

II 型糖尿病血糖控制情况与合并肾病的关系

侯旭宏 王建华 冯凭

【摘要】 目的 探讨 II 型糖尿病(NIDDM)病人的血糖控制情况对糖尿病肾病(DN)发生的影响。方法 对合并有 DN 及未合并有 DN 的 NIDDM 患者进行配对病例对照研究,共 106 对。采用硫酸法测定 24 h 尿中总蛋白含量,根据患 DM 以来(对于已患 DN 的患者,至其发生 DN 前),平均空腹血糖值(FBG)是否 > 140 mg/dl 来评估血糖控制情况。对资料进行条件 logistic 回归分析。结果 单因素结果显示,血糖控制情况与 DN 有统计学联系,比值比(OR)及其 95% 的可信区间(CI)分别为 0.43(0.25~0.75),用可能起混杂作用的因素调整后,这种关系仍然存在。结论 良好的血糖控制可减少 NIDDM 患者合并 DN 的危险,其作用独立于其它危险因素(包括 DM 病程)。

【关键词】 糖尿病 非胰岛素依赖型;糖尿病肾病;蛋白尿;危险因素

Relations of glyceimic control to diabetic nephropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus(NIDDM)—A pair-matched case-control study HOU Xuhong*, WANG Jianhua, FENG Ping.* *Department of Epidemiology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China*

【Abstract】 Objective To describe the relations between glyceimic control and development of diabetic nephropathy(DN) in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus(NIDDM). **Methods** A retrospective analysis was carried out on two groups of NIDDM patients, one group without proteinuria (< 300 mg/day, n = 106) and the other group with proteinuria(> or = 500 mg/day, n = 106). The two groups were matched by age $\leq \pm 3$ yrs, sex, race and resident place. Information of these subjects including demographic, history of diseases, family history of diseases, life-style and behavior style was obtained by self-administered questionnaire. Variables including systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP), fasting blood glucos(FBG), quantity of protein in 24-h urine were measured. Successful glyceimic control denoted that the mean value of FBG's surveillance was less than 140mg/dl after the occurrence of DM(the duration to the development of DN for the patients with DN.). Conditional logistic regression analysis was carried out. **Results** Results from univariate analysis showed that development of proteinuria was associated with glyceimic control, the FBG level at diagnosis of NIDDM and the highest FBG level in the past. The corresponding odd ratios(OR) with 95% confidence intervals(CI) were 0.43(0.25-0.75); 1.34(1.05-1.72) and 1.35(1.07-1.70) respectively. When data were adjusted by possible confounding factors, the relation of glyceimic control to DN still existed, but the other two relations disappeared.

Conclusion Successful glyceimic control decreased the occurrence risk of DN, independent of other risk factors including diabetic duration.

【Key words】 Diabetes mellitus non-insulin-dependent; Diabetic nephropathy; Proteinuria; Risk factor

糖尿病(DM)是一组病因和发病机制尚未完全阐明的内分泌-代谢疾病,而以高血糖为其共同主要标志。高血糖状态是引起 DM 慢性并发症的主要原因,而血糖增高的程度与并发症发生率直接相关。国外流行病学资料、DM 动物模型的研究以及最近的干预研究,如 DM 控制及并发症试验都支持在 DM 并发症的发病机理中,高血糖起着重要的或许决定性的作用^[1]。为探讨我国 II 型糖尿病

(NIDDM)患者的血糖控制情况对糖尿病肾病(DN)发生发展的作用及其特点,进行了配对病例对照研究。

对象和方法

1. 研究对象的选择:106 对病人均选自天津医科大学总医院内分泌科 1996 年 11 月至 1998 年 1 月的门诊及住院病人。全部病人做葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验,按 1985 年 WHO 的 DM 诊断标准,确诊分型为 NIDDM,全部病人均无与 DM 相关的其它内分泌疾病,并除外有肝脏疾病者。

基金项目:天津市教委基金(No. 96407)

作者单位:300070 天津医科大学公共卫生学院流行病学教研室
(侯旭宏、王建华);天津医科大学总医院内分泌科(冯凭)

病例组为有 DN 史或调查期内连续两次以上尿蛋白定量均 ≥ 500 mg/d 的 NIDDM 患者(除外由其它原因引起的肾疾患)。对照组为无 DN 史及其它肾脏疾患且在调查期内连续两次尿蛋白定量均 < 300 mg/d 的 NIDDM 患者。选择与病例同性别、同民族、同一居住地、年龄相差 $\leq \pm 3$ 岁的对照与之配对。

2. 调查内容与方法 流行病学询问, 包括一般性资料, DM 现病史, DN 现病史, 既往史(高血压史, 高血压病程, 既往最高收缩压及舒张压, 其它疾病史), 家族史, 个人习惯, 社会心理因素等。体格检查包括身高、体重和血压的测量。空腹血糖(FBG)采用葡萄糖氧化酶法测定, 血脂测定采用生化酶法测定, 24 h 尿蛋白定量采用硫酸法测定。

3. 统计方法: 使用 STATA 统计软件, 对资料进行条件 logistic 回归分析。

结 果

一、单因素分析结果

良好的血糖控制, 可减少 NIDDM 合并 DN 的危险, DM 病程越长, 确诊时 FBG、既往 FBG 越高, 发生过糖尿病酮症酸中毒(DKA)均可增加 NIDDM 合并 DN 的危险, 而 DM 家族史与 NIDDM 合并 DN 无统计学关联(表 1)。

二、用可能的混杂因素进行调整后的分析

1. 用可能的混杂因素分别对 DM 病程与 NIDDM 合并 DN 关系进行调整。分析显示: DM 病程长是 NIDDM 合并 DN 的危险因素(表 2)。

2. 用可能的混杂因素分别对血糖控制情况与 NIDDM 合并 DN 的关系进行调整, 结果: 良好的血糖控制是防止 NIDDM 合并 DN 的保护因素(表 3)。

表1 NIDDM 病情与合并 DN 关系的单因素条件 logistic 回归分析

变 量	OR 值($\bar{x} \pm s$)	P 值	95% CI
DM 病程	1.519 421 \pm 0.191 079 1	0.001	1.185 811 ~ 1.946 888
血糖控制情况	0.431 805 7 \pm 0.120 313 3	0.003	0.249 316 7 ~ 0.747 868 6
确诊时 FBG	1.341 441 \pm 0.167 384 8	0.019	1.048 929 ~ 1.715 525
既往最高 FBG	1.349 558 \pm 0.158 954 4	0.012	1.069 932 ~ 1.702 262
DKA 史	2.166 667 \pm 0.756 147 6	0.028	1.088 972 ~ 4.310 897
DM 家族史	1.291 667 \pm 0.351 192 6	0.348	0.755 755 5 ~ 2.207 596

表2 用可能的混杂因素调整 DM 病程与 NIDDM 合并 DN 关系的条件 logistic 回归分析

调整变量	OR 值($\bar{x} \pm s$)	P 值	95% CI
-	1.519 421 \pm 0.191 079 1	0.001	1.185 811 ~ 1.946 888
血糖控制情况	1.381 921 \pm 0.182 409 7	0.015	1.065 309 ~ 1.792 63
高血压病程	1.505 177 \pm 0.195 434 7	0.002	1.165 267 ~ 1.944 239
患 DM 后的饮食结构	1.517 102 \pm 0.208 032 2	0.003	1.157 713 ~ 1.988 057
患 DM 后的蔬菜摄入	1.488 264 \pm 0.195 339 1	0.003	1.148 973 ~ 1.927 748
坚持体育锻炼	1.524 786 \pm 0.193 051 2	0.001	1.187 995 ~ 1.957 055
吸烟指数 + 饮酒史	1.498 829 \pm 0.189 920 4	0.002	1.167 524 ~ 1.924 147

表3 用可能的混杂因素调整血糖控制情况与 NIDDM 合并 DN 关系的条件 logistic 回归分析

调整变量	OR 值($\bar{x} \pm s$)	P 值	95% CI
-	0.431 805 7 \pm 0.120 313 3	0.003	0.249 316 7 ~ 0.747 868 6
职 业	0.470 871 4 \pm 0.135 606 1	0.010	0.266 897 3 ~ 0.830 731 2
DM 病程	0.551 816 7 \pm 0.163 536 2	0.046	0.307 659 8 ~ 0.989 735
DM 确诊时 FBG	0.478 381 8 \pm 0.137 095 2	0.011	0.271 908 3 ~ 0.841 641 1
既往最高 FBG	0.506 343 2 \pm 0.157 791	0.030	0.273 935 7 ~ 0.935 925 5
X ₁ + X ₂	0.498 201 4 \pm 0.156 663 8	0.028	0.268 026 7 ~ 0.926 044 4
DKA 史	0.475 530 1 \pm 0.136 912	0.011	0.269 577 9 ~ 0.838 825 8
X ₁ + X ₂ + DKA 史	0.525 831 2 \pm 0.168 321 7	0.046	0.279 754 4 ~ 0.988 361 2
高血压病程	0.428 755 6 \pm 0.125 673	0.004	0.240 584 2 ~ 0.764 104 2
患 DM 后的饮食结构	0.400 571 5 \pm 0.120 205 5	0.003	0.221 681 9 ~ 0.723 818 8
坚持体育锻炼	0.431 677 8 \pm 0.120 308 3	0.003	0.249 204 2 ~ 0.747 763 2
吸烟指数 + 饮酒史	0.447 189 8 \pm 0.125 419 7	0.005	0.257 259 7 ~ 0.777 341 5

注: X₁ 为 DM 确诊时 FBG; X₂ 为既往最高 FBG

讨 论

糖尿病性微血管病变可发生在各种临床形式的 DM 中,而与 DM 的病因无关^[2]。高血糖状态是引起糖尿病慢性并发症的主要原因,且血糖增高的程度与并发症发生率直接相关^[3]。高血糖状态主要通过体内发生广泛的糖基化作用而引起一系列病理反应。已知糖基化终末产物(AGE)在糖尿病慢性并发症的发生发展中具有重要作用^[4]。且糖基化血红蛋白含量增高所导致的组织缺氧可能与微血管病变的发病机理有关。此外,长期高血糖导致细胞外液容量扩张以及血管活性的神经-体液调节机制异常,使得 DM 患者一旦出现持续蛋白尿几乎无一例外地发展为终末期肾衰(ESRD)^[5]。

Kawazu 等^[5]对正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组的两组研究对象的血糖控制情况与尿蛋白排泄情况进行了 8 年的随访研究表明:严格的血糖控制[FBG < 140 mg/100 ml 和糖化血红蛋白(HbA1c) < 9.0%]可明显地阻滞无高血压的 NIDDM 患者早期 DN 的发生、发展,并可能与治疗干预方式无关。Sasaki 等^[2]在日本大阪对纳入研究时均无蛋白尿的 1 196 例 NIDDM 病人进行了平均 10 年的随访研究,发现持续蛋白尿的发生、发展与 FBG 水平相关联。Carpenter 等^[6]前瞻性随访了 55 例 3~15 年的 NIDDM 病人,及用作形态学对照的非 DM 受试者的肾组织切片进行比较研究。结论为:总的说来,肾脏有典型的 DM 性结节性肾小球硬化型病变的病人血糖水平最高。在日本 Ohkubo 等^[7]对被随机分配到两组——强化胰岛素治疗组(MIT 组)和传统的胰岛素治疗组(CIT 组)的共 110 例 NIDDM 病人进行了为期 6 年的前瞻性研究,结论为:强化胰岛素治疗获得的严格血糖控制能阻滞 NIDDM 病人微血管病变的发生发展。联合国糖尿病协会公布的糖尿病控制与并发症研究(DCCT)(干预性研究)的文章,清楚地显示了控制血糖可延缓或预防 DM 微血管并发症的发生。美国糖尿病协会和美国临床内分泌协会推荐的 NIDDM 病人的血糖控制水平是平均 FBG 150 mg/dl 或 HbA1c 为 7%~8%(正常范围 < 6.05%)。

多次流行病学横断面研究提示 DM 病程与尿蛋白排泄率相关联,较长的 DM 病程可能是发生微量蛋白尿及 DN 的一个重要危险因素。也有一些

作者对 DM 病程与 NIDDM 合并 DN 的关联持不同观点,在意大利 Garancini 等的横断面研究发现,NIDDM 患者微量蛋白尿的发生率在患 DM 后的 10 年内随病程延长而增加然后趋于平稳。Ballard 等^[8]对 1 031 例 NIDDM 病人的随访研究发现,当控制了持续蛋白尿出现时的年龄,NIDDM 病程和持续蛋白尿的发生率之间无关联。

在本研究匹配了年龄这个混杂因素后,单因素分析表明随 DM 病程的延长,NIDDM 患者合并 DN 的危险性增大,当用血糖控制情况等可能的混杂因素进行调整后,这种关联依然存在,同时用 DM 病程及其它可能的混杂因素对血糖控制情况与合并 DN 的关系进行调整后,血糖控制情况与 NIDDM 合并 DN 的关系仍然存在,说明良好的血糖控制可阻滞 NIDDM 合并 DN,其作用独立于其它危险因素(包括 DM 病程)。

参 考 文 献

- Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: How much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med*, 1996, 124(1 pt 2): 86-89.
- Sasaki A, Horiuchi N, Hasagawak, et al. Persistent albuminuria as an Index of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in Osaka, Japan-incidence, risk factors, prognosis and causes of death. *Diabetes Res Clin Pract*, 1989, 7: 299-306.
- 朱建民. 糖尿病肾病发病机理的研究进展. *中华肾脏病杂志*, 1991, 7: 375-377.
- 江曼丽. 糖基化作用与糖尿病慢性并发症. *国外医学内分泌分册*, 1997, 17: 32-35.
- Kawazu S, Tomono S, Shimizu M, et al. The relationship between early diabetic nephropathy and control of plasma glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. the effect of glycemic control on the development and progression of diabetic nephropathy in an 8-year follow-up study. *J Diabetes Complications*, 1994, 8: 13-17.
- Carpenter AM, Goetz FC, Lecompte PM, et al. Glomerulosclerosis in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: relationship to glycemia in the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetologia*, 1993, 36: 1057-1063.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes Mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28: 103-117.
- Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes*, 1988, 37: 405-412.

(收稿日期: 1999-12-28)