

脂毒性与肥胖型 2 型糖尿病

付国香 综述, 涂玉林 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 脂毒性; 肥胖; 2 型糖尿病

[摘要] 2 型糖尿病是一类严重危害人类健康的疾病, 它与肥胖密切相关。瘦素及其受体的功能缺或降低可导致大量的脂质在胰岛内的积聚, 从而损害 B 细胞的功能, 引起 B 细胞的凋亡。即所谓的‘脂毒性’, 而目前针对‘脂毒性’的治疗还有待于进一步的研究。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

1 2 型糖尿病的流行病学

糖尿病是一种严重危害人类健康的疾病, 其患病率在全球逐年增长, 据世界卫生组织(WTO) 估计, 至 2050 年, 全球糖尿病患病数将达 3 亿, 较目前增长近两倍。2 型糖尿病在亚洲发展中国家, 包括我国在内更呈流行趋势。1995 年我国糖尿病的患病率为 2.5%, 较 15 年前增长了三倍余, 1997 年在上海黄浦区进行了社区糖尿病患病率调查, 已达 5.0%。据调查结果估计, 我国约有 3000 万糖尿病患者, 其中 2 型糖尿病患者占 85% 以上。

2 2 型糖尿病与肥胖的关系

目前已明确, 2 型糖尿病的发病由遗传因素和环境因素共同引起。常见型 2 型糖尿病多伴有肥胖或体重过重, 肥胖本身就是 2 型糖尿病的易患因素。一般认为肥胖度越大, 患病率越高。据 Framingham 等研究, 肥胖度为 + 50% 者的糖尿

患病率是肥胖度 + 10% 的 3 倍, 中等肥胖度肥胖者为正常体重者的 4 倍, 而高度肥胖者的 2 型糖尿病患病率为正常人的 21 倍。此外, 2 型糖尿病肥胖患者减肥后高胰岛素血症和胰岛素受体激酶活性可得到明显改善, 表明这类糖尿病病人的胰岛素抵抗源自肥胖和体重过重。

2 型糖尿病的发病机制主要有两个环节, 即胰岛 B 细胞分泌胰岛素不足和周围组织的胰岛素抵抗。胰岛素具有激活脂蛋白脂酶(LPL) 的作用, 其相对不足时, 血浆乳糜微粒和极低密度脂蛋白颗粒中的甘油三酯降解障碍, 使血中甘油三酯含量增加胰岛素抵抗可引起高甘油三酯血症, 而后者又可影响胰岛素的活性, 反过来导致胰岛素抵抗, 造成恶性循环。2 型糖尿病往往伴有脂质代谢紊乱, 而脂质代谢异常亦可参与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生和发展。近年研究发现, 血中游离脂肪酸(FFA) 水平增高, 通过对胰岛素抵抗的影响在 2 型糖尿病的发病中起着重要作用。大多数肥胖患者血浆游离脂肪酸增高。在 2 型糖尿病和正常对照组的研究中可见到血浆游离脂肪酸水平的生理性增高即可抑制由胰岛素刺激所致周围组织对葡萄糖的摄取(呈剂量依赖性) 游离脂肪酸还可促进肝糖的产生, 游离脂肪酸的持续升高起着重要作用。

[收稿日期] 2002-04-19 [修回日期] 2002-07-24

[作者简介] 付国香, 女, 1977 年出生, 汉族, 湖北省宜昌市人, 在读硕士, 主要从事糖尿病的研究。涂玉林, 男, 1949 年出生, 汉族, 湖南省南县人, 病理生理学教授, 硕士研究生导师。

目前, 2 型糖尿病胰岛细胞功能障碍已找到了组织病理学上的证据, 多个研究者用组织形态测量法结合应用组织化学法或免疫组化法取得了以下一致意见: 与年龄匹配的对照组相比, 2 型糖尿病组中 B 细胞数有适度减少, 其中尤为引人注目的是 Kloel 研究, 分别比较肥胖与非肥胖的 2 型糖尿病与相应对照组的 B 细胞数, 两组糖尿病患者的 B 细胞数均见显著减少^[1]。

3 脂毒性的概念及其在 2 型糖尿病发展过程中的作用

脂毒性是指进入组织的脂肪酸超过了组织氧化脂肪酸的能力。从而使过多的脂肪酸转向对机体有害的非氧化代谢。虽然临床并不认为脂质过高是肥胖病的一个独立病征, 但脂肪酸代谢紊乱的病人与肥胖病人具有相似临床症状。脂质在骨骼肌、胰腺胰岛、心肌和肝脏内沉积过多可分别导致胰岛素抵抗^[2-4]。2 型糖尿病患者心肌机能障碍, 肝脏脂肪变性。瘦素受体 (ob-R) 变异的肥胖大鼠^[5,6]对说明肥胖型糖尿病的病理形成过程是一个很好的模型。具有正常瘦素受体的野生型 ZDF 大鼠, 即使给予含 60% 脂肪的饮食, 其非脂肪组织内并不出现脂质过多积聚。喂养 8 周如上饮食的大鼠, 其脂肪细胞内的脂肪几乎增加了 150 倍, 而胰腺胰岛和其它非脂肪组织内甘油三酯的水平增加不到三倍。高浓度的自由脂肪酸进入脂肪细胞和非脂肪细胞的速率相同^[7]。但非脂肪组织内甘油三酯的含量相对正常, 提示过多的脂肪酸在这些组织被氧化, 从而阻止了脂肪酸在这些组织内的非氧化代谢。

脂肪酸的平衡系统需要具有生物活性的瘦素和相应的瘦素受体, 无论瘦素的缺失或其受体无功能, 都会引起非脂肪组织内的脂肪酸平衡被打乱^[8]。对瘦素无反应的肥胖 ZDF 大鼠, 即使给予的饮食内仅含 6% 的脂肪, 其非脂肪组织内就会积聚大量的甘油三酯。在肥胖出现前的 5 周龄阶段, 胰岛的功能和形态都是正常的, 胰岛内甘油三酯的含量在 12~14 周龄达到高峰, 是正常胰岛内含量的 50 倍。7~9 周龄的大鼠出现肥胖, 但还未出现糖尿病的阶段, B 细胞的数量增加了 4 倍, 并且容积变大、呈现肥大。这是肥大的 B 细胞企图分泌大量的胰岛素以补偿胰岛素抵抗的结果。然而, 甘油三酯的含量在 10~12 周达到顶峰时, B 细胞的功能降低, 开始出现糖尿病, 随后, B 细胞开始消失直到减少到肥胖以前的大小^[9]。这就使得胰岛素分泌的能力远远不能补偿胰岛素抵抗。

这些胰岛的功能紊乱包括, 缺乏对葡萄糖转运体 2 和葡萄糖的正常反应。以及组织形态的改变, 胰岛内散布有大量的纤维组织, 这一现象被称为胰岛“硬化”。B 细胞的线粒体被严重损坏。以至于很难辨认, 在 B 细胞的核内也观察到了凋亡现象^[10]。

这些研究结果说明瘦素可以阻止甘油三酯在 B 细胞内过多积聚 (脂肪变性), 还可阻止 B 细胞功能的丧失 (脂毒性) 和 B 细胞的消失 (脂凋亡)。

4 脂毒性的机制

4.1 脂毒性对胰岛细胞内与脂肪代谢相关酶的影响

与野生型 ZDF 对照组和 Wistar 大鼠相比, 肥胖 fa/fa ZDF 大鼠胰岛内脂质形成的能力显著增强^[11], 这归因于控制脂质形成和脂肪酸氧化的转录因子—过氧化物酶增殖活化受体 (PPAR) 表达的改变。PPAR- α 是脂质氧化酶的转录因子, 而 PPAR- γ 是脂质形成酶的转录因子。fa/fa 肥胖大鼠胰岛内 PPAR- α 和脂肪酸氧化酶—乙酰辅酶 A 氧化酶和肉毒碱软脂酰基转移酶 (CPT-1) 的水平均降低, 而 PPAR- γ 和脂肪酸形成酶—乙酰辅酶 A 羧酶 (ACC), 使脂肪酸合成酶 (FAS) 和甘油磷酸乙酰转移酶 (GPAT) 的表达增加。过氧化物酶增殖活化受体 (PPAR) α 、CPT-1 和 ACO 在脂肪酸孵育的正常胰岛内表达上调, 而在脂肪酸孵育的 fa/fa 大鼠的胰岛内并不上调^[12]。说明 fa/fa 大鼠的胰岛缺乏自主调节能力, 当能量的摄取超过能量的需要时很容易造成脂质的过多沉积。这在转基因的动物实验中得到证实。将野生型瘦素受体转入内源性瘦素受体异常的 fa/fa 大鼠胰岛内, 使其在胰岛内表达^[13], 发现瘦素能有效地降低胰岛内甘油三酯含量, 上调 PPAR- α 和氧化酶的表达, 阻止脂肪酸诱导的 B 细胞凋亡、及功能和组织学的异常^[14,15]。这说明瘦素对维持脂质过多沉积时的脂肪酸代谢平衡是必需的。

4.2 脂肪酸与 B 细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 或称程序性细胞死亡 (programmed cell death) 或细胞自杀 (cell suicide) 是细胞本身的一种主动的生理性死亡机制, 是一个多步骤发生的, 受基因调控的遗传机制。细胞凋亡的多步骤基因调控机制仍在研究之中, 但现在认为至少包含了两个重要机制, 即 BCL-2 家族蛋白的调控以及胱氨酸蛋白酶的激活, 此外, 丝氨酸蛋白酶也可能参与这一机制, 在 BCL-2 家族蛋白中, BCL-2、MCL-2 以及 BCLXL 均对细胞的生存起着促进作用, 而 BAX、BCL-XS、BAK 和 BAD 则促进细胞凋亡的发生。此外发现, 尚有许多其它大分子参与凋亡的调节, 其中有些是促癌基因或抗癌基因产物, 如 C 与 YC 和野生型 P53 也影响细胞凋亡的发生和发展过程。

Zucker 糖尿病肥胖 fa/fa 大鼠, 其胰岛内游离脂肪酸 (游离脂肪酸) 的含量是正常大鼠的 100 倍。用 1 mmol/L 的游离脂肪酸孵育未患糖尿病的 Zucker 大鼠胰岛, 发现胰岛细胞的凋亡增加了 4 倍。这一作用与增加鞘磷脂醇产物—酰基鞘氨醇有关, 阻止酰基鞘氨醇的合成可以阻止游离脂肪酸诱导的凋亡。酰基鞘氨醇可上调 NF- κ B 的表达, 而后者又可上调 NO 合酶的表达, 使 NO 产生增加。游离脂肪酸可使 NO 增加 4 倍, 而 NO 可能是导致细胞凋亡的重要原因。其导致 B 细胞凋亡可能通过以下的机制^[16]: (1) NO 使 FE-S 亚硝基化从而使 Krebs 循环酶—乌头酸酶失活, 进而阻止线粒体内葡萄糖氧化和 ATP 产生。NO 破坏 DNA 双链, 活化了包括聚合物酶在内的 DNA 修复机制。而聚合物酶可使细胞内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸耗尽引起细胞死亡。(2) NO 诱导 DNA 链断裂足以活化肿瘤抑制蛋白 P53 (43) (或 p73) 从而引起细胞凋亡。(3) NO 可能作为氧化还原介质参与细胞凋亡。诱导型 NO 产生过多可降低 B 细胞分泌胰岛素的功能。而烟酰

胺和氨基胍可降低 NO 的产生,阻止 B 细胞凋亡和糖尿病的进展。游离脂肪酸可显著降低抗凋亡因子 BCL-2 的表达,游离脂肪酸孵育的 fa/fa 胰岛内 BCL-2 消失。而往成年人胰岛内转入 BCL-2 基因可阻止胰岛细胞的凋亡^[17-20]。

甘油三酯是脂肪酸非氧化代谢的一面镜子和细胞内脂肪酸的来源。有理由怀疑甘油三酯本身可引起凋亡,因为国外有学者研究表明,在 OLETF 自发性糖尿病大鼠体内,高甘油三酯血症可引起甘油三酯在胰腺内的沉积增加,胰腺组织的病理切片显示甘油三酯在胰腺的沉积增加可导致 B 细胞减少或消失,代之以结缔纤维组织。而限制该大鼠饮食中的脂肪含量,血中甘油三酯的浓度降低,甘油三酯在胰腺内的沉积减少,胰腺内的胰岛素含量增加^[21,22]。

据报道,肥胖 ZDF 大鼠胰岛内甘油三酯的大量沉积可使 B 细胞减少至少 50% 以上^[23]。Man ZW 和 Min Zhu 等研究表明用 5 mmol/L 的甘油三酯孵育正常大鼠胰岛 72 h,胰岛内甘油三酯的含量增加,而胰岛分泌功能降低。而且甘油三酯可使胰岛细胞内 DNA 梯度增加 15 倍^[17]。而 DNA 梯度的增加是凋亡的特征之一。但 Cnop M 等研究表明用游离脂肪酸孵育正常大鼠胰岛细胞所引起的凋亡与细胞内甘油三酯的含量成负相关,而且游离脂肪酸所引起的凋亡并不伴随 NO 合酶的表达增高及 NO 的形成。细胞内甘油三酯的含量增高在此实验中似乎通过阻止细胞内游离脂肪酸的进一步升高而发挥其保护作用^[24]。

5 小结与展望

以上这些研究表明可通过多个水平的干预来阻止胰岛凋亡的发生。(1)降低胰岛内脂肪酸的含量; (2)阻止酰基鞘氨醇的形成; (3)抑制诱导型 NO 合酶的表达; (4)恢复瘦素的功能。

目前,只有第一和第三个观点对人类的治疗是可行的,对患糖尿病前的 ZDF 大鼠进行临床研究表明尽管这些大鼠体内缺乏瘦素,但如果预先给以噻唑烷二酮治疗可阻止甘油三酯在胰岛内的过多积聚,以及脂凋亡引起的 B 细胞的减少^[25],从而阻止病情的发展。其作用机理可能是阻止过多的脂质从脂肪细胞进入非脂肪细胞,使脂肪酸进入 B 细胞减少,降低了酰基鞘氨醇的含量,抑制 B 细胞的凋亡。另外,如果给予肥胖 ZDF 大鼠抑制性一氧化氮合酶的抑制剂,也具有相似的治疗作用^[26]。其它的治疗方法还有待于研究。

[参考文献]

- [1] 朱禧星. 现代糖尿病学. 上海: 上海医科大学出版社, 2000; 267-273
- [2] Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev*, 1998, **14**: 203-283
- [3] McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*, 1992, **256**: 766-770
- [4] Koyama K, Chen G, Lee Y, et al. Tissue triglycerides, insulin resistance and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol*,

- 1997, **273**: E708-E713
- [5] Iida M, Murakami T, Ishida K, et al. Substitution at codon269 (glutamine>praline) of the leptin receptor (OB-R) cDNA is the only mutation found in the Zucker fatty (fa/fa) rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **224**: 597-604
- [6] Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, et al. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet*, 1996, **13**: 18-19
- [7] Hamilton JA. Fatty acid transport: difficult or easy? *J Lipid Res*, 1998, **39**: 467-481
- [8] Unger RH, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 2 327-332
- [9] Unger RH. How obesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Trends Endocrinol Metab*, 1998, **7**: 276-282
- [10] Higa M, Zhou YT, Ravazzola M, et al. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, β cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 11 513-518
- [11] Lee Y, Hirose H, Zhou YT, et al. Increased lipogenic capacity of the islets of obese rats: a role in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetes*, 1997, **46**: 408-413
- [12] Zhou YT, Shimabukuro M, Wang MY, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in disease of pancreatic β cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 8 898-903
- [13] Wang MY, Koyama L, Shimabukuro M, et al. Overexpression of leptin receptors in pancreatic islets of Zucker diabetic fatty rats restores GLUT-2, glucokinase and glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 11 921-926
- [14] Obeid LM, Linardic CM, Karolak LA, et al. Programmed cell death induced by ceramide. *Science*, 1993, **259**: 1 769-771
- [15] Shimabukuro M, Higa M, Zhou YT, et al. Lipoptosis in beta cells of obese prediabetic fa/fa rats: role of serine palmitoyl transferase overexpression. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 32 487-490
- [16] Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*, 1996, **39**: 1 005-029
- [17] Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, et al. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 2 498-502
- [18] Shimabukuro M, Ohmeda M, Lee Y, et al. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 290-295
- [19] Shimabukuro M, Wang MY, Zhou YT, et al. Protection against lipoptosis of beta cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 9 558-561
- [20] Contreras JL, Bilbao G, Smyth C, et al. Transfer of the Bcl-2 gene confers cytoprotection to isolated adult porcine pancreatic islets exposed to xenoreactive antibodies and complement. *Surgery*, 2001, **130** (2): 166-174
- [21] Man ZW, Zhu M, Noma Y, et al. Impaired β cell function of fat droplets in the pancreas as a consequence of hypertriglyceridemia in OLETF rat, a model of spontaneous NIDDM. *Diabetes*, 1997, **46**: 1 718-724
- [22] Man ZW, Tsukasa Hirashima, Shigehito Mori. Decrease in triglyceride accumulation in tissues by restricted diet and improvement of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats, a non-insulin dependent diabetes model. *Metabolism*, 2000, **49** (1): 108-114
- [23] Ohmeda M, Inman LR, Unger RH. Caloric restriction in obese pre-diabetic rats prevents beta cell depletion, loss of beta cell GLUT2 and glucose in competence. *Diabetologia*, 1999, **38**: 173-179
- [24] Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, et al. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes*, 2001, **50** (8): 1 771-777
- [25] Higa M, Zhou Y-T, Ravazzola M, et al. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, β cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 11 513-518
- [26] Shimabukuro M, Ohmeda M, Lee Y, et al. Role of nitric oxide in obesity-induced β cell disease. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 290-295

(此文编辑 胡必利)