

糖尿病合并非酒精性脂肪肝多因素分析

杨士军¹, 陆卫平^{2*}, 吴 茜¹, 谷 静¹

(¹南京医科大学附属淮安第一医院核医学科,²内分泌科,江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)并发非酒精性脂肪肝(NAFLD)的发病因素。方法:分别采用酶联免疫吸附(ELISA)法和化学发光法检测 45 例单纯 T2DM、44 例 T2DM + NAFLD 患者和 24 例对照组血清细胞角蛋白 18(CK18)、游离脂肪酸(FFA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,同时检测和计算研究组和对照组的体质指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(FPG)等一般生理生化指标,进行 *t* 检验、相关分析和二元 Logistic 回归等统计学分析。结果:NAFLD 与 BMI、HOMA-IR、FPG、TC、TG、AST、ALT、GGT、FFA、CK18、TNF- α 呈正相关;与 SOD 呈负相关;与 FINS、HbA1c 无相关;BMI、HOMA-IR、FFA、CK18 与 NAFLD 病因高度相关。结论:NAFLD 的发病是多重因素共同作用的结果,其中 BMI、HOMA-IR、FFA、CK18 为 NAFLD 发病的独立危险因素。

[关键词] 细胞角蛋白 18;游离脂肪酸;超氧化物歧化酶;肿瘤坏死因子 α ;Logistic 回归;非酒精性脂肪肝

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)10-1439-03

doi:10.7655/NYDXBNS20131023

Multi-factors analysis in patients with type 2 diabetes with non alcoholic fatty liver disease

Yang Shijun¹, Lu Weiping^{2*}, Wu Xi¹, Guo Jing¹

(¹Department of Nuclear Medicine, ²Department of Endocrinology, Huaian First Hospital Affiliated to NJMU, Huaian 223300, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the risk factors of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with non-alcoholic cirrhosis (NAFLD). **Methods:** The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and chemiluminescence analyzer were used to detect the serum cytokeratin 18(CK18), free fatty acids (FFA), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), superoxide dismutase enzyme (SOD) in 45 cases of T2DM, 44 cases of T2DM+NAFLD patients and 24 cases of control. Body mass index (BMI), insulin resistance index (HOMA-IR), fasting plasma glucose (FPG) and general physiological and biochemical indexes of the study group and the control group were simultaneously detected and calculated, and their correlation with NAFLD was analyzed by correlation analysis and binary logistic regression statistical analysis. **Results:** BMI, HOMA-IR, FPG, TC, TG, AST, ALT, GGT, FFA, CK18 and TNF- α were positively related with NAFLD. SOD was negatively related with NAFLD. FINS and HbA1c have no relation with NAFLD. BMI, HOMA-IR, FFA and CK18 were highly related with etiology of NAFLD. **Conclusion:** The pathogenesis of NAFLD is the result of multiple factors. The BMI, HOMA-IR, FFA and CK18 is independent risk factor of the NAFLD.

[Key words] CK18; FFA; SOD; TNF- α ; logistic regression; NAFLD

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(10): 1439-1441]

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 的又一常见并发症, 其发生和发展是多因素共同作用的结果, 目前国内外学者的研究中公认的因素有: ①胰岛素抵抗; ②脂肪代谢紊乱; ③体内氧化应激和脂质过氧化; ④Kupffer 细胞与细胞因子失

衡等^[1-3]。本文通过对 T2DM 并发 NAFLD 患者多项生理生化指标与单纯性 T2DM 及对照组的比较和统计学分析, 旨在探讨 T2DM 患者并发 NAFLD 的风险因素, 期望为预防和延缓 NAFLD 的发生以及 NAFLD 治疗提供有益的帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

[基金项目] 淮安市科技支撑计划(HAS2010027)

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

的结果,故以 BMI、HOMA-IR、HbA1c、FFA、CK18、SOD、TNF- α 作为 NAFLD 的风险因素,以 NAFLD 为因变量(有 NAFLD 为 1,无 NAFLD 为 2),上述指标为应变量进行逐项二元 Logistic 回归分析。结果显示: BMI、HOMA-IR、FFA、CK18 为 NAFLD 的独立危险因素(P 均 < 0.05 ,表 3)。

表 3 NAFLD 的危险因素二元 Logistic 回归分析结果

Table 3 Binary Logistic regression analysis of the risk factors of NAFLD

因素	B	S.E.	Wals	Sig.
BMI	0.410	0.157	6.773	0.009
HOMA-IR	0.085	0.025	11.834	0.001
HbA1c	0.113	0.243	0.217	0.641
FFA	0.026	0.008	11.109	0.001
CK18	7.982	3.372	5.605	0.006
SOD	-0.254	0.153	2.758	0.097
TNF	169.122	7 708.800	0.000	0.982

3 讨论

NAFLD 是糖尿病的常见并发症,普通人群患病率为 10%~24%,在糖尿病人群中可达 21%~78%^[6]。在 NAFLD 个体中糖尿病、血脂异常、高血压和心脏病的发生率亦明显增加^[7],因此 T2DM 并发 NAFLD 患者体内脂质代谢更加紊乱,多种因素相互作用,产生严重后果。本研究可以看到 NAFLD 与胰岛素抵抗、体质指数高度相关,回归分析也证实 HOMA-IR、BMI 是 NAFLD 重要危险因素。

胰岛素抵抗是 NAFLD 的重要特征,胰岛素抵抗使糖代谢紊乱的同时加剧了脂质代谢的紊乱,血中 FFA 增加,FFA 向肝脏的转运增加,损害了线粒体的 β 氧化功能,从而导致脂肪变性的发生。肝脏脂质的超载又导致肝细胞脂质的过氧化,循环中 SOD 降低,氧自由基的增加加重细胞的损害。本实验中 NAFLD 患者血清 FFA 明显高于单纯 T2DM 和对照组,SOD 明显低于单纯 T2DM 和对照组;相关性分析显示,NAFLD 与 FFA 呈高度正相关,与 SOD 呈高度负相关。表明血清 FFA、SOD 在 NAFLD 的发生发展中发挥了重要作用。

脂肪细胞作为一种内分泌细胞可分泌多种细胞因子,这些细胞因子可损害胰岛素的信号转导,导致胰岛素抵抗,肝脏异位沉积的甘油三酯可动员骨髓单核细胞进入外周血,从而趋化单核细胞进入异位沉积的脂肪细胞处,活化或激活星状细胞和 Kupffer

细胞分泌大量的细胞因子,如白细胞介素和 TNF- α ,刺激大量炎症细胞因子的产生,促进肝损害和肝细胞的凋亡。CK18 是肝脏中的主要中间丝蛋白,也是肝细胞凋亡时凋亡蛋白酶(caspase)的重要基质。血清 CK18 的升高反映肝脏炎症反应和凋亡率提高^[8]。本实验中 NAFLD 患者血清 TNF- α 、CK18 明显高于单纯 T2DM 和对照组,相关性分析显示,NAFLD 与 TNF- α 、CK18 呈高度正相关。表明血清 TNF- α 、CK18 参与了 NAFLD 的发生发展过程,其确切的作用机制有待于进一步实验证实。

本研究显示 BMI、HOMA-IR、FFA、CK18 为 NAFLD 的独立危险因素,提示控制肥胖、干预细胞炎症反应对于控制 NAFLD 的发生和发展具有重要意义。本实验中 SOD 与 NAFLD 呈高度负相关;TNF- α 与 NAFLD 呈高度正相关,但在危险因素二元 Logistic 回归分析中不支持 TNF- α 、SOD 作为 NAFLD 的独立危险因素,有可能与病例收集过少等因素有关,有待于今后的实验完善。

[参考文献]

- [1] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(3): 299-314
- [2] Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, et al. Decreased phagocytic activity of Kupffer cells in a rat nonalcoholic steatohepatitis model[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(39): 6036-6043
- [3] 代喆,徐焱成,季振中,等. 氧化应激对脂肪细胞脂联素、瘦素、抵抗素和内脏脂肪素表达的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2009, 1(1): 43-46
- [4] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 779
- [5] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(3): 161-163
- [6] 中华医学会内分泌学分会肝病与代谢学组. 中华医学会内分泌学分会“非酒精性脂肪肝与相关代谢紊乱诊疗共识”[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(7): 531-534
- [7] Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease: causal effect or epiphenomenon[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(11): 1947-1953
- [8] 陆卫平,刘超. 2 型糖尿病并非酒精性脂肪肝病患者的血清游离脂肪酸和细胞角蛋白 18 的表达[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2011, 31(6): 860-863

[收稿日期] 2012-12-13