

不同体重指数可通过 HOMA-IR、FGF-21、NT-proBNP 影响新发 T2DM 患者左心室功能*

王佳美¹ 钱美琪¹ 魏军^{2*} 王艳红³

河北省秦皇岛市第二医院 ¹ 心内科; ² 急诊; ³ 消化内科, 河北秦皇岛 066600

摘要 目的:探讨不同体重指数(BMI)、新发2型糖尿病(T2DM)患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血浆因子与左心室功能的相关性分析。方法:选取新发T2DM患者136例,依据BMI划分为肥胖组(49例)、超重组(45例)、对照组(42例),通过临床资料分析3组常规超声心动图指标、多普勒超声指标、左心室整体应变参数、HOMA-IR及血浆因子水平的差异。结果:3组通过比较临床资料发现:肥胖组空腹血糖(FBG)、餐后1h、2h血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(INS)、Tei指数及左心室整体纵向应变(GLS)水平明显高于超重组与对照组,且超重组高于对照组;而E/Ea、E/A及径向应变(GRS)值显著低于超重组与对照组,且超重组低于对照组(P 均 <0.05)。肥胖组HOMA-IR明显高于超重组与对照组;肥胖组成纤维细胞生化因子(FGF-21)、N末端脑尿钠肽原(NT-proBNP)明显高于对照组(P 均 <0.05),其余组间比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。Pearson相关性分析显示,E/Ea、E/A、GRS与HOMA-IR呈显著负相关;Tei指数、GLS、FGF-21、NT-proBNP与HOMA-IR呈显著正相关(P 均 <0.05)。结论:不同BMI新发T2DM患者左心室功能水平存有差异,合并肥胖者存在心脏舒张功能减退。胰岛素抵抗、FGF-21、NT-proBNP可能与该过程密切相关。

关键词 2型糖尿病; 体重指数; 左心室功能; 胰岛素抵抗指数; 相关性

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230313

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者多伴有不同程度腹型肥胖,目前新发T2DM合并腹型肥胖对左心室功能影响相关研究尚缺,研究显示心脏体积与体重指数(body mass index, BMI)二者呈正相关^[1],心脏脂肪变性可引发肥胖相关性心脏病^[2]。糖尿病的发生与胰岛素抵抗密切相关,新发T2DM多发生胰岛素抵抗,使得机体血糖维持在较高水平,长期高血糖刺激可影响左心室功能,致心脏功能减退^[3]。本研究旨在探讨不同BMI新发T2DM患者左心室功能、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)及成纤维细胞生化因子 FGF-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)、N末端脑尿钠肽原(N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)差异,并分析HOMA-IR与左心室功能参数的相关性。

资料与方法

一般资料 收集2019年6月-2020年10月秦皇岛市第二医院初诊为新发T2DM患者136例临床资料,其中男65例、女71例,平均年龄(45.20 ± 4.35)岁,其中 ≤ 45 岁79例、 > 45 岁57例。根据《中

国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》^[5],以患者BMI数值分为对照组42例($BMI \leq 24 \text{ kg/m}^2$)、超重组45例($24 \text{ kg/m}^2 < BMI < 28 \text{ kg/m}^2$)、肥胖组49例($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$)。

纳入与排除标准 纳入标准:①符合中华医学会糖尿病学分会2017年修订《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[4]诊断标准,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$,餐后2h血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$;②初次诊断为T2DM(即新发T2DM患者),既往无服用降糖药史;③年龄35~55岁。排除标准:①1型糖尿病及继发性糖尿病患者;②合并严重心、肝、肺、肾等脏器功能障碍者;③合并急性心脑血管疾病;④合并恶性肿瘤;⑤合并严重感染性疾病;⑥合并甲状腺功能异常;⑦妊娠、哺乳期;⑧合并认知功能障碍患者。本研究经医院伦理委员会批准(QEYLL(医)2020001002),患者或家属均知情并签署同意书。

方法 收集患者性别、年龄、确诊时收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI、FBG、餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(INS)、游离脂肪酸(FFA)、肌酐(Cr)、FGF-21、NT-proBNP。采用稳态

*基金项目:河北省秦皇岛2020科学技术研究与发展计划项目(No:202004A133)

*通信作者:魏军, E-mail:851443122@qq.com, 河北省秦皇岛市昌黎三街133号

评估法计算 HOMA-IR, 即 $HOMA-IR = FBG \times INS / 22.5$ 。

采用美国 GE 公司 VIVID 彩色多普勒超声诊断仪检测左心室功能, 探头频率为 2.5 ~ 4.5 MHz。测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVEDs)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall, LVPW)。采用组织多普勒、血流多普勒测量二尖瓣舒张早期峰值血流速度(E峰)、二尖瓣舒张晚期峰值血流速度(A峰)、舒张早期二尖瓣环根部运动速度峰值(Ea峰), 并计算 E/Ea、E/A 值及 Tei 指数。采用三维超声获取左心室容积图像, 分析左心室的心肌活动情况, 由系统自带软件计算出左心室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、径向应变(global radial strain, GRS)值。

抽取清晨空腹静脉血 5 mL 共 2 份。1 份以 3 000 转/min, 离心 10 min, 分离血清, 置于 -80℃ 冷存待测。采用日本日立 7600 全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、Cr、FFA; 采用德国罗氏卓越型血糖仪检测 FBG 及餐后 1 h、2 h 血糖; 采用日本 TOSOH HLC-723G7 全自动 HbA1C 分析仪测定血清 HbA1C 水平, 电化学发光免疫测定血清 INS 水平。另 1 份经 EDTA 抗凝处理后, 以 3 000 转/min, 离心 10min, 取血浆, 置于 -80℃ 冷存待测。采用电化学发光法测定血浆 NT-proBNP 水平, 采用美国 Abcom 试剂盒酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血浆 FGF-21 水平。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较行单因素 ANOVA 检验; 事后两两比较采用 LSD-t 成对检验; 计数资料以百分数(%)表示, 组间比较行 χ^2 检验。Pearson 相关性分析 HOMA-IR 与常规超声心动图指标、多普勒超声指标、左心室整体应变参数、血生化因子(FGF-21、NT-proBNP)的相关性, $r > 0.95$ 显著相关; $0.8 \leq |r| \leq 0.95$ 高度相关; $0.5 \leq |r| < 0.8$ 中度相关; $0.3 \leq |r| < 0.5$ 低度相关; $|r| < 0.3$ 关系极弱, 为不相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床资料 3 组临床资料性别、年龄、降压药服

用史、SBP、DBP、TG、TC、HDL、LDL、FFA、Cr 等比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。肥胖组 FBG、餐后 1 h、2 h 血糖、HbA1c、INS 明显高于超重组与对照组, 且超重组高于对照组(P 均 < 0.05), 见表 1。

心脏功能及血生化因子 3 组常规超声心动图指标及多普勒超声 E 比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。肥胖组 Tei 指数、GLS 明显高于超重组和对照组, 且超重组高于对照组, 而肥胖组 E/Ea、E/A 及 GRS 明显低于超重组和对照组, 且超重组低于对照组(P 均 < 0.05); 肥胖组 HOMA-IR 明显高于超重组和对照组($P < 0.05$); 但超重组与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。肥胖组 FGF-21、NT-proBNP 明显高于对照组(P 均 < 0.05), 见表 2。

HOMA-IR 与各指标的相关性分析 Pearson 相关分析显示: E/Ea、E/A、GRS 与 HOMA-IR 呈显著负相关(P 均 < 0.05); Tei 指数、GLS、FGF-21、NT-proBNP 与 HOMA-IR 成显著正相关(P 均 < 0.05), GRS 相关程度中等($r = -0.550$), Tei 指数、E/Ea、E/A 相关程度较低($r = 0.349$ 、 -0.475 、 -0.446), 此外, 其他各指标相关度极弱, 见表 3。

讨 论

肥胖是发生 T2DM 的危险因素之一^[6]。心脏体积与 BMI 呈正相关^[7], 因肥胖者腹内含有较高的脂肪含量, 导致各炎症因子、相关介质分泌量迅速增加, 诱导心肌细胞发生变性, 引发胰岛素抵抗, 进而影响胰岛细胞功能^[8]。血流动力学参数改变与脂质代谢异常均可导致肥胖患者发生心脏重构^[9]。机体脂质代谢异常, 心肌细胞脂质含量明显增加, 心脏泵功能因此受限。研究发现肥胖患者脂肪细胞数量越多, 可致相关细胞因子及炎症反应递质水平上升, 促使细胞间的信号传导发生改变, 加重心肌细胞脂肪变性^[10]。另外 T2DM 患者合并肥胖会促进游离脂肪酸及炎症物质大量生成, 引起胰岛素抵抗, 胰岛细胞因此分泌胰岛素来调节血糖浓度, 而增加胰岛细胞负担, 影响胰岛细胞功能^[11]。

本研究显示, 3 组新发 T2DM 患者常规超声心动图参数指标及多普勒超声 E 之间比较无显著差异, 分析原因: 因心脏变化较为缓慢, 伴随长期时间可能会促使心脏及心肌细胞产生变化影响, 而 E/Ea、E/A 是心脏舒张功能的重要指标, 伴随 BMI 上升, 患者 E/Ea 逐渐增加, E/A 逐渐降低, 因心脏收缩主要为长轴缩短, 并辅以径向距离位移变化, 因此不同 BMI 对心脏功能的影响存在差异^[7]。FGF-21

表1 3组临床资料比较

项目	肥胖组(n=49)	超重组(n=45)	对照组(n=42)	F/ χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	26(53.06)	21(46.67)	18(42.86)	0.978	0.613
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.35 ± 4.64	45.11 ± 4.32	44.87 ± 4.05	0.137	0.872
年龄 ≤ 45(岁, $\bar{x} \pm s$)	31(63.27)	25(55.56)	23(52.76)	0.634	0.527
降压药服用史[例(%)]	10(20.41)	7(15.56)	8(19.05)	0.721	0.697
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.42 ± 7.03	132.51 ± 6.62	131.56 ± 6.58	1.669	0.192
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77.65 ± 4.86	77.45 ± 5.02	77.21 ± 4.78	0.092	0.913
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.51 ± 0.39	3.49 ± 0.45	3.54 ± 0.51	0.136	0.873
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.68 ± 0.22	4.71 ± 0.25	4.72 ± 0.27	0.332	0.718
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.31 ± 0.11	1.28 ± 0.13	1.29 ± 0.14	0.687	0.505
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.88 ± 0.76	3.94 ± 0.83	3.91 ± 0.84	0.065	0.937
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.24 ± 0.84 ^{*#}	7.45 ± 0.73 [*]	6.26 ± 0.62	81.195	<0.001
餐后1h血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.03 ± 1.12 ^{*#}	13.25 ± 0.84 [*]	12.22 ± 0.81	140.625	<0.001
餐后2h血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.27 ± 0.52 ^{*#}	11.88 ± 0.37 [*]	10.61 ± 0.43	166.347	<0.001
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	9.94 ± 1.45 ^{*#}	8.87 ± 1.37 [*]	8.19 ± 1.42	17.831	<0.001
FFA(Eq/L, $\bar{x} \pm s$)	757.63 ± 99.67	762.35 ± 102.58	760.76 ± 100.84	0.027	0.974
Cr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	83.36 ± 19.46	80.22 ± 20.07	81.52 ± 18.43	0.313	0.732
INS(μ U/mL, $\bar{x} \pm s$)	11.12 ± 3.90 ^{*#}	8.78 ± 4.88 [*]	7.03 ± 3.29	11.837	<0.001

注:与对照组比较, * $P < 0.05$,与超重组比较,[#] $P < 0.05$

表2 3组心脏功能及血生化因子指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	肥胖组(n=49)	超重组(n=45)	对照组(n=42)	F 值	P 值
常规超声心动图指标					
LVEDd(mm)	46.73 ± 3.28	46.29 ± 2.87	46.08 ± 3.01	0.540	0.584
LVEDs(mm)	29.53 ± 2.24	29.12 ± 2.16	28.97 ± 2.18	0.808	0.448
IVST(mm)	9.89 ± 1.10	9.61 ± 1.42	9.46 ± 1.35	1.315	0.272
LVPW(mm)	9.26 ± 2.05	9.18 ± 1.98	9.14 ± 1.89	0.044	0.957
LVEF(%)	52.83 ± 3.97	52.69 ± 4.06	51.69 ± 3.76	1.093	0.338
多普勒超声指标					
E(cm/s)	79.16 ± 14.56	78.86 ± 14.08	79.02 ± 14.23	0.005	0.995
E/Ea	4.18 ± 0.98 ^{*#}	5.39 ± 1.18 [*]	6.32 ± 1.68	31.335	<0.001
E/A	1.25 ± 0.31 ^{*#}	1.46 ± 0.49 [*]	1.87 ± 0.65	18.124	<0.001
Tei 指数	0.67 ± 0.14 ^{*#}	0.54 ± 0.11 [*]	0.41 ± 0.09	56.517	<0.001
左心室整体应变参数					
GLS(%)	-12.28 ± 2.17 ^{*#}	-16.12 ± 2.36 [*]	-17.24 ± 2.88	51.533	<0.001
GRS(%)	38.97 ± 3.61 ^{*#}	41.65 ± 4.42 [*]	45.58 ± 3.57	32.865	<0.001
胰岛素抵抗					
HOMA-IR	4.12 ± 1.53 ^{*#}	2.89 ± 1.65	1.99 ± 0.97	25.654	<0.001
血生化因子					
FGF-21(ng/L)	6.85 ± 1.94 [*]	6.15 ± 1.73	5.37 ± 1.66	7.744	0.001
NT-proBNP(ng/L)	41.12 ± 8.53 [*]	38.25 ± 7.96	35.75 ± 9.36	4.424	0.014

注:与对照组比较, * $P < 0.05$,与超重组比较,[#] $P < 0.05$

调节糖脂代谢,与心血管存在紧密联系^[12]。宋理毅等^[13]研究表明,T2DM肥胖与超重患者 FGF-21 水平比较存在明显差异,也有研究发现 NT-proBNP 表达与 T2DM 舒张功能不完全存在一定的关联性^[14],本研究发现,肥胖组 INS、HOMA-IR、FGF-21、NT-proBNP 均明显高于其他 2 组;经 Pearson 分析结果

显示 E/Ea、E/A、GRS 与 HOMA-IR 呈显著负相关,Tei 指数、GLS、FGF-21、NT-proBNP 与 HOMA-IR 成显著正相关,这一结果可能因 FGF-21 上调葡萄糖激酶与葡萄糖转运蛋白 1 表达有关,FGF-21 可下调葡萄糖 6-磷酸酶与磷酸烯醇丙酮酸羧基酶的表达,从而达到促进人体对葡萄糖清除的作用,让人体

表3 HOMA-IR与各指标的相关性分析

指标	r 值	P 值
多普勒超声指标		
E/Ea	-0.475	<0.001
E/A	-0.446	<0.001
Tei 指数	0.349	<0.001
左心室整体应变参数		
GLS	0.247	0.004
GRS	-0.550	<0.001
血生化因子		
FGF-21	0.205	0.017
NT-proBNP	0.193	0.024

血糖控制在合理范围,有利于细胞、机体生存,作用甚至高于胰岛素^[15]。另外FGF-21相对胰岛素而言,不会导致低血糖发生,亦不会受到食物摄入量与BMI的影响,能降低循环中葡萄糖与脂质,但不诱导有丝分裂,避免低血糖或BMI增加的发生^[16]。NT-proBNP可较好反馈脑钠肽激活程度,可作为评估无症状舒张功能不全的依据,T2DM合并肥胖患者常伴不同程度血管病变,致使心肌肥大牵张,引发心肌纤维化坏死,血管结构改变可引起心室压力负荷增加、心室容积扩张等因素,造成NT-proBNP代偿性增多引起血浆NT-proBNP浓度上调^[17]。结果还显示,肥胖组NT-proBNP水平明显高于其他2组,且NT-proBNP与HOMA-IR成显著正相关。FGF-21水平在肥胖、胰岛素抵抗和T2DM患者中均有明显升高,且能够经改善胰岛素敏感性途径,抑制TG水平,进而调节与肥胖有关的血糖、血脂代谢异常^[18,19]。而部分研究结果显示,T2DM患者胰岛素抵抗程度与BMI呈正相关,随着BMI不断上升,T2DM患者HOMA-IR逐渐增加,与本研究结论一致^[20,21]。因此,不同BMI的新发T2DM患者血浆FGF-21、NT-proBNP水平存在差异,FGF-21、NT-proBNP可能参与T2DM发生,且与胰岛素抵抗具有相关性,临床医师可通过利用FGF-21特性改善胰岛素敏感性降低血糖,避免低血糖风险,抵抗肥胖,调节糖脂代谢,降低心血管病风险。

参考文献

- 牛璐,贺枫,雒果,等.肥胖评价指标对2型糖尿病患者心脏结构和功能影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2022,30(12):881-886.
- Alae-carew C, Scheelbeek P, Carrillo-larco RM, et al. Analysis of dietary patterns and cross-sectional and longitudinal associations with hypertension, high BMI and type 2 diabetes in Peru[J]. Public Health Nutr, 2020, 23(6):1009-1019.
- 吴秋霞,向鹏月,罗朝阳,等.睡前加服吡格列酮/二甲双胍片可改

- 善预混胰岛素治疗的2型糖尿病患者黎明现象[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):283-284,298.
- 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].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- 中华医学会内分泌学分会.中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J].中华糖尿病杂志,2016,8(11):662-666.
- Chantrapranichkul P, Indhavivadhana S, Wongwananuruk T, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus compared between lean and overweight/obese patients with polycystic ovarian syndrome: a 5-year follow-up study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(3):809-816.
- Matsuhiro Y, Nishino M, Ukita K, et al. Underweight Is Associated with Poor Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. Int Heart J, 2021, 62(5):1042-1051.
- 武强,刘梦,柯文才,等.2型糖尿病及腹型肥胖患者血清CRTC3水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(9):761-764.
- Chen HS, Wang X, Xiong CX, et al. The negative effects of obesity on heart, especially the electrophysiology of the heart[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1):1055-1062.
- 刘琳,高鑫.肥胖与心脏结构及功能的改变[J].国际内分泌代谢杂志,2015,35(3):187-189.
- Lee S, Lacy ME, Jankowich M, et al. Association between obesity phenotypes of insulin resistance and risk of type 2 diabetes in African Americans; The Jackson Heart Study[J]. J Clin Transl Endocrinol, 2019, 19:100210.
- 刘雨,姜克新,毕桐瑶,等.三维斑点追踪成像评估2型糖尿病伴腹型肥胖患者左心室心肌收缩功能[J].中国介入影像与治疗学,2019,16(11):682-686.
- 宋理毅,董嘉良.血清补体C1q肿瘤坏死因子相关蛋白1和成纤维细胞生长因子21水平与新诊断2型糖尿病患者胰岛素抵抗指数的关系[J].中国慢性病预防与控制,2020,28(3):221-223.
- 李晓龙,赵瑛,周立新,等.血清NT-proBNP联合胰岛素抵抗指数对老年2型糖尿病合并射血分数保留心力衰竭的诊断价值[J].中国老年学杂志,2022,42(6):1326-1329.
- Liu W, Zhou X, Li Y, et al. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(6):e19052.
- Di Pino A, Defronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents[J]. Endocr Rev, 2019, 40(6):1447-1467.
- 王晓宁,林荣华,沃金善.B型脑钠肽前体与2型糖尿病左心室舒张功能的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(19):4805-4807.
- 孔亚坤,陈玉凤,耿秀琴.不同糖耐量状态孕妇血清成纤维细胞生长因子21水平与胰岛β细胞功能的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(4):316-319.
- 胡延晋,徐援,王广.新诊断2型糖尿病患者成纤维细胞生长因子21与血管内皮功能相关性的研究[J].中国糖尿病杂志, 2020, 28(4):241-245.
- 吴伟伟,茆亚东,时振华,等.2型糖尿病患者肥胖、胰岛素抵抗和生物标志物水平相关性的临床研究[J].中国实验诊断学,2022, 26(3):390-393.
- 刘利慧,周波,王霜,等.伴腹型肥胖2型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、尿酸水平密切相关[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):310-314.