

广东省 1 型糖尿病患者肾病的危险因素分析

杨黛稚, 李 津, 邓洪容, 严晋华, 翁建平*

(中山大学附属第三医院内分泌及代谢病学科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】了解广东省 1 型糖尿病(T1DM)患者糖尿病肾病(DN)的现状并探讨其危险因素。【方法】通过广东省 T1DM 临床研究数据库登记 2000 年 1 月 1 日及以后就诊的 T1DM 患者人口学资料和临床资料,收集随访患者的全血及尿液标本进行糖化血红蛋白(HbA1c)及尿白蛋白/肌酐(UACR)的中心化检测。根据 UACR 将患者分为正常白蛋白尿组,微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组。用秩和检验和 Logistic 回归分析 DN 与各因素的相关性。【结果】2010 年 8 月至 2011 年 3 月共纳入 814 例患者,中位年龄 29.4 岁(四分位数间距 20.2, 41.4, 下同),糖尿病病程 3.2 年(0.8, 7.2),HbA1c 为 8.6%(6.9%, 11.0%)。其中正常白蛋白尿组 636 例(78.1%)、微量白蛋白尿组 134 例(16.5%),大量白蛋白尿组 44 例(5.4%)。Logistic 回归分析显示病程、腰臀比(WHR)、HbA1c 是 DN 的独立危险因素。【结论】该患者群体中患 DN 的比例较高(21.9%)。T1DM 患者 DN 与病程、WHR、HbA1c 相关。迫切需要加强对广东省 T1DM 患者的综合管理,提高 DN 的防治水平。

关键词: 1 型糖尿病;糖尿病肾病;尿白蛋白/肌酐;危险因素

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2012)04-0558-04

Analysis of Risk Factors for Diabetic Nephropathy in Guangdong Type 1 Diabetic Patients

YANG Dai-zhi, LI Jin, DENG Hong-rong, YAN Jin-hua, WENG Jian-ping*

(Department of Endocrinology and Metabolic Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To observe current status of diabetic nephropathy (DN) in Guangdong type 1 diabetic patients and to explore its risk factors. 【Methods】 Demographic and clinical data of type 1 diabetic patients diagnosed since Jan 1, 2000 were collected by a provincial-wide registry database. Blood and urine samples were also collected. Glycosylated hemoglobin A1c, (HbA1c) and urine albumin creatinine ratio (UACR) values were measured centrally. Patients were divided into 3 groups according to UACR values: normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria. Multivariate logistic regression analysis was performed to assess correlates of DN. 【Results】 A total of 814 patients were enrolled from August 2010 to March 2011. The age was 29.4 years (interquartile range 20.2, 41.4, and followed same), duration of T1DM was 3.2 years (0.8, 7.2) and HbA1c level was 8.6% (6.9%, 11.0%). Normal UACR, microalbuminuria and macroalbuminuria were observed in 636 (78.1%), 134 (16.5%) and 44 (5.4%) of the patients, respectively. Multivariate logistic regression models showed that the independent risk factors for DN were duration of T1DM, waist-hip ratio (WHR) and HbA1c. 【Conclusion】 A relatively higher proportion of patients (21.9%) was observed in this population. DN in T1DM patients was associated with duration, WHR and HbA1c. There is an urgent need for a more comprehensive management for Guangdong T1DM patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; urine albumin creatinine ratio; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(4): 558-560; COV3]

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)最重要

及最严重的慢性并发症之一,约 30%的 T1DM 患者会在 25 年的病程内发展为 DN,若进展为终末

收稿日期:2012-01-19

基金项目:广东省科技计划项目(2010B031500008);中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2007030);广东省医学科学技术研究基金(B2010096);中央高校基本科研业务费专项资金资助(中山大学青年教师培育项目 2009-2012)

作者简介:杨黛稚,硕士,在读博士生,E-mail: ydzh@mail2.sysu.edu.cn; *通信作者:翁建平,教授,博士生导师,E-mail: wjianp@mail.sysu.edu.cn

期肾病,则需肾脏移植或透析维持生命^[1]。目前我国缺乏大规模 T1DM 患者 DN 的调查。尿白蛋白/肌酐(urine albumin creatinine ratio, UACR)是评估 DN 的重要指标,被多个指南推荐应用于 DN 的筛查^[2-3]。我们正在开展的广东省 T1DM 转化医学研究项目是我国目前唯一大规模 T1DM 横断面调查及前瞻性随访研究,目前已收集 3752 例 T1DM 患者的横断面资料。本文以 UACR 为评估指标,观察了广东省 814 例 T1DM 患者 DN 的状况,并对其危险因素进行分析,以期 T1DM 患者 DN 的防治工作提供依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

研究对象的纳入标准如下:①内分泌专科医师临床诊断的 T1DM 患者,至少符合以下 4 项中的 1 项:A.糖尿病代谢紊乱症状明显;B.发生过糖尿病酮症/糖尿病酮症酸中毒;C.胰岛相关自身抗体如谷氨酸脱羧酶抗体(GAD65)、胰岛细胞抗体(ICA)或酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2/IA-2B)等检测阳性;D.空腹 C-肽和刺激后 C-肽 ≤ 200 pmol/L;②每天均需胰岛素治疗;③居住在广东省内的长期(半年以上)非流动居民。排除其他类型糖尿病或患其他严重伴随疾病(预期寿命小于 1 年)的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 病例收集及资料登记 广东省糖尿病防治中心(依托单位为中山大学附属第三医院)建立广东省 T1DM 临床研究数据库(<http://www.sysendo.com/>),在广东省设立 26 家登记中心(覆盖广东省所有 21 个地级市),组织共 89 家三级或二级医院调查 2000 年 1 月 1 日及以后就诊的 T1DM 患者。通过数据库登记人口学资料及临床资料(包括糖尿病病程、身高、体质量、腰围、臀围、血压、血脂等,详见表 1)。

1.2.2 标本收集及检测 通过对登记患者的随访,留取患者全血及尿液标本低温运送至中山大学附属第三医院进行中心化检测。本研究经中山大学附属第三医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)采用高压液相色谱法测定(美国 BIO-RAD 公司,D-10 测定仪),UACR 中尿白蛋白采用免疫比浊法,尿肌酐采用酶法测定

(日本 HITACHI 公司,7180 全自动生化分析仪)。

1.2.3 UACR 的分组和 DN 的判定 UACR < 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 为正常白蛋白尿组,30 ~ 299 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 为微量白蛋白尿组, ≥ 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 为大量白蛋白尿组。微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组的患者均判定为 DN。

1.3 统计方法

以 UACR 为因变量,年龄、性别、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-hip ratio, WHR)、HbA1c、收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)等作为自变量进行相关或回归分析。本研究所有连续型数据均为非正态分布,以中位数(四分位数间距)表示。单因素分析采用 K-W 秩和检验或卡方检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 SAS 9.2 统计软件处理数据。 $P < 0.05$ 时判定有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者总体临床特征

2010 年 8 月至 2011 年 3 月共纳入 814 例 T1DM 患者,其中女性 432 例。患者的中位年龄是 29.4 岁(20.2, 41.4),T1DM 病程 3.2 年(0.8, 7.2),HbA1c 为 8.6% (6.9%, 11.0%)。根据中华医学会糖尿病学分会推荐的达标要求,仅 223 例患者(27.4%)HbA1c 达标^[2]。正常白蛋白尿,微量白蛋白尿和大量白蛋白的患者例数分别是 636 (78.1%),134(16.5%),和 44(5.4%),即 21.7% 的患者并发 DN。

2.2 各组间临床特征比较

单因素分析显示,病程、SBP、DBP、TG 在各组间的差异有统计学意义,其余各因素在各组间的差异无统计学意义,详见表 1。

2.3 糖尿病肾病的危险因素分析

以是否发生 DN 为因变量,根据本研究单因素分析结果及参考既往研究报道^[4-7],将年龄、病程、性别、BMI、WHR、SBP、DBP、HbA1c、TG、LDL-c 代入 Logistic 回归方程,结果显示病程、WHR 及 HbA1c 是 DN 的危险因素。详见表 2。

表 1 正常蛋白尿组、微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics among normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria

Index	group			<i>P</i>
	Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria	
<i>n</i>	636	134	44	
Age / years	29.21(19.5, 40.42)	28.92(21.67, 43.17)	34.38(24.67, 44.21)	0.0825
Male (%)	308(48.4)	58(43.3)	16(36.4)	0.1959
Duration / years	2.75(0.67, 6.83)	3.67(0.92, 8.17)	8.04(3.17, 13.08)	<0.001
BMI / (kg/m ²)	19.9(18, 21.7)	19.9(17.6, 21.85)	20(18.7, 22.1)	0.5613
WHR	0.83(0.8, 0.88)	0.85(0.81, 0.91)	0.85(0.8, 0.88)	0.0913
HbA1c / %	8.5(6.9, 10.8)	9(7.3, 11.5)	9(7.5, 11.2)	
Blood pressure / mmHg				0.1305
SBP	112.5(103.5, 120.5)	115(105, 127.5)	122.5(107, 145)	<0.001
DBP	70(65, 77.5)	74(68.5, 79)	77(72.5, 90)	<0.001
Blood lipids / (mmol·L ⁻¹)				
TG	1.21(0.83, 1.82)	1.42(1.08, 1.95)	1.66(0.92, 2.78)	0.0370
HDL-c	1.31(1.07, 1.66)	1.28(1.08, 1.68)	1.31(0.98, 1.8)	0.9924
LDL-c	2.78(2.09, 3.54)	2.81(1.98, 3.8)	3.22(2.25, 3.81)	0.4229

n: number of patients; BMI: body mass index; WHR: waist-hip ratio; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TG: triglyceride; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low density lipoprotein cholesterol.

表 2 糖尿病肾病发生的各相关因素多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariable logistic analysis for risk factors of diabetic nephropathy

	B	SE	Wald	<i>P</i>	OR (95%CI)
Duration / years	0.096	0.031	9.423	0.002	1.101 (1.035, 1.170)
WHR / %	0.092	0.031	9.090	0.003	1.097 (1.033, 1.164)
HbA1c / %	0.215	0.066	10.645	0.001	1.240 (1.090, 1.410)

WHR: waist-hip ratio; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c.

3 讨 论

本研究观察了来自广东省 26 家登记中心的 814 例 T1DM 患者 DN 的状况,发现 21.7% 的患者并发 DN,比例明显高于国外病程相近的 T1DM 患者(9.2%)^[8]。我国 1991-2000 年的住院患者调查也显示,T1DM 住院患者中有 22.5% 合并 DN^[9]。鉴于我国 T1DM 患者 DN 高发的现状,有必要进一步分析其危险因素,特别是可纠正的危险因素。

HbA1c 是最广泛应用的评估血糖控制状况指标。里程碑式的前瞻性随机对照试验糖尿病控制与并发症试验及其后续随访证实,早期强化血糖控制可以延缓 DN 的发生和发展,甚至在强化治疗停止后仍可长期获益^[10-11]。与之相符,本研究结果也显示,HbA1c 是 DN 的独立危险因素。我们的

同一系列研究已经报道,广东省 T1DM 患者血糖控制差的危险因素包括青春期患者、低体质量或正常体质量、家庭年收入低、未控制饮食和未接受糖尿病教育等^[12]。因此,通过加强糖尿病教育、改进饮食治疗及完善糖尿病管理等方式,将有助于这一患者群体的血糖控制,降低 DN 发生率。

本研究患者人群尽管病程较短(中位病程 3.2 年),但仍然发现其与 DN 相关,与既往研究一致^[6]。BMI 和 WHR 均是代谢综合征的组成成分,与胰岛素抵抗相关,在 T1DM 研究中报道较少,且其中关于 BMI 与 DN 的相关性有不同结果^[8, 13]。本研究发现 WHR 与 DN 相关,可能需通过前瞻性的随访进一步证实。

血压及血脂均是既往已证实的 DN 危险因素^[5, 13]。本研究的单因素分析发现,血压(包括 SBP

(下转封 3 to inside back cover)

(上接第560页 from page 560)

和DBP)及TG在3组间均有统计学差异,但在多因素分析中未见与DN的相关性。可能是由于在T1DM患者,血糖控制情况较血压、血脂与DN的相关性更大^[8]。

本研究的局限性主要在于是一项横断面调查,不能排除潜在的选择偏倚或生存者偏倚的可能。此外,不能完全排除非DN导致的UACR升高。但是在此基础上,通过对广东省T1DM临床研究数据库登记患者,尤其是新诊断患者的持续随访,将会加深我们对T1DM患者DN的认识,提高DN的防治水平。

参考文献:

- [1] Andersen A R, Christiansen J S, Andersen J K, et al. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study [J]. *Diabetologia*, 1983, 25(6): 496-501.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[Z]. 2010.
- [3] Standards of medical care in diabetes:2011[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl)1: S11-S61.
- [4] Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7448): 1105-1108.
- [5] Jenkins A J, Lyons T J, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2003, 64(3): 817-828.
- [6] Rossing P, Hougaard P, Parving H H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(5): 859-864.
- [7] Schultz C J, Konopelska-Bahu T, Dalton R N, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study: Oxford Regional Prospective Study Group [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(3): 495-502.
- [8] Maahs D M, Snively B M, Bell R A, et al. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2593-2598.
- [9] 向红丁. 住院病例高血压与糖尿病慢性并发症患病率的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(9): 819-821.
- [10] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial [J]. *J Pediatr*, 1994, 125(2): 177-188.
- [11] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study [J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2159-2167.
- [12] 邓洪容,武革,罗国春,等. 广东省1型糖尿病患者血糖控制现状及相关因素的横断面调查 [J]. *中华医学杂志*, 2011;91(46):3257-3261.
- [13] Raile K, Galler A, Hofer S, et al. Diabetic nephropathy in 27, 805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2523-2528.

(编辑 刘清海)