

非糖尿病慢性肾功能不全血液透析患者胰岛素抵抗与左心室质量指数相关性研究

彭瑾¹,魏炯¹,胡蓉¹,曾凯宏²

(1. 巴中市中心医院肾内科,四川 巴中 636000;2. 四川省人民医院肾内科,四川 成都 610072)

摘要:目的 探讨非糖尿病慢性肾功能不全血液透析患者胰岛素抵抗与左心室质量指数之间的相关性。方法 选取 78 例非糖尿病慢性肾功能不全患者作为研究对象,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。根据 HOMA-IR 将患者分为两组,胰岛素抵抗组(IR)和非胰岛素抵抗组(NIR)。采用心脏彩超连续测量 3 个心搏舒张末左室内径(LVDd)、舒张末室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(PWT),得出平均值,然后采用 Deiereux 的心室重量(LVM)校正公式计算左心室质量指数。同时检测患者血压、体质量指数、三酰甘油、总胆固醇、C 反应蛋白等,比较 IR 组与 NIR 组各个指标的差异。通过多元回归分析计算 LVMI 与各指标的相关性。结果 IR 组与 NIR 组比较,收缩压[(136.6±20.8) vs (128.0±16.4) mmHg]、体质量指数[(26.7±4.8) vs (25.2±2.4) kg·m⁻²]、空腹胰岛素[(18.2±11.3) vs (12.3±10.2) IU·L⁻¹]、HOMA-IR[(14.4±1.8) vs (2.1±0.8)]、三酰甘油[(2.52±1.12) vs (1.84±1.45) mmol·L⁻¹]、C 反应蛋白[(6.89±3.43) vs (3.87±1.54) mg·L⁻¹]、LVMI [(153.7±26.3) vs (142.4±22.4) g·m⁻²]等指标均差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元回归分析显示:LVMI 与收缩压和 HOMA-IR 呈正相关($\beta = 0.24, P = 0.02; \beta = 0.27, P = 0.01$)。结论 胰岛素抵抗和收缩压是影响非糖尿病慢性肾功能不全血液透析患者左心室质量指数的危险因素。

关键词:非糖尿病;血液透析;胰岛素抵抗;左心室质量指数

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.009

The correlation research between insulin resistance and left ventricular mass index in non-diabetic dialysis patients

PENG Jin¹, WEI Jiong¹, HU Rong¹, ZENG Kaihong²

(1. Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636000, China;

2. Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between insulin resistance and left ventricular mass index in non-diabetic dialysis patients. **Methods** Seventy-eight non-diabetic chronic renal failure patients were included in the study and homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The patients were assigned into two groups according to HOMA-IR, IR group and NIR group. Left ventricular diastolic diameter (LVDd), interventricular septum thickness (IVST) and posterior wall thickness (PWT) were measured in succession for three times by colour Doppler echocardiography and the mean was calculated. And then left ventricular mass index (LVMI) was calculated by Deiereux formula. Meanwhile, patients' blood pressure, body mass index, triacylglycerol, total cholesterol,

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(160472)

- [11] ERDOZAIN OJ, PEGRUM S, WINROW VR, et al. Hypoxia in abdominal aortic aneurysm supports a role for HIF-1 α and Ets-1 as drivers of matrix metalloproteinase upregulation in human aortic smooth muscle cells[J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(2):163-170.
- [12] 张蓉, 胡明, 费宇行, 等. 单核巨噬细胞趋化因子 1、胰岛素样生长因子 I 和基质金属蛋白酶 9 在人腹主动脉瘤中的表达及其意义[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(5):483-485.
- [13] MARSHALL LM, CARLSON EJ, O' MALLEY J, et al. Thoracic aortic aneurysm frequency and dissection are associated with fibrillin-1 fragment concentrations in circulation[J]. *Circ Res*, 2013, 113(10):1159-1168.
- [14] 罗明尧, 杨航, 陈前龙, 等. FBN-1 基因突变检测对临床疑似马方综合征患者的诊断价值:附 7 例报告[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(8):453-456.
- [15] DAVIS MR, SUMMERS KM. Structure and function of the mammalian fibrillin gene family: implications for human connective tissue diseases[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(4):635-647.
- [16] 郭俊, 蔡伦, 李小燕, 等. 利用目标基因测序技术发现马方综合征 FBN1 新突变[J]. *心肺血管病杂志*, 2014, 33(4):596-598, 603.
- [17] HUBMACHER D, SABATIER L, ANNIS D S, et al. Homocysteine modifies structural and functional properties of fibronectin and interferes with the fibronectin-fibrillin-1 interaction[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(23):5322-5332.
- [18] 刘杰, 贾鑫, 贾森皓, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与腹主动脉瘤的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(5):497-499.

(收稿日期:2016-08-31, 修回日期:2016-12-08)

and C-reactive protein were detected and compared between IR group and NIR group. Multivariate regression analysis was adopted for evaluating the correlation between LVMI and all the indexes. **Results** There were significant differences in systolic blood pressure [(136.6 ± 20.8) vs (128.0 ± 16.4) mmHg], body mass index [(26.7 ± 4.8) vs (25.2 ± 2.4) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$], fasting insulin [(18.2 ± 11.3) vs (12.3 ± 10.2) $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$], HOMA-IR [(14.4 ± 1.8) vs (2.1 ± 0.8)], triacylglycerol [(2.52 ± 1.12) vs (1.84 ± 1.45) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$], C reactive protein [(6.89 ± 3.43) vs (3.87 ± 1.54) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$] and LVMI [(153.7 ± 26.3) vs (142.4 ± 22.4) $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$] between IR group and NIR group ($P < 0.05$). Multi-Variate regression analysis showed that there was positive correlation between LVMI, systolic blood pressure and HOMA-IR ($\beta = 0.24, P = 0.02$; $\beta = 0.27, P = 0.01$). **Conclusions** Systolic blood pressure and HOMA-IR were the risk factors of LVMI in the non-diabetic dialysis patients.

Keywords: non-diabetic; dialysis; insulin resistance; left ventricular mass index

对于慢性肾功能不全(CRF)的血液透析患者,其首要的死亡原因是心脑血管并发症。据中华肾脏病学会透析移植登记报告显示,我国透析患者约51%死于心脑血管疾病^[1]。侯凡凡等^[2]的调查显示:慢性肾脏病患者的心血管疾病发病率分别为左心室肥厚58.5%,慢性充血性心力衰竭27.7%,大血管动脉粥样硬化性病变31.5%。近年来的研究显示,胰岛素抵抗(IR)与透析患者心脏结构改变及心血管并发症密切相关^[3-5]。本文探讨了非糖尿病慢性肾功能不全血液透析患者IR和左心室质量指数(LVMI)之间的相关性,期为临床治疗类似患者提供理论依据,现进行如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 抽取2013年11月—2015年11月期间在巴中市中心医院接诊的78例非糖尿病慢性肾功能不全血液透析患者,男41例,女37例,年龄46~86岁,平均年龄 (57.67 ± 3.39) 岁,透析时间5个月~5年,平均透析时间 (3.61 ± 1.05) 年。透析患者每周透析2~3次,且每次脱水约0~4 kg。根据文献报道胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)大于2.69为IR作为参考^[6],将患者分为两组,胰岛素抵抗组(IR)31例和非胰岛素抵抗组(NIR)47例。对照组采用同时期本院体检的健康人群,共57例,男32例,女25例,年龄33~58岁,平均年龄 (46.2 ± 5.4) 岁。患者和健康体检者均签署了知情同意书。本研究得到了巴中市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 指标包括:身高,体质量,体表面积(BSA),空腹胰岛素(FIN),空腹血糖(FBG),体质量指数(BMI),三酰甘油(TG),总胆固醇(CHOL),C反应蛋白(CRP),血压(收缩压SBP,舒张压DBP),左心室舒张末期内径(LVEDD),左心室收缩末期内径(LVEDS),室间隔厚度(IVST),左心室后壁舒张末期厚度(LVPWT)。

1.2.2 检测方法和计算公式 采用费森尤斯

4008B型血液透析机进行血透。GE公司心脏彩超仪,S3经胸探头,探头频率为2~4 MHz。所有患者休息10 min后,行心脏彩超检查,取3个心动周期,计算平均值,分别记录IVST, LVPWT, LVIDD, LVIDS。应用公式计算LVMI。LVM(g) = $0.8 \times 10.4 [(IVST + LVPWT + LVEDd)^3 - LVEDd^3] + 0.6$, LVMI = LVM/BSA。FIN、TG、CHOL、CRP采用ELISA方法,操作步骤按照试剂盒说明书,分别经过包被;封闭酶标反应孔;加入待检测样品,加入酶标抗体;加入底物液,终止反应后上ELISA检测仪检测,选用492 nm波长,并记录各项数据。FBG采用葡萄糖氧化酶法,加样后于37℃水浴中反应15 min,625 nm波长处测定吸光度值。每例患者均常规测量身高,体质量。并根据公式计算BSA, BMI。计算公式包括:BSA = $0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体质量}(\text{kg}) - 0.1529$; BMI = 体质量/身高²; HOMA-IR = $(FIN \times FBG) \div 22.5$ 。

1.3 统计学方法 采用统计学软件SPSS15.0进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 t 检验比较各组各指标的差异,采用多元逐步回归分析LVMI与各个影响因素之间的关联关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 透析组和对照组的各项指标比较 78例CRF透析患者SBP, DBP, BMI, FIN, FBG, HOMA-IR指数, TG, CHOL, CRP, LVM, LVMI等各项指标与对照组比较结果, SBP, BMI, FIN, HOMA-IR, TG, CRP, LVM和LVMI存在差异,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 IR组与NIR组各项指标比较 SBP, BMI, FIN, HOMA-IR, TG, CRP, LVMI存在差异,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 LVMI的影响因素分析 从表1知:非糖尿病透析患者和对照组的LVMI差异有统计学意义($P < 0.05$)。从表2知:非糖尿病透析患者中的IR与NIR的LVMI也差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 非糖尿病透析患者及对照组各项检测指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SBP/mmHg	DBP/mmHg	BMI/ kg·cm ⁻²	FIN/ IU·L ⁻¹	FBG/ mmol·L ⁻¹	HOMA-IR	TG/ mmol·L ⁻¹	CHOL/ mmol·L ⁻¹	CRP/ mg·L ⁻¹	LVM/ mm	LVMI/ g·m ⁻²
对照组	57	108.4±17.2	74.6±12.7	22.1±4.1	11.3±8.6	4.9±1.4	2.3±1.2	1.74±0.46	4.42±1.02	8.7±3.5	142.5±21.7	132.2±22.6
透析组	78	136.7±22.4	78.8±16.5	25.1±3.3	14.8±10.2	5.4±1.2	2.8±1.6	1.93±0.58	4.64±1.23	11.5±6.9	156.7±41.8	148.2±26.4
两组比较	<i>t</i> 值	8.301	1.671	4.706	2.101	2.228	2.075	2.047	1.101	3.082	2.564	3.692
	<i>P</i> 值	0.000	0.097	0.000	0.038	0.028	0.040	0.043	0.273	0.003	0.012	0.000

表2 IR组与NIR组各项指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SBP/mmHg	DBP/mmHg	BMI/ kg·cm ⁻²	FIN/ IU·L ⁻¹	FBG/ mmol·L ⁻¹	HOMA-IR	TG/ mmol·L ⁻¹	CHOL/ mmol·L ⁻¹	CRP/ mg·L ⁻¹	LVMI/ g·m ⁻²
IR组	31	136.6±20.8	81.6±12.6	26.7±4.8	18.2±11.3	5.9±0.9	4.4±1.8	2.52±1.12	4.67±1.18	6.89±3.43	153.7±26.3
NIR组	47	128.0±16.4	79.4±13.6	25.2±2.4	12.3±10.2	5.5±1.2	2.1±0.8	1.84±1.45	4.52±1.26	3.87±1.54	142.4±22.4
两组比较	<i>t</i> 值	2.035	0.72	1.612	2.395	1.584	6.692	2.21	0.527	4.606	2.034
	<i>P</i> 值	0.045	0.474	0.015	0.019	0.117	0.000	0.030	0.599	0.000	0.045

故采用多元线性回归,进一步分析 LVMI 与其它各检测指标之间的关联关系:

以 LVMI 为因变量,以各项临床检测指标为自变量,进行多元线性全子集回归分析。考虑到 DBP 在前述分析中并不显著,且与 SBP 指标有一定的共线性,故将其剔除。回归结果显示:多个检测指标中,仅 SBG, HOMA-IR 二指标回归检验为显著(分别为: $\beta=0.24, P=0.02; \beta=0.27, P=0.01$)。提示 LVMI 与 SBG, HOMA-IR 可能有正相关关系。见表3。

表3 LVMI与各临床指标相关性的多元回归分析

指标	多元回归结果			
	β 值	SE 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
SBP/mmHg	0.24	0.34	2.341	0.022
BMI/kg·m ⁻²	0.23	0.33	2.082	0.076
HOMA-IR	0.27	0.46	2.663	0.011
TG/mmol·L ⁻¹	0.17	0.20	1.884	0.083
CHOL/mmol·L ⁻¹	-0.32	0.27	0.280	0.418
CRP/mg·L ⁻¹	0.25	0.11	2.151	0.085

注: β 为偏回归系数,SE 为标准误。

3 讨论

CRF 又被称为慢性肾功能衰竭,简称为慢性肾衰,是指各种原因造成的慢性进行性肾实质损害,早期肾脏萎缩,不能维持其基本功能,临床上主要表现为水、电解质平衡失调、代谢产物潴留等,又称

尿毒症。CRF 发展过程中,各种电解质紊乱及酸碱平衡失调比较常见,其中最常见的是水钠平衡紊乱和代谢性酸中毒。

近年的研究证实 CRF 是心血管疾病的独立危险因素,并且这种相关性在无其他心血管高危因素的人群中亦得到证实^[7]。CRF 患者心血管疾病危险性较其他患者明显增加,如心肌梗死增加了40%,而心血管疾病作为 CRF 患者的主要的并发症,严重影响了该类患者的预后,其中50%以上的 CRF 患者死于心血管疾病^[8-9]。随着超声心动技术的研究进展,国内外学者发现 CRF 患者已经存在心脏左室舒张功能减退,其是早期心肌损害和功能失调的重要标志^[10-11]。另外,慢性炎症也与 CRF 密切相关,甚至有研究者认为,CRF 就是一种慢性炎症疾病,因为反映炎症活动的炎性标志物已经被证实存在 CRF 中存在^[12-13]。在慢性炎症因子,如:白细胞介素 1 β (IL-1 β),白细胞介素 6(IL-6)刺激下,肝脏产生大量 CRP。CRP 不仅参与机体对炎症的免疫反应,还可能通过脂质代谢紊乱参与肾功能衰竭的发生和发展,最终加重肾功能衰竭^[14-15]。胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定。目前已经证实,多种炎症因子,如 CRP、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等参与 IR 的发生和发展^[16-20]。近年的研究显示,CRF 患者早期就已经存在慢性炎症和 IR,且与左心室肥厚有密切关系^[21-23]。但是,随着 CRF

的进展,对于慢性炎症与 IR 引起左心室结构与功能的变化及相关因素的研究较少。

本研究以非糖尿病 CRF 透析患者为研究对象,并根据 HOMA-IR 作为分组依据,比较了 IR 组和 NIR 组的临床指标,包括慢性炎症指标 CRP 等,通过多元回归分析了 LVMI 的相关因素,探讨了非糖尿病 CRF 透析患者心血管并发症发生的可能机制。结果显示:IR 组与 NIR 组比较,SBP, BMI, FIN, HOMA-IR, TG, CRP, LVMI 等指标均存在差异,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过多元回归分析, LVMI 与 HOMA-IR 和 SBP 存在相关性($\beta = 0.24, P = 0.02; \beta = 0.27, P = 0.01$)。从结果分析,虽然 CRP 是慢性炎症的重要参与因素,但是,其并不是作为独立因素参与 LVMI 改变的因素,而是通过导致机体 IR 参与其中。

综上所述,非糖尿病 CRF 透析患者存在一定的慢性炎症和 IR,可能导致心血管并疾病的风险,或者加重原有心血管疾病的病情。所以,提示我们在今后的临床工作中,更要密切关注该类透析患者的心血管并发症,并通过改善胰岛素抵抗,降低血压等治疗预防心血管并发症的发生和发展。

参考文献

[1] 中华医学会肾脏病分会透析移植登记工作组. 1999 年度全国透析移植登记报告[J]. 中华肾脏病杂志, 2001, 17(2): 77-78.

[2] 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病的患病率调查[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(7): 458-463.

[3] KARAKAN S, SEZER S, OZDEMIR ACAR FN. Insulin resistance and left ventricular mass in non-diabetic hemodialysis patients [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(6): 165-173.

[4] KARA M, GURLULER E, CAKIR U. The effect of two different high-flux dialysis membranes on insulin resistance in non-diabetic end-stage renal disease patients [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(8): 1293-1296.

[5] TATAR E, DEMIRCI MS, KIRCELLI F, et al. Association of insulin resistance with arterial stiffness in nondiabetic peritoneal dialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(1): 255-262.

[6] 杨文英, 杨兆军, 李光伟, 等. 联合测量腰臀围比值(或腰围)和血压可预测代谢综合征 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(3): 227-229.

[7] SOUCEK M, MONHART V, NEDBÁLKOVÁ M. Hypertension and cardiovascular complications of chronic renal failure [J]. *Vnitř Lek*, 2011, 57(7/8): 615-619.

[8] TATJANA DM, SINIŠA M, LJILJANA G, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in dialysis chronic renal failure patients [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(7): e88.

[9] RODRIGUEZ-ITURBE B, CORREA-ROTTER R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(16): 2687-2698.

[10] REBIĆ D, RAŠIĆ S, HAMZIĆ-MEHMEDBAŠIĆ A, et al. Valvular calcification and left ventricular modifying in peritoneal dialysis patients [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(8): 1316-1322.

[11] 毕秋香, 巨兰, 杨军. 组织多普勒 Tei 指数评价尿毒症患者左室功能 [J]. 黑龙江医药, 2012, 25(1): 34-35.

[12] PRATS M, FONT R, GARCÍA-RUIZ C, et al. Acute and sub-acute effect of ferric carboxymaltose on inflammation and adhesion molecules in patients with predialysis chronic renal failure [J]. *Nefrologia*, 2013, 33(3): 355-361.

[13] 吕琴琴, 杜娟丽, 赵锋. 前列地尔治疗慢性肾功能不全临床疗效观察 [J]. 安徽医药, 2007, 11(8): 693-694.

[14] MILLET C, BOSSON JL, PERNOD G, et al. Cardiovascular mortality and C-reactive protein in elderly patients beginning dialysis: reverse epidemiology [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2011, 23(5/6): 357-363.

[15] MALEKMAKAN L, MALEKMAKAN A, SAYADI M, et al. Association of high-sensitive C-reactive protein and dialysis adequacy with uremic pruritus [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(5): 890-895.

[16] USUI I, TOBE K. Roles of chronic inflammation as a pathogenesis of insulin resistance [J]. *Nippon Rinsho*, 2012, 70(Suppl 3): 191-195.

[17] CHANG EJ, LEE SK, SONG YS, et al. IL-34 is associated with obesity, chronic inflammation, and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): E1263-E1271.

[18] HSIEH CJ, WANG PW, CHEN TY. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 49.

[19] RAMÍREZ ALVARADO MM, SÁNCHEZ ROITZ C. Relationship between serum levels of C-reactive protein and alpha1-antitrypsin and insulin resistance in obese women [J]. *Invest Clin*, 2014, 55(3): 249-259.

[20] DE FILIPPO G, RENDINA D, MOCCIA F, et al. Interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 complex and insulin resistance in obese children and adolescents [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(3): 339-343.

[21] ULUTAS O, TASKAPAN H, TASKAPAN MC, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, serum adipokine, and leptin levels in peritoneal dialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3): 879-884.

[22] WANG AY. Consequences of chronic inflammation in peritoneal dialysis [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(2): 159-171.

[23] CADER RA, IBRAHIM OA, PAUL S, et al. Left ventricular hypertrophy and chronic fluid overload in peritoneal dialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(6): 1209-1215.