维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)04－0464－03

2 型糖尿病患者的非糖尿病一级亲属的胰岛素抵抗

汪志红,综述　张素华,审校

(重庆医科大学临床学院内分泌科　重庆　400016)

【中国图书分类法分类号】R587.1　　【文献标识码】B　　【收稿日期】1999－10－08

胰岛素抵抗(IR)是指对胰岛素(INS)促进葡萄糖(G)摄取的作用发生了抵抗,需要超常量的 INS 才能引起正常反应的一种状态,继发有代偿性 INS 分泌增多,对机体可产生一系列的不良影响和多种病理生理改变。近年来许多学者对 2 型糖尿病患者的一级亲属进行了研究,发现非糖尿病(DM)一级亲属存在 IR 以及相关的代谢紊乱,现综述如下:

1　一级亲属的高胰岛素血症

高胰岛素血症是 IR 的最重要的特征之一[1]Elbein 等认为它可以作为 2 型糖尿病的早期遗传标志[2]。高胰岛素血症的判断标准有三种:(1)空腹胰岛素(FINS)水平与正常对照组比较显著增高[2];(2)FINS 大于正常对照组均数＋2S(标准差)[3];(3)FINS 大于正常对照组的 90%或 95%可信限上限[3]。其中以第一种标准最为常用。许多研究结果显示 2 型糖尿病患者的非 DM 一级亲属的周围组织对 INS 的敏感性降低,并存在高胰岛素血症[4~6,8,9]。Ramachandran 等[4]研究发现亲代均为 2 糖尿病患者的 24 个非肥胖子代在口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中,糖耐量正常,但 INS 反应较正常人明显增高[INS 曲线下面积分别为 203±73(S),121±29mUh/L, $P<0.001$];在 INS 耐量试验(ITT)中,平均 K 值(表示 INS 敏感性的作用参数)较正常人明显降低(K 值分别为4.3±1.9,6.2±2.0/$min^{-1}\times100$, $P<0.01$)。结果表明一级亲属存在 INS 敏感性降低和高胰岛素血症,并认为高胰岛素血症是一种代偿现象。Gulli 等[5]采用葡萄糖(G)钳夹技术(高血糖及正常血糖的钳夹技术)和 OGTT 试验,对 11 个亲代均为 2 型糖尿病患者的墨西哥—美国人(即一级亲属)进行了研究,也发现他们的糖耐量正常,血浆 FINS 明显增高,同时 G 负荷后 INS 的反应较正常增高约 40%;并且血浆空腹 C 肽和 G 负荷后的 C 肽水平也较正常对照高。另外在一个对亲代均为 2 型糖尿病患者的 155 个非 DM 子代随访 6～25 年的前瞻性研究中,发现子代在 2 型糖尿病发病前 10^{+}年,G 清除率较无 DM 家族史的正常对照组明显下降;INS 敏感性指数(SI)和 G 自身代谢效能指数(SG)较未发生 2 型糖尿病的子代明显降低;子代 FINS 水平较正常人高,并且发现 INS 敏感性与第一时相(静脉 G 负荷 10min 以前)的 INS 分泌呈负相关。而 SI 和 SG 都高于正常人群均值的子代,无一人发病[7,8]。本组前期在家族性 2 型糖尿病家系的调查中发现,97 个非 DM 一级亲属的胰岛素敏感性(用 SGI 和 ISI 表示:SGI 为 OGTT 葡萄糖、INS 曲线下面积比,ISI 系 INS 敏感指数)较 55 个正常对照组明显下降,OGTT 的 0、30、60、120min 的血浆 INS 和各时相累加值的平均水平显著高于正常对照组,同时还发现 SGI 和 ISI 呈正相关,SGI 和 ISI 分别与 BMI 呈显著负相关[9]。以上研究资料均表明 2 型糖尿病患者的非 DM 一级亲属其 INS 敏感性下降,存在 IR,并伴有高胰岛素血症。

2　一级亲属的脂代谢紊乱

INS 与脂代谢有着密切的关系。高胰岛素血症可促进肝脏合成低密度脂蛋白(VLDL)、载脂蛋白 B(ApoB)和载脂蛋白 E(ApoE),使血浆 VLDL 明显升高,血浆胆固醇(TC)和甘油三脂(TG)轻度增加。目前众多的研究结果表明 2 型糖尿病患者常常存在 TG、TC 和 VLDL 增高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL

作者介绍:汪志红(1969－　),女,重庆人,主治医师,硕士。主要研究方向:糖尿病

维普资讯 http://www.cqvip.com

－C）降低，特别是 HDL_2－C 降低明显。SyVanne[10]等研究发现 FINS 水平与血浆 TG 呈正相关，与 HDL－C 水平呈显著负相关。Gulli 等[5]报告了有高胰岛素血症的一级亲属在正常血糖高胰岛素钳夹试验中，其 INS 抑制脂质氧化的能力受损，游离脂肪酸的浓度较正常对照升高。Laws 等[11]也报告了 19 例有 DM 家族史的非 DM 一级亲属的 INS 对 G 负荷后的处理能力较正常人明显降低，并有 TG 和 VLDL 水平的升高。Schumacher 等[12]对来自 16 个 Utah 大家系（同胞≥2 个患 2 型糖尿病），糖耐量正常的 206 个家族成员与同等环境的 65 个配偶进行比较，发现非 DM 的家族成员发生脂代谢紊乱（指 TC、TG 和 HDL 中任一种异常）的频率较正常人群和配偶均显著增高（分别为 58%，27%，45%，$P<0.0001$ 和 $P<0.05$）。本组前期研究也发现非 DM 一级亲属的血浆 TG 明显高于正常对照组，HDL－C 水平显著低于正常对照组，其中 HDL_3－C 降低不及 HDL_2－C；而且 TG 与 FINS 水平呈正相关，HDL_2－C 与 FINS 呈负相关[13]。根据目前的研究结果认为非 DM 一级亲属存在继发于高 INS 血症的脂代谢紊乱，脂代谢紊乱可能也是 IR 的一个遗传标志。

3 一级亲属的糖代谢

2 型糖尿病患者的一级亲属存在 IR，INS 敏感性下降，常继发有代偿性高 INS 血症，尚能使空腹血糖和糖耐量维持在正常范围。但近年来有一些学者研究发现非 DM 一级亲属的糖代谢有改变。Osei[14]曾报道 27 个非 DM 一级亲属的空腹血糖（FPG）、基础的肝糖输出较年龄、性别及 BMI 匹配的正常人明显增加，而 G 的代谢清除率无显著差异。表明非 DM 一级亲属基础的肝糖生成增加，认为基础肝糖调节受损是非 DM 一级亲属早期的缺陷。Leslie 等[15]也报告了 32 个非 DM 一级亲属的 FPG、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）较正常人明显增高，且在糖负荷后，血糖浓度较正常人明显增加。另也有研究结果表明多发性 2 型糖尿病家系中的非 DM 家庭成员血糖相对增高，同时有高 INS 血症[2]。

4 一级亲属胰岛素酶代谢的异常

有报道认为细胞水平的 INS 降解加速可能是引起 IR 的原因之一[16]。INS 降解酶是参与细胞内 INS 代谢的主要酶类。2 型糖尿病患者的红细胞 INS 降解酶（EIDEA）活性显著高于正常对照，并与血浆 FINS 呈显著相关[17]。国内有学者[18]对 DM 多发家系中各类成员进行了研究，发现非 DM 一级亲属未分组时 EIDEA 与正常人无差异，但按年龄和 BMI 分组后，年龄≥45 岁，BMI＞24kg/m² 的一组，其 EIDEA 和 FINS 均高于配对的正常对照组，并且 EIDEA 与 FINS 呈显著正相关；此外，该作者前期的研究结果显示 EIDEA 可间接反映 INS 敏感性。因此认为 EIDEA 可作为 2 型糖尿病的遗传标志之一。

5 一级亲属的钠－锂逆转（NaLiCT）活性异常

红细胞内 NaLiCT 活性是原发性高血压危险度的一个遗传标志。Walker 等[19]测定了 20 名有糖尿病肾病（DN）和无 DN 的 1 型糖尿病患者及双亲的 NaLiCT，除发现 DN 患者的 NaLiCT 活性增高外，其双亲的 NaLiCT 活性也显著高于无 DN 的双亲，说明家族遗传因素可能在这种现象中具有重要性。Hardman 等[20]报告了两者均为 1 型糖尿病和其中之一患病的同卵双胎（他们的血压正常且无肾病），其 NaLiCT 活性较正常对照显著增高，而 NaLiCT 活性与 DM 的病程及代谢控制无关；进一步说明 NaLiCT 活性与遗传有关。近来有学者测定了 2 型糖尿病家系中非 DM 一级亲属的 NaLiCT 活性，也发现一级亲属显著高于正常对照组[21]。

6 一级亲属的血清结合珠蛋白水平和血液流变学异常

在家系的调查中发现非 DM 一级亲属的血清结合珠蛋白（HP）和 FINS 较正常人显著增高。此外，还发现全血粘度（切变率为 $200S^{-1}$、$30S^{-1}$）、红细胞压积（HCT）、细胞刚性指数（TK）显著高于正常人，并且 HP 与血浆粘度（PV）、HCT、Tk 呈显著正相关。认为全血粘度和 HCT 增加导致血液粘稠度增加，使血流速度变慢，因而输送到骨骼肌的糖减少，引起糖处理降低，出现 IR。Valsensi 等[23]也报告了肥胖受试者的红细胞滤过指数（滤过指数越大，变形能力越差）与空腹 C 肽水平呈正相关，红细胞

维普资讯 http://www.cqvip.com

聚集性与 BMI 显著相关。提出红细胞流变性的改变可能是 IR 综合征的又一个组成成分。因此在非 DM 一级亲属中发现的 HP 水平增高，血液流变学的紊乱，可能与 IR 有关，HP 升高可能是 2 型糖尿病的一个遗传标志。

总之，对 2 型糖尿病的非 DM 一级亲属的研究表明，非 DM 一级亲属胰岛素敏感性下降，存在 IR 并伴有高 INS 血症；同时一级亲属还存在 IR 有关的血脂及血浆脂蛋白水平的异常，葡萄糖代谢和血液流变学异常以及红细胞胰岛素降解酶水平、血清结合珠蛋白水平和红细胞 NaLiCT 活性的增高，揭示这些异常改变可能是 IR 的遗传标志。这些标志将有助于筛选出 2 型糖尿病的高危人群，如果我们积极采取干预措施纠正高危人群的代谢紊乱，可改善他们的 IR 状态，从而阻止其发病。这对于 DM 的一级预防具有十分重要的意义。

参考文献

[1] Beck－Nielsen H, Groop L. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states: sequence of events leading to non－insulin－dependent diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1994; 94:1714－1721.

[2] Elbein SC, Maxwell TM, Schumacher MC. Insulin and glucose levels and prevalence of glucose intolerance in pedigrees with multiple diabetic siblings[J]. Diabetes, 1991; 40(8): 1024－1032.

[3] 陆菊明，潘长玉，田 慧，等. 非胰岛素依赖型糖尿病和糖耐量低减患者的胰岛素敏感性及其相关因素研究[J]. 中华内科杂志，1996; 35(10): 678－681.

[4] Ramachandrean A, Snehalatha C, Mohan V, et al. Decreased insulin sensitivity in offspring whose parents both have type 2 diabetes[J]. Diabetic Med, 1990; 7(4): 331－334.

[5] Gulli G, Ferrannini E, Stern M, et al, The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose－tolerant offspring of two Mexican－American NIDDM parents[J]. Diabetes, 1992; 41(12): 1575－1586.

[6] Vaag A, Henriksen JE, Beck－Nielsen H. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first－degree relatives of patients with non－insulin－dependent diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1992; 89(3): 782－788.

[7] Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents[J]. Ann Internal Med, 1990; 113: 909－915.

[8] Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 dibetes mellitus: results of a 25－years follw－up study[J]. Lancet, 1992; 340: 925－929.

[9] 张熹华，李晨钟，邱鸿鑫，等. 家族性 2 型糖尿病家系中非糖尿病一级亲属的高胰岛素血症与胰岛素抵抗[J]. 中华医学杂志，1998; 78(8): 585－587.

[10] Syvanne M, Ahola M, Lahdenperas, et al. High density lipoprotein subfractions in non－insulin dependent diabetes mellitus and artery disease[J]. J lipid Res, 1995; 36: 537－582.

[11] Laws A, Stefanick ML, Reaven GM. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in nondiabetic relatives of patients with non－insulin－dependent Diabetes mellitus[J]. J clin Endocrinol Metab, 1989; 69: 343－347.

[12] Schumacher MC, Maxwell TM, Wu LL, et al. Dyslipidemias among normoglycemic members of familial NIDDM pedigrees[J]. Diabetes Care, 1992; 15(10): 1285－1289.

[13] 张熹华，李晨钟，邱鸿鑫，等. 家族性 2 型糖尿病家系中非糖尿病一级亲属脂质代谢异常[J]. 中华内科杂志，1998; 37(9): 625－626.

[14] Osei K. Increased basal glucose production and utilization in non－diabetic first－degree relatives of patients with NIDDM[J]. Diabetes, 1990; 39: 579－601.

[15] Leslie RDG, Volkmann HP, Poncher M, et al. Metabolic abnormalities in children of non－insulin dependent diabetes[J]. Br Med J. 1986; 293: 840－842.

[16] Kitabchi AE, Stentz FB, Cole C, et al. Accelerated insulin degradation: an alternate mechanism for insulin resistance[J]. Diabetes Care, 1979; 2: 414.

[17] Standl E, Kolb HJ. Insulin degrading enzyme activity and insulin binding of erythrocytes in normal subjects and type 2 (non－insulin－dependent) diabetic patients[J]. Diabetologia, 1984; 27: 17.

[18] 李晨钟，张熹华，邱鸿鑫，等. 糖尿病多发家系红细胞胰岛素降解酶活性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志，1997; 13(2): 81－85.

[19] Walker JD, Tariq T, Viberti G. Sodium－Lithium countertransport activity in red cell of patients with in sulin－dependent diabetes and nephropathy and their parents[J]. Br Med J, 1990; 301: 635－638.

[20] Hardman TC, Dubre SW, Leslie RDG, et al. Erthrocyte Sodium－Lithium countertransport activity in non－nephropathic diabetic twins[J]. Diabetes Care, 1996; 19(1): 32－38.

[21] 兰 帆，张熹华，邱鸿鑫，等. 家族性 NIDDM 家系中红细胞钠－锂逆转换活性改变与胰岛素抵抗[J]. 中华内分泌代谢杂志，1999; 15(3): 142－145.

[22] Moan A, Nordby G, OS l, et al. Relationship between hemorrheologic factors and insulin sensitivity in health young men[J]. Metabolism, 1994; 43(40): 423－427.

[23] Valensi P, Paries J, Maheo P, et al. Erythrocyte rheological changes in obese patients. Influence of hyperinsulinism[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 1996; 20(9): 814－819.