脂糖代谢研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001336

2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者发生房颤的危险因素

雷 微,王艳丽
(重庆市第三人民医院消化内科,重庆 400014)

【摘 要】**目的**:探讨2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)患者发生心房纤颤(atrial fibrillation,AF)的危险因素。**方法**:选取2010年9月至2014年6月我院2型糖尿病合并NAFLD患者共208例,收集一般临床资料,常规检查心电图,腹部彩超,将入组患者分为房颤组和非房颤组,然后采用多因素logistic回归模型筛选主要危险因素。**结果**:房颤组患者的体质量指数、糖化血红蛋白、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶水平明显高于非房颤组($P<0.05$);同时,房颤组患者中有糖尿病家族史、脂肪肝家族史、吸烟比例亦明显高于非房颤组($P<0.01$),且年龄明显高于非房颤组患者($P<0.01$)。单因素logistic回归分析表明:2型糖尿病合并NAFLD患者发生房颤与性别、年龄、体质指数、糖尿病家族史、脂肪肝家族史、高血压、糖化血红蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白显著相关($P<0.05$);多因素logistic回归分析表明:仅年龄和TC是2型糖尿病合并NAFLD患者发生房颤的危险因素($OR=2.769$,95%$CI=1.329\sim5.769$,$P=0.007$;$OR=1.435$,95%$CI=1.027\sim2.014$,$P=0.005$)。**结论**:年龄和TC是2型糖尿病合并NAFLD患者发生房颤的危险因素,对于2型糖尿病合并NAFLD的患者更应注意对胆固醇的控制。

【关键词】2型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;心房纤颤
【中图分类号】R589.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-06-27

Risk factors for atrial fibrillation in patients with non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes

Lei Wei, Wang Yanli
(*Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】***Objective***: To study risk factors for atrial fibrillation(AF) in patients with non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) combined with type 2 diabetes. ***Methods***: Totally 208 patients with NAFLD combined with type 2 diabetes were enrolled and the general clinical data and results of conventional electrocardiogram examination, and abdominal ultrasonography were collected. Patients were further divided into AF group and non-AF group, then multiple factors logistic regression model was used to screen the main risk factors. ***Results***: The levels of body mass index, haemoglobin A1c, total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol, triglyceride, glutamic-oxaloacetic transaminase and glutamyl transpeptidase in AF group were higher than those in non-AF group($P<0.05$). Meanwhile, the proportions of family history of diabetes and fatty liver disease as well as smoking in AF group were higher than those in non-AF group($P<0.01$). In addition, patients in AF group were older compared with non-AF group($P<0.01$). Univariate logistic regression analysis showed that male gender, age, body mass index, family history of diabetes and fatty liver disease, hypertension, levels of haemoglobin A1c, TC and low density lipoprotein cholesterol were significantly related to higher incidence of AF in patients with both NAFLD and type 2 diabetes($P<0.05$). The age and levels of TC were positive risk factors for AF in the patients with both NAFLD and type 2 diabetes according to the following multivariate logistic regression analysis($OR=2.769$, 95%$CI=1.329$ to 5.769, $P=0.007$; $OR=1.435$, 95%$CI=1.027$ to 2.014, $P=0.005$). ***Conclusion***: The age and TC levels are the risk factor for AF in the patients with NAFLD combined with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; atrial fibrillation

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)与代谢综合征密切相关,发达国家2型糖尿病患者中NAFLD发生率高达90%,同时有研究显示NAFLD升高男性冠心病的发病风险[1]。最近的研究显示NAFLD患者早期左室舒张功能失调发生率较高,而心衰患者血清谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltransferase,GGT)水平明显升高,提示NAFLD与心血管疾病密切相关[2-3]。心房纤颤(atrial fibrillation,AF)是临床上最常见的心律失常,年龄、肥胖、

作者介绍:雷 微,Email:529822040@qq.com,
研究方向:肝病。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170622.1701.056.html (2017-06-22)

高血压、糖尿病、缺血性心脏病等都是 AF 的危险因素。目前大多数研究都关注 2 型糖尿病合并 NAFLD 的危险因素[4]，而对 2 型糖尿病合并 NAFLD 与 AF 的关系研究较少。因此，本研究拟通过对 2 型糖尿病合并 NAFLD 与未合并 NAFLD 患者的临床一般特征进行分析，总结归纳 2 型糖尿病合并 NAFLD患者发生 AF 的临床特点，探讨 2 型糖尿病合并NAFLD 患者发生 AF 的危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

在我院门诊及体检中心招募的 2 型糖尿病患者 406 例，诊断标准参照世界卫生组织（World Health Organization，WHO）1999 年制定的 T2DM 诊断标准。纳入标准：符合 2 型糖尿病诊断标准同时符合中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2010 年修订的 NAFLD 诊断标准[5]；排除标准：恶性肿瘤、慢性肾衰竭、病毒性肝炎及肝硬化。最终入组患者 208 例，结局事件为 AF 发生，将入组患者分为 AF 组和非 AF 组。

1.2 研究方法

首先对所有患者测量身高、体质量，并计算体质指数（body mass index，BMI）；坐位测量右上臂肱动脉血压；行 12 导联心电图。记录患者每日饮酒、吸烟以及药物使用情况。其次做腹部彩超。然后采集受试者清晨空腹（禁食 8 h 以上）静脉血，测定甲状腺功能、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、肝功能[包括谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，ALT）、谷草转氨酶（glutamic oxalacetic transaminase，AST）、GGT]和血脂[包括甘油三酯（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）]，生化数据均来源于我院检验科。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。两组间均数比较用 t 检验；计数资料组间比较采用卡方检验，频数资料的比较用秩和检验；对NAFLD 合并 AF 的危险因素采用 logistic 回归分析；多因素分析采用逐步回归法，变量纳入标准为 0.05，剔除标准为 0.10。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者与 2 型糖尿病未合并 NAFLD 患者 AF 发生率的比较

2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 AF 的发病率为 12.5%，明显高于 2 型糖尿病未合并 NAFLD 患者的 AF 发病率 2.5%（P=0.000），见表 1。

表 1 2 型糖尿病患者中房颤发生率

Tab.1 Incidence of AF in patients with type 2 diabetes

组别	例数（n）	AF发生率（n,%）
非 NAFLD	198	5（2.5）
NAFLD	208	26（12.5）
χ^2 值	14.311	
P 值	0.000	

2.2 NAFLD 患者发生 AF 和未发生 AF 患者一般临床资料的比较

NAFLD 患者发生 AF 组的 BMI、HbA1c、TC、LDL、TG 明显高于未发生 AF 组的患者（P<0.01）；NAFLD 患者发生 AF组的 AST、GGT 明显高于未发生 AF 组的患者（P<0.05）；同时，NAFLD 患者发生 AF 组有糖尿病家族史、脂肪肝家族史、吸烟比例亦明显高于未发生 AF 组（P<0.01），且年龄明显高于未发生 AF 组患者（P<0.01），见表 2。

NAFLD 患者发生 AF 的危险因素。单因素 logistic 回归分析表明：性别、年龄、BMI、糖尿病家族史、脂肪肝家族史、高血压、HbA1c、TC、LDL 与 NAFLD 患者发生 AF 显著相关（P < 0.05），见表 3。多因素 logistic 回归分析表明：仅年龄和 TC是 NAFLD 合并 AF 的危险因素（P<0.01），见表 4。进一步相关性分析表明：年龄和 TC 与性别、年龄、BMI、糖尿病家族史、脂肪肝家族史、高血压、HbA1c、LDL 均呈正相关（P<0.01），见表5。

表 2 NAFLD 患者中非 AF 和 AF 患者一般临床资料的比较

Tab.2 Comparison of general clinical data between AF and non-AF in the patients with NAFLD

组别	例数（n）	性别（男/女）	糖尿病家族史（n,%）	脂肪肝家族史（n,%）	吸烟（n,%）	高血压（n,%）	甲亢（n,%）
非 AF 组	182	123/59	27（14.8）	59（32.4）	15（8.2）	150（82.4）	5（2.7）
AF 组	26	17/9	19（73.1）	18（69.2）	19（73.1）	18（69.2）	2（7.7）
χ^2 值		0.050	44.803	13.224	69.936	2.547	1.711
P 值		0.823	0.000	0.000	0.000	0.111	0.213

	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	HbA1c（%）	TC（mmol/l）	HDL（mmol/l）	LDL（mmol/l）	TG（mmol/l）	AST（U/l）	ALT（U/l）	GGT（U/l）
非 AF 组（$\bar{x} \pm s$）	59.1 ± 14.2	27.0 ± 3.6	8.59 ± 1.54	4.54 ± 1.56	1.46 ± 0.63	3.64 ± 1.32	1.45 ± 0.70	39.56 ± 16.38	31.56 ± 8.79	46.61 ± 10.78
AF 组（$\bar{x} \pm s$）	69.5 ± 14.4	28.8 ± 4.3	9.44 ± 1.23	6.43 ± 0.87	1.53 ± 0.70	5.53 ± 1.08	2.50 ± 0.56	48.36 ± 15.26	36.65 ± 10.57	51.55 ± 9.75
t 值	-3.461	-2.057	-2.700	-6.058	-0.471	-8.089	-7.294	-2.726	-1.882	-2.385
P 值	0.002	0.048	0.008	0.000	0.614	0.000	0.000	0.010	0.070	0.023

表 3 NAFLD 发生 AF 的单因素 logistic 分析

Tab.3 Single logistic regression analysis of patients with AF

影响因素	β	S.E.	$Wald\chi^2$	OR	95%CI	P
性别	-0.824	0.409	4.064	0.438	0.197~0.977	0.044
年龄（岁）	0.079	0.021	14.266	1.082	1.039~1.127	0.000
BMI（kg/m²）	0.181	0.059	9.470	1.198	1.068~1.344	0.002
糖尿病家族史	-2.910	0.452	41.391	0.054	0.022~0.132	0.000
脂肪肝家族史	-3.183	0.550	33.476	0.041	0.014~0.122	0.000
高血压	-1.477	0.467	14.513	0.169	0.068~0.422	0.000
HbA1c（%）	0.590	0.164	12.970	1.805	1.309~2.488	0.000
TC（mmol/L）	0.298	0.123	5.893	1.348	1.059~1.714	0.015
LDL（mmol/L）	0.587	0.146	16.174	1.799	1.351~2.395	0.000

表 4 NAFLD 发生 AF 的多因素 Logistic 分析

Tab.4 Multiple logistic regression analysis of patients with AF

影响因素	β	S.E.	$Wald\chi^2$	OR	95%CI	P
年龄（岁）	1.019	0.374	7.399	2.769	1.329~5.769	0.007
TC（mmol/L）	-2.632	0.756	8.361	1.435	1.027~2.214	0.005

表 5 年龄、TC 与其他因素的相关性分析

Tab.5 Correlation analysis of age and TC with other factors

影响因素		BMI	糖尿病家族史	脂肪肝家族史	高血压	HbA1c	LDL
年龄	R 值	0.824	0.707	0.838	0.676	0.770	0.677
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TC	R 值	0.815	0.663	0.828	0.676	0.743	0.689
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨 论

NAFLD是指一种无过量饮酒史，以肝细胞脂肪变性和脂质聚集为临床特征的慢性非感染性肝脏疾病。目前 NAFLD 的患病率不断升高，欧美 20%~33%的成年人患有 NAFLD[6]。Makar 等[7]研究显示，28%的 AF 患者血清 ALT 水平异常升高，而 Sinner 等[8]最近的 1 项研究则报道，血清 ALT 或者 AST 的升高与 AF 的发病率呈正相关。本研究中通过腹部超声确诊 NAFLD，提示 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者较 2 型糖尿病未合并 NAFLD 患者有着更高的AF 发病率，然而并未发现血清转氨酶（AST、ALT、GGT）与 AF 有直接关联，提示血清转氨酶并不是诊断 NAFLD 特异性的指标，现有的通过血清转氨酶高低排除 NAFLD 诊断的观点是值得怀疑的。NAFLD 提示脂肪在包括心肌细胞和心包膜的器官过度聚集，Rijzewijk 等[9]报道：2 型糖尿病患者心肌细胞脂肪变性是左室舒张功能独立的预测因子，同时这些患者心肌细胞和肝细胞的脂肪含量呈正相关，而最近的 1 项临床研究[10]则显示，心包膜的脂肪含量增加会导致左房扩大以及提高 AF 的发病风险；基础实验也表明，动物模型的心外膜、胸骨后、腹部脂肪组织可调节离子电流的特性，导致更高的心律失常发生率[11]。同时有研究[12]报道：NAFLD 可导致多种炎性因子，如 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等的释放，刺激心房的结构和电重塑，对 AF 的发展起到一定的作用，然而这些结果需要进一步的临床试验证实。同时本研究通过对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者与未合并 NAFLD 患者的一般临床资料进行分析，结果显示：NAFLD 患者发生 AF 组的 BMI、HbA1c、TC、LDL、TG、AST、GGT 水平显著高于未发生 AF 组的患者；同时，NAFLD 患者发生 AF 组中有糖尿病家族史、脂肪肝家族史、吸烟比例亦显

著高于未发生 AF 组，且年龄明显高于未发生 AF组患者。这提示 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的糖脂代谢紊乱较未合并 NAFLD 患者可能更为严重，因此对于 2 型糖尿病合并 NAFLD 这类患者，尤其是有糖尿病家族史以及脂肪肝家族史的患者，除了定期检查肝脏超声，还应密切关注其血糖血脂的变化，同时劝说其改善不良的生活习惯，从而更好地规避房颤的发生。本研究的单因素 logistic 回归分析发现：NAFLD 合并 AF 的风险与性别、年龄、BMI、糖尿病家族史、脂肪肝家族史、高血压、HbA1c、TC、LDL 显著相关。而多因素 logistic 回归分析表明：仅年龄和 TC 是 NAFLD 合并 AF 的危险因素。上述病理条件和体内血糖血脂控制情况、内皮功能甚至心血管系统的纤维化程度密切相关，此外，相关性分析结果中年龄、TC 与体内血糖血脂水平存在正相关也很好地支持了这一点。高血压可导致高血压心脏病，致使左室舒张功能受损，同时心肌纤维化和电重构，为 AF 的后续发展提供病理生理基础[13]。但在本研究中多因素 logistic 回归结果并未发现高血压是 AF 独立危险因素，仅仅在单因素分析中出现统计学差异，这可能与本研究纳入标准和样本量大小有关。同样的，在临床工作中应该更关注上述指标的变化，从而更好地降低 NAFLD 合并 AF 的风险。

本研究也存在一定的局限性。首先，本研究是横断面研究，不能确定 NAFLD 和 AF 的因果关系，需要前瞻性研究予以探明。其次，对于 NAFLD 的诊断主要根据病史采集和腹部超声，并未通过肝活检确诊。再次，由于门诊或体检患者的依从性以及部分患者经济问题，本研究入组的患者并未全部行心脏超声和冠状动脉 CT 除外高血压心脏病以及冠心病，因此未将二者纳入比较并未能控制由此带来的混杂因素。

综上所述，本研究显示，2 型糖尿病合并NAFLD 患者较未合并 NAFLD 患者的 AF 发病比例更高，年龄和 TC 是 NAFLD 合并 AF 的危险因素，其相关机制需要进一步探索，对于 2 型糖尿病合并 NAFLD的患者更应注意对胆固醇的控制。

参 考 文 献

[1] 徐诣芝，王 乐，张 凤，等. 非酒精性脂肪性肝病男性患者的冠心病发病风险与血管紧张素Ⅱ水平的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报，2013，38(1)：68-72.

[2] Bonapace S，Perseghin G，Molon G，et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care，2012，35(2)：389-395.

[3] Wannamethee SG，Whincup，PH，Shaper AG，et al. γ-glutamyltransferase，hepatic enzymes，and risk of incident heart failure in older men[J]. Arterioscler Thromb Vasc，Biol，2012，32(3)：830-835.

[4] 邸 倩. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝 58 例[J]. 世界华人消化杂志，2010，18(14)：1497-1500.

[5] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志，2012，4(7)：4-10.

[6] Chalasani N，Younossi Z，Lavine JE，et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease：practice guideline by the American Gastroenterological Association，American Association for the Study of Liver Diseases，and American College of Gastroenterology[J]. Gastroenterology，2012，142(7)：1592-1609.

[7] Makar GA，Weiner MG，Kimmel SE，et al. Incidence and prevalence of abnormal liver associated enzymes in patients with atrial fibrillation in a routine clinical care population[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf，2008，17(1)：43-51.

[8] Sinner MF，Wang N，Fox CS，et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol，2013，111(2)：219-224.

[9] Rijzewijk LJ，van der Meer RW，Smit JW，et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol，2008，52(22)：1793-1799.

[10] Thanassoulis G，Massaro JM，O'Donnell CJ，et al. Pericardial fat isassociated with prevalent atrial fibrillation：the Framingham Heart Study[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol，2010，3(4)：345-350.

[11] Lin YK，Chen YC，Chen JH，et al. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes：implications in obesity-induced atrial fibrillation[J]. Basic Res Cardiol，2012，107(5)：293.

[12] Guo Y，Lip GY，Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol，2012，60(22)：2263-2270.

[13] Rosenberg MA，Gottdiener JS，Heckbert SR，et al. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation：the Cardiovascular Health Study[J]. Eur Heart J，2012，33(7)：904-912.

（责任编辑：冉明会）