、体质量维持和脂肪储存^[18]。有研究提示高水平瘦素与外周动脉疾病关系密切,合并冠心病的 2 型糖尿病患者血浆瘦素水平较无糖尿病患者明显升高^[19]。国外学者研究发现,女性外周动脉疾病患者瘦素水平明显高于男性外周动脉疾病患者^[20]。与上述研究一致,本研究发现 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化组血浆瘦素水平较无下肢动脉粥样硬化组明显升高。进一步纳入年龄、病程、血糖、血压、瘦素等进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示瘦素和糖化血红蛋白为 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的独立危险因素。脂肪因子的种类众多,功能广泛,不仅是维持生理稳态不可或缺的活性物质,而且是调控肥胖、炎症和代谢综合征等多种病理状态的重要因子。越来越多的研究均表明瘦素还参与血压调节、交感神经系统激活、胰岛素抵抗、血小板聚集、动脉血栓形成和炎性血管反应过程^[21]。新近研究表明 2 型糖尿病患者血浆瘦素水平与糖化血红蛋白及体质指数呈正相关,这些均提示高水平瘦素可能是肥胖 2 型糖尿病患者心血管并发症的危险因素^[22]。本研究提示高水平瘦素与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的发生相关,但其具体作用机制还有待于进一步研究。

瘦素与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化的发生有一定的相关性,通过检测血浆瘦素可作为 2 型糖尿病患者发生下肢动脉粥样硬化风险评估的参考。但本研究为单中心研究,尚需要多中心、大样本、临床前瞻性研究探讨瘦素与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性疾病严重程度度的关系及对患者预后的影响。

[参考文献]

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [2] Saely CH, Schindewolf M, Zanolin D, et al. Data on the impact of peripheral artery disease and of type 2 diabetes mellitus on the risk of cardiovascular events [J]. *Data Brief*, 2018, 21: 1716-1720.
- [3] Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1796-1803.
- [4] Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME[J]. *Circulation*, 2018, 137(4): 405-407.
- [5] Mueller T, Hinterreiter F, Poelz W, et al. The heart matters in diabetes: 10-year outcomes of peripheral artery disease[J]. *SAGE Open Med*, 2017. DOI: 10.1177/2050312117740988.
- [6] Mueller T, Hinterreiter F, Poelz W, et al. Mortality rates at 10 years are higher in diabetic than in non-diabetic patients with chronic lower extremity peripheral arterial disease[J]. *Vasc Med*, 2016, 21(5): 445-452.
- [7] Reijrink M, de Boer SA, Spoor DS, et al. Visceral adipose tissue volume is associated with premature atherosclerosis in early type 2 diabetes mellitus independent of traditional risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 87-93.
- [8] Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, et al. Evaluation of leptin as a marker of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2017, 7(3): 176-180.
- [9] Rodríguez AJ, Nunes Vdos S, Mastronardi CA, et al. Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis of controlled cross-sectional studies[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2): 357-367.
- [10] Zhang T, Yang P, Li T, et al. Leptin expression in human epicardial adipose tissue is associated with local coronary atherosclerosis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9913-9922.
- [11] American Diabetes. Association standards of medical care in diabetes-2016[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl 1): S1-S112.
- [12] Shammam AN, Jeon-Slaughter H, Tsai S, et al. Major limb outcomes following lower extremity endovascular revascularization in patients with and without diabetes mellitus[J]. *J Endovasc Ther*, 2017, 24(3): 376-382.
- [13] Diah M, Lelo A, Lindarto D, et al. Plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease and coronary slow flow[J]. *Acta Med Indones*, 2019, 51(4): 290-295.
- [14] Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation; molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 291.
- [15] Prakash S, Rai U, Kosuru R, et al. Amelioration of diet-induced metabolic syndrome and fatty liver with sitagliptin via regulation of adipose tissue inflammation and hepatic adiponectin/AMPK levels in mice[J]. *Biochimie*, 2020, 168: 198-209.
- [16] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-432.
- [17] Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension[J]. *Curr Obes Rep*, 2016, 5(4): 397-404.
- [18] Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals[J]. *Nature*, 1998, 395(6704): 763-770.
- [19] Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Influence of diabetes on ambulation and inflammation in men and women with symptomatic peripheral artery disease[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2015, 2(4): 137-143.
- [20] Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Gender and racial differences in endothelial oxidative stress and inflammation in patients with symptomatic peripheral artery disease[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(5): 1249-1257.
- [21] Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1176-1188.
- [22] Zulfania, Khan A, Ghaffar T, et al. Correlation between serum leptin level and body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70(1): 3-6.

(此文编辑 许雪梅)