

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130925

# 慢性乙肝所致糖尿病患者的胰岛素抵抗及临床意义

李冰昱

(佛山市第二人民医院内分泌科,佛山 528000)

**【摘要】目的:**探讨慢性乙肝所致肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes,HD)患者胰岛β细胞功能及胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)特征以指导临床诊治。**方法:**对慢性乙肝致 HD 37 例,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellite,T2DM)58 例行口服葡萄糖耐量实验+胰岛素释放实验,测定 0、30、120、180 min 血糖及胰岛素水平。计算胰岛β细胞基础分泌指数(homeostasis model assessment islet β cell function,HOMA-β)、早相胰岛素分泌指数(early phase insulin secretion index,EISI)、晚相胰岛素分泌指数(late phase insulin secretion index,LISI)以评估胰岛β细胞功能,胰岛抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance,HOMA-IR)、肝脏胰岛素抵抗指数(hepatic insulin resistance index,HIR)以评估 IR。**结果:**HD 组空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)低于 T2DM 组,但餐后 2 h 血糖及各时间点的胰岛素水平、HOMA-IR、HIR、HOMA-β、LISI 均高于 T2DM 组 ( $P < 0.05$ ),2 组年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白及 EISI 无统计学差异( $P > 0.05$ )。**结论:**慢性乙肝所致糖尿病患者主要表现为餐后血糖升高、早相胰岛素分泌受损、高胰岛素血症伴 IR。

**【关键词】**肝源性糖尿病;胰岛素抵抗;胰岛功能

**【中国图书分类号】**R587.1

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2013-04-25

## Insulin resistance of patients with chronic hepatitis induced diabetes mellitus and its clinical significance

LI Bingyu

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Foshan)

**【Abstract】Objective:**To investigate islet β cell function and insulin resistance(IR) in the patients with hepatogenous diabetes(HD). **Methods:**Oral glucose tolerance test and insulin releasing test were carried out on 37 patients with hepatogenous diabetes(HD) and 58 patients with type 2 diabetes(T2DM). Plasma glucose and insulin levels at 0,30,120,180 min were measured. Homeostasis model assessment islet beta cell function(HOMA-β),early phase indexes of insulin secretion(EISI) and late phase indexes of insulin secretion(LISI) were used to evaluate islet beta cell function. Homeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR) and hepatic insulin resistance index(HIR) were used to assess IR. **Results:**Fasting plasma glucose level in HD group was lower than that in T2DM group,but 2-hour postprandial plasma glucose,insulin level at each time point,HOMA-IR,HIR,HOMA-β and LISI in HD group were significantly higher than those in T2DM group( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in age,sex,disease course and glycosylated hemoglobin Alc and EISI between HD and T2DM groups( $P > 0.05$ ). **Conclusions:**Patients with HD may present high postprandial plasma glucose,early phase insulin secretion damage and hyperinsulinemia with IR.

**【Key words】**hepatogenous diabetes;insulin resistance;islet beta cell function

肝脏是葡萄糖代谢的主要器官,肝脏功能受损往往影响正常的糖代谢,这种继发于肝实质损害的糖尿病统称为肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes,HD)<sup>[1]</sup>。据统计<sup>[2]</sup>,约有 50%~80%的慢性肝病患者存在糖耐量异常,其中 20%~30%最终发展为糖尿病,乙型肝炎、乙肝后肝硬化是我国慢性肝病最主要的

病因。同时,长期高血糖状态又会加速受损肝细胞的衰竭,大大降低慢性肝病患者生存率。因此,了解慢性肝病患者糖代谢特征,对肝源性糖代谢异常的及时诊断、正确治疗和改善预后十分重要。在 HD 的发病机制中胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是最重要的因素。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellite,T2DM)与 HD 都存在 IR,但两者胰岛β细胞功能、IR 的程度可能不尽相同,本实验通过口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)及血清胰岛素释放实验以阐述慢性乙肝患者的糖代谢特征

作者简介:李冰昱,Email:clara1217@163.com,

研究方向:糖尿病及并发症的临床研究。

基金项目:广东省卫生厅医学科研基金资助项目(编号:B2010304);

佛山市医学类科技攻关资助项目(编号:201008038)。

及 IR 情况,以指导临床选择合理的治疗措施。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集我院 2011 年 4 月至 2012 年 8 月的慢性乙肝所致 HD 患者 37 例(排除肝炎前患糖尿病或者糖耐量异常者),其中男 27 例,女 10 例,年龄 31~69 岁,中位年龄 52 岁。37 例中,慢性乙型肝炎患者 23 例,乙肝后肝硬化患者 14 例,按 Child-Pugh 肝功能分级,均为 Child A 级。对照组为 T2DM 患者 58 例(非肝脏疾病者),其中男 37 例,女 21 例,年龄 33~70 岁,中位年龄 52 岁。2 组年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)比较均无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性;2 组患者均曾服用口服降糖药治疗,但未行胰岛素治疗,并于检测前 1 d 停用口服降糖药。

### 1.2 方法

所有受试者在 OGTT 前 1 d 停用已知能影响糖代谢的药物。禁食 10 h 后采空腹血标本,然后于 5 min 内服完 75 g 葡萄糖(以 300 ml 温开水溶解),分别于服糖后 30、120、180 min 采血标本,测定血糖(G0~G180)、胰岛素(I0~I180)水平。其中血糖以葡萄糖氧化酶测定,胰岛素以化学发光法测定。

### 1.3 诊断标准

“慢性乙型肝炎、乙肝后肝硬化”诊断按照 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>;“T2DM”按照 2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[4]</sup>;“HD”纳入标准<sup>[5]</sup>:慢性肝病之后或同时发生空腹血糖[fasting plasma glucose, FPG]  $\geq 7.0$  mmol/L 或 OGTT 后餐后 2 h 血糖[2-hour postprandial plasma glucose, 2 h PG]  $\geq 11.1$  mmol/L;无糖尿病家族史,排除垂体、肾上腺、甲状腺疾病、血色病、胰腺外分泌功能失调、药物所致糖尿病和 1 型糖尿病。

### 1.4 评估胰岛 $\beta$ 细胞功能(homeostasis model assessment islet $\beta$ cell function, HOMA- $\beta$ )

HOMA- $\beta$ =空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)  $\times$  20/(FPG-3.5);评估基础胰岛素分泌;OGTT 30 min 内胰岛素水平增值与血糖水平增值比( $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ )评估早相胰岛素分泌(early phase insulin secretion index, EISI);OGTT 30 min 至 120 min 胰岛素和葡萄糖曲线下面积的比值( $AUC_{I_{30-120}}/AUC_{G_{30-120}}$ )来评估晚相胰岛素分泌(late phase insulin secretion index, LISI)。

### 1.5 评价胰岛素抵抗

稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)<sup>[5]</sup>反映基础状态下的胰岛素抵抗程度, HOMA-IR=(FPG  $\times$  FINS)/22.5;OGTT 30 min 内血糖(G0~G30)和胰岛素(I0~I30)AUC 的乘积来评估肝脏胰岛素抵抗(hepatic insulin resistance index, HIR)<sup>[6]</sup>, HIR= $AUC_{G_{0-30}} \times AUC_{I_{0-30}}$ 。

### 1.6 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析处理。计量资料数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组对比采用两独立样本  $t$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HD 组、T2DM 组的糖尿病病程、体质指数(body mass index, BMI)、HbA1c 及合并脂肪肝情况

2 组的糖尿病病程、HbA1c 比较均无统计学差异( $P>0.05$ );HD 组的 BMI 低于 T2DM 组,其差异有统计学意义( $P<0.01$ );T2DM 组合并脂肪肝的比例明显高于 HD 组( $P<0.01$ )。见表 1。

### 2.2 HD 组、T2DM 组 FPG 及胰岛素水平比较

HD 组的 FPG 较 T2DM 组低( $P<0.05$ ),但 2 h PG 及各时间点的胰岛素水平均高于 T2DM 组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 2 组患者基本情况的比较

Tab. 1 Comparison on basic information between two groups

组别	例数(n)	病程	HbA1c (%)	BMI	脂肪肝(+)	脂肪肝(-)
HD组	37	5.81 $\pm$ 2.94	10.37 $\pm$ 2.76	22.16 $\pm$ 3.13	9(24.3%)	28(75.7%)
T2DM组	58	6.16 $\pm$ 2.87	9.82 $\pm$ 1.74	24.54 $\pm$ 2.50	40(68.9%)	18(31.0%)
	$t$ 值	-0.565	0.816	-3.896	$\chi^2$ 值	18.025
	$P$ 值	0.574	0.417	0.000	$P$ 值	0.000

表 2 2 组患者血糖、血清胰岛素水平比较

Tab. 2 Comparison on plasma glucose and insulin between two groups

组别	例数(n)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 0.5 h 血糖 (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	餐后 3 h 血糖 (mmol/L)	FINS (mU/L)	餐后 0.5 h 胰岛素水平 (mU/L)	餐后 2 h 胰岛素水平 (mU/L)	餐后 3 h 胰岛素水平 (mU/L)
HD组	37	7.76 $\pm$ 1.96	13.95 $\pm$ 2.85	20.98 $\pm$ 6.23	16.55 $\pm$ 5.74	9.96 $\pm$ 3.92	15.50 $\pm$ 7.26	27.88 $\pm$ 14.15	21.06 $\pm$ 10.93
T2DM组	58	8.88 $\pm$ 3.18	13.98 $\pm$ 3.27	18.62 $\pm$ 4.77	16.38 $\pm$ 5.66	6.38 $\pm$ 3.06	12.13 $\pm$ 6.57	16.96 $\pm$ 10.40	15.10 $\pm$ 10.32
	$t$ 值	-2.118	-0.059	2.087	0.148	4.720	2.341	4.325	2.690
	$P$ 值	0.037	0.953	0.040	0.883	0.000	0.021	0.000	0.080

表 3 2 组患者的胰岛  $\beta$  细胞功能、胰岛素抵抗指数比较

Tab.3 Comparison on islet beta cell function and insulin resistance index between two groups

组别	例数(n)	HOMA-IR	HIR	HOMA- $\beta$	EISI	LISI	餐后 0.5 h 胰岛素水平/FINS
HD组	37	3.26 $\pm$ 1.32	33.88 $\pm$ 13.42	57.59 $\pm$ 39.67	1.02 $\pm$ 0.85	1.36 $\pm$ 0.71	3.12 $\pm$ 1.98
T2DM 组	58	2.49 $\pm$ 1.52	26.25 $\pm$ 14.24	33.57 $\pm$ 29.90	1.28 $\pm$ 1.18	0.76 $\pm$ 0.54	2.95 $\pm$ 1.78
<i>t</i> 值		2.510	2.603	3.358	-1.133	4.376	0.438
<i>P</i> 值		0.014	0.011	0.001	0.260	0.000	0.663

### 2.3 HD 组、T2DM 组 HbA1c、胰岛 $\beta$ 细胞功能、IR 指数比较

HD 组 HOMA-IR、HIR、HOMA- $\beta$ 、LISI 均高于 T2DM 组 ( $P < 0.05$ ), 2 组间 EISI、餐后 0.5 h 胰岛素/FINS 均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

首先,从一般资料方面,本实验研究对象在年龄、性别、糖尿病病程、HbA1c 均衡的情况下,T2DM 组的 BMI 及合并脂肪肝的比例均高于 HD 组。这与之前的大多研究相符,80%的 T2DM 患者为肥胖<sup>[7]</sup>;Targher 等<sup>[8]</sup>研究显示,2 839 例 T2DM 患者中非酒精性脂肪肝发病率为 69.5%;而慢性乙型肝炎患者肝组织存在不同程度的肝脂肪变性,其发生率可达 27%;HD 患者的肝脂肪变主要与宿主代谢因素(BMI)有关,而与 HBV 本身无关<sup>[9]</sup>。

本研究比较 HD 患者与 T2DM 患者行 OGTT+胰岛素释放实验后血糖、胰岛素水平及胰岛  $\beta$  细胞功能等参数。其结果显示:HD 组的 FPG 水平较 T2DM 组低,两者的胰岛素分泌均呈高峰延迟型,但 HD 患者存在明显的高胰岛素血症,其糖负荷后 2 h PG 及各时间点胰岛素水平均高于 T2DM 组。这缘于 FPG 主要来自肝糖输出,慢性肝病时,肝脏的糖原合成酶活性降低,可导致肝脏对葡萄糖利用和肝糖原的合成障碍,从而引起 FPG 偏低或者正常,而随后的高血糖再刺激胰岛素高分泌<sup>[9]</sup>;另一方面,大约 50%的胰岛素降解发生在肝细胞膜,肝硬化时门-体静脉分流减少胰岛素的降解,即产生高胰岛素血症<sup>[10]</sup>;此外,肝脏受损所致胰高血糖素、生长激素及游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)水平升高,循环中高 FFA 浓度会降低肝脏的胰岛素清除率,从而导致外周高胰岛素血症<sup>[11]</sup>。

IR 与胰岛  $\beta$  细胞功能受损是 HD 和 T2DM 两个重要的病理特征。目前认为,仅有 IR 而无胰岛素分泌缺陷不会发生糖代谢异常。本实验结果显示,

HD 患者的 HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 、HIR 指数 LISI 水平均高于 T2DM 患者,而 HD 组的 EISI 水平、PINS/FINS 比值与 T2DM 组无统计学差异,其比值均小于 5 (正常应为 5~10 倍)。这提示 HD 患者与 T2DM 患者均存在 IR,均有早相胰岛素分泌损害并餐后胰岛素分泌延迟;不同的是,HD 患者基础胰岛素水平和晚相胰岛素分泌均优于 T2DM 患者,其餐后胰岛素曲线下面积更大,即胰岛  $\beta$  细胞功能储备更好。

总之,目前研究认为 HD 主要表现为餐后血糖升高、早相胰岛素分泌受损、晚相胰岛素分泌延迟、高胰岛素血症伴 IR。根据此特点,HD 治疗原则是改善和保护肝功能、降低血糖,慎用口服降糖药,因磺脲类刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,加剧内源性高胰岛素血症;双胍类在肝功能不全时易导致乳酸酸中毒;噻唑烷二酮药物可致严重肝损伤;短效胰岛素能快速控制餐后高血糖,同时又避免空腹低血糖,其副作用小,成为 HD 患者的首选用药,宜早期使用。

## 参 考 文 献

- [1] 姜丽萍,赵金满.肝源性糖尿病的诊断与治疗[J].世界华人消化杂志,2007,15(6):617-621.  
Jiang L P,Zhang J M.The diagnosis and treatment of hepatogenous diabetes[J].World Journal of Gastroenterology,2007,15(6):617-621.
- [2] Kuriyama S,Miwa Y,Fukushima H,et al.Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease[J].J Clin Biochem Nutr,2007,40(2):116-122.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-25.  
Chinese Society of Hepatology,Chinese Society of Infectious Diseases,Chinese Medical Association.The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J].Chinese Journal of Hepatology,2011,19(1):13-25.
- [4] 中华医学会糖尿病学会.中国 2 型糖尿病防治指南[M].2010 年版.北京:北京大学医学出版社,2011:47.  
Chinese Society of Diabetes,Chinese Medical Association.China guideline for type 2 diabetes[M].2010 version.Beijing:Peking University Medical Press,2011:47.

## 临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130926

## 专科医生电话督导随访在冠心病治疗中的作用

余秀琼, 童琳, 李锦, 蒋晖, 戴玫, 蔡琳

(重庆医科大学附属成都第二临床学院心内科、成都市心血管病研究所、成都市第三人民医院心内科, 成都 610031)

**【摘要】目的:**观察专科医生电话督导随访能否提高稳定性冠心病患者治疗依从性、减少心血管事件的发生。**方法:**入选稳定性冠心病患者 200 例, 随机分为电话督导随访组 100 例和对照组 100 例。电话督导随访组每两月由心内科专科医生电话督导患者治疗及门诊随访。观察指标: 健康生活方式的依从率、标准药物的治疗率、心血管事件发生率及患者满意度。**结果:**专科医生电话督导随访组健康生活方式的依从率、标准药物的治疗率及患者满意度明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。电话督导随访组的事件发生率(包括心肌梗塞、再入院率、再次血运重建、心脏原因死亡)显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:**专科医生电话督导随访可更好地使稳定性冠心病患者依从健康生活方式和标准化的药物治疗方案, 减少心血管事件的发生。

**【关键词】**电话督导随访; 专科医生; 稳定性冠心病**【中国图书分类法分类号】**R541.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-03-29

## Effects of telephone guidance by specialist on the compliance of patients with stable coronary heart disease

YU Xiuqiong, TONG Lin, LI Jin, JIANG Hui, DAI Mei, CAI Lin

(Department of Cardiology, the Second Affiliated College of Chengdu of Chongqing Medical University, the Research Institute of Cardiovascular Diseases of Chengdu, the Third Hospital of Chengdu People's Hospital)

**【Abstract】Objective:** To observe whether telephone guidance by specialists can improve the efficacy of the treatment for stable coronary heart disease or can reduce incidence of major cardiovascular events. **Methods:** Totally 200 patients with stable coronary

**作者简介:**余秀琼, Email: snowyuqing@163.com,

研究方向: 冠心病, 心衰。

**通信作者:**蔡琳, Email: cailinwm@163.com

**基金项目:**2007 年成都市“十一·五”重大科技计划资助项目(编号: 07YTYB957SF-020); 2010 年成都市科技局资助项目(编号: 10GGYB932SF-182)。

[5] 安雅莉, 李光伟. 中国新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素分泌和胰岛素抵抗特点调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(5): 附录 5a1-5a3.

An Y L, Li G W. The investigation of the insulin secretion and insulin resistance in the Newly diagnosed patients with type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2007, 23(5): Appendix 5a1-5a3.

[6] 韩致毅, 周黎黎. 肝源性糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗及临床意义[J]. 临床与实验医学杂志, 2011, 10(5): 330-333.

Han Z Y, Zhou L L. Insulin resistance and islet beta cell function and its clinical significance in the patients with hepatogenic diabetes[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2011, 10(5): 330-333.

[7] Jameson J L. 哈里森内分泌学[M]. 胡仁明, 李益明, 童伟, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 225.

Jameson J L. Harrison's endocrinology [M]. Hu R M, Li Y M, Tong W, translated. Beijing: Peoples's Medical Publishing House, 2010: 225.

[8] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Care, 2007, 30(5): 1212-1218.

[9] 孙芳芳. 慢性乙型肝炎与糖尿病的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(11): 1729-1731.

Sun F F. Research progress of chronic hepatitis B and diabetes mellitus [J]. Medical Recapitulate, 2012, 18(11): 1729-1731.

[10] Raddatz D, Rosbach, Buchwald A, et al. Fasting hyperglucagonemia in patients with transjugular in trahepatic portosystemic shunts (TIPS)[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, 113(5): 268-274.

[11] Kahn C R, Weir G C, King G L, et al. Joslin 糖尿病学[M]. 潘长玉, 译. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 271.

Kahn C R, Weir G C, King G L, et al. Joslin's diabetes mellitus[M]. Pan C Y, translated. 14th ed. Beijing: Peoples's Medical Publishing House, 2010: 271.

(责任编辑: 冉明会)