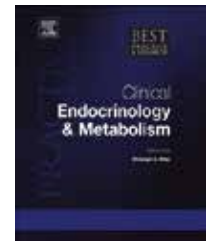




Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/beem



10

Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation



CrossMark

Kieren J. Mather, MD, FRCPC, Professor of Medicine ^{a,*},
Ronald B. Goldberg, MD, Professor of Medicine ^b

^a Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA

^b University of Miami School of Medicine, Miami, USA

译：王楠 校对：奚苏静

脂联素——代谢调节紊乱标志物的临床应用

1. 简介

脂联素的发现被证明是肥胖相关疾病研究的重要转折。脂联素在外周循环中存在浓度高，可以被精确定量。相比于其他所有脂肪相关的循环因子，脂联素具有流行病学特征，但是较低浓度的脂联素与肥胖程度的关系仍有待进一步研究。在肥胖及代谢紊乱疾病中，使脂联素浓度下降的因素明显区别于总浓度的决定因素。本文所述的身体流行病学调查的数据基于代谢紊乱中脂联素下降的群体。

脂联素在外周循环中存在多种形式，主要包括低分子量形式和高分子量亚型。尽管脂联素流行病学研究主要测定的是总脂联素浓度，但同时也对脂联素分子量亚型的关联进行了探讨。

本篇综述旨在讨论脂联素临床应用，如 Table 1 所示。

Table 1

Qualitative summary of data supporting clinical applications of adiponectin measurements. Applications are assigned a (+) indicating data support this use, (+/-) indicating data exist but inadequate to support this use, or (-) indicating data do not exist to support this use.

Application	Support
Diabetes risk prediction	+
CVD risk prediction	+/-
Mortality risk prediction	+/-
Diabetes risk reduction	+/-
CVD risk reduction	-
Mortality risk reduction	-
Predict response to glucometabolic therapy	+/-
Predict response to vascular therapy	+/-
Measure of response to glucometabolic therapy	+/-
Measure of response to vascular therapy	+/-

2. 脂联素——代谢紊乱标志物

脂联素浓度由肥胖程度决定。然而,脂联素也与胰岛素抵抗、炎症标志物和免疫激活标志物相关。因此在流行病学评估中,脂联素被认为可以用于反映这些肥胖特征。以上所列的肥胖特征相互关联,但至今尚缺乏足够的论据可对脂联素与免疫/炎症因素的关联与这些因素与肥胖的关联相区分。

3. 脂联素——代谢状态标志物

3.1 肥胖

在成年人和儿童中,脂联素浓度与肥胖负相关。通过不同介入方式降低肥胖可以使脂联素浓度协同升高。脂联素浓度也可以在不减少体重的情况下通过饮食进行改善。也有少数报道指出,体重减轻未能使改善脂联素浓度。脂联素的改变对于体重减轻时被动员的脂肪具有某种特异性,尤其是在皮下脂肪移除与内脏/全身脂肪减少间存在显著差异。总的来说,通过饮食、锻炼、药物及外科手术实现的体重减轻可以使脂联素浓度提升,因动员脂肪的不同存在有趣但细微的差异。

3.2 胰岛素抵抗

在成年人和小儿人群中,脂联素浓度已经被证明与空腹胰岛素抵抗指数呈负相关。同时,根据一项日本人口的研究发现,在与胰岛素抵抗指数(HOMA)的统计学相关性方面,高分子量脂联素要优于总脂联素。通过评估脂联素与瘦素的比值发现,相关性有略微提高但是和单用总脂联素进行评估的差异并不显著。

此外,在少数罕见的胰岛素受体系统疾病中,会出现脂联素浓度与胰岛素抵抗不相关的现象。在该类患者中,尽管胰岛素抵抗很严重,但脂联素浓度却出现了升高。因此脂联素可用于该类疾病的诊断。

3.3 炎症

脂联素浓度与炎症标志物呈负相关。研究显示,在单核细胞中脂联素对于炎症调节的影响可能区别于对胰岛素抵抗的影响。在一些分析研究中发现,脂联素浓度与炎症的相关程度要高于胰岛素抵抗,尽管也有另一些研究显示,脂联素浓度与胰岛素抵抗的相关性更强。

运动和药物减肥均可以促使炎症因子和脂联素升高。在饮食干预减肥中,高分子量脂联素的变化要优于总分子量脂联素,说明分子量亚型的区分具有一定价值。炎症的直接靶向治疗可以提高脂联素浓度,并独立于任何体重方面的影响。例如对伴有肥胖或者代谢疾病的肿瘤患者使用抗肿瘤单抗药物依那西普时,在CRP浓度降低的同时,脂联素浓度得到提升。上述研究说明炎症通过某种生物学机制与脂联素关联,并至少部分地独立于肥胖因素。

3.4 糖尿病

在2型糖尿病和血糖代谢障碍糖尿病前期患者中,脂联素浓度会下降。该现象可部分归结为糖尿病患者普遍肥胖。2型糖尿病患者血糖代谢障碍的严重程度可能与脂联素呈负相关。因此,脂联素可能会是糖尿病疗效评估的潜在标志物(后文会详细描述)。

在1型糖尿病患者中,独立于肥胖的血糖状况和脂联素浓度并无相关关系。1型糖尿病中会出现脂联素升高的情况,并在发病期间与病情直接相关且独立于肥胖。同时,脂联素浓度也与1型糖尿病微血管病并发症相关。此外,在1型糖尿病中,脂联素浓度还与全因及心血管病死亡率直接相关。但值得一提的是,关于脂联素浓度与1型糖尿病心血管病发病风险的相关性,有文献报道为直接相关或负相关。

4. 脂联素——疾病风险标志物

4.1 脂联素与糖尿病风险

在糖尿病预防项目中,基线脂联素浓度与2型糖尿病发病风险呈显著的负相关。MONICA/KORAS 研究的分析结果显示,通过与瘦素测定结果进行数学组合计算,可进一步加强脂联素在糖尿病风险评估方面的作用。此外,比较研究不同亚型脂联素与总脂联素在评估糖尿病风险方面的差异也略有进展。

通过使用脂联素浓度与其他临床预测因子(年龄、性别、家庭病史、吸烟、物理活动、高血压、腰围、空腹血糖和血脂紊乱)联合评估发现,单独使用临床预测因子时ROC曲线面积(AUC)为0.802;分别加入2小时糖耐量试验和脂联素浓度及TNF α 进行评估后,AUC分别提高至0.852和0.830,相比单独使用临床预测因子时,AUC显著提高。在未确诊糖尿病的患者方面,脂联素及其他相关标志物联合检测可以显著提升FINDRISC得分的鉴别性能。同时,将脂联素和其他标志物与传统预测因子联合分析时,可以显著提升糖尿病的预测性能。

以上数据说明,脂联素浓度可以用于2型糖尿病风险个体的风险评估,并且可以作为糖尿病预防干预和检测指标,同时还可以应用于临床试验。该方面应用尚处于起步阶段,目前英国已经使用了脂联素测定对补硒改善糖尿病风险的影响进行了评估。

4.2 脂联素与心血管疾病风险

在多数研究对象中脂联素浓度与心血管疾病发病率呈负相关,但并非全部。Physicians' Health 的研究结果显示,总脂联素浓度与慢性心脏病事件的负相关性可以对传统CHD风险因子进行调整。

瘦素和脂联素的比例以及高分子量和总脂联素的比例均可以用于心血管事件的预测。同时,高分子量脂联素还可以

用于预测非糖尿病男性患者的心肌损伤事件。此外,脂联素浓度及高分子脂联素与总脂联素比例均与心脏病冠状造影严重程度呈负相关。

脂联素浓度会随着年龄而增加,该现象与肥胖和脂联素的负相关独立。关于脂联素与心血管疾病风险伴随老化的复杂关系尚未研究透彻,一部分研究显示结果呈正相关,也有部分研究结果却显示为负相关。一份由英国 60-79 岁老年人参与的前瞻性研究显示,在平均的 9 年随访中,较高的脂联素浓度会伴随有更高的心血管疾病风险和致死率。因此可以发现,脂联素与年龄相关的心血管疾病风险的正相关关系和脂联素与肥胖相关的心血管风险的负相关关系组成了一个复杂的系统。

在 70-82 年龄的人群中,总脂联素浓度的降低可以一定程度上用于中风发病率的预测。但是在其他年龄人群中,尚未发现类似情况。另外,一份女性健康研究发现,高分子量脂联素与心血管疾病风险因子相关,但与中风风险无相关关系。

在充血性心衰中,脂联素浓度与收缩性功能障碍的严重程度及死亡率直接相关。但是根据 Framingham Offspring 的研究结果显示,对其他风险因子进行校正后,脂联素与新发充血性心衰的预期风险无直接关系。

可以认为,脂联素及其他脂肪因子的检测可以用于动脉硬化类心脏疾病的风险分析。然而,需要注意的是脂联素与心脏病风险的关系要远复杂于脂联素与糖尿病风险的关系。因此,如果将脂联素应用于心血管疾病风险预测,必须要进一步更完整地理解其对于心血管疾病风险的作用机制。

4.3 脂联素与死亡风险

脂联素浓度与冠状动脉疾病、外周动脉疾病和充血性心衰的死亡率均呈直接相关。此外,在非肥胖的充血性心衰患者中,总脂联素(非高分子量脂联素)也与死亡率相关。

关于脂联素在肾病患者中与死亡率风险关系,目前尚存争议。脂联素浓度可能一定程度上受肾功能状况影响。在患有严重蛋白尿或肾小球滤过率降低的患者中,脂联素浓度往往较高。然而在肾病患者中,低脂联素血症则可以通过与瘦素和腰围结合作为心血管疾病全因致死率的指示因子。在非糖尿病的透析患者中,低脂联素血症也会提示更高的死亡风险。

在不同疾病中,脂联素与死亡率的关系并不一致,并且远比脂联素与肥胖/代谢紊乱风险的关系要复杂。这提示,脂联素与死亡率的关系还受到某些其他风险因素影响。同时,关于使用脂联素分析肥胖相关死亡风险也存在争议。然而,随着对脂联素和死亡率关系认识的逐步加深,脂联素在未来可以与其他风险因素联合使用以用于死亡率分析。

5. 脂联素检测的临床用途

5.1 用于评估临床治疗需求

上文已经对脂联素用于疾病风险评估进行了综述,但是目前关于如何使用脂联素基线浓度指导糖尿病或者心血管疾病介入治疗,仍然没有系统研究。

妊娠糖尿病的健康儿童与其他非妊娠糖尿病妊娠的健康儿童相比,在等同身体条件下其心血管代谢生物标志物的水平往往偏差,其中就包括相同体重下,妊娠糖尿病的儿童的脂联素水平偏低。同时,成年人若在出生时体重较轻,其脂联素水平也会低于对照组。以上研究在一定程度上揭示了子宫内代谢状况对于胎儿的影响,然而目前尚没有明确研究指出,在受影响个体的生命周期中何时可以用脂联素检测进行指导介入治疗。

5.2 用于评估治疗选择

治疗过程中,脂联素的变化可以作为治疗后风险降低的参考指标,其中,在血管状况疾病方面已经得到了应用。例如,脂联素可以评估他汀类药物治疗后的抗炎症效果,尽管目前关于该应用尚存争议。类似的,脂联素也可以用于比较抗高血压药物的附加代谢功效。此外,在糖尿病预防项目中,通过包括脂联素等一系列标志物对随机化治疗的效果评估发现,该类标志物可潜在地反应治疗相关的心血管风险降低。

5.3 脂联素—治疗成功的标志

脂联素的变化已经被建议作为代谢紊乱介入治疗疗效评估的参考指标。在糖尿病预防项目中,二甲双胍治疗及生活方式干预的疗效均与脂联素相关。因此,脂联素可以作为糖尿病预防措施效果的参考指标。

脂联素的变化还可以反应糖尿病治疗后代谢收益。通过在二甲双胍治疗中分别添加磺酰脲类药物格列美脲和葡萄糖苷抑制剂阿卡波糖后发现,添加阿卡波糖后效果显著优于磺酰脲,并且伴随有外周脂联素的升高。同时,还有研究发现,2 型糖尿病患者阿卡波糖治疗 3 个月后,脂联素浓度显著升高。但值得一提的是,并非所有研究均发现了类似的阿卡波糖效应。一项小型研究的结果显示,尽管二甲双胍可以使患者体重受益,但是二甲双胍和瑞格列奈的治疗均不会使脂联素浓度发生显著变化。PPAR γ 类药物虽然在血糖控制方面效果显著,但是由于副作用的存在导致了该药物应用受限。然而,使用该药物对糖尿病进行治疗可以持续改善脂联素浓度。在老年人群中,通过格列美脲治疗发现,胰岛素抵抗的改善与脂联素浓度改善呈明显相关,尽管磺酰脲类药物对于胰岛素抵抗的改善作用并不常见。另外,通过胰岛素治疗实现的血糖改善也会使脂联素升高。

抗高血压药物也会通过某种作用机制影响脂联素浓度。盐皮质激素受体阻断可以使外周脂联素浓度升高(体重不变

化),这提示脂联素可能是该类降压药潜在的血压独立性疗效评估指标。肾素—血管紧张素系统拮抗剂类药物可以使伴有胰岛素抵抗、代谢综合征或者糖尿病的高血压人群的脂联素浓度升高。同时,钙通道阻断剂硝苯地平 和 肾上腺素受体拮抗剂奈必洛尔对于脂联素改善也有类似效应。

对于充血性心衰,使用 肾上腺素受体拮抗剂卡维地洛治疗会导致脂联素浓度降低。相反,在一部分使用 ANP 兴奋剂卡培立肽治疗收益的急性充血性心衰患者中,会出现外周脂联素水平升高。尽管脂联素在心衰治疗中的变化与代谢紊乱治疗中的表现不一样,但是正如上文所描述的脂联素与心衰的关系,在心衰治疗过程中若发现了脂联素的变化应该给予重视。

冠状动脉血管再生会导致脂联素浓度升高,同时随着支架的介入,6 个月后血管狭窄的残余程度与脂联素浓度呈负相关。然而,也有报道称血管再生会导致脂联素浓度下降。在严重肢体缺血患者中,外围血管再生成功与基线脂联素浓度负相关。通过他汀类药物治疗后,冠状动脉造影观察的斑块的消退情况与脂联素升高相关。一份前瞻性观察研究报告显示,对常规的主要动脉粥样硬化心脏病事件进行心脏搭桥手术和药物治疗的结局与脂联素呈负相关。上述研究均提示脂联素可以用于心血管疾病的治疗选择。然而,目前关于脂联素及其相关标志物在心血管疾病介入治疗选择方面的应用尚没有更系统的临床研究。

5.4 脂联素用于治疗？

通过基因工具对脂联素作用的动物实验研究发现,脂联素具有抗炎症和抗粥样动脉硬化的作用。这提示脂联素具有

作为药物直接用于治疗的潜在可能性。但是,由于脂联素产量受到了其分子复杂性的影响,导致目前关于脂联素在该方面的应用严重受阻。目前,在血管治疗和代谢干预方面已经发现了脂联素作用。但是关于脂联素的直接作用对于事件结局究竟能带来多大的影响仍是未来的重点研究方向。

5.5 其他新兴用途

脂联素除了与肥胖、代谢和血管方面有关。也有一些研究发现脂联素在其他领域也存在一定应用价值。

目前已经有若干研究发现脂联素与骨代谢存在关联。日本一项研究发现,2 型糖尿病女性患者的脂联素与骨密度存在相关性。同时还有研究发现,在绝经妇女中,脂联素浓度与外周骨健康标志物相关(如骨保护素)。另外还发现脂联素与骨钙素呈直接相关。

另一方面,尽管脂联素分子的复杂性制约了其生物治疗产量化的应用,但是脂联素分子单体的球状头部区域已经可以被产量化使得其可以在标记影像学方面得到应用。目前,使用脂联素分子进行的微球标记,已经被应用于动脉粥样硬化的影像学研究。

6. 总结

脂联素的临床应用主要基于其与肥胖、炎症和糖尿病之间密切的流行病学关系。同时脂联素作为糖尿病和心血管疾病风险的流行病学标志物也得到了全面评估。脂联素浓度用于指导治疗需求、预测治疗应答和评估疗效也得到了进一步的研究。这些研究均使得脂联素测定从实验室研究转向临床应用迈出了坚实的一步。

实践要点

脂联素水平与体重呈负相关,但也受年龄和性别的影响。

脂联素水平可用于预测糖尿病和心血管事件风险。

脂联素水平的变化与体重变化和药物治疗的关系,提示脂联素浓度改变可以作为治疗对于疾病风险改变的参考指标。

研究日程

为了更好的将脂联素应用于糖尿病和心血管疾病风险评估,需要更进一步的研究。

脂联素应用于疾病管理的决策制定需要更多数据支撑。

脂联素作为疾病风险的预测因子,需要更多前瞻性研究。