

婴幼儿胰岛素敏感性的相关因素研究

傅陶然 王新利 童笑梅 综述,王雪梅 审校

(北京大学第三医院儿科,北京 100191)

[中图分类号] R33 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)03-0238-04

随着社会经济的发展,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、慢性代谢性疾病越来越多的威胁到大众的健康。近年的研究表明胰岛素抵抗(insulin resistance)是成年后CVD及代谢疾病的重要原因,因此逐渐成为人们研究关注的焦点。1988年Reaven等^[1]首先在其“X综合征”(X syndrome, XS)的著作中提出“胰岛素抵抗”的概念,并指出胰岛素抵抗增加了患糖尿病(diabetes mellitus, DM)与CVD的危险性,引起医学界广泛兴趣,随之对胰岛素抵抗本身和与之密切相关的2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、肥胖、血脂异常等进行了大量的临床与实验研究。这些研究进一步确定了胰岛素抵抗是T2DM的基本发病机制,也确定了其与心血管病变的一些传统危险因素如肥胖、糖脂代谢异常和高血压等的关系。已有的研究表明,胰岛素抵抗本身是一个复杂的内分泌机制,受遗传、环境、体内激素等诸多因素影响,目前对其形成的确切原因尚不明确。

在全球的流行病学统计研究中,“代谢综合征”(metabolic syndrome, MS)的发病率是相当高的。Ford等^[2]于2002年依据美国胆固醇教育计划(NCEP)专家组在成人高胆固醇血症检测、评估和治疗第三次报告(ATP III)实施纲要的MS定义,发现美国成人中IR的发病率有23%,同时出现了低龄化的趋势。Lee^[3]报道在美国肥胖儿童中50%以上存在胰岛素抵抗。婴幼儿期因其年龄的特殊性,早期达不到明确诊断胰岛素抵抗的标准,但可以观察到临床症状及胰岛素敏感性的差别。从目前儿科领域已有的文献看,较多的仍是对青少年、学龄前和学龄期儿童、母亲妊娠期糖代谢异常或有糖尿病家族史的新生儿进行的研究,近年的研究热点更是关注了小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)的追

赶生长所引发的代谢疾病倾向,但大规模研究婴幼儿早期胰岛素敏感性情况并不多见。为使研究有时间上的连贯性及进一步深入了解胰岛素抵抗的发生发展,研究婴幼儿早期胰岛素敏感性降低的相关因素有重要的意义。

1 婴幼儿早期胰岛素敏感性与母孕期糖代谢状况的关系

临床上对新生儿早期血糖影响最为密切的是母亲妊娠期糖代谢异常。近年来妊娠期糖代谢异常发病率明显上升。廖玉联等^[4]对120例妊娠期糖代谢异常母亲所生新生儿按照母亲血糖控制情况分成控制理想组与不理想组,两组新生儿出生后1 h、2 h、4 h、24 h测定微量血糖,发现血糖控制不理想组的新生儿低血糖发生率明显高于血糖控制理想组。新生儿早期的血糖水平与孕母分娩前血糖水平呈负相关,孕母血糖控制在正常水平,则新生儿发生低血糖的机率减少。

糖尿病母亲新生儿容易发生低血糖的原因可能为:妊娠期糖尿病时,母亲血糖升高可以导致胎儿高血糖症,进而导致胎儿胰岛细胞分泌、释放胰岛素,使胎儿呈持续性高胰岛素血症,出生后高胰岛素血症仍存在,若糖摄取不足或未摄入,那么就会发生新生儿低血糖。但是这种高胰岛素血症不仅只存在于出生前后的短暂时间,导致新生儿低血糖的短暂表现,而多数是从怀孕初期,就已经对胎儿产生极其重大的影响。那么将来这部分孩子是否会发生肥胖、MS或者糖尿病这些与胰岛素抵抗或敏感性下降相关的疾病呢? Catalano等^[5]对妊娠期糖尿病及孕母胰岛素敏感性的改变对胎儿生长的影响进行了综述,孕母胰岛素敏感性降低与胎儿的过度生长关系

[收稿日期]2009-06-23; [修回日期]2009-08-11

[基金项目]达能营养中心膳食营养研究与宣教基金(DIC2006-11)。

[作者简介]傅陶然,女,硕士,住院医师。

密切,特别是脂肪组织的生长,将是这些儿童未来发生肥胖和糖耐量异常的长期危险因素。Boney等^[6]对6岁、7岁、9岁、11岁的学龄期儿童进行长期的跟踪研究表明,母亲有妊娠期糖尿病和肥胖疾病的儿童,发生MS的危险性比没有的要大得多。子女发生MS的可能性随着年龄的增长与母亲孕期是否有妊娠期糖尿病、孕晚期时母亲的高血糖情况、母亲的肥胖情况、及出生时是否是巨大儿、儿童期是否肥胖都有关系^[7]。这些都支持有妊娠期糖尿病的母亲因为胰岛素分泌增多,造成胎儿的胰岛素水平升高,致使胎儿出现过度生长(尤其是脂肪组织)的观点。长期的高胰岛素环境使胎儿胰岛素敏感性下降,今后可能出现胰岛素抵抗,并发生与胰岛素抵抗相关的疾病。但2002年Loos等^[8]针对423对双胞胎的研究中得出孕母体重指数(body mass index, BMI)低值和高龄对形成子代高胰岛素血症和胰岛素抵抗有关,孕母的BMI值每下降1个单位,子代空腹胰岛素水平增加1.3%(95% CI 0.1%~2.6%),孕母年龄每增加1岁,子代空腹胰岛素水平增加1.1%(0.02%~2.0%)。

2 婴幼儿期胰岛素敏感性与糖尿病家族史的关系

陈明卫等^[9]对530例T2DM患者一级亲属的糖耐量状况和胰岛素抵抗及其胰岛素 β 细胞功能进行观察显示:T2DM患者一级亲属中,普遍存在的糖代谢异常状况,在出现糖耐量减低前存在胰岛素分泌功能减退,这与胰岛 β 细胞功能缺陷有关,但是这些研究结果是从成年子女中得出的。Ukropcova等^[10]对16例有糖尿病家族史和34例无糖尿病家族史的年龄在18~29岁和BMI值在20~35 kg/m²年轻男性进行高胰岛素正葡萄糖钳夹试验,结果提示糖尿病家族史的个体代谢能力下降、对高脂饮食的适应性减低及肌肉线粒体减少使骨骼肌内在代谢缺陷是导致胰岛素抵抗的原因。Rodriguez-Moran等^[11]对317例10~14岁儿童的研究证实,有T2DM家族史的儿童空腹胰岛素、甘油三酯水平和胰岛素抵抗指数(homeostasis model analysis insulin resistance index, HOMA-IR)水平显著增高,糖尿病家族史是高胰岛素血症的独立危险因素,而高血压和肥胖不是高胰岛素血症的独立危险因素,高胰岛素血症的儿童,不论是否肥胖,都出现脂类代谢异常和血压的升高,预示他们在未来更容易发生心血管疾病,因此应将糖尿病家族史作为心血管和代谢异常疾病的

危险因素在健康青年中进行普查。性别差异对胰岛素敏感性也有影响,2005年Chambers等^[12]对56例低出生体重儿的随访研究中发现,有家族史和追赶生长的女性比男性发生糖尿病的风险要高。

糖尿病家族史是一个十分重要的影响子代胰岛素敏感性的因素,尤其是一级亲属,这可能与遗传因素,以及相同的饮食、生活习惯等多种后天因素有关。因此,对于有糖尿病家族史的子代,应该使其尽早认识正确的生活方式,养成良好的饮食习惯,加强身体锻炼,这样有助于提高生活质量,减少代谢性疾病及心血管疾病的发生。

3 婴幼儿期胰岛素敏感性与小于胎龄儿(SGA)的关系

SGA出生时体重或身高落后于正常新生儿,约87%的SGA生后第1个月开始出现追赶生长,多数在生后6个月内达到同龄儿水平,一般在生后2年内完成。近年来开始认识到SGA的追赶生长与成年期心血管疾病及代谢性疾病有关。长期随访研究表明,低出生体重史的成年人原发性高血压、糖耐量异常、非胰岛素依赖性糖尿病、心血管疾病、高三酰甘油血症及代谢综合征的患病率相对较高^[13]。Barker等^[14]研究证实出生时体重较低的儿童在日后的追赶生长中易于发生代谢性疾病,其产生机理可能:①由于低出生体重儿的重要脏器上的细胞数量较少,如肾脏,有理论提出出生时体重小的儿童发生高血压是因为肾小球的数量减少,致每个肾小球的血流增加,最终造成肾小球硬化和肾小球损伤;②宫内生长迟缓使胎儿再程序化,导致促生长轴抵抗为主的多激素抵抗综合征,表现为不同程度胰岛素抵抗及其它激素系统的重整。宫内发育不良的患儿可能自主建立起某些节俭“thrift”的方式来处理食物,其中之一就是胰岛素抵抗,以至于当后来过度营养时就会变得不适应。SGA由于胎儿的生长速度减慢增加了发生胰岛素抵抗的可能,使这些小儿发生肥胖、心血管疾病和T2DM的危险性增加。SGA宫内发育迟缓的一些代谢结局在生后早期适当的追赶生长中可以得到缓解,但是这个追赶过程必须避免体重过度增长。对于那些未出现追赶生长过程和使用生长激素治疗矮小症的个体出现代谢性疾病的危险性不是十分清楚,已有的数据提示长期使用生长激素并不会增加SGA成年后发生T2DM和MS的风险^[15]。在生后前2年,适当的喂养方式、避免反复的生病、以及防止BMI值增长过快有助于防止

T2DM 和胰岛素抵抗的发生^[14]。Mericq 等^[16]对 55 名 SGA 和 13 名适于胎龄儿(AGA)进行的前瞻性研究表明:SGA 的空腹胰岛素水平在生后 48 h 比 AGA 低,3 岁时比 AGA 明显增高,与 0 到 3 岁的体重增长显著相关,SGA 有发生中心性肥胖的趋势。AGA 和 SGA 第一时相的胰岛素分泌水平并无差异,随着生后体重的增长(不论是否出现追赶生长)SGA 代偿性的 β 细胞分泌功能要逊于 AGA。

4 婴幼儿胰岛素敏感性与喂养方式的关系

有研究发现母乳喂养 3~6 个月,可以减少婴儿胰岛素抵抗和 MS 的发生率,配方奶粉则有相反作用,婴儿配方奶粉的喂养通常加速了婴儿早期追赶生长的过程^[17]。Schack-Nielsen 等^[18]研究发现母乳喂养期的长短对股动脉是否出现动脉硬化有直接关系。Lawlor 等^[19]对 2 192 名 9~15 岁的儿童研究证实:母乳喂养对降低收缩压有显著效果,但是对于胰岛素抵抗和其他的 MS 中所见的状况没有影响。影响血压的机制可能和母乳中钠含量低有关。有研究认为母乳中含有大量的长链不饱和脂肪酸,可以促进内皮细胞一氧化氮的合成和抑制炎症因子肿瘤坏死因子等,减少胰岛素抵抗的产生^[20]。给予不饱和脂肪酸饮食喂养的婴儿,胰岛素敏感性明显优于未给予不饱和脂肪酸饮食喂养的婴儿^[21]。这些都说明母乳喂养有助于提高胰岛素敏感性。

5 胰岛素敏感性与 BMI 值的关系

目前认为肥胖是造成儿童胰岛素抵抗或胰岛素敏感性下降的重要原因。由于肥胖症发病率增加使得儿童期发生 T2DM 及其相关合并症的机率明显增高。Steinberger 等^[22]对 130 例 11~17 岁儿童研究表明: BMI 值是一个评估脂肪含量的合适指标,且对心血管疾病危险性有比较好的预测作用。Litwin 等^[23]对 122 例未经治疗的 5~18 岁高血压患者的研究显示 HOMA-IR 值在 BMI 值高的个体里更加显著。BMI 值高的病人胰岛素抵抗更明显, BMI 值与胰岛素抵抗呈正相关,与胰岛素敏感指数呈显著负相关。但婴幼儿期,胰岛素敏感性是否与 BMI 值有关尚未见研究。

综上所述,目前关于胰岛素抵抗的研究对象均为学龄期儿童,此期的儿童已经表现出糖尿病或胰岛素抵抗的相关症状,为了进一步研究糖尿病的发病因素及认清胰岛素抵抗形成的原因,对婴幼儿期

胰岛素敏感性的研究不能忽视。然而在婴幼儿中能达到诊断胰岛素抵抗标准的尚少,需要注意的是胰岛素敏感性降低的趋向性变化。这些变化的趋势可能是研究胰岛素抵抗或糖尿病发生的重要依据,同时也是对高危人群进行早期干预的前提。母孕期胰岛素敏感性的变化及有糖尿病家族史对儿童胰岛素敏感性可能造成的影响,说明遗传性因素在胰岛素敏感性中占有一定比重。关于出生时体重与胎龄的关系的研究,大多数结果支持追赶生长的过程是一个内分泌激素再程序化的过程,这一阶段的变化与随后的心血管疾病及胰岛素敏感性相关。在儿童期及成人期,肥胖与胰岛素敏感性降低呈正相关,在婴幼儿期, BMI 值是否可以作为一个很好的指示肥胖的指标,以及与胰岛素敏感性的关系需要进一步研究来阐明。

[参 考 文 献]

- [1] Reaven GM. Insulin resistance and its consequences [M]//Le Roith D, Taylor SI, Clefsky JM. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins, 2004; 899-915.
- [2] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey [J]. JAMA, 2002, 287(3): 356-359.
- [3] Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2006, 7(3):141-147.
- [4] 廖玉联,李燕玲. 妊娠期糖代谢异常孕妇血糖控制对新生儿血糖的影响 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(10):125-126.
- [5] Catalano PM, John Kirwan P, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus [J]. J Nutr, 2003, 133(5 Suppl 2):1674S-1683S.
- [6] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus [J]. Pediatrics, 2005, 115(3): e290-296.
- [7] Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(3):149-157.
- [8] Loos RJ, Phillips DI, Fagard R, Beunen G, Derom C, Mathieu C, et al. The influence of maternal BMI and age in twin pregnancies on insulin resistance in the offspring [J]. Diabetes Care, 2002, 25(12):2191-2196.
- [9] 陈明卫,杨明功,王长江,王佑民,刘树琴,章秋,等. 2 型糖尿病患者一级亲属中糖耐量状况和胰岛素抵抗及其与胰岛 β 细胞功能的观察 [J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(6):405-408.
- [10] Ukropcova B, Sereda O, de Jonge L, Bogacka I, Nguyen T, Xie H, et al. Family history of diabetes links impaired substrate switching and reduced mitochondrial content in skeletal muscle [J]. Diabetes, 2007, 56(3):720-727.
- [11] Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Hyperinsulinemia in healthy children and adolescents with a positive family history for