

步行运动对 1 型糖尿病残余胰岛 β 细胞功能及血糖控制的影响

梁嘉琳 尚治新 严金霞 梁干雄

【摘要】 目的 探讨步行运动对 1 型糖尿病患者残存 β 细胞功能及血糖控制的影响。**方法** 纳入平时步行数 <5000 步/天的 1 型糖尿病患者共 117 例,对患者进行运动健康教育。根据 4 个月随访时的平均步数将患者分成运动不足组(<5000 步/天)、基本运动组(5000~10000 步/天)和运动活跃组(>10000 步/天),其中运动不足组 34 例(男占 23.5%)、基本运动组 45 例(男占 40.0%)、运动活跃组 38 例(男占 52.6%)。采用空腹 C 肽、餐后 C 肽、餐后 C 肽/血糖比值评估患者的 β 细胞功能,采用糖化血红蛋白、胰岛素剂量调整糖化血红蛋白评估患者的血糖控制情况。**结果** 随访时 β 细胞功能和血糖控制随着步行运动量的增加而改善,即随着步行运动量的增加,空腹 C 肽(趋势 $P<0.05$)、餐后 C 肽(趋势 $P<0.05$)及餐后 C 肽/血糖比值(趋势 $P<0.05$)呈升高趋势,而糖化血红蛋白(趋势 $P<0.05$)、胰岛素剂量调整糖化血红蛋白(趋势 $P<0.05$)呈下降趋势。协方差分析均衡入组时的差异后,仍然发现不同分组患者随访时的 β 细胞功能和血糖控制的差异有统计学意义($P<0.05$)。线性回归分析显示,步行运动量大能独立预测随访时更好的 β 细胞功能(空腹 C 肽: $\beta=0.157, P=0.005$;餐后 C 肽: $\beta=0.258, P<0.001$;餐后 C 肽/血糖比值: $\beta=0.284, P<0.001$)和血糖控制(糖化血红蛋白: $\beta=-0.223, P=0.039$;胰岛素剂量调整糖化血红蛋白: $\beta=-0.463, P<0.001$)。**结论** 步行运动可有效改善 1 型糖尿病患者残存 β 细胞功能及血糖控制。

【关键词】 步行运动; 糖尿病 1 型; 血糖控制; 糖化血红蛋白; C 肽

Effects of walking on residual beta cell function and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus Liang Jialin^{*}, Shang Zhixin[#], Yan Jinxia[#], Liang Ganxiong[#]. [#] Department of Endocrinology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, China; ^{*} Guangdong Medical College, Zhanjiang 524000, China
Corresponding author: Liang Ganxiong, Email: liangganxiong@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of walking on residual beta cell function and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. **Methods** A total of 117 type 1 diabetes mellitus patients who usually walked less than 5000 steps per day were given health education about exercise and divided into three groups according to their self-estimates of the number of walking steps they had taken daily in the previous 4 months: an absent exercise group (< 5000 steps/day), a basic exercise group (5000-10000 steps/day) and an active exercise group (> 10000 steps/day). Among them, 34 were in absent group (23.5% for males), 45 were in basis exercise group (40.0% for males) and 38 were in active exercise group (52.6% for males). Fasting C-peptide, postprandial C-peptide, and postprandial C-peptide to glucose ratio were used to evaluate the residual beta cell function, while glycated hemoglobin A1c (HbA1c) and insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1c) were used to evaluate their glycemic control. **Results** The beta cell function and glycemic control showed a tendency to improve with increases in the number of walking steps. Fasting C-peptide, postprandial C-peptide and the postprandial C-peptide to glucose ratio also increased significantly, while HbA1c and IDAA1c decreased significantly. After balancing the initial difference in the analysis of covariance, significant differences were still found among the 3 groups in the subjects' beta cell function and glycemic control during the follow-up. Linear regression showed that a large number of steps independently predicted better beta cell function. **Conclusions** In patients with type 1 diabetes mellitus, walking exercise may be effective for improving residual beta cell function and glycemic control.

【Key words】 Walking; Diabetes mellitus, type 1; Glycemic control; Beta cells; C-peptide

1 型糖尿病是自身免疫破坏胰岛 β 细胞导致内源性胰岛素缺乏而引起的一种慢性自身免疫性疾病。运动是 1 型糖尿病治疗管理中重要的、不可或缺的一项^[1]。相对各种运动形式而言,步行运动执行方便,易于坚持,是 1 型糖尿病患者选择最多的一项运动模式。目前已有较多关于步行运动与 2 型糖尿病的研究,但步行运动在 1 型糖尿病的研究相对较少。保留 1 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能已被证明可改善患者的血糖控制,减少低血糖事件和糖尿病慢性并发症的发生。虽然 1 型、2 型糖尿病都存在胰岛 β 细胞的功能缺失,但其根本病因却有所不同,因此开展运动对 1 型糖尿病患者 β 细胞功能影响的研究非常必要^[2]。本研究旨在探讨步行运动对 1 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及血糖控制的影响。

对象与方法

一、研究对象及分组

入选标准:①根据《中国 1 型糖尿病诊治指南(2012 版)》^[3]中相关标准诊断为 1 型糖尿病;②使用 HJ-905 型欧姆龙电子计步器初步评估患者的步行运动量,选取平时步行运动量<5000 步/天的患者;③均为皮下注射胰岛素治疗;④签署知情同意书。

排除标准:①合并各种急性感染;②频发低血糖;③伴严重的糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变等并发症以及心血管疾病风险未控制的患者;④严重的心、肝、肾功能不全。本研究获中山市人民医院伦理委员会批准。

选取 2016 年 4 月份至 2016 年 9 月份在中山市人民医院内分泌科定期检查且符合上述标准的 1 型糖尿病患者 117 例,根据 4 个月随访时的平均步数将患者分成运动不足组(<5000 步/天),基本运动组(5000~10000 步/天)和运动活跃组(>10000 步/天)。其中运动不足组 34 例(男占 23.5%)、基本运动组 45 例(男占 40.0%)、运动活跃组 38 例(男占 52.6%),运动量越大的分组男性所占比例越高,3 组患者平均年龄、平均病程、体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比、甘油三

酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、胰岛素剂量等基本临床特征数据经统计学分析比较,3 组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、研究方法

由有经验的内分泌科医师记录患者的性别、年龄、病程、BMI、腰臀比、基础运动量、实验室检测(血糖、血脂)和治疗方案等。向每例患者配发一个 HJ-905 型欧姆龙计步器以及运动情况记录本,指导患者佩戴计步器,对患者进行运动健康教育,不涉及其用药及饮食等其它生活方式,对其运动持续时间及运动强度亦无特殊要求,但应避免剧烈活动,以次日无疲劳感为宜,嘱患者起床时佩戴计步器,睡前记录每日步行总数。嘱患者 4 个月后来门诊随访,取患者每日的平均步数来评估患者的步行运动量。研究过程中,每个月通过电话随访的方式监督患者并及时记录。所有入组患者均于 4 个月后来完成步行运动及实验室检验的随访。

根据患者空腹 C 肽、餐后 C 肽、餐后 C 肽/血糖比值的水平综合评估 β 细胞功能。根据糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛素剂量调整糖化血红蛋白(insulin-dose adjusted HbA1c, IDAA1c)评估血糖控制情况。IDAA1c 代表经胰岛素剂量权重处理后的血糖控制指标,基于胰岛素剂量和 HbA1c 计算公式(1)得出 IDAA1c^[4]:

$$\text{IDAA1c} = \text{HbA1c}(\%) + 4 \times \text{胰岛素剂量}[\text{U}/(\text{kg} \cdot 24 \text{ h})]$$

(1)

餐后 C 肽/血糖比值是评估 β 细胞储备功能的一个指标,其计算公式^[5]为:餐后 C 肽(ng/mL)/餐后血糖(mg/dL) $\times 100\%$ 。

低血糖事件包括无症状性低血糖(不伴有典型低血糖症状但血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol}/\text{L}$)、症状性低血糖(有低血糖症状、血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol}/\text{L}$ 且患者可自行处理)和严重低血糖(患者不能自救、需要他人帮助、需要紧急救治的低血糖事件)^[6]。

表 1 入组时各组患者的基本临床特征

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	腰臀比 ($\bar{x} \pm s$)	甘油三酯 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)
		男	女					
运动不足组	34	8	26	43.74 $\pm$ 14.03	0.83 $\pm$ 0.38	22.57 $\pm$ 2.47	0.87 $\pm$ 0.04	-0.11 $\pm$ 0.17
基本运动组	45	18	27	42.53 $\pm$ 15.36	0.95 $\pm$ 0.28	21.76 $\pm$ 2.05	0.86 $\pm$ 0.03	-0.03 $\pm$ 0.18
运动活跃组	38	20	18	45.11 $\pm$ 16.09	0.92 $\pm$ 0.32	22.30 $\pm$ 3.43	0.88 $\pm$ 0.05	0.01 $\pm$ 0.27
组别	例数	总胆固醇 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	胰岛素剂量 [$\text{U}/(\text{kg} \cdot 24 \text{ h})$, $\bar{x} \pm s$]	
运动不足组	34	5.25 $\pm$ 0.84	2.92 $\pm$ 0.74	1.66 $\pm$ 0.36	10.82 $\pm$ 4.67	15.10 $\pm$ 5.94	0.78 $\pm$ 0.17	
基本运动组	45	5.12 $\pm$ 0.98	2.78 $\pm$ 0.75	1.73 $\pm$ 0.54	11.20 $\pm$ 5.02	15.23 $\pm$ 5.80	0.75 $\pm$ 0.23	
运动活跃组	38	4.89 $\pm$ 0.88	2.59 $\pm$ 0.70	1.59 $\pm$ 0.62	10.83 $\pm$ 4.31	14.19 $\pm$ 5.09	0.70 $\pm$ 0.32	

表 2 不同步行运动分组患者 β 细胞功能及血糖控制的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	空腹 C 肽 (ng/ml)	餐后 C 肽 (ng/ml)	餐后 C 肽/ 血糖比值	HbA1c(%)	IDAA1c
运动不足组						
入组时	34	-1.32±0.61	-1.13±0.66	-1.49±0.63	8.36±1.04	11.48±1.39
随访时	34	-1.38±0.57	-1.31±0.69	-1.65±0.66	8.62±1.13	11.77±1.38
基本运动组						
入组时	45	-1.23±0.59	-1.07±0.67	-1.42±0.63	8.04±1.45	11.05±1.78
随访时	45	-1.19±0.64	-0.98±0.72	-1.31±0.65	8.02±1.37	10.98±1.79
运动活跃组						
入组时	38	-1.39±0.63	-1.29±0.74	-1.60±0.69	8.15±1.68	10.94±2.13
随访时	38	-1.06±0.64 ^{ab}	-0.91±0.74 ^{ab}	-1.22±0.71 ^{ab}	7.79±1.22 ^{ab}	10.61±2.02 ^{ab}

注:经趋势检验,3 分组随访时组间比较,^a $P<0.05$;经协方差分析,3 组随访时组间比较,^b $P<0.05$

三、统计学方法

使用 SPSS 23.00 版统计软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用方差分析;偏态分布计量资料(病程、甘油三酯、空腹 C 肽、餐后 C 肽、餐后 C 肽/血糖比值)经以 10 为底数的对数转换后用 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法。采用协方差分析,均衡各组分入组时 β 细胞功能及血糖控制情况差异的影响,探讨步行运动量对 β 细胞功能、血糖控制的影响。采用线性趋势检验分析随访时 β 细胞功能、血糖控制指标是否与步行运动量之间存在趋势关系。以 β 细胞功能、血糖控制各指标为因变量,采用多变量逐步线性回归,分析步行运动与 β 细胞功能、血糖控制之间的关系。 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

患者随访时的 β 细胞功能随着步行运动量的增加而呈现改善趋势,即空腹 C 肽、餐后 C 肽、餐后 C 肽/血糖比值随步行运动的增加而升高,趋势检验均有统计学意义 ($P<0.05$)。随访时的血糖控制情况也随着步行运动量的增大而呈改善趋势,即随着步行运动量的增加,无论是 HbA1c 还是 IDAA1c 都呈下降趋势,趋势检验均有统计学意义 ($P<0.05$),详见表 2。

采用协方差分析均衡入组时 β 细胞功能、血糖控制差异的影响后,3 组比较发现,随访时 β 细胞功能及血糖控制情况在 3 组间存在统计学差异 ($P<0.05$)。运动活跃组的空腹 C 肽、餐后 C 肽及餐后 C 肽/血糖比值显著高于基本运动组和运动不足组相应指标的水平。同样,运动活跃组的 HbA1c 和 IDAA1c 水平显著低于另外两组相应指标的水平。详见表 2。

采用多变量逐步线性回归,对步行运动与 β 细胞功能、血糖控制之间的关系进行分析,发现步行运动是空腹 C 肽水平 [$\beta=0.157$, 标准误 (standard error, SE)=

0.054, $P=0.005$]、餐后 C 肽水平 ($\beta=0.258$, SE = 0.062, $P<0.001$) 和餐后 C 肽/血糖比值 ($\beta=0.284$, SE = 0.065, $P<0.001$) 的独立预测因素。而且回归模型亦显示,在调整多变量后,步行运动可独立预测更低的 HbA1c ($\beta=-0.223$, SE = 0.106, $P=0.039$) 和 IDAA1c ($\beta=-0.463$, SE = 0.120, $P<0.001$) 水平。详见表 3。

表 3 步行运动与 β 细胞功能及血糖控制各指标的相关性分析

因变量	步行运动				
	未标准化 系数 β	标准误	标准化 系数 β	t 值	P 值
空腹 C 肽	0.157	0.054	0.261	2.894	0.005
餐后 C 肽	0.258	0.062	0.363	4.166	<0.001
餐后 C 肽/血糖比值	0.284	0.065	0.361	4.351	<0.001
HbA1c	-0.223	0.106	-0.137	-2.094	0.039
IDAA1c	-0.463	0.120	-0.207	-3.853	<0.001

研究过程中,低血糖事件的总发生率为 45.54 次/例年,其中运动不足组的低血糖事件发生率 44.12 次/例年,基本运动组为 47.47 次/例年,运动活跃组为 44.53 次/例年。3 组间低血糖事件的发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

运动是糖尿病综合管理的一部分,然而对 1 型糖尿病患者运动教育的不足,患者自身对运动导致低血糖事件的害怕,使得运动在糖尿病管理的作用未能得到充分发挥。本研究结果显示,步行运动能显著改善 1 型糖尿病患者残存 β 细胞功能及血糖控制,在调整病程、性别、年龄等混杂因素后这一关系仍然存在。一项纳入 18028 例 1 型糖尿病患者的大宗研究发现,相对于运动较少的患者来说,运动较多的患者有着更低的 HbA1c 水平^[7],这与本研究结果相似。亦有研究认为,运动可降低 1 型糖尿病患者的血糖水平^[8],但本研究未对患者运动期间的血糖监测资料进行收集,一次血糖值可能不具有代表性;另外,随访当天患者并未进行步行运动也可能会

影响当天血糖监测结果,故本研究血糖控制指标采用 HbA1c 和 IDAA1c。本研究显示,步行运动量大的患者有着更低的 HbA1c 和 IDAA1c 水平。

保留或提高胰岛 β 细胞功能可改善 1 型糖尿病患者血糖控制,减少低血糖事件及慢性并发症的发生。Slentz 等^[9] 研究对 179 例超重中年健康者进行为期 8 个月的步行运动干预后,发现其胰岛 β 细胞功能较干预前提高了 60%。在糖耐量异常人群和 2 型糖尿病患者中也有类似的发现,运动能改善糖耐量异常人群和 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能^[10-12]。对 1 型糖尿病模型大鼠进行相关运动干预的动物实验中,亦发现运动可保护 β 细胞功能^[13],但在 1 型糖尿病患者中尚未见相关研究报道。本研究探讨 1 型糖尿病患者步行运动对胰岛 β 细胞功能的影响,用临床上应用较多的空腹 C 肽和餐后 C 肽来反映胰岛 β 细胞功能。另外,因 C 肽的分泌受血糖水平的影响,Saisho 等^[5] 研究提出,采用餐后 2 h C 肽/血糖比值能更好地反映 β 细胞储备功能。故本研究也采用餐后 2 h C 肽/血糖比值反映 β 细胞功能,发现步行运动均能提高 1 型糖尿病患者 3 个 β 细胞功能指标(空腹 C 肽、餐后 C 肽、餐后 C 肽/血糖比值)的水平,步行运动能独立预测更好的 β 细胞功能。

运动改善胰岛 β 细胞功能可能通过以下 2 个方面的机制^[2]:①刺激 β 细胞增殖——运动可增加循环中生长激素、胰高血糖素样肽-1、白细胞介素-6、白细胞介素-1 受体激动剂等能促进 β 细胞增殖的物质;②减少 β 细胞凋亡——运动可通过改变炎症标志物减少 β 细胞凋亡,运动可通过减少免疫细胞表达 Toll 样受体以调整固有免疫作用,减少 β 细胞凋亡。另有 2 项研究发现^[14-15],在运动干预前存在更好 β 功能的 2 型糖尿病患者,运动对他们 β 细胞功能的保护作用更显著。这一发现提示在诊断 1 型糖尿病的同时应积极鼓励患者进行运动以更好的保护残存 β 细胞功能,但这尚需进一步探讨。

低血糖事件是阻碍糖尿病患者运动的主要因素,然而,本研究发现,步行运动并未增加患者低血糖事件的风险。这与一项大型研究结果相似,相对于运动较少的 1 型糖尿病患者,运动较多的那部分患者有着更低的严重低血糖事件发生风险^[7]。这可能与运动改善患者 β 细胞功能有关。

综上所述,步行运动可改善 1 型糖尿病患者的血糖控制,改善残余 β 细胞功能。由于病例数量和观察时间有限,对 1 型糖尿病患者生存及并发症等方面,尚需进一步随访和研究。

参 考 文 献

[1] Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes

exercise regularly[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(7): 615-630. DOI: 10.1007/s00592-017-0978-x.

- [2] Narendran P, Solomon TP, Kennedy A, et al. The time has come to test the beta cell preserving effects of exercise in patients with new onset type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(1): 10-18. DOI: 10.1007/s00125-014-3412-8.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南(节选)[J]. *糖尿病临床*, 2013, 7(4): 152-154. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7851.2013.01.002.
- [4] Samandari N, Mirza AH, Nielsen LB, et al. Circulating microRNA levels predict residual beta cell function and glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 354-363. DOI: 10.1007/s00125-016-4156-4.
- [5] Saisho Y. Postprandial C-peptide to glucose ratio as a marker of beta cell function: implication for the management of type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): E744. DOI: 10.3390/ijms17050744.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 591-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.005.
- [7] Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, et al. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(8): 1536-1543. DOI: 10.2337/dc15-0030.
- [8] Adamo M, Codella R, Casiraghi F, et al. Active subjects with autoimmune type 1 diabetes have better metabolic profiles than sedentary controls[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(1): 23-32. DOI: 10.3727/096368916X693022.
- [9] Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1807-1811. DOI: 10.2337/dc09-0032.
- [10] Michishita R, Shono N, Kasahara T, et al. Effects of low intensity exercise therapy on early phase insulin secretion in overweight subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(3): 291-297. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.08.013.
- [11] Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, et al. Improved pancreatic beta-cell function in type 2 diabetic patients after lifestyle-induced weight loss is related to glucose-dependent insulinotropic polypeptide[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1561-1566. DOI: 10.2337/dc09-2021.
- [12] 王正斌,邱春光,黄振文,等. 步行运动对高血压合并糖尿病患者糖代谢、动态血压及生活质量的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(8): 609-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.08.010.
- [13] 桑立红. 运动对 1 型糖尿病大鼠胰岛素分泌功能的影响和机制研究[J]. *河北医学*, 2016, 9(4): 642-644. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2016.04.044.
- [14] Krotkiewski M, Lonnroth P, Mandroukas K, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(12): 881-890. DOI: 10.1007/bf00703130.
- [15] Solomon TP, Malin SK, Karstoft K, et al. Pancreatic beta-cell function is a stronger predictor of changes in glycemic control after an aerobic exercise intervention than insulin sensitivity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): 4176-4186. DOI: 10.1210/jc.2013-2232.

(修回日期:2018-04-20)

(本文编辑:汪 玲)