

# 康复运动与糖尿病炎症、胰岛素抵抗和氧化应激的相关性研究

程会兰,翁雅婧,王利芳,许腾飞,冯健,张伟伟,杜金花,高福秋,施加加

【关键词】 糖尿病;康复运动;炎症;氧化应激;胰岛素抵抗

【中图分类号】 R49;R587.1 【DOI】 10.3870/zgkf.2014.04.021

糖尿病是一个日益严重的健康问题,预计到2030年左右将影响全球3.66亿人。胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足是2型糖尿病发病的两个关键因素,其机制尚未阐明。近年来,炎症被认为是2型糖尿病发病的主要环节,但炎症的发病机制仍然未知,其重要的中间环节是脂肪组织的分泌功能紊乱。随着肥胖与脂肪组织的扩大,脂肪组织巨噬细胞的数量逐渐增加<sup>[1-2]</sup>。这些巨噬细胞参与脂肪组织肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6)和其它急性时相标记物和炎症介质的表达。而康复运动对胰岛素抵抗及糖尿病炎症反应均有改善作用。

## 1 康复运动与炎症

炎症在糖尿病的发生发展过程中扮演了一个至关重要的中介作用。IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),是两个与胰岛素抵抗、2型糖尿病相关的敏感的生理标记物<sup>[2]</sup>。长期高血糖可导致内皮细胞功能障碍,使CRP增加<sup>[3]</sup>。研究报道这些炎症标记物的浓度在胰岛素抵抗综合征和2型糖尿病患者中均升高<sup>[4-7]</sup>。研究发现,5年内新发糖尿病的发病率与纤维蛋白原、C反应蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂等炎症标记物的水平呈线性关系<sup>[8]</sup>。另一个在糖尿病中发挥重要作用的炎症标记物是(Interleukin 1, IL-1)。IL-1是参与胰腺 $\beta$ 细胞破坏的自身免疫性1型糖尿病的炎性细胞因子<sup>[9]</sup>。IL-1通过抑制 $\beta$ 细胞功能,激活转录因子核因子NF- $\kappa$ B(激活B细胞的核因子kappa-light-chain-enhancer)从而抑制 $\beta$ 细胞功能并促进其凋亡<sup>[10]</sup>。IL-1也一直被认为与2型糖尿病的慢性炎症导致的 $\beta$ 细胞分泌胰岛素不足有关。2型糖尿病离散胰岛炎被认为是由于代谢压力激活由IL-1信号调节的自身的炎症系统。2型糖尿病患者的胰腺分泌物

中已发现IL-1。高血糖增加 $\beta$ 细胞及IL-1水平,进而引起功能障碍,导致细胞凋亡。脂肪组织促使TNF- $\alpha$ 含量增加,导致胰岛素抵抗。TNF- $\alpha$ 和IL-1也可以刺激IL-6的增多<sup>[11]</sup>。

Belotto<sup>[12]</sup>研究发现运动降低了TNF- $\alpha$ 水平、嗜中性粒细胞趋化因子 $2\alpha/\beta$ (CINC- $2\alpha/\beta$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP。运动并没有改变嗜中性粒细胞迁移及中性粒细胞和巨噬细胞坏死的比例和凋亡。血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)和乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)没有得到改变。因此,体育锻炼并没有改变肌肉细胞的完整性。从而得出结论,适度的体育锻炼对糖尿病大鼠有显著抗炎的影响。这可能是一个对于保护糖尿病患者不受微生物感染,胰岛素抵抗和血管并发症有效的策略<sup>[13]</sup>。研究发现3个月的有氧结合抵抗运动项目明显降低CTRP-3(TNF-related protein-3)水平,适度增加CTRP-5水平<sup>[14]</sup>。有规律的锻炼会增加抗炎细胞因子的分泌,而不会促进TNF- $\alpha$ 、IL-1等糖尿病促炎因子分泌<sup>[15-16]</sup>。在运动中增加的抗炎细胞因子还有IL-1ra和s-TNF-R。一项多学科研究中让体重肥胖女性进行低热量饮食和增加体力活动,结果显示IL-6、CRP和IL-18水平降低,而具有抗炎和增强胰岛素敏感性的脂联素含量升高<sup>[17]</sup>。锻炼也可帮助人们降低瘦素水平与CRP。在肥胖个体,网膜脂肪细胞比腹部的皮下脂肪细胞产生更多IL-6和TNF- $\alpha$ ,因此造成睡眠的IL-6和TNF- $\alpha$ 水平的降低,最终CRP水平降低<sup>[18]</sup>。康复运动可以减少外围炎症标志物如可溶性内皮细胞因子、血管粘附分子、集落细胞刺激因子,从而减少内皮功能障碍。康复运动也保留了一氧化氮可用性从而提高内皮功能。内皮功能在监管炎症活动和氧化应激发挥着重要作用的。研究表明,运动可以减少糖尿病、代谢综合征、冠心病和高血压患者以及健康的人心血管疾病的风险<sup>[19]</sup>。体育活动对血管内皮功能,氧化应激炎症过程和强度指数具有巨大影响。有必要进行进一步的研究,特别是为了确定最优模型的训练<sup>[20]</sup>。

收稿日期:2014-03-18

作者单位:昆山市周市人民医院,江苏昆山215300

作者简介:程会兰(1970-),女,副主任医师,主要从事老年病康复方面的研究。

## 2 康复运动和胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是2型糖尿病的特点,同时它也可以存在于1型糖尿病。胰岛素抵抗时患者的外源性或内源性胰岛素无法完成葡萄糖的摄取和利用<sup>[21]</sup>。体育锻炼是治疗2型糖尿病,改善胰岛素敏感性的一个有效方法<sup>[22]</sup>。可能机制为:①运动可以通过多种糖代谢和转运的适应机制增加受体的水平,从而改善胰岛素的敏感性。②运动主要是通过保护 $\beta$ 细胞的功能和改善肝脏和骨骼肌的胰岛素抵抗,增加骨骼肌和脂肪组织对胰岛素的敏感性。③运动可促进胰岛素对于能量代谢有关的线粒体蛋白的作用。④运动可使脂代谢产生有益的变化,改善肝糖原输出的调节,一定水平的运动与改善糖代谢平衡和加强胰岛素敏感性有着密切联系,胰岛素和肌肉收缩引起信号传导通路激活,从而加强葡萄糖转运。Pauli<sup>[23]</sup>研究表明,运动可以敏锐地改善高脂喂养大鼠胰岛素敏感性,在某种程度上,通过逆转主要在骨骼肌胰岛素的主要信号中间体 S-nitrosation。研究发现,单一的中等强度的运动可以至少增加40%的葡萄糖摄取。因胰岛素抵抗的2型糖尿病患者通过康复运动可改善胰岛素抵抗,此外,运动能促进减肥,逆转胰岛素抵抗肥胖的特点。因此,有益的日常锻炼对胰岛素抵抗的影响被放大与减少身体脂肪有关。腰围的过度肥胖导致胰岛素抵抗,有规律的锻炼有助于减少体内脂肪,从而增加细胞的胰岛素敏感性<sup>[24]</sup>。研究发现胰岛素抵抗大鼠存在血清瘦素水平升高,组织瘦素受体表达下调。因此认为运动可以改善胰岛素抵抗,可能与降低血清瘦素水平,上调组织瘦素受体蛋白及 mRNA 表达有关<sup>[24]</sup>。最新研究表明,机体外周组织自噬的激活可能是介导运动改善 IR 的重要机制之一<sup>[25]</sup>。

## 3 有氧运动和氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基(reactiveoxygenspecies, ROS)和活性氮自由基(reactivenitrogenspecies, RNS)产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。氧化应激导致胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍,糖尿病的发生和发展与 ROS 及 RNS 的增长有关<sup>[26]</sup>。氧化应激在糖尿病微血管和大血管并发症的病理中扮演着重要的角色<sup>[27]</sup>。循环血中 ROS 及 RNS 的成分增加促进脂类物质,蛋白质和 DNA 的氧化导致糖尿病大血管和微血管并发症的恶化。体育活动在调节活性物种形成和抗氧化机制中起到重要作用从而减少慢性疾病的风险。

但急性运动会导致 ROS 及 RNS 上升,给内源性抗氧化防御系统的激活起到了必要刺激。动物研究证实,急性运动时氧化剂水平增加,而长期运动通过增加抗氧化酶减少自由基产生<sup>[28]</sup>。研究表明,耐力训练使肌肉谷胱甘肽的含量增加,谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性也同时增加。除了对抗氧化应激,抗氧化剂还能改善胰岛素敏感性<sup>[29]</sup>。运动导致 ROS 增加的同时,还可通过预适应作用提高机体的抗氧化能力,加速清除自由基。用电子顺磁共振测量实验中运动后的大鼠骨骼肌和肝脏内自由基浓度明显增加,大鼠剧烈运动后,骨骼肌内的 GSH/GSSH 降低<sup>[30]</sup>。人剧烈运动后也见到血浆 GSH/GSSG 的下降<sup>[31]</sup>。康复运动增强机体的抗氧化能力受诸多因素的影响。首先,与运动种类有关,耐力训练可以提高抗氧化酶的活性,而抗阻训练可以降低老年人运动所致的脂质过氧化<sup>[31]</sup>。

## 4 结论

综上所述,康复运动给糖尿病患者带来不可替代的作用,是糖尿病整体治疗战略的重要部分。康复运动通过减少肥胖和炎症,增加生理抗氧和内源性细胞或外源性胰岛素敏感性。适宜的运动处方通过激活细胞信号传导系统诱导抗氧化酶基因的表达,增强机体的抗氧化能力,预防或延缓糖尿病微血管并发症的发生。因此增加规律性的康复运动对糖尿病患者的预后及康复具有非常积极的作用。

### 【参考文献】

- [1] 朱红军,江钟立.运动与氧化应激的预适应[J].中国康复医学杂志,2003,18(2):122-125.
- [2] Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, et al. Evaluation of TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre- and post-insulin effects[J]. North American Journal of Medical Sciences, 2012, 4(4): 180-184.
- [3] Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans[J]. Journal of Lipid Research, 2005, 46(11): 2347-2355.
- [4] Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X[J]. Diabetologia, 1997, 40(26): 1286-1292.
- [5] Grau AJ, Bugge F, Becher H, et al. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases[J]. Thromb Res, 1996, 82(4): 245-255.
- [6] Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive pro-

- tein among U. S. adults[J]. *Diabetes Care*,1999,22(15):1971-1977.
- [7] Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study[J]. *Diabetes Care*, 2000,23(17):1835-1839.
- [8] Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study [J]. *Diabetes*, 2002,51(9):1131-1137.
- [9] Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM[J]. *Diabetologia*,1996,39(7):1005-1029.
- [10] Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study [J]. *Diabetes*, 2002,51(8):1131-1137.
- [11] Caspersen CJ, Fulton JE. Epidemiology of walking and type 2 diabetes[J]. *Med Sci Sports Exerc*,2008,40(7):519-528.
- [12] Belotto MF, Magdalon J. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes [J]. *Clin Exp Immunol*,2010,162(2):237-243.
- [13] Madden KM, Lockhart C, Cuff D, et al. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia [J]. *Diabetes Care*,2009,32(12):1531-1535.
- [14] Choi HY1, Park JW. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels[J]. *Diabetes Care*,2013,36(10):3321-3327.
- [15] Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles [J]. *FASEB J*,2002,16(11):1335-1347.
- [16] Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation[J]. *Physiol Rev*,2000,80(9):1055-1081.
- [17] Esposito K, Pontillo A, Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial[J]. *JAMA*,2003,289(9):1799-1804.
- [18] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 depot difference and regulation by glucocorticoid [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,1998,83(12):847-850.
- [19] Li IJ. Exercise-induced modulation of antioxidant defense[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 95 (9): 82-92.
- [20] Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, et al. Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2002, 87(4-5):416-423.
- [21] Ross R. Does Exercise Without Weight Loss Improve Insulin Sensitivity[J]. *Diabetes Care*,2003,26(3):944-945.
- [22] 曲绵域,于长隆. 实用运动医学[M]. 第4版. 北京: 北京大学医学出版社,2003,25-26.
- [23] Christian J, Rose T, Trebak A, et al. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160[J]. *Diabetes*,2007,56(8):2093-2102.
- [24] Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review[J]. *Int J Sports Med*,2000,21(1):1-12.
- [25] 刘效磊,牛燕媚. 自噬-运动改善胰岛素抵抗的新机制[J]. *生理科学进展*,2013,44(3):237-239.
- [26] Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, et al. Changes in physical fitness and all cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men[J]. *JAMA*,1995,273(3):1093-1098.
- [27] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? the common soil hypothesis revisited[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*,2004,24(5):816-823.
- [28] Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, et al. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems[J]. *Am J Physiol*,1994,26(7):439-445.
- [29] Venditti P, Masullo P, Meo S. Effect of training on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by mitochondria from rat skeletal muscle [J]. *Arch Biochem Biophys*. 1999,37(2):315-320.
- [30] Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, et al. Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2002, 87 (4-5):416-423.
- [31] Yu M, Blomstrand E, Chibalin AV, et al. Marathon running increases ERK1/2 and p38 MAP kinase signaling to downstream targets in human skeletal muscle [J]. *J Physiol*,2001,53(6):273-282.