

老年 2 型糖尿病患者中非酒精性脂肪性肝病与代谢性指标的相关性

李小林¹, 何伟², 刘盛扶¹

1. 黄石市第二医院, 湖北 黄石 435000; 2. 黄石市中心医院, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 了解老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与代谢性指标的相关性,为 NAFLD 的治疗及预防提供依据。 **方法** 选取 2018 年 12 月 1 日—2019 年 12 月 31 日黄石市第二医院就诊的 T2DM 患者为调查对象。根据 T2DM 患者是否合并 NAFLD 分为 NAFLD 组和对照组。调查患者的基本情况并进行体格检查,检测生化指标。采用多因素 logistic 回归分析 T2DM 是否合并 NAFLD 的影响因素。 **结果** 共纳入 279 例调查对象,非 NAFLD 组 177 人,占 63.44%;平均年龄(70.06±6.75)岁;病程≤5 年 70 人,占 39.55%;>5 年 107 人,占 60.45%。NAFLD 组 102 人,占 36.56%;平均年龄(70.19±5.81)岁;病程≤5 年 37 人,占 36.27%;>5 年 65 人,占 63.73%。多因素 logistic 回归分析结果显示,空腹血糖升高($OR=5.361$, 95% $CI:1.811\sim15.867$)、高血压($OR=1.843$, 95% $CI:1.091\sim3.114$)和总胆固醇升高($OR=2.637$, 95% $CI:1.565\sim4.444$)是 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素。 **结论** 空腹血糖升高、高血压和总胆固醇升高与 T2DM 合并 NAFLD 有关。

关键词: 2 型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;代谢因素;危险因素

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2022)02-0145-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2022.02.005

Correlation between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic markers in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

LI Xiao-lin¹, HE Wei², LIU Sheng-fu¹

1. The Second Hospital of Huangshi City, Huangshi, Hubei 435000, China;

2. Central Hospital of Huangshi City, Huangshi, Hubei 435000, China

Corresponding author: LIU Sheng-fu, E-mail: 245593875@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between elderly type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic markers, and to provide evidence for NAFLD treatment and prevention.

Methods T2DM patients who visited the Second Hospital of Huangshi City from December 1, 2018 to December 31, 2019 were selected as the surveyed subjects. According to whether T2DM patients suffered from NAFLD or not, they were divided into the NAFLD group and the control group. General information about the patients was investigated, physical examination was conducted, and biochemical indexes were measured. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the factors influencing T2DM with or without NAFLD. **Results** A total of 279 surveyed subjects were enrolled in the study, and the non-NAFLD group included 177 (63.44%) patients, with the mean age of (70.06±6.75) years. There were 70 (39.55%) patients with the course of the disease less than or equal to 5 years and 107 (60.45%) patients with the course of the disease more than 5 years. The NAFLD group included 102 (36.56%) patients, with the mean age of (70.19±5.81) years. There were 37 (36.27%) patients with the course of the disease less than or equal to 5 years and 65 (63.73%) patients with the course of the disease more than 5 years. Multivariate logistic regression analysis displayed that the increase of fasting plasma glucose (FPG) ($OR=5.361$, 95% $CI:1.811\sim15.867$), hypertension ($OR=1.843$, 95% $CI:1.091\sim3.114$) and elevated total cholesterol ($OR=2.637$, 95% $CI:1.565\sim4.444$) were the risk factors of T2DM combined with NAFLD. **Conclusion** Increased FPG, hypertension and elevated TC are associated with T2DM complicated by NAFLD.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; metabolic factor; risk factor

作者简介: 李小林(1983-), 硕士, 主治医师, 主要从事肝病、糖尿病等工作。

通信作者: 刘盛扶, E-mail: 245593875@qq.com。

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确损肝因素外所致的一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应

激性肝脏损伤^[1-2], NAFLD 是目前全世界慢性肝病最常见的病因,也是我国愈来愈严重的慢性肝病问题^[3]。NAFLD 的发病机制尚不明,但从经典的“二次打击”学说^[4],到现在的“多重打击”学说^[5]均认为胰岛素抵抗是 NAFLD 发病机制的中心环节,胰岛素抵抗会抑制脂肪酶活性的能力降低,外周组织脂肪分解增加,游离脂肪酸水平上升,肝细胞中游离脂肪酸进而增加,而肝脏无法应对过多的游离脂肪酸,游离脂肪酸酯化形成甘油三酯(triacylglycerol, TG),沉积在肝脏形成脂肪肝^[6],胰岛素抵抗也会导致细胞内甘油三酯的合成与转运功能紊乱,脂类在肝脏细胞的细胞质内的聚集触发了一系列的细胞毒素事件,导致肝脏的炎症反应^[4]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 NAFLD 患病率显著高于普通人群^[7],且合并糖尿病的 NAFLD 患者更可能发展成脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化或肝细胞癌,严重威胁人类健康^[8-10]。有研究显示^[3],年龄与糖尿病是非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和进展性肝纤维化的危险因素,年龄是老年 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素,老年 T2DM 患者的 NAFLD 发生率相对较高。尤其随着年龄增长老年人群生理功能降低,血脂代谢更容易紊乱^[11-12],因此,应格外关注老年人群。目前关于老年人群 T2DM 中 NAFLD 与代谢指标的相关性研究较少,本研究通过对黄石市第二医院就诊的老年 T2DM 患者进行调查,探索 NAFLD 与主要代谢指标的相关性,为 NAFLD 的临床防治提供更多的量化指标。

1 对象与方法

1.1 对象 于 2019 年 12 月 1 日—2019 年 12 月 31 日黄石市第二医院就诊的老年 T2DM 患者为调查对象。排除标准:其他类型的糖尿病患者;合并心脑血管疾病、非 NAFLD 的肝脏疾病、肾脏疾病、精神疾病等患者;信息不全者。所有调查对象均知情同意。

1.2 方法 通过查阅医院电子病例获取调查对象的年龄、性别、病程、生活方式(吸烟、饮酒、锻炼、饮食)。测量调查对象的收缩压(systolic pressure, SP)、舒张压(diastolic pressure, DP)、身高和体重,计算 BMI。采用全自动生化分析仪检测相关生化指标,包括糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、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)等。

1.3 定义 ①根据 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[13]诊断 T2DM。②根据 2010 年中华医学会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[3]诊断 NAFLD。③采用中国高血压防治指南(2018 年修订版)^[14]提出的高血压诊断标准进行诊断,即:在未使用降压药物的情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 < 90 mmHg 为单纯收缩期高血压。如患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压虽然低于 140/90 mmHg,仍应诊断为高血压。④根据中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)^[15],TC < 5.2 mmol/L 为合适水平, ≥ 5.2 mmol/L 为边缘升高;TG 合适水平为 < 1.7 mmol/L, ≥ 1.7 mmol/L 为升高;LDL-C < 3.4 mmol/L 为合适水平, ≥ 3.4 mmol/L 为升高;HDL-C 合适水平为 ≥ 1.0 mmol/L, < 1.0 mmol/L 为降低。⑤FPG^[16]分为正常血糖(< 6.1 mmol/L)、血糖升高(≥ 6.1 mmol/L)。⑥BMI ≥ 24 为超重或肥胖^[17]。⑦经常锻炼:能每周参加体育锻炼达 3 次及以上者。⑧吸烟:平均每日吸烟量大于一支,且持续一年以上者。⑨饮酒:每周饮酒次数大于三次,或平均每日摄入酒精量大于 25 ml 者。⑩饮食:素食为主、荤食为主和荤素搭配。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件统计分析。正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用例数(%)描述,采用 χ^2 检验进行单因素结果分析。将单因素分析有统计学意义因素作为自变量,将 T2DM 合并 NAFLD 为应变量,采用 logistic 回归进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,赋值见表 1。

表 1 多因素 logistic 回归分析变量赋值情况

变量	赋值情况
T2DM 合并 NAFLD	否=0,是=1
高血压	否=0,是=1
FPG 升高	否=0,是=1
TG 升高	否=0,是=1
TC 升高	否=0,是=1
HDL-C 低	否=0,是=1
LDL-C 升高	否=0,是=1
超重或肥胖	否=0,是=1

2 结果

2.1 基本情况 共纳入 279 例老年 T2DM 患者。非 NAFLD 组(对照组)177 人,占 63.44%;平均年龄(70.06 ± 6.75)岁;病程 ≤ 5 年 70 人,占 39.55%; > 5 年 107 人,占 60.45%。NAFLD 组 102 人,占 36.56%;平均年龄(70.19 ± 5.81)岁;病程 ≤ 5 年 37 人,占 36.27%; > 5 年 65 人,占 63.73%。

2.2 T2DM 合并 NAFLD 影响因素的单因素分析 两

组间 FPG 升高、高血压、TG 升高、TC 升高、HDL-C 低、LDL-C 升高、超重或肥胖比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 老年 T2DM 患者合并 NAFLD 的基本情况

影响因素	对照组($n=177$)	NAFLD 组($n=102$)	χ^2 值	P 值
性别			0.011	0.915
男	70(63.06)	41(36.94)		
女	107(63.69)	61(36.31)		
年龄(岁)	70.06±6.75	70.19±5.81	-0.162	0.872
病程(年)			0.827	0.363
≤5	70(65.42)	37(34.58)		
>5	107(61.31)	65(38.69)		
吸烟			0.691	0.708
否	120(61.86)	74(38.14)		
是	45(67.16)	22(32.84)		
戒烟	12(66.67)	6(33.33)		
饮酒			0.955	0.621
否	116(64.44)	64(35.56)		
是	45(64.29)	25(35.71)		
戒酒	16(55.17)	13(44.83)		
锻炼			2.439	0.118
否	80(57.55)	56(41.18)		
是	97(69.29)	46(32.17)		
饮食			3.469	0.177
素食为主	59(68.60)	27(31.40)		
荤素搭配	75(65.22)	40(34.78)		
荤食为主	43(55.13)	35(44.87)		
FPG 升高			14.201	<0.001
否	36(90.00)	4(10.00)		
是	141(59.00)	98(41.00)		
HbA1c 升高			3.225	0.073
否	44(73.33)	16(26.67)		
是	133(60.73)	86(39.27)		
超重或肥胖			5.185	0.023
否	65(73.03)	24(26.97)		
是	112(58.95)	78(41.05)		
高血压			9.175	0.002
否	101(72.14)	39(27.86)		
是	76(54.68)	63(45.32)		
TC 高			15.783	<0.001
否	121(68.36)	45(44.12)		
是	56(31.64)	57(55.88)		
HDL-C 低			4.518	0.034
是	79(44.63)	59(57.84)		
否	98(55.37)	43(42.16)		
LDL-C 高			5.146	0.023
否	103(69.59)	45(30.41)		
是	74(56.49)	57(43.51)		
TG 升高			6.962	0.008
否	107(60.45)	45(44.12)		
是	70(39.55)	57(55.88)		

2.3 T2DM 合并 NAFLD 影响因素的多因素 logistic 回归分析 以 T2DM 合并 NAFLD(1=NAFLD 组,0=对照组)为应变量,以 FPG 升高、TG 升高、TC 升高、HDL-C 低、LDL-C 升高、超重或肥胖为自变量纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示,FPG 升高($OR=5.361,95\%CI:1.811\sim15.867$)、高血压($OR=1.843,95\%CI:1.091\sim3.114$)和 TC 升高($OR=2.637,95\%CI:1.565\sim4.444$)是 T2DM 合并 NAFLD 的危险因

素,见表 3。

表 3 T2DM 合并 NAFLD 影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
FPG 升高	1.679	0.554	9.198	0.002	5.361(1.811~15.867)
高血压	0.611	0.268	5.221	0.022	1.843(1.091~3.114)
TC 高	0.970	0.266	13.253	<0.001	2.637(1.565~4.444)
常量	-3.771	0.673	31.381	<0.001	0.023

3 讨论

近年来,NAFLD 及 2 型糖尿病人数不断增加,2 型糖尿病中 NAFLD 的检出率也不断升高,糖尿病作为 NASH 及进展性肝纤维化的独立预测因子,可促进肝硬化、肝癌等终末期肝病的进展^[18],因此,临床上客观评价及防治 NAFLD 具有重要意义。本研究在老年 T2DM 患者中发现,NAFLD 患病率为 34.77%,与国内外其他相关研究结果相似^[19]。

多因素 logistics 回归分析结果显示,FPG 升高、高血压和 TC 升高为 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素。FPG 与 T2DM 合并 NAFLD 有关,罗荣华等^[20]研究表明 NAFLD 患者的血糖水平高于健康人,T2DM 合并 NAFLD 组餐后血糖水平明显高于无 NAFLD 组^[21],由此可见,糖尿病患者维持良好的血糖水平,可以减少脂肪肝的发生;反过来 NAFLD 患者由于其糖代谢功能紊乱,血液内的血糖难以回收并转化为肝糖原,大量葡萄糖蓄积在血液中致血糖升高,因此,可通过适度减轻体重逆转肝脏脂肪变性和肝脏胰岛素抵抗,进而改善血糖。

对于血压而言,T2DM 合并 NAFLD 组舒张压水平显著高于对照组,高血压的患病率明显高于对照组,多因素回归分析中也显示高血压为 NAFLD 的独立危险因素。上海市的大规模流行病学调查结果显示成人高血压人群的脂肪肝患病率要远高于对照组^[22]。Oikonomou 等^[23]研究表明 NAFLD 不仅与高血压的患病率相关,而且与脂肪肝疾病的肝纤维化等进展有关。高血压的发生机制也包括胰岛素抵抗^[24],研究报道胰岛素抵抗可通过兴奋交感神经,促进儿茶酚胺释放,使血管紧张性增加;影响肾小管对钠的重吸收使肾脏水钠潴留;影响细胞膜钠钾泵和钙泵活性;增加缩血管物质对血管的敏感性等导致血压升高。同时脂肪肝与高血压有许多共同的危险因素,如肥胖、高血脂、体育锻炼少等,因此,高血压人群脂肪肝的发病率明显高于正常人群。

TC 升高是 NAFLD 的危险因素,肝脏属于人体机体正常代谢的一个重要枢纽^[25],对于脂类的消化、吸

收、运输、合成、分解等多个过程,均具有非常重要的作用,脂肪代谢受损,脂肪积聚在肝细胞中,导致脂肪肝的形成^[26]。反过来脂肪肝病理学状态的存在,肝脏对体内脂肪酸的利用以及氧化作用减弱降低,会影响患者的血脂水平^[27]。

综上所述,T2DM 人群中 FPG 升高、高血压和 TC 升高是非酒精性脂肪肝发病的重要危险因素。应注重 T2DM 合并 NAFLD 患者的健康教育,采取有效措施合理控制饮食、有效运动等方式降低血脂,降低血压、控制血糖,对降低非酒精性脂肪肝的发病率并控制病程进展至关重要。本研究存在以下局限性:其采用超声检查诊断脂肪肝,无法检出一部分合并轻度肝脏脂肪沉积的患者,与诊断金标准肝活检存在偏倚。本研究属于回顾性研究,无法确定 NAFLD 与相关代谢性指标之间的因果关系,需要进一步大规模、前瞻性研究验证。

参考文献

- [1] Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):1611-1625.
- [2] Lucas C, Lucas G, Lucas N, et al. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 4(3):165-174.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 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.
- [4] 董姝,刘平,孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(7):551-555.
- [5] 刘勤,牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”:发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(19):1171-1178.
- [6] 郭文成. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患病情况及危险因素分析[J]. *实用预防医学*, 2015, 22(9):1113-1114.
- [7] 陈敏. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的患病情况及影响因素[J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(4):529-531.
- [8] 孟佩盈,张小英,袁洪波,等. T2DM 并发 NAFLD 患者的血清内脂素、Nesfatin-1 及胰岛素抵抗变化及其意义[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(6):745-747.
- [9] Forlani G, Giorda C, Manti R, et al. The burden of NAFLD and its characteristics in a nationwide population with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:2931985.
- [10] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4):793-801.
- [11] 余双彬,俞梦璐,陈曦,等. 四川省绵阳市成人脂肪肝流行现状及代谢异常情况分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(3):323-330.
- [12] 瞿玉兰,韩泽广. 脂代谢紊乱在非酒精性脂肪肝发病中的作用[J]. *中国科学:生命科学*, 2017, 47(5):496-507.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [14] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟,中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.
- [15] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-950.
- [16] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9):810-818.
- [17] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004, 26(1):1-4.
- [18] 蔡雯,翁迪华,董正惠,等. 尿酸水平预测非酒精性脂肪性肝病的前瞻性队列研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(3):203-207.
- [19] 杨曦,梁红亮. 老年住院病人脂肪肝的流行病学特征及危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(14):3542-3545.
- [20] 罗荣华,罗一钧,杨建林,等. 非酒精性脂肪肝患者血脂、血糖与肝功能检验的效果对比分析[J]. *当代医学*, 2017, 23(31):63-65.
- [21] 原丽敏. 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的关系研究[M]. 长春:吉林大学, 2009.
- [22] 范建高,李新建,朱军,等. 上海市成人代谢综合征与脂肪肝关系分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4):306-309.
- [23] Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(9):979-985.
- [24] 胡广梅. 高血压合并非酒精性脂肪肝与代谢综合征之间的关系[M]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2008.
- [25] 王风霞. 非酒精性脂肪肝患者肝功能酶学指标与血脂的变化观察[J]. *首都食品与医药*, 2018, 25(19):61.
- [26] 陈群,杨柳茵,张建兴,等. 非酒精性脂肪肝与血脂及血常规指标的相关性[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(11):1810-1813.

收稿日期:2021-04-09