

代谢正常肥胖合并非酒精性脂肪性肝病的临床特征及内皮功能研究

贺肴 张弛 刘瑛 谢环 张沥 李华珠 杨晓春 周桂莲 王敏 熊璞

【摘要】目的 探讨代谢正常肥胖(MHO)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的临床、生化特征及内皮功能。**方法** 收集湖南省人民医院体检中心 2006 年 4 月—2014 年 1 月体检人群的资料,排除资料不完整者,共 5 147 名。选择诊断为 MHO 患者(共 478 例)纳入研究,其中 234 例合并 NAFLD(MHO 合并 NAFLD 组),244 例未合并 NAFLD(MHO 未合并 NAFLD 组)。共获得 56 例 MHO (29 例为 MHO 合并 NAFLD,27 例为 MHO 未合并 NAFLD)患者的血标本,检测 C 反应蛋白(CRP)、血清空腹胰岛素(FINS)、脂联素、内皮素-1,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),记录受检者身高、体重、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、空腹血糖、谷丙转氨酶(ALT)、尿酸、外周血白细胞计数(WBCC)及腹部 B 超结果。比较 MHO 合并 NAFLD 组与 MHO 未合并 NAFLD 组临床、生化特征、炎症因子及内皮素-1 水平的差异。**结果** MHO 合并 NAFLD 组与 MHO 未合并 NAFLD 组相比,年龄($t=-4.164$)、体重指数($t=-4.519$)、收缩压($t=-3.892$)、空腹血糖水平($t=-2.549$)、ALT($t=-2.019$)、HOMA-IR($u=-2.091$)、内皮素-1 水平($u=-3.632$)升高,脂联素水平($u=-2.206$)降低(P 均 <0.05)。而性别、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、尿酸、WBCC、FINS、CRP 在两组间差别无统计学意义。**结论** MHO 合并 NAFLD 患者者代谢异常加重,内皮功能紊乱。

【关键词】 肥胖;代谢正常肥胖;非酒精性脂肪性肝病

Clinical features and endothelial function in metabolically healthy obese patients with nonalcoholic fatty liver disease He Yao, Zhang Chi, Liu Ying, Xie Huan, Zhang Li, Li Huazhu, Yang Xiaochun, Zhou Guilian, Wang Min, Xiong Pu. Department of Endocrinology, The People's Hospital of Hunan Province, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical parameters, biochemical parameters and endothelial function in metabolically healthy obese (MHO) patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Data from 5 147 subjects undergone physical examination from April 2006 to January 2014 were collected in People's Hospital of Hunan Province. Among which 478 were diagnosed with MHO, and were included in this study. They were divided into two groups according to NAFLD status: MHO with NAFLD group ($n=234$), MHO without NAFLD group ($n=244$). In addition, blood samples from 56 subjects (29 MHO with NAFLD, 27 MHO without NAFLD) were preserved to detect C-reactive protein (CRP), fasting insulin (FINS), adiponectin and endothelin-1 level. Homeostasis model assessment -insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Body height, body weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fast blood glucose, alanine aminotransferase (ALT), uric acid, peripheral white blood cell count (WBCC) and abdominal B ultrasound were recorded. Clinical parameters, metabolic parameters, the level of inflammatory cytokines and endothelin-1 were compared between MHO with NAFLD group and MHO without NAFLD group. **Results** Compared with MHO without NAFLD group, age ($t=-4.164$), body mass index ($t=-4.519$), systolic blood pressure ($t=-3.892$), fast blood glucose ($t=-2.549$), ALT ($t=-2.019$), HOMA-IR ($u=-2.091$), endothelin-1 ($u=-3.632$) were higher than those in MHO with NAFLD group, and adiponectin was lower than that in MHO with NAFLD group ($u=-2.206$, all $P<0.05$). There was no difference in sex, diastolic blood pressure, triglyceride, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, uric acid, peripheral WBCC, FINS, CRP between the two groups. **Conclusions** Patients with MHO and NAFLD have aggravated metabolic abnormalities and endothelial dysfunction.

【Key words】 Obesity; Metabolically healthy obesity; Nonalcoholic fatty liver disease

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 163-165)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.005

基金项目:湖南省科技计划基金资助项目(2011SK3160);湖南省保健委重点基金项目(A2009-02);湖南省卫生厅重点基金资助项目(A2007005)

作者单位:410005 长沙,湖南师范大学第一附属医院,湖南省人民医院内分泌科

肥胖的发病率逐年升高,超重或者肥胖状态可明显增加 2 型糖尿病、心血管疾病的风险^[1-2]。随着对肥胖的深入研究,人们发现了一种特殊亚型——代谢正常肥胖(MHO)^[3-4]。目前,对 MHO 的定义为除肥胖外,无其他代谢并发症(炎症反应、血脂异常、高血压)而胰岛素敏感性尚好^[5]。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指无过量饮酒史,以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为病理特征的临床综合征,其疾病谱包括单纯性非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌^[6]。肥胖与 NAFLD 关系密切,并且肥胖者心血管疾病患病率明显,MHO 合并 NAFLD 的临床研究及与内皮功能关系的研究尚少,本研究对体检人群 MHO 及 NAFLD 进行筛查,探讨 MHO 合并 NAFLD 的临床特征及与内皮功能的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 经伦理委员会批准,收集 2006 年 4 月—2014 年 1 月湖南省人民医院体检中心体检人群的资料,排除资料不完整者,共 5 147 名,年龄 18~93 岁,平均(51.62 ± 15.50)岁;其中男性 3 370 名,女性 1 777 名。选择诊断为 MHO 者(共 478 例)纳入研究,其中 234 例合并 NAFLD(MHO 合并 NAFLD 组),244 例未合并 NAFLD(MHO 未合并 NAFLD 组)。

1.2 诊断标准 MHO 的诊断需同时符合以下 4 项条件:(1)体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 。(2)既往无糖尿病病史,未使用降糖药物,且空腹血糖 $< 6.1 \text{ mmol/L}$ 。(3)既往无高血压病史,未使用降压药物,且血压 $< 140/90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。(4)既往无高脂血症病史,未使用调脂药物,且空腹甘油三酯 $< 1.7 \text{ mmol/L}$,空腹高密度脂蛋白-胆固醇 $\geq 0.9 \text{ mmol/L}$ (男)或 $\geq 1.0 \text{ mmol/L}$ (女)^[7]。

NAFLD 的诊断根据 2010 年中华医学会肝病学分会诊断标准中的影像学诊断定义,排除过量饮酒、病毒性肝炎、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的其他肝病^[8]。具备以下 3 项腹部超声表现中的两项者:(1)肝区近场回声弥漫性增强(“明亮肝”),回声强于肾脏。(2)肝内管道结构显示不清。(3)肝脏远场回声逐渐衰减。

1.3 排除标准 (1)代谢综合征代谢组分资料缺失者:体重指数、血压、血脂及血糖任何一项资料缺失。(2)合并严重感染性疾病或处于应激状态者,合并甲状腺功能亢进症及其他系统疾病,合并严重肝、肾、呼吸道、心脏疾病及恶性肿瘤者。(3)乙型肝炎

标志物:HbsAg、HbeAg、HbeAb、HbcAb 及 HbsAb-IgM 中任意一项阳性者。(4)有饮酒史或饮酒折合乙醇量每周 $\geq 140 \text{ g}$ (女性 $\geq 70 \text{ g}$)。(5)有可引起 NAFLD 或肝酶升高的其他肝病,如药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等。

1.4 方法 身高、体重、血压分别由湖南省人民医院体检中心固定的 3 位医务人员进行检测。计算体重指数 = 体重(kg)/身高²(m²)。共获得 56 例 MHO 患者的血标本,其中 29 例为 MHO 合并 NAFLD,27 例为 MHO 未合并 NAFLD。检测 C 反应蛋白(CRP)、血清空腹胰岛素(FINS)、脂联素、内皮素-1,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

血脂、空腹血糖、血常规、肝功能、肾功能、FINS、CRP、脂联素、内皮素-1 均于 8:00 时取受试者空腹静脉血 5 ml,由湖南省人民医院检验科检验人员完成。其中血清 FINS 采用电化学发光法[罗氏电化学发光仪 Cobas6000-E601(德国)]。CRP 采用免疫比浊法[BN II 全自动蛋白分析仪(德国)]。脂联素采用双抗体夹心法-酶联免疫吸附试验(ELISA,美国 eBioscience 公司试剂盒)。批内差异 $< 4.2\%$,批间差异 $< 3.1\%$ 。内皮素-1 采用双抗体夹心法-酶联免疫吸附试验(ELISA,武汉华美生物工程有限公司试剂盒)。批内差异 $< 8\%$,批间差异 $< 10\%$ 。腹部肝脏 B 超:利用东芝 TOSHIBA 彩超仪(探头频率 3.5 MHz)作肝脏检查,由湖南省人民医院 B 超室 2 位固定医师完成。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件完成,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两样本均数比较采用 t 检验;采用协方差分析校正混杂因素的影响;非正态分布的计量资料以中位数表示,两样本均数的比较采用秩和检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及生化特征比较 MHO 合并 NAFLD 组年龄、体重指数、收缩压、空腹血糖、谷丙转氨酶(ALT)均高于 MHO 未合并 NAFLD 组(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 胰岛及内皮功能比较 MHO 合并 NAFLD 组与未合并 NAFLD 组相比,脂联素水平较低,HOMA-IR、内皮素-1 水平较高(P 均 < 0.05 ,表 2)。

3 讨论

肥胖与代谢异常密切相关,是动脉粥样硬化、2 型糖尿病、心血管疾病、肿瘤、NAFLD 等多种疾病的易感因素^[9]。随着研究的深入,人们发现肥胖本身存在异质性,有些肥胖个体代谢指标正常,归为肥

表 1 两组临床及生化特征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (女/男)	体重指数 (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	空腹血糖 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
MHO 合并 NAFLD 组	234	54.25 ± 15.66	68/178	27.60 ± 2.17	121.21 ± 10.61	75.34 ± 7.81	5.00 ± 0.51	1.18 ± 0.30
MHO 未合并 NAFLD 组	244	48.58 ± 14.09	66/178	26.51 ± 1.51	117.33 ± 11.12	74.42 ± 8.20	4.89 ± 0.49	1.13 ± 0.31
<i>t</i> 值/ χ^2 值		-4.164	0.239 ^a	-4.519	-3.892	-1.254	-2.549	-1.690
<i>P</i> 值		0.000	0.625	0.000	0.000	0.21	0.011	0.092

组别	例数	总胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	尿酸 (μmol/L)	WBCC (10 ⁹ /L)
MHO 合并 NAFLD 组	234	4.86 ± 0.86	1.38 ± 0.30	3.14 ± 0.81	33.15 ± 22.65	357.01 ± 76.30	6.50 ± 1.58
MHO 未合并 NAFLD 组	244	4.86 ± 0.81	1.42 ± 0.30	3.06 ± 0.79	29.51 ± 16.32	345.24 ± 77.76	6.76 ± 1.80
<i>t</i> 值		0.072	1.624	-1.173	-2.019	-1.642	1.645
<i>P</i> 值		0.942	0.105	0.241	0.044	0.101	0.101

注:MHO:代谢正常肥胖;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;ALT:谷丙转氨酶;WBCC:白细胞计数;^a χ^2 值;1 mmHg=0.133kPa

表 2 两组 FINS、HOMA-IR、CRP、脂联素、内皮素-1 水平比较(中位数)

组别	例数	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	CRP (mg/L)	脂联素 (pg/L)	内皮素-1 (μg/L)
MHO 合并 NAFLD 组	29	10.03	2.30	0.76	1.92	23.78
MHO 未合并 NAFLD 组	27	8.74	1.90	0.56	2.56	12.80
<i>u</i> 值		0.071	0.037	0.380	0.027	0.000
<i>P</i> 值		-1.804	-2.091	-0.878	-2.206	-3.632

注:MHO:代谢正常肥胖;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;CRP:C 反应蛋白

胖的一种特殊亚型,即 MHO,其在肥胖人群中约占 10%~30%。同时,NAFLD 在肥胖人群中的发病率逐渐增加^[10]。而肥胖也是发生 NAFLD 的最主要危险因素,70%的超重或肥胖者患有 NAFLD^[11]。

本研究结果显示,MHO 合并 NAFLD 组与未合并 NAFLD 组比较,年龄、体重指数较高,同时收缩压、空腹血糖、HOMA-IR、内皮素-1 升高,而脂联素水平降低。由此可知,NAFLD 可加重 MHO 者代谢异常及胰岛素抵抗,影响内皮功能。研究显示,肝脏脂肪变性可加重胰岛素抵抗,并且随着脂肪肝程度加重,胰岛素抵抗亦加重^[12]。而胰岛素抵抗在 NAFLD 发病机制中起着极为重要的作用,可能是其发生与发展的病理基础^[13]。低脂联素血症是 NAFLD 发生的早期事件,也是导致肝脏脂肪蓄积甚至肝纤维化的原因。Hui 等^[14]认为低脂联素水平是 NAFLD 肝脏脂肪变性以及炎症反应的独立危险因素。本研究显示,MHO 合并 NAFLD 组与未合并 NAFLD 组比较,内皮素-1 水平较高,而内皮素-1 是较强的缩血管因子,可刺激内皮细胞和平滑肌细胞的增殖和促进血小板的聚集,在糖尿病血管病变、高血压及心、脑、肾血管疾病中明显升高,可作为内皮损伤的标志。

内皮细胞损伤是内皮素水平升高的重要机制之一,因此血浆内皮素水平升高可反映血管内皮损伤或功能失调,检测血内皮素水平是心血管疾病的一种非侵入性诊断手段,可作为心血管疾病进展的标记物^[15]。因此,虽然血糖、血压、血脂均在正常范围,但 MHO 合并 NAFLD 者更肥胖、血压、血糖更高,同时可能合并保护性炎症因子(如脂联素)水平的降低,血管内皮细胞的损伤也更严重。

在 MHO 中,合并 NAFLD 者临床表型更接近发生代谢异常性疾病者,而未合并 NAFLD 的 MHO 者胰岛素抵抗和炎症因子状态更接近正常人群。由于肥胖疾病谱存在连续性,要严格区分 MHO 和肥胖伴代谢异常的人群仍然存在一定的困难。本课题组前期研究中,以正常体重、正常代谢作为正常对照,将代谢综合征与 MHO 进行比较,采用了较为严格的诊断标准和对照。结果发现,MHO 的临床表型介于正常体重正常代谢与代谢综合征之间^[16]。所以 MHO 更可能属于肥胖早期,尚未出现代谢异常的一个过渡状态,而及时减肥、治疗脂肪肝,可能有助于个体保持代谢正常状态。NAFLD 可作为判断 MHO 及代谢异常预后的指标。

参 考 文 献

[1] Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(11): 6185-6191.

[2] Berrahmoune H, Herbeth B, Samara A, et al. Five-year alterations in BMI are associated with clustering of changes in cardiovascular risk factors in a gender-dependant way: the Stanislas study [J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32(8): 1279-1288.

[3] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends

- report and review of the literature [J]. Clin Nucl Med, 2000, 25(4): 253-254.
- [11] Hod N, Mindlin L, Cohenpour M, et al. Double ectopic thyroid [J]. Pediatr Radiol, 2002, 32(12): 859-861.
- [12] Baik SH, Choi JH, Lee HM. Dual ectopic thyroid [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2002, 259(2): 105-107.
- [13] Ulug T, Ulubil SA, Alagol F. Dual ectopic thyroid: report of a case [J]. J Laryngol Otol, 2003, 117(7): 574-576.
- [14] Ghanem N, Bley T, Altheoefer C, et al. Ectopic thyroid gland in the porta hepatis and lingua [J]. Thyroid, 2003, 13(15): 503-507.
- [15] Al-Akeely MH. Dual thyroid ectopia [J]. Saudi Med J, 2003, 24(9): 1021-1023.
- [16] Emlik D, Karabacakoglu A, Karaköse S, et al. Dual ectopic thyroid [J]. Eur J Radiol Extra, 2003, 48: 78-82.
- [17] Kisakol G, Gonen S, Kaya A, et al. Dual ectopic thyroid gland with Graves' disease and unilateral ophthalmopathy: a case report and review of the literature [J]. J Endocrinol Invest, 2004, 27(9): 874-877.
- [18] Bayat MR, Vawda F, Campbell H. Dual ectopic thyroid [J]. Clin Radiol, 2005, 60(7): 821-825.
- [19] Basu S, Nair N. Dual ectopic thyroid [J]. Indian Pediatr, 2006, 43(8): 741.
- [20] Chawla M, Kumar R, Malhotra A. Dual ectopic thyroid: case series and review of the literature [J]. Clin Nucl Med, 2007, 32(1): 1-5.
- [21] Huang TS, Chen HY. Dual thyroid ectopia with a normally located pretracheal thyroid gland: case report and literature review [J]. Head Neck, 2007, 29(9): 885-888.
- [22] Sood A, Sood V, Sharma DR, et al. Thyroid scintigraphy in detecting dual ectopic thyroid: a review [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(4): 843-846.
- [23] Kwon HJ, Jin SM, Lee SH, et al. Adenomatous hyperplasia arising from dual ectopic thyroid [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2009, 2(3): 155-158.
- [24] Wildi-Runge S, Stoppa-Vaucher S, Lambert R, et al. A high prevalence of dual thyroid ectopy in congenital hypothyroidism: evidence for insufficient signaling gradients during embryonic thyroid migration or for the polyclonal nature of the thyroid gland? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6): E978-E981.
- [25] De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms [J]. Endocr Rev, 2004, 25(5): 722-746.
- [26] Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism [J]. Endocrinology, 2002, 143(6): 2019-2024.
- [27] Bianco A, Poukkula M, Cliffe A, et al. Two distinct modes of guidance signalling during collective migration of border cells [J]. Nature, 2007, 448(7151): 362-365.
- [28] Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 323(1): 35-54.
- [29] Sood A, Kumar R. The ectopic thyroid gland and the role of nuclear medicine techniques in its diagnosis and management [J]. Hell J Nucl Med, 2008, 11(3): 168-171.

(收稿日期: 2014-09-25)

(上接第 165 页)

- in obesity among US adults, 1999-2008 [J]. JAMA, 2010, 303(3): 235-241.
- [4] Karelis AD. Metabolically healthy but obese individual [J]. Lancet, 2008, 372(9646): 1281-1283.
- [5] Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy [J]. Int J Obes (Lond), 2011, 35(7): 971-981.
- [6] de Alwis NH, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears [J]. J Hepatol, 2008, 48(Suppl 1): S104-S112.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议 [J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.
- [8] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南 (2010 年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 167-170.
- [9] 宋丹丹, 邹大进. 代谢正常肥胖的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 75-78.
- [10] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes [J]. Hepatology, 2006, 44(4): 865-873.
- [11] Caballeria L, Auladell MA, Torón P, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units. A case-control study [J]. BMC Gastroenterol, 2008, 8: 44.
- [12] Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, et al. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers [J]. J Infect Dis, 1999, 179(4): 775-782.
- [13] 李利阳, 杨蕾. 非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的关系 [J]. 医学综述, 2011, 17(18): 2840-2842.
- [14] Hui JM, Hodges A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? [J]. Hepatology, 2004, 40(1): 46-54.
- [15] Amiri F, Viridis A, Neves MF, et al. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction [J]. Circulation, 2004, 110(15): 2233-2240.
- [16] 张弛, 赵乃蕊, 李华珠, 等. 代谢正常肥胖个体的临床特点及其发生代谢异常性疾病的风险 [J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(3): 140-144.

(收稿日期: 2015-01-10)