

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.005

文章编号: 1005-8982(2020)23-0022-05

2型糖尿病患者尿微量白蛋白/尿肌酐比值 与血糖波动的影响因素分析*

杨政, 李俊, 李青菊

(郑州大学第二附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450014)

摘要: 目的 探讨2型糖尿病患者尿微量白蛋白/尿肌酐比值(uACR)与血糖波动的影响因素。**方法** 选取339例确诊的2型糖尿病患者,应用动态血糖监测系统监测血糖,收集其临床资料。首先依据平均血糖波动幅度(MAGE)分组, MAGE<3.9 mmol/L 99例(血糖波动正常组), MAGE \geq 3.9 mmol/L 240例(血糖波动异常组),分析影响血糖波动的因素;再依据uACR分组, uACR<30 mg/g 197例(uACR正常组), uACR \geq 30 mg/g 142例(uACR异常组),分析影响uACR的因素。**结果** 血糖波动正常组与血糖波动异常组比较,病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、uACR差异有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病病程[OR=1.040(95% CI:0.958,1.758)]、总胆固醇[OR=1.332(95% CI:1.061,1.672)]是血糖波动的影响因素。uACR正常组与uACR异常组比较,年龄、病程、低密度脂蛋白胆固醇、NLR、MAGE差异有统计学意义($P<0.05$)。病程[OR=1.055(95% CI:1.014,1.096)]、NLR[OR=2.186(95% CI:1.602,2.983)]、MAGE[OR=1.438(95% CI:1.226,1.688)]是uACR的影响因素。**结论** 随着2型糖尿病患者病程的进展,血糖波动幅度逐渐增大,总胆固醇可影响血糖波动;随着病情的进展,机体的炎症反应增强,血糖波动幅度的增大可影响uACR。

关键词: 2型糖尿病;尿微量白蛋白/尿肌酐比值;血糖波动;中性粒细胞/淋巴细胞比值

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Influence factors of urinary microalbumin / creatinine ratio and blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes*

Zheng Yang, Jun Li, Qing-ju Li

(Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou Henan, 450014, China)

Abstract: Objective To investigate the influence factors of urinary microalbumin / creatinine ratio and blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes. **Methods** Clinical data were collected from 339 patients diagnosed with type 2 diabetes and monitored by dynamic blood glucose monitoring system. Firstly, 99 patients with MAGE < 3.9 mmol/L (normal glucose fluctuation group) and 240 patients with MAGE \geq 3.9 mmol/L (abnormal glucose fluctuation group) were grouped according to the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE). Then, uACR < 30 mg/g in 197 cases (uACR normal group), uACR \geq 30 mg/g in 142 cases (uACR abnormal group) were divided into different group according to the ratio of urinary microalbumin to creatinine (uACR). The factors affecting uACR were analyzed. **Results** The differences in disease course, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, cholesterol, NLR and uACR were statistically significant between normal blood glucose fluctuation group and abnormal group ($P < 0.05$). Diabetes course [OR = 1.040 (95% CI: 0.958, 1.758)] and cholesterol [OR = 1.332 (95% CI: 1.061, 1.672)] were independent influencing factors of MAGE. The differences in age, course of disease, LDL

收稿日期: 2020-06-12

* 基金项目: 2018年河南省医学科技攻关计划项目(No: 2018020146)

cholesterol, NLR and MAGE between the normal uACR group and the abnormal uACR group were statistically significant ($P < 0.05$). The course of disease [$\hat{OR} = 1.055$ (95% CI: 1.014, 1.096)], NLR [$\hat{OR} = 2.186$ (95% CI: 1.602, 2.983)] and MAGE [$\hat{OR} = 1.438$ (95% CI: 1.226, 1.688)] were independent influencing factors of uACR.

Conclusion With the progression of the disease course of type 2 diabetes, the fluctuation range of blood glucose gradually increases, which was influenced by cholesterol, and even to influence uACR.

Keywords: diabetes mellitus, type 2; urinary microalbumin / creatinine ratio; glucose excursions; neutrophil / lymphocyte ratio

慢性持续的高血糖状态及血糖的波动会对 2 型糖尿病患者机体造成损害。糖化血红蛋白 (HbA1c) 作为平均血糖水平的金标准已在很多共识中得到确定, 即使 HbA1c 水平相同的患者, 其并发症发生的风险也不同。BEJAN-ANGOUVANT 等^[1]的随机对照试验结果显示, HbA1c 水平降低与总体或心血管死亡率, 或与 2 型糖尿病患者的任何心血管或微血管并发症均无关。随着血糖监测技术的提高及监测方法的增多, 越来越多的临床证据表明, 血糖的波动与 2 型糖尿病患者的并发症相关。血糖波动作为血糖控制的另一个方面, 可能导致糖尿病并发症的额外风险, 且不依赖于 HbA1c 水平^[2]。文献研究结果显示^[3], 餐后血糖波动及更常见的血糖波动比慢性持续性高血糖症对氧化应激具有更特异的触发作用, 2 型糖尿病的介入试验不仅应针对 HbA1c 和平均血糖水平, 还应针对急性血糖波动。糖尿病肾病是最常见的糖尿病微血管并发症之一, 是 1 型糖尿病患者的主要死因, 其早期表现为尿微量白蛋白增多。尿微量白蛋白与心血管疾病的发生和因心血管疾病致死事件密切相关, 已成为其危险预测因子。中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 作为新兴的炎症标志物, 近年来在很多领域受到关注。有研究发现^[4], NLR 可作为糖尿病肾病发生发展的预测因子。本研究主要探讨 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白 / 尿肌酐比值 (urine microalbumin/creatinine ratio, uACR) 与血糖波动的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月—2019 年 7 月于郑州大学第二附属医院内分泌科经动态血糖监测系统 (continuous glucose monitoring system, CGMS) 监测的 339 例 2 型糖尿病患者作为研究对象。纳入标准: 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 版)》^[5], 典型的糖尿病症状 (多饮、多食、多尿、体重下降), 随机静脉血浆

葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L, 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或葡萄糖负荷后 2 h ≥ 11.1 mmol/L。排除标准: 高血压、感染性疾病、肾病综合征、急 / 慢性肾小球肾炎、肾小管疾病、肾血管狭窄、营养不良、肿瘤、严重心脑血管或肝肾功能不全, 糖尿病酮症酸中毒、妊娠及哺乳期妇女, 风湿免疫系统疾病, 血液系统疾病。我国进行的一项多中心临床研究提示中国成人的平均血糖波动幅度 (mean amplitude of glycemic excursions, MAGE) 参考标准是 < 3.9 mmol/L^[6]。本研究首先依据 MAGE 分组, MAGE < 3.9 mmol/L 99 例 (血糖波动正常组), MAGE ≥ 3.9 mmol/L 240 例 (血糖波动异常组)。然后依据 uACR 分组^[7], uACR < 30 mg/g 197 例 (uACR 正常组), uACR ≥ 30 mg/g 142 例 (uACR 异常组)。

1.2 研究方法

血糖波动采用 MAGE 进行评价, 记录年龄、性别、病程、体重指数 (BMI)、空腹血糖 (FBG)、HbA1c、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、uACR 及 NLR。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 影响因素的分析采用逐步多因素 Logistic 回归分析模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响血糖波动的单因素分析结果

血糖波动正常组与血糖波动异常组比较, 病程、FPG、HbA1c、TC、NLR、uACR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组的年龄、BMI、LDL-C、HDL-C、TG 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 影响血糖波动的多因素分析结果

以病程、FBG、HbA1c、TC、NLR、uACR 作为自变量,

以血糖波动是否正常为因变量,进行逐步多因素 Logistic 回归分析, $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$, 结果显示, 病程 [$\hat{OR}=1.040$ (95% CI: 0.958, 1.758)], TC [$\hat{OR}=1.332$ (95% CI: 1.061, 1.672)] 是血糖波动的影响因素。见表 2。

2.3 影响 uACR 的单因素分析结果

uACR 正常组与 uACR 异常组比较, 年龄、病程、LDL-C、NLR、MAGE 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 不同血糖分组 2 型糖尿病患者相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 / 岁	病程 / 年	BMI / (kg/m ²)	FPG / (mol/L)	HbA1c / %
血糖波动正常组	99	59.57 ± 12.865	9.070 ± 7.417	25.558 ± 3.495	8.533 ± 3.067	8.102 ± 1.657
血糖波动异常组	240	60.04 ± 14.037	11.565 ± 8.809	25.378 ± 4.109	9.817 ± 3.721	8.915 ± 1.985
t 值		0.291	2.662	-0.381	3.283	3.868
P 值		0.771	0.008	0.704	0.001	0.000

组别	LDL-C / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	TG / (mmol/L)	TC / (mmol/L)	NLR	uACR / (mg/g)
血糖波动正常组	2.700 ± 0.938	1.241 ± 0.244	1.821 ± 1.472	4.330 ± 1.155	1.875 ± 0.812	38.182 ± 68.621
血糖波动异常组	2.874 ± 0.978	1.237 ± 0.339	1.847 ± 1.579	4.676 ± 1.288	2.140 ± 1.043	79.608 ± 124.120
t 值	1.504	-0.121	0.142	2.320	2.498	3.635
P 值	0.133	0.904	0.887	0.021	0.013	0.000

表 2 2 型糖尿病患者血糖波动影响因素的 Logistic 回归分析参数

因素	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
病程	0.040	0.017	5.391	0.020	1.040	0.958	1.758
FBC	0.038	0.053	0.520	0.471	1.039	0.937	1.152
HbA1c	0.177	0.096	3.379	0.066	1.193	0.988	1.441
TC	0.286	0.116	6.094	0.014	1.332	1.061	1.672
NLR	0.261	0.155	2.829	0.093	1.298	0.958	1.758
uACR	0.003	0.002	2.220	0.136	1.003	0.999	1.006
常量	-3.320	0.895	13.771	0.000	0.036	-	-

表 3 不同 uACR 分组 2 型糖尿病患者相关指标的比较

组别	n	年龄 / 岁	病程 / 年	BMI / (kg/m ²)	FBC / (mol/L)	HbA1c / %
uACR 正常组	197	57.53 ± 13.764	8.590 ± 7.331	25.196 ± 3.726	9.212 ± 3.475	8.544 ± 1.919
uACR 异常组	142	63.20 ± 12.921	13.952 ± 9.018	25.756 ± 4.201	9.760 ± 3.723	8.862 ± 1.933
t 值		3.838	5.831	1.293	1.389	1.504
P 值		0.000	0.000	0.197	0.166	0.134

组别	LDL-C / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	TG / (mmol/L)	TC / (mmol/L)	NLR	MAGE / (mmol/L)
uACR 正常组	2.947 ± 0.951	1.264 ± 0.302	1.696 ± 1.293	4.675 ± 1.184	1.739 ± 0.689	4.590 ± 1.453
uACR 异常组	2.653 ± 0.969	1.202 ± 0.327	2.038 ± 1.828	4.437 ± 1.349	2.511 ± 1.153	5.819 ± 2.103
t 值	-2.782	-1.785	1.908	-1.726	7.106	6.009
P 值	0.006	0.075	0.058	0.085	0.000	0.000

2.4 影响 uACR 的多因素分析结果

以年龄、病程、LDL-C、NLR、MAGE 作为自变量, 以 uACR 是否正常为因变量, 进行逐步多因素 Logistic 回归分析, $\alpha_{\text{入}}=0.05$, $\alpha_{\text{出}}=0.10$, 结果显示, 病程

[$\hat{OR}=1.055$ (95% CI: 1.014, 1.096)]、NLR [$\hat{OR}=2.186$ (95% CI: 1.602, 2.983)]、MAGE [$\hat{OR}=1.438$ (95% CI: 1.226, 1.688)] 是 uACR 的影响因素。见表 4。

表 4 2 型糖尿病患者 uACR 影响因素的 Logistic 回归分析

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.004	0.012	0.110	0.741	1.004	0.980	1.028
病程	0.053	0.020	7.225	0.007	1.055	1.014	1.096
LDL-C	-0.140	0.141	0.995	0.319	0.869	0.659	1.096
NLR	0.782	0.159	24.309	0.000	2.186	1.602	2.983
MAGE	0.363	0.082	19.821	0.000	1.438	1.226	1.688
常量	-4.220	0.971	18.907	0.000	0.015	-	-

3 讨论

血糖监测对 2 型糖尿病患者的管理至关重要。HbA1c 的生物变异性较小, 能更好地反映长期血糖水平和慢性并发症风险, 且相对不受急性血糖波动影响, 是糖尿病管理监测的指标之一。但 HbA1c 的水平不能完全解释发生糖尿病慢性并发症的风险, 即使 HbA1c 水平相似的糖尿病患者, 其血糖波动的幅度也可能相差甚远。而间歇性高血糖可以增强细胞增殖, 诱导细胞因子的释放, 损害内皮功能, 增加氧化应激, 所有这些都助于糖尿病并发症的发生。一项多元线性回归分析结果表明: HbA1c 和 MAGE 都是影响 2 型糖尿病心血管并发症的重要因素, 但 MAGE 比 HbA1c 更具有预测性^[8]。连续血糖监测突破 HbA1c 测定和自我血糖监测中的许多限制, 能够更全面了解整体血糖波动。MITA 等^[9]的实验结果表明, 血糖波动加速动脉粥样硬化的形成。BRAGD 等^[10]的研究表明, 血糖的变异性可能对 1 型糖尿病患者周围神经病变的发展很重要, 并且神经系统可能特别容易受到血糖变异的影响。许多研究发现血糖波动是糖尿病并发症的危险因素^[11-12]。

尿微量白蛋白是糖尿病患者出现肾损害的早期标志, 与心血管疾病的发生和因心血管病致死事件密切相关, 已成为其危险预测因子。所以对糖尿病患者定期进行尿微量白蛋白检测已成为常规筛查项目。收集 24 h 尿来测定尿白蛋白排泄率的方法繁琐、费时且患者的依从性较低, 常因尿液收集不全导致结果不

准确。收集单次晨尿检测其 uACR 是一种简便的监测尿白蛋白的方法, 2002 年起就被美国肾脏病基金会 (NKF) 推荐使用以替代 24 h 尿液收集来估算尿微量白蛋白排泄量^[13]。有研究发现^[14], 优先选择 uACR 测量尿白蛋白, 比随机尿样本能更可靠地诊断和监测尿微量白蛋白。

白细胞计数及其亚型、中性粒细胞计数和 NLR, 是全身性炎症的指标。有研究已确定 NLR 与糖尿病患者肾功能恶化之间的关联^[15], 从炎症和炎症分子学角度来看, NLR 通过影响血管通透性, 血管舒张和血管收缩机制, 细胞外基质动力学以及系膜、内皮和血管平滑肌细胞的增殖的交替作用来影响肾小球功能。有研究发现^[16], NLR 和糖尿病肾病之间存在独立关联。NLR 被发现是糖尿病患者尿白蛋白的预测因子, 这种关系可能归因于该群体中炎症加重和内皮功能障碍受损^[17]。

本研究结果显示, 病程、TC 是血糖波动的影响因素, 表明随着糖尿病病程的进展, 胰岛功能逐渐恶化, 较易出现血糖波动, 总胆固醇也可增加血糖波动。病程、NLR、MAGE 是 uACR 的影响因素, 表明随着病情的进展, 机体炎症反应的加重, 血糖波动幅度的增大可加重 2 型糖尿病患者的肾脏损害, 使尿蛋白排泄增加。因此, 在管理 2 型糖尿病肾病时, 应该关注患者的血糖波动及机体的炎症状态。

本研究样本量偏小, 受试者降糖药物应用情况的不同可能对研究结果有影响。同时本研究仅对 2 型糖

尿病患者 uACR 与血糖波动的影响因素进行分析,也未对受试者短期及长期预后进行随访,并未对引起该现象的机制进行研究,仍需在以后的研究中深入探讨。

参 考 文 献:

- [1] BEJAN-ANGOUVANT T, CORNU C, ARCHAMBAULT P, et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes[J]. *Diabetes & Metabolism*, 2015, 41(3): 195-201.
- [2] NALYSNYK L, HERNANDEZ-MEDINA M, KRISHNARAJAH G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 288-298.
- [3] LIU T S, PEI Y H, PENG Y P, et al. Oscillating high glucose enhances oxidative stress and apoptosis in human coronary artery endothelial cells[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2014, 37(7): 645-651.
- [4] LU M M, YIN N C, LIU W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1-10.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] ZHOU J, LI H, RAN X W, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(1): R9-R13.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28.
- [8] ZHANG X G, XU X P, JIAO X M, et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 2013(1): 576916.
- [9] MITA T, OTSUKA A, AZUMA K, et al. Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 358(3): 679-685.
- [10] BRAGD J, ADAMSON U, BÄCKLUND L B, et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade[J]. *Diabetes and Metabolism*, 2008, 34(6 Pt 1): 612-616.
- [11] KERN E F, ERHARD P, SUN W, et al. Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010, 55(5): 824-834.
- [12] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA* 2006, 295(14): 1681-1687.
- [13] 刘丹,唐菊英,刘珊英,等. 尿白蛋白/肌酐比值与白蛋白排泄率检测的比较 [J]. *中华临床医师杂志*, 2010, 4(8): 1367-1371.
- [14] WITTE E C, LAMBERS HEERSPIJK H J, de ZEEUW D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 436-443.
- [15] AZAB B, DAOUD J, NAEEM F B, et al. Neutrophil to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study)[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(5): 571-576.
- [16] CIRAY H, AKSOY AH, ULU N, et al. Nephropathy, but not angiographically proven retinopathy, is associated with neutrophil to lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes[J]. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2015, 123(5): 267-271.
- [17] AKBAS E M, DEMIRTAS L, OZCICEK A, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy[J]. *Int J Clin Exp*, 2014, 7(7): 1794-1801.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 杨政, 李俊, 李青菊. 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白/尿肌酐比值与血糖波动的影响因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 22-26.