

# 肥胖 2 型糖尿病患者脂肪因子水平、内脏脂肪指数与血糖波动及糖尿病微血管并发症的关系

陈丽莉, 吴翔, 寻英, 毛盛程

浙江省立同德医院内分泌科, 杭州 310012

**[摘要]** **目的** 探究肥胖 2 型糖尿病 (T2DM) 患者脂肪因子镍纹样蛋白 (Metnrl)、内脏脂肪指数 (CVAI) 与血糖波动及糖尿病微血管并发症的关系。**方法** 纳入 2020 年 5 月至 2022 年 11 月浙江省立同德医院收治的 120 例肥胖 T2DM 患者为研究组, 其中发生微血管并发症患者作为并发症组, T2DM 无微血管并发症患者作为无并发症组, 并招募同期非肥胖 T2DM 患者 100 例作为对照组。比较各组 Metnrl、CVAI 及血糖情况, 分析 Metnrl 水平与 CVAI、血糖波动及临床指标的相关性, 用 logistic 回归模型分析 Metnrl、CVAI 及血糖波动指标与微血管并发症的关系。**结果** 研究组体重指数和收缩压 (SBP) 高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 并发症组病程长于无并发症组, SBP 高于无并发症组 ( $P < 0.05$ )。研究组 Metnrl、CVAI、平均血糖标准差 (SDBG)、最大血糖波动幅度 (LAGE) 及餐后血糖波动幅度 (PPGE) 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 但平均血糖值 (MBG) 水平的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 并发症组 Metnrl、CVAI、SDBG、LAGE 及 PPGE 高于无并发症组 ( $P < 0.05$ ), MBG 水平的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。肥胖 T2DM 患者血清 Metnrl 水平与 CVAI、SDBG、LAGE 及 PPGE 呈正相关 ( $r = 0.511$ 、 $0.442$ 、 $0.485$ 、 $0.477$ ,  $P < 0.05$ )。logistic 回归分析结果显示, Metnrl、CVAI 和 LAGE 是肥胖 T2DM 患者发生微血管并发症的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 肥胖 T2DM 微血管并发症患者脂肪因子 Metnrl、CVAI 升高, 血糖波动幅度大, 上述指标可作为微血管并发症的新型标志物。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 肥胖症; 糖尿病血管病变; 脂肪因子类; 血糖

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2024.01.017

## Relationship between adipokines, Chinese visceral adiposity index and blood glucose fluctuation, diabetic microvascular complications in patients with obesity and T2DM

Chen Lili, Wu Xiang, Xun Ying, Mao Shengcheng

Department of Endocrinology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China

Corresponding author: Mao Shengcheng, Email: 89332861@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between adipokine, Chinese visceral adiposity index (CVAI) and blood glucose fluctuation, diabetic microvascular complications in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 120 patients with obesity and T2DM admitted to Tongde Hospital of Zhejiang Province were enrolled as study group between May 2020 and November 2022. According to presence or absence of microvascular complications, they were divided into complication group and non-complication group. A total of 100 patients with non obese T2DM during the same period were enrolled as control group. The serum adipokine Metnrl, CVAI and blood glucose in different groups were compared. The correlation between Metnrl and CVAI, blood glucose fluctuation, clinical indexes was analyzed. The relationship between Metnrl, CVAI, blood glucose fluctuation indexes and microvascular complications was analyzed by logistic regression model. **Results** The body mass index and systolic blood pressure (SBP) were higher in study group than control group ( $P < 0.05$ ). The course of disease was longer in complication group than non-complication group, and SBP was higher in complication group ( $P < 0.05$ ). Metnrl, CVAI, mean standard deviation of blood glucose (SDBG), largest amplitude of glycemic excursion (LAGE) and postprandial glucose excursion (PPGE) were higher in study group than control group ( $P < 0.05$ ), but difference in mean blood glucose (MBG) between the two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Metnrl, CVAI, SDBG, LAGE and PPGE were higher in complication group than those of non-complication group ( $P < 0.05$ ), but difference in MBG between the two groups was

作者简介: 陈丽莉, 住院医师, Email: 18458184875@163.com

通信作者: 毛盛程, 主治医师, Email: 89332861@qq.com

not statistically significant ( $P>0.05$ ). The level of serum Metrn1 was positively correlated with CVAI, SDBG, LAGE and PPGE ( $r=0.511, 0.442, 0.485, 0.477, P<0.05$ ). The results of logistic regression analysis showed that Metrn1, CVAI and LAGE were independent risk factors of microvascular complications in obese patients with T2DM ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Adipokine Metrn1 and CVAI are increased, and blood glucose fluctuation is greater in obese patients with T2DM and microvascular complications. The above indexes can be applied as new markers of microvascular complications.

[**Keywords**] Diabetes mellitus, type 2; Obesity; Diabetic angiopathies; Adipokines; Blood glucose

2 型糖尿病 (T2DM) 的发病与家族遗传、肥胖、高热量饮食、应激等多种因素有关<sup>[1-2]</sup>。患者的早期症状不明显,多数患者明确诊断之前已发生血管病变<sup>[3]</sup>。微血管并发症是糖尿病特征性的慢性并发症,可累及肾脏、视网膜和神经等多个组织,造成广泛性损伤<sup>[4-5]</sup>。肥胖在 T2DM 患者中十分常见,其中内脏脂肪型肥胖与糖尿病、高血压、心血管疾病等发病关系密切<sup>[6]</sup>。脂肪因子镍纹样蛋白 (Metrn1) 是一种多功能分泌蛋白,参与 T2DM、肥胖、炎症性肠病等多种代谢及炎症相关疾病的发病过程<sup>[7]</sup>。对于 Metrn1、肥胖、血糖波动与糖尿病微血管并发症的相关性研究较少。本研究就 Metrn1 水平、内脏脂肪指数 (CVAI) 与血糖波动及微血管并发症的相关性进行探究,以期 为 T2DM 临床管理提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 5 月至 2022 年 11 月浙江省立同德医院收治的 120 例肥胖 T2DM 患者为研究组,纳入标准:肥胖的诊断标准参考《中国成人

超重和肥胖症预防控制指南》<sup>[8]</sup>;T2DM 的诊断标准参考《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》<sup>[9]</sup>;年龄 $\geq 18$  岁。排除标准:合并酮酸症中毒等急性并发症;患有其他严重内科疾病,如肝肾损害、恶性肿瘤等;近 3 个月服用抗凝、调脂及抗癫痫类药物;伴有精神病;妊娠或哺乳期女性。根据是否合并微血管并发症 (视网膜、肾脏、神经组织病变等<sup>[9]</sup>),将患者分为并发症组和无并发症组 (无微血管并发症的 T2DM 患者)。招募同期非肥胖 T2DM 患者 100 例作为对照组,纳入标准:符合 T2DM 的诊断标准;  $18.5\text{ kg/m}^2 \leq \text{体重指数 (BMI)} < 25\text{ kg/m}^2$ ; 年龄 $\geq 18$  岁。排除标准同研究组。研究组 BMI 大于对照组,SBP、DBP 高于对照组 ( $P<0.05$ ),但 2 组年龄、性别等其他资料的比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。微血管并发症组病程长于对照组,SBP 高于对照组 ( $P<0.05$ ),但 2 组年龄、性别等其他资料的比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1、表 2。本研究方案经浙江省立同德医院审核批准,所有研究对象均签署知情同意书。

表 1 T2DM 患者基本情况的比较

| 组别               | 例数  | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 性别[例(%)] |          | 病程<br>( $\bar{x} \pm s$ , 年) | BMI<br>( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg/m}^2$ ) | SBP<br>( $\bar{x} \pm s$ , mmHg) | DBP<br>( $\bar{x} \pm s$ , mmHg) |
|------------------|-----|------------------------------|----------|----------|------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                  |     |                              | 男        | 女        |                              |                                              |                                  |                                  |
| 研究组              | 120 | 57.1 $\pm$ 10.2              | 66(55.0) | 54(45.0) | 6.35 $\pm$ 0.41              | 33.11 $\pm$ 1.05                             | 131.52 $\pm$ 14.76               | 73.97 $\pm$ 8.60                 |
| 对照组              | 100 | 57.7 $\pm$ 9.4               | 53(53.0) | 47(47.0) | 6.26 $\pm$ 0.39              | 23.31 $\pm$ 1.28                             | 122.32 $\pm$ 13.95               | 70.41 $\pm$ 9.23                 |
| $t$ 或 $\chi^2$ 值 |     | 0.458                        | 0.088    |          | 1.657                        | 62.388                                       | 4.719                            | 2.957                            |
| $P$ 值            |     | 0.648                        | 0.767    |          | 0.099                        | <0.001                                       | <0.001                           | 0.003                            |

注:T2DM 为 2 型糖尿病;BMI 为体重指数;SBP 为收缩压;DBP 为舒张压;1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 120 例肥胖 T2DM 患者并发症组与无并发症组基本情况的比较

| 组别               | 例数 | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 性别[例(%)] |          | 病程(年)           | BMI<br>( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg/m}^2$ ) | SBP<br>( $\bar{x} \pm s$ , mmHg) | DBP<br>( $\bar{x} \pm s$ , mmHg) |
|------------------|----|------------------------------|----------|----------|-----------------|----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                  |    |                              | 男        | 女        |                 |                                              |                                  |                                  |
| 并发症组             | 72 | 57.6 $\pm$ 9.3               | 40(55.6) | 32(44.4) | 7.69 $\pm$ 0.49 | 33.22 $\pm$ 1.21                             | 134.59 $\pm$ 14.61               | 74.25 $\pm$ 8.37                 |
| 无并发症组            | 48 | 56.3 $\pm$ 10.7              | 26(54.2) | 22(45.8) | 4.33 $\pm$ 0.35 | 32.95 $\pm$ 1.15                             | 126.91 $\pm$ 13.74               | 73.55 $\pm$ 8.85                 |
| $t$ 或 $\chi^2$ 值 |    | 0.675                        | 0.022    |          | 41.017          | 1.221                                        | 2.888                            | 0.439                            |
| $P$ 值            |    | 0.501                        | 0.881    |          | <0.001          | 0.224                                        | 0.005                            | 0.662                            |

注:T2DM 为 2 型糖尿病;BMI 为体重指数;SBP 为收缩压;DBP 为舒张压;1 mmHg=0.133 kPa。

1.2 指标收集方法 收集患者入院确诊时身高、体重、腰围(WC)、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]数据,计算 BMI。采集空腹静脉血,检测血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、脂肪因子 Metrn1、7 段(三餐餐前及餐后 2 h、睡前)血糖,计算平均血糖值(MBG)、平均血糖标准差(SDBG)、最大血糖波动幅度(LAGE)及餐后血糖波动幅度(PPGE)。根据公式计算 CVAI<sup>[10]</sup>。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数与百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性采用 Pearson 法进行分析;采用 logistic 回归模型分析 Metrn1、CVAI 及血糖波动指标与微血管并发症的关系。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Metrn1、CVAI 及血糖波动情况比较 研究组 Metrn1、CVAI、SDBG、LAGE 及 PPGE 高于对照组 (*P* < 0.05),但 MBG 水平的比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);并发症组 Metrn1、CVAI、SDBG、LAGE 及 PPGE 高于无并发症组 (*P* < 0.05),但 MBG 水平的比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3、表 4。

2.2 Metrn1 与 CVAI、血糖波动情况及其他指标相

关性分析 血清 Metrn1 水平与 CVAI、SDBG、LAGE 及 PPGE 呈正相关(*r* = 0.511、0.442、0.485、0.477, *P* < 0.05),但与年龄、性别、病程、BMI、SBP、DBP 及 MBG 无相关性(*r* = 0.113、0.057、0.164、0.181、0.151、0.127、0.145, *P* > 0.05)。

2.3 Metrn1、CVAI 及血糖波动情况与微血管并发症的关系 以是否发生微血管并发症为因变量,表 4 中比较 *P* < 0.2 的因素为自变量,进行 logistic 回归分析,结果显示, Metrn1、CVAI 和 LAGE 是肥胖 T2DM 患者发生微血管并发症的独立危险因素 (*P* < 0.05)。见表 5。

3 讨论

Metrn1 是神经营养调节因子 Metrn 的同源物质,在全身广泛表达,可参与糖脂代谢、免疫、骨代谢等生理调控。近年来,其与血脂异常、肥胖、T2DM 等疾病的关系成为研究热点<sup>[11]</sup>。Cai 等<sup>[12]</sup>纳入 931 例 60 岁及以上的老年慢性心力衰竭患者和 135 例年龄、性别匹配的健康对照,测定血清 Metrn1 水平,发现患者 Metrn1 水平降低与体重减轻及心功能障碍相关。Ding 等<sup>[13]</sup>将 182 名受试者纳入横断面研究,发现超重或肥胖患者血清 Metrn1 水平降低,且与不良血脂状况独立相关,改变循环中 Metrn1 水平可能是治疗血脂异常的潜在治疗靶点。研究<sup>[14]</sup>表明,相较于健康者,T2DM 患者 Metrn1 水平降低,

表 3 T2DM 患者 Metrn1、CVAI 及血糖波动情况的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数  | Metrn1(μg/L) | CVAI        | MBG(mmol/L)  | SDBG(mmol/L) | LAGE(mmol/L) | PPGE(mmol/L) |
|------------|-----|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 研究组        | 120 | 0.76 ± 0.17  | 2.78 ± 0.70 | 11.13 ± 2.74 | 2.79 ± 0.63  | 8.56 ± 1.44  | 4.29 ± 0.99  |
| 对照组        | 100 | 0.55 ± 0.14  | 2.05 ± 0.66 | 10.54 ± 2.59 | 2.11 ± 0.54  | 7.63 ± 1.21  | 3.52 ± 0.83  |
| <i>t</i> 值 |     | 9.873        | 7.904       | 1.630        | 8.500        | 5.124        | 4.242        |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001       | <0.001      | 0.105        | <0.001       | <0.001       | <0.001       |

注:T2DM 为 2 型糖尿病;Metrn1 为镍纹样蛋白;CVAI 为内脏脂肪指数;MBG 为平均血糖值;SDBG 为平均血糖标准差;LAGE 为最大血糖波动幅度;PPGE 为餐后血糖波动幅度。

表 4 120 例肥胖 T2DM 患者并发症组与无并发症组 Metrn1、CVAI 及血糖波动情况的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | Metrn1(μg/L) | CVAI        | MBG(mmol/L)  | SDBG(mmol/L) | LAGE(mmol/L) | PPGE(mmol/L) |
|------------|----|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 并发症组       | 72 | 0.85 ± 0.19  | 2.92 ± 0.79 | 11.15 ± 2.86 | 2.94 ± 0.65  | 8.82 ± 1.51  | 4.57 ± 1.03  |
| 无并发症组      | 48 | 0.62 ± 0.15  | 2.56 ± 0.74 | 11.09 ± 2.71 | 2.57 ± 0.59  | 8.16 ± 1.45  | 3.88 ± 0.96  |
| <i>t</i> 值 |    | 7.047        | 2.508       | 0.115        | 3.168        | 2.383        | 3.693        |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001       | 0.014       | 0.909        | 0.002        | 0.019        | <0.001       |

注:T2DM 为 2 型糖尿病;Metrn1 为镍纹样蛋白;CVAI 为内脏脂肪指数;MBG 为平均血糖值;SDBG 为平均血糖标准差;LAGE 为最大血糖波动幅度;PPGE 为餐后血糖波动幅度。

表 5 Metrn1、CVAI 及血糖波动情况  
与 T2DM 患者微血管并发症的关系

| 因素     | $\beta$ 值 | 标准误   | Wald $\chi^2$ 值 | OR 值(95% CI)       | P 值   |
|--------|-----------|-------|-----------------|--------------------|-------|
| Metrn1 | 0.511     | 0.237 | 4.649           | 1.667(1.048~2.653) | 0.032 |
| CVAI   | 0.463     | 0.187 | 6.130           | 1.589(1.101~2.292) | 0.014 |
| LAGE   | 0.607     | 0.266 | 5.207           | 1.835(1.089~3.091) | 0.023 |

注:T2DM 为 2 型糖尿病;Metrn1 为镍纹样蛋白;CVAI 为内脏脂肪指数;LAGE 为最大血糖波动幅度。

且肥胖患者与正常体重者 Metrn1 水平也存在显著差异。本研究发现,肥胖 T2DM 患者血清 Metrn1 水平,合并微血管并发症进一步提升 Metrn1 水平,表明 Metrn1 异常升高可能对糖尿病血管病变有一定影响。林佳颖等<sup>[15]</sup>研究也显示, Metrn1 在蛋白尿异常的 T2DM 患者中异常升高,与本研究结果相似。

超重/肥胖是重要的健康问题,内脏脂肪沉积是诱发葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗的重要因素,与 T2DM 发病及病情进展密切相关<sup>[16-17]</sup>。磁共振成像、计算机断层扫描等影像学手段可精准诊断与评估内脏脂肪型肥胖,但存在价格贵、检测时间长、有辐射等缺点;BMI、腰围是传统肥胖指标,与代谢疾病发生风险有关,但均无法区分内脏脂肪和皮下脂肪。CVAI 是针对我国人群建立的特异性内脏脂肪功能指数,缪莹等<sup>[18]</sup>研究发现,CVAI 可用于预测糖尿病前期患者转归糖尿病。祝玲娟等<sup>[19]</sup>报道,不同 CVAI 范围分组高血压患者血压、血脂、肝肾功能指标及糖尿病分布情况均有差异,且 CVAI 是高血压患者糖尿病发病的独立危险因素。上述研究表明,CVAI 与糖代谢异常、糖尿病关系密切,但针对 CVAI 与糖尿病微血管并发症的报道极少。本研究结果显示,肥胖患者 CVAI 高于正常体重者,且微血管并发症组患者 CVAI 高于对照组,提示 CVAI 不仅可以评估患者肥胖情况,对糖尿病微血管并发症也具有潜在指示作用。

监测血糖波动情况,可为 T2DM 患者病情及预后提供有效信息,尤其是血糖控制不佳者<sup>[20]</sup>。牛心灵等<sup>[21]</sup>通过观察 400 例糖尿病患者短期血糖波动指标发现,空腹血糖与餐后 2 h 血糖差值可预测控糖不达标患者慢性肾脏病的发病风险。但此指标未体现出血糖在时间尺度上的规律,本研究应用标准差、平均血糖波动幅度评估血糖波动情况,结果显示,研究组、并发症组 SDBG、LAGE 及 PPGE 水平分别高于对照组、无并发症组,肥胖可能介导葡萄糖耐

受不良、胰岛素抵抗、氧化应激等多途径导致血糖大幅度波动,进一步刺激机体代谢紊乱,促进慢性血管病变的发生发展,这与蔡倩等<sup>[22]</sup>研究结果相符。

相关性分析结果显示,血清 Metrn1 水平与 CVAI、SDBG、LAGE 及 PPGE 呈正相关,提示肥胖 T2DM 患者 Metrn1 与血糖存在某种调节机制,共同参与微血管并发症的发病,但具体调控机制尚不清楚,仍需要进一步进行基础研究探索。logistic 回归分析结果显示, Metrn1、CVAI 和 LAGE 是肥胖 T2DM 患者发生微血管并发症的独立危险因素。对于肥胖 T2DM 患者,临床应密切关注其 Metrn1、血糖波动异常情况,积极减重,尤其是减少腹部脂肪堆积,降低微血管并发症发生率。

综上所述,肥胖 T2DM 合并微血管病变患者脂肪因子 Metrn1、CVAI 升高,血糖波动幅度大,上述指标可作为微血管并发症的新型标志物。本研究排除合并有多种微血管并发症的情况,未来将设计研究,深入探索 Metrn1 的其他预测作用以及其在糖尿病管理中的相关机制。

参 考 文 献

[1] SHAH N A, LEVY C J. Emerging technologies for the management of type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2021, 13(9): 713-724.

[2] 方福生, 王宁, 刘星宇, 等. 北京地区老年男性 2 型糖尿病患者血糖波动与随访期糖化血红蛋白的相关性分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(11): 1234-1238.

[3] 刘淑党, 林静娜, 邱慧娜, 等. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与发生动脉粥样硬化性心血管疾病事件风险的影响研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(4): 241-245.

[4] GAO S, ZHANG H, LONG C, et al. Association between obesity and microvascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 719515.

[5] KAZE A D, SANTHANAM P, ERQOU S, et al. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 176: 108859.

[6] 李健, 余兰, 周宇, 等. 超重或肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21 水平与微血管并发症的相关性研究[J]. 重庆医学, 2022, 51(13): 2216-2221.

[7] FERNS G A, FEKRI K, SHAHINI SHAMS ABADI M, et al. A meta-analysis of the relationship between serums metrn1-like protein/subfatin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(5): 1084-1090.

[8] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1-4.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[10] AMATO M C, GIORDANO C, GALIA M, et al. VAI: a reliable in-