

2型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

李昌艳^{1,2}, 刘娟², 顾芳², 唐明敏², 胡晶晶², 欧三桃^{1*}

【摘要】 背景 临床上 20%~40% 的 2 型糖尿病患者进展为糖尿病肾脏病 (DKD), DKD 的主要临床表现为微量尿蛋白和肾功能改变, 肾小球滤过率 (GFR) 是反映肾功能的重要指标。在糖尿病患者中, 室间隔 (IVS) 厚度与肾功能的关系已有文献证实, 而左心室内壁 (LVPW) 厚度与肾功能的关系尚不明确。**目的** 探讨 2 型糖尿病患者进展为早期 DKD 的危险因素。**方法** 选取 2008 年成都市第五人民医院收治的 2 型糖尿病患者, 回顾性收集患者的临床资料、实验室检查结果, 随访截至 2018-12-31, 随访时间 120 个月, 根据患者是否出现大量尿蛋白, 即同时满足 24 h 尿蛋白 >500 mg/d 及 GFR <50 ml/min 两项纳入 DKD 组, 其余纳入非 DKD 组。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析, 比较采用 Log-rank 检验; DKD 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线检验 IVS 及 LVPW 厚度预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的价值。**结果** 共纳入 178 例 2 型糖尿病患者, 最终进展为 DKD 48 例 (26.9%)。DKD 组与非 DKD 组患者性别、年龄、BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白 (LDL)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、血尿酸 (SUA)、血红蛋白及糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 与非 DKD 组患者比较, DKD 组患者糖尿病病程较长, 收缩压、空腹血糖升高, LVPW 厚度、IVS 厚度增加, HDL 降低 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果提示, IVS 厚度 [$OR=4.577$, 95% $CI(2.280, 9.188)$]、LVPW 厚度 [$OR=3.805$, 95% $CI(1.917, 7.553)$] 是 DKD 发生的独立影响因素 ($P<0.05$)。Log-rank 检验结果显示, 高血压组 ($n=47$) IVS 增厚者、LVPW 增厚者 DKD 发生率分别高于 IVS 正常者、LVPW 正常者 ($P<0.05$); 非高血压组 ($n=131$) IVS 增厚者、LVPW 增厚者 DKD 发生率分别高于 IVS 正常者、LVPW 正常者 ($P<0.05$)。相关性分析结果显示, IVS、LVPW 厚度与 24 h 尿蛋白呈正相关 ($P<0.001$), 与 GFR 呈负相关 ($P<0.001$)。ROC 曲线结果显示, IVS 增厚预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的 ROC 曲线下面积为 0.824, 其临界值为 12.5 mm, 其灵敏度为 70.00%, 特异度为 73.64%; 而 LVPW 厚度预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的 ROC 曲线下面积为 0.721, 其临界值为 11.5 mm, 其灵敏度为 60.91%, 特异度为 67.27%。**结论** 糖尿病病程长、收缩压及空腹血糖水平升高、HDL 水平降低、IVS 及 LVPW 增厚与 2 型糖尿病患者进展为 DKD 相关, 其中 IVS 及 LVPW 增厚是预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的独立影响因素。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 室间隔厚度; 左室内壁厚度; 影响因素分析

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.301

李昌艳, 刘娟, 顾芳, 等. 2 型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(26): 3291-3296. [www.chinagp.net]

LI C Y, LIU J, GU F, et al. Risk factors for the development of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese General Practice, 2020, 23(26): 3291-3296.

Risk Factors for the Development of Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes LI Changyan^{1,2}, LIU Juan², GU Fang², TANG Mingmin², HU Jingjing², OU Santao^{1*}

1. Department of Nephropathy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University/Nephropathy Clinical Medical Research Center of Sichuan Province, Luzhou 646000, China

2. Department of Nephropathy, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China

*Corresponding author: OU Santao, Professor, Chief physician; E-mail: 12ost123@163.com

【Abstract】 Background 20% to 40% of patients with diabetes clinically develop diabetic kidney disease (DKD). The main clinical manifestations of DKD are trace proteinuria and negative changes in renal function. The glomerular filtration

基金项目: 泸州市人民政府-四川医科大学科技战略合作项目 (2015LZCYD-S04)

1.646000 四川省泸州市, 西南医科大学附属医院肾内科 四川省肾脏病临床医学研究中心 2.611130 四川省成都市第五人民医院肾内科

*通信作者: 欧三桃, 教授, 主任医师; E-mail: 12ost123@163.com

数字出版日期: 2020-04-10

rate (GFR) is an indicator of kidney function. In diabetic patients, the relationship of renal function with interventricular septal thickness (IVST) has been confirmed, but its relationship with left ventricular wall thickness (LVWT) is not clear.

Objective To investigate the development of DKD in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical and laboratory data of patients with type 2 diabetes mellitus who received treatment in 2008 and 120-month follow-up (as of December 31, 2018) from Chengdu Fifth People's Hospital. Those with significantly increased albuminuria [defined as 24-hour urinary albumin excretion >500 mg/d and GFR <50 ml/min] and those without during the study period were assigned to DKD group, and non-DKD group, respectively. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Log-rank test was used to compare the survival status. Multivariate Logistic regression analysis was used to analysis the influencing factors associated with DKD. ROC analysis was conducted to estimate the value of IVST and LVWT in predicting the development of DKD. **Results** A total of 178 were included and 48 of them (26.9%) developed DKD. Compared with those without DKD, those with DKD showed similar sex ratio, mean age, BMI, total cholesterol, LDL, BUN, Scr, sUA, hemoglobin, and HbA_{1c} ($P>0.05$), but had longer mean duration of diabetes, higher mean systolic blood pressure, fasting blood glucose, LVWT and IVST, and mean lower HDL ($P<0.05$). The result of multivariate Logistic regression analysis suggested that IVST [OR=4.577, 95%CI (2.280, 9.188)], and LVWT [OR=3.805, 95%CI (1.917, 7.553)] were independently associated with the occurrence of DKD ($P<0.05$). Log-rank test results showed that increased IVST was associated with higher incidence of DKD either in those with hypertension ($n=47$) or in those without hypertension ($n=131$) ($P<0.05$), and so was increased LVWT ($P<0.05$). Correlation analysis showed that LVWT and IVST were positively correlated with 24-hour urinary albumin excretion ($P<0.001$), and were negatively correlated with GFR ($P<0.001$). ROC curve analysis showed that the AUC of IVST in the prediction of the development of DKD was 0.824, with 70.00% sensitivity and 73.64% specificity when the optimal cutoff value was determined as 12.5 mm. And the AUC of LVWT was 0.721, with 60.91% sensitivity and 67.27% specificity when the optimal cutoff value was determined as 11.5 mm. **Conclusion** Longer duration of diabetes, elevated systolic blood pressure and fasting blood glucose, decreased HDL, increased LVWT and IVST were found to be associated with the development of DKD in type 2 diabetes, among which increased LVWT and IVST may be independent predictors for DKD in type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Diabetic kidney disease; Interventricular septum thickness; Left wall thickness; Root cause analysis

糖尿病肾脏病 (DKD) 为 2 型糖尿病患者较为严重的并发症, 是导致糖尿病患者死亡的重要原因, 而目前尚无准确评估肾功能预后的指标。尿蛋白及肾小球滤过率 (GFR) 通常作为糖尿病患者肾功能进展的评价指标之一, 但单独应用通常较难评估肾功能预后, 且有滞后效应, 即当肾功能出现不可逆改变后, 尿蛋白及 GFR 才会有改变^[1]。因此如何早期预测 DKD 的发生及发展, 针对其可能的病因尽早采取预防及干预措施, 从而降低 DKD 发生率, 已经成为当前糖尿病治疗领域的热门话题。有研究证实, 室间隔 (IVS) 厚度为 DKD 进展的独立危险因素^[2], 本研究就 IVS 等 DKD 进展可能的相关危险因素做回归性分析, 以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2008 年成都市第五人民医院收治的 2 型糖尿病患者的临床资料, 纳入标准: 2 型糖尿病诊断及分型符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 诊断标准^[2]; 对本研究知情并签署同意书; 无其他肾脏病变及泌尿系统感染。排除标准: 急慢性感染、肿瘤、中/重度心脏瓣膜病、心房颤动或其他严重心律失常、先天性心脏病、原发性心肌病等。

1.2 临床资料 收集患者性别、年龄、糖尿病病程、

体质指数 (BMI)、血压等基本人口学资料。清晨空腹抽取静脉血 4 ml, 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径为 10 cm), 分离血清分装后放于 -80 ℃ 冰箱保存备检。采用 Roche P800 全自动生化分析仪 (Roche 公司) 检测总胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、血尿酸 (SUA)、血红蛋白水平; 采用高压液相法检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c}, BIO-RAD 公司) 水平, 干化学法检测空腹血糖。采用放射性核素 ^{99m}Tc-二乙基三胺五乙酸 (DTPA) 行单光子发射计算机断层成像术 (SPECT) 来检测 GFR, 检查前半小时喝 400 ml 水, 排空膀胱后从肘静脉注射药物, 同时启动 SPECT 显像仪器, 结束时测量注射点及空针放射性计数, 由核医学科经验丰富的医师进行双肾图像处理, 计算两侧的肾脏 GFR。晨尿排空, 称体质量, 然后准确收集 24 h 尿液, 考马斯亮蓝法测定 24 h 尿蛋白含量。由本院有经验的心脏超声医师使用心脏多普勒超声诊断仪 (Philips iE33 心脏多普勒超声诊断仪, 探头频率 3.5 MHz) 对入选患者行超声心动图检查, 直接测量 IVS 及左心室后壁 (LVPW) 厚度。

1.3 随访 建立随访记录, 可电话、门诊及住院随访, 平均 1~3 个月随访 1 次。随访截至 2018-12-31, 随访

时间 120 个月, 终点事件为 24 h 尿蛋白 >500 mg/d 及 GFR<50 ml/min, 178 例患者具有完整随访资料。

1.4 分组标准 根据 2007 年 K/DOQI 糖尿病合并慢性肾脏病指南^[3], 2 型糖尿病患者出现大量尿蛋白, 即同时满足 24 h 尿蛋白 >500 mg/d 及 GFR<50 ml/min 两项纳入 DKD 组, 其余纳入非 DKD 组; IVS<11 mm 为 IVS 正常, IVS ≥ 11 mm 为 IVS 增厚; LVPW<11 mm 为 LVPW 正常, LVPW ≥ 11 mm 为 LVPW 增厚; 将患者根据是否合并高血压分为高血压组及非高血压组。

1.5 统计学方法 采用 IBM SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 直线相关分析; 生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析, 比较采用 Log-rank 检验; DKD 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线检验 IVS 及 LVPW 预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 178 例 2 型糖尿病患者最终进展为 DKD 48 例 (26.9%)。DKD 组与非 DKD 组患者性别、年龄、BMI、总胆固醇、LDL、BUN、Scr、SUA、血红蛋白及 HbA_{1c} 比较, 差异均无统计学意义 (*P*>0.05); 与非 DKD 组患者比较, DKD 组患者糖尿病病程较长, 收缩压、空腹血糖升高, LVPW 厚度、IVS 厚度增加, HDL 降低, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05, 见表 1)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 DKD 为因变量 (赋值: 有=1, 无=0), 以单因素分析差异有统计学意义的变量糖尿病病程、收缩压、空腹血糖、HDL、IVS 厚度、LVPW 厚度 (均为连续变量) 为自变量, 代入多因素 Logistic 回归模型, 结果提示, IVS 厚度、LVPW 厚度是 2 型糖尿病进展为 DKD 的独立影响因素 (*P*<0.05, 见表 2)。

2.3 生存分析 178 例 2 型糖尿病患者根据是否合并高血压分为高血压组 47 例和非高血压组 131 例, 其中高血压组患者中 IVS 正常者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、0、6.7%; IVS 增厚者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、4.7%、60.3%; LVPW 正常者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、0、5.8%; LVPW 增厚者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、2.9%、62.8%; 非高血压组患者中 IVS 正常者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、0、1.3%; IVS 增厚者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、3.1%、50.7%; LVPW 正常者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、0、3.6%; LVPW 增厚者 1、2、5 年 DKD 累积发病率分别为 0、4.7%、61.6%。Log-rank 检验结果显示, 高血压组 IVS 增厚者、LVPW 增厚者 DKD 发生率分别高于 IVS 正常者、LVPW 正常者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.941, 7.912, P<0.05$, 见图 1); 非高血压组 IVS 增厚者、LVPW 增厚者 DKD 发生率分别高于 IVS 正常者、LVPW 正常者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=7.786, 4.452, P<0.05$, 见图 2)。

2.4 IVS、LVPW 厚度与 24 h 尿蛋白及 GFR 的相关性分析 相关性分析结果显示, IVS、LVPW 厚度与 24 h 尿蛋白呈正相关 ($r=0.385, 0.359, P<0.001$), 与 GFR 呈负相关 ($r=-0.154, -0.138, P<0.001$, 见图 3~4)。

表 2 2 型糖尿病进展为 DKD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with the development of DKD in type 2 diabetes

变量	β	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值
糖尿病病程	0.012	0.013	0.785	1.012 (0.986, 1.038)	0.376
收缩压	0.020	0.021	0.964	1.255 (0.895, 1.760)	0.326
空腹血糖	0.227	0.173	1.734	0.118 (0.011, 1.251)	0.188
HDL	-2.141	1.206	3.149	1.020 (0.980, 1.062)	0.076
IVS 厚度	1.521	0.355	18.309	4.577 (2.280, 9.188)	<0.001
LVPW 厚度	1.336	0.350	14.595	3.805 (1.917, 7.553)	<0.001

表 1 DKD 组与非 DKD 组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between DKD and non-DKD groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (月)	BMI (kg/m ²)	收缩压 (mm Hg)	总胆固醇 (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
非 DKD 组	130	84/46	55 ± 10	83 ± 65	24.7 ± 3.4	129 ± 21	5.97 ± 1.72	1.43 ± 0.35	3.59 ± 1.25
DKD 组	48	29/19	58 ± 12	112 ± 56	25.3 ± 4.1	158 ± 24	6.13 ± 1.86	0.97 ± 0.41	3.67 ± 1.04
<i>t</i> (χ^2) 值		0.266 ^a	1.680	2.737	0.987	7.861	0.539	7.422	0.396
<i>P</i> 值		0.606	0.095	0.006	0.325	<0.001	0.591	<0.001	0.693

组别	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	SUA (μmol/L)	血红蛋白 (g/L)	HbA _{1c} (%)	空腹血糖 (mmol/L)	IVS 厚度 (mm)	LVPW 厚度 (mm)
非 DKD 组	7.49 ± 2.9	131 ± 53	391 ± 87	129 ± 19	7.55 ± 1.82	6.3 ± 1.5	9.88 ± 1.04	10.14 ± 1.67
DKD 组	7.73 ± 3.2	125 ± 46	386 ± 93	130 ± 31	7.93 ± 2.21	7.9 ± 2.3	13.63 ± 1.15	14.58 ± 0.93
<i>t</i> (χ^2) 值	0.476	0.694	0.334	0.357	1.165	5.414	20.74	17.43
<i>P</i> 值	0.634	0.489	0.739	0.721	0.246	<0.001	<0.001	<0.001

注: BMI= 体质指数, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白, BUN= 尿素氮, Scr= 肌酐, SUA= 血尿酸, HbA_{1c}= 糖化血红蛋白, IVS= 室间隔, LVPW= 左心室后壁, DKD= 糖尿病肾脏病, 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a 为 χ^2 值

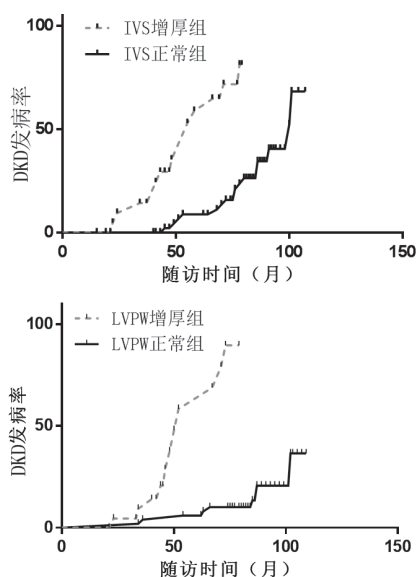
2.5 IVS、LVPW 厚度预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的 ROC 曲线 IVS 增厚预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的 ROC 曲线下面积为 0.824, 其临界值为 12.5 mm, 其灵敏度为 70.00%, 特异度为 73.64%; 而 LVPW 厚度预测 2 型糖尿病患者进展为 DKD 的 ROC 曲线下面积为 0.721, 其临界值为 11.5 mm, 其灵敏度为 60.91%, 特异度为 67.27% (见图 5)。

3 讨论

糖尿病可引起全身多处器官及脏器损害, 由于长期代谢紊乱及肾素血管紧张素系统 (RAS) 激活, 使肾组

织发生微血管病变。DKD 较为常见, 且致死率高。糖尿病肾脏损伤早期仅表现为肾体积增加和 GFR 增加, 病变具有可逆性^[4]。因此早期发现病情, 并进行有效干预, 可有效控制 DKD 进展。研究证实, 多数 DKD 患者通常伴有高血压、高血脂、肥胖以及血糖控制不佳等情况^[5]。而高血压同时也是心脏重构的危险因素^[6]。因此本研究分析 IVS、LVPW 厚度与 DKD 的关系, 为预测 DKD 进展提供参考依据。

研究显示 DKD 患者心血管损伤患病率高于非 DKD 患者^[7], DKD 患者左心房内径、IVS 厚度、左心室舒



注: IVS=室间隔, LVPW=左心室后壁

图 1 高血压组患者 IVS 及 LVPW 对 DKD 发生率影响的生存曲线

Figure 1 Survival curve of the effect of IVST and LVWT on the incidence of DKD in type 2 diabetic patients with hypertension

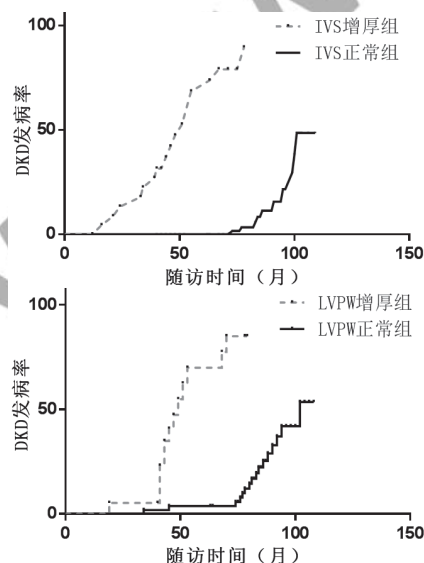
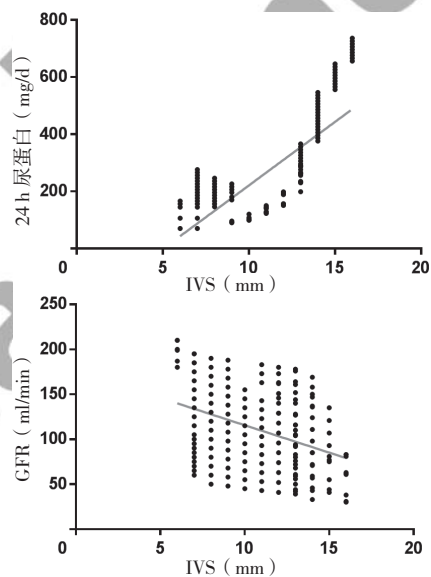


图 2 非高血压组患者 IVS 及 LVPW 对 DKD 发生率影响的生存曲线

Figure 2 Survival curve of the effect of IVST and LVWT on the incidence of DKD in type 2 diabetic patients without hypertension



注: GFR=肾小球滤过率

图 3 IVS 厚度与 24 h 尿蛋白及 GFR 相关性分析

Figure 3 Correlation analysis of IVST with 24-hour urinary albumin excretion and eGFR

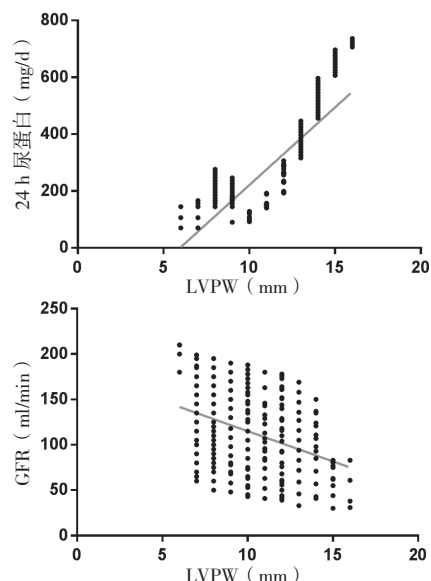


图 4 LVPW 厚度与 24 h 尿蛋白及 GFR 相关性分析

Figure 4 Correlation analysis of LVWT with 24-hour urinary albumin excretion and eGFR

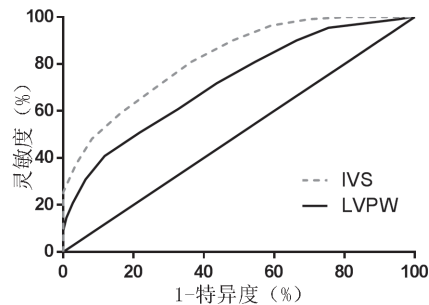


图5 IVS、LVPW厚度预测2型糖尿病患者进展为DKD的ROC曲线
Figure 5 ROC curves of IVST and LVWT in predicting the development of DKD in type 2 diabetes

张末内径、LVPW厚度、左心室质量指数(LVMI)均高于非DKD患者^[8]。目前已有文献证实,IVS增厚是预测DKD进展的独立危险因素,因此IVS厚度可作为预测DKD进展的重要标志。而针对糖尿病患者LVPW厚度及其与DKD进展之间关系的研究还较少。本研究结果显示,DKD患者IVS、LVPW厚度均高于非DKD组患者,说明糖尿病患者存在IVS、LVPW增厚,且DKD患者明显高于非DKD患者。DKD患者收缩压高于非DKD患者,IVS增厚是高血压患者最常见的靶器官损害,是心脑血管疾病的独立危险因素^[8]。研究表明,合并高血压的2型糖尿病患者其IVS较单纯2型糖尿病患者增厚,2型糖尿病患者早期心脏结构改变不明显,早期左心房扩大发生率远低于高血压患者^[9];随着病情进展患者逐渐出现左心房、左心室扩大,这种变化大多呈离心性发展,并且不易被血管紧张素转换酶抑制剂逆转^[10]。以上研究表明对于2型糖尿病患者,合并高血压仍然是导致IVS增厚的重要原因,随着糖尿病病程的进展,心脏重构逐步加重。

另外,有研究发现,DKD患者的糖尿病病程及空腹血糖水平均高于非DKD患者,而HDL水平则明显低于非DKD患者^[11],本研究结果与之一致。既往研究表明,长期高血糖可使心肌纤维和其他结构蛋白的交联增加,进一步降低心室的顺应性,导致血管内皮损害,在心血管表现为基底膜增厚,毛细血管数量减少,心肌缺血缺氧的易损性增加,还可使心脏局部肾素-血管紧张素系统激活,从而刺激心肌细胞生长,导致心脏IVS和后壁增厚,左心室肥厚^[12]。HDL对于预防心脏重构具有保护性作用,其影响DKD进展的机制目前尚不明确。国内有学者认为,血管内皮细胞受损造成血管硬化和阻力增高,而IVS增厚患者血管内皮功能损害程度更严重^[13],因此IVS及LVPW厚度在很大程度上可以反映血管内皮细胞损伤严重程度。肾脏作为重要靶器官,血管内皮细胞缺氧将导致RAS激活及内因子合成,进一步加重缺血及纤维化,最终导致不可逆肾损伤^[14]。以往研究IVS、LVPW厚度对于DKD影响的生存曲线

分析显示,IVS、LVPW厚度超过11 mm的患者进展为DKD的概率明显增加^[4]。因此本研究以IVS、LVPW厚度 ≥ 11 mm为IVS、LVPW增厚,结果显示,IVS增厚者、LVPW增厚者DKD发生率分别高于IVS正常者、LVPW正常者。同时本研究采用ROC曲线分析IVS、LVPW厚度预测2型糖尿病患者进展为DKD的价值,发现IVS增厚预测2型糖尿病患者进展为DKD的临界值为12.5 mm;而LVPW增厚预测2型糖尿病患者进展为DKD的临界值为11.5 mm。

2型糖尿病患者,心脏重构和心功能下降与心肌细胞能量代谢障碍紧密关联,其中负责将脂肪酸转运至心肌细胞内的脂肪酸转位酶在心脏代谢异常中起重要作用^[15]。由于2型糖尿病患者存在葡萄糖利用障碍,引起细胞内脂肪酸转位酶迁移到细胞膜,使细胞外脂肪酸大量转运至细胞内,引起细胞内脂肪酸增多,且远超过细胞可利用的范围,最终导致过多的脂质在心肌细胞内沉积,最终产生不可逆的心脏重构。而心肌细胞的能量供应主要来源于脂肪酸 β 氧化,因此2型糖尿病患者早期出现的能量代谢异常,对心肌细胞影响较明显^[16]。

结合既往研究^[17]与本研究结果,IVS及LVPW厚度与GFR呈负相关,与24 h尿蛋白呈正相关。GFR是评估肾功能状态的指标,而肾功能不全时多种因素参与心脏重构。但很少研究关注IVS及LVPW增厚是否影响GFR的变化。本研究发现,IVS及LVPW增厚是DKD发生的危险因素,且IVS增厚较LVPW增厚在反映2型糖尿病进展为DKD灵敏度及特异度更好。IVS及LVPW厚度影响DKD的机制并不明确,有报道表明内皮损伤与IVS密切相关^[18],对于肾脏毛细血管而言,内皮细胞损伤导致肾小球毛细血管网受损,损害肾小球滤过功能,产生蛋白尿^[19]。因此,本研究推测,IVS及LVPW增厚可以预测肾脏血管的损伤,进而导致尿蛋白和肾功能异常。同时,在肾脏缺血缺氧的情况下,RAS系统激活,内皮源性因子合成和氧化应激增加,进一步加重缺血和纤维化改变,出现蛋白尿,随着受损肾单位数量的增加,逐步出现肾功能障碍;其次,作为IVS及LVPW增厚的重要因素,高血压不仅影响IVS及LVPW厚度,也是2型糖尿病患者微血管病变进展的重要危险因素。肾小球毛细血管血流阻力增高引起肾小球内压升高,刺激内皮细胞、系膜细胞分泌多种细胞因子和生长因子,造成系膜细胞肥大,产生细胞外基质,最终导致肾小球硬化,促进肾功能的恶化^[19]。因此,IVS及LVPW厚度可作为2型糖尿病患者肾血管损伤程度的预测指标,此时若能及时消除危险因素,或将能延缓DKD进展。

综上所述,糖尿病病程长,收缩压、空腹血糖水平升高、HDL水平降低、IVS及LVPW增厚均为2型糖尿

病进展为DKD的危险因素,其中IVS及LVPW增厚为进展为DKD的独立危险因素,IVS厚度对于预测DKD较LVPW厚度更为敏感,且特异度更高。因此,心脏彩超发现2型糖尿病患者IVS厚度超过12.5 mm,均应该考虑DKD进展可能,必须严格控制血糖、血脂及血压在合理范围内,并进行长期监测。然而,由于本研究为横断面观察性研究,存在一定的局限性,样本量也相对有限,还需要进一步的大样本纵向随访研究来探讨DKD与非DKD患者心血管损伤差异及预后的关系。

作者贡献:李昌艳、欧三桃进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,撰写论文,论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理;刘娟、唐明敏进行数据收集、整理;顾芳、胡晶晶进行统计学处理,结果的分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] PARK H C, LEE Y K, CHO A, et al. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0220506. DOI: 10.1371/journal.pone.0220506.
- [2] ALBERT K G M M. The diagnosis and typing for diabetes mellitus[J]. Diabetes Voice, 1999, 44: 35-41.
- [3] National Kidney Foundation.K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266. DOI: 10.1016/S0272-6386(02)70081-4.
- [4] RAGOT S, SAULNIER P J, VELHO G, et al. Dynamic changes in renal function are associated with major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(7): 1259-1266. DOI: 10.2337/dc15-2607.
- [5] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [6] STEIGLEDER-SCHWEIGER C, RAMI-MERHAR B, WALDHÖR T, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes in Austria[J]. Eur J Pediatr, 2012, 171(8): 1193-1202. DOI: 10.1007/s00431-012-1704-x.
- [7] DELANAYE P, SCHEEN A J. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(3): 277-294. DOI: 10.1080/14656566.2018.1551362.
- [8] TOYAMA T, NEUEN B L, JUN M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(5): 1237-1250. DOI: 10.1111/dom.13648.
- [9] CARRETERO GÓMEZ J, ARÉVALO LORIDO J C. Clinical assessment and treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease[J]. Revista Clínica Española Engl Ed, 2018, 218(6): 305-315. DOI: 10.1016/j.rceng.2018.03.010.
- [10] LASTRA G, SYED S, KURUKULASURIYA L R, et al. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(1): 103-122. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
- [11] DI LULLO L, MANGANO M, RONCO C, et al. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: what to expect from new oral hypoglycemic agents[J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(Suppl 1): S295-305. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.005.
- [12] KLIMONTOV V V, KORBUT A I. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 474-479. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.014.
- [13] FREEMAN J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes[J]. Postgrad Med, 2019, 131(4): 241-250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1578590.
- [14] 蒋小菊, 赵印平, 刘卫华, 等. 高血压患者血管病变及心脏重构与尿微量白蛋白/肌酐关系的研究[J]. 中国社区医师, 2018, 34(15): 132-133, 135. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.15.082.
- [15] SAIF A, KARAWYA S, ABDELHAMID A. Blood pressure is a risk factor for progression of diabetic retinopathy in normotensive patients with type 2 diabetes: correlation with carotid intima-media thickness[J]. Endocr Regul, 2014, 48(4): 189-194. DOI: 10.4149/endo_2014_04_189.
- [16] AGUER C, MERCIER J, MAN C Y, et al. Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation ex vivo and in vitro of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients[J]. Diabetologia, 2010, 53(6): 1151-1163. DOI: 10.1007/s00125-010-1708-x.
- [17] COORT S L, BONEN A, VAN DER VUSSE G J, et al. Cardiac substrate uptake and metabolism in obesity and type-2 diabetes: role of sarcolemmal substrate transporters[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 299(1/2): 5-18. DOI: 10.1007/s11010-005-9030-5.
- [18] GLATZ J F, NABBEN M, HEATHER L C, et al. Regulation of the subcellular trafficking of CD36, a major determinant of cardiac fatty acid utilization[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1861(10): 1461-1471. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.04.008.
- [19] PERMAN J C, BOSTRÖM P, LINDBOM M, et al. The VLDL receptor promotes lipotoxicity and increases mortality in mice following an acute myocardial infarction[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2625-2640. DOI: 10.1172/JCI43068.

(收稿日期: 2019-07-18; 修回日期: 2020-02-21)

(本文编辑: 陈素芳)