

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.009

文章编号: 1005-8982(2017)16-0044-05

## 血清胎球蛋白 A 水平与胰岛素抵抗及颈动脉内膜中层厚度在初诊 2 型糖尿病患者中的相关性分析\*

党玉婷, 尹亮, 孙侃, 常向云

(石河子大学医学院第一附属医院 内分泌代谢科, 新疆 石河子 832002)

**摘要:目的** 旨在探讨初诊 2 型糖尿病(nT2DM)患者血清胎球蛋白 A(FA)水平与胰岛素抵抗(IR)及颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的相关性。**方法** 选取 nT2DM 患者 100 例作为病例组(T2DM 组),糖耐量正常(NGT)者 100 例作为对照组(NGT 组),采用酶联免疫吸附实验(ELISA 法)试剂盒检测血清 FA 浓度,计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估 IR,运用彩色超声诊断仪测定 CIMT,分析血清 FA 浓度与各项临床资料之间的相关性。**结果** T2DM 组血清 FA 水平 ( $368.5 \pm 15.6$ )mg/ml 高于 NGT 组血清 FA 水平 ( $152.7 \pm 7.1$ )mg/ml,差异有统计学意义( $P=0.000$ );FA 水平与 HOMA-IR( $r=0.483, P=0.000$ )、CIMT( $r=0.509, P=0.000$ )、糖化血红蛋白(HbA1c)( $r=0.153, P=0.042$ )、三酰甘油(TG)( $r=0.353, P=0.000$ )、低密度脂蛋白(LDL-C)( $r=0.113, P=0.023$ )、体重指数(BMI)( $r=0.162, P=0.024$ )、收缩期血压(SBP)( $r=0.182, P=0.035$ )、空腹血糖(FPG)( $r=0.422, P=0.002$ )及 2 h 葡萄糖负荷血糖(2 h OGTT)( $r=0.581, P=0.000$ )呈正相关,与空腹血浆胰岛素(FINS)( $r=-0.153, P=0.008$ )、2 h 葡萄糖负荷血浆胰岛素(PINS)( $r=-0.423, P=0.008$ )、高密度脂蛋白(HDL-C)( $r=-0.183, P=0.011$ )和 HOMA- $\beta$  细胞胰岛素分泌指数(HOMA-IS)( $r=-0.463, P=0.000$ )呈负相关。**结论** nT2DM 患者血清 FA 水平与 IR 及 CIMT 之间存在相关性,研究结果表明,血清 FA 水平可作为诊断 nT2DM 患者大血管病变的独立生物学标志物。

**关键词:** 初诊 2 型糖尿病;胎球蛋白 A;胰岛素抵抗;颈动脉内膜中层厚度

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Association of fetuin-A level with insulin resistance and carotid intima-media thickness in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus\*

Yu-ting Dang, Liang Yin, Kan Sun, Xiang-yun Chang

(Department of Endocrine and Metabolic Diseases, the First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlations of fetuin-A (FA) level with insulin resistance (IR) and carotid intima-media thickness (CIMT) in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus (nT2DM). **Methods** One hundred cases of nT2DM patients were selected as experimental group (T2DM group) while 100 people with normal glucose tolerance (NGT) as control group (NGT group). Serum FA level was measured by a commercial solid-phase ELISA kit. The estimation of IR was calculated by homeostasis model assessment (HOMA-IR). CIMT was measured by color B-mode ultrasound. The correlations of serum fetuin-A level with the metabolic parameters were also analyzed. **Results** The serum FA level in the T2DM group was significantly higher than that in the NGT group [ $368.5 \pm 15.6$  vs ( $152.7 \pm 7.1$ ) mg/ml,  $P=0.000$ ]. Serum FA level was positively correlated with HOMA-IR ( $r=0.483, P=0.000$ ), CIMT ( $r=0.509, P=0.000$ ), glycated hemoglobin ( $r=0.153, P=0.042$ ), triglyceride ( $r=0.353,$

收稿日期:2016-12-16

\* 基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(No:81560137;No:81560139)

[通信作者] 常向云, E-mail: cxyshzdx@126.com

$P = 0.000$ ), low-density lipoprotein cholesterol ( $r = 0.113$ ,  $P = 0.023$ ), body mass index ( $r = 0.162$ ,  $P = 0.024$ ), systolic blood pressure ( $r = 0.182$ ,  $P = 0.035$ ), fasting plasma glucose ( $r = 0.422$ ,  $P = 0.002$ ) and 2-h post-glucose load blood glucose ( $r = 0.581$ ,  $P = 0.000$ ); but negatively correlated with fasting plasma insulin ( $r = -0.153$ ,  $P = 0.008$ ), 2-h plasma insulin after glucose load ( $r = -0.423$ ,  $P = 0.008$ ), high-density lipoprotein cholesterol ( $r = -0.183$ ,  $P = 0.011$ ) and HOMA- $\beta$ -cell insulin secretion index ( $r = -0.463$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusions** The study demonstrated that serum FA level is correlated with IR and CIMT in patients with nT2DM. Therefore, serum FA level can be used as an independent marker in the diagnosis of macroangiopathies in patients with nT2DM.

**Keywords:** newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus; fetuin-A; insulin resistance; carotid intima-media thickness

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)大血管并发症的主要病理特征,也是 T2DM 患者死亡的首要原因。T2DM 患者心血管疾病的发生率远较血糖正常(normal glucose tolerance, NGT)者高<sup>[1]</sup>。部分初诊 2 型糖尿病(newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus, nT2DM)患者不具有典型的临床表现,甚至几乎不具有临床症状,而高血糖是其唯一指征。因此,早期筛查高危人群可以采取有效的预防措施来降低 T2DM 患者心血管疾病的发生率和死亡率。

AS 主要侵犯体循环中的心、脑、肾、外周动脉等大血管,其特征为斑块形成,早期病变是动脉管壁内膜中层厚度增加。近年来有研究表明,颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)能够反映糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者冠状动脉粥样硬化的程度<sup>[2]</sup>,因此,早期发现 DM 患者颈动脉病变,尽早进行干预,给予及时的治疗对于预防 DM 血管并发症有重要的意义。

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 T2DM 的主要病理生理机制,它可能促进 T2DM 和相关并发症的发生和发展。IR 也被认为是 T2DM 患者发生血脂异常和高血压病的主要影响因素<sup>[3]</sup>。胎球蛋白 A (Fetuin-A, FA)是由肝脏分泌的一种糖蛋白,是 DM 风险的生物标志物<sup>[4-9]</sup>。循环中高水平的 FA 可能与 IR 有关<sup>[10]</sup>。FA 通过抑制胰岛素受体酪氨酸磷酸化,导致细胞膜之间的胰岛素受体的信号传导发生障碍,引起胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。另外,敲除小鼠胎球蛋白基因后观察发现小鼠的胰岛素敏感性增强<sup>[12]</sup>。此外还有研究发现 FA 能够抑制异位钙沉积、防止血管钙化<sup>[13]</sup>。然而,关于 FA 在 T2DM 大血管病变中作为生物标志物的作用却存在争议<sup>[14-15]</sup>。

目前, nT2DM 患者血清 FA 水平与 IR 及 CIMT 的关系未见报道。因此,本研究旨在通过检测 nT2DM 患者血清 FA 水平分析 nT2DM 患者血清 FA

水平与 IR 及 CIMT 的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科住院的 nT2DM 患者 100 例作为病例组(T2DM 组)。其中男 54 例,女 46 例;年龄( $55.11 \pm 12.84$ )岁; T2DM 诊断标准符合 1999 年 WHO 制定的 DM 诊断标准。另取同期 NGT 者 100 例作为对照组(NGT 组)。其中男 44 例,女 56 例;年龄( $52.39 \pm 13.79$ )岁。T2DM 与 NGT 组年龄、年龄段分布、性别及体重指数(body mass index, BMI)比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。排除标准:肝肾功能不全者,严重心脑血管疾病患者,顽固性高血压患者, T1DM 及特殊类型 DM 患者。本研究经本院伦理委员会批准,并按照赫尔辛基宣言的伦理指导方针进行。研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 血液样本

所有受试者均于清晨 9:30~10:00 空腹(禁食 8 h 以上)采肘静脉血 3 ml,室温静置 30 min,置于离心机中 1 500 r/min 离心 10 min,分离血清,于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存用于检测血清中胰岛素及 FA 水平。

### 1.3 临床资料

记录受试者年龄和性别,测量身高、体重、腰围、臀围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)、BMI、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-insulin resistance index, HOMA-IR)及稳态模型  $\beta$  细胞胰岛素分泌指数(HOMA- $\beta$ -cell insulin secretion index, HOMA-IS)。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、2 h 葡萄糖负荷血糖(2 h post-glucose load blood glucose, 2 h OGTT)。采用固相放射免疫法测定空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FINS)、2 h 葡萄糖负荷

血浆胰岛素 (2 h plasma insulin after glucose overload, PINS)。由 DS5 糖化血红蛋白检测仪测定(配套试剂)糖化血红蛋白(glycated hemo-globin, HbA1c)水平。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP) 水平。采用全自动生化分析仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。

#### 1.4 血清 FA 水平测定

血清 FA 水平测定采用 ELISA 法测定, 试剂盒购于美国 Epitope Diagnostics 公司, 实验操作严格按照说明书步骤进行。

#### 1.5 CIMT 测定

运用荷兰飞利浦公司生产的 IE33 彩色超声诊断仪(探头频率 3.0~11.0 MHz)测定, 病人取仰卧位, 纵向超声显像可见相对低回声分隔的两条平行亮线, 两线间距离即 CIMT, 取左、右颈动脉窦下 1 cm 处分别测量 3 次, 取其均值即为平均 CIMT<sup>[6]</sup>。

#### 1.6 统计学方法

实验数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验, 构成比比较用  $\chi^2$  检验, 血清 FA 水平与其他临床资料间相关性检验采用 Pearson 相

关分析, 非正态分布资料采用自然对数转换为正态分布后进行统计学分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

两组临床资料比较, T2DM 组 FPG、2h OGTT、FINS、PINS、TC、TG、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR、HOMA-IS、HbA1c 及 CIMT 与 NGT 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); T2DM 组性别分布、年龄、WHR、BMI、SBP、DBP、Hs-CRP 与 NGT 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见附表。

### 2.2 血清 FA 水平比较

两组血清 FA 水平比较, T2DM 组 ( $368.50 \pm 15.61$ )mg/ml > NGT 组 ( $152.70 \pm 7.10$ )mg/ml, 差异有统计学意义 ( $t = 125.906, P = 0.000$ ), 见附表。

### 2.3 FA 水平与各项代谢指标的相关性比较

Pearson 相关分析结果显示, FA 水平与 HOMA-IR、CIMT、HbA1c、TG、LDL-C、BMI、SBP、FPG 及 2 h OGTT 呈正相关 ( $r = 0.483, 0.509, 0.153, 0.353, 0.113, 0.162, 0.182, 0.422$  和  $0.581, P = 0.000, 0.000, 0.042, 0.000, 0.023, 0.024, 0.035, 0.002$  和  $0.000$ ); 与 FINS、PINS、HDL-C 和 HOMA-IS 呈负相关 ( $r = -0.153, -0.423, -0.183, -0.463, P = 0.008, 0.008, 0.011$  和  $0.000$ ); 与 TC、DBP 和 Hs-CRP 无相关 ( $P > 0.05$ )。见附图。

附表 两组代谢指标与血清 FA 水平 ( $n = 100, \bar{x} \pm s$ )

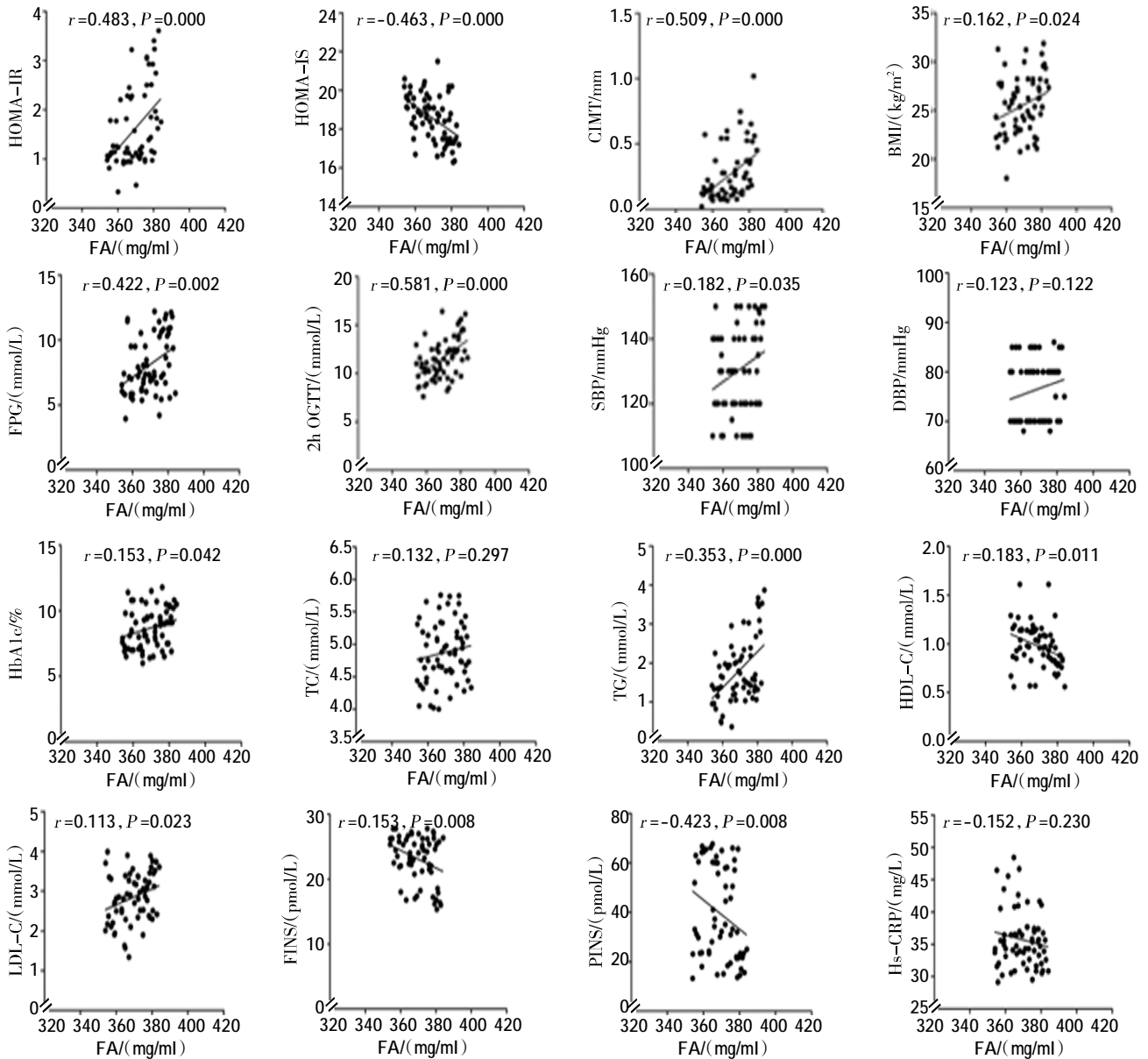
组别	男/女/例	年龄/岁	WHR	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/(mmol/L)	2 h OGTT/(mmol/L)
T2DM 组	54/46	55.11 ± 12.84	0.94 ± 0.59	25.32 ± 5.97	134.07 ± 15.02	79.10 ± 8.96	8.52 ± 3.10	11.64 ± 4.28
NGT 组	44/56	52.39 ± 13.79	0.91 ± 0.04	24.38 ± 2.19	137.39 ± 11.68	81.39 ± 8.13	4.85 ± 0.48	5.13 ± 0.48
<i>t</i> 值	-	1.444	0.507	1.478	-1.745	-1.893	11.699	15.116
<i>P</i> 值	0.157	0.150	0.613	0.141	0.083	0.060	0.000	0.000

组别	FINS/(pmol/L)	PINS/(pmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
T2DM 组	21.12 ± 4.52	40.65 ± 27.02	4.92 ± 0.92	1.59 ± 0.81	3.00 ± 0.83	1.14 ± 0.28
NGT 组	35.51 ± 3.65	69.68 ± 28.87	4.43 ± 0.94	1.12 ± 1.09	2.62 ± 0.72	1.29 ± 0.33
<i>t</i> 值	-24.769	-34.629	3.725	3.461	3.458	-3.466
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001

组别	HOMA-IR	HOMA-IS	HbA1c/%	Hs-CRP/(mg/L)	CIMT/mm	FA/(mg/ml)
T2DM 组	1.61 ± 0.79	18.49 ± 1.72	8.78 ± 1.80	1.45 ± 0.23	0.26 ± 0.21	368.50 ± 15.61
NGT 组	0.65 ± 0.05	9.93 ± 1.76	5.20 ± 0.05	1.38 ± 0.28	0.13 ± 0.08	152.70 ± 7.10
<i>t</i> 值	12.128	34.784	19.881	1.932	5.785	125.906
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.055	0.000	0.000



附图 FA 水平与各项临床指标的相关性 (Pearson 相关分析)

### 3 讨论

FA 是由肝脏分泌的一种多功能糖蛋白<sup>[17]</sup>。有研究表明,FA 是 DM 风险的生物标志物<sup>[4-9]</sup>。本研究发现,nT2DM 患者血清 FA 水平较 NGT 组升高。血脂异常是血液中 TC、TG、LDL-C 水平升高和 (或) HDL-C 水平降低。HDL-C 能够通过逆向转运胆固醇、抵抗低密度脂蛋白氧化、保护内皮功能等机制起到抗 AS 作用,因此在 AS 中具有保护作用<sup>[18]</sup>。有研究表明,血清 FA 水平与内脏型肥胖和血脂异常有关<sup>[19-20]</sup>。目前研究发现,血清 FA 水平与 LDL-C 和 TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关。此外,血清 FA

水平还与 BMI、SBP、HbA1c、FPG 和 2h OGTT 有关。然而,在对照研究中有研究报道<sup>[21]</sup>,FA 水平与踝肱指数(ankle brachial index,ABI)呈正相关,而与代谢参数无明显相关性。

此外,有研究表明,FA 水平与 IR 相关<sup>[10,22-23]</sup>。本研究结果发现,血清 FA 水平与 HOMA-IR 呈正相关,与 FINS、PINS 和 HOMA-IS 呈负相关。这些结果表明,FA 在 nT2DM 患者引起 IR 的过程中可能发挥作用。本研究结果与早期 FA 和 IR 相关性研究的数据结果一致。目前研究发现,血清 FA 水平与 CIMT 呈正相关,本研究结果表明,血清 FA 水平可能与 nT2DM 患者大血管病变有关。

综上所述,本研究发 现 nT2DM 患者血清 FA 水平升高,证明 nT2DM 患者血清 FA 水平与 IR 及 CIMT 之间存在相关性,研究结果表明,血清 FA 水平可作为诊断 nT2DM 患者大血管病变的独立生物学标志物,在 DM 合并大血管并发症的发生发展中可能起重要作用。

#### 参 考 文 献:

- [1] STAM-SLOB M C, VAN DER GRAAF Y, DE BORST G J, et al. Effect of type 2 diabetes on recurrent major cardiovascular events for patients with symptomatic vascular disease at different locations[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(8): 1528-1535.
- [2] SIBAL L, AGARWAL S C, HOME P D. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes [J]. *Diabetes Metabolic Syndrome & Obesity Targets & Therapy*, 2011, 4(4): 23-34.
- [3] 王丽敏,袁慧娟,赵志刚,等. 2 型糖尿病治疗及合并高血压和高脂血症情况调查分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(12): 1245-1246.
- [4] SUN Q, CORNELIS M C, MANSON J E, et al. Plasma levels of fetuin-A and hepatic enzymes and risk of type 2 diabetes in women in the U.S.[J]. *Diabetes*, 2013, 62(1): 49-55.
- [5] FETHIYE O G, SEMBOL T Y, MUSTAFA T, et al. Serum visfatin and fetuin-A levels and glycemic control in patients with obese type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes & Metab Journal*, 2011, 35(5): 523-528.
- [6] IX J H, BIGGS M L, MUKAMAL K J, et al. Association of fetuin-a with incident diabetes mellitus in community-living older adults: the cardiovascular health study[J]. *Circulation*, 2012, 125(19): 2316-2322.
- [7] KANBAY M, NICOLETA M, SELCOKI Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(10): 1780-1786.
- [8] LAUGHLIN G A, BARRETT-CONNOR E, CUMMINS K M, et al. The sex-specific association of fetuin-A with type 2 diabetes in older community-dwelling adults: the Rancho Bernardo Study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7): 1994-2000.
- [9] RASUL S, WAGNER L, KAUTZKY-WILLER A. Fetuin-A and angiotensin in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2012, 42(3): 496-505.
- [10] SONG A, XU M, BI Y, et al. Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19228.
- [11] O'REILLY M, AVALOS G, DENNEDY M C, et al. Breast-feeding is associated with reduced postpartum maternal glucose intolerance after gestational diabetes [J]. *Ir Med J*, 2012, 105 (5 Supp1): 31-36.
- [12] MATHEWS S T, SINGH G P, RANALLETTA M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene[J]. *Diabetes*, 2002, 51(8): 2450-2458.
- [13] SCHÄFER C, HEISS A, SCHWARZ A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(3): 357-366.
- [14] LORANT D P, GRUJICIC M, HOEBAUS C, et al. Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(1): 156-161.
- [15] ERASO L H, GINWALA N, QASIM A N, et al. Association of lower plasma fetuin-A levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 408-410.
- [16] AYDIN M, BULUR S, ALEMDAR R, et al. The impact of metabolic syndrome on carotid intima media thickness[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17: 2295-2301.
- [17] MORI K, EMOTO M, INABA M. Fetuin-A: a multifunctional protein [J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2011, 5(2): 124-126.
- [18] LÜSCHER T F, LANDMESSER U, VON ECKARDSTEIN A, et al. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 171-182.
- [19] XU Y, XU M, BI Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1): 180-186.
- [20] ISMAIL N A, RAGAB S, DAYEM S A E, et al. Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(5): 826-833.
- [21] ROOS M, OIKONOMOU D, VON EYNATTEN M, et al. Associations of fetuin-A levels with vascular disease in type 2 diabetes patients with early diabetic nephropathy [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2010, 9(1): 1-7.
- [22] OU H Y, YANG Y C, WU H T, et al. Serum fetuin-A concentrations are elevated in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(4): 450-455.
- [23] ISHIBASHI A, IKEDA Y, OHGURO T, et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(9): 925-933.

(张蕾 编辑)