

血清胰高血糖素样肽-1 水平可预测新诊断 2 型糖尿病患者的颈动脉粥样硬化

周华*

郴州市第一人民医院内分泌科, 湖南郴州 423000

摘要 目的:探讨新诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平与颈动脉粥样硬化(CAS)的相关性。方法:选择 T2DM 患者 180 例,均接受颈动脉超声检查,分为单纯 T2DM 组(78 例)和 T2DM 合并 CAS 组(DMCAS 组,102 例),另选取本院同期健康体检者 60 例为对照组,比较 3 组临床检查指标;多因素 logistic 回归分析 T2DM 患者并发 CAS 的独立影响因素,将 DMCAS 组患者根据 CAS 分级分为 1、2、3 级,比较不同分级的空腹血糖(FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、GLP-1 和颈动脉内中膜厚度(IMT)水平。统计学分析 GLP-1 与 CAS 分级、FPG、LDL 和 IMT 的相关性。受试者工作特征(ROC)曲线分析 GLP-1 对 T2DM 合并 CAS 发生的预测价值。结果:FPG、LDL、GLP-1 和 IMT 为 T2DM 患者合并 CAS 的独立危险因素(P 均 <0.05)。GLP-1 与 CAS 分级、FPG、LDL 和 IMT 呈显著负相关(P 均 <0.05)。预测 T2DM 患者 CAS 发生的最佳 GLP-1 水平为 6.59 pmol/L ($P < 0.05$)。结论:T2DM 合并 CAS 患者血清 GLP-1 水平明显降低,且与 CAS 严重程度相关;GLP-1 水平能在一定程度上预测 T2DM 患者 CAS 的发生。

关键词 胰高血糖素样肽-1; 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220306

Serum glucagon-like peptide-1 levels predict carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes patients

ZHOU Hua*. Department of Endocrinology, Chenzhou First People's Hospital, Hunan Chenzhou 42300, China

Corresponding author: ZHOU Hua, E-mail: Zhouhua211@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum glucagon-like peptide-1 (GLP-1) level and carotid atherosclerosis (CAS) in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods: A total of 180 T2DM patients underwent carotid artery ultrasound examination, and divided into T2DM group ($n = 78$) and T2DM combined with CAS group ($n = 102$). A total of 60 healthy subjects in our hospital at the same time were selected as the control group, and the clinical examination indexes of the three groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was conducted to analyze the independent influencing factors of T2DM patients with CAS, and the DMCAS group was divided into grade 1, grade 2 and grade 3 according to the CAS classification. Fasting blood glucose (FPG), low density lipoprotein cholesterol (LDL), GLP-1 and carotid intima-media thickness (IMT) levels were compared among different grades. The correlation between GLP-1 and CAS grade, FPG, LDL and IMT was analyzed statistically. The predictive value of GLP-1 in T2DM with CAS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. Results: FPG, LDL, GLP-1 and IMT were independent risk factors for CAS in T2DM patients (all $P < 0.05$). GLP-1 was significantly negatively correlated with CAS grade, FPG, LDL and IMT (all $P < 0.05$). The optimal GLP-1 level to predict the occurrence of CAS in T2DM patients was 6.59 pmol/L ($P < 0.05$). Conclusions: Serum GLP-1 level in T2DM patients with CAS is significantly decreased, and is related to the severity of CAS. GLP-1 level can predict the occurrence of CAS in T2DM patients to a certain extent.

Key words Glucagon-like peptide 1; Type 2 diabetes; Carotid atherosclerosis

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损、血糖升高为特征的代谢性疾病,同时伴有多种急慢性并发症^[1]。T2DM 作为独立危险因素可增加心血管疾病的发病率和死亡率^[2],因此对 T2DM 患者心血管并发症的防治,可改善患者预后。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是 T2DM 所致心血管疾病的一种基础性并

发症,然而其发病机制较为复杂,可能与高血糖引起内环境紊乱,导致机体处于高胰岛素状态,激活神经内分泌应激系统有关^[3]。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由进餐刺激后肠道 L 细胞分泌的一种肠促激素,可协调胰岛细胞功能,刺激胰岛素分泌,以血糖依赖方式发挥其降糖作用^[4]。已有研究显示 GLP-1 不仅在 T2DM 患者中分泌减少,同

* 通信作者:周华, E-mail: Zhouhua211@163.com, 湖南省郴州市北湖区罗家井 102 号

样在减少缺血和再灌注损伤,促进心室功能恢复,抵抗 AS 发病中发挥重要作用^[5,6]。本研究探讨 GLP-1 在新诊断 T2DM 患者中的表达变化及其与颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)的相关性。

资料与方法

一般资料 选择 2018 年 1 月-2019 年 10 月郴州市第一人民医院内分泌科收治的新诊断 T2DM 患者 180 例(男 104,女 76),年龄 28~78 岁。纳入标准:①根据 1999 年 WHO 指定的糖尿病诊断标准新诊断为 T2DM;②接受颈动脉超声检查;③未使用过降糖药物治疗。排除标准:①患 I 型糖尿病、糖尿病急性并发症、甲状腺疾病及其他内分泌相关疾病;②伴有肝肾功能严重异常及恶性肿瘤等;③患急、慢性感染性疾病及自身免疫性疾病;④妊娠、哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

患者根据颈动脉超声检查分为单纯 T2DM 组和 T2DM 合并 CAS 组[DMCAS 组,即颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)增厚 ≥ 1.0 mm 或局部有斑块形成、动脉狭窄等]^[7]。另选取本院同期 60 例健康体检者作为对照组,其中男 34 例,女 26 例,年龄 26~75 岁,排除标准同上。

方法

1. 资料采集:详细记录所有患者年龄、性别、吸烟史、高血压史、高脂血症史。入院后第 2 天清晨测量患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、腰围(waist circumference, WC)、空腹体重(kg)、身高(m),并计算体重指数(body mass index, BMI)($BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$)。常规实验室检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL),尿酸(uric acid, UA)等,高效液相色谱法(高效液相色谱仪,美国,赛默飞,UltiMate3000 标准型液相)测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)。

2. 血清酶联免疫吸附检测:采集患者空腹静脉血,室温静置 10 min 后,以 2 000 转/min 离心 20 min 收集上清。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司)同批次检测所有待测样本 GLP-1 水平,检测范围:0.3~8 pmol/L,具体步骤依

据试剂盒说明书进行。

3. 颈动脉超声检测及 CAS 分级:采用 ALT-HDI 5000 型多功能彩色多普勒超声成像系统,探头频率 5.0~12.0 MHz。由超声科医生操作并根据中国医师协会超声医师分会超声检查指南检查^[7]。受检者取仰卧位,静息状态下检查颈总动脉情况,连续测 3 个心动周期,取其平均值。记录受检者 IMT、有无斑块形成及管腔狭窄情况。根据 CAS 程度分为 3 级,IMT 未增厚或 < 1.0 mm 记为 0 级;IMT 增厚 ≥ 1.0 mm 或点状钙化,但未形成明显斑块记为 1 级;IMT 增厚 ≥ 1.3 mm,形成动脉粥样斑块,但无明显狭窄(动脉直径狭窄率 $< 20\%$)记为 2 级;明显动脉狭窄(动脉直径狭窄率 $\geq 20\%$)记为 3 级^[8,9]。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用独立样本 t 检验;计数资料用频数或百分数(%)表示,组间比较采用 F 检验和 χ^2 检验,采用 Pearson 相关性分析和 Spearman 相关性分析对指标间的相关性进行分析。受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析 GLP-1 预测 T2DM 患者发生 CAS 的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 比较 3 组受试者一般资料,两两比较发现 DMCAS 组年龄、FPG、HbA1c、LDL 和 IMT 高于对照组和 T2DM 组,而 GLP-1 低于对照组和 T2DM 组(P 均 < 0.05);DMCAS 组、T2DM 组 SBP、DBP、FPG、HbA1c、UA、TC、TG、LDL 和 IMT 分别高于对照组,而 HDL 和 GLP-1 分别低于对照组(P 均 < 0.05)。上述指标 DMCAS 组、T2DM 组间比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。DMCAS 组吸烟患者的比例显著高于对照组,高脂血症史比例显著高于 T2DM 组(P 均 < 0.05),见表 1。

多因素 logistic 回归分析 将上述 2 组间差异有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归分析,结果 FPG、LDL、GLP-1 和 IMT 均为 T2DM 患者合并 CAS 的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表 2。

T2DM 患者不同 CAS 分级间指标 随着 CAS 分级增加,FPG、LDL 和 IMT 呈上升趋势,而 GLP-1 呈下降趋势。进一步通过 Spearman 相关性分析显示,GLP-1 与患者 CAS 分级呈负相关,而 FPG、LDL 和 IMT 与 CAS 分级呈正相关(P 均 < 0.05),见表 3。

表 1 3 组受试者一般资料比较

指标	T2DM 组(<i>n</i> = 78)	DMCAS 组(<i>n</i> = 102)	对照组(<i>n</i> = 60)	<i>F</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	49.63 $\pm$ 10.34	55.02 $\pm$ 11.35 ^{*#}	49.91 $\pm$ 9.92	3.460	0.048
男性[例(%)]	43(55.13)	65(63.73)	34(56.67)	1.244	0.725
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.27 $\pm$ 2.32	23.49 $\pm$ 2.16	22.86 $\pm$ 2.53	1.602	0.401
WC(cm, $\bar{x} \pm s$)	84.61 $\pm$ 8.43	85.64 $\pm$ 9.57	83.20 $\pm$ 7.63	1.573	0.449
吸烟[例(%)]	24(30.77)	46(45.10) [*]	15(25.00)	7.763	0.021
高血压史[例(%)]	36(46.15)	55(52.38)	—	1.067	0.302
高脂血症史[例(%)]	24(30.77)	47(46.08) [#]	—	4.337	0.037
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.35 $\pm$ 11.94 [*]	133.21 $\pm$ 12.37 [*]	121.23 $\pm$ 12.36	2.315	0.075
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	85.79 $\pm$ 10.62 [*]	88.68 $\pm$ 11.42 [*]	79.61 $\pm$ 11.21	2.556	0.061
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.28 $\pm$ 2.15 [*]	9.37 $\pm$ 2.97 ^{*#}	5.48 $\pm$ 2.53	6.364	0.031
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	7.23 $\pm$ 1.24 [*]	8.46 $\pm$ 1.25 ^{*#}	5.34 $\pm$ 0.91	4.319	0.035
UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	299.32 $\pm$ 63.64 [*]	302.25 $\pm$ 56.28 [*]	274.93 $\pm$ 56.11	2.341	0.072
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.15 $\pm$ 1.08 [*]	5.24 $\pm$ 1.06 [*]	4.29 $\pm$ 1.01	1.623	0.157
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.58 $\pm$ 0.71 [*]	1.59 $\pm$ 0.82 [*]	1.25 $\pm$ 0.64	2.741	0.054
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.89 $\pm$ 0.53 [*]	3.14 $\pm$ 0.61 ^{*#}	2.38 $\pm$ 0.25	7.573	0.010
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.12 $\pm$ 0.48 [*]	1.09 $\pm$ 0.42 [*]	1.38 $\pm$ 0.41	2.909	0.051
GLP-1(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.62 $\pm$ 1.17 [*]	6.25 $\pm$ 0.93 ^{*#}	7.39 $\pm$ 1.23	7.591	0.016
IMT(mm, $\bar{x} \pm s$)	0.77 $\pm$ 0.09 [*]	1.36 $\pm$ 0.12 ^{*#}	0.75 $\pm$ 0.08	9.031	0.000

注:与对照组比较,^{*}*P* < 0.05;与 T2DM 组比较,[#]*P* < 0.05

表 2 T2DM 患者合并 CAS 的多因素 logistic 回归分析

变量	回归系数(β)	回归系数标准误(<i>SE</i>)	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值(95% <i>CI</i>)
FPG	1.033	0.352	4.324	0.025	2.542(1.316 ~ 3.141)
LDL	1.281	0.241	5.605	0.021	3.024(1.452 ~ 4.686)
GLP-1	1.572	0.482	6.654	0.013	7.539(2.635 ~ 8.952)
IMT	1.869	0.482	6.654	0.013	8.917(3.635 ~ 9.148)

表 3 T2DM 患者不同 CAS 分级间指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	1 级(<i>n</i> = 37)	2 级(<i>n</i> = 43)	3 级(<i>n</i> = 22)	<i>F</i> 值	<i>P</i> ₁ 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> ₂ 值
FPG	7.46 $\pm$ 2.62	9.62 $\pm$ 3.02	11.91 $\pm$ 3.18	3.934	0.020	0.462	0.000
LDL	2.54 $\pm$ 0.29	2.62 $\pm$ 0.28	2.81 $\pm$ 0.31	4.208	0.012	0.523	0.000
GLP-1	6.52 $\pm$ 1.17	6.17 $\pm$ 1.93	4.36 $\pm$ 1.23	4.512	0.008	-0.679	0.000
IMT	1.12 $\pm$ 0.09	1.39 $\pm$ 0.12	1.62 $\pm$ 0.18	9.314	0.000	0.721	0.000

T2DM 患者发生 CAS 的预测价值分析 根据 GLP-1 水平对 T2DM 患者发生 CAS 情况进行 ROC 曲线分析。预测 T2DM 患者 CAS 发生的最佳截断值为6.59 pmol/L,曲线下面积为 0.834,预测价值较高,见图 1。

讨 论

AS 是一种血管慢性炎症性疾病,颈动脉 IMT 增厚是评价 CAS 程度的早期指标,可反映动脉硬化及斑块形成等形态学特征^[10],在本研究中 T2DM 合并 AS 患者 IMT 也明显增厚。

目前关于 T2DM 并发 CAS 的发生机制可能与高血糖、胰岛素抵抗和脂代谢紊乱等多种因素有关^[11]。AS 形成过程中,内皮细胞在高糖环境下损

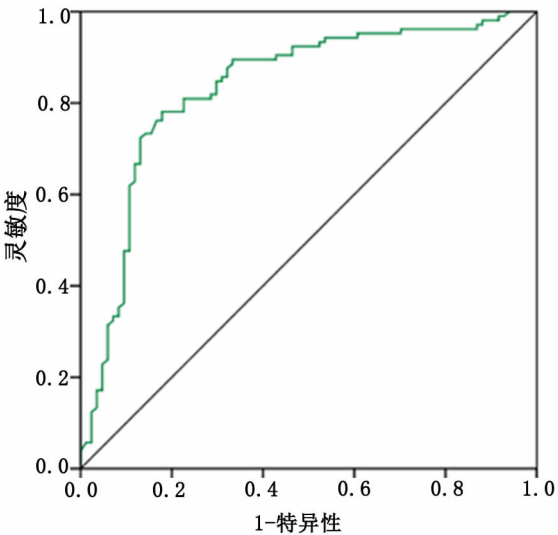


图 1 T2DM 患者 CAS 发生的预测价值 ROC 曲线分析

伤,抗氧化能力降低,激活多种炎性细胞和炎性因子,引起炎症反应以及内皮细胞凋亡。近年来,国内外研究表明 GLP-1 在减轻炎症反应、改善血管内皮功能、血糖升高和脂代谢紊乱等方面均具有良好作用^[12]。GLP-1 一方面能够通过减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎性因子的表达改善患者炎症反应,另一方面可降低高糖环境下 NF- κ B 通路活性,减少细胞间粘附分子和血管细胞粘附分子的生成,进而抑制 AS 的发生和发展。Seferović 等^[13]发现 GLP-1 在 T2DM 患者中表达水平显著下降。本研究发现 T2DM 合并 AS 的患者 GLP-1 表达水平显著低于单纯 T2DM 患者,且 GLP-1 表达水平随 IMT 的增厚和 AS 严重程度的加重而显著降低。本研究通过多元 logistic 回归发现 FPG、LDL、GLP-1 和 IMT 是 T2DM 合并 AS 的独立危险因素,且均与 CAS 分级具有相关性,提示以上因素在 CAS 的发生发展中发挥重要作用。本研究中 GLP-1 与 AS 的严重程度和 FPG 的表达水平均呈显著负相关,提示其可能抑制新诊断 T2DM 患者的血糖升高,并在 AS 的发生发展中发挥重要的抑制作用。

GLP-1 可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并抑制胰高血糖素的释放,改善血糖代谢。Nakashima 等^[14]研究证明 GLP-1 在降糖的同时,还能够通过抑制下丘脑摄食中枢延缓胃排空,减少碳水化合物的吸收,增强饱腹感,并减少体内脂肪堆积,降低体重,改善糖尿病患者胰岛素抵抗,进一步改善糖尿病患者的血脂异常,从而减缓 AS 进程。本研究发现 GLP-1 为 6.59 pmol/L 时可能对 T2DM 患者发生 CAS 具有最佳的预测价值,这为早期诊断及干预 T2DM 患者 CAS 的发生提供了依据。

参 考 文 献

- 1 Abdelwahed OM, Tork OM, Gamal El Din MM, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 analogue; Exendin-4, on cognitive functions in type 2 diabetes mellitus; possible modulation of brain derived neurotrophic factor and brain Visfatin[J]. Brain Res Bull, 2018, 139: 67-80.

- 2 Rosengren A. Cardiovascular disease in diabetes type 2: current concepts[J]. J Intern Med, 2018, 284(3): 240-253.
- 3 Okafor EA, Adekanmi AJ, Atalabi OM. Relationship between carotid intima-media thickness and diabetes clinical risk factors among normotensive type 2 diabetes mellitus among native black african population[J]. J Clin Med, 2018, 9(3): 203-219.
- 4 Andersen A, Lund A, Knop FK, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(7): 390-403.
- 5 Karras SN, Rapti E, Koufakis T, et al. Pharmacogenetics of glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Clin Pharmacol, 2017, 12(4): 202-209.
- 6 Rix I, Pedersen JS, Storgaard H, et al. Cardiometabolic effects of antidiabetic drugs in non - alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2019, 39(2): 122-127.
- 7 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(10): 911-920.
- 8 Demir CF, Atas IN, Balgetir F, et al. Increased serum chemerin levels associated with carotid intima-media thickness [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2021, 79(3): 189-194.
- 9 于婷婷, 黄娜娜, 苏娇, 等. 颈动脉和下肢动脉粥样硬化分级与 2 型糖尿病患者骨密度的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, (25): 1052-1057.
- 10 谢应业, 赖艳红, 丁苏, 等. 高水平脂蛋白相关磷脂酶 A2 与慢性肾脏病患者发生动脉粥样硬化相关[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4): 299-303.
- 11 Li J, Feng J, Wei H, et al. The Aqueous Extract of Gynura divaricata (L.) DC. Improves glucose and lipid metabolism and ameliorates type 2 diabetes mellitus[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8686297.
- 12 Qing S, Guoqing Z, Rucheng C, et al. Central IKK2 inhibition ameliorates air pollution-mediated hepatic glucose and lipid metabolism dysfunction in mice with type II diabetes[J]. Toxicol Sci, 2018, 164(1): 240-249.
- 13 Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(5): 853-872.
- 14 Nakashima K, Kaneto H, Shimoda M, et al. Pancreatic alpha cells in diabetic rats express active GLP-1 receptor: Endosomal co-localization of GLP-1/GLP-1R complex functioning through intra-islet paracrine mechanism[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3725.

(2020-05-11 收稿 2022-03-15 修回)