

主编 李秀钧

yidaosudikang

胰岛素抵抗 综合征

zonghezheng



人民卫生出版社

胰岛素抵抗 综合征

主编
李秀钧

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胰岛素抵抗综合征/李秀钧主编. —北京:
人民卫生出版社, 2001
ISBN 7-117-04400-4

I. 胰... II. 李... III. 胰岛素-抗体-综合征
IV. R587

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 039826 号

胰岛素抵抗综合征

主 编: 李秀钧
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
印 刷: 北京隆华印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 14.25
字 数: 328 千字
版 次: 2001 年 8 月第 1 版 2001 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
印 数: 00 001— 4 050
标准书号: ISBN 7-117-04400-4/R·4401
定 价: 21.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

胰 岛 素 抵 抗 综 合 征

编 著 者

(以汉语拼音排序)

邓尚平	四川大学华西医院内分泌科	教授
韩字研	四川大学华西妇产儿专科医院妇产科	教授
李光伟	卫生部中日友好医院内分泌科	主任医师、教授
李 洁	四川大学华西医院内分泌科	医学博士
李秀钧	四川大学华西医院内分泌科	教授
梁苾忠	四川大学华西医院内分泌科	教授
罗雪璐	四川大学华西医院心内科	教授
冉兴无	四川大学华西医院内分泌科	主治医师
任 艳	四川大学华西医院内分泌科	博士生
田浩明	四川大学华西医院内分泌科	教授
童南伟	四川大学华西医院内分泌科	副教授
王 煜	成都市第六人民医院内分泌科	副主任医师
杨业州	四川大学华西妇产儿专科医院妇产科	副主任医师
余叶蓉	四川大学华西医院内分泌科	教授
张思仲	四川大学华西医院医学遗传研究室	教授
赵铁耘	四川大学华西医院内分泌科	副教授
张 磊	四川大学华西医院内分泌科	硕士生
章茂顺	四川大学华西医院心内科	教授

* 四川大学华西医院原名华西医科大学附属第一医院

四川大学华西妇产儿专科医院原名华西医科大学妇产儿科医院

序

随着社会发展及生活方式的改变，我国疾病谱也和世界发达国家一样发生了显著变化：一些传统的传染病患病率在下降，有些得到了控制，甚至消失；而非传染性慢性疾病（non-communicable chronic diseases），如高血压、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、糖尿病、血脂异常、肥胖症以及恶性肿瘤等的患病率逐渐上升。这些慢性疾病的严重后果给病人、患者家庭以及社会造成生命及财产的重大损失，已成为影响国民经济发展的重大健康问题。

卫生部对这些疾病的防治一直是很重视的。从20世纪80年代起，我国就相继成立了心、脑血管疾病及肿瘤防治办公室，90年代中期又成立了慢性疾病防治办公室，先后制定了一系列的防治规划。

防治这些疾病，降低患病率及病死率，关键是贯彻“预防为主”方针，建立以社区为基础的三级预防网，进行有效的一、二、三级预防工作。既往由于对这些疾病认识的局限性，预防工作都是针对单病种进行的。近10余年的研究显示不少慢性病，特别是上述这类疾病之间存在着内在的联系，它们的发生都有一个共同的病理生理基础，即胰岛素抵抗。由胰岛素抵抗所致的上述疾病又称为胰岛素抵抗综合征或代谢综合征，它们都具有共同的危险因素。抓住这一内在联系，从预防胰岛素抵抗及其派生的代谢异常等共同危险因素入手，就能做到纲举目张，一网多防，这既节约卫生资源，同时又获得最大的社会、经济效益。

由四川大学华西医院（原华西医科大学附一院）李秀钧教授主编的《胰岛素抵抗综合征》一书是作者及以华西医大一批内分泌学专家学者为主集多年的研究和临床经验，并总结了国内外最新研究成果编写而成。他们中的绝大多数长期从事该学科工作，具有丰富的实践经验和扎实的理论基础。本书对胰岛素抵抗的发生机理及胰岛素抵抗综合征的各主要疾病的机理及防治都作了较系统、全面、深入的论述与评价，且理论密切联系实际，是一本对医疗、预防及研究工作者有用的参考书。我相信，本书的问世不仅将对我国这类慢性疾病的防治工作起到很好的推动作用，而且也必将对其它疾病的理论研究和防治工作有所帮助。

卫生部副部长 殷大奎

2001年5月

前 言

胰岛素抵抗及胰岛素抵抗综合征是 20 世纪 90 年代国际医坛最热门的研究前沿之一。最近几年的美国糖尿病学会 (ADA) 学术年会上的 Banting 演讲、Lilly 讲演以及欧洲糖尿病研究学会 (EASD) 学术年会上的重要报告皆以胰岛素抵抗为题。2000 年的 ADA 会上与胰岛素抵抗直接、间接相关的论文更达数百篇之多。这个问题不仅与内分泌、代谢病学相关, 而且也与心血管病学、免疫学、神经病学、妇产科学、生物化学、病理学、遗传病学、药学等众多的基础与临床的学科相关, 形成了有广泛学科交叉、渗透的一个新兴的研究领域, 推动着多学科迅速发展。

这个问题之所以十分重要, 还在于它使许多原先以为各自独立的疾病找到了内在的相互的联系, 找到了病理生理的共同基础——胰岛素抵抗—滋生代谢相关疾病的“共同土壤”, 使这些疾病的发病机理及防治概念产生了革命性的变化。因此, 它无论对基础医学及临床医学的发展, 对全球慢性疾病 (如高血压、糖尿病、冠心病、癌肿等) 防治的决策以及对卫生经济学的影响, 其意义都是十分深远的。

为了传播这些重要的最新信息, 我们自 1997 年以来连续举办了两届多期关于胰岛素抵抗的全国继续医学教育高级研讨班。本书就是各位编著者 (其中许多人也是研讨班的教授) 以这两届国家级继续医学教育项目“代谢相关疾病 (胰岛素抵抗综合征) 病因、发病机理防治新进展” (项目编号 97-03-06-05) 和“糖尿病及胰岛素抵抗防治新进展” (项目编号 99-03-06-013) 的讲义为基础, 融合了各位专家多年的临床及研究工作经验, 并参阅了大量国内外最新文献编著而成。作者大部分为四川大学华西医院 (原华西医科大学第一临床医学院) 内分泌及相关学科的资深专家, 同时, 内分泌科部分中青年医师, 也参加了部分章节编写。为了提高本书的质量, 特邀请了全国著名胰岛素抵抗研究专家卫生部中日友好医院李光伟教授编写“胰岛素敏感性评估及其应用”专章 (第 5 章)。邓尚平教授也是我国长期从事胰岛素分泌及胰岛素作用的实验室及临床研究的著名专家之一, 有丰富的经验。他所编著的“胰岛素抵抗的临床测定方法和评价”专章 (第 6 章), 与李光伟教授编著的第 5 章内容似相重复 (部分交叉重叠), 但他们各自从不同的角度来探讨胰岛素抵抗评价的方法学问题, 写作风格及手法也迥异, 各具特色, 实则并非重复, 而读者可从此二章相得益彰。

本书编写遵从以下宗旨: ①基础与临床、理论与实践兼顾, 但主要偏重于临床应用, 以照顾到多数从事临床实践及卫生防疫的医师。②不同于一般教科书及参考书, 不强调对一个疾病的病因、机理、诊断与治疗的系统论述, 而是以胰岛素抵抗及胰岛素抵抗综合征为主线, 对上述各方面问题, 开展讨论, 旨在发展新思想、新概念、新理论, 导致新的防治策略和防治措施, 并为新的靶向药物开发提供新思路。

本书保留了各编著者的写作风格, 未强求全书一致。主要参考文献附于文后, 文中

以角码编出，以方便读者查阅。次要参考文献则附于文中。关于糖尿病的表达，采用1型与2型。但在引用1997年前文献时仍保留了NIDDM及IDDM之称谓。

全书虽经最后编纂，但为了各章节之间的衔接，有些内容不免仍有所交叉重复。

本书在编写过程中得到了四川大学华西医院领导和内分泌科的大力支持与帮助。同时更得到人民卫生出版社的热情鼓励与帮助。此外，在本书的编排、校对中内分泌科李洁、张磊及冉兴无等医师付出了辛勤劳动，在此一并致以诚挚谢意。

本书虽经反复修改、斟酌，但由于编著者学识水平所限，不当及谬误之处在所难免，恳请读者及同道提出宝贵批评意见。

李秀钧

2001年5月

目 录

第 1 章 对胰岛素抵抗的认识史	1
第 2 章 胰岛素抵抗的流行病学	7
第 1 节 胰岛素抵抗的流行病学	7
第 2 节 胰岛素抵抗综合征的流行病学	8
第 3 节 胰岛素抵抗及胰岛素抵抗综合征危险因素的流行病学研究	9
第 3 章 胰岛素抵抗的病因学	16
第 4 章 胰岛素抵抗的发生机理	22
第 1 节 胰岛素抵抗的定义	22
第 2 节 细胞水平的缺陷	24
第 3 节 受体与分子水平的缺陷	25
第 5 章 胰岛素敏感性评估及其应用	44
第 1 节 科研工作中胰岛素抵抗的评估	44
第 2 节 临床工作中胰岛素抵抗的评估	50
第 3 节 胰岛素敏感性测定在胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能评估中的应用	51
第 4 节 当前胰岛素抵抗研究中值得注意的几个问题	54
第 6 章 胰岛素抵抗的临床测定方法和评价	58
第 7 章 胰岛素抵抗综合征	80
第 8 章 胰岛素抵抗与糖尿病	86
第 1 节 糖尿病中胰岛素抵抗的流行率	86
第 2 节 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病中的地位	87
第 3 节 胰岛素抵抗致糖尿病的机理	88
第 4 节 胰岛素抵抗与胰岛素分泌的交互作用	93
第 5 节 胰岛素抵抗对 2 型糖尿病防治观念的影响—2 型糖尿病防治新策略：从以降糖治疗为主到全面防治心血管危险因素	94

第 9 章 胰岛素抵抗与高血压	101
第 1 节 胰岛素抵抗与高血压的临床流行病学	101
第 2 节 高血压病的代谢问题	102
第 3 节 胰岛素抵抗影响高血压的机理	102
第 4 节 胰岛素抵抗与高血压病治疗	104
第 10 章 胰岛素抵抗与脂质和脂蛋白异常的关系	108
第 11 章 肥胖、IGT、高胰岛素血症与慢性疾病的联系	117
第 12 章 胰岛素抵抗与冠状动脉疾病	124
第 1 节 从胰岛素抵抗看冠心病的主要危险因素	124
第 2 节 胰岛素抵抗与冠心病的发病机理	132
第 3 节 胰岛素抵抗与冠心病防治	138
第 13 章 妊娠与胰岛素抵抗	144
第 1 节 正常妊娠与胰岛素抵抗	144
第 2 节 妊娠胰岛素抵抗的发生机理	144
第 3 节 妊娠胰岛素抵抗的危险性	146
第 4 节 妊娠胰岛素抵抗的防治	147
第 14 章 胰岛素的血管活性作用及其与内皮细胞功能的关系	150
第 15 章 微量白蛋白尿与胰岛素抵抗综合征	156
第 1 节 MAU 与胰岛素抵抗的流行病学	156
第 2 节 MAU 与糖尿病	158
第 3 节 MAU 与原发高血压	159
第 4 节 MAU 与心血管疾病	161
第 5 节 MAU 与脂质代谢异常	162
第 6 节 MAU 的检测	163
第 7 节 MAU 的处理	163
第 16 章 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征	168
第 1 节 卵泡的正常发育过程及 PCOS 卵泡变化	168
第 2 节 PCOS 发病机理	169
第 3 节 PCOS 的诊断与鉴别诊断	180
第 4 节 PCOS 的治疗	181
第 17 章 出生时低体重与胰岛素抵抗	190

第 1 节	出生时低体重儿发生胰岛素抵抗的流行病学及临床证据	190
第 2 节	出生时低体重儿发生胰岛素抵抗的机理	191
第 3 节	出生时低体重致胰岛素抵抗的临床意义	193
第 18 章	感染、免疫与胰岛素抵抗	196
第 1 节	历史	196
第 2 节	感染、免疫反应中与胰岛素抵抗产生相关的因子	196
第 3 节	感染、免疫反应引起胰岛素抵抗的机理	196
第 4 节	临床意义	200
第 5 节	展望	202
第 19 章	吸烟与胰岛素抵抗	205
第 1 节	吸烟对健康的危害性及吸烟的流行率	205
第 2 节	吸烟与胰岛素抵抗的关系	205
第 3 节	吸烟致胰岛素抵抗的机理	207
第 4 节	吸烟对糖尿病、高血压、冠心病的危险性	207
第 5 节	戒烟干预	211
第 20 章	胰岛素抵抗与癌肿	215
第 1 节	胰岛素抵抗与癌肿的关系	215
第 2 节	癌肿胰岛素抵抗发生的机理	216
第 3 节	肿瘤胰岛素抵抗的临床意义	217

第 1 章

对胰岛素抵抗的认识史

李秀钧

追溯对胰岛素抵抗认识的历史可大致分为三个阶段：

一、第一阶段

为 20 世纪 60 年代以前，早在 30 年代初期，Himsworth^[1]等就观察到糖尿病患者对外源性胰岛素的降糖反应的差别。随后，该氏等对 4 例住院糖尿病病人同时采用葡萄糖加胰岛素试验 (simultaneous glucose and insulin test)，即在口服葡萄糖 30g/m² (体表面积) 的同时，静脉注射结晶胰岛素 5U/m²。试验前晚餐后禁食过夜，次晨采血测血糖，试验开始后 5 分钟，以后每间隔 10 分钟采血至 1 小时；此后每 15 分钟采血，试验全程 90 分钟。观察病人注射胰岛素后血糖下降的情况。结果：例 1，仅在注射胰岛素后 5 分钟内血糖稍降，旋即上升，在嗣后的 80 分钟内血糖急剧上升达 350mg/dl 以上，显示胰岛素对高血糖几无抑制作用，即对胰岛素不敏感。例 2 则相反，注射胰岛素后血糖急剧下降，至 30 分钟时达最低点，此后回升，但其高度远远低于例 1；显示胰岛素对高血糖有明显的抑制作用，即对胰岛素较敏感 (图 1-1)。例 3、例 4 分别与例 1、例 2 相似。这一试验结果进一步验证了过去临床所观察到不同糖尿病患者对胰岛素降糖反应差异的现象。据此，作者将糖尿病分为胰岛素敏感型和胰岛素不敏感型两种类型；并假定胰岛素不敏感者可能缺乏一种未知的胰岛素致敏因子 (sensitising factor) 而非缺乏胰岛素。同时作者还首次使用了胰岛素抵抗 (insulin resistance) 一词。

上述葡萄糖胰岛素试验亦成为日后发展起来的口服或静脉葡萄糖耐量试验 (OGTT, IGTT) 及胰岛素耐量试验 (ITT) 的基础。

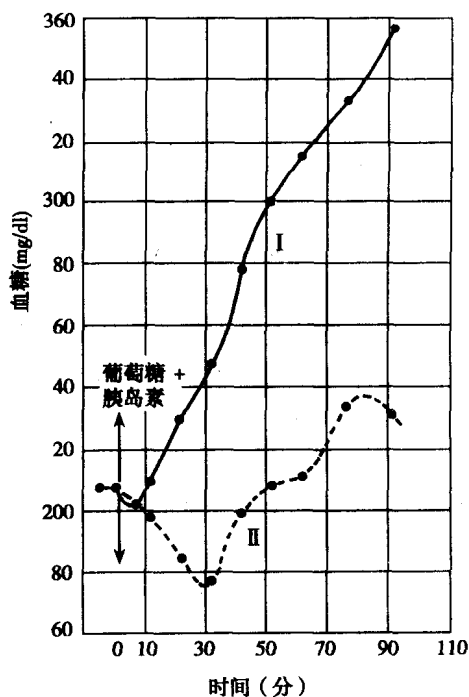


图 1-1 2 例糖尿病病人葡萄糖加胰岛素试验的毛细血管血糖曲线
I: 病例 1 II: 病例 2

50年代一些学者用50g或100g葡萄糖OGTT法继续研究糖尿病胰岛素抵抗现象。

二、第二阶段

以20世纪60年代初Berson和Yalow发明胰岛素的放射免疫分析法(RIA)为其显著标志。用RIA法定量测定循环免疫反应胰岛素(IRI)水平, Yalow等^[2]发现肥胖的糖尿病(相当于现在2型糖尿病)者IRI对糖负荷的早期反应差, 且出现晚期高胰岛素血症。提出了胰岛素抵抗为成年发病的糖尿病的重要因素。20世纪60年代后期胰岛素的放射受体分析法亦建立。

20世纪70年代De Fronzo等^[3]又发展了葡萄糖胰岛素钳夹技术。此技术迄今仍为世界公认在体内定量而准确测定胰岛素敏感性的金标准方法。在此期间, 还有两件对胰岛素抵抗研究发展有重大影响的事件发生: 一是1979年美国大学糖尿病组(UGDP), 提出了糖尿病的诊断及分类标准; 二是1980年以UGDP标准为基础产生了第一个世界性的糖尿病诊断与分类标准, 即后来广泛应用的WHO(1980)标准。同时WHO还对OGTT方法进行规范、标准化。与此同时, 又建立了一些研究胰岛素抵抗的新方法, 诸如肝静脉插管术闭环葡萄糖、胰岛素静脉注入加生长抑素, 肾上腺素及普奈洛尔等试验方法。以De Fronzo, Olefsky, Reaven, Gerich, Rizza及Porte等为代表的大批学者应用高胰岛素、正常血糖钳夹技术, 胰岛素受体分析法以及其他方法, 从整体、细胞及受体水平对非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)及肥胖者胰岛素的靶器官, 即肝脏、骨骼肌及脂肪组织的胰岛素抵抗进行了大量、广泛而深入的研究, 取得了很大进展。国内外学者对此期间的成就进行了综述^[4-6], 概括起来, 有以下结论: ①NIDDM普遍存在胰岛素抵抗, 且胰岛素抵抗在NIDDM发病机理中起重要作用。②NIDDM胰岛素抵抗的机理为细胞及亚细胞水平的缺陷。分为胰岛素受体前、受体及受体后水平的抵抗。并认为主要是受体水平及受体后的抵抗。但对后者尚缺乏研究。

由于胰岛素抵抗机理的复杂性, 特别是受体后的研究才刚刚起步, 以及在NIDDM发病中胰岛素抵抗与 β 细胞功能的异常之间的关系争论, 因此, 随后, 直至20世纪80年代后期, 胰岛素抵抗一直是热门研究, 吸引了更多的学者参与研究。这一期间的研究主要从几个方向深入发展:

(一) 胰岛素抵抗方法学的革新, 除了继续使用上述诸法之外, 由于这些方法各有优劣, 特别是钳夹法虽然准确可靠, 但技术复杂, 程序繁复, 费用昂贵, 难于为临床普遍推广应用。Bergman及Mathews等^[7-8]乃分别创建了微小模型法(minimal model, MM)及稳态模型法(HOMA)。运用这些方法继续对动物及人进行体内研究(详见第5章及第6章)。

(二) 体外实验, 对培养的骨骼肌、动脉平滑肌细胞、肝细胞、脂肪细胞、血液细胞等进行胰岛素受体分析及其他研究。

(三) 胰岛素信号转导途径与胰岛素抵抗关系的研究。此期间由于分子生物学技术的迅速发展, 以Joslin糖尿病中心的Kahn及White等为首的一批学者们开始对胰岛素受体后抵抗机理的研究, 发现第一个胰岛素受体酪氨酸激酶的底物, 命名为PP185, 在随后几年中他们用抗磷酸酪氨酸抗体纯化、分离、克隆了PP185蛋白, 于1991年命名为胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)。他们及其他学者后来的工

作导致了 IRS 超家族 (IRSs) 的陆续发现以及 IRS-1/IRS-2, 磷脂酰肌醇-3 激酶途径 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI-3K) 的发现, 并确定了该途径在胰岛素抵抗发生机理中的重要作用。

(四) 与 IRS-1/PI-3K 信号途径研究有关, 麻省理工学院 (MIT) 的 Mueckler 及其同道们在几乎同时开创了胰岛素抵抗研究的另一新领域——葡萄糖转运的细胞生物学和分子机理的研究, 导致了葡萄糖转运子基因 (glucose transporter gene) 及葡萄糖转运子 1 (Glut1) 及随后 Glut4 等的发现, 成为日后胰岛素抵抗领域研究又一热点。

(五) 胰岛素抵抗与糖尿病并发症危险因素关系的研究。

自 20 世纪 70 年代中末及 80 年代初中期出现几种对胰岛素抵抗研究在理论上及临床实用上有直接、间接重大影响的事件:

(一) 一门新兴学科, 即研究和评价临床科学研究质量, 即评价研究结果或结论的可靠性或准确性的科学——临床流行病学 (clinical epidemiology) 创建了。由于该学科是以研究临床科研的设计、方案、技术路线、观察指标 (终点) 及统计方法等是否合理、恰当以及评价结果、结论的可信度为核心内容, 故又常简称其为 DME (Design, measurement and evaluation)。以加拿大 McMaster 大学 David Suckett 等为首的一批学者在创建这一学科之后又提出了另一与之相关的新概念: 循证医学 (evidence-based medicine, EBM)。

(二) 受这些思想的影响, 加上其他条件的具备, 经过相当长一段时间的酝酿之后, 在糖尿病或胰岛素研究发展史上具有划时代意义的、旨在以确定高血糖症是否与糖尿病慢性并发症有关及控制血糖能否预防或延缓并发症发生发展的两个大样本、多中心的随机对照的临床试验 (RCT) 开始了。这就是现在众所周知的北美糖尿病控制与并发症试验 (Diabetes Control and Complications Trial, 简称 DCCT) 和英国糖尿病前瞻性研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 简称 UKPDS)。与此同时还开展了许多关于糖尿病并发症 (当时称为糖尿病的晚期并发症) 危险因素的流行病学调查研究。在此期间, 又涌现出一大批卓有成绩的著名学者, 如英国的 Turner, Holman, Keen, Jarrett, 澳大利亚的 Zimmet, 意大利的 Ferrannini 等。

(三) WHO 对 1980 年糖尿病诊断及分类标准进行了重大修订, 出版了后来全世界应用更为广泛的 WHO (1985) 标准。

三、第三阶段

以 1988 年 Reaven^[9]在第 48 届美国糖尿病学会 (ADA) 学术年会的 Banting 演讲中提出著名的 X 综合征新概念为主要标志。

其所以如此划分, 是因为在此以前对胰岛素抵抗的意义的认识还主要局限在它对糖尿病, 主要是 NIDDM 发病机理的作用方面; 而 Reaven 则提出对胰岛素刺激的葡萄糖摄取的抵抗, 即胰岛素抵抗是人类疾病 (包括糖尿病) 中普遍存在的一种现象。更重要的是提出它在多种疾病的发病中可能起重要作用, 特别是粥样硬化及冠状动脉疾病 (CAD) 的重要危险因素。第二阶段有不少学者对胰岛素抵抗的研究工作上实际上也已超出了糖尿病范围, 但他们都未能提出像 Reaven 那样的系统的观点, 不过他们的工作却为 Reaven 提出的理论体系奠定了基础。

X 综合征概念的提出在人类对胰岛素抵抗的认识史上是一个新的里程碑，它不仅刷新了对糖尿病及其心血管并发症机理的认识，为发展糖尿病防治新思路打下了基础。同时又突破了糖尿病的范围，将胰岛素抵抗研究的领域大大拓宽与延展，促进了包括内分泌及代谢疾病、心脑血管病、肾脏病、妇产科学以及药学等多学科的交叉与渗透，故近 10 余年一直成为世界医学前沿一大亮点。

90 年代对胰岛素抵抗的研究规模空前，涉及上述各个领域，但是在几个方面有特殊重要意义：

(一) 继续从整体、细胞、受体及分子水平深入探讨遗传因素及环境因素与胰岛素抵抗的关系，发现遗传因素及环境因素均可致胰岛素抵抗。前者如发现了几十种胰岛素受体基因突变及几种 IRS-1 基因突变可致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗者的第一代亲属胰岛素抵抗的发生率较非胰岛素抵抗后代对照显著增高。后者如肥胖者的胰岛素抵抗既有遗传因素也有环境因素的参与，二者交互作用，是研究遗传及环境因素对胰岛素抵抗交互作用的一个很好的模型。这一研究继前述工作，在细胞内胰岛素的受体后信号转导途径的若干环节上不断深入。发现了 IRS-1/IRS-2，PI-3K 途径激活与葡萄糖转运子 (Glut4) 有关。另一重点是糖原合成与分解状况及其关键酶的活性与调控。发现 IRS-1/IRS-2 及下游的丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 途径的激活与细胞的增殖，动脉粥样硬化及糖尿病血管并发症有关。同时又证明蛋白激酶 C (PKC) 介导的胰岛素受体丝氨酸磷酸化是高血糖所致胰岛素抵抗的重要原因。而肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 所致胰岛素抵抗机理则是通过促进 IRS-1 丝氨酸磷酸化，抑制胰岛素信号转导，抑制 Glut4 的合成、转位等环节 (参见第 4、18 章)。对人及动物不同的器官、组织所进行的这些基础研究以及利用基因敲除 (Gene Knockout) 技术对 IRS-1KO 和 IRS-2KO 鼠的研究既探索了不同因素所致胰岛素抵抗的共同特征，也探讨了其各自不同的特点。其结果发现了胰岛素抵抗具有高度的器官、组织异质性和选择性。在这些研究中以 Kahn 等所领导的 Joslin 研究组居于世界领先的地位^[10-11]。

(二) 胰岛素抵抗测定方法学的改进，为推动各时期胰岛素抵抗研究进展的重要前提。在 90 年代，为适应大样本的 RCT 临床试验及流行病学研究，对原有方法需要不断进行改进、简化，但应用最多者仍为改良的频繁采样静脉葡萄糖耐量试验 (FSIGT) 微小模型法及 HOMA-IR^[12]，尤其以后者为最。同时对沿用几十年的老方法 OGTT 也进行了再评价，认为仍然未失去其评价胰岛素抵抗的价值^[13]，此外，在研究胰岛素抵抗的细胞内机理方面 Shuman 等还应用磁共振波谱法新技术。国内学者^[14-16]在评价胰岛素抵抗的方法学方面也进行了探索。其中，以李光伟的胰岛素敏感指数在国内应用最多。

(三) 论证、扩展及丰富 Reaven 的 X 综合征的假说。1995 年 Stern 提出了著名的共同土壤 (Common Soil) 学说，认为糖尿病、高血压及冠心病是在胰岛素抵抗这个共同土壤中“生长”出来的，即胰岛素抵抗为这些疾病的共同危险因素。在 Reaven 之后，除了 X 综合征假说原有的 5 个成分之外，众多学者不断为其增添新的成分，现在已达 10 余个之多 (详见第 7 章)，尽管尚有一些学者对 X 综合征持有异议^[17]，但已为多数学者所接受，并载入了 1999 年 WHO 的糖尿病诊断及分类新标准之中。文献中出现了多种名称：胰岛素抵抗综合征、代谢综合征 (metabolic syndrome) 及多代谢综合征等 (multiple metabolic syndrome) 其中以胰岛素抵抗综合征应用最多。

(四) 对胰岛素抵抗及胰岛素抵抗综合征流行病学的研究。研究不同地域不同种族正常及不同疾病人群中胰岛素抵抗及胰岛素抵抗综合征的流行情况。例如, 在肥胖、妊娠、老年人群及糖尿病、高血压、IGT 等疾病人群、白种人、黑人、印第安人、东方人等的发病率。

(五) 胰岛素抵抗综合征诊断标准的研究。如同胰岛素抵抗一样, 胰岛素抵抗综合征亦具有高度的异质性。虽然其存在已被大多数学者所接受, 但缺乏一致的诊断标准。这问题目前仍在不断探讨之中。

近年来我国学者对胰岛素抵抗综合征也日益重视, 中华糖尿病学会在几次全国性学术会议上均作了专题研讨。2000 年在青岛举行的关于胰岛素抵抗——从分子到临床的学术会议是规模更大的研讨会, 同时还举行过跨学科的高血压与胰岛素抵抗的专题研讨会, 有关胰岛素抵抗的实验及临床研究也在一些地区开展起来。这些工作都有力地促进了我国胰岛素抵抗研究的发展。

(六) 除了以上主要方面的进展之外, 在 20 世纪 90 年代还出现了胰岛素抵抗及胰岛素抵抗综合征研究有重要影响的大事件:

1. DCCT^[18] 及 UKPDS^[19] 分别于 1993 年及 1998 年试验结束, 其所积累的经验对当前及将来相关领域的研究及临床应用都有深远影响。这个试验的后续工作仍在进行, 如 UKPDS 的为期 5 年跨世纪的糖尿病降脂的研究 (LDS)。

2. 其他一些著名的大型国际性 RCT 研究或也已结束或正在进行, 例如防止 NIDDM 的研究 (Stop the NIDDM Study) 糖尿病预防计划 (DPP), 胰岛素抵抗粥样硬化研究 (Insulin Resistance Atherosclerosis Study, IRAS) 以及 1999 年提前结束的雷米普利预防心血管事件的研究, 即心脏后果预防评价试验 [Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study] 等。

3. 1997 年 ADA 及 1999 年 WHO 分别提出了糖尿病分类及诊断新标准的建议。这两个基本相似的新标准均强调了以病因学为基础的分类, 以及有利于并发症防治的糖尿病诊断标准。

这些重大的事件或研究都是总结了半个多世纪, 尤其近一、二十年人类关于糖尿病、胰岛素抵抗及其相关疾病的丰富经验的结晶。其核心是遗传因素及环境因素相互作用→胰岛素抵抗→多种危险因素→粥样硬化, 导致心血管事件发生及死亡的危险性。因此糖尿病及其他相关代谢疾病的防治都应该考虑全面对付各种危险因素, 以减低心血管事件发生率或病死率为总目标。这也是当今对胰岛素抵抗综合征防治的新思想、新策略。

参 考 文 献

1. Himsworth: Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive type. The Lancet, Jan 1936, 18:127-130
2. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest, 1960, 39: 1157-1175
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol, 1979, 237 (3):E214-223

4. Gerich J, Rizza R, Mandarino L. Assessment of insulin action in humans with observations on the insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. In *Insulin uptake*, ed J. Skyler New York, 1982, Excerpta medica, 74
5. Olefsky J. Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes*, 1981, 30: 148
6. 李秀钧, 梁苾忠. 非胰岛素依赖型糖尿病的胰岛素抵抗机制的研究进展. 国外医学内分泌学分册, 1984, 4 (3):124-128
7. Bergman RN, Finlgood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*, 1985, 6 (1):46-86
8. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AD, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28:412-419
9. Reaven GM. Role of insulin in human disease. *Diabetes*, 1988, 37 (12):1595-1607
10. Previs SF, Ren JM, White MF. Contrasting effect of IRS-1 vs. IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo. *Diabetes*, 1999, 48 (suppl 1):A51
11. Valverde AM, Kahn CR, Banito M. Insulin signaling in insulin receptor substrate (IRS) - 1 deficient brown adipocytes. *Diabetes*, 1999, 48:2122-2131
12. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 1999, 22:562-568
13. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000, 23 (3):295-301
14. 刘秉文, 张荣爵, 梁苾忠, 等. 成年糖尿病患者及糖耐量减低者胰岛素的分泌及代谢改变. 四川医学院学报, 1981, 12 (4):255
15. 李光伟, 潘孝仁, Lilliojas, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志, 1993, 12 (10):656
16. 聂红, 李燕, 陈家伟, 等. 减少样本数的最小模式对 II 型糖尿病患者胰岛素抵抗的临床研究. 中国糖尿病杂志 1996, 4 (1):3
17. Jarrett RJ. Insulin resistance and cardio-vascular disease: a causal or fortuitous association? *Medicographia*, 1997, 19 (2):128-131
18. American Diabetes Association. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2000, 23 (suppl 1):S24-26
19. American Diabetes Association. Implications of the United kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2000, 23 (Suppl 1):S27-31

第 2 章

胰岛素抵抗的流行病学

李秀钧

第 1 节 胰岛素抵抗的流行病学

长期以来对胰岛素抵抗的认识是通过糖尿病发病机理研究而获得的, 因此对其认识也仅局限于与糖尿病发病的关系。十多年前, Reaven 第一次提出胰岛素抵抗是一个普遍现象, 不仅在糖尿病, 也存在于其他许多病理, 甚至生理情况。在 Reaven 这一新观念的影响下, 对不同种族、地域、生理、病理情况的各种人群进行了流行病学研究。

一、正常人群

Reaven^[1]对 100 例非肥胖口服葡萄糖耐量正常者 (NGT) 行葡萄糖钳夹试验, 根据葡萄糖摄取值 (M) 高低分为四组。结果, M 值最低组仅为最高组的 1/3 左右。换言之, 本组正常人中胰岛素敏感性最高与最低之间相差 3 倍。胰岛素敏感性最低组之胰岛素抵抗程度与 IGT 或 NIDDM 相似, 本组占 25%。居中两组的 M 值亦低于最敏感组, 表明亦有程度不同的胰岛素抵抗。因此, 本组正常人中至少 25% 有胰岛素抵抗 (图 2-1)。

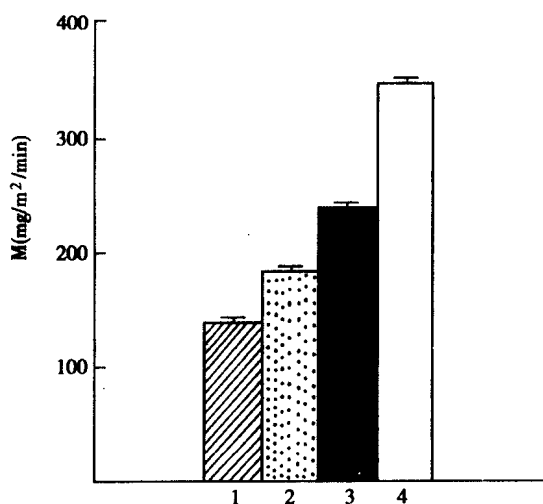


图 2-1 100 例葡萄糖耐量正常 (NGT) 者的葡萄糖钳夹试验结果

图示胰岛素敏感性的差异 (详细解释参见正文)