

· 老年人糖尿病专栏 ·

2型糖尿病患者校正QT间期延长与多种心血管危险因素的相关性

任 卉¹, 许樟荣^{2*}, 王爱红², 王玉珍², 姬秋和¹, 杨小平², 刘建琴²(¹第四军医大学西京医院内分泌科, 西安 710032; ²中国人民解放军第306医院全军糖尿病诊治中心, 北京 100101)

【摘要】目的 分析QTc延长与多种心血管危险因素的关系。方法 除外影响QTc因素的患者后, 收集完成糖尿病并发症筛查和12导联心电图检查的数据。根据QTc正常与否(QTc < 0.44 s 为正常, QTc ≥ 0.44 s 为延长), 将患者分为正常组和延长组。比较和分析两组患者的多种心血管危险因素。结果 入选2型糖尿病患者3426例, 其中37%的患者合并有QTc延长。与正常组相比, 延长组患者年龄大、糖尿病病程长、女性比例高、腰围和腰臀比大、血压高、心率快, 糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后2小时血糖、空腹胰岛素、胆固醇和甘油三酯以及尿白蛋白/肌酐比值高。Logistic回归分析显示, 年龄、性别、体质指数、腰围、腰臀比、心率和血肌酐与QTc延长明显相关。结论 略多于1/3的2型糖尿病患者合并QTc延长, 并有更多更严重的多种心血管疾病危险因素。

【关键词】糖尿病, 2型; 校正QT间期; 心血管疾病; 危险因素

【中图分类号】R587.1; R587.2

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2011.00003

Relationship of prolonged QTc interval and multi-cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus

REN Hui¹, XU Zhangrong^{2*}, WANG Aihong², WANG Yuzhen², JI Qiuhe¹, YANG Xiaoping²,
LIU Jianqin²(¹Department of Endocrinology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²Diagnosis and Treatment Center of Diabetes Mellitus, Chinese PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship between the prolonged QTc interval and the multi-cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). Methods Medical data of 3940 T2DM patients were analyzed. After patients who had coronary heart diseases, arrhythmia, myocardial infarction, which may cause abnormal QTc, were excluded, a total of 3426 T2DM patients who had underwent diabetic complication assessment and 12 standard electrocardiogram(ECG) recording were enrolled. They were divided into normal QTc interval group(QTc < 0.44 s, n=2157) and prolonged QTc interval group(QTc ≥ 0.44s, n=1269). The multi-cardiovascular risk factors were compared between the two groups and further analyzed. Results Compared with normal QTc interval group, the patients in prolonged QTc interval group were older[(55.6 ± 11.0) vs (54.6 ± 10.9) years], had longer diabetes duration[36(12, 96) vs 36(6, 84)months, median(P25, P75)], more females (51.5% vs 41.5%), shorter body height[(1.64 ± 0.08) vs (1.65 ± 0.08) m], bigger body mass index(BMI)[(26.2 ± 3.6) vs (25.8 ± 3.2) kg/m²], bigger waist circumference[(89.7 ± 9.6) vs (88.2 ± 9.5) cm], bigger hip circumference[(95.4 ± 7.3) vs (94.4 ± 6.6)cm], higher waist hip ratio(WHR)[(0.94 ± 0.07) vs (0.93 ± 0.08)], higher blood pressure [(134.8 ± 20.3) / (76.9 ± 10.2) vs (130.1 ± 19.1) / (74.5 ± 9.6)mmHg], increased heart rate [(82.9 ± 10.2) vs (70.7 ± 10.1)beats/min], higher HbA1c [(8.0 ± 2.0)% vs (7.7 ± 1.9)%], higher post-meal glucose[(13.7 ± 5.1) vs (12.8 ± 4.8)mmol/L], higher fasting insulin[(9.4 ± 8.6) vs (8.2 ± 7.5)IU/ml], increased total cholesterol[(5.1 ± 1.1) vs (5.0 ± 1.1)mmol/L], higher triglyceride [(2.4 ± 2.6) vs (2.2 ± 2.5)mmol/L], and higher urine albumin/creatinine(Alb/Cr)[15(8, 36) vs 12 (7, 27)mg/g, median(P25, P75)]. All these indices were significantly different between the two groups(P < 0.05). Logistic regression analysis showed that factors including age, sex, BMI, waist circumference, WHR, heart rate and Cr, were significantly associated with prolonged QTc interval. Conclusions More than one third of T2DM patients present with prolonged QTc interval and more severe multi-cardiovascular risk factors.

【Key words】diabetes mellitus, type 2; QTc; cardiovascular diseases; risk factors

糖尿病自主神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 也是造成糖尿病患者残疾和死亡的原因

之一。合并心血管自主神经病变(cardiovascular autonomic neuropathy, CAN)的患者死亡率更高。

CAN 可引起糖尿病无痛性心肌梗死和心源性猝死。研究表明, 糖尿病患者的自主神经病变及校正 QT 间期的延长与 T 波改变都导致了心电不稳定, 从而增加了糖尿病患者心律失常及心源性猝死的发生^[1]。QT 间期作为预测糖尿病自主神经病变的指标具有重要的临床意义, 本文通过对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者心电图校正 QT 间期 (correct QT, QTc) 与临床相关指标的分析, 找出与 QT 间期延长相关的危险因素, 旨在为临床及早发现和发现这类患者提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 306 医院糖尿病中心 2003 年至 2010 年行糖尿病并发症筛查且资料齐全的 T2DM 患者 3940 例, 排除冠心病、心律失常、心肌梗死等可能导致 QTc 异常的情况。选取其中符合研究标准的 3426 例患者进行统计分析。其中女性 1549 例 (45.2%), 男性 1877 例 (54.8%); 年龄 13~85 岁, 平均 (54.9 ± 11.0) 岁; 病程 1~384 月, 中位数 (P25, P75) 为 36 (8, 96) 月。

1.2 病史采集及体格检查

收集患者的一般资料、既往病史、用药史、糖尿病家族史以及吸烟饮酒史等情况。体格检查包括身高、体重、体质指数 (body mass index, BMI)、腰围、臀围、血压等。特殊项目包括心电图、眼底等。

1.3 生化测量

采用日本日立 7600 全自动生化分析仪测定血糖、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)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA)、肌酐 (creatinine, Cr) 等指标; 尿白蛋白/比值 (Alb/Cr, mg/g) 测定采用德国拜耳公司的 DCA2000 仪器; 胰岛素测定采用德国西门 IMM2000 免疫分析仪。用购自西门子公司的试剂盒内标准品进行质控。所有的生化指标都参加了国家卫生部常规生化室间质评。

1.4 诊断标准及分组标准

糖尿病的诊断符合 1999 年世界卫生组织诊断标准^[2], 本研究中均为 T2DM 患者。QTc 是指通过

Bazett 公式将 QT 间期校正心率影响后的数值, $QTc = Q-T/R-R$, 以 $QTc > 0.44s$ 为延长^[3,4]。本研究按 QTc 标准将 3426 例患者分为正常组和延长组, 正常组 2157 例, 其中女性占 41.5%; 延长组 1269 例, 其中女性占 51.5%。根据年龄将患者分为三组, <40 岁为 1 组 ($n=301$), 40~60 岁为 2 组 ($n=2043$), >60 岁为 3 组 ($n=1076$); 根据病程将患者分为四组, 0~60 月为 1 组 ($n=2214$), 61~120 月为 2 组 ($n=735$), 121~180 月为 3 组 ($n=322$), >180 月为 4 组 ($n=154$); 根据心率将患者分为三组, <60/min 为 1 组 ($n=236$), 60~100/min 为 2 组 ($n=3112$), >100/min 为 3 组 ($n=78$); 根据血压值将患者分为两组, 收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 (DBP) ≥ 90 mmHg 为高血压组 ($n=1081$), 其余为对照组 ($n=2329$)。根据卧位立位血压差值将患者分为两组, 卧位变立位后收缩压下降 ≥ 30 mmHg 和 (或) 舒张压下降 (DBP) ≥ 10 mmHg 为体位性低血压组 ($n=917$), 其余为对照组 ($n=2504$)。根据血脂指标将患者分为两组, TC ≥ 5.17 mmol/L 和 (或) TG ≥ 1.70 mmol/L 为脂代谢异常组 ($n=2126$), 其余为对照组 ($n=1154$)。

1.5 统计学处理

全部数据采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 或 % 表达。正态分布的两组间计量资料比较采用两样本 t 检验, 偏态分布的用中位数 (P25, P75) 表示, 组间比较用两独立样本的 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。将临床相关指标进一步行多因素 Logistic 回归分析。所有统计学分析以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 患者 QTc 正常组与延长组一般资料的比较

两组的年龄、病程、女性患病率、BMI、腰围、臀围、腰臀比、血压、心率、餐后血糖、HbA1c、空腹胰岛素、TC、TG、尿 Alb/Cr、身高、BUN、Cr 两组间差异具有统计学意义¹; 而体重、空腹血糖、餐后胰岛素、HDL-C、LDL-C、UA 等指标在两组间差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 T2DM 患者 QTc 延长的患病率与临床指标的关系

本研究中 T2DM 患者 QTc 延长总的检出率为 37.0%。随着年龄的增长, 由 1 组到 3 组 QTc 延长构成

比分别为32.9%, 36.2%, 39.7%, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随着病程的延长, 由1组到4组QTc延长构成比分别为35.5%, 39.3%, 39.1%, 44.8%, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 心率增快的患者有更高的QTc延长异常率, 由1组到3组QTc延长异常率分别为1.7%, 38.4%, 88.5% ($P < 0.01$); 高血压组与对照组QTc延长率分别为44.1%, 33.7% ($P < 0.01$); 体位性低血压组与对照组QTc延长构成比分别为40.0%, 35.9%, 两组间差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 血脂代谢异常组与对照组QTc延长构成比分别为39.4%, 32.1%, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 T2DM 患者与 QTc 延长相关的多因素分析

将 QTc 两组间差异具有统计学意义的临床指标进行多元逐步 Logistic 回归分析, 得出 QTc 延长的独立相关因素为年龄、性别、BMI、腰围、腰臀比、心率、Cr, 分析结果有统计学意义 (表 2)。

表 1 T2DM 患者 QTc 正常组与延长组一般资料的比较

指标	正常组(n=2157)	延长组(n=1269)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.63 $\pm$ 10.91	55.56 $\pm$ 11.01*
病程[月, 中位数(P25, P75)]	36(6, 84)	36(12, 96)*
女性患病率(%)	41.54	51.46**
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.84 $\pm$ 3.24	26.19 $\pm$ 3.63**
腰围(cm, $\bar{x} \pm s$)	88.24 $\pm$ 9.51	89.73 $\pm$ 9.61**
臀围(cm, $\bar{x} \pm s$)	94.43 $\pm$ 6.58	95.44 $\pm$ 7.25**
腰臀比($\bar{x} \pm s$)	0.93 $\pm$ 0.08	0.94 $\pm$ 0.07*
心率(/min, $\bar{x} \pm s$)	70.70 $\pm$ 10.06	82.87 $\pm$ 10.22**
血压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.13 $\pm$ 19.12/74.46 $\pm$ 9.60	134.84 $\pm$ 20.32/76.88 $\pm$ 10.19**
餐后血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.75 $\pm$ 4.77	13.71 $\pm$ 5.09**
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	7.66 $\pm$ 1.90	8.00 $\pm$ 2.00**
空腹胰岛素(μ IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	8.15 $\pm$ 7.47	9.38 $\pm$ 8.60**
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.02 $\pm$ 1.07	5.14 $\pm$ 1.14**
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.17 $\pm$ 2.49	2.35 $\pm$ 2.56*
尿 Alb/Cr[mg/g, 中位数(P25, P75)]	12(7, 27)	15(8, 36)**
身高(m, $\bar{x} \pm s$)	1.65 $\pm$ 0.08	1.64 $\pm$ 0.08**
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.03 $\pm$ 1.37	4.93 $\pm$ 1.36*
Cr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	64.78 $\pm$ 19.18	61.14 $\pm$ 18.08**

注: BMI: 体质量指数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐。与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 各临床指标对QTc延长的多因素Logistic回归分析

因素	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)
年龄	0.012	0.005	6.369	0.012*	1.012
性别	0.367	0.120	9.419	0.002**	1.443
BMI	-0.051	0.025	4.250	0.039*	0.950
腰围	0.062	0.012	25.041	0.000**	1.064
腰臀比	-3.839	1.120	11.754	0.001**	0.022
心率	0.114	0.005	481.736	0.000**	1.121
HbA1c	0.047	0.026	3.422	0.064	1.048
空腹胰岛素	0.010	0.006	2.914	0.088	1.010
TG	-0.036	0.020	3.218	0.073	0.965
Cr	-0.007	0.003	5.143	0.023*	0.993
常数项	-12.026	1.105	118.458	0.000	0.000

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

QT 间期表示了心室去极化开始至复极化结束之间的时间, 该过程中一部分是由交感神进行调控的, QT 间期的异常代表了交感神经功能对心脏去极化和复极化的影响结果^[5], 经过心率校正的 QT 间期 (QTc) 可以更准确地评价心肌电生理状况。QTc 延长患者的临床特点为心律失常, 主要症状表现为

晕厥以及猝死。心电图表现为 QT 间期延长, 常伴有 T 波高大, T-U 融合或 U 波增高^[4]。临床实践证明, QT 间期延长为心电不稳定的危险征象, 可导致危及生命的恶性心律失常甚至是心源性猝死。它作为糖尿病 CAN 的一项特异性的预测指标, 在糖尿病人群中应该得到更多的关注。

有研究表明, QT 间期延长在糖尿病患者与正常人群的比较中差异有显著性意义^[6]; QT 间期异常在

T2DM 患者中患病率为 26%^[7]。Pourmoghaddas 等^[8]研究了 200 例糖尿病患者和 200 例非糖尿病的对照者,发现 QTc 间期延长的检出率在糖尿病患者为 8%,在对照者为 2%^[8]。本研究中 QTc 延长的检出率高达 37%。

本研究分析了在 T2DM 患者中 QTc 与各项临床指标的关系。结果表明,QTc 延长的患者比 QTc 正常的患者年龄更大,糖尿病病程更长。随着 T2DM 患者年龄的增长、病程的延长,QTc 延长的检出率随之增加。QTc 延长组中女性比例更高,说明了性别是 QTc 延长的相关因素。我们以前的研究已经证实,女性糖尿病患者有着更多的心血管危险因素^[9];本研究进一步证实,女性糖尿病患者 QTc 延长的发生率更高。

本研究中,QTc 延长组的 BMI、腰围、臀围、腰臀比均大于 QTc 正常组,表明了糖尿病患者中肥胖人群更易有 QT 间期延长。QTc 延长组的血压以及 QTc 延长的检出率均高于正常组,这些说明,QTc 延长的糖尿病患者有更多的心血管危险因素。

正常窦性心律时 QT 间期的长短与心率、年龄及性别,尤其是与心率的关系非常密切。心率越快,QT 间期越短,心率越慢,QT 间期越长。在本研究中,QTc 异常组患者呈现了与正常 QT 间期时相反的结果,QTc 延长组患者的心率明显快于正常组患者。在除外其他原因后,心动过速和体位性低血压分别是糖尿病患者心脏副交感神经和交感神经受损的标志,交感神经受损是心脏自主神经受损严重的标志。心率快的患者和体位性低血压组的患者 QTc 延长检出率均明显高于对照组,证实了这些患者心脏自主神经的损害较为广泛和严重。

QTc 延长的患者 HbA1c、空腹胰岛素以及餐后血糖水平均明显增加。血脂代谢异常组 QTc 延长的检出率明显高于对照组,QTc 延长组的 TC、TG 和尿 Alb/Cr 均高于正常组。这反映了与 QTc 延长有关的因素很多。多因素分析结果显示,一些代谢因素无统计学意义,这是可以理解的,因为作为心脏自主神经受损的指标——QTc 延长与多种心血管危险因素有关,横断面的代谢指标有时既不能反映这些危险因素综合的作用,又难以反映长期代谢不良的影响。临床上,相当一部分糖尿病患者待到出现严重并

发症或者步入老年时,才真正重视代谢因素的控制。

由于本研究为横断面研究,不能排除用药对代谢指标的影响,此外,QT 间期的测定因人为判断而存在一定的误差;但本研究采用的样本量大,数据完整,可以客观反映 QT 间期与各项临床指标的关系。糖尿病病程长并有多项心血管代谢危险因素的 2 型糖尿病患者有更高的 QTc 延长率。临床上需要重视糖尿病患者合并的 QTc 延长,积极控制有关可控的心血管危险因素,以提高糖尿病患者的生活质量和减少心血管疾病事件发生率。

【参考文献】

- [1] Pappone C, Santinelli V. Cardiac electrophysiology in diabetes[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2010, 58(2): 269-276.
- [2] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5-6.
- [3] 郭继鸿. 心电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 132-134.
- [4] 王福军, 周晓英, 向芝青, 等. Q-T 间期与 Q-T 间期异常[J]. *实用心电学杂志*, 2004, 13(4): 319-320.
- [5] Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, *et al*. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008; 68(7): 654-659.
- [6] Veglio M, Giunti S, Stevens LK, *et al*. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(4): 702-707.
- [7] Veglio M, Bruno G, Borra M, *et al*. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort[J]. *J Inter Med*, 2002, 251(4): 317-324.
- [8] Pourmoghaddas A, Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. *Mol Cell Biochem*. 2003, 249(1-2): 125-128.
- [9] Xu ZR, Molyneaux L, Wang YZ, *et al*. Clustering of cardiovascular risk factors with diabetes in Chinese patients: the effects of sex and hyperinsulinaemia diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2001, 3(3): 157-162.

(编辑: 任开环)