

非酒精性脂肪肝血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性

任习芳, 艾耀伟, 潘志红, 刘修莉, 陈畅, 龚发良

■背景资料

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是典型的代谢性疾病, 脂质代谢异常贯穿了其发病的整个过程, 胰岛素抵抗是其独立的发病因素, 胰岛素抵抗、尿酸成为NAFLD发病机制中的研究热点, 理论体系不够完善, 有待进一步研究。

任习芳, 艾耀伟, 潘志红, 刘修莉, 陈畅, 龚发良, 三峡大学人民医院消化内科 湖北省宜昌市 443000

任习芳, 副主任医师, 主要从事肝胆疾病及腹水的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由任习芳与潘志红设计; 研究过程由任习芳、艾耀伟及刘修莉操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由刘修莉提供; 数据分析由任习芳与陈畅完成; 本论文写作由任习芳、艾耀伟及龚发良完成。

通讯作者: 艾耀伟, 博士, 副主任医师, 443000, 湖北省宜昌市解放路2号, 三峡大学人民医院消化内科。aiyw2001@qq.com
电话: 0717-6222800

收稿日期: 2012-05-28 修回日期: 2012-07-28

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-09-08

Relationship between serum uric acid and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Xi-Fang Ren, Yao-Wei Ai, Zhi-Hong Pan, Xiu-Li Liu, Chang Chen, Fa-Liang Gong

Xi-Fang Ren, Yao-Wei Ai, Zhi-Hong Pan, Xiu-Li Liu, Chang Chen, Fa-Liang Gong, Department of Gastroenterology, People's Hospital of China Three Gorges University Medical School, Yichang 443000, Hubei Province, China

Correspondence to: Yao-Wei Ai, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of China Three Gorges University Medical School, 2 Jiefang Road, Yichang 443000, China. aiyw2001@qq.com

Received: 2012-05-28 Revised: 2012-07-28

Accepted: 2012-08-06 Published online: 2012-09-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between serum uric acid and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) alone and those with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: Forty patients with NAFLD alone, 72 NAFLD patients with T2DM, and 62 healthy controls were studied. Abdominal ultrasound was used for fatty liver examination. Insulin levels were determined by radioimmunoassay (RIA). Insulin resistance indexes were assessed by the homeostasis assessment insulin resistance (HOMA-IR). Other biochemical variables were measured using routine methods.

RESULTS: Compared to healthy controls, the body mass index (BMI), alanine aminotransferase

(ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholesterol (TC), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), HOMA IR, glycated hemoglobin (HbA1C), UAlb/UCr and SUA significantly increased in NAFLD patients with T2DM. Compared to patients with NAFLD alone, insulin resistance was more serious in NAFLD patients with T2DM. Correlation analysis showed that FBG, HOMA IR and HbA1C were closely related with SUA.

CONCLUSION: Serum uric acid is closely related with insulin resistance in patients with NAFLD. Therefore, reduction of insulin resistance and correction of SUA are important for preventing NAFLD.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Serum uric acid; Insulin resistance

Ren XF, Ai YW, Pan ZH, Liu XL, Chen C, Gong FL. Relationship between serum uric acid and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(25): 2410-2413

摘要

目的: 研究非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)患者血尿酸水平及其与胰岛素抵抗程度的相关性。

方法: 选取单纯NAFL患者40例, NAFL合并2型糖尿病患者(type 2 diabetes mellitus, T2DM)72例, 健康体检者62名为研究对象。测定体重指数(body mass index, BMI), 检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、尿酸(serum uric acid, SUA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)、微量白蛋白/尿肌酐(Ualb/UCr)等生化指标并行肝脏B超检查。放射免疫法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS), 计算胰岛素抵抗指数(HOMA IR)。

结果: NAFL合并T2DM组BMI、SUA、ALT、AST、TG、FBG、FINS、HOMA IR、

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

HbA1C、Ualb/UCr、SF均高于对照组;与单纯NAFL比较,NAFL合并T2DM组胰岛素抵抗及SUA水平更重;相关性研究表明FBG、HOMA IR、HbA1C与SUA呈正相关。

结论: NAFL患者存在明显的胰岛素抵抗及高血尿酸血症,且两者具有一定的相关性。降低胰岛素抵抗联合纠正尿酸代谢紊乱对防止NAFL的发生发展具有重要的临床意义。

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 2型糖尿病; 尿酸; 胰岛素抵抗

任习芳, 艾耀伟, 潘志红, 刘修莉, 陈畅, 龚发良. 非酒精性脂肪肝血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(25): 2410-2413
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2410.asp>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌。目前多数研究认为NAFLD是遗传-环境-代谢应激相关性疾病,2002年美国肝脏病学会NASH专题研讨会认为NAFL是代谢综合征在肝脏的表现^[1],NAFL常常合并肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗和高脂血症。近年来,胰岛素抵抗、尿酸成为NAFLD发病机制中的研究热点^[2-5]。本研究旨在对NAFL患者血清尿酸水平与胰岛素抵抗之间的关系进行探讨,试图进一步揭示NAFL的发病机制,从而为该病的诊断和治疗探索新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为三峡大学人民医院消化内科2010-2011年度住院患者及体检人员。其中单纯NAFL患者40例,NAFL合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者72例,对照组62名为同年度健康体检者。NAFLD诊断符合2010年中华医学会肝脏病学会标准;糖尿病按照1999年WHO诊断标准。

1.2 方法 所有研究对象均询问病史,由专人测定身高、体质量,由体检专职人员行肝、胆、脾B型超声检查,并清晨空腹抽取外周静脉血3-5 mL,肝素抗凝,检测空腹血糖(fasting blood

sugar, FBG)、尿酸(serum uric acid, SUA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)、尿微量白蛋白/尿肌酐(Ualb/UCr)等生化指标,放射免疫法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)。所用仪器为日立7600全自动生化分析仪。体质量指数(body mass index, BMI) = 体质量(kg)/身高²(m²);胰岛功能评价采用胰岛素抵抗指数(HOMA IR) = FBG × FINS/22.5。

统计学处理 正态分布的计量资料用mean ± SD表示,组间均数采用 t 检验,参数间进行Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计学资料均用SPSS12.0软件进行处理。

2 结果

2.1 一般资料比较 3组的平均年龄分别为52.39岁 ± 11.21岁、53.48岁 ± 10.90岁和55.43岁 ± 11.08岁。经分析,3组的年龄、性别构成比无明显统计学差异。单纯NAFL组及NAFL合并T2DM组的BMI均高于对照组;NAFL合并T2DM组BMI、SUA、ALT、AST、TG、Ualb/UCr高于对照组,有统计学意义(表1)。

2.2 血尿酸与胰岛素抵抗指标的比较 单纯NAFL组SUA高于对照组,与单纯NAFL组比较,NAFL合并T2DM组FBG、HOMA IR、HbA1C、SUA均明显升高且有统计学意义(表2)。

2.3 单因素相关性分析 经过Pearson相关性分析发现,在样本间多因素之间存在复杂的相关性,SUA与BMI、WHR、FBG、FINS、HOMA IR之间存在显著的正相关(分别为 $r = 0.245, P = 0.028, r = 0.215, P = 0.005; r = 0.610, P = 0.000; r = 0.381, P = 0.006$),与胰岛素敏感指数之间存在非常显著的负相关($r = -0.567, P = 0.000$),WHR与BMI之间存在非常显著的正相关($r = 0.236, P = 0.002$)。

3 讨论

NAFLD与IR密切相关,通常合并肥胖症和/或T2DM、高脂血症等代谢综合征(MS)的组分^[6,7]。本研究显示,伴NAFLD的T2DM组WHR、SUA、ALT、AST、GGT、TG及VLDL均显著高于对照组($P < 0.05$),表明NAFLD患者中呈现了中心性肥胖、IR、肝酶异常及血脂代谢异常等MS的临床特征。这与伴NAFLD的T2DM组患者

■ 研究前沿

非酒精性脂肪肝病(NAFL)是最常见的肝病之一,但对其了解不是充分,所以需要进一步研究,包括相关的生物标志或预测指标,用生物标志取代肝活检诊断进展性NAFL等。

■名词解释

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD): 除酒精和其他明确的损肝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, 与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤。包括单纯性脂肪肝(SFL)、NASH及其相关肝硬化。

表 1 3组临床资料分析

项目	对照组(<i>n</i> = 62)	单纯非酒精性脂肪性肝病(<i>n</i> = 40)	非酒精性脂肪性肝病合并糖尿病组(<i>n</i> = 72)
年龄(岁)	55.43 ± 11.08	52.39 ± 11.21	53.48 ± 10.90
BMI(kg/m ²)	22.74 ± 1.21	25.95 ± 2.36 ^b	27.02 ± 3.16 ^b
ALT(U/L)	22.75 ± 16.63	33.84 ± 24.65	40.96 ± 33.54
AST(U/L)	22.62 ± 5.54	31.29 ± 14.26	34.71 ± 19.13 ^b
TG(mmol/L)	1.46 ± 1.09	2.24 ± 1.36	2.26 ± 1.96 ^b
TC(mmol/L)	4.87 ± 0.91	5.43 ± 1.12 ^b	5.58 ± 1.20
UA(μmol/L)	286.14 ± 71.56	313.23 ± 75.66 ^b	336.52 ± 97.57 ^b
Ualb/UCr(mg/g)	10.21 ± 7.15	24.14 ± 24.46	57.86 ± 76.44 ^b

^b*P* < 0.01 vs 对照组。

表 2 3组血尿酸与胰岛素抵抗指标的比较 (mean ± SD)

项目	对照组(<i>n</i> = 62)	单纯非酒精性脂肪性肝病(<i>n</i> = 40)	非酒精性脂肪性肝病合并糖尿病组(<i>n</i> = 72)
FBG(mmol/L)	4.75 ± 0.54	5.17 ± 0.62	8.98 ± 4.21 ^{bd}
FINS(μg/L)	9.47 ± 4.13	12.71 ± 7.16	13.55 ± 7.09 ^{bd}
HOMA IR	2.04 ± 0.89	2.66 ± 1.50	5.20 ± 1.99 ^{bd}
HbA1C(%)	5.89 ± 0.54	5.92 ± 0.22	10.11 ± 2.34 ^{bd}
SUA(μmol/L)	286.14 ± 71.56	313.23 ± 75.66	336.52 ± 97.57 ^{bd}
胰岛素敏感指数	0.047 ± 0.022	0.029 ± 0.025	0.025 ± 0.019 ^{bd}

^b*P* < 0.01 vs 对照组; ^d*P* < 0.01 vs 单纯非酒精性脂肪肝组。

FPG、HOMA-IR较高(*P* > 0.05)等相一致。本研究发现, 单纯NAFL组存在肥胖和血糖、血脂代谢异常, 当合并T2DM后, 肝功能明显异常, 血脂进一步升高, 胰岛素抵抗程度明显加重, 这与国内外部分文献中提出的NAFLD是MS的组分之一的观点相吻合^[8,9], 认为胰岛素抵抗主要通过两个途径导致肝细胞脂肪变性, 即脂质过多症和高胰岛素血症。

SUA的变化反应嘌呤代谢的改变, 与人体内的物质代谢密切相关。目前已有不少研究报道, 在肥胖、血脂异常、糖代谢异常、高胰岛素血症以及心血管疾病均合并高尿酸血症, NAFLD与SUA之间的关系逐步为人们所重视^[10]。Niskanen等^[11]报道“芬兰糖尿病预防研究”, 发现基础高SUA水平者预示发生T2DM的风险增加2倍(RR = 1.87, 95%CI: 1.07-3.26), 还显示高SUA与高胰岛素水平密切相关, 认为高SUA是高胰岛素血症独立危险因素。SUA升高与IR密切相关, 考虑有以下几种因素: (1)NAFLD患者肝细胞内脂肪沉积增加, 脂肪酸氧化率提高, 引起G-6-Pase活性提高, 导致肝脏糖异生增强, 肝葡萄糖输出增加, 同时胰岛素对G-6-Pase抑制能力降低, 从而引起肝脏的胰岛素抵抗; (2)胰岛素抵抗可

以引起肾素-血管紧张素系统亢进, 而血管紧张素II可以减少肾血流量, 从而抑制尿酸排泄; (3)胰岛素抵抗可加重氧化应激, 促进尿酸合成。国内也有报道, 在肾脏中, UA与钠离子有共同的转运系统, 胰岛素可通过减少钠-氢交换而减少钠离子的排泄水平从而减少UA的排泄^[12]。本研究中, 伴NAFLD的T2DM组中尿酸清除率较单纯性NAFL、对照组显著降低(*P* < 0.05), 考虑与伴NAFLD的T2DM组中IR较严重有关。SUA升高、胰岛素抵抗以及肝脏损伤间的恶性循环, 使原有的疾病进一步恶化。

本研究相关性分析发现, 伴T2DM的NAFLD患者SUA明显高于单纯性脂肪肝及对照组患者(336.52 ± 97.57, 313.23 ± 75.66, 286.14 ± 71.56, *P* < 0.05), 存在显著的正相关; 胰岛素敏感指数明显低于正常对照组, 但不能证实高尿酸水平独立地位, 提示UA水平依赖胰岛素抵抗在NAFLD的发病中起作用, 这和研究结果尿酸与胰岛素敏感指数之间存在非常显著的负相关关系相吻合。

总之, NAFL患者存在明显的胰岛素抵抗及高血尿酸血症, 且二者具有一定的相关性。国内通过实验证实饮食调整对NAFL有积极的治疗作用, ω-3多不饱和脂肪酸胶丸、中药降脂颗粒对

NAFL患者也有疗效^[13-15]。但在NAFL合并T2DM患者的治疗上,若能同时从改善胰岛素抵抗及高尿酸血症两方面联合入手可能会有较好的疗效。目前胰岛素抵抗的治疗相对成熟,本文认为避免高嘌呤食物摄入,如动物内脏、鱼虾、肉汤、饮酒等,减少UA生成,促进UA排泄,对NAFL合并T2DM的治疗具有不容忽视的作用。

4 参考文献

- 1 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219
- 2 Pazzaglia S, Cifaldi L, Saran A, Nobili V, Fruci D, Alisi A. Hedgehog/hyaluronic acid interaction network in nonalcoholic Fatty Liver Disease, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012 Apr 13. [Epub ahead of print]
- 3 周婷婷, 秦波. 脂肪细胞因子与非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3014-3018
- 4 王炳芳, 田培营, 冯堃, 吴福荣, 陆永高, 杨英. 胰岛素抵抗在非酒精性脂肪肝发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3175-3180
- 5 秦恩, 马秀英, 周婷, 张帆, 吴琴琴, 曾莉, 杨英, 黄燕, 邹天富, 李李, 王佑娟. 成人非酒精性脂肪肝与高尿酸血症关系的研究. *华西医学* 2012; 27: 226-229
- 6 Lu H, Zeng L, Liang B, Shu X, Xie D. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res* 2009; 40: 571-575
- 7 李芳萍, 张四青, 王斐. 2型糖尿病和非酒精性脂肪肝患者的胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能. *中华内科杂志* 2009; 48: 940-943
- 8 Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 831670
- 9 李运红, 徐肇敏, 吕瑛. 胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝的关系研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2008; 28: 787-789
- 10 向国卿, 孟宪云, 张浩, 台文霞, 孟晓丹, 王炳元. 脂肪肝相关危险因素的评估. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1038-1041
- 11 Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Hämäläinen H, Tuomilehto J, Uusitupa M. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 709-711
- 12 赵莹莹, 郝久营, 李凤敏, 刘春梅, 李明珍, 孙丽荣. 伴非酒精性脂肪肝的2型糖尿病患者的临床特点及与血清尿酸水平的关系. *中国慢性病预防与控制* 2011; 19: 57-59
- 13 谭莺, 陈金虎, 张佳妮, 王利娟, 刘慧霞. 饮食调整对非酒精性脂肪肝的治疗作用及机制. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3394-3401
- 14 陈榕, 郭清, 朱文静, 谢青, 王晖, 蔡伟. ω-3多不饱和脂肪酸对非酒精性脂肪肝患者的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2002-2006
- 15 马赞颂, 柳涛, 郑培永, 邢练军, 季光. 中药降脂颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏瘦素受体mRNA及P-JAK2/P-STAT3的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3360-3366

■同行评价

本文选题较好,尤其是对尿酸的探讨部分值得临床重视,有一定的实用价值。

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号;书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。