

· 论著 ·

老年 2 型糖尿病患者肌肉量减少与白蛋白尿的相关性研究

李亚岚¹ 高月琴¹ 王彦²

¹山西省心血管病医院内分泌科,太原 030000; ²山西医科大学第一医院内分泌科,太原 030000

通信作者:王彦, Email:wyroad@126.com

【摘要】 目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者肌肉量减少与白蛋白尿的相关性。**方法** 选取 2017 年 5 月至 10 月在山西医科大学第一医院内分泌科住院的 96 例老年 T2DM 患者,根据尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)将研究对象分为两组:白蛋白尿组(ACR \geq 30 μ g/mg,41 例)与非白蛋白尿组(ACR<30 μ g/mg,55 例),比较两组四肢骨骼肌质量指数(SMI)、年龄、体重指数、空腹血糖、HbA1c 等,以及肌肉量减少的检出率。并按 SMI 分为 4 组,比较白蛋白尿检出率,最后分析肌肉量减少与白蛋白尿的相关性。**结果** 与非白蛋白尿组相比,白蛋白尿组 SMI 降低($Z=4.700, P<0.05$),而肌肉量减少检出率升高($\chi^2=5.525, P=0.019$),随着 SMI 降低,白蛋白尿检出率升高($\chi^2=20.230, P<0.05$)。SMI 下降是白蛋白尿的独立危险因素($OR=0.438, 95\% CI: 0.292 \sim 0.658, P<0.001$)。**结论** 老年 T2DM 患者出现白蛋白尿时肌肉量减少检出率升高,肌肉量减少是白蛋白尿的独立危险因素。

【关键词】 白蛋白尿;肌少症;2 型糖尿病;骨骼肌质量指数

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190615-06021

Relationship between low muscle mass and albuminuria in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Li Yalan¹, Gao Yueqin¹, Wang Yan². ¹Department of Endocrinology, Shanxi Province Cardiovascular Disease Hospital, Taiyuan 030000, China; ²Department of Endocrinology, The First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Wang Yan, Email:wyroad@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between low muscle mass and albuminuria in elderly patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of ninety-six elderly patients with T2DM who were admitted to the Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University from May to October 2017 were enrolled in this study. According to ratio of urine albumin to creatinine (ACR), the subjects were divided into two groups: albuminuria group (ACR \geq 30 μ g/mg, $n=41$) and non-albuminuria group (ACR<30 μ g/mg, $n=55$). Skeletal muscle mass index (SMI), age, body mass index, fasting plasma glucose, HbA1c and detection rate of low muscle mass were compared between the two groups. Furthermore, all patients were divided into four groups according to SMI, and the detection rate of albuminuria were compared. Finally, the relationship between albuminuria and low muscle mass was explored. **Results** Compared with non-albuminuria group, SMI was lower ($Z=4.700, P<0.05$), while the detection rate of low muscle mass was higher in albuminuria group ($\chi^2=5.525, P=0.019$); the detection rate of albuminuria was increased with the decrease of SMI ($\chi^2=20.230, P<0.05$). The reduction of SMI was an independent risk factor of albuminuria($OR=0.438, 95\% CI: 0.292-0.658, P<0.001$). **Conclusion** In elderly T2DM patients with albuminuria, the detection rate of low muscle mass is higher, and low muscle mass is an independent risk factor for albuminuria.

【Key words】 Albuminuria; Sarcopenia; Type 2 diabetes mellitus; Skeletal muscle mass index

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190615-06021

近年来,老年 2 型糖尿病(T2DM)人群中肌少症的发病率及危害引起了越来越广泛的关注。肌少症以骨骼肌质量和力量下降及功能减退为主要特征,可导致身体残疾、功能障碍、代谢紊乱、生存率降低、医疗保健成本增加等一系列问题。有资料显示,肌少症在 60~70 岁人群中的患病率约为 5%~13%,在 80 岁以上可达 11%~50%^[1]。Kim 等^[2]发现,老年 T2DM 患者发生肌少症的概率是非 T2DM 者的 2~3 倍,且骨骼肌减少是 T2DM 的独立危险因素,同时高糖毒性、胰岛素抵抗(IR)也可以增加肌肉萎缩速率。此外,老年人群终末期肾病(ESRD)患者较对照组表现出更早和更严重的肌肉损失^[3]。白蛋白尿与肌少症存在一定的共同病理生理机制,且与 T2DM 密切相关,如内皮功能障碍、氧化应激、炎症反应和 IR 等,两者可能会相互影响,恶化糖尿病^[4]。本研究旨在老年 T2DM 患者中探讨肌少症和白蛋白尿的相关性,为临床提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 5 月至 10 月在山西医科大学第一医院内分泌科住院的老年 T2DM 患者 96 例。纳入标准:(1)自愿参加,已签署知情同意书,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[5]。(2)年龄 60 岁以上。排除标准:(1)体内有金属植入物者。(2)不能移动和不能独立从椅子上站起。(3)神经系统疾病或骨关节疾病而影响活动。(4)慢性心、肺功能严重不全。(5)具有明显肝、肾功能损害。(6)泌尿系统感染。(7)恶性疾病。(8)认知功能受损、不配合该研究。肌少症尚无金标准,由于入组患者为亚洲人,本文肌肉量减少的诊断采用亚洲诊断共识。男性、女性骨骼肌质量指数(SMI)分别低于 7.0 kg/m²、5.4 kg/m² 时诊断肌肉量减少。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南,以微量白蛋白/肌酐(ACR)≥30 μg/mg 为切点,将患者分为白蛋白尿组(41 例)和非白蛋白尿组(55 例)。本研究符合医院伦理委员会所制订的伦理学标准。

1.2 研究方法 详细询问病史,记录患者体重指数、糖尿病病程等一般资料,抽取患者禁食 12 h 后清晨 6 时的空腹静脉血,采用 ROCHEcobas 8000 全自动生化分析仪检测空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、肾功能、肝功能等指标。留取晨起清洁中段尿,应用博士泰 A25 特定蛋白分析仪检测尿微量白蛋白(免疫比浊法)及尿肌酐(酶法),计算尿微量白蛋

白/肌酐比值(ACR)。记录双能量 X 射线吸收法检查中体脂量、四肢骨骼肌量,并计算 SMI = 骨骼肌量/身高²(kg/m²)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验,非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,计数资料用百分率(%)表示,两组间比较用 χ^2 检验。相关性分析用 Spearman 秩相关,回归分析用 logistic 回归逐步法建立回归模型,纳入标准 0.05,排除标准 0.10。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 白蛋白尿组与非白蛋白尿组临床资料比较 与非白蛋白尿组相比,白蛋白尿组年龄大、血肌酐水平升高,而 SMI、估算的肾小球滤过率(eGFR)降低(*P* 均 < 0.05),其他指标差异无统计学意义,见表 1。

2.2 白蛋白尿组与非白蛋白尿组肌肉量减少的检出率比较 肌肉量减少检出率白蛋白尿组较非白蛋白尿组高($\chi^2 = 5.525$, *P* = 0.019),见表 2。

2.3 各 SMI 分组的白蛋白尿检出率 取 SMI 的 25 百分位数、中位数、75 百分位数为界值点将其分为 4 组,经趋势卡方检验,差异有统计学意义,随着 SMI 升高,白蛋白尿检出率降低(*P* 均 < 0.001),见表 3。

2.4 SMI 与 ACR 相关性分析 调整年龄后,在整体和男性组中,SMI 与 ACR 均呈负相关(*P* 均 < 0.05),见表 4。

2.5 逐步 logistic 回归分析 以白蛋白尿为因变量,调整性别、年龄、体重指数、糖尿病病程、收缩压、舒张压、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿酸、尿素、空腹血糖、糖化血红蛋白、体脂量、血浆白蛋白、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、总胆固醇、甘油三酯的影响,SMI 减少是白蛋白尿的独立危险因素,见表 5。

3 讨论

糖尿病肾病是 T2DM 常见的慢性并发症,其诊断依赖于白蛋白尿的检出情况。肌少症的发生也与 T2DM 内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激、IR 等有关。本研究旨在观察老年 T2DM 患者肌肉量减少与白蛋白尿间的相关性,结果发现,老年 T2DM 患者白蛋白尿组肌肉量减少检出率(24.4%)较非白蛋白尿组(7.3%)高,且出现肌肉量减少的受试者 ACR 明显高于非肌肉量减少者,SMI 低组白蛋白尿检出率

表 1 白蛋白尿组与非白蛋白尿组临床资料比较[$n(\%)$, $M(P25, P75)$]

指标	非白蛋白尿组($n=55$)	白蛋白尿组($n=41$)	t/Z 值	P 值
性别[男($\%$)]	24(43.6)	24(58.5)	2.086	0.149
年龄(岁)	64.00(62.00, 68.00)	68.00(61.00, 75.00)	-2.985	0.002
病程(年)	10.00(3.00, 17.00)	12.00(6.50, 19.50)	-1.520	0.129
SBP(mmHg)	137.00(120.00, 155.00)	140.00(126.00, 158.50)	-0.752	0.452
DBP(mmHg)	75.00(67.00, 81.00)	76.00(69.50, 80.00)	-0.667	0.504
SMI(kg/m^2)	8.59(7.85, 9.70)	7.48(6.51, 8.31)	4.700	<0.001
肌肉量(kg)	19.88 \pm 3.68	20.17 \pm 4.14	-0.366	0.596
体脂量($\%$)	32.30(28.90, 35.30)	30.20(23.55, 36.30)	1.478	0.139
身高(m)	1.64 \pm 0.63	1.65 \pm 0.08	-0.896	0.399
体重(kg)	65.39 \pm 9.49	67.41 \pm 12.43	-0.906	0.490
BMI(kg/m^2)	23.89(22.23, 25.89)	24.00(21.63, 26.96)	-0.178	0.859
FPG(mmol/L)	8.78(6.71, 10.80)	9.00(7.85, 10.49)	-1.097	0.273
HbA1c($\%$)	8.50(7.26, 10.14)	9.38(7.42, 10.81)	-1.044	0.296
血浆白蛋白(g/L)	42.93 \pm 4.61	42.72 \pm 5.04	0.214	0.804
ALT(U/L)	18.00(14.00, 26.00)	16.00(14.00, 21.50)	0.872	0.383
AST(U/L)	20.00(18.00, 25.00)	20.00(16.00, 22.00)	1.485	0.138
TC(mmol/L)	4.59(3.96, 5.26)	4.41(3.90, 5.01)	0.004	0.997
TG(mmol/L)	1.85(1.32, 2.40)	1.77(1.16, 2.25)	0.193	0.847
HDL-C(mmol/L)	1.06(0.97, 1.17)	1.02(0.90, 1.14)	0.824	0.410
LDL-C(mmol/L)	2.75 \pm 0.63	2.68 \pm 0.85	0.438	0.524
ACR($\mu\text{g}/\text{mg}$)	13.80(8.07, 18.89)	88.71(44.84, 284.74)	-8.357	<0.001
eGFR[$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	103.54(88.51, 121.86)	91.93(76.16, 107.17)	2.533	0.011
sCr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	63.00(51.50, 70.00)	68.70(60.25, 80.40)	-2.430	0.015
尿酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	273.00(233.00, 320.00)	282.00(236.50, 344.50)	-0.922	0.356
尿素(mmol/L)	5.34(4.60, 6.59)	5.02(4.82, 6.68)	0.219	0.827

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压;SMI:四肢骨骼肌量指数;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;ACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;eGFR:估计的肾小球滤过率;sCr:血肌酐

表 2 两组肌肉量减少检出率比较[$n(\%)$]

组别	例数	肌肉量减少	非肌肉量减少
白蛋白尿组	41	10(24.4)	31(75.6)
非白蛋白尿组	55	4(7.3)	51(92.7)
χ^2 值		5.525	
P 值		0.019	

表 3 SMI 四分组白蛋白尿检出率比较[$n(\%)$]

SMI 分组	无白蛋白尿	有白蛋白尿
<7.41	5(20.8)	19(79.2)
7.41~8.19	19(62.5)	5(37.5)
8.19~9.10	13(54.2)	11(45.8)
≥ 9.10	22(91.7)	2(8.3)
χ^2 值		20.230
P 值		<0.001

注:SMI:四肢骨骼肌量指数

表 4 SMI 与 ACR 的 Spearman 相关性分析

因素	整体($n=96$)		男性($n=43$)		女性($n=53$)	
	r	P	r	P	r	P
ACR($\mu\text{g}/\text{mg}$)	-0.530	<0.001	-0.720	<0.001	-0.034	0.820

注:SMI:四肢骨骼肌量指数;ACR:尿微量白蛋白/肌酐

表 5 逐步 logistic 回归分析结果

因素	β	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI	
						上限	下限
SMI	-0.826	0.208	15.803	<0.001	0.438	0.292	0.658

注:SMI:四肢骨骼肌量指数

更高;肌肉量减少是白蛋白尿的独立危险因素。

上述研究结果与 Chung 等^[6] 研究结果一致。ESRD 患者存在骨骼肌肉质量和力量的下降,维持血液透析患者中肌少症发病率随着年龄的增长逐渐增加,伴发肌少症可加重其进展,使致残率、病死率升高,预后极差^[7]。Pupim 等^[8] 发现,四肢肌肉量可独立预测维持血液透析患者的生存率。而且 ESRD 患者中,是否患有糖尿病是肌肉量减少的最重要的预测因子。由此可见,ESRD 与肌少症的关系已有大量研究,本研究主要聚焦于早期肾损害患者,以提示临床医生重视 ACR 和肌肉量。最近几个研究调查了除外 ESRD 的慢性肾病早期患者中的肌少症, Foley 等^[9] 首先报道了肾小球滤过率降低与肌少症患病率增加有关,随着肾功能损害的加重,肌少症的患病率显著增加。Kim 等^[10] 证明肌少症患者较非肌少症患者白蛋白尿发生率高。另外, Han 等^[11] 研究显示,普通人群中白蛋白尿的总体发病率为 16.5%,其风险的增加与肌少症独立相关。可见白蛋白尿与肌少症存在相互影响,而且均与心血管疾病风险密切相关,糖尿病肾病早期足细胞凋亡随胰岛素敏感性的下降增加,使肾小球超滤过,且内皮功能障碍、

血管舒张减少、炎性细胞浸润,产生白蛋白尿。反之,骨骼肌是人体最大的胰岛素靶器官,Moon^[12]研究发现,肌少症可加重 IR,加速糖尿病进展。而与年龄相关的低度炎性反应可通过干扰细胞与细胞之间的缝隙连接,从而破坏内皮依赖性舒张功能,加剧老年人的肌肉质量和力量下降。因此,内皮功能障碍、炎性反应以及 IR 可能是连接白蛋白尿和肌少症的机制。本研究与 Moon 等研究结果一致,老年 T2DM 患者中,男性 SMI 与 ACR 相关,女性则无关。本研究以白蛋白尿为因变量,采用逐步 logistic 回归分析建立回归模型,在逐步调整危险因素之后,肌肉量的减少仍对白蛋白尿有影响。但是因为横断面研究设计的内在局限性,无法确定肌少症和白蛋白尿之间是否存在因果关系,但是通过笔者得出的结果以及两者的共同机制,表明肌肉量减少可能是导致白蛋白尿的原因,反之白蛋白尿对肌肉量减少的影响也可能存在。其次,仅使用一次 ACR 结果可能会导致白蛋白尿的分类有误差,但重复测量可能在时间和费用上不切实际。

总之,老年 T2DM 患者肌肉量减少是导致白蛋白尿的独立危险因素,临床工作中,ACR 作为糖尿病患者早期肾损伤的敏感指标,需引起足够重视,同时提高对肌少症的认识,做到尽早防治,以减缓白蛋白尿的进展。

参 考 文 献

- [1] von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010, 1 (2): 129-133. DOI: 10.1007/s13539-010-0014-2.
- [2] Kim KS, Park KS, Kim MJ, et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults [J]. Geriatr Gerontol Int, 2014, 14 (Suppl 1): 115-121. DOI: 10.1111/ggi.12189.
- [3] Walker SR, Wagner M, Tangri N. Chronic kidney disease, frailty, and unsuccessful aging: a review [J]. J Ren Nutr, 2014, 24 (6): 364-370. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.09.001.
- [4] Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease [J]. J Cell Biochem, 2015, 116 (7): 1171-1178. DOI: 10.1002/jcb.25077.
- [5] WHO (1999). 关于糖尿病的新诊断标准与分型 [J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8 (1): 5-6. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2000.01.001.
- [6] Chung HS, Hwang SY, Choi JH, et al. Effects of low muscle mass on albuminuria and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2018, 73 (3): 386-392. DOI: 10.1093/gerona/glx055.
- [7] Ren H, Gong D, Jia F, et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk [J]. Ren Fail, 2016, 38 (3): 364-371. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1132173.
- [8] Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, et al. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus [J]. Kidney Int, 2005, 68 (5): 2368-2374. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00699.x.
- [9] Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III [J]. Am J Nephrol, 2007, 27 (3): 279-286. DOI: 10.1159/000101827.
- [10] Kim TN, Lee EJ, Hong JW, et al. Relationship between sarcopenia and albuminuria: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (3): e2500. DOI: 10.1097/MD.0000000000002500.
- [11] Han E, Lee YH, Kim G, et al. Sarcopenia is associated with albuminuria independently of hypertension and diabetes: KNHANES 2008-2011 [J]. Metabolism, 2016, 65 (10): 1531-1540. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.07.003.
- [12] Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010 [J]. Endocr J, 2014, 61 (1): 61-70. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0244.

(收稿日期: 2019-06-15)

(本文编辑: 饶颖)

(上接第 76 页)

- [14] 韩婧, 康骅. 甲状腺癌的发病现状及影响因素 [J]. 实用预防医学, 2018, 25 (7): 894-897. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.07.037.
- [15] 关海霞, 滕卫平, 杨世明, 等. 不同碘摄入量地区甲状腺癌的流行病学研究 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81 (8): 457-458. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2001.08.004.
- [16] 冯莉莉, 杨琛, 孙乔, 等. 2010—2014 年上海市浦东新区甲状腺癌发病情况分析 [J]. 上海预防医学, 2018, 30 (7): 574-578. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2018.18581.
- [17] Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980—2005 [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18 (3): 784-791. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0960.
- [18] Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18 (4): 1092-1100. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0976.
- [19] 张从蓉, 温松臣, 刘华, 等. 沧州市水源性高碘地区病情监测分析 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43 (13): 1504-1505.
- [20] 贾清珍, 张向东. 对新修订的《水源性高碘地区和高碘病区的划定》标准的解读 [J]. 中国地方病学杂志, 2017, 36 (3): 226-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2017.03.017.

(收稿日期: 2019-07-15)

(本文编辑: 刘欣)