2 型糖尿病病人微量元素铁水平与糖尿病肾病相关性分析

邵小娟,胡文,郝海荣,程亮,俞伟男
(徐州医学院附属淮安医院、淮安市第二人民医院内分泌科,江苏 淮安 223002)

摘要:目的 探讨微量元素铁水平对糖尿病肾病(DN)的影响。**方法** 选取2 型糖尿病(T2DM)病人61 例,分为T2DM 正常对照组30 例,DN Ⅲ期21 例,DN Ⅳ期10 例。原子吸收分光光度计检测微量元素铁水平。**结果** 3 组中,随着 DN 分期的进展,病人血清铁水平逐渐增高,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),相关分析显示,肾小球滤过率(GFR)与血清铁成线性负相关($P<0.05$),多元线性回归显示,血清铁是影响 GFR 独立危险因素。**结论** 血清铁水平是影响 DN 病人的独立因素,可作为 DN 的早期监测指标。

关键词:2 型糖尿病;糖尿病肾病;血清铁
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.029

Association of iron with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes

SHAO Xiaojuan, HU Wen, HAO Hairong, CHENG Liang, YU Weinan
(*Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical College, Huai'an, Jiangsu* 223002, *China*)

Abstract: Objective To study the association of iron with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 61 hospitalized patients with type 2 diabetes were recruited. These individuals were assignedinto three groups, namely, 30 diabetic patients without DN, 21 patients of clinical definite stage Ⅲ DN and 10 patients of clinical definite stage Ⅳ DN. Serum iron wasmeasured by atomic absorption spectrophotometer. **Results** Serum iron showed significant differences in these three groups ($P<0.05$), which increased gradually with the progress of DN staging. Pearson correlation analysis showed that serum iron levels were negatively correlated with GFR ($P<0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that the serum iron level was an independent risk factor for GFR. **Conclusions** Serum iron is an independent risk factor for diabetic nephropathy. Checking serum iron is helpful for the early diagnosis of diabetic nephropathy.

Key words: Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Serum iron

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是指糖尿病微血管病变导致的肾小球硬化。DN 在糖尿病病人中的发生率可达 20% ~40%,是糖尿病最严重的并发症之一,也是糖尿病病人肾功能衰竭的主要原因[1]。另外,肾功能减退发生心血管疾病的风险会显著增高,进一步增加了 DN 的死亡率[2]。在 DN 的早期阶段通过严格控制血糖和血压,可防止或延缓糖尿病肾病的发展,否则,一旦进入大量蛋白尿期后,进展至终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD)的速度大约为其他肾脏病变的 14 倍。而研究表明[3]经治疗的 ESRD 者 2 年生存率也仅为 72.79%。因此,使用适当的筛查和诊断方法早期识别 DN 的发生对提高病人存活率,改善预后及生活质量具有重要意义。本研究旨在探讨病人的肾功能状况与血清铁之间的关系,以初步揭示血清铁与 DN 的之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2015 年 2—5 月在淮安市第二人民医院内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病(T2DM)病人 61 例,男 37 例,女 24 例,平均年龄(57.79 ± 1.75)岁,糖尿病病程在 2 ~20 年。糖尿病诊断标准以 1999 年 WHO 所颁布为标准:空腹血糖≥7.0 mmol·L^{-1}(静脉血浆)和餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol·L^{-1}(静脉血浆)。根据 Mogensen 对 DN 分期:第 1 组,T2DM 正常对照组:肾小球高滤过,间断微量白蛋白尿,病人休息时晨尿或随机尿白蛋白与肌酐比值(ACR)正常(男 <2.5 g·mol^{-1},女 <3.5 g·mol^{-1},共 30 例。第 2 组,DN Ⅲ期:早期糖尿病肾病期,以持续性微量白蛋白尿为标志,ACR 为 2.5

通信作者:胡文,女,副主任医师,硕士生导师,研究方向:糖尿病并发症及发病机制,E-mail:huwen787878@163.com

~30.0 g · mol^{-1}(男),3.5 ~ 30.0 g · mol^{-1}(女),共21 例。第3 组,DN Ⅳ期:显性白蛋白尿,ACR > 30.0 g · mol^{-1},共 10 例。排除标准如下:(1)有肿瘤、心血管或脑血管疾病、其他内分泌代谢疾病,或肾脏疾病包括系膜增生性肾病,膜性肾病、肾病综合征、高血压肾病;(2)合并严重糖尿病急性并发症如糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态、低血糖等;(3)怀孕或正在哺乳的妇女;(4)正在接受类固醇类、激素、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物治疗;(5)近1 年内有献血史者,贫血、铁剂治疗及输血者。3 组年龄、性别均差异无统计学意义。所有受试者签署知情同意书。本研究获得淮安市第二人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 采集受试者病史,测量并记录血压、身高、体质量,计算出体质量指数(BMI)。禁食 10 h 后于次日清晨 8:00 ~ 10:00 抽取静脉血,测定空腹血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA_1C)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)。留取所有受试者晨尿测定 ACR,根据简化 MDRD 公式[4]估算肾小球率过滤(GFR) = 186 × (Scr) − 1.154 × (年龄) − 0.203 × K,女性 K = 0.742,男性 K = 1.233。

血清铁测定:用日立原子吸收分光光度计,根据已测定的铁的吸收度,由仪器直接算出含量。

1.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计软件。正态分布计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,非正态分布计量资料以中位数(Q1 ~ Q3)表示。多组间比较用方差分析(非正态分布资料先行 LOG 转换成正态),再行 LSD 法两两比较。定性资料计算构成比以及率,比较采用χ^2检验。双变量资料相关性采用 Spearman 相关分析,多因素分析采用多元线性回归分析。$P < 0.05$示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组各指标的单因素分析 T2DM 正常对照组,DN Ⅲ期,DN Ⅳ期,三组各指标的变化见表 1,随着 DN 分期的增加,收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BUN、UA、血清铁从 T2DM 正常对照组起,呈现逐步增高的趋势,SBP、血清铁($P < 0.05$)从 T2DM 正常对照组起,差异有统计学意义。GFR($P < 0.05$)从 T2DM 正常对照组起,呈现逐步降低的趋势,差异有统计学意义。DN Ⅲ期时,血清铁明显增高。

2.2 各指标的相关分析 GFR 与年龄、BUN、UA、血清铁呈显著负相关($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素综合分析(多元线性回归) 以 GFR 为因变量,(年龄、BUN、UA、血清铁)为自变量,建立多元线性回归模型,结果显示 GFR 与年龄、血清铁、BUN、UA 成线性负相关($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

DN 是目前引起 ESRD 的首要原因,按照 DN 的发展一般可分为 5 期,Ⅰ期、Ⅱ期 DN 仅靠临床症状及各项生化检测指标难以明确诊断分期,所以本研

表 1 DN 分期的各研究对象的特征的单因素分析

变量	例数	年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	男性/例(%)	BMI/(kg · m^{-2}, $\bar{x} \pm s$)	GLU/(mmol · L^{-1}, $\bar{x} \pm s$)	HbA_1C/(%, $\bar{x} \pm s$)	BUN/mmol · L^{-1}
T2MD 正常对照组	30	52.83 ± 1.83	21(70.0)	25.07 ± 0.61	10.71 ± 0.82	9.69 ± 0.45	5.4(4.7 ~ 6.6)
DN Ⅲ期	21	59.76 ± 3.60	11(52.3)	26.27 ± 0.96	10.43 ± 0.85	9.63 ± 0.57	5.6(4.3 ~ 6.8)
DN Ⅳ期	10	57.30 ± 2.51	5(50.0)	25.72 ± 1.62	9.51 ± 1.33	8.46 ± 0.74	6.2(5.1 ~ 10.3)
$F(\chi^2)$值		1.996	(8.098)	0.547	0.302	1.006	(2.238)
P 值		0.145	0.088	0.582	0.741	0.372	0.327

变量	例数	UA/μmol · L^{-1}	SBP/mmHg	DBP/mmHg	血清铁/mg · L^{-1}	糖尿病病程/年	GFR/mL · min^{-1}
T2MD 正常对照组	30	269.78 ± 13.59	126(120 ~ 133)	74(72 ~ 80)	432.8(426.2 ~ 454.1)	5(2 ~ 10)	157.1(142.8 ~ 208.7)
DN Ⅲ期	21	279.84 ± 18.42	130(127 ~ 140)[a]	78(73 ~ 85)	437.6(429.8 ~ 484.4)	8(3 ~ 17)	140.3(85.6 ~ 175.4)[a]
DN Ⅳ期	10	328.84 ± 36.59	138(130 ~ 141)[b]	81(70 ~ 85)	476.3(429.9 ~ 498.1)[a]	12(9 ~ 15)	75.9(47.4 ~ 104.4)[bc]
$F(\chi^2)$值		1.845	(9.298)	(1.33)	(6.959)	(5.585)	(20.378)
P 值		0.168	0.01	0.514	0.031	0.061	<0.001

注:与 T2DM 正常对照组比较,[a]$P < 0.05$,[b]$P < 0.01$;与 DN Ⅲ期组比较,[c]$P < 0.05$;表中偏态资料均经 Log 转化。

表 2 GFR 与临床各指标的相关分析

变量	年龄	BMI	FPG	HbA_1C	BUN	UA	SBP	DBP	血清铁	糖尿病病程
R 值	−0.457	−0.035	0.17	0.159	−0.458	−0.269	−0.18	0.033	−0.343	−0.215
P 值	<0.001	0.786	0.194	0.234	<0.001	0.043	0.165	0.803	0.007	0.096

表3 多元性线性回归分析受试者血清铁及各临床指标对GFR的影响

GFR变量	年龄	BUN	UA	血清铁
β值	-0.409	-0.311	-0.204	-0.281
F值	20.041	19.68	15.306	15.211
P值	<0.001	0.003	0.041	0.005

注:表为回归所得最优子集(逐步纳入法)。F值为每步加入一个变量后,方差分析值。

究将其纳入正常对照组。微量白蛋白尿是DN公认的早期诊断指标,但其受多种因素影响,诊断DN特异性不足,对预测疾病的转归也存在局限性。肾脏病理为诊断DN的金标准,但其为有创性检查,不宜作为DN早期诊断的常规检查。所以寻找简便、稳定的诊断早期DN的指标具有重要的意义。

铁是人体中关键的营养元素之一,是人体中含量最高的微量元素。它存在于血红蛋白、肌红蛋白和许多酶中,参与一系列代谢过程。研究显示,吸收入血的二价铁经铜蓝蛋白氧化成三价铁,与转铁蛋白(TRF)结合后转运到各个组织。而后结合细胞膜上特异性转铁蛋白受体(TfR),形成复合体被细胞内吞,在胞浆内形成内吞小体[5]。在依赖ATP质子泵作用下,内吞小体解离,解离出的铁经二价金属转运体1(DMT1)跨内膜小体膜而转入胞浆,为细胞利用[6]。多余的铁则以铁蛋白或含铁血黄素形式贮存,待机体需要铁元素时动用。

Krisai等[7]研究显示铁储存过多可诱发高血糖及胰岛素抵抗,可能原因为过多的铁负荷引起脂质氧化,游离脂肪酸产生过多,减少肌肉对葡萄糖的利用,增加肝脏糖异生,导致胰岛素抵抗。张惠英等[8]研究也显示,T2DM病人的铁蛋白水平显著高于健康者。另外,Fernández-Real等[9]研究发现,将高血清铁蛋白的T2DM者分实验组与对照组,实验组每2周放血500 mL,第4月、12月分别测定其胰岛素的敏感性,结果显示,实验组胰岛素敏感性显著提高,这也再一次验证了铁在T2MD病人中的显著作用。最近越来越多研究转向铁与糖尿病并发症的关系的探讨,如熊燕等[10]研究显示T2DM合并颈动脉硬化病人的铁负荷较单纯T2DM及正常人群显著升高。Cameron等[11]研究显示去铁治疗能恢复T2MD病人运动及感觉神经传导速度,而DN是糖尿病最严重的并发症之一,我们猜想铁可增强糖尿病病人的肾脏毒性。之前关于铁代谢与DN的研究大多集中在铁蛋白与DN的关系[12],但铁蛋白除了是铁储存的标志外,同时也是炎性指标[13]。而DN的发生本就处在一个微炎症状态[14],所以铁蛋白的炎性作用对实验结果有干扰。本研究则从血清铁的角度探讨铁代谢与DN发生发展的关系,将更具有说服力。

本研究显示微量铁元素随着DN分期的进展,而呈上升趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),GFR随着DN分期的进展,呈下降趋势,差异有统计学意义($P<0.001$)。相关分析也显示,血清铁与GFR成线性负相关($P<0.05$)。因为DN分期的进展及GFR的降低都预示着肾功能的恶化,所以可以认为血清铁的逐渐蓄积与肾功能恶化有一定相关性。多元线性回归分析显示微量铁元素水平是影响肾小球率过滤的独立影响因素,R^2为0.504,$P<0.05$,拟合尚可。综合以上,我们推测血清铁在DN的发生和发展中起着重要作用。其可能的机制为:(1)肾脏能表达两种参与铁代谢的蛋白,其中一种为TfR。DN发生时,肾小球基底膜结构发生改变,孔径增大,肾小球率过膜选择性滤过屏障受损使得TRF的滤过增多,引起TfR上调[15],TfR上调后可能引起血清TRF的升高,进而导致血清铁的升高。当然,这需要进一步的验证。(2)过量的铁可通过芬顿反应催化氧化应激[14-15],氧自由基生成增多,导致血管舒张功能下降,增加血小板聚集和白细胞在肾小球内皮细胞的黏附,从而损伤肾小球血管内皮的通透性。(3)TRF本足以结合血清中存在的大部分游离铁离子,从而保证没有足够游离铁来催化氧化应激的发生。DN时,体内铁代谢平衡被破坏,使循环TRF中铁结合位点利用率显著降低,导致血浆中游离铁大量增加[16]。

综上所述,DN病人存在微量铁元素的代谢紊乱,其发生、发展与体内微量铁元素代谢有着密切的联系。临床检测血清铁或有助于识别早期DN,也能对疾病所处状态,以及疾病有无进展进行无创的严密监测,改善对DN病人的临床管理及预后,同时也为DN的治疗,提供新思路。进一步的临床研究仍需进一步探讨。

参考文献

[1] COLLINS AJ,FOLEY RN,HERZOG C,et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report[J]. Am J Kidney Dis,2011,57(1 Suppl 1):A1-A8.

[2] 张静梅,康丽娜,李佩文.2型糖尿病肾病患者心血管疾病危险因素分析[J].江苏医药,2011,37(2):182-184.

[3] 王韫芳,杨冉,薄庆.终末期肾病患者死亡的相关因素研究[J].安徽医药,2016,20(2):324-327.

[4] 任颖,巴雅,李素华,等.CKD-EPI与MDRD肾小球滤过率评估公式在慢性肾脏病患者中的适用性研究[J].中国全科医学,2012,15(14):1586-1589.