

• 临床检验研究 •

2 型糖尿病非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗的相关性分析

李凤丽, 张会娟[△]

(郑州大学第一附属医院内分泌科 450052)

摘要:目的 探讨在 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗的关系。方法 将 195 例 2 型糖尿病患者分为单纯糖尿病组(A 组)83 例,合并非酒精性脂肪肝组(B 组)60 例及合并非酒精性脂肪性肝炎组(C 组)52 例,分别测定身高、体质量,抽空腹血检查总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、糖化血红蛋白(HbA1C)、空腹血糖(FBG)及空腹胰岛素(FINS)等。计算体质量指数(BMI)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 BMI、TG、TC、LDL-C、ALT、AST、GGT、FINS、HOMA-IR 水平显示:B 组均明显高于 A 组($P<0.05$),C 组均明显高于 B 组($P<0.05$)。而 HDL-C 水平显示:B 组均明显低于 A 组($P<0.05$),C 组均明显低于 B 组($P<0.05$)。3 组间 HbA1C、FBG 及年龄比较,差异无统计学意义。相关分析显示:HOMA-IR 与 BMI、TG、TC、LDL-C 呈显著正相关($P<0.01$),与 HDL-C 呈显著负相关($P<0.01$)。结论 胰岛素抵抗是 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病的危险因素,并且与 BMI、TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平具有相关性。

关键词:糖尿病, 2 型; 脂肪肝; 胰岛素抵抗; 胰岛素抵抗指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1200-03

The relationship between insulin resistance and type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

Li Fengli, Zhang Huijuan[△]

(Department of Endocrine & Metabolics, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between insulin resistance and type 2 diabetes (T2DM) with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** 195 patients with new diagnosed T2DM were divided into three groups, 83 diabetes without NAFLD (group A), 60 diabetes with NAFL (group B) and 52 diabetes with NASH (group C). The level of height, weight, cholesterol total (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), hemoglobin (HbA1C) and fasting insulin (FINS) were measured. Body mass index (BMI) and index of insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. **Results** The level of BMI, TG, TC, LDL-C, ALT, AST, GGT, FINS, HOMA-IR: group B was significantly higher than group A ($P<0.05$), and group C was significantly higher than group B ($P<0.05$). The level of HDL-C: group B was significantly lower than group A ($P<0.05$), and group C was significantly lower than group B ($P<0.05$). The level of HOMA-IR was positive correlated with BMI, TG, TC, LDL-C ($P<0.01$), and was negative correlated with HDL-C ($P<0.01$). **Conclusion** Insulin resistance is risk factor in type 2 diabetes with NAFLD and is correlated with BMI, TG, TC, LDL-C, HDL-C.

Key words: diabetes mellitus, type 2; fatty liver; insulin resistance; index of insulin resistance

随着人民生活水平的提高和生活方式的改变,2 型糖尿病的发病率明显增加,2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率也呈逐渐上升趋势。NAFLD 是指除乙醇和其他明确损伤肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝 (NAFL) 以及由其演变的脂肪性肝炎 (NASH) 和肝硬化。以往认为 NAFLD 是 1 种良性病变,但近期研究证明,NAFL 10~20 年内肝硬化发生率 0.6%~3%,NASH 10 年内肝硬化发生率为 15%~25%,NASH 相关的肝硬化患者 30%~40% 终将死于肝病,一些以往不明原因的肝癌已证明是起源于 NAFLD。脂肪肝起病隐匿,其临床表现轻微且无特异性,少数患者可有乏力、上腹不适或肝区不适,而目前对 NAFLD 缺乏疗效理想的治疗药物,寻找预示 NAFLD 发生、发展的指标,提高 NAFLD 的早期诊断率显得尤为重要^[1]。近年来,胰岛素抵抗成为 NAFLD 发病机制中的研究热点^[2]。2002 年美国肝病学会

非酒精性脂肪性肝炎专题研讨会认为,NAFLD 属于代谢综合征的 1 个组成部分,是代谢综合征在肝脏的表现^[3]。肥胖、糖尿病是非酒精性脂肪肝的高危因素,胰岛素抵抗被认为是将肥胖、糖尿病与非酒精性脂肪肝发病相联系的关键。本文通过空腹胰岛素 (FINS) 等指标的检测,探讨胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝的关系,为临床治疗、预防提供依据,并报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 12 月至 2010 年 10 月在本院内内分泌科住院的初诊 T2DM 患者共 195 例,符合 1999 年糖尿病诊断标准;无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周小于 140 g^[4]。排除严重心、肺、脑、肾及血液系统等重要脏器疾病;病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据 2006 年 2 月中华医学会肝病病学分会关

[△] 通讯作者, E-mail: zhanghuijuan1108@163.com.

于 NAFLD 的诊断标准,由超声医学专科医师进行肝脏彩超检查,结合 ALT、AST 和 GGT 检查结果,将 195 例 T2DM 患者分为单纯糖尿病组(A 组,彩超、ALT、AST 和 GGT 均正常),合并非酒精性脂肪肝组(B 组,彩超示:脂肪肝;ALT、AST 和 GGT 均正常)和合并非酒精性脂肪性肝炎组(C 组,彩超示:脂肪肝;ALT、AST 或 GGT 升高)。其中 A 组 83 例,男 41 例,女 42 例,平均年龄(46.24±9.46)岁;B 组 60 例,男 30 例,女 30 例,平均年龄(47.85±9.64)岁;C 组 52 例,男 27 例,女 25 例,平均年龄(44.44±7.67)岁,经单因素方差分析,3 组间年龄差异无统计学意义($F=1.934, P>0.05$)^[5]。

1.2.2 实验室检查 清晨空腹抽取静脉血,检查总胆固醇(TC)正常值:2.8~6.0 mmol/L;三酰甘油(TG)正常值:0.2~1.80 mmol/L;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)正常值:0.82~2.0 mmol/L;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),正常值:0.7~3.61 mmol/L;谷丙转氨酶(ALT)正常值:0~40 U/L;谷草转氨酶(AST)正常值:0~40 U/L;谷氨酰转肽酶(GGT)正常值:0~58 U/L;糖化血红蛋白(HbA1C)正常值:小于 6.1%;空腹血糖(FBG)正常值:小于 5.6 mmol/L 及空腹胰岛素(FINS)正常值:2.5~7.1 μU/mL,并测定身高(m)、体质量(kg)等。

1.2.3 计算 体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²);

胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较:BMI、年龄、TC、HDL-C、HbA1C 及 FBG 各总体方差齐($F=0.925, 1.572, 0.707, 2.620, 1.308, 1.599, P>0.05$),采用单因素方差分析,各组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;而 TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR、ALT、AST 及 GGT 各总体方差不齐($F=6.883, 3.966, 10.188, 7.514, 30.347, 25.192, 54.765, P<0.05$),采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,各组间两两比较采用 Bonferroni 法, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义;各因素间相关性分析采用 Pearson 相关, $P<0.05$ 表示两变量间线性相关差异有统计学意义。

2 结 果

3 组观察指标比较,BMI、TG、TC、LDL-C、ALT、AST、GGT、FINS、HOMA-IR, B 组均明显高于 A 组($P<0.05$),C 组均明显高于 B 组($P<0.05$)。而 HDL-C, B 组均明显低于 A 组($P<0.05$),C 组均明显低于 B 组($P<0.05$)。3 组间 HbA1C、FBG 及年龄差异无统计学意义,见表 1。

表 1 3 组观察指标的比较

项目	A 组	B 组	C 组	<i>F</i> 或 <i>H</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	46.24±9.46	47.85±9.64	44.44±7.67	1.934(<i>F</i>)	>0.05
HbA1C(%)	9.05±1.80	9.38±1.44	9.46±1.88	1.122(<i>F</i>)	>0.05
FBG(mmol/L)	8.18±2.65	8.47±2.15	9.02±2.95	1.698(<i>F</i>)	>0.05
TG(mmol/L)	1.48±1.02	2.22±1.36*	3.49±1.83*△	77.529(<i>H</i>)	<0.05
TC(mmol/L)	4.43±1.27	4.92±1.32*	6.34±1.22*△	37.162(<i>F</i>)	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.77±0.80	3.23±1.13*	3.61±1.42*△	68.978(<i>H</i>)	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.21±0.29	1.02±0.22*	0.85±0.21*△	33.288(<i>F</i>)	<0.05
ALT(U/L)	16.37±5.34	21.60±7.95*	60.25±21.43*△	119.977(<i>H</i>)	<0.05
AST(U/L)	13.51±3.24	19.25±5.50*	46.83±25.74*△	127.302(<i>H</i>)	<0.05
GGT(U/L)	17.78±7.10	26.38±12.63*	94.40±30.89*△	122.313(<i>H</i>)	<0.05
FINS(μU/mL)	4.36±3.59	6.15±2.97*	8.07±5.32*△	34.148(<i>H</i>)	<0.05
BMI(kg/m ²)	23.90±3.63	26.26±3.01*	29.37±3.14*△	43.577(<i>F</i>)	<0.05
HOMA-IR	1.49±1.21	2.30±1.25*	2.93±1.66*△	41.771(<i>H</i>)	<0.05

*: $P<0.05$,与 A 组比较;△: $P<0.05$,与 B 组比较。

相关分析结果显示,HOMA-IR 与 BMI、TG、TC、LDL-C 呈显著正相关($P<0.01$),与 HDL-C 呈显著负相关($P<0.01$),见表 2。

表 2 HOMA-IR 与 BMI、TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关分析

项目	BMI	TG	TC	LDL-C	HDL-C
<i>r</i> 值	0.362	0.250	0.230	0.348	-0.222
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

NAFLD 是 1 种病变主要在肝小叶,以肝细胞脂肪变性和脂肪蓄积为病理特征但无过量饮酒史的临床综合征,其并非 1

个独立性疾病,而是由多种原因引起的脂肪蓄积过多的 1 种病理状态^[5]。其发病机制尚未完全清楚,目前占主导地位的观点是 Day 提出的“二次打击”学说^[6]:大多数情况下,由于肥胖、脂代谢紊乱或是糖尿病等其他因素(诸如遗传、药物等原因)会导致体内胰岛素过多,引发胰岛素抵抗作为首次打击,引发脂肪变性。脂肪变性的肝细胞活力下降,这时,增多的氧化代谢产物引发了氧化应激作为二次打击,使得脂肪变性的肝细胞发生炎症反应、坏死甚至纤维化。

目前多数学者认为,NAFLD 存在胰岛素抵抗,并认为胰岛素抵抗是 NAFLD 的发病机制^[7]。本研究在 2 型糖尿病患者中也得出了一致的结论:T2DM 合并 NAFL 患者的 FINS、HOMA-IR 显著高于单纯糖尿病患者($P<0.05$),T2DM 合并 NASH 患者的 FINS、HOMA-IR 显著高于 T2DM 合并 NAFL

患者($P<0.05$),可认为胰岛素抵抗在 NAFLD 发病中具有独立地位。胰岛素抵抗导致 NAFLD 的可能机制为:胰岛素抵抗时,游离脂肪酸(FFA)增高,FFA 主要是由皮下和内脏脂肪的脂解产生的,其升高及降低主要受脂肪组织中的激素敏感性脂肪酶(HSL)和脂蛋白脂肪酶(LPL)两种酶作用。胰岛素抵抗时,HSL 的活性增强,LPL 的活性降低,这两种变化导致 FFA 升高,肝脏对 FFA 摄取增加,用于合成 TG 的 FFA 增多,造成脂质在肝脏的沉积形成脂肪肝,同时可引起生物膜损伤,导致线粒体肿胀变形及通透性增加、肝细胞变形坏死和炎细胞的浸润^[8-10]。另外,胰岛素抵抗时,由于胰岛素信号的缺陷,导致肝细胞产生 CYP2E1 增加,同时 FFA 向肝内输入的增多也可增加 CYP2E1 的表达,进而促进微粒体氧化应激^[11-12]。此外,氧化应激本身可通过趋化因子、细胞因子和细胞黏附因子的表达促发肝脏炎症反应,加重肝损伤和肝硬化。

还有研究表明,NAFLD 的发生与肥胖、高脂血症密切相关^[13],而肥胖、高脂血症均与胰岛素抵抗关系密切,其中胰岛素抵抗是中心环节。可能的机制为:肥胖时,脂肪细胞肥大和增生,组织细胞胰岛素受体数目减少和活性下降,同时组织细胞膜 Ca-ATP 酶活性下降,导致细胞内钙抑制了胰岛素的作用,从而产生了胰岛素抵抗。而高脂血症时,过多的 FFA 通过干扰胰岛素与受体结合,使胰岛素作用减弱并伴有胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可能是 TG 过度合成和消除延缓共同的病理基础^[14]。研究也表明:HOMA-IR 与 BMI、TG、TC、LDL-C 呈显著正相关($P<0.01$),与 HDL-C 呈显著负相关($P<0.01$),与上述理论相符。而通过合理运动、控制饮食、减轻体重、维持脂代谢平衡等措施可以改善胰岛素抵抗,纠正潜在的危险因素,降低 T2DM 患者合并 NAFLD 的风险。

参考文献

[1] 陈中平. 脂肪肝患者肝功能和血脂水平观察[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(6):530-534.

(上接第 1199 页)

参考文献

[1] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Int Med, 2007, 146(1):23-44.

[2] Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signaling through lipid rafts[J]. Immunology, 2002, 102(2):176-182.

[3] Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD 20-induced apoptosis of malignant human B cells[J]. Aancer Immunol Immunother, 2000, 48(12):673-683.

[4] 程琪. CD20 嵌合型单抗妥昔单抗治疗自身免疫性溶血性贫血[J]. 中华临床医药, 2003, 4(10):53-54.

[5] 王莉. 抗 CD20 单克隆抗体治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(2):425-428.

[6] 荆莉民. 单克隆抗体治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(33):561-563.

[2] Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2004, 24(1):3-20.

[3] Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference[J]. Hepatology, 2003, 37(5):1202-1209.

[4] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝病杂志, 2006, 14(3):161-163.

[5] 张纯. 中老年高尿酸血症与肥胖、冠心病和脂肪肝的相关性调查[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(8):736-739.

[6] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two hits[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4):842-845.

[7] 于丰彦, 陈向阳, 牛丽华, 等. 非酒精性脂肪肝与胰岛抵抗相关因素的分析[J]. 肝脏, 2007, 12(4):249-250.

[8] Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(4):360-369.

[9] Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(4):370-379.

[10] Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway[J]. Hepatology, 2004, 40(1):185-194.

[11] Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2001, 21(1):27-41.

[12] 钟岚, 范建高. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的实验研究[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(8):481-484.

[13] Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(53):377-384.

[14] 费朝霞, 张作仕, 张爱玲, 等. 2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪肝的相关因素分析[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(3):79-80.

(收稿日期:2010-12-09)

[7] 徐昕. 美罗华治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜 8 例疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(33):6.

[8] 刘钧钧. 抗 CD20 单抗美罗华在临床治疗中的应用[J]. 中国医院医学杂志, 2010, 20(16):1393-1395.

[9] Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. Down regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life threatening systemic lupus-erythematosus after successful treatment with rituximab[J]. Rheumatology(Oxford), 2005, 44(2):176-182.

[10] de Vita S, Zaja F, Sacco S, et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis evidence for a patho-genetic role of B cell[J]. Arthntis Rheun, 2002, 46(8):2029-2033.

[11] Edward JC, Szezepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(25):2527-2581.

(收稿日期:2011-03-07)