

2型糖尿病患者尿蛋白的影响因素分析

龙琦^{1,2}, 王敏^{1,2*}

¹湖南师范大学附属第一医院, 湖南 长沙

²湖南省人民医院内分泌科, 湖南 长沙

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月26日

摘要

目的: 本研究旨在分析2型糖尿病(T2DM)患者尿蛋白的影响因素。方法: 本文研究对象为我院内分泌科收治的T2DM患者, 病例数为300例。本研究设定UACR水平标准值对研究对象进行分组, 正常白蛋白尿组标准为 $UACR < 30 \text{ mg/g}$, 微量白蛋白尿组标准为 $30 \leq UACR \leq 300 \text{ mg/g}$, 大量白蛋白尿组标准为 $UACR > 300 \text{ mg/g}$ 。观察三组患者的25(OH)D、空腹胰岛素(FINS)、体质指数(BMI)、空腹血糖(FBS)、胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA2- β)等指标。结果: 1) 三组患者的糖尿病病程、年龄、糖尿病视网膜病变构成比、糖尿病周围神经病变构成比、HOMA2-IR、HOMA2- β 、FBS、糖化血红蛋白(HbA1c)、25羟维生素D (25(OH)D)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、血浆白蛋白(ALB)、血钙(Ca)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2) 皮尔逊相关性分析揭示了UACR与糖尿病病程、HOMA2-IR、Scr、CRP、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)之间的正相关关系($P < 0.05$), 以及UACR与25(OH)D、ALB、TBIL、DBIL及Ca之间的负相关关系($P < 0.05$)。3) 二元Logistic回归分析提示HOMA2-IR、HbA1c、FBS、TC、TG、LDL-C为T2DM患者出现尿蛋白排泄的影响因素($P < 0.05$)。结论: 胰岛素抵抗、HbA1c、TC、TG、LDL-C为T2DM患者尿蛋白排泄的独立危险因素, 而25(OH)D与尿蛋白排泄之间存在负相关关系, 但尚未证明25(OH)D是T2DM患者尿蛋白排泄的保护性因素。

关键词

2型糖尿病, 尿微量白蛋白/肌酐比值, HOMA指数, 25(OH)D

Analysis of Influencing Factors of Urinary Protein in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Qi Long^{1,2}, Min Wang^{1,2*}

*通讯作者。

¹The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha Hunan

²Department of Endocrinology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha Hunan

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 26th, 2024

Abstract

Objective: The aim of this study was to analyse the influencing factors of urinary protein in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** The study subjects in this paper were T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology of our hospital, and the number of cases was 300. In this study, we set the standard value of UACR level to group the study subjects, and the standard of normal albuminuria group was $UACR < 30$ mg/g, the standard of microalbuminuria group was $30 \leq UACR \leq 300$ mg/g, and the standard of massive albuminuria group was $UACR > 300$ mg/g. We observed the 25(OH)D, fasting insulin (FINS), body mass index (BMI), fasting blood sugar (FBS), insulin resistance index (HOMA2-IR), and pancreatic β -cell function index (HOMA2- β). **Results:** 1) The duration of diabetes, age, diabetic retinopathy composition ratio, diabetic peripheral neuropathy composition ratio, HOMA2-IR, HOMA2- β , FBS, glycated haemoglobin (HbA1c), 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D), alanine aminotransferase (ALT), azelaic aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), plasma albumin (ALB), blood calcium (Ca), blood creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), blood uric acid (UA), C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), and neutrophil count (N) in the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). 2) Pearson correlation analysis revealed positive correlations among UACR, diabetes duration, HOMA2-IR, Scr, CRP, white blood cell count (WBC), and neutrophil count (N) ($P < 0.05$), as well as negative correlations among UACR and 25(OH)D, ALB, TBIL, DBIL and Ca ($P < 0.05$). 3) Binary logistic regression analysis suggested that HOMA2-IR, HbA1c, FBS, TC, TG, and LDL-C were the influencing factors for the emergence of urinary protein excretion in T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Insulin resistance, HbA1c, TC, TG, and LDL-C were independent risk factors for urinary protein excretion in patients with T2DM, whereas there was a negative correlation between 25(OH)D and urinary protein excretion, but it has not yet been demonstrated that 25(OH)D is a protective factor for urinary protein excretion in patients with T2DM.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Urine Microalbumin/Creatinine Ratio, HOMA Index, 25(OH)D

Copyright © 2024 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

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种代谢性疾病,其特征是高血糖,并与胰岛素分泌缺陷和(或)生物作用受损有关。已成为当前最严重和最常见慢性疾病之一。糖尿病可合并糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)、糖尿病视网膜病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)及糖尿病周围血管病(Diabetic Peripheral Angiopathy, DPA)等多种慢性并发症,严重危害患者的健康、降低生活质量及缩短预测寿命[1]。据 2021 年国际糖尿病联合会调查报告显示,全球范围内 DM 患病率均呈逐年上升趋势,预计 2021 年,

全球 20 至 79 岁人群的糖尿病患病率将达到 10.5% (5.366 亿人), 2045 年将增长到 12.2% (7.832 亿人), 其中中国糖尿病患者总数位居世界首位, 总人数约为 1.409 亿人[2]。这对中国的公共卫生系统和经济发展构成了巨大挑战。2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)与不健康的生活方式和人口老龄化等因素有关, 是最常见的糖尿病类型, 并且其发病率逐年上升[3]。长期高血糖导致的微血管损害可引发糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD), DKD 不仅为 T2DM 常见的并发症, 而且可导致慢性肾病(Chronic Kidney Disease, CKD)并进展至终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD), 需行肾脏替代治疗甚至肾脏移植, 使患者背负巨大的经济压力, 并且严重影响患者的生存质量[4]。微量白蛋白尿(Microalbuminuria, MAU)目前被认为是 DKD 早期的最佳预测因子, MAU 可以反映全身内皮损伤的状态, 从而预测微血管事件的发展, 例如 DKD [5]。胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是机体对于胰岛素的生理效应降低一种生理状态, 它意味着细胞的葡萄糖摄取和利用能力下降, 导致血糖水平升高, 血液中胰岛素水平代偿性升高以弥补这种抵抗状态[6]。有研究显示, MAU 与 IR 密切相关[7]。

维生素 D 是一种重要的营养素, 经日光中特殊波长的紫外线催化, 由表皮细胞内一种称为 7-脱氢胆固醇的物质产生, 先后于肝脏和肾脏中进行羟基化反应成为其活性形式 1,25-二羟基维生素 D₃, 是维持体内多种生物学过程正常运转的重要因子[8]。有研究显示[9] [10], 维生素 D 与蛋白尿的发生有关, 纠正维生素 D 缺乏可降低 DKD 患者的尿蛋白排泄率。本研究采用尿微量白蛋白/肌酐比值(Urinary Protein/Creatinine Ratio, UACR)判断 MAU, 应用经对数转化的稳态胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)对 IR 程度进行评估, 分析 T2DM 患者尿蛋白的影响因素。

2. 资料与方法

1) 研究对象及分组 研究对象为 2022 年 10 月~2023 年 10 月于我院住院治疗的 300 例 T2DM 患者。按照 UACR 水平进行分组: 正常白蛋白尿组标准为 $UACR < 30 \text{ mg/g}$, 微量白蛋白尿组标准为 $30 \leq UACR \leq 300 \text{ mg/g}$, 大量白蛋白尿组标准为 $UACR > 300 \text{ mg/g}$ 。纳入标准: 达到《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》[11]中糖尿病诊断标准的患者。排除标准: ① 单基因糖尿病、1 型糖尿病、妊娠期糖尿病、继发性糖尿病、未定型糖尿病患者; ② 处于急性代谢紊乱(糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态、乳酸性酸中毒)的患者; ③ 重症感染的患者; ④ 存在脑、心、肝、肾等重要脏器严重疾病、合并高血压眼底病变、自身免疫性疾病及精神病的患者; ⑤ 有骨质疏松病史、最近六个月曾服用调节维生素 D 代谢的药物(如维生素 D、双磷酸盐、糖皮质激素和口服避孕药等)及患有其他骨代谢异常疾病的患者; ⑥ 合并其他内分泌系统疾病(如垂体、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺、疾病等)的患者; ⑦ 恶病质状态者; ⑧ 病史资料不全者。

2) 研究方法 ① 一般临床资料: 收集并整理患者的糖尿病病程、性别、身高、体重、年龄、发生 DR、及 DPN 的情况、合并高血压及冠心病的情况, 并按照公式(体重 $\text{kg}/\text{身高}^2 \text{ m}^2, \text{kg}/\text{m}^2$)计算体质指数(Body Mass Index, BMI), 精确到 $0.01 \text{ kg}/\text{m}^2$ 。② 生化指标: 患者入院第二天, 抽取空腹外周静脉血, 送检验科进行以下生化指标的测定: 空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBS)、25(OH)D、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)、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)、血钙(Ca)、血磷(P)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)。③ 应用 HOMA2 计算器计算经对数转化的胰岛素抵抗指数(Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index, HOMA2-IR), 本研究使用的 HOMA2 计算器获取自以下网站: <https://www.dtu.ox.ac.uk/ToolsSoftware/>。④ 留取单次晨尿, 测定尿微量白蛋白浓度与尿肌酐浓度, 计算 UACR。

3) 统计学方法 采用 SPSS27.0 统计学软件对数据进行处理, 服从正态分布的计量资料采用均数 \pm 标

准差($\bar{X} \pm S$)来表示,不服从正态分布的计量资料用中位数 P50 (P25, P75)表示,计数资料用例数(百分比) [n (%)]来表示。对正态分布资料的多组间比较,使用单因素方差分析;对非正态分布资料,使用 H 检验进行多组之间的比较;计数资料用 R × C 列联表的卡方检验。运用皮尔逊相关分析对 UACR 与各项指标之间的相关关系进行研究;探讨 T2DM 患者尿蛋白的影响因素时行二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 三组临床资料对比 对三组患者的年龄、BMI、DM 病程、DR 构成比、DPN 构成比、合并高血压病、冠心病的情况进行比较。结果提示各组患者 DM 病程、年龄、DR 构成比及 DPN 构成比差异具有统计学意义($P < 0.05$),各组患者 BMI、合并高血压病的构成比及合并冠心病的构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

Table 1. Comparative analysis of general clinical data between groups [$\bar{X} \pm S$ /P50 (P25, P75)]

表 1. 各组间一般临床资料对比分析 [$\bar{X} \pm S$ /P50 (P25, P75)]

| 指标 | 正常蛋白尿组 (n = 154) | 微量蛋白尿组 (n = 95) | 大量蛋白尿组 (n = 51) | F/X ² | P 值 |
|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|--------|
| 年龄(岁) | 57.31 ± 13.26 | 62.16 ± 14.53 | 60.92 ± 13.69 | 4.000 | 0.019 |
| BMI (kg/m ²) | 24.6 (22.23, 26.61) | 24.43 (22.1, 27.09) | 23.23 (21.2, 26.4) | 3.914 | 0.141 |
| DM 病程(年) | 4 (1, 11) | 10 (4, 13) | 11 (7, 17) | 37.355 | <0.01 |
| DR [n (%)] | 25 (16.2) | 35 (36.8) | 25 (49.0) | 25.238 | <0.001 |
| DPN [n (%)] | 101 (65.6) | 74 (77.9) | 44 (86.3) | 10.011 | 0.007 |
| 高血压病[n (%)] | 88 (57.1) | 68 (71.6) | 35 (68.6) | 5.947 | 0.053 |
| 冠心病[n (%)] | 28 (18.2) | 22 (23.2) | 14 (27.5) | 2.237 | 0.341 |

2) 三组生化指标水平对比分析 所收集 300 例 T2DM 患者根据 UACR 分为正常蛋白尿组(154 例)、微量蛋白尿组(95 例)和大量正常蛋白尿组(51 例),结果提示三组患者在 HOMA2-IR、HOMA2-β、FBS、HbA1c、25(OH)D、ALT、AST、TBIL、DBIL、ALB、TG、Ca、SCr、BUN、UA、CRP、WBC、N 之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$),在 TC、HDL-C、LDL-C、P 之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

Table 2. Comparative analysis of biochemical indices between groups [$\bar{X} \pm S$ /P50 (P25, P75)]

表 2. 各组间生化指标对比分析 [$\bar{X} \pm S$ /P50 (P25, P75)]

| 指标 | 正常蛋白尿组 (n = 154) | 微量蛋白尿组 (n = 95) | 大量蛋白尿组 (n = 51) | F/X ² | P 值 |
|-----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|--------|
| HOMA2-IR | 0.98 (0.69, 1.42) | 2.80 (1.99, 5.25) | 7.30 (6.25, 10.64) | 192.459 | <0.001 |
| HOMA2-β (%) | 39.40 (19.20, 70.60) | 86.00 (37.56, 176.53) | 71.50 (36.60, 180.00) | 36.083 | <0.001 |
| FBS (mmol/L) | 7.35 (5.72, 9.79) | 7.36 (5.69, 11.93) | 9.59 (7.34, 16.71) | 15.500 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 8.82 ± 1.98 | 9.36 ± 2.38 | 9.85 ± 2.49 | 4.738 | 0.009 |
| 25(OH)D (ng/ml) | 15.85 ± 5.04 | 15.70 ± 5.44 | 12.58 ± 5.13 | 8.167 | <0.001 |
| TBIL (μmol/L) | 12.18 (2.99, 5.10) | 10.93 (8.46, 14.59) | 9.20 (6.00, 12.50) | 21.273 | <0.001 |

续表

| | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|--------|
| DBIL ($\mu\text{mol/L}$) | 3.69 (2.99, 5.10) | 3.53 (2.65, 4.89) | 2.86 (1.86, 4.00) | 15.890 | <0.001 |
| ALT (U/L) | 22.00 (16.00, 31.45) | 19.70 (14.30, 27.86) | 15.40 (11.90, 22.00) | 14.087 | <0.001 |
| AST (U/L) | 21.00 (17.9, 26.85) | 19.65 (16.00, 24.85) | 17.40 (14.50, 22.10) | 12.877 | 0.002 |
| ALB (g/L) | 41.57 \pm 5.18 | 41.13 \pm 5.16 | 35.52 \pm 5.38 | 27.152 | <0.001 |
| TG (mmol/L) | 4.54 (3.91, 5.54) | 4.25 (3.54, 4.87) | 4.48 (3.79, 5.43) | 6.494 | 0.039 |
| TC (mmol/L) | 1.55 (1.00, 2.35) | 1.42 (0.96, 2.24) | 1.52 (1.05, 2.37) | 0.525 | 0.769 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.10 \pm 0.26 | 1.09 \pm 0.29 | 1.08 \pm 0.26 | 0.151 | 0.860 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.54 \pm 0.94 | 2.30 \pm 0.79 | 2.50 \pm 1.08 | 2.083 | 0.126 |
| Scr ($\mu\text{mol/L}$) | 58.7 (48.0, 71.5) | 62.0 (51.8, 76.2) | 77.0 (62.0, 100.3) | 28.942 | <0.001 |
| BUN ($\mu\text{mol/L}$) | 5.3 (4.5, 6.4) | 5.7 (4.5, 6.7) | 6.4 (5.2, 9.4) | 20.753 | <0.001 |
| UA ($\mu\text{mol/L}$) | 330.20 \pm 88.15 | 326.92 \pm 87.90 | 366.57 \pm 97.60 | 3.760 | 0.024 |
| Ca (mmol/L) | 2.37 \pm 0.14 | 2.30 \pm 0.18 | 2.25 \pm 0.20 | 12.496 | <0.001 |
| P (mmol/L) | 1.08 (0.96, 1.20) | 1.03 (0.95, 1.11) | 1.09 (0.95, 1.24) | 173.419 | 0.331 |
| CRP (mg/L) | 33.45 (13.08, 101.43) | 111.10 (14.1, 149.37) | 77.52 (14.40, 194.12) | 14.06 | <0.01 |
| WBC ($\times 10^9/\text{L}$) | 8.91 (6.60, 13.41) | 10.66 (7.45, 15.61) | 10.73 (8.39, 17.44) | 7.748 | 0.021 |
| N ($\times 10^9/\text{L}$) | 7.43 (5.24, 11.28) | 8.53 (5.77, 12.43) | 9.20 (6.76, 16.26) | 8.588 | 0.014 |

3) UACR 与各指标的相关性分析 皮尔逊相关性分析提示 UACR 与 DM 病程、HOMA2-IR、Scr、CRP、WBC、N 呈正相关关系($P < 0.05$), 与 25(OH)D、ALB、TBIL、DBIL 及 Ca 呈负相关关系($P < 0.05$), 与年龄、BMI、HOMA2- β 、HbA1c、ALT、AST、BUN、TG、TC 无相关性。详见表 3。

Table 3. Correlation analysis between UACR and the observed indicators
表 3. UACR 与各观测指标的相关性分析

| 指标 | 皮尔逊相关性 | P 值 |
|--------------------------------|--------|--------|
| 年龄(年) | 0.08 | 0.167 |
| BMI (kg/m^2) | 0.033 | 0.571 |
| DM 病程 | 0.291 | <0.001 |
| HOMA2-IR | 0.752 | <0.001 |
| HOMA2- β (%) | 0.074 | 0.200 |
| HbA1c (%) | 0.071 | 0.220 |
| FBS (mmol/L) | 0.358 | <0.001 |
| 25(OH)D (ng/ml) | -0.223 | <0.001 |
| ALT (U/L) | -0.083 | 0.153 |
| AST (ng/ml) | -0.31 | 0.598 |
| ALB (g/L) | -0.408 | <0.001 |
| TBIL (ng/ml) | -0.210 | <0.001 |
| DBIL (ng/ml) | -0.176 | 0.002 |

续表

| | | |
|--------------------------------|--------|--------|
| Scr ($\mu\text{mol/L}$) | 0.544 | <0.001 |
| BUN ($\mu\text{mol/L}$) | -0.020 | 0.730 |
| UA ($\mu\text{mol/L}$) | 0.090 | 0.121 |
| TC (mmol/L) | -0.002 | 0.974 |
| TG (mmol/L) | 0.017 | 0.764 |
| HDL-C (mmol/L) | -0.101 | 0.859 |
| LDL-C (mmol/L) | 0.002 | 0.979 |
| Ca (mmol/L) | -0.150 | 0.009 |
| P ($\mu\text{mol/L}$) | -0.022 | 0.709 |
| CRP (mg/L) | 0.389 | <0.001 |
| WBC ($\times 10^9/\text{L}$) | 0.123 | 0.033 |
| N ($\times 10^9/\text{L}$) | 0.177 | 0.002 |

4) 二元 Logistic 回归分析出现尿蛋白排泄的影响因素 按照 UACR 将研究对象进行以下分组: UACR < 30 mg/g 纳入无白蛋白尿组, UACR \geq 30 mg/g 纳入白蛋白尿组, 以有无白蛋白尿为因变量, 以下列观测指标为自变量: 年龄、BMI、FBS、HOMA2-IR、HOMA2- β 、25(OH)、HbA1c、Ca、P、Scr、BUN、UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、TBIL、DBIL、ALT、AST、CRP、WBC、N, 行二元 Logistic 回归分析, 结果表明 HOMA2-IR、HbA1c、TC、TG、LDL-C 为 T2DM 患者出现尿蛋白排泄的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 4。

Table 4. Factors influencing the presence of urinary protein excretion in patients with T2DM

表 4. T2DM 患者出现尿蛋白排泄的影响因素

| 影响因素 | β 值 | Wold X^2 值 | P 值 | OR 值(95% CI) |
|---------------|-----------|--------------|--------|------------------------|
| HOMA2-IR | 3.477 | 29.700 | <0.001 | 32.365 (9.268~113.020) |
| HbA1c | 0.421 | 6.630 | 0.010 | 1.523 (1.106~2.098) |
| TC | 0.145 | 7.673 | 0.006 | 1.156 (1.043~1.281) |
| TG | -0.225 | 7.458 | 0.006 | 0.799 (0.680~0.939) |
| LDL-C | -0.787 | 4.016 | 0.045 | 0.455 (0.211~0.983) |
| 年龄 | 0.035 | 1.508 | 0.219 | 1.035 (0.980~1.094) |
| DM 病程 | 0.067 | 2.589 | 0.108 | 1.069 (4.000~11.000) |
| BMI | 0.016 | 0.041 | 0.840 | 1.016 (0.868~1.190) |
| FBS | -0.156 | 1.665 | 0.197 | 0.855 (0.674~1.085) |
| HOMA- β | -0.004 | 0.142 | 0.706 | 0.996 (0.976~1.017) |
| 25(OH)D | -0.011 | 0.043 | 0.836 | 0.989 (0.891~1.098) |
| Ca | 0.949 | 0.222 | 0.637 | 2.582 (0.05~113.020) |
| P | -0.271 | 0.099 | 0.753 | 0.763 (0.141~4.126) |
| Scr | 0.019 | 2.250 | 0.134 | 1.019 (0.994~1.044) |

续表

| | | | | |
|-------|--------|-------|-------|----------------------|
| BUN | -0.001 | 0.007 | 0.934 | 0.999 (0.984~1.015) |
| UA | 0.000 | 0.000 | 0.986 | 1.000 (0.993~1.007) |
| HDL-C | 0.820 | 0.657 | 0.418 | 2.270 (0.313~16.479) |
| TBIL | -0.004 | 0.001 | 0.980 | 0.996 (0.741~1.340) |
| DBIL | -0.405 | 0.852 | 0.356 | 0.667 (0.282~1.577) |
| ALT | -0.028 | 0.543 | 0.461 | 0.973 (0.904~1.047) |
| AST | 0.055 | 0.800 | 0.371 | 1.056 (0.937~1.047) |
| CRP | 0.003 | 0.694 | 0.405 | 1.003 (0.996~1.010) |
| WBC | -0.019 | 0.672 | 0.412 | 0.981 (0.937~1.027) |
| N | 0.067 | 2.028 | 0.154 | 1.069 (0.975~1.173) |

4. 讨论

近年来, 由于物质水平的提高、饮食及作息不规律、人口老龄化等方面的影响, 我国 DM 患病率呈逐年增长趋势。DKD 是 T2DM 最常见的微血管并发症之一, 可显著升高心血管疾病的发病率及死亡率[12]。调查显示[13], 2017 年在大洋洲、撒哈拉以南非洲和拉丁美洲地区, CKD 导致 3580 万伤残调整生命年 (Disability-Adjusted Life-Years, DALYs), 其中 DKD 造成的残疾调整寿命年数几乎占三分之一, 140 万心血管疾病相关死亡和 2530 万心血管疾病 DALYs 归因于肾功能受损。故预防 DKD 的发生及对其进行早期干预具有重大临床意义。

本研究发现 UACR 与 HOMA2-IR 呈正相关, 提示 IR 越严重, 尿蛋白排泄率越高, DKD 患病几率越高, 这与国内外多项研究一致。Takahashi N [14]等的研究提示对于日本的已发生 MAU 的 T2DM 患者, MAU 与 IR 存在相关性, 空腹胰岛素及 HOMA 指数可以作为尿蛋白排泄率的预测指标。此外, 有研究显示胰岛素增敏剂一方面可以清除引起内皮细胞结构不稳定的氧自由基, 一定程度上恢复内皮细胞的功能, 另一方面可以改善肾小球基底膜滤过屏障, 减少尿蛋白排泄, 从而改善患者的肾功能[15]。Logistic 回归分析表明 IR 是 T2DM 患者尿蛋白排泄的独立危险因素。关于 IR 引起尿蛋白排泄增加及肾损害的机制目前尚未完全阐明, 可能机制如下: 1) 在动物实验中发现, 在高胰岛素血症条件下, 胰岛素与类 IGF-1 受体结合亲和力增加, 一方面促进肾小球系膜细胞增殖, 另一方面抑制肾小球系膜细胞凋亡。此外还可以使基质金属蛋白酶的活性降低, 这些酶在调节肾脏组织的重塑和修复过程中起着重要作用, 这意味着胰岛素抵抗可能会干扰正常的肾脏细胞外基质代谢, 导致肾脏纤维化, 从而引起肾脏结构改变[16]。2) 足细胞是肾脏滤过过程中的关键细胞, 高胰岛素血症会引发足细胞中胰岛素受体的降解增加, 导致胰岛素信号通路的作用变弱, 从而降低肾脏的滤过功能[17]。3) 高胰岛素血症一方面可使内皮素水平上升, 下调一氧化氮的生物利用率, 其扩血管功能下降, 肾血流量减少, 肾小球滤过率降低, 另一方面可升高纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平, 机体呈现高凝状态, 血流动力学改变导致肾血流量降低, 进一步增加肾脏损害, 此外, 还可增加活性氧自由基生成, 导致肾脏中糖氧化产物和脂质过氧化物沉积过多, 使肾脏出现纤维化病变[18]。

25(OH)D 在血清中含量高, 且半衰期较长, 可用于评估体内维生素 D 含量。本研究发现 UACR 与血清 25(OH)D 水平呈负相关关系, 提示低水平 25(OH)D 与 DKD 的发生发展密切相关。这与以往的许多研究结论一致。有研究发现补充维生素 D 或其活性类似物后, 损伤的内皮细胞被修复, 尿蛋白排泄减少, 肾脏纤维化得到改善, DKD 进展减慢[19]。何蕾[20]等人进行的一项荟萃分析表明维生素 D 在减少 DKD

患者尿蛋白排泄方面具有显著的疗效。Liyanage [21]等人进行的一项随机双盲实验对 DKD 患者进行为期 6 月的维生素 D 补充治疗, 发现补充组的尿蛋白、SCr 以及肾素水平较对照组均更低。但本研究中二元 Logistic 回归分析尚不能验证 25(OH)D 为 T2DM 患者出现尿蛋白排泄的独立危险因素。

综上所述, IR 为 T2DM 患者尿蛋白排泄的独立危险因素, 而 25(OH)D 与尿蛋白排泄之间存在相关性, 但尚未证明 25(OH)D 是 T2DM 患者尿蛋白排泄的独立危险因素。由于维生素 D 水平可受地区、季节、天气、饮食习惯等因素影响而存在差异, 且本院健康体检者较少检测 UACR, 故本研究缺乏与健康体检者的对比分析, 可扩大样本量并增加健康体检者作为对照组后行进一步研究。

参考文献

- [1] Rajamanickam, A., Munisankar, S., Dolla, C., *et al.* (2020) Helminth Infection Modulates Systemic Pro-Inflammatory Cytokines and Chemokines Implicated in Type 2 Diabetes Mellitus Pathogenesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **14**, e0008101. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008101>
- [2] Sun, H., Saedi, P., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [3] Zhang, Y. and Zhang, L. (2022) The Relationship between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin Resistance in Incipient Elderly Type 2 Diabetics with Normal Thyroid Function. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 9447363. <https://doi.org/10.1155/2022/9447363>
- [4] Wang, C., Wang, L., Liang, K., Yan, F., Hou, X., Liu, F. and Chen, L. (2020) Poor Control of Plasma Triglycerides Is Associated with Early Decline of Estimated Glomerular Filtration Rates in New-Onset Type 2 Diabetes in China: Results from a 3-Year Follow-Up Study. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 3613041. <https://doi.org/10.1155/2020/3613041>
- [5] Ugarte, F., Santapau, D., Gallardo, V., Garfias, C., Yizmeyán, A., Villanueva, S., Sepúlveda, C., Rocco, J., Pasten, C., Urquidí, C., Cavada, G., San Martín, P., Cano, F. and Irarrázabal, C.E. (2022) Urinary Extracellular Vesicles as a Source of NGAL for Diabetic Kidney Disease Evaluation in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 654269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.654269>
- [6] Pan, K., Nelson, R.A., Wactawski-Wende, J., *et al.* (2020) Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *Journal of the National Cancer Institute*, **112**, 170-178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz069>
- [7] Gu, S., Wang, A., Ning, G., Zhang, L. and Mu, Y. (2020) Insulin Resistance Is Associated with Urinary Albumin-Creatinine Ratio in Normal Weight Individuals with Hypertension and Diabetes: The REACTION Study. *Journal of Diabetes*, **12**, 406-416. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13010>
- [8] Bikle, D. (2009) Nonclassic Actions of Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 26-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
- [9] Sánchez-Hernández, R.M., García-Cantón, C., Lorenzo, D.L., *et al.* (2015) The Specific Relationship between Vitamin D Deficiency and Diabetic Nephropathy among Patients with Advanced Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study in Gran Canaria, Spain. *Clinical Nephrology*, **83**, 218-224. <https://doi.org/10.5414/CN108446>
- [10] Anderson, R. (2018) Vitamin D Homeostasis Is Compromised Due to Increased Urinary Excretion of the 25-Hydroxycholecalciferol-Vitamin D-Binding Protein Complex in the Zucker Diabetic Fatty Rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **299**, E959-E967.
- [11] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [12] Deng, Y., Li, N., Wu, Y., Wang, M., Yang, S., Zheng, Y., Deng, X., Xiang, D., Zhu, Y., Xu, P., Zhai, Z., Zhang, D., Dai, Z. and Gao, J. (2021) Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease from 1990 to 2019. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 672350. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672350>
- [13] Bikbov, B., Purcell, C., Levey, A.S., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- [14] Pilz, S., Rutters, F., Nijpels, G., Stehouwer, C.D., Højlund, K., Nolan, J.J., Balkau, B., Dekker, J.M. and RISC Investigators (2014) Insulin Sensitivity and Albuminuria: The RISC Study. *Diabetes Care*, **37**, 1597-1603. <https://doi.org/10.2337/dc13-2573>

-
- [15] 杨花, 张丽, 陈格. 吡格列酮联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效及其对肾功能及血管内皮功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(27): 122-124.
- [16] Spoto, B., Pisano, A. and Zoccali, C. (2016) Insulin Resistance in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **311**, F1087-F1108. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00340.2016>
- [17] Lay, A.C., Hurcombe, J.A., Betin, V.M.S., Barrington, F., Rollason, R., Ni, L., Gillam, L., Pearson, G.M.E., Østergaard, M.V., Hamidi, H., Lennon, R., Welsh, G.I. and Coward, R.J.M. (2017) Prolonged Exposure of Mouse and Human Podocytes to Insulin Induces Insulin Resistance through Lysosomal and Proteasomal Degradation of the Insulin Receptor. *Diabetologia*, **60**, 2299-2311. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4394-0>
- [18] 王伟, 李宏亮, 杨文英. 胰岛素抵抗、高胰岛素血症与肾损伤关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(1): 58-60.
- [19] Hu, X., Liu, W., Yan, Y., Liu, H., Huang, Q., Xiao, Y., Gong, Z. and Du, J. (2019) Vitamin D Protects against Diabetic Nephropathy: Evidence-Based Effectiveness and Mechanism. *European Journal of Pharmacology*, **845**, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.037>
- [20] He, L., Zhou, L., Zhao, T.Y., Witherspoon, A.T. and Ouyang, L. (2022) Effect of Vitamin D on Urinary Albumin Excretion in Diabetic Nephropathy Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **16**, 273-279. <https://doi.org/10.46439/nephrology.3.012>
- [21] Esfandiari, A., Pourghassem Gargari, B., Noshad, H., Sarbakhsh, P., Mobasser, M., Barzegari, M. and Arzhang, P. (2019) The Effects of Vitamin D3 Supplementation on Some Metabolic and Inflammatory Markers in Diabetic Nephropathy Patients with Marginal Status of Vitamin D: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Clinical Trial. *Diabetology Metabolic Syndrome*, **13**, 278-283. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.09.013>