

2型糖尿病合并MAFLD患者血糖波动与肝纤维化的相关性分析

洪建利 吴坚玲 许鑫

[摘要] 目的 探究2型糖尿病(T2DM)合并代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)患者血糖波动情况与肝纤维化的相关性。方法 选取200例T2DM合并MAFLD患者,根据瞬时弹性成像测得患者的肝脏硬度值(LSM),按照LSM值将患者分为两组:非肝纤维化组($LSM < 8.0$ kPa)和肝纤维化组($LSM \geq 8.0$ kPa)。比较两组患者的肝功能指标、血糖波动相关指标,并分析血糖波动与肝纤维化的关系。结果 两组患者的三酰甘油(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA1c)比较,差异均有统计学意义(t 分别=-2.68、-10.69、-5.21、-3.75、-12.04, P 均 < 0.05)。肝纤维化组患者的非酒精性脂肪肝病肝纤维化评分(NAFLDFS)明显高于非肝纤维化组($t=486.12$, $P < 0.05$)。肝纤维化组的日间血糖平均绝对差(MODD)、日内血糖水平标准差(SDBG)、日内平均血糖波动幅度(MAGE)、平均餐后血糖波动幅度(MPPGE)高于非纤维化组(t 分别=46.32、73.15、32.46、51.30, P 均 < 0.05)。MODD、SDBG、MAGE、MPPGE均为肝纤维化重要的风险因素(OR 分别=1.56、1.69、1.45、1.70, P 均 < 0.05)。结论 血糖波动相关指标(MODD、SDBG、MAGE、MPPGE)与T2DM合并MAFLD患者出现肝纤维化相关。

[关键词] 2型糖尿病; 代谢相关脂肪性肝病; 肝纤维化; 血糖

Correlation analysis of blood glucose fluctuation and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus combined with MAFLD HONG Jianli, WU Jianling, XU Xin. Department of Gastroenterology and Endocrinology, Hengdian Wenrong Hospital, Dongyang 322118, China.

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between blood glucose fluctuation and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). **Methods** Totally 200 patients with T2DM and MAFLD were divided into two groups based on their liver stiffness measurement (LSM): non-liver fibrosis ($LSM < 8.0$ kPa) and liver fibrosis ($LSM \geq 8.0$ kPa). The liver function indexes and blood glucose fluctuation-related indexes were compared between the two groups, and the relationship between blood glucose fluctuation and liver fibrosis was analyzed. **Results** The triacylglycerol (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), insulin resistance index (HOMA-IR), and HbA1c between the two groups (t = -2.68, -10.69, -5.21, -3.75, -12.04, $P < 0.05$). The non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NAFLDFS) was significantly higher in the liver fibrosis group than in the non-liver fibrosis group ($t=486.12$, $P < 0.05$). The mean absolute means of daily differences (MODD), the standard deviation of blood glucose level (SDBG), the intraday mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), and the mean postprandial glucose excursion (MPPGE) were higher in the liver fibrosis group than those in the non-fibrotic group ($t=46.32, 73.15, 32.46, 51.30$, $P < 0.05$). MODD, SDBG, MAGE, and MPPGE were all important risk factors for liver fibrosis ($OR=1.56, 1.69, 1.45, 1.70$, $P < 0.05$). **Conclusion** Blood glucose fluctuations (MODD, SDBG, MAGE, and MPPGE) were associated with liver fibrosis in patients with T2DM and MAFLD.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; metabolic associated fatty liver disease; liver fibrosis; blood glucose

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.002.003

基金项目:金华市科技计划项目(2021-4-155)

作者单位:322118 浙江东阳,横店文荣医院消化内分泌科

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者常并发代谢相关脂肪性肝病(metabolic associat-

ed fatty liver disease, MAFLD), 此类患者对比单独患有这两种疾病的患者诱发其他并发症和死亡的风险都更高^[1]。T2DM 患者中有 28%~70% 会出现 MAFLD, 严重影响到了患者的身体健康, 同时也对社会造成了极大的影响。因此找寻预测 T2DM 患者出现 MAFLD 的方法成了当前的一大研究热点, 预测模型具有很高的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取横店文荣医院内分泌科 2020 年 6 月至 10 月收治的 200 例 T2DM 合并 MAFLD 患者, 其中男性 66 例、女性 134 例; 年龄 17~84 岁, 平均年龄(52.74±12.31)岁。纳入标准为: ①符合 1999 年版世界卫生组织拟订的 T2DM 诊断标准^[2]; ②符合中华医学会肝脏病学分会拟订的 MAFLD 诊断标准^[2]; ③患者知情且自愿签署知情同意书。排除: ①未满 18 周岁者; ②临床资料不全者; ③合并患有其他系统和器官重大疾病者; ④患有恶性肿瘤者; ⑤患有精神疾病者。本次研究经过我院伦理委员会批准。按照患者测得的肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)分为非肝纤维化组(LSM<8.0 kPa)和肝纤维化组(LSM≥8.0 kPa), 各 100 例。两组患者的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)见表 1。两组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	BMI/kg/m ²
肝纤维化组	100	32/68	53.65±11.98	28.09±3.35
非肝纤维化组	100	34/66	51.83±12.65	26.47±3.28

1.2 方法 采用 CGM 法^[3]分别对两组患者进行 72 h 动态血糖监测, 测量间隔为早晨 8:00~9:00 到第 3 日 8:00~9:00, 其中 6:00~22:00 为日间, 22:00~6:00 为夜间。测量有效率大于 90% 患者的血糖水平波动情况和衡量主要以动态血糖分析系统软件来进行采集和数据整理, 收集日间血糖平均绝对差(mean of daily differences, MODD)、血糖水平标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)及平均餐后血糖波动幅度(mean postprandial glucose excursion, MPPGE)。计算非酒精性脂肪肝纤维化评分(non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NAFLDFS), 并检测三酰甘油(triglyceride, TG)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate

aminotransferase, AST)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析, 所有计数资料以构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 服从正态分布的计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验。采用 logistic 回归模型进行血糖波动因素与肝纤维化的多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的各项指标比较见表 2

表 2 两组患者的各项指标比较

指标	肝纤维化组	非肝纤维化组
TG/mmol/L	2.91± 1.23*	6.32± 2.17
ALT/U/L	34.68±11.27*	45.68±11.86
AST/U/L	21.17± 4.84*	24.32± 4.36
HOMA-IR	5.38± 2.15*	11.46± 3.27
HbA1c	5.42± 2.01*	8.29± 2.19
NAFLDFS	0.68± 0.01*	-1.46± 0.03
MODD	2.15± 0.14*	1.24± 0.06
SDBG	3.26± 0.13*	1.60± 0.12
MAGE	6.34± 0.48*	4.26± 0.12
MPPGE	6.05± 0.24*	3.84± 0.23

注: *: 与非肝纤维化组比较, $P<0.05$ 。

由表 2 可见, 两组患者 TG、ALT、AST、HOMA-IR、HbA1c、NAFLDFS、MODD、SDBG、MAGE、MPPGE 比较, 差异有统计学意义(t 分别=-2.68、-10.69、-5.21、-3.75、-12.04、486.12、46.32、73.15、32.46、51.30, P 均<0.05)。

2.2 血糖波动因素与肝纤维化的多因素分析见表 3

表 3 血糖波动指标与肝纤维化的 logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
MODD	0.45	0.17	7.08	<0.05	1.56	1.27~1.69
SDBG	0.53	0.18	8.35	<0.05	1.69	1.48~1.82
MAGE	0.37	0.15	5.76	<0.05	1.45	1.21~1.62
MPPGE	0.53	0.19	8.18	<0.05	1.70	1.40~1.90
TG	0.41	0.16	6.53	<0.05	1.51	1.30~1.80
ALT	0.59	0.20	8.91	<0.05	1.81	1.70~1.93
AST	0.28	0.20	1.90	>0.05	1.32	0.54~1.90
HOMA-IR	0.57	0.19	8.81	<0.05	1.77	1.57~1.82
HbA1c	0.09	0.08	1.25	>0.05	1.10	0.47~1.52
NAFLDFS	0.11	0.10	1.35	>0.05	1.12	0.74~1.32

由表3可见,血糖MODD、SDBG、MAGE、MPPGE均为T2DM合并MAFLD患者肝纤维化重要的危险因素($P<0.05$)。除此之外,TG、ALT、HOMA-IR也是T2DM合并MAFLD患者肝纤维化的危险因素,将在其他专题研究中进行更详细的分析。

3 讨论

已有研究表明T2DM与MAFLD是互相促进的关系,且在近年来发病率逐年增加,这样的链状恶性循环导致了患者的预后不佳,甚至会引发肝的进一步功能受损,出现肝纤维化。有研究表明血糖的波动是糖尿病慢性并发症的独立影响因素^[4]。且对于T2DM合并MAFLD患者来说,高强度的血糖波动的危害甚至远高于血糖持续较高的状态^[5-7],会引发更多的并发症现象^[8]。

糖尿病患者会在日常生活中出现血糖波动,即血糖在低值和高值之间变化不稳定的现象。血糖波动改变了氧化应激的过程,使其在这种特异状态下被触发,从而对肝脏的损伤更大。采用NAFLDFS评估肝纤维化程度的相关研究也表明血糖波动是肝纤维化发展的独立预测危险因素,这与本研究的结果也是相吻合的。

本次研究为了验证有关血糖波动与肝纤维化的发生及程度的相关性,收集了120例T2DM合并MAFLD患者,利用LSM值将患者分成肝纤维化组和非肝纤维化组,结果显示两组TG、ALT、AST、HOMA-IR、MODD、SDBG、MAGE、MPPGE均有统计学差异(P 均 <0.05),表明肝纤维化组的血糖控制较差,血糖波动大,提示其与肝纤维化的发生发展密切相关。这可能与多种因素相关。T2DM合并MAFLD患者进食后内环境紊乱和胃肠肽类激素异常,导致餐后血糖升高;其次,T2DM合并MAFLD患者胰岛 β 细胞破坏,胰岛素分泌进行性损害,口服糖或食物后,胰岛素不能快速适应性分泌,因此对餐后血糖调节能力下降;另外口服糖类可直接进入体循环,肝对葡萄糖的摄取率降低,出现葡萄糖“逃逸”现象,发生餐后高血糖;最后,胰高糖素、皮质醇、生长激素等胰岛素拮抗激素在肝脏灭活减少,糖异生增加,导致餐后高血糖更为显著,日内、日间血糖波动幅度均增大^[9]。为进一步探讨血糖波动指标与肝纤维化出现的关系,本研究进行了logistic模型回归分析,结果显示MODD、SDBG、MAGE、MPPGE均为肝纤维化重要的危险因素($P<0.05$)。研究指出,糖尿病患者合并肝纤维化的发病率是常

人的多倍,糖代谢异常也与肝纤维化相关,肝纤维化后患者肝细胞损伤,葡萄糖激酶和糖原合成酶的活性下降,影响葡萄糖的利用和糖原的合成,会出现血糖增高,并且肝纤维化患者也可以出现外周组织胰岛素受体数量减少,胰岛素和受体的结合力下降,甚至出现受体后的缺陷,造成胰岛素抵抗^[10]。

综上所述,血糖波动与T2DM合并MAFLD患者出现肝纤维化相关。血糖波动与肝纤维化互为因果。但本次研究仍然存在一些不足之处,如样本数量有限,且未对患者指标波动的情况结合病理原因进行分析。后期建议进一步研究。

参考文献

- 1 武攸,连明珠,韩冰,等.2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者葡萄糖目标范围内时间与肝纤维化的相关性[J].临床与病理杂志,2021,41(8):1753-1758.
- 2 邢利旋,陈蔓,林丽莉,等.2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病危险因素与中医证型分布研究[J].山西中医,2021,37(8):48-51.
- 3 李华,朱宏伟,李志辉.2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者胎球蛋白A水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(7):492-496.
- 4 李敏,古丽娜孜·吐尔逊,段伯煊.2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者A-FABP水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(15):1487-1490.
- 5 刘雨墨.2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病脂肪酸代谢物谱研究[D].大连:大连医科大学,2021.
- 6 贾敏杰,冯波.2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者胆汁酸谱水平变化的研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(7):497-502.
- 7 Ma C, Wang Z, Xia R, et al. Danthron ameliorates obesity and MAFLD through activating the interplay between PPAR α /RXR α heterodimer and adiponectin receptor 2[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137(9945): 111344.
- 8 Xia M, Zeng H, Wang S, et al. Insights into contribution of genetic variants towards the susceptibility of MAFLD revealed by the NMR-based lipoprotein profiling[J]. J Hepatol, 2020, 74(4): 974-977.
- 9 咸玉欣,孙瑞霞,李莉,等.肝源性糖尿病与2型糖尿病动态血糖特征比较[J].山东大学学报(医学版),2014,52(8):63-67.
- 10 熊燕琴.基于肝纤维化评分的非酒精性脂肪性肝病风险等级与2型糖尿病血糖波动的相关性研究[J].山西医药杂志,2021,50(10):1619-1620.

(收稿日期 2022-06-22)

(本文编辑 葛芳君)