



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.006

<http://www.lclblzz.com/gjblxkx/fileup/PDF/201402148.pdf>

初发2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与胰高血糖素和C肽的关系

孟梅¹, 马维青¹, 陶存武², 胡国平¹, 吕芳¹, 王国娟¹

(安徽医科大学第三附属医院 1. 内分泌科; 2. 核医学科, 合肥 230061)

[摘要] 目的: 探讨初发2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者早期降糖治疗对血胰高血糖素、C肽的影响。方法: 选取93例初发T2DM患者, 依据肝B超结果分为T2DM组($n=46$)和T2DM合并NAFLD组($n=47$)。两组均采用胰岛素联合口服降糖药物治疗1周, 于治疗前、后分别行馒头餐试验, 检测各测定时间点血清胰高血糖素、C肽及血糖的水平。结果: 与两组治疗前相比较, T2DM合并NAFLD患者三酰甘油($P<0.05$)、体质量指数($P<0.01$)高于单纯2型糖尿病组; 两组空腹及餐后胰高血糖素差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, T2DM合并NAFLD组空腹及餐后胰高血糖素均有所下降, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$); T2DM组于餐后30, 60, 180 min的血胰高血糖素较治疗前下降显著, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 两组治疗后餐后各测定时间点C肽较治疗前均显著升高, 差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。结论: T2DM患者早期降糖治疗可降低血胰高血糖素水平, T2DM合并NAFLD患者存在脂代谢紊乱及 α 细胞胰岛素抵抗。

[关键词] 2型糖尿病; 胰高血糖素; α 细胞; 胰岛素抵抗; 非酒精性脂肪肝

Relationship of glucagon and C peptide with Type 2 diabetes combined with nonalcoholic fatty liver disease

MENG Mei¹, MA Weiqing¹, TAO Cunwu², HU Guoping¹, LÜ Fang¹, WANG Guojuan¹(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Nuclear Medicine,
Third Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

Abstract **Objective:** To explore the effects of early hypoglycemic therapy on serum glucagon and C peptide in patients combined with Type 2 diabetes (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** A total of 93 newly diagnosed patients with T2DM were divided into two groups: a T2DM group ($n=46$) and a T2DM combined with NAFLD group ($n=47$). These patients received insulin together with oral glucose-lowering drugs

收稿日期 (Date of reception): 2013-12-02

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingmm@126.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省合肥市医学科研基金 (2012-01). This work was supported by Medical Scientific Research Foundation of Hefei City, Anhui Province, P. R. China (2012-01).

for one week, then underwent the steamed bread meal test before and after the treatment separately. The levels of serum glucagon, C peptide and blood glucose were measured both before and after the treatment. **Results:** Compared with the data in the 2 groups before the treatment, the triglyceride ($P<0.05$) and body mass index ($P<0.01$) in the T2DM combined with NAFLD group were higher than those in T2DM group; there was no significant statistical differences in the fasting and the postprandial glucagon between the 2 groups ($P>0.05$). Compared with the data before the treatment, the fasting and the postprandial glucagon tended to decrease in the T2MD combined with NAFLD group, but this decrease did not reach statistical significance ($P>0.05$); after the treatment, the glucagon in the T2MD group obviously decreased at the time point of 30, 60, and 180 min ($P<0.05$); After the treatment, the C peptide level of the 2 groups increased obviously, and the difference had statistical significance at each time point of the postprandial (all $P<0.01$). **Conclusion:** The early hypoglycemic therapy in T2MD patients can reduce the level of blood glucagon. There are alpha cell insulin resistance and disorder of lipid metabolism in the patients with T2MD combined with NAFLD.

Key words Type 2 diabetes; glucagon; alpha cell; insulin resistance; non-alcoholic fatty liver disease

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变, 2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率明显增加, T2DM合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率也呈逐渐上升趋势, 大约70%的T2DM合并NAFLD^[1]。NAFLD是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关的肝损害。本文探讨早期降糖治疗初发T2DM合并NAFLD前、后血清胰高血糖素的变化, 以评估胰岛 α 细胞分泌功能和临床治疗效果, 并评估NAFLD对初发T2DM患者血胰高血糖素水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年2月至2012年11月在安徽医科大学第三附属医院内分泌科住院的初发T2DM患者93例(均未接受过任何药物治疗)。根据2010年中华医学会肝病学会提出的标准^[2], 具备以下3项腹部超声异常发现中的任意两项或两项以上者可诊断为NAFLD: 1)肝近场回声弥漫性增强(明亮肝), 回声强度高于肾; 2)肝内管道结构显示不清; 3)肝远场

回声逐渐衰减。NAFLD还需符合: 1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量小于140 g/周(女性小于70 g/周); 2)排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝都状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特征性疾病。依据肝B超结果分为单纯T2DM组(46例, 男29例, 女17例)和T2DM合并NAFLD组(47例, 男30例, 女17例)。入院给予胰岛素联合口服降糖药物治疗。排除标准: 应激状态时血糖升高、肿瘤及免疫性疾病、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗及糖尿病严重心肝肺等合并症患者; 血清胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体均为阳性的患者。

表1示: T2DM组与T2DM合并NAFLD组比较, 两组性别、年龄、总胆固醇(total cholesterol, TC)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); T2DM合并NAFLD组患者三酰甘油(triglyceride, TG)高于T2DM组($P<0.05$), 两组TC相比较差异无统计学意义($P>0.05$), T2DM合并NAFLD组的体质量指数(body mass index, BMI)高于T2DM组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

表1 两组一般情况及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general situation and biochemical indexes in the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 / 岁	性别 (男 / 女)	BMI/(kg/m ²)	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)
T2DM 组	46	56.82 ± 11.63	46(29/17)	23.31 ± 3.22	1.99 ± 1.35	5.15 ± 1.15
T2DM 合并 NAFLD 组	47	52.98 ± 11.29	47(30/17)	25.51 ± 2.57**	2.88 ± 2.58*	5.04 ± 1.43

与 T2DM 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

1.2 方法

所有受试者空腹12 h, 次日清晨7时由同一人测量身高、体质量, 抽血测血清TC和TG。行100 g馒头餐试验, 然后于空腹和餐后30, 60, 120, 180 min抽取静脉血测定血糖、C肽及胰高血糖素。

入院给予诺和锐30特充或甘精胰岛素及赖脯胰岛素联合二甲双胍降糖治疗, 根据指尖微量血糖监测结果调整降糖药物剂量, 平稳降糖治疗1周后停止降糖药物1 d, 再行上述指标测定, 观察比较治疗前后空腹及餐后各点的血糖、C肽及胰高血糖素的变化。胰高血糖素测定: 采静脉血2 mL, 置于特殊抗凝管, 分离血浆后置于-18℃以下保存, 用放射免疫分析法集中一批测定, 检测试剂购于原子高科股份有限公司, 批内差异<10%, 批间差异<15%。静脉血糖测定: 采用葡萄糖氧化酶法。指尖微量血糖监测: 采用美国强生稳步型血糖仪。C肽测定: 采用放射免疫分析法, 检测试剂购于潍坊三维生物工程集团有限公司, 批内差异<10%, 批间差异<15%。BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。B超选用有影像科副主任医师以上职称者对患者进行检查。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0软件进行分析。符合正态分布

的资料数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表2示: 治疗前两组胰高血糖素空腹及餐后均差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗前T2DM组餐后180 min血糖高于T2DM合并NAFLD组($P<0.05$), 余各时间测定点血糖差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗前T2DM合并NAFLD组空腹C肽高于T2DM组($P<0.05$), 余各时间测定点C肽差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

与治疗前相比, 两组在各测定时间点血糖均显著下降(均 $P<0.01$); 两组治疗后C肽于30, 60, 120, 180 min均较治疗前显著升高(均 $P<0.01$)。与治疗前相比, T2DM合并NAFLD组胰高血糖素空腹及餐后均有所下降, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM组胰高血糖素水平于餐后30, 60, 180 min均较治疗前显著下降(均 $P<0.05$; 表2)。治疗后, 两组空腹及餐后各点C肽及胰高血糖素相比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后T2DM组餐后180 min血糖高于T2DM合并NAFLD组($P<0.05$; 表2)。

表2 两组治疗前后血糖、C肽、胰高血糖素变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of blood glucose, C peptide, glucagon before and after treatment in the 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间/ min	血糖/(mmol/L)		C肽/(pmol/mL)		胰高血糖素/(ng/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
T2DM 组	46	0	9.87 ± 2.67	7.27 ± 1.298**	0.51 ± 0.28	0.55 ± 0.33	111.88 ± 32.84	106.84 ± 33.22
		30	13.33 ± 3.10	10.13 ± 2.06**	0.74 ± 0.43	0.93 ± 0.55**	151.56 ± 50.76	135.32 ± 37.75*
		60	17.60 ± 3.57	13.49 ± 2.51**	1.12 ± 0.76	1.48 ± 0.83**	156.85 ± 48.16	145.53 ± 53.32*
		120	19.79 ± 4.15	15.30 ± 3.38**	1.51 ± 1.01	1.98 ± 1.26**	141.20 ± 50.17	130.90 ± 47.41
		180	18.65 ± 5.08	14.20 ± 4.15**	1.57 ± 1.07	1.99 ± 1.11**	120.21 ± 36.88	112.31 ± 35.05*
T2DM 合并 NAFLD 组	47	0	9.72 ± 2.44	7.15 ± 0.94**	0.64 ± 0.24 [‡]	0.66 ± 0.26	117.04 ± 31.63	107.39 ± 27.13
		30	13.08 ± 2.95	9.64 ± 1.80**	0.89 ± 0.39	1.06 ± 0.49**	153.96 ± 44.40	141.05 ± 44.10
		60	16.81 ± 3.81	12.91 ± 2.55**	1.19 ± 0.56	1.62 ± 0.76**	157.64 ± 37.53	147.10 ± 36.53
		120	18.67 ± 4.85	14.26 ± 3.10**	1.74 ± 0.90	2.31 ± 1.17**	136.65 ± 37.97	127.32 ± 39.88
		180	16.32 ± 5.05 [‡]	12.28 ± 3.37**	1.70 ± 0.95	2.30 ± 1.15**	117.80 ± 32.57	109.20 ± 33.75

与治疗前同组相同测定时间点比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与治疗前 T2DM 组相同测定时间点比较, [‡] $P<0.05$

3 讨论

糖尿病的发病过程不仅与胰岛 β 细胞分泌功能异常有关, 同样与胰岛 α 细胞分泌功能异常相关。胰高血糖素是由胰岛 α 细胞分泌的由29个氨基酸组成的直链多肽。糖尿病患者胰高血糖素分泌的调节受损可能是糖尿病发病的另一独立因素^[3]。

胰高血糖素的分泌主要受血糖和胰岛素调节, 而胰岛素对胰高血糖素分泌的调节作用具有血糖浓度的依赖性^[4]。本实验显示给予胰岛素联合口服降糖药物治疗1周后, 与治疗前相比, T2DM组与T2DM合并NAFLD组在各测定时间点血糖均显著下降(均 $P<0.01$; 表2); T2DM组与合并NAFLD组治疗后C肽于30, 60, 120, 180 min均较治疗前显著升高(均 $P<0.01$; 表2), 两组胰岛 β 细胞功能均得到改善。与治疗前相比, T2DM合并NAFLD组胰高血糖素空腹及餐后均有所下降, 但差异无统计学意义(均 $P>0.05$; 表2)。T2DM组胰高血糖素水平于餐后30, 60, 180 min均较治疗前显著下降, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。考虑给予外源性胰岛素的治疗可以改善胰岛 α 细胞的分泌异常, 并能部分纠正高胰高血糖素血症, 且尽早应用胰岛素治疗, 有利于胰岛 α 细胞分泌异常的恢复, 特别是在胰岛功能失代偿以后^[5]。这也可能是由于血糖浓度降低, 反馈性使胰高血糖素分泌减少^[4]。

NAFLD是一种常见的慢性肝疾病, 它是指各种内因和外因造成脂肪在肝中过量堆积, 肝中脂肪含量超过5%。脂肪肝使胰岛素作用的靶器官肝、骨骼肌、脂肪组织受损, 脂肪肝患者存在IR, IR与肝脂肪累积起关键作用, 肝脂肪变性又加重了IR^[6]。本实验结果显示治疗前, 合并NAFLD组患者TG高于T2DM组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组TC相比较差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM合并NAFLD组患者BMI高于T2DM组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。BMI和TG是T2DM合并NALFD的危险因素, 与IR密切相关^[7]。

胰高血糖素由胰岛 α 细胞分泌后经门静脉到达肝, 肝是胰高血糖素作用的主要靶器官。胰高血糖素通过与靶细胞膜上的特异性受体结合, 由Gs蛋白激活腺苷酸环化酶, 催化腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)转化为环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 从而使细胞内cAMP水平升高, cAMP是胰高血糖素升糖作用的主要第二信使, 通过两种途径(cAMP依赖

性蛋白激酶A途径和非cAMP依赖的蛋白激酶途径)对胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素发挥兴奋性作用^[8]。本实验显示: 与治疗前相比, T2DM组患者胰高血糖素水平于餐后30, 60, 180 min均较治疗前显著下降, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); T2DM合并NAFLD组胰高血糖素空腹及餐后均有所下降但差异无统计学意义($P>0.05$)。考虑T2DM合并NALFD存在 α 细胞IR作用明显, 使得对胰岛素敏感性下降, 但胰高血糖素下降幅度低。另有研究显示: 肝脂肪浸润可减少肝细胞膜胰高血糖素受体含量, 从而减少胰高血糖素与肝胰高血糖素受体的结合作用^[9]。NALFD使肝细胞损害, 可减弱对胰高血糖素灭活。糖尿病性脂肪肝是导致胰高血糖素代谢紊乱的因素之一, 且胰高血糖素与糖尿病性脂肪肝有直接依从关系, 并相互影响^[10]。

综上所述, 胰高血糖素对于高血糖的调节起着重要作用, 对初发T2DM行早期降糖药物治疗, 可使胰高血糖素水平下降, 胰岛 α 细胞分泌功能异常得到改善, T2DM合并NAFLD患者存在脂代谢紊乱及 α 细胞IR。T2DM合并NAFLD患者除积极控制血糖外, 需通过合理的生活方式干预及药物治疗以减轻体质量和维持血脂正常。

参考文献

1. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 124-131.
2. 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中华医学信息导报*, 2010, 25(12): 18-20.
Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Study Group of the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases [J]. *China Medical News*, 2010, 25(12): 18-20.
3. Rasu R, Chandramouli V, Dicke B, et al. Obesity and Type 2 diabetes impair insulin-induced suppression of glycogenolysis as well as gluconeogenesis[J]. *Diabetes*, 2005, 54(7): 1942-1948.
4. Brunicardi FC, Kleinman R, Moldovan S, et al. Immunoneutralization of somatostatin, insulin, and glucagon causes alterations in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas[J]. *Pancreas*, 2001, 23(3): 302-308.
5. 孙晔子, 王粹芳, 崔世维. 胰岛素对2型糖尿病患者胰岛A细胞分

- 泌功能的影响[J]. 中国医药指南, 2010, 8(26): 27-28.
- SUN Yezi, WANG Cuifang, CUI Shiwei. Effects of insulin therapy on pancreatic islet a-cell function in patients with Type 2 diabetes[J]. Guide of China Medicine, 2010, 8(26): 27-28.
6. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 679-689.
 7. 杨宁, 徐援, 张冬磊. 新发2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1): 39-41.
YANG Ning, XU Yuan, ZHANG Donglei. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in patients with onset Type 2 diabetes mellitus[J]. China Medical Herald, 2013, 10(1): 39-41.
 8. Liang Y, Osborne MC, Monia BP, et al. Reduction in glucagon receptor expression by an antisense oligonucleotide ameliorates diabetic syndrome in db/db mice[J]. Diabetes, 2004, 53(2): 410-417.
 9. Charbonneau A, Unson CG, Lavoie JM. High-fat diet-induced hepatic steatosis reduces glucagon receptor content in rat hepatocytes: potential interaction with acute exercise[J]. J Physiol, 2007, 579(Pt1): 255-267.
 10. 周华珍, 洗苏, 李海燕. 老年2型糖尿病性脂肪肝与胰高血糖素、血糖的相关研究[J]. 中华临床医药与护理, 2004, 2(6): 26-27.
ZHOU Huazhen, XIAN Su, LI Haiyan. The correlation between diabetic fatty liver and the levels of the pancreatic glucagon, blood glucose in aged people with Type 2 diabetes[J]. Chinese Clinical Medicine & Nursing, 2004, 2(6): 26-27.
- (本文编辑 傅希文)

本文引用: 孟梅, 马维青, 陶存武, 胡国平, 吕芳, 王国娟. 初发2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与胰高血糖素和C肽的关系 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(2): 148-152. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.006

Cite this article as: MENG Mei, MA Weiqing, TAO Cunwu, HU Guoping, LÜ Fang, WANG Guojuan. Relationship of glucagon and C peptide with Type 2 diabetes combined with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(2): 148-152. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.006