



达格列净对2型糖尿病病人肝脏脂肪含量及胱抑素C的影响

汪运生, 朱妍, 夏金翔, 连虎, 叶军, 曹永红, 章容, 戴武

引用本文:

汪运生,朱妍,夏金翔,连虎,叶军,曹永红,章容,戴武. 达格列净对2型糖尿病病人肝脏脂肪含量及胱抑素C的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(2): 225-229.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.019>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

2型糖尿病病人尿ACR与血清胱抑素C及 β_2 微球蛋白的相关性研究

Correlation between urine ACR and serum cystatin C, β_2 -microglobulin in type 2 diabetes mellitus patients
蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 444-447 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.006>

短期胰岛素强化与沙格列汀联合二甲双胍治疗新诊断的2型糖尿病的疗效比较

Clinical effect comparison between the short-term intensive insulin and metformin combined with saxagliptin in the treatment of early type 2 diabetes
蚌埠医学院学报. 2018, 43(11): 1467-1470 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.11.021>

2型糖尿病病人颈动脉弹性、内中膜厚度变化与糖化血红蛋白相关性及联合降糖干预作用探究

Study on the correlation between the changes of carotid artery elasticity, intima-media thickness and glycated hemoglobin, and effect of combined hypoglycemic intervention in patients with type 2 diabetes mellitus
蚌埠医学院学报. 2021, 46(3): 352-356 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.03.020>

中性粒细胞与淋巴细胞比值与2型糖尿病不同程度白蛋白尿的相关性分析

Correlation analysis between the ratio of neutrophils to lymphocytes and different levels of albumin in type 2 diabetes mellitus
蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1677-1680 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.022>

肥胖型2型糖尿病二甲双胍单药治疗不理想者分别加用西格列汀与吡格列酮的疗效对比

Efficacy comparison between sitagliptin and pioglitazone in the treatment of the obesity type 2 diabetes mellitus patients unresponsive to treatment with metformin
蚌埠医学院学报. 2018, 43(4): 503-506 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.04.023>

达格列净对 2 型糖尿病病人肝脏脂肪含量及胱抑素 C 的影响

汪运生¹, 朱妍², 夏金翔³, 连虎³, 叶军¹, 曹永红¹, 章容¹, 戴武¹

(安徽省合肥市第二人民医院, 安徽医科大学附属合肥医院

1. 内分泌科, 2. 超声医学科, 3. 磁共振影像科, 230011)

[摘要] **目的:** 比较使用达格列净 + 二甲双胍联合用药与单纯使用二甲双胍治疗对 2 型糖尿病病人肝脏脂肪含量 (LFC) 和胱抑素 C (Cys C) 水平的影响。**方法:** 选取住院病人 121 例, 按照治疗方案不同分为二甲双胍治疗组 (甲组, $n = 51$) 和二甲双胍联合达格列净治疗组 (乙组, $n = 70$), 所有病人均连续稳定使用上述治疗方案达半年以上, 利用氢质子磁共振波谱法检测 LFC, 血清 Cys C 水平使用免疫比浊法进行检测, 收集病人的一般人口学资料及实验室检测指标数据。分析不同实验室指标与 LFC 的关联, 探讨不同治疗方式及其他实验指标对 LFC 和 Cys C 的影响。**结果:** 2 组病人的年龄、性别构成比、患病时长和体质量指数 (BMI) 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与甲组相比, 乙组病人的 LFC、血清 Cys C 水平、总胆固醇 (TC) 均明显降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 但三酰甘油 (TG) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 均升高 ($P < 0.05$); 甲组的非酒精性脂肪肝 (90.2%) 比例高于乙组 (30.0%) ($P < 0.01$); 相关分析结果发现, BMI、空腹血糖 (FBG) 和 Cys C 均与 LFC 存在关联 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。以 LFC 为因变量, BMI、FBG、Cys C、病程、TC、TG 和药物治疗作为自变量进行多元线性回归分析, 发现与甲组相比, 乙组可降低 0.440 个单位的 LFC ($P < 0.01$); 同时以 Cys C 为因变量, BMI、FBG、LFC、病程、TC、TG 和药物治疗作为自变量进行多元线性回归分析, 与甲组相比, 乙组联合用药能够降低 0.689 个单位的血清 Cys C ($P < 0.01$)。**结论:** 二甲双胍联合达格列净能有效降低 2 型糖尿病病人 LFC、血清 Cys C 水平, 是 LFC、血清 Cys C 的重要影响因素。

[关键词] 2 型糖尿病; 达格列净; 胱抑素 C; 肝脏脂肪含量**[中图分类号]** R 587.1**[文献标志码]** A**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.019**Effects of dapagliflozin on liver fat content and cystatin C in type 2 diabetes patients**WANG Yunsheng¹, ZHU Yan², XIA Jinxiang³, LIAN Hu³, YE Jun¹, CAO Yonghong¹, ZHANG Rong¹, DAI Wu¹

(1. Department of Endocrinology, 2 Department of Ultrasound Medicine, 3 Department of Magnetic Resonance Imaging, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei Anhui 230011, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the impact of combined therapy with dapagliflozin and metformin versus metformin monotherapy on liver fat content (LFC) and cystatin C (Cys C) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 121 inpatients with T2DM were enrolled. Patients were divided into metformin monotherapy group (group A, $n = 51$) and dapagliflozin combined with metformin therapy group (group B, $n = 70$) based on their treatment regimen. All patients had been continuously and stably using their respective treatment regimens for more than six months, the levels of LFC were measured using ¹H-magnetic resonance spectroscopy, and serum Cys C levels were assessed using the immunoturbidimetric method. The detailed information of basic demographic and laboratory indexes were collected. The correlations between different laboratory parameters and LFC were analyzed, and the effects of different treatment modalities and other laboratory indicators on LFC and Cys C were explored. **Results:** There were no statistically significant differences in age, gender composition, disease duration, and body mass index (BMI) between the two groups ($P > 0.05$). Compared to the group A, patients in the group B showed a significant reduction in LFC, serum Cys C levels and total cholesterol (TC) ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), but had the increases of triglycerides (TG) and very low-density lipoprotein (VLDL) ($P < 0.05$). The proportion of nonalcoholic fatty liver disease was higher in the group A (90.2%) than that in the group B (30.0%) ($P < 0.01$). Further correlation analysis revealed that BMI, fasting blood glucose (FBG), and Cys C were associated with LFC ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). Using LFC as the dependent variable and BMI, FBG, Cys C, disease duration, TC, TG, and medication as independent variables in multiple linear regression analysis, it was found that compared to metformin monotherapy, combined dapagliflozin and metformin therapy reduced LFC by 0.440 units ($P < 0.01$). Similarly, when using Cys C as the dependent variable and BMI, FBG,

[收稿日期] 2023-02-24 [修回日期] 2023-09-27

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重点项目 (2023AH050565); 安徽省卫健委卫生健康科研项目 (AHWJ2023A20458)

[作者简介] 汪运生 (1983-), 男, 博士, 主治医师。

LFC, disease duration, TC, TG, and medication as independent variables in multiple linear regression analysis, it was found that combined metformin and dapagliflozin therapy reduced serum Cys C by 0.689 units compared to metformin monotherapy ($P < 0.01$).

Conclusions: The combined therapy with metformin and dapagliflozin can effectively reduce the levels of LFC and serum Cys C in T2DM patients, suggesting that such treatment pattern is an important factor influencing LFC and serum Cys C.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; dapagliflozin; cystatin C; liver fat content

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是以脂肪在肝脏内过度沉积为主要病理特征的疾病, 有研究^[1]显示肝脏脂肪沉积对胰岛素抵抗的发生发展起关键核心作用。NAFLD 常与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 并存, 并且二者相互促进, NAFLD 不仅使 T2DM 的发生风险增加, 而且会使病人加快进展糖尿病各种并发症的风险以及发生心脑血管疾病死亡的风险, 此外, T2DM 亦能促进 NAFLD 进展非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化、肝细胞癌风险大大增加, 因此, 强调肝脏脂肪的早期检测和干预对评估和预防相关不良预后具有重要意义。

胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cystatin C, Cys C) 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 既往学者们^[2-3]认为血清 Cys C 用于评估糖尿病肾病生物标志物, 本课题组前期研究^[4]显示 T2DM 病人中 Cys C 与肝脏脂肪含量 (liver fat content, LFC) 二者具有明显关联性, 二者都是胰岛素抵抗的重要影响因素, Cys C 可能影响肝脏脂肪沉积从而参与胰岛素抵抗。

2021 年《中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识》^[5]认为 T2DM 合并 NAFLD 药物治疗方面, 考虑优先选择吡格列酮或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 酌情选择二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose transporter-2 inhibitor, SGLT-2i), 其他降糖药物不作优选。由于吡格列酮具有心血管疾病等不良反应, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂需要注射的不便性以及潜在的不良反应等限制其应用。目前, 对二甲双胍和达格列净等药物对脂肪肝的影响仍存在一定争议。此外, 国内甚少文献报道二甲双胍、达格列净对 T2DM 病人 LFC 和 Cys C 的影响。所以, 本研究采用氢质子磁共振波谱^[6]检测 LFC, 探讨二甲双胍、达格列净对 T2DM LFC 和血清 Cys C 的影响, 为未来 T2DM 合并 NAFLD 的防治研究提供血清学指标依据。

1 资料与方法

1.1 病例收集

本研究以 2020 年 11 月至 2022 年 2 月期间在

合肥市第二人民医院 (安徽医科大学附属合肥医院) 内分泌科住院病人作为研究对象, T2DM 的诊断依据世界卫生组织糖尿病诊断标准 (1999 年), NAFLD 诊断标准依据我国专家共识^[7], 所有病人都使用二甲双胍或二甲双胍联合达格列净治疗, 且连续稳定服药达半年以上。研究共纳入 121 例病人, 按照治疗方案不同分为二甲双胍治疗组 (甲组, $n = 51$) 和二甲双胍联合达格列净治疗组 (乙组, $n = 70$)。本研究经合肥市第二人民医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。所有研究对象均无明显肝肾功能障碍 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 低于正常范围上限的 2 倍, 或者胆红素低于正常范围上限的 2 倍, 或者血肌酐水平低于正常范围上限的 1.5 倍]。排除标准: 有大量饮酒史; 有病毒性肝炎、酒精性肝炎、自身免疫性肝脏疾病、肝硬化等病史。

1.2 一般资料及实验室检测指标收集

病人一般资料采用问卷调查进行收集, 其内容包括人口学特征资料、既往疾病史、用药史及家族病史等。隔夜空腹禁食 8 h 以上, 次日清晨测量身高、体质量、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 计算体质量指数 (body mass index, BMI) = 体质量/身高²。采集病人静脉血用于检测生化指标, 使用贝克曼 AU5800 型自动生化分析仪 (Beckman, California, USA) 对三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)、ALT、AST、肌酐 (creatinine, Cr)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 和空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 进行测定。应用免疫比浊法测定血清 Cys C 的水平, 贝克曼 Cys C 测定试剂盒, 贝克曼库尔特国际贸易 (上海) 有限公司。

1.3 LFC 测定

利用氢质子共振波谱法 (¹H-magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 检测 LFC。所有病人在检测之前提前禁食 4 h 以上, 避免因进食引起胃肠蠕动

导致运动性伪影,干扰测定结果。检测时,病人处于仰卧位,使用 GE 3.0T 超导磁共振,分别采集 T2WI 横、矢、冠位图像,使用单体素分辨波普(PRESS)序列,体素大小为 2 cm × 2 cm × 2 cm,选择肝脏右后叶和右前叶上段为感兴趣区域(ROI),避开肝脏大血管和胆管。同一 ROI 位置图像采集 2 次,一次为水抑制,一次为非水抑制,使用 GE SAGE 软件进行图像处理分析。LFC(%) = 脂肪峰下面积/(脂肪峰下面积 + 水峰下面积) × 100%。以 LFC ≥ 5.6% 作为脂肪肝诊断标准^[8]。

1.4 统计学方法

采用 χ^2 检验、 t 检验或 Mann-Whitney 检验、Pearson 或 Spearman 相关分析和多重线性回归

分析。

2 结果

2.1 不同药物治疗组间临床特征比较

2 组病人在年龄、性别构成比和患病时间之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与甲组相比,乙组病人 LFC、血清 Cys C 水平、TC 均明显降低($P < 0.05 \sim P < 0.01$),然而其 TG 和 VLDL-C 均升高($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 不同药物治疗组间 NAFLD 比例情况

结果发现甲组有 46 例(90.2%)患有 NAFLD;而乙组仅有 21 例(30.0%),甲组 NAFLD 比例明显高于乙组($\chi^2 = 43.26, P < 0.01$)。

表 1 不同药物治疗组间临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	年龄/岁	女	男	BMI/(kg/m ²)	患病时间/年	SBP/mmHg	DBP/mmHg
甲组	51	56.37 ± 9.25	22	29	25.86 ± 3.76	6.83 ± 6.06	138.02 ± 17.19	85.18 ± 12.91
乙组	70	56.24 ± 8.61	34	36	25.20 ± 3.20	8.29 ± 6.45	138.94 ± 16.56	83.87 ± 9.80
<i>t</i>	—	0.08	0.35*		0.24	1.26	0.30	0.63
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

分组	<i>n</i>	FBG/(mmol/L)	HbA1c/%	总胆红素/ (μmol/L)	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	TG/ (mmol/L)
甲组	51	7.24 ± 1.89	7.30 (6.70, 8.90)	16.54 ± 6.38	18.00 (16.00, 20.00)	22.00 ± 14.45	1.52 (1.09, 1.95)
乙组	70	7.96 ± 1.88	7.80 (7.20, 8.70)	15.89 ± 6.06	19.00 (14.75, 21.25)	25.66 ± 21.05	1.74 (1.34, 2.43)
<i>t</i>	—	0.31	1.35 [#]	0.57	0.26 [#]	1.07	2.19 [#]
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

分组	<i>n</i>	TC/(mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	VLDL-C/ (mmol/L)	Cr/(μmol/L)	LFC/%	Cys C/(mg/L)
甲组	51	4.50 ± 1.01	1.13 ± 0.30	2.79 ± 0.81	0.30 (0.22, 0.39)	65.31 ± 14.24	19.71 (13.75, 31.30)	1.02 ± 0.17
乙组	70	4.10 ± 1.07	1.04 ± 0.26	2.66 ± 0.90	0.35 (0.27, 0.49)	60.80 ± 15.03	3.10 (1.98, 18.97)	0.72 ± 0.22
<i>t</i>	—	2.05	1.87	0.83	2.16 [#]	1.67	5.39 [#]	8.18
<i>P</i>	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	<0.01

*示 χ^2 值;#示 Z 值

2.3 LFC 与临床特征和 Cys C 相关性

相关性分析结果表明,LFC 水平与 BMI($r = -0.245$)、FBG($r = -0.215$)呈负相关关系($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),与 Cys C 呈正相关关系($r = 0.247, P < 0.01$)(见表 2)。

2.4 LFC 的多元线性回归分析

以 LFC 为因变量($R = 0.429, R^2 = 0.184$, Adjusted $R^2 = 0.149, F = 5.199, Model P < 0.01$), BMI、FBG、Cys C、病程(Duration)、传统危险因素(TC、TG)和药物治疗(Treatment)作为自变量进行多元线性回归分析,结果表明药物治疗是 LFC 的主要影响因素($P < 0.01$),与甲组相比,乙组可降低 0.440 个单位的 LFC(见表 3)。

表 2 LFC 与一般人口学和临床特征的相关分析

参数	LFC		LFC		LFC	
	<i>r</i>	参数	<i>r</i>	参数	<i>r</i>	参数
年龄	0.067	HbA1c	-0.082	HDL-C	0.106	
BMI	-0.245**	TBIL	-0.051	LDL-C	-0.010	
Duration	0.022	AST	0.025	VLDL-C	-0.150	
SBP	-0.139	ALT	-0.087	Cr	-0.079	
DBP	-0.058	TG	-0.152	Cys C	0.247**	
FBG	-0.215*	TC	0.089			

*示 $P < 0.05$, **示 $P < 0.01$

2.5 Cys C 的多元线性回归分析

以 Cys C 为因变量($R = 0.651, R^2 = 0.423$, Adjusted $R^2 = 0.371, F = 8.070, Model P < 0.01$),

BMI、FBG、LFC、病程、传统危险因素(TC、TG)和药物治疗为自变量进行多元线性回归分析,结果发现药物治疗是血清 Cys C 的主要影响因素,同甲组相比,乙组联合用药能够降低 0.689 个单位的血清 Cys C(见表 4)。

表 3 多元线性回归分析 LFC 预测因素

自变量	B	95% CI	P	VIF
Constant	—	—	<0.01	—
BMI	-0.027	-0.822 ~ 0.598	>0.05	1.078
FBG	-0.124	-2.240 ~ 0.380	>0.05	1.080
TC	0.073	-1.426 ~ 3.433	>0.05	1.169
TG	0.055	-1.294 ~ 2.421	>0.05	1.160
Cys C	-0.138	-6.218 ~ 4.403	>0.05	1.624
患病时间	0.075	-0.216 ~ 0.558	>0.05	1.030
药物治疗	-0.440	-2.167 ~ 6.332	<0.01	1.758

表 4 多元线性回归分析 Cystatin C 预测因素

自变量	B	95% CI	P	VIF
Constant	—	—	<0.01	—
BMI	0.059	-0.006 ~ 0.015	>0.05	1.095
FBG	0.093	-0.008 ~ 0.032	>0.05	1.158
LFC	-0.111	-0.005 ~ 0.001	>0.05	1.231
TC	0.103	-0.012 ~ 0.059	>0.05	1.157
TG	0.087	-0.012 ~ 0.042	>0.05	1.151
患病时间	0.056	-0.004 ~ 0.008	>0.05	1.031
药物治疗	-0.689	-1.424 ~ 0.258	<0.01	1.367

3 讨论

近年有研究^[9]发现血清 Cys C 在糖尿病前期阶段迅速上升,具有预警糖尿病发病风险潜在价值,另一项临床研究^[10]观察到 Cys C 水平与代谢综合征具有显著关联性,一项 T2DM 的动物模型研究^[11]初次揭示 Cys C 通过诱导肝脏内质网应激,使肝细胞胰岛素转导途径减弱,并导致胰岛素抵抗的进展,内质网应激的激活又促使未折叠蛋白通路的激活,从而引起大量脂肪在肝脏沉积,而肝脏脂肪沉积亦对胰岛素抵抗起关键核心作用^[12-13]。胰岛素抵抗亦是 T2DM 与 NAFLD 共同病理生理机制,学者们认为肝脏是连接 NAFLD 与胰岛素抵抗的内分泌器官^[14],改善 LFC 又能改善 T2DM 伴 NAFLD 病人的血糖水平以及未来的临床结局,这是学者们一直关注的临床的热点和难点。

TAHARA 等^[15]在 T2DM 伴 NAFLD 小鼠基础研究结果表明伊格列净(一种 SGLT2i)不仅改善

T2DM 小鼠的高血糖,降低血浆转氨酶水平、高脂血症、LFC 和体质量,而且还减少血浆和肝脏中氧化应激生物标志物(硫代巴比妥酸反应物质和蛋白质羰基)和炎症标志物(白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、单核细胞趋化蛋白-1 和 C 反应蛋白)的水平。此外,TAHARA 等^[16]另一项 T2DM 伴 NASH 小鼠基础研究,发现伊格列净既能改善 T2DM 伴 NASH 小鼠的高血糖、胰岛素抵抗和肥胖,还能改善肝脏脂肪沉积、肝脏炎症和氧化应激。二甲双胍亦能显著改善糖尿病和 NASH 的各项参数,其程度与伊格列净相当。此外,伊格列净和二甲双胍联合治疗也能改善这些症状。伊格列净单药治疗或与二甲双胍联合治疗有望成为 T2DM 合并 NASH 的潜在治疗选择。

KUCHAY 等^[17]临床研究证实恩格列净降低 T2DM 伴 NAFLD 病人的 LFC,并提高 ALT 水平。KAHL 等^[18]临床研究观察到恩格列净有效降低 T2DM 病人的 LFC,降低尿酸水平,并且提高了脂联素水平,但是病人的胰岛素敏感性没有变化。PHRUEKSOTSAI 等^[19]开展的一项单中心双盲随机对照临床试验发现,与安慰剂相比,达格列净可以显著降低 LFC、体质量、体脂、内脏脂肪/皮下脂肪比率和 ALT,治疗组和安慰剂组的脂联素、瘦素和肿瘤坏死因子- α 的变化却无显著差异。ARASE 等^[20]临床研究发现 SGLT-2i 类药物对 T2DM 伴 NAFLD 病人,不仅减少 LFC,还减少皮下和内脏脂肪,体脂/体质量下降,而骨骼肌质量/体质量上升,体质量减轻主要由于内脏脂肪的减少,此外,肝功能(AST、ALT 和 γ -谷氨酰转肽酶)显著改善。以上国外基础和临床研究都提示 SGLT-2i 类药物对 T2DM 病人肝脏脂肪沉积具有较为明显的改善,但目前尚缺乏国内的相关研究证据。本研究显示,相较于单纯使用二甲双胍治疗的 T2DM 病人,二甲双胍联合达格列净治疗能够显著降低病人的 LFC、血浆 Cys C,且具有较低的 NAFLD 患病风险。

《中国成人 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识》^[5]认为二甲双胍可作为超重、肥胖 T2DM 合并 NAFLD 可考虑的选择,但尚无支持改善 LFC 的组织学结果的证据。SGLT-2i 类药物具有降糖、减重以及对肾脏保护、降低 ASCVD、心力衰竭及相关死亡风险的证据,但 SGLT-2i 类药物缺乏改善 LFC 和肝纤维化疗效的病理学证据,亦缺乏其该类病人的心血管结局研究。本课题组前期研究^[4]发现当 T2DM 病人 LFC 升高 11.62% 及以上时,Cys C 水平升高,回归分析提示 Cys C 是加重 LFC 的影响

因素, Cys C 和 LFC 亦是胰岛素抵抗指数的影响因素, 提出 Cys C 可能通过肝脏脂肪沉积参与胰岛素抵抗的过程。本研究结果发现, 二甲双胍联合达格列净病人 Cys C 水平较单独使用二甲双胍组出现明显下降, 且 Cys C 水平的改变与 LFC 的变化存在关联, 与课题组前期的研究发现相似。此外, 本研究还发现, 二甲双胍联合达格列净治疗不仅可降低 LFC, 还是 Cys C 的重要影响因素。

本研究还发现, LFC 与 BMI、Cys C、FBG 具有相关性, 不同于单纯二甲双胍使用, 二甲双胍联合达格列净可降低 0.44 个单位的 LFC, 表明该联合用药方案是 T2DM 病人 LFC 的重要影响因子。

本研究尚存些许不足之处。首先, 本研究属于横断面研究, 缺乏药物治疗前的基线数据, 因而无法明确药物治疗前后对 LFC 的改善效果。其次, 2 种药物的联合使用可能存在相互干扰和影响, 这也是可能的混杂因素。最后, 本研究样本量相对较小, 与大样本研究相比, 统计效能相对较弱, 仍需要后续大样本的前瞻性研究来证实我们的结果。综上所述, 与单纯使用二甲双胍相比, 二甲双胍联合达格列净治疗不仅能够改善 T2DM 病人糖代谢水平, 还能够显著改善其肝脏脂肪沉积、降低 NAFLD 发生风险, 可为该类病人的临床治疗提供一定思路。

[参 考 文 献]

[1] BRIL F, BARB D, PORTILLO-SANCHEZ P, *et al.* Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (4): 1132.

[2] ELSAYED MS, EL BADAWEY A, AHMED A, *et al.* Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13 (1): 374.

[3] QAMAR A, HAYAT A, AHMAD TM, *et al.* Serum cystatin C as an early diagnostic biomarker of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28 (4): 288.

[4] 汪运生, 戴武, 张继, 等. 氢质子磁共振波谱法定量肝脏脂肪含量与不同糖耐量人群中胱抑素 C 的关系 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55 (1): 128.

[5] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (7): 589.

[6] LV S, JIANG S, LIU S, *et al.* Noninvasive quantitative detection methods of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6 (2): 217.

[7] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识 (第二版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34

(7): 549.

[8] SZCZEPANIAK LS, NURENBERG P, LEONARD D, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288 (2): E462.

[9] AL MUSAIMI O, ABU-NAWWAS AH, AL SHAER D, *et al.* Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker [J]. *Semergen*, 2019, 45 (1): 44.

[10] 王雅琴, 曹霞, 杨娉婷, 等. 体检人群代谢综合征与血清胱抑素 C 水平的相关性 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2015, 40 (7): 742.

[11] JI X, YAO L, WANG M, *et al.* Cystatin C attenuates insulin signaling transduction by promoting endoplasmic reticulum stress in hepatocytes [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589 (24 Pt B): 3938.

[12] DONGIOVANNI P, STENDER S, PIETRELLI A, *et al.* Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver [J]. *J Intern Med*, 2018, 283 (4): 356.

[13] MANTOVANI A, BYRNE CD, BONORA E, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (2): 372.

[14] WATT MJ, MIOTTO PM, DE NARDO W, *et al.* The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (5): 1367.

[15] TAHARA A, KUROSAKI E, YOKONO M, *et al.* Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715 (1/3): 246.

[16] TAHARA A, TAKASU T. Therapeutic effects of SGLT2 inhibitor ipragliflozin and metformin on NASH in type 2 diabetic mice [J]. *Endocr Res*, 2020, 45 (2): 147.

[17] KUCHAY MS, KRISHAN S, MISHRA SK, *et al.* Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial) [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (8): 1801.

[18] KAHL S, GANCHEVA S, STRASSBURGER K, *et al.* Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, Phase 4, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (2): 298.

[19] PHRUEKSOTSAI S, PINYOPORNANISH K, EUATHRONGCHIT J, *et al.* The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36 (10): 2952.

[20] ARASE Y, SHIRAISHI K, ANZAI K, *et al.* Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fat mass and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39 (7): 631.