



女性非酒精性脂肪肝与糖耐量减低之间的关系

陈 瑞 余秉翔

(中国人民解放军总医院健康管理研究院国际部三科五病区 100853)

摘要: 目的 评价女性非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 对于糖耐量减低患者胰岛功能的影响。方法: 采用回顾性分析方法, 纳入 2400 例解放军总医院国际部 2016 年 1-12 月体检的所有不饮酒女性患者, 分为 NAFLD 组和非 NAFLD 组; 将 NAFLD 组又分为 NAFLD 合并糖耐量减低 (IGR) 组与单纯 NAFLD 组。所有患者均检测血脂、糖化血红蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素/C 肽及糖负荷后 2 小时血糖、胰岛素/C 肽、ALT、AST、 γ -GT; 采用胰岛素稳态评估法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 用于评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能。结果: 糖耐量减低患者 NAFLD 发生率为 45.49%, 明显高于单纯脂肪肝发病率 39.29%; NAFLD 组在年龄、BMI、腰臀比、血压、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、糖化血红蛋白、肝功能、HOMA-IR、HOMA- β 明显高于非 NAFLD 组 (P 值均 <0.01)。NAFLD 合并糖耐量减低与单纯糖耐量减低组比较在血脂、肝功能、HOMA-IR 方面有统计学意义 (P 值均 <0.05)。NAFLD 合并糖耐量减低与单纯 NAFLD 组比较在年龄、腰臀比、血压、血脂、肝功能、HOMA-IR 方面无统计学意义 (P 值均 >0.05), 在 HOMA- β 方面有统计学意义 ($P < 0.05$); NAFLD 合并糖耐量减低组中, 肝功能异常组在 HOMA-IR (P 值 <0.01)、血脂方面 (P 值均 <0.05) 明显高于肝功能正常组。结论: 女性合并糖耐量减低的患者, NAFLD 的发病率高于普通人群脂肪肝发病率; 女性 NAFLD 患者较正常人群存在明显的胰岛素抵抗、血脂紊乱、肝功能异常及体重超重; 在 NAFLD 合并糖耐量减低时, 胰岛素抵抗较单纯糖耐量减低患者明显, 较单纯 NAFLD 患者胰岛素抵抗不明显, 胰岛 β 细胞功能减低较明显; 肝功能异常比肝功能正常时的胰岛素抵抗更明显, β 细胞功能变化不明显。

关键词 糖耐量减低, 脂肪肝, 非酒精性; 女性

The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and impaired glucose tolerance in women Chen Rui, Yu Bing Xiang. The International Department of three of Health Management Institute, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Yu Bingxiang, Email: bingxiang_yu@hotmail.com

[Abstract] Objective To evaluate the female non alcoholic fatty liver (NAFLD) effect on impaired glucose tolerance in patients with islet function. Methods A retrospective analysis of 2400 cases in general hospital of PLA International Department in 2016 1-12 months examination all drinking female patients, divided into NAFLD group and non NAFLD group; NAFLD group is divided into NAFLD with impaired glucose tolerance (IGR) group and NAFLD group. All patients were detected blood lipid, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, fasting insulin, /C peptide and glucose load in 2 hours after blood glucose insulin, /C peptide, ALT AST, -GT, gamma; insulin resistance index was calculated using the insulin homeostasis assessment method (HOMA-IR) and beta cell function index (HOMA- β) for insulin resistance and beta cell function evaluation. Results the patients with impaired glucose tolerance (i.e., the incidence rate of NAFLD was 45.49% NAFLD with IGT patients was significantly higher than that of 429 cases) the prevalence rate of fatty liver was 39.29%; NAFLD group in age, BMI, waist hip ratio, blood pressure, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, liver function, HOMA-IR, HO Expression of MA- was significantly higher than non NAFLD group ($P < 0.01$); and total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, blood glucose 2 hours after glucose load test was not statistically significant ($P > 0.05$) decreased and impaired glucose tolerance group. The combination of NAFLD and impaired glucose tolerance was statistically significant in patients with impaired glucose tolerance, liver function, and HOMA-IR ($P < 0.05$). NAFLD with glucose tolerance, waist hip ratio, blood pressure, blood lipid, liver function, HOMA-IR was not statistically significant ($P > 0.05$), there was statistical significance in terms of HOMA- β ($P < 0.05$); NAFLD patients with IGT group, abnormal liver function in HOMA-IR group ($P < 0.01$), blood lipid ($P < 0.05$) was significantly higher than that in normal liver function group. Conclusion the female patients with impaired glucose tolerance. NAFLD the incidence is higher than in the general population the incidence of fatty liver; female NAFLD patients than the normal population has obvious insulin resistance, dyslipidemia, abnormal liver function and reduce the amount of NAFLD in overweight; with glucose tolerance, insulin resistance than pure sugar Tolerance in patients with impaired significantly, compared with NAFLD in patients with insulin resistance is not obvious, islet beta cell function decreased significantly; the abnormal liver function than normal liver function when insulin resistance is more obvious, beta cell function did not change significantly.

[Keywords] Impaired glucose tolerance; Fatty liver; Nonalcoholic; Female;

中图分类号: R256.12 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2018) 03-087-03

随着生活水平的提高, 人们饮食结构的改变, 非酒精性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的发病率逐年升高, NAFLD 是众多发达及发展中国家最常见的慢性肝病, NAFLD 占我国慢性肝病的 49.3% [1], 但 NAFLD 的发病机制尚不是很明确, 它是弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合症, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、脂肪性肝硬化 4 个病理过程。目前 NAFLD 被认为是与胰岛素抵抗 (IR) 和遗传感密切相关的代谢应激性肝损害 [2]。本研究对女性 NAFLD 患者与非 NAFLD 的临床资料、生化指标及胰岛素抵抗等进行了调查, 探讨女性 NAFLD 患者与胰岛素抵抗的关系; 以及肝功能异常对胰岛素抵抗的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象: 中国人民解放军总医院国际部 2016 年 1 月份至 12 月份体检的 20-70 岁不饮酒女性患者。NAFLD 的诊断标准以肝脏超声检查来确诊, 除外其他原因引起肝损害的患者, 包括酒精性、病毒性、药物性、营养不良性, 以及患者合并严重心、肝、肾功能不全和脑血管疾病。糖耐量减低选取糖负荷试验后空腹血糖 >6.1 mmol/L 且 <7.1 mmol/L; 2h-血糖 >7.8 mmol/L 且 <11.1 mmol/L 的患者。符合入选条件者共 2400 例, 其中 NAFLD 患者有 942 例, 同时合并糖耐量减低的患者有 429 例。



·论 著·

1.2 研究方法: 询问病史, 记录年龄、收集血压、BMI、腰臀比; 所有观察对象均在空腹 12 小时后于晨起抽取静脉血, 分别测定空腹血糖、甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶、空腹 INS/C 肽、2h-血糖、2h-INS/C 肽; 评估稳态模型胰岛素抵抗指数 $HOMA-IR = FPG(mmol/L) \times FINS(mU/L) / 22.5$; 胰岛 β 细胞功能指数 $HOMA-\beta = 20 \times FINS(mU/L) / FPG(mmol/L) - 3.5$ (%)。

1.3 统计学分析: 所有数据采用 SPSS22.0 统计学软件进行统计学分析; 计量资料以 $\pm s$ 表示, 两组样本均数比较用 t 检验, 多因素分析用 Logistic 回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料: 2400 例女性患者有无 NAFLD 分为两组, 两组间年龄、BMI、腰臀比、血压、血脂、空腹/2h-血糖、糖化血红蛋白、肝功能、HOMA-IR、HOMA- β 比较见表 1。NAFLD 组年龄、BMI、腰臀比、血压、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、糖化血红蛋白、肝功能、HOMA-IR、HOMA- β 较非 NAFLD 组高 ($P < 0.01$)。

2.2 NAFLD+IGR 组 (429 例) 与单纯 IGR 组 (382 例) 比较: 在血脂、肝功能、HOMA-IR 方面有统计学意义 ($P < 0.05$), 在年龄、血压、BMI、腰臀比、血糖、HOMA- β 方面无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 NAFLD+IGR 组 (429 例) 与单纯 NAFLD 组 (514 例) 比较: 在年龄、腰臀比、血压、血脂、肝功能、HOMA-IR 方面无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组间 HOMA- β 有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 429 例 NAFLD+IGR 组患者肝功能异常组 (62 例) 和肝功能正常组 (367 例) 之间年龄、BMI、腰臀比、血糖、糖化血红蛋白无统计学意义 ($P > 0.05$), 甘油三酯、HOMA-IR 与 HOMA- β 有显著统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

讨论

本研究评价了女性 NAFLD 与糖耐量减低的相关性, 结果表明糖耐量减低女性患者 NAFLD 患者发病率为 45.49%, 高于普通女性人群 NAFLD 发病率; 女性 NAFLD 组在年龄、BMI、腰臀比、血压、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、糖化血红蛋白、肝功能、HOMA-IR、HOMA- β 明显高于非 NAFLD 组; NAFLD+IGR 组在 HOMA-IR 方面高于单纯 IGR 组、在 HOMA- β 方面高于单纯 NAFLD 组; 在 NAFLD+IGR 组肝功能异常组中胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能亢进更明显。

Ludwig (1980) 和 Schaffner (1986) 相继提出非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和 NAFLD 的概念。然而当时脂肪肝主要还是作为一种无关紧要的影像学表现见诸于 B 超和 CT 等检查结论之中, 有关 NASH/NAFLD 的研究仍零星报道。直到 Day (1998) 等发现 NASH 可并发进展性肝纤维化和肝硬化, NASH 方得到学术界极大关注。随着对疾病的认识, 大量研究显示 NAFLD 患者具有肥胖、脂代谢紊乱、高血压、糖耐量异常等胰岛素抵抗的特征。目前关于脂肪肝发病机制普遍认同的是“二次打击”学说, 即胰岛素抵抗等因素造成肝脏内脂质大量堆积形成一次打击, 为单纯脂肪肝的发生, 氧化应激及脂质过氧化等多种原因导致的损伤形成二次打击, 导致非酒精性脂肪性肝炎发生 [3]。本研究中 NAFLD 组 BMI、腰臀比、血压、血脂 (TG、HDL-C)、血

糖 (IFG、HbA1c) 等代谢相关指标均高于非 NAFLD 组, 这些结果提示有效的减重、控制血压、血糖、血脂, 可预防 NAFLD 的发病风险极其进展。本研究发现 NAFLD+IGR 与单纯的 IGR 比较血糖控制水平相当, 而 HOMA-IR 明显高于 IGR 组, 表明脂肪肝合并糖耐量减低患者胰岛素抵抗更明显; 而 NAFLD+IGR 与单纯的 NAFLD 比较胰岛素抵抗并不明显, 但胰岛 β 细胞功能下降较明显, 说明随着非酒精性脂肪肝合并糖耐量减低发生时, 胰岛 β 细胞功能减退, 然而其胰岛素抵抗与单纯 NAFLD 患者相比无统计学意义; 某些研究也发现, 随着肝脏脂肪变性程度增加, β 细胞功能降低, 且独立于内脏和肌肉脂肪含量的增加 [4]。提示随着 NAFLD 的发生, 胰岛素抵抗较明显, 胰岛 β 细胞功能代偿性升高, 随着病情的进展, 胰岛功能可能由胰岛素抵抗为主进展为胰岛功能逐渐衰竭。

目前由于评价 NAFLD 不同分型的金标准为肝脏组织学活检为有创检查项目而在临床难以推广, 肝酶的检测仍是 NAFLD 分型的唯一实验室标准。Gray [5] 等及刘蒙 [6] 等曾对无糖尿病史的 NAFLD 患者中肝酶水平与胰岛素抵抗的关系进行了研究, 结果表明肝酶异常组胰岛素抵抗更加明显; 而对于 NAFLD 合并糖耐量减低的患者不同肝酶水平与胰岛素抵抗无相关性研究。本研究进一步将 NAFLD+IGR 组分为肝功能异常组与肝功能正常组, 结果显示肝功能异常组中胰岛素抵抗更明显, 胰岛 β 细胞分泌功能增加; 说明随着 NAFLD 病情的进展, 肝功能的恶化, 胰岛素抵抗与 β 细胞功能也随之增加; 所以肝酶的异常也有可能增加 NAFLD 患者患糖尿病的风险, 及时保肝治疗, 对提早预防糖尿病的发生有着指导作用。

综上所述, 本研究证实了女性 NAFLD 患者存在明显的糖耐量异常及胰岛素抵抗, 随着 NAFLD 的加重, 胰岛素抵抗也随之增加, 有必要对女性 NAFLD 患者进行早期糖尿病方面的筛查, 做到早期干预、减少糖尿病及脂肪肝相关并发症的发生。NAFLD 合并糖调节受损是否需要治疗, 研究发现无论采用生活方式干预、二甲双胍还是阿卡波糖等都可以明显降低从 IGT 发展为糖尿病 [7], 延缓病程, 减少并发症。

参考文献:

- [1] 马振增, 陆伦根. 非酒精性脂肪性肝病与肝硬化[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(2): 135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.02.003.
- [2] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210. DOI: 10.1016/j.jhep.200.10.010.
- [3] Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms[J]. Diabetologia, 2005, 48(4): 634-642.
- [4] Giannini C, Caprio S. Islet function in obese adolescents[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(Suppl 3): S40-45. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01643.x
- [5] Gray B, Muhlhauser BS, Davies PS, et al. Liver enzymes but not free fatty acid levels predict markers of insulin sensitivity in



·论 著·

overweight and obese,nondiabetic adults[J].Nutr Res,2013,33(10):781-788.

[6] 刘蒙, 颜红梅, 高鑫, 等.非酒精性脂肪肝病患者中肝酶与代谢综合征的关系[J].中华医学杂志, 2007, 87(4): 253-255.

[7] Diabetes Prevention Program Research Group.Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin N Engl J Med,2002,346:393-403.

作者单位: 100853 中国人民解放军总医院国际部五病区

通信作者: 余秉翔, Email:bingxiang_yu@hotmail.com

表1 两组间一般资料分析

指标	非NAFLD (N=1503)	NAFLD (N=897)
年龄(岁)	47.91±8.75	53.52±7.70*
BMI (Kg/m ²)	22.30±2.61	25.59±3.12*
WHR(cm)	0.80±0.04	0.84±0.04*
收缩压(mmHg)	112±17	125±19*
舒张压(mmHg)	74±10	79±11*
CHO(mmol/l)	4.79±0.88	4.94±0.89*
TG(mmol/l)	1.09±0.64	1.61±0.90*
LDL-C(mmol/l)	3.11±0.80	3.40±0.83
HDL-C(mmol/l)	1.55±0.39	1.30±0.29*
HbA1c (%)	5.40±0.32	5.60±0.36*
FPG	5.06±0.45	5.33±0.51*
2hPG	7.03±1.51	7.86±1.53
γ-GT(IU/L)	18.1±17.39	25.66±22.15*
ALT(IU/L)	15.50±12.41	20.73±12.00*
AST(IU/L)	17.69±7.20	19.10±7.14*
HOME-IR	1.75±0.97	2.88±1.79*
HOME-β	26.73±10.30	30.75±11.08*

注: NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体重指数; WHR 腰臀围比例; CHO: 总胆固醇;

TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c: 糖化血红蛋白;

FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后 2h 血糖; γ-GT: γ-谷氨酰基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; HOME-IR: 稳态评估法计算的胰岛素抵抗指数; HOME-β: 稳态评估法计算的β细胞功能指数; 两组资料比较*P<0.01。

表2 NAFLD+IGR 组和单纯 IGR 组比较

指标	NAFLD+IGR (N=429)	IGR (N=382)
年龄(岁)	54.91±7.21	51.54±8.01
BMI (Kg/m ²)	25.67±2.92	22.49±2.65
WHR(cm)	0.85±0.04	0.81±0.04
收缩压(mmHg)	128±20	118±19

舒张压(mmHg)	82±11	76±11
CHO(mmol/l)	5.07±0.91	4.84±0.86
TG(mmol/l)	1.67±0.96	1.17±0.77※
LDL-C(mmol/l)	3.52±0.85	3.22±0.77*
HDL-C(mmol/l)	1.30±0.28	1.51±0.39※
HbA1c (%)	5.70±0.35	5.53±0.33
FPG	5.47±0.56	5.14±0.56
2hPG	9.06±1.21	8.88±1.18
γ-GT(IU/L)	27.85±25.42	19.42±23.29*
ALT(IU/L)	22.11±13.09	16.12±16.86*
AST(IU/L)	19.87±7.94	17.69±6.74※
HOME-IR	3.06±1.87	1.75±0.99※
HOME-β	29.46±10.08	26.28±11.86

注: NAFLD+IGR 组与 IGR 比较, *P<0.05; ※P<0.01。

表3 NAFLD 组和 NAFLD+IGR 及其亚组肝功能和胰岛功能比较

指标	NAFLD+NGT (N=514)	NAFLD+IGR (N=429)	NAFLD+IGR 肝功能正常 组(N=367)	NAFLD+IGR 肝功能异常组 (N=62)
年龄(岁)	52.09±8.06	54.91±7.21	55.05±7.29	54.06±6.71
BMI (Kg/m ²)	25.61±3.25	25.67±2.92	25.60±2.84	26.06±3.34
WHR(cm)	0.84±0.04	0.85±0.04	0.85±0.04	0.85±0.04
收缩压(mmHg)	122±19	128±20	128±20	129±17
舒张压(mmHg)	78±11	81±11	81±11	80±11
CHO(mmol/l)	4.85±0.88	5.06±0.91	5.04±0.90	5.21±0.98
TG(mmol/l)	1.56±0.83	1.67±0.95	1.61±0.91	2.03±1.11※
LDL-C(mmol/l)	3.32±0.30	3.52±0.85	3.50±0.85	3.60±0.86
HDL-C(mmol/l)	1.30±0.38	1.30±0.28	1.31±0.28	1.25±0.30
HbA1c (%)	5.51±0.34	5.70±0.35	5.69±0.34	5.78±0.39
FPG	5.21±0.43	5.47±0.56	5.45±0.55	5.57±0.63
2hPG	6.81±0.92	9.06±1.21	9.05±1.18	9.15±1.37
γ-GT(IU/L)	24.63±20.59	27.85±25.42	21.15±8.72	26.39±47.00
ALT(IU/L)	20.21±12.29	22.11±13.09	18.72±7.47	24.13±19.75
AST(IU/L)	18.86±7.28	19.87±7.94	18.02±4.55	30.78±13.27
HOME-IR	2.78±1.68	3.06±1.87	2.92±1.73	3.93±2.41※
HOME-β	31.94±11.83	29.46±10.07*	28.93±9.48	32.64±12.69

注: NAFLD+NGT 组与 NAFLD+IGR 比较, *P<0.05; NAFLD+IGR 肝功能正常组与肝功能异常组比较※P<0.01。