

慢性丙型肝炎患者并糖尿病的危险因素分析

刘莹, 张晓红, 林潮双, 赵志新*
(中山大学附属第三医院感染科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨慢性丙型肝炎(CHC)与糖尿病(DM)的关系及其相关因素。【方法】对200例CHC并DM患者(CHC+DM组)与242例CHC不合并DM患者(CHC组)的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TB)、空腹血糖、空腹胰岛素、血甘油三酯及血清丙型肝炎病毒(HCV)RNA等相关指标进行检测、分析,比较两组之间各指标的差异,并将CHC+DM组分为携带者、轻度、中度、重度及不同年龄段进行对照比较,探讨CHC易发生DM的相关因素。【结果】①CHC+DM组血清空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、AST、ALT、GGT高于CHC组($P < 0.01$);②CHC+DM组肝硬化比例(24.0%)、肝癌比例(6.0%)、高血压比例(29.0%)明显高于CHC组(3.3%、0.5%、2.1%; $P < 0.01$);③丙肝并糖尿病与病变程度及年龄呈正相关($P < 0.01$),CHC+DM组中度、重度患者比例明显大于CHC组,差异有统计学意义($P < 0.01$),年龄 >50 岁CHC的DM发病率显著高于对照组($P < 0.01$);④多因素回归分析表明,年龄、ALT、GGT、肝硬化、高血压及HOMA-IR与丙肝糖尿病发生呈正相关($P < 0.05$)。【结论】年龄 >50 岁、ALT、GGT、HOMA-IR、肝硬化、高血压及肝癌这些因素与CHC并DM密切相关。

关键词: 丙型肝炎病毒; 糖尿病; 肝硬化; 胰岛素抵抗指数; 危险因素

中图分类号: R512.63; R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2013)01-0153-04

Chronic Hepatitis C Patients with Diabetes and Its Related Factors

LIU Ying, ZHANG Xiao-hong, LIN Chao-shuang, ZHAO Zhi-xin*

(Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the relationship of chronic hepatitis C (CHC) patients combined with diabetes mellitus and its related factors. 【Methods】Clinical data of 200 patients with CHC combined with diabetes mellitus (CHC + DM group) and 242 patients with barely CHC (CHC group) were collected and analyzed, the comparative data including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl (GGT), total bilirubin (TB), fasting plasma glucose, fasting insulin blood triglycerides and other related indicators, serum hepatitis C virus (hepatitis C virus, HCV) RNA was also detected. All the clinical data were compared according to the severity of chronic hepatitis C. 【Results】(1) Serum fasting glucose, fasting insulin, insulin resistance index (HOMA-IR), AST, ALT, and GGT in CHC + DM group were significantly higher than those in CHC group. (2) The incidence of liver cirrhosis (24.0% vs 3.3%, $P < 0.01$), liver cancer (6.0% vs 0.5%, $P < 0.01$) and hypertension (29.0% vs 2.1%, $P < 0.01$) in CHC + DM group was significantly high than those in CHC group. (3) CHC patients combined with diabetes mellitus have a positive correlation with age and severity ($P < 0.01$). The proportion of moderate and severe in CHC + DM group was significantly high than that in CHC group ($P < 0.01$). The incidence of patients older than 50 years old in CHC + DM group was exceed that in CHC group. (4) Multi-regression analysis showed that age, ALT, GGT, liver cirrhosis, hypertension and insulin resistance index have a positive correlation with CHC patients combined with diabetes mellitus ($P < 0.05$). 【Conclusion】Age (> 50 years old), ALT, GGT, liver cirrhosis, hypertension, HOMA-IR, and liver cancer are intimately correlated with CHC patients combined with diabetes mellitus.

Key words: hepatitis C virus; diabetes mellitus; liver cirrhosis; insulin resistance index; risk factor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1): 153-156]

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)病毒
(hepatitis C virus, HCV)感染常伴有肝外多器官和

系统(包括皮肤、肾脏、甲状腺、眼睛、关节、神经系统等)受损的表现^[1]。同时, HCV感染可引起糖代

收稿日期: 2012-11-06

基金项目: “十二五”计划科技重大专项(2012ZX10002003); 中山大学“5010计划”项目(2010011)

作者简介: 刘莹, 学士, 住院医师, 研究方向: 病毒性肝炎, E-mail: liuyingsage@foxmail.com; * 通信作者: 赵志新, E-mail: bettyzhao02@yahoo.com.cn

谢和脂代谢异常、氧化应激、自身免疫反应等反应。HCV 可能与糖尿病(diabetic mellitus,DM)相关首先由 Allision 在 1994 年报道。近来研究表明,CHC 患者 DM 发病率远远高于普通人群^[2-5],目前基本上认为慢性 HCV 感染是诱发 DM 的原因之一。由于丙型肝炎病毒的流行病学是复杂的,其临床特征与其地域性有关系,本研究对象主要为广东地区的 CHC 患者,目的为明确 CHC 与 DM 间的关系,探讨年龄、体质量指数、血清空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(hemeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase,GGT)、总胆红素(total bilirubin,TB)、血甘油三酯 HCV RNA 水平及肝硬化、高血压、脂肪肝基础等因素与 CHC 并 DM 的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

回顾了从 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 9 月 1 日的中山大学附属第三医院的所有住院病人及感染科丙肝随访门诊的 CHC 患者,其中合并 DM 的共有 200 例,作为 CHC+DM 组,CHC 不合并 DM 患者 242 例作为对照组(CHC 组)。CHC 诊断符合 2004 年中华医学会肝病学分会和传染病与寄生虫病学分会制定的《中国丙型肝炎防治指南》,并排除其他可能导致高血糖的原因,如服用激素或合并血色病、慢性胰腺炎、胰腺癌、酒精性肝病和自身免疫性肝炎等。糖尿病诊断标准为 WHO 1999 年公布的糖尿病诊断标准^[6]。所有入选者均有完整的病史资料。

1.2 生化指标及病毒学检测

收集患者基本资料及入院 3 d 内或第一次门诊静脉血标本,检测肝功能指标 AST、ALT、GGT、TB,空腹血糖、空腹胰岛素及血甘油三酯,同时采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术检测血清 HCV-RNA,HOMA-IR=(空腹血清胰岛素水平 $\times$ 空腹血糖胰岛素)/22.5^[7];CHC+DM 组根据《病毒性肝炎防治方案》(2000 年,西安)关于肝脏炎症和纤维化分级、分期的诊断标准,分为携带者、轻度、中度、重度;CHC+DM 组不同年龄段进行对照比较。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用非参数相关法(Spearman 秩相关检验),并进行多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHC 并 DM 患者的临床特征

两组在性别和 BMI 基本资料无差异($P > 0.05$;表 1)。单变量分析结果:CHC+DM 组的空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、AST、ALT、GGT 水平,肝硬化、高血压的比例明显高于 CHC 组($P < 0.01$),年龄、HCV-RNA、TB、甘油三酯水平及脂肪肝比例提示两组无差异($P > 0.05$;表 1)。

表 1 慢性丙型肝炎并或不并糖尿病临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between CHC+DM and CHC group

	CHC+DM	CHC
<i>n</i>	200	242
Male/Female	122/78	150/92
BMI/(kg/m ²)	24.0 $\pm$ 2.9	23.0 $\pm$ 3.1
Age/years	56 $\pm$ 12	42 $\pm$ 13
FPG/(mmol/L)	8.8 $\pm$ 3.8 ¹⁾	5.1 $\pm$ 0.6
FI/(μ g/L)	15.7 $\pm$ 9.5 ¹⁾	13.1 $\pm$ 7.7
HOMA-IR/(mmol $\cdot\mu$ g $\cdot$ L ⁻²)	6.2 $\pm$ 5.6 ¹⁾	3.0 $\pm$ 1.8
HCV-RNA/(10 ⁷ IU/mL)	1.1 $\pm$ 2.3	9.3 $\pm$ 2.9
AST/(U/L)	74 $\pm$ 61 ¹⁾	40 $\pm$ 38
ALT/(U/L)	82 $\pm$ 90 ¹⁾	42.9 $\pm$ 42.0
GGT/(U/L)	124 $\pm$ 177 ¹⁾	44 $\pm$ 43
TB/(μ mol/L)	26 $\pm$ 38	20 $\pm$ 69
BT/(mmol/L)	1.6 $\pm$ 1.2	1.6 $\pm$ 1.1
Fatty liver	6.0%(12/200)	2.9%(7/242)
Liver cirrhosis	24%(48/200) ¹⁾	3.3%(8/242)
Hypertension	29%(58/200) ¹⁾	2.1%(5/242)
Liver cancer	6.0%(12/200) ¹⁾	0.5%(1/242)

1)Comparison between CHC+DM group and CHC group, $P < 0.01$.
FPG: fasting plasma glucose; FI:fast insulin;HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance;HCV-RNA: hepatitis C virus RNA;AST; aspartate aminotransferase; ALT; alanine aminotransferase; TB: total bilirubin; BT: blood triglycerides.

2.2 CHC 并 DM 危险因素分析

经 Spearman 秩相关检验,丙肝并糖尿病与病

变程度呈正相关性($r = 0.39, P < 0.01$), 其与年龄也呈正相关性($r = 0.48, P < 0.01$)。再进一步分不同病变程度和不同年龄段进行两两比较, CHC 组中携带者比例大于 CHC+DM 组, 两者轻度患者无差异, 而 CHC+DM 组中度、重度比例明显大于 CHC 组($P < 0.01$; 表 2)。CHC 组中 < 40 岁比例大于 CHC+DM 组, $40 \sim 50$ 岁无差异, 大于 50 岁者(包括 $50 \sim 59, 60 \sim 69, \geq 70$ 岁 3 组) 糖尿病发生率显著增加($P < 0.01$; 表 3)。以有无糖尿病(1 为有, 0 为无)为因变量, 年龄、BMI、AST、ALT、GGT、TB、HOMA-IR、甘油三酯水平、肝硬化出现、高血压病史为自变量, 进行多因素 Logistic 逐步回归分析, 结果显示, 有统计学意义的因素有年龄、ALT、GGT、肝硬化、高血压及 HOMA-IR(表 4)。

表 2 不同病变程度两组比较
Table 2 Disease severity distribution of both groups (cases)

Disease severity	CHC+DM	CHC
Carrier	70 ¹⁾	160
Mild	63	75
Moderate	52 ¹⁾	5
Severe	15 ¹⁾	2

1) Comparison between CHC+DM group and CHC group, $P < 0.01$

表 3 不同年龄段两组比较
Table 3 Age distribution of both groups (cases)

Age/years	CHC+DM	CHC
< 40	18 ¹⁾	119
40-49	48	59
50-59	56 ¹⁾	35
60-69	47 ¹⁾	26
≥ 70	31 ¹⁾	3

1) Comparison between CHC+DM group and CHC group, $P < 0.01$

3 讨 论

近年来越来越多的研究提示 HCV 感染易并有 DM, Claudia 等^[8]报道, HCV 感染患者的 DM 发生率(14.5%)较普通人群 DM 的发生率(7.8%)高。Grimbert 等^[9]报道, HCV 患者并发 DM 的概率为 21% ~ 50%。日本东京大学医学系 Shintani 等^[10]发现, 丙型肝炎患者确实易患糖尿病。

本研究单变量分析表明, CHC+DM 组肝功能

表 4 慢性丙型肝炎并糖尿病多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of CHC+DM

Variable	χ^2	P	OR	95%CI
Age	17.298	0.001	1.076	1.040-1.114
ALT	6.634	0.01	1.017	1.004-1.029
GGT	14.338	0.001	1.014	1.007-1.021
Liver cirrhosis	23.598	0.001	7.73	3.387-17.642
Hypertension	22.663	0.001	11.214	4.145-30.335
HOMA-IR	4.766	0.029	1.34	1.129-1.895

指标血清 AST、ALT、GGT 均高于 CHC 组 ($P < 0.01$), 丙肝并糖尿病与病变程度呈正相关性($P < 0.01$), CHC+DM 组中度、重度、肝硬化比例明显大于 CHC 组($P < 0.01$), 多因素 Logistic 回归分析也表明, ALT、GGT、肝硬化与丙肝糖尿病发生呈正相关, 说明了 CHC 合并 DM 加重肝功能损害, 在肝脏病变较重的患者中 DM 的发生率增高。已有研究证实肝硬化患者易合并糖代谢异常, Pazhanivel 等^[11]研究发现慢性丙型肝炎肝硬化患者糖尿病的发生率高于慢性乙型肝炎肝硬化患者和酒精性肝病组, 丙型肝炎相关性肝硬化较其他原因的肝硬化更容易发展为糖尿病。本研究中, 除 1 例患者外其余肝癌患者均同时合并 DM, 目前肝癌与糖尿病的关系尚需进一步研究, 糖尿病可能增加肝炎病毒致癌的作用^[12]。近期日本的 Arase 等^[13]发现糖尿病增加慢性丙肝患者的肝癌及其他肿瘤的发病风险。HCV 感染患者血清 GGT 水平升高可能与脂肪肝变、肝硬化发生有关。国外研究报道^[14], 慢性 HCV 感染者的胰岛素抵抗与血清 HCV RNA 水平相关, 但本研究结果未显示血清 HCV RNA 水平与慢性丙型肝炎合并糖代谢异常相关。另外, 本研究中丙肝并糖尿病与年龄呈正相关性 ($P < 0.01$), CHC+DM 组年龄以 40 岁以上的患者为主, 50 岁以上的 CHC+DM 组患者比例较 CHC 组明显增高, 均提示年龄与 DM 的发生密切相关。多因素 Logistic 回归分析也表明, 年龄与丙肝糖尿病发生呈正相关, 这与 Chehadeh 等^[15]最近的研究结果一致。总之, 对于年龄 > 40 岁的丙型肝炎患者, 应该关注其血糖升高情况, 对于 > 50 岁的患者更应该特别重视。

既往研究证实, 在 CHC 早期, 胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 可以促进慢性丙肝和肝硬化的病情进展, IR 是肝纤维化进展的相关因素, 并

影响 HCV 抗病毒治疗的疗效^[16-17]。本研究发现, CHC+DM 组 HOMA-IR 明显高于 CHC 组 ($P < 0.01$), CHC+DM 组患者高血压比例(29%)明显高于 CHC 组高血压比例 (2.1%; $P < 0.01$), 多因素 Logistic 回归分析也表明, 高血压、HOMA-IR 与丙肝糖尿病发生呈正相关。肥胖、高血压、血脂紊乱、糖尿病、动脉粥样硬化性心血管病并存的情况被称为代谢综合征, 目前认为胰岛素抵抗(IR)是此种集结状态的发病基础。有研究表明, HCV 感染易造成肝脂肪变, 肝脂肪变本身可以导致胰岛素抵抗而引发糖尿病发生。但本研究中, 两组比较甘油三酯水平及脂肪肝比例无差异。Sanyal 等^[18]发现 HCV 中的 3 型与肝脏的脂肪变性及糖尿病发生关系更为密切, 而对于广东地区 3 型患者很罕见, 可能其余基因型糖尿病的发生机制与肝脂肪变性关系并不密切。

HCV 感染导致糖代谢异常的发生机制目前认为可能为 HCV 直接破坏胰腺组织和胰岛细胞、影响胰岛素信号传导通路诱发 IR、与胰岛细胞之间的交叉免疫、铁代谢异常影响胰岛素分泌等。

在 CHC 患者的临床诊治过程中, 应充分重视容易并发糖尿病的相关因素, 注意监测患者糖耐量情况。本研究结果提示, 年龄 > 50 岁、ALT、GGT、HOMA-IR、肝硬化、高血压及肝癌这些因素与 CHC 并 DM 密切相关, 对于这些患者, 应早期给予适当的干预指导或治疗。

参考文献:

- [1] Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection; a general overview and guidelines for a clinical approach[J]. Dig Liver Dis, 2007, 39(1): 2-17.
- [2] Wang CS, Wang ST, Yao WJ, et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study [J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(2): 196-203.
- [3] Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(13): 1537-1547.
- [4] Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data [J]. Liver Int, 2009, Suppl 2: 13-25.
- [5] Botshorishvili T, Vashakidze E. HOMA-IR in patients with chronic hepatitis C[J]. Georgian Med News, 2012, 20(3): 33-37.
- [6] World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus[R]. Report of a WHO consultation. Geneva, 1999.
- [7] Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, et al. Alteration of intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in transgenic mice expressing hepatitis C virus core protein [J]. Virology, 2002, 304(2): 415-424.
- [8] Zein CO, Kyy C, Basu A, et al. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective Cross-sectional study[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(1): 48-55.
- [9] Grimbart S, Valensi P, Lévy-Marchal C, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C: A case-control study[J]. Gastroenterol Clin Biol, 1996, 20(6-7): 544-548.
- [10] Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance [J]. Gastroenterology, 2004, 126(3): 840-848.
- [11] Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2010, 56(1): 7-11.
- [12] Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study[J]. Gut, 2005, 54(4): 533-539.
- [13] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2012, 18(10): 1002-1005.
- [14] Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes I and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 416-423.
- [15] Chehadeh W, Kurien SS, Abdella N, et al. Hepatitis C virus infection in a population with high incidence of type 2 diabetes: impact on diabetes complications[J]. J Infect Public Health, 2011, 4(4): 200-206.
- [16] Jian WY, Shu CL, Gui QW. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C [J]. Liver Int, 2006, 26(2): 166-172.
- [17] Mohammad AH, Fallahian F, Alavian SM, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C [J]. Indian J Gastroenterol, 2006, 25(6): 286-289.
- [18] Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(9): 2064-2071.

(编辑 刘清海)