

胰岛素抵抗的脑梗死患者内脏脂肪堆积及其相关因素

赵斌 钟池 王振华

【摘要】 目的 观察脑梗死合并胰岛素抵抗患者内脏脂肪堆积及其相关因素。**方法** 收集病程在2 h至3 d的急性脑梗死患者93例,随机分为胰岛素抵抗组45例和非胰岛素抵抗组41例。采用彩色多普勒超声仪测量颈总动脉的内中膜厚度及其斑块以及内脏脂肪厚度。**结果** 两组患者相比内脏脂肪厚度差异有统计学意义($P < 0.01$)。内脏脂肪厚度分别与腰臀比($r = 0.361, P = 0.000$)、空腹胰岛素($r = 0.291, P = 0.005$)、胰岛素抵抗指数($r = 0.326, P = 0.001$)、三酰甘油($r = 0.319, P = 0.002$)、内中膜厚度($r = 0.433, P = 0.000$)、空腹血糖($r = 0.215, P = 0.039$)、2 h血浆葡萄糖浓度($r = 0.243, P = 0.019$)、腹壁脂肪厚度($r = 0.220, P = 0.034$)呈正相关。**结论** 脑梗死患者合并胰岛素抵抗时内脏脂肪堆积程度明显增高,且与动脉粥样硬化程度密切相关。提示,胰岛素抵抗时存在内脏脂肪堆积,并且可以加重动脉硬化的程度。

【关键词】 胰岛素抵抗;脑梗死;内脏脂肪;颈总动脉

Visceral fat accumulation and its correlation factors in cerebral infarction with insulin resistance ZHAO Bin, ZHONG Chi, WANG Zhen-hua. Department of Neurology, Weifang Peoples Hospital Affiliated to Weifang Medical College, Weifang 261041, China

Corresponding author: ZHONG Chi, E-mail: zhong7376_cn@sina.com

【Abstract】 Objective To screen of visceral fat accumulation and its correlation factors in cerebral infarction with insulin resistance. **Methods** According to the result of the homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR), 93 patients with cerebral infarction were randomly divided into insulin resistance group (IR, $n = 45$) and non-insulin-resistance group (NIR, $n = 48$). The common carotid artery (CCA), carotid plaque and the thickness of visceral fat (VFT) were examined by color doppler. **Results** In IR group, the thickness of visceral fat was higher than

NIR group. The difference of it between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The thickness of visceral fat was positively correlated with WHR ($r = 0.361$, $P = 0.000$), FINS ($r = 0.291$, $P = 0.005$), HOMA-IR ($r = 0.326$, $P = 0.001$), triglyceride (TG) ($r = 0.319$, $P = 0.002$), FBG ($r = 0.215$, $P = 0.039$), 2h-PG ($r = 0.243$, $P = 0.019$), intima-media thickness (IMT) ($r = 0.433$, $P = 0.000$), subcutaneous fat thickness (SFT) ($r = 0.220$, $P = 0.034$). **Conclusions** The level of visceral fat accumulation is obviously increased in patients with cerebral infarction combined with insulin resistance, and associated with atherosclerosis. It is suggested that there are visceral fat accumulation and atherosclerosis at insulin resistance.

【Key words】 Insulin resistance; Cerebral infarction; Visceral fat; Carotid artery

胰岛素抵抗作为2型糖尿病发生的根本原因, 现已被公认为脑梗死的重要危险因素^[1-2]。胰岛素抵抗为环境因素和遗传因素共同作用的结果, 肥胖不但参与了其起病过程, 而且与动脉粥样硬化密切相关^[3-4]。肥胖作为胰岛素抵抗发生发展的重要环节, 越来越引起人们的关注。然而即使是脂肪总量相同的人群, 其体内脂肪分布也是不同的。有研究显示以内脏脂肪堆积为主的人, 即内脏型肥胖更易发生胰岛素抵抗和内皮功能紊乱^[5-6]。为此, 本研究对脑梗死合并胰岛素抵抗患者内脏脂肪厚度及其相关因素进行了探讨。

资料和方法

1. 一般资料: 收集2009年9月至2010年4月在本院神经内科住院的急性脑梗死患者93例, 均为在我国北方地区长期居住的汉族人。男60例, 女33例。年龄45~80岁, 平均65.92岁; 病程2h~3d, 平均23h。诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的标准^[7], 并经头颅CT或MRI证实。均无明确糖尿病病史, 无急性感染, 无严重肝、肾、心脏及下肢血管疾病, 无噻嗪类利尿剂、糖皮质激素、 β_2 受体阻滞剂等影响糖代谢的药物服用史。

2. 方法

(1) 分组: 入组患者于发病2周后, 应用氧化酶法及电化学发光法测定餐前及餐后2h血糖值和血清胰岛素水平, 计算胰岛素抵抗指数(空腹血糖 \times 空腹胰岛素/22.5^[8]), 以胰岛素抵抗指数 ≥ 2.69 作为胰岛素抵抗标准^[9]。据此将入组者分为胰岛素抵抗组及非胰岛素抵抗组。

(2) 一般情况调查: 分别测量入组者体重、身高、腰围、臀围, 应用公式体重(kg)/身高(m)²来计算体质量指数及应用公式腰围/臀围来计算腰臀比, 入院后

第2天清晨7:00测量血压,调查吸烟史、饮酒史、高血压病史及糖尿病家族史。两组患者的年龄、性别、体质量指数、血压、吸烟史、饮酒史组间比较差别均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

表1 两组间一般资料的比较

项目	胰岛素抵抗组 (n=45)	非胰岛素抵抗组 (n=48)
性别(男/女)	30/15	30/18
年龄(岁)	66.8 ± 8.6	65.2 ± 9.7
体重指数(kg/m ²)	26.7 ± 2.6	26.0 ± 2.8
收缩压(mm Hg)	140.1 ± 13.9	142.1 ± 13.7
舒张压(mm Hg)	84.2 ± 8.1	84.3 ± 9.7
吸烟(%)	53.3	52.1
饮酒(%)	37.8	41.6
合并高血压(%)	68.9	72.9
糖尿病家族史(%)	46.7 ^a	16.7

注:^a 与非胰岛素抵抗组比较 $P < 0.05$

(3)生化指标测定:患者入院后次日空腹抽静脉血3 ml,测定以下生化指标:甘油三酯采用甘油磷酸氧化酶-过氧化酶终点法;胆固醇采用胆固醇氧化酶-过氧化酶终点法;高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白-A、载脂蛋白-B、脂蛋白 α 采用免疫比浊法测定;纤维蛋白原采用凝血酶法测定;尿酸采用尿酸酶法测定。以上均在日立7600210全自动生化分析仪上操作。

(4)腹壁脂肪厚度的彩超测定:由同一人,采用东芝纳米彩色多普勒超声仪操作。将7.5 MHz探头放置于脐上1 cm处,测量皮肤到腹直肌外缘的距离为皮下脂肪厚度;用频率为3.5 MHz的探头,测量从腹直肌内缘到到腹主动脉前壁的距离即内脏脂肪厚度。在受检者屏住呼吸时冻结图像,以排除呼吸和腹壁紧张度的影响。

(5)颈部血管彩色超声检查:采用东芝纳米彩色多普勒超声仪宽频探头(频率为11 MHz)。患者取仰卧位,头偏向颈部检查对侧,充分暴露检查部位。测定所有受检者颈总动脉、内中膜厚度、最大血流速度(颈总动脉)及阻力指数。受试者及超声检查者均不了解生化检查结果,全部患者均由专人操作,以避免偏倚。测定部位:颈总动脉在距颈动脉窦近端10 mm的无斑块区。每位受试者均测量双侧颈总动脉的内中膜厚度,每侧测量两次,分别取其平均值。其他检测指标包括内膜形态(是否光滑或毛糙,及是否连续)、有无斑块形成以及颈总动脉最大血流速度、阻力指数(后两者均取双侧平均值)。

(6)颈动脉粥样硬化的判断指标^[10]: ①内中膜厚度:单侧内中膜厚度 ≥ 0.9 mm即为增厚,取双侧内中膜厚度平均值。②斑块相关指标定义:二维超声测得局部内中膜厚度值 ≥ 1.1 mm,或比邻近部位厚0.5 mm,或是邻近部位内中膜厚

度值的1.5倍;或彩色图像显示血管腔某处彩色血流缺损,缺损处面积 $\geq 10 \text{ mm}^2$ 。将颈内动脉系统所测得斑块数相加,称为斑块个数。③斑块积分:用Crouse^[11]计算法,不计算各斑块长度,只将每侧各孤立硬化斑块的厚度相加,得到该侧颈动脉斑块积分,两侧积分之和为该患者的斑块总积分。斑块积分在0.11~0.50分为轻度颈动脉粥样硬化,0.51~1.0分为中度颈动脉粥样硬化,>1.1分为重度颈动脉粥样硬化。④颈动脉狭窄程度判断:在最大斑块的位置,计算直径狭窄百分率,计算公式为 $(D-d)/D \times 100\%$ 。其中D和d分别为原有管腔直径和残余管腔直径。分为正常、轻度狭窄(<50%)、中度狭窄(50%~79%)、重度狭窄(80%~99%)和闭塞。若患者两侧颈动脉存在多处斑块或狭窄,分析时仅考虑狭窄最严重的部位。

3. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行统计描述和分析。正态分布指标以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较,计量资料采用两样本均数 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。各指标间的关系采用Spearman相关分析。连续变量的独立危险因素分析采用多重线性逐步回归分析。

结 果

1. 胰岛素抵抗与非胰岛素抵抗两组患者内脏脂肪厚度及相关指标比较:在生化指标的比较中,胰岛素抵抗组患者空腹血糖、纤维蛋白原、2 h 血浆葡萄糖浓度、甘油三酯、脂蛋白 α 、载脂蛋白-B、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数均高于非胰岛素抵抗组患者,但两组患者相比仅空腹血糖、纤维蛋白原、2 h 血浆葡萄糖浓度、脂蛋白 α 、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数差异有统计学意义($P < 0.05$),其中纤维蛋白原、2 h 血浆葡萄糖浓度、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、空腹血糖在两组患者中差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。颈部血管彩超发现,胰岛素抵抗组中存在内膜形态不连续及毛躁的患者比例均高于非胰岛素抵抗组,但两组相比无统计学意义($P > 0.05$)。胰岛素抵抗组内中膜厚度、斑块积分、颈总动脉最大血流速度、阻力指数及斑块个数均高于非胰岛素抵抗组,其中仅内中膜厚度、斑块个数、斑块积分两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。腹部脂肪彩超中发现,胰岛素抵抗组患者内脏脂肪厚度及腰臀比均高于非胰岛素抵抗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而胰岛素抵抗组患者皮下脂肪厚度亦高于非胰岛素抵抗组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2. 内脏脂肪厚度的相关因素分析:在Spearman相关分析中,腰臀比、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、甘油三酯、内中膜厚度、皮下脂肪厚度均与内脏脂肪厚度呈正相关,高密度脂蛋白胆固醇与内脏脂肪厚度呈负相关。其他指标与其无相关。以内脏脂肪厚度为因变量,其相关指标为自变量,多元逐步回归分析显示,

胰岛素抵抗指数、甘油三酯、腰臀比为其独立危险因素(b 值及 P 值分别为0.290、0.004、0.171、0.076、0.219、0.029)。见表3。

表2 各项指标在胰岛素抵抗及非胰岛素抵抗两组间的比较($\bar{x} \pm s$)

生化指标	胰岛素抵抗组 (n = 45)	非胰岛素抵抗组 (n = 48)
空腹血糖 (mmol/L)	7.57 ± 3.14 ^b	5.33 ± 1.48
2 h 血浆葡萄糖浓度 (mmol/L)	11.94 ± 4.04 ^b	8.29 ± 3.04
甘油三酯 (mmol/L)	1.78 ± 0.77 ^a	1.47 ± 0.65
胆固醇 (mmol/L)	4.63 ± 1.06	4.85 ± 1.06
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.33 ± 0.27	1.43 ± 0.34
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.69 ± 0.92	2.74 ± 0.92
空腹胰岛素水平 (mU/L)	15.16 ± 11.89 ^b	6.64 ± 2.33
胰岛素抵抗指南	4.84 ± 4.20 ^b	1.52 ± 0.46
纤维蛋白原 (g/L)	3.34 ± 0.56 ^b	2.89 ± 0.45
脂蛋白 α (mg/dl)	28.13 ± 12.79 ^a	23.40 ± 9.59
载脂蛋白-A (g/L)	2.07 ± 0.43	2.30 ± 1.07
载脂蛋白-B (g/L)	1.14 ± 0.35	1.11 ± 0.29
尿素 (μmol/L)	271.48 ± 94.35	274.60 ± 100.25
内中膜厚度 (mm)	1.00 ± 0.09 ^b	0.92 ± 0.11
内膜形态 (%)		
毛躁	86.67	75.00
不连续	40.00	31.25
颈总动脉峰速 (mm/s)	61.08 ± 11.46	59.24 ± 12.01
阻力指数	0.76 ± 0.43	0.75 ± 0.05
斑块个数	3.89 ± 2.26	3.00 ± 1.80
斑块积分	0.94 ± 0.63 ^a	0.70 ± 0.46
内脏脂肪厚度	62.72 ± 11.51 ^b	49.68 ± 21.63
皮下脂肪厚度	18.40 ± 5.08	17.20 ± 6.67
腰臀比	0.97 ± 0.05 ^a	0.94 ± 0.05

注:胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组比较:^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$

表3 脑梗死患者内脏脂肪厚度 Spearman 相关分析结果

指标	r 值	P 值
年龄	0.156	0.136
质量指数	0.138	0.189
腰臀比	0.361	0.000 ^b
收缩压	0.058	0.578
舒张压	0.094	0.370
空腹血糖	0.173	0.096
2 h 血浆葡萄糖浓度	0.243	0.019 ^a
空腹胰岛素水平	0.291	0.005 ^b
胰岛素抵抗指数	0.326	0.001 ^b
甘油三酯	0.319	0.002 ^a
胆固醇	0.022	0.837
高密度脂蛋白胆固醇	-0.235	0.023 ^a
低密度脂蛋白胆固醇	0.177	0.090
脂蛋白 α	0.183	0.080
载脂蛋白-A	-0.146	0.161
载脂蛋白-B	0.237	0.022 ^a
尿素	0.157	0.134
纤维蛋白原	0.215	0.039 ^a
内中膜厚度	0.433	0.000 ^b
阻力指数	0.111	0.291
斑块个数	0.156	0.134
斑块积分	0.125	0.233
内脏脂肪厚度	0.220	0.034

注:^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

讨 论

肥胖是体内脂肪,尤其是甘油三酯积聚过多而导致的一种状态。随着生活水平的提高,肥胖人群越来越多。研究显示,欧美国家成人肥胖呈现显著增加的趋势^[12],且已经成为重要的公共卫生问题。我国的流行病学资料亦表明,成年居民中超重和肥胖率呈现显著升高的趋势^[13]。肥胖按其病因不同,可分为单纯性肥胖和继发性肥胖两大类。查不出明确的代谢内分泌疾病者称为单纯性肥胖约占肥胖的95%以上。肥胖尤其是中心型肥胖已被公认为是动脉粥样硬化的独立危险因素,其较外周型肥胖者患心脑血管疾病的危险性显著增高^[14]。但是,即使是两个腰围或腰臀比相同的人,他们的腹壁脂肪以及内脏脂肪厚度也是不尽相同的,哪类脂肪与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗关系更密切,目前尚不清楚。本研究发现存在胰岛素抵抗的急性脑梗死患者内脏脂肪厚度较非胰岛素抵抗的急性脑梗死患者增加,差异有统计学意义,而皮下脂肪厚度无明显差异性。且在内脏脂肪厚度与胰岛素抵抗及动脉粥样硬化的有关指标进行相关性分析发现内中膜厚度、胰岛素抵抗指数与内脏脂肪厚度呈显著正相关,而与皮下脂肪厚度无明显相关性。徐永远等^[15]在超声测量内脏脂肪厚度和胰岛素抵抗相关性研究中亦发现内脏脂肪堆积与胰岛素抵抗有关。Hishinuma等^[16]在对卒中患者的研究中也类似的结果报道。这说明与腹壁脂肪相比,内脏脂肪堆积与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗关系更为密切。这可能由于脂肪组织尤其是内脏脂肪能分泌多种脂肪细胞因子和蛋白质因子,其中包括血浆游离脂肪酸、瘦素、脂联素、抵抗素、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、内脏脂肪素以及脂肪组织内巨噬细胞分泌的其他炎症因子有关,这些炎性因子与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗的发生发展密切相关。

颈动脉内中膜厚度是公认的衡量颈动脉粥样硬化的指标,颈动脉内斑块的多少及厚度直接反映了动脉粥样硬化的严重程度。本研究发现,存在胰岛素抵抗的急性脑梗死患者内中膜厚度、斑块个数、斑块积分均高于非胰岛素抵抗组的急性脑梗死患者,差异有统计学意义。这说明随着胰岛素抵抗程度的加重,动脉硬化的程度逐渐加重,提示胰岛素抵抗也是脑梗死的危险因素。本研究还发现,胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组患者相比,颈总动脉内膜形态差异无统计学意义。这可能是由于本研究的对象均为急性脑梗死患者,他们都存在不同程度的动脉粥样硬化,而动脉内膜形态的改变是动脉粥样硬化早期的表现,因而差异不显著。

本研究还发现胰岛素抵抗比非胰岛素抵抗患者纤维蛋白原浓度显著升高。这可能是因为胰岛素可以抑制纤维蛋白原的合成,在存在胰岛素抵抗时,由于机体对胰岛素的敏感性降低,使胰岛素的生理作用下降,从而使纤维蛋白原的合成增加。现已有大量研究表明肥胖与纤维蛋白原密切相关^[17-18],而本研究在内脏

脂肪厚度的相关性分析中亦发现内脏脂肪厚度与纤维蛋白原呈正相关,与既往研究相一致。纤维蛋白原是由肝细胞合成和分泌的重要凝血因子,它的增加可以引起血液流变学改变,从而引发动脉粥样硬化和心、脑血管疾病。

本研究还发现,甘油三酯、腰臀比与内脏脂肪厚度密切相关且为其独立危险因素。邵加庆等^[19]对3 445例健康人群进行的大样本流行病学调查结果亦发现可以用腰臀比来反映内脏型肥胖的情况,且甘油三酯与内脏性肥胖及脂类代谢密切相关。说明可以通过测量腰臀比来反映内脏脂肪堆积的程度,并可通过降低甘油三酯的浓度及控制腰臀比的方法来控制内脏型肥胖。

总之,内脏脂肪堆积与急性脑梗死患者胰岛素抵抗及动脉硬化程度有着密切的联系,在临床上可以通过测量腰臀比来简单的反应内脏型肥胖的情况。我们可以通过降低腰臀比来降低胰岛素抵抗及动脉硬化性疾病的发病率。

参 考 文 献

- 1 Urabe T, Watada H, Okuma Y, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. *Stroke*, 2009, 40(4):1289-1295.
- 2 Bravata DM, Wells CK, Kernan WN, et al. Association between impaired insulin sensitivity and stroke. *Neuroepidemiology*, 2005, 25(2):69-74.
- 3 隋蕾,李素梅. 胰岛素抵抗与内皮功能紊乱. *国际病理学科学与临床杂志*, 2008, 28(2):130-133.
- 4 Akihiko K, Junko I, Yukino E, et al. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010, 27(10):652-657.
- 5 Hishinuma A, Majima M, Kurabayashi H, et al. Insulin resistance in patients with stroke is related to visceral fat obesity and adipocytokines. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(4):175-180.
- 6 Giorgos K. Sakkas, Christina K, et al. Liver fat, visceral adiposity, and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance in nondiabetic dialysis patients. *AJP-Regu Physiol*, 2008, 295(6):1721-1729.
- 7 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1995, 29(6):378-381.
- 8 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28(7):412-419.
- 9 杨文英,李光伟,等. 联合测量腰臀围比值(或腰围)和血压可预测代谢综合征. *中华内分泌代谢杂志*, 2005(3), 21:227-229.
- 10 Matosen EB, Joakimson O, Bonna KH. Intersonographer reproducibility and intermethod variability of ultrasound measurements of carotid artery stenosis: The Troms Study. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(3):207-213.
- 11 Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *stroke*, 1986, 17(2):270-275.
- 12 Li C, Ford ES, McGUIRE LC, et al. Increasing trends in waist circumference and abdominal Obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(1):216-224.

- 13 王惠君,翟凤英,等. 1989 ~ 2000 年中国九省成人体质指数分布的变化. 卫生研究,2006,35(6):794-797.
- 14 Murphy NF,Intyre K,Stewart S,et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity:20-year follow-up of more than 15000 middle-aged men and women(the Renfrew Paisley study). Eur Heart J,2006,27(1):96-106.
- 15 徐永远,李浙成,黄金莲. 超声测量内脏脂肪厚度和胰岛素抵抗相关性研究. 中国超声医学杂志,2008,24(12),1105-1108.
- 16 Hishinuma A,Majima M,Kurabayashi H,et al. Insulin resistance in patients with stroke is related to visceral fat obesity and adipocytokines. J Stroke Cerebrovasc Dis,2008,17(4):175.
- 17 Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. Obes Res,2003,11(4):525-531.
- 18 He ZH, Ma I H. The aerobic fitness(VO_2 peak) and alpha-fibrinogen genetic polymorphism in obese and non-obese Chinese boys. Int J Sports Med,2005,26(4):253-257.
- 19 邵加庆,于镔,田成功. 预测脂代谢异常的最佳指标探讨. 中华内科杂志,2001,40(2):120-121.

(收稿日期:2011-01-05)

(本文编辑:齐彤)

赵斌,钟池,王振华. 胰岛素抵抗的脑梗死患者内脏脂肪堆积及其相关因素[J/CD]. 中华脑血管病杂志:电子版,2011,5(2):108-115.