

## 2型糖尿病男性患者血清睾酮水平低下对非酒精性脂肪性肝病的影响

吴桂林, 庞力超, 黎文英 (湛江市第一中医医院 内分泌科, 广东 湛江 524043)

**摘要:** 目的 研究2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 男性患者血清睾酮水平低下对非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的影响。方法 采用随机数字表法抽取160例广东省湛江市第一中医医院收治的T2DM男性患者进行临床分析, 根据是否合并NAFLD分为NAFLD组 (75例) 非NAFLD组 (85例), 同时按照超声检查结果将NAFLD组分为中重度组 (40例) 和轻度组 (35例) 2个亚组, 分析NAFLD与睾酮水平 (testosterone, TT) 间的关系。结果 NAFLD组患者血清ALT、GGT和TG水平均高于非NAFLD组, HDL-C和TT水平均低于非NAFLD组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者的ALP和AST差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。轻度NAFLD患者的TT值为  $(3.76 \pm 1.56)$  ng/ml, 中重度NAFLD患者的TT值为  $(3.01 \pm 0.97)$  ng/ml, 差异有统计学意义 ( $t = 3.697, P < 0.001$ )。TT水平与血清ALT、GGT、TG呈负相关 ( $r$ 值分别为-0.619、0.782、0.503,  $P$ 值分别为0.001、 $<0.001$ 、0.003), 与HDL-C呈正相关 ( $r = 0.592, P = 0.002$ )。结论 对于男性T2DM患者, 血清总睾酮水平降低与其发生NAFLD具有相关性, 对血清总睾酮水平进行监测可为血清睾酮水平低下2型糖尿病男性患者NAFLD的预防及治疗提供参考。

**关键词:** 糖尿病, 2型; 血清睾酮; 脂肪肝, 非酒精性

### Effects of low levels of serum testosterone on non-alcoholic fatty liver disease in male patients with type II diabetes mellitus

WU Gui-lin, PANG Li-chao, LI Wen-ying (Department of Pharmacy, Zhanjiang First Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhanjiang 524043, Guangdong Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of low levels of serum testosterone on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in male patients with type II diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Total of 160 male patients with T2DM in Zhanjiang First Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected by random number table and were divided into NAFLD group (75 cases) and non NAFLD group (85 cases) depending on whether complicated with NAFLD. The NAFLD group was divided into 2 subgroups according to the results of ultrasonography: moderate severe group (40 cases) and mild group (35 cases). The relationship between NAFLD and testosterone (TT) levels was observed. **Results** The serum levels of ALT, GGT and TG of patients in NAFLD group were higher than those in non NAFLD group, and the levels of HDL-C and TT were lower than those in non NAFLD group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of ALP and AST ( $P > 0.05$ ). The TT value of patients with mild NAFLD was  $(3.76 \pm 1.56)$  ng/ml while the value of TT in patients with moderate severe NAFLD was  $(3.01 \pm 0.97)$  ng/ml, the difference was statistically significant ( $t = 3.697, P < 0.001$ ). The level of TT was negatively correlated with serum levels of ALT, GGT and TG ( $r = -0.619, 0.782, 0.503; P = 0.001, < 0.001, 0.003$ ), and was positively correlated with HDL-C ( $r = 0.592, P = 0.002$ ). **Conclusion** For male patients with T2DM, the decrease of serum levels of total testosterone is related to the occurrence of NAFLD, and monitoring it can provide a reference for prevention and treatment.

**Key words:** Diabetes mellitus, type 2; Serum testosterone; Fatty liver disease, non-alcoholic

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种排除酒精及其他肝损伤

因素而引起的临床病理综合征, 其特征通常为弥漫性肝细胞大泡性脂肪变, 其中单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 以及肝硬化均包含在内, 是一些经济发达国家产生肝酶

异常和慢性肝脏疾病的直接因素<sup>[1,2]</sup>。研究显示,所有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中NAFLD的发生率为70%~75%<sup>[3]</sup>,可见NAFLD和T2DM息息相关,分析其原因可能与糖尿病导致的肥胖、胰岛素抵抗和内脏脂肪大量储存有关。还有临床实践表明,血清睾酮(testosterone, TT)水平的下降与代谢综合征存在一定联系<sup>[4]</sup>; TT水平下降为胰岛素抵抗和中心型肥胖提供了有利条件,均被视为NAFLD的危险因素<sup>[5]</sup>。而NAFLD和TT水平是否具有相关性仍存在争议,本文对此进行初步探讨,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用随机数字表法抽取160例广东省湛江市第一中医医院收治的T2DM男性患者进行临床分析。纳入标准:①未患有明确的肝炎、肝脏肿瘤和肝硬化等严重疾病;②肝酶水平均未出现异常;③乙醇摄入量保持在140 g/周以下;④无性激素替代治疗史;⑤在近3个月内无调脂和保肝药物使用史,且未使用过可导致肝脏纤维化的药物;⑥甲状腺功能无障碍。排除标准:①不符合纳入标准、资料不全者,或不能配合调查者;②精神疾病、妊娠期或者哺乳期女性;③合并心血管、肾脏等严重疾病患者。

**1.2 研究方法** 根据患者是否合并NAFLD分为NAFLD组(75例)和非NAFLD组(85例),NAFLD的诊断符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2006年修订版)》中的相关标准<sup>[6]</sup>,按照超声检查结果将NAFLD组分为2个亚组:轻度组(35例)和中重度组(40例)。选择腹部超声技术分析NAFLD的严重程度<sup>[7]</sup>:符合以下第1项和第2~4中任意1项,则判断为轻度脂肪肝;符合以下第1项和第2~4中任意两项,则判断为中度脂肪肝;符合以下第1项和第2~4中任意两项以及第5项,则判断为重度脂肪肝。①肝区近场表现为回声弥漫性增强,且强度在肾脏和脾脏之上,远场回声表现为逐渐减弱趋势;②肝内管道情况显示模糊;③肝脏出现轻度或中度肿胀症状,边缘角圆钝;④通过彩色多普勒检查,血流显像表现为肝内彩色血流信号无明确显示或者

减少,而肝内血管走向无异常;⑤肝右叶包膜和横隔回声缺损或者模糊。

**1.3 临床血样的检测** 收集患者清晨7点~9点的空腹血液,血清总睾酮水平通过罗氏自动电化学发光仪检验,各项血清学指标通过奥林巴斯自动生化仪检验,包括天冬氨酸氨基转移酶(aspartic transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(glutamine transferase, ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

**1.4 统计学处理** 采用SAS 9.1和SPSS 19.0统计软件进行数据处理,数值变量的表达方式以中位数表示,两组计量资料比较采用非参数检测(Mann-Whitney U检验),两组计数资料通过 $\chi^2$ 检验,相关性分析采用Spearman秩和检验,以有序回归进行NAFLD的影响因素分析。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的基线资料** 两组患者的年龄、体重指数、空腹血糖、C肽水平和糖化血红蛋白水平的差异无统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组患者肝功能指标及TT水平** NAFLD组患者血清ALT、GGT和TG水平均高于非NAFLD组患者,HDL-C和TT水平均低于非NAFLD组患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者的ALP和AST等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

**2.3 不同程度NAFLD患者的TT水平** 轻度和中重度NAFLD患者的年龄、体重指数、空腹血糖等基线资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。轻度NAFLD患者的TT值为( $3.76 \pm 1.56$ ) ng/ml,中重度NAFLD患者的TT值为( $3.01 \pm 0.97$ ) ng/ml,差异有统计学意义( $t = 3.697$ ,  $P < 0.001$ )。

**2.4 TT水平与NAFLD发生的相关性分析** TT水平与血清ALT、GGT、TG呈负相关( $r$ 值分别为-0.619、

表1 160例男性2型糖尿病患者的基线资料[M(P25, P75)]

组别	年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	空腹血糖(mmol/L)	C肽(ng/ml)	糖化血红蛋白(%)
NAFLD组( $n = 75$ )	52.00 (44.00, 60.00)	23.13 (22.11, 27.27)	8.67 (7.12, 10.75)	2.39 (1.54, 2.88)	9.06 (7.40, 10.20)
非NAFLD组( $n = 85$ )	51.00 (40.00, 67.00)	22.91 (21.40, 26.01)	8.65 (7.20, 10.80)	2.24 (1.62, 2.92)	9.10 (7.20, 10.75)
$\chi^2$ 值	2.017	1.026	0.149	0.972	0.000
$P$ 值	0.143	0.208	0.842	0.269	0.987

表 2 160 例男性 2 型糖尿病患者肝功能指标及 TT 水平 [ $M(P25, P75)$ ]

组别	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TC (mmol/L)
NAFLD组 ( $n=75$ )	21.00 (15.00, 21.38)	23.00 (18.00, 29.00)	30.00 (21.00, 39.14)	85.10 (65.74, 98.36)	4.89 (4.24, 5.71)
非NAFLD组 ( $n=85$ )	20.00 (21.50, 26.12)	19.00 (15.00, 21.00)	21.00 (16.00, 28.00)	85.00 (66.00, 99.00)	4.65 (4.04, 5.54)
$\chi^2$ 值	0.418	4.312	4.292	2.184	0.078
$P$ 值	0.518	0.037	0.038	0.139	0.780

  

组别	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	TT (ng/ml)
NAFLD组 ( $n=75$ )	0.97 (0.78, 1.26)	2.82 (2.25, 3.54)	1.78 (1.35, 3.11)	3.31 (2.65, 4.10)
非NAFLD组 ( $n=85$ )	1.25 (0.87, 1.41)	2.87 (2.36, 3.74)	1.18 (0.93, 1.55)	5.01 (3.59, 6.10)
$\chi^2$ 值	4.452	0.017	6.313	6.426
$P$ 值	0.035	0.896	0.025	0.022

0.782、0.503,  $P$ 值分别为0.001、 $<0.001$ 、0.003), 与HDL-C呈正相关( $r=0.592$ ,  $P=0.002$ )。

### 3 讨论

NAFLD是一种发生率较高的慢性肝脏疾病, 目前该病的发生率处于递增趋势, 一些经济发达地区(如上海和北京等)成年人发生率为15%左右<sup>[8-10]</sup>。NAFLD发病症状轻, 可逐渐加重为纤维化和肝硬化, 直至肝癌, 严重威胁患者的生存质量。有临床研究表明, 心血管疾病的独立危险因素是NAFLD<sup>[11-13]</sup>, 而该病的早期诊断和防治工作依然是目前临床上存在的难题, 早期发现高发群体且实施合理有效的干预方案, 可有效防控NAFLD的发生。而如今针对NAFLD的防治尚无效果突出的方案, 故分析NAFLD的发生机制和影响因素具有重要意义<sup>[14-16]</sup>。相关研究表明, 健康人群发生NAFLD的几率低于T2DM患者, 且对T2DM患者实施腹部超声检查结果示62%患者可确认为脂肪肝<sup>[17]</sup>。因此, NASH和肝纤维化的高危因素确认为T2DM<sup>[18-20]</sup>。T2DM男性患者普遍会出现睾酮水平降低。有研究表明血清总睾酮水平降低意味着胰岛素敏感性将随之降低, 从而产生胰岛素抵抗, 最终提高T2DM的风险<sup>[21]</sup>。而目前NAFLD和男性T2DM患者血清总睾酮水平间的相关性仍无准确结论<sup>[22]</sup>。胰岛素抵抗是NAFLD的发生机制之一, 可提高游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)水平, 促进极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和TG产生, 诱发脂质过氧化以及氧化应激, 而生成的活性氧(active oxygen, ROS)对肝细胞有一定损伤作用, 可引发肝细胞炎症反应, 严重时可导致脂性凋亡, 最终发生NAFLD<sup>[23]</sup>。由此可见, 睾酮水平降低与NAFLD间的内在联系高度疑似为胰岛素抵抗。本研究中非NAFLD组患者的BMI、FBG、CP、ALT、TG和GG水平均低于NAFLD组患者, 而年龄、TT和HDL-C

水平均高于NAFLD组患者, 差异有统计学意义; 轻度NAFLD患者的TT值高于中重度患者。张喜婷等<sup>[24]</sup>研究显示, NAFLD组较非NAFLD组BMI、收缩压、舒张压、甘油三酯、GGT和ALT显著增高, 且大血管病变发生率显著高于非NAFLD组, 与本文研究结果基本相同。林栋等<sup>[25]</sup>研究显示, 男性T2DM患者血清总睾酮水平低下者更易患NAFLD, 睾酮水平低下为NAFLD的独立危险因素, 与本文研究一致。

综上所述, 对于男性T2DM患者, 血清总睾酮水平降低与其发生NAFLD具有相关性, 对其监测可为疾病预防及治疗提供参考。

### 参考文献

- [1] 阳琰, 高琳, 郝涛等. 餐后游离脂肪酸与2型糖尿病并原发性非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(22): 3810-3812.
- [2] 胡如英, 龚巍巍, 王蒙, 等. 2型糖尿病与恶性肿瘤发病风险关系的队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1384-1386.
- [3] 张林杉. 住院2型糖尿病患者非酒精性脂肪性肝病现状调查及危险因素分析[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [4] 孙国锋, 王义, 赵文锋, 等. 血清睾酮水平和代谢综合征的关联分析[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(2): 48-50.
- [5] 武建英, 邢惠莉, 班华川, 等. 2型糖尿病伴恶性肿瘤患者临床特征分析[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(9): 1229-1230.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2006年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 161-163.
- [7] 李卫东, 傅坤发, 连燕舒, 等. 非酒精性脂肪性肝病与新发2型糖尿病关系的队列研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(9): 675-679.
- [8] 路晓茅, 邸阜生. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者发生心房纤颤的危险因素分析[J]. 天津医药, 2017, 45(3): 285-288.
- [9] 朱雨霁, 黄滨, 郭南京, 等. 艾塞那肽治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6): 991-993.
- [10] 董春萍, 吴贵福, 李晓燕, 等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者丙氨酸氨基转移酶水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(4): 512-515.
- [11] 李朝喜, 刘杨, 史丽, 等. T2DM并发非酒精性脂肪性肝病老年患者和动脉粥样硬化的关系及其相关影响因素研究[J]. 重庆医

- 学,2015,44(17):2414-2416.
- [12] 刘哲慧,李冠增,田宇彬,等. 青年男性肝酶增高非酒精性脂肪性肝病患者糖耐量异常的研究[J]. 中国全科医学,2011,14(6):607-610.
- [13] 郭建平,徐向静. 盐酸二甲双胍治疗老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(7):1948-1949.
- [14] 潘海林,刘小翠,苏宏业,等. 成纤维细胞生长因子21与2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(1):32-34.
- [15] 范慧,张鹏睿,徐援,等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗及心血管病变发生的关系研究[J]. 中国全科医学,2011,14(2):147-150.
- [16] 王德满,邸阜生. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者微量白蛋白尿和心脏舒张功能的关系[J]. 天津医药,2017,45(2):187-190,191.
- [17] 乔旭霞. 肥胖对非酒精性脂肪性肝病患者糖脂代谢的影响[J]. 重庆医学,2011,40(11):1090-1092.
- [18] 李社莉,张永莉,崔巍,等. 某油田职工非酒精性脂肪性肝病患者合并代谢综合征患病情况调查[J]. 西安交通大学学报(医学版),2009,30(4):521-522.
- [19] 李明珍,郝久营,孙丽荣,等. 2型糖尿病患者血尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(3):215-216.
- [20] 李红,朱永芳,张曼云,等. 老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的相关因素分析[J]. 实用医学杂志,2011,27(5):821-823.
- [21] 龚黎,韩浩,刘姣,等. 声辐射力脉冲成像评估2型糖尿病患者非酒精性脂肪性肝病程度的应用价值[J]. 临床超声医学杂志,2016,18(11):726-729.
- [22] 2型糖尿病患者LEP-2548位点SNP与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(26):2732-2737.
- [23] 张文杰,许勤,郭红梅,等. 聚焦解决模式在2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者随访管理中的应用[J]. 中华护理杂志,2011,46(3):237-240.
- [24] 张喜婷,胡玲,王宁,等. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究[J]. 中国全科医学,2012,15(12):1332-1334.
- [25] 林栋,管庆波. 2型糖尿病男性患者血清睾酮水平低下对非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 山东大学学报(医学版),2016,54(7):33-37.
- 收稿日期: 2017-05-15

吴桂林,庞力超. 2型糖尿病男性患者血清睾酮水平低下对非酒精性脂肪性肝病的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017,9(4):90-93.

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》、《美国化学文摘数据库(Cheical Abstracts Service)》、《中国学术期刊网络出版总库》、《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据——数字化期刊群)及CNKI中国知网数据库收录,其作者论文著作权使用费及相关稿酬一次性给付(已在收取发表费时折减和换算为杂志赠阅)。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

本刊编辑部