维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)08-0866-03

脂代谢紊乱对 2 型糖尿病患者早期胰岛素分泌和胰岛素抵抗的影响

田景伦[1],周毛吉[2],何书经[1],李 薇[1]

(1. 成都市温江区人民医院内分泌科,成都 611130;2. 甘肃中医学院临床医疗系,兰州 730000)

【摘 要】目的:了解脂代谢紊乱对 2 型糖尿病患者早期胰岛素分泌功能和胰岛素抵抗的影响。方法:93 例未接受调脂治疗和抗高血糖治疗的新发 2 型糖尿病患者根据血脂水平分为正常血脂组(B 组)、单纯甘油三酯升高组(C 组)和混合血脂升高组(D 组),20 例非糖尿病正常血脂体检者为健康对照组(A 组),根据口服葡萄糖耐量试验计算和分析早期胰岛素分泌指数 $\Delta I_{30}/\Delta_{G30}$ 和胰岛素抵抗指数 HOMA-IR。结果:与健康对照组比较,2 型糖尿病各亚组的 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 值 (P=0.00001,<0.05 和 <0.01)和 HOMA-IR 值(所有 P<0.05)均明显降低;在 2 型糖尿病患者中,脂代谢紊乱各组(C 和 D 组)的 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 值比正常血脂组(B 组)明显降低,但是混合血脂升高组(D 组)与单纯甘油三酯升高组(C 组)之间差异无统计学意义(P=0.2509);在 2 型糖尿病患者中,与正常血脂组比较,混合血脂升高组(D 组)的 HOMA-IR 值明显升高(P=0.0027),单纯甘油三酯升高组(C 组)则无显著性差异(P=0.1841)。结论:2 型糖尿病患者同时存在早期胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗,甘油三酯升高主要降低早期胰岛素分泌功能,而胆固醇异常主要加重胰岛素抵抗。

【关键词】脂代谢紊乱;2 型糖尿病;早期胰岛素分泌;胰岛素抵抗

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-12-11

Effects of dyslipidemia on early insulin secretion and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus.

TIAN Jinglun, et al

(*Department of Endocrinology, Wenjiang People's Hospital of Chengdu*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effects of dyslipidemia on early insulin secretion and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Methods*: 93 newly diagnosed T2DM patients without lipid-lowering and anti-hyperglycemia therapies were divided into 3 groups by plasma lipids levels: normal lipids (group B), single high triglycerides (group C), and high triglycerides and high total cholesterol with or without low HDL-cholesterol or high LDL-cholesterol (group D). 20 non-diabetic normal lipids subjects were healthy control group (group A). Early insulin secretion indexes ($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$) and insulin resistance indexes (HOMA-IR) taken from the oral glucose tolerance test were measured and analyzed. *Results*: Compared with healthy control subjects (group A), patients with T2DM (group B, C and D) had a significantly lower $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ (P=0.0000, <0.05 and <0.05) and HOMA-IR (all P<0.05). In contrast with group B, group C and D had a significantly lower $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ (both P<0.05), and, group D had a significantly higher HOMA-IR (P=0.0027) in T2DM groups. But no significant differences of the $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ between group C and D (P=0.2509), and the HOMA-IR between group B and C (P=0.1841) were observed. *Conclusion*: Our study supports the notion that high triglycerides reduce early insulin secretion function and cholesterol abnormalities increase insulin resistance in T2DM.

【Key words】 Dyslipidemia; Type 2 diabetes mellitus; Early insulin secretion; Insulin resistance

脂代谢紊乱是致动脉粥样硬化的最重要因素,尽管糖尿病患者预防心血管疾病是一项优先的公共卫生措施,但是糖尿病患者的脂代谢紊乱仍然没有得到充分治疗[1]。事实上,临床工作中已经十分关注脂代谢紊乱对糖尿病患者心血管的损害作用,而往往忽视了其对糖尿病本身的发生发展的影响,尤其对胰岛素分泌缺陷的影响。已经证实 2 型糖尿病胰岛素分泌缺陷的特征是:进餐后胰岛素 I 相(早

作者介绍:田景伦(1975-),男,主治医师,主要研究方向:内分泌内科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

期)分泌缺失、II 相分泌延迟,脉冲频率紊乱,并伴有空腹及餐后胰岛素原水平升高[2],而早期胰岛素分泌受损是导致 2 型糖尿病患者餐后高血糖的最重要因素[3]。为了观察脂代谢紊乱对 2 型糖尿病患者早期胰岛素分泌和胰岛素抵抗的影响,我们作了本研究,报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

我科 2006 年 1 月 ~2006 年 10 月门诊和住院部未接受调脂治疗和抗高血糖治疗的新发 2 型糖尿病患者 99 例,由于单纯 HDL-c 降低和单纯 LDL-c 升高的患者各仅有 2 例,样本量太小,不纳入本研究,糖负荷后 30min 胰岛素比空腹胰岛素低的患者也有 2 例,不纳入本研究,故实际纳入本研究的糖尿病患者共 93 例,男 44 例,女 49 例,年龄(64.93 ± 11.74)岁。20 例非糖尿病正常血脂体检者作为健康对照,男女各 10 例,年龄(63.78 ± 12.16)岁。所有患者均作眼底镜检查、心电图、尿微量白蛋白 / 肌酐比值 (uA/Cr)、5.07/10gram Monofilament 尼龙丝(美国礼来公司提供)检查压力觉、足背动脉搏动,部分患者作下肢血管超声 (荷兰 Phlips HD11 全数字彩色 Doppler 实时三维超声诊断仪,探头频率 7 ~ 12MHz),排除了严重慢性并发症如视网膜病变、肾病、周围神经病变、周围血管病变和心血管病变,也无严重的合并症如卒中、感染等。

1.2 方 法

1.2.1 所有研究对象 低脂饮食 3 天,夜间空腹 10h 后次晨行口服 75g 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT),取空腹(0min)、糖负荷后 30、60、120min 4 个时间点血样本,采用葡萄糖氧化酶法测定血浆葡萄糖,Beckman Cx7 型全自动生化仪测定空腹血脂 (TG、TC、HDL-c、LDL-c),放射免疫法(北京北方生物技术研究所试剂盒)测定胰岛素、C-肽和尿微量白蛋白。

1.2.2 计算公式 早期胰岛素分泌指数用糖负荷后 30min 胰岛素净增值 / 葡萄糖净增值的比值来评价即 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}=(Ins_{30}-Ins_0)/(Glu_{30}-Glu_0)$[4];胰岛素抵抗指数用稳态模型来评价即 HOMA-IR=FPG × FINS/22.5[5]。

1.2.3 分组 按照亚太 2 型糖尿病指导委员会(APDPG)的治疗指南将血脂正常定义为 TG<1.5mmol/L,TC<4.5mmol/L,HDL-c>1.1mmol/L[6]。非糖尿病正常血脂组设为健康对照组 A 组,糖尿病正常血脂组设为 B 组,糖尿病伴单纯 TG 升高设为 C 组,糖尿病伴混合血脂升高(TG 和 TC/LDL-c 均升高,伴或不伴 HDL-c 降低) 设为 D 组。计算各组 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 和 HOMA-IR 值。

1.2.4 统计学方法 数值用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数比较,经过方差齐性检验,方差齐时用 t 检验,方差不齐时用 t' 检验或秩和检验,由 SPSS10.0 软件完成,$P<0.05$ 为有统计学意义。

表 1 研究对象一般资料和检查结果

	A 组 n=20	B 组 n=22	C 组 n=35	D 组 n=36
Age(yrs)	63.78 ± 12.16	65.76 ± 12.21	63.45 ± 11.51	64.94 ± 11.87
Sex(M/F)	10/10	10/12	17/18	17/19
BMI(kg/m²)	24.74 ± 1.63	24.86 ± 1.82	25.37 ± 1.75	25.21 ± 1.59
$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$	15.82 ± 4.07	7.29 ± 3.36*	3.95 ± 2.18**	3.37 ± 2.04**
HOMA-IR	2.18 ± 0.94	4.78 ± 1.73▲	5.42 ± 1.76▲	6.35 ± 1.92▲#▼

注:$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 组间比较:B 组与 A 组比较 *P=0.0000, C、D 组与 A、B 组比较 **P<0.05,C 组与 D 组比较 P=0.2509。HOMA-IR 组间比较:B、C、D 组与 A 组比较▲P<0.05,D 组与 B 组比较 #P=0.0027, D 组与 C 组比较▼P=0.0371,C 组与 B 组比较 P=0.1841。

2 结 果

2.1 2 型糖尿病患者脂代谢紊乱脂谱

在 93 例新发 2 型糖尿病患者中,血脂正常者即 B 组仅 22 例,占 23.66%;脂代谢紊乱以血 TG 升高最多见,其中单纯 TG 升高即 C 组 35 例,占 37.63%,混合血脂升高即 D 组 36 例,占 38.71%,故 TG 升高者共占 76.34%。在 99 例患者中,由于单纯 HDL-c 降低和单纯 LDL-c 升高的患者各仅有 2 例,样本量太小,没有纳入统计分组。各组年龄、性别比和体质指数没有显著差异,糖尿病各组间血糖水平无显著差异,具有可比性。具体相关资料见表 1。

2.2 脂代谢紊乱与早期胰岛素分泌的关系

各组 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 计算值见表 1,经过统计分析,糖尿病各亚组(B、C、D 组)与健康对照组(A 组)比较均有显著性差异 (B 组与 A 组之间方差齐,F=1.4673,*P=0.0000; C、D 组与 A 组之间方差不齐,F=3.4856 和 3.9804,**P<0.05); 糖尿病各亚组之间比较:C、D 组与 B 组有显著性差异(方差均不齐,F=2.3756 和 2.7128,**P<0.05),C 组与 D 组无显著性

维普资讯 http://www.cqvip.com

差异(方差齐,F=1.1420,P=0.2509)。提示:①2 型糖尿病患者较健康对照组存在非常明显的早期胰岛素分泌功能降低;②脂代谢紊乱明显降低了 2 型糖尿病患者的早期胰岛素分泌功能,发挥作用的血脂成分是甘油三酯,胆固醇没有独立于甘油三酯以外的降低早期胰岛素分泌功能的作用。作柱型图能够更直观地看出各组间的差异,见图 1。

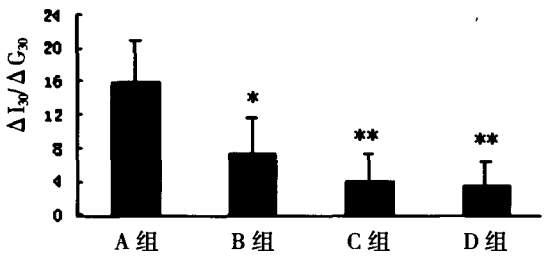


图 1 脂代谢紊乱与早期胰岛素分泌指数的关系

2.3 脂代谢紊乱与胰岛素抵抗的关系

各组 HOMA-IR 计算值见表 1,经过统计分析,糖尿病各亚组(B、C、D 组)与健康对照组(A 组)比较有显著性差异(方差均不齐,F=3.3872,3.5057 和 4.1720,▲P<0.05);糖尿病各亚组之间比较:D 组与 B、C 组有显著性差异(方差均齐,F=1.2317 和 1.1901,#P=0.0027,▼P=0.0371),C 组与 B 组无显著性差异(方差齐,F=1.0350,P=0.1841)。提示:①2 型糖尿病患者较健康对照组存在明显的胰岛素抵抗;②胆固醇异常明显加重了 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗,甘油三酯升高轻度增加了 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗指数,但是没有统计学意义。作柱型图能够更直观地看出各组间的差异,见图 2。

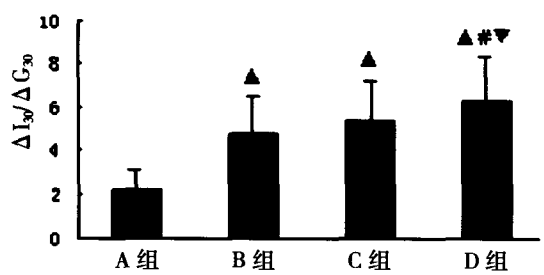


图 2 脂代谢紊乱与胰岛素抵抗指数的关系

3 讨 论

2 型糖尿病是以胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷双重病理机制为特点的以糖、脂等代谢异常为表型的综合征,其脂代谢紊乱的特点是 TG 升高和 HDL-C 降低,伴或不伴小而密 LDL-C 升高[7]。许多因素跟糖尿病性脂代谢紊乱有关:胰岛素对肝脏载脂蛋白的影响、脂蛋白脂酶的调节作用、胆固醇酯转运蛋白活性和胰岛素外周作用[8]。反过来,我们的研究也证实脂代谢紊乱对 2 型糖尿病的病理机制产生了重要影响,表现在甘油三酯升高降低早期胰岛素分泌功能,而胆固醇异常主要加重胰岛素抵抗。二者互为恶性循环。

事实上,2 型糖尿病的发生是胰岛 β 细胞分泌功能缺陷不能够代偿胰岛素抵抗的结果。目前认为 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能缺陷有两个方面原因,即胰岛 β 细胞功能的下降和数量的减少,从这两个方面入手分析 2 型糖尿病患者甘油三酯升高降低早期胰岛素分泌功能的可能机制有:①高游离脂肪酸(Free fatty acid,FFA)血症诱导 β 细胞凋亡增加:TG 在各种脂肪酶作用下水解为 FFA 和甘油,FFA 是脂质的主要转运体,是机体供能的重要物质。循环中 TG 与 FFA 关系密切,空腹 TG 升高伴随 FFA 增高,后者通过增强丝氨酸-棕榈酰转移酶(SPT)活性进而使诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达增加、核因子 κB(NF-κB)活性增加、蛋白激酶 C(PKC)激活、胰岛素受体底物-2(IRS-2)信号通路异常等多渠道增加 β 细胞凋亡[9-11]。②高糖协同和放大脂质对 β 细胞的毒性:高脂对 β 细胞的毒性作用依赖于高糖的存在,而高糖对 β 细胞功能的损害则不依赖于高脂。β 细胞的糖脂毒性机制主要涉及以下环节:丙二酰辅酶 A/肉碱脂酰转移酶-1(CPT-1)、过氧化物酶体增殖物活化受体(PPARs)、固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)、肝 X 受体(LXR)等[12]。高糖通过上述环节加重了高脂对早期胰岛素分泌的损害作用。

在葡萄糖耐量异常或 2 型糖尿病的早期阶段,早期胰岛素分泌几乎丧失,而二相分泌增强,一个关于 32 项 2 型糖尿病患者葡萄糖耐量试验的汇总分析,得出大多数研究(21 项)提示早期胰岛素分泌受损的结论[3]。根据 OGTT 计算的 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 值与葡萄糖钳夹技术检测的 1 相胰岛素释放值之间有非常高的相关性(r=0.78,P<0.00005)[13],为 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 在临床上的广泛使用提供了有力证据。遗传和环境因素是决定早期胰岛素分泌受损的根本病因学[14],而脂代谢紊乱就是重要的可以控制的环境因素,那么纠正脂代谢紊乱是否可以改善 2 型糖尿病患者的

(下转第 876 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

早期及时使用大剂量皮质类固醇激素能抑制免疫功能，稳定溶酶体膜，减轻脑和脊髓的水肿，抑制炎症脱髓鞘过程，但需要注意减量和维持治疗，并在疗效欠佳时可联合应用丙种球蛋白，以提高疗效。准确的诊断和及时正确的治疗方案及并发症的控制对提高疗效和降低死亡率至关重要[6]。

虽然经过积极的治疗但部分患者仍然会后遗瘫痪、精神异常、智能障碍、癫痫发作等，因此早期预防就显得特别重要，尽管目前尚无特殊药物可以预防 ADEM 的发生，但是从以上临床资料看感染仍是最主要的诱发因素，故积极预防和控制感染是切实可行的一条途径。在疫苗的应用上，由于近年已不用含异种脑组织碱性蛋白的疫苗，所以因疫苗接种所致的 ADEM 已明显减少。左旋咪唑是引起 ADEM 最主要的驱虫药[7]，因此要尽量避免使用。

需要强调的是，ADEM 中的 PIE 实验室检查可能出现脑脊液中髓鞘碱性蛋白(MBP)升高，MRI 显示中枢神经系统白质区有脱髓鞘改变（T2 为高信号），或出现中枢神经系统广泛的脱髓鞘改变。大剂量丙种球蛋白对这类疾病治疗可能更为合适，能够有效减少自身抗体的产生，抑制自身免疫反应，从而抑制，中枢神经系统白质的脱髓鞘改变而收到治疗效果[8]。

参 考 文 献

[1] 张星虎，黄秋杰，马惠姿.急性播散性脑脊髓炎误诊 5 例临床分析[J]. 北京医学，2004；26(3)：212-213.

[2] Singhi PD，Ray M，Singhi S，et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis In North Indian Children：Clinical Profile And Follow-up[J]. J Child Neurol，2006；21(10)：851-857.

[3] 魏战美，金宏伟，林 萍.以急性播散性脑脊髓炎为首发症状的伤寒 1 例[J]. 中国实用内科杂志，2003；23(3)：188.

[4] 杨彩凤，郑 洁，孙 莉.播散性脑脊髓炎 MRI 诊断 2 例[J]. 中国临床医学影像杂志，2000；11(3)：218-219.

[5] Meola G. Acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis[J]. Pediatr Med Chir，2004；26(3)：210-211.

[6] 沈思翔，周柏林. 儿童水痘致急性播散性脑脊髓炎 1 例[J]. 浙江大学学报(医学版)，2002；31(2)：76.

[7] Yokote H，Shintani S，Shiigai T. Acute disseminated myelitis associated with 5-fluorouracil and l-leucovorin treatment[J]. Eur Neurol，2005；54(4)：214-216.

(上接第 868 页)

早期胰岛素分泌功能受损呢？从理论上讲答案应该是肯定的，但是目前尚无相关临床试验证实。这也是我们下一步准备开展的工作。

参 考 文 献

[1] Mehler PS，Esler A，stacio RO，et al. lack of improvement in the treatment of hyperlipidemia among patients with type 2 diabetes [J]. American Journal of Medicine，2003；114：377-382.

[2] Owens DR，Luzio SD，Coates PA. insulin secretion and sensitivity in newly diagnosed NIDDM cancasions in the UK[J]. Diabet Med，1996；13：s19-s24.

[3] Del Prato S. loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycemia[J]. Diabetologia，2003；46(Suppl1)：M2-M8.

[4] Phillips DI，Clark PM，Hales CN，et al. Understanding oral glucose tolerance：comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion[J]. Diabet Med，1994；11：286-292.

[5] Haffner SM，Miettinen H，Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study[J]. Diabetes Care，1997；20：1081-1092.

[6] Asia-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group.Type 2 Diabetes Practical targets and Treatments[M]. Third Edition，Health Communications Australia，2002.

[7] American diabetes association. Dyslipidemia management in adults with diabetes[J]. Diabetes Care，2004；27(Suppl 1)：s68-s71.

[8] Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia：courses and consequences[J].J Clin Endocrinol Metab，2001；86：965-971.

[9] Gillv，Qvigstad E. Fatty acids and insulin secretion[J]. Br J Nutr，2000；83：s79-s84.

[10] Kharroubi I，Ladriere L，Cardozo AK，et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms：role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress[J]. Endocrinology，2004；145：5087-5096.

[11] Burks DJ，White MF.IRS proteins and beta-cell function [J]. Diabetes，2001；50 (Suppl1)：s140-s145.

[12] Taskinen MR. diabetic dyslipidaemia：from basic research to clinical practice[J]. Diabetologia，2003；46：733-749.

[13] Michael S，Hannele YJ，Asimina M，et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity [J]. Diabetes Care，2000；23：295-301.

[14]Bogardus C，tataranni PA. Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in pima Indians[J]. Diabetes，2002；51 (Suppl 1)：s262-s264.