

· 综述 ·

铬与 2 型糖尿病

陈双双 王楚媛 孔令芳

【摘要】 Cr^{3+} 是人类及动物必须的微量元素,是葡萄糖耐量因子的中心活性成分,与 2 型糖尿病有密切的联系。研究表明,铬缺乏可能是 2 型糖尿病发生、发展的一种危险因素。2 型糖尿病患者的血铬浓度明显低于健康人,对糖尿病患者进行铬剂补充能够改善胰岛素敏感性,增强胰岛 β 细胞的功能活性,进而改善糖、脂代谢状况。 Cr^{3+} 化合物作为营养补充剂已广泛用于 2 型糖尿病的临床治疗。

【关键词】 铬;葡萄糖耐量因子;胰岛素敏感性;2 型糖尿病

基金项目:辽宁省科学事业公益研究基金资助项目(2014001013)

Chromium and type 2 diabetes Chen Shuangshuang, Wang Chuyuan, Kong Lingfang. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wang Chuyuan, Email: chuyuan0215@163.com

【Abstract】 Trivalent chromium, an essential trace element for human and animals, is an active component of glucose tolerance factor, which is closely related to type 2 diabetes. Studies indicated, trivalent chromium deficiency may be considered as a possible risk factor in the occurrence and development of type 2 diabetes. Serum chromium concentration in type 2 diabetic patients was lower than that in healthy population, and chromium supplements could improve insulin sensitivity, enhance the function of islet β cells, ultimately affect glucose and lipid metabolism in patients with diabetes. Trivalent chromium compound has been widely used in the clinical treatment of type 2 diabetes as a dietary supplement.

【Key words】 Chromium; Glucose tolerance factor; Insulin sensitivity; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: Project Supported by the Scientific Research Foundation of Liaoning Province (2014001013)

2 型糖尿病(T2DM)是以胰岛 β 细胞功能障碍和(或)胰岛素抵抗为特征的全身代谢性疾病。其发病率在世界范围内呈逐年升高趋势。三价铬(Cr^{3+})是动物及人类必需的微量元素,是葡萄糖耐量因子(GTF)的中心活性成分,在碳水化合物、脂质和蛋白质代谢中具有重要功能。研究显示,机体铬缺乏可以引起胰岛素抵抗和T2DM,对T2DM患者补铬治疗能够改善胰岛素敏感性和糖代谢状况,降低T2DM相关并发症的发生风险。近年来,铬的临床有效性备受争议,本文就铬与T2DM的相关性作简要叙述,评估铬元素在糖尿病治疗中的作用。

1 GTF的发现及制备

铬是一种重要的矿物质元素,自然界中主要以

三价形式存在。1957 年 Schwarz 和 Mertz^[1] 首次在猪肾粉中发现一种能够恢复大鼠糖耐量损伤的物质——GTF,这是首次提出GTF的概念,并逐步证实 Cr^{3+} 是GTF的中心活性成分。之后 Mertz 及同事证明,GTF是由 Cr^{3+} 与烟酸、甘氨酸、谷氨酸和半胱氨酸形成的以 Cr^{3+} 为中心与两个烟酸的 N 端配位、氨基酸用来满足其余的配位数所形成的八面体配合物。由于GTF的活性成分是 Cr^{3+} ,而啤酒酵母中含铬丰富,有学者通过紫外线和化学诱变啤酒酵母菌株来获得GTF。1977年,Mertz详细报道了Brewers酵母GTF分离方法。 Cr^{3+} 虽然与多种氨基酸配合后形成GTF,但由于 Cr^{3+} 很活跃的特点和氨基酸中存在着氨基和羧基两个配位基团以及 Cr^{3+} 易发生羟化作用等因素,迄今还未见到有关GTF完整结构的报道。而由于实验室中GTF的提取与纯化技术的限制,还无法根据已知结构进行含铬化合物的完全人工合成,相应的刺激了以模拟GTF生物功效为目的

的烟酸铬、吡啶甲酸铬、氨基酸类铬等含铬化合物的合成。从 20 世纪 80 年代开始,我国学者使用麦芽汁作为培养基,使 Cr^{3+} 与甘氨酸等氨基酸及烟酸形成 GTF 络合物,并开展了一系列新的研究。

2 T2DM 的血铬状态

动物实验证实,铬缺乏导致机体葡萄糖耐量降低、生长缓慢、寿命缩短、血清胆固醇水平升高及外周组织对胰岛素的敏感性降低,进而影响糖代谢。限制 Wistar 大鼠母体铬的摄入,能引起母体空腹血糖、空腹胰岛素以及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 升高,而其后代则更易形成胰岛素抵抗、糖耐量受损,其口服葡萄糖耐量试验血糖曲线下面积有所升高^[2]。人群研究也证实,机体铬缺乏能够引起胰岛素抵抗和 T2DM 甚至心血管疾病, T2DM 患者及糖尿病前期者普遍存在铬缺乏,在健康人群和 1 型糖尿病儿童患者的血清中,也证实了存在负铬平衡^[3-4]。Forte 等^[5]用电感耦合等离子体质谱仪分别测定了 1 型糖尿病、T2DM 和健康人的血浆金属浓度,结果表明,1 型糖尿病和 T2DM 患者的血铬浓度分别是 0.68、0.71 $\mu\text{g/L}$,明显低于健康对照组 (0.78 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。

有学者提出,铬缺乏可能是 T2DM 发生、发展的危险因素,而 T2DM 的进展又加速了血铬的丢失,对 T2DM 患者适当剂量补铬治疗可以改善 T2DM 的低铬状态,改善糖代谢,延缓糖尿病的进一步发展。尽管目前尚无临床最佳铬补充剂量的报道,但研究已经证实,常规剂量的铬剂补充不增加不良事件的发生风险^[6]。

3 Cr^{3+} 与 T2DM 及相关并发症

对 Zucker 糖尿病肥胖大鼠进行 Cr^{3+} 的补充治疗显示,铬剂补充可以改善胰岛素抵抗,对改善 T2DM 的症状有益^[7]。另一项对糖尿病大鼠进行天麦消渴丸补充治疗的实验也证实, Cr^{3+} 有机复合物吡啶甲酸铬的补充能提高胰岛素敏感性,降低空腹血糖、空腹胰岛素和 HOMA-IR^[8]。研究显示,机体严重的高血糖状态能引起肾脏结构和功能上的异常,引起糖尿病肾病,对 db/db 大鼠进行大剂量吡啶甲酸铬补充后,在改善血糖的同时,还能大量减少白蛋白尿量,虽然标记铬存在肾脏积累,但是短期铬剂使用不会引起肾脏进一步病理学改变和 DNA 损伤^[9]。组氨酸铬的补充也降低了 Wistar 小鼠肾脏丙二醛、异前列腺素、血尿素氮和肌酐的水平,同时 T2DM 所致的肾脏危险因素和肾脏损伤的作用大大降低,还能抑制雄性 Long-Evans 大鼠视网膜组织损伤^[10-11]。

最初关于铬与 T2DM 相关性的临床病例报告显示,长期依赖肠外营养的患者出现体重减轻、高血糖等糖尿病症状,检测血铬浓度低于正常范围,给予额外铬剂补充后,患者糖尿病症状发生逆转,胰岛功能明显改善。近年来,学者们对吡啶甲酸铬、氯化铬、啤酒酵母铬、富铬酵母等 Cr^{3+} 有机化合物分别进行了临床试验,一致认为口服或者静脉注射铬剂可以降低 T2DM 患者胰岛素治疗的需要量,对新发 T2DM 患者的血糖、血脂、糖化血红蛋白和脂质过氧化均有积极作用,尤其能改善使用胰岛素治疗的 T2DM 患者的糖代谢^[12]。我国国家食品药品监督管理局也已经批准了一项含铬中药用于 T2DM 的临床治疗。因为一系列条件的限制,关于铬剂对 T2DM 并发症如糖尿病肾病及糖尿病视网膜膜病变的临床研究尚未见文献报道。

然而,有学者认为,铬剂补充似乎并不能改善高风险 T2DM 患者的胰岛素抵抗或者糖代谢异常状况。与安慰剂相比,补充烟酸铬后空腹血糖、糖化血红蛋白、HOMA-IR、总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇并没有显著差异^[13]。而富铬酵母对 T2DM 患者只有很弱的降低血糖作用,但不影响体重、血生化指标和微量元素的水平^[14]。Bailey^[15]荟萃分析 Cr^{3+} 补充剂对 T2DM 的作用,认为 Cr^{3+} 补充剂对于没有明确铬缺乏的糖尿病患者没有明显作用,而 T2DM 患者血铬缺乏却没有明确的诊断标准。一些荟萃分析也明确表明,铬对降低空腹血糖只有很弱的边缘作用,对糖化血红蛋白没有影响,不是糖尿病治疗的武器^[16-17]。然而,因为不同铬化合物生物利用度不同,试验人群数量不足,试验人群地域限制及试验时间限制等原因,很可能出现临床试验结论不一致的现象。

4 Cr^{3+} 降糖作用机制

GTF 对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠降血糖作用显示:若糖尿病大鼠的血清胰岛素水平仅为正常大鼠的四分之一时,糖尿病大鼠体内少量胰岛素与 GTF 协同作用不足以使血糖降至正常,还需给予一定量外援胰岛素才能使血糖控制在正常水平,由此可见, Cr^{3+} 改善 T2DM 患者血糖代谢是以一定程度胰岛功能为前提的。给高糖状态下的大鼠胰岛细胞添加不同浓度 (1 ~ 40 $\mu\text{mol/L}$) 的氯化铬后,并未显示铬对细胞存活率、细胞凋亡、胰岛素 mRNA 和高葡萄糖诱导的胰岛素释放的积极影响,铬不能直接作用于胰岛 β 细胞诱导胰岛素释放^[18]。对血铬降低的 T2DM 患者补铬后发现,在血糖及糖化血红蛋白降低

的同时,血胰岛素及 C 肽水平也有不同程度的降低,提示铬调节糖代谢的机制可能在于增强胰岛素的生物学效应或改善胰岛素受体的敏感性,而不是使胰岛素的分泌或释放增加。研究 Cr^{3+} 对糖尿病大鼠降糖机制的实验发现, Cr^{3+} 通过激活胰岛素信号通路、抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 和磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 2 的表达来调控血糖平衡^[8]。还有学者认为 Cr^{3+} 是通过提高葡萄糖载体(葡萄糖转运蛋白 4)基膜部分等离子体的调控功能,提高细胞能量传感器的 cAMP 活化蛋白激酶的活性,从而积极影响骨骼肌细胞胰岛素敏感性和葡萄糖转运调节,或者通过增加胰岛素与受体结合力、受体数量、受体的磷酸化等胰岛素信号通路的一系列中间环节来协助胰岛素发挥作用^[19]。然而铬改善胰岛素抵抗的确切分子机制仍是研究的热点问题,仍然需要进一步研究证实。

5 分析与展望

目前临床上 Cr^{3+} 改善胰岛素敏感性的试验研究尚存在争议,考虑原因如下:首先,临床试验随访期相对较短,铬剂疗效未能完全发挥。第二,糖尿病患者肠道通透性增加,可能存在 Cr^{3+} 丢失过多,而临床试验补铬量远远不足。尽管常规剂量补铬治疗不增加不良事件的发生风险,仍需要探究日常补铬的安全剂量范围以及临床长期补铬治疗的安全性。第三,T2DM 患者血铬缺乏程度不能准确评估,原子分光光度计法检测血铬浓度的敏感性、精确性有待考察,电感耦合等离子体质谱仪检测方法尚未得到广泛推广^[20]。第四,铬剂补充不可能对所有 T2DM 患者有效,其对高空腹血糖和高糖化血红蛋白的胰岛素抵抗 T2DM 患者的降血糖及改善胰岛素敏感性的作用更明显,临床试验中研究对象的选择标准尤其重要。

传统胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物广泛用于 T2DM 的治疗,但随着时间的延长和剂量的积累,可能会出现一系列不良反应^[21]。而 Cr^{3+} 作为一种新的胰岛素“增敏剂”,其临床疗效差异尚未见文献报道。 Cr^{3+} 对 T2DM 相关并发症的临床疗效以及改善胰岛素敏感性的确切分子机制也需要进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Schwarz K, Mertz W. A glucose tolerance factor and its differentiation J from factor 3[J]. Arch Biochem Biophys, 1957, 72(2): 515-518.
- [2] Padmavathi IJ, Rao KR, Raghunath M. Impact of maternal chromium restriction on glucose tolerance, plasma insulin and oxidative stress in WNIN rat offspring[J]. J Mol Endocrinol, 2011, 47(3): 261-271. DOI: 10.1530/JME-11-0010.
- [3] Rafiei R, Habyby Z, Fouladi L, et al. Chromium level in prediction of diabetes in pre-diabetic patient[J]. Adv Biomed Res, 2014, 3: 235. DOI: 10.4103/2277-9175.145737.
- [4] Karagun BS, Temiz F, Ozer G, et al. Chromium levels in healthy and newly diagnosed type 1 diabetic children[J]. Pediatr Int, 2012, 54(6): 780-785. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03696.x.
- [5] Forte G, Bocca B, Peruzzo A, et al. Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics[J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 156(1-3): 79-90. DOI: 10.1007/s12011-013-9858-6.
- [6] Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes[J]. J Clin Pharm Ther, 2014, 39(3): 292-306. DOI: 10.1111/jcpt.12147.
- [7] Staniek H, Rhodes NR, Di Bona KR, et al. Comparison of tissue metal concentrations in Zucker lean, Zucker obese, and Zucker diabetic fatty rats and the effects of chromium supplementation on tissue metal concentrations[J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 151(3): 373-383. DOI: 10.1007/s12011-012-9565-8.
- [8] Zhang Q, Xiao XH, Li M, et al. Chromium-containing traditional Chinese medicine, Tianmai Xiaoke Tablet improves blood glucose through activating insulin-signaling pathway and inhibiting PTP1B and PCK2 in diabetic rats[J]. J Integr Med, 2014, 12(3): 162-170. DOI: 10.1016/S2095-4964(14)60020-0.
- [9] Mozaffari MS, Baban B, Abdelsayed R, et al. Renal and glyce-mic effects of high-dose chromium picolinate in db/db mice: assessment of DNA damage[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(8): 977-985. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.05.004.
- [10] Dogukan A, Tuzcu M, Juturu V, et al. Effects of chromium histidinate on renal function, oxidative stress, and heat-shock proteins in fat-fed and streptozotocin-treated rats[J]. J Ren Nutr, 2010, 20(2): 112-120. DOI: 10.1053/j.jrn.2009.04.009.
- [11] Ulas M, Orhan C, Tuzcu M, et al. Anti-diabetic potential of chromium histidinate in diabetic retinopathy rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 16. DOI: 10.1186/s12906-015-0537-3.
- [12] Racek J, Sindberg CD, Moesgaard S, et al. Effect of chromium-enriched yeast on fasting plasma glucose, glycated haemoglobin and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin[J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 155(1): 1-4. DOI: 10.1007/s12011-013-9758-9.
- [13] Guimarães MM, Martins Silva Carvalho AC, Silva MS. Chromium nicotinate has no effect on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profile in subjects with type 2 diabetes[J]. J Am Coll Nutr, 2013, 32(4): 243-250. DOI: 10.1080/07315724.2013.816598.111.

(下转第 272 页)

[1] Schwarz K, Mertz W. A glucose tolerance factor and its differentiation J from factor 3[J]. Arch Biochem Biophys, 1957, 72(2):

- [7] Kim YH, Kim YS, Kang SS, et al. Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II activity in diabetic mouse retina[J]. *Diabetes*, 2010, 59 (7):1825-1835. DOI: 10.2337/db09-1431.
- [8] Kim YH, Kim YS, Park SY, et al. CaMK II regulates pericyte loss in the retina of early diabetic mouse[J]. *Mol Cells*, 2011, 31 (3):289-293. DOI: 10.1007/s10059-011-0038-2.
- [9] Kobayashi K, Takahashi E, Miyagawa Y, et al. Induction of the P2X7 receptor in spinal microglia in a neuropathic pain model [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 504 (1):57-61. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.058.
- [10] Sorge RE, Trang T, Dorfman R, et al. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity[J]. *Nat Med*, 2012, 18 (4):595-599. DOI: 10.1038/nm.2710.
- [11] Samways DS, Egan TM. Acidic amino acids impart enhanced Ca^{2+} permeability and flux in two members of the ATP-gated P2X receptor family[J]. *J Gen Physiol*, 2007, 129 (3):245-256.
- [12] Clark AK, Wodarski R, Guida F, et al. Cathepsin S release from primary cultured microglia is regulated by the P2X7 receptor[J]. *Glia*, 2010, 58 (14):1710-1726. DOI: 10.1002/glia.21042.
- [13] Clark AK, Yip PK, Malcangio M. The liberation of fractalkine in the dorsal horn requires microglial cathepsin S[J]. *J Neurosci*, 2009, 29 (21):6945-6954. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0828-09.2009.
- [14] Migita K, Moriyama T, Koguchi M, et al. Modulation of P2X receptors in dorsal root ganglion neurons of streptozotocin-induced diabetic neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 452 (2):200-203. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.048.
- [15] Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 [J]. *Pain Med*, 2009, 10 (2):393-400. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x.
- [16] Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U. K. [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (10):2220-2224. DOI: 10.2337/dc11-1108.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30 (10):893-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.10.020.
- [18] He WJ, Cui J, Du L, et al. Spinal P2X(7) receptor mediates microglia activation-induced neuropathic pain in the sciatic nerve injury rat model[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 226 (1):163-170. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.09.015.

(收稿日期:2015-07-09)

(上接第 268 页)

- [14] Król E, Krejpcio Z, Byks H, et al. Effects of chromium brewer's yeast supplementation on body mass, blood carbohydrates, and lipids and minerals in type 2 diabetic patients[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 143 (2):726-737. DOI: 10.1007/s12011-010-8917-5.
- [15] Bailey CH. Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 157 (1):1-8. DOI: 10.1007/s12011-013-9863-9.
- [16] Yin RV, Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose inpatients with diabetes mellitus[J]. *Nutr J*, 2015, 14:14. DOI: 10.1186/1475-2891-14-14.
- [17] Landman GW, Bilo HJ, Houweling ST, et al. Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: current evidence and future perspectives[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5 (2):160-164. DOI: 10.4239/wjd.v5.i2.160.
- [18] Kwon MJ, Chung HS, Yoon CS, et al. The effect of chromium on rat insulinoma cells in high glucose conditions [J]. *Life Sci*, 2010, 87 (13-14):401-404. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.08.001.
- [19] Hoffman NJ, Penque BA, Habegger KM, et al. Chromium enhances insulin responsiveness via AMPK[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25 (5):565-572. DOI: 10.1016/j.jnuthio.2014.01.007.
- [20] Cieslak W, Pap K, Bunch DR, et al. Highly sensitive measurement of whole blood chromium by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46 (3):266-270. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.035.
- [21] He S, Tang YH, Zhao G, et al. Pioglitazone prescription increases risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (3):2095-2102. DOI: 10.1007/s13277-013-1278-x.

(收稿日期:2015-07-22)