

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.006

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.006>

2型糖尿病合并代谢综合征患者血清GLP-1水平变化及其临床意义

王爱国¹, 蒋翔宁², 王磊³

(1. 黄山首康医院检验科, 安徽 黄山 245000; 2. 黄山市人民医院检验科, 安徽 黄山 245000;
3. 黄山首康医院综合内科, 安徽 黄山 245000)

[摘要] 目的: 探索2型糖尿病合并代谢综合征患者血清胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)水平变化和临床意义。方法: 纳入2018年11月至2020年11月黄山首康医院收治的2型糖尿病患者24例和2型糖尿病合并代谢综合征患者40例作为观察组, 取同时间段体检的21例正常人作为对照组。收集患者性别、年龄、腰围、是否腹型肥胖、糖尿病病程、收缩压、舒张压、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, GHb)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等信息, 比较上述指标在三组患者的差异和GLP-1与TNF- α 和其他指标的相关性。结果: 三组患者的年龄和性别相比差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比, 糖尿病合并代谢综合征组患者的腰围、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖GHb、TC、TG、HDL-C、TNF- α 和GLP-1的水平差异有统计学意义($P<0.05$)。与糖尿病组患者比较, 糖尿病合并代谢综合征患者的腰围、BMI、收缩压、舒张压、GHb、TG、HDL-C、TNF- α 和GLP-1的水平差异有统计学意义($P<0.05$)。与GLP-1表达呈负相关的指标为TC、腰围、TNF- α 、TG、收缩压、舒张压、GHb和空腹血糖, 相关系数 r 分别为-0.61、-0.54、-0.43、-0.42、-0.35、-0.31、-0.29、-0.24。结论: GLP-1的水平和2型糖尿病进展有关, 并且与TNF- α 、TC、腰围、TG、收缩压、舒张压、GHb和空腹血糖等指标呈负相关。

[关键词] 2型糖尿病; 胰高血糖素样肽1; 肿瘤坏死因子 α ; 代谢综合征

Changes and its clinical significance of serum GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic syndrome

WANG Aiguo¹, JIANG Xiangning², WANG Lei³

(1. Department of Laboratory, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan Anhui 245000; 2. Department of Laboratory, Huangshan People's Hospital, Huangshan Anhui 245000; 3. General Internal Medicine, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan Anhui 245000, China)

Abstract **Objective:** To explore the changes and clinical significance of serum glucagon-like peptide 1 (GLP-1) level in

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-02

通信作者 (Corresponding author): 蒋翔宁, Email: 541609993@qq.com

patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic syndrome. **Methods:** A total of 24 patients with type 2 diabetes and 40 patients with type 2 diabetes combined with metabolic syndrome admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were included in this study. Twenty-one healthy subjects who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. Patients' gender, age, waist circumference, abdominal obesity, duration of diabetes, systolic and diastolic blood pressure, glycosylated hemoglobin (GHb), fasting blood glucose, triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C), total cholesterol and TNF- α were collected. The differences of the above indexes and the correlation between GLP-1, TNF- α and other indexes in the three groups were analyzed. **Results:** There was no significant difference in age and sex among the three groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the levels of waist circumference, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose glycosylated hemoglobin, TC, TG, HDL-C, TNF- α and GLP-1 in diabetic patients with metabolic syndrome group were different ($P<0.05$). Compared with diabetic group, waist circumference, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glycosylated hemoglobin, TG, HDL-C, TNF- α and GLP-1 levels in diabetic patients with metabolic syndrome were significantly different ($P<0.05$). The expression of GLP-1 was negative correlated with TC, waist circumference, TNF- α , TG, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c and fasting blood glucose. **Conclusion:** GLP-1 levels are associated with the progression of type 2 diabetes mellitus, and are negatively correlated with TNF- α , TC, waist circumference, TG, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c, and fasting blood glucose.

Keywords type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide 1; tumor necrosis factor α ; metabolic syndrome

2型糖尿病是由于人体无法有效利用胰岛素所导致的以糖代谢紊乱为特征的慢性疾病。患者血液循环中葡萄糖的水平持续高于正常水平。最终,高血糖水平会导致循环系统、神经系统和免疫系统的紊乱。2型糖尿病过去被称为成人发病型糖尿病,在老年人群中更常见。但由于肥胖儿童数量的增加,年轻的2型糖尿病患者数量逐年上升。目前,2型糖尿病没有有效的治愈方法,但减肥、健康饮食和锻炼可以帮助患者控制血糖维持在正常水平。如果饮食和运动不足以控制血糖,还需要糖尿病药物或胰岛素治疗^[1]。

胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由小肠L细胞中的原胰高血糖素基因响应营养物质产生的。GLP-1的分泌在2型糖尿病中减少,因此使其成为新的2型糖尿病治疗的合理靶点^[2]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)作为一种促炎因子,在胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生和发展中起到重要作用^[3]。本研究收集并分析黄山首康医院21例正常人、24例糖尿病患者和40例糖尿病合并代谢综合征患者的病例资料,旨在明确GLP-1水平变化和临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2018年11月至2020年11月黄山首康医院收治的2型糖尿病患者24例和2型糖尿病合并代谢综合征患者40例,取同时间段体检的正常人21例作为对照组。本研究经黄山首康医院医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

2型糖尿病的诊断按照WHO公布的诊断标准执行:1)具有典型的小便增多、烦渴和没有明显诱因体重下降的症状,且随机血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L;2)空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;3)OGTT实验2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;4)符合上述3条中的任意1条,且隔天检测结果一致即可诊断糖尿病。2型糖尿病合并代谢综合征诊断标准依据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》执行,在糖尿病基础上,具有:1)腹型肥胖;2)空腹血糖 >6.1 mmol/L或OGTT 2 h血糖 >7.8 mmol/L;3)血压 $\geq 130/85$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或已诊断为高血压病;4)空腹TG ≥ 1.7 mmol/L;5)空腹HDL-C <1.04 mmol/L;6)具备上述3项以上

即可诊断。排除合并肝、肾功能异常、酮症酸中毒患者。

1.2 方法

在就诊患者中,记录符合纳入标准的患者的性别、年龄、腰围、是否腹型肥胖、糖尿病病程等资料,收集患者的血样,使用全自动糖化血红蛋白分析仪(日本东曹株式会社)检测血样中糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, GHb)水平。使用全自动生化分析仪(日立008)检测三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)的水平。使用ELISA试剂盒检测患者血清TNF- α (R&D公司)和GLP-1(G-Biosciences公司)的表达水平。

1.3 统计学处理

所有患者的资料按照均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)记录,使用Graphpad Prism 7.0进行统计学分析。使用Student's *t*检验分析糖尿病组和糖尿病合并代谢综合征组之间病程的差异,使用单因素方差分析和Dunnett's多重比较检验进行事后分析三组患者年龄、腰围、BMI、收缩压、舒张压、空腹血

糖、GHb、TC、TG、LDL-C、HDL-C、TNF- α 和GLP-1;性别和腹型肥胖差异使用卡方检验分析。使用Pearson相关性分析法分析各指标与GLP-1的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对照组21例(男:女=9:12),年龄范围为51~73岁,平均(64.00 \pm 6.29)岁;糖尿病组24例(男:女=11:13),年龄范围为51~76岁,平均(61.50 \pm 6.97)岁;糖尿病合并代谢综合征组40例(男:女=21:19),年龄范围为51~80岁,平均(64.98 \pm 8.21)岁。三组患者的年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,糖尿病合并代谢综合征组患者的腰围、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖GHb、TC、TG、HDL-C、TNF- α 和GLP-1的水平差异有统计学意义($P<0.05$)。与糖尿病组患者比较,糖尿病合并代谢综合征患者的腰围、BMI、收缩压、舒张压、GHb、TG、HDL-C、TNF- α 和GLP-1的水平差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。Pearson相关性分析结果显示:与GLP-1表达呈负相关的指标为TC、腰围、TNF- α 、TG、收缩压、舒张压、GHb和空腹血糖(相关系数 r 分别为-0.61、-0.54、-0.43、-0.42、-0.35、-0.31、-0.29和-0.24;表2)。

表1 三组患者各项检测参数

Table 1 Parameters of three groups

项目	对照组 (<i>n</i> =21)	糖尿病组 (<i>n</i> =24)	糖尿病合并代谢综合征组 (<i>n</i> =40)	<i>F</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	64.00 \pm 6.29	61.50 \pm 6.97	64.98 \pm 8.21	1.678	0.1932
男/女/例	9/12	11/13	21/19	0.5901	0.7445
腰围/cm	86.54 \pm 7.87	88.44 \pm 10.22	94.33 \pm 9.81	5.617	*0.0087; [#] 0.0482
腹型肥胖/[例(%)]	10 (47.6)	15 (63.8)	25 (68.49)	1.258	0.5332
BMI/(kg·m ⁻²)	21.23 \pm 1.36	23.03 \pm 3.11	25.55 \pm 3.42	15.78	*<0.0001; [#] 0.0040
糖尿病病程/年	—	8.36 \pm 5.52	8.87 \pm 6.54	0.3195	0.7504
收缩压/mmHg	111.43 \pm 5.42	134.55 \pm 18.69	145 \pm 16.98	32.07	*<0.0001; [#] 0.0294
舒张压/mmHg	65.87 \pm 5.65	77.74 \pm 7.89	83.14 \pm 7.96	37.13	*<0.0001; [#] 0.0169
FBG/(mmol·L ⁻¹)	4.34 \pm 0.45	8.87 \pm 3.21	10.11 \pm 3.65	25.23	*<0.0001; [#] 0.2614
GHb/(mmol·L ⁻¹)	5.43 \pm 1.48	7.33 \pm 2.03	8.65 \pm 1.78	22.45	*<0.0001; [#] 0.0103
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.45 \pm 0.35	4.32 \pm 0.87	4.45 \pm 0.77	13.89	*<0.0001; [#] 0.7105
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.03 \pm 0.23	1.37 \pm 0.63	2.3 \pm 0.76	33.08	*0.0001; [#] 0.0001

续表1

项目	对照组 (n=21)	糖尿病组 (n=24)	糖尿病合并代谢综合征组 (n=40)	F/t/ χ^2	P
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.44 ± 0.31	2.66 ± 0.77	2.83 ± 0.73	2.388	*0.0598; #0.0598
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.43 ± 0.33	1.34 ± 0.38	1.15 ± 0.28	5.896	*0.0036; #0.0469
TNF- α /(ng·L ⁻¹)	23.43 ± 5.65	33.56 ± 8.75	37.34 ± 4.56	34.25	*0.0001; #0.0404
GLP-1/(pmol·L ⁻¹)	82.34 ± 15.42	70.08 ± 15.21	61.44 ± 12.36	15.47	*0.0001; #0.0354

*糖尿病合并代谢综合征组vs正常组; #糖尿病合并代谢综合征组vs糖尿病组。

*Diabetic patients with metabolic syndrome group vs normal group; #diabetic patients with metabolic syndrome group vs diabetic group.

表2 与GLP-1表达水平相关的指标

Table 2 Indicators related to GLP-1 expression level

指标	r
TC	-0.61
腰围	-0.54
TNF- α	-0.43
TG	-0.42
收缩压	-0.35
舒张压	-0.31
GHb	-0.29
空腹血糖	-0.24

3 讨论

2型糖尿病是一种慢性病,其特点为血液中的葡萄糖含量高,也被称为成人发病糖尿病。多在成年中后期起病。在消化过程中,食物被分解成基本成分。碳水化合物被分解成单糖,主要是葡萄糖。葡萄糖是人体细胞至关重要的能量来源。为了给细胞提供能量,葡萄糖需要离开血液进入细胞内部。胰岛素在血液中流动,向细胞发出信号,以吸收葡萄糖。胰岛素是胰腺分泌的一种激素。当血液中的葡萄糖水平上升(例如饭后),胰腺会产生更多的胰岛素。胰岛素的正常作用是驱动血液中的葡萄糖进入细胞内部。当身体细胞抵抗胰岛素的正常作用时,2型糖尿病就此发生。这种情况被称为胰岛素抵抗,可导致葡萄糖开始在血液中积累。在胰岛素抵抗患者中,胰腺“认为”血糖水平上升。胰腺通过制造额外的胰岛素来维持正常的血糖水平。随着时间的推移,身体的胰岛素抵抗会恶化。作为回应,胰腺分泌胰岛素越

来越多,直至胰腺的胰岛素分泌功能受损。而后血糖水平开始上升。随着疾病进展,体内血糖代谢、脂代谢出现紊乱,导致糖尿病患者出现代谢紊乱为特点的代谢综合征^[4-5]。代谢综合征患者发生高血压、冠心病、脑血管疾病和癌症的风险均增加。因此,对血液中血糖、GHb和脂代谢水平进行监测,有助于判断患者糖尿病的进展和代谢综合征的发生^[6-8]。本研究发现:糖尿病合并代谢综合征患者的腰围、BMI指数、收缩压、舒张压、FBG、GHb、TC、TG、HDL-C和TNF- α 数值更大,而GLP-1的表达水平更低。研究结果提示糖尿病合并代谢综合征患者体内多项指标出现异常,对这些指标的检测有助于预测和评价患者的疾病进程,为精准治疗提供精细化的数据支持。

GLP-1是一种肠道促胰岛素,通常由肠道内分泌L细胞产生,主要由空肠、回肠和结肠产生,对于胰岛素分泌和释放的调节具有重要的作用。GLP-1可以促进胰岛素分泌细胞(胰腺 β 细胞)的增殖,并抑制其凋亡。在抑制胰高血糖素水平的同时,抑制胃排空和促进饱食感,抑制进食。GLP-1可以改善机体细胞对于胰岛素的敏感性,增加细胞对于葡萄糖的摄入和利用,对心血管系统起到保护作用^[9-10]。GLP-1还可以抑制生长激素的分泌,促进糖原在肝脏和肌肉组织的合成和对葡萄糖的摄取。但是GLP-1在体内的活性和水平由于被二肽基肽酶降解而处于较低水平。2型糖尿病患者GLP-1的分泌进一步下降。而二肽基肽酶的活性被高血糖进一步增强,因此在糖尿病患者血清中GLP-1的水平进一步降低。由于GLP-1对胰岛 β 细胞具有保护作用,因此GLP-1的低表达导致产生胰岛素的 β 细胞受损和凋亡。GLP-1在2型糖尿病的发生和发展中起到重要作用^[11]。阐明其在糖尿病过程中的表达特点和与其相关的分子对于疾病的诊断和预测预后具有重要作用。本研

究结果证实: 糖尿病合并代谢综合征患者GLP-1的表达进一步降低, 其表达水平和TC、腰围、TNF- α 、TG、收缩压、舒张压、GHb和空腹血糖呈负相关。提示改善患者的上述身体指标, 可能有利于GLP-1水平的恢复和糖尿病合并代谢综合征患者的治疗。

近年来, 炎症反应被认为是导致糖尿病的原因之一, 是2型糖尿病的发病机制^[12]。TNF- α 作为最常见和重要的炎症因子, 是代谢综合征的常见指标^[13]。TNF- α 不但可以引起局部组织和全身的炎症反应, 而且是导致胰岛素抵抗的原因之一^[14]。在发生代谢综合征时, 机体对于脂肪细胞的调控紊乱, 导致脂质代谢紊乱, 此时的脂肪细胞可以分泌TNF- α 等炎症因子, 而TNF- α 是中心型肥胖的高危因素^[15-16]。TNF- α 的水平与代谢综合征和胰岛素抵抗呈正相关, 因此可以预测代谢综合征及其并发症的发生。本研究证实TNF- α 在糖尿病和糖尿病合并代谢综合征患者中表达上调, 糖尿病合并代谢综合征的患者上调更明显, 提示患者处于炎症状态。

综上所述, GLP-1在糖尿病患者中表达下调, 而合并代谢综合征的患者GLP-1表达下调幅度更大。TC、腰围、TNF- α 、TG、收缩压、舒张压、GHb和空腹血糖与GLP-1表达呈负相关。提示监测上述指标有助于预测2型糖尿病进展和代谢综合征的发生, 对于疾病的诊疗具有指导意义。

参考文献

- American Diabetes Association. Diabetes advocacy: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S221-S222.
- Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, et al. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 894-899.
- Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 105-110.
- Farrugia F, Aquilina A, Vassallo J, et al. Bisphenol A and type 2 diabetes mellitus: a review of epidemiologic, functional, and early life factors[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 716.
- 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
GE Junbo, XU Yongjian. *Internal medicine*[M]. 8th Edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2013.
- 乐小婧, 陈婕, 张帆, 等. 代谢综合征与2型糖尿病的相关研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(5): 151-155.
LE Xiaojing, CHEN Jie, ZHANG Fan, et al. Research progress of metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2020, 41(5): 151-155.
- 方家. 代谢综合征易发肿瘤的研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(2): 310-313.
FANG Jia. Research progress of metabolic syndrome prone tumor[J]. *Chinese Journal of Physicians*, 2016, 18(2): 310-313.
- 申艳茹, 吕晓红. 代谢综合征与缺血性脑血管病临床研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(10): 920-923.
SHEN yanru, LÜ Xiaohong. Clinical study on metabolic syndrome and ischemic cerebrovascular disease[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2020, 37(10): 920-923.
- He J, Chu Y. Small-molecule GLP-1 secretagogues: challenges and recent advances[J]. *Drug Discov Today*, 2020, Epub ahead of print.
- Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(S2): 3-14.
- 杜玉茗, 刘赫. GLP-1与2型糖尿病脂代谢异常及临床处理[J]. *实用糖尿病杂志*, 2015, 11(3): 11-13.
DU Yuming, LIU He. GLP-1 and abnormal lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus and its clinical management[J]. *Journal of Practical Diabetology*, 2015, 11(3): 11-13.
- Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, et al. Cardiac autonomic neuropathy: a progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9005.
- Musialik K. The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome[J]. *Kardiol Pol*, 2012, 70(12): 1237-1242.
- Soumaya K. Molecular mechanisms of insulin resistance in diabetes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 771: 240-251.
- Aroor AR, Mckarns S, Demarco VG, et al. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance[J]. *Metabolism*, 2013, 62(11): 1543-1552.
- Fujisaka S. The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Int*, 2021, 12(1): 74-79.

本文引用: 王爱国, 蒋翔宁, 王磊. 2型糖尿病合并代谢综合征患者血清GLP-1水平变化及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(8): 1759-1763. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.006

Cite this article as: WANG Aiguo, JIANG Xiangning, WANG Lei. Changes and its clinical significance of serum GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(8): 1759-1763. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.006