

肝源性糖尿病研究概况

★ 樊启辉¹ 指导:蔡灿林² 胡齐鸣² (1. 江西中医学院 2008 级硕士研究生 南昌 330006; 2. 江西中医学院附属医院 南昌 330006)

关键词:肝源性糖尿病;综述

中图分类号:R 587.4 文献标识码:A

肝脏是调节体内糖代谢主要激素(胰岛素和胰高血糖素)的主要靶器官,对调节糖代谢起着重要的作用,肝脏功能异常可引起糖代谢的障碍,严重者可引起糖尿病。各种肝病导致肝实质损害,诱发糖代谢紊乱,临床表现以高血糖、葡萄糖耐量减低为特征^[1]。这种继发于肝实质损害的糖尿病称之为肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD),属 2 型糖尿病但又与之有所不同,其病因尚未完全阐明,治疗要兼顾肝损害和糖尿病两个方面,其原则在治疗原发肝病的同时,通过现代综合治疗,使血糖得到控制。因此,医生要根据肝源性糖尿病的特点,明确肝源性糖尿病的治疗目的和降低血糖的达标标准,以便合理地进行综合治疗^[2]。临床上还有一种 2 型糖尿病与脂肪肝等一系列代谢障碍共存称为代谢综合征,与 HD 不是同一概念,本文不予详述。

1 发病机制

肝脏是体内维持血糖稳定和代谢的主要器官之一。肝病时可有多种类型的糖代谢障碍,并常有高胰岛素血症,正常人禁食时主要依靠肝脏的糖原分解及糖原异生作用以维持血糖稳定,肝病时糖原分解异生作用减弱致禁食时有时发生低血糖,服糖后肝处理糖负荷的能力减弱,因而出现糖耐量减低,甚至发生糖尿病^[3]。其表现为空腹时血糖正常或降低,服糖后血糖峰值过高,峰时延长。慢性肝病尤其是肝硬化患者的空腹血清胰岛素升高,服糖后各时相的胰岛素释放均高,有时甚至高过糖尿病病人,肝源性糖尿病与原发性糖尿病主要区别之一是前者具有内源性高胰岛素血症。血清 C 肽在肝硬化时分泌并不增加,因胰岛素在肝脏中复活, C 肽在肾脏灭活,故肝硬变患者血清 C 肽正常而胰岛素增高,因而测定血清 C 肽/胰岛素比值对研究肝病和糖尿病的关系有重要意义^[4]。

一般来说肝源性糖尿病发病机制^[5]有:(1)肝细胞自身缺陷:其表面胰岛素受体的数目及敏感性

减少,从而导致肝糖原的合成、储存、分解障碍。(2)肝病尤其是肝硬化时,外周组织胰岛素受体数目减少、生理作用下降,使这些组织对胰岛素生理作用的敏感性降低形成胰岛素抵抗,同时由于肝脏灭活功能减弱,拮抗胰岛素的高血糖素、糖皮质激素、生长激素等物质血浆浓度增高,产生外周组织的胰岛素抵抗。(3)胰岛素的分泌与代谢异常:随着慢性肝病的进展,胰岛素分泌由相对缺乏演变为绝对缺乏,同时由于肝功能的减退,摄取和灭活胰岛素作用受损。有研究发现 HBV 除存在于肝组织外,在胰腺组织中亦有发现 HBV-DAN,由此认为肝炎病毒可直接侵犯胰岛细胞,使胰岛素分泌减少。(4)门静脉高压侧支循环形成由肠道吸收葡萄糖进入血液,未经肝脏处理通过侧支循环直接进入腔静脉,引起血糖升高。(5)肝病时长期摄入高糖饮食或治疗时输入较多葡萄糖、缺钾、长期应用利尿剂等都会引起血糖升高。

2 诊断标准

对肝源性糖尿病的诊断标准尚无定论,结合文献^[6]一般认为有以下几点:(1)HD 多出现于肝病之后,有时与肝病同时发生,无 DM 的既往史及家族史。(2)有明确的肝脏损害及肝功能障碍的临床表现、生化检查或组织学证据;而 DM 症状轻或无,神经、血管病变及酮症酸中毒等 DM 并发症极少。(3)符合美国糖尿病协会(ADA)1997 年关于 DM 的诊断新标准。(4)血糖和糖耐量的好转或恶化与肝功能的改变多呈一致性。(5)排除腺垂体、胰腺、肾、脾、甲状腺疾病所致的继发性糖尿病。(6)排除利尿剂、糖皮质激素、降压药、避孕药等药物引起的糖代谢紊乱。

肝源性糖尿病临床表现以肝病症状为主,缺乏糖尿病典型的三多一少症状,并随肝病的好转而好转乃至痊愈。肝源性糖尿病的空腹血糖一般处于正常值上限的轻度偏高水平,罕见超过 11.2 mmol/L。

肝源性糖尿病组的空腹血糖水平明显低于肝病合并糖尿病组,较正常值上限稍高,餐后2小时血糖水平明显升高,与原发性糖尿病组比较差异无显著性。所以对于鉴别肝源性糖尿病与原发性糖尿病,检测空腹血糖意义更大。无论肝源性糖尿病还是肝病合并原发性糖尿病患者,肝功能损害程度均较单纯肝病者明显加重,提示糖尿病是导致肝病病情恶化的一个重要因素。此外,本研究发现肝源性糖尿病患者胰岛素的用量明显少于肝病合并原发性糖尿病患者,且随着肝病的好转,肝源性糖尿病患者胰岛素的用量逐步减少,大部分患者可治愈。故积极治疗肝病是防治肝源性糖尿病的关键,通过合理治疗,其治愈及好转率可达95.7%。这也是与原发性糖尿病的区别之一。

3 治疗现状

治疗上应首先积极合理治疗肝脏疾病,改善肝功能,避免高糖补液和使用肾上腺皮质激素、噻嗪类利尿药,并及时纠正低血钾和抗感染、戒酒等;合理应用氨基酸制剂,以避免进一步加重糖代谢紊乱,如亮氨酸和精氨酸均有刺激胰岛素合成能力,过量应用会导致支链氨基酸中异亮氨酸和缬氨酸减少。同时,进行肝源性糖尿病的知识教育很有必要,目的是让患者对肝源性糖尿病的特点以及饮食、药物治疗、自我监测、护理等有初步认识,意识到治疗的终身性,使其积极配合,以达到最佳的治疗效果。饮食治疗是糖尿病的基本疗法之一,肝源性糖尿病饮食治疗原则为高碳水化合物、低脂肪、低蛋白、高纤维素膳食,鼓励进食富含维生素及微量元素等易于消化饮食。注意兼顾肝病及糖尿病两方面,如有食管静脉曲张的肝硬化患者,注意选用适宜的高纤维膳食,有肝性脑病者则应限制蛋白质的摄入。运动疗法也是糖尿病的基本治疗之一,但是肝源性糖尿病由于存在肝细胞损伤,肝功能异常往往使此项治疗受到限制,一般鼓励进行适量的日常生活活动,活动时间不宜过长且在餐后30分钟后开始进行,餐后2小时以后要保持相对安静。对轻、中度慢性肝炎,尤其较肥胖的患者,肝功能正常可以进行适量的运动,同原发性糖尿病一样也要制定运动处方,即以患者体力和耐力及肝功能为基础,制定符合本人状况的运动程序,包括运动种类、运动量、注意事项等,其益处不但降低血糖还能改善精神状态,提高生活质量。

随着胰岛素的逐渐普遍应用,肝源性糖尿病的治疗也进入了以胰岛素为主的阶段。由于口服降糖药对肝脏均有一定程度的损害,存在基础肝病时肝

脏功能较差,原则上尽量避免口服降糖药。虽然血浆中胰岛素水平升高,但临床使用胰岛素仍然有效,应尽早使用、尽量选用人胰岛素于每餐前注射,这不但有效降低血糖,还有利肝细胞修复,促进肝功能的恢复。邱氏^[7]等比较了诺和锐30和诺和灵30R在治疗肝源性糖尿病的临床疗效和低血糖发生率,结果发现与诺和灵30R相比,在达到相同的HbA1c条件下,诺和锐30能够更好的降低餐后血糖,减少低血糖发生率。

4 讨论与展望

在我国各型肝炎、肝硬化的发病率较高,因此由慢性肝炎和肝硬化引起的糖耐量减退或糖尿病并不少见,约50%~80%的慢性肝病患者有糖耐量减退,其中20%~30%最终发展为糖尿病^[8]。及时诊断和正确治疗异常的糖代谢对于有效地治疗各种慢性肝病和改善患者预后都非常重要。肝源性糖尿病的治疗,原则禁用口服降糖药,尽量早用胰岛素,不但有效降低血糖,还可有利肝细胞修复、肝功恢复,但也有极少部分用胰岛素治疗无效的难治性病例。除了药物,目前对糖尿病的治疗已进展到胰腺移植、胰岛细胞移植、人工毛细血管装置的胰岛细胞移植,还有对重型肝炎、肝硬化实施肝移植,这些是否适合肝源性糖尿病以及移植后一系列问题尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes[J]. Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 379-384.
- [2] Iozzo P, Hausten K, Omonen V, Virtanen MA, Parkkola R, Kempainen J, Solin O, Lonnqvist F, Ferrannini E, Knuuti J, Nuuma P. Effects of metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 Diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26: 2069-2074.
- [3] 李莉, 成军, 纪冬. 肝源性糖尿病的治疗研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(7): 1659-1662.
- [4] 韩俊山, 张新义. 肝源性糖尿病的诊疗理念[J]. 中国社区医师, 2004, 10(6): 5.
- [5] 李峥, 廖红华, 伍通和. 肝源性糖尿病135例临床分析[J]. 中国现代医药杂志, 2007, 12(9): 96-97.
- [6] 佐恩柱. 肝源性糖尿病53例临床分析[J]. 中国医药导报, 2008, 9(5): 31-32.
- [7] 邱卫海, 陈有霞. 诺和锐30治疗肝源性糖尿病24例临床观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(4): 36-37.
- [8] 张霞, 浓鼎明. 肝源性糖尿病研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(6): 476.

(收稿日期: 2008-10-20 责任编辑: 周茂福)