

1 型糖尿病患者血脂与糖尿病肾脏疾病的关系

赵俐丽, 叶山东, 陈超, 陈若平, 张岱, 胡圆圆

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科, 合肥 230001]

[摘要] **目的** 探讨血脂与 1 型糖尿病肾脏疾病(DKD)的关系。**方法** 采用横断面回顾性研究 177 例 1 型糖尿病(T1DM)患者相关资料,按照尿白蛋白/尿肌酐比值(UACR)水平分为 3 组:正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组。**结果** (1)与正常白蛋白尿组比较:大量白蛋白尿组三酰甘油、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均明显升高, $P < 0.05$;(2)TC 与舒张压(DBP)、UACR、体质指数(BMI)呈正相关,与 C 肽水平呈负相关;高密度脂蛋白胆固醇与糖化血红蛋白(HbA_{1c})呈负相关,与 C 肽呈正相关;LDL-C 与 DBP、UACR、HbA_{1c}、BMI 呈正相关;极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)与年龄和 UACR 呈正相关。(3)logistic 回归分析结果显示 TC、LDL-C 是影响 DKD 发生的独立危险因素。**结论** 脂代谢异常参与 T1DM 患者 DKD 的发生和发展。

[关键词] 糖尿病,1 型;糖尿病肾病;脂代谢障碍;危险因素

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.031

The relationship between lipid metabolism and diabetic kidney disease of hospitalized type 1 diabetic patients

Zhao Lili, Ye Shandong, Chen Chao, Chen Ruoping, Zhang Dai, Hu Yuanyuan (Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd196406@163.com

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between lipid metabolism and urinary albumin/urinary creatinine ratio (UACR), and to evaluate the value of plasma lipid level in predicting the occurrence and development of diabetic kidney disease (DKD) among type 1 diabetic patients (T1DM). **Methods** Based on retrospectively cross sectional study, 177 patients with T1DM were enrolled in this study. Patients were divided into three groups according to UACR: normo-albuminuria group ($n = 115$), microalbuminuria group ($n = 46$), macroalbuminuria group ($n = 16$). **Results** (1) Levels of cholesterol (TC), triglyceride and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in macroalbuminuria group were higher than those in normo-albuminuria group ($P < 0.05$). (2) The TC level had the positive correlation with diastolic pressure (DBP), body mass index (BMI) and UACR, and had the negative correlation with serum C-peptide. High density lipoprotein cholesterol had the positive correlation with serum C-peptide, and had the negative correlation with glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}). LDL-C had the positive correlation with DBP, UACR, HbA_{1c} and BMI. Very low density lipoprotein cholesterol had the positive correlation with age and UACR. Logistic regression analysis showed that TC and LDL-C were independent risk factors for DKD. **Conclusions** Impaired lipid metabolism is the independent risk factor of the occurrence and development of DKD in patients with T1DM.

[Keywords] Diabetes mellitus, type 1; Diabetic nephropathies; Lipid metabolism disorders; Risk factors

糖尿病肾脏疾病(DKD)是 1 型糖尿病(T1DM)患者重要的微血管并发症,也是其致残和致死原因主要原因之一^[1]。糖尿病患者常常伴有血脂代谢紊乱,与其微血管病变发生和发展密切相关,而肾脏

疾病进一步加重脂代谢紊乱^[2]。本研究收集 177 例的 T1DM 患者,分析 T1DM 患者血脂水平与尿白蛋白/尿肌酐比值(UACR)的相关性,了解脂代谢异常与 T1DM 患者肾脏疾病的关系。

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(2017070802D147)

作者简介:赵俐丽,主治医师,Email: zhaolili198303@foxmail.com

通信作者:叶山东,主任医师,博士生导师,Email: ysd196406@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 8 月至 2017 年 12 月安徽省立医院内分泌科住院、临床诊断为 T1DM 的患者 177 例。T1DM 诊断符合世界卫生组织 (WHO)1 型糖尿病诊断标准。排除因素:糖尿病酮症酸中毒,高糖高渗状态以及低血糖症,严重感染和严重心脏疾病等;近 3 个月内服用过调脂药或影响血脂水平的药物。

1.2 研究方法 收集患者资料包括年龄、性别、身高、体质量、病程、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、UACR、HbA_{1c}、血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、血白蛋白 (ALB)、胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C)。根据 UACR 水平将患者分为:正常蛋白尿组:0 ~ 30 mg/gCr;微量蛋白尿组:30 ~ 300 mg/gCr;大量蛋白尿组:>300 mg/gCr^[3]。体质指数 (BMI) = 体质量 (kg)/身高 (m)²。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 24 软件进行数据处理及分析。偏态分布资料采用中位数加四分位数描述,计数资料用百分率描述,组间比较用秩和检验,变量间相关性描述用 Pearson 相关分析,采用二分类 logistic 回归分析 T1DM 患者 DKD 发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间临床资料比较 与正常蛋白尿组比较,微量蛋白尿组血脂水平差异无统计学意义。大量蛋白尿组 TC、TG 及 LDL-C 明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),HDL-C 水平降低、VLDL-C 水平升高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

与正常蛋白尿组 (49/115) 比较,微量蛋白尿组女性 (33/46) 所占比例更高 ($P < 0.05$)。大量蛋白尿组病程、BMI、SBP、DBP、SCr 明显升高,血 ALB 明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与微量蛋白尿组比较,大量蛋白尿组病程、BMI、HbA_{1c}、SBP、DBP、SCr、BUN 明显升高,血 ALB 明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血脂相关性分析 Pearson 相关分析显示 TC 与 DBP、UACR 和 BMI 呈显著正相关,与 C 肽水平呈负相关;HDL-C 与 HbA_{1c} 呈负相关,与 C 肽水平呈正相关;LDL-C 与 DBP、UACR、HbA_{1c} 和 BMI 呈正相关;VLD-C 与年龄及 UACR 呈正相关,均小于 0.05,见表 2。

2.3 DKD 的危险因素分析 将 TC、TG、LDL-C、HDL-C、VLDL-C 放入以是否有蛋白尿 (UACR 大于 30 mg/gCr) 作为应变量的二分类 logistic 回归方程,结果显示 TC、LDL-C 是 DKD 发生的独立危险因素。见表 3。

表 1 各组临床资料比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	女	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	HbA _{1c} (%)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常蛋白尿组	115	49	29 (19,44)	5 (2,10)	20.2 (18.5,22.9)	8.2 (7.3,9.5)	118 (110,129)	74 (68,80)	4.1 (3.4,4.6)	0.8 (0.6,1.1)
微量蛋白尿组	46	33 ^a	31 (22,39)	5 (1,14)	19.9 (18.5,22.0)	9.6 (8.2,11.8) ^a	120 (107,131)	77 (70,84)	4.3 (3.7,5.0)	1.1 (0.8,1.4) ^a
大量蛋白尿组	16	9	36 (26.0,43.5)	16 (12,18) ^{ab}	22.9 (20.6,24.1) ^{ab}	7.1 (6.5,8.1) ^b	136 (127,148) ^{ab}	87 (79,94) ^{ab}	4.7 (3.7,5.8) ^a	1.4 (0.8,2.5) ^a

组别	例数	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	VLDL-C (mmol/L)	ALB (g/L)	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	UACR (mg/gCr)	C 肽 (nmol/L)
正常蛋白尿组	115	1.3 (1.1,1.6)	2.0 (1.5,2.5)	0.7 (0.5,0.9)	39.7 (38.2,42.1)	62.0 (51.0,73.0)	5.3 (4.4,6.2)	11.0 (7.2,15.8)	0.08 (0.03,0.13)
微量蛋白尿组	46	1.2 (0.9,1.6)	2.2 (1.6,2.8)	0.8 (0.6,0.9)	38.8 (37.0,42.3)	58.20 (40.9,75.0)	4.7 (3.9,6.6)	49.0 (39.2,71.8) ^a	0.06 (0.02,0.10)
大量蛋白尿组	16	1.3 (0.8,1.5)	2.6 (2.1,3.5) ^a	0.8 (0.6,1.1)	33.8 (30.6,36.0) ^{ab}	98.0 (73.5,124.3) ^b	5.7 (4.7,8.3) ^b	1164.2 (492.7,1834.8) ^{ab}	0.04 (0.01,0.18)

注: BMI 为体质指数, HbA_{1c} 为糖化血红蛋白, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压, TC 为胆固醇, TG 为三酰甘油, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, VLDL-C 为极低密度脂蛋白胆固醇, ALB 为白蛋白, SCr 为血肌酐, BUN 为尿素氮, UACR 为尿白蛋白/尿肌酐比值, 下表同; 与正常蛋白尿组比较, ^a $P < 0.05$; 与微量蛋白尿组比较, ^b $P < 0.05$

表 2 血脂的相关性分析

血脂指标	其他临床指标	r 值	P 值
TC	DBP	0.166	0.028
	UACR	0.211	0.005
	C 肽	-0.352	<0.001
	BMI	0.173	0.025
HDL-C	HbA _{1c}	-0.189	0.013
	C 肽	0.209	0.022
LDL-C	DBP	0.206	0.006
	UACR	0.204	0.007
	HbA _{1c}	0.238	0.002
	BMI	0.209	0.007
VLDL-C	年龄	0.156	0.043
	UACR	0.169	0.028

表 3 影响 T1DM 患者 DN 发生的二分类 logistic 回归分析

自变量	OR 值	95% CI	P 值
TC	1.419	1.023 ~ 1.968	0.036
LDL-C	1.848	1.221 ~ 2.796	0.004

3 讨论

本研究观察了 177 例住院 T1DM 患者血脂及相关临床指标,结果显示与正常蛋白尿组比较,大量蛋白尿组血脂水平明显升高;血脂水平与年龄、血压血糖控制情况、残存的胰岛功能、BMI 和 UACR 存在一定的相关性,回归分析显示脂代谢异常是影响 DKD 发生的独立危险因素。关于血脂与 DKD 发生发展的关系较为复杂, Kim 等^[4]的研究提示脂代谢异常是 DKD 患者的主要临床特征,高血糖及血糖异常波动都可以导致机体脂质过度堆积、去脂质作用减弱,造成 TC、LDL-C 含量增加。有研究表明在 T1DM 患者中,无论肌酸激酶受体突变是否存在,在肌酸激酶调节蛋白的 rs1260326 基因上表现为 TT 纯合子的 T1DM 个体血三酰甘油、总胆固醇和 LDL 胆固醇水平更高^[5]。Sato 等^[6]的研究报告 LDL 单采去除各种分子,包括低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白,可延缓糖尿病患者 DKD 的进展。Lezcano 等^[7]对糖尿病大鼠进行的动物实验证实,低热卡饮食或替米沙坦通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体介导的 TC 消耗和 LDL-C 的氧化易感性增加从而起到肾脏保护作用。本研究选取的群体是 T1DM 患者,有研究表明 T2DM 患者血脂控制情况及体质指数水平较 T1DM 更差^[8],提示对于 T2DM 患者血脂

及体质量的加强管理,在 DKD 的防治中可能更为必要。

本研究初步结果显示 1 型糖尿病伴 DKD 的患者存在脂代谢紊乱,尤其是伴有大量白蛋白尿时,脂代谢异常是糖尿病患者 DKD 发生发展的危险因素之一。但因本研究选取的是住院患者,不能代表整体 T1DM 患者的特点,可能会对结果造成一定的偏倚。

参考文献

[1] SASSO F C, MARFELLA R, PAGANO A, et al. Lack of effect of aspirin in primary CV prevention in type 2 diabetic patients with nephropathy: results from 8 years follow-up of NID-2 study[J]. Acta Diabetol, 2015, 52(2): 239-247.

[2] MAEDA S, IMAMURA M, KURASHIGE M, et al. Replication study for the association of 3 SNP loci identified in a genome-wide association study for diabetic nephropathy in European type 1 diabetes with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(6): 866-871.

[3] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864-2868.

[4] KIM B H, LEE E S, CHOI R, et al. Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(3): 664-673.

[5] TRACZ A, MADZIO J, GNYS P, et al. Genetic variability of GCKR alters lipid profiles in children with monogenic and autoimmune diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(9): 503-509.

[6] SATO E, AMAHA M, NOMURA M, et al. LDL-apheresis contributes to survival extension and renal function maintenance of severe diabetic nephropathy patients: a retrospective analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(2): 241-246.

[7] LEZCANO E J, IÑIGO P, LARRAGA A M, et al. Caloric restriction or telmisartan control dyslipidemia and nephropathy in obese diabetic Zucker rats[J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 10.

[8] YOKOMICHI H, NAGAI A, HIRATA M, et al. Serum glucose, cholesterol and blood pressure levels in Japanese type 1 and 2 diabetic patients; BioBank Japan[J]. J Epidemiol, 2017, 27(3S): 92-97.

(收稿日期: 2018-07-10)