

不同诊断方法诊断糖尿病肾病的患病情况及 相关影响因素分析

曹雪亭 杨萍 邓雪凤 王越 胡金波 杨淑敏 李启富

【摘要】 目的 探讨 3 种不同诊断方法诊断糖尿病肾病 (DKD) 的患病情况及其影响因素。方法 将 1 254 例 2 型糖尿病患者纳入研究, 根据尿微量白蛋白与肌酐比值 (UACR)、估算肾小球滤过率 (eGFR)、UACR 联合 eGFR 3 种方法将其分为 DKD 组及单纯糖尿病组, 计算 3 种方法 DKD 的诊断比率, 并比较 3 种方法下的 2 个分组的临床和生化特征, 采用 Logistic 回归分析相关影响因素。结果 UACR、eGFR、UACR 联合 eGFR 3 种诊断方法的 DKD 诊断比率分别为 33.9%、15.9%、38.7%。3 种诊断方法下 DKD 组的年龄、病程、收缩压水平平均高于单纯糖尿病组 (P 均 < 0.05)。Logistic 回归结果显示, 采用 UACR 诊断方法时, 年龄、BMI、收缩压、病程、直接胆红素是 DKD 的相关因素; 采用 eGFR 诊断方法时, BMI、收缩压、病程、血红蛋白、白蛋白是 DKD 的相关因素; 采用 UACR 联合 eGFR 诊断方法时, 年龄、病程、收缩压、BMI、甘油三酯、直接胆红素、血红蛋白、白蛋白是 DKD 的相关因素 (P 均 < 0.05)。结论 与单独采用 UACR 或 eGFR 相比, 采用 UACR 联合 eGFR 时的 DKD 诊断比率最高, 可提高早期检出率; 采用该方法时, 年龄、病程、收缩压、BMI、甘油三酯等是 DKD 的相关因素。

【关键词】 尿微量蛋白尿/肌酐; 肾小球滤过率; 糖尿病肾病; 2 型糖尿病

Analysis of incidence and related factors of diabetic kidney disease diagnosed by different methods

Cao Xueting, Yang Ping, Deng Xuefeng, Wang Yue, Hu Jinbo, Yang Shumin, Li Qifu. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author, Li Qifu, E-mail: liqifu@yeah.net

【Abstract】 **Objective** To investigate the incidence and related factors of diabetic kidney disease (DKD) diagnosed by three methods. **Methods** A total of 1 254 patients with type 2 diabetes mellitus were included in this study. All patients were divided into the DKD and diabetes mellitus alone groups according to the urinary albumin/creatinine ratio (UACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR) or UACR combined with eGFR. The diagnostic rate of DKD using three methods was calculated. Clinical and biochemical characteristics were statistically compared between two groups. The related factors were identified by Logistic regression analysis. **Results** The diagnostic rates of DKD for UACR, eGFR and UACR in combination with eGFR were 33.9%, 15.9% and 38.7%, respectively. For three diagnostic procedures, age, course of diseases and systolic blood pressure in the DKD group were significantly higher compared with the diabetes mellitus alone group (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that age, body mass index (BMI), systolic blood pressure, course of diseases and conjugated bilirubin were the related factors of DKD for the diagnostic method of UACR (all $P < 0.05$); In terms of eGFR diagnostic method, BMI, systolic blood pressure, course of diseases hemoglobin and albumin were the related factors of DKD. For the diagnostic method of UACR combined with eGFR, age, course of diseases, systolic blood pressure, BMI, triglyceride, conjugated bilirubin, hemoglobin and albumin were the related factors of DKD (all $P < 0.05$). **Conclusions** Compared with UACR or eGFR alone, UACR in combination with eGFR yields a higher early diagnostic rate. Age, course of diseases, systolic blood pressure, BMI, triglyceride, conjugated bilirubin, hemoglobin and albumin are the related fac-

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.09.009

基金项目: 国家自然科学基金 (81370954, 81670785); 重庆市基础科学与前沿技术研究专项 (cstc2015jcyjBX0096); 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项子课题 (cstc2016shms-ztx1003)

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院内分泌科

通讯作者, 李启富, E-mail: liqifu@yeah.net

tors of DKD.

【Key words】 Urinary albumin/creatinine ratio; Estimated glomerular filtration rate; Diabetic nephropathy; Type 2 diabetes mellitus

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病常见的慢性并发症之一,我国流行病学数据表明30%~50%的糖尿病患者合并DKD^[1]。多国指南指出,尿微量白蛋白与肌酐比值(UACR)能反映肾脏蛋白的排泄量,肾小球滤过率(GFR)是评估肾脏功能的重要指标^[2]。美国糖尿病协会(ADA)指南虽然指出要综合考虑UACR和估算GFR(eGFR)来诊断DKD,但未提供联合诊断方法^[2]。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)提出联合UACR和eGFR诊断慢性肾脏疾病(CKD)的方法,但未针对DKD人群提供建议^[3]。笔者见目前我国尚无根据3种诊断方法(单独使用UACR、eGFR或联合UACR和eGFR)对DKD进行分析的报道,故探讨了3种诊断方法诊断DKD的比率及相关影响因素,为DKD的早期诊断提供参考。

对象与方法

一、研究对象

2013年1月至2015年12月于我院内分泌科住院的2型糖尿病患者1254例为研究对象,其中男706例、女548例,年龄64(58,71)岁,病程9(4,14)年,所有患者均符合WHO 1999年糖尿病诊断标准。1254例符合以下纳入及排除标准,纳入标准:按照糖尿病诊断标准明确诊断为2型糖尿病;有UACR及eGFR资料。排除标准:合并需要糖皮质激素治疗的严重内分泌疾病,如甲状腺相关性眼病、肾上腺皮质增生症等;合并感染,白细胞 $>10 \times 10^9/L$ 、超敏CRP $>10 \text{ mg/L}$ 或有尿路感染;合并恶性肿瘤;合并其他慢性肾脏疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

二、研究方法

收集研究对象以下资料:①临床资料,包括性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史,测量血压、身高、体质量,计算BMI;②血液生化检查结果,包括血红蛋白、血清白蛋白、肌酐、24 h尿蛋白、胆红素、HDL-C、LDL-C、总胆固醇、甘油三酯、GHbA_{1c}等指标,并根据肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式估算GFR。按采用UACR、eGFR、UACR联合eGFR 3种不同的诊断方法将患者分为

单纯糖尿病组及DKD组:①采用UACR诊断方法,UACR $<30 \text{ mg/g}$ 为DM组,共829例;UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 为DKD组,共425例。②采用eGFR诊断方法,eGFR $\geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为DM组,共1055例;eGFR $<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为DKD组,共199例。③采用UACR联合eGFR诊断方法:eGFR $\geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 且UACR $<30 \text{ mg/g}$ 为单纯糖尿病组,共769例;eGFR $<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 为DKD组,共485例。比较3种诊断方法中的2个分组的临床和生化特征。

三、统计学处理

采用SPSS 13.0进行数据分析,采用K-S进行正态性检验,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(上、下四分位数)表示;正态分布2组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布数据使用Log转换为正态分布后再用独立样本 t 检验比较;多因素分析采用Logistic回归^[4]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、UACR、eGFR或联合UACR和eGFR的DKD诊断比率

采用UACR诊断DKD 425例(33.9%),采用eGFR诊断DKD 199例(15.9%),采用UACR联合eGFR诊断DKD 485例(38.7%)。

二、UACR、eGFR或联合UACR和eGFR诊断下的DKD组及单纯糖尿病组的临床特点比较

UACR诊断方法:DKD组年龄、病程、BMI、收缩压、舒张压、甘油三酯水平均高于单纯糖尿病组(P 均 <0.05);DKD组血红蛋白、白蛋白、直接胆红素(DBIL)水平均低于单纯糖尿病组(P 均 <0.05);2组总胆固醇、LDL-C、GHbA_{1c}比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

eGFR诊断方法:DKD组年龄、病程、收缩压水平均高于DM组($P < 0.05$);DKD组DBP、Hb、白蛋白、DBIL、TC、LDL-C、GHbA_{1c}水平低于单纯糖尿病组(P 均 <0.05),2组间BMI、甘油三酯比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

UACR联合eGFR诊断方法:DKD组年龄、病

程、BMI、收缩压、甘油三酯水平均高于单纯糖尿病组 (P 均 <0.05); DKD 组血红蛋白、白蛋白、DBIL、LDL-C 水平均低于单纯糖尿病组 (P 均 $<$

0.05); 2 组舒张压、总胆固醇、GHbA_{1c} 比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。具体见表 1。

表 1 UACR、eGFR 或 UACR 联合 eGFR 诊断下的 DKD 组及单纯糖尿病组的临床特点比较

项 目	UACR		t 值	P 值	eGFR		t 值	P 值	UACR 联合 eGFR		t 值	P 值
	DKD 组 425 例	单纯糖尿病组 829 例			DKD 组 199 例	单纯糖尿病组 1 055 例			DKD 组 485 例	单纯糖尿病组 769 例		
年龄(岁)	64(58,70)	64(57,70)	-3.945	<0.001	64(58,72)	64(57,69)	-10.97	<0.001	67(61,75)	63(56,69)	-7.545	<0.001
病程(年)	9(5,14)	8(3,13)	-6.031	<0.001	9(4,14)	8(3,13)	-5.036	<0.001	10(6,16)	7(3,12)	-6.397	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.9 (22.9,27.2)	24.5 (22.7,26.7)	2.465	0.009	24.7 (22.8,27.0)	24.6 (22.7,26.9)	0.213	0.785	24.7 (22.3,26.4)	24.3 (22.7,27.0)	2.843	0.005
收缩压(mm Hg)	138(126,150)	134(122,147)	-7.922	<0.001	138(125,150)	136(124,149)	-3.431	<0.001	140(130,154)	133(122,146)	-7.108	<0.001
舒张压(mm Hg)	78(70,86)	78(70,84)	-2.206	0.009	78(70,86)	79(70,86)	2.236	0.02	78(70,86)	79(70,85)	-0.142	0.897
血红蛋白(g/L)	135(123,146)	135(125,147)	3.656	<0.001	135(122,146)	137(126,148)	10.739	<0.001	134(121,145)	137(126,147)	5.879	<0.001
白蛋白(g/L)	41(39,44)	42(39,44)	4.629	<0.001	41(39,44)	42(39,44)	5.339	<0.001	41(38,43)	42(39,45)	5.253	<0.001
DBIL(μ mol/L)	4.0(3.0,5.2)	4.1(3.1,5.3)	2.849	0.004	4.0(3.0,5.2)	4.1(3.0,5.3)	2.147	0.022	4.0(3.0,5.2)	4.2(3.1,5.3)	2.815	0.004
总胆固醇(mmol/L)	4.13 (3.53,4.88)	4.17 (3.47,4.92)	-0.510	0.804	4.16 (3.45,4.95)	4.21 (3.58,4.93)	2.382	0.024	4.11 (3.44,4.88)	4.24 (3.57,4.94)	1.458	0.161
甘油三酯(mmol/L)	1.39 (0.97,2.14)	1.37 (0.93,2.06)	-3.208	<0.001	1.37 (0.96,2.09)	1.38 (0.95,2.08)	-0.491	0.594	1.42 (0.99,2.15)	1.34 (0.91,2.01)	-3.12	0.002
LDL-C(mmol/L)	2.54 \pm 0.88	2.59 \pm 0.91	-0.051	0.068	2.59 \pm 0.91	2.61 \pm 0.89	-1.125	0.027	2.52 \pm 0.89	2.65 \pm 0.90	-0.142	0.002
GHbA _{1c} (%)	7.8(6.7,9.4)	7.7(6.6,9.6)	-0.920	0.414	7.8(6.8,9.6)	7.9(6.8,9.8)	3.586	<0.001	7.8(6.8,9.3)	7.8(6.6,9.8)	0.873	0.368

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

三、Logistic 回归结果

以有无 DKD 为因变量, 以年龄、性别、有无吸烟、BMI、病程、高甘油三酯血症、HDL-C、GHbA_{1c}、收缩压、舒张压、血红蛋白、白蛋白、DBIL 为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示, 采用 UACR 诊断方法时, 年龄(增大)、BMI(增大)、收缩压(升高)、病程(延长)是 DKD 的危险因素, DBIL 水平(升高)是 DKD 的保护因素

(P 均 <0.05); 采用 eGFR 诊断方法时, BMI、收缩压、病程是 DKD 的危险因素, 血红蛋白(增多)、白蛋白(增多)是 DKD 的保护因素; 采用 UACR 联合 eGFR 诊断方法时, 年龄、病程、收缩压、BMI、高甘油三酯血症是 DKD 的危险因素, DBIL、血红蛋白、白蛋白是 DKD 的保护因素 (P 均 <0.05), 见表 2。

表 2 UACR、eGFR 或 UACR 联合 eGFR 诊断下 DKD 的影响因素分析

项 目	UACR		P 值	eGFR		P 值	UACR 联合 eGFR		P 值
	OR	95% CI		OR	95% CI		OR	95% CI	
年 龄	1.035	(1.015, 1.056)	0.001	1.017	(0.997, 1.038)	0.096	1.042	(1.027, 1.057)	<0.001
吸 烟	1.329	(0.844, 2.091)	0.219	1.339	(0.705, 2.542)	0.372	1.433	(0.913, 2.25)	0.118
BMI	1.105	(1.047, 1.165)	<0.001	1.090	(1.034, 1.149)	0.001	1.119	(1.078, 1.162)	<0.001
收缩压	1.024	(1.014, 1.035)	<0.001	1.015	(1.002, 1.029)	0.024	1.022	(1.012, 1.032)	<0.001
病 程	1.058	(1.030, 1.087)	<0.001	1.046	(1.011, 1.083)	0.010	1.062	(1.034, 1.091)	<0.001
血红蛋白	0.989	(0.977, 1.001)	0.071	0.939	(0.923, 0.955)	<0.001	0.983	(0.972, 0.995)	0.005
白蛋白	0.958	(0.914, 1.003)	0.068	0.849	(0.793, 0.909)	<0.001	0.942	(0.899, 0.986)	0.011
DBIL	0.869	(0.780, 0.970)	0.012	0.900	(0.777, 1.042)	0.158	0.894	(0.806, 0.991)	0.033
高甘油三酯血症	1.167	(1.053, 1.294)	0.003	1.080	(0.947, 1.233)	0.252	1.156	(1.037, 1.288)	0.009

讨 论

DKD 是糖尿病的重要并发症之一, 其患病率逐年升高。本研究选取了 1 254 例 2 型糖尿病住院患者, 单独使用 UACR、eGFR 诊断 DKD 的比率分别为 33.9%、15.9%, UACR 联合 eGFR 诊断 DKD 的比率为 38.7%, 3 种诊断方法下诊断 DKD 的比率与国内研究相符^[1,5-6]。研究表明, eGFR 联合 UACR 可以减少 DKD 的漏诊, 提高其检出率, 避免延误诊治。

DKD 的主要影响因素有年龄、病程、收缩压、BMI 等, 而除了上述指标外, 本研究还显示高甘油三酯血症也是 DKD 的相关因素^[2]。高甘油三酯血症是糖尿病代谢紊乱的一个突出表现。脂毒性在糖尿病并发症中的作用正逐渐受到人们的重视。国外 1 项随访 4 年的大样本队列研究显示高甘油三酯是 DKD 发生发展的独立危险因素^[7]。Kasiske 等^[8]的研究报道, 在肥胖 Zucker 大鼠模型中, 高甘油三酯血症增加蛋白尿的发生率及加速肾小球的损害, 而且血脂升高水平与尿白蛋白排泄率相平行, 降低甘油三酯水平可延缓 DKD 的进展。本研究显示, 在 UACR 联合 eGFR 诊断方法下, DBIL 是 DKD 的保护因素。国外研究显示, 随着糖尿病肾病的进展, 血清胆红素水平呈下降趋势, 另有研究证实在 db/db 鼠中, 血清胆红素水平的升高可通过对抗氧化应激来延缓 DKD 病情的进展, 但其具体机制尚未明确^[9-10]。

本研究显示血红蛋白增多是 DKD 的保护因素, Middleton 等^[11]的研究显示贫血可以出现在慢性肾病的早期阶段, 是慢性肾病患者死亡的主要因素。本研究显示白蛋白增多是 DKD 的保护因素, Shao 等^[12]的研究显示在安徽省医院 ICU 患者中, 随着 eGFR 下降白蛋白也逐渐减少, 考虑可能与尿中蛋白漏出增加时患者血清白蛋白下降有关。然而, 单独使用 UACR 诊断 DKD 时, 并未发现两者相关。

本研究存在以下不足: ①所选人群为住院患者, 代表性存在不足; ②为横断面研究, 受混杂因素的影响较多。因此, 本研究结果仍需行大样本前瞻性研究进一步证实。总之, 综合 KDIGO 提供的联合诊断及 ADA 的推荐, UACR 联合 eGFR 诊断 DKD 能提高住院患者检出率及发现更多 DKD 的相关因素, 临床医师在评估 DKD 时, 应重视 UACR 与 eGFR 的联合使用。

参 考 文 献

- [1] Lu B, Gong W, Yang Z, Yang Z, Yang Y, Wen J, Zhao N, Zhu X, Hu R. An evaluation of the diabetic kidney disease definition in Chinese patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*, 2009, 37 (5): 1493-1500.
- [2] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, Hirsch IB, Kalantar-Zadeh K, Narva AS, Navaneethan SD, Neumiller JJ, Patel UD, Ratner RE, Whaley-Connell AT, Molitch ME. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference Diabetes Care. *Am J Kidney Dis*. 2014, 64 (4): 510-533.
- [3] Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2013, 158 (11): 825-830.
- [4] 张莉, 朱翠颀, 王筱菁, 邢晓欢, 黎雅清, 林健才. 早期糖尿病肾病患者血清尿酸水平与肾小球滤过率的相关性研究. *新医学*, 2015, 46 (4): 262-267.
- [5] 李青, 潘洁敏, 包玉倩, 张磊, 张锋, 周健, 李鸣, 贾伟平. 2 型糖尿病住院患者糖尿病肾脏疾病的发生率及危险因素分析. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 10 (12): 891-894.
- [6] 赵讯, 王学敏, 林海英. 2 型糖尿病肾病地区发病率及危险因素分析. *现代仪器与医疗*, 2013, 19 (1): 54-56.
- [7] Russo GT, De Cosmo S, Viazi F, Pacilli A, Ceriello A, Genovese S, Guida P, Giorda C, Cucinotta D, Pontremoli R, Fioretto P; AMD-Annals Study Group. Plasma triglycerides and HDL-C levels predict the development of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes; the AMD annals initiative. *Diabetes Care*, 2016, 39 (12): 2278-2287.
- [8] Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. The Zucker rat model of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and renal injury. *Hypertension*, 1992, 19 (1 Suppl): II10- II15.
- [9] Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Correlations between serum bilirubin levels and diabetic nephropathy progression among Japanese type 2 diabetic patients: a prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT5]). *Diabetes Care*, 2014, 37 (1): 252-258.
- [10] Fujii M, Inoguchi T, Sasaki S, Maeda Y, Zheng J, Kobayashi K, Takayanagi R. Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NAD (P) H oxidase. *Kidney Int*, 2010, 78 (9): 905-919.
- [11] Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12 (5): 1079-1084.
- [12] Shao M, Wang S, Parameswaran PK. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49 (2): 295-302.

(收稿日期: 2017-03-22)

(本文编辑: 洪悦民)