



老化與糖尿病

文／曾慶孝（台大醫院內科部內分泌及新陳代謝科主治醫師）

糖尿病的盛行率隨著年齡的增加而增加。台灣 65 歲以上的人口中，約有 20% 罹患糖尿病。許多研究也顯示年齡每增加 10 歲，則空腹血糖會增加 1~2 mg/dl，而餐後血糖可增加約 15 mg/dl。有人認為糖尿病其實是一種老化現象，而許多研究也發現老化與糖尿病之間存在許多細胞生理學上的相似性，諸如抗氧化能力降低，引起自由基之活動增加；交叉連接（cross-linking）引起結構蛋白（structural protein）的破壞；自由基及糖醛化物（sugar aldehydes）引起基因之破壞；以及大量之分子殘質（如 amyloid 及 lipofuscin）之堆積等。臨床上，老化與糖尿病也有許多共同的表現，比方說：皮膚及其他組織之彈性喪失；動脈硬化引起血栓及循環不良而導致腦中風和冠心病；癌症之危險性增加；白內障、青光眼及視網膜退化等眼睛疾病；掉頭髮；記憶力衰退及癡呆；性功能退化等等。

胰島素分泌降低

老化所伴隨的葡萄糖代謝異常，一方面是導因於胰島素分泌量的不足，另一方面也是因為胰島素抵抗性會隨著年齡而增強，身體不但對葡萄糖的代謝呈現緩慢的現象，同時肝臟的葡萄糖輸出量也會增加。隨著年齡的增加，體內脂肪總量及內臟周圍的脂肪量會增加，這或許是引起胰島素抵抗性隨著年齡逐漸增強的原因。但是活動量的

減少，基因的因素及其他疾病的存在等都可以使胰島素抵抗性增強。開始時，增強的胰島素抵抗性會使血糖升高（雖然還在正常範圍內），進而促進胰島素的分泌以作為代償，此現象稱為“glucose allostasis”。但隨著時間的演進，胰臟其他細胞無法再長時間遭受刺激，終於使胰島素的分泌開始下降，因此便會逐步走到臨床上第 2 型糖尿病的發生。由最近的動物實驗可以發現，年老的大鼠相較於年輕的大鼠在相同的胰島素抵抗性之下，其胰島素的分泌量明顯地不足，因此也較不易代償以致於較易發生糖尿病。相類似的情形，也可以在人類觀察到。進一步由動物實驗的結果也得知，此老化所引起的胰島素分泌能力降低並不是因為胰島細胞的數目或尺寸，或者是分泌顆粒的減少而引起，因為這些成份在年老的大鼠比年輕的大鼠還要多。所以伴隨著年齡的增加，不但胰島素抵抗性會跟隨著增強，同時胰島素的分泌能力也會跟著下降。

葡萄糖濃度升高

糖尿病所存在的血中葡萄糖濃度升高可以直接將許多組織的蛋白質糖化，此機轉不但造成糖尿病血管病變，也是老化的原因之一。在糖尿病的病人及老年人體內都可以發現 Advanced glycation end-product（AGE）的增加。AGE 是葡萄糖引起蛋白質產生交叉連接反應的產物，它會使蛋白質



失去了原有的功能。比方說，皮膚結締組織的彈性蛋白質 elastin 產生了 AGE 就會失去了皮膚應有的彈性；血管的蛋白構造產生了變化便會引起動脈硬化；而在眼球水晶體和玻璃體之中的 AGE 堆積則會造成眼睛的傷害。這或許可以說明為什麼糖尿病病人和老年人一樣容易產生心臟血管疾病以及白內障、青光眼及視網膜退化等眼睛疾病。除了血糖升高可以引起內源性 AGE 產物的堆積外，食物加熱的過程及吸菸都是外源性 AGE 的主要來源。

氧化壓力

氧化壓力的增加與老化及糖尿病之間也是息息相關的。氧化壓力的增加可因體內自由基產量增加或抗氧化能力降低而引起。血糖及胰島素濃度升高都可以直接或間接地引起體內自由基產量的上升及抗氧化能力的下降。細胞膜上的主要構成份子為脂肪酸，自由基的增加會促進這些脂肪組織產生自由基及毒性物質並破壞正常的細胞膜結構。由於這些毒性物質的產生及細胞膜上物理及化學結構的變化，導致細胞對葡萄糖攝取能力的下降，同時也影響一些酵素的作用，使葡萄糖無法在細胞內正常地被代謝。氧化壓力的增加也被認為是引起老化的機轉之一，而老年人體內的氧化壓力也比年輕人高。因此氧化壓力、老化與糖尿病之間存在著互為因果的關係。在老化的過程中，自由基破壞了抗氧化酵素的基因，使得體內清除氧化物質的能力降低；而抗氧化能力的降低又進一步惡化自由基對細胞及組織的破壞，因此便形成了一個惡性循環。雖然詳細的作用機轉尚待釐清，但是氧化壓力所造成的基因、結構蛋白質及酵素的破壞卻都是無庸置疑的。

限制熱量攝取

動物實驗發現限制熱量的攝取可以延長哺乳動物的壽命。近年的研究發現 Sirt1 蛋白（在低等有機體稱為 Sirt2）的表現不但與壽命延長有關，胰臟的貝他細胞也能分泌 Sirt1，協助控制血液中葡萄糖的含量。Sirt1 要發揮正常的功能，必須仰賴輔助因子 NAD 的幫忙，而 VitB₃（niacin）又是 NAD 的組成份子，所以足夠的 VitB₃ 攝取是讓 Sirt1 發揮正常功能的主要決定因素。限制熱量的攝取可以使 Sirt1 的表現增加。

荷爾蒙的調控

荷爾蒙的調控也與老化息息相關。研究指出胰島素、類胰島素生長因子 1（insulin-like growth factor 1），生長激素及甲狀腺素等所激發的細胞內代謝訊息會促使老化的進行。研究也發現在第四對染色體上的某部位基因與長壽有關，帶有此基因的人也比較不會發生與老化有關的疾病，如：高血壓、糖尿病及心臟血管疾病等。APOE₄ 也被發現與阿茲海默疾病（Alzheimer disease）和心臟病有關，而 APOE₂ 則相對地具有保護作用。

結論

老化與糖尿病存在許多生理機能上及作用機轉上的相似性，兩者之間可能互為因果。雖然我們對老化與糖尿病的相互作用，以及它們引起臨床許多疾病進而導致死亡的作用機轉還沒有完全釐清，在基因的研究上又還沒有達到可以應用於臨床防治的階段，但仍然有許多生活型態上的改變是我們可以採行的，比方說：適當的運動、避免熱量的過度攝取，避免細胞遭受外來一些暴露源如吸菸及紫外線的傷害，適量的補充維生素，控制血糖的升高等對老化的預防及糖尿病所造成的傷害將可獲得一定程度的效果。📖（本專欄策畫／台大醫院骨科部江清泉醫師）