

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.006

论著 · 临床研究

循环 Alarin 在肥胖儿童中的水平及与胰岛素抵抗的相关性

李曼琴¹ 李骄阳² 谢丽¹

(南华大学附属第一医院 1. 儿科重症监护室; 2. 内分泌科, 湖南 衡阳 421001)

【摘要】 **目的** 本研究拟探讨循环 Alarin 在肥胖儿童中的表达水平及与代谢参数的关系。**方法** 招募体重指数 (BMI) 高于第 95 百分位数的肥胖儿童 86 例为肥胖组, 82 例年龄和性别与肥胖组匹配的 BMI 低于第 85 百分位数的健康儿童作为健康对照组。根据是否发生胰岛素抵抗 (IR), 将 86 例肥胖组儿童分为 IR 组 ($n=27$) 和非 IR 组 ($n=59$)。测量身高、体重、收缩压 (SBP) 和舒张压 (SDP), 并计算体重指数 (BMI)。检测总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、尿酸 (UA)、空腹胰岛素 (FINS) 及空腹血糖 (FBG) 水平, 并计算葡萄糖和胰岛素曲线下面积 (AUC)、稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、全身胰岛素敏感性指标 (WBISI)。ELISA 法检测循环 Alarin 水平。**结果** 肥胖组儿童循环 Alarin 水平较健康对照组显著升高, IR 组儿童循环 Alarin 水平较非 IR 组显著升高 ($P<0.01$)。循环 Alarin 与 BMI、TG、FBG、AUC_{葡萄糖}、AUC_{胰岛素}、HOMA-IR 呈正相关, 与 WBISI 呈负相关 ($P<0.05$)。循环 Alarin 的变化与 BMI、FBG、HOMA-IR 有线性回归关系, 其中 HOMA-IR 对循环 Alarin 的影响最大 ($P<0.05$)。**结论** 循环 Alarin 水平在肥胖儿童中显著升高, 可能与肥胖和 IR 的发生有关。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21 (10): 983-986]

【关键词】 肥胖; Alarin; 胰岛素抵抗; 儿童

Level of circulating Alarin in obese children and its association with insulin resistance

LI Man-Qin, LI Jiao-Yang, XIE Li. Pediatric Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China (Xie L, Email: 7988780@qq.com)

Abstract: Objective To study the level of circulating Alarin in obese children and its association with various metabolic parameters. **Methods** A total of 86 obese children with a body mass index (BMI) above the 95th percentile were enrolled as the obesity group, and 82 healthy children, matched for age and sex, with a BMI below the 85th percentile were enrolled as the healthy control group. According to the presence or absence of insulin resistance (IR), the obesity group was further divided into an IR group with 27 children and a non-IR group with 59 children. Related anthropometric parameters, including body height, body weight, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP), were measured, and BMI was calculated. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), uric acid (UA), fasting insulin (FINS), and fasting blood glucose (FBG) were measured. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for glucose and insulin, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), and whole-body insulin sensitivity index (WBISI) were calculated. ELISA was used to measure the level of circulating Alarin. **Results** The obesity group had a significantly higher level of circulating Alarin than the healthy control group ($P<0.01$). The IR group had a significantly higher level of circulating Alarin than the non-IR group ($P<0.01$). Circulating Alarin was positively correlated with BMI, TG, FBG, AUC-glucose, AUC-FINS, and HOMA-IR ($P<0.05$) and was negatively correlated with WBISI ($P<0.05$). The circulating Alarin level had a linear regression relationship with BMI, FBG, and HOMA-IR, among which HOMA-IR had the greatest influence on the circulating Alarin level ($P<0.05$). **Conclusions** There is a significant increase in the circulating Alarin level in obese children, which may be associated with the development of obesity and IR. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 983-986]

Key words: Obesity; Alarin; Insulin resistance; Child

[收稿日期] 2019-04-28; [接受日期] 2019-08-29

[作者简介] 李曼琴, 女, 本科, 护师。

[通信作者] 谢丽, 女, 主管护师。Email: 7988780@qq.com。

肥胖症已成为21世纪急需解决的健康问题之一。1985~2014年我国7~18岁学生的超重、肥胖检出率持续增加,年均增长率分别为0.27%~0.63%和0.10%~0.58%^[1]。截止2014年,我国7~18岁学生超重和肥胖检出率分别达12.1%和7.3%^[1]。肥胖儿童常发生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),且血脂异常、2型糖尿病、长期血管并发症的发生风险更大^[2-3]。因此,有迫切需要预防和治疗儿童肥胖的新方法。

脂肪细胞因子是脂肪组织来源的多肽,具有多种生物活性,参与了肥胖、糖尿病等代谢疾病的IR、糖脂代谢等。以往的研究表明,传统的脂肪细胞因子如脂联素、瘦素、鸢尾素等与肥胖的发病机制密切相关,但关于新型的细胞因子与肥胖的关系仍缺乏证据,特别是在儿童肥胖中报道甚少^[4-6]。Alarin作为甘丙肽家族一员,是一种由25个氨基酸组成的脂肪细胞因子,最初被认定为是一种血管活性肽^[7]。随后的研究发现,Alarin可通过下丘脑促性腺激素释放激素信号通路刺激黄体生成素的分泌来促进食欲^[8]。外周和侧脑室内注射Alarin可增加脂联素释放,促进胰岛素敏感性和骨骼肌葡萄糖的摄取^[9-11]。临床研究也发现,Alarin在成人代谢综合征患者中表达显著升高,且与IR相关^[12]。因此,Alarin被认为是与IR和能量稳态相关的细胞因子。然而,目前暂无报道儿童体内血清Alarin的表达水平及与肥胖的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究于我院内分泌科招募了体重指数(BMI)高于第95百分位数的肥胖儿童86例为肥胖组,其中男39例,女47例,平均年龄 8.2 ± 2.1 岁;另外招募了82例年龄和性别与肥胖组匹配的BMI低于第85百分位数的健康儿童作为健康对照组,其中男35例,女47例,平均年龄 7.8 ± 1.8 岁。体重正常及肥胖标准参考文献^[13]排除标准:(1)有潜在内分泌紊乱者;(2)存在任何慢性全身性疾病(呼吸、神经、心血管、胃肠道)或存在怀疑与肥胖相关的综合征。本研究符合赫尔辛基宣言伦理准则并获得了医院伦理

委员会的批准,所有参与者父母均签署了书面知情同意。

1.2 研究方法

采取自制的调查问卷收集两组儿童的一般资料,包括年龄、性别、疾病史、2型糖尿病家族史。使用标准化方案测量人体测量参数,包括身高、体重、收缩压(SBP)和舒张压(SDP),并计算BMI。所有研究对象禁食过夜后进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),并进行总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)、空腹胰岛素(FINS)水平检测。

儿童IR的诊断标准为OGTT期间出现以下1个或多个情况^[14]:基础胰岛素 $>15 \mu\text{IU/mL}$;胰岛素峰值 $>150 \mu\text{IU/mL}$;2h胰岛素 $>75 \mu\text{IU/mL}$ 。葡萄糖和胰岛素曲线下面积(AUC)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、全身胰岛素敏感性指标(whole-body insulin sensitivity index, WBISI)计算公式参考文献^[14]。

循环Alarin测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自美国Phoenix Pharmaceuticals公司,试剂盒灵敏度为0.08 ng/mL,线性检测范围为0.08~0.78 ng/mL,测定内和测定间变异系数分别为 $<10\%$ 和 $<15\%$ 。严格按照试剂盒操作说明进行。

1.3 统计学分析

使用SPSS 19.0统计软件对数据行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本 t 检验,非正态分布的计量资料采用对数转换后行统计分析;相关性分析采用Pearson相关分析及多元线性回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

相比健康对照组,肥胖组儿童BMI、SBP及TG、LDL-C、FINS、AUC_{葡萄糖}、AUC_{胰岛素}、HOMA-IR水平显著升高,而WBISI显著下降($P < 0.05$)。但SDP及TC、HDL-C、UA、FBG水平在两组之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 肥胖组与健康对照组儿童的临床和实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)	SBP (mm Hg)	SDP (mm Hg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
健康对照组	16.5 ± 2.5	104 ± 11	58 ± 10	3.5 ± 0.6	0.78 ± 0.21	2.1 ± 0.5	0.12 ± 0.07
肥胖组	23.3 ± 3.0	109 ± 9	60 ± 12	3.8 ± 0.7	1.08 ± 0.30	2.4 ± 0.6	0.10 ± 0.08
<i>t</i> 值	15.89	3.231	1.171	1.940	7.475	3.512	1.822
<i>P</i> 值	<0.001	0.002	0.243	0.055	<0.001	<0.001	0.070

UA (mg/dL)	FBG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	AUC _{葡萄糖} (mmol/L)	AUC _{胰岛素} (mIU/L)	HOMA-IR	WBISI
0.57 ± 0.19	4.7 ± 0.7	5.8 ± 2.5	10.3 ± 1.3	98 ± 34	1.3 ± 0.6	2.13 ± 0.53
0.61 ± 0.24	4.8 ± 0.6	12.8 ± 4.7	13.7 ± 2.0	330 ± 117	3.5 ± 2.1	0.71 ± 0.19
1.756	0.996	12.0	13.02	17.27	9.137	23.33
0.081	0.321	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: [BMI] 体重指数; [SBP] 收缩压; [SDP] 舒张压; [TC] 总胆固醇; [TG] 甘油三酯; [LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇; [HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇; [UA] 尿酸; [FBG] 空腹血糖; [FINS] 空腹胰岛素; [AUC] 曲线下面积; [HOMA-IR] 稳态模型胰岛素抵抗指数; [WBISI] 全身胰岛素敏感性指数。

2.2 循环 Alarin 水平

相比健康对照组 (0.24 ± 0.04 ng/mL), 肥胖组儿童循环 Alarin 水平 (0.31 ± 0.06 ng/mL) 显著升高 ($t=8.851, P<0.01$)。在 86 例肥胖组儿童中, 根据是否发生 IR, 分为 IR 组 ($n=27$) 和非 IR 组 ($n=59$), 相比非 IR 组 (0.29 ± 0.05 ng/mL), IR 组儿童循环 Alarin 水平 (0.35 ± 0.07 ng/mL) 显著升高 ($t=4.535, P<0.01$)。

2.3 循环 Alarin 与代谢参数的相关性

在所有受试者中, 循环 Alarin 与 BMI、TG、FBG、AUC_{葡萄糖}、AUC_{胰岛素}、HOMA-IR 呈正相关 ($P<0.05$); 与 WBISI 呈负相关 ($P<0.05$) (表 2)。以循环 Alarin 为因变量, 相关分析中有统计学意义的指标为自变量纳入多元线性回归分析, 结果显示, 循环 Alarin 的变化与 BMI、FBG、HOMA-IR 有线性回归关系, 其中 HOMA-IR 对循环 Alarin 的影响最大 ($\beta=0.122, P<0.05$) (表 3)。

表 2 循环 Alarin 与临床和实验室指标的相关性

统计值	年龄	BMI	SBP	DBP	TC	TG	LDL-C	HDL-C	UA	FBG	FINS	AUC _{葡萄糖}	AUC _{胰岛素}	HOMA-IR	WBISI
<i>r</i> 值	0.064	0.284	0.063	-0.063	0.056	0.274	0.024	-0.115	-0.025	0.318	0.064	0.233	0.302	0.288	-0.214
<i>P</i> 值	0.411	<0.001	0.413	0.412	0.459	<0.001	0.522	0.147	0.518	<0.001	0.412	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: [BMI] 体重指数; [SBP] 收缩压; [SDP] 舒张压; [TC] 总胆固醇; [TG] 甘油三酯; [LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇; [HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇; [UA] 尿酸; [FBG] 空腹血糖; [FINS] 空腹胰岛素; [AUC] 曲线下面积; [HOMA-IR] 稳态模型胰岛素抵抗指数; [WBISI] 全身胰岛素敏感性指数。

表 3 循环 Alarin 与临床和实验室指标之间的多元线性回归分析

变量	β 值	SE 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数项	0.526	0.147	5.935	<0.001
BMI	0.031	0.019	3.974	<0.001
FBG	0.092	0.037	5.363	<0.001
HOMA-IR	0.122	0.053	9.143	<0.001

注: [BMI] 体重指数; [FBG] 空腹血糖; [HOMA-IR] 稳态模型胰岛素抵抗指数。

3 讨论

动物研究表明, Alarin 具有改善 IR、降低胰岛素水平和血糖的作用^[10-11]。但关于青春期前儿童 Alarin 的表达水平及与代谢参数的相关性暂无报道。本研究表明, 相比体重正常儿童, 肥胖儿童血清 Alarin 水平明显升高, 且与肥胖和 IR 的发生独立相关。这些结果揭示了肥胖儿童体内循环

Alarin 的升高可能是机体对肥胖、IR 或其他代谢应激早期的防御反应。高循环 Alarin 水平可能对儿童肥胖具有积极的改善作用,但不能排除高循环 Alarin 水平可能是导致儿童肥胖发生发展的危险因素,因此还需要前瞻性和更深入的研究来阐明其关系。

在目前的研究中,大多数受试者的循环 Alarin 水平范围约为 0.2~0.4 ng/mL,比成年人血清 Alarin 水平要低一半左右,这表明循环 Alarin 浓度可能会随年龄的增长而增加^[12]。但本研究未发现 Alarin 与年龄存在显著相关性,这与 Fang 等^[12]在成人代谢综合征中的研究结果基本一致,但这也不能排除是由于纳入的儿童年龄范围相对较窄导致,因此,还需进一步的研究来证实。

肥胖与高胰岛素血症、IR 密切相关,是 2 型糖尿病、血管并发症等发病的独立危险因素^[15-16]。本研究表明,循环 Alarin 水平与多种代谢参数存在关联,包括 BMI、TG、FBG、AUC_{葡萄糖}、AUC_{胰岛素}、HOMA-IR、WBISI。另外,循环 Alarin 的变化与 BMI、FBG、HOMA-IR 有线性回归关系,其中 HOMA-IR 对循环 Alarin 的影响最大,这说明了 Alarin 可能在体内糖脂代谢中起重要调节作用,这也与前期动物实验研究结果基本保持一致^[10-11]。因此,肥胖儿童中循环 Alarin 水平的升高可能作为一种代偿机制来改善体内的代谢紊乱。

本研究也存在一定的局限性。首先,横断面设计不允许我们推断出循环 Alarin 和儿童肥胖之间的因果关系。其次,本研究样本量相对较小,可能会受到一些异常值的影响。另外,鉴于循环 Alarin 与 IR 的显著相关性,对肥胖随后可能并发的心血管疾病的预测价值值得进一步研究。

总之,本研究表明了青春期前肥胖儿童循环 Alarin 水平升高,且与 IR 独立相关,提示循环 Alarin 可能与肥胖和 IR 的发生有关,但还需进一步的前瞻性及更深入的研究来证实其相互关系。

[参 考 文 献]

[1] 王烁,董彦会,王政和,等. 1985-2014 年中国 7-18 岁学

生超重与肥胖流行趋势[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(4): 300-305.

[2] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2362-2374.

[3] Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update[J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 359-404.

[4] Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases[J]. Cell Metab, 2013, 17(2): 185-196.

[5] Nigro E, Scudiero O, Ludovica Monaco M, et al. Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: association with insulin-resistance[J]. Cytokine, 2017, 94: 8-13.

[6] Thiruvengadam V, Amperayani S, Babu RP, et al. Correlation of childhood obesity and related insulin resistance with leptin and retinol binding protein 4[J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(9): 799-804.

[7] Santic R, Schmidhuber SM, Lang R, et al. Alarin is a vasoactive peptide[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(24): 10217-10222.

[8] Van Der Kolk N, Madison FN, Mohr M, et al. Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats[J]. Neuropeptides, 2010, 44(4): 333-340.

[9] Webling KE, Runesson J, Bartfai T, et al. Galanin receptors and ligands[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3: 146.

[10] Guo L, Fang P, Yu M. Central alarin ameliorated insulin resistance of adipocytes in type 2 diabetic rats[J]. J Endocrinol, 2014, 223(3): 217-225.

[11] Zhang Z, Wu Y, Sheng S, et al. Intracerebroventricular injection of alarin increased glucose uptake in skeletal muscle of diabetic rats[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139327.

[12] Fang X, Zhang T, Yang M, et al. High circulating alarin levels are associated with presence of metabolic syndrome[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(5): 2041-2051.

[13] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(2): 97-102.

[14] Mastrangelo A, Martos-Moreno GÁ, García A, et al. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations[J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(10): 1494-1502.

[15] Conte C, Fabbrini E, Kars M, et al. Multiorgan insulin sensitivity in lean and obese subjects[J]. Diabetes Care, 2012, 35(6): 1316-1321.

[16] Garvey WT, Mechanick JI, Einhorn D. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology: 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease[J]. Endocr Pract, 2014, 20(9): 977-989.

(本文编辑: 万静)