

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.012

空腹血糖受损合并非酒精性脂肪性肝病患者的危险因素分析*

王燕萍¹, 邬美花¹, 王朝迅², 丁晓颖^{3△}, 彭永德³

1. 上海市浦东新区老港社区卫生服务中心全科, 上海 201302; 2. 上海市浦东医院内分泌科, 上海 200120;
3. 上海交通大学附属第一人民医院内分泌科, 上海 200080

摘要:目的 分析上海市浦东新区老港社区卫生服务中心参加体检的空腹血糖受损(IGT)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的临床特点,并探讨其相关危险因素。**方法** 以 406 例 50 岁及以上体检诊断为 IGT 的患者为研究对象,根据 B 超检查结果分为 IGT 合并 NAFLD 组(合并组,232 例)、IGT 未合并 NAFLD 组(非合并组,174 例),比较两组的基线资料,分析 IGT 合并 NAFLD 的相关危险因素。**结果** 合并组女性比例、合并高血压比例、舒张压、体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清肌酐(Ccr)、血清尿酸(SUA)均高于非合并组,而年龄、高密度脂蛋白胆固醇低于非合并组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间收缩压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示女性($OR=5.337, 95\%CI:2.990\sim9.526$)、BMI 高($OR=1.702, 95\%CI:1.504\sim1.926$)、TG 升高($OR=1.168, 95\%CI:0.994\sim1.373$)、FPG 升高($OR=3.175, 95\%CI:1.054\sim9.559$)是 IGT 合并 NAFLD 的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** IGT 合并 NAFLD 患者以女性居多,BMI 更高,糖脂代谢紊乱更严重。需加强对 IGT 人群(尤其是女性)的体质量管理、预防血脂异常,降低 NAFLD 的发生风险。

关键词:空腹血糖受损; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢紊乱; 危险因素

中图法分类号:R575.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2022)14-1922-04

Analysis of risk factors of patients with impaired fasting glucose complicated with non-alcoholic fatty liver disease*

WANG Yanping¹, WU Meihua¹, WANG Chaoxun², DING Xiaoying^{3△}, PENG Yongde³

1. Department of General, Shanghai Pudong New Area Laogang Community Health Center, Shanghai 201302, China; 2. Department of Endocrinology, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 200120, China; 3. Department of Endocrinology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics and related risk factors of patients with impaired fasting glucose (IGT) complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 406 patients who participated in the physical examination and diagnosis of IGT person with 50 or more than 50 years old were divided into IGT combined with NAFLD group (combined group, 232 cases) and IGT without NAFLD group (non-combined group, 174 cases) according to the results of B-ultrasound. The baseline data of the two groups were compared in the two groups and the related risk factors of IGT combined with NAFLD patients were analyzed. **Results** The proportion of females and hypertension, diastolic blood pressure, body mass index (BMI), fasting blood glucose (FPG), triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), glutamate aminotransferase (AST), serum creatinine (Ccr) and serum uric acid (SUA) in the combined group were higher than those in the non-combined group. Age and high density lipoprotein cholesterol were lower than those in the non-combined group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference on systolic blood pressure, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol between the two groups ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that female ($OR=5.337, 95\%CI:2.990-9.526$), BMI increased ($OR=1.702, 95\%CI:1.504-1.926$), TG increased ($OR=1.168, 95\%CI:0.994-1.373$) FPG increased ($OR=3.175, 95\%CI:1.054-9.559$) were independent influencing

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81870594);上海市松江区第三周期人才学科建设和疾病联合攻关合作项目(0702N18003);上海市第一人民医院临床研究创新团队项目(CTCCR-2018A02);上海市浦东新区老港社区卫生服务中心院内课题(LG2020A-01)。

作者简介:王燕萍,女,主治医师,主要从事糖尿病防治的研究。△ 通信作者,E-mail:xiaoyingding@126.com。

factors of IGT combined with NAFLD ($P<0.05$). **Conclusion** The majority of patients with IGT complicated with NAFLD are women, with higher BMI and more serious disorder of glucose and lipid metabolism. It is necessary to strengthen the weight management of IGT population (especially women), prevent and treat dyslipidemia, and reduce the risk of NAFLD.

Key words: impaired fasting glucose; non-alcoholic fatty liver disease; metabolic disorder; risk factors

2 型糖尿病(T2DM)是常见的慢性代谢性疾病,以慢性血糖升高为特征。我国近 30 年间成年人糖尿病的患病率增加了 15 倍^[1],预计到 2045 年,我国糖尿病患者达 1.16 亿,位居全球之首^[2]。空腹血糖受损(IGT)是糖尿病的早期阶段,是糖代谢正常发展为糖尿病的中间过渡状态。研究显示,IGT 向糖尿病发展的年进展率为 6%~9%^[3]。糖尿病的并发症往往在糖尿病前期就已经发生。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种以肝细胞内脂肪沉积为表现的代谢应激性肝损伤,与胰岛素抵抗和遗传易感性有关,需排除过量饮酒和其他明确的肝损伤因素^[4]。随着人们生活方式的改变,NAFLD 的流行现状不容乐观,我国成人 NAFLD 患病率为 6%~27%^[5]。近年来 NAFLD 的患病率不断上升,且与糖脂代谢紊乱、肥胖密切相关。有研究报道,肥胖、高脂血症和 T2DM 患者中 NAFLD 的患病率分别为 60%~90%、27%~92%和 28%~70%^[6-7]。糖脂代谢紊乱通过氧化应激反应加速 NAFLD 向肝纤维化、肝癌发展的进程;而 NAFLD 患者肝脏内大量脂肪蓄积可加重胰岛素抵抗,继而加重糖代谢紊乱程度。因此,在 IGT 阶段及时识别并干预 NAFLD 非常重要。目前,糖尿病合并 NAFLD 的临床研究已有较多的报道,但是关于 IGT 合并 NAFLD 的危险因素分析研究目前国内报道较少。本研究收集 406 例 IGT 人群的临床资料,分析 IGT 合并 NAFLD 患者的临床特征并探讨其相关危险因素,为 IGT 合并 NAFLD 的筛查和早期管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 7—10 月于上海市浦东新区老港社区卫生服务中心参加体检且诊断为 IGT 的患者为研究对象,共 406 例。纳入标准:(1)符合中华医学会糖尿病学分会制定的 IGT 的诊断标准^[1];(2)年龄≥50 岁;(3)体检资料完整。排除标准:(1)既往已确诊为 T2DM;(2)合并病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝病或伴随全身疾病的继发性脂肪性肝病;(3)体检资料不完整。IGT 诊断标准:既往无糖尿病史,且 $6.1\text{ mmol/L} \leq \text{FPG} < 7.0\text{ mmol/L}$ ^[1]。NAFLD 的 B 超诊断标准参照亚太地区 2017 年 NAFLD 指南^[8]:肝脏实质回声致密,强于肾脏实质;肝脏近场回声增强,远场回声减低;肝内血管和胆道结构显示不清。肥胖诊断标准依据 BMI 分

级: BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$ 为体质量过轻, $18.5\text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24.0\text{ kg/m}^2$ 为正常体质量, $24.0\text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28.0\text{ kg/m}^2$ 为超重, BMI $\geq 28.0\text{ kg/m}^2$ 为肥胖^[9]。406 例研究对象中男 180 例(44.4%),女 226 例(55.6%);50~<60 岁 138 例(34.0%),60~<70 岁 146 例(36.0%),70~<80 岁 94 例(23.2%),≥80 岁 28 例(6.9%);合并高血压 245 例(60.3%),合并肥胖 94 例(23.2%),合并 NAFLD 232 例(57.1%)。

1.2 方法 由经过统一培训的医务人员采取面对面询问的方式收集患者一般资料,如性别、出生年月、既往疾病史。体格检查内容包括测量血压、身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)。欧姆龙 HEM-7210 电子血压计测量收缩压与舒张压。BMI=体质量(kg)/身高(m)²。实验室检测数据包括血清尿酸(SUA)、血清肌酐(Ccr)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等。对所有研究对象进行腹部 B 超检查,并根据 B 超检查结果将 406 例 IGT 患者分为 IGT 合并 NAFLD 组(合并组,232 例)、IGT 未合并 NAFLD 组(非合并组,174 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;IGT 合并 NAFLD 的相关影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并组与非合并组基线资料比较 合并组女性比例、合并高血压比例、舒张压、BMI、FPG、TG、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、Ccr、SUA 均高于非合并组,而年龄、HDL-C 低于非合并组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间收缩压、TC、LDL-C 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 IGT 合并 NAFLD 相关影响因素分析 将单因素筛选出的年龄、性别、BMI、TG、HDL-C、SUA、FPG、合并高血压 8 个因素作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示性别、BMI、TG、HDL-C、FPG 是 IGT 合并 NAFLD 的独立影响因素($P<$

0.05),其中女性、BMI 高、TG 升高、FPG 升高是 IGT 合并 NAFLD 的独立危险因素($P<0.05$),HDL-C 升高是其独立保护因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 合并组与非合并组基线资料比较

组别	<i>n</i>	女性 [<i>n</i> (%)]	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
合并组	232	154(66.4)	64.78±9.33	155.84±18.92	85.51±9.62	27.16±2.68
非合并组	174	72(41.4)*	66.80±9.36*	152.72±19.97	83.00±10.16*	23.76±2.65*

组别	<i>n</i>	高血压 [<i>n</i> (%)]	LDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
合并组	232	152(65.5)	3.11±0.81	1.91(1.32,2.90)	1.49±0.32	5.47±1.14
非合并组	174	93(53.4)*	3.06±0.85	1.32(0.92,2.23)*	1.65±0.39*	5.33±1.21

组别	<i>n</i>	FPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	ALT [$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	AST [$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	Ccr ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	SUA ($\bar{x}\pm s$,μmol/L)
合并组	232	6.46±0.25	32.13(15.69,32.90)	28.25(22.60,38.10)	64.89±18.73	339.55±89.96
非合并组	174	6.40±0.23*	15.20(10.45,21.90)*	25.10(20.38,30.43)*	59.71±14.64*	320.14±96.07*

注:与合并组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 IGT 合并 NAFLD 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	-0.027	0.016	2.678	0.102	0.974	0.943~1.005
性别	1.675	0.296	32.086	<0.001	5.337	2.990~9.526
BMI	0.532	0.063	70.954	<0.001	1.702	1.504~1.926
TG	0.155	0.082	3.554	0.039	1.168	0.994~1.373
HDL-C	-0.936	0.412	5.159	0.023	0.392	0.175~0.880
SUA	0.001	0.002	0.174	0.677	1.001	0.998~1.004
FPG	1.155	0.562	4.219	0.040	3.175	1.054~9.559
高血压	0.113	0.288	0.153	0.696	1.119	0.637~1.967

注:*OR* 为比值比;*CI* 为可信区间。

3 讨 论

既往研究发现,NAFLD 与 T2DM 关系密切,二者相互作用,互为因果。IGT 作为糖代谢异常向糖尿病发展的中间状态,其与 NAFLD 的共存在临床上也十分常见。上海某社区的调查数据显示,NAFLD 患者中 50% 合并糖代谢异常,其中糖尿病前期达 36%^[10]。本研究结果显示,50 岁及以上 IGT 人群中合并 NAFLD 的比例达 57.1%,与陈竑等^[11]的研究结果相近。有研究显示,合并 T2DM 或代谢综合征的老年 NAFLD 人群,其 NAFLD 相关性肝炎和原发性肝癌发生率明显升高^[12]。肥胖能加重 NAFLD 患者肝脏炎症反应和纤维化程度^[13]。

IGT 合并 NAFLD 的发病机制目前尚不明确。胰岛素抵抗在糖代谢异常与 NAFLD 的发生中起着关键作用,肝脏作为胰岛素作用的主要器官之一,能将多余的葡萄糖合成肝糖原储存起来,同时在机体需要时又能将肝糖原分解成葡萄糖供能,从而维持机体

血糖的稳态。当机体处于长期高血糖状态时,一方面未吸收的葡萄糖在肝脏内转化成肝糖原,过多的肝糖原转化成脂肪储存于肝细胞内,导致肝细胞的炎症反应,进而引起 NAFLD;另一方面糖脂代谢紊乱引起机体一系列病理、生理改变,最终导致过氧化物增多,加重 NAFLD^[14]。NAFLD 与糖脂代谢紊乱相互作用、形成恶性循环。本研究结果也显示,IGT 合并 NAFLD 患者 BMI、FPG、TG、ALT、AST、Ccr、SUA 均明显高于 IGT 未合并 NAFLD 患者,说明 IGT 合并 NAFLD 患者血糖及肝酶较高,代谢紊乱更严重。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示,老年 IGT 合并 NAFLD 患者以女性居多,且代谢紊乱更严重,与 LI 等^[15]的研究结果一致,无论是 IGT 还是糖耐量异常的糖尿病前期患者其 NAFLD 的发病风险均明显增加。我国《2018 年 NAFLD 防治指南》^[4]建议在肥胖、高甘油三酯血症、T2DM 和代谢综合征患者中,应进行血清肝酶试验和腹部超声检查以筛查 NAFLD (A1 类证据)。糖尿病与 NAFLD 关系密切,常常合并存在。NAFLD 本身独立于肥胖或其他代谢因素,也可能是胰岛素抵抗的原因之一,并在糖尿病的发病机制中起着直接作用,NAFLD 与糖尿病的发展有关^[16]。HIRATA 等^[17]的研究发现,脂肪肝指数 (FLI) 能预测 IGT 人群未来发生糖尿病的风险。NAFLD 在糖尿病及糖尿病前期患者中十分常见,并且能预测 T2DM 和心血管疾病的发生。经过 5~10 年随访后,与未发生 NAFLD 患者相比,NAFLD 患者发生 T2DM、心血管疾病和代谢综合征的风险分别为 1.86、1.64、3.22 倍^[18-20]。因此,在临床工作中及时发现 NAFLD 合并 T2DM 早期人群,并对其进行早期管理非常重要。

本研究的局限性:(1)本研究为单中心现状调查,其结果仍需多中心前瞻性研究的证实。(2)本研究为现状调查,参加体检居民未行糖耐量试验。

综上所述,IGT 合并 NAFLD 患者女性更多,FPG 较高,肝酶较高,代谢紊乱更严重。女性、BMI 高、TG 升高、FPG 升高是 IGT 合并 NAFLD 的独立危险因素。随着人们对糖尿病相关并发症研究的进一步深入,糖尿病相关的肝损伤也越来越受到重视。尤其是在糖尿病早期阶段,识别糖尿病高危人群,及时评估糖尿病及糖尿病早期患者是否存在 NAFLD 及进展程度,对预防糖尿病发生、发展具有重要临床意义。因此,临床工作中应当重视从糖尿病及糖尿病早期人群中筛查 NAFLD 人群,同时从 NAFLD 患者中筛查糖代谢异常者。做好糖尿病早期合并 NAFLD 的早期防控工作。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2020 年版[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.

[2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.

[3] TABÁK A G, HERDER C, RATHMANN W, et al. Pre-diabetes: a high-risk state for diabetes development[J]. Lancet, 2012, 379(9833): 2279-2290.

[4] FAN J G, WEI L, ZHUANG H, et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China)[J]. J Dig Dis, 2019, 20(4): 163-173.

[5] 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): 549-554.

[6] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.

[7] KWOK R, CHOI K C, WONG G L, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study[J]. Gut, 2016, 65(8): 1359-1368.

[8] WONG V W, CHAN W K, CHITTURI S, et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1): 70-85.

[9] 尉然, 朱元悦, 胡春艳, 等. 代谢健康型肥胖与动脉粥样硬

化的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(2): 100-105.

[10] LIU M, YAN H M, GAO X, et al. Association of abnormality of liver enzymes and metabolic syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007, 87(4): 253-255.

[11] 陈竑, 宋钦华, 李红珊. 空腹血糖调节受损伴脂肪肝及其相关因素分析[J]. 广东医学, 2008, 29(7): 1204-1205.

[12] LEUNG J C, LOONG T C, WEI J L, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 54-64.

[13] WANG Y, WANG B, SHEN F, et al. Body mass index and risk of primary liver cancer: a meta-analysis of prospective studies[J]. Oncologist, 2012, 17(11): 1461-1468.

[14] 张芑子, 葛智娟, 王洪东, 等. 超重和肥胖患者血清泌乳素水平与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(3): 186-192.

[15] LI C H, CHOU Y T, SHEN W C, et al. Increased risks of different grades of non-alcoholic fatty liver disease in pre-diabetic subjects with impaired fasting glucose and glucose tolerance, including the isolated glycosylated hemoglobin levels of 5.7% - 6.4% in a Chinese population[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(5): 1336-1343.

[16] LEITE N C, VILLELA-NOGUEIRA C A, CARDOSO C R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8377-8392.

[17] HIRATA A, SUGIYAMA D, KUWABARA K, et al. Fatty liver index predicts incident diabetes in a Japanese general population with and without impaired fasting glucose[J]. Hepatol Res, 2018, 48(9): 708-716.

[18] WONG V W, WONG G L, YEUNG J C, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 754-763.

[19] CHEN G Y, CAO H X, LI F, et al. New risk-scoring system including non-alcoholic fatty liver disease for predicting incident type 2 diabetes in East China: Shanghai Baosteel Cohort[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(2): 206-211.

[20] BALLESTRI S, ZONA S, TARGHER G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and Meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(5): 936-944.