

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.011

血糖波动对 2 型糖尿病肾病患者胱抑素 C 和尿 α 1 微球蛋白的影响及其相关性

刘伟^{1, 2}, 应长江², 李伟²

(徐州医科大学 1. 研究生学院; 2. 附属医院内分泌科, 江苏 徐州 221003)

[摘要] **目的:** 探讨 2 型糖尿病肾病患者临床指标与血糖波动的关系。**方法:** 选择 2015 年 9 月至 2017 年 7 月在徐州医科大学附属医院住院的 2 型糖尿病肾病患者 373 例, 全天 7 段毛细血管血糖测量至少 2 次, 取平均值, 计算标准差 (SD), 根据 SD 四分位数将患者分为 4 组 (Q1sd~Q4sd), 分析并比较 4 组各项指标的差异。采用 Kruskal-Wallis *H* 检验分析 4 组计量资料差异, 两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 相关性采用 Spearman 相关分析。**结果:** Q1sd~Q4sd 组患者的胱抑素 C (cystatin C, CysC)、24 h 尿蛋白、尿 α 1 微球蛋白 (urine α 1 microglobulin, α 1-MG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCP)、餐后 1 h C 肽 (CP1h)、餐后 2 h C 肽 (CP2h) 的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 年龄, 病程, 血压, TC, TG, BUN, Cr, 尿酸 (uric acid, UA), 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH), LDL-C, HDL-C, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR), 尿免疫球蛋白 (urinary immune globulin, Igu), 尿转铁蛋白 (urinary transferrin, TRF), 尿微量白蛋白 (microalbuminuria, MAU) 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。Mann-Whitney *U* 检验显示: 随血糖波动幅度的增加, CysC, α 1-MG 逐渐升高 (均 $P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示: 血糖波动标准差与 CysC, α 1-MG 呈明显正相关 ($r = 0.363, 0.270$, 均 $P < 0.05$)。**结论:** 血糖波动可加快糖尿病肾病的进展。

[关键词] 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 血糖波动

Effects of blood glucose fluctuation on cystatin C and urine α -microglobulin in patients with type 2 diabetes nephropathy and its correlation

LIU Wei¹, YING Changjiang², LI Wei²

(1. Graduate School; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221003, China)

Abstract **Objective:** To illustrate the relationship between glucose variability and diabetic nephropathy complications in type 2 diabetes nephropathy patients, and analysis the related factors. **Methods:** A total of 373 type 2 diabetes nephropathy patients hospitalized in our hospital from Sep. 2015 to Jul. 2017 and with evaluation of diabetic nephropathy complications and at least twice complete 7-point blood glucose profile, blood glucose fluctuation was evaluated by standard deviation (SD) and patients were separated into four groups according to the SD

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-28

通信作者 (Corresponding author): 李伟, Email: 1825258115@qq.com

quartiles (Q1sd–Q4sd) and analyzed the comparisons of variant indexes among blood glucose fluctuation groups. Quantitative data were analyzed by Kruskal-Wallis *H* analysis, Mann-Whitney *U* test was used for comparison and Spearman correlate analysis was used for correlations. **Results:** The patients in the Q1sd–Q4sd group of cystatin C, 24-hour urinary protein, uric acid, α -microglobulin, hemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma C-peptide, C-peptide 1 hour, C-peptide 2-hour differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The differences of age, course of disease, blood pressure, cholesterol (TC), triglyceride (TG), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), uric acid (UA), lactate dehydrogenase (LDH), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C), glomerular filtration rate (GFR), urinary immunoglobulin (IGU) and urinary transferrin (TRF), microalbuminuria (MAU) were not statistically significant (all $P < 0.05$). Mann-Whitney *U* analysis shows that with the increase of blood glucose fluctuation, the cystatin C and urine α -microglobulin gradually increased. Spearman analysis shows that SD is the positive related factor for cystatin C and urine α -microglobulin. The risk and categories of diabetic nephropathy complications in type 2 diabetic patients might increase with the increase of glucose variability. **Conclusion:** Blood glucose fluctuation can increase the progressions of diabetic nephropathy.

Keywords type 2 diabetes; diabetic nephropathy; glucose variability

血糖波动是指体内血糖值在高值与低值之间波动。糖耐量正常人群餐后血糖较基础血糖水平有所增高,但增幅较小,在下一餐前可回到基础状态^[1]。糖尿病患者的胰岛素分泌功能随病程进展逐渐衰退,加上不规律的饮食与运动、治疗依从性等原因,均可导致血糖波动增大^[2]。有研究^[3]表明:血糖波动能激活体内氧化应激反应,损害血管内皮功能导致糖尿病慢性并发症。因此在糖尿病的治疗过程中,血糖波动受到越来越多的关注。指尖血糖检测简单易行,可根据患者的具体情况来决定监测时间和频次,可选择一天中的任意时间点,通过指尖监测可明确即时毛细血管血糖值,并可评估对实时血糖产生影响的因素,如进食、运动、情绪变化、应激状态等,让患者参与慢性病的自我管理,学习调整饮食摄入量及改变生活方式等,从而提高治疗依从性,降低低血糖风险。动态血糖监测对仪器设备要求较高,基层医院不易开出,且报警频繁,易给患者生活和心理带来负担,一定程度上影响血糖值的准确性。本研究通过指尖毛细血管血糖监测分析血糖波动与2型糖尿病肾病的相关性,探讨血糖波动对2型糖尿病肾病发生的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年6月至2017年8月在徐州医科大学内分泌科住院的2型糖尿病患者373例为研究对象,其中男246例(66.0%),女127例(42.1%),年龄(57.6±12.8)岁。排除标准:1型糖尿病患者、特殊类型糖尿病患者、妊娠期糖尿病及糖尿病合并妊娠患者,合并糖尿病急性并发症者、合并其他严重疾

病者。本研究已经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 2型糖尿病及糖尿病肾病诊断标准

参照2013年版《中国2型糖尿病防治指南》^[4],2型糖尿病诊断标准为:测量静血浆葡萄糖,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L及葡萄糖负荷2 h血糖 ≥ 11.0 mmol/L,且排除1型糖尿病患者、特殊类型糖尿病患者(胰岛 β 功能遗传学缺陷、胰岛素作用遗传学缺陷、胰腺外分泌疾病、内分泌疾病、药物或化学品导致的糖尿病、感染、不常见的免疫介导性糖尿病、其他与糖尿病遗传相关的综合征)、妊娠糖尿病。2型糖尿病肾病诊断标准:确诊为2型糖尿病,晨尿尿蛋白与肌酐比值(ratio of urine protein to creatinine, ACR) > 30 mg/g持续超过3个月,并排除影响因素如24 h内剧烈运动、感染、发热、充血性心力衰竭、明显高血糖、怀孕、明显高血压、尿路感染等。

1.2.2 指标检测

生化指标检测。患者均于入院后进行全面的糖尿病评估,记录年龄、性别、糖尿病病程,测量入院前3 d完整的7段血糖谱(早餐前、早餐后2 h、午餐前、午餐后2 h、晚餐前、晚餐后2 h、睡前),取平均值,测量入院前3 d每天至少测量2次血压,取平均值。空腹状态下采用酶法测量TC, TG, BUN, Cr, 尿酸(uric acid, UA)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),直接法测量LDL-C, HDL-C,免疫比浊法测量胱抑素C(cystatin C, CysC)、24 h尿蛋白,在Cobas C701全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)上完成。散射

比浊法测量尿免疫球蛋白(urinary immune globulin, IGU)、尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)、尿α1微球蛋白(urine α1 microglobulin, α1-MG)、尿转铁蛋白(urinary transferrin, TRF),在BN-2全自动反射比浊仪(德国西门子公司)上完成。高效液相色谱法测量糖化血红蛋白(HbA1C),在G8自动分析仪(日本西森美康公司)上完成。电化学发光法测量空腹C肽(fasting C-peptide, FCP)、餐后1h C肽(CP1h)、餐后2h C肽(CP2h),在Cobas 8000自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)上完成。

1.2.3 血糖波动指数的计算

血糖波动用标准差(SD)进行评估,根据SD四分位法将患者分为4组(Q1sd~Q4sd);sd<2.09为Q1sd组,共93例;2.09≤sd<2.83为Q2sd组,共93例;2.83≤sd<3.64为Q3sd组,共93例;sd≥3.64为Q4sd组,共94例。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。结果

用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用卡方检验;计量资料采用Kruskal-Wallis H检验,两两比较采用Mann-Whitney U检验,相关性采用Spearman相关分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组临床特征比较

比较Q1sd~Q4sd组的临床特征(表1),发现4组患者的CysC,24h尿蛋白,α1-MG,HbA1C,FCP,CP1h,CP2h的差异均有统计学意义($\chi^2=10.164, 19.206, 17.786, 32.035, 11.235, 13.861, 26.214$,均P<0.05);年龄,病程,血压,TC,TG,BUN,Cr,UA,LDH,LDL-C,HDL-C,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),IGU,TRF,MAU差异无统计学意义($\chi^2=1.738, 1.547, 2.034, 3.402, 1.789, 7.497, 7.816, 0.060, 1.939, 1.461, 2.606, 0.332, 6.872, 6.938, 3.883$,均P>0.05;表2)。

表1 患者一般临床资料

Table 1 General clinical data of patients

一般临床资料	Q1sd	Q2sd	Q3sd	Q4sd
年龄/岁	56.37 ± 14.40	57.03 ± 12.73	62.23 ± 12.20	56.81 ± 11.49
病程/年	8.13 ± 6.45	10.51 ± 7.40	12.27 ± 6.40	13.81 ± 8.98
血压/mmHg	117.8 ± 22.3	122.4 ± 28.6	138.0 ± 33.7	147.5 ± 44.6
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.26 ± 1.33	5.08 ± 1.42	4.70 ± 1.42	5.37 ± 1.43
TG/(mmol·L ⁻¹)	2.23 ± 1.31	2.22 ± 2.15	2.07 ± 1.36	2.43 ± 2.07
BUN/(mmol·L ⁻¹)	5.99 ± 2.54	7.03 ± 3.02	8.22 ± 5.35	8.92 ± 7.46
Cr/(μmol·L ⁻¹)	73.66 ± 38.72	87.84 ± 65.17	92.05 ± 70.96	123.34 ± 134.09
UA/(μmol·L ⁻¹)	277.00 ± 64.78	333.40 ± 84.60	367.80 ± 46.09	265.67 ± 160.55
LDH/(U·L ⁻¹)	187.43 ± 36.14	202.64 ± 77.85	224.90 ± 102.41	194.56 ± 52.06
CysC/(mg·L ⁻¹)	1.06 ± 0.53	1.20 ± 0.55	1.21 ± 0.46	1.26 ± 0.67
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.04 ± 1.00	3.03 ± 1.41	2.10 ± 0.59	2.41 ± 1.02
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.46 ± 0.42	1.49 ± 0.47	1.38 ± 0.61	1.47 ± 0.28
eGFR/(mL·min ⁻¹)	81.99 ± 33.46	74.60 ± 31.73	69.58 ± 34.54	65.13 ± 36.08
Upro/(g·d ⁻¹)	0.96 ± 1.03	1.69 ± 1.58	2.26 ± 3.03	2.60 ± 2.11
IgU/(mg·L ⁻¹)	29.34 ± 19.79	39.41 ± 20.20	40.97 ± 19.92	45.37 ± 17.64
α1-MG/(mg·L ⁻¹)	22.15 ± 17.77	35.33 ± 25.92	46.41 ± 46.66	48.38 ± 30.43
TRF/(mg·L ⁻¹)	17.32 ± 12.44	23.36 ± 12.95	24.07 ± 12.73	26.72 ± 11.50
MAU/(mg·L ⁻¹)	237.55 ± 121.67	261.50 ± 113.81	265.06 ± 116.06	284.97 ± 102.32
HbA1C/%	7.94 ± 1.88	8.90 ± 2.32	9.07 ± 2.11	10.00 ± 2.25
FCP/(pmol·L ⁻¹)	0.83 ± 0.40	0.80 ± 0.47	0.75 ± 0.47	0.66 ± 0.45
CP1h/(pmol·L ⁻¹)	1.60 ± 0.87	1.41 ± 0.90	1.22 ± 0.73	1.08 ± 0.73
CP2h/(pmol·L ⁻¹)	1.95 ± 1.08	1.68 ± 1.05	1.38 ± 0.94	1.13 ± 0.69

1 mmHg=0.133kPa.

表2 Kruskal-Wallis H检验单因子方差分析

Table 2 Kruskal-Wallis H test single factor variance analysis

组别	Chi-square	df	Asymp.sig
年龄	1.738	3	0.194
病程	1.547	3	0.173
血压	2.034	3	0.086
TC	3.402	3	0.334
TG	1.789	3	0.627
BUN	7.407	3	0.058
Cr	7.816	3	0.050
UA	0.060	3	0.996
LDH	1.939	3	0.585
CysC	10.164	3	0.017
LDL-C	1.461	3	0.691
HDL-C	2.606	3	0.456
eGFR	0.332	3	0.954
Upro	19.206	3	0.000
IgU	6.872	3	0.076
α 1-MG	17.786	3	0.000
TRF	6.938	3	0.074
MAU	3.883	3	0.274
HbA1C	32.036	3	0.000
FCP	11.235	3	0.011
CP1h	13.861	3	0.003
CP2h	26.214	3	0.000

2.2 Mann-Whitney U 检验

随血糖波动幅度的增加, CysC, α 1-MG完全符合 $Q_{4sd} > Q_{3sd} > Q_{2sd} > Q_{1sd}$, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$; 表3)。24 h尿蛋白, HbA1C不完全符合 $Q_{4sd} > Q_{3sd} > Q_{2sd} > Q_{1sd}$ ($P = 0.261, 0.176$); FCP, CP1h, CP2h不完全符合

$Q_{1sd} > Q_{2sd} > Q_{3sd} > Q_{4sd}$ ($P = 0.124, 0.175, 0.102$)。

2.3 Spearman 相关分析

Spearman相关分析显示: 血糖波动标准差与CysC, α 1-MG呈明显正相关($r = 0.363, 0.270$, 均 $P < 0.001$)。

表3 Mann-Whitney U检验 $Q_{1sd} \sim Q_{4sd}$ 组CysC和 α 1-MGTable 3 Mann-Whitney U test of CysC and α 1-MG in $Q_{1sd} \sim Q_{4sd}$ group

对比组	CysC		α 1-MG	
	Z	P	Z	P
Q1sd vs Q2sd	-1.733	0.038	-2.885	0.036
Q1sd vs Q3sd	-2.648	0.028	-2.323	0.020
Q1sd vs Q4sd	-3.033	0.002	-4.019	0.000
Q2sd vs Q3sd	-2.243	0.018	-1.766	0.047
Q2sd vs Q4sd	-2.936	0.023	-2.433	0.018
Q3sd vs Q4sd	-2.511	0.013	-1.818	0.049

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的重要并发症,并随疾病发展,导致不可逆的肾损害和肾功能下降,最终发展成终末期肾病,是糖尿病患者死亡的主要原因之一。影响糖尿病肾病发生发展的因素很多,血糖波动是重要因素之一。血糖波动对糖尿病并发症的影响主要与氧化应激机制有关。Pineles等^[5]研究发现:波动性高血糖可刺激活性氧簇的过度形成,造成人脐静脉内皮细胞的凋亡增加。Curtis等^[6]研究发现:与持续高血糖相比,间断波动的高血糖会造成大鼠更严重的内皮功能损害。血糖波动幅度增大是糖代谢紊乱加重的征象,波动性高血糖通过激活体内氧化应激反应导致机体损伤。由于肾内皮细胞对血糖波动造成的损伤更加敏感,因此血糖波动可促进肾小管内皮细胞的凋亡,影响肾小管间质细胞的增殖、胶原及细胞因子的合成与分泌,加速肾间质细胞的纤维化,导致肾损害加重^[7]。Riya等^[8]通过健康人和2型糖尿病患者行正常胰岛素高糖钳夹试验发现:与单纯高血糖相比,波动性血糖可以增加氧化应激,对内皮功能具有更显著的影响。上述研究^[5-8]表明:当葡萄糖代谢环境发生波动时,内皮细胞形态和功能受损,血管通透性增加,导致糖尿病肾病的发生发展。

CysC是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,存在于体内所有的有核细胞中,通过抑制内源性半胱氨酸蛋白酶活性参与细胞内外蛋白水解的调控,保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解^[9]。既往研究^[10]显示:CysC几乎能完全被肾小球滤过,随后在近曲小管被肾小管上皮细胞重吸收,并在细胞内降解,且CysC不受食物影响,可随时检测,因此被认为是评估GFR变化的理想血清标志物。Mindikoglu等^[11]研究显示:血清CysC是测量GFR的最强预测因子,且血清CysC的个体变异率较低,MELD-Na方程与客观性一致,是反映肾损害的敏感指标。本研究结果显示:随血糖波动幅度的增大,CysC水平显著上升,提示2型糖尿病肾病患者波动性高血糖状态与CysC呈正相关,血糖震荡加速了肾功能的恶化。

$\alpha 1$ -MG是一种由淋巴细胞分泌的糖蛋白,经肾小球滤出,在肾小管中被重吸收。糖尿病肾病患者 $\alpha 1$ -MG可敏感地反映肾小管-肾间质的损伤^[12]。Robles-Osorio等^[13]在2型糖尿病肾病患者肾小管功能障碍的研究中发现: $\alpha 1$ -MG是评估肾小管功能障碍的敏感标志物,肾小管功能障碍会导致GFR下

降,触发自由基生成,促进肾小管细胞凋亡,加速肾功能恶化。在本研究中, $\alpha 1$ -MG随血糖震荡幅度的增加而明显升高,提示2型糖尿病肾病患者波动性高血糖状态与 $\alpha 1$ -MG血糖正相关,表明血糖波动对肾小管损伤更为明显,可能与不同肾组织对氧化应激、糖基化终末产物、细胞炎症因子等应答不同有关,还需进一步实验证实。

综上所述,波动性高血糖会加速糖尿病肾病的发生和进展,临床上不仅需要对患者血糖水平进行控制,还应紧密监测血糖波动性,降低血糖波动幅度,保持血糖平稳,选择更加合适的治疗方法,从而平稳降低血糖,以避免或延缓糖尿病肾病并发症的发生和发展,提高患者生存质量,改善其预后。

参考文献

1. 包玉倩. 管理糖尿病, 血糖波动不容忽视[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(12): 713-716.
BAO Yuqian. Management of diabetes, blood glucose fluctuations cannot be ignored[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2016, 8(12): 713-716.
2. 胡雅国, 张利棕, 邓九零, 等. 氧化应激在血糖波动加速GK大鼠糖尿病肾病发病过程中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(12): 1106-1110.
HU Yaguo, ZHANG Lizong, DENG Jiuling, et al. Role of oxidative stress in the process of blood glucose fluctuation accelerating the development of diabetic nephropathy in GK rats[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2015, 23(12): 1106-1110.
3. Sha J, Sui B, Su X, et al. Alteration of oxidative stress and inflammatory cytokines induces apoptosis in diabetic nephropathy.[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7715-7723.
4. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 447-498.
Chinese Society of Diabetes, Chinese Society of Medicine. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 edition)[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(10): 447-498.
5. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy[J]. Am J Epidemiol, 2014, 179(7): 807-823.
6. Curtis BH, Rees TM, Gaskins KA, et al. Efficacy and safety of insulin lispro in geriatric patients with type 2 diabetes: a retrospective analysis of seven randomized controlled clinical trials[J]. Aging Clin Exp Res, 2014, 26(1): 77-88.

7. 许益笑, 王德选, 李素娟, 等. 血糖波动对糖尿病大鼠肾脏氧化应激与凋亡的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(4): 325-329. XU Yixiao, WANG Dexuan, LI Sujuan, et al. Effects of oscillating blood glucose level on oxidative stress and apoptosis in the kidney of diabetic rats[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012, 28(4): 325-329.
8. Riya MP, Antu KA, Pal S, et al. Antidiabetic property of *Aerva lanata* (L.) Juss. ex Schult. is mediated by inhibition of alpha glucosidase, protein glycation and stimulation of adipogenesis[J]. J Diabetes, 2015, 7(4): 548-561.
9. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Clin Chem, 2009, 55(11): 1932-1943.
10. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9731): 2073-2081.
11. Mindikoglu AL, Opekun AR, Mitch WE, et al. Cystatin C is a gender-neutral glomerular filtration rate biomarker in patients with cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(3): 665-675.
12. Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells[J]. Diabetologia, 2011, 54(S): 1219-1226.
13. Robles-Osorio ML, Sabath E. Tubular dysfunction and non-albuminuric renal disease in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Rev Invest Clin, 2014, 66(3): 234-239.

本文引用: 刘玮, 应长江, 李伟. 血糖波动对2型糖尿病肾病患者胱抑素C和尿 α 1微球蛋白的影响及其相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 747-752. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.011

Cite this article as: LIU Wei, YING Changjiang, LI Wei. Effects of blood glucose fluctuation on cystatin C and urine α -microglobulin in patients with type 2 diabetes nephropathy and its correlation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(4): 747-752. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.011