

· 论著 ·

2 型糖尿病患者血清脂联素与肝脏脂肪含量的相关性研究

张珊 张洁 傅力

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病患者血清脂联素水平与肝脏脂肪含量及相关临床指标的相关性。**方法** 选取天津市第三中心医院收治的初发 2 型糖尿病患者 108 例,以患者肝脏脂肪含量测定结果的平均数为切点将其分为 2 型糖尿病伴低肝脏脂肪含量组 (T2DM + LFC 组) 50 例和 2 型糖尿病伴高肝脏脂肪含量组 (T2DM + HFC 组) 58 例。应用高效液相色谱法、葡萄糖氧化酶法、放射免疫法以及 ELISA 等分别对两组患者的相关临床指标及血清脂联素水平进行检测。采用 t 检验或 χ^2 检验进行组间对比,采用 Spearman 相关分析和多元逐步回归分析进行指标间关系判定,采用 Logistic 回归分析影响肝脏脂肪含量的危险因素。**结果** T2DM + HFC 组血清脂联素水平显著低于 T2DM + LFC 组 ($t = 3.947, P = 0.006$)。2 型糖尿病患者血清脂联素水平与体重、体重指数、体脂含量、内脏脂肪面积、肝脏脂肪含量、甘油三酯水平呈显著负相关 ($r = -0.680 \sim -0.225, P < 0.05$ 或 0.01)。多元逐步回归分析显示,体重、体重指数和体脂含量是血清脂联素水平的独立相关因素。Logistic 回归分析显示,体重 ($OR = 1.288, 95\% CI: 1.009 \sim 1.644$)、脂联素 ($OR = 0.169, 95\% CI: 0.053 \sim 0.542$)、 γ -谷氨酰胺转氨酶 ($OR = 1.155, 95\% CI: 1.032 \sim 1.293$) 及甘油三酯 ($OR = 0.323, 95\% CI: 0.172 \sim 0.609$) 为 2 型糖尿病患者肝脏脂肪含量的影响因素。**结论** 血清脂联素水平与体重、体重指数和体脂含量密切相关,并可能在 2 型糖尿病患者肝脏脂质沉积过程中发挥重要调节作用。

【关键词】 2 型糖尿病;脂联素;胰岛素抵抗;脂肪肝

The correlation analysis between serum adiponectin level and liver fat content in patients with type 2 diabetes Zhang Shan*, Zhang Jie, Fu Li. * Department of Physiology and Pathophysiology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Fu Li, Email: lifu@tmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum adiponectin level and liver fat content as well as other related clinical parameters in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 108 patients newly diagnosed with type 2 diabetes in the Third Central Hospital of Tianjin were selected. According to the liver fat content, subjects were divided into type 2 diabetic patients with low liver fat content group (T2DM + LFC group, $n = 50$) and type 2 diabetic patients with high liver fat content group (T2DM + HFC group, $n = 58$). The related clinical indexes and serum adiponectin level were measured by high performance liquid chromatography, glucose oxidase method, radioimmunoassay or ELISA. Comparison between groups were using t test or χ^2 test. Spearman correlation analysis and multiple stepwise regression analysis were used to determine the relationship between indexes. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of liver fat content. **Results** The level of serum adiponectin in T2DM + HFC group was significantly lower than that in T2DM + LFC group ($t = 3.947, P = 0.006$). The level of serum adiponectin was negatively correlated with body weight, body mass index, body fat, visceral fat area, liver fat content, and triglyceride in type 2 diabetic patients ($r = -0.680 \sim -0.225, P < 0.05$ or 0.01). Stepwise regression indicated that body weight, body mass index and body fat content were independent correlated factors of serum adiponectin level. Logistic regression analysis showed that body weight ($OR = 1.288, 95\% CI: 1.009 \sim$

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.03.003

作者单位:300070 天津医科大学生理学与病理生理学系(张珊,傅力);300170 天津市第三中心医院内分泌科(张洁)

通信作者:傅力,Email: lifu@tmu.edu.cn

1.644), adiponectin ($OR = 0.169$, 95% CI : 0.053-0.542), γ -glutamine transpeptidase ($OR = 1.155$, 95% CI : 1.032-1.293) and triglyceride ($OR = 0.323$, 95% CI : 0.172-0.609) were risk factors for liver fat content in patients with type 2 diabetes. **Conclusion** Level of serum adiponectin is affected by body weight, body mass index and body fat content, and may play an important role in lipid deposition in the liver of type 2 diabetic patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Adiponectin; Insulin resistance; Fatty liver disease

多项研究均已证实脂联素具有肝脏保护作用^[1]。血清脂联素水平降低是引起非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发病的独立危险因素^[2]。但到目前为止, 针对 2 型糖尿病患者血清脂联素水平与肝脏脂肪含量的定量研究仍鲜见报道。本文对初发 2 型糖尿病患者的各项临床指标和血清脂联素水平以及肝脏脂肪含量进行检测, 对血清脂联素与肝脏脂肪含量的关系及其可能的影响因素进行分析, 为今后深入的机制研究及可能的临床应用提供理论参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取天津市第三中心医院内分泌科自 2014 年 12 月至 2016 年 3 月间收治的首次确诊的 2 型糖尿病患者 108 例为研究对象, 年龄 47~69 岁, 其中男性 61 例, 女性 47 例, 根据患者肝、右肾矢状切面的肝肾回声比联合超声肝脏回声衰减系数定量肝脏脂肪含量, 随后以 108 例患者测定结果的平均数为切点将研究对象分为 2 型糖尿病伴低脂肪含量组 (T2DM + LFC 组) 和 2 型糖尿病伴高脂肪含量组 (T2DM + HFC 组)。其中 T2DM + LFC 组 50 例, 男性 29 例, 女性 21 例; T2DM + HFC 组 58 例, 男性 32 例, 女性 26 例。2 型糖尿病诊断参照 1999 年 WHO 公布的诊断标准, 入选条件为尚未进行药物干预的首次确诊的 2 型糖尿病患者, 同时排除近期手术、肿瘤、急性心血管系统疾病、妊娠及哺乳期等因素。入选本研究的受试者均事先签署入组知情同意书, 本研究经医院医学伦理委员会批准备案。

1.2 研究方法 所有受试者均进行身高、体重、腰围、臀围测定, 同时计算腰臀比、体重指数; 并进行体成分分析, 记录体脂含量、内脏脂肪面积; 根据肝、肾超声比, 计算肝脏脂肪含量。禁食 8~12 h 后肘正中静脉取血, 检测谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白 (VLDL), 采用 ELISA 检测血清脂联素 (脂联素试剂盒 SEA605Hu, Cloud-clone Corp, USA), 高效液相层析法检测 HbA1c, 葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖及餐后 2 h 血糖 (2 hPG), 放射免疫法测定空腹胰岛素 (FINS) 及 C 肽, 并计算稳态模型评估-

胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。体成分分析采用 Inbody 720 人体成分分析仪进行测定, 采用飞利浦公司 HD-11 型 B 超检测仪进行肝、肾超声扫描。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。对主要统计指标进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对于不符合正态分布的计量资料行对数转换后进行分析, 组间比较采用 t 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 指标间关系判定采用 Spearman 相关分析及多元逐步回归分析, 影响 2 型糖尿病患者肝脏脂肪含量的危险因素分析采用 Logistic 回归, $P < 0.05$ (双侧检验) 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料与实验室检查结果比较

T2DM + LFC 组与 T2DM + HFC 组中的年龄、身高、舒张压、HDL-C、C 肽、HbA1c 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。与 T2DM + LFC 组相比, T2DM + HFC 组体重、体重指数、收缩压、腰臀比、体脂含量、内脏脂肪面积、肝脏脂肪含量、ALT、AST、ALP、 γ -GT、甘油三酯、LDL-C、空腹血糖、2 hPG、FINS、HOMA-IR 升高, 肝纤维化评分和血清脂联素水平降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 1。

2.2 血清脂联素水平与各变量的相关性分析 血清脂联素水平与体重、体重指数、体脂含量、内脏脂肪面积、肝脏脂肪含量、甘油三酯呈显著负相关 ($r = -0.369$ 、 -0.225 、 -0.365 、 -0.367 、 -0.263 、 -0.680 , $P < 0.05$ 或 0.01), 与腰臀比及 HDL-C 的相关性均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.3 脂联素与各因素的多元逐步回归分析 以血清脂联素水平为因变量, 体重、体重指数、腰臀比、体脂含量、内脏脂肪面积、ALT、AST、ALP、 γ -GT、甘油三酯、LDL-C、HbA1c、空腹血糖、2 hPG、肝纤维化评分为自变量进行多元逐步回归分析, 结果显示, 体重、体重指数和体脂含量是影响血清脂联素水平的独立相关因素, 见表 2。

2.4 2 型糖尿病患者肝脏脂肪含量的多因素 Logistic 回归分析 以肝脏脂肪含量少为 0, 多为 1 为因变量, 各项相关因素为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示体重、脂联素、 γ -GT 及甘油三酯为 2 型糖尿病患者肝脏脂肪含量的影响因素, 见表 3。

3 讨论

近年来有研究采用计算机定量软件对受试者超声肝、右肾矢状切面图像上的肝、肾回声比值(肝内感兴趣区平均灰阶强度/同一深度肾区感兴趣区平均灰阶强度)联合超声肝脏回声衰减系数(\ln 肝脏近场感兴趣区平均灰阶强度 - \ln 肝脏远场感兴趣区平均灰阶强度)/(取样框间距离 \times 探头频率)与肝脏病理活检测定的肝脏脂肪含量结果进行对比,发现二者具有高度的相关性^[3-5]。提示超声图像上

的肝、肾回声比值和超声肝脏回声衰减系数可能是定量肝脏脂肪含量更为准确的指标,这不仅减少了操作者主观偏倚造成的误差,而且有数据也显示其大大提高了超声诊断的灵敏度^[3]。本研究利用肝、肾回声比联合超声肝脏回声衰减系数的方法定量肝脏脂肪含量,使得对肝脏脂肪含量判定的结果更为准确和灵敏,特别是对肝脏脂肪含量较低患者的诊断。尽管如此,就现状来看,联合肝、肾回声比值与超声肝脏回声衰减系数在临床的应用还存在很多限制,

表 1 108 例患者临床资料与实验室检查结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
T2DM + LFC 组	50	57.32 ± 12.81	166.83 ± 6.55	70.86 ± 7.92	25.14 ± 3.02	137.89 ± 25.88	82.72 ± 10.50
T2DM + HFC 组	58	59.72 ± 10.66	165.79 ± 5.09	79.56 ± 9.63	27.92 ± 3.65	142.85 ± 18.89	83.74 ± 9.18
ι/χ^2 值		4.035	3.827	14.846	10.277	23.117	4.409
P 值		0.462	0.436	0.014	0.024	0.030	0.536
组别	例数	WHR	体脂含量(%)	内脏脂肪面积(cm ²)	肝脏脂肪含量(%)	ALT(mmol/L)	
T2DM + LFC 组	50	0.89 ± 0.05	22.00 ± 4.58	121.42 ± 22.39	9.14 ± 6.02	16.72 ± 10.38	
T2DM + HFC 组	58	0.97 ± 0.07	25.02 ± 6.40	139.27 ± 38.16	33.92 ± 13.65	22.00 ± 9.73	
ι/χ^2 值		10.370	12.001	21.634	30.277	22.843	
P 值		0.049	0.012	0.009	<0.001	0.013	
组别	例数	AST(mmol/L)	ALP(mmol/L)	γ -GT(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	
T2DM + LFC 组	50	11.04 ± 5.96	61.39 ± 12.94	24.39 ± 20.94	1.84 ± 1.08	1.19 ± 0.31	
T2DM + HFC 组	58	13.00 ± 12.73	66.19 ± 10.18	31.19 ± 18.18	2.42 ± 2.04	1.00 ± 0.25	
ι/χ^2 值		6.523	10.684	19.684	16.400	8.949	
P 值		0.047	0.048	0.015	0.035	0.879	
组别	例数	LDL-C(mmol/L)	VLDL(mmol/L)	肝纤维化评分	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	
T2DM + LFC 组	50	2.89 ± 0.74	0.83 ± 0.41	-0.84 ± 0.43	8.96 ± 1.65	7.59 ± 2.06	
T2DM + HFC 组	58	3.32 ± 0.92	0.71 ± 0.52	-1.07 ± 0.44	8.35 ± 2.12	9.99 ± 2.15	
t 值		15.490	2.318	11.401	3.925	11.308	
P 值		0.023	0.138	0.024	0.503	0.021	
组别	例数	2 hPG(mmol/L)	FINS ^a (mIU/L)	C 肽(mmol/L)	HOMA-IR ^a	脂联素(μg/ml)	
T2DM + LFC 组	50	16.49 ± 3.25	17.77 ± 6.96	1.97 ± 1.03	1.19 ± 1.26	6.79 ± 1.93	
T2DM + HFC 组	58	18.27 ± 4.14	22.91 ± 9.04	2.06 ± 1.73	1.59 ± 1.04	4.08 ± 1.84	
t 值		9.386	21.628	2.277	11.730	32.861	
P 值		0.046	0.019	0.142	0.047	0.006	

注:T2DM + LFC 组:2 型糖尿病伴低脂肪含量组;T2DM + HFC 组:2 型糖尿病伴高脂肪含量组;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;WHR:腰臀比;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ALP:碱性磷酸酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;VLDL:极低密度脂蛋白;FBG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;a:经对数转换后数据;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 血清脂联素水平影响因素的多元逐步回归分析结果

指标	β 值	SE 值	标准化 β 值	t 值	P 值
常数	13.961	1.211		12.451	<0.001
体重	-0.140	0.015	-0.371	-5.504	0.002
体重指数	-0.096	0.048	-0.138	-2.009	0.048
体脂含量	-0.084	0.016	-0.951	-2.190	0.030

表 3 影响 2 型糖尿病肝脏脂肪含量的多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
体重	-0.253	0.124	4.131	1.288	1.009 ~ 1.644	0.042
脂联素	-0.103	0.594	6.952	0.169	0.053 ~ 0.542	0.003
γ -GT	0.144	0.058	6.269	1.155	1.032 ~ 1.293	0.012
TG	-0.529	0.323	5.227	0.323	0.172 ~ 0.609	0.011

注: γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;TG:甘油三酯

对于不同超声仪器设定条件差异以及不同仪器间测定结果的可比性等问题还有待进一步解决,因此,基于超声图像回声特点的超声定量方法仍有待完善,以提高准确性和普及性,从而更为稳定的估计肝脏脂肪含量,为临床提供一种更为实用的方法,也为与 NAFLD 相关疾病的临床研究提供更为科学的数据基础。

研究显示,2 型糖尿病伴发 NAFLD 的发生率显著高于正常人^[6]。可能由于高胰岛素血症增加了肝脏的脂肪酸摄取和脂质沉积^[7]。同时,线粒体脂肪酸 β 氧化缺陷、脂肪酸合成增强以及富含甘油三酯的 VLDL 分泌缺陷,加剧了肝脏脂质的沉积^[8-9]。本研究结果也证实,T2DM + HFC 组 ALT、AST、ALP 以及 γ -GT 升高的同时,甘油三酯和 LDL-C 上升明显,而 HDL-C 和 VLDL 则有所下降。推测高血糖在一定程度上增加了对肝细胞的打击,但也有研究显示,NAFLD 患者肝组织炎性反应发展也能够进一步影响胰岛素信号通路^[10]。但二者在疾病进展过程中的先后顺序,仍有待探究。

脂联素是脂肪细胞分泌的多肽类激素,受体重、体重指数及体脂含量等因素影响^[11]。这一点也在本研究中得到了证实。该激素能够通过其蛋白激酶 A 以及核因子- κ B 信号通路对话进而调节内皮细胞炎性反应,同时还可以通过其特异性受体作用于 AMP 活化蛋白激酶、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 途径,增加脂质氧化和葡萄糖摄取,降低血循环中脂肪酸水平和肝细胞内的脂质沉积,进而改善胰岛素抵抗状态^[12]。本研究显示,血清脂联素水平不仅与体重、体重指数、体脂含量等呈显著负相关,也与肝脏脂肪含量呈负相关,还发现体重、脂联素、甘油三酯等是 2 型糖尿病伴发肝脏脂质沉积的重要影响因素,进一步提示脂联素在维持肝细胞代谢稳态,减轻炎性反应,防止 NAFLD 发生中起重要作用。但相关性分析仅能表示脂联素与肝脏脂肪含量显著相关,二者的因果关系如何还有待探究。不仅如此,本研究的研究对象为 2 型糖尿病患者,其本身即已存在糖、脂代谢障碍,血清脂联素水平与肝脏脂质沉积,乃至 NAFLD、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化等发生、发展的关系,仍需要深入研究。

目前为止,临床针对 NAFLD 的治疗手段仍存在很多缺陷,对于体重指数正常的 NAFLD 患者,单纯减脂也并无助于脂肪肝的消退^[13]。本研究提示,脂联素作为机体脂代谢和血糖稳态调节中的关键因子,可能通过增加外周组织的胰岛素敏感性,同时对抗纤维化和脂质过氧化作用,在 2 型糖尿病患者的肝脏脂质沉积中发挥一定作用^[1]。因此,更早、更

快的监测血清脂联素水平,同时以此为治疗靶点,寻找有效的类似物或激动剂,将有助于预防或延缓 2 型糖尿病患者 NAFLD 的发生,提高其生活质量。

参 考 文 献

- [1] Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(2): 93-100. DOI: 10.1093/jmcb/mjw011.
- [2] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1062-1079. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.006.
- [3] Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis[J]. Am J Roentgenol, 2009, 192(4): 909-914. DOI: 10.2214/AJR.07.4016.
- [4] İçer S, Coşkun A, İkizceli T. Quantitative grading using Grey Relational Analysis on ultrasonographic images of a fatty liver[J]. J Med Syst, 2012, 36(4): 2521-2528. DOI: 10.1007/s10916-011-9724-z.
- [5] Xia MF, Yan HM, He WY, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(2): 444-452. DOI: 10.1038/oby.2011.302.
- [6] Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men[J]. Diabetes Care, 2007, 30(11): 2940-2944. DOI: 10.2337/dc07-0792.
- [7] Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(8): 823-826. DOI: 10.1097/00042737-200508000-00008.
- [8] Poulsen MK, Nellesmann B, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Impaired insulin suppression of VLDL-triglyceride kinetics in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(4): 1637-1646. DOI: 10.1210/jc.2015-3476.
- [9] Videla LA, Pettinelli P. Misregulation of PPAR functioning and its pathogenic consequences associated with nonalcoholic fatty liver disease in human obesity[J]. PPAR Res, 2012, 2012: 107434. DOI: 10.1155/2012/107434.
- [10] Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes[J]. Hepatology, 2014, 59(2): 713-723. DOI: 10.1002/hep.26672.
- [11] Ayeser T, Basak M, Arslan K, et al. Investigating the correlation of the number of diagnostic criteria to serum adiponectin, leptin, resistin, TNF-alpha, EGFR levels and abdominal adipose tissue[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(2 Suppl 1): S165-S169. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.03.010.
- [12] Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, et al. Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF-kappaB/PTEN suppression[J]. J Biol Chem, 2008, 283(36): 24889-24898. DOI: 10.1074/jbc.M804236200.
- [13] Bozzetto L, Prinster A, Mancini M, et al. Liver fat in obesity: role of type 2 diabetes mellitus and adipose tissue distribution[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(1): 39-44. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02372.x.

(收稿日期: 2016-06-03)