

皮下脂肪和内脏脂肪分布与胰岛素抵抗关系研究进展

魏占英 葛 声

[中图分类号] R587

[文献标识码] A

肥胖 (obesity) 是一种因长期能量摄入过剩而出现脂肪细胞体积增大或数量增多,临床上以体重增加和脂肪异常堆积为主要特点。随着现代人生活方式和饮食模式的改变,肥胖问题已成为威胁人类健康的三大重要慢性流行疾病之一。研究发现肥胖和超重与胰岛素抵抗、心血管疾病发病风险、睡眠呼吸功能紊乱及某些癌症发病密切相关。然而,对于肥胖人群而言,脂肪分布比脂肪总量的危害更大。腰围是评价腹型肥胖主要指标,与 BMI 相比,腰围对预测 2 型糖尿病发病具有更重要的意义^[1]。通常腹型肥胖预示着内脏脂肪的大量堆积。临床研究^[2]证实与皮下脂肪相比,内脏脂肪才是导致胰岛素抵抗、心血管疾病及血脂异常的重要危险因素。但皮下脂肪尤其是腹部皮下脂肪功能异常同样会导致糖代谢异常^[3]。因此,本文通过对该领域相关研究进行归纳总结,以探讨脂肪分布与胰岛素抵抗之间的关系。

一、人体脂肪分布的特点

根据分布位置可以将脂肪分为腹内脂肪和皮下脂肪,前者主要指位于内脏周围的脂肪组织,也称为内脏脂肪;后者指分布于全身皮肤下层的脂肪组织。通常皮下脂肪约占人体总脂肪量的 85%,内脏脂肪占 15%。人体脂肪蓄积有一定的规律,当能量摄入过剩而使皮下脂肪储存到一定程度时,人体就开始大量储存内脏脂肪。这也是肥胖和超重人群内脏脂肪增多的原因,这种分布规律与不同部位脂肪的代谢和生理特点有关,内脏脂肪的代谢活性较高,其合成和蓄积脂肪的速率就高。此外,性别和年龄同样会影响脂肪的分布,男性脂肪多堆积在腹部,而女性则主要堆积于臀部,绝经期前,女性内脏脂肪量少于男性;绝经后,女性会因内脏脂肪逐渐增多而缩小这种分布差

异。男性内脏脂肪量同样会随着年龄的增长而发生变化,日本一项研究指出,不同 BMI 分层男性人群内脏脂肪会随着年龄的增长而增加,而且当男性 BMI 超过 23.0kg/m^2 时,外周脂肪组织还会随着年龄的增长而减少,而女性人群不会出现这种情况^[4]。

二、人体脂肪的测量方法

脂肪分布对健康的影响不容忽视,准确测量和评价各部位脂肪,尤其是腹部脂肪显得更为重要。目前影像检查是公认测量脂肪量的有效方法,在成年人中,CT 扫描或磁共振成像术是最具准确性和可重复性的测量方法。CT 扫描通常以第 4、5 腰椎之间的单层扫描作为判断腹内脂肪量的依据。也有学者认为,选择第 2、3 腰椎之间作为测量点更为准确^[5]。但是,与多部位断层扫描相比,其代表性和准确性如何,还有待商榷。并且这两种检查费用贵、程序复杂及存在辐射损伤的缺点限制了其应用的广泛性。一些简单的方法如腰围、腰臀比或皮褶厚度等人体测量指标,虽然具有操作简单和无损害等优点,但容易受到肌肉量、操作规范程度及患者自身状况等因素的影响,因而难以准确反映腹部脂肪分布特点。超声扫描是一种简单易行且对身体无害的检测方法,目前已有各种超声检查方法用于评价脂肪组织,通过超声检测评价腹内脂肪和皮下脂肪厚度之间的关系,其结果与 CT 结果之间存在密切相关性,并被用于评价脂肪与胰岛素抵抗的关系。有研究指出,通过超声检测所得脂肪分布特点是胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的危险因素的预测指标^[6]。因此,超声检查是一种准确且安全可靠的脂肪检测方法,值得应用和推广。

三、皮下和内脏脂肪与胰岛素抵抗之间的关系

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和效率下降,机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定。当 IR 导致高胰岛素血症并不足以控制血糖时,就会发生 2 型糖尿病。虽然 IR 与 BMI 有

基金项目:中国医师协会临床营养发展基金资助项目 (CN2012017)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院营养科

通讯作者:葛声,主任医师,电子信箱:gesheng607@126.com

关,但其与肥胖尤其是腹型肥胖的关系更为密切。一些研究指出不管是2型糖尿病患者还是正常人群,内脏脂肪较皮下脂肪易于导致IR^[7]。Jia等^[8]发现,由内脏脂肪增多导致肥胖者,代谢性疾病发病风险会明显增加,在内脏脂肪面积达60cm²的中国人中,20%为患糖尿病患者,提示内脏脂肪增加与IR和糖尿病发病之间存在密切关系。内脏脂肪增加的同时,皮下脂肪也会发生变化,与正常对照组相比,2型糖尿病患者皮下脂肪是减少的,即使在总体脂肪量增加时,臀部和股部皮下脂肪也是减少的,从而使皮下脂肪与内脏脂肪比值降低^[9,10]。在糖尿病人群中则表现为超重糖尿病患者内脏脂肪与皮下脂肪的比例要高于超重非糖尿病人群。而皮下脂肪,尤其是下肢皮下脂肪越多发生IR和2型糖尿病风险低于相对少者。Son等^[11]对新诊断2型糖尿病患者采用强化胰岛素疗法,结果发现之前脂肪分布异常现象得到改善,最终患者胰岛 β 细胞功能和糖耐量均得到明显改善。

腹部皮下脂肪与IR间的关系存在争议较多,这可能是未考虑腹型肥胖的影响,因为皮下脂肪异常往往与腹型肥胖共存。Fain等^[12]指出腹部皮下脂肪和内脏脂肪都与IR有关,但是内脏脂肪与胰岛素、胰岛素原、胰岛素原/胰岛素及HOMA-IR的关系更为密切,上述情况在肥胖人群中表现的尤为明显。动物实验中将小鼠腹部皮下脂肪移植到内脏脂肪组织中能够改善糖代谢和胰岛素敏感度,间接证实腹部皮下脂肪对人体代谢是有益的。腹型肥胖患者在排除内脏脂肪影响的情况下,腹部皮下脂肪含量与代谢综合征的发生呈反比^[13]。但是,皮下脂肪储存体内过多游离脂肪酸的功能丧失、失代偿或脂肪异位堆积等都是导致IR的危险因素。综上所述,内脏脂肪过多会增加IR和2型糖尿病的发生风险,而皮下脂肪在改善人体胰岛素敏感度和糖代谢过程中发挥着重要作用。对其具体机制将从以下几个方面分别进行阐述:

1. 脂肪细胞大小与IR的关系:早期有学者认为,不同大小脂肪细胞的胰岛素敏感度存在差异,通过体外实验发现,脂肪细胞越大对胰岛素的敏感度越差。肥胖青少年脂肪形成障碍及皮下大脂肪细胞数目增多会导致脂肪分布异常和IR^[5]。大脂肪细胞的出现可能与脂代谢异常有关,皮下脂肪细胞体积增大可能预示其脂肪生成和储存功能发生障碍,继而会导致腹腔内、肝脏及肌间脂肪增多,最终影响胰岛素敏感度和糖耐量水平。不同大小脂肪细胞的细胞因子分泌

和蛋白表达水平存在较大差异,如大脂肪细胞过量表达的葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)使其对胰岛素刺激变迟钝,大脂肪细胞还会分泌过多的促使炎症发生的脂肪因子,而这些炎症因子及炎症本身也是导致IR的危险因素。脂肪细胞大小已经被用作预测糖尿病发病风险,在女性人群中,排除腰围和脂肪百分比的影响,腹部皮下脂肪细胞大小可以作为2型糖尿病预测因子^[14]。与正常生理状况相比,当皮下脂肪细胞调节脂代谢功能失代偿时,可能会因脂质异常堆积而转变为大脂肪细胞,也可能存在代谢异常先于皮下脂肪细胞发生变性的情况。同时也不排除体重和性别作为混杂因素而造成的影响。对脂肪细胞大小论的意见并不一致。Pasarica等^[15]认为肥胖和2型糖尿病患者皮下脂肪畸变及早熟产生的小脂肪细胞与IR和2型糖尿病的发病有关。目前,该领域研究较少,对脂肪细胞大小定义尚无统一标准,有待于进一步研究探索。但是,皮下脂肪形成功能障碍会导致IR和2型糖尿病已经达成共识。

2. 皮下和内脏脂肪代谢与IR的关系:脂肪组织代谢特点决定了其与IR的关系。Viljanen等^[6]以每毫克脂肪作为评价单位,发现内脏脂肪代谢活性高于皮下脂肪,代谢过程中释放的游离脂肪酸也多于皮下脂肪。而Savage等^[16]认为游离脂肪酸水平升高会抑制降低胰岛素敏感度和促进肝脏糖原合成的作用。反之,药理学研究发现降低游离脂肪酸水平能够提高2型糖尿病及正常人胰岛素敏感度和糖耐量水平。因此,内脏脂肪及其释放过量的游离脂肪酸是导致IR的重要危险因素。其可能机制具体表现在:一方面,内脏脂肪和高水平游离脂肪酸所引起的脂毒性和胰岛素功能紊乱是2型糖尿病的发病的重要机制;另一方面,游离脂肪酸经腹腔静脉系统进入胰腺会产生脂毒性,使胰岛 β 细胞发生凋亡,进而影响胰岛素分泌和活性。此外,内脏脂肪会聚集大量巨噬细胞,研究发现这些巨噬细胞是导致IR的独立危险因素,其具体机制可能与巨噬细胞分泌的炎症因子有关^[17]。反之,皮下脂肪代谢活性相对稳定,而且还可以作为某些药物的治疗靶点,共同参与改善胰岛素敏感度和2型糖尿病的治疗效果,如皮下脂肪增加越多越有助于罗格列酮发挥降血糖作用。

3. 皮下和内脏脂肪与IR间的分子生物学机制:以前认为脂肪只是一种能量储存和代谢器官,随着国内外该领域研究的不断深入,现在认为脂肪组织还是一个复杂且活跃的内分泌器官。脂肪能够分泌瘦素、

IL-6、TNF- α 、抵抗素、脂联素和单核细胞趋化蛋白-1(MPC-1)等,这些物质与 IR 和 2 型糖尿病的发生发展密切相关。肥胖人群内脏脂肪细胞增大会导致其分泌过多的瘦素、IL-6、TNF- α 、抵抗素、MCP-1 和游离脂肪酸,但是,脂联素的分泌量却是减少的,这些细胞因子分泌水平的变化会使肥胖和 2 型糖尿病人群发生 IR 的风险增加^[18]。(1)脂联素与 IR:脂联素是脂肪分泌的一种具有调控胰岛素敏感度和糖代谢的细胞因子。血浆脂联素水平与 IR 及内脏脂肪量呈反比例关系。与内脏脂肪相比,皮下脂肪能够分泌更多的脂联素,它还能够抵抗内脏脂肪分泌过多有害激素如 TNF- α 对人体代谢所造成的危害^[19]。动物试验证实,同时敲除脂联素受体 1、2 时会导致 IR 和血糖不耐受,补充脂联素能够改善 IR 及其并发症。可见内脏脂肪增多导致分泌脂联素功能受损也是导致 IR 的重要原因之一。(2)AQP7 与 IR:水蛋白通道 7(AQP7)表达于人体脂肪组织,是脂肪酸和甘油三酯的通道,胰岛素对 AQP7 具有抑制作用。不同部位脂肪组织 AQP7 表达水平具有差异性,与正常体重人群相比,肥胖女性皮下脂肪 AQP7 表达量是降低的,内脏脂肪 AQP7 表达量却是增加的^[20]。严重肥胖女性内脏脂肪 AQP7 的表达量是皮下脂肪的 4 倍^[12]。内脏脂肪具有较多转运脂肪酸和甘油三酯的通道,使得它的代谢活性高于皮下脂肪,这也是其释放更多游离脂肪酸的原因。肥胖和 2 型糖尿病患者内脏脂肪 AQP7 表达明显增加,胰岛素是通过抑制 AQP7 而发挥调节脂代谢作用,当胰岛素的调节作用失代偿时就会发生 IR。(3)硒蛋白 S 与 IR:硒蛋白 S 是一种新发现的内质网和细胞膜驻留硒蛋白。研究表明硒蛋白 S 表达与动物和人类 2 型糖尿病发生有关。与非糖尿病人群相比,糖尿病患者内脏脂肪硒蛋白 S 基因表达量是增加的,而两组人群硒蛋白 S 表达都与 HOMA-IR 有关^[21]。硒蛋白 S 可能具有家族聚集性,以肥胖亲属为研究对象发现硒蛋白 S 表达与胰岛素和 HOMA-IR 同样密切相关^[22]。可见内脏脂肪过量表达的硒蛋白 S 可能是导致 IR 的危险因素。(4)神经酰胺与 IR:肥胖的发生往往与摄入过多饱和脂肪酸有关,饱和脂肪酸在体内代谢会产生大量的神经酰胺,神经酰胺通过抑制胰岛素信号通路而发生 IR。研究内脏脂肪神经酰胺含量远高于皮下脂肪^[23]。另一方面,内脏脂肪较皮下脂肪释放过多的游离脂肪酸,代谢产生的神经酰胺也会增多。神经酰胺对胰岛素信号通路的抑制会降低胰岛素敏感度,当

胰岛素分泌量不足以抵抗这种作用时就会出现 IR。(5)其他:研究表明抗蛋白酶治疗导致的皮下脂肪减少会导致严重的 IR 和代谢紊乱^[24]。Moreno-Navarrete 等^[25]研究发现,补体因子 H 基因表达相关性 IR 仅发生在腹内脂肪组织。

综上所述,目前有些研究认为腹部皮下脂肪和内脏脂肪都与 IR 有关,而大多数研究认为内脏脂肪才是导致 IR 的原因,皮下脂肪是 IR 的保护因素。存在分歧的原因可能为:①这些研究大都以肥胖人群作为研究对象,研究中可能没有考虑总体脂肪和体型的影响;②可能与研究样本量过低和过于严格的纳入标准有关;③可能是因为这些研究没有考虑性别、体型、年龄和种族等因素对结果的影响。因此,今后应该开展更多高质量的 RCT 研究,尤其是从分子生物学机制方面阐述脂肪分布与 IR 之间的关系。

参考文献

- Schulze MB, Schulze MB, Thorand B, *et al.* Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(6): 1660-1667
- Oka R, Miura K, Sakurai M, *et al.* Impacts of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on metabolic risk factors in middle-aged Japanese[J]. *Obesity*, 2009, 18(1): 153-160
- Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, *et al.* Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1068-1075
- Masako S, Rie O, Masaru S, *et al.* Age-related changes in abdominal fat distribution in Japanese adults in the general population[J]. *Intern Med*, 2011, 50(7): 679-685
- Romy K, Markus E, Deepak N, *et al.* Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue From obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis[J]. *Diabetes*, 2010, 59(9): 2288-2296
- Viljanen AP, Lautamaki R, Jarvisalo M, *et al.* Effects of weight loss on visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue blood-flow and insulin-mediated glucose uptake in healthy obese subjects[J]. *Ann Med*, 2009, 41(2): 152-160
- Sandeep S, Gokulakrishnan K, Velmurugan K, *et al.* Visceral & subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance & metabolic syndrome in non-diabetic south Indians [J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131: 629-635
- Jia WP, Xiang KS, Chen L, *et al.* Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China. [J]. *Obes Rev*, 2002, 3(3): 157-165
- Dymrna G, David EK, Jung-Eun Y, *et al.* Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(3): 807-814
- Azuma K, Heilbronn LK, Albu JB, *et al.* Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J].

- Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293 (1): E435 – E442
- 11 Son JW, Jeong HK, Lee SS, *et al.* The effect of early intensive insulin therapy on body fat distribution and beta – cell function in newly Diagnosed type 2 diabetes[J]. *Endocr Res*, 2013; 38(3): 160 – 167
- 12 Fain JN, Buehrer B, Bahouth SW, *et al.* Comparison of messenger RNA distribution for 60 proteins in fat cells vs. the nonfat cells of human omental adipose tissue[J]. *Metabolism*, 2008, 57(7): 1005 – 1015
- 13 Kim S, Cho B, Lee H, *et al.* Distribution of a bdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and metabolic syndrome in a Korean population[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 504 – 506
- 14 Lonn M, Mehlig K, Bengtsson C, Lissner L. Adipocyte size predicts incidence of type 2 diabetes in women[J]. 2010, 24(1): 326 – 331
- 15 Pasarica M, Xie H, Hymel D, *et al.* Lower total adipocyte number but no evidence for small adipocyte depletion in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 900 – 902
- 16 Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 507 – 520
- 17 Tordjman J, Poitou C, Hugol D, *et al.* Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathol – ogy in morbid obesity: influence of glycemic status[J]. *Hepatology*, 2009, 51(2): 354 – 362
- 18 Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, *et al.* Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5): 367 – 377
- 19 Robert K, Krzysztof L, Boguslaw O. Effect of atorvastatin and fenofibric acid on adipokine release from visceral and subcutaneous adipose tissue of patients with mixed dyslipidemia and normolipidemic subjects [J]. *Pharmacological Reports*, 2009, 61(6): 1134 – 1145
- 20 Catalan V, Gomez – Ambrosi J, Pastor C, *et al.* Influence of morbid obesity and insulin resistance on gene expression levels of AQP7 in visceral adipose tissue and AQP9 in liver[J]. *Obes Surg*, 2008, 18(6): 695 – 701
- 21 Du JL, Sun CK, Lu B, *et al.* Association of SelS mRNA expression in omental adipose tissue with Homa – IR and serum amyloid A in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(13): 1165 – 1168
- 22 Maja O, Bob O, Peter J, *et al.* Expression of the selenoprotein S (SELS) gene in subcutaneous adipose tissue and SELS genotype are associated with metabolic risk factors [J]. *Metabolism*, 2011, 60(1): 114 – 120
- 23 Chavez JA, Summers SA. Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3 – L1 adipocytes and C2C12 myotubes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 419(2): 101 – 109
- 24 Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, *et al.* Pathogenesis of HIV – 1 – protease inhibitor – associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance[J]. *Lancet*, 1988, 351 (9119): 1881 – 1883
- 25 Moreno – Navarrete JM, Martinez – Barricarte R, Catalán V, *et al.* Complement factor H is expressed in adipose tissue in association with insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 200 – 209

(收稿日期: 2013 – 10 – 30)

(修回日期: 2013 – 11 – 11)

浆细胞性乳腺炎的中西医诊疗

陈 静 李 威 王宽宇

摘 要 浆细胞性乳腺炎(PCM)是一种易反复发作的乳腺良性疾病,其临床症状不典型,诊断困难,难以根治,是目前医学界难治性疾病之一。现代医学以手术治疗为主,术后易复发,或形成窦道,经久不愈。中医治疗该病对患者进行整体调理,针对疾病不同发展阶段给予不同治法,内外兼治,极大的降低了该病的复发率,提高患者生活质量。

关键词 浆细胞性乳腺炎 中西医结合 治疗

[中图分类号] R655 [文献标识码] A

浆细胞性乳腺炎(PCM)是以乳腺导管扩张和浆细胞浸润为主要病理基础的慢性、非细菌性炎症,多发生于非哺乳期女性,亦可见于未婚未哺乳的女性。以乳晕区肿块、乳头溢液、脓肿形成或窦道为主要临

床特征。现代医学对其病因、发病机制目前尚不十分清楚,缺乏特异性诊断标准,其临床表现与乳腺增生症及乳腺脓肿等相类似,导致临床误诊率高;且现代医学治疗手段单一,复发率高。近代中医因见其脓液中夹有脂质样物质溢出,将此病命名为“粉刺性乳痈”。中医临床上主要以温阳散结、疏肝解郁、益气 and 营为法对 PCM 进行辨证论治。

基金项目:黑龙江省科技攻关计划项目(2010G0205 – 00)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院