

2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的血内皮素 -1 水平与胰岛素抵抗的相关性研究

黄迪华 官莉莉 金华伟 楼大钧 董海燕 俞利红 斯徐伟 朱麒钱

摘要 **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的内皮素-1(ET-1)与胰岛素抵抗(IR)的相关性。**方法** 将 99 例 T2DM 患者分为单纯糖尿病组(A 组)51 例,合并 NAFLD 组(B 组)48 例,分别测定身高、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖检查内皮素-1(ET-1)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)。并计算体重指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素作用指数(IAI)及定量胰岛素敏感性指数(QUICKI)。**结果** B 组的体重、BMI、FINS、HOMA-IR、ET-1、SBP、DBP、ALT、AST、GGT 均明显高于 A 组($P < 0.05$),IAI、QUICKI 明显低于 A 组($P < 0.05$)。两组之间年龄、HbA1c、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C 差异无统计学意义。*Pearson* 相关分析结果显示,ET-1 与体重、BMI、FINS、HOMA-IR 呈显著正相关($P < 0.01$),与 IAI、QUICKI 呈显著负相关($P < 0.01$)。**结论** T2DM 合并 NAFLD 患者 ET-1 水平升高,IR 程度明显加重。因此,T2DM 合并 NAFLD 患者更需及早进行内皮功能障碍与 IR 干预,预防动脉粥样硬化的发生。

关键词 2 型糖尿病 非酒精性脂肪性肝病 内皮素-1 胰岛素抵抗

Correlation Between Plasma Endothelin-1 and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Huang Dihua, Guan Lili, Jin Huawei, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang University Shaoxing Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between plasma endothelin-1 and insulin resistance in patients of type 2 diabetes(T2DM) with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** Totally 99 type 2 diabetes patients were divided into two groups, including 51 diabetes without NAFLD (group A), and 48 diabetes with NAFLD (group B). The level of height, weight, systolic pressure (SBP), diastolic pressure (DBP), plasma endothelin-1 (ET-1), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartic aminotransferase (AST) and glutamyltranspeptidase (GGT) were measured. Body mass index (BMI), index of insulin resistance (HOMA-IR), insulin action index (IAI) and quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) were calculated. **Results** The level of weight, BMI, FINS, HOMA-IR, ET-1, SBP, DBP, ALT, AST, GGT in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.05$). And the level of IAI, QUICKI in group B was significantly lower than those in group A ($P < 0.05$). The Pearson's correlation analysis showed that the level of ET-1 was positive correlated with weight, BMI, FINS, HOMA-IR ($P < 0.01$), and was negative correlated with IAI, QUICKI ($P < 0.01$). **Conclusion** The T2DM with NAFLD patients show an increased ET-1 level and more severity of insulin resistance. So, these patients needs early endothelial dysfunction and insulin resistance intervention to prevent the atherosclerosis.

Key words Type 2 diabetes; Nonalcoholic fatty liver disease; Endothelin-1; Insulin resistance

动脉粥样硬化(AS)引起的心血管疾病(CVD)是 2 型糖尿病(T2DM)患者死亡的主要原因。而非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和 AS 的发生发展及其预后也逐渐得到人们关注,在近几年中成为了研究热点。

现在,越来越多的研究认为 NAFLD 的出现可能不仅是 CVD 发生的标志,甚至是 CVD 的早期中间状态。在 T2DM 人群中 NAFLD 与心血管疾病有关,是独立于代谢综合征(MS)的心血管疾病危险因素^[1]。血管内皮功能损伤是 AS 的始动和核心环节,已明确是多种心血管疾病的基础^[2]。内皮素-1(ET-1)是反映血管内皮功能损伤程度的敏感指标之一。本研究的

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院内分泌代谢科

通讯作者:官莉莉,电子信箱:lily1678@sina.com

目的是通过研究观察尚未发生 AS 的 T2DM 合并 NAFLD 患者的 ET-1 水平,来了解此类患者的血管内皮功能的变化,并探讨其与 IR 间的关系。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2011 年 6 月 1 日~2012 年 3 月 31 日在笔者医院内分泌代谢科住院的 T2DM 患者 99 例,其中男性 52 例,女性 47 例,年龄 27~79(51.45±11.06)岁。所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断与分型标准,并排除以下情况:①近 2 周内合并炎性疾病;②伴发恶性肿瘤及血液系统疾病;③并发糖尿病急性并发症;④并发动脉粥样硬化(均符合以下至少一条标准:动态心电图和超声心动图或冠脉造影确诊的临床型冠心病;头颅 CT 确诊的脑梗死;多普勒超声检查颈动脉和(或)双下肢动脉血管壁硬化斑块或血栓形成);⑤酒精摄入量>20g/d 的男性,>10g/d 的女性;⑥甲状腺功能减退,病毒性、药物性、自身免疫性肝炎,肝硬化,近期服用减肥药、糖皮质激素、雌激素者及应用胰岛素者。

NAFLD 经腹部超声诊断,符合 2010 年中华医学会肝病学会分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[3]的临床诊断标准。按照是否合并 NAFLD 分为两组,单纯 T2DM 组(A 组)51 例,T2DM 合并 NAFLD 组(B 组)48 例。各组间的性别和年龄的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 标本采集与测定:记录各组主要病史,根据体重、身高计算体重指数(BMI),并进行常规并发症检查,明确患者并发

症情况;同时于患者入院次日留取空腹血样,检测内皮素-1(ET-1)水平。ET-1 试剂盒采用北京科美东雅生物技术有限公司生产的碘 [¹²⁵I]-内皮素-1(ET-1)药盒,并采用放射免疫法测定。空腹血样同时测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)和血清总胆固醇(TG)、甘油三酯(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)。

3. IR 的评估:采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素作用指数(IAI)以及定量胰岛素敏感性指数(QUICKI)来评估 T2DM 患者的 IR 程度: $HOMA-IR = FPG (mmol/L) \times FINS (\mu U/L) / 22.5$; $IAI = 1 / (FPG \times FINS)$; $QUICKI = 1 / (\log FPG + \log FINS)$ 。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并进行正态性检验,不符合正态分布者(FINS、HOMA-IR、IAI、QUICKI)进行对数转换后再进行分析;组间比较使用独立样本 *t* 检验,相关分析则采用 *Pearson* 相关分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组间临床特征的比较:B 组的体重、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、ALT、AST、GGT 均明显高于 A 组($P<0.05$)。两组之间年龄、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 两组间临床特征的比较							
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	DBP(mmHg)	SBP(mmHg)	HbA1c(%)
A 组	51	50.55±10.78	61.16±10.27	23.07±3.17	76.62±8.43	125.00±18.67	9.37±2.68
B 组	48	52.43±11.37	68.04±8.37**	25.81±2.85**	81.58±9.08**	134.9±18.3*	8.87±2.02
组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
A 组	22.74±13.25	28.64±17.49	28.74±10.92	1.53±1.38	1.53±1.38	1.48±0.48	2.27±0.66
B 组	36.96±20.90*	41.80±26.56*	59.10±22.22*	5.03±1.62	2.05±1.79	1.42±0.40	2.43±0.82

与 A 组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2. 两组间 ET-1 水平和 IR 程度的比较:B 组的 ET-1、HOMA-IR、FINS 均明显高于 A 组($P<$

0.05),IAI、QUICKI 明显低于 A 组($P<0.05$),两组间 FPG 差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者 ET-1 及 IR 程度的比较						
组别	ET-1(ng/ml)	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	IAI	QUICKI
A 组	77.0±24.3	11.23±3.84	3.92±2.87	1.72±1.19	0.05±0.07	0.75±0.37
B 组	90.0±28.3*	10.46±3.83	7.38±5.42**	2.94±1.84**	0.02±0.02**	0.60±0.13**

与 A 组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3. ET-1 和 IR 相关性分析:对所有受试者进行了 *Pearson* 相关分析,结果显示 ET-1 与体重、BMI、FINS、HOMA-IR 呈显著正相关($P<0.01$),与 IAI、QUICKI 呈显著负相关($P<0.01$)(表 3)。

表 3 ET-1 与胰岛素抵抗相关指标的 Pearson 相关分析						
项目	体重	BMI	FINS	HOMA-IR	IAI	QUICKI
<i>r</i>	0.273	0.299	0.290	0.317	-0.317	-0.295
<i>P</i>	0.006	0.003	0.004	0.001	0.001	0.003

讨 论

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种与 IR 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤,其病理学改变与酒精性肝病相似,但患者无过量饮酒史,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 及其相关肝硬化和肝细胞癌^[3]。

众所周知,IR 是 T2DM 的重要病因,持续贯穿于 T2DM 的整个病程。而 NAFLD 与 IR、肥胖、脂代谢紊乱、糖尿病等相关,被认为是代谢综合征在肝脏的表现^[4]。NAFLD 的发病机制尚未完全清楚,目前占主导地位的观点是“二次打击”学说^[5]: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,导致脂肪变性。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。本研究结果显示 T2DM 合并 NAFLD 的患者 FINS、HOMA-IR 明显高于单纯 DM 患者,而 IAI、QUICKI 明显低于单纯 DM 患者,提示 T2DM 合并 NAFLD 的患者 IR 更为严重,再次印证了 T2DM 和 NAFLD 均以 IR 为共同的病理生理基础。

IR 与致残和致死率极高的心血管疾病相关联;血管内皮功能障碍又在心血管事件链发生、发展过程中扮演着重要角色。近年来发现 IR 可导致内皮功能障碍,同时血管内皮功能障碍也能促进 IR。内皮功能障碍和 IR 之间形成恶性循环,相互促进,从而诱发高血压、AS 和冠心病等心血管事件。糖毒性和脂毒性分别通过氧化应激、炎症反应、糖基化终末产物 (AGEs) 及己糖胺生物合成途径等促进了 IR 和血管内皮功能障碍的发生发展^[6]。ET-1 是血管内皮细胞分泌的生物活性肽,具有强烈持久的缩血管和促进血管平滑肌细胞分离和增殖的作用,是目前已知的缩血管作用最强的多肽,使机体保持适宜的血管紧张度^[7]。ET-1 水平升高是血管内皮细胞受损的敏感指标之一,它可作为内皮细胞损伤、功能紊乱的标志。胰岛素对正常脉管系统起重要作用,通过内皮来调节,IR 可通过增强内皮细胞产生和释放 ET-1,加重血管内皮损伤。

笔者前期的研究发现 T2DM 患者无论有无大血

管病变,其 ET-1 水平均较正常组明显升高,而并发大血管病变组 ET-1 水平又明显高于无并发症组,提示患者血管内皮功能的损伤先于临床血管并发症而存在,而在 DM 并发大血管病变时,内皮功能损伤则进一步加重^[7]。本研究以未发生 AS 的 T2DM 患者为研究对象,发现伴有 NAFLD 的 T2DM 患者,其 ET-1 水平明显高于单纯 T2DM 患者,且相关性分析发现 ET-1 与 HOMA-IR 显著正相关,与 IAI、QUICKI 呈显著负相关,提示 T2DM 患者的 ET-1 水平和 IR 明显相关,合并 NAFLD 的患者存在更为严重的 IR,可能使这类患者更易发生血管内皮功能损伤,进而更易发生 AS。

综上所述,合并 NAFLD 的 T2DM 患者存在更为严重的 IR,并更易发生血管内皮功能损伤。在动物和人类中开展的治疗性干预证明,改善内皮功能可改善 IR,同时改善胰岛素敏感性可改善内皮功能障碍^[8]。因此,T2DM 合并 NAFLD 患者更应该注重 IR 的治疗,及早干预内皮功能障碍,从而防治心脑血管终点事件的发生。

参考文献

- 1 Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(11):1947-1953
- 2 Alok KG, Eric R, Darcy LJ, et al. Endothelial dysfunction: an early cardiovascular risk marker in asymptomatic obese individuals with prediabetes [J]. *Br J Med Med Res*, 2012, 2(3):413-423
- 3 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):163-166
- 4 Kotronen A, Yki JH. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(1):27-38
- 5 Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(4):360-369
- 6 翟斐. 胰岛素抵抗与血管内皮功能障碍共同发病机制的研究进展 [J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(7):390-393
- 7 官莉莉, 王兴木, 钟初雷, 等. 2 型糖尿病大血管病变患者的内皮功能与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *浙江医学*, 2011, 33(3):347-349, 354
- 8 Michael JQ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: insights from therapeutic interventions [J]. *J CentSouth Univ (Med Sci)*, 2006, 31(3):305-312

(收稿日期:2012-10-01)

(修回日期:2012-12-06)