

# 血浆致动脉粥样硬化指数与早期2型糖尿病肾病的相关性研究

刘佳 赵伟 张雅静 张宏

**【摘要】** 目的 探讨血浆致动脉粥样硬化指数与早期2型糖尿病肾病的相关性。方法 2型糖尿病患者1 139例以血浆致动脉粥样硬化指数0.06为切点分为非致动脉硬化表型组(N组)和致动脉硬化表型组,进而按照血浆致动脉粥样硬化指数四分位数将后一组再分为四组,比较5组患者一般情况和生化指标。结果 合并早期肾病者的血浆致动脉粥样硬化指数值明显高于不合并肾病患者( $P < 0.01$ ),随血浆致动脉粥样硬化指数的逐渐升高,男性患者的比例、患者的BMI、腰臀比、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、尿酸、空腹血糖、纤维蛋白原以及早期肾病的患病率逐渐升高,患者的年龄、病程、HDL-C逐渐下降,5组间有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素Logistic回归分析表明,血浆致动脉粥样硬化指数是早期2型糖尿病肾病的独立危险因素( $OR = 2.854, 95\% CI 1.094 \sim 7.442$ )。结论 血浆致动脉粥样硬化指数升高是2型糖尿病患者合并早期2型糖尿病肾病独立的预测指标。

**【关键词】** 糖尿病, 2型; 糖尿病肾病; 血浆致动脉粥样硬化指数; 尿微量白蛋白

**Relationship between atherogenic index of plasma and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus** Liu Jia, Zhao Wei, Zhang Yajing, Zhang Hong. Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Zhang Hong, Email: zh80008@163.com

**【Abstract】** **Objective** To discuss the relationship between atherogenic index of plasma (AIP) and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** According to the cut point of AIP 0.06, 1 139 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into 2 groups: non-atherogenic phenom (N group) and atherogenic phenom groups, and the latter was divided into 4 groups according quartile. **Results** The results showed that AIP of diabetic nephropathy patients was higher than that of non-nephropathy patients ( $P < 0.01$ ). With the AIP increased, the ratio of male patients, body mass index, waist-to-hip ratio, diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein-cholesterol, uric acid, fibrinogen and the morbidity of early stage diabetic nephropathy increased, and age, duration of diabetes and HDL-C decreased (all  $P < 0.05$ ). Multiple logistic regression analysis revealed that AIP was an independent risk factor of diabetic nephropathy ( $OR = 2.854, 95\% CI 1.094-7.442$ ). **Conclusion** AIP is an independent risk factor of diabetic nephropathy.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Diabetic nephropathies; Atherogenic index of plasma; Urinary microalbuminuria

糖尿病肾病是2型糖尿病常见的并发症之一,也是导致肾功能衰竭的主要原因之一,早期诊治和治疗对于延缓糖尿病肾病的发展具有重要的临床意义。有研究显示低密度脂蛋白胆固醇(low-density

lipoprotein cholesterol, LDL-C)颗粒的直径与动脉粥样硬化的程度密切相关<sup>[1]</sup>。2001年, Dobiasova等<sup>[2]</sup>提出了血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)的概念,其定义为血浆甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)比值的对数,AIP的数值与LDL-C颗粒的直径呈负相关。AIP是否与早期2型糖尿病肾病相关,能否作为一种简单、经

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.14.002

作者单位: 300070 天津医科大学代谢病医院 卫生部及天津市激素与发育重点实验室

通讯作者: 张宏, Email: zh80008@163.com

济的早期发现糖尿病肾病高危患者的方法目前尚未见报道。本研究初步探讨了AIP与早期2型糖尿病肾病的关系。

## 对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析2003~2013年在天津医科大学代谢病医院住院的2型糖尿病患者1 139例(其中男654例, 女485例), 年龄18~92岁, 平均(55.25±11.55)岁, 均符合2006年世界卫生组织修订的糖尿病诊断标准。因习惯上以LDL-C颗粒直径小于25.5 nm为致动脉硬化表型, LDL-C颗粒直径25.5 nm对应的AIP为0.06<sup>[2]</sup>; 故以AIP值0.06为切点, 将研究对象分为: 非致动脉硬化表型组(N组, AIP<0.06, 462例)和致动脉硬化表型组(AIP≥0.06, 677例), 由于致动脉硬化表型组的AIP值跨度较大, 进一步按照AIP的四分位数将其分为4组(I、II、III、IV组)。所有入选者排除: (1) 1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病; (2) 大量蛋白尿(尿微量白蛋白≥300 mg/24 h)、肾功能异常、非糖尿病肾病、尿路感染、结石及其他原因引起的尿蛋白; (3) 酮症、糖尿病非酮症性高渗性昏迷、感染及急性心脑血管疾病等应激状态; (4) 入院前2周内未服用过血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂及调节血脂的药物。

2. 方法: (1) 体格检查: 受试者取站位, 双脚分开25~30 cm, 平稳呼吸, 在髂前上棘和第12肋下缘连线的中点水平测量腰围, 在髂前上棘水平测量臀围, 测量身高和体重时受检者脱鞋、帽, 穿单衣单裤。腰臀比的计算为腰围/臀围, BMI的计算为体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。受检者平卧位静息5 min后, 应用标准袖带水银柱式血压计测量右上臂血压, 收缩压和舒张压分别取科氏音第一音和第五音时血压读数, 间隔2 min后测量1次, 取3次平均值。测量工作均由专业的内科医师或护士完成。(2) 血液相关指标的测定: 所有患者于入院第2天空腹取肘中静脉血, 使用日立7070全自动生化分析仪检测血脂、尿酸和纤维蛋白原; 使用日本TOSOH公司的HLC-723G7全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白; 葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖, 免疫化学发光法测定空腹胰岛素, 稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mIU/L)/22.5, 该指标为非正态分布, 按其自然对数计算。(3) 尿微量白蛋白检测: 入

院后第2天留24 h尿并计尿量, 混匀后取50 ml采用放射免疫法测定尿微量白蛋白, 留尿期间避免剧烈活动并摄入低蛋白饮食。早期糖尿病肾病定义为按Mogensen分期诊断标准, 尿微量白蛋白30~300 mg/24 h。

3. 统计学分析: 数据处理采用SPSS 17.0统计软件。计量资料进行正态分布检验, 非正态分布的资料进行对数转化, 以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间均数的比较采用独立样本t检验, 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

1. 早期糖尿病肾病的患病率: 本研究样本合并早期肾病的患病率为25.3%, 按照是否合并早期糖尿病肾病分组, 合并肾病者的AIP值为0.21±0.29, 明显高于不合并肾病者(0.12±0.29,  $P < 0.01$ )。

2. AIP与代谢指标的相关性: 致动脉硬化表型组第25、50、75百分位的AIP值分别为: 0.152、0.248、0.430。随AIP的逐渐升高, 男性患者的比例、患者的BMI、腰臀比、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、尿酸、空腹血糖、纤维蛋白原以及早期肾病的患病率逐渐升高, 患者的年龄、病程、HDL-C逐渐下降, 5组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 糖化血红蛋白逐渐升高, Ln(HOMA-IR)逐渐降低, 组间差异没有统计学意义, III、IV组患者早期肾病的患病率较N组升高, 差异有统计学意义, 见表1。

3. 早期2型糖尿病肾病的Logistic回归分析: 以是否合并早期糖尿病肾病为因变量, 以性别、年龄、糖尿病病程、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、纤维蛋白原、糖化血红蛋白、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、尿酸、Ln(HOMA-IR)和AIP为自变量, 进行多因素Logistic回归分析发现, 除BMI、收缩压和Ln(HOMA-IR)外, AIP是糖尿病患者合并早期2型糖尿病肾病的独立危险因素( $P < 0.01$ ), 见表2。

表2 早期2型糖尿病肾病的Logistic回归分析

自变量	B	SE	Wald	OR(95% CI)	P值
BMI	0.092	0.039	5.645	1.097(1.016~1.183)	0.018
收缩压	0.025	0.007	11.183	1.025(1.010~1.040)	0.001
AIP	1.049	0.489	4.598	2.854(1.094~7.442)	0.032
Ln(HOMA-IR)	0.245	0.110	4.926	1.277(1.029~1.586)	0.026
常数	-7.709	1.351	32.551		<0.01

表1 5组2型糖尿病患者的临床资料分析

组别	例数	男性百分比 (%)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg/m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	腰臀比 ( $\bar{x} \pm s$ )	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )
N组	462	51.08	57.05±10.95	7.30±6.34	24.70±3.47	0.91±0.07	131.20±18.42
I组	169	53.25	56.59±10.31	6.75±6.16	25.85±3.83	0.92±0.06	131.78±18.68
II组	169	55.62	56.36±12.40	7.93±6.76	26.50±3.44	0.93±0.05	134.21±18.98
III组	169	60.36	54.03±11.00	6.48±6.54	26.85±3.36	0.93±0.05	133.44±18.28
IV组	170	77.65	49.18±11.91	4.81±4.75	27.18±3.54	0.95±0.06	129.94±16.84
F值		39.24	67.79	20.09	89.60	47.77	6.49
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.165

  

组别	例数	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )
N组	462	78.46±11.03	4.92±1.13	1.10±0.34	1.44±0.33	3.13±0.91	265.47±75.60
I组	169	77.84±10.91	4.98±1.07	1.58±0.29	1.24±0.22	3.20±0.88	280.62±73.52
II组	169	79.77±11.42	5.10±1.02	1.91±0.35	1.21±0.21	3.26±0.83	307.02±93.90
III组	169	80.71±11.52	5.32±1.19	2.49±0.53	1.16±0.24	3.35±0.97	328.80±85.60
IV组	170	82.01±11.10	5.85±1.83	5.20±3.24	1.11±0.21	3.59±1.60	321.72±85.30
F值		18.642	43.82	894.12	217.71	11.57	84.23
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.021	<0.01

  

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	糖化血红蛋白 (% , $\bar{x} \pm s$ )	纤维蛋白原 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	Ln(HOMA-IR) ( $\bar{x} \pm s$ )	尿微量白蛋白 (mg/24 h, $\bar{x} \pm s$ )	早期肾病(%)
N组	462	9.07±4.13	8.99±2.30	2.99±0.69	1.94±1.39	24.54±28.83	17.10
I组	169	9.02±3.52	9.10±2.32	3.14±0.68	1.95±1.26	33.49±48.16	18.93
II组	169	9.64±3.71	9.09±2.56	3.12±0.71	1.84±1.23	28.11±30.86	19.53
III组	169	9.52±3.42	9.14±2.06	3.14±0.59	1.66±1.15	33.38±40.80	23.67 <sup>a</sup>
IV组	170	10.39±3.34	9.19±2.15	3.23±1.00	1.56±1.18	30.98±38.50	27.06 <sup>a</sup>
F值		17.01	2.87	16.35	3.95	5.57	10.76
P值		0.002	0.580	0.003	0.413	0.234	0.027

注: 1 mmHg=0.133 kPa; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数; 与N组相比, <sup>a</sup>P<0.05

### 讨 论

24 h尿微量白蛋白是反映肾小球损害的早期最灵敏指标之一<sup>[3]</sup>, 2007年美国糖尿病学会和美国肾脏疾病预后质量倡议指南均以尿微量白蛋白的筛查作为糖尿病肾病早期诊断的指标。但是在临床上尿液收集时间长, 实际操作步骤繁琐, 患者依从性较差及其导致的结果波动较大等原因限制了其在门诊及基层医院的广泛应用。因此在临床工作中有必要寻求一种简单、经济的方法对糖尿病肾病的高危患者进行筛查。

Dobiasova等<sup>[2]</sup>在2001年通过大样本的研究发现, 以Lg(TG/HDL-C)作为血浆的致动脉粥样硬化指数可直接反映受试者动脉粥样硬化发生的危险性, 其数值与LDL颗粒大小呈明显负相关。习惯上以LDL颗粒直径小于或大于25.5 nm评价LDL为致动脉硬化表型(即小而密LDL占优势型)或非致动脉硬化表型, 25.5 nm对应Lg(TG/HDL-C)

指数值为0.06。随后有大量研究证实, AIP与体重指数<sup>[4]</sup>、HOMA-IR<sup>[5]</sup>和2型糖尿病患者的冠心病<sup>[6]</sup>及大血管并发症患病率<sup>[7]</sup>密切相关。本研究显示, 和对照组相比, 合并早期肾病的2型糖尿病患者AIP指数明显升高(P<0.01), 随AIP的升高, 男性患者的比例、患者的BMI、腰臀比、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、尿酸、空腹血糖、纤维蛋白原以及早期肾病的患病率逐渐升高, 患者的年龄、病程、HDL-C逐渐下降, 提示AIP与BMI、腰臀比、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、尿酸、纤维蛋白原水平以及早期肾病的患病均有密切的关系; 男性患者的比例随AIP的升高逐渐升高, 考虑可能与男性患者中饮酒的比例较高, 饮酒可明显升高甘油三酯有关; 患者的年龄和病程逐渐下降提示我们对于AIP明显增高的患者, 发生早期肾病的年龄和病程可明显提前; 糖化血红蛋白在各组间无统计学差异, 可能与本研究样本均为因糖尿病住院患者, 血糖大多较高有关。同时有



研究显示 AIP 大于 0.4 时, 冠心病的患病率也有明显升高<sup>[8]</sup>。

高甘油三酯和低 HDL-C 是 2 型糖尿病患者典型的脂代谢紊乱表现, 英国前瞻性糖尿病研究显示高甘油三酯与 2 型糖尿病患者出现尿微量白蛋白的风险独立相关<sup>[9]</sup>。甘油三酯是小而密低密度脂蛋白 (small, dense low-density lipoprotein, sd-LDL) 的最佳预测因子<sup>[10]</sup>, sd-LDL 易在肾脏基底膜沉积, 刺激细胞外基质增生, 且容易被氧化, 是糖尿病肾损伤的重要原因<sup>[11]</sup>, 同时高甘油三酯还可能通过促使肾皮质血管内皮生长因子和细胞黏附因子表达增加, 加重肾脏的损害<sup>[12]</sup>。本研究显示, I ~ IV 组早期糖尿病肾病的检出率逐渐升高, III、IV 组患者的患病率显著高于非致动脉硬化表型组 17.10% ( $P < 0.05$ ); 而尿微量白蛋白在各组之间无统计学差异, 亦提示我们, 这一指标可能与肾病的严重程度无明显相关, 这一推论尚需进一步研究。非条件 Logistic 回归分析显示, 除了传统的糖尿病肾病的危险因素 BMI、收缩压和 Ln (HOMA-IR) 外, AIP 也是早期糖尿病肾病的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ), 而高甘油三酯血症和低 HDL-C 血症并不能单独筛查出尿微量白蛋白升高的患者, 因此以 AIP 为指标进行筛选, 可以提高发现早期 2 型糖尿病肾病的能力。

综上所述, 本研究初步探讨了 2 型糖尿病患者中 AIP 与早期 2 型糖尿病肾病的相关性, 初步分析了该临床指标在筛查早期 2 型糖尿病肾病中的价值, 但这一结果仍需在大样本的前瞻性研究中进一步明确。血脂的检测相对简单易行, 方便在各级医疗卫生服务机构中开展, 因而该指标可作为一种简单、经济的指标为临床工作中早期 2 型糖尿病肾病的预测提供一定的参考价值。

## 参 考 文 献

- [1] Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study[J]. *Circulation*, 1997, 95(1): 69-75.
- [2] Dobiasova M, Raslova K, Rauchova H, et al. Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction[J]. *Physiol Res*, 2001, 50(1): 1-8.
- [3] William J, Hogan D, Battle D. Predicting the development of diabetic nephropathy and its progression[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2005, 12(2): 202-211.
- [4] 周筱琼, 于小妹, 叶雄伟, 等. 高脂血症患者血浆致动脉粥样硬化指数与血栓形成危险因子的相关性[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2010, 18(10): 799-802.
- [5] 石叶夫. 糖代谢异常患者血清胰岛素及脂质代谢状况分析[J]. *检验医学*, 2007, 22(3): 363-364.
- [6] 朱志刚, 郭向阳. 血浆致动脉粥样硬化指数与 2 型糖尿病患者合并冠心病的关系[J]. *安徽医药*, 2007, 11(8): 733-734.
- [7] 杨芳, 王中心, 陈纯娴, 等. 血浆致动脉粥样硬化指数与 2 型糖尿病患者大血管病变的关系[J]. *高血压杂志*, 2006, 14(1): 43-45.
- [8] Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice[J]. *Vnitr Lek*, 2006, 52(1): 64-71.
- [9] Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U. K. Prospective Diabetes Study 74[J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1832-1839.
- [10] McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration[J]. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12(11): 1284-1290.
- [11] Chu M, Wang AY, Chan IH, et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients[J]. *Br J Biomed Sci*, 2012, 69(3): 99-102.
- [12] Rodriguez WE, Tyagi N, Joshua IG, et al. Pioglitazone mitigates renal glomerular vascular changes in high-fat, high-calorie-induced type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(3): F694-701.

(收稿日期: 2014-05-26)

(本文编辑: 戚红丹)