

血清肌酐与胱抑素C比值与2型糖尿病慢性并发症的相关性分析

田青青^{1,2}, 王力弘^{1,2}, 曹卓卓^{1,2}, 苏永娥^{1,2}, 贾慧萍^{1,2}, 郭转^{1,2}, 郝金荣^{1,2}, 田竹芳^{1*}

¹西安市中心医院内分泌科, 陕西 西安

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月14日; 发布日期: 2023年4月21日

摘要

目的: 探讨血清肌酐与胱抑素C的比值(CCR)水平和2型糖尿病慢性并发症的相关性。方法: 回顾性分析226名2型糖尿病患者的资料, 按CCR三分位数分为低分位数组、中分位数组、高分位数组。三组间的肌酐、胱抑素C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平差异具有显著统计学差异, 采用Spearman相关分析研究CCR与各代谢指标的关系, 采用二元logistic回归分析CCR水平与2型糖尿病慢性并发症发生风险的关系。结果: CCR与年龄呈显著负相关性(r 值为 -0.234 , $P < 0.01$), 与空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇均无显著相关性。CCR与周围血管病变、肾病等糖尿病慢性并发症均无显著相关性。结论: CCR可能不是2型糖尿病慢性并发症的独立危险因素。

关键词

血清肌酐与胱抑素C的比值(CCR), 2型糖尿病, 糖尿病慢性并发症

Correlation Analysis of Serum Creatinine to Cystatin C Ratio and Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus

Qingqing Tian^{1,2}, Lihong Wang^{1,2}, Zhuozhuo Cao^{1,2}, Yonge Su^{1,2}, Huiping Jia^{1,2}, Zhuan Guo^{1,2}, Jinrong Hao^{1,2}, Zhufang Tian^{1*}

¹Department of Endocrinology, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

²Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 14th, 2023; published: Apr. 21st, 2023

*通讯作者。

文章引用: 田青青, 王力弘, 曹卓卓, 苏永娥, 贾慧萍, 郭转, 郝金荣, 田竹芳. 血清肌酐与胱抑素C比值与2型糖尿病慢性并发症的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6053-6058. DOI: 10.12677/acm.2023.134853

Abstract

Objective: To investigate the correlation between serum creatinine to cystatin C ratio (CCR) levels and chronic complications of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** The data of 226 type 2 diabetic patients were retrospectively analyzed, and general and laboratory data of the subjects were collected and divided into low, middle, and high quartile groups according to the CCR triple quartile. The differences in creatinine, cystatin C, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels among the three groups were statistically significant. Spearman correlation analysis was used to study the relationship between CCR and each metabolic index, and binary logistic regression was used to analyze the relationship between CCR levels and the risk of chronic complications in type 2 diabetes. **Results:** CCR showed a significant negative correlation with age ($r = -0.234, P < 0.01$), and no significant correlation with fasting glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, and HDL cholesterol. There was no significant correlation between CCR and chronic complications of diabetes such as peripheral vascular disease and nephropathy. **Conclusion:** CCR may not be an independent risk factor for chronic complications of type 2 diabetes.

Keywords

Serum Creatinine to Cystatin C Ratio (CCR), Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Chronic Complications

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病是最普遍的代谢性疾病之一，糖代谢异常会导致眼、肾、神经、心脏、血管等器官组织慢性进行性病变[1]。研究表明，糖尿病可能加速减少肌肉质以及引起更大的肌肉功能损伤[2]。考虑到其对生活质量的重大影响以及骨折，残疾和死亡风险的增加，肌肉减少症逐渐成为糖尿病新的并发症[3]。尽管该症状对患者造成的威胁性非常大，但是依然对其没有引起高度的重视。鲜见有关研究。肌肉减少症的特征是骨骼肌质量的逐渐减少和肌肉功能的丧失[4]。2022 年欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)和欧洲肥胖研究协会(EASO)制定了《肌肉减少性肥胖的定义和诊断标准共识》，提出多种影像学检查可用于评估肌肉质量并实现肌肉减少症的诊断，其中 CT 和磁共振是非侵入性评估的金标准[5]。但其费用较高，且需要专业技术人员，难以在临床作为常规检查方法。来自日本的一项研究证实了这一特点，这项研究对 116 名健康受试者进行了由腹部到踝部的 CT 扫描，发现大腿上部水平的骨骼肌测量与第三腰椎水平(L3)下终板水平的骨骼肌测量具有很好的相关性，因此 CT 上大腿肌肉测量可作为肌肉减少症评估肌肉面积测量的可靠和强大的生物标志物[6]。Osaka 等证实了血清肌酐与胱抑素 C 的比值(serum creatinine to crstatin C ratio, CCR)可反映肌肉质量，并已被证明是肌肉减少症的预测因子[7]。目前关于 CCR 与糖尿病慢性并发症之间的关系缺乏报道，本研究主要探讨分析 CCR 与糖尿病并发症发生风险关系，评估该指标对糖尿病并发症的筛查价值，这样可以在临床工作中更早发现糖尿病并发症，进行早期干预治疗。

2. 对象与方法

2.1. 对象

回顾性分析自 2021 年 05 月至 2022 年 05 月西安市中心医院收治的 258 例 2 型糖尿病患者为研究对

象。1) 入选标准: 年龄 > 18 岁, 资料完整。2) 排除标准: a) 甲状腺功能异常等内分泌疾病; b) 肝肾功能不全; c) 存在恶性肿瘤及免疫系统疾病; d) 感染; e) 近 1 年内服用过糖皮质激素、影响骨骼肌代谢药物及抗肿瘤药物的患者; f) 高血压、严重心脑血管疾病患者; g) 糖尿病急性并发症、1 型糖尿病或特殊类型糖尿病史。

2.2. 研究方法和分组

收集入选对象的临床资料, 包括一般资料性别、年龄、体质指数(BMI); 血液生化指标有空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、肌酐(Cr)、胱抑素 C (Cys C)。

CCR 计算公式: $CCR = \text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})/\text{胱抑素 C}(\text{mg/L})$ 。既往研究发现 CCR 水平的男女性别差异[7], 故根据性别进行三分位分组, 其中男性低分位数组(30.57~62.75), 中分位数组(63.73~87.69), 高分位数组(87.78~119.44); 女性低分位数组(30.48~51.76), 中分位数组(51.81~67.35), 高分位数组(68.81~95.29)。

2.3. 诊断标准

糖尿病并发症或合并症诊断标准: 糖尿病周围血管病变: 结合下肢动脉多普勒超声检查结果及踝臂指数共同诊断; 糖尿病视网膜病变: 由眼科专业医师进行眼底照相或眼底荧光造影, 显示微动脉瘤或并有小出血点、硬性渗出、软性渗出新生血管、玻璃体积血及纤维增殖。糖尿病神经病变: 患者存在临床糖尿病神经病变症状如双侧对称性的麻木、感觉减退等, 伴或不伴神经电生理检查异常。糖尿病肾病: 根据患者 24 h 尿微量白蛋白定量, 其中 2 次 > 30 mg/24 h。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学工具, 对研究过程中记录的数据资料进行计算和处理, 正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析; X^2 检验用于检验 CCR 三分位数组间糖尿病并发症患病率的差异。采用 Spearman 相关分析确定 CCR 与影响糖代谢异常指标之间的相关性。Logistic 回归分析用于分析 CCR 水平发生糖尿病并发症的致病风险。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组患者一般资料及糖尿病并发症患病率比较

226 例 2 型糖尿病患者, 男性 162 例(71.68%), 女性 64 例(28.32%)。CCR 低、中、高三分位数组受试者的 LDL-C 和血清肌酐水平依次增高, 差异具有统计学意义(P < 0.05); 其余一般资料比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05), “见表 1”。卡方检验显示三组间糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、无显著统计学差别(P > 0.05), “见表 2”。

3.2. CCR 与相关生化指标及糖尿病并发症相关关系分析

CCR 水平与年龄呈负相关(P < 0.01), “见表 3”; 以是否发生糖尿病并发症为因变量, CCR 水平为自变量进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示 CCR 与 PAD、DN、DPN、DR 均无相关性, “见表 4”。

4. 讨论

肌酐包括内源性和外源性两种。内源性肌酐是体内肌肉组织代谢的产物, 因此肌酐受肾功能影响[8]。胱抑素 C 是一种蛋白酶抑制剂, 其在血液中的浓度不受肌肉量、性别、年龄、炎症的干扰[9]。因此, 梅奥诊所的 Kashani 等人提出了血清肌酐/胱抑素 CCR 作为识别低肌肉质量患者的简化指标[10]。自那时起,

越来越多的小样本研究使用 CCR 作为肌肉质量的替代指标。来自日本的一项研究也得出结论：CCR 可作为老年人骨骼肌质量的标志物，并发现随着年龄的增长 CCR 比值下降[11]。这与本研究结果一致。

Table 1. General clinical information of patients in each group

表 1. 各组患者的一般临床资料

指标	低分位数组	中分位数组	高分位数组	P 值
例数(男/女)	57 (41/16)	114 (82/32)	55 (39/16)	<0.01
年龄/岁	54.89 ± 12.35	54.99 ± 11.60	50.56 ± 10.78	0.053
病程/年	7.53 ± 6.51	6.90 ± 6.35	6.56 ± 6.58	0.718
BMI/kg/m ²	24.77 ± 3.47	24.58 ± 3.53	24.99 ± 3.10	0.763
肌酐	55.47 ± 14.01	62.65 ± 11.93	67.16 ± 11.71	<0.01
胱抑素 C	1.09 ± 0.29	0.88 ± 0.16	0.75 ± 0.11	<0.01
男性 CCR	53.96 ± 7.49	75.84 ± 6.34	95.48 ± 7.29	<0.01
女性 CCR	44.39 ± 5.88	59.21 ± 4.68	74.18 ± 6.65	<0.01
空腹血糖	10.29 ± 4.13	9.19 ± 3.91	8.66 ± 3.01	0.063
HbA1c/%	8.47 ± 3.11	8.31 ± 2.57	8.00 ± 3.01	0.627
总胆固醇	4.49 ± 1.63	4.38 ± 1.20	4.34 ± 1.07	0.819
甘油三脂	3.13 ± 4.52	1.75 ± 1.25	2.21 ± 2.39	0.090
HDL-C	1.04 ± 0.30	1.13 ± 0.27	1.11 ± 0.22	0.158
LDL-C	2.65 ± 0.80	3.05 ± 0.91	2.94 ± 0.70	<0.01

Table 2. Comparison of diabetic complications in each group

表 2. 各组患者糖尿病并发症情况比较

组别	周围血管病变 (无/有)	糖尿病肾病 (无/有)	神经病变 (无/有)	视网膜病变 (无/有)
低分位数组	14/43	52/5	42/15	51/6
中分位数组	82/32	100/14	90/42	105/9
高分位数组	20/25	52/3	44/11	52/3
X ²	2.029	2.048	0.801	0.984
P 值	0.363	0.359	0.670	0.611

Table 3. Correlation analysis of CCR level and glucose metabolism index

表 3. CCR 水平与糖代谢指标相关性分析

参数	总人群		男性		女性	
	r 值	P 值	r	P	r	P
年龄	-0.234	<0.01	-0.241	0.02	-0.034	0.772
病程	-0.074	0.268	-0.128	0.104	0.000	0.999
BMI	0.010	0.881	0.012	0.884	-0.003	0.981
空腹血糖	-0.106	0.114	-0.123	0.119	-0.199	0.114
HbA1c	-0.081	0.223	-0.014	0.346	-0.263	0.035
总胆固醇	-0.057	0.396	0.080	0.316	-0.188	0.139
甘油三脂	-0.017	0.805	0.029	0.718	0.135	0.291
HDL-C	0.011	0.874	0.211	<0.01	-0.097	0.448
LDL-C	0.097	0.149	0.154	0.053	0.163	0.203

Table 4. Logistic regression analysis of the risk of chronic complications of diabetes mellitus
表 4. 糖尿病慢性并发症发生风险的 Logistic 回归分析

并发症	周围血管病变	糖尿病肾病	神经病变	视网膜病变
95% CI	[0.972, 1.006]	[0.949, 1.003]	[0.966, 1.004]	[0.971, 1.029]
P	0.128	0.078	0.111	0.973

目前研究认为,胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要发病机制之一,机体约 80%的葡萄糖由骨骼肌利用,骨骼肌代谢异常可显著影响胰岛素敏感性,在胰岛素抵抗发生发展过程中发挥重要作用[12]。因此,我们研究了糖代谢指标与 CCR 之间的关系。本研究结果显示 CCR 与空腹血糖、糖化血红蛋白无显著相关性,但是这并不能完全排除血糖控制与肌肉减少症之间的关系。此外,本研究分析显示中分位数组、高分位数组的 LDL-C 水平均显著高于低分位数组,甘油三酯、总胆固醇及高密度脂蛋白三组间未见明显统计学差别。既往研究表明 2 型糖尿病通常伴有血脂代谢异常,并提出 LDL-C 是 T2DM 患者糖尿病性大血管并发症的危险因素[13]。Wang 等发现骨骼肌质量和内脏脂肪面积之比与血糖、血脂等代谢指标呈负相关,并且是 2 型糖尿病的危险因素[14],因此 CCR 可能通过脂代谢异常影响糖尿病并发症的发生。本文的 Logistic 回归分析提示 CCR 不是糖尿病慢性并发症的独立预测因子。Yang 等发现 CCR 与心血管疾病、下肢动脉疾病等大血管疾病呈负相关,在糖尿病并发症分析中,心血管疾病(95% CI (-1.47 至-0.22), P = 0.008)和下肢动脉疾病(95% CI: -1.44, -0.29, P = 0.004)患者的 Cre/CysC 显著降低[15]。表明肌肉质量低下和功能下降可能与糖尿病并发症有关。潜在的原因可能受胱抑素 C 的影响。研究发现,胱抑素 C 参与动脉粥样硬化性疾病的发生、发展过程,具有抗炎、抑制酶与激素前体活性等作用[16]。目前关于 CCR 与糖尿病并发症的相关文献报道仍然缺乏,因此本研究首次在中国人群中探讨 CCR 与糖尿病慢性并发症之间的关系,最终的结果尽管没有显著意义,但是不能完全排除 CCR 与糖尿病慢性并发症之间的关系。

本研究存在以下不足之处:一方面,这是一项回顾性研究,未能验证 CCR 与肌肉和内脏脂肪含量比值的直接关系;另一方面,这是一项小样本人群的单中心研究,需要大样本研究来验证 CCR 对糖尿病并发症的预后价值。

声明

本研究患者资料已获得病人知情同意。

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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Liccini, A. and Malmstrom, T.K. (2016) Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Medical Directors Association*, **17**, 846-851. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.07.007>
- [3] Sinclair, A.J., Abdelhafiz, A.H. and Rodriguez-Manas, L. (2017) Frailty and Sarcopenia—Newly Emerging and High Impact Complications of Diabetes. *Journal of Diabetic Complications*, **31**, 1465-1473. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.003>
- [4] Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., et al. (2019) Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age and Ageing*, **48**, 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [5] Donini, L.M., Busetto, L., et al. (2022) Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Adult Obesity Facts*, **15**, 321-335. <https://doi.org/10.1159/000521241>
- [6] Ko, Y., Shin, Y., Sung, Y.S., et al. (2022) A Reliable and Robust Method for the Upper Thigh Muscle Quantification on Computed Tomography: Toward a Quantitative Biomarker for Sarcopenia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **23**, 93. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05032-2>
- [7] Osaka, T., Hamaguchi, M., et al. (2018) Decreased the Creatinine to Cystatin C Ratio Is a Surrogate Marker of Sarco-

- penia in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **139**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.025>
- [8] 陈姝君, 陈海平, 等. 血清肌酐评估肾功能在老年体检人群中的应用价值[J]. 中华健康管理学杂志, 2012, 6(2): 111-113.
- [9] 丁修冬, 王琰, 等. 血清 Hcy、Mb、Cys-C 检测对肾功能损害的评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(5): 284-286.
- [10] Kashani, K.B., Frazee, E.N., *et al.* (2017) Evaluating Muscle Mass by Using Markers of Kidney Function: Development of the Sarcopenia Index. *Critical Care Medicine*, **45**, e23-e29. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002013>
- [11] Tabara, Y., Kohara, K., *et al.* (2020) Creatinine-to-Cystatin C Ratio as a Marker of Skeletal Muscle Mass in Older Adults: J-SHIPP Study. *Clinical Nutrition*, **39**, 1857-1862. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.027>
- [12] 张静, 陈佩杰, 肖卫华. 肥胖导致骨骼肌胰岛素抵抗——炎症因子的介导作用及运动的改善效应[J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(3): 226-231.
- [13] 曾青青, 王文, 等. 糖尿病性大血管病变患者血压、低密度脂蛋白胆固醇及糖化血红蛋白水平变化情况[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020(S1): 93-94.
- [14] Wang, Q., Zheng, D., *et al.* (2019) Skeletal Muscle Mass to Visceral Fat Area Ratio Is an Important Determinant Associated with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **12**, 1399-1407. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S211529>
- [15] Yang, Q., Zhang, M., *et al.* (2021) Cre/CysC Ratio May Predict Muscle Composition and Is Associated with Glucose Disposal Ability and Macrovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002430. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002430>
- [16] 党争程, 杨曙光. 血清胱抑素 C 与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(2): 149-151.