

追糖溯源

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000711

增龄与 2 型糖尿病

刘 超

(江苏省中西医结合医院内分泌科, 南京 210000)



【摘要】年龄是导致肥胖、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)等代谢性疾病的重要危险因素,故 T2DM 患病率随着增龄而显著增加,随着全球人口老龄化,这一现象将更加明显。胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损是增龄导致糖代谢异常的主要机制。全面了解影响糖代谢的胰岛素抵抗、胰岛素分泌功能和胰岛 β 细胞量等与增龄之间的关系,对于深入理解 T2DM 发病的病理生理机制具有重要的意义。

【关键词】2 型糖尿病;增龄;胰岛 β 细胞功能;胰岛素分泌

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-04-21

Aging and type 2 diabetes mellitus

Liu Chao

(Department of Endocrinology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine)

【Abstract】Aging is an important risk factor for many metabolic disorders, including obesity, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is reported that the incidence of T2DM significantly increases with age. The relevance of this association is dramatically magnified by the concomitant global aging of the population. Insulin resistance and β -cell dysfunction play crucial roles in the age-related impairment of glucose homeostasis. It has great significance in clarifying the pathophysiology of T2DM. Understanding the relationship between aging and factors leads to impaired glucose homeostasis such as pancreatic β -cell mass, insulin secretion, insulin resistance.

【Key words】type 2 diabetes mellitus; aging; pancreatic β -cell function; insulin secretion

作者简介:刘 超,中国中医科学院江苏分院,江苏省中医药研究院(南京中医药大学附属中西医结合医院)内分泌科主任医师,教授,博士生导师。江苏省“333 工程”和“江苏省六大人才高峰”培养对象、“江苏省医学重点人才”、“江苏省医学领军人才”、江苏省有突出贡献的中青年专家。国际甲状腺大会(ITC)学术委员会理事,亚洲和大洋洲甲状腺学会(AOTA)委员、AOTA 学术委员会主席,世界中医药学会联合会内分泌专业委员会副会长,中华医学会内分泌学会分会常委,中华医学会内分泌学会中青年委员会主任委员,中国医师学会中西医结合学会糖尿病专业委员会副主任委员,中华医学会江苏内分泌学会名誉(前任)主任委员,江苏省中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员,江苏省糖尿病学会副主任委员,江苏省中西医结合学会常务理事,江苏省健康产业协会副会长。《药品评价》副主编、《中国实用内科杂志》常务编委、《中华内分泌代谢杂志》、《中华糖尿病杂志》、《中国糖尿病杂志》、《Thyroid》、《JCEM》中文版等杂志编委。目前承担国家和省级基金项目十项。发表论文 1000 余篇,SCI 收录论文 40 篇,主编和参编学术专著 35 部,获专利 1 项。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81471018)。

优先出版:<http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150709.2056.020.html>

(2015-07-09)

年龄是导致肥胖、糖耐量异常、2 型糖尿病等代谢性疾病的重要危险因素。研究显示,2 型糖尿病患病率随着年龄的增加而增加,老年人群的患病率是中年人的两倍多^[1]。随着人口老龄化进程,中国面临的形势更为严峻。根据最新研究,中国成人的糖尿病患病率已达 11.6%,糖尿病前期的患病率更是高达 50.1%^[2]。大多数内分泌腺的功能是随着年龄的增加而减退的,糖耐量受损被认为是内分泌系统老化的重要标志。胰岛素抵抗的加重和胰岛 β 细胞功能受损是导致增龄相关糖耐量异常的两个最重要的因素。除此以外,胰岛细胞数量以及衰老相关基因等方面均可参与机体血糖稳态的调节。

1 增龄与胰岛素抵抗

随着年龄增加正常人的糖耐量逐渐下降,周围胰岛素抵抗增加是导致该现象的主要原因,其机制主要包括:①脂肪增加。随着年龄的增加,脂肪组织,尤其是内脏脂肪(visceral fat, VF)显著增加^[3]。这些增加的脂肪组织及其释放的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是导致胰岛素抵抗的重要原因。

Bryhni 等^[4]认为,胰岛素敏感性下降与 VF 的增加密切相关。VF 中会聚集大量巨噬细胞,可以加剧慢性炎症反应,使巨噬细胞迁移抑制因子表达增多^[5]。②血浆 FFA 增多。FFA 的升高不仅会加重糖尿病患者的胰岛素抵抗,也会降低非糖尿病人群的胰岛素敏感性。Smidova 等^[6]研究发现,9 月龄和 20 月龄的 SD 大鼠循环中的 FFA 明显高于 3 月龄的 SD 大鼠,提示 FFA 可能是随着年龄的增长而增加的。③肌肉量减少。Atkins 等^[7]研究发现,从 30 岁到 60 岁,肌肉量减少的发生率逐渐增加,女性多于男性,并且肌肉量的减少与胰岛素抵抗加剧正相关。④线粒体功能紊乱。随着年龄增加,线粒体活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)生成与清除平衡被打乱,ROS 异常堆积造成线粒体功能紊乱,氧化能力下降。骨骼肌组织线粒体氧化能力下降,会造成脂肪沉积,影响胰岛素敏感性。但是,并不是所有人的胰岛素抵抗都是随着年龄的增加而增加的,身体活动与体脂水平都合理的人群就是例外^[8]。其他与年龄相关的因素,如激素水平的改变,氧化应激的增加都会增加周围胰岛素抵抗。

2 增龄与胰岛素分泌功能

年龄的增长与血糖刺激的胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion,GSIS)的减少密切相关。1 项基于欧洲胰岛素抵抗研究组(European Group for the Study of Insulin Resistance,EGIR)数据库的回顾性分析在纠正了体质指数、空腹血糖、性别相关的胰岛素抵抗等相关因素后得出结论,非糖尿病人群的胰岛素分泌 18 岁到 85 岁减少了 25%^[9]。年龄对胰岛素分泌的影响是多方面的,包括以下因素。

2.1 葡萄糖转运体表达减少

胰岛 β 细胞表面主要表达的葡萄糖转运体是葡萄糖转运蛋白 2(glucose transporter type 2, GLUT2),可以介导葡萄糖和其他食物中糖分的双向运输。Ohtsubo 等^[10]发现,人类胰岛 β 细胞表面 GLUT2 表达下调会导致 GSIS 受损以及血糖升高,并且胰岛 β 细胞表面 GLUT2 表达缺失的小鼠几乎完全丧失了第一时相的胰岛素分泌。Ihm 等^[11]在小鼠实验中发现,随着小鼠周龄的增加,GLUT2 和其他 β 细胞特异性基因,如胰十二指肠同源盒 1(pancreatic and duodenal homeobox, PDX-1)表达减少,胰岛素分泌功能恶化。

2.2 年龄与葡萄糖氧化作用

老年人的葡萄糖氧化能力减弱而脂质氧化能力增加,其机制尚不完全清楚,可能与以下方面相关。进入细胞内的葡萄糖主要在线粒体内经过三羧酸循环产生 ATP,为细胞正常生理活动提供能量,调节细胞代谢以及胰岛素分泌。当细胞内 ATP/ADP 比值升高,细胞膜表面的 KATP 通道关闭,细胞膜去极化, Ca^{2+} 从细胞外进入细胞内,触发胰岛素分泌。随着

年龄增加,ROS 生成与清除平衡被打乱,ROS 反常堆积造成线粒体功能紊乱,葡萄糖氧化作用减弱,ATP 产生减少细胞内糖代谢的起始步骤是葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)的磷酸化作用,这一步也是三羧酸循环的限速步骤。Frese 等^[12]发现,糖尿病大鼠 GCK mRNA 水平较正常小鼠明显下降,并且发现,随着年龄的增长,正常大鼠 GCK 基因的表达量也逐渐下降。

2.3 内质网摄取 Ca^{2+} 的能力下降

Ca^{2+} 由细胞外内流进入细胞内,胞质 Ca^{2+} 超载触发胰岛素颗粒的胞吐作用是胰岛素分泌的关键步骤。关于年龄与离子通道的研究较少,Ammon 等^[13]发现,与 3 月龄的大鼠相比,24 月龄的大鼠内质网摄取 Ca^{2+} 能力明显下降($P < 0.001$),并且,在高糖环境的刺激下,24 月龄的大鼠分泌的胰岛素仅为 3 月龄大鼠的 60%~70%。

2.4 胰岛细胞对胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)刺激的反应

Geloneze 等^[14]比较了中年组与老年组糖尿病与非糖尿病患者的 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)后发现,与中年糖尿病患者以及非糖尿病的中年人、老年人相比,老年糖尿病患者的 GLP-1 分泌明显减少,而 GIP 分泌在各组间没有差异。Wang 等^[15]分别研究 3 月龄、14 月龄和 22 月龄的大鼠后发现,随着年龄的增加,胰岛细胞 GLUT2、胰岛素 mRNA 和葡萄糖激酶 mRNA 表达下降,胰岛细胞分泌胰岛素的能力下降。在持续泵入 48 h GLP-1 后进行糖耐量实验发现,泵入 GLP-1 可以逆转上述现象。

2.5 端粒酶活性及端粒体长度

随着年龄增加,端粒酶活性降低,端粒体长度缩短。Kuhlow 等^[16]发现,端粒酶缺陷的小鼠,其糖耐量较正常小鼠明显下降,表现为胰岛 β 细胞 GSIS 下降。胰岛 β 细胞分泌能力下降主要与胰岛 β 细胞复制能力减弱造成的胰岛 β 细胞体积下降有关,而与胰岛素抵抗,体脂含量以及能量消耗无关。

2.6 自噬作用增加

Wang 等^[17]研究发现,与 2、6、12、20 月龄大鼠相比,自噬体仅出现在 24 月龄的大鼠,并且,自噬标志物 Lamp2 和 LC3b 表达随年龄增加而增多,并与胰岛素分泌减少相吻合。

2.7 胰岛 β 细胞特异性蛋白表达减少

胰岛素颗粒的胞吐作用需要通过与突触囊泡表面的 SNARE 蛋白的结合才能完成,这些蛋白称之为 v-SNARE,比如 VAMP2。靶细胞膜表面还有与之对应的 t-SNARE,例如突触融合蛋白、SNAP-25 等。VanGuilder 等^[18]研究发现,VAMP2,突触融合蛋白,SNAP-25 在大鼠的海马突触体中是随着年龄的增加而减少的,但其在胰岛 β 细胞中的变化还有待进一步

研究。

3 增龄与胰岛 β 细胞量

除了影响胰岛 β 细胞分泌能力以外,年龄与胰岛 β 细胞量还有密切关系。胰岛 β 细胞量主要与 β 细胞的增生、凋亡以及再生能力之间的平衡有关,受不同基因以及胰淀素的调节。

3.1 胰岛细胞的增生调节能力下降

Reers 等^[19]分析了 20 例不同年龄段的非糖尿病患者的胰岛组织的 β 细胞体积、复制能力、凋亡以及再生能力后得出结论,在非糖尿病人群中,随着年龄的增加 β 细胞的体积保持相对稳定, β 细胞的凋亡没有明显增加,并且 β 细胞的再生能力也没有受到明显影响。然而,胰岛 β 细胞增生调节能力和 PDX-1 随着年龄的增加而下降。PDX-1 具有促进胰岛 β 细胞增殖,抑制其凋亡的作用,还可以调控胰岛素基因及胰岛素相关基因的表达,促进胰岛素分泌,维持胰岛 β 细胞特性和功能。Maedler 等^[20]进行体外实验表明,来自 3 月龄大鼠的胰岛 β 细胞在受到较低浓度 (5.5~11.1 mmol/L) 的葡萄糖刺激时表现为凋亡减少,增生能力增强,甚至在葡萄糖浓度增加到 33.3 mmol/L 的时候仍能进一步扩增。但是来自 7~8 月龄大鼠的胰岛 β 细胞则正好相反:在受到不同浓度 (5.5~33.3 mmol/L) 的葡萄糖刺激时, β 细胞的死亡呈线性增加,增生能力下降,并与 PDX-1 相关。他们在人类胰岛 β 细胞的体外实验中也得出相似结论。Tschen 等^[21]的研究结果也支持上述结论,即在给予不同月龄小鼠相同剂量链脲佐菌素后,观察其胰岛 β 细胞的增生能力,结果发现,年轻小鼠 (1.5 月龄) 胰岛 β 细胞的增生增加了将近 4 倍,而年老的小鼠 (8 月龄) 增生却几乎没有变化。但是,Gu 等^[22]对不同月龄 (4 月龄,14 月龄以及 24 月龄) 的 Wistar 大鼠研究后得出与 Reers 不同的结论,认为随着年龄的增加,凋亡也有所增加。同时,他们还注意到,年龄的增加与许多抗氧化酶活性降低有关,认为 β 细胞的凋亡增加缘于氧化应激的增强。

3.2 衰老相关基因表达增加

衰老相关的基因也会影响胰岛的增殖再生能力。p16Ink4a 作为衰老的效应器,可以抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4), CDK4 是成年后胰岛 β 细胞周期激活所不可或缺的。Cozar-Castellano 等^[23]通过在体实验证明,p16Ink4a 的表达是随着年龄的增加而增加的。Krishnamurthy 等^[24]敲除了小鼠 p16 后发现,年龄增加导致的胰岛 β 细胞功能下降得到改善。Tschen 等^[21]也发现, GLP-1 类似物治疗可以减少年轻小鼠 p16Ink4a 表达,增加胰岛 β 细胞数量,但在中年组没有明显变化。长寿蛋白 (sirtuins) 是一类新发现的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖性蛋白酶,可以延长蠕虫、果蝇以及小鼠寿命。Ramsey 等^[25]在研究长寿蛋白对小鼠 GSIS

的影响时发现,长寿蛋白表达增多的情况下,胰岛素敏感性提高,胰岛素分泌也增多,生活质量和寿命都有所提高。

3.3 胰淀素的蓄积

近年来人们对胰淀素的关注越来越多。胰淀素,又称胰淀粉样多肽,是由 β 细胞在分泌胰岛素同时分泌的一种物质,过多的胰淀素可以在胰岛 β 细胞内沉积下来变成淀粉样斑块,淀粉样斑块会加速 β 细胞的凋亡,导致胰岛体积缩小,胰岛 β 细胞质量降低,进而诱发糖尿病^[26]。但是,目前的研究表明,随着年龄的增加,糖尿病患者胰岛 β 细胞的胰淀素沉积是增加的,非糖尿病个体却没有相似改变,故关于胰淀素蓄积与年龄的确切关系还有待进一步研究。

4 其他因素

除了胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞分泌功能、胰岛 β 细胞量和以外,还有许多年龄相关的因素会影响机体的糖代谢稳态。瘦素 (leptin) 在能量的摄入与消耗中起着重要作用,研究表明,瘦素抵抗在肥胖和老年群体加重。生长激素和胰岛素样生长因子-1 这类随着年龄增加而减少的激素在老龄化导致的血糖稳态改变中也有一定作用。生活方式的改变对血糖稳态的影响是最基础也是最容易疏漏的。随着年龄增加而逐步改变的久坐的生活方式以及身体活动的减少是增龄相关糖代谢紊乱的重要影响因素。

5 展望

综上所述,随着年龄的增加,机体胰岛素抵抗逐渐加重、胰岛 β 细胞功能逐渐衰退,糖耐量异常和 2 型糖尿病的发生率显著增加。近年来,胰岛 β 细胞自我增殖再生能力下降、衰老相关基因对胰岛 β 细胞生长周期的异常调控与增龄的关系已经初步阐明,但仍需进一步研究导致胰岛 β 细胞增殖能力下降的细胞和分子机制,为临床治疗 2 型糖尿病开辟新领域。

参 考 文 献

- [1] Kalyani RR, Egan JM. Diabetes and altered glucose metabolism with aging[J]. *Endocrin Metab Clin*, 2013, 42(2): 333-347.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-958.
- [3] Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, et al. Comparison of body composition in middle-aged and elderly males using computed tomography[J]. *Am J Phys Anthropol*, 1985, 66(3): 289-295.
- [4] Bryhni B, Jenssen TG, Olafsen K, et al. Age or waist as determinant of insulin action?[J]. *Metabolism*, 2003, 52(7): 850-857.

- [5] Alvehus M, Buren J, Sjostrom M, et al. The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile[J]. *Obesity*, 2010, 18(5): 879–883.
- [6] Smidova L, Base J, Mourek J, et al. Proportion of individual fatty-acids in the nonesterified (free) fatty-acid (FFA) fraction in the serum of laboratory rats of different ages[J]. *Physiologia Bohemoslovaca*, 1990, 39(2): 125–134.
- [7] Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, et al. Low muscle mass in older men: the role of lifestyle, diet and cardiovascular risk factors[J]. *J Nutr Health Aging*, 2014, 18(1): 26–33.
- [8] Phielix E, Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging—a mini-review[J]. *Gerontology*, 2011, 57(5): 387–396.
- [9] Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M, et al. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans[J]. *J Clin Endocr Metab*, 1999, 84(3): 863–868.
- [10] Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes[J]. *Cell*, 2005, 123(7): 1307–1321.
- [11] Ihm SH, Moon HJ, Kang JG, et al. Effect of aging on insulin secretion function and expression of beta cell function-related genes of islets[J]. *Diabetes Res Clin PR*, 2007, 77(s): 150–154.
- [12] Frese T, Bazwinsky I, Muehlbauer E, et al. Circadian and age-dependent expression patterns of GLUT2 and glucokinase in the pancreatic beta-cell of diabetic and nondiabetic rats[J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(8): 567–574.
- [13] Ammon HPT, Fahmy A, Mark M, et al. The effect of glucose on insulin release and ion movements in isolated pancreatic-islets of rats in old-age[J]. *J Physiol*, 1987(384): 347–354.
- [14] Geloneze B, de Oliveira MdS, Junqueira Vasques AC, et al. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes[J]. *Metabolism*, 2014, 63(7): 922–929.
- [15] Wang YH, Perfetti R, Greig NH, et al. Glucagon-like peptide-1 can reverse the age-related decline in glucose tolerance in rats[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(12): 2883–2889.
- [16] Kuhlow D, Florian S, von Figura G, et al. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion[J]. *Aging*, 2010, 2(10): 650–658.
- [17] Wang S, Sun QQ, Xiang B, et al. Pancreatic islet cell autophagy during aging in rats[J]. *Clin Invest Med*, 2013, 36(2): E72–E80.
- [18] VanGuilder HD, Yan H, Farley JA, et al. Aging alters the expression of neurotransmission-regulating proteins in the hippocampal synaptoproteome[J]. *J Neurochem*, 2010, 113(6): 1577–1588.
- [19] Reers C, Erbel S, Esposito I, et al. Impaired islet turnover in human donor pancreata with aging[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2): 185–191.
- [20] Maedler K, Schumann DM, Schulthess F, et al. Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis—a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2455–2462.
- [21] Tschén SI, Dhawan S, Gurlo T, et al. Age-dependent decline in beta-cell proliferation restricts the capacity of beta-cell regeneration in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1312–1320.
- [22] Gu Z, Du Y, Liu Y, et al. Effect of aging on islet beta-cell function and its mechanisms in Wistar rats[J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34(6): 1393–1403.
- [23] Cozar-Castellano I, Weinstock M, Haught M, et al. Evaluation of beta-cell replication in mice transgenic for hepatocyte growth factor and placental lactogen—comprehensive characterization of the G(1)/S regulatory proteins reveals unique involvement of p21(cip)[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 70–77.
- [24] Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(9): 1299–1307.
- [25] Ramsey KM, Mills KF, Satoh A, et al. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice[J]. *Aging Cell*, 2008, 7(1): 78–88.
- [26] Law E, Lu S, Kieffer TJ, et al. Differences between amyloid toxicity in alpha and beta cells in human and mouse islets and the role of caspase-3[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7): 1415–1427.

(责任编辑:唐秋姗)



欢迎订阅, 敬请赐稿!