

胰岛素、C肽、血糖对糖尿病合并肝脏损害中的早期预测价值

周荣佼, 王金燕

周荣佼, 滨州医学院附属医院检验科 山东省滨州市 256603
王金燕, 滨州医学院附属医院疼痛康复二病区 山东省滨州市 256603

周荣佼, 主管检验师, 主要从事临床医学检验的研究。

作者贡献分布: 此文主要由周荣佼完成; 此课题由周荣佼设计; 研究过程由周荣佼与王金燕操作完成; 数据分析由周荣佼完成; 本论文写作由周荣佼与王金燕共同完成。

通讯作者: 周荣佼, 主管检验师, 256603, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院检验科。

zrongjiao@126.com

电话: 0543-3256506

收稿日期: 2014-07-09 修回日期: 2014-08-09

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

Value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in early diagnosis of diabetes with liver injury

Rong-Jiao Zhou, Jin-Yan Wang

Rong-Jiao Zhou, Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Jin-Yan Wang, Department of Pain Rehabilitation (Ward Two), the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Rong-Jiao Zhou, Senior Lab Technician, Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256603, Shandong Province, China. zrongjiao@126.com

Received: 2014-07-09 Revised: 2014-08-09

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To assess the value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in the early diagnosis of diabetes with liver damage.

METHODS: Sixty-one diabetic patients with liver injury treated at our hospital were enrolled as a study group, 55 diabetic patients with normal liver function as a control group, and 50 healthy people as a normal group. The levels of blood glucose, insulin and C-peptide among the three groups were compared.

RESULTS: Fasting blood glucose and 2-h

postprandial blood glucose levels were significantly higher in the study group and control group than in the normal group ($t = 2.317, 2.918, P < 0.05$), and in the study group than in the control group ($t = 3.084, 4.431, P < 0.05$). Fasting insulin, 2-h postprandial fasting insulin, fasting C-peptide, 2-h postprandial C-peptide and insulin resistance index were significantly higher in the study group and control group than in the normal group ($t = 2.276, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$), and in the study group than in the control group ($t = 6.436, 3.341, 2.195, 3.341, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$). In diabetes patients with liver injury, blood glucose levels were positively correlated with insulin and C-peptide ($r = 0.589, 0.724, P < 0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity of combined detection of the three indexes were 87.1% and 94.8%, significantly higher than those of detection of any single index.

CONCLUSION: Combined detection of blood glucose, insulin and C-peptide is helpful for early diagnosis of diabetes with liver injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Insulin; C-peptide; Blood glucose; Diabetes mellitus; Liver injury

Zhou RJ, Wang JY. Value of insulin, C-peptide and blood glucose detection in early diagnosis of diabetes with liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4205-4209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4205.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4205>

摘要

目的: 探讨胰岛素、血糖、C肽(C-peptide, CP)联合检测对糖尿病合并肝脏损害的早期诊断价值。

方法: 将滨州医学院附属医院收治的61例糖

背景资料
糖尿病合并肝脏损伤的发生率约为20%, 其中多数患者表现为肝酶异常。合并肝脏损伤的糖尿病患者可能是一个病因所致的两个系统的表现。两者还可能发生链式恶性循环, 使之相互影响导致疾病治疗难度增加, 引起患者预期寿命缩短和生活质量降低。早期发现糖尿病合并肝脏疾病对提高患者生活质量、改善患者预后有着重要的意义。

同行评议者
许戈良, 教授, 安徽省立医院

研究前沿
糖尿病合并肝损害早期容易被忽视,等到患者发生高血脂、糖尿病或心血管疾病时才被发现,而一旦肝损害发展至晚期,如肝硬化或肝癌时,疾病已经不可逆。

尿病合并肝脏损害患者作为研究组,同时选取55例糖尿病肝功能正常患者和50例健康人群分别作为对照组和正常组;比较3组血糖、胰岛素和CP水平。

结果:研究组和对照组空腹血糖、餐后血糖水平均显著高于正常组($t = 2.317, 2.918, P < 0.05$),其中研究组空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)水平又显著高于对照组($t = 3.084, 4.431, P < 0.05$);研究组和对照组空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后胰岛素(2 hour postprandial fasting insulin, P2INS)、空腹CP (fasting C peptide, CP)、餐后CP (2 hour postprandial fasting C peptide, P2CP)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)水平均显著高于正常组($t = 2.276, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$);其中研究组各指标水平又显著高于对照组,两组间相比差异具有统计学意义($t = 6.436, 3.341, 2.195, 3.341, 3.426, 5.317, 3.342, P < 0.05$)。糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、CP相关性呈正相关关系($r = 0.589, 0.724, P < 0.05$);3项联合检测能够显著提高诊断的敏感性和特异性分别为87.1%和94.8%,较单项检测显著提高。

结论:胰岛素、血糖、CP联合检测可以作为糖尿病合并肝脏损害的早期诊断指标之一。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:胰岛素; C肽; 血糖; 糖尿病; 肝损伤

核心提示:本研究通过分析糖尿病合并肝损害患者的血糖、胰岛素和C肽水平,结果显示研究组空腹血糖(fasting blood-glucose)、餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose)水平显著高于对照组和正常组,且研究组空腹胰岛素(fasting insulin)、餐后胰岛素(2 hour postprandial fasting insulin)、空腹C肽(fasting C peptide, CP)、餐后C肽(2 hour postprandial fasting C peptide)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index)均显著高于对照组。通过分析各指标水平,可以判断糖尿病患者是否存在肝脏损害。另外糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、C肽相关性呈正相关,提示患者的血糖水平与胰岛素、C肽密切相关,这也给糖尿病肝损害患者病情评估提供了一种可能的评估依据。

周荣佼, 王金燕. 胰岛素、C肽、血糖对糖尿病合并肝

脏损害中的早期预测价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4205-4209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4205.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4205>

0 引言

调查^[1]显示,糖尿病合并肝脏损伤的发生率约为20%,其中多数患者表现为肝酶异常。合并肝脏损伤的糖尿病患者可能是一个病因所致的两个系统的表现,两者还可能发生链式恶性循环,使之相互影响导致疾病治疗难度增加,引起患者预期寿命缩短和生活质量降低。由于两组病症会使临床症状表现多样,容易造成误诊、漏诊;若不及时治疗,一方面糖尿病会加重肝脏损伤,另一方面肝脏损害会进一步影响患者对糖的利用率。当糖利用功能障碍时会使机体的脂肪大量动员,导致脂肪在肝脏中蓄积,引起脂肪肝。因此早期发现糖尿病合并肝脏疾病对提高患者生活质量、改善患者预后有着重要的意义。目前临床上关于糖尿病合并肝脏损害的报道不多^[2,3],且由于诊断指标过多,特异性不强,导致早期诊断难度增加。本研究通过对糖尿病合并肝脏损害患者胰岛素、血糖、C肽(C-peptide, CP)水平进行分析,探讨三者联合检测在该病早期诊断中的价值,现将研究成果总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-06/2013-06滨州医学院附属医院收治的糖尿病合并肝脏损伤患者61例作为研究组,男37例,女24例,年龄27-64岁,平均43.8岁±7.1岁;糖尿病病程2 mo-21年,平均9.8年±13.1年。其中I型糖尿病11例,II型糖尿病50例;患者临床表现为多饮多尿、乏力、消瘦,部分患者伴有肝脏肿大、黄疸或合并酮症酸中毒。纳入标准:(1)符合糖尿病诊断标准;(2)合并有肝功能异常;(3)取得患者知情。排除标准:(1)经乙型肝炎、丙型肝炎病毒血清学检查为相关病毒性肝炎者;(2)超声检查显示为肝占位或胆囊结石;(3)腹壁静脉曲张或腹水等;(4)长期酗酒或服药者。另选择同期在滨州医学院附属医院门诊或住院的糖尿病肝功能正常的患者55例作为对照组,男34例,女21例;年龄30-67岁,平均42.8岁±10.5岁;糖尿病病程7 d-22年,平均10.3年±7.9年;I型糖尿病7例,II型糖尿病48例。同时选择

表 1 各组餐后血糖水平比较 (mean ± SD, mmol/L)

分组	n	FBG	2 h PBG
研究组	61	10.53 ± 2.71 ^{ac}	15.47 ± 4.37 ^{ac}
对照组	55	9.38 ± 2.89 ^a	13.54 ± 3.74 ^a
正常组	50	6.12 ± 0.79	8.03 ± 1.12

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖.

滨州医学院附属医院体检中心体检的健康人群 50例作为正常组, 男28例, 女22例, 年龄18-76岁, 平均41.9岁 ± 10.5岁.

1.2 方法

1.2.1 糖尿病诊断标准: (1)临床表现为糖尿病症状^[4]: 多饮、多食、多尿和无法解释的体质量降低; (2)空腹血糖(fasting blood-glucose, FPS) ≥ 7.0 mmol/L; 或75 g糖耐测试(glucose tolerance test, OGTT)中随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 且服糖2 h后血糖 ≥ 11.1 mmol/L.

1.2.2 肝功能异常诊断标准: (1)总胆红素(total bilirubin, TBIL) > 20 μmol/L; (2)直接胆红素(bilirubin direct, DBIL) > 4.3 μmol/L; (3)谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST) > 40 U/L; (4)谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) > 40 U/L; (5)谷氨酰转氨酶(glutamyl aminotransferase, GGT) > 50 U/L; (6)白蛋白(albumin, ALB) > 35.0 g/L; 满足上述任何一项即认为肝功能异常^[5].

1.2.3 检测: 各组均于实验前1 d晚餐后禁食, 于次日上午空腹和口服75g葡萄糖后2 h采集患者静脉血, 采用葡萄糖氧化酶法对患者血糖进行检测, 检测指标包括空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)和餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG). 胰岛素、CP水平采用放射免疫吸附法.

统计学处理 所有研究数据采用SPSS17.0统计学软件包进行统计分析, 计量资料以mean ± SD示, 独立样本采用 t 检验分析样本间的差异, 相关性采用Pearson检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组餐后血糖水平比较 研究组和对照组空腹血糖、餐后血糖水平均显著高于正常组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其中研究组FBG、2 h PBG水平又显著高于对照组

($P < 0.05$)(表1).

2.2 各组胰岛素、CP以及胰岛素抵抗稳态模型评估值比较 研究组和对照组FINS、P2INS、CP、P2CP、HOMA-IR水平均显著高于正常组($P < 0.05$); 其中研究组各指标水平又显著高于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 研究组血糖水平与胰岛素、CP相关性分析 糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、CP相关性呈正相关关系($r = 0.589, 0.724, P = 0.021, 0.000$).

2.4 3项联合检测的特异性和敏感性比较 3项联合检测能够显著提高诊断的敏感性和特异性(表3).

3 讨论

肝脏是高血糖长期累及主要的靶器官, 由于肝脏的代偿能力较强, 因此早期肝脏损害临床症状不明显^[6]; 特别是糖尿病合并肝损害早期容易被忽视, 等到患者发生高血脂、糖尿病或心血管疾病时才被发现. 而一旦肝损害发展至晚期, 如肝硬化或肝癌时, 疾病已经不可逆. Kiss等^[7]报道称糖尿病伴肝损害的发生率约为27%, 且多数发病隐匿, 一经确诊往往已是肝损害后期. 国外研究指出^[8], 导致糖尿病死亡原因主要是各种肝细胞损伤, 如肝硬化、脂肪肝等, 而非糖尿病的微血管病并发症. 其中 I 型糖尿病常表现为糖原累积性肝肿大^[9], 这是由长期高胰岛素血症引起的大量肝糖原堆积导致, 患者表现为无痛性肝肿大, 而肝功能检查常在正常值以内. II型糖尿病常表现为糖尿病性脂肪肝^[10], 患者表现为肝区触痛和不适、肝肿大、身体乏力等. 此时肝酶指标多数正常或仅有轻度异常, 因此常规检测指标对糖尿病合并肝损害的敏感性较低, 患者潜在风险较高. 另外有报道称^[11]乙型肝炎、丙型肝炎与糖尿病之间存在一定的相关性, 而肝硬化患者中糖尿病的发生率约为13%-43%; 换言之糖尿病合并肝损伤发生率较高, 而肝脏疾病合并糖尿病的发生率同样较高.

关于糖尿病合并肝损害的机制目前研究较少, 有报道^[12]称此类患者代谢异常主要以脂类代谢紊乱和糖代谢紊乱为主. 糖代谢异常会导致患者出现高血糖症, 导致糖原堆积于肝脏中, 引起肝脏微血管发生病变并对肝功能造成损害.

相关报道
Kiss等报道称糖尿病伴肝损害的发生率约为27%, 且多数发病隐匿, 一经确诊往往已是肝损害后期.

应用要点
胰岛素、血糖、C肽联合检测可以作为糖尿病合并肝脏损害的诊断指标之一。

表 2 各组胰岛素、CPI以及胰岛素抵抗稳态模型评估值比较(mean ± SD)

分组	n	FINS(mU/L)	P2INS(mU/L)	CP(pmol/L)	P2CP(pmol/L)	HOMA-IR
研究组	61	13.78 ± 4.64 ^{ac}	85.64 ± 21.94 ^{ac}	0.88 ± 0.47 ^{ac}	8.43 ± 3.37 ^{ac}	3.38 ± 0.27 ^{ac}
对照组	55	11.54 ± 8.31 ^a	67.46 ± 18.81 ^a	0.57 ± 0.18 ^a	2.87 ± 1.16 ^a	2.84 ± 0.19 ^a
正常组	50	7.83 ± 2.29	39.76 ± 13.39	0.27 ± 0.13	1.81 ± 0.38	1.79 ± 0.07

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 对照组。FINS: 空腹胰岛素; P2INS: 餐后胰岛素; CP: C肽; P2CP: 餐后C肽; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

表 3 单项指标与3项指标联合检测的特异性和敏感性对比 (%)

检测指标	特异性	敏感性
血糖	80.5	73.5
胰岛素	78.4	63.8
C肽	55.9	67.4
三项联合	87.1	94.8

如II型糖尿病存在的胰岛素抵抗会加速周围脂肪分解,导致进入肝脏的游离脂肪酸增多,一旦超出肝脏自身的代谢能力,就会使脂肪酸堆积于肝脏中,导致脂肪肝形成。另外当糖尿病患者出现肝损害,又会导致脂肪、糖代谢异常,加重胰岛素抵抗,使糖尿病的病情进一步加重,形成恶性循环。因此深入研究糖尿病肝损害、并寻找早期诊断指标对预防疾病、提高患者生活质量具有重要的意义。

糖尿病是由于胰岛素的不足或胰岛素的功效下降所致,因此胰岛素在糖尿病的发病中有着非常重要的地位,但是因为糖尿病患者的胰岛素水平可以降低,也可以正常甚至升高^[13],所以不能仅仅根据胰岛素水平来诊断糖尿病。CP是一个具有31个氨基酸的内源性多肽,其前体胰岛素原的肽链在胰岛中断裂形成CP和胰岛素。近年来的研究证实^[14],CP是一个具有生物活性的肽类激素。在毫克分子浓度,CP与细胞表面的G蛋白偶联受体立体特异性结合,激活细胞内Ca²⁺和MAP激酶依赖信号传导途径,进一步激活Na⁺-K⁺-ATP酶和内皮一氧化氮合成酶,产生一系列的生物学效应。有研究表明^[15],在特定的细胞,CP可作用于胰岛素通道,使胰岛素受体酪氨酸激酶磷酸化、胰岛素受体底物-1激活有丝分裂原激活蛋白激酶系统,使细胞转录增强、发挥胰岛素样作用。

在本研究中,我们通过分析糖尿病合并肝损

害患者的血糖、胰岛素和CP水平,试图探寻一种早期诊断该病的可靠指标;结果显示研究组FBG、2 h PBG水平显著高于对照组和正常组,且研究组FINS、P2INS、CP、P2CP、HOMA-IR均显著高于对照组。这提示我们,胰岛素、血糖、CP可以作为诊断糖尿病合并肝脏损害的指标之一,通过分析各指标水平,可以判断糖尿病患者是否存在肝脏损害。另外糖尿病合并肝脏损伤患者血糖水平与胰岛素、CP相关性呈正相关,提示患者的血糖水平与胰岛素、CP密切相关,这也给糖尿病肝损害患者病情评估提供了一种可能的评估依据。虽然三者均可以作为诊断疾病的依据之一,但是我们发现各指标单独检测的敏感度和特异度均较低,而三者联合检测敏感度和特异度明显增高,说明3种指标联合检测可以显著提高临床诊断率。

总之,胰岛素、血糖、CP联合检测可以作为糖尿病合并肝脏损害的诊断指标之一,但是我们仍需要注意,糖尿病合并肝脏损害是一种综合病症,影响因素也较多,因此临床诊断时还应参考患者临床病症以及其他相关指标,以提高诊断的准确率。

4 参考文献

- 1 Hamadi N, Mansour A, Hassan MH, Khalifi-Touhami F, Badary O. Ameliorative effects of resveratrol on liver injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2012; 26: 384-392 [PMID: 22791351 DOI: 10.1002/jbt.21432]
- 2 Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierrez J, Bagatini M, Martins CC, Abdalla FH, Daci da Silva Serres J, Zanini D, Vieira JM, Cardoso AM, Schetinger MR, Morsch VM. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie* 2012; 94: 374-383 [PMID: 21864646 DOI: 10.1016/j.biochi.2011.08.005]
- 3 孙宏伟, 李成林, 崔彦. 糖尿病肝损害研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 393-395

- 4 向静文, 吴天梅, 肖小敏. IADPSG糖尿病诊断新标准与现有诊断标准临床应用价值的比较. *广东医学* 2012; 33: 639-641
- 5 翁厚光, 曹维克, 张迎梅, 吴尚农. 肝功能异常患者血清自身抗体检测对诊断自身免疫性肝病意义. *实用医学杂志* 2012; 28: 1885-1887
- 6 纪安来, 吉敏, 崔彦. 糖尿病相关肝损害的研究现状. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 4403-4405
- 7 Kiss E, Kränzlin B, Wagenblaß K, Bonrouhi M, Thiery J, Gröne E, Nordström V, Teupser D, Gretz N, Malle E, Gröne HJ. Lipid droplet accumulation is associated with an increase in hyperglycemia-induced renal damage: prevention by liver X receptors. *Am J Pathol* 2013; 182: 727-741 [PMID: 23318573 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.033]
- 8 Martinović V, Grigorov I, Bogojević D, Petrović A, Jovanović S, Ilić M, Ivanović Matić S. Activation level of JNK and Akt/ERK signaling pathways determines extent of DNA damage in the liver of diabetic rats. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30: 723-734 [PMID: 22854746 DOI: 10.1159/000341452]
- 9 李彩格, 张力辉, 王瑞英, 张松筠. 暴发性1型糖尿病酮症酸中毒伴急性一过性肝损伤1例. *中国糖尿病杂志* 2012; 20: 942-943
- 10 何晓顺, 巫林伟, 朱晓峰, 王东平, 鞠卫强, 马毅, 邵强, 胡安斌, 郭志勇, 谈雅莉, 韩明, 王国栋, 黄洁夫. 腹部器官簇移植治疗终末期肝病合并胰岛素依赖的2型糖尿病五例. *中华器官移植杂志* 2011; 32: 260-263
- 11 马笑堃, 王庆祝, 秦贵军, 赵艳艳, 张颖辉, 马晓君, 李志臻, 王志敏, 任高飞. 血清肝酶水平与2型糖尿病发病的相关性研究. *中华内科杂志* 2014; 53: 198-201
- 12 王娇, 熊周怡, 孙嘉, 严婷, 陈容平, 张如意, 杨帆, 杨锐, 蔡德鸿. 超重肥胖2型糖尿病患者肝酶异常的现况调查及危险因素分析. *中华医学杂志* 2013; 93: 3680-3684
- 13 Gobbo MG, Taboga SR, Ribeiro DL, Góes RM. Short-term stromal alterations in the rat ventral prostate following alloxan-induced diabetes and the influence of insulin replacement. *Micron* 2012; 43: 326-333 [PMID: 22014851 DOI: 10.1016/j.micron.2011.09.009]
- 14 Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark A, Lindblad B, Marcus C, Samuelsson U. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 45-50 [PMID: 21910810 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00807.x]
- 15 Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, McDonald TJ, Gray Z, Heywood JJ, Barrett TG, Hattersley AT. Home urine C-peptide creatinine ratio (UCPCR) testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 181-188 [PMID: 23289766 DOI: 10.1111/pedi.12008]

同行评价
本研究设计合理, 结果可靠, 结论有一定的学术价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

