

·专题笔谈·

早相胰岛素分泌的病理生理及临床意义

高 妍

目前我国约有 4000 万糖尿病患者,其中 90% ~ 95% 是 2 型糖尿病。糖尿病最严重的问题是其常见的慢性血管合并症。胰岛素抵抗、B 细胞功能不全 是其发病的原因,胰岛素抵抗只在 B 细胞分泌胰岛素的功能不能足够代偿时才引起发病。

1 糖尿病的自然病程

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的重要原因。应用高胰岛素正常血糖钳夹技术证实,2 型糖尿病患者 在高胰岛素刺激的情况下,由于肌肉和肝脏等组织葡萄糖摄取能力明显低于正常人,此时维持正常血糖所需输注的葡萄糖量比正常人明显减少。胰岛素抵抗早在糖耐量受损(IGT)阶段即已存在。然而只有胰岛素敏感性降低,没有 B 细胞功能的下降是 不会发生糖尿病的,根据英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示,在糖尿病诊断时 B 细胞功能只剩下 正常人的 50%,其后胰岛 B 细胞功能每年以 4% ~ 5% 的速度下降。以此推算在糖尿病诊断前 10 ~ 15 年 B 细胞功能已开始逐渐下降。

2 胰岛素的两相分泌

适量的胰岛素分泌和其正常的发挥效应是维持 机体血糖稳态的保证。胰岛素呈脉冲式分泌。

2.1 一相及早相胰岛素分泌 当进行高葡萄糖(静 脉持续输注葡萄糖使血糖在原来基础上增加 98 mg/dl)钳夹试验时,胰岛素分泌的曲线呈现两个时相,分 别称一相分泌和二相分泌。一相胰岛素分泌是指静 脉输注葡萄糖使血糖升高后,在血糖升高的 1 ~ 3 min 内开始的血中胰岛素水平急速增加,其时的胰岛素是 来自储存在 B 细胞内分泌颗粒的迅速释放至血液。 一相分泌下降迅速,波形高尖、锐利约于 10 min 之内 恢复至基线水平,又称急性胰岛素反应(AIR)。血糖 升高刺激一相分泌,但其峰值高低不与血糖升高的程

度相关。健康人一相分泌量即 AIR 与胰岛素的敏感 性呈负相关,胰岛素敏感性略低者一相分泌量增加, 胰岛素敏感性较高者 AIR 水平较低。

一相分泌是在静脉输注葡萄糖时测定的。临床 通常是在口服葡萄糖耐量试验或进食负荷餐时进行 测定,此时胰岛素分泌的最早峰值出现在进餐或食 葡萄糖后 30 ~ 45 min,称早(期)相胰岛素分泌。由 于早相分泌与一相分泌呈线性正相关关系,早相分 泌基本可粗略反映一相分泌的情况。一相分泌历时 短暂,但在调节血糖水平中作用重大。一相分泌的 胰岛素使肝葡萄糖产生减少,肝脏葡萄糖输出受抑; 并使胰升糖素分泌下降,从而保证进餐后血糖不会 过度升高,而且使血糖升高持续的时间较短。由于 二相胰岛素分泌随血糖升高而升高,并随血糖恢复 而回至基线水平,因此一相分泌的胰岛素不足,使负 荷后血糖持续过度升高,将持续刺激 B 细胞,使二 相胰岛素长时间过度分泌。迅速出现的一相分泌不 仅能保证负荷后血糖正常,且不会引起餐后持续 的高胰岛素血症,也不会引起下次餐前的低血糖。

2.2 二相(后相)胰岛素分泌 在一相分泌结束之 前已开始出现缓慢上升的胰岛素分泌的第二个波, 称二相(后相)胰岛素分泌。二相胰岛素分泌依赖于 血糖水平增高而逐渐(约需数分钟至几小时)持续升 高,此胰岛素除来自 B 细胞储存的分泌颗粒,还有 不断新合成的胰岛素。只要血糖未恢复到基线水 平,二相胰岛素始终居高不下。长时间高血糖刺激, 增加了 B 细胞负担,在超过 B 细胞应答能力情况 下,可有大量未加工好的胰岛素前物质胰岛素原 随之释放。随病程进展胰岛素分泌量也逐渐下降。

2.3 2 型糖尿病患者胰岛素分泌的变化 在糖尿 病前期,胰岛素分泌的缺陷即已发生。一相分泌受 损可以预测糖尿病的发生。一相分泌越低,发生 IGT 或糖尿病的危险越大;胰岛素的敏感性越差,发 生 IGT 或糖尿病的危险也越大。

IGT 患者早相分泌消失,但其后的二相(后相) 胰岛素分泌波却更高更久。IGT 患者进行 OGTT 时, 早相消失,峰值明显后移,且持续长久不恢复至基线

收稿日期:2004-01-12

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院内分泌科

作者简介:高妍,女,1936 年 6 月生,北京市人,医学硕士,主任医师, 教授,博士生导师。Tel:010-66551122 - 2232

水平,计算胰岛素曲线下面积(AUC)甚至大于正常人,这是由于B细胞还有一定的代偿能力。但增高的胰岛素中胰岛素的成分明显增加。2型糖尿病病情较轻时胰岛素分泌受损表现为早期胰岛素分泌相消失,二相分泌相对不足。与正常人比较,糖尿病人每餐的胰岛素分泌峰时落后且低,而两餐间胰岛素水平不能恢复至基线水平。

随病程进展,二相胰岛素分泌由开始的代偿性增加而逐渐下降,其减少的程度与血糖升高程度呈负相关,AUC也随血糖升高而变小(图1)。

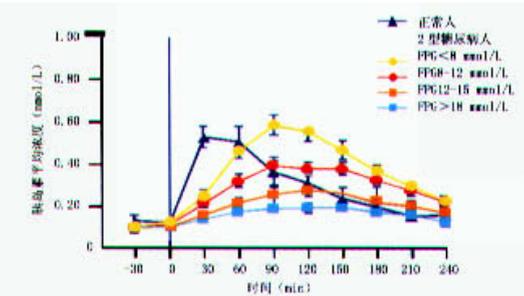


图1 2型糖尿病的病理生理学:一相消失、餐时胰岛素分泌随空腹血糖升高而不足加重 (引自:Diabetes Res Clin Pract,1994,26:177)

3 餐后高血糖增加心血管合并症的危险

餐后高血糖损坏内皮功能;激活蛋白激酶C(PKC);诱导前凝固状态;增加粘附蛋白;诱导氧化应激。餐后血糖高峰与CVD危险性的相关证据很多,例如在欧洲13个中心进行的DECODE研究(1999)证实,餐后2h血糖升高明显增加CHD和死亡风险,而空腹血糖水平与CHD和死亡风险不相关。餐后2h血糖下降2mmol/L使IGT的患者猝死的可能性下降20%,糖尿病患者猝死的可能性下降29%。Honolulu Heart Program(2001)也证实餐后1~2h血糖水平与CHD的发生率与死亡率相关。Funagata的研究证实死亡危险与IGT相关,与IFG无关。

4 改善早相胰岛素分泌可更好的控制血糖

比较用(1)速效胰岛素衍生物Lispro;(2)中效胰岛素NPH;或(3)二甲双胍与优降糖联合三组降血糖效果,发现Lispro组其餐后早期出现胰岛素峰,进餐后血糖升高最少,空腹血糖下降最差,结果糖化血红蛋白下降最多;NPH组空腹血糖下降最多,餐后血糖下降差些,结果糖化血红蛋白下降最少(图2)。速效胰岛素衍生物使进餐后胰岛素曲线接近生理改变,降

血糖效果更好。提示恢复早相胰岛素分泌的重要性。

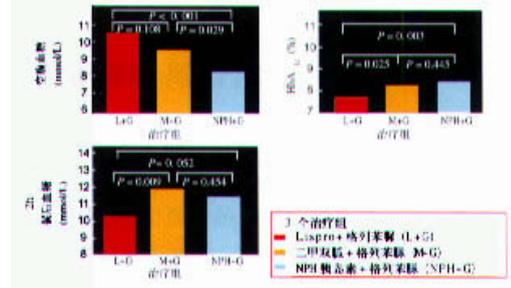


图2 控制餐后血糖有效降低HbA_{1c} (引自:Diabetes Care,2000,23:1236-1241)

目前恢复胰岛素早相分泌,改善餐后血糖的药物已有很多。速效胰岛素衍生物,包括Lispro和Aspart(诺和锐)能改善早相胰岛素峰,降餐后血糖作用最强,并能抑制胰升糖素。非磺脲类促胰岛素分泌剂瑞格列奈(诺和龙)和那格列奈(唐力),由于作用在磺脲类受体的不同亚单位,促胰岛素分泌迅速短暂,起到促早相分泌的作用。

在2型糖尿病患者应用双盲安慰剂对照分别给予那格列奈或优降糖8周后,观察一日三餐的胰岛素分泌曲线,那格列奈组胰岛素曲线接近正常,即较早出现胰岛素高峰,两餐间胰岛素回到基线水平;优降糖组胰岛素峰时晚,两餐间明显高于基线水平。

有些磺脲类促胰岛素分泌剂如格列美脲等,也能促进胰岛素的早期分泌。

5 改善一相或早相胰岛素分泌的意义

一相胰岛素分泌抑制肝葡萄糖产生和输出;抑制胰升糖素分泌;抑制脂肪分解,限制游离脂肪酸释放入血;减轻餐后血糖上升及高游离脂肪酸血症;减轻后期的高胰岛素血症。

早相分泌极小变化明显影响其后血糖水平,相同量的胰岛素分泌,早相出现较晚,降糖作用较小;早期相越早,越能减少负荷后葡萄糖的升高,更好抑制肝糖产生,餐后血糖越接近正常。应用增加后相胰岛素分泌的药物,必需使胰岛素分泌量是促早相分泌的胰岛素量的2倍,才能达到相同的降血糖作用,且易导致晚期低血糖。

IGT、DM时早相胰岛素释放的小量变化对糖代谢有明显效果,NGT时胰岛素分泌的变化对糖代谢影响较少。

餐时胰岛素分泌对维持24h血糖及HbA_{1c}控制非常重要,一相释放消失可预测IGT和糖尿病的发生。