维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)08-0802-03

2 型糖尿病患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能研究

章汝霜,李启富,欧 杨,李卫平,程庆丰,马仕坤,青 华

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨 2 型糖尿病患者下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴的功能改变。方法:比较正常对照组、IGR 组(糖耐量减低和(或)空腹血糖受损)和 2 型糖尿病组的一般临床特征、早晨皮质醇浓度(唾液和血)及清晨唾液皮质醇升高值(MSCR)。结果:1)2 型糖尿病组 MSCR 低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2)晨 8 时血浆皮质醇各组间差异均有统计学意义($P<0.01$),表现为 IGR 组最高,其次为 2 型糖尿病组。3)多元逐步回归分析提示年龄和 HOMA-IR 对 MSCR 有影响。结论:2 型糖尿病患者存在 HPA 轴调节功能的紊乱,表现为 MSCR 低于正常人而晨 8 时血浆皮质醇高于正常人。

【关键词】 2 型糖尿病;下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴;皮质醇;唾液

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-11-07

The study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis fuction in type 2 diabetes mellitus patients

ZHANG Rushuang, et al

(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in type 2 diabetic patients. *Methods*: Subjects were divided into three groups: control group (normal glucose), IGR group (IGT and/or IFG) and T2DM group. General clinical characteristics, morning cortisol concentrations (saliva and plasma) and MSCR (morning salivary cortisol rise) of the three groups were compared. *Results*: 1) MSCR in the T2DM group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); 2) there were significant differences in plasma cortisol at 8 am. among the three groups ($P<0.01$), with the highest level in the IGR and the next in the T2DM; 3) stepwise regression analysis indicated age and HOMA-IR had significant associations with MSCR. *Conclusion*: MSCR is lower and plasma cortisol at 8 am is higher in T2DM patients than that in the normal group, which suggests T2DM patients have altered regulation of the HPA axis.

【Key words】 Type 2 Diabetes mellitus; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Cortisol; Saliva.

近年来,国内外研究报道 2 型糖尿病患者存在不同程度的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能改变,表现为皮质醇分泌异常。但 2 型糖尿病患者皮质醇的分泌情况各研究报道结果并不一致,且糖尿病前期(IGR)者的皮质醇分泌状况尚未见报道。有研究者发现清晨唾液皮质醇升高值(MSCR)是反映 HPA 轴调节功能状态的良好指标,且和疾病危险因素相关。本研究观察 2 型糖尿病患者和 IGR 者的 MSCR 及早 8 时空腹血浆皮质醇浓度,了解它们与正常人的差异,从而初步探讨 2 型糖尿病患者 HPA 轴的功能状况。

1 对象与方法

1.1 对 象

所有研究对象选自 2005 年 3 月 ~ 2005 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院内分泌科体检者、门诊就诊及住院的病人。参照 1999 年 WHO 糖尿病及其他类型高血糖的诊断标准。将研究对象分成 3 组:正常对照组 73 例;IGR 组 50 例,空腹血糖(FPG)≥6.0 ~ <7.0mmol/L 和(或)OGTT 中 2h 血糖(2HPG)≥7.8 ~ <11.1mmol/L;2 型糖尿病组 100 例,FPG≥7.0mmol/L 和(或)OGTT 中 2HPG≥11.1mmol/L。排除使用胰岛素治疗、急性应激、感染、严重躯体疾病、精神疾病等影响皮质醇分泌状况的受试者。

1.2 方 法

作者介绍:章汝霜(1976-),女,硕士,
主要研究方向:2 型糖尿病与胰岛素抵抗。

基金项目:重庆市卫生局资助项目(05-2-122),
重庆市自然科学基金(04-54-89)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2.1 一般资料的收集 询问受试对象的病史，记录其年龄、性别，测量其身高、体重、腰围、臀围、收缩压、舒张压。

1.2.2 唾液的收集 任选 1 个工作日，嘱受试对象于清晨自然醒来的即刻(躺在床上)咀嚼 1～2 颗消毒棉球 30～60s，放入微量离心管(Eppendorf 管)中，注意避免棉球污染；然后起床，于清醒后 15min 取站立位再咀嚼 1～2 颗消毒棉球 30～60s，放入 Eppendorf 管中。收集期间禁饮水、吃饭、刷牙，其它日常生活行为不受限制。当天早上 8 点空腹到实验室，将唾液标本交于实验者，实验者置两管于离心机中离心(800V/min)，收集离心出的唾液放入－80℃冰箱保存待测。

1.2.3 OGTT 按常规方法。

1.2.4 标本的检测 血浆葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法(BIOSEN5030 快速血糖检测仪，德国 Necar 公司)；血浆胰岛素测定采用化学发光法(Roche sys2010 电化学发光仪，德国罗氏公司)。血浆皮质醇采用放射免疫法，唾液皮质醇由血浆皮质醇放免测定方法改良而来，两者药盒均由北京北方生物技术研究所提供。

唾液皮质醇升高值 (MSCR)= 清醒 15min 唾液皮质醇－清醒即刻唾液皮质醇(ng/ml)。

1.3 统计学处理

计量资料用$\bar{x} \pm s$ 表示，3 组间均数的比较采用方差分析，其中两两比较采用 LSD 法，对各项指标做二元相关分析和多元逐步回归分析。所有数据分析在 SAS8.2 软件中完成，$P<0.05$ 为有显著性。

2 结 果

2.1 一般资料

3 组性别构成比、年龄、体重指数(BMI)无显著差异。2 型糖尿病组腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2HPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均高于正常对照组，差异有统计学意义。IGR 组 FPG、2HPG、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR 均高于正常对照组($P<0.05$)。IGR 组 FINS 高于 2 型糖尿病组($P<0.01$, 见表 1)。

2.2 唾液和血皮质醇变化

IGR 组 0min 唾液皮质醇(0'SC)、15min 唾液皮质醇 (15'SC)浓度和 MSCR 与正常组的差异无统计学意义，8 时空腹血浆皮质醇(FPC)高于正常组，差异有统计学意义；2 型糖尿病组 15'SC 和 MSCR 低于正常组，FPC 高于正常组 (分别 $P<0.01$，$P<0.05$)；2 型糖尿病组 FPC 低于 IGR 组，差异有统计

表 1 研究对象一般资料($\bar{x} \pm s$)

	正常对照组	IGR 组	2 型糖尿病组
例数	73	50	100
男 / 女(例)	35/38	24/26	52/48
年龄(岁)	55.99 ± 7.99	56.76 ± 7.26	55.58 ± 8.07
BMI(kg/m^2)	24.30 ± 4.85	24.25 ± 2.58	24.76 ± 2.87
WHR	0.87 ± 0.08	0.89 ± 0.06	0.90 ± 0.07**
SBP(mmHg)	119.66 ± 17.37	124.58 ± 17.91	130.30 ± 19.81**
DBP(mmHg)	76.07 ± 10.11	78.42 ± 11.19	81.08 ± 11.76**
FPG(mmol/L)	5.37 ± 0.36	5.66 ± 0.50*	9.35 ± 2.94**△△
2HPG(mmol/L)	6.24 ± 1.10	8.67 ± 0.97**	19.27 ± 5.91**△△
FINS#(IU/mL)	0.74 ± 0.26	0.89 ± 0.22**	0.79 ± 0.29△
HOMA-IR#	0.12 ± 0.27	0.29 ± 0.22**	0.39 ± 0.31**△

与正常对照组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与 IGR 组比较，△$P<0.05$，△△$P<0.01$；# 表示经自然对数转换后；HOMA-IR=FPG*FINS/22.5

表 2 研究对象唾液和血浆皮质醇 ($\bar{x} \pm s$)

	正常对照组	IGR 组	2 型糖尿病组
0'SC(ng/ml)	3.13 ± 1.52	3.12 ± 2.06	2.86 ± 2.08
15'SC(ng/ml)	4.92 ± 2.54	4.34 ± 2.25	3.82 ± 2.20**
MSCR(ng/ml)	1.79 ± 2.05	1.22 ± 1.75	0.98 ± 1.62*
FPC(ng/ml)	145.93 ± 54.80	244.49 ± 77.61**	201.11 ± 105.14**△△

与正常对照组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与 IGR 组比较，△△$P<0.01$；MSCR=15'SC-0'SC

维普资讯 http://www.cqvip.com

学意义(见表 2)。

2.3 MSCR 与一般临床特征的相关分析

二元相关分析提示 MSCR 与年龄、2HPG、FINS 和 HOMA-IR 显著相关 (r=-0.145, P=0.017; r=-0.151, P=0.013; r=-0.148, P=0.015; r=-0.170, P=0.005); 而与 BMI、WHR、SBP、DBP、FPG 无显著相关性。多元逐步回归分析以 MSCR 为应变量,其余变量为自变量,进行逐步回归方法分析,发现年龄和 HOMA-IR 是 MSCR 的独立影响因素。

3 讨 论

HPA 轴是一个重要的反馈调节系统,它与中枢神经系统、免疫系统组成精细的神经内分泌免疫网络,不仅对维持机体内环境平衡起重要作用,而且参与衰老、应激等病理生理过程的调节。HPA 轴的功能改变在 2 型糖尿病的发生、发展中可能起了重要作用。Rosmond 提出应激导致 HPA 轴功能紊乱有可能是研究糖尿病发病机制及治疗的一条探索途径[1]。近年来有许多有关糖尿病患者皮质醇分泌异常的报道, 但报道结果并不一致, 一些研究发现 2 型糖尿病患者皮质醇分泌增多[2,3],另一些研究发现 2 型糖尿病患者皮质醇水平并不高于正常[4]。本研究结果显示 2 型糖尿病组及 IGR 组晨 8 时血浆皮质醇显著高于正常对照组, 这提示 2 型糖尿病及 IGR 人群存在下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能失调。

2 型糖尿病患者 HPA 轴功能异常的机制尚不十分清楚。国外研究表明糖尿病患者下丘脑有轴突缺失和脱髓鞘现象[5]。糖尿病患者长期血糖控制不佳及弥漫性微血管病变可能造成海马区结构与功能损害,海马的损害可使 HPA 轴对多种应激原的敏感性增强,从而导致 HPA 轴的功能亢进,血皮质醇水平增高[6]。

本研究还显示 2 型糖尿病组晨 8 时血浆皮质醇显著低于 IGR 组。应激作用下 HPA 轴的功能改变是一个动态变化的过程,有从高反应到低反应的趋势,它取决于所受的应激的程度、时间等,长期、慢性的应激可能导致 HPA 轴的功能 "耗竭" (burnout)[1], 这可能是 2 型糖尿病组晨 8 时血浆皮质醇显著低于 IGR 组的原因之一。

既往有实验发现清晨唾液皮质醇升高值 (MSCR) 可以作为一项反映 HPA 轴功能状态的良好指标,尤其能反应 HPA 轴的细微变化,与 ACTH 刺激下皮质醇的反应紧密相关(r=0.63)[7]。本研究显示 2 型糖尿病组 MSCR 显著低于正常对照组,这提示 2 型糖尿病患者存在 HPA 轴功能失调,同时可能提示 2 型糖尿病患者长期处于慢性应激中,而导致 HPA 轴对正常的生理性应激(清醒)的反应迟钝,其调节能力低于常人,表现出病态的调节。国外许多研究显示处于长期、慢性应激中的人清晨皮质醇升高低于正常人[8,9]。Wallerius 等人[10]发现 MSCR 与腹型肥胖相关的指标(如 BMI、WHR、FINS、血压等)有显著的相关性。本研究中多元逐步回归分析显示年龄和 HOMA-IR 对 MSCR 有显著相关,提示清晨唾液皮质醇升高值可能可以作为衡量疾病危险因素的一项指标。但与国外研究比较,MSCR 与其它心血管危险因素的相关性在本实验中未有明确显示,因此须进一步研究。

参 考 文 献

[1] Rosmond R. Stress induced disturbances of the HPA axis:a pathway to Type 2 diabetes[J]. Med Sci Monit,2003;9(2):RA35-39.

[2] Chan O,Inouye K,Riddell M C,et al. Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis[J]. Minerva Endocrinol, 2003;28(2):87-102.

[3] 王晓辉,田浩明. 2 型糖尿病患者血浆皮质醇、游离脂肪酸水平和胰岛素抵抗[J]. 中华内分泌代谢杂志,2004;20(3):210-211.

[4] Oltmanns KM,Dodt B,Schultes B,et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients[J]. Eur J Endocrinol,2006;154(2):325-331.

[5] 李晓星. 糖尿病性神经病变与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的兴奋性增强有关[J]. 国外医学内分泌学分册,1994;14(1):47.

[6] Bodnoff SR,Humphreys AG,Lehman JC,et al. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning,synaptic plasticity and hippocampal meuropathology in young and mid-aged rats [J]. J Neuroaci,1995;15(1):61-69.

[7] Schmidt RA,Pruessner JC,Hellhammer DH,et al. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm[J]. Life Sci,1999;64(18):1653-1660.

[8] Ehrstrom SM,Kornfeld D,Thuresson J,et al. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis[J]. Am J Obstet Gynecol,2005;193(4):1376-1381.

[9] Bohmelt A H,Nater U M,Franke S,et al. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls[J]. Psychosomatic Medicine, 2005;67(2):288-294.

[10] Wallerius S,Rosmond R,Ljung T,et al. Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men:A preliminary report[J]. J Endocrinol Invest,2003;26(7):616-619.