

C-反应蛋白升高、超重肥胖及其交互作用与2型糖尿病关系研究

季晓庆¹, 沈冲¹, 陈燕春², 赵祥海², 杨松², 武鸣^{3*}, 徐燕^{1,3*}

(¹南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 江苏 南京 211166; ²江苏大学附属宜兴市人民医院心内科, 江苏 宜兴 214200; ³江苏省疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防所, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:探讨C-反应蛋白(CRP)升高、超重肥胖及其交互作用与2型糖尿病的关系。方法:采用分层整群抽样的方法,抽取2400名40岁以上的居民作为研究对象,采用统一的调查问卷收集基本信息、生活资料、疾病史、家族史等信息;测量身高、体重、腰围(WC)和血压;采集空腹静脉血检测CRP和空腹血糖等生化指标。采用Logistic回归分析CRP、超重肥胖水平与糖尿病的关系,计算比值比(OR)及其95%可信区间(CI),并分别利用乘法模型和加法模型计算交互作用。结果:实际参与调查人数为1899例,应答率为79.13%,共发现2型糖尿病患者238例。与正常水平(CRP≤3 mg/L)相比,CRP升高者(CRP>3 mg/L)调整OR值为1.74(95%CI:1.24~2.45);WC升高、体质指数(BMI)达到超重与肥胖者,调整OR值分别为1.41(95%CI:1.06~1.89)、1.70(95%CI:1.12~2.44)和2.22(95%CI:1.39~3.54)。同时具有CRP升高、BMI或腰围升高者2型糖尿病患病的风险最高,但没有发现明显的交互作用。结论:CRP升高、超重肥胖均可增加2型糖尿病的患病风险,干预降低CRP、BMI与WC水平将有助于延缓或减少2型糖尿病的发生。

[关键词] C-反应蛋白;超重;肥胖症;2型糖尿病;交互作用

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)08-1092-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140818

Association between C-reactive protein elevation, overweight, obesity as well as their interactions and type 2 diabetes risk

Ji Xiaoqing¹, Shen Chong¹, Chen Yanchun², Zhao Xianghai², Yang Song³, Wu Ming^{3*}, Xu Yan^{1,3*}

(¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, NJMU, Nanjing 211116; ²Department of Cardiology, Yixing People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing 214200; ³Department of Noninfectious Chronic Diseases Control, Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between C-reactive protein (CRP) elevation, overweight, obesity as well as their interactions and diabetes risk. **Methods:** Stratified cluster sampling method was used and 2400 residents aged over 40 years were selected. A pre-tested questionnaire was performed to collect the demographic information, lifestyle, history of disease, family history of diabetes and etc. Anthropometric measurements including height, weight, waist circumference (WC) and blood pressure (BP) were performed at the time of interview. Fasting blood sample was also collected for the detection of CRP, fasting blood glucose (FBG) and etc. Logistic regression method was applied to evaluate the relationship between CRP elevation (> 3 mg/L), overweight, obesity and diabetes risk. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. Interactions were estimated on both additive scale and multiplicative scale. **Results:** A total of 1899 subjects were interviewed and recruited for the analysis, the responding rate was 79.13%. Among them, 238 type 2 diabetes cases were identified. Comparing with the normal level (CRP≤3 mg/L), the adjusted OR for CRP elevation with diabetes (CRP>3 mg/L) was 1.74 (95%CI:1.24~2.45); the OR for high WC, BMI getting overweight and obesity was 1.41 (95%CI:1.06~1.89), 1.70 (95%CI:1.12~2.44) and 2.22 (95%CI:1.39~3.54), respectively. Individuals with elevated CRP level, overweight or obesity were at the highest risk of diabetes, whereas no significant interaction was observed.

[基金项目] 江苏省卫生创新团队项目(K201105), 中国博士后基金资助课题(20110491448), 江苏省人社厅资助课题(1002020C), 江苏省科教兴卫工程(ZX201109)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: cdcxy@vip.sina.com; jsuwming@vip.sina.com

Conclusion: High CRP level, overweight and obesity are associated with increased risk of type 2 diabetes. Reducing CRP, BMI and WC level through interventions may postpone or reduce the development of type 2 diabetes.

[Key words] C-reactive protein; overweight; obesity; type 2 diabetes; interaction

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(08): 1092-1096]

我国 14 省市 20 岁以上人群调查结果显示, 2007~2008 年中国的糖尿病(diabetes, DM)患病率达 9.7%, 患病人数高达 9 200 万^[1], 糖尿病造成的疾病负担日趋严重。流行病学研究结果表明超重肥胖常是糖尿病的重要危险因素, 体质指数(body mass index, BMI)和腰围(waist circumference, WC)升高均可以增加糖尿病的患病风险^[2]。此外, 一些研究也发现糖尿病与炎症细胞因子升高具有相关性。常见的炎症细胞因子有 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等^[3]。其中 CRP 是主要的急相性蛋白, 也是系统炎症的标志物^[4], 在糖尿病的低度炎症反应中起着重要的作用^[3]。目前有关 CRP 的研究多集中在心血管疾病方面, 而针对其与糖尿病关系的研究相对较少, 且 CRP 及超重肥胖对糖尿病的发生发展是否具有共同作用也值得进一步研究。本文旨在探讨 CRP 水平与糖尿病患病风险的关系, 以及 CRP 与超重肥胖的共同作用对糖尿病发生的影响, 从而为糖尿病的预防控制提供更为完善的依据。

1 对象和方法

1.1 对象

采用分层整群抽样的方法, 于 2009 年 5~6 月在江苏省宜兴市徐舍镇 5 个村庄抽取 2 400 名 40 岁以上的居民进行流行病学调查。实际参与调查人数为 1 899 名, 应答率为 79.13%, 收集有效问卷 1 897 份, 有效率为 99.89%。

1.2 方法

调查方法: 采用统一的问卷进行调查, 并集中进行体格检查、标本采集。

调查内容: 问卷内容包括一般情况(年龄、性别、职业、居住环境等)、吸烟饮酒情况、职业劳动、主要疾病史(糖尿病史、服用药物情况)、其他疾病史、家族史; 体格检查包括血压、身高、体重、腰围; 调查同时还采集空腹静脉血进行生化指标分析, 包括 CRP、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)。

诊断标准: ①糖尿病诊断标准采用 WHO1999 年糖尿病诊断标准: FBG ≥ 7.0 mmol/L, 口服葡萄糖试验(OGTT)2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 及经县级以上

医院确诊为糖尿病的判断为糖尿病^[5]; ②CRP 水平: >3 mg/L 为 CRP 升高^[6]; ③WC 标准: 男性 ≥ 85 cm, 女性 ≥ 80 cm 为异常, 可判定为成年人中心型肥胖^[7]; ④BMI 标准: BMI <18.5 为偏瘦, BMI 18.5~23.9 为正常, BMI 24.0~27.9 为超重, BMI ≥ 28.0 为肥胖^[8]。

1.3 统计学方法

问卷用 Epidata3.1 软件双轨录入并核查。计数资料的比较采用卡方检验。使用非条件 Logistic 回归模型分析 CRP、超重肥胖与糖尿病的关系, 计算相应比值比(OR)及其 95%可信区间(CI)。分别使用乘法模型和加法模型来判断 CRP、超重肥胖与糖尿病是否存在交互作用。所有统计分析采用 SAS9.2 统计软件。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象的人口学特征及基本情况

本次调查共发现 238 例糖尿病患者。调查对象的人口学特征及基本情况见表 1。在患者和非患者之间性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况均未见统计学差异。

2.2 糖尿病与 CRP、超重肥胖的关系

Logistic 回归结果见表 2。在调整了相关混杂因素后, CRP 水平和糖尿病患病风险之间存在正相关性, CRP > 3 mg/L 者调整 OR 值为 1.74 (95% CI: 1.24~2.45)。超重肥胖也增加了糖尿病的患病风险, 其中 WC 升高的调整 OR 值为 1.41 (95% CI: 1.06~1.89); BMI 24.0~27.9、BMI ≥ 28.0 调整 OR 值分别为 1.70 (95% CI: 1.12~2.44) 和 2.22 (95% CI: 1.39~3.54), 且存在明显的趋势($P < 0.001$)。

2.3 CRP、超重肥胖交互作用与糖尿病的关系

结果表明, 同时具有 CRP 升高和超重肥胖两种危险因素者糖尿病患病危险最大, 其中 WC 升高且 CRP 升高者调整 OR 值为 1.88 (95% CI: 1.18~2.99), BMI 升高且 CRP 升高者调整 OR 值为 3.20 (95% CI: 2.01~5.10)。但交互作用分析未发现 CRP 水平与 WC、BMI 间存在明显相加交互作用, 也未发现存在明显相乘交互作用 (P 值分别为 0.56、0.48, 表 3)。

表1 调查对象的人口学特征及基本情况

Table 1 The demographic characteristics and basic situation of respondents

[n(%)]

	DM (n=238)	非 DM (n=1 515)	χ^2 值	P 值
性别				
男	74 (31.1)	573 (34.5)		
女	164 (68.9)	186 (65.5)	1.100	0.294
年龄(岁)				
< 50	23 (9.7)	220 (13.3)		
50~	83 (34.9)	560 (33.8)		
60~	83 (34.9)	528 (29.5)		
70~	43 (18.1)	274 (16.5)		
≥ 80	6 (2.5)	76 (4.6)	5.120	0.275
文化程度				
文盲	34 (14.7)	309 (19.1)		
小学	119 (51.3)	728 (45.0)		
初中	64 (27.6)	493 (30.5)		
高中或中专	15 (6.5)	88 (5.4)	4.863	0.182
吸烟情况				
不吸烟	203 (85.7)	1 371 (82.6)		
曾经吸烟	34 (14.3)	288 (17.4)	1.336	0.248
饮酒情况				
不饮酒	219 (92.0)	1 476 (89.0)		
曾经饮酒	19 (8.0)	183 (11.0)	2.032	0.154

表2 CRP、超重肥胖和糖尿病关系的 OR 值及 95%CI

Table 2 Odds ratios and their 95%CI of the relationship between CRP, overweight, obesity and diabetes [n(%)]

	DM	非 DM	OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI) ^a
CRP(mg/L) ^b				
≤ 3	177 (75.3)	1 392 (85.0)	1	1
> 3	58 (24.7)	246 (15.0)	1.85 (1.34~2.56)	1.74(1.24~2.45)
WC ^c				
正常	91 (38.2)	798 (48.1)	1	1
升高	147 (61.8)	860 (51.9)	1.50 (1.14~1.98)	1.41 (1.06~1.89)
BMI ^d				
18.5~23.9	76 (32.3)	750 (46.6)	1	1
24.0~27.9	110 (46.8)	656 (40.7)	1.70 (1.25~2.31)	1.70 (1.12~2.44)
≥ 28.0	49 (20.9)	204 (12.7)	2.43 (1.65~3.58)	2.22 (1.39~3.54)
趋势性检验 P 值			< 0.001	< 0.001

a: 调整因素包括性别(男=1,女=2)、年龄(连续变量)、文化程度(1=文盲,2=小学,3=初中,4=高中或中专)、吸烟情况(0=不吸烟,1=吸烟)、饮酒情况(0=不饮酒,1=饮酒);b: 除上述 a 以外,调整因素还增加了 WC 和 BMI;c: 除上述 a 以外,调整因素还增加了 CRP 和 BMI;d: 除上述 a 以外,调整因素还增加了 CRP 和 WC。

3 讨论

糖尿病的危险因素有很多,如肥胖、炎症、高血压等^[9]。本研究也发现超重肥胖和 CRP 升高可增加糖尿病的患病风险,且同时具有两种危险因素者患病危险最高,但未发现 CRP 和超重肥胖之间存在明显的交互作用。

1930 年,在肺炎链球菌性肺炎患者的血清内发现了 CRP,它能与肺炎链球菌 C 多糖体形成复

合物^[10]。CRP 与内外源性配体结合,可激活补体经典途径,促进调理作用、吞噬微生物和坏死细胞^[11-12]。目前很多研究发现 CRP 升高可能是高血压、心血管疾病、代谢综合征、糖尿病、慢性阻塞性肺病等多种慢性非传染性疾病的重要危险因素^[13-14]。有关慢性疾病的发病机制研究得出,先天免疫系统是重要的第一道抵抗外来入侵生物的防线^[15]。CRP 作为先天免疫应答的一部分,作用不容小觑^[3]。关于 CRP 与糖尿病关系的研究相对较少,一项评估 CRP 与胰岛

表 3 CRP 与 WC、BMI 间对于糖尿病的交互作用
Table 3 The interaction for diabetes between CRP and WC, BMI

	CRP(mg/L)	DM(n)	非 DM(n)	OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI) ^a
WC^b					
正常	≤3	75	696	1	1
正常	> 3	15	91	1.52 (0.84~2.75)	1.58 (0.85~2.95)
升高	≤3	102	695	1.35 (0.99~1.85)	1.00 (0.69~1.45)
升高	> 3	43	155	2.55 (1.69~3.85)	1.88 (1.18~2.99)
P 值				0.000 2	0.000 2
交互作用	相加	RERI			0.69 (-0.54~1.92)
		AP			0.27 (-0.16~0.70)
		S			1.79 (0.53~6.03)
	相乘	P 值			0.56
BMI^c					
18.5~23.9	≤3	64	690	1	1
18.5~23.9	> 3	13	98	1.45 (0.75~2.78)	1.53 (0.79~2.96)
≥24.0	≤3	113	701	1.71 (1.25~2.35)	1.68 (1.16~2.43)
≥24.0	> 3	45	148	3.23 (2.13~4.89)	3.20 (2.01~5.10)
P 值				< 0.000 1	< 0.000 1
交互作用	相加	RERI			1.07 (-0.36~2.50)
		AP			0.33 (-0.04~0.71)
		S			1.92 (0.71~5.19)
	相乘	P 值			0.48

a: 调整因素包括性别(男=1,女=2)、年龄(连续变量)、文化程度(1=文盲,2=小学,3=初中,4=高中或中专)、吸烟情况(0=不吸烟,1=吸烟)、饮酒情况(0=不饮酒,1=饮酒);b:除上述 a 以外,调整因素还增加了 BMI;c:除上述 a 以外,调整因素还增加了 WC。

素抵抗、β 细胞功能异常的横断面研究显示,在 4 270 例未使用胰岛素治疗的糖尿病患者中,CRP 升高和 BMI、胰岛素、β 细胞功能异常均具有相关性 ($P < 0.001$),且均呈正相关^[16]。另一研究也发现 CRP 与糖尿病高度相关,即使在调整 BMI、糖尿病家族史、吸烟和其他因素后,CRP 升高仍然是对代谢综合征与糖尿病诊断特征性的预测^[17]。本研究证实了 CRP 升高为糖尿病患病的危险因素之一,调整混杂因素后,危险性为 CRP 正常组的 1.74 倍。

超重肥胖和糖尿病的发生发展有很强的关联。肥胖的糖尿病患者会表现出明显的高胰岛素血症,意味着存在胰岛素抵抗^[18]。本研究也发现 WC 升高、BMI 24.0~27.9、BMI ≥ 28.0 导致的糖尿病患病风险分别是正常值的 1.51、1.74、2.40 倍。降低 WC 可以降低糖尿病的风险^[19],并且几乎在所有的研究队列都得到一致的结果,BMI 与糖尿病有密切的关联,肥胖导致的糖尿病患病率呈 2.5~3.0 倍增长^[20]。肥胖且伴有糖耐量减低的人群,5%的体重下降就能足够预防其发展成为糖尿病^[21]。

有关 CRP 升高、超重肥胖与糖尿病患病的交互作用研究并不多见,糖尿病与 CRP 交互作用的研究目前基本没有,但与肥胖可能存在交互作用。Van

Greevenbroek 等^[22]提出,超重肥胖尤其是腹型肥胖与系统炎症具有相关性,炎症中的促炎因子与脂肪酸可以干扰正常的胰岛功能,产生胰岛素抵抗,并且也与 β 细胞功能异常有关。本研究虽尚未发现 CRP 与超重肥胖存在明显的相加或相乘交互作用,但 BMI 或 WC 升高,且同时伴有高 CRP 者糖尿病的患病风险最高,说明 CRP 与超重肥胖对糖尿病的发生发展可能存在协同作用。

有研究表明,肥胖预防、CRP 水平控制能减缓糖尿病的发生发展^[23]。有效的体重下降已被证实能逆转糖尿病和非糖尿病患病人群升高的 CRP 水平^[17],因此生活方式干预应该强调,同时增加体力活动和饮食干预,目的在于获得或保持理想的体重^[24]。有关饮食与 CRP 水平的研究有很多,Nanri 等^[25]提出,维生素 E 对降低 CRP 水平不太有效,而类胡萝卜素和维生素 C 可以降低 CRP 水平;大量摄入蔬菜和水果被一致认为和低浓度的 CRP 水平相关;西方国家的饮食类型如摄入红肉、甜品、软饮料和精制谷物与高 CRP 水平相关,而健康的饮食类型包括摄入蔬菜水果、全麦、家禽等与低 CRP 水平有关。

综上所述,降低 CRP、BMI 与 WC 可延缓或减少糖尿病发生。本研究在中国人群中发现 CRP 升高

与糖尿病间存在显著关联。有关CRP升高与超重肥胖以及其他危险因素之间的关系及交互作用的研究探讨,将有助于进一步明确CRP在糖尿病发生发展中的作用。

[参考文献]

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101
- [2] Friedl KE. Waist circumference threshold values for type 2 diabetes risk [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, 3(4): 761-769
- [3] Garcia C, Feve B, Ferre P, et al. Diabetes and inflammation; fundamental aspects and clinical implications [J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36(5): 327-338
- [4] Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population; the Minoh study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 69(1): 88-98
- [5] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553
- [6] Ablj H, Meinders A. C-reactive protein; history and revival [J]. *Eur J Intern Med*, 2002, 13(7): 412
- [7] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人 体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值; 适宜体重指数和腰围切点的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1): 10-15
- [8] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组, 周北凡. 我国成人适宜体重指数切点的前瞻性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(6): 22-25
- [9] Gavin JR 3rd, Freeman JS, Shubrook JH Jr, et al. Type 2 diabetes mellitus: practical approaches for primary care physicians [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2011, 111(5): S3-12
- [10] Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus [J]. *J Exp Med*, 1930, 52(4): 561-571
- [11] Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein [J]. *Immunobiology*, 1991, 183(1-2): 133-145
- [12] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein; a critical update [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(12): 1805-1812
- [13] Nash DT. Relationship of C-reactive protein, metabolic syndrome and diabetes mellitus; potential role of statins [J]. *J Natl Med Assoc*, 2005, 97(12): 1600-1607
- [14] Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review [J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 9(10): 32
- [15] Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38(3): 183-191
- [16] Pflutzner A, Standl E, Strotmann HJ, et al. Association of high-sensitive C-reactive protein with advanced stage beta-cell dysfunction and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(5): 556-560
- [17] Pflutzner A, Schondorf T, Hanefeld M, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients; effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(3): 706-716
- [18] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(5): 2409-2415
- [19] Freemantle N, Holmes J, Hockey A, et al. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(9): 1391-1396
- [20] Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians; similarities and differences with populations in Europe and the United States [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281(1): 64-91
- [21] Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes; diabetes or obesity dependent diabetes mellitus? [J]. *Obes Rev*, 2000, 1(2): 57-59
- [22] Van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus; causes and consequences [J]. *Neth J Med*, 2013, 71(4): 174-187
- [23] Huffman FG, Whisner S, Zarini GG, et al. Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(3): 842-852
- [24] Mora S, Musunuru K, Blumenthal RS. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(2): 219-228
- [25] Nanri A, Moore MA, Kono S. Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007, 8(2): 167-177

[收稿日期] 2014-02-26