

• 临床检验研究 •

瘦素及瘦素抵抗在 2 型糖尿病肾病中的作用

段永强,王佐兵,余 辉
(湖北省黄石市第一医院内分泌科 435001)

摘要:目的 探讨瘦素(leptin)在 2 型糖尿病(T2DM)中的变化以及与尿清蛋白排泄率(UAER)的关系和 leptin 抵抗在 T2DM 中的作用。方法 采用 RIA 法测定 T2DM 患者血浆 leptin、用全自动生化分析仪常规测定 UAER 以及用吡格列酮治疗后 leptin 和 UAER 的变化。结果 DM、DN 组 leptin 均较健康人显著升高($P<0.01$),并随病程进展而逐渐增高,DM、DN 组比较差异有统计学意义($P<0.01$),并与 UAER 呈正相关($r=0.291, P<0.05$),DN 组经吡格列酮治疗后,能相对降低尿清蛋白水平($P<0.01$)和血浆 leptin 水平($P<0.01$)。结论 高 leptin 血症和 UAER 与 DM、DN 的发生、发展有关,吡格列酮具有一定改善胰岛素抵抗和 leptin 抵抗功能的作用,对指导糖尿病的治疗有积极的意义。

关键词:糖尿病,2 型; 糖尿病肾病; 瘦素; 瘦素抵抗; 白蛋白排泄率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.16.017 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2011)16-1824-02

Role of leptin and leptin resistance in type 2 diabetic nephropathy

Duan Yongqiang, Wang Zuobing, Yu Hui

(Department of Endocrinology, the First Hospital of Huangshi, Huangshi 435001, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes of leptin in type 2 diabetes mellitus (T2DM), the correlation between leptin and urinary albumin excretion rate (UAER), and the role of leptin resistance in T2DM. **Methods** Plasma level of leptin was detected by using RIA and UAER was determined by using automatic biochemistry analyzer for patients with T2DM before and after treatment with pioglitazone. **Results** The levels of leptin in T2DM and diabetic nephropathy (DN) group were significantly higher than healthy controls ($P<0.01$), gradually increased with the progresses of diseases ($P<0.01$), and were positively correlated with UAER ($r=0.291, P<0.05$). Treatment of pioglitazone could relatively descend the levels of urinary albumin ($P<0.01$) and plasma leptin ($P<0.01$) in patients of DN group. **Conclusion** High levels of plasma leptin and UAER are involved with the occurrence and progress of T2DM and DN. Pioglitazone could ameliorate insulin resistance and leptin resistance. These findings might be helpful for guiding the treatment of diabetes.

Key words: diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathies; leptin; leptin resistance; albumin excretion rates

瘦素(leptin)主要是由脂肪组织分泌的一种生物活性蛋白质激素,不仅影响食物摄入和能量消耗,而且参与调节心血管系统的正常生理功能,是人体能量代谢最重要的调控因子。leptin 功能紊乱与糖尿病发病密切相关,而人体的 leptin 功能紊乱主要表现为机体对 leptin 产生抵抗。患者外周血 leptin 水平升高,机体对 leptin 的反应性却很低。目前,认为高脂血症和高 leptin 血症均可引起 leptin 抵抗^[1]。leptin 与糖尿病微血管和大血管病变发生、发展的一系列危险因素如肥胖、高血压、糖尿病、脂肪代谢紊乱相关,在肾脏中被清除^[2]。关于高 leptin 血症与糖尿病肾病(DN)的报道甚少,对 leptin 与 DN 尿清蛋白的关系,笔者进行了初步研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院糖尿病患者 60 例,其中男 35 例,女 25 例,平均年龄(49.3±15.5)岁,诊断符合 1998 年 WHO 的糖尿病诊断标准。根据糖尿病患者尿清蛋白排泄率(UAER),将糖尿病分为两组,一组为 UAER<50 mg/d 为糖尿病无肾病组(DM 组),另一组为 UAER≥50 mg/d 为糖尿病肾病组(DN 组)。均常规治疗(降糖、降脂等),DN 组外加吡格列酮 30 mg/d,疗程 8 周。对照组 21 例,为健康志愿者。

1.2 方法 被检者均于早晨空腹抽取静脉血 2 mL,注入含 10%乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)30 μL 和抑肽酶 40 μL 的试管中,混匀后置 4℃ 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆。血浆置-20℃保存,及时检查。Leptin 采用放射免疫法(RIA)测定,Leptin Kit 由北京北方生物技术研究所提供。UAER 由全

自动生化分析仪常规测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两样本均数的 t 检验。两因素的相关分析用 r 表示。

2 结果

2.1 DM 组、DN 组与对照组 UAER 及血浆 leptin 水平比较 见表 1。

表 1 DM 组、DN 组和对照组 UAER 及血浆 leptin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	UAER(g/d 尿)	血浆 leptin(μg/L)
对照组	21	0.05±0.02	5.4±3.1
DM 组	29	0.05±0.03	8.1±3.5
DN 组	31	3.01±1.61*	15.2±3.9 [△]

*: $t=7.541, t=7.526, P<0.01$; [△]: $t=2.878, t=4.893, P<0.01$,与对照组、DM 组比较。

2.2 DN 组患者治疗前后的尿清蛋白及血浆 leptin 水平比较 见表 2。

表 2 DN 组患者治疗前后的尿清蛋白及血浆 leptin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	尿蛋白(g/d 尿)	leptin(μg/L)
治疗前	31	3.01±1.61	15.2±3.9
治疗后	25	0.53±0.31*	7.4±3.7 [△]

*: $t=6.640, P<0.01$; [△]: $t=8.117, P<0.01$,与治疗前比较。

2.3 24 h 尿清蛋白与血浆 leptin 相关分析 以 60 例 24 h 尿清蛋白水平为因变量, 血浆 leptin 水平为自变量, 作直线相关分析, 两者呈正相关关系($r=0.291, P<0.05$)。

3 讨论

DN 是糖尿病血管并发症之一, 通常表现为微血管病变和大血管病变^[3]。高血压是大血管病变的独立危险因素, 通常和胰岛素抵抗及糖尿病合并存在^[4]。由于高血糖引起肾小球基底膜增厚, 系膜扩张以及细胞外基质增生, 导致肾小球高滤过和蛋白尿。早期表现为微量蛋白尿, 最后进展为慢性肾功能不全。既往多认为 DN 的发病机制是在高血糖状态下肾内糖代谢紊乱与血流动力学因素共同参与的结果, 但研究表明, 严格控制血糖和血压仅对部分 DN 有一定的延缓作用, 绝大部分患者仍缓慢进展至终末期肾衰竭^[5]。Leptin 抵抗与 2 型糖尿病肾病有关^[2], 参与 2 型糖尿病肾病的发病过程, 并且是 2 型糖尿病并发肾病和并发冠心病的一种独立危险因素^[2,6]。笔者发现 DM、DN 组 leptin 水平随病程进展而逐渐增高, 并与 UAER 呈正相关, 提示 leptin 与 DM、DN 的发生、发展有关。UAER 异常增加, 预示 DN 的发生^[7], 一旦出现持续性蛋白尿, 肾功能不可遏制地进行性恶化^[8], 尿清蛋白不仅是 DN 的早期指标, 亦可作为糖尿病患者并发视网膜病变及其他微血管病变的指标^[9]。leptin 与糖尿病之间最直接的联系莫过于与胰岛素的相互作用。在生理情况下, leptin 分泌增加可以反馈抑制胰岛素的分泌, 使胰岛素介导的脂肪合成作用与 leptin 释放作用都下降, leptin 的分泌也必然回落, 三者之间通过负反馈机制保证精确的相互调节。而在病理情况下, 机体对 leptin 导致抵抗, leptin 与胰岛素间的抑制作用减弱, 则胰岛素水平升高。高胰岛素水平一方面通过促进脂肪合成和 leptin 的分泌产生高 leptin 血症, 另一方面在下丘脑抑制 leptin 对中枢神经系统的作用, 引起食物增加、能耗降低, 进而引起肥胖。然而, 肥胖与高 leptin 血症又能造成 leptin 受体的敏感性降低, 加剧机体对 leptin 的抵抗, 最终可引发糖尿病、高血压、心血管病等代谢性疾病。leptin 还能引起交感神经兴奋, 其慢性作用可促使血压升高^[10], 血压升高可加剧蛋白尿的程度。可见高 leptin 血症是 DN 的发病原因之一^[1-2], DN 患者不但有胰岛素抵抗, 还存在 leptin 抵抗, 影响其治疗效果, 可能逐渐进展至终末期肾衰竭, DN 已成为终末期肾病的主要病因^[11]。

目前, 对 DN 采取综合治疗措施, 不能完全阻止 DN 发生和进展。吡格列酮能增加胰岛素的敏感性, 对 DN 损伤有保护作用^[12]。本研究 DN 组经吡格列酮治疗后, 能相对降低尿清蛋白和 leptin 水平, 但还是高于对照组, 说明治疗具有一定改善胰岛素抵抗和 leptin 抵抗功能的作用, 对指导糖尿病的治疗

有积极的意义。另一方面高胰岛素血症是最可能导致糖尿病患者发生肿瘤的危险因素^[13], leptin 是胃癌患者的一项预后因素^[14]。在糖尿病发病早期重视 leptin 的功能状态可能会使机体的能量稳态得到保护, 延缓疾病的发病和进展, 早期检测血浆 leptin 有助于了解 leptin 功能情况, 对 leptin 功能的研究和相应治疗方案的探索将给包括糖尿病在内的多种代谢相关疾病带来新的希望。

参考文献

- [1] 李文琪, 薛丽香. 瘦素及瘦素抵抗在糖尿病发病中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(1): 58-59.
- [2] 高祖华, 邱夏桑, 王迪迪, 等. 糖尿病患者瘦素与尿白蛋白排泄率相关性的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(1): 63-64.
- [3] 罗琳, 封东来. 2 型糖尿病大血管并发症相关危险因素临床分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2009, 5(1): 23-24.
- [4] 段永强, 余辉, 王佐兵. 糖尿病肾病患者血清脂联素与尿白蛋白排泄率的变化及相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(6): 363-364.
- [5] 余辉, 段永强. 吡格列酮对早期糖尿病肾病患者血清 CRP 和 IL-6 水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(4): 220-221.
- [6] 胡龙江, 吕湛, 苟连平. 胰岛素抵抗、瘦素抵抗与 2 型糖尿病并发冠心病的关系研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(2): 51-55.
- [7] 许华斌, 杨娟. 尿微量清蛋白干化学法测定的可靠性探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(3): 229-231.
- [8] 杜红心, 罗海峰, 彭必正, 等. 尿微量蛋白联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 337-338.
- [9] 蔡明江, 成杰, 李生荣, 等. 血红蛋白浓度对微量尿白蛋白测量的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2009, 5(1): 18-19.
- [10] 尹石华. 血清瘦素、脂联素水平与脑血管病关系的相关分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 340-342.
- [11] 白伟, 刘建凤, 郭铁标. 2 型糖尿病肾病患者心脏结构和功能变化特点及相关危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(1): 51-53.
- [12] 吴凤珍, 郑茂, 赵俐丽, 等. 吡格列酮对 2 型糖尿病患者尿单核细胞趋化蛋白 1 排泄的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(11): 843-846.
- [13] 谭宏华. 糖尿病与肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(10): 742-745.
- [14] 耿一婷. 瘦素与胃癌[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(8): 604-606.

(收稿日期: 2011-05-09)

(上接第 1823 页)

- [7] 常婷婷, 王翎, 潘旭东, 等. 老年重症肺部感染患者血清降钙素原水平测定的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 8(15): 30.
- [8] Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia

[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(10): 1593-1600.

- [9] Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community acquired pneumonia[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(3): 469-472.

(收稿日期: 2011-05-09)