

## 视黄醇结合蛋白4与新诊断2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的关系研究

桑谊荃, 马向华\*, 倪娟, 谢媛, 李晓娜, 俞岭

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 探讨新诊断的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的代谢特征及与视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)的关系。方法: 收集新诊断的T2DM住院患者216例, 根据是否合并NAFLD分为T2DM伴有NAFLD组144例和T2DM不伴NAFLD组72例。测量两组患者血压、体质指数(body mass index, BMI)、血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、脂蛋白a(lipoprotein a, Lp-a)]、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿酸(uric acid, UA)、肝功能[ $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GGT)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)]及RBP4, 比较上述指标在两组间有无差异, 并对相关指标做Logistic回归或Pearson相关分析。结果: 新诊断的T2DM伴有NAFLD患者的BMI、收缩压、舒张压均高于T2DM不伴NAFLD组, 校正年龄、性别、BMI后, T2DM伴NAFLD患者的TG、TC、FINS、胰岛素抵抗指数、 $\gamma$ -GGT、ALT、UA、RBP4显著高于T2DM不伴NAFLD组( $P < 0.05$ )。2组FBG、HbA1c、HDL-C、LDL-C、Lp-a、AST在校正年龄、性别、BMI后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic回归分析发现RBP4、BMI、ALT是新诊断的T2DM合并NAFLD的独立危险因素。T2DM合并NAFLD组的RBP4与胰岛素抵抗指数、HbA1c、FINS、 $\gamma$ -GGT、UA显著相关( $P < 0.05$ )。结论: 新诊断的T2DM伴有NAFLD较不伴NAFLD患者存在明显的胰岛素抵抗, 并与代谢综合征组分(肥胖、高血压、高脂血症、高尿酸血症)相伴发生; RBP4及BMI、ALT在预测T2DM合并NAFLD风险方面有重要临床价值。

**[关键词]** 2型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 视黄醇结合蛋白4

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)05-646-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130516

## The correlation between retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus

Sang Yiquan, Ma Xianghua\*, Ni Juan, Xie Yuan, Li Xiaona, Yu Ling

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the metabolic characteristics of newly-diagnosed type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the correlation between retinol binding protein 4 in newly-diagnosed type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease. **Methods:** A total of 216 patients with newly-diagnosed type 2 diabetes were enrolled in this study. They were divided into two groups according to with or without NAFLD. We compared the blood pressure, body mass index (BMI), blood lipids [TC, TG, HDL, LDL, Lp (a)], fasting glucose, fasting insulin, HbA1c, uric acid, liver function and retinol binding protein 4 (RBP4). Logistic regression and Pearson correlation were performed to analyze the related factors. **Results:** The levels of BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure were much higher in T2DM with NAFLD group than T2DM without NAFLD group. After adjustment of age, sex and BMI, the levels of triglyceride, total cholesterol, fasting insulin, insulin resistance index (HOMA-IR), ALT,  $\gamma$ -GGT, uric acid, RBP4 were significant higher in newly-diagnosed type 2 diabetes with NAFLD disease ( $P < 0.05$ ). In logistic regression analysis, BMI, ALT and RBP4 were significant and independent predictors of newly-diagnosed type 2 diabetes with NAFLD ( $P < 0.05$ ). RBP4 was significantly correlated with HOMA-IR, HbA1c, FINS,  $\gamma$ -GGT, UA ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results suggest that newly-diagnosed type 2 diabetes with NAFLD displayed with the components of metabolic syndrome RBP4 may be an important indi-

**[基金项目]** 江苏省中医局项目(LZ11080)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: Xianghuama@sina.com

cator of nonalcoholic fatty liver disease in newly-diagnosed type 2 diabetes.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; retinol binding protein 4

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(5): 646-650]

目前非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是导致肝炎、肝硬化及肝癌等慢性肝病的重要原因<sup>[1]</sup>。随着肥胖、糖尿病在世界范围内流行, NAFLD 的发病率也在增加, 研究发现 NAFLD 的发生与胰岛素抵抗相关<sup>[2]</sup>, 因此与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发生具有共同的病理基础。人群调查研究发现正常人群 NAFLD 的患病率为 10%~20%<sup>[3-4]</sup>, 有研究发现 T2DM 患者的 NAFLD 患病率可达 75%<sup>[5]</sup>。NAFLD 患者常伴有糖、脂等代谢紊乱, 因此有学者认为 NAFLD 也是代谢综合征的组分之一<sup>[6]</sup>。视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4) 是新近发现一种脂肪因子, 基础及临床研究发现 RBP4 升高与体内的糖、脂代谢紊乱有关<sup>[7-8]</sup>, RBP4 还与胰岛素抵抗有关<sup>[9]</sup>。本研究试通过回顾性分析 216 例新诊断的 T2DM 患者的临床资料, 探讨初发 T2DM 合并 NAFLD 的代谢特点以及与 RBP4 的关系, 为临床工作提供一定依据。

## 1 对象及方法

### 1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院 2010 年 1 月~2012 年 3 月新诊断的 T2DM 住院患者 216 例, 根据是否合并 NAFLD 分为 T2DM 伴有 NAFLD 组 144 例, 其中男 109 例, 女 35 例, 年龄 (48.08 ± 12.00) 岁, T2DM 不伴 NAFLD 组 72 例, 其中男 59 例, 女 12 例, 年龄 (51.19 ± 12.00) 岁。T2DM 符合 1999 年 WHO 诊断标准, NAFLD 符合 2006 年中华医学会肝脏病学分会制定的《非酒精性脂肪肝肝病诊疗指南》中的诊断标准并排除病毒性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传性肝病、药物性肝病、胆道梗阻、妊娠和哺乳等<sup>[10-11]</sup>。

### 1.2 方法

测量患者的血压、身高、体重, 计算体质指数 (body mass index, BMI)。患者清晨空腹采静脉血检测血脂 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、脂蛋白 a (lipoprotein a, Lp-a)]、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血尿酸 (uric acid, UA)、肝功能 [ $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GGT)、丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)] 及 RBP4。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件, 计量资料采用 *t* 检验及一般线性模型分析, 结果均以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 定性资料采用卡方检验, T2DM 合并 NAFLD 的危险因素及与 RBP4 的关系分析采用 Logistic 回归分析, RBP4 与各代谢指标的关系采用 Pearson 相关分析。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者在年龄、性别上无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 两组资料均衡可比, T2DM 伴有 NAFLD 组的收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、BMI 显著高于 T2DM 不伴 NAFLD 组, 差异具有统计学意义 (表 1,  $P < 0.05$ )。

### 2.2 2 组患者的糖、脂代谢比较

校正年龄性别、BMI 后, T2DM 伴 NAFLD 组 TG、

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 The comparison of general state of the two groups

组别	T2DM 不伴 NAFLD 组 (n=72)	T2DM 伴有 NAFLD 组 (n=144)	P 值
年龄 (岁)	51.19 ± 12.00	48.08 ± 12.00	0.083
性别 (男/女)	59/13	109/35	0.386
SBP (mmHg)	131.3 ± 19.2	137.6 ± 19.9	0.027
DBP (mmHg)	80.0 ± 11.1	86.0 ± 10.5	< 0.001
BMI	23.6 ± 3.9	26.8 ± 3.2	< 0.001

TC、FINS、HOMA-IR 显著高于 T2DM 不伴 NAFLD 组 ( $P < 0.05$ )。2 组患者 FBG 及 HbA1c、LDL-C、HDL-C、Lp-a 无明显统计学差异 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

2.3 2 组间肝功能、尿酸、RBP4 比较

采用一般线性模型进行协方差分析校正年龄、性别及 BMI 后, 2 组间 RBP4、ALT、 $\gamma$ -GGT、UA 存在明显差异 ( $P < 0.05$ )。2 组间 AST 无明显差异 ( $P > 0.05$ , 表 3)。

表 2 2 组患者的糖、脂代谢比较

Table 2 The comparison of glucose and lipids levels between the two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	T2DM 不伴 NAFLD 组	T2DM 伴有 NAFLD 组	P 值	校正后 P 值*
FBG(mmol/L)	7.7 ± 1.9	7.3 ± 1.5	0.096	0.219
HbA1c(%)	10.6 ± 2.7	10.1 ± 2.6	0.174	0.950
HOMA-IR	1.7 ± 1.3	2.7 ± 1.9	< 0.001	0.009
FINS(Miu/L)	5.1 ± 3.7	8.5 ± 5.7	< 0.001	0.042
TC(mmol/L)	4.5 ± 1.1	5.3 ± 2.4	0.004	0.006
TG(mmol/L)	1.4 ± 0.5	2.7 ± 0.3	0.004	0.009
LDL-C(mmol/L)	5.5 ± 1.2	3.2 ± 0.8	0.259	0.365
HDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.6	0.335	0.948
Lp-a(mg/L)	223.6 ± 80.4	179.5 ± 72.8	0.119	0.730

\* :校正年龄、性别、BMI 后两组比较结果。

表 3 2 组患者肝功能、尿酸、RBP4 代谢比较

Table 3 The comparison of hepatic function, UA and RBP4 of the two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	T2DM 不伴 NAFLD 组	T2DM 伴有 NAFLD 组	P 值	校正后 P 值*
ALT(U/L)	24.0 ± 17.1	43.0 ± 30.8	< 0.001	0.028
AST(U/L)	22.3 ± 11.9	30.4 ± 18.4	< 0.001	0.185
$\gamma$ -GGT(U/L)	40.2 ± 7.1	51.9 ± 6.1	0.140	0.036
UA( $\mu$ .mol/L)	283.7 ± 84.3	340.0 ± 87.5	< 0.001	0.010
RBP4(mg/L)	45.2 ± 17.7	55.1 ± 18.6	< 0.001	0.001

\* :校正年龄、性别、BMI 后两组比较结果。

2.4 Logistic 回归分析初发 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素

以是否合并 NAFLD 为应变量, 以 BMI、SBP、DBP、HOMA-IR、TC、TG、ALT、UA、RBP4 为协变量采用逐步回归法发现 BMI( $OR = 1.253, P = 0.001$ )、ALT( $OR = 1.058, P = 0.005$ )、RBP4( $OR = 1.032, P = 0.002$ ) 是初发 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素(表 4)。

2.5 Pearson 相关分析 T2DM 伴有 NAFLD 组中 RBP4 与各指标的相关分析

将各指标分别与 RBP4 进行 Pearson 相关分析

表 4 Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors of newly-diagnosed T2DM with NAFLD

变量	P 值	OR 值	95%CI
BMI	0.001	1.253	1.101~1.426
ALT	0.005	1.058	1.017~1.102
RBP	0.002	1.032	1.011~1.053

后发现 RBP4 与 HbA1c、FINS、HOMA-IR、 $\gamma$ -GGT、UA 显著相关( $P < 0.05$ , 表 5)。

3 讨论

NAFLD 是一种病理改变与酒精性肝病相似但无过量饮酒的临床病理综合征, NAFLD 因肝脏的不同病理改变, 又分为单纯脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化以及肝硬化<sup>[12]</sup>。随着人们生活方式的改变, NAFLD 的发病率增加, 成为 21 世纪危害人类健康的疾病之一。研究发现 NAFLD 是一种与胰岛素抵抗及遗传易感密切相关的一种疾病, 临床研究表明针对胰岛素抵抗的治疗有助于改善 NAFLD<sup>[13]</sup>, 本研究发现与 T2DM 不伴 NAFLD 组相比, T2DM 伴有 NAFLD 组存在明显的胰岛素抵抗, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 多项研究发现胰岛素抵抗是 NAFLD 形成的危险因素, 本研究由于对照组为 T2DM 患者, 同样存在胰岛素抵抗, 这可能是 Logistic 回归分析中未得出胰岛素抵抗是初发 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素的原因。目前关于 NAFLD 的发

表 5 Pearson 相关分析 RBP4 与各指标的相关关系  
Table 5 Pearson correlation analysis between RBP4 and relative factors

变 量	r 值	P 值
BMI	0.114	0.213
SBP	0.122	0.177
DBP	0.077	0.396
FBG	0.020	0.823
FINS	0.184	0.042
HbA1c	0.349	< 0.001
HOMA-IR	0.182	0.043
Lp-a	0.168	0.061
TG	0.161	0.072
TC	0.105	0.246
LDL	0.019	0.835
HDL	0.098	0.279
ALT	0.055	0.542
AST	0.069	0.448
γ-GGT	0.284	0.001
UA	0.292	0.001

病机制研究中的“二次打击”学说被普遍接受,该学说认为第一次打击来源于胰岛素抵抗,第二次打击来源于氧化应激和脂质过氧化,而中心环节是胰岛素抵抗。胰岛素抵抗是代谢综合征的中心环节,因此有人认为 NAFLD 是代谢综合征的肝脏表现,与代谢综合征有相同的病理生理基础<sup>[14]</sup>。研究发现 NAFLD 与 T2DM 相互作用,NAFLD 会增加糖尿病的发生风险,研究显示在无糖尿病的中国人人群中 NAFLD 的患病率为 11.80%,在 NAFLD 人群中糖尿病的患病率为 32.53%<sup>[15]</sup>,同时 T2DM 亦会增加 NAFLD 的发病风险,Williamson 等<sup>[16]</sup>进行的一项关于 T2DM 中 NAFLD 的发病情况的调查结果显示 T2DM 合并 NAFLD 为 46.2%,男女比例约为 3:1。

NAFLD 常与代谢综合征的组分肥胖、高血压、高尿酸血症、高脂血症并存<sup>[17]</sup>。本研究亦发现与不伴 NAFLD 的 T2DM 患者相比,伴有 NAFLD 的 T2DM 患者 SBP、DBP、BMI、TG、TC 及 UA 较高,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且 BMI 是 NAFLD 发生的独立危险因素,OR 值为 1.253。肝脏是人体参与糖脂代谢的重要器官,肝脏脂肪变性不仅导致糖、脂代谢紊乱,也会影响肝脏功能,本研究发现 T2DM 伴有 NAFLD 组 ALT、γ-GGT 升高,与不伴 NAFLD 组相比,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步通过 Logistic 回归分析发现 ALT 是 T2DM 合并 NAFLD 发生的独立危险因素,OR 值为

1.058。研究发现肝酶升高与 NAFLD 的进展及机体代谢紊乱密切相关。一项关于 NAFLD 的随访研究发现 γ-GGT、ALT、AST 与糖尿病及代谢综合征的发生相关,且 γ-GGT 是糖尿病及代谢综合征的独立预测因子<sup>[18]</sup>。

视黄醇结合蛋白是新近发现的一种脂肪因子,视黄醇结合蛋白主要由肝脏合成分泌。Yang 等<sup>[19]</sup>通过 DNA 阵列技术发现脂肪细胞可产生一种新的脂肪因子。多项研究发现 RBP4 升高与胰岛素抵抗、T2DM 及糖尿病并发症、肥胖等密切相关<sup>[20]</sup>。RBP4 与胰岛素抵抗发生的相关机制为:①RBP4 可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶的活性,使胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化降低,使胰岛素作用发生障碍导致胰岛素抵抗;②RBP4 诱导糖异生相关酶的基因表达,增加肝糖输出使机体产生胰岛素抵抗。多项研究发现脂肪肝患者血清 RBP4 升高,本研究发现伴有 NAFLD 的 T2DM 患者血清 RBP4 显著高于不伴 NAFLD 组,在校正年龄、性别、BMI 后,伴有 NAFLD 组的 RBP4 仍显著高于不伴 NAFLD 组。进一步通过 Logistic 回归分析发现 RBP4 是初发 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素,同时 RBP4 与 HOMA-IR、HbA1c、FINS、γ-GGT、UA 显著相关 ( $P < 0.05$ ),因此 RBP4 可作为 T2DM 合并 NAFLD 的预测因子,具有重要的临床价值。

综上所述,初发 T2DM 患者中合并 NAFLD 的发病率较高,存在明显的胰岛素抵抗,且常与高血压、高血脂、高尿酸等代谢综合征组分合并存在,因此对初发 T2DM 患者筛查 NAFLD 具有重要意义。RBP4、BMI、ALT 在预测初发 T2DM 患者是否患有 NAFLD 中具有重要的临床价值。

[参考文献]

- [1] Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P, et al. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(12):1469-1477
- [2] Musso G, Cassader M, De Michieli F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism [J]. Hepatology, 2012, 56(3):933-942
- [3] Valenti L, Dongiovanni P, Piperno A, et al. Alpha 1-antitrypsin mutations in NAFLD: high prevalence and association with altered iron metabolism but not with liver damage [J]. Hepatology, 2006, 44(4):857-864
- [4] 周佳雁,马向华,沈捷. 肥胖青少年非酒精性脂肪肝

脂代谢异常与胰岛素、瘦素的相关性[J]. 江苏医药, 2011,37(3):315-317

[5] Lu H, Zeng L, Liang B, et al. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Arch Med Res, 2009,40(7):571-575

[6] Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2012,35(2):389-395

[7] van Hoek M, Dehghan A, Zillikens MC, et al. An RBP4 promoter polymorphism increases risk of type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2008,51(8):1423-1428

[8] Suh JB, Kim SM, Cho GJ, et al. Elevated serum retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance in older women[J]. Metabolism, 2010,59(1):118-122

[9] Ingelsson E, Sundstrom J, Melhus H, et al. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly[J]. Atherosclerosis, 2009,206(1):239-244

[10] 林爱萍,于健,祖颖,等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者动脉硬化危险因素的分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011,13(5):404-406

[11] 阮勇,王静,阮芸,等. 胰岛素抵抗与2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2009,17(1):44-45

[12] Huang H L, Lin W Y, Lee L T, et al. Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects[J]. Obes Surg, 2007,17(11):1457-1463

[13] Bell L N, Wang J, Muralidharan S, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: A pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study[J]. Hepatology, 2012,56(4):1311-1318

[14] 阮建文,杨京,高丽娟. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征关系研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2011,27(10):1102-1105

[15] 毕宇芳,刘宇. 非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病: 关系及研究进展[J]. 内科理论与实践, 2011,6(4):265-269

[16] Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study [J]. Diabetes Care, 2011,34(5):1139-1144

[17] Yoo J, Lee S, Kim K, et al. Relationship between insulin resistance and serum alanine aminotransferase as a surrogate of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) in obese Korean children [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008,81(3):321-326

[18] Kasapoglu B, Turkay C, Bayram Y, et al. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: a clinic-based cross-sectional survey[J]. Indian J Med Res, 2010,132:56-61

[19] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005,436(7049):356-362

[20] Cabre A, Lazaro I, Girona J, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients[J]. Atherosclerosis, 2007,195(1):e150-e158

[收稿日期] 2012-12-07