

2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 FA 水平及代谢指标的相关性研究

潘晓洁 斯徐伟 尤巧英 楼大钧 黄迪华

摘要 目的 探讨 2 型糖尿病(type2 diabetes, T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者中血清胎球蛋白 A(fetuin A, FA)的水平及其与胰岛功能、代谢指标的相关性。方法 选择笔者医院的 T2DM 患者 170 例,根据 B 超将其分为不伴 NAFLD 组(T2DM1),伴 NAFLD 组(T2DM2)。同时选取 40 例笔者医院健康体检者为对照组(NC 组)。记录受试者基本信息、糖尿病病程、高血压病史、体重、腰围、BMI 等;检测血清 FA、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、生化指标等,计算 HOMA-IR、HOMA- β 。通过 Pearson 或 Spearman 相关性分析及多重线性逐步回归探讨 T2DM 合并 NAFLD 患者 FA 的影响因素。Logistic 分析筛查 T2DM 患者 NAFLD 的危险因素。结果 3 组间 FA 水平从高到低依次为 T2DM2 > T2DM1 > NC 组($721.83 \pm 138.59, 657.31 \pm 155.99, 534.26 \pm 160.12 \text{mg/L}$, P 均 < 0.05)。T2DM2 组其腰围、体重、BMI、空腹胰岛素、ALT、AST、GGT、ALP、尿酸、TG、HOMA-IR、HOMA- β 均高于 T2DM1 组(P 均 < 0.05)。在 T2DM 患者中血清 FA 与糖尿病病程呈负相关($\beta = -4.881, P < 0.05$),与 NAFLD 呈正相关($\beta = 52.459, P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示 BMI、TG、GGT 是 T2DM 患者 NAFLD 发病的独立危险因素。结论 T2DM 合并 NAFLD 患者具有更严重的代谢问题,FA 可能通过胰岛素抵抗参与 T2DM 患者 NAFLD 的形成,BMI、TG、GGT 是 T2DM 患者 NAFLD 发病的独立危险因素。

关键词 2 型糖尿病 血清胎球蛋白 A 非酒精性脂肪性肝病 胰岛素抵抗

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.019

Correlational between Fetuin-A and Metabolic Indicators in Patients with Type 2 Diabetes Complicated with NAFLD. Pan Xiaojie, Si Xuwei, You Qiaoying, et al. Department of Endocrinology, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To investigate the level of fetuin A in type 2 diabetes (T2DM) patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and the correlation between fetuin-A and islet function and metabolic indicators. **Methods** A total of 170 patients with T2DM were recruited as subjects. By ultrasonography, they were divided into two groups as: T2DM without NAFLD group (T2DM1), T2DM with NAFLD group(T2DM2). 40 subjects from the medical examination center were selected as normal control group(NC). Data including gender, age, diabetes duration, hypertension history, waist circumference, BMI, blood pressure were recorded, and clinical biochemical parameters including fasting plasma glucose, fasting insulin, glycated hemoglobin A1c, lipid profile, CRP, uric acid, and liver enzymes were assessed, HOMA-IR and HOMA- β were calculated. Pearson or Spearman correlation analysis and multiple stepwise regression analysis were used to explore the influencing factors of fetuin-A in patients with T2DM complicated with NAFLD. The risk factor screening of NAFLD was used Logistic regression analysis. **Results** The serum fetuin-A level of T2DM group was higher than NC group. The order of serum fetuin-A from high to low was T2DM2, T2DM1, NC ($721.83 \pm 138.59, 657.31 \pm 155.99, 534.26 \pm 160.12 \text{mg/L}$, all $P < 0.05$). WC, body weight, BMI, FINS, ALT, AST, GGT, ALP, Uric acid, TG, HOMA-IR and HOMA- β in the T2DM2 group were all higher than those in T2DM1 group (all $P < 0.05$). Serum FA was negatively associated with diabetes duration, and positively associated with NAFLD. Logistic regression analysis showed that BMI, TG, GGT were independent risk factors of NAFLD in T2DM patients. **Conclusion** T2DM patients with NAFLD combined with more serious metabolic problems. FA may be related to the development and progression of NAFLD through IR in T2DM. BMI, TG, GGT were independent risk factors of NAFLD in T2DM patients.

Key words Type 2 diabetes; Serum fetuin-A; Non-alcoholic fatty liver disease; Insulin resistance

随着人们生活方式的改变,活动量减少,高热量

饮食摄取增加,能量过剩的问题日益严峻。由此导致的 T2DM、NAFLD、肥胖、高血压等疾病给人民健康带来了严重的危害。NAFLD 已成为我国第一大慢性肝病和健康体检肝脏生物化学指标异常的首要原因^[1]。T2DM 和 NAFLD 有着共同的病理、生理机制,

基金项目:浙江省绍兴市公益性技术应用研究计划项目(2017B70028)

作者单位:312000 绍兴市人民医院内分泌代谢科

通讯作者:黄迪华,电子邮箱:alienhdh@163.com

如 IR、脂代谢障碍、葡萄糖代谢受损、代谢性炎症反应等^[2]。胎球蛋白 A (fetuin - A, FA) 是一种主要由肝脏合成和分泌的糖蛋白,是胰岛素受体酪氨酸激酶的天然抑制剂,参与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的形成^[3]。本研究探索在 T2DM 合并 NAFLD 患者中,血清 FA 与 IR、脂代谢紊乱的关系,寻找 T2DM 患者中发生 NAFLD 的危险因素。

资料与方法

1. 研究对象:本研究选择 2018 年 6 月 ~ 2019 年 6 月在笔者医院内分泌科住院的 T2DM 患者。T2DM 诊断依据 1999 年 WHO 制定的标准。NAFLD 的超声诊断及病因判断参照中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精性肝病组非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)^[1] 的诊断标准。根据肝脏超声结果,将研究对象分为 T2DM 不伴 NAFLD 组 (T2DM1, $n = 104$), T2DM 伴 NAFLD 组 (T2DM2, $n = 66$)。排除标准:①年龄 < 18 岁或 > 80 岁;②近 2 周合并感染;③并发糖尿病酮症酸中毒、高渗状态等急性并发症;④恶性肿瘤或血液疾病;⑤肝、肾功能不全者;⑥病毒性、酒精性、药物性、自身免疫性肝炎、肝硬化或肝癌。共入选 170 例符合条件的患者。其中男性 106 例,女性 64 例。患者年龄 25 ~ 80 岁。同时选取笔者医院体检中心年龄、性别相匹配的健康人群 40 例作为正常对照组 (normal control, NC, $n = 40$)。本研究获笔者医院医学伦理学委员会批准 (2018019 号),所有研究对象均已签署知情同意书。

2. 研究方法:(1) 询问患者糖尿病病史及生活方式,有无原发性高血压病史,禁食禁水 12h,于次日清晨测身高、体重、腰围,计算体重指数 (body mass index, BMI),测量血压。抽取静脉血检查空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS),糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c),总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL - C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL - C),丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷酰转氨酶 (gamma - glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、尿酸 (uric acid, UC)、血肌酐、C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP),采取稳态模型评价胰岛素抵抗指数 ($HOMA - IR = FPG \times FINS / 22.5$),胰岛细胞功能指数 ($HOMA -$

$\beta = (FINS \times 20) / (FPG - 3.5)$)。(2) 采用酶联免疫吸附测定 (enzyme - linked immuno sorbent assay, ELISA) 测定血清 FA。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布变量经自然对数转换后进行分析。3 组间血清 FA 水平比较采用单因素方差分析, T2DM 两组间连续变量比较采用独立样本 t 检验,两组间高血压患病率采用 χ^2 检验。分别采用 *Pearson* (或 *Spearman*)、多重线性逐步回归进行单因素及多因素相关性分析。NAFLD 危险因素筛查采用非条件 *Logistic* 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及生化指标比较:T2DM1 与 T2DM2 两组间腰围、体重、BMI、FINS、ALT、AST、GGT、ALP、UC、TG、HOMA - IR、HOMA - β 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组间性别、年龄、身高、糖尿病病程、FPG、HbA1c、TC、HDL - C、LDL - C、血肌酐、CRP 比较,差异无统计学意义。T2DM2 组高血压发生率 (48.5%) 高于 T2DM1 组 (28.8%, $P < 0.05$, 表 1)。

表 1 各组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM1	T2DM2
男性/女性	104 (66/38)	66 (42/24)
年龄 (岁)	55.77 \pm 10.15	54.47 \pm 10.68
BMI (kg/m ²)	23.37 \pm 2.63	26.33 \pm 2.93 **
体重 (kg)	63.96 \pm 10.23	73.41 \pm 13.04 **
腰围 (cm)	83.53 \pm 7.74	92.35 \pm 9.33 **
FPG (mmol/L)	9.89 \pm 3.53	9.81 \pm 3.11
FINS (pmol/L)	31.71 \pm 17.13	59.32 \pm 53.57 **
HbA1c (%)	9.45 \pm 2.75	9.30 \pm 2.00
ALT (U/L)	20.61 \pm 14.35	37.01 \pm 34.42 **
AST (U/L)	19.28 \pm 6.49	27.79 \pm 7.26 **
GGT (U/L)	26.09 \pm 18.73	53.51 \pm 46.02 **
ALP (U/L)	72.12 \pm 23.59	80.95 \pm 26.89 *
UC (μ mol/L)	297.67 \pm 75.93	338.72 \pm 109.33 *
HOMA - IR	1.93 \pm 1.20	3.49 \pm 2.92 **
HOMA - β	16.81 \pm 60.89	36.89 \pm 40.05 *
高血压发生率 (%)	28.8	48.5 *

与 T2DM1 比较, * $P < 0.05$, ** $P = 0.000$

2. 血清 FA 水平比较:T2DM1、T2DM2、NC 组 3 组间血清 FA 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), FA 水平依次为 T2DM2 组 (721.83 \pm 138.59mg/L) > T2DM1 组 (657.31 \pm 155.99mg/L) > NC 组 (534.26 \pm 160.12mg/L, 图 1)。

3. FA 水平与糖尿病病程、脂肪肝、代谢指标的相

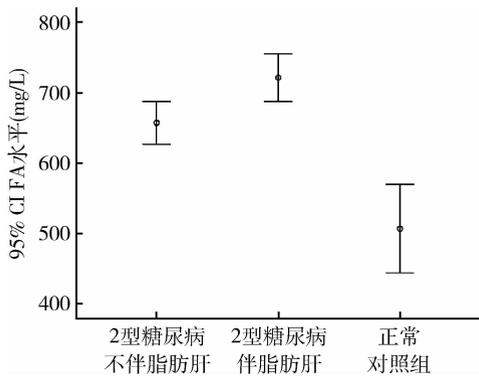


图1 3组间FA水平

关性研究:经 *Pearson* 相关分析显示,FA 与糖尿病病程呈负相关($r = -0.171, P < 0.05$)。经 *Spearman* 相关性分析示,FA 与 NAFLD 呈正相关($r = 0.242, P < 0.01$)。FA 与 FINS、FPG、TC、HDL - C、LDL - C、CRP、HbA1c、HOMA - IR、HOMA - β 等无相关性,经自然对数转换后仍无显著相关性。

4. 多重线性逐步回归方程分析 FA 的影响因素:在校正年龄、性别、BMI、HbA1c、FPG、FINS 等影响后,FA 仍与 NAFLD 呈正相关($\beta = 52.459, P < 0.05$),与糖尿病病程呈负相关($\beta = -4.881, P < 0.05$,表 2)。

表2 血清FA影响因素的多重线性逐步回归分析

项目	β	SE	<i>t</i>	<i>P</i>
糖尿病病程	-4.881	2.055	-2.375	0.019
脂肪肝	52.459	0.164	2.094	0.038

5. T2DM 患者 NAFLD 发病危险因素非条件 *Logistic* 回归分析:在 T2DM 患者中,以是否合并 NAFLD 为因变量,年龄、糖尿病病程、性别、FPG、FINS、BMI、TG、TC、ALT、AST、GGT、ALP、HbA1c、FA、UC 等为自变量,BMI、TG、GGT 是 T2DM 患者中 NAFLD 发病的独立危险因素(OR = 1.472、1.023、2.467, $P < 0.01$ 、0.05、0.01,表 3)。

表3 T2DM 患者 NAFLD 发病危险因素非条件 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR
体重指数	0.387	0.094	17.049	0.000	1.472
谷酰转氨酶	0.023	0.010	5.366	0.021	1.023
甘油三酯	0.903	0.305	8.752	0.003	2.467

讨 论

NAFLD,是一种除外过量饮酒和其他明确损肝因

素所致的,以肝脏脂肪积聚为主要病理表现的慢性肝脏疾病,被认为是代谢综合征的肝脏表现,也称为代谢相关性脂肪肝(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD),目前已成为全球慢性肝病的主要病因,我国 NAFLD 发生率也逐年增长,已高达 29.2%^[4,5]。NAFLD 的疾病谱包括非酒精性肝脂肪变(non-alcoholic hepatic steatosis)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌^[6]。

多项研究表明,NAFLD 与 T2DM 密切相关。T2DM 患者中 NAFLD 的全球发生率为 55.5%,显著高于非糖尿病人群^[7]。近期开展的一项针对 611 例 T2DM 患者于 2013~2014 年和 2016~2018 年进行 2 次随访研究发现,NAFLD 在 T2DM 患者中发生率较高,且晚期肝纤维化很常见^[8]。本研究入选的 T2DM 患者非酒精性肝脂肪变(又称单纯性脂肪肝)的发生率已高达 38.8%,这提示对 T2DM 患者早期进行 NAFLD 相关的筛查和评估是极为必要的。

FA 主要由肝脏合成并分泌,是内源性酪氨酸激酶抑制剂。FA 通过干扰胰岛素信号通路、抑制脂联素表达、作为 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)4 配体等途径来介导 IR 和慢性代谢性炎症反应。编码 FA 的基因位于人染色体 3q27(3 号长臂的 27 区),3q27 区已被确认是代谢综合征和 T2DM 的易感基因位点^[9]。近年来有研究认为 FA 参与了 NAFLD 与 T2DM 的发生、发展^[10]。本研究发现,FA 在 T2DM 合并 NAFLD 患者中明显升高。其他的研究亦有类似发现^[11]。Guo 等^[12]的 Meta 分析提示 FA 升高 1 个标准差,发生 T2DM 的风险增加 23%。

Filardi 等^[13]研究发现,FA 是年轻人群中 - 重度脂肪肝的独立预测因素。本研究相关性分析及回归分析均显示 FA 与 NAFLD 呈正相关,这提示 FA 是预测 NAFLD 较好的危险因子。在 IR 状态下,胰岛素抑制脂肪酶的能力下降,游离脂肪酸水平升高,导致肝脏脂肪沉积,FA 直接参与了 IR 过程影响脂质代谢,形成 NAFLD^[14]。本研究中 T2DM 伴 NAFLD 患者其 HOMA - IR、HOMA - β 、FINS 水平均高于不伴 NAFLD 组,这说明 T2DM 合并 NAFLD 时 IR 明显,胰岛 β 细胞功能发生代偿,HOMA - β 水平升高。本研究发现血清 FA 水平与糖尿病病程呈负相关,这可能与 T2DM 病理生理改变早期以 IR 为主,随着病程延长,出现胰岛素分泌不足有关。

高血压病、T2DM、代谢综合征是 NASH 患者肝硬

化的危险因素^[15]。本研究中 T2DM 合并 NAFLD 患者存在着更严重的代谢问题,如超重/肥胖、高脂血症、高尿酸血症及高血压病。且在单纯性脂肪肝阶段,患者的 ALT、AST、GGT 水平已高于无 NAFLD 的 T2DM 患者,这提示 T2DM 合并 NAFLD 早期应该积极干预,避免加重肝脏病变进一步进展。本研究发现 T2DM 患者中 BMI、TG、GGT 是 NAFLD 发病的独立危险因素。研究发现,通过生活方式改变,减轻体重,可以使肥胖患者血清 FA 水平下降^[16]。这提示保持理想体重,维持 TG 在正常水平可能减少 T2DM 发生 NAFLD 的风险。

综上所述,FA 是预测 NAFLD 较好的危险因子,有可能成为 NAFLD、T2DM 等慢性代谢疾病的诊断标志物和治疗新靶点。T2DM 合并 NAFLD 患者需综合管理血脂、体重、血压等代谢问题以减少 NAFLD 的发生^[17]。对于肝酶升高的 T2DM 患者应及早筛查 NAFLD。该研究还存在一定的不足,研究对象未包括 NASH、肝硬化等患者,诊断没有使用肝活检术明确脂肪肝病理,今后还将开展进一步研究。

参考文献

- 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防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203
- Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(6): 607
- 韩亮, 吴凡, 陈广. 胎球蛋白在非酒精性脂肪性肝病和 2 型糖尿病中的作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(6): 419-422
- Fouad Y, Waked I, Bollipo S, *et al.* What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD' [J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1254-1261
- Zhou F, Zhou J, Wang W, *et al.* Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1119-1133
- 施军平, 范建高. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 10(27): 748-753
- Younossi ZM, Golabi P, De Avila L, *et al.* The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 71(4): 793-801
- Lee HW, Wong GL, Kwok R, *et al.* Serial transient elastography examinations to monitor patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. *Hepatology*, 2020, 72(4): 1230-1241
- Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, *et al.* Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene [J]. *Diabetes*, 2002, 51(8): 2450-2458
- Ke Y, Xu C, Lin J, *et al.* Role of hepatokines in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Transl Int Med*, 2019, 7(4): 143-148
- Pampanini V, Inzaghi E, Germani D, *et al.* Serum fetuin-A levels in obese children with biopsy proven nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(1): 71-76
- Guo VY, Cao B, Cai C, *et al.* Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(1): 87-98
- Filardi T, Panimole F, Morano S, *et al.* Circulating levels of fetuin-A are associated with moderate-severe hepatic steatosis in young adults [J]. *Endocrinol Invest*, 2021, 44(1): 105-110
- Bedi O, Aggarwal S, Trehanpati N, *et al.* Molecular and pathological events involved in the pathogenesis of diabetes-associated nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(5): 607-618
- Wong VW, Wong GL, Yeung JC, *et al.* Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study [J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 754-763
- Murdolo G, Tortoioli C, Celi F, *et al.* Fetuin-A, adiposity-linked insulin resistance and responsiveness to an educational-based weight excess reduction program: a population-based survey in prepubertal schoolchildren [J]. *Endocrine*, 2017, 56(2): 357-365
- Radaelli MG, Martucci F, Perra S, *et al.* NAFLD/NASH in patients with type 2 diabetes and related treatment options [J]. *Endocrinol Invest*, 2018, 41(5): 509-521

(收稿日期: 2020-11-11)

(修回日期: 2020-12-27)

欢迎订阅 2021 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术期刊。本杂志为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。月刊。CN11-5453/R,ISSN1673-548X。

本杂志信息量大,装帧精美。每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。国内外公开发行人。邮发代号:2-590。编辑部电话:010-52328691,010-52328692,010-52328694。投稿网址: <http://www.xyjz.cn>。编辑部地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(邮编:100020)。