

·临床研究·

## 中老年人代谢综合征和估算肾小球滤过率快速下降相关性研究

刘佩佳<sup>1</sup>, 方佳<sup>1</sup>, 李少敏<sup>1</sup>, 汤磊乐<sup>2</sup>, 刘迅<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第三医院肾脏内科, 广东广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院心内科, 广东广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨代谢综合征(MetS)及其组成因素与估算肾小球滤过率(eGFR)快速下降的关系。【方法】中国健康和养老追踪调查是一个全国范围的具有代表性的纵向研究,其主要研究中老年家庭身心健康和社会活动状况。队列数据可以在中国健康和养老追踪调查官网申请后免费获取。我们选取2011年的基线数据和2015年的随访数据。本研究纳入年龄大于等于45岁 eGFR $\geq 60$  mL $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>的人群,且既往无恶性肿瘤、心脏病、中风、肾病,排除数据有缺失值、异常值人群,最终纳入4400个参与者。eGFR快速下降定义为平均每年eGFR下降 $>3$  mL $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>。根据eGFR是否快速下降,将参与者分成eGFR快速下降组(770人)和eGFR非快速下降组(3630人)。通过logistic回归检验MetS与eGFR快速下降关系,并进一步探索MetS各组成成分和eGFR快速下降的关系。【结果】和非MetS人群相比,MetS人群校正混杂因素后,MetS与eGFR快速下降的发生无关( $P>0.05$ ),MetS发生eGFR快速下降优势比(OR)为0.988,95%置信区间(CI)为0.811~1.204。在校正混杂因素后,MetS各组成成分eGFR快速下降的风险分别是:中心型肥胖OR 95%CI值为0.968(0.778, 1.204), $P=0.767$ ;血糖升高OR 95%CI值为0.840(0.715, 0.986), $P=0.032$ ;血压升高OR 95%CI值为1.087(0.919, 1.285), $P=0.328$ ;高密度脂蛋白胆固醇降低OR 95%CI值为1.085(0.895, 1.316), $P=0.404$ ;甘油三酯升高OR 95%CI值为1.110(0.918, 1.343), $P=0.281$ 。【结论】在中老年人中,MetS不是eGFR快速下降独立危险因素,而血糖升高和降低与eGFR快速下降风险相关。血糖升高造成假象性的肾脏获益可能跟其疾病早期造成的肾脏高灌注和高滤过有关。我们需要更长时间的随访,进一步观察MetS及其组成因素对肾脏功能的动态影响。

**关键词:**代谢综合征;肾小球滤过率;慢性肾脏病;中国健康和养老追踪调查

中图分类号:R5

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)03-0488-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0317

### Association between Metabolic Syndrome and Rapid Decline of Estimated Glomerular Filtration Rate in Middle-Aged and Elderly Populations

LIU Pei-jia<sup>1</sup>, FANG Jia<sup>1</sup>, LI Shao-min<sup>1</sup>, TANG Lei-le<sup>2</sup>, LIU Xun<sup>1</sup>

(1. Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;

2. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: LIU Xun; E-mail: naturestyle@163.com

**Abstract:**【Objective】To investigate the association of metabolic syndrome (MetS) and its components with rapid estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline. 【Methods】The China health and retirement longitudinal study (CHARLS) is a nationally representative cohort study focusing on physical and psychological health as well as social activities of middle-aged and elderly households. Cohort data could be obtained free of charge after application at the CHARLS website. We screened baseline data in 2011 and follow-up data in 2015 of CHARLS, selected those populations aged 45

收稿日期:2021-09-26

基金项目:广州市科技计划项目(202002020047)

作者简介:刘佩佳,博士生,研究方向:慢性肾病,E-mail:lpjh123@163.com;刘迅,通信作者,主任医师,E-mail:naturestyle@163.com

and older,  $eGFR \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ , without previous malignant tumors, heart disease, stroke and kidney disease, excluding those with missing values and outliers. Rapid eGFR decline was defined as an average annual decrease in eGFR of more than  $3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ . The 4400 participants enrolled were categorized into rapid eGFR decline group (770) and non-rapid eGFR decline group (3 630). Logistic regression was performed to test the association of MetS and its components with rapid decline of eGFR.【Results】Compared with subjects without MetS, in subjects with MetS, we found no association between MetS and rapid eGFR decline after controlling for confounding factors ( $P > 0.05$ ), with an OR (95%CI) of 0.988 (0.811~1.204). After adjustment for confounding factors, the MetS components associated with rapid eGFR decline were central obesity (OR = 0.968, 95% CI: 0.778~1.204,  $P = 0.767$ ), elevated blood glucose (OR = 0.840, 95% CI: 0.715~0.986,  $P = 0.032$ ), hypertension (OR = 1.087, 95% CI: 0.919~1.285,  $P = 0.328$ ), decreased high-density lipoprotein cholesterol (OR = 1.085, 95% CI: 0.895~1.316,  $P = 0.404$ ) and elevated triglyceride (OR = 1.110, 95% CI: 0.918~1.343,  $P = 0.281$ ).【Conclusions】MetS was not an independent risk factor of rapid eGFR decline in the middle-aged and elderly populations, and elevated blood glucose was associated with the reduced risk of rapid eGFR decline. The false renal benefit caused by elevated blood sugar might be related to the renal hyperperfusion and hyperfiltration in the early stage of the disease. We need further follow-up to observe the dynamic effects of the MetS and its components on renal function.

**Key words:** metabolic syndrome; glomerular filtration rate; chronic kidney disease; China health and retirement longitudinal study

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(3): 488-495]

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是一种由糖脂代谢异常为诱因引起的以腹型肥胖、血脂异常、血糖异常以及血压升高为临床特点的代谢紊乱症候群<sup>[1]</sup>。MetS可能导致肾脏功能损伤和造成不良肾脏事件。有文献<sup>[2]</sup>认为Mets会导致脂肪组织增多、氧化应激增强、胰岛素抵抗以及线粒体的损伤,从而可能进一步导致肾功能的下降。部分横断面临床研究<sup>[3-6]</sup>也证实MetS以及MetS各组成因素(腹型肥胖、血糖升高、血压升高和血脂紊乱)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)密切相关。但是Song等<sup>[7]</sup>研究表明在60岁以下的人群MetS人群较非MetS人群,其CKD比例并无明显增高。所以, MetS和肾功能损伤之间关系仍存在争议。同时,上述横断面研究并不能阐明在MetS和肾功能动态变化之间的关系。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)是评估肾脏功能的关键指标,主要用于CKD诊断、肾脏功能监测和CKD预后评估<sup>[8]</sup>。有纵向研究<sup>[3,9-10]</sup>表明MetS是CKD的发生和eGFR快速下降的独立危险因素。但是这些研究的结论并不完全一致。目前,中国人群中尚缺少探索MetS与肾功能的动态变化关系的大型纵向研究。中国健康与养老追踪调查(China health and retirement longitudinal survey, CHARLS)是由北京大学国家发展研究院主持的前瞻性队列

研究,其在全国范围内抽样调查以评估45岁及以上户口的社会、行为和健康状况<sup>[11]</sup>。队列的随访两年1次,新的研究数据以公开数据的方式在CHARLS官方网站发布,研究者可以免费申请获取。CHARLS在2011年完成基线调查,在2015年随访中再次对人群进行抽血检查。本研究拟通过这个4年的随访队列,探讨肾功能正常人群中MetS和eGFR快速下降以及CKD发生之间的关系,并进一步探讨各MetS组成因素和eGFR快速下降之间的关系。

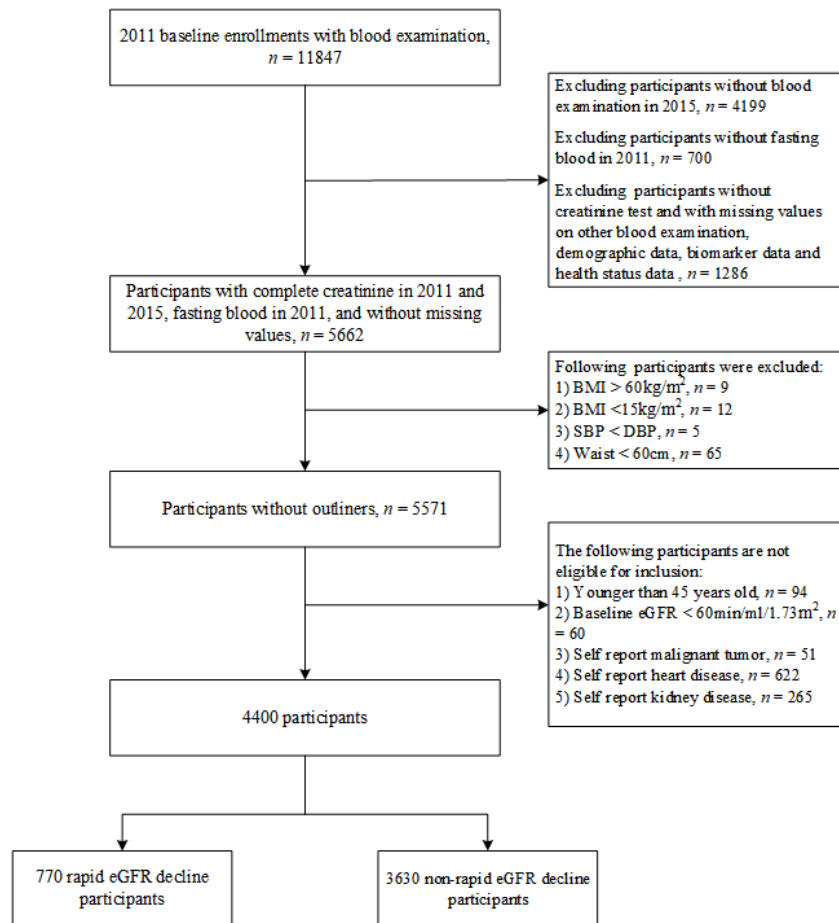
## 1 材料与方 法

### 1.1 研究人群

CHARLS是一项具有全国代表性的纵向调查,调查内容为45岁及以上的中国公民及其配偶社区居民的社会、经济和健康状况<sup>[11]</sup>。CHARLS队列以公共数据集的方式向研究者以及研究机构开放,队列数据可以在CHARLS官方网站申请后免费获取。2011年全国调查基线中一共有11 847参与者有抽血检测,4年后随访的第三次全国调查中有基线人群中7 648人重复抽血检测,其中基线是空腹抽血且有血肌酐结果的有6 813人。排除其他有缺失值和异常值参与者,剩余5 662人。排除人群:①身

体质量指数(body mass index, BMI)大于  $60 \text{ kg/m}^2$  或小于  $15 \text{ kg/m}^2$ ; ②基线 eGFR 小于  $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ; ③自我报告既往有恶性肿瘤、心脏病、中风、肾病; ④年龄小于 45 岁。最终纳入人群为 4

400 人,图 1 详细描述了参与者的筛选流程。北京大学医学伦理评审委员会批准本研究,所有参与者均在参与前给予书面知情同意。本研究是对公共数据集的二次分析,无需再次通过伦理。



BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

图 1 参与者筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of participants selection

## 1.2 血标本的采集和检测方法

2011 年基线血标本采集和检测流程大致如下:血标本采集后立即在  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  中保存,并在两周内运送到北京疾病预防控制中心,在  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  中保存,标本检测最终由首都医科大学实验室完成。血肌酐通过苦味酸法测定;血尿素氮由脲酶紫外酶解法测定;空腹血糖、总胆固醇、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)胆固醇和甘油三酯通过酶比色法测定;糖化血红蛋白通过硼酸亲和高效液相色谱法测定;高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)由免疫比浊法测定;尿酸通过 UA Plus 法测定,其余血液检测细节在

参考文献中有详细描述<sup>[12]</sup>。2015 年血液标本生化检测由金域检验完成,血肌酐通过苦味酸法测定<sup>[13]</sup>,测定方法和基线时一致。所有的检验和校准均由训练有素的工作人员完成。

## 1.3 代谢综合征的定义

根据 2018 年中国高血压防治指南,代谢综合征<sup>[14]</sup>的诊断为满足以下 4 个条件的任意 3 个:①中心性肥胖(男性腹围  $\geq 90 \text{ cm}$ , 女性  $\geq 85 \text{ cm}$ );②血压升高:收缩压  $\geq 130 \text{ mmHg}$ , 舒张压  $\geq 85 \text{ mmHg}$  或既往有高血压;③血糖升高:空腹血糖  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ , 餐后 2 h 血糖  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  或既往有糖尿病;④血脂异常:甘油三酯  $> 150 \text{ g/dL}$ , HDL  $< 40 \text{ mg/dL}$  或既往诊断有血脂紊乱。

## 1.4 研究结局

eGFR通过2012年慢性肾脏病流行病学合作(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)基于肌酐的方程计算<sup>[15]</sup>。eGFR快速下降定义为平均每年eGFR下降 $>3\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)^{[10,16]}$ ,本研究中eGFR快速下降为2015年的eGFR减去2011年的eGFR大于 $12\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 。CKD的发生定义为原本eGFR $\geq 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 人群4年后随访eGFR $< 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)^{[8]}$ 。

## 1.5 其他变量

其他变量包括性别、年龄、身高、体质量、腰围、教育程度(文盲、小学及以下和中学及以上)、健康相关行为(吸烟和饮酒)、农村/城市和婚姻状态。每个参与者静息状态下通过Omron™ HEM-7112血压计每隔45~60 s测定血压3次。高血压定义为:在3次血压测量的平均值中收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$ ,或既往被医师诊断为高血压<sup>[14]</sup>。糖尿病定义为:空腹血糖大于等于 $126\text{ mg/dL}$ ,糖化血红蛋白大于等于 $6.5\%$ ,或既往被医师诊断为糖尿病<sup>[17]</sup>。贫血定义为:男性血红蛋白浓度 $< 12.0\text{ g/dL}$ ,女性血红蛋白浓度 $< 11.0\text{ g/dL}^{[18]}$ 。BMI通过体质量(kg)除以身高(m)的平方计算。

## 1.6 统计学方法

连续变量进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov检验),符合正态分布的连续变量通过均数 $\pm$ 标准差表示,不符合正态分布的连续变量通过中位数 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,分类变量通过频数(百分率)表示。连续变量通过 $t$ 检验(正态分布)或Mann-Whitney  $U$ (非正态分布),分类变量通过卡方检验。根据eGFR是否快速下降分为eGFR快速下降组和eGFR非快速下降组。在初步检验后,本研究初步选取 $P<0.20$ 、相互间不存在共线性和相互间不存在明显换算关系的变量作为logistic模型的校正变量。变量间的共线性通过计算方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)和容忍度检验。如果 $VIF>10$ 或容忍度 $<0.1$ ,则说明存在共线性。最终性别、年龄、BMI、hs-CRP、基线eGFR、农村/城市和贫血选定为校准变量。校准变量和选定因变量通过进入法纳入模型。本研究用logistic模型在不校正和校正混杂因素的情况下分别检验MetS和eGFR快速下降、CKD发生与eGFR快速下降合并CKD发生之间的关系。并进一步通过logistic模型在校正和不校正混杂因素的情况下分别探讨中心

性肥胖、血压升高、血糖升高、甘油三酯升高和HDL下降和eGFR快速下降的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。统计分析采用IBM SPSS 20.0软件和StataMP 14软件完成。

## 2 结果

### 2.1 研究人群基线特征

我们根据4年后随访eGFR是否快速下降将4400个参与者分为两组,其中eGFR未快速下降组有3630人(82.5%),eGFR快速下降组有770人(17.5%)。eGFR未快速下降组人群的体质量、腹围、BMI、空腹血糖、血肌酐、中心性肥胖人数比例、血糖升高人数比例均高于eGFR快速下降组, $P$ 值 $<0.05$ ,差异有统计学意义。而eGFR快速下降组年龄和eGFR高于eGFR未快速下降组( $P<0.05$ )。性别、教育程度、婚姻状态、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、血尿素氮、血总胆固醇、HDL、LDL、甘油三酯、hs-CRP、尿酸、血压和MetS等指标两组差异无统计学意义。其余结果在表1中详细描述。

### 2.2 代谢综合征和肾脏事件的关系

所有logistic模型各自变量经过共线性检验,变量间不存在共线性。Logistic回归分析结果如表2所示,结果表明和非MetS人群相比,校正年龄、性别、BMI、hs-CRP、农村、贫血和基线eGFR后,MetS和eGFR快速下降的发生无关( $P=0.904$ ),MetS人群发生eGFR快速下降优势比(odds ratio, OR)为0.988,95%可信区间(confidence interval, CI)值为0.811~1.204。以在CKD发生和CKD发生合并快速下降为结局的logistic模型中,MetS不是上述肾脏事件的危险因素,所有校正和未校正模型OR值的 $P$ 值均 $>0.05$ 。

### 2.3 代谢综合征组成因素和eGFR快速下降的关系

所有logistic模型各自变量经过共线性检验,变量间不存在共线性。如表3所示校正年龄、性别、BMI、hs-CRP、农村、贫血和基线eGFR后,MetS各组成成分eGFR快速下降的风险分别是:中心型肥胖OR 95%CI值为0.968(0.778, 1.204), $P=0.767$ ;血糖升高OR 95%CI值为0.840(0.715, 0.986), $P=0.032$ ;血压升高OR 95%CI值为1.087(0.919, 1.285), $P=0.328$ ;高密度脂蛋白胆固醇降低OR 95%CI值为1.085(0.895, 1.316), $P=0.404$ ;甘油三酯升高OR 95%CI值为1.110(0.918, 1.343), $P=0.281$ 。

表1 eGFR快速下降组和非eGFR快速下降组之间的基线特征比较分析  
 Table 1 Comparison of baseline characteristics between non-rapid and rapid eGFR decline groups  
 [case(%) or  $M(P_{25}\sim P_{75})$  or  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Characteristics	Non-rapid GFR decline (n = 3 630)	Rapid GFR decline (n = 770)	$t/Z/\chi^2$	P
Male [n (%)]	1 668 (46.0)	380 (49.4)	2.952	0.086
Age/years	58 (52~64)	59 (52~66)	-2.881	0.004
Height/cm	158.1 ± 8.4	158.0 ± 8.1	0.044	0.965
Weight/kg	58.2 (51.4~65.8)	57.0 (50.8~64.9)	2.197	0.028
Waist/cm	85.0 (78.2~92.0)	84.0 (77.3~90.6)	2.334	0.020
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.2 (21.0~25.8)	22.8 (20.7~25.4)	2.645	0.008
Rural [n (%)]	2443 (67.3)	522 (70.1)	2.330	0.127
Education			2.059	0.357
Illiteracy [n (%)]	1 051 (29.0)	213 (27.7)		
Primary school or below [n (%)]	1 501 (41.3)	340 (44.2)		
Middle school or above [n (%)]	1 078 (29.7)	217 (23.4)		
Married with spouse present [n (%)]	3 137 (86.4)	657 (85.3)	0.640	0.424
Drink [n (%)]	1 246 (34.3)	266 (34.5)	0.014	0.907
Smoke [n (%)]	1 378 (38.0)	305 (39.6)	0.731	0.392
BUN/(mg/dL)	15.0 (12.5~17.9)	15.1 (12.6~18.2)	-0.859	0.390
FBG/(mg/dL)	102.4 (94.9~112.0)	100.8 (93.8~109.8)	2.699	0.007
Total cholesterol/(mg/dL)	191.4 (168.2~215.3)	191.2 (167.0~217.3)	0.204	0.838
HDL cholesterol/(mg/dL)	49.5 (41.0~60.3)	49.9 (40.6~59.9)	-0.164	0.870
LDL cholesterol/(mg/dL)	115.4 (94.7~137.6)	115.4 (91.6~138.4)	1.095	0.274
TG/(mg/dL)	102.7 (73.5~149.6)	100.9 (71.7~147.8)	0.969	0.333
hs-CRP/(mg/dL)	1.0 (0.5~2.0)	1.1 (0.6~2.0)	-1.349	0.177
HbA1c/%	5.2 (4.9~5.4)	5.1 (4.9~5.4)	0.403	0.687
UA/(mg/dL)	4.2 (3.5~5.0)	4.2 (3.5~5.0)	-0.713	0.476
Scr/(mg/dL)	0.8 (0.6~0.9)	0.7 (0.6~0.8)	5.804	<0.001
eGFR/[mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	95.6 (85.9~102.4)	96.9 (88.6~105.4)	-5.263	<0.001
SBP/(mmHg)	126.3 (114.0~140.7)	126.5 (113.7~141.3)	-0.273	0.785
DBP/(mmHg)	74.7 (67.3~82.3)	66.3 (74.0~82.3)	1.020	0.308
HBP [n (%)]	1347 (37.1)	301 (39.1)	1.067	0.302
Diabetes [n (%)]	534 (14.7)	107 (13.9)	0.339	0.561
Anemia [n (%)]	141 (3.9)	38 (4.9)	1.791	0.180
MetS [n (%)]	1 128 (31.1)	219 (28.4)	2.073	0.150
MetS components				
Central obesity [n (%)]	1 567 (43.2)	301 (39.1)	4.322	0.038
Elevated BP [n (%)]	1822 (50.2)	394 (51.2)	0.242	0.623
Elevated BG [n (%)]	2 131 (58.7)	420 (54.4)	4.512	0.034
Dyslipidemia [n (%)]	1 256 (34.6)	274 (35.6)	0.271	0.603
Elevated TG [n (%)]	897 (24.7)	185 (24.0)	0.161	0.689
Decreased HDL [n (%)]	833 (22.9)	179 (23.2)	0.032	0.858

BMI: body mass index; BUN: blood urea nitrogen; FBG: fasting blood glucose; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TG: Triglyceride; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; HbA1c: glycated hemoglobin; UA: uric acid; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Scr: serum creatinine; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HBP: high blood pressure; BP: blood pressure; BG blood glucose; MetS: metabolic syndrome.

表2 根据基线是否发生代谢综合征的eGFR快速下降和CKD发生的优势比

Table 2 Odds ratio for rapid eGFR decline and incident CKD according to the presence of MetS at baseline

Kidney incident	Models	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	$\widehat{OR}$	OR 95%CI
Rapid eGFR decline	Crude model	-0.126	0.088	2.071	0.150	0.882	(0.743, 1.047)
	Model1	-0.130	0.088	2.177	0.140	0.878	(0.738, 1.044)
	Model2	-0.012	0.101	0.015	0.904	0.988	(0.811, 1.204)
CKD incident	Crude model	0.241	0.158	2.315	0.128	1.272	(0.933, 1.735)
	Model1	0.153	0.163	0.889	0.346	1.166	(0.848, 1.603)
	Model2	-0.016	0.188	0.007	0.933	0.984	(0.682, 1.422)
Composite outcome	Crude model	-0.072	0.086	0.706	0.401	0.931	(0.787, 1.101)
	Model1	-0.082	0.086	0.904	0.342	0.921	(0.778, 1.091)
	Model2	0.019	0.098	0.037	0.847	1.019	(0.840, 1.236)

Model 1: additional adjusted for age and sex; Model 2: additional adjusted for age, sex, BMI, hs-CRP, rural, anemia and baseline eGFR; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MetS: metabolic syndrome; OR: odds ratio; CI: confidence interval; composite outcome means the rapid eGFR decline and incident CKD.

表3 各代谢综合征组成因素和eGFR快速下降

Table 3 Rapid eGFR decline according to each component of metabolic syndrome

MetS components	Models	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	$\widehat{OR}$	OR 95%CI
Central obesity	Crude model	-0.168	0.081	4.316	0.038	0.845	(0.721, 0.991)
	Model1	-0.142	0.084	2.883	0.090	0.868	(0.732, 1.022)
	Model2	-0.033	0.111	0.088	0.767	0.968	(0.778, 1.204)
Elevated BG	Crude model	-0.169	0.080	4.506	0.034	0.844	(0.722, 0.987)
	Model1	-0.187	0.080	5.452	0.020	0.829	(0.709, 0.970)
	Model2	-0.175	0.082	4.572	0.032	0.840	(0.715, 0.986)
Elevated BP	Crude model	0.039	0.079	0.242	0.623	1.040	(0.890, 1.215)
	Model1	-0.006	0.081	0.005	0.010	1.012	(1.003, 1.021)
	Model2	0.084	0.085	0.955	0.328	1.087	(0.919, 1.285)
Decreased HDL	Crude model	0.017	0.094	0.032	0.858	1.017	(0.846, 1.223)
	Model1	0.022	0.094	0.052	0.820	1.022	(0.849, 1.230)
	Model2	0.082	0.098	0.696	0.404	1.085	(0.895, 1.316)
Elevated TG	Crude model	-0.037	0.093	0.161	0.689	0.984	(0.803, 1.156)
	Model1	-0.014	0.093	0.021	0.884	0.987	(0.822, 1.184)
	Model2	0.105	0.097	1.161	0.281	1.110	(0.918, 1.343)

Model 1: additional adjusted for age and sex; Model 2: additional adjusted for age, sex, BMI, hs-CRP, rural, anemia and baseline eGFR; FBG: fasting blood glucose; HDL: high density lipoprotein; TG: Triglyceride; HBP: high blood pressure; BP: blood pressure; BG blood glucose; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

### 3 讨论

根据 CHARLS 基线和4年后随访的数据,我们发现在校正混杂因素后,中国中老年人群 MetS 和 eGFR 快速下降、CKD 的发生以及 CKD 发生合并 eGFR 快速下降无显著相关。血糖升高和降低 eGFR 快速下降风险相关。血糖升高造成假象性的肾脏获益可能跟其疾病早期造成的肾脏高灌注和高滤过有关。本研究是数据来源于全国范围人群的大型、高质量的前瞻性公开队列,其研究结果极具一定的代表性和参考价值。

在日本、韩国以及中国贵阳的人群中,有纵向研究<sup>[3,9-10]</sup>报道 MetS 是 CKD 发生和 eGFR 的快速下降的独立危险因素,总体结论和本研究存在差异。Hu 等<sup>[3]</sup>发现在中国贵阳地区 MetS 是 CKD 的独立危险因素。结论和本研究不一致。这可能是因为两项研究的人群来源不同。Hu 等研究局限于中国贵阳地区,而本研究是一个全国范围的队列。日本人群经过为期1年的随访后发现, MetS 及 HDL 下降和 eGFR 下降有关<sup>[9]</sup>。研究结果和本研究并不一致。这可能是因为在日本人群中的研究终点的定义为1年内 eGFR 下降超过 15% 和/或来年 eGFR 小于 60 mL/(min·1.73m<sup>2</sup>),另外,两项研究人群分别存在差异,本研究主要研究 45 岁及以上的中老年,而日本人群的研究的是全年龄段人群。韩国人群的研究<sup>[10]</sup>是一个为期 10 年的随访队列,随访年限远高于本队列,所以因 MetS 人群发生 CKD 和 eGFR 快速下降人群比例可能相对比本研究人群高,从而得出和本研究不一致的结论。本研究是一个为期 4 年的随访队列, MetS 对肾功能的影响有待进一步随访,从而更全面的动态观察 MetS 对肾功能变化的关系。

一般情况下,CKD 肾功能的丢失是不可逆转且漫长的过程<sup>[19]</sup>。现在认为中心性肥胖、高血压、胰岛素抵抗和血脂紊乱的共同作用引起 MetS,病理生理上表现为机体的脂毒性、炎症状态、氧化应激、内皮细胞功能紊乱和细胞凋亡等有害因素的增强,而这些因素的共同造成肾功能的损伤<sup>[20]</sup>。值得注

意的是,前述肾脏危险因素早期会造成肾小球处于高滤过和高灌注状态。这个阶段的单个肾小球的滤过率不但没有下降,反而是上升的。有研究发现糖尿病患者总体肾功能下降的速度快于非糖尿病人群,但是在疾病的早期这种差异并不明显,甚至有部分的糖尿病患者肾功能下降速度慢于非糖尿病人群<sup>[21-23]</sup>。但是随着糖尿病病程的延长,其对肾脏造成损害不能被高滤过和高灌注代偿,从而表现肾脏事件的发生。目前 MetS 对肾脏功能的损伤机制仍有待进一步阐明。但从发病机制上, MetS 和糖尿病对肾脏损伤的机制存在一定的共同点,两者造成的肾脏损伤前均在早期造成肾脏高滤过<sup>[20,23]</sup>。所以总体肾功能造成损伤后的 eGFR 变化趋势可能是相似的。这个趋势也可以解释本研究的结果。当然,我们需要进一步的随访来观察和验证 MetS 和 eGFR 动态关系的假设。

本研究存在一定的局限性,①无尿蛋白检查结果,造成 CKD 发生率被低估;同时,通过一次 eGFR 结果诊断定义肾脏终点事件不够严谨。②本研究数据来自 CHARLS 公开数据集,参与者入选过程中有大量的数据缺失,而这些数据因为并不是第一手资料,无法溯源,所以必须删除部分人群,这可能存在选择偏倚。③2011 年和 2015 年 2 次血肌酐检查均是通过苦味酸法测定,但血标本检测分别由首都医科大学附属佑安医院和金域检验完成,并不是在同一个检验中心,所以可能存在测量误差。④MetS 人群对疾病的干预方式方面的信息未收集,有可能 MetS 患者通过运动或药物对疾病进行干预,改变 MetS 状态,从而对肾脏结局产生影响。

基于 CHARLS 的 4 年随访数据,我们发现在中老年人群中 MetS 不是 eGFR 快速下降独立危险因素,而血糖升高和降低 eGFR 快速下降风险相关。血糖升高造成假象性的肾脏获益可能跟其疾病早期造成的肾脏高灌注和高滤过有关。我们需要更长时间的随访,进而观察 MetS 及其组成因素对肾脏功能的动态影响。本研究的结果对 MetS 病人肾脏管理有一定的指导意义。

## 参考文献

- [1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition[J]. *Lancet*, 2005, 366(9491):1059–1062.
- [2] Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease [J]. *Transl Res*, 2017, 183: 14–25.
- [3] Hu Y, Shi LX, Zhang Q, Peng NC. Increased risk of chronic kidney diseases in patients with metabolic syndrome: a 3-year prospective cohort study [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(2):204–210.
- [4] Song H, Wang X, Cai Q, et al. Association of metabolic syndrome with decreased glomerular filtration rate among 75,468 Chinese adults: a cross-sectional study [J/OL]. *PLS One*, 2014, 9(11):e113450.
- [5] Chen J, Kong X, Jia X, et al. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese urban population [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470:103–108.
- [6] Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10):2364–2373.
- [7] Song H, Ding W, Zhuo L, et al. Association between the glomerular filtration rate of renal dysfunction and metabolic syndrome: an age-stratified analysis [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2014, 35(5): 593–596.
- [8] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(2):137–147.
- [9] Hayashi K, Takayama M, Abe T, et al. Investigation of metabolic factors associated with eGFR decline over 1 year in a Japanese population without CKD [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(8):863–875.
- [10] Huh JH, Yadav D, Kim JS, et al. An association of metabolic syndrome and chronic kidney disease from a 10-year prospective cohort study [J]. *Metabolism*, 2017, 67:54–61.
- [11] Zhao Y, Hu Y, Smith JP, et al. Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1): 61–68.
- [12] Zhao Y, Strauss J, Yang G, et al. China Health and Retirement Longitudinal Study: 2011–2012 National Baseline Users' Guide [EB/OL]. Beijing, China: National School of Development, Peking University, 2013. [http://charls.pku.edu.cn/uploads/document/2011-charls-wave1/application/CHARLS\\_national\\_baseline\\_users\\_guide.pdf](http://charls.pku.edu.cn/uploads/document/2011-charls-wave1/application/CHARLS_national_baseline_users_guide.pdf).
- [13] Chen X, Crimmins E, Hu PP, et al. Venous blood-based biomarkers in the China health and retirement longitudinal study: rationale, design, and results from the 2015 wave [J]. *Am J Epidemiol*, 2019, 188(11):1871–1877.
- [14] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension—A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019;16(3):182–241.
- [15] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20–29.
- [16] Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1985, 33(4):278–285.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 2013年中国2型糖尿病防治指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014(6):447–497. Chinese Diabetes Society. 2013 Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes [J]. *Chin J Diabetes*, 2014(6):447–497.
- [18] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia [J]. *Lancet*, 2016, 387(10021): 907–916.
- [19] Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5):269–288.
- [20] Kim Y, Park CW. Can management of the components of metabolic syndrome modify the course of chronic kidney disease? [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2020, 39(2):118–120.
- [21] Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6):1300–1311.
- [22] Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2061–2068.
- [23] Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4):1023–1039.