

党为人民谋健康的 100 年

· 论著 ·

1 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与慢性肾脏病的关系

周小海 安晔 王小玲 苏青 陈寒蓓

上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科 200092

通信作者:陈寒蓓, Email: chenhanbei@xinhumed.com.cn

【摘要】 目的 探讨 1 型糖尿病(T1DM)患者中非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)与慢性肾脏病(CKD)的关系。**方法** 选取自 2010 年 1 月至 2019 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科住院的 T1DM 患者 334 例,根据是否合并 NAFLD 分为 T1DM 合并 NAFLD 组(146 例)和 T1DM 未合并 NAFLD 组(188 例),比较两组尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、CKD 比例等,采用多因素 logistic 回归分析 T1DM 患者中 NAFLD 与 CKD 的关系。**结果** 与 T1DM 未合并 NAFLD 相比, T1DM 合并 NAFLD 组白蛋白尿比例(42.5% 比 22.9%, $\chi^2 = 14.637$, $P < 0.001$)和 CKD 比例(45.9% 比 23.9%, $\chi^2 = 17.771$, $P < 0.001$)更高, eGFR 水平更低($Z = -1.967$, $P = 0.049$); logistic 回归分析显示, NAFLD 是 CKD 的独立危险因素($OR = 2.227$, 95% CI : 1.186 ~ 4.181)。进一步按年龄、病程和体重指数(BMI)中位数分层进行 logistic 回归分析,在年龄 < 47.5 岁, 年龄 ≥ 47.5 岁, 病程 ≥ 6 年, BMI < 21 kg/m², BMI ≥ 21 kg/m² 的 T1DM 患者中, NAFLD 仍是 CKD 的独立危险因素, OR (95% CI) 分别为 2.861 (1.342 ~ 6.099)、2.705 (1.171 ~ 6.246)、3.951 (1.701 ~ 9.176)、2.589 (1.235 ~ 5.426)、3.022 (1.245 ~ 7.338); 而在病程小于中位数的 T1DM 患者中, NAFLD 不是 CKD 的独立危险因素。**结论** 在病程较长的 T1DM 患者中, NAFLD 是 CKD 的独立危险因素。

【关键词】 1 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 慢性肾脏病**基金项目:**上海市自然科学基金(19ZR1433200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200713-07032

Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in patients with type**1 diabetes mellitus** Zhou Xiaohai, An Ye, Wang Xiaoling, Su Qing, Chen Hanbei. Department of Endocrinology,

Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Chen Hanbei, Email: chenhanbei@xinhumed.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Methods** A total of 334 patients with T1DM who were hospitalized in the Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2010 to December 2019 were enrolled in this study. The subjects were divided into T1DM with NAFLD group (146 cases) and T1DM without NAFLD (188 cases) according to whether they had NAFLD. Urine albumin/creatinine ratio (ACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR), percentage of CKD, etc. in two groups were compared, and multiple variable logistic regression was used to analyze the correlation between NAFLD and CKD in T1DM patients. **Results** Compared with T1DM without NAFLD, T1DM with NAFLD had a higher proportion of albuminuria (42.5% vs. 22.9%, $\chi^2 = 14.637$, $P < 0.001$) and CKD (45.9% vs. 23.9%, $\chi^2 = 17.771$, $P < 0.001$), lower eGFR level ($Z = -1.967$, $P = 0.049$); logistic regression analysis showed that NAFLD was an independent risk factor of CKD ($OR = 2.227$, 95% CI : 1.186-4.181). The logistic regression analysis was further stratified by median values of age, diabetes duration and BMI, in T1DM patients with age < 47.5 years, age ≥ 47.5 years, diabetes duration ≥ 6 years, BMI < 21 (kg/m²), BMI ≥ 21 (kg/m²), NAFLD was still an independent risk factor of CKD in different groups, with OR (95% CI) were 2.861 (1.342-

6.099), 2.705 (1.171-6.246), 3.951 (1.701-9.176), 2.589 (1.235-5.426), 3.022 (1.245-7.338), respectively; but NAFLD was not an independent risk factor of CKD in lower median of diabetes duration group. **Conclusion** In patients with long-term T1DM, NAFLD is an independent risk factor for CKD.

[Keywords] Type 1 diabetes mellitus; Non-alcoholic fatty liver disease; Chronic kidney disease

Fund program: Shanghai Natural Science Foundation(19ZR1433200)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200713-07032

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 疾病谱包括非酒精性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌。随着肥胖症和代谢综合征 (MS) 在我国的流行, NAFLD 发病率逐年升高, 已成为我国第一大慢性肝病^[1]。慢性肾脏病 (CKD) 目前已成为全球范围内的公共卫生问题, 也是 1 型糖尿病 (T1DM) 患者的主要死因。越来越多的证据表明, NAFLD 与 2 型糖尿病密切相关且增加 CKD 的发生风险^[2], 但在 T1DM 患者中关于 NAFLD 与 CKD 关系的研究目前较少。本研究旨在从临床方面回顾性分析 T1DM 患者中 NAFLD 与 CKD 的关系, 为 T1DM 患者 CKD 的综合管理提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象 随机选取 2010 年 1 月至 2019 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科住院的 T1DM 患者。排除标准: 未进行肝超声检查者; 酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝病、乳糜泻、肝豆状核变性、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏等慢性肝病以及肝脏恶性肿瘤、感染、胆管疾病和伴随全身疾病的继发性脂肪性肝病; 伴有血糖过高以及酮症酸中毒等影响白蛋白尿的疾病状态。共入选 T1DM 患者 334 例, 年龄 18~83 岁, 平均年龄 (45 ± 17) 岁, 男性 164 例 (49.1%)。根据是否合并 NAFLD 分为 2 组: T1DM 合并 NAFLD 组 (146 例, 43.7%), T1DM 未合并 NAFLD 组 (188 例, 56.3%)。

1.2 方法

1.2.1 病史采集 由专业人员详细询问病史, 记录其性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、糖尿病家族史、疾病史等及药物使用情况。病史采集的同时, 患者签署相关知情同意书。本研究经上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会审批。采用标准测量方法测定身高、体重、腰围、血压, 计算体重指数 (BMI)。

1.2.2 生化指标测定 采集患者清晨空腹 (过夜

禁饮食至少 8 h) 静脉血, 用全自动生化分析仪 (7104 型, Hitachi, 日本) 测定谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、尿酸 (SUA)、肌酐 (Cr)、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)、空腹血糖 (FPG), 采用高效液相色谱法 (HA-8150, Arkay, 日本) 检测糖化血红蛋白 A1c (HbA1c), 通过免疫比浊法测定清晨尿液样本中尿白蛋白/肌酐比值 (ACR), 依据肾脏病饮食改良 (MDRD) 公式计算估计的肾小球滤过率 (eGFR): $eGFR = 175 \times (Scr/88.4)^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}$; 如果是女性, 再乘以系数 0.79^[3]。

1.2.3 诊断标准 T1DM 的诊断标准: 满足 1999 年 WHO 糖尿病的诊断, 且存在一个或多个胰岛自身抗体, 用于诊断的胰岛自身抗体包括胰岛素抗体 (IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA)、人胰岛细胞抗原 2 抗体/蛋白酪氨酸磷酸酶抗体 (IA-2A) 和锌转运体 8 蛋白抗体 (ZnT8A), 结合起病年龄、BMI、C 肽以及是否依赖胰岛素治疗等进行综合诊断^[4]。

NAFLD 诊断标准: 脂肪肝采用超声诊断标准, 具备以下 2 项及以上者可诊断为脂肪肝: (1) 肝脏近场回声增强, 远场回声减弱。(2) 肝脏实质回声致密, 强于肾脏实质。(3) 肝内血管和胆管结构显示不清。排除引起脂肪肝或肝酶升高的其他肝病, 如酒精性脂肪肝病、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、乳糜泻、肝豆状核变性、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏、药物等慢性肝病、肝脏恶性肿瘤、感染、胆管疾病和伴随全身疾病的继发性脂肪性肝病^[5]。

白蛋白尿定义: 两次 $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 。肾功能受损定义: $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。CKD 定义: 白蛋白尿 ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) 和 (或) 肾功能受损 [$eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]^[6], 排除急性肾损伤。MS 采用国际糖尿病联盟 (IDF) 标准: 以中心性肥胖为必备条件 (中国男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$, 女性 $\geq 80 \text{ cm}$), 合并以下 4 项指标中的任意 2 项及以上: (1) 高 TG, $TG > 1.7 \text{ mmol/L}$, 或已接受相应治疗者。

(2) 低 HDL-C: 男性 HDL-C < 1.03 mmol/L, 女性 HDL-C < 1.29 mmol/L, 或已接受相应治疗者。(3) 高血压: 收缩压 ≥ 130 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或舒张压 ≥ 85 mmHg, 或已诊断为高血压并开始治疗。(4) 高血糖: FPG ≥ 5.6 mmol/L, 或已诊断为 2 型糖尿病^[7]。肝功能异常标准: 根据上海交通大学医学院附属新华医院生化测定结果, 具备以下 3 项中的任意 1 项即定义为肝功能异常: (1) ALT > 40 U/L。(2) AST > 40 U/L。(3) 男性: GGT > 50 U/L, 女性: GGT > 32 U/L。

1.2.4 统计学处理 运用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。定量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料用 *M*(*P*25, *P*75) 表示, 两两比较采用 *Mann-Whitney* 秩和检验; 定性资料用率表示, 采用 χ^2 检验; 多因素 *logistic* 回归分析 T1DM 患者中 NAFLD 与 CKD 的关

系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T1DM 合并 NAFLD 与 T1DM 未合并 NAFLD 临床特征比较 T1DM 合并 NAFLD 组 ACR 水平高于 T1DM 未合并 NAFLD 组 ($Z = -4.478$, $P < 0.001$), eGFR 水平低于 T1DM 未合并 NAFLD 组 ($Z = -1.967$, $P = 0.049$), 发生白蛋白尿、CKD 的比例高于 T1DM 未合并 NAFLD 组 ($\chi^2 = 14.637, 17.771$, P 均 < 0.001)。

与 T1DM 未合并 NAFLD 相比, T1DM 合并 NAFLD 组年龄、糖尿病病程、BMI、腰围、收缩压、舒张压、FPG、TG、SUA、ALT、AST、GGT 水平以及合并高血压、MS 的比例更高, 降压药物使用的比例也更高, HDL-C 水平更低 (P 均 < 0.05); 两组间性别、目前吸烟比例、糖尿病家族史、HbA1c、TC、LDL-C、胰岛素使用量及降脂药物使用比例差异无明显统计学意义 (P 均 > 0.05 , 表 1)。

表 1 T1DM 合并 NAFLD 与 T1DM 未合并 NAFLD 临床特点比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$, *M*(*P*25, *P*75)]

指标	T1DM 未合并 NAFLD 组 (<i>n</i> = 188)	T1DM 合并 NAFLD 组 (<i>n</i> = 146)	<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男)	96(51.1)	68(46.6)	0.662	0.416
年龄(岁)	43 \pm 17	47 \pm 17	-2.003	0.046
糖尿病病程(年)	5(1 ~ 10)	9(3 ~ 14)	-2.674	0.008
BMI(kg/m ²)	20.5 \pm 2.8	22.1 \pm 3.0	-4.982	<0.001
腰围(cm)	78.2 \pm 8.1	85.2 \pm 9.2	-7.296	<0.001
目前吸烟	46(24.5)	36(24.7)	0.002	0.968
糖尿病家族史	66(35.1)	50(34.2)	0.027	0.870
收缩压(mmHg)	118 \pm 16	128 \pm 17	-5.64	<0.001
舒张压(mmHg)	72 \pm 9	76 \pm 12	-2.94	0.004
空腹血糖(mmol/L)	9.5 \pm 4.4	10.5 \pm 4.8	-1.978	0.049
HbA1c(%)	10.2 \pm 2.6	10.0 \pm 2.7	0.421	0.674
TC(mmol/L)	4.42 \pm 0.96	4.64 \pm 1.32	-1.682	0.094
TG(mmol/L)	0.90(0.60, 1.10)	1.20(0.90, 1.83)	-6.467	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.67 \pm 0.42	1.44 \pm 0.49	4.523	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.47 \pm 0.73	2.61 \pm 0.95	-1.468	0.139
SUA(μ mol/L)	257.4 \pm 112.4	289.5 \pm 114.0	-2.571	0.011
ACR(mg/g)	11.8(4.6, 25.5)	26.3(7.9, 71.7)	-4.478	<0.001
白蛋白尿	43(22.9)	62(42.5)	14.637	<0.001
eGFR[mL/(min \cdot 1.73)m ²]	100.5(72.7, 137.5)	91.2(57.9, 131.8)	-1.967	0.049
CKD	45(23.9)	67(45.9)	17.771	<0.001
高血压	18(9.6)	47(32.2)	26.821	<0.001
MS	60(31.9)	62(42.5)	3.946	0.047
降压药物使用	16(8.5)	34(23.3)	14.098	<0.001
降脂药物使用	14(7.4)	18(12.3)	2.261	0.133
胰岛素使用量(U/kg)	0.6(0.5, 0.7)	0.6(0.5, 0.7)	-0.011	0.991
ALT(U/L)	17(11, 19)	19(15, 27)	-4.808	<0.001
AST(U/L)	20(15, 22)	22(18, 29)	-4.899	<0.001
GGT(U/L)	12(8, 17)	16(13, 33)	-5.858	<0.001

注: BMI: 体重指数; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; TC: 总胆固醇; 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; SUA: 血清尿酸; ACR: 尿微量白蛋白/肌酐比值; eGFR: 估算的肾小球滤过率; CKD: 慢性肾脏病; MS: 代谢综合征; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; T1DM: 1 型糖尿病; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; 1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 T1DM 患者中 CKD 与代谢性指标的关系 多因素 logistic 回归分析显示,以是否发生 CKD 为结局变量,校正性别、年龄、病程、BMI、目前吸烟史、HbA1c、收缩压、TG、HDL-C、SUA、降压药物使用、降脂药物使用、NAFLD、肾功能类型(包括只有白蛋白

尿、只有 eGFR 下降、两者都有或两者都无)之后, HbA1c、收缩压、SUA、NAFLD 为 T1DM 患者发生 CKD 的独立危险因素(表 2), *OR* (95% *CI*) 分别为 1.367 (1.210 ~ 1.543)、1.021 (1.003 ~ 1.040)、1.004 (1.001 ~ 1.007) 及 2.227 (1.186 ~ 4.181)。

表 2 T1DM 患者中 CKD 与代谢性指标的关系

变量	OR 值	95% CI	P 值
BMI (kg/m ²)	0.935	0.845 ~ 1.034	0.188
收缩压 (mmHg)	1.021	1.003 ~ 1.040	0.021
HbA1c (%)	1.367	1.210 ~ 1.543	<0.001
TG (mmol/L)	1.204	0.960 ~ 1.510	0.109
HDL-C (mmol/L)	1.431	0.747 ~ 2.742	0.280
SUA (μmol/L)	1.004	1.001 ~ 1.007	0.003
NAFLD (NAFLD 比 non-NAFLD)	2.227	1.186 ~ 4.181	0.013

注: BMI: 体重指数; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; SUA: 血清尿酸; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T1DM: 1 型糖尿病; CKD: 慢性肾脏病

2.3 NAFLD 与 T1DM 患者 CKD 发生的风险分析 Logistic 回归分析显示,校正了传统因素后, T1DM 患者中合并 NAFLD 发生 CKD 的风险是未合并 NAFLD 的 2.227 倍(表 3)。如表 4 所示,进一步按年龄、病程和 BMI 中位数分层进行 logistic 回归分析 T1DM 患者中 NAFLD 与 CKD 的关系,发现在病程小于中位数的 T1DM 患者中, NAFLD 不是 CKD 的独立危险因素, *OR* (95% *CI*) 为 1.838 (0.855 ~ 3.952); 而在病程大于中位数的 T1DM 患者中, NAFLD 是 CKD 的独立危险因素, *OR* (95% *CI*) 为 3.951 (1.701 ~ 9.176)。在不同年龄、BMI 的 T1DM 患者中, NAFLD 仍是 CKD 的独立危险因素 (*P* < 0.05)。

表 3 NAFLD 与 T1DM 患者中发生 CKD 的 logistic 分析

模型	OR 值	95% CI
模型 1	2.762	1.721 ~ 4.433
模型 2	2.417	1.426 ~ 4.094
模型 3	2.471	1.453 ~ 4.203
模型 4	2.129	1.147 ~ 3.951
模型 5	2.227	1.186 ~ 4.181

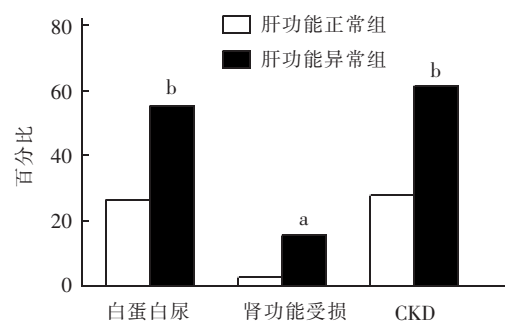
注: 模型 1 校正了性别、年龄; 模型 2 在模型 1 的基础上进一步校正了病程、目前吸烟史、糖化血红蛋白 A1c、血清尿酸; 模型 3 在模型 2 的基础上进一步校正了代谢综合征; 模型 4 在模型 2 的基础上进一步校正了体重指数、收缩压、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇、降压、降脂药物; 模型 5 在模型 4 的基础上进一步校正了肾功能类型; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T1DM: 1 型糖尿病; CKD: 慢性肾脏病

2.4 肝功能异常与 CKD 的相关性 在 T1DM 患者中, 肝功能异常组发生白蛋白尿 (55.8% 比 27%, *P* < 0.001)、肾功能受损 (15.4% 比 3.2%, *P* = 0.002)、CKD (61.5% 比 28.4%, *P* < 0.001) 的比例高于肝功能正常组, 差异有统计学意义 (图 1)。

表 4 按年龄、病程、BMI 中位数分层分析 T1DM 患者中

NAFLD 与 CKD 的关系		
分层变量	OR 值	95% CI
年龄 < 47.5 岁	2.861	1.342 ~ 6.099
年龄 ≥ 47.5 岁	2.705	1.171 ~ 6.246
病程 < 6 年	1.838	0.855 ~ 3.952
病程 ≥ 6 年	3.951	1.701 ~ 9.176
BMI < 21 kg/m ²	2.589	1.235 ~ 5.426
BMI ≥ 21 kg/m ²	3.022	1.245 ~ 7.338

注: 校正了性别、年龄、病程、目前吸烟史、糖化血红蛋白 A1c、血清尿酸、代谢综合征和肾功能类型; BMI: 体重指数; T1DM: 1 型糖尿病; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; CKD: 慢性肾脏病



注: 肝功能正常组与肝功能异常组相比, ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.001; CKD: 慢性肾脏病

图 1 肝功能异常与 CKD 的关系

3 讨论

笔者的研究结果显示, T1DM 合并 NAFLD 的比例达 44%, 与既往的研究结果相似(44.4%)^[8]。随着肥胖和 MS 的全球流行, T1DM 患者中合并 NAFLD 也越来越多, 且与 2 型糖尿病的临床特点非常相似, 甚至表现为“双重糖尿病”^[9]。NAFLD 被认为是 MS 的一个临床特征或是其在肝脏的表现, 具有多种心血管和代谢异常的危险因素, 研究其与 CKD 的关系对提高 T1DM 患者 CKD 的综合管理至关重要。

本研究结果显示, T1DM 合并 NAFLD 患者发生 MS 的比例及各异常代谢成分均高于 T1DM 未合并 NAFLD 患者; *logistic* 回归分析结果提示, HbA1c、收缩压和 SUA 升高是 CKD 的独立危险因素。由此可见, T1DM 患者中 NAFLD 增加 CKD 的发生风险与传统的代谢因素密切相关。肥胖和血压、血脂、血糖代谢异常均为 MS 的组分, 既往研究表明, MS 是导致 CKD 发生的独立危险因素, 其本身及各异常代谢成分均不同程度的参与 CKD 的发生^[10]。另外, 以往研究表明 SUA 水平与 CKD 患者的肾脏损伤程度呈显著正相关, 降尿酸对 CKD 患者的肾脏具有保护作用^[11-12], 且高 SUA 与 NAFLD 互为联系^[13]。然而, 本研究中 *logistic* 回归分析显示, 校正传统因素之后 NAFLD 仍然是 CKD 的独立危险因素。与本研究结果相一致, Targher 等^[6, 14-16] 研究结果发现, 无论是在非糖尿病人群还是 2 型糖尿病和 T1DM 患者中, NAFLD 都是 CKD 发生的独立危险因素。进一步按年龄、病程和 BMI 中位数分层进行 *logistic* 回归分析, 在病程大于中位数、不同年龄和 BMI 的 T1DM 患者中, NAFLD 仍是 CKD 的独立危险因素, 而在病程小于中位数的 T1DM 患者中, NAFLD 不是 CKD 的独立危险因素。提示 NAFLD 与 CKD 发生风险的增加与糖尿病病程密切相关, 早期对 NAFLD 干预可能减少 CKD 的发生。

关于 NAFLD 促进 CKD 发生、发展的具体机制尚未完全阐明, 目前认为 NAFLD 与 CKD 共享一些心血管和代谢的危险因素, 且有共同的致病机制, 两者在疾病发生及进展过程中相互影响。慢性炎症反应是肥胖、胰岛素抵抗、MS 及 NAFLD 的共同病理基础, NAFLD 和 CKD 在疾病进展中存在共同的促炎及促纤维化机制^[17]。Zimmermann 等^[18] 发现, 在肥胖人群中 NAFLD 患者 C 反应蛋白(CRP) 升高, 这提示系统性炎症反应可能参与了 NAFLD 患者 CKD 发生的过程。另外, 肾素-血管紧张素系统的激活、氧化应激、肠道微生物菌群的紊乱、肠功能障碍和血小板

活化等途径相互影响也与 NAFLD 增加 CKD 的发生密切相关^[2, 19]。

NAFLD 目前已成为我国健康体检血清肝酶增高的主要原因。本研究结果显示, T1DM 合并 NAFLD 组 ALT、AST、GGT 较 T1DM 未合并 NAFLD 组高, 但大多数 NAFLD 患者的肝酶在正常范围, 提示肝酶用于预测 NAFLD 不敏感, 这与以往的研究结果一致^[6]。张宇恒等^[20] 研究发现, ALT、GGT 在正常范围内中位数以上是 NAFLD 发生的危险因素, 肝酶用于预测 NAFLD 的正常范围可能需要重新界定。本研究发现在 T1DM 患者中, 肝功能异常组发生白蛋白尿、肾功能受损、CKD 的比例高于肝功能正常组。一项来自 45 519 例 T1DM 患者的横断面研究也发现肝酶升高与高血压、血脂异常及 HbA1c 升高密切相关, 且更容易合并心血管疾病和终末期肾脏疾病^[21]。肝功能异常可以反映肝脏内脂肪沉积的严重程度, 常被作为 NAFLD 的标志物; 另外, B 超对轻度脂肪肝诊断的敏感性低, 部分 NAFLD 早期超声未被诊断但肝功能可出现异常, 这与 MS 各成分异常所导致的胰岛素抵抗、氧化应激、慢性炎症反应等作用机制有关。因此, 尽管肝酶用于诊断 NAFLD 不敏感, 但肝功能异常可作为代谢异常的生化标志, 与 CKD 发生的比例增加密切相关。

本次研究存在一定的局限性。首先本研究为回顾性研究, 无法得出因果结论。其次本研究脂肪肝采用超声诊断, 未行肝活检明确诊断, 尽管在临床实践中, 肝脏超声是使用最广泛的检测肝脏脂肪浸润的非侵入性检查技术, 它对检测中度和重度肝脂肪变性具有良好的敏感性和特异性, 但是在肝活检脂肪浸润少于 33% 时, 这种敏感性会降低。

综上所述, 笔者的研究发现, T1DM 合并 NAFLD 患者常伴有许多心血管代谢的危险因素, 校正了传统的危险因素之后, NAFLD 与 CKD 独立相关; 另外 T1DM 患者一旦出现肝功能异常, 发生 CKD 的比例更高。因此, 在 T1DM 患者中不能忽视其“双重糖尿病”的特点, 控制其心血管代谢危险因素, 警惕 NAFLD 和肝功能异常的发生要, 对 T1DM 患者 CKD 的综合管理至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatology*, 2014, 60 (6): 2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.

- [2] Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 72 (4): 785-801. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2020. 01. 013.
- [3] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (10): 2937-2944. DOI: 10. 1681/ASN. 2006040368.
- [4] 李红, 时立新. 1 型糖尿病诊断和治疗的研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8 (10): 587-590. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2016. 10. 004.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识 (第二版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34 (10): 2103-2108. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2018. 10. 010.
- [6] Targher G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver [J]. *Diabet Med*, 2012, 29 (2): 220-226. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03427. x.
- [7] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9491): 1059-1062. DOI: 10. 1016/S0140-6736(05)67402-8.
- [8] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [J]. *J Hepatol*, 2010, 53 (4): 713-718. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2010. 04. 030.
- [9] Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes" [J]. *Lancet*, 1991, 337 (8737): 361-362. DOI: 10. 1016/0140-6736(91)90988-2.
- [10] Luk AOY, So WY, Ma RCW, et al. Hong Kong Diabetes Registry. Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5,829 patients with type 2 diabetes: a 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (12): 2357-2361. DOI: 10. 2337/dc08-0971.
- [11] Mende C. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy [J]. *Adv Ther*, 2015, 32 (12): 1177-1191. DOI: 10. 1007/s12325-015-0272-7.
- [12] Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47 (1): 51-59. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2005. 10. 006.
- [13] 聂秀玲, 李明珍, 孙丽荣. 高尿酸血症与非酒精性脂肪性肝病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36 (02): 89-91. DOI: 10. 3760./cma. j. issn. 1673-4157. 2016. 02. 004.
- [14] Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (6): 1729-1736. DOI: 10. 2337/dc13-2704.
- [15] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2008, 51 (3): 444-450. DOI: 10. 1007/s00125-007-0897-4.
- [16] Targher G, Chonchol M, Zoppini G, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? [J]. *J Hepatol*, 2011, 54 (5): 1020-1029. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2010. 11. 007.
- [17] Musso G, De Michieli F, Bongiovanni D, et al. New pharmacologic agents that target inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis-related kidney disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (7): 972-985. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2016. 08. 002.
- [18] Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients [J]. *J Hepatol*, 2011, 55 (3): 660-665. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2010. 12. 017.
- [19] Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (5): 297-310. DOI: 10. 1038/nrneph. 2017. 16.
- [20] 张宇恒, 丁素英. 转氨酶水平与非酒精性脂肪肝的关系 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2019, 54 (6): 916-918. DOI: 10. 13705/j. issn. 1671-6825. 2019. 02. 065.
- [21] Stadler M, Bollow E, Fritsch M, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: a multicentre analysis of the German/Austrian DPV database [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (8): 1171-1178. DOI: 10. 1111/dom. 12929.

(收稿日期: 2020-07-13)

(本文编辑: 刘欣)