

新诊断 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者 下肢动脉粥样硬化的临床分析

张晓菲¹, 陈燕铭^{1,2,3*}, 孙艳¹, 王曼曼¹, 何圣清¹, 舒罔¹, 张国超¹, 曾龙驿¹
(中山大学附属第三医院 1. 内分泌科, 2. 体检中心, 3. 特诊中心, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨新诊断 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者发生下肢动脉粥样硬化的临床特点及危险因素。【方法】对 151 例新诊断 2 型糖尿病住院患者进行回顾性研究。根据是否合并 NAFLD 分为 A 组(合并 NAFLD, 92 例)和 B 组(无 NAFLD, 59 例), 比较两组患者胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、下肢动脉粥样硬化程度的差异。【结果】92 例(60.93%)新诊断住院 2 型糖尿病患者伴 NAFLD, A 组有较高的体质量指数、甘油三酯、尿酸、胰岛素抵抗指数、空腹胰岛素和 C 肽、餐后 2 h 胰岛素和 C 肽水平, 及较低的高密度脂蛋白胆固醇和胰岛素敏感指数水平; 与 B 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组血糖则无明显差别($P > 0.05$)。101 例(66.89%)新诊断住院 2 型糖尿病患者伴不同程度的下肢动脉血管病变, A 组下肢动脉粥样硬化较 B 组明显增加。【结论】新诊断 2 型糖尿病患者脂肪肝及下肢血管动脉硬化都较高, 合并 NAFLD 的患者发生下肢动脉硬化比不合并 NAFLD 的患者明显升高, 而且下肢动脉硬化病变也更严重。

关键词: 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 下肢动脉粥样硬化; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)01-0134-04

Clinical Investigation of Lower-extremity Arterial Disease in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ZHANG Xiao-fei¹, CHEN Yan-ming^{1,2,3}, SUN Yan¹, WANG Man-man¹, HE Sheng-qing¹, SHU Jiong¹,
ZHANG Guo-chao¹, ZENG Long-yi¹

(1. Department of Endocrinology, 2. Physical Examination Center, 3. VIP Center, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the clinical characteristics and risk factors of lower-extremity arterial disease in the patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). 【Methods】 One hundred fifty-one patients were investigated respectively. The patients were divided into two groups (NAFLD-Group and non-NAFLD group) by liver ultrasonography and disease history, then their clinical data were collected and compared in order to find the differences of biochemical indicators and the morbidity of lower-extremity arterial disease between two groups. 【Results】 Ninety-two cases (60.93%) were complicated with NAFLD. NAFLD group had higher levels of fast insulin and C peptide level, postprandial insulin and C peptide level, uric acid, body mass index (BMI), homeostasis model assessment (HOMA-IR) and lower level of high-density lipoprotein cholesterol and insulin sensitive index than those of without NAFLD ($P < 0.05$). One hundred and one cases (66.89%) were complicated with lower-extremity arterial disease. The morbidity of lower-extremity arterial diseases was higher in NAFLD group than that of without NAFLD group (75% vs. 54.24%, $P < 0.01$). 【Conclusion】 Both lower-extremity arterial disease and NAFLD are common complicated with type 2 diabetes. The morbidity of lower-extremity arterial diseases was higher in NAFLD group than that of without NAFLD group.

Key words: type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; lower-extremity arterial disease; insulin resistant

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(1): 134-137]

收稿日期: 2009-09-13

基金项目: 广东省自然科学基金(9151008901000092)

作者简介: 张晓菲, 硕士, E-mail: xiaobird2002@163.com; * 通信作者: 陈燕铭, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: yanmingch@tom.com

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝脏内脂肪蓄积过多的一种病理状态。2 型糖尿病患者脂肪肝发病率较高。其发生与 2 型糖尿病大血管病变有着类似并密切相关的病理生理过程,其中胰岛素抵抗在其中起着非常重要的作用^[1-2]。本文通过回顾性研究,对新诊断 2 型糖尿病患者合并脂肪肝及下肢血管动脉粥样硬化等临床特点进行分析,为新诊断 2 型糖尿病患者脂肪肝及下肢动脉粥样硬化的防治提供依据。

1 材料与方 法

1.1 病例资料及分组

2006 年至 2008 年在我院内分泌科住院的 151 例新诊断 2 型糖尿病患者,男 86 例,女 65 例。排除继发性糖尿病和妊娠糖尿病;无饮酒史或饮酒的乙醇量每周 < 40 g;无可致 NAFLD 的药物服用史;排除可致 NAFLD 的疾病。根据 B 超及临床资料,按照是否合并 NAFLD 分为 A、B 两组,其中 A 组为 T2DM 合并 NAFLD 组,B 组为 T2DM 未合并 NAFLD 组。

1.2 观察方法

记录血压、身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI),并检测血常规、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2hPPG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HBA1c)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, FCP)、餐后 2 h 胰岛素(2-hour postprandial insulin, 2hPINS)、餐后 2 h C 肽(2-hour postprandial C-peptide, 2hPCP)、尿酸(serum uric acid, UA)、24 h 尿白蛋白排泄率、血总胆固醇(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)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)和肝炎病毒标志物等。计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA-IR: $FPG \times FINS / 22.5$),胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI) = $\ln[1 \times FPG - 1 \times FINS - 1]$ 。

1.3 诊断标准

1.3.1 糖尿病的诊断 T2DM 的诊断采用 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。

1.3.2 NAFLD 的诊断 采用中华医学会肝脏病

学分会脂肪肝和酒精性肝病学组南京会议制定的《非酒精性脂肪肝诊断标准》的临床诊断标准^[3], B 超诊断依据为:具备下列第①项及至少第②~④项中的一项者:①肝区近场回声弥漫性增强(强于肾脏和脾脏),远场回声逐渐衰减;②肝内管道结构显示不清;③肝脏轻至中度肿大,边缘角圆钝;④彩色多普勒血流显象提示肝内彩色血流信号减少或不易显示,但肝内血管走向正常。

1.3.3 下肢血管多普勒超声检查 由超声科固定专人检查,检查的下肢血管有股浅动脉、胫后动脉和足背动脉。下肢动脉粥样硬化的评分标准^[4](1)将下肢血管病变性质分 4 种,并根据其严重程度进行评分,① 动脉内膜厚度:不厚(< 1 mm)计 0 分,轻度增厚(1 ~ 1.2 mm)计 1 分,中重度增厚(> 1.2 mm)计 2 分;② 硬化程度:正常计 0 分,轻度硬化(内膜不厚但回声强,无斑块)计 1 分,中重度硬化(轻度伴有斑块或狭窄)计 2 分;③ 斑块:正常(未发现)计 0 分,单发为 1 分,多发为 2 分,弥漫为 3 分;④ 狭窄:正常计 0 分,轻度狭窄(狭窄 30% ~ 50%)计 1 分,中重度狭窄(狭窄 > 50% ~ 75%)计 2 分,闭塞(狭窄 > 75% ~ 无血流)计 3 分。(2)按病变性质评定:① 无病变者为正常;② 只有一种病变者为轻度;③ 2 种为中度;④ 3 种及以上为重度。(3)用总分评定病变严重性:① 0 分为正常;② < 10 分为轻度;③ 10 ~ 20 分为中度;④ > 20 分为重度。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 13.0 分析软件,非正态分布之变量取自然对数正态化后进行分析,组间频率比较用卡方检验,两组间比较采用成组 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床资料的比较

A 组(T2DM 合并 NAFLD, 92 例)和 B 组(T2DM 无 NAFLD, 59 例):A 组患者有较高水平的 BMI、TG、ALT、AST、FCP、PCP、FINS、24 h UAER、UA 及较低的 HDL-C 和 ISI 水平,与 B 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者双下肢血管动脉硬化的情况比较

新诊断 2 型糖尿病患者 NAFLD 的患病率为 61%,其中合并双下肢血管病变的患病率为 67%;

表 1 两组临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical indexes in the two groups

Indexes	A group	B group	<i>t</i>	<i>P</i>
	(<i>n</i> = 92)	(<i>n</i> = 59)		
Sex (male/female)	51/41	35/24	0.510	0.475
Age (year)	53 ± 12	56 ± 12	1.162	0.247
BMI(kg/m ²)	25 ± 3	24 ± 3	2.507	0.013
SBP(mmHg)	138 ± 19	144 ± 20	1.582	0.116
DBP(mmHg)	83 ± 12	84 ± 12	0.486	0.628
FPG(mmol/L)	10.3 ± 2.3	9.5 ± 3.8	1.683	0.094
2hPPG(mmol/L)	17 ± 3	16 ± 5	0.887	0.376
FCP(mmol/L)	0.88 ± 0.51	0.59 ± 0.18	4.147	0.000
2hPCP(mmol/L)	81.5 ± 1.3	1.0 ± 0.4	2.462	0.015
FINS(mmol/L)	15.4 ± 6.4	12.2 ± 6.0	3.023	0.003
2hPINS(mmol/L)	51 ± 57	38 ± 21	2.000	0.047
24h UAER	22 ± 36	17 ± 27	0.803	0.423
HOMA-IR	7.6 ± 3.8	3.8 ± 2.0	7.000	0.000
HBA1c(%)	10.3 ± 2.3	10.0 ± 3.3	0.600	0.549
TC(mmol/L)	5.3 ± 1.2	5.5 ± 1.3	1.036	0.302
TG(mmol/L)	2.6 ± 1.0	1.9 ± 0.7	4.434	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.04 ± 0.27	1.20 ± 0.29	3.236	0.001
LDL-C(mmol/L)	3.3 ± 0.9	3.2 ± 0.9	0.601	0.549
UA(mmol/L)	312 ± 105	252 ± 103	3.461	0.001
ISI	5.0 ± 0.4	4.6 ± 0.6	5.039	0.000

A group: 2TDM with NAFLD; B group: 2TDM without NAFLD

表 2 两组患者双下肢血管动脉硬化患病率的情况比较

Table 2 Comparison of the morbidity of lower-extremity arterial disease in the two groups

Group	Lower-extremity arterial disease		χ^2	<i>P</i>
	Yes (%)	No (%)		
	2TDM with NAFLD	69(75)		
2TDM without NAFLD	32(54)	27(46)		

表 3 新诊 2 型糖尿病患者合并双下肢血管病变的严重程度

Table 3 Comparison of the severity level of lower-extremity arterial disease in the two groups

Group	Severity level of lower-extremity arterial disease			χ^2	<i>P</i>
	Mild	Middle	Severe		
	2TDM with NAFLD	24	29		
2TDM without NAFLD	18	9	5		

新诊断 2 型糖尿病患者不合并 NAFLD 的患者双下肢血管病变的患病率为 54%, 合并 NAFLD 的患者双下肢血管病变的患病率为 75%。两组之间比较有统计学意义($P < 0.01$, 表 2)。对双下肢血管病变程度分析结果显示, 新诊断 2 型糖尿病患者合并 NAFLD 的患者双下肢血管病变的程度更为严重($P < 0.05$, 表 3)。

3 讨论

临床观察发现: T2DM 患者常伴发 NAFLD, NAFLD 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化三种主要类型, 人群中脂肪肝的发病率为 1% ~ 9%, 而 T2DM 患者中同时存在 NAFLD 者占 21% ~ 78%^[5-6]。本研究中新诊断 2 型糖尿病患者脂肪肝患病率为 60.93%, 比普通人群已经明显升高, 亦有国内相关研究提示糖耐量异常阶段脂肪肝的患病率就开始明显升高, 达到 33.3% ~ 70.8%^[7]。说明在糖尿病发病之前, 肝脏的脂质代谢紊乱已经发生。

已有研究认为胰岛素抵抗是非酒精性脂肪肝的重要发病机制之一^[5]。动物实验证实, 高脂饲养的大鼠给予胰岛素增敏剂马来酸罗格列酮进行干预治疗, 可使肝脏中 TG 水平显著降低, 并改善大鼠的脂肪肝程度^[8]。临床研究均显示, 二甲双胍可通过改善胰岛素抵抗, 在不增加体质量的同时, 明显地改善多种生化指标及肝脏病理学指标^[9]。本研究中新诊断 2 型糖尿病患者合并 NAFLD 与不合并 NAFLD 患者相比, BMI、FCP、PCP、HOMA-IR 较高, ISI 较低($P < 0.05$), 均提示糖尿病脂肪肝的发生与胰岛素抵抗密切相关。

大血管并发症是 2 型糖尿病患者主要的致死、致残原因之一。75% ~ 80% 糖尿病患者死于大血管病变。2001 年美国胆固醇教育计划(NCEP)专家组关于成人高胆固醇血症第三次报告指出: 2 型糖尿病是心血管疾病或冠心病的等危症^[10]。国外学者利用 B 超测量动脉的损伤情况来反映人体动脉硬化的严重程度及其范围, 发现颈动脉内膜中层厚度与全身大血管病变的发生具有很好的相关性^[11]。在临床中, IMT 常作为动脉粥样硬化的观察指标, 但部分研究显示下肢动脉粥样硬化较颈动脉更严重且发生更早^[12]。本研究中新诊断 2 型糖尿病患者下肢动脉硬化发病率为 67%, 其中轻度

42%,中度 38%,重度 21%。2 型糖尿病合并脂肪肝组下肢动脉硬化发生率比不合并脂肪肝组的明显升高。

另外,在本研究中发现 2 型糖尿病合并脂肪肝组(A 组),血尿酸水平显著高于 B 组($P < 0.01$)。高尿酸血症常伴发肥胖、高脂血症、高血压、2 型糖尿病及胰岛素抵抗,被认为是代谢综合征的重要组成部分。国外学者研究报告经过血管造影术证实的冠心病的死亡率随着尿酸水平的增加而升高,即使在无肥胖、高血压、糖尿病、血脂升高的低冠心病危险因素患者,尿酸增加仍然是冠心病死亡率增加的预警因素^[13]。Fukui 等^[14]研究发现尿酸水平与糖尿病的病程、TG 和 HBA1c 水平、收缩压呈正相关,而与踝肱指数呈负相关,提示高尿酸血症对 2 型糖尿病患者血管病变有明显的影响。

在本研究中,新诊断 2 型糖尿病患者合并脂肪肝的发病率与合并下肢动脉粥样硬化的发病率都较高。二者的共同机制考虑与胰岛素抵抗有关,随着糖尿病病情的加重,脂肪肝的严重程度会加重,胰岛素抵抗会进一步加重,那么 2 型糖尿病患者大血管的并发症也会增加。如能早期对其进行生活方式及药物干预,如降低体质量、降低血脂、控制脂肪肝等,将有利于延缓或减少糖尿病大血管病变的发病风险。

参考文献:

- [1] Loria P, Lonardo A, Targher G. Is liver fat detrimental to vessels? intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis [J]. Clin Sci (Lond), 2008,115(1):1-12.
- [2] 江霞,韩静,吴疆,等. 2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化与胰岛素抵抗的临床研究 [J]. 新医学,2003,34(4S):57-58.
- [3] 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006,14(3):161-163.
- [4] 下肢动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议(2007) [J]. 中华老年医学志,2007,26(10):725-740.
- [5] Kelley DE, Mckolanis TM, Hegazi RA, et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003,285(4):906-916.
- [6] 陈其奎,陈海英,钟英强,等. 酒精性和非酒精性脂肪肝临床与生化特点的比较 [J]. 中山大学学报:医学科学版,2004,25(3s):154-155.
- [7] 李晓光,詹志伟,赵红,等. 正常体检群体糖耐量减低的检出率及其相关因素分析 [J]. 中国临床康复, 2004,8(30):6628-6629.
- [8] 陈晓平,杨文英,萧建中,等. 马来酸罗格列酮干预高脂饲养大鼠脂肪肝的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2006,14(5):380-382.
- [9] Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi AM. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents [J]. J Clin Gastroenterol, 2006,40(Supp.1):S61-S66.
- [10] Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report [J]. Circulation, 2002, 106(25):3143-3421.
- [11] Garipey J, Denarie N, Chironi G, et al. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness [J]. Atherosclerosis, 2000,153(1):139-145.
- [12] 李晓玲,朱旅云. 2 型糖尿病患者血清金属蛋白酶-9 及其抑制物 1 与颈动脉内膜中层厚度关系的探讨 [J]. 中国现代医学杂志,2007,17(4):434-436.
- [13] Shankar A, Klein BE, Nieto FJ, et al. Association between serum uric acid level and peripheral arterial disease [J]. Atherosclerosis, 2008,196(2):749-755.
- [14] Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2008,57(5):625-629.

(编辑 孙慧兰)