

蛋白尿阴性成人 1 型糖尿病肾小球滤过率相关因素分析

邓明群 周丽媛 翟笑 刘洁颖 付俊玲 虞睿琪 潘岢岷
马丽媛 于森 许建萍 李文慧 冯凯 肖新华

摘要 **目的** 评估蛋白尿阴性的成人 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),并探究影响 eGFR 的相关因素。**方法** 纳入 2018 年 6 月~2019 年 6 月在北京协和医院门诊就诊的 T1DM 患者,收集人体测量学指标,检测血糖、血脂、肌酐、C 肽等指标,计算 eGFR,通过 *Pearson* 相关性分析、多元线性回归方法,探讨蛋白尿阴性的成人 T1DM 患者 eGFR 的相关因素。**结果** 共纳入 89 例 T1DM 患者,10 例蛋白尿阳性,79 例蛋白尿阴性,蛋白尿阴性患者平均年龄为 39.03 ± 13.20 岁,平均病程为 9.89 ± 9.21 年,平均 HbA1c 为 $7.44\% \pm 1.32\%$,平均 eGFR 为 $111.61 \pm 13.43 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,其中 eGFR $60 \sim 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者 5 例(6.3%)。*Pearson* 相关性分析显示,年龄、病程、SBP、TC、2hCP 均与 eGFR 相关,而 HbA1c 与蛋白尿阴性患者 eGFR 水平无关。多元线性回归分析发现年龄、病程是 eGFR 的独立危险因素。**结论** 蛋白尿阴性的中国成人 T1DM 中 eGFR 下降不罕见,对于年龄较大、病程较长者,即使尿蛋白阴性仍需密切监测肾功能。

关键词 1 型糖尿病 肾小球滤过率 危险因素

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.009

Analysis of Factors Associated with Glomerular Filtration Rate in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus Negative for Proteinuria. Deng Mingqun, Zhou Liyuan, Zhai Xiao, et al. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Abstract **Objective** To evaluate the estimated glomerular filtration rate (eGFR) of adult type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients without proteinuria and to explore the relevant factors that affect eGFR. **Methods** T1DM patients attended outpatient department of Peking Union Medical College Hospital between June 2018 and June 2019 were enrolled. Anthropometric parameters were collected. Blood glucose, blood lipid, creatinine, C peptide and other laboratory parameters were also collected, and eGFR was calculated. *Pearson* correlation analysis and multiple linear regression methods were used to explore the related factors of eGFR. **Results** A total of 89 T1DM patients were included, among whom 79 were negative proteinuria. The average age of the 79 patients was 39.03 ± 13.20 years old, with a duration of diabetes for 9.89 ± 9.21 years. The average HbA1c was $7.44\% \pm 1.32\%$, with an average eGFR $111.61 \pm 13.43 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. The eGFRs of five patients were between $60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ and $90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. *Pearson* correlation analysis showed that age, duration of diabetes, SBP, TC, and 2hCP were all related to eGFR, while HbA1c was not related to eGFR. Multiple linear regression analysis found that age and disease duration were independent risk factors for eGFR. **Conclusion** It is not uncommon for eGFR to decline in Chinese T1DM adults with normal urinary protein, especially those older people with longer disease course. Even if urinary protein is negative, renal function should be closely monitored.

Key words Type 1 diabetes mellitus; Glomerular filtration rate; Risk factors

糖尿病肾病是 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者中主要的微血管并发症,是导致终末期肾病的重要原因。白蛋白尿被认为是糖尿病肾病的早期临床表现,但国外研究发现,尿蛋白阴性的糖

尿病患者已存在肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降。尽管我国 T1DM 发生率较低,但成人起病的 T1DM 并不罕见^[1]。翁建平^[2]报告我国 2010~2013 年新发 5018 例 T1DM 中 65.3% 为成人。但目前国内尚缺乏尿蛋白阴性的成人 T1DM 患者 eGFR 相关的研究。本研究旨在初步了解我国蛋白尿阴性的成人 T1DM 患者 eGFR 水平及其影响因素,以期对成人 T1DM 患者肾脏受损的早期识别及干预提供指导。

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1309603)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委员会内分泌重点实验室

通讯作者:肖新华,电子邮箱: xiaoxh2014@vip.163.com

资料与方法

1. 研究对象:本研究回顾性分析 2018 年 6 月 ~ 2019 年 6 月在北京协和医院内分泌科就诊的 T1DM 患者。所有患者均符合 2006 年 WHO 修订的 T1DM 诊断标准,并排除以下任何一种情况:①2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、妊娠期糖尿病及特殊类型糖尿病;②近 3 个月出现糖尿病急性并发症,如糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷等;③合并严重肝功能不全;④可能存在原发性肾病或其他继发性肾病患者。

2. 研究方法:收集符合入选标准的 T1DM 患者的性别、年龄、病程等临床资料,身高、体重、体重指数 (BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 等人体测量学指标以及实验室指标。实验室指标如下:所有患者禁食 8 ~ 10h,空腹留取晨尿测尿蛋白,抽取空腹静脉血查空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCP)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride cholesterol, 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)、肌酐 (creatinine, Cr);进食统一的混合餐后抽取静脉血查餐后 1h 血糖 (1 hour postprandial blood glucose, 1hPBG) 和餐后 2h 血糖 (2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG),以及餐后 1h C 肽 (1 hour postprandial C-peptide, 1hCP) 和餐后 2h C 肽 (2 hours postprandial C-peptide, 2hCP)。针对尿蛋白阴性的患者使用 CKD-EPI 公式计算 eGFR,根据 eGFR 水平将成人 T1DM 患者分为:①eGFR 下降: $<90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$;②eGFR 正常: $90 \sim 130\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$;③eGFR 升高: $>130\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 。采用 Pearson 相关性分析蛋白尿阴性的成人 1 型糖尿病患者的性别、年龄、病程、BMI、糖化血红蛋白等与 eGFR 的相关性,采用多元线性回归探究 eGFR 的独立危险因素。

3. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。描述性分析结果表示为均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或百分比 (%),使用独立样本 *T* 检验及 Mann-Whitney *U* 检验进行两组间均数比较,使用 ANOVA 及 Kruskal-Wallis *H* 检验进行多组间均数比较。对于符合正态分布的连续变量采用 Pearson 相关性分析。采用多元线性回归中的逐步回归法探究

eGFR 的独立危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料:本研究共纳入 T1DM 患者 89 例,其中蛋白尿阳性 10 例,蛋白尿阴性 79 例。尽管差异无统计学意义,但蛋白尿阳性组患者较蛋白尿阴性组患者 eGFR 低。蛋白尿阳性组患者年龄更大、病程更长、血糖控制更差、SBP 及 TG 更高,差异无统计学意义 (表 1)。蛋白尿阴性患者中男性 29 例 (37%),女性 50 例 (63%),平均年龄为 39.03 ± 13.20 岁,平均病程为 9.89 ± 9.21 年,平均 BMI 为 $21.58 \pm 2.56\text{kg}/\text{m}^2$,平均 SBP 为 $114.54 \pm 15.53\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$),平均 DBP 为 $71.21 \pm 10.38\text{mmHg}$ 。患者血糖控制欠佳,平均 HbA1c 为 $7.44\% \pm 1.32\%$,平均 FBG 为 $9.58 \pm 4.43\text{mmol}/\text{L}$,平均 1hPBG 为 $16.15 \pm 5.88\text{mmol}/\text{L}$,平均 2hPBG 为 $18.93 \pm 6.96\text{mmol}/\text{L}$ 。胰岛功能方面:39 例 C 肽不可测,40 例 C 肽可测的患者中,平均 FCP 为 $0.39 \pm 0.32\text{ng}/\text{ml}$,平均 1hCP 为 $0.65 \pm 0.69\text{ng}/\text{ml}$,平均 2hCP 为 $0.80 \pm 0.86\text{ng}/\text{ml}$ 。血脂方面:平均 TC 为 $4.66 \pm 0.92\text{mmol}/\text{L}$,平均 TG 为 $0.59 \pm 0.24\text{mmol}/\text{L}$,平均 HDL-C 为 $1.66 \pm 0.41\text{mmol}/\text{L}$,平均 LDL-C 为 $2.48 \pm 0.71\text{mmol}/\text{L}$ 。平均 eGFR 为 $111.61 \pm 13.43\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,根据 eGFR 水平将患者分为 3 组:肾功能不全组 [$\text{eGFR} < 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 共 5 例 (6.3%),超滤过组 [$\text{eGFR} > 130\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 共 3 例,其余为肾功能正常组 [$\text{eGFR} 90 \sim 130\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$],3 组患者年龄比较,差异有统计学意义,肾功能不全组患者年龄高于其他两组 ($P = 0.005$),而病程、SBP、BMI、HbA1c、TC、2hCP 等 3 组比较,差异无统计学意义 (表 2)。

表 1 蛋白尿阴性与阳性患者比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	阴性组	阳性组	<i>P</i>
<i>n</i>	79	10	-
年龄 (岁)	39.03 ± 13.20	42.80 ± 16.92	0.513
病程 (年)	9.89 ± 9.21	13.89 ± 12.23	0.342
BMI (kg/m^2)	21.58 ± 2.56	20.74 ± 2.41	0.322
SBP (mmHg)	114.54 ± 15.53	125.33 ± 16.24	0.088
HbA1c (%)	7.44 ± 1.32	8.40 ± 2.45	0.065
TG (mmol/L)	0.59 ± 0.24	1.13 ± 0.78	0.058
eGFR [$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	111.61 ± 13.43	103.33 ± 26.48	0.381

2. 蛋白尿阴性患者肾小球滤过率相关因素分析:eGFR 与年龄呈强负相关,与病程、SBP、TC 呈弱负相关,与 2hCP 呈弱正相关 (表 3、图 1 ~ 图 3)。

表 2 不同 eGFR 水平患者比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	高滤过组	肾功能正常组	肾功能不全组	P
n	3	71	5	-
年龄(岁)	21.00 ± 4.58	38.82 ± 12.63	51.61 ± 13.38	0.005
病程(年)	8.91 ± 4.38	9.54 ± 9.25	10.58 ± 2.26	0.970
BMI(kg/m ²)	21.49 ± 3.13	21.56 ± 2.56	21.31 ± 2.23	0.968
SBP(mmHg)	107.33 ± 11.02	114.35 ± 15.58	119.01 ± 12.87	0.598
HbA1c(%)	8.57 ± 0.84	7.35 ± 1.34	7.66 ± 1.10	0.274
LDL-C(mmol/L)	1.83 ± 0.55	2.52 ± 0.71	2.28 ± 0.79	0.245
TC(mmol/L)	3.73 ± 1.16	4.68 ± 0.88	5.01 ± 1.11	0.162
2hCP(ng/ml)	1.32 ± 0.14	0.81 ± 0.88	0.14 ± 0.69	0.388

BMI、LDL-C 与 eGFR 存在极弱负相关(分别为 $r = -0.235$, $P = 0.038$; $r = -0.240$, $P = 0.033$)。未发现 HbA1c、FBG、1hPBG、2hPBG、FCP、1hCP 与 eGFR 存在相关性。

表 3 eGFR 与各临床指标之间的相关性

指标	年龄	起病年龄	病程	SBP	TC	2hCP
r	-0.782	-0.544	-0.339	-0.346	-0.308	0.353
P	0.000	0.000	0.003	0.002	0.006	0.022

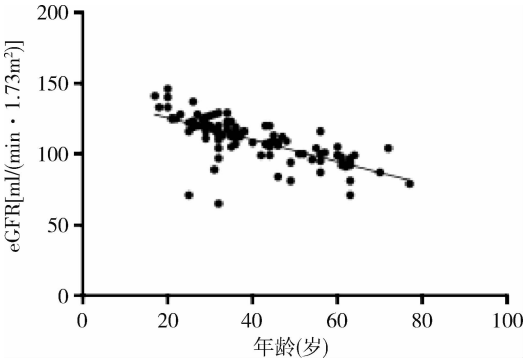


图 1 eGFR 与年龄的相关性

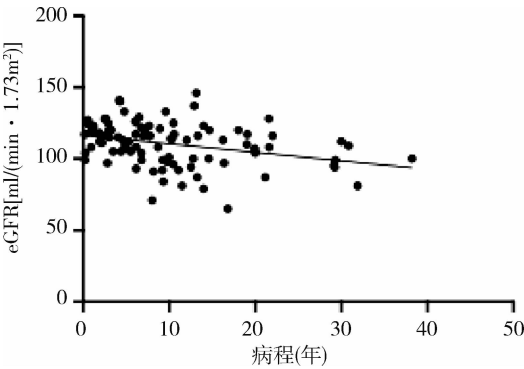


图 2 eGFR 与病程的相关性

以 eGFR 作为因变量,年龄、病程、SBP、TC、2hCP 等临床指标作为自变量对 79 例患者进行回归分析,

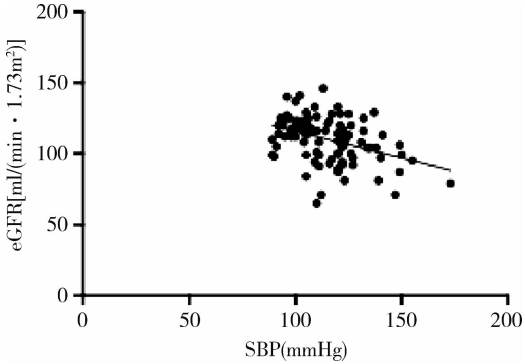


图 3 eGFR 与 SBP 的相关性

仅发现年龄与 eGFR 独立相关。考虑到 $eGFR > 130\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时肾小球超滤过状态,故仅对 $eGFR < 130\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的 76 例患者进行回归分析,结果如下:校正决定系数为 0.643,回归方程假设检验 $F = 34.266$, $P = 0.000$,年龄、病程是 eGFR 的独立危险因素(表 4)。

表 4 eGFR 相关因素的多重线性回归分析

变量	β	SE	标准化 β	t	P
年龄	-0.649	0.094	-0.717	-6.908	0.000
病程	-0.397	0.191	-0.216	-2.083	0.045

讨 论

传统上认为糖尿病肾病的发展过程为高滤过期、静止期、微量白蛋白尿期、临床肾病期、尿毒症期^[3]。众所周知,蛋白尿与糖尿病患者肾功能密切相关,本研究中,蛋白尿阳性患者 eGFR 较蛋白尿阴性者更低,但差异无统计学意义,但可见蛋白尿阳性患者无论是血压、血糖还是血脂水平均较蛋白尿阴性患者更差。但是蛋白尿并非是影响糖尿病患者肾功能的唯一因素,近年来研究发现,无论是在 T1DM 还是在 T2DM 中,存在相当一部分患者在尿蛋白阴性时即出现肾功能不全,并且,非蛋白尿性肾功能不全是 T2DM 死亡的重要预测因子^[4-6]。在 T2DM 中,蛋白尿阴性的 CKD 患者与无 CKD 的患者比较,主要心血管事件风险增加^[7]。因此,了解非蛋白尿肾功能不全的影响因素很重要。国内不少研究探讨正常蛋白尿的 T2DM 患者肾小球滤过率下降的因素,但缺乏针对 T1DM 患者的研究^[8-10]。尽管我国 T1DM 的发生率较欧美国家明显低,但由于我国人口基数大,因此 T1DM 人数并不少。此外,我国新发 T1DM 中以成人为主。本研究旨在探讨我国成年 T1DM

患者正常蛋白尿情况下肾小球滤过率的影响因素。

Caramori 等^[11]对 105 例病程 10 年以上的 T1DM 患者进行筛查,结果发现 23 例患者 $eGFR < 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,肾活检结果提示这些患者的肾小球存在不同程度的损伤。另一项纳入 777 例 T1D 患者的研究中,共筛查出 CKD3 期以上的患者 29 例,其中 12 例(41.4%)存在蛋白尿(Alb + CKD),但有 17 例(58.6%)不存在蛋白尿(Alb - CKD)^[12]。本研究 79 例尿蛋白阴性的 T1DM 患者中 5 例已经出现 $eGFR$ 下降。提示我国蛋白尿阴性的成人 T1DM 患者中 $eGFR$ 下降可能并不罕见,但本研究样本量较小,尚待大样本量的流行病学调查以进一步明确。

在正常人中年龄也是影响 $eGFR$ 的重要因素,但既往研究发现,与正常人比较,在糖尿病患者中,相同年龄增加的情况下 $eGFR$ 下降更明显,提示在糖尿病患者中除年龄以外,尚存在独立于年龄的因素影响 $eGFR$ ^[13, 14]。本研究发现,尿蛋白阴性的 T1DM 患者 $eGFR$ 水平与年龄呈强负相关,是 $eGFR$ 下降的独立危险因素。一项来自芬兰的研究同样发现,蛋白尿阴性的 T1DM 肾功能不全与年龄有关^[15]。除年龄以外, $eGFR$ 水平尚与病程、SBP、TC、2hCP 相关,但与 HbA1c 无关。本研究对比高滤过、肾功能正常、肾功能不全 3 组不同的患者发现,肾功能不全组患者年龄、病程、血压、血脂水平较其他两组更差,但 HbA1c 却是在高滤过组中最高,而非肾功能不全组。与本研究结果相似,国际上此前有研究发现,T1DM 患者中蛋白尿阳性的 CKD 患者其 $eGFR$ 与 HbA1c 相关,但蛋白尿阴性的 CKD 患者其 $eGFR$ 与 HbA1c 无关,而与年龄和高血压相关^[12]。既往的研究提示,尿蛋白阴性的 CKD 患者可能是独立于尿蛋白阳性的 CKD 的新表型,其 CKD 的机制可能亦与尿蛋白阳性的患者不同。有待进一步研究阐明尿蛋白阴性的 T1DM 患者 CKD 的发生机制。

综上所述,对于成年 T1DM 患者,即使蛋白尿正常仍需密切监测肾功能,尤其是对年龄较大、病程较长的 T1DM 患者更需关注肾功能,以尽早发现肾功能不全,及早干预,延缓肾脏疾病的进展。T1DM 患者中的正常蛋白尿性 CKD 的相关临床危险因素与蛋白尿阳性的 CKD 者不同,因此,其出现肾功能不全的机制与蛋白尿阳性的 T1DM 患者也可能不同,具体机制有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Yang D, Deng H, Luo G, *et al.* Demographic and clinical characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus: a multicenter registry study in Guangdong, China[J]. J Diabetes, 2016, 8(6): 847 - 853
- 2 Weng J, Zhou Z, Guo L, *et al.* Incidence of type 1 diabetes in China, 2010 - 13: population based study[J]. BMJ, 2018; j5295
- 3 Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 1983, 32(Supplement_2): 64 - 78
- 4 Lamacchia O, Viazzi F, Fioretto P, *et al.* Normoalbuminuric kidney impairment in patients with T1DM: insights from annals initiative[J]. Diabetol Metab Syndrome, 2018, 10(1), doi:10.1186/s13098 - 018 - 0361 - 2
- 5 Pichaiwong W, Homsuwan W, Leelahavanichkul A. The prevalence of normoalbuminuria and renal impairment in type 2 diabetes mellitus? [J]. Clin Nephrol, 2019, 92(2): 73 - 80
- 6 Penno G, Solini A, Orsi E, *et al.* Non - albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study [J]. Diabetologia, 2018, 61(11): 2277 - 2289
- 7 Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, *et al.* Risk of rapid kidney function decline, all - cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 43(1): 122 - 129
- 8 石忠月. 尿微量白蛋白阴性 T2DM 患者血清 TNFR 水平与肾功能损害程度相关性分析[D]. 太原:山西医科大学, 2017
- 9 杨丕坚, 李舒敏, 吕以培, 等. 尿蛋白阴性糖尿病肾病患者肾功能异常的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2015, 21: 6089 - 6091
- 10 王念鸿, 杨建梅, 孔岩, 等. 微量白蛋白尿阴性的 2 型糖尿病患者肾功能异常及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(10): 1092 - 1094
- 11 Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions[J]. Diabetes, 2003, 52(4): 1036 - 1040
- 12 Penno G, Russo E, Garofolo M, *et al.* Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2017, 60(6): 1102 - 1113
- 13 Clase CM. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: third national health and nutrition examination survey (NHANES III) [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(5): 1338 - 1349
- 14 Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, *et al.* Risk of developing low glomerular filtration rate or elevated serum creatinine in a screened cohort in okinawa, Japan[J]. Hypertension Res, 2007, 30(2): 167 - 174
- 15 Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, *et al.* The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(11): 2128 - 2133

(收稿日期: 2019 - 12 - 07)

(修回日期: 2020 - 01 - 04)