

GA/HbA1c 比值与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝相关

卢亚男¹, 刘丽俊¹, 李 伟^{2*}

- (1. 承德医学院附属医院 内分泌科, 河北 承德 067000;
2. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科, 北京 100073)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者糖化白蛋白(GA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、GA/HbA1c 比值水平与 NAFLD 之间的关系。方法 选自 2017 年 2 至 12 月住院的 2 型糖尿病患者,共 502 例,依据有无 NAFLD 分为单纯 2 型糖尿病组 281 例和 2 型糖尿病合并 NAFLD 组 221 例。两组间相关生化指标、GA、HbA1c 以及 GA/HbA1c 比较采用 *t* 检验及秩和检验,并进行 GA/HbA1c 与指标间相关性分析,以及 2 型糖尿病合并 NAFLD 影响因素回归分析。结果 在 T2DM 合并 NAFLD 组 GA/HbA1c 高于单纯 T2DM 组($P<0.05$), GA/HbA1c 与 GA、CRP、FPG 呈正相关($P<0.05$),与空腹 C 肽呈负相关($P<0.05$)。Logistic 回归分析发现 GA、GA/HbA1c 是 T2DM 合并 NAFLD 发生危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线:GA/HbA1c 曲线下面积为 0.745,GA 曲线下面积为 0.660。结论 GA/HbA1c 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素。

关键词: 2 型糖尿病;非酒精性脂肪肝;糖化白蛋白;糖化血红蛋白

中图分类号:R587.1 文献标志码:A

Correlation between GA/HbA1c ratio and NAFLD complications in patients with type 2 diabetes mellitus

LU Ya-nan¹, LIU Li-jun¹, LI Wei^{2*}

- (1. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000;
2. Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To study the relationship between glycated albumin (GA), glycated hemoglobin (HbA1c), GA/HbA1c ratio and NAFLD in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver. **Methods** A total of 502 patients with type 2 diabetes hospitalized from February to December 2017 were divided into 281 cases of type 2 diabetes and 221 cases of type 2 diabetes complicated with NAFLD based on the presence or absence of NAFLD. The correlation biochemical indexes, GA, HbA1c and GA/HbA1c were compared between the two groups using *t* test and rank sum test, and the correlation analysis of GA/HbA1c ratio and regression analysis of influencing factors of type 2 diabetes combined with NAFLD were performed. **Results** GA/HbA1c in T2DM complicated with NAFLD group was higher than that in T2DM group ($P<0.05$). GA/HbA1c was positively correlated with GA, CRP and FPG ($P<0.05$), and negatively correlated with fasting C-peptide ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that GA and GA/HbA1c were risk factors for T2DM complicated with NAFLD ($P<0.05$). ROC curve: area under the curve of GA/HbA1c was 0.745, area under the curve of GA was 0.660. **Conclusions** GA/HbA1c is an

收稿日期:2020-05-16 修回日期:2020-08-26

基金项目:河北省科技厅项目(15277755D)

* 通信作者 (corresponding author): weili0012@aliyun.com

independent risk factor for T2DM complicated with NAFLD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver; glycated albumin; glycated hemoglobin

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率逐年升高,中国流行病学调查结果显示 NAFLD 患病率为 20.09%^[1]。NAFLD 不完全是良性的病变,部分患者出现进展肝损害。2 型糖尿病 T2DM 患者 NAFLD 的患病率高达 70%~75%,这些患者患非酒精性脂肪性肝炎、严重肝病相关并发症的风险是无糖尿病患者的 2~4 倍^[2-3]。

糖尿病患者各种蛋白的糖基化程度较高,其中一些糖化蛋白也参与糖尿病慢性并发症的发生和发展。临床上糖基化指标有 HbA1c、GA,两者反应血糖时间段不同。GA/HbA1c 比值也是最近国外热门研究的指标,T2DM 患者 GA/HbA1c 比值水平与慢性肝病相关,可能用于 T2DM 合并 NAFLD 监测和判断预后^[4]。国内还没有类似研究,本试验通过分析上述糖基化指标与 T2DM 合并非酒精性脂肪肝之间关系,比较相关指标在辅助诊断 T2DM 合并非酒精性脂肪肝中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自 2017 年 2 至 12 月就诊于承德医学院附属医院内分泌科,年龄 45~78 岁,平均年龄(56.7±9.5)岁;病程 1~26 年,平均病程(9.4±3.6)年。T2DM 入选者均符合世界卫生组织(WHO)1999 年 T2DM 诊断标准。排除标准:1)糖尿病合并急性并发症;2)血红蛋白病、贫血、低蛋白血症等;3)严重心肾疾病、恶性肿瘤者;4)有免疫系统病变。该研究已获得本单位伦理委员会审核(伦理审批文号:LL053)。

1.2 方法

1.2.1 取空腹 8 h 静脉血 4 mL,分离血清,当日送检,用离子交换高能液体色谱法测定 HbA1c、用日立全自动生化仪酶法检测 GA、总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、血肌酐(creatinine,Cr)、空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、谷草转氨酶(aspartate amin-

otransferase,AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase,GGT)、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hsCRP)和白蛋白(albumin,ALB),用全自动血液细胞分析仪测血红蛋白(hemoglobin,Hb),用罗氏全自动免疫分析仪电化学发光法测空腹 C 肽(fasting c-peptide)。GA 和 HbA1c 质控水平已经达到国家统一要求。超声检查肝脏。

1.2.2 依据 T2DM 患者有无合并 NAFLD 分为两组,单纯 T2DM 组 281 例和 T2DM 合并 NAFLD 组 221 例。同时收集一般资料包括:年龄、性别、病程、测量血压、身高、体质量,体质指数(body mass index,BMI)按体重(kg)/身高(m²)计算。

1.3 统计学分析

运用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,正态分布数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以非正态分布数据采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。两指标间相关性分析,采用 Pearson 相关性分析,影响因素回归分析采用 Logistic 回归分析。诊断试验选用 ROC 曲线分析。所有检验均为双侧。

2 结果

2.1 一般资料及生化指标的比较

糖尿病病程、SBP、BMI、TC、TG、LDL-C、空腹 C 肽、AST、ALT、GGT、ALB、hsCRP、FPG、GA、GA/HbA1c 在 T2DM+NAFLD 组高于单纯 T2DM 组($P<0.05$)。HbA1c 在 T2DM+NAFLD 组低于单纯 T2DM 组($P<0.05$),两组之间年龄、DBP、HDL-C、Cr、Hb 没有差异(表 1)。

2.2 GA/HbA1c 与各变量之间相关性分析

GA/HbA1c 与 GA、CRP、FPG 呈正相关($P<0.05$),与空腹 C 肽呈负相关($P<0.05$)。

2.3 Logistic 回归分析结果

以 T2DM 有无 NAFLD 为应变量,把组间有意义的指标:糖尿病病程、SBP、BMI、TC、TG、LDL-C、空腹 C 肽、hsCRP、GA、GA/HbA1c、HbA1c、FPG 作为自变量。经过分析,GA、GA/HbA1c、空腹 C 肽、TG、hsCRP

是 T2DM 合并 NAFLD 独立危险因素(表 2)。

表 1 两组间临床及生化指标比较

Table 1 Comparison of clinical biochemical data among two groups

entry	T2DM	T2DM+NAFLD
age/year	56.7±9.3	59.1±11.2
SBP/mmHg	133±21	145±23*
DBP/mmHg	81±13	83±12
BMI/(kg/m ²)	24.9±2.9	28.0±3.2*
TC/(mmol/L)	4.5±0.9	5.1±1.4*
HDL/(mmol/L)	1.1±0.2	1.1±0.3
LDL/(mmol/L)	2.3±0.6	2.7±0.2*
FBG/(mmol/L)	10.1±3.4	13.8±2.2*
GA/%	19.3±5.2	23.8±7.0*
HbA1c/%	9.2±2.1	8.3±1.3*
GA/HbA1c	2.1(1.8,2.3)	2.4(2.2,2.7)*
Cr/(μmol/L)	57.9(46.7,67.1)	53.2(43.0,60.6)
duration/year	6.1(3.0,10.5)	13.0(8.0,19.0)*
GGT/(U/L)	22(16,30)	29(20,42)*
AST/(U/L)	16(17,33)	24(18,30)*
ALT/(U/L)	14(10,21)	26(18,37)*
TG/(mmol/L)	2.2(1.6,3.1)	3.4±0.7*
HsCRP/(mg/L)	0.6(0.3,1.9)	1.2(0.6,2.8)*
ALB/(g/L)	43.8±3.5	50.2±4.2*
Hb/(g/L)	124±18	125±20
fasting c-peptide/(nmol/L)	0.5(0.3,0.8)	0.7(0.5,1.2)*

* $P < 0.05$ compared with T2DM; 1 mmHg=0.133 kPa.

2.4 ROC 曲线

GA/HbA1c 以及 GA 对 T2DM 合并 NAFLD 患者诊

断临界值分别为 GA/HbA1c 2.25, GA 15.66%(表 3)。

3 讨论

越来越多的流行病学证据表明 NAFLD 可能促进 T2DM 的发展。一项韩国队列研究发现合并 NAFLD 的人更容易患 T2DM, NAFLD 是 T2DM 的一个独立危险因素。本研究发现 T2DM 人群中 NAFLD 患病率为 59%, 和之前报道一致^[5]。

健康体检中 ALT 及 GGT 增高的主要原因为 NAFLD, 其危险因素包括腹型肥胖、高血压、血脂异常或糖尿病等, 糖尿病一直都被认为是 NAFLD 发生的重要风险因素, 而且进展为肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌可能性更大。NAFLD 和 T2DM 之间的联系比以前认为的更复杂^[6-7]。其中胰岛素抵抗是公认引起肝脂质沉积 NAFLD 发生进展的重要因素, 一项关于老年 T2DM 伴有非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗研究发现, 在老年糖耐量异常、血脂代谢紊乱, 特别是 TG 升高、胰岛素抵抗参与 T2DM 患者 NAFLD 整个发病过程^[8]。本研究发现胰岛素抵抗、血脂紊乱共同参与 NAFLD 发生及进展。

NAFLD 早期病变包括非酒精性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。NAFLD 诊断金标准为组织病理学, 其病理学诊断标准为脂滴积累的肝细胞数>5%, 脂肪变性的程度根据脂肪变性肝细胞的百分比进行分级^[9]。大量研究一直试图找到一种无创的测试来准确诊断 NAFLD 的分级和分期以取代活检。目前临床上 B 型超声是最广泛的诊断工具, 但

表 2 T2DM 合并 NAFLD 影响因素的 Logistic 回归分析

Table 2 Indicators of presence of NAFLD in T2DM patients by univariate logistic regression

entry	B	Wals	P	OR	95% CI
hsCRP	1.007	9.330	0.002	2.737	1.435-5.221
GA	0.084	6.843	0.009	1.088	1.021-1.159
Fasting c-peptide	1.320	7.040	0.008	3.775	1.415-10.069
GA/HbA1c	1.911	11.268	0.001	6.759	2.215-20.627
TG	0.352	7.020	0.006	1.422	1.039-1.948

表 3 诊断界值表

Table 3 Diagnostic value table

entry	under the curve	95% CI	P	sensitivity/%	specificity/%	cut-off value for diagnosis
GA/HbA1c	0.745	0.653-0.839	0.000	72.9	76.2	2.25
GA/%	0.660	0.557-0.763	0.004	86.4	52.1	15.66

对操作者有技术要求,因此在近期研究发现糖尿病合并 NAFLD 患者可使用常规生化标志物检测。GA/HbA1c 的半衰期为 9 d,反映的是比 GA 更短的血糖控制,研究发现 GA/HbA1c 比值能反应血糖变异性,与糖尿病血管并发症相关^[10]。已证实慢性肝病患者由于脾功能不同程度的亢进导致的红细胞寿命缩短,HbA1c 降低。此外,由于白蛋白的合成能力受损,血清白蛋白的半衰期延长,GA 浓度相对升高。因此,在糖尿病合并 NAFLD 患者中 GA/HbA1c 比值升高,这种升高与血浆葡萄糖水平关系不密切,可能与慢性肝病相关^[8]。本研究 ROC 曲线分析的结果显示 GA/HbA1c 可能有希望成为辅助早期诊断 2 型糖尿病 NAFLD 的新的生化指标。

众所周知,炎症反应和氧化应激存在 NAFLD 的发病机制中发挥关键作用,因此反应炎症因子常见指标 hsCRP 水平在 NAFLD 患者明显升高,本研究显示 GA/HbA1c 比值与 hsCRP 有显著正相关,其原

因可能为糖基化的终产物会损伤血管内皮细胞,产生大量炎症因子,导致慢性肝炎发生及进展^[11]。GA/HbA1c 比值与肝纤维化分期呈正相关,NAFLD 患者的 GA/HbA1c 比值随纤维化分期的增加而升高,GA/HbA1c 比值能预测肝纤维化的严重程度,在 T2DM 患者中 GA/HbA1c 比值与 NAFLD 存在显著相关,推测在受试者中进行 GA/HbA1c 检测并观察其变化可能预测 NAFLD 的进展^[12]。本研究 Logistic 回归分析发现 GA/HbA1c 是 T2DM 合并 NAFLD 独立危险因素。

综上所述,本研究的创新之处在于评估了 T2DM 患者血清 GA、GA/HbA1c 水平与 NAFLD 的关系,同时发现 GA/HbA1c 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素。该研究有一定局限性,首先研究样本量较小,属于单中心研究,且没有长时间随访。随着人们对 NAFLD 的重视,希望有越来越多新的诊断及治疗药物诞生。

参考文献:

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver diseasemeta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*,2016,64:73-84.
- [2] Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action [J]. *Diabetes Care*,2017,40:419-430.
- [3] Dai W, Ye L, Liu A, *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96: e8179. doi:10.1097/MD.00000000000008179.
- [4] Bando Y, Kanehara H, Aoki K, *et al.* The glycated albumin to glycated haemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Ann clin Biochem*,2012,49:387-490.
- [5] Luo J, Xu L, Li J, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2015,27:193-199.
- [6] Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon[J]. *Diabetes Metab*, 2016,42:142-156.
- [7] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases [J]. *Gut*, 2017, 66:1138-1153.
- [8] Ballestri S, Zona S, Targher G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome [J]. *Gastroenterol Hepatol*,2016,31:936-944.
- [9] Lau JK, Zhang X, Yu J. Anim almodelsof non-alcoholic fatty liver disease:currentperspectives and recent advances [J]. *J Pathol*,2017,241:36-44.
- [10] Kinoshita T, Shimoda M, Sanada J, *et al.* Association of GA/HbA1c ratio and cognitive impairment in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Complications*, 2016,30:1452-1455.
- [11] Kazemi-Bajestani SM, Azarpazhooh MR, Ebrahimi M, *et al.* Serum high sensitivity CRP concentrations predict the presence of carotid artery plaque in individuals without a history of cardiovascular events [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2015,25:434-435.
- [12] Guo K, Zhang L, Lu J, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with late but not early atherosclerotic lesions in Chinese inpatients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complicat*,2017,31:80-85.