doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.027

2 型糖尿病患者血清 Irisin 水平与胰岛素抵抗的相关性研究 *

热娜古丽·斯迪克[1] 阿丽娅·吉力力[2] 张春雪[1] 阿不都拉·热合曼[3] 张 丽[1]

（1 新疆医科大学第五附属医院 内分泌科 新疆 乌鲁木齐 830054；
2 新疆医科大学第二附属医院 内分泌科 新疆 乌鲁木齐 830001；
3 新疆医科大学第五附属医院 检验科 新疆 乌鲁木齐 830054）

摘要 目的：探讨 2 型糖尿病患者血清 Irision 水平和胰岛素抵抗的相关性及其影响因素。**方法**：2 型糖尿病患者 50 例，纳入健康人群 30 例为对照组。采用酶联免疫吸附法测定研究对象血清 Irisin 水平；同时测定糖尿病患者 C 肽、胰岛素抵抗指数、糖化血红蛋白水平。采用多元回归分析分析影响血清 Irisin 水平的因子。**结果**：病例组和对照组间 BMI、腰围、血清 Irisin、低密度脂蛋白间差异有统计学意义(p<0.05)。血清 Irisin 水平和 BMI、腰围、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、糖尿病病程呈负相关(r =-0.73，-0.68，-0.56，-079，-0.65，-0.73，均 P<0.05)。血清 Irisin 水平和 C 肽成正相关(r = 0.62，P<0.05)。胰岛素抵抗指数、糖尿病病程是影响血清 Irisin 水平的独立负影响因子。**结论**：糖尿病患者血清 Irisin 水平明显降低，和糖尿病患者胰岛素抵抗和病程密切相关。

关键词：2 型糖尿病；血清 Irisin；胰岛素抵抗；相关性
中图分类号：R587.1 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2017)09-1703-04

Researching Association of Serum Irisin and Insulin Resistance in Patient's with Type 2 Diabetes*

Renaguli·sidike[1], Aliya·jilil[2], ZHANG Chun-xue[1], Abudula·reheman[3], ZHANG Li[1]

*(1 Department of Endocrinology; the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;
2 Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830001, China;
3 Department of Laboratory, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)*

ABSTRACT Objective: To investigate the serum Irision levels in patients with type 2 diabetes and the correlation with insulin resistance and its influencing factors. **Methods:** 50 cases of patients with type 2 diabetes were selected from our hospital. At the same time, 30 cases of healthy people were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent method was used to determine their levels of serum Irisin. In the meanwhile, the diabetes C peptide, insulin resistance index and glycated hemoglobin levels were also determined. Multiple regression method was applied to analyze the factors affecting the level of serum Irisin. **Results:** There were statistically significant differences in BMI, waist circumference, serum Irisin and low density lipoprotein between the case group and the control group (p <0.05). Serum Irisin level showed a negative correlation with BMI, waist circumference, low density lipoprotein cholesterol (hdl-c), glycosylated hemoglobin, insulin resistance index and diabetes duration (r=-0.73, -0.68, -0.56, 0.79, -0.65, -0.73, respectively, P<0.05). While serum Irisin level and C peptide showed a positive correlation (r= 0.62, P<0.05). In addition, the insulin resistance index and the diabetes duration were independent risk factors for the level of serum Irisin. **Conclusions:** The significantly low Irisin serum level of diabetes patients had close relation with insulin resistance and the course of the disease.

Key words: Type 2 diabetes; Serum Irisin; Insulin resistance; Correlation
Chinese Library Classification(CLC): R587.1 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2017)09-1703-04

前言

糖尿病的发病率急剧上升，新的 WHO 统计数据显示全世界约有 1/10 成年人患有糖尿病，2 型糖尿病(T2DM)占总病例 90 %以上[1]。胰岛素抵抗(Insulin resistance，IR) 是 2 型糖尿病主要的发病机制之一，指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降，即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状，伴随着 2 型糖尿病发生、发展的全过程，与肥胖、高脂血症、态高血压有关[2,3]。Sharma 等研究发现了多种和肌肉糖代谢相关的肌肉因子，包括 BNDF、FGF21、1L-1β、myonectin、myostatin、irisin，探讨它们对于对糖能量限制的影响，发现 irisin 的作用具有其独特性[4]，其可能作为运动改善代谢的独特因子，参与了 2 型糖尿病的发病过程[5]。

1 材料与方法

1.1 研究对象

* 基金项目：新疆医科大学科研创新基金项目（XYDCX2014160）
作者简介：热娜古丽·斯迪克（1981-），女，硕士，主治医师，研究方向：糖尿病，E-mail：529951385@qq.com，电话：13669911676
(收稿日期：2016-09-26 接受日期：2016-10-21)

2015 年 12 月到 2016 年 6 月我院就诊的 2 型糖尿病患者 50 例，男 26 例，女 24 例，年龄 43~76(55.3± 12.5)岁，2 型糖尿病诊断明确。排除严重肝肾功能障碍、过度肥胖、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。同时纳入健康人群 30 例为对照组，其中男20 例，女 10 例，年龄 40~72(57.5± 11.9)岁，均来自本院健康职工。

1.2 糖尿病患者一般属性资料采集

采集研究对象的性别、年龄、体重、BMI、腰围、糖尿病病程(糖尿病患者)、是否吸烟、是否存在糖尿病并发症、是否有高血压病、收缩压、舒张压、血脂(包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)等。

1.3 血清 Irisin 水平检测

采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 irisin 浓度，ELISA 试剂盒购自武汉尤尔生生物技术公司。实验大体步骤：将Ⅲ型纤维蛋白域蛋白 5 抗体包被于 48 孔微孔板中，形成固相载体，向孔中加入标准品和测定的目标标本，然后加入生物素化Ⅲ型纤维蛋白域蛋白 5 抗体，再加入 HRP 标记的亲和素，彻底洗涤后加入 TMB 底物显色，根据颜色的深浅和样品中的 FNDC5 呈正相关，采用分度光度计计算样品浓度。

1.4 C 肽、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数测定

采集 2 型糖尿病患者清晨外周肘静脉空腹血 8 mL，高速离心后保存血清。糖化血红蛋白由生化仪器检测。胰岛素抵抗指数检测，HOMA 模型 HOMA-IS= FINS× 20/(FPG-3.5)，FINS：Fasting serum insulin 空腹胰岛素 FPG：Fasting plasma glucose 空腹血糖采集参与研究者静脉血 2.0 mL，离心分离血清后，采用化学发光法测定血清胰岛素水平。糖化血红蛋白检测采用高压液相色谱法，选择法国 Bio-Rad Laboratories 公司提供的全自动糖化血红蛋白分析仪检测。采用放射免疫法测定血清 C 肽及餐后 2 h 血清 C 肽，利用全自动生化检测仪检测。

1.5 统计学方法

计量资料采用均值± 标准差($\bar{x}$± s)，应用 t 检验；采用多元线性回归分析影响血清 irisin 水平的影响因子；P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组血清 Irisin 水平、属性资料差异

病例组 2 型糖尿病患者血清 Irisin 1.47± 0.34 ng/L，对照组为 2.67± 0.58 ng/L，两组间差异有统计学意义(P<0.05)。病例组和对照组间年龄、性别、体重、吸烟史、高血压病、收缩压、舒张压、高血压病史、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白差异无统计学意义(P<0.05)；两组间 BMI、腰围、血清 Irisin、低密度脂蛋白间差异有统计学意义(P<0.05)。

表 1 病例组和对照组间血清 Irisin 水平、属性资料对比

Table 1 Comparison of serum levels of Irisin and general data between the case group and the control group

		The Control Group	The Case Group	T/	P
Gender	Male	20	26	0.84	0.34
	Female	10	24		
Age		55.32± 12.51	57.56± 11.93	1.23	0.16
Weight(Kg)		65.22± 12.57	66.45± 11.73	1.09	0.23
BMI(Kg/m^2)		22.52± 2.36	25.36± 2.54	3.16	0.00
Waist Circumference(Cm)		78.26± 9.47	92.03± 10.35	2.98	0.00
Smoking	Yes	9	16	2.32	0.22
	No	21	34		
High Blood Pressure	Yes	10	13	1.78	0.31
	No	20	37		
Systolic Blood Pressure (Mmhg)		124.29± 13.36	128.93± 15.13	1.56	0.09
Diastolic Blood Pressure (Mmhg)		74.43± 9.58	77.68± 10.83	1.17	0.19
Serum Irisin (Ng/L)		2.67± 0.58	1.47± 0.34	3.09	0.00
Total Cholesterol (Mmol/L)		3.48± 0.89	3.62± 0.91	1.33	0.12
Triglycerides (Mmol/L)		6.09± 1.24	5.98± 1.35	0.78	0.42
Low Density Lipoprotein Cholesterol (Mmol/L)		2.66± 0.57	2.83± 0.72	1.98	0.01
High Density Lipoprotein Cholesterol (Mmol/L)		1.68± 0.43	1.73± 0.51	1.27	0.11

2.2 糖尿病患者血清 Irisin 和各指标的相关性

血清 Irisin 水平和患者性别、年龄、体重、高血压病史、吸烟史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白无相关性(均 p>0.05)。血清 Irisin 水平和 BMI、腰围、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、糖尿病病程呈负相关(r=-0.73，-0.68，-0.56，-079，-0.65，-0.73，均 P<0.05)。血清 Irisin 水平和 C 肽成正相关(r=0.62，P<0.05)。

2.3 影响糖尿病患者血清 Irisin 水平多因素分析

根据 2.2 相关性分析结果，采用多元线性回归分析 BMI、腰围、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、糖尿病

病程、C 肽对血清 Irisin 影响因素。表 3 看出，在排除了 BMI、腰围、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、C 肽等因素的干扰下，胰岛素抵抗指数、糖尿病病程是影响血清 Irisin 水平的独立负影响因子。

3 讨论

胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗(insulin resistance，IR)是 2 型糖尿病主要的发病机制，指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降，即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状，伴随着 2 型糖尿病发生、发展的全过程，与肥胖、高脂血症、态高血压有关[6]。研究者们发现，许多非传统的内分泌组织可以分泌细胞因子，分泌的细胞因子可以增加能量代谢、改善身体组分、增强胰岛素敏感性，称他们为肌因子(myokin)[7,8]。国外研究发现，irisin 的作用具有其独特性，其可能作为运动改善代谢的独特因子，和糖尿病的发病密切相关[9]。

表 2 糖尿病患者血清 Irisin 和各指标的相关性

Table 2 Correlation of Irisin serum levels of diabetes patients with the indexes

Indicators	the correlation coefficient r	P
Gender	-0.009	>0.05
Age	0.01	>0.05
Weight	0.003	>0.05
Bmi	-0.73	<0.05
Waist circumference	-0.68	<0.05
High blood pressure	0.14	>0.05
Smoking	0.03	>0.05
Systolic blood pressure	0.22	>0.05
Diastolic blood pressure	0.21	>0.05
Diabetes duration	-0.73	<0.05
Triglycerides	-0.15	>0.05
Total cholesterol	0.13	>0.05
Low density lipoprotein cholesterol	-0.56	<0.05
High density lipoprotein cholesterol	0.32	>0.05
C peptide	0.62	<0.05
Glycosylated hemoglobin	-0.79	<0.05
The insulin resistance index	-0.65	<0.05

表 3 血清 Irisin 水平影响因子多元回归分析

Table 3 Multiple regression analysis on impact factors for serum level of Irisin

Indicators	The Standardized Regression Coefficients	T	P
Bmi	-0.003	0.044	>0.05
Waist Circumference	-0.035	-0.87	>0.05
Diabetes Duration	-3.937	-4.98	<0.05
Low Density Lipoprotein Cholesterol	-0.061	-0.53	>0.05
C Peptide	0.123	0.67	>0.05
Glycosylated Hemoglobin	-0.029	-0.43	>0.05
The Insulin Resistance Index	-2.752	-6.43	<0.05

动物实验发现增加大鼠的活动可以明显诱导其体内的 Irisin 的分泌，血清 Irisin 水平轻度增加即可显著增加大鼠的心输出量，证实 Irisin 可以产生与运动相同的效果[10]。等证实，男性运动员体内的血清 Irisin 水平明显比非运动的水平要高，肌肉重量是 Irisin 的预测因子[11]。2 型糖尿病大鼠循环中的 Irisin 水平明显低于非糖尿病对照组，且给肥胖大鼠肌注 Irisin 后明显改善胰岛素抵抗[13]。同时有研究证实，循环血中 Irisin 水平与年龄、性别、BMI 无关，证明 Irisin 水平的减少是新发 2 型糖尿病患者的独立标记[14]。

目前的研究大致结论认为，血清 Irisin 参与了 2 型糖尿病发病过程，参与了体内糖代谢的过程，是 2 型糖尿病发病的抑制因素[15]。研究发现，Irisin 参与体内的糖代谢过程，依赖于过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活受体作用，具有改善胰岛素抵抗作用[16,17]。人们认为 C 肽一直被认为是 β 细胞分泌的一个副产品，在临床作是判断胰岛细胞功能的指标，代表了机体胰岛素分泌的能力，可以用来判断糖尿病患者主要是属于胰岛素分泌

不足，还是胰岛素抵抗[18-20]。本研究证实，血清 Irisin 水平和 BMI、腰围、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、糖尿病病程呈负相关 (r=-0.73，-0.68，-0.56，-079，-0.65，-0.73，均 P<0.05)。血清 Irisin 水平和 C 肽成正相关(r=0.62，P<0.05)。胰岛素抵抗指数、糖尿病病程是影响血清 Irisin 水平的独立负影响因子。研究结果证实，血清 Irisin 和 C 肽呈正相关，说明胰岛素分泌越少，血清 Irisin 水平越低，胰岛素和 Irisin 分泌存在密切相关性；同时和胰岛素抵抗密切相关。

参 考 文 献(References)

[1] Cho N H, Ahn C H, Moon J H, et al. Metabolic syndrome independently predicts future diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(35): e4582

[2] Tang Q, Li X, Song P, et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future[J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(6): 380-385

[3] Chen X, Su M, Wang C, et al. Role of insulin resistance and beta cell function in the development of newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Institute of health, 2015, 44(6): 881-886

[4] Jha S, Panda M, Kumar S, et al. Psychological Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes [J]. J Assoc Physicians India, 2015, 63 (7): 33-39

[5] Castillo-Quan J I. From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity [J]. Dis Model Mech, 2012, 5(3): 293-295

[6] Liu J J, Wong M D, Toy W C, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(4): 365-369

[7] Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus[J]. Peptides, 2013, 47(6): 66-70

[8] Elsen M, Raschke S, Sommerfeld M, et al. Comment on Wu and Spiegelman. Irisin ERKs the fat[J]. Diabetes, 2014, 63: 381-383

[9] Piya M K, Harte A L, Sivakumar K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 306(5): E512-E518

[10] Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies [J]. J Physiol, 2014, 592(5): 1091-1107

[11] Liu J J, Liu S, Wong M D, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(2): 208-213

[12] Yuksel M A, Oncul M, Tuten A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(1): 171-175

[13] Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes [J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(9): 636-639

[14] Wang H H, Zhang X W, Chen W K, et al. Relationship between serum irisin levels and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(3): 384-389

[15] Espes D, Lau J, Carlsson P O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes[J]. Diabet Med, 2015, 32(9): 1172-1176

[16] Zhu D, Wang H, Zhang J, et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 87: 138-147

[17] Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on C-peptide kinetics[J]. Clinical pharmacology in drug development, 2015, 4(1): 12-17

[18] Al-Daghri N M, Alokail M S, Rahman S, et al. Habitual physical activity is associated with circulating irisin in healthy controls but not in subjects with diabetes mellitus type 2 [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45 (8): 775-781

[19] Graham M L, Gresch SC, Hardy SK, et al. Evaluation of commercial ELISA and RIA for measuring porcine C-peptide: implications for research[J]. Xenotransplantation, 2015, 22(1): 62-69

[20] Jolivalt C G, Rodriguez M, Wahren J, et al. Efficacy of a long-acting C-peptide analogue against peripheral neuropathy in streptozotocin-diabetic mice [J]. Diabetes, obesity & metabolism, 2015, 17(8): 781-788

(上接第 1728 页)

[13] Khorami M, Arti H R, Fakour M, et al. The comparison of results of treatment of midshaft clavicle fracture between operative treatment with plate and non-operative treatment [J]. The Archives of Bone and Joint Surgery, 2014, 2(3): 210-214

[14] Christensen T J, Horwitz D S, Kubiak E N. Natural history of anterior chest wall numbness after plating of clavicle fractures: educating patients[J]. Journal of orthopaedic trauma, 2014, 28(11): 642-647

[15] Sun J, Zheng G, Zhao K. Minimally invasive treatment of clavicular fractures with cannulated screw [J]. Orthopaedic surgery, 2014, 6(2): 121-127

[16] Compston J E, Flahive J, Hosmer D W, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW)[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2014, 29(2): 487-493

[17] Alves K, Jupiter J. Clavicle fractures: plate versus intramedullary fixation [J]. Techniques in Shoulder & Elbow Surgery, 2014, 15(2): 55-59

[18] Wong D J, Holm T M, Dyer G S M, et al. Late onset venous thoracic outlet syndrome following clavicle non-union fracture: A case report [J]. Vascular, 2015, 23(2): 183-187

[19] Wang X H, Guo W J, Li A, et al. Operative versus nonoperative treatment for displaced midshaft clavicle fractures: a meta-analysis based on current evidence[J]. Clinics, 2015, 70(8): 584-592

[20] Olden G D J. VA-LCP anterior clavicle plate: The anatomically precontoured fixation system with angular stability for clavicle shaft[J]. Musculoskeletal surgery, 2014, 98(3): 217-223