

分类号: R587.1

密级:

糖尿病前期人群的自然转归及微量白蛋白尿与心血管死亡、全因死亡风险的相关研究

A study of outcome of pre-diabetes and the effect of microalbuminuria on cardiovascular- and total mortality

作者姓名: 李妍妍

学科专业: 内分泌与代谢病学

导师: 陆菊明 教授

答辩委员会主席: 陆菊明

论文答辩日期: 二〇一〇年五月二十六日

院校地址: 北京市复兴路 28 号

邮政编码: 100853

军医进修学院 研究生学位论文原创性声明

秉承我院“敬业、勤奋、求实、创新”的学风，本人声明：所呈交的论文是我本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得我院或其他教育机构的学位及证书而使用过的材料，对本文的研究作出贡献的个人或集体，均已在文中做了明确的说明并表示谢意。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：李永娟 日期：2010.5.26
指导教师签名：陈永 日期：2010.5.26

军医进修学院 研究生学位论文版权使用授权书

本人保证毕业离院后，发表论文或使用论文工作成果时署名为军医进修学院或解放军总医院。学院有权保留并向国家有关部门或机构送交论文原件、复印件和电子版本，可以采用影印、缩印、扫描或其它手段保存论文以供被查阅和借阅。学院可以公布学位论文的全部或部分内容（保密内容除外）。

论文作者签名：李永娟 日期：2010.5.26
指导教师签名：陈永 日期：2010.5.26

目 录

英文缩略表	1
中文摘要	3
英文摘要	5
第一部分 糖尿病前期人群 4 年自然转归分析及影响因素研究	
中文摘要	8
英文摘要	10
前言	12
研究对象和方法	13
结果	18
讨论	31
参考文献	37
第二部分 非糖尿病人群微量白蛋白尿的转归及其危险因素的随访研究	
中文摘要	42
英文摘要	43
前言	45
研究对象和方法	45
结果	48
讨论	53
参考文献	57
第三部分 微量白蛋白尿对心血管疾病死亡率及全因死亡率的影响	
中文摘要	60
英文摘要	61
前言	63
研究对象和方法	63

结果	64
讨论	70
参考文献	74
文献综述	
尿微量白蛋白与血管病变的关系及治疗进展	78
参考文献	89
个人简历及攻读学位期间发表文章情况	95
致谢	97

英文缩略语表

ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitors	血管紧张素转换酶抑制剂
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会
ARB	angiotensin receptor blocker	血管紧张素受体阻滞剂
BMI	body mass index	体重指数
CAD	coronary heart disease	冠心病
CVD	cardiovascular disease	心血管疾病
DBP	diastolic blood pressure	舒张压
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DN	diabetic nephropathy	糖尿病肾病
DR	diabetic retinopathy	糖尿病视网膜病变
FPG	fasting plasma glucose	空腹血糖
HT	hypertension	高血压
HOMA	homeostasis model assessment	自身稳定模型评价法
HOMA-IR	HOMA - insulin resistance index	胰岛素抵抗指数
HBCI	HOMA- β cell function index	HOMA β 细胞功能指数
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
IFG	impaired fasting glucose	空腹血糖受损
IGR	impaired glucose regulation	糖调节受损
IGT	impaired glucose tolerance	糖耐量减低
INS	Insulin	胰岛素
IR	insulin resistance	胰岛素抵抗
MAU	microalbuminuria	微量白蛋白尿
NGT	normal glucose tolerance	正常糖耐量
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
PPG	postprandial plasma glucose	餐后血糖
ROC	receiver operating characteristics	受试者工作曲线
RAS	renin-angiotensin system	肾素-血管紧张素系统
SBP	systolic blood pressure	收缩压
TC	total cholesterol	总胆固醇

TG	triglyceride	甘油三酯
WHO	World Healthy Organization	世界卫生组织
UAER	urinary albumin excretion rate	尿白蛋白排泄率
UA	uric acid	尿酸

糖尿病前期人群的转归及微量白蛋白尿与心血管死亡、全因死亡 风险的相关研究

中文摘要

目的：了解北京糖尿病前期人群的转归特点，以及微量白蛋白尿与心血管死亡、全因死亡风险的相关性。**方法：**研究选取北京石景山社区中老年人群作为观察对象，对该人群进行了为期4年的随访研究：1. 分析正常糖代谢（NGT）、糖调节受损（IGR）人群基线时临床特征，观察糖尿病前期人群4年后糖代谢自然转归情况，分析转归的相关因素；2. 分析中老年非糖尿病人群基线时及4年后微量白蛋白尿进展情况，了解该人群微量白蛋白尿的患病情况，并分析影响其转归的因素；3. 对2181例中老年进行为期4年的随访观察，分析微量白蛋白尿对预测心血管疾病死亡及全因死亡风险的价值。**结果：**IFG下限由6.1mmol/L下调至5.6mmol/L使IFG和IFG/IGT构成比分别增加5倍和2.8倍。IFG₁组合并心血管疾病、高血压、血脂紊乱、微量白蛋白尿比例显著高于NGT组。各组的DM年转化率比较，IFG/IGT（5.2%）>IFG₂（5.0%）>IGT（2.9%）>IFG₁（2.7%）>NGT（1.2%）。logistic回归分析显示NGT转归为IGR或DM的主要危险因素是FPG（OR=3.96，95%CI 1.97~7.96，P=0.001）和2hPG（OR=1.37，95%CI 1.13~1.66，P=0.002）。IGR转归为DM与FPG（OR=4.09，95%CI 2.32~7.20，P=0.000）、2hPG（OR=1.42，95%CI 1.21~1.68，P=0.000）、BMI（OR=1.16，95%CI 1.08~1.34，P<0.05）呈正相关，与HbC1/IR负相关（OR=1.027，95%CI 0.862~1.316，P=0.001）。非糖尿病人群中MAU患病率为7.3%，MAU患病率随年龄增长而增加，IFG/IGT组MAU患病率为13.3%，其次为IGT组（10.8%），UAER进展组4年后随访与基线指标比较，4年后SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA、CREA、2hINS、HOMA-IR较基线状态时均有显著升高，HbC1/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著下降，多元logistic逐步回归分析显示SBP、2hPG、TG、2hINS、HOMA-IR是UAER进展的危险因素。该研究人群全因死亡率为8.7/1000人年，其中CVD死亡和恶性肿瘤死亡占总死亡人数的74%。与生存组相比，死亡组合并MIAU、MAAU及

DM 的比例显著高于生存组。NAU、MIAU 和 MAAU 人群全因死亡率分别为 6.8%、20.6%和 58.8%。在 NAU 人群中,恶性肿瘤是该人群的首要死亡原因,其次是心血管疾病。而在 MIAU 人群和 MAAU 人群中,心血管疾病为该人群的首要死亡原因。校正年龄、血糖、高血压、血脂异常等因素后,与 NAU 组相比,MIAU 组的心血管疾病死亡风险增加了 1.72 倍,全因死亡风险增加 1.01 倍,MAAU 组心血管疾病死亡风险增加了 3.87 倍,全因死亡风险增加 2.76 倍。以 NAU 组为对照,经 Cox 回归调整年龄、血糖、血压、血脂紊乱后,分析不同 UAER 组 CAD 死亡及全因死亡人群归因危险度百分比,18.32%的 CVD 死亡及 11.96%的全因死亡见于 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 。

结论: 1. 下调 IFG 诊断切点后对 NGT 及 IGR 人群构成比有显著影响, $5.6 \leq \text{FPG} < 6.0\text{mmol/L}$ 人群心血管疾病、高血压、血脂紊乱、微量白蛋白尿患病率显著高于正常糖代谢人群。2. 血糖是预测 NGT 和 IGR 人群糖代谢恶化的高危因素,尤其是空腹血糖。肥胖对非糖尿病人群转归为 DM 有重要作用,尤其在 IGT 人群。NGT-IGR 转归过程中高胰岛素血症和胰岛素抵抗影响较大,IGR-DM 转归过程中胰岛 β 细胞功能下降影响较大。3. 非糖尿病人群中 MAU 与餐后血糖关系更为密切。MAU 与高血压、高血糖、血脂紊乱、胰岛素抵抗密切相关。4. 心血管疾病和恶性肿瘤为该研究人群的主要死亡原因,恶性肿瘤是 NAU 人群的首要死亡原因,其次是心血管疾病。在 MIAU 人群和 MAAU 人群中,心血管疾病为该人群的首要死亡原因。与 NAU 组相比,MIAU 组与 MAAU 组的心血管疾病死亡风险及全因死亡风险显著增加。

关键词 糖调节受损; 空腹血糖异常; 微量白蛋白尿; 转归; 死亡率

A study of outcome of pre-diabetes and the effect of microalbuminuria on cardiovascular- and total mortality

Abstracts

To investigate the characteristics of pre-diabetes population conversion, we selected moderate-elderly population of Shijingshan community in Beijing and made a 4-year follow-up. The population were divided into normal glucose metabolism (NGT) and impaired glucose regulation (IGR). We recorded the baseline clinical characteristics, analyzed the natural conversion of different glucose metabolism status and the related factors to conversion. analyzed the prevalence and natural conversion of microalbuminuria, investigated the effect of microalbuminuria for predicting cardiovascular disease mortality and total mortality risk.

The results showed that IFG threshold from the 6.1mmol / L down to 5.6mmol / L, IFG and IFG / IGT constituent ratio increased 5 times and 2.8 times. The prevalence of complicated with cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, and microalbuminuria were significantly higher in IFG₁ than NGT group. The annual conversion rate to DM was IFG / IGT (5.2%)> IFG₂ (5.0%)> IGT (2.9%)> IFG₁ (2.7%)> NGT (1.2%). Logistic regression analysis showed that the risk factors of NGT transferred to IGR or DM were FPG (OR = 3.96, 95% CI 1.97 ~ 7.96, P = 0.001) and 2hPG (OR = 1.37, 95% CI 1.13 ~ 1.66, P = 0.002). The risk factors of IGR transferred to DM were FPG (OR = 4.09, 95% CI 2.32 ~ 7.20, P = 0.000), 2hPG (OR = 1.42, 95% CI 1.21 ~ 1.68, P = 0.000), BMI (OR = 1.16, 95% CI 1.08 ~ 1.34, P < 0.05), HbA_{1c} / IR negatively correlated (OR = 1.027, 95% CI 0.862 ~ 1.316, P = 0.001).

The prevalence of MAU in non-diabetic population was 7.3%, and increased with age. The prevalence of MAU in IFG / IGT was 13.3%, followed by the IGT group (10.8%). The SBP, DBP, FPG, 2hPG, TG, LDL-C, UA, CREA, 2hINS and HOMA-IR were significantly higher when compared with the baseline state in

UAER progressed population, and $HbCI / IR$, $\Delta I_{120} / \Delta G_{120} / IR$ were significantly decreased. Multiple logistic regression analysis showed that SBP, 2hPG, TG, 2hINS and HOMA-IR were independent risk factors for the progress of UAER.

The all-cause mortality was 8.7/1000 person-year in total population. CVD and malignant tumor were the main causes of death. Compared with the survival population, and the proportion of combined with MIAU, MAAU, and DM significantly were significantly higher in death population. The all-cause mortality were 6.8 ‰, 20.6 ‰, 58.8 ‰ in NAU, MIAU, MAAU population respectively. In the NAU population, malignant tumor was the leading cause of death, followed by cardiovascular disease. While in MIAU and MAAU population, cardiovascular disease was the primary cause of death. After age, blood glucose, hypertension, dyslipidemia and other factors were adjusted, compared with the NAU, the risk of death of cardiovascular disease was increased by 1.72 times and of all-cause death increased by 1.01 times in MIAU group, risk of death of cardiovascular disease increased by 3.87 times and of all-cause death increased by 2.76 times in MAAU group. NAU as the control group, adjusted for age, blood glucose, blood pressure, lipid disorders by Cox regression, 18.32% of CVD deaths and 11.96% of all deaths could be attributed to the $ACR \geq 30mg / g$.

So the conclusions of our study were as followed: 1.The cutpoint reduction of IFG had a significant influence to the constituent ratio of NGT and IGR groups. The prevalence complicated with cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, or microalbuminuria significantly was higher in IFG₁ than NGT group. 2. Plasma glucose, especially fasting glucose, could predict the deterioration of glucose metabolism in NGT and IGR population. Obese played an important role for the conversion to DM, especially in the IGT group. And the hyperinsulinemia and insulin resistance influenced the NGT-IGR transfer process. The decreased β -cell function influenced the IGR-DM transfer process.

3. The MAU level in non-diabetic population was more closely related with postprandial plasma glucose . And MAU was related closely with hypertension, high plasma glucose, dyslipidemia and insulin resistance. 4. Cardiovascular disease and malignant tumor were the main mortality causes for the total population. In the NAU population, malignant tumor was the leading cause of death, followed by cardiovascular disease. In MIAU and MAAU population, cardiovascular disease was the primary cause of death. Compared with NAU group, CVD deaths and all-cause deaths were significantly increased in MIAU and MAAU population.

Key words: Impaired glucose regulation, Impaired fasting glucose; Microalbuminuria; Conversion; Morbidity.

第一部分

糖尿病前期人群 4 年自然转归分析及影响因素研究

中文摘要

目的 分析 NGT、IGR 人群横断面临床特征, 并通过前瞻性研究分析糖尿病前期人群四年后自然转归情况, 分析转归的相关因素, 为我国糖尿病防治策略的确定提供参考。

方法 对 2004 年 6 月北京地区中老年人群流行病学调查中, 行 75g OGTT 试验诊断为 NGT、IGR 者人群于 2008 年 5 月进行随访, 对其中 1060 例资料完整者进行分析, 按照 2003 年 ADA 诊断标准定义糖代谢状态 NGT、IFG₁、IFG₂、IGT、IFG/IGT、DM, 比较该人群基线时不同糖代谢状态间的临床特征、代谢指标、合并代谢异常组分的情况, 分析不同糖代谢状态组四年后糖代谢转归情况, *logistic* 回归分析影响 NGT 与 IGR 转归的相关因素。

结果 对该人群分别以 1999 年 WHO 及 2003 年 ADA 标准界定不同糖代谢状态, IFG 下限由 6.1mmol/L 下调至 5.6mmol/L 使 IFG 和 IFG/IGT 构成比分别增加 5 倍和 2.8 倍。IFG₁ 组合并心血管疾病 (9.6% vs 6.0%)、高血压 (36.1% vs 30.9%)、血脂紊乱 (46.2% vs 38.2%) 和微量白蛋白尿 (13.3% vs 6.1%) 的比例显著高于 NGT 组 ($P<0.05$)。全部非糖尿病人群的 DM 年转化率为 2.0%, NGT 的 DM 年转化率为 1.2%, IGR 人群 DM 年转化率为 3.5%, 各组间 DM 年转化率比较, IFG/IGT (5.2%) > IFG₂ (5.0%) > IGT (2.9%) > IFG₁ (2.7%) > NGT (1.2%)。将 NGT 进展到 DM 的相对风险设定为 1, IFG₁、IFG₂、IGT、IFG/IGT 组进展到 DM 的风险分别增加了 1.42 倍、3.76 倍、1.73 倍、4.18 倍。分别以 NGT 是否转归为 IGR 或 DM 和 IGR 转归为 DM 为因变量, 以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、UA、HDL-C 为协变量进入方程, 进行 *logistic* 回归分析。结果显示: NGT 转归为 IGR 或 DM 的危险因素主要是 FPG ($OR=3.96$, 95% CI 1.97~7.96, $P=0.001$) 和 2hPG ($OR=1.37$, 95% CI 1.13~1.66, $P=0.002$)。IGR 转归为 DM 与 FPG ($OR=4.09$, 95% CI 2.32~7.20, $P=0.000$)、2hPG ($OR=1.42$, 95% CI 1.21~1.68, $P=0.000$)、BMI ($OR=1.16$, 95% CI 1.08~1.34, $P<0.05$) 正相关, 与 HbC1/IR 负相关 ($OR=1.027$, 95% CI 0.862~1.316, $P=0.001$)。

结论 下调 IFG 诊断切点后对 NGT 及 IGR 人群构成比有显著影响, $5.6 \leq \text{FPG} < 6.0 \text{ mmol/L}$ 人群心血管疾病、高血压、血脂紊乱、微量白蛋白尿患病率显著高于正常糖代谢人群。血糖是预测 NGT 和 IGR 人群糖代谢恶化的高危因素, 尤其是空腹血糖。肥胖对非糖尿病人群转归为 DM 有重要作用, 尤其在 IGT 人群。NGT-IGR 转归过程中高胰岛素血症和胰岛素抵抗影响较大, IGR-DM 转归过程中胰岛 β 细胞功能下降影响较大。

关键词 糖调节受损; 空腹血糖受损; 糖耐量低减; 自然转归

The study of conversion and the influence factors in pre-diabetes population

Abstract

Objective To investigate the clinical features of NGT、IGR group, analyze the natural outcome of pre-diabetes after 4-year follow up, and analyze related factors affecting the conversion .

Methods A survey was carried out in June 2004 in the elderly population in Beijing epidemiological study, a total of 1060 adults who were excluded diabetes mellitus were followed up in May 2008. The glucose metabolism status was defined according to ADA 2003 , and the clinical characteristics, metabolism , components of metabolic abnormalities were compared at baseline. The conversion of glucose metabolism status after four years was analyzed, including the relevant factors of conversion by logistic regression analysis.

Results In non-diabetic population, the cutpoint of IFG from the 6.1mmol / L down to 5.6mmol / L , the constituent ratio of IFG and IFG / IGT was increased by 5 times and 2.8 times. The ratio of complicated with cardiovascular disease was 9.6%, hypertension was 36.1%, dyslipidemia was 46.2%, microalbuminuria was 13.3% ,which were significantly higher in IFG₁ than NGT group (P <0.05). The total population annual transformation rate to DM was 2.0%, with the rate 1.2% and 3.5% in NGT and IGR population respectively. If the relative risk of NGT to DM was set to 1, the risk of transferred to DM in IFG₁, IFG₂, IGT, IFG / IGT group were increased by 1.42 times, 3.76 times and 1.73 times, 4.18 times. With NGT transferred to IGR or DM, and IGR transferred to DM as the dependent variable, baseline age, waist circumference, WHR, BMI, SBP, DBP, FPG, 2hPG, TC, TG, UA, HDL-C as covariates into the equation for logistic regression analysis, the results showed that the leading risk factors of NGT to IGR, or to T2DM were FPG (OR = 3.96, 95% CI 1.97 ~ 7.96, P = 0.001) and 2hPG (OR = 1.37, 95% CI 1.13 ~ 1.66, P = 0.002) . The leading risk factors of IGR transferred to DM were FPG (OR = 4.09, 95% CI 2.32 ~ 7.20, P = 0.000), 2hPG (OR = 1.42, 95% CI 1.21 ~ 1.68, P = 0.000) and BMI (OR = 1.16, 95% CI 1.08 ~ 1.34, P <0.05) . HbC₁ / IR was negatively correlated to the diabetes conversion (OR = 1.027, 95% CI 0.862 ~ 1.316, P = 0.001).

Conclusions Reducing IFG cutpoint had significant influence to the constitute rate of NGT and IGR groups. Plasma glucose ,especially fasting glucose, could predict the deterioration of glucose metabolism. Obese played an important role for the non-diabetic transferred to DM, especially in the IGT group. And the hyperinsulinemia and insulin resistance could influence the NGT-IGR conversion rate. The decreased β -cell function also influenced the IGR-DM t conversion rate.

Key words Impaired glucose regulation; Impaired fasting glucose; Impaired glucose tolerance; Natural conversion

前 言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)为胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素作用缺陷所引起并以慢性高血糖伴脂肪和蛋白质的代谢障碍为特征^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)主要由于胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)伴随相对胰岛素分泌不足,或胰岛素分泌缺陷伴有或不伴有胰岛素抵抗^[2],占糖尿病的90%-95%^[3]。2型糖尿病是一种终身性疾病,易并发心脏、血管、肾脏、视网膜及神经等多种病变,而且2型糖尿病患者常存在代谢异常聚集的现象^[4]。2型糖尿病引起的各种慢性并发症是其致残和致死的主要原因,就其致残率、病死率以及对人类健康总的危害程度而言,糖尿病是继肿瘤、心血管疾病之后第三位严重危害人类健康的慢性非传染性疾病^[5]。

近年来无论是发达国家,还是发展中国家,糖尿病的患病率均迅速上升^[6]。从1990到2001年美国糖尿病的患病率增长61%,2002年美国疾病预防控制中心调查显示20岁及以上人群糖尿病的患病率为8.7%^[7-8]。我国从20世纪80年代至20世纪末进行的全国性糖尿病流行病学研究也显示了患病率呈快速上升的趋势^[9-11]:1980年全国14省市30万人口糖尿病调查显示患病率为0.67%,1994年我国19省市25万人调查糖尿病患病率为2.51%,1996年我国11省市调查糖尿病患病率为3.21%,2010年3月中国最新糖尿病流行病学调查^[12]结果表明,在年龄 ≥ 20 岁的中国人群中,糖尿病和糖尿病前期的患病率分别为9.7%和15.5%,以此推算目前中国有9240万成年人患糖尿病,1.482亿成年人处于糖尿病前期。这项由中国国家糖尿病和代谢紊乱研究组进行的全国性研究,在国内外都产生了极大影响。世界糖尿病联盟(IDF)特别就此发表声明,宣布更新2009年公布的第四版中国糖尿病地图,并指出中国已经代替印度成为全球糖尿病患最多的国家。

糖尿病不仅对人民的身体健康造成了极大的威胁,并对国民经济产生了巨大的负担。2003年对11个省级城市的卫生经济学调查^[13]显示我国200个城市糖尿病相关的消费为188.2亿元人民币,占总卫生费用的4%,其中有并发症者的消费占糖尿病相关消费的81%,平均年费用为13897元人民币,因此糖尿病早期诊断是疾病预防和治疗的关键,是解决社会经济问题的重要措施。

糖尿病前期存在 3 种形式:空腹血糖受损(impaired fasting glucose IFG)、糖耐量异常(impaired glucose tolerance IGT)、两者联合共存状态(IFG/IGT), IFG、IGT、IFG/IGT 分别代表了发展至糖尿病的不同通路,这些糖尿病前期状态分别以不同程度的胰岛素敏感性、胰岛素分泌和肝糖输出以及胰高糖素和肠促胰素的分泌异常为特征。在 1997/2003 年 ADA 和 1999 年 WHO 诊断标准^[14]中,将 IFG 与 IGT 合称为 IGR,即两者同属于正常糖代谢和糖尿病之间的中间状态,IGR 亦被称之为“糖尿病前期状态”(prediabetic state)。对 IGR 的认识及划定诊断切割点近年有诸多变迁,2003 年 11 月,ADA 再次修订 IFG 的诊断切割点,将其下限由原来的 6.1 mmol/L 下调至 5.6 mmol/L^[15]。这个下调主要是基于多个种群受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)研究中以 2hPG 诊断 IGR 时以及在人群的前瞻性研究中预测糖尿病发病时,相应最理想的 FPG 下限切割点在 5.2-5.6 mmol/L 左右。

应用 IFG 新切点分析非糖尿病人群的自然变化有助于了解糖尿病前期人群的转归特点,有助于糖尿病防治策略的确定和评价,但是目前国内外关于对非糖尿病人群的自然回归及转归与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能关系的研究为数尚少,为此我们针对我国的特殊国情,选取北京石景山社区中老年人群作为观察对象,该人群具有相对详细的健康档案,居住地区相对集中,男女比例符合城市人口学特点,知识水平、经济能力及卫生保健条件差异大,能代表城市中各个阶层中老年人群特点,对 NGT、IGR 人群进行为期四年随访观察,首先分析该研究人群横断面情况,再通过前瞻性研究分析糖尿病前期人群 4 年自然转归情况,探讨不同糖代谢转归特点,分析与转归相关影响因素,为我国糖尿病防治策略的确定提供科学依据。

方 法

一、研究对象

资料来源选取自北京慢性病调查协作组于 2004 年 6 月对北京市石景山区的中老年人群进行的流行病学调查中,行口服 75g 葡萄糖耐量试验(OGTT)诊断为 NGT、IGR 者的研究资料,该人群由 1577 例组成,于 2008 年 5 月对

研究对象再次进行随访,期间未明确诊断为 T2DM 者再次行 75gOGTT,选取资料完整的受检者纳入研究对象,共 1060 例,其中男性 500 例,女性 560 例,年龄 60.9 ± 9.6 (41-86) 岁。

二、研究方法

1. 签署知情同意书。

2. 问卷调查

使用统一设计的流行病学调查表,由培训合格的调查人员填写,内容包括一般情况(姓名、年龄、出生日期、职业、文化水平、婚姻状况和经济收入)、行为饮食习惯(吸烟、饮酒、通过询问获得近 3 月内各种食物的食用频率)、家族史(糖尿病家族史、肾脏病家族史)、巨大胎儿分娩史(限女性)、体力锻炼情况及强度、疾病史及用药史等。

3. 体格检查

3.1 身高、体重、腰围、臀围的测量

由专人测量身高、腰围、臀围和体重(分别精确到 0.5cm 及 0.5kg),在测量时,受试者应当空腹、脱鞋、只穿轻薄的衣服。测量身高的量尺与地面垂直固定,受检者直立、两脚后跟并拢靠近量尺,并将两肩及臀部贴近量尺。腰围的测量方法是让受试者直立,两脚分开 30-40 厘米,用软尺放在右侧腋中线髂骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点(通常是腰部的天然最窄部位),沿水平方向围绕腹部一周,紧贴而不压迫皮肤,在正常呼气末测量腰围的长度。臀围是测量臀部的最大周径。计算体重指数(BMI)作为全身肥胖指标,以腰围、腰臀比(WHR)作为腹型肥胖指标。

3.2 血压的测量

收缩压(SBP)与舒张压(DBP)按照 JNCⅦ推荐的标准方法坐位休息 10min 后用汞柱血压计测量右臂肱动脉血压,间隔 2min 连测 3 次取平均值。

4. 检测标本的收集及实验室检测

4.1 标本收集及检测项目

受检者留取过夜晨尿,由专人收集尿液标本,分别测定尿白蛋白及尿肌酐,计算尿白蛋白/肌酐。清晨空腹状态下采静脉血,测定空腹血糖(FPG)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低

密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (UA) 及肝肾功能等生化指标。

4.2 OGTT 试验标准

既往无糖尿病史者行 75gOGTT, OGTT 试验前 3 天每天进食碳水化合物量不少于 200g, 试验前禁食 10 h 以上, 试验前 8h 禁止吸烟饮酒及咖啡, 可以少量饮水, 试验过程中避免精神紧张、剧烈活动等应激情况。口服 75g 葡萄糖前空腹、糖负荷后 120min 抽取静脉血, 测定相应时点血糖及胰岛素(仅 2004 年标本检测胰岛素)。

4.3 实验室检测方法

血糖标本收集采用草酸钾/氟化钠抗凝试管, 采用己糖激酶法进行测定, 批内变异系数 $<2.5\%$, 批间变异系数 $<3.5\%$; 血脂、尿酸、肝肾功能测定采用氧化酶联比色法, 由专人用日立 7600 自动生化检测仪测定, 批内变异系数 $<1.5\%$, 批间变异系数 $<3\%$; 尿白蛋白 (Alb) 采用放射免疫分析法测定 (中国科学技术大学科技实业总公司中佳光电仪器公司, GC-911 γ 放射免疫计数器), 测定药盒购自北京原子高科技核技术应用股份有限公司, 测定结果用 $\mu\text{g/ml}$ 表示, 批内变异系数为 $2.32\%-3.69\%$, 批间变异系数为 $5.09\%-6.24\%$; 尿肌酐 (Cr) 测定采用苦味酸法 (Jaffe 氏反应, 国产深圳迈瑞公司 GS-300 全自动生化分析仪), 结果用 mmol/L 表示, 尿 Alb/Cr=尿 Alb/Cr $\times 0.113$ (mg/g)。

三、研究对象分组

按照 2003 年美国糖尿病学会 (ADA) 指南^[3]确定糖代谢异常, 将研究人群分为 NGT 组、IGR 组、DM 组, IGR 组再分为 3 个亚组: 空腹血糖受损 (IFG) 组、糖耐量异常 (IGT) 组和 IFG/IGT 组, 其中 IFG 组又分为 IFG₁ 组、IFG₂ 组, 具体界值定义如下:

NGT FBG $<5.6\text{mmol/L}$, 2hPBG $<7.8\text{mmol/L}$ 。

IGR

IFG₁ FBG $5.6\text{mmol/L}-<6.1\text{mmol/L}$, 2hPBG $<7.8\text{mmol/L}$ 。

IFG₂ FBG $6.1\text{mmol/L}-<7.0\text{mmol/L}$, 2hPBG $<7.8\text{mmol/L}$ 。

IGT FBG $<5.6\text{mmol/L}$, 2hPBG $7.8\text{mmol/L}-<11.1\text{mmol/L}$ 。

IFG/IGT FBG $5.6\text{mmol/L}-<7.0\text{mmol/L}$,

2hPBG 7.8mmol/L-<11.1mmol/L。

DM FBG $\geq$ 7.0mmol/L 和（或）2hPBG $\geq$ 11.1mmol/L。

四、胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗评估方法^[16]

1. 胰岛 β 细胞功能评估:

Homa β 细胞功能指数 (HBCI) = $20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$

HBCI/IR = HBCI/HOMA-IR

$\Delta I_{120} / \Delta G_{120} = (I_{120} - I_0) / (G_{120} - G_0)$

$\Delta I_{120} / \Delta G_{120} / \text{IR} = (I_{120} - I_0) / (G_{120} - G_0) / \text{HOMA-IR}$

2. 胰岛素抵抗指标:

稳态模型评估法 (HOMA) 胰岛素抵抗指数 HOMA-IR = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$

五、代谢异常评估标准

5.1 高血压的诊断

参照我国 2004 年修订的《中国高血压防治指南(实用本)》^[17]、美国国家卫生研究院国立心脏、肺和血液研究所于 2003 年 5 月 14 日发布的国家高血压预防、诊断、评价与治疗联合委员会(Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)第 7 次报告(JNC-7)的标准^[18]: 收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq$ 140mmHg 和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq$ 90mmHg、以及以往被医疗卫生机构应用该标准诊断为高血压或已接受降压药物治疗者的患者均诊断为高血压。

5.2 血脂紊乱的标准

以 2007 年中国成人血脂异常指南^[19]确定血脂紊乱, 其中包括高胆固醇血症、单纯高甘油三酯血症、高甘油三酯伴低高密度脂蛋白血症以及混合型, 具体界定为总胆固醇 $\geq$ 5.72 mmol/L, 甘油三酯 $\geq$ 1.70 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq$ 3.64 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $<$ 0.91 mmol/L。

5.3 肥胖的标准

BMI 是常用的测量全身性肥胖的指标, 目的在于消除不同身高对体重的影响, 以便于人群或个体间比较。WC 和 WHR 均是衡量脂肪在腹部蓄积(即向心性肥胖)程度的指标, 反映体脂分布的情况。肥胖的诊断参照 2003 年卫生部疾病控制司发布的“中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行)”中的标

准^[20]，见下表：

表 1 我国成人超重和肥胖的分类标准

分类	BMI (kg/m ²)	相关疾病危险度 WC (cm)	
		男性<85 女性<80	男性≥85 女性≥80
体重过轻	<18.5	—	—
体重正常	18.5-23.9	—	增加
超重	24.0-27.9	增加	高
肥胖	≥28	高	极高

5.4 高尿酸血症的标准标准

关于高尿酸血症的标准目前尚无统一标准，我们采用男性尿酸水平≥420μmol/L，女性≥360μmol/L 诊断为高尿酸血症。

5.5 微量白蛋白尿的标准

以晨尿白蛋白与尿肌酐比值（ACR）评价尿白蛋白排泄率，ACR 在 30-300mg/g 诊断为微量白蛋白尿（microalbuminuria, MAU）。

5.6 心脑血管及周围血管疾病诊断标准

心血管疾病是指既往曾经有心肌梗塞病史、曾行冠状动脉支架置入手术或冠状动脉搭桥手术、冠状动脉造影发现狭窄病变、平素经常出现心绞痛症状或者经心电图检查由专科医生明确诊断存在心肌供血不足。脑血管病变是指曾经有脑卒中病史或者经彩色多普勒检查存在椎基底动脉供血不足。周围血管病变确定依据四肢(以下肢多见)缺血性临床表现(间歇性跛行、缺血性疼痛、坏疽)，彩色多普勒超声检查示动脉血管腔狭窄，血管壁动脉粥样硬化斑块或血栓形成。

六、统计学方法

数据由专人负责录入 Epidata 软件，并进行逻辑差错和一致性检查。采用 SPSS13.0 统计软件分析，检验各组变量正态分布情况，正态分布的资料以均数±标准差表示，非正态分布的资料均取自然对数正态化后进行统计分析。两组间差异用 t 检验，多组间差异分析采用方差分析，率的比较采用 X² 卡方检验，影响转归的多因素分析应用多元 logistic 逐步回归。以 P<0.05 为统计学显著水平。

结 果

一、研究人群基线时一般特征及代谢指标比较

2004年6月至8月参加北京市石景山中老年流行病学调查者2344例,无DM病史的1874例中接受75gOGTT试验1747例,按照2003年ADA糖代谢诊断标准,其中的1577例诊断为NGT和IGR(IFG, IGT, IFG/IGT),2008年5月至6月对该非糖尿病人群进行4年后随访,参与随访1219例(随访率77.3%),其中在这4年期间明确诊断过糖尿病或已接受降糖治疗者83例未纳入研究对象,选取1060例资料完整的非糖尿病人群中再次行75gOGTT试验,作为本课题研究对象,其中男性500例(占47.2%),女性560例(占52.8%)。研究对象基线时一般情况如表1所示:

表2 研究人群基线时一般特征及代谢指标比较

	男性	女性	总体
人数	500	560	1060
年龄(岁)	62.37±9.53	58.92±7.74**	60.71±8.78
BMI(Kg/m ²)	25.15±2.89	25.30±2.70	25.24±2.88
腰围(cm)	89.56±8.42	83.62±7.72**	85.91±8.58
WHR	0.92±0.05	0.86±0.06**	0.89±0.05
FPG(mmol/L)	5.27±0.48	5.24±0.53	5.25±0.48
2hPG(mmol/L)	7.07±2.10	7.00±1.77	7.03±1.42
TG(mmol/L)	1.93±0.93	1.81±0.80	1.87±0.92
TC(mmol/L)	4.98±0.85	5.33±1.01*	5.01±0.88
HDL-C(mmol/L)	1.45±0.21	1.60±0.17**	1.47±0.21
LDL-C(mmol/L)	3.10±0.74	3.16±0.91	3.11±0.76
SBP(mmHg)	128.76±17.18	122.31±13.78**	126.91±17.10
DBP(mmHg)	79.11±10.31	75.50±7.70**	78.79±10.15
UA(μmol/L)	301.0±78.6	286.0±74.4**	292.0±76.5

注:与男性相比,*P<0.05,**P<0.01

从表2可以看出,男性年龄(62.37±9.53岁)明显高于女性(58.92±7.74岁),差异有显著性意义(p<0.001)。两者间反映全身性肥胖指标的BMI无

显著性差异, 男性腰围、腰臀比值均明显大于女性 ($p<0.05$), 这与中老年人群男女体脂分布差异是一致的。根据2003年中国成人超重和肥胖症预防控制指南的标准, 男女BMI指标均在超重范围 (24-27.9), 但男性及女性腰围已超过工作组腹型肥胖界限值, 说明即使在BMI未及肥胖标准的人群腹型肥胖的问题仍不容忽视。

男性FPG、2hPG稍高于女性, 但差异无明显统计学意义。女性TC、HDL-C高于男性, 男性SBP、DBP高于女性, 差异具有显著性意义 ($P<0.05$), TG和LDL-C水平在男女之间无显著统计学差异。

二、分别以 1999 年 WHO 标准和 2003 年 ADA 标准的 FPG 切点为诊断标准, 分析基线状态时非糖尿病人群各糖代谢状态构成比 (表 3)

表 3 两种标准下基线状态时非糖尿病人群糖代谢状态构成比

组别	1999 年 WHO 标准的构成比 n (%)	2003 年 ADA 标准的构成比 n (%)
NGT	766 (72.2)	683 (64.4)
IFG	20 (1.9)	103 (9.7)
IGT	243 (23.0)	183 (17.3)
IFG/IGT	31 (3.0)	91 (8.6)

与 1999 年 WHO 标准相比, 采用 2003 年 ADA 标准扩大了 IFG 和 IFG/IGT 人群比例, 按照 2003 年 ADA 诊断标准基线研究人群不同糖代谢状态构成情况如下: NGT 组 (683 例, 占 64.4%)、IFG₁ 组 (83 例, 占 7.8%)、IFG₂ 组 (20 例, 1.9%)、IGT 组 (183 例, 占 17.3%)、IFG/IGT 组 (91 例, 占 8.6%), 综合以上数据, 在该研究人群中, 正常糖代谢人群占 64.4%, 糖调节受损人群占 35.4% (其中 IGT 占 17%)。

三、基线时不同糖代谢组间临床特征及代谢指标比较 (表 4)

除 WHR、HDL-C 外, 各糖代谢状态组间的年龄、BMI、腰围、SBP、DBP、TG、TC、UA、FPG、2hPG 均存在显著差异 ($P<0.05$)。与正常糖代谢人群相比, 糖调节异常人群随着血糖水平的升高, 年龄更大, 肥胖程度更重, 血压、血脂 (HDL-C 除外)、尿酸水平更高。

表 4 不同糖代谢组临床特征及相关代谢指标比较

	NGT 组 (n=683)	IGR 组			F 值	P 值
		IFG ₁ 组 (n=83)	IFG ₂ 组 (n=20)	IGT 组 (n=183)	IFG/IGT (n=91)	
例数 (男/女)	683 (303/380)	83 (49/34)	20 (9/11)	183 (90/93)	91 (49/42)	—
年龄 (岁)	62.1±9.35	63.0±8.60	63.3±9.71*	65.7±9.78* [▲]	66.5±9.8* ^{▲●}	0.009
BMI (kg/m ²)	25.0±3.38	25.2±3.25*	24.9±4.76	25.6±3.57*	26.2±3.09* ^{▲●}	0.008
腰围 (cm)	84.5±9.61	87.0±9.27*	84.3±9.13	87.6±9.91*	89.6±8.26* ^{▲●}	0.000
WHR	0.87±0.07	0.90±0.06	0.90±0.08	0.90±0.07	0.91±0.05	0.360
SBP (mmHg)	123±17.6	125±16.8	129±20.3* [▲]	129±18.9* [▲]	129±18.7* [▲]	0.000
DBP (mmHg)	76.7±9.98	76.1±9.13	82.1±10.5* [▲]	78.6±10.0	79.3±9.90 [▲]	0.005
TG (mmol/L)	1.69±1.15	1.94±1.01*	1.55±0.70* [▲]	2.41±1.24* [▲]	2.18±1.21* [●]	0.000
TC (mmol/L)	5.15±0.96	5.36±1.09*	5.17±0.90 [▲]	5.54±1.16*	5.28±0.94* [●]	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.44±0.36	1.46±0.42	1.50±0.47*	1.38±0.36	1.33±0.30	0.010
UA (μmol/L)	292±78.6	315±74.4*	297±99.4 [▲]	322±78.4*	328±74.4* ^{▲●}	0.000
FPG(mmol/L)	5.05±0.39	5.80±0.14*	6.37±0.29* [▲]	5.21±0.32* [▲]	5.94±0.29** [●]	0.000
2hPG(mmol/L)	5.82±1.23	6.23±1.08	6.15±1.13	8.94±0.84* [▲]	9.09±0.93* ^{▲●}	0.000

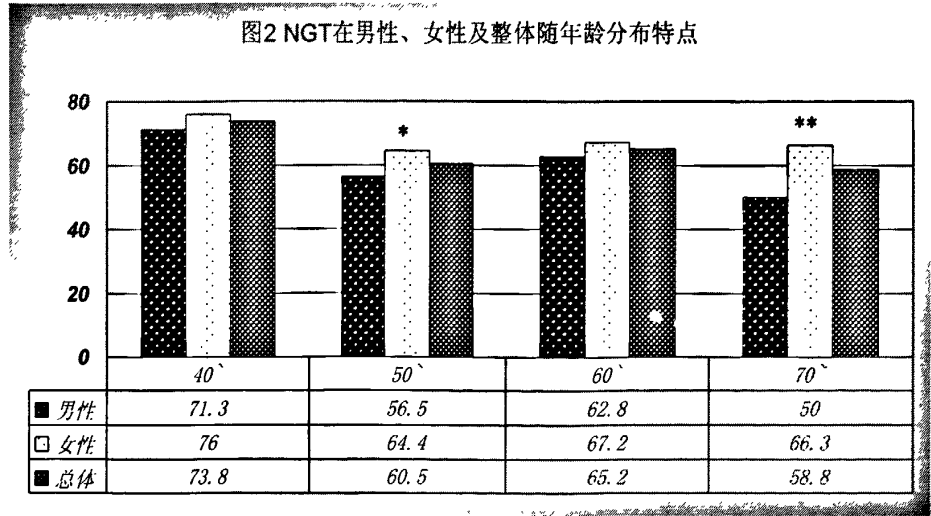
注: 与 NGT 相比, *P≤0.01, 与 IFG₁ 相比, [▲]P≤0.01, 与 IFG₂ 相比, [●]P≤0.01, 与 IGT 相比, ^{*}P≤0.01,

四、不同糖代谢状态在不同年龄段的分布特点

将研究人群（共 1060 例）按年龄分为 40~50 岁组（183 例，占 17.3%），50~60 岁组（281 例，占 26.5%），60~70 岁组（431 例，40.7%），70 岁以上组（165 例，占 15.6%），不同糖代谢组间在不同年龄段的分布特点见表 5，图 1-图 5：

表 5 不同糖代谢状态组间年龄分布比较（n，%）

年龄	例数	NGT 组 (n=683)	IGR 组			
			IFG ₁ 组 (n=83)	IFG ₂ 组 (n=20)	IGT 组 (n=183)	IFG/IGT 组 (n=91)
男性	40~	87	62 (71.3)	7 (8.0)	2 (2.3)	5 (5.7)
	50~	138	78 (56.5)	26 (18.8)	2 (1.4)	43 (31.2)
	60~	199	125 (62.8)	9 (4.5)	3 (1.5)	23 (11.6)
	70~	76	38 (50.0)	7 (9.2)	2 (2.6)	19 (25.0)
女性	40~	96	73(76.0)	14(14.6)	2(2.1)	15(15.6)
	50~	143	92(64.4)	8(5.6)	2(1.4)	21(14.7)
	60~	232	156(67.2)	7(3.0)	4(1.7)	33(14.2)
	70~	89	59(66.3)	5(5.6)	3(3.4)	24(27.0)



注：与男性相比，* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$

X 轴—年龄分组

Y 轴—占同性别同年龄段百分比，下图同

图3 IFG1在男性、女性及总体随年龄分布特点

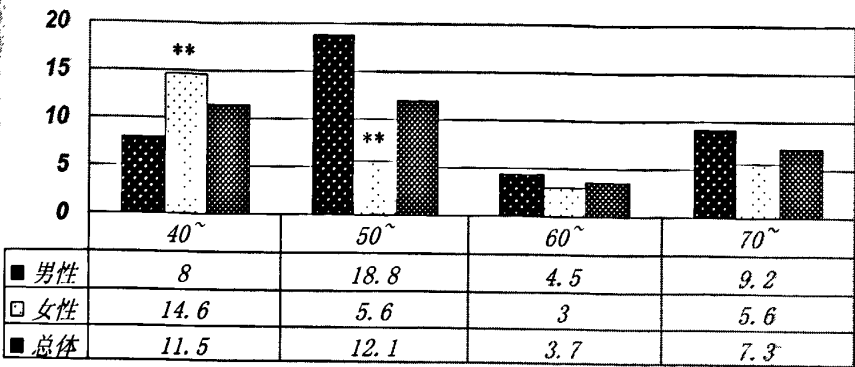


图4 IFG2在男性、女性及总体随年龄分布特点

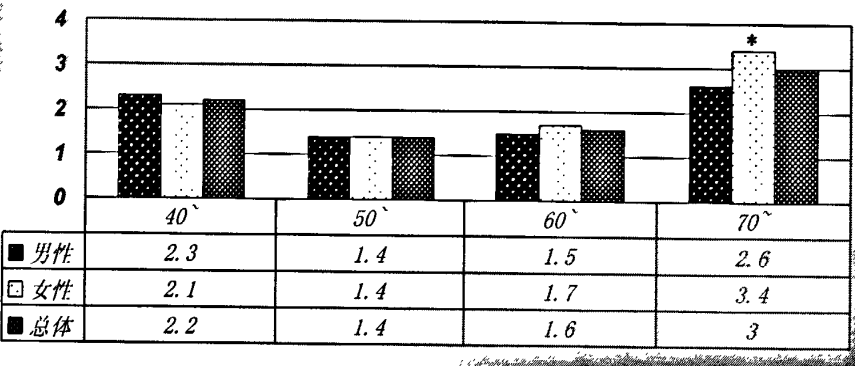
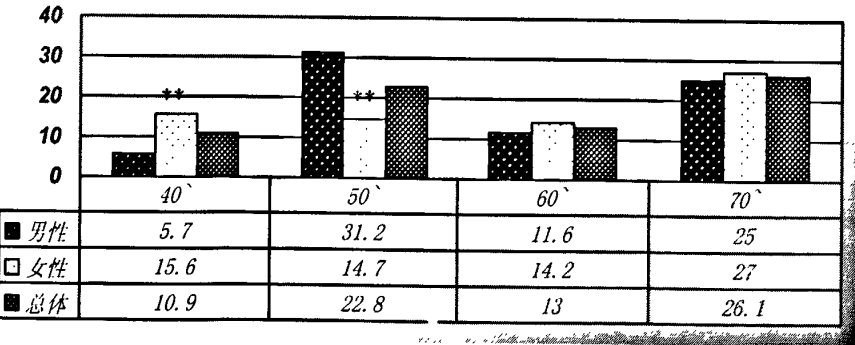
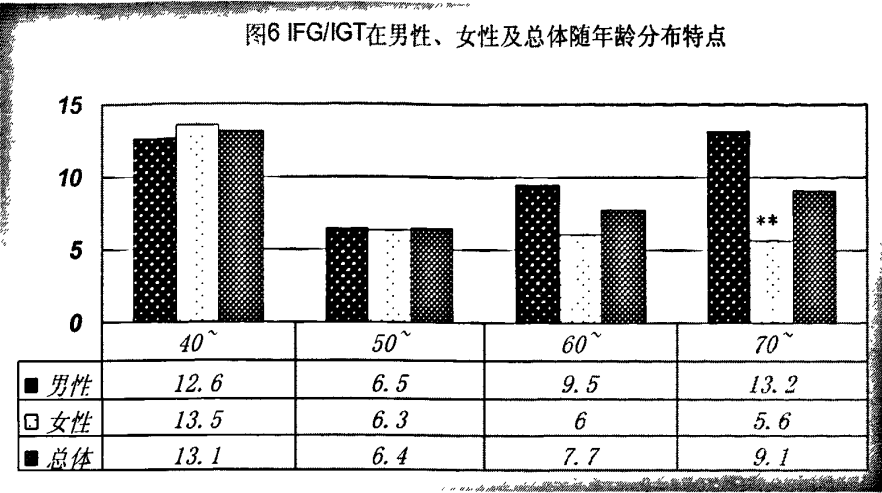


图5 IGT在男性、女性及总体随年龄分布特点





五、不同糖代谢状态组间合并其他代谢异常及疾病情况比较

1060 例研究人群中的合并代谢异常情况比较,排在前 4 位的分别是肥胖、血脂紊乱、高血压、糖尿病家族史(分别为 49.6%、44.1%、36.1%、22.9%)。IGR 组合并高血压、血脂紊乱、微量白蛋白尿、心血管疾病比例均高于 NGT 组 ($P<0.05$); 合并糖尿病家族史在各组间比较无明显差异(表 6)。如表 6 所示, 与 NGT 组相比, IFG₁ 组合并高血压 (36.1%vs30.9%, $P<0.05$)、血脂紊乱 (46.2%vs38.2%, $P<0.05$)、微量白蛋白尿 (13.3%vs6.1%, $P<0.05$)、心血管疾病 (9.6%vs6.0%, $P<0.05$) 比例均显著高于 NGT 组。与 IFG₁ 组相比, IFG₂ 组合并肥胖、高血压、高尿酸血症、心血管疾病、脑血管疾病、巨大胎儿分娩史比例显著高于 IFG₁ 组, 在合并血脂紊乱、微量白蛋白尿、周围血管病变两组间无显著差异。IFG/IGT 组合并肥胖、微量白蛋白尿、脑血管病变、周围血管病的比例明显高于 IFG、IGT 组 ($P<0.05$)。

表 6 各组合并其他代谢异常及疾病情况 (n , %)

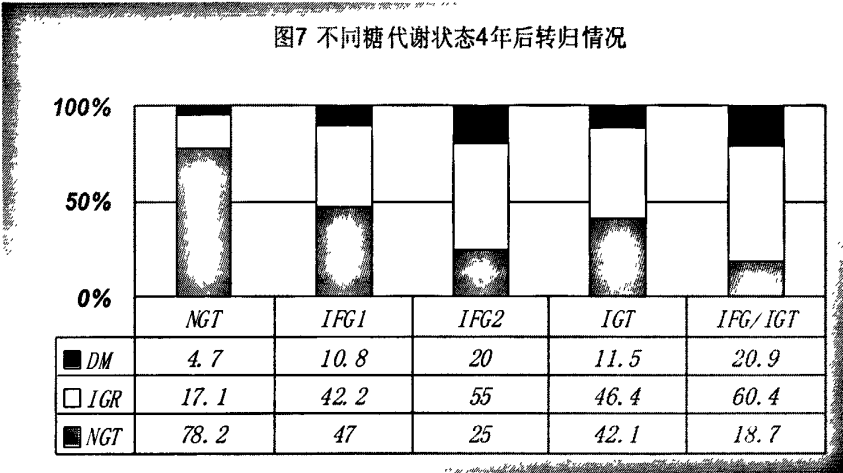
合并症	NGT 组 (n=683)	IGR 组			X ²	P 值
		IFG ₁ 组 (n=83)	IFG ₂ 组 (n=20)	IGT 组 (n=183)	IFG/IGT 组 (n=91)	
肥胖	303(44.5)	39(47.0)	11(55.0) [▲]	107(58.4) [▲]	66(72.5) ^{▲▲**}	3.521 0.005
高血压	211(30.9)	30(36.1) [*]	9(45.0) [▲]	91(49.7) [▲]	42(46.2) ^{▲▲**}	14.592 0.041
血脂紊乱	261(38.2)	38 (46.2) [*]	10(50.0) [*]	101(54.8) [▲]	57(62.1) ^{▲▲**}	2.503 0.038
高尿酸血症	57(8.3)	9(10.8)	4(20.0) [▲]	30(16.4) [▲]	17(18.7) [▲]	22.424 0.003
微量白蛋白尿	42(6.1)	11(13.3) [*]	4(20.0) [*]	32(17.5) [*]	21(23.1) ^{**}	8.442 0.008
心血管疾病	41(6.0)	8(9.6) [*]	3(15.0) [▲]	12(6.6) [▲]	7(7.7) ^{▲**}	7.525 0.032
脑血管病变	58(8.5)	5(6.0)	2(10.0) [▲]	11(6.0) [*]	18(19.8) ^{▲▲**}	3.445 0.000
周围血管病	36(5.3)	3(3.6)	1(5.0)	6(3.3)	14(15.4) ^{▲**}	3.213 0.000
巨大胎儿分娩史	24(6.3)	2(5.9)	1(9.1) [▲]	7(7.5) [▲]	3(7.1) [▲]	16.313 0.031
糖尿病家族史	160(23.4)	20(24.1)	4(20.0)	39(21.3)	20(22.0)	21.369 0.868

注：与 NGT 相比，*P<0.05；与 IFG₁ 相比，[▲]P<0.05；与 IFG₂ 相比，^{*}P<0.05；与 IGT 相比，^{**}P<0.05

六、NGT 和 IGR 人群的转归情况比较

1.不同糖代谢状态组四年后糖代谢转归情况

1060 例转归为 T2DM 85 例，累积发病率为 8.0%。其中 NGT 组转归为 T2DM 32 例，累积发病率 4.7%；IFG₁ 组转归为 T2DM 9 例，累积发病率为 10.8%；IFG₂ 组转归为 T2DM 4 例，累积发病率为 20.0%；IGT 组转归为 T2DM 21 例，累积发病率为 11.5%；IFG/IGT 组转归为 T2DM 19 例，累积发病率为 20.9%。IFG₂ 及 IFG/IGT 的 T2DM 累积发病率均明显高于 IFG₁ 或 IGT 组 ($P<0.001$ ，表 7，图 7)。



2 NGT、IGR 进展到 DM 的年转化率比较

如表 7 所示，整体非糖尿病人群的 DM 年转化率 2.0%，NGT 人群进展到 IGR 的年转化率为 4.3%，进展到 DM 的年转化率为 1.2%，IGR 人群 DM 年转化率为 3.5%，各组间进展到 DM 的年转化率比较，IFG/IGT (5.2%) > IFG₂ (5.0%) > IGT (2.9%) > IFG₁ (2.7%) > NGT (1.2%)，IFG/IGT 与 IFG₂ 具有较高的 DM 转化率。

表 7 基线时不同糖代谢组 4 年后糖代谢状态变化 (n, %)

基线组 别	4 年后糖代谢状态分组					
	NGT 组	IFG ₁ 组	IFG ₂ 组	IGT 组	IFG/IGT 组	T2DM 组
NGT 组	534(78.2)	39(5.7)	12(1.8)	45(6.6)	21(3.1)	32(4.7)
IFG ₁ 组	39(47.0)*	21(25.3)*	5(6.0)*	3(3.6)*	6(7.2)*	9(10.8)*
IFG ₂ 组	5(25.0)* [▲]	3(15.0)* [▲]	1(5.0)*	2(10.0)* [▲]	5(25.0)* [▲]	4(20.0)* [▲]
IGT 组	77(42.1)*	18(9.8)* [▲]	2(1.1) [▲]	47(25.7)* ^{▲●} ★	18(9.8)* [●]	21(11.5)* [●]
IFG/IGT 组	17(18.7)* ^{▲●} ★	14(15.4)* [▲]	6(6.6)* ★	13(14.3)* ^{▲●} ★	22(24.2)* ^{▲●} ★	19(20.9)* ^{▲●} ★
合计	672(63.4)	95(9.0)	26(2.5)	110(10.4)	72(6.8)	85(8.0)

注：与 NGT 相比，**P*<0.05；与 IFG₁ 相比，[▲]*P*<0.05；与 IFG₂ 相比，[●]*P*<0.05；与 IGT 相比，[★]*P*<0.05

3. IGR 人群不同血糖水平 4 年随访发生 DM 的相对危险

将 NGT 进展到 DM 的相对风险设定为 1，IFG₁、IFG₂、IGT、IFG/IGT 组进展到 DM 的风险分别增加了 1.42 倍、3.76 倍、1.73 倍、4.18 倍，见表 8：

表 8 IGR 人群不同血糖水平 4 年随访发生 DM 的相对危险度

组别	例数	DM 转化率 n (%)	RR(95%CI)	P
NGT	683	32 (1.2)	1	
IFG1	83	9 (2.7)	2.42 (0.92-4.54)	0.000
IFG2	20	4 (5.0)	4.76 (3.06-7.29)	0.000
IGT	183	21 (2.9)	2.73 (1.29-5.26)	0.000
IFG/IGT	91	19 (5.2)	5.18 (2.86-9.17)	0.000

七、NGT 转归组基线临床特征比较

1.NGT-NGT 组、NGT-IGR 组、NGT-T2DM 组基线时临床特征比较

随着糖代谢状态的恶化，NGT-NGT 组、NGT-IGR 组、NGT-T2DM 组除 HDL-C 呈递减趋势外，年龄、SBP、DBP、UA、2hBG 呈递增趋势，NGT-IGR 组的 TG、FBG 显著高于 NGT-NGT 组、NGT-T2DM 组，差异有统计学意义 (*P*<0.05)，反映肥胖指标的 BMI、腰围、WHR (女性 WHR 除外) 在各组间差异无统计学意义；TC 在各组间比较差异无统计学意义 (表 9，*P*>0.05)。

表 9 NGT 转归组基线临床特征比较

项 目	NGT-NGT 组	NGT-IGR 组	NGT-T2DM 组	F 值	P 值
例数 (男/女)	534 (228/306)	117 (56/61)	32 (17/15)	—	—
年龄 (岁)	61.5±9.56	62.6±8.42*	64.3±8.32*▲	6.132	0.000
BMI (kg/m ²)	24.7±3.19	26.0±3.53	25.4±3.23	12.313	0.063
腰围 (cm)	(男)87.7± 8.45	(男)89.6± 8.40	(男)89.5± 8.24	9.371	0.163
	(女)80.5± 8.76	(女)85.7± 10.8	(女)83.6± 12.1	7.392	0.086
WHR	(男)0.90± 0.06	(男)0.91± 0.06	(男)0.91± 0.04	12.293	0.441
	(女)0.84± 0.06	(女)0.87± 0.07*	(女)0.87± 0.06*▲	4.342	0.000
SBP (mmHg)	121.0±16.5	127.0±19.7*	129.0±22.3*▲	3.133	0.000
DBP (mmHg)	76.1±10.1	78.2±9.37*	80.4±8.96*▲	4.131	0.018
TG (mmol/L)	1.60±1.05	2.04±1.40*	1.62±0.77	4.427	0.001
TC (mmol/L)	5.12±0.93	5.31±1.15	5.13±1.05	4.755	0.166
HDL-C (mmol/L)	1.46±0.37	1.40±0.36*	1.37±0.26*▲	2.353	0.001
UA (μmol/L)	287.0±76.7	308.0±85.0*	317.0±88.1*▲	3.593	0.008
FPG (mmol/L)	5.00±0.32	5.19±0.30*	5.36±0.35*▲	4.234	0.000
2hPG (mmol/L)	5.69±1.10	6.17±1.09*	6.74±1.04*▲	5.421	0.000

注：与 NGT-NGT 组相比，* $P<0.05$ ；与 NGT-IGR 组相比，▲ $P<0.05$

2. NGT-NGT 组、NGT-IGR 组、NGT-T2DM 组基线时胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗比较 (表 10)

与 NGT-NGT 组相比，NGT-IGR 组、NGT-T2DM 组的 FINS、2hINS、HOMA-IR、HBCI 均显著高于 NGT-NGT 组，HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势，与 NGT-IGR 组相比，NGT-T2DM 组的 2hINS、HOMA-IR 均显著高于 NGT-IGR 组，HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势，值得注意的是，NGT-IGR 组的 HBCI 高于 NGT-NGT 组，经 IR 指数校正后，NGT-IGR 组的 HBCI/IR 低于 NGT-NGT 组，说明高胰岛素血症和胰岛素抵抗可能影响 NGT-IGR 转归。

表 10 NGT-NGT 组、NGT-IGR 组、NGT-T2DM 组基线时胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能比较

	NGT-NGT 组	NGT-IGR 组	NGT-T2DM 组	F 值	P 值
例数 (男/女)	534 (228/306)	117 (56/61)	32 (17/15)	—	
FBG (mmol/L)	5.00±0.32	5.19±0.30 [*]	5.36±0.35 ^{*▲}	4.643	0.000
2hBG (mmol/L)	5.69±1.10	6.17±1.09 [*]	6.74±1.04 ^{*▲}	3.531	0.000
FINS (mU/L)	5.64±2.38	7.84±3.92 [*]	8.43±3.85 [*]	6.532	0.000
2hINS (mU/L)	32.84±10.45	37.09±21.26 [*]	47.60±26.07 ^{*▲}	4.586	0.000
HOMA-IR	1.25±0.48	1.81±0.58 [*]	2.01±0.64 ^{*▲}	2.355	0.000
HBCI	76.53±28.90	98.63±32.26 [*]	90.66±26.19 [*]	9.632	0.076
HBCI/IR	61.22±10.05	54.49±15.06 [*]	45.10±6.38 ^{*▲}	5.514	0.000
△I ₁₂₀ /△G ₁₂₀	39.73±17.76	34.08±15.20	29.30±16.72 ^{*▲}	8.532	0.185
△I ₁₂₀ /△G ₁₂₀ /IR	31.60±20.59	18.57±7.30 [*]	14.65±6.21 ^{*▲}	2.453	0.000

注：与 NGT-NGT 组相比，^{*} *P*<0.05；与 NGT-IGR 组相比，[▲] *P*<0.05

八、IGR 转归组基线临床特征比较

1. IGR-NGT 组、IGR-IGR 组、IGR-T2DM 组基线时临床特征比较

IGR-NGT 组、IGR-IGR 组、IGR-T2DM 组的年龄、BMI、腰围、WHR（男性除外）、SBP、DBP、TG、UA、FBG 和 2hBG 呈递增趋势，HDL-C 呈递减趋势，TC 在各组间比较无明显统计学差异（表 11，*P*>0.05）。

表 11 IGR 组转归组基线临床特征比较

	IGR-NGT 组	IGR-IGR 组	IGR-T2DM 组	F 值	P 值
例数 (男/女)	138 (70/68)	186 (88/98)	53 (25/28)	—	—
年龄 (岁)	63.6±9.58	64.9±8.42 [*]	65.3±7.91 ^{*▲}	4.521	0.036
BMI (kg/m ²)	25.1±3.38	25.7±3.53 [*]	27.2±3.13 ^{*▲}	3.636	0.002
腰围 (cm)	(男)90.0±8.39	(男)91.4±8.88 [*]	(男)93.4±9.12 ^{*▲}	4.667	0.023
	(女)83.2±9.95	(女)84.9±9.61 [*]	(女)90.9±8.89 ^{*▲}	2.325	0.000
	(男)0.93±0.06	(男)0.93±0.06	(男)0.95±0.06	8.563	0.156
WHR	(女)0.86±0.07	(女)0.88±0.07 [*]	(女)0.91±0.06 ^{*▲}	4.535	0.026
SBP (mmHg)	128±18.8	126±17.4	135±22.3 ^{*▲}	3.521	0.027
DBP (mmHg)	78.4±10.6	77.4±10.0	82.3±10.2 ^{*▲}	3.543	0.016

TG (mmol/L)	2.13±1.94	2.16±1.41	2.64±1.12* [▲]	5.764	0.000
TC (mmol/L)	5.46±1.17	5.46±0.96	5.23±1.05	13.546	0.387
HDL-C (mmol/L)	1.44±0.40	1.40±0.36*	1.21±0.26* [▲]	4.765	0.001
UA (μmol/L)	314±76.3	320±83.1*	346±75.3* [▲]	6.124	0.005
FPG (mmol/L)	5.45±0.49	5.62±0.43*	5.79±0.46* [▲]	4.662	0.000
2hPG (mmol/L)	7.95±1.64	8.33±1.47*	8.68±1.47* [▲]	3.536	0.000

注：与 IGR-NGT 转归组相比，* $P<0.05$ ；与 IGR-IGR 转归组相比，[▲] $P<0.05$

2. IGR-NGT 组、IGR-IGR 组、IGR-T2DM 组基线时胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗比较（表 12）

与 IGR-NGT 组相比，IGR-IGR 组、IGR-T2DM 组的 2hPG、FINS、2hINS、HOMA-IR 均显著高于 IGR-NGT 组，HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势，与 IGR-IGR 组相比，IGR-T2DM 组的 FINS、2hINS 均显著高于 IGR-IGR 组，HBCI、HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势，说明在 IGR 人群胰岛 β 细胞功能下降可能影响 IGR 到 DM 的转归。

表 12 IGR 各转归组基线状态时胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗比较

	IGR-NGT 组	IGR-IGR 组	IGR-T2DM 组	F 值	P 值
例数（男/女）	138（70/68）	186（88/98）	53（25/28）	—	—
FPG (mmol/L)	5.45±0.49	5.62±0.43	5.79±0.46* [▲]	4.558	0.000
2hPG (mmol/L)	7.95±1.64	8.33±1.47*	8.68±1.47* [▲]	6.342	0.000
FINS (mU/L)	7.72±2.34	9.85±3.28*	10.43±4.85* [▲]	4.211	0.000
2hINS (mU/L)	62.84±11.45	80.21±21.26*	92.60±26.07* [▲]	3.534	0.000
HOMA-IR	1.87±0.37	2.43±0.31*	2.68±0.64*	4.647	0.021
HBCI	76.79±28.90	90.92±26.53	83.33±25.19* [▲]	3.131	0.001
HBCI/IR	40.56±9.05	39.69±12.06*	31.09±5.38* [▲]	5.736	0.000
$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$	22.53±14.76	26.30±13.20	28.29±16.53*	8.643	0.213
$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$	12.05±16.64	10.82±11.41*	10.56±8.13* [▲]	4.644	0.000

注：与 IGR-NGT 转归组相比，* $P<0.05$ ；与 IGR-IGR 转归组相比，[▲] $P<0.05$

九、NGT、IGR 转归的危险因素 logistic 回归分析

以 NGT 是否转归为 IGR 或 T2DM 为因变量，以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、UA、HDL-C、FINS、2hINS、HOMA-IR、HBCI/IR

为协变量进入方程,进行 *logistic* 回归分析。结果显示:NGT 转归为 IGR 或 T2DM 的危险因素主要是 FPG ($OR=3.96$, 95% CI 1.97~7.96, $P=0.001$)、2hPG ($OR=1.37$, 95%CI 1.13~1.66, $P=0.002$)、HOMA-IR ($OR=2.18$, 95%CI 1.68~2.76, $P=0.002$)。IGR 转归为 T2DM 与 FPG ($OR=4.09$, 95%CI 2.32~7.20, $P=0.000$)、2hPG ($OR=1.42$, 95%CI 1.21~1.68, $P=0.000$)、BMI ($OR=1.16$, 95% CI 1.08~1.34, $P=0.001$) 正相关,与 HbC1/IR 负相关 ($OR=1.027$, 95% CI 0.862~1.316, $P=0.001$)。

讨 论

糖尿病前期的确立及流行病学资料

近 20 年来,随着大规模糖尿病流行病学研究的不断深入,有关糖尿病和糖调节异常的诊断标准经历了数次修正。1979 年美国国家糖尿病资料组首次引入 IGT 定义(75g 葡萄糖负荷后 $7.8\text{mmol/L} \leq 2\text{hPG} < 11.1\text{mmol/L}$)用以取代“临界糖尿病”和其他不伴微血管并发症的高血糖类型。1985 年 WHO 采用了这一名称。大量研究已表明,IGT 患者发生心血管疾病和糖尿病的危险明显增高^[21],同时 IGT 还与全因死亡率、心血管病死亡率增高显著相关^[22]。在此期间糖尿病空腹血糖诊断切点为 $\geq 7.8\text{mmol/L}$,但在随后的流行病学研究中发现这一切点显然与 $2\text{hPG} \geq 11.1\text{mmol/L}$ 对糖尿病的诊断存在较大的分歧,并且前瞻性研究表明 $\text{FPG} \geq 7\text{mmol/L}$ 后糖尿病特征性的视网膜病变的患病率和发病率显著增加^[23]。1991 年,法国巴黎前瞻性研究组对中年非糖尿病白种人的随访发现,2hPG 正常但 FPG 处于 $6.1\text{--}7.8\text{mmol/L}$ 的人群日后进展为 2 型糖尿病的危险与 IGT 人群相似。作者首先将这一种高血糖状态定义为 IFG,此后有相似的流行病学研究也表明 FPG 处于 $6.1\text{--}7.8\text{mmol/L}$ 的人群进展为 2 型糖尿病的危险较正常血糖人群高。在 1997 年 ADA 修改糖尿病的 FPG 诊断标准时同时采纳了 IFG 这个概念。1998 年 WHO 专家委员会发布了糖尿病诊断及分型征求意见稿,并于 1999 年正式采纳了 IFG 的定义,指出 IFG 的标准是 $\text{FPG } 6.1\text{--}6.9\text{mmol/L}$, $2\text{hPG} < 7.8\text{mmol/L}$,此状态是介于糖尿病和正常人之间的“非糖尿病的空腹高血糖状态”。2003 年 11 月,ADA 再次修订了 IFG 的诊断切割点,将其下限由原来的 $\geq 6.1\text{mmol/L}$ 下调至 5.6mmol/L 。这个下调主要是基于多个种群受试者工作曲线(receiver operating characteristics curve, ROC 曲线)研究中见到在人群中以 2hPG 诊断 IGT 时以及在人群的前瞻性研究中预测糖尿病发病时,相应最理想的 FPG 下限切割点在 $5.2\text{--}5.6\text{mmol/L}$ 左右。

本研究显示分别采用 1999 年 WHO 及 2003 年 ADA 标准定义不同的糖代谢状态,比较 NGT 与 IGT 人群构成比,采用 1999 年 WHO 标准该人群中 IFG 比例为 1.9%,IGT 比例为 23%,IFG/IGT 比例为 3.0%,采用 2003 年 ADA 标准,IFG、IGT、IFG/IGT 比例分别为 9.7%、17.3%、8.6%,可见 IFG 下限由 6.1mmol/L 下调至 5.6mmol/L 使 IFG 和 IFG/IGT 构成比分别增加 5 倍和 2.8 倍,因此可见下

调 IFG 诊断切点后对 NGT 及 IGR 人群构成比有显著影响。

IGT 已被认为是冠心病独立危险因素, 而 IFG 是否是 CVD 的独立危险因素以及其对于 CVD 发病或死亡有无阈值仍存在争论。2003 年 11 月 ADA 将空腹血糖受损切点下调至 5.6mmol/L 后, 新增 IFG 是否为 CVD 危险因素, 目前研究亦无明确定论。Bonora 等研究^[24]显示基线 IFG 不增加 5 年内颈动脉中内膜新发的动脉粥样硬化, 也未显示其可促进动脉粥样硬化的发展。以 1997 年 IFG 定义 ($6.1 \leq \text{FPG} < 7.0 \text{ mmol/L}$) 在 Hanefeld M 等^[25]、DECODE 研究^[26]中, 并未发现单纯 IFG 可以预测 CVD 发病危险。Blake 等^[27]提出即使其标准下调至 5.6mmol/L, IFG 仍然不是 CVD 的风险因子, Tai ES 等^[28]和 Nakagami T^[29]等研究结果与该观点一致。国内周北凡等^[30]在我国中年人群 DM 和 IFG 对 CVD 发病的预测价值中认为 IFG 对于 CVD 发病的相对危险虽然比血糖正常者有所增高, 但未达到统计学显著意义。而 2001 年公布的《美国胆固醇防治指南》中则明确指出 IFG 是发生心血管疾病的危险因素。2005 年 Anderson RE 等研究^[31]显示 IFG 是 CVD 的独立危险因素, 它使得冠状动脉、颈动脉以及外周动脉的粥样硬化表现更明显, 从而使心血管事件的发生率显著增加, 而且 IFG 显著增加 CVD 的病死率, 心肌梗死合并 IFG 者, 极易发生心源性休克。此外, $\text{IFG} > 5.6 \text{ mmol/L}$ 与冠脉搭桥术后病死率以及急性冠脉综合征病死率明显相关。2008 年 1 月 Levitzky YS 等^[32]进行了 17 年的前瞻性研究后, 应用 Logistic 多元回归分析, 发现在女性, 两种 IFG 定义都与发生 CVD 危险增加有关, 并且 $6.1 \leq \text{FPG} < 7.0 \text{ mmol/L}$ 与 DM 发生 CVD 的危险相似。而在男性, 应用两个定义都未发现与短期发生 CHD 或 CVD 危险性增加有关。

本研究中 IFG₁ 组与 NGT 组相比, 合并心血管疾病 (9.6%vs6.0%, $P < 0.05$)、高血压 (36.1%vs30.9%, $P < 0.05$)、血脂紊乱 (46.2%vs38.2%, $P < 0.05$)、微量白蛋白尿 (13.3%vs6.1%, $P < 0.05$) 比例已显著高于 NGT 组。但该结论来自于对研究人群基线时横断面调查资料, 心血管病变诊断仅根据临床症状、心电图表现或既往病史, 特异度和敏感性不够理想, 尚需其他前瞻性研究资料作为下调 IFG 切点是否能增加 CVD 患病率的有力证据。

IGR 到 DM 转归情况

IGR 作为 NGT 与 DM 之间的中间状态, 是预示 DM 的高风险因素, 几乎所

有 DM 患者均经过此阶段,同时 IGR 发展到 DM 的风险也比 NGT 人群高。据统计每年约有 2%-14% 的 IGT 发展到 DM,在不同地区、不同种族间也存在差异:中国大庆地区^[33]IGT 的 DM 年转化率为 7.7%;北京首钢^[34]30-64 岁人群中 IGT 的 DM 年转化率为 8.95%;1999 年宝钢进行的 DM 普查中 656 例糖尿病前期患者,随访 2 年发现 IFG 的 DM 年转变率为 5.1%,IGT 的 DM 年转变率为 11.5%,IFG/IGT 的 DM 年转变率为 20.2%。上海平凉地区^[35]进行的 DM 转归调查(采用 2003 年 ADA 标准)显示 NGT 与 IGR 的 DM 年转化率分别为 0.95%,4.17%,FPG<5.6mmol/L 的 IFG 人群 DM 年转化率为 1.55%,5.6mmol/L<FPG<7.0mmol/L 的 IFG 人群 DM 年转化率为 6.5%,IGT 人群的 DM 年转化率为 9.6%,其中 IFG 与 IGT 转归概率无显著差异。而在高加索人群^[36],IGT 的 DM 年转化率接近 12%,提示 IGR 高发人群发生 DM 的风险也较高,Pima 印第安人^[37]的前瞻性研究表明,IGT、IFG 和 IFG/IGT 的 5 年糖尿病累积发病率分别为 19.9%、31.0%和 41.2%,IFG 患病率不如 IGT 高,但 IFG 更易转化为糖尿病。

本研究采用 2003 年 ADA 诊断标准,下调 IFG 诊断切点,扩大了 IFG 与 IFG/IGT 样本量,结果显示整体非糖尿病人群的 DM 年转化率为 2.0%,NGT 的 IGR 年转化率为 4.3%,DM 年转化率为 1.2%,IGR 人群 DM 年转化率为 3.5%,各组间比较,IFG/IGT (5.2%)>IFG₂ (5.0%)>IGT (2.9%)>IFG₁ (2.7%)>NGT (1.2%),IFG/IGT 与 IFG₂ 具有较高的 DM 转化率,与 1993 年^[34]对该地区 IGT 人群两年随访研究显示 IGT 的 DM 年转化率 8.95%相比呈明显下降,数据结果与上海平凉地区研究结果相似,较国内一些流行病学调查数据偏低,考虑其原因①选用 2003 年 ADA 诊断标准扩大了 IGR 的样本量,增加了基数;②该人群自上世纪 90 年代作为慢性病防治的试点人群,有更多机会接受糖尿病健康教育、防治保健知识等,同时也侧面说明生活方式的改变对糖代谢状态的长期益处。

有研究表明 FPG5.6-6.0mmol/L 的单纯 IFG 人群发生 DM 的风险较 NGT 人群增加 3.71 倍。根据新加坡的前瞻性调查资料^[38],1992 年至 2000 年期间基线入组 4723 例,其中 FPG 5.6-6.0mmol/L 人群糖尿病累积发病率 9.6%,与 FPG<5.6mmol/L 为正常标准的 NGT 人群比较,RR 值为 4.4 (95%CI 1.3-14.6),具有显著统计学意义。中国大庆糖尿病 6 年前瞻性研究资料^[39]显示,入组时 468 例非糖尿病者,按基线 FPG 值分为<5.0mmol/L (261 例)、5.0-5.5 mmol/L (132 例)、5.6-6.0 mmol/L (49 例)和 6.1-6.9 mmol/L (26 例)4 组,随访 6 年后糖尿

病累积发病率分别为 15.3%、22.7%、51.0%和 92.3%。Cox 比例风险模型分析 FPG 5.6-6.0 mmol/L 人群的糖尿病发病危险是 FPG<5.6mmol/L 人群的 3.3 倍 (95%CI 2.0-5.3, $P=0.0001$)。结果显示 FPG>5.6mmol/L (包括 2hPG $\geq$ 7.8mmol/L) 者, 糖尿病发病危险显著增加。上海市糖尿病研究所对上海华阳社区^[40]40 岁以上人群发生糖尿病的情况进行了 3 年随访。基线资料中非糖尿病者共 1704 例, 完成随访 1292 例, 3 年糖尿病累积发病率 4.64%, 年发病率 1.55%。正常糖调节及糖调节受损人群的糖尿病年发病率分别为 0.97%及 6.97%。随访 FPG 5.6-6.0 mmol/L、6.1-6.9mmol/L 而 2hPG<7.8mmol/L 的两组人群, 观察到糖尿病发病危险分别增加 3.71 及 28.12 倍 ($P<0.001$)。本研究显示将 NGT 进展到 DM 的相对风险设定为 1, IFG₁、IFG₂、IGT、IFG/IGT 组进展到 DM 的风险分别增加了 1.42 倍、3.76 倍、1.73 倍、4.18 倍, 值得注意的是, 我们界定的 IFG₁ 人群在采用 WHO 诊断标准时被划分到正常糖耐量组, 而四年的随访观察显示, IFG₁ 人群与 NGT 人群相比, 显示出更高的 DM 转化率, FPG 5.6-6.0 mmol/L 人群预测糖尿病发病的危险具有统计学意义的升高, 因此, 有必要将 IFG 下限诊断切割点下调到 5.6mmol/L, 应把 FPG 在 5.6-6.0mmol/L 人群作为糖尿病前期人群, 加强糖尿病筛查工作, 进一步需研究该人群在预测微血管及大血管并发症, 合并心血管死亡率及全因死亡率上有无临床意义。

IGR 到 DM 转归影响因素

影响非糖尿病人群糖代谢转归的因素包括: 种族、年龄、体重增加、肥胖程度及体脂分布 (腹型肥胖)、生活方式、血糖水平、胰岛素抵抗及胰岛素相对不足, 其中以血糖和胰岛素的作用较明显^[41]。研究显示 IGT 范围内的高血糖使发生 DM 的危险呈线性增加, HPH(-higher post glucose, 2hPG 9.4- $\leq$ 11.1mmol/L) 的 DM 年转化率是 LPH(lower post glucose, 2hPG 7.8- $\leq$ 9.4mmol/L) 的 3 倍, IGT 人群中较高的餐后血糖是短期发生 DM 危险的最重要因素。上海平凉地区 885 名非糖尿病人群 2 年转归的随访研究^[35]显示 BMI $\geq$ 25kg/m², 发生 DM 的风险为 2.29 倍, FPG 每上升 1mmol/L, 发生 DM 的风险上升 4.66 倍, 2hPG 每上升 1mmol/L, 发生 DM 的风险上升 1.25 倍。年龄、血脂异常对 DM 风险影响程度均低于前述三项。

本研究比较各转归组基线时临床特征, NGT-NGT 组、NGT-IGR 组、

NGT-T2DM 组除 HDL-C 呈递减趋势外, 年龄、SBP、DBP、UA、2hBG 呈递增趋势, NGT-IGR 组的 TG、FBG 显著高于 NGT-NGT 组、NGT-T2DM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 反映肥胖指标的 BMI、腰围、WHR (女性 WHR 除外) 在各组间差异无统计学意义。IGR-NGT 组、IGR-IGR 组、IGR-T2DM 组的年龄、BMI、腰围、WHR (男性除外)、SBP、DBP、TG、UA、FBG 和 2hBG 呈递增趋势, HDL-C 呈递减趋势, TC 在各组间比较无明显统计学差异 ($P>0.05$)。

本研究通过比较 NGT 转归组与 IGR 转归组基线时 INS、HOMA-IR、HBCI、HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 了解胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗对 NGT 及 IGR 人群糖代谢转归的影响, 结果显示, 与 NGT-NGT 组相比, NGT-IGR 组、NGT-T2DM 组的 FINS、2hINS、HOMA-IR、HBCI 均显著高于 NGT-NGT 组, HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势, 与 NGT-IGR 组相比, NGT-T2DM 组的 FINS、HOMA-IR 均显著高于 NGT-IGR 组, HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势, 值得注意的是, NGT-IGR 组的 HBCI 高于 NGT-NGT 组, 经 IR 指数校正后, NGT-IGR 组的 HBCI/IR 低于 NGT-NGT 组, 说明高胰岛素血症和胰岛素抵抗可能影响 NGT-IGR 转归。与 IGR-NGT 组相比, IGR-IGR 组、IGR-T2DM 组的 2hPG、FINS、2hINS、HOMA-IR 均显著高于 NGT-NGT 组, HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势, 与 IGR-IGR 组相比, IGR-T2DM 组的 FINS、2hINS 均显著高于 IGR-IGR 组, HBCI、HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则呈下降趋势, 说明在 IGR 人群胰岛 β 细胞功能下降可能影响 IGR 到 DM 的转归。

分别以 NGT 是否转归为 IGR 或 T2DM 和 IGR 转归为 DM 为因变量, 以基线年龄、腰围、WHR、BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、UA、HDL-C 为协变量进入方程, 进行 *logistic* 回归分析。结果显示: NGT 转归为 IGR 或 T2DM 的危险因素主要是 FPG ($OR=3.96$, 95% CI 1.97~7.96, $P=0.001$) 和 2hPG ($OR=1.37$, 95% CI 1.13~1.66, $P=0.002$)。IGR 转归为 T2DM 与 FPG ($OR=4.09$, 95% CI 2.32~7.20, $P=0.000$)、2hPG ($OR=1.42$, 95% CI 1.21~1.68, $P=0.000$)、BMI ($OR=1.16$, 95% CI 1.08~1.34, $P<0.05$) 正相关, 与 HBCI/IR 负相关 ($OR=1.027$, 95% CI 0.862~1.316, $P=0.001$)。综上所述, 血糖在 NGT 和 IGR 人群是预测糖代谢恶化的高危因素, 尤其是空腹血糖。肥胖对非糖尿病人群转归为 DM 有重要作用, 尤其在 IGT 人群, BMI 对转归的贡献率仅次于血糖, 并观察到糖尿病转归组的腰围基线水平明显高于未转归糖尿病组, 这种结论与国际糖尿病联盟 (IDF) 将腰

围（中心性肥胖）作为一个个体是否为 MS 必备条件相一致。

结 论

1. 下调 IFG 诊断切点后对 NGT 及 IGR 人群构成比有显著影响， $5.6 \leq \text{FPG} < 6.0 \text{ mmol/L}$ 人群心血管疾病、高血压、血脂紊乱、微量白蛋白尿患病率显著高于正常糖代谢人群。
2. 血糖是预测 NGT 和 IGR 人群糖代谢恶化的高危因素，尤其是空腹血糖。肥胖对非糖尿病人群转归为 DM 有重要作用，尤其在 IGT 人群。
3. NGT-IGR 转归过程中高胰岛素血症和胰岛素抵抗影响较大，IGR-DM 转归过程中胰岛 β 细胞功能下降影响较大。

参 考 文 献

1. 潘长玉主译.Joslin 糖尿病学.北京:人民卫生出版社, 2007
2. 中华医学会糖尿病学会.关于糖尿病的新诊断标准与分型.中国糖尿病杂志. 2000; 8 (1): 5-6
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DiabetesMellitus. Diabetes Care. 2003; 26 (Suppl 1): SS-S204
4. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL,et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999;100 (10): 1134-1146
5. WHO Technicai Report Series No.844.Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Heath Organization,1994,7
6. Zimmet P, Shaw J, Alberti KG Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the world: a realistic view. Diabet Med. 2003; 20 (9): 693-702
7. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003; 289 (1): 76 -79
8. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control andPrevention, and Atlanta GA. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2000. Accessed August 22, 2003
- 9.全国糖尿病研究写作组调查研究组.全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告.中华内科杂志.1981,20 (10): 678-683
- 10.第二次全国糖尿病五年协作防治研讨会纪要.中华内分泌代谢杂志.1995; 11(3): 187-188

- 11.王克安,李天麟,向红丁等.中国糖尿病流行特点研究:糖尿病和糖耐量减低患病率调查.中华流行病学杂志.1998; 19 (S)282-285
12. Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. NEJM 2010;362:1090-1101
13. 陈兴宝,唐玲,陈慧云等.2 型糖尿病并发症对患者治疗费用的影响评估.中国糖尿病杂志.2003; 11 (4): 238-241
14. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Part 1:Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999
15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes care, 2004, 27:S5-S10
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 1985, 28: 412-419
17. 中国高血压防治指南修订委员会.2004 年中国高血压防治指南(实用本).高血压杂志.2004; 12 (6): 483-486
18. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. Hypertension.2003; 41 (6): 1178-1179
19. 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南.中

华心血管病杂志, 2007,35: (5) :390-419

20. 中华人民共和国卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行).2003
21. Tominaga M, Igarashi K, Eguchi H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 1999,22(6):920-924
22. Wei M, Haffner S, Caslcill SP, et al. Effect of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes Care*, 1998,21(7):1167-1172
23. Rajala U, Laakso M, Qiao Q, et al. Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1998 Oct;21(10):1664-9
24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Plasma glucose within the normal range is not associated with carotid atherosclerosis: prospective results in subjects with normal glucose tolerance from the Bruneck Study. *Diabetes Care*. 1999 Aug;22(8):1339-46
25. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study*. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):868-74
26. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia*. 1999 Jun;42(6):647-54

27. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*. 2004 Aug;53(8):2095-100
28. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1728-34
29. Qiao Q, Nakagami T, International Diabetes Epidemiology Group; DECODA Study Group. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia*. 2000 Dec;43(12):1470-5
30. 周北凡; 刘小清; 武阳丰等. 我国中年人群糖尿病和空腹血糖异常对心血管病发病的预测价值. *中华心血管病杂志*, 2003,31(3):226-230
31. Anderson RE, Klerdal K, Ivert T, et al. Are even impaired fasting blood glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery. 2005 Aug;26(15):1513-8
32. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 22;51(3):264-70
33. Li G, Hu Y, Yang W, DA Qing IGT and Diabetes Study. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard development of type 2 diabetes mellitus: the DA Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Dec;58(3):193-200
34. 李春霖, 陆菊明, 潘长玉等. 糖耐量减低者二年后的转归. *中华内分泌代谢杂志*, 1997,13 (2) :86-89
35. 宋晓敏, 金其林, 王新巧等. 上海平凉社区糖尿病流行病学调查人群二年转归分析. *中国糖尿病杂志*, 2006,14 (6) :425-426

36. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Baltimore Longitudinal Study of Aging.
The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Diabetes. 2003 Jun;52(6):1475-84
37. Bogardus C, Tataranni PA.Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians.Diabetes. 2002 Feb;51 Suppl 1:S262-4
38. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, et al.Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1728-34
39. 张波, 王金平, 杨文英等. 空腹血糖受损诊断标准下调的合理性分析. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(5):396-398
40. 贾伟平, 潘敏, 洁陈蕾等. 空腹血糖受损切点变化与糖尿病及心脑血管事件风险的关系—上海华阳社区 40 岁以上人群的随访研究. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(5) : 392-395
41. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, et al.Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development.Diabetes Care. 2001 Jan;24(1):89-94

第二部分

非糖尿病人群微量白蛋白尿的转归及其危险因素的

随访研究

中文摘要

目的 通过分析中老年非糖尿病人群基线时及四年后微量白蛋白尿进展情况,了解非糖尿病人群微量白蛋白尿的患病情况,分析影响其转归的相关因素。

方法 资料来源于2004年6月北京地区中老年人流行病学调查中,经75g OGTT试验诊断为NGT、IGR者,于2008年5月对研究对象进行随访,排除急慢性肾脏病史、发热、充血性心力衰竭等疾患,共有1012例作为研究对象,按照ACR分为正常白蛋白尿组(NAU组): $ACR < 30\text{mg/g}$,微量白蛋白尿组(MAU组): $30\text{ mg/g} \leq ACR < 300\text{ mg/g}$,比较研究人群基线时微量白蛋白尿患病情况,比较NAU与MAU组临床特征、生化指标、胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性、合并代谢异常情况及家族史情况。根据四年后研究人群UAER转归情况将所有的受检者分为UAER进展组和UAER未进展组,应用logistic逐步回归分析分析非糖尿病人群UAER进展相关因素。

结果 非糖尿病人群中MAU患病率为7.3%,MAU患病率随年龄增长而增加,男性MAU患病率显著高于女性(7.91% vs 6.32%, $P < 0.05$),IFG/IGT组MAU患病率为13.3%,其次为IGT组,占10.8%,NGT与IFG组分别为5.6%和7.5%。MAU组的年龄、腰围、SBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA均显著高于NAU组($P < 0.05$)。UAER进展组4年后随访与基线指标比较,4年后SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA、CREA、2hINS、HOMA-IR较基线状态时均有显著升高($P < 0.01$),HbC1/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著下降,多元logistic逐步回归分析,结果显示SBP、2hPG、TG、2hINS、HOMA-IR是UAER进展的独立危险因素。

结论 非糖尿病人群中MAU与餐后血糖关系更为密切,应注意在IGT人群筛查UAER情况。MAU与高血压、高血糖、血脂紊乱、胰岛素抵抗密切相关,上述代谢异常状态的改善有可能延缓MAU的进展。

关键词 糖尿病前期;空腹血糖受损;糖耐量低减;微量白蛋白尿

The outcome of microalbuminuria and its related risk factors in the non-diabetic population

Abstract

Objective To investigate the progress of microalbuminuria after 4-year follow up in non-diabetic population, compare the prevalence of microalbuminuria in non-diabetic population, and analyze the relevant factors affected the conversion.

Methods The subjects came from Beijing epidemiological survey in June 2004, who were diagnosed as having NGT or IGR by 75g OGTT test. And they were followed up in May 2008, ruling out the acute and chronic kidney disease history, fever, or congestive heart failure. Totally 1,012 cases were selected for the study. The population was divided into normal albuminuria group (NAU Group): $ACR < 30 \text{ mg / g}$, microalbuminuria group (MAU group): $30 \text{ mg / g} \leq ACR < 300 \text{ mg / g}$. We investigated the prevalence of microalbuminuria at baseline, compared clinical features, biochemical indices, β -cell function, insulin sensitivity, metabolic abnormalities and family history between NAU and MAU group. According to final UAER results, all the subjects were divided into UAER non-progress group and UAER progress group, then we analyzed the related factors of UAER changes in non-diabetic population by logistic regression analysis.

Results The prevalence of MAU in non-diabetic population was 7.3%, increased with age. It was significantly higher in males than females (7.91% vs 6.32%, $P < 0.05$). The prevalence of MAU was 13.3% in IFG / IGT group, followed by IGT group, (10.8%) It was 5.6% and 7.5% in NGT and IFG group respectively. The age, waist circumference, SBP, FPG, 2hPG, TG, LDL-C and UA levels were significantly higher in MAU group than NAU group ($P < 0.05$). The SBP, DBP, FPG, 2hPG, TG, LDL-C, UA, CREA, 2hINS and HOMA-IR were significantly higher in UAER progressed population when compared with the baseline state. while the HbA_{1c} / IR, $\Delta I_{120} / \Delta G_{120}$ / IR were significantly decreased. Multiple logistic regression analysis showed that SBP, 2hPG, TG, 2hINS and HOMA-IR were independent risk factors for the progress of UAER.

Conclusions The MAU level in non-diabetic population was closely related to postprandial plasma glucose, hypertension, , dyslipidemia and insulin resistance.

Key words Pre-diabetic; Impaired fasting glucose; Impaired glucose tolerance;
Microalbuminuria

前 言

流行病学研究表明微量白蛋白尿 (microalbuminuria , MAU) 是提示动脉粥样硬化及心脑血管疾病发病危险的早期证据, 在 2 型糖尿病人群中与血管病变的发病率及死亡率相关, 早期发现微量白蛋白尿, 在其可逆期进行治疗和干预, 可减慢肾脏病变和视网膜病变的进展, 减少心脑血管不良事件的发生, 减低死亡风险。而目前在非糖尿病人群中关于微量白蛋白尿的流行病学及转归研究则较为少见, 本研究对中老年非糖尿病人群 MAU 的转归及其转归相关的危险因素进行了为期四年的前瞻性研究。

对象和方法

一、研究对象

研究对象选取自北京慢性病调查协作组于 2004 年 6 月对北京市石景山区的 40 岁以上中老年人群进行的流行病学调查中, 行口服 75g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) 诊断为 NGT、IGR 者的研究资料, 该人群由 1577 例组成, 于 2008 年 5 月对研究对象再次进行随访, 期间未明确诊断为 T2DM 者再次行 75gOGTT, 排除急慢性肾脏病史、发热、充血性心力衰竭等疾患, 选取完整的调查者的病例资料共 1012 例列入此次分析, 平均年龄 61 岁 (41-86 岁), 其中男性 476 例, 女性 536 例。

二、研究方法

1. 签署知情同意书。

2. 问卷调查

使用统一设计的流行病学调查表, 由培训合格的调查人员填写, 内容包括一般情况 (姓名、年龄、出生日期、职业、文化水平、婚姻状况和经济收入)、行为饮食习惯 (吸烟、饮酒、通过询问获得近 3 月内各种食物的食用频率)、家族史 (糖尿病家族史、肾脏病家族史)、巨大胎儿分娩史 (限女性)、体力锻炼情况及强度、疾病史及用药史等。

3. 体格检查

3.1 身高、体重、腰围、臀围的测量

由专人测量身高、腰围、臀围和体重 (分别精确到 0.5cm 及 0.5kg), 在测量时, 受试者应当空腹、脱鞋、只穿轻薄的衣服。测量身高的量尺与地面垂直固

定,受检者直立、两脚后跟并拢靠近量尺,并将两肩及臀部贴近量尺。腰围的测量方法是让受试者直立,两脚分开 30-40 厘米,用软尺放在右侧腋中线肋骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点(通常是腰部的天然最窄部位),沿水平方向围绕腹部一周,紧贴而不压迫皮肤,在正常呼气末测量腰围的长度。臀围是测量臀部的最大周径。计算体重指数(BMI)作为全身肥胖指标,以腰围、腰臀比(WHR)作为腹型肥胖指标。

3.2 血压的测量

收缩压(SBP)与舒张压(DBP)按照 JNCⅦ推荐的标准方法坐位休息 10min 后用汞柱血压计测量右臂肱动脉血压,间隔 2min 连测 3 次取平均值。

4. 检测标本的收集及实验室检测

4.1 标本收集及检测项目

受检者留取过夜晨尿,由专人收集尿液标本,分别测定尿白蛋白及尿肌酐,计算尿白蛋白/肌酐。清晨空腹状态下采静脉血,测定空腹血糖(FBG)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)及肝肾功能等生化指标。

4.2 OGTT 试验标准

既往无糖尿病史者行 75gOGTT,OGTT 试验前 3 天每天进食碳水化合物量不少于 200g,试验前禁食 10 h 以上,试验前 8h 禁止吸烟饮酒及咖啡,可以少量饮水,试验过程中避免精神紧张、剧烈活动等应激情况。口服 75g 葡萄糖前空腹、糖负荷后 120min 抽取静脉血,测定相应时点血糖及胰岛素(仅 2004 年标本检测胰岛素)。

4.3 实验室检测方法

血糖标本收集采用草酸钾/氟化钠抗凝试管,采用己糖激酶法进行测定,批内变异系数<2.5%,批间变异系数<3.5%;血脂、尿酸、肝肾功能测定采用氧化酶联比色法,由专人用日立 7600 自动生化检测仪测定,批内变异系数<1.5%,批间变异系数<3%;尿白蛋白(Alb)采用放射免疫分析法测定(中国科学技术大学科技实业总公司中佳光电仪器公司,GC-911 γ 放射免疫计数器),测定药盒购自北京原子高科技核技术应用股份有限公司,测定结果用 ug/ml 表示,批内变异系数为 2.32%-3.69%,批间变异系数为 5.09%-6.24%;尿肌酐(Cr)测定采用苦味酸法(Jaffe 氏反应,国产深圳迈瑞公司 GS-300 全自动生化分析仪),结果

用 mmol/L 表示, 尿 Alb/Cr=尿 Alb/Cr $\times$ 0.113 (mg/g)。

三、研究对象分组

1. 以尿白蛋白/肌酐 (ACR) 表示尿白蛋白排泄率, 按照 ACR 分为正常白蛋白尿组 (NAU 组): ACR <30mg/g, 微量白蛋白尿组 (MAU 组): 30 mg/g $\leq$ ACR<300 mg/g。

2. 按照 2003 年美国糖尿病学会 (ADA) 指南确定糖代谢异常, 将研究人群分为 NGT 组、IGR 组、T2DM 组, IGR 组再分为 3 个亚组: 空腹血糖受损 (IFG) 组、糖耐量异常 (IGT) 组和 IFG/IGT 组, 具体界值定义如下:

NGT FBG<5.6mmol/L, 2hPBG<7.8mmol/L。

IGR

IFG FBG 5.6mmol/L-<7.0mmol/L, 2hPBG <7.8mmol/L。

IGT FBG <5.6mmol/L, 2hPBG 7.8mmol/L-<11.1mmol/L。

IFG/IGT FBG 5.6mmol/L-<7.0mmol/L,

2hPBG 7.8mmol/L-<11.1mmol/L。

T2DM FBG $\geq$ 7.0mmol/L 和 (或) 2hPBG $\geq$ 11.1mmol/L。

四、胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗评估方法

1. 胰岛 β 细胞功能评估:

HBCI=20 $\times$ FINS/(FPG-3.5)

HBCI/IR=HBCI/HOMA-IR

$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}=(I_{120}-I_0)/(G_{120}-G_0)$

$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR=(I_{120}-I_0)/(G_{120}-G_0)/HOMA-IR$

2. 胰岛素抵抗指标:

HOMA-IR=FPG $\times$ FINS/22.5

五、代谢异常评估标准

- a) 结合病史, 参照中国高血压防治指南 2005 版标准, 收缩压 $\geq$ 140mmHg 和 (或) 舒张压 $\geq$ 90mmHg, 既往确诊为高血压, 或已接受降压药物治疗者, 均诊断为高血压患者。
- b) 以 2005 年全国血脂异常防治建议确定血脂紊乱, 其中包括高胆固醇血症、单纯高甘油三酯血症、高甘油三酯伴低高密度脂蛋白血症以及混合型, 具体界定为总胆固醇 $\geq$ 5.72 mmol/L, 甘油三酯 $\geq$ 1.70 mmol/L, 低密度

脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥3.64 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<0.91 mmol/L。

- c) 肥胖根据中国肥胖问题工作组推荐的超重和肥胖症诊断标准界定, BMI <18.5为体重过低, 18.5—23.9之间为体重正常, 24—27.9为超重, ≥28为肥胖。男性腰围≥85cm, 女性腰围≥80cm界定为腹型肥胖。

六、统计学方法

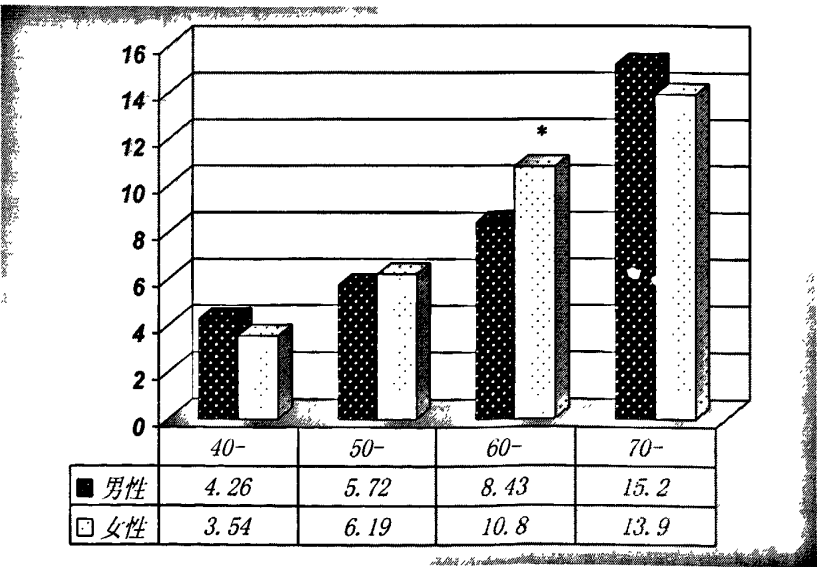
资料由专人用 Epidata 软件双份输入校对后, 采用 SPSS13.0 统计软件分析, 计量资料用均数±标准差或中位数(四分位数间距)表示, 组间比较用独立样本的 t 检验或方差分析、组间率的比较用 X² 检验、两连续性变量间关系用相关分析, 影响转归的多因素分析采用 logistic 逐步回归分析。

结 果

一、NAU 组与 MAU 组一般情况

1. 剔除资料中 44 例大量白蛋白尿资料, 其余 948 例受试者分为正常白蛋白尿 (NAU) 组和微量白蛋白尿 (MAU) 组, 其中 MAU 组 95 例 (男性 52 例, 女性 42 例), 占整体非糖尿病人群的 7.3%, NAU 组 853 例 (男性 398 例, 女性 456), 占 92.7%。MAU 患病率随着年龄的增长而增加, 男性 MAU 患病率显著高于女性 (9.31% vs 5.72%, $P<0.01$), 具体各年龄组间比较见图 1:

图 1 不同年龄段男性与女性微量白蛋白尿患病率 (n, %)



注: 与男性相比, * $P\leq 0.05$, ** $P\leq 0.01$

按照 2003 年 ADA 诊断标准根据 2004 年 OGTT 试验结果将该受检人群分为 NGT 组 (623 例)、IFG (93 例)、IGT (157 例)、IFG/IGT (75 例), IFG/IGT 组中 MAU 所占比例最大, 为 13.3%, 其次为 IGT 组, 占 10.8%, NGT 与 IFG 组分别为 5.6%和 7.5%, IFG/IGT 组与 IGT 组中 MAU 比例显著高于 NGT、IFG 组, NGT 与 IFG 两组间比较无显著差异, 具体描述见表 1。

表 1 不同糖代谢状态组 MAU 与 NAU 所占比例比较

糖代谢类型	MAU (n, %)	NAU (n, %)
NGT 组	35 (5.6)	588 (94.4)
IFG 组	7 (7.5)	86 (92.5)
IGT 组	17 (10.8) *▲	140 (89.2) *
IFG/IGT 组	10 (13.3) *▲●	65 (86.7) *▲
总计	69 (7.3)	879 (92.7)

注: 与 NGT 相比, * $P<0.05$; 与 IFG 相比, ▲ $P<0.05$; 与 IGT 相比, ● $P<0.05$

2. 进一步分析 MAU 组与 NAU 组中不同糖代谢状态分布情况, 69 例 MAU 中 NGT 39 例, 占 56.3%, 其次是 IGT 15 例, 占 21.8%, IFG/IGT 9 例, 占 13%, IFG 6 例, 占 8.7%, 879 例 NAU 组中 NGT 584 例, 占 66.4%, 其次是 IGT 142 例, 占 16.2%, IFG 87 例, 占 9.9%, IFG/IGT 66 例, 占 7.5%, 具体描述见表 2。

表 2 MAU 组与 NAU 组不同糖代谢状态分布情况(n,%)

	NGT	IFG	IGT	IFG/IGT
MAU 组	39 (56.3)	6 (8.7)	15 (21.8)	9 (13.0)
NAU 组	584 (66.4) *	87 (9.9)	142 (16.2) *	66 (7.5) *
总计	623	93	157	75

注: 与 MAU 相比, * $P<0.05$

二、MAU 组与 NAU 组基线时临床指标比较

校正性别后, 两组间临床特征、生化指标、胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性、合并代谢异常情况及家族史如表 3 所示:

表 3 MAU 组与 NAU 组基线状态时临床特征比较

项目	MAU 组	NAU 组	P 值
例数 (男/女)	95(52/42)	853(398/456)	
年龄(岁)	63.6±9.5	61.2±9.4	0.000
BMI (Kg/m ²)	25.5±3.6	24.3±3.8	0.345
腰围(cm)	87.1±9.4	85.1±9.6	0.000
SBP(mmHg)	144.5±22.9	136.5±18.7	0.000
DBP(mmHg)	82.3±13.5	80.9±10.7	0.167
FPG(mmol/L)	6.8±3.1	5.9±1.7	0.000
2hPG(mmol/L)	8.3±4.6	7.0±2.9	0.000
TC(mmol/L)	5.5±1.1	5.4±1.2	0.638
TG(mmol/L)	1.7±1.0	1.5±1.1	0.026
HDL-C(mmol/L)	1.3±0.4	1.4±0.4	0.735
LDL-C(mmol/L)	3.0±7.5	2.7±4.0	0.016
UA(μmol/l)	288.75±85.27	260.55±81.68	0.000
CREA(μmol/l)	89.36±27.1	86.69±14.48	0.156
FINS(mU/L)	8.52±3.97	6.87±3.51	0.000
2hINS(mU/L)	77.80±50.71	62.76±56.12	0.000
HOMA-IR	2.57±0.96	1.80±1.20	0.003
HBCI	52.64±46.05	57.35±45.90	0.351
HBCI/IR	20.48±16.85	31.86±19.06	0.000
△I ₁₂₀ /△G ₁₂₀	46.78±20.83	50.90±28.60	0.279
△I ₁₂₀ /△G ₁₂₀ /IR	18.27±13.43	28.28±817.67	0.000
IGR(n,%)	30 (43.4)	295 (36.6)	0.000
高血压(n,%)	59 (61.9)	401 (47.0)	0.000
肥胖(n,%)	56 (58.7)	398 (46.6)	0.000
血脂紊乱(n,%)	52 (54.4)	358 (42.1)	0.000
吸烟(n,%)	23 (24.1)	158 (18.5)	0.000
饮酒(n,%)	16 (17.2)	135 (15.8)	0.211
DM 家族史(n,%)	11 (10.9)	101 (12)	0.197

1.一般临床特征的比较 MAU 组的年龄、腰围、SBP、FPG、2hPG、TG、

LDL-C、UA 均显著高于 NAU 组 ($P<0.05$), 两组间在 BMI、DBP、TC、HDL-C、CREA 无显著差异 ($P>0.05$)。

2. 胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性的比较 MAU 组的 FINS、2hINS、HOMA-IR 均显著高于 NAU 组, 经胰岛素抵抗校正后, MAU 组的 HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著低于 NAU 组 ($P<0.05$)。

3. 合并代谢异常情况的比较 MAU 组中 43.4% 的受检者合并有糖代谢异常, 61.9% 的受检者合并高血压, 54.4% 的受检者合并血脂紊乱, 24.1% 的受检者有吸烟史, 均显著高于 NAU 组 ($P<0.05$), 两组间合并饮酒史及合并糖尿病家族史方面无显著差异。

三、UAER 进展相关因素比较

根据 UAER 转归情况将所有的受检者分为 UAER 进展组和 UAER 未进展组 (UAER 进展定义为 UAER 进入更严重组别或同一组别 UAER 水平增加 1 倍), 与 UAER 进展相关因素的分析见表 4。

UAER 进展组 4 年后随访与基线指标比较, 4 年后 SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA、CREA、2hINS、HOMA-IR 较基线状态时均有显著升高 ($P<0.01$), HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著下降, 两种状态下的 BMI、腰围、TC、FINS、HBCI、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 无显著差异 ($P>0.05$)。

UAER 未进展组 4 年后随访与基线指标比较, 4 年后 2hINS、HOMA-IR 较基线状态时均有显著下降 ($P<0.01$), HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著升高, 两种状态下的 BMI、腰围、SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA、CREA、TC、FINS、HBCI、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 无显著差异 ($P>0.05$)。

UAER 进展组与 UAER 未进展组基线指标比较, UAER 进展组的 SBP、FPG、2hPG、FINS、2hINS、HOMA-IR 较均显著高于未进展组 ($P<0.05$), HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著低于未进展组, 两种状态下的 BMI、腰围、DBP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、UA、CREA、HBCI、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 无显著差异 ($P>0.05$)。

UAER 进展组与 UAER 未进展组 4 年后随访指标比较, UAER 进展组的腰围、SBP、2hPG、LDL-C、FINS、2hINS、HOMA-IR 较均显著高于未进展组 ($P<0.05$), HBCI/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}/IR$ 则显著低于未进展组, 两种状态下的 BMI、DBP、TC、TG、HDL-C、UA、CREA、HBCI、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 无显著差异 ($P>0.05$)。

表 4 非糖尿病人群 UAER 进展组与 UAER 未进展组相关因素比较

例数 (男/女) 年龄	UAER 进展组				UAER 未进展组				P 值			
	① 基线	②4 年后	③基线	④ 4 年后	①vs②	③vs④	①vs③	②vs④	①vs②	③vs④	①vs③	②vs④
	136 (73/63)	63.6±9.5	812 (377/435)	61.8±8.4								
BMI (Kg/m ²)	25.5±3.6	26.1±3.8	25.1±3.4	24.9±3.5	0.207	0.116	0.172	0.097				
腰围(cm)	87.1±9.4	88.1±9.6	86.1±8.7	86.3±9.1	0.530	0.811	0.272	0.000				
SBP(mmHg)	137.5±22.9	142.5±19.7	132.9±24.3	130.5±18.7	0.000	0.622	0.000	0.000				
DBP(mmHg)	81.3±10.5	84.9±10.7	81.7±13.5	82.9±12.1	0.000	0.318	0.270	0.063				
FPG(mmol/L)	6.1±3.4	6.7±2.4	5.6±3.1	5.7±2.7	0.000	0.748	0.000	0.028				
2hPG(mmol/L)	8.1±2.9	8.9±2.9	7.6±2.6	7.6±2.3	0.000	0.390	0.000	0.000				
TC(mmol/L)	5.5±1.1	5.4±1.2	5.3±1.3	5.4±1.1	0.648	0.572	0.729	0.812				
TG(mmol/L)	1.6±1.0	1.8±1.1	1.7±1.0	1.7±0.9	0.000	0.385	0.266	0.460				
HDL-C(mmol/L)	1.3±0.4	1.3±0.5	1.3±0.4	1.4±0.4	0.882	0.695	0.763	0.816				
LDL-C(mmol/L)	2.8±7.5	3.1±4.0	2.8±5.6	2.7±4.8	0.000	0.281	0.836	0.000				
UA(μmol/L)	278.60±85.27	288.51±80.68	273.75±81.27	271.55±81.68	0.000	0.072	0.116	0.233				
CREA(mmol/L)	86.36±27.1	92.49±14.48	87.17±17.6	87.69±14.85	0.000	0.164	0.253	0.196				
FINS(mU/L)	8.75±3.97	9.26±3.51	7.48±3.37	7.87±3.95	0.072	0.212	0.000	0.000				
2hINS(mU/L)	78.80±50.71	85.76±56.12	72.80±50.71	62.76±56.12	0.000	0.000	0.000	0.000				
HOMA-IR	2.16±1.07	2.52±1.20	2.12±0.96	1.96±1.13	0.000	0.000	0.027	0.000				
HBCI	88.14±46.05	86.29±45.81	86.88±43.05	85.48±45.90	0.082	0.295	0.391	0.336				
HBCI/IR	51.04±16.85	40.35±19.06	56.04±11.29	60.35±17.06	0.000	0.003	0.001	0.000				
ΔI ₁₂₀ /ΔG ₁₂₀	40.64±28.83	37.75±26.60	42.59±29.83	41.58±20.31	0.313	0.421	0.215	0.621				
ΔI ₁₂₀ /ΔG ₁₂₀ /IR	21.81±13.43	17.07±17.67	24.18±16.48	26.07±11.06	0.000	0.000	0.000	0.000				

logistic 回归分析显示, 导致 MAU 危险性增加的因素有 OGTT2hPG、DBP、BMI 的升高、HDL-C 的降低。在各种糖代谢异常状态中, 与 IFG 相比, IGT 是导致 UAE 水平升高和患病率增加的更为重要的危险因素。由此推测, IGT 人群发生微血管并发症的危险性明显高于 IFG 人群, 糖负荷后的高血糖状态在微血管并发症的发生机制可能起到更为重要的作用。

本研究显示 MAU 组的年龄、腰围、SBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA 均显著高于 NAU 组 ($P<0.05$), UAER 进展组 4 年后随访与基线指标比较, 4 年后 SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、LDL-C、UA、CREA、2hINS、HOMA-IR 较基线状态时均有显著升高 ($P<0.01$), HbA_{1c}/IR、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ /IR 则显著下降, 两种状态下的 BMI、腰围、TC、FINS、HbA_{1c}、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 无显著差异 ($P>0.05$), 多元 *logistic* 逐步回归分析, 结果显示 SBP、2hPG、TG、2hINS、HOMA-IR 是 UAER 进展的独立危险因素, 由此可推测 MAU 与高血压、高血糖、血脂紊乱、胰岛素抵抗密切相关。

多项前瞻性研究显示^[15-17]MAU 相关的危险因素包括高血糖及病程、高血压 (尤其 SBP)、增龄、肥胖、血脂紊乱、胰岛素抵抗等。随年龄增长和糖尿病病程延长, DM 人群的 MAU 患病率呈上升趋势, 高血糖合并高血压人群 MAU 患病率会进一步升高, 高血压促使蛋白尿的发生发展与其影响肾小球血流动力学有关, 微量白蛋白尿分别与颈动脉内膜增厚和左室肥厚具有相关性, 后两者在循证医学中常被用来作为评价高血压等疾病治疗效果的中间终点指标。血脂异常可损害肾脏, 促进肾小球硬化, 导致尿蛋白排出增加, 而微量白蛋白尿本身也可加重脂代谢紊乱^[18]。因此二者的发生是一相互促进的过程。对于高脂血症患者应定期监测 UAER 以了解肾损害情况, 而对于微量白蛋白尿患者也应早期监测血脂水平, 以便能尽早纠正脂代谢紊乱。最近研究^[19]发现 MAU 可以发生于血压正常的糖耐量减低(IGT)患者中, 而且 UAE 与胰岛素抵抗相关, 甚至在 2 型糖尿病患者的一级亲属(均已排除糖尿病)中, MAU 亦与胰岛素抵抗相关, 因此 2 型糖尿病合并 MAU 的患者可能在患糖尿病之前就存在胰岛素抵抗, 逐渐引起肾脏发生病理生理改变而导致 MAU。胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症引起 MAU 的机制^[20]可能与下列因素有关: ①在胰岛素抵抗状态下, 胰岛素介导的扩张血管作用减弱, 使血管舒缩功能失调, 肾小球出球小动脉过度收缩, 导致肾小球血流量增加, 肾小球毛细血管静水压升高, 即高灌注状态使尿白蛋白排出增

多；②胰岛素可以选择性增加肾小球滤过膜的通透性使白蛋白滤过增多；③胰岛素可以降低肾近曲小管对白蛋白重吸收的饱和阈值(saturation threshold)，使白蛋白重吸收减少，尿白蛋白排出增多。

综上所述，MAU 反映的是广泛的血管内皮损伤和功能紊乱，与高血压、高血糖、血脂紊乱、胰岛素抵抗密切相关，应采取综合措施控制代谢异常延缓 MAU 的进展。

结 论

- 1.非糖尿病人群中 MAU 与餐后血糖关系更为密切，应注意在 IGT 人群筛查 UAER 情况。
- 2.MAU 与高血压、高血糖、血脂紊乱、胰岛素抵抗密切相关，上述代谢异常状态的改善可延缓 MAU 的进展。

参考文献

1. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al. Microalbuminuria Is a Predictor of Chronic Renal Insufficiency in Patients without Diabetes and with Hypertension: The MAGIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr 29
2. Valappil NI, Jacobs DR, Duprez DA, et al. Association between Endothelial Biomarkers and Arterial Elasticity in Young Adults - The CARDIA Study. *J Am Soc Hypertens*. 2008 Mar-Apr;2(2):70-9
3. Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Nov;15(6):625-30
4. Meinhardt U, Ammann RA, Flück C, et al. Microalbuminuria in diabetes mellitus: efficacy of a new screening method in comparison with timed overnight urine collection. *J Diabetes Complications*. 2003 Sep-Oct;17(5):254-7
5. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl*. 2005 Apr;(94):S28-35
6. Xu R, Zhang L, Zhang P, et al. Gender-specific reference value of urine albumin-creatinine ratio in healthy Chinese adults: results of the Beijing CKD survey. *Clin Chim Acta*. 2008 Dec;398(1-2):125-9
7. Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3724-31
8. Hallan H, Romundstad S, Kvenild K, et al. Microalbuminuria in diabetic and hypertensive patients and the general population--consequences of various diagnostic criteria--the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(2):151-8

9. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, et al. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1349-54
10. 中国内地微量白蛋白尿患病率调查协作组. 中国内地 2 型糖尿病合并高血压患者微量白蛋白尿检出率调查. *中华内科杂志*, 2007, 46 (3) :184-188
11. Friedman AN, Marrero D, Diabetes Prevention Program Research Group. Value of urinary albumin-to-creatinine ratio as a predictor of type 2 diabetes in pre-diabetic individuals. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):2344-8
12. 王文霞, 贾伟平, 包玉倩等. 上海社区糖尿病及糖尿病前期慢性肾脏并发症患病现状调查. *中华医学杂志*, 2006, 86 (36) : 2527-2532
13. 霍丽, 徐敏, 李小英等. 微量白蛋白尿在不同糖代谢异常人群中的患病率及危险因素分析. *中华医学杂志*, 2007, 87 (36) :2537-2540
14. 王先令, 陆菊明, 潘长玉, 田慧. 糖尿病前期尿白蛋白排泄率和微量白蛋白尿患病率的比较. *中华内科杂志*, 2004, 43 (3) : 170-173
15. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, et al. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2009 Sep 21;1(1):10
16. Thoenes M, Reil JC, Khan BV, et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(4):577-85
17. Lin CY, Chen MF, Lin LY, et al. Insulin resistance is the major determinant for microalbuminuria in severe hypertriglyceridemia: implication for high-risk stratification. *Intern Med*. 2008;47(12):1091-7
18. Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E, et al. High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *J Lipid Res*. 2007 Jan;48(1):218-25

19. Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3724-31
20. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Nov;15(11):2816-27

第三部分

微量白蛋白尿对心血管疾病死亡率及全因死亡率的影响

中文摘要

目的 对 2181 例中老年在现况调查基础上进行为期四年的随访,以期对微量白蛋白尿预测心血管疾病死亡及全因死亡风险方面提供流行病学证据。

方法 研究对象来自 2004 年 6 月北京中老年人群流行病学调查资料,记录该人群中截止至 2008 年 5 月四年期间因各种原因死亡受检者资料。将基线人群按照 ACR 分为正常白蛋白尿组 (NAU 组)、微量白蛋白尿组 (MIAU 组) 和大量白蛋白尿组 (MAAU 组),比较不同尿白蛋白水平组间代谢指标及死亡相关风险,分析死亡原因,比较死亡组与生存组基线时临床特征及代谢指标,在随访研究中引入 Cox 回归模型,调整年龄、DM 史、高血压史及血脂紊乱等潜在危险因素,研究不同 ACR 水平与 CVD 死亡及全因死亡的关系,计算归因危险度百分比。

结果 四年期间共有 77 例死亡,全因死亡率为 8.7/1000 人年,其中 CVD 死亡和恶性肿瘤死亡占总死亡人数的 74%。与生存组相比,死亡组合并 MIAU、MAAU 及 DM 的比例显著高于生存组。NAU、MIAU 和 MAAU 人群全因死亡率分别为 6.8‰、20.6‰和 58.8‰。在 NAU 人群中,恶性肿瘤是该人群的首要死亡原因,其次是心血管疾病。而在 MIAU 人群和 MAAU 人群中,心血管疾病为该人群的首要死亡原因。校正年龄、血糖、高血压、血脂异常等因素后,与 NAU 组相比,MIAU 组的心血管疾病死亡风险增加了 1.72 倍,全因死亡风险增加 1.01 倍,MAAU 组心血管疾病死亡风险增加了 3.87 倍,全因死亡风险增加 2.76 倍。以 NAU 组为对照,经 Cox 回归调整年龄、血糖、血压、血脂紊乱后,分析不同 UAER 组 CAD 死亡及全因死亡人群归因危险度百分比,18.32% 的 CVD 死亡及 11.96% 的全因死亡见于 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 。

结论 心血管疾病和恶性肿瘤为该研究人群的主要死亡原因,恶性肿瘤是 NAU 人群的首要死亡原因,其次是心血管疾病。在 MIAU 人群和 MAAU 人群中,心血管疾病为首要死亡原因。与 NAU 组相比,MIAU 组与 MAAU 组的心血管疾病死亡风险及全因死亡风险显著增加。

关键词 白蛋白尿;肥胖;心血管疾病;死亡率

The effect of microalbuminuria on cardiovascular - and all-cause mortality

Abstract

Objective To analyze the effect of microalbuminuria for predicting cardiovascular disease mortality and total mortality risk in 2181 subjects .

Methods These subjects came from Beijing epidemiological data in the moderate-elderly population in June 2004. After 4 years, we observed the cause of death of four-year period for various reasons in May 2008. The baseline population in according to the ACR were divided into normal albuminuria group (NAU group), microalbuminuria group (MIAU group) and macroalbuminuria group (MAAU group). The prevalence of related diseases with death was compared among different ACR groups. The various causes of death were analyzed, and the baseline clinical characteristics and metabolic markers were compared between the death group and survival group. In the follow-up study, Cox regression model was used. After adjusted for age, DM history, history of hypertension and dyslipidemia and other potential risk factors, the relationship between ACR levels and cardiovascular- or all-cause mortality was analyzed.

Results Totally 77 subjects died during the 4 years. The all-cause mortality was 8.7/1000 person-year in total population. The CVD and malignant tumor were the main causes of death. Compared with the survival population, and the proportion of MIAU, MAAU, and DM were significantly higher in death population. The all-cause mortality was 6.8 ‰, 20.6 ‰ and 58.8 ‰ in NAU, MIAU, MAAU population respectively. In the NAU population, malignant tumor was the leading cause of death, followed by cardiovascular disease. While In MIAU and MAAU population, cardiovascular disease was the primary cause of death. After age, blood glucose, hypertension, dyslipidemia and other factors were adjusted, compared with the NAU, the risk of death of cardiovascular disease was increased by 1.72 times and of all-cause death increased by 1.01 times in MIAU group, risk of death of cardiovascular disease increased by 3.87 times and of all-cause death increased by 2.76 times in MAAU group. NAU, as the control group, adjusted for age, blood glucose, blood pressure, lipid disorders by Cox regression, 18.32% of CVD deaths and 11.96% of all deaths could be attributed to the $ACR \geq 30\text{mg/g}$.

Conclusions Cardiovascular disease and malignant tumor were the main mortality

causes for the total population. In the NAU population, malignant tumor was the leading cause of death, followed by cardiovascular disease. In MIAU and MAAU population, cardiovascular disease was the primary cause of death. Compared with NAU group, CVD deaths and all-cause deaths were significantly increased.

Key words Albuminuria; Cardiovascular diseases; Mortality

前 言

临床流行病学研究发现微量白蛋白尿患者心血管病变的发生率及病死率明显增高,在糖尿病人群及非糖尿病人群均有相关证据^[1-4],而这些研究多来自工业化程度较为发达的西方,且其观察指标多为心血管疾病发病率或冠心病严重程度,关于亚洲尤其是中国人群中微量白蛋白尿与心血管疾病死亡率及全因死亡率的关系研究则较少,本研究对 2181 例中老年在现况调查基础上进行为期 4 年的随访,以期对微量白蛋白尿预测心血管疾病死亡及全因死亡风险方面提供流行病学证据。

对象与方法

一、研究对象

研究对象来自北京慢性病调查协作组于 2004 年 6 月对北京市石景山区 40 岁以上中老年人群进行的流行病学调查资料(未明确诊断过糖尿病者行 75gOGTT),于 2008 年 4 月至 5 月期间对该人群再次随访,选取其中资料完整者(必须包括 ACR 资料)共有 2181 例纳入研究对象,记录该人群中截止至 2008 年 5 月 4 年期间因各种原因死亡受检者资料,共有 77 例死亡。

二、研究方法及代谢异常诊断标准(同第一、第二部分)

三、死亡诊断标准及死亡记录

死亡登记及死亡原因根据家属告知及住院病历死亡小结进行汇总。CVD 死亡原因包括猝死、急性心肌梗死、心脏破裂、心衰和心律失常;脑血管疾病死亡原因包括脑梗死和脑出血;恶性肿瘤死亡原因为各系统肿瘤晚期出现的多脏器功能衰竭;其他死亡原因包括呼吸系统疾病死亡(慢性支气管炎、支气管扩张、肺炎等感染性疾病)、肝硬化、胰腺炎、事故死亡(车祸、意外死亡)等。

四、统计学方法

资料由专人用 Epidata 软件双份输入校对后,采用 SPSS13.0 统计软件分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差或中位数(四分位数间距)表示,组间比较用独立样本的 t 检验或方差分析,组间率的比较用 χ^2 检验,在随访研究中引入 Cox 回归模型调

整年龄、DM 史、高血压史及血脂紊乱等潜在危险因素，研究不同 ACR 水平与 CAD 死亡及全因死亡的关系，人群归因危险度百分比 (PAR%) 的计算采用如下公式： $PAR\% = P_e(RR-1) / [1 + P_e(RR-1)]$ ，其中 P_e 为不同 ACR 水平在人群中的比例， RR 为 Cox 多因素分析得出的相对危险度。

结 果

一、不同尿微量白蛋白水平组间代谢指标及死亡相关风险疾病患病率的比较

按照 ACR 分为正常白蛋白尿组 (NAU 组)：1965 例；微量白蛋白尿组 (MIAU 组)：182 例；大量白蛋白尿组 (MAAU 组)：34 例。

1.1 各组间代谢指标比较 (表 1)

与 NAU 组相比，MIAU 组及 MAAU 组的年龄、腰围、腰臀比、FBG、PBG、TG、TC、SBP、DBP、UA 呈升高趋势，HDL-C 呈下降趋势，差异有统计学意义 ($P \leq 0.05$)。

1.2 各组间合并死亡相关风险疾病史比较 (表 1)

NAU 组中合并 DM (包括既往已诊断 DM 及经 OGTT 新诊断 DM) 597 例，占整体 NAU 人群的 30.3%，MIAU 组中 62.1% 的受检者 (113 例) 合并 DM，MAAU 组中 76.5% 的受检者 (26 例) 合并 DM，各组间 DM 患病率比较有统计学差异。

NAU 组中合并 HP 556 例，占整体 NAU 人群的 28.3%，MIAU 组中 52.3% 的受检者 (95 例) 合并 HP，MAAU 组中 47.1% 的受检者 (16 例) 合并 HP，NAU 组与 MIAU 及 MAAU 组间有统计学差异，MIAU 与 MAAU 组间合并 HP 患病率无显著差异。

合并心脑血管疾病、恶性肿瘤疾病史的比较与上述代谢性疾病类似，从 NAU 到 MAAU 呈升高趋势，各组间差异具有统计学意义。

五、非糖尿病人群 UAER 进展相关危险因素的 *logistic* 回归分析

以 UAER 是否进展为应变量,以年龄、BMI、腰围、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UA、CREA、FINS、2hINS、HOMA-IR、HBCI/IR 为自变量,进行 *logistic* 逐步回归分析,结果显示 SBP、2hPG、TG、2hINS、HOMA-IR 是 UAER 进展的独立危险因素(表 5)。

表 5 影响 UAER 进展的多因素 *logistic* 逐步回归分析

自变量	回归系数 B	OR	95%CI	P 值
SBP	0.852	1.920	1.735-2.965	0.000
2hPG	0.612	1.485	1.016-1.838	0.035
TG	0.205	1.008	1.154-1.420	0.046
2hINS	0.544	2.572	1.419-3.732	0.018
HOMA-IR	0.387	1.730	1.535-1.997	0.000

讨 论

微量白蛋白尿的出现不仅是肾脏病变的早期表现^[1],也是全身内皮细胞功能损伤和小血管病变的重要标志^[2],同时对糖代谢异常人群发生大血管和微血管并发症以及进展性肾脏功能损害具有强烈的提示意义^[1]。早期发现微量白蛋白尿,在其可逆期进行治疗和干预,可减慢肾脏病变和视网膜病变的进展,减少心脑血管不良事件的发生,减低死亡风险。目前诊断微量白蛋白尿以 24 小时尿白蛋白排泄率作为金标准^[3],但 24 小时尿液的留取烦琐,且易受尿液浓缩或稀释的影响,导致结果不准。国内外多项研究^[4-5]表明尿白蛋白/肌酐和 24 小时尿白蛋白排泄率有较好的相关性,且留取随意尿标本简便易行,结果可靠。生理情况下白蛋白可经肾小球滤过膜滤出,在近曲小管几乎被完全重吸收。当肾小球滤过膜受损时其表面的电荷屏障被破坏,白蛋白滤出量大于近曲小管的重吸收量而出现尿白蛋白。肌酐经肾小球滤过,在肾小管几乎不被重吸收而排出体外。由于尿白蛋白与尿肌酐的排出量均受相同的因素影响而产生波动,所以单独观察某一指标会产生一定片面性,但在个体中尿白蛋白/肌酐则保持相对恒定,所以观察尿白蛋白/肌酐能更准确地诊断出早期肾损害。尿肌酐排泄量受年龄、性别、肌肉量等因素的影响^[6],因而在分析结果时应考虑在内。

由于 MAU 定义界值不同、尿液收集及检测方法不一致、研究人群所在地区及种族背景差异等影响因素,各个研究对不同糖代谢人群的 MAU 患病率报道不尽相同,国内外已有多个大型横断面研究和前瞻性研究筛查了糖尿病患者中 MAU 的发生率,高达 21.0%-27.8%,糖尿病合并高血压者 MAU 患病率更高,可达 25.9%-42.2%^[7-9]。中国内地微量白蛋白尿患病率调查协作组^[10]于 2002 年对全国 32 家医院 2473 例患者采用 Micral-II 尿试纸条筛查 MAU,结果显示糖尿病合并高血压 MAU 检出率 42.9%,大量蛋白尿检出率为 17.0%,为以往各项研究中检出率最高者,虽然与筛查方法有关,试纸法筛查灵敏度高,特异性略差,但也提示在糖尿病合并高血压患者中白蛋白尿患者患病之高值得关注。糖尿病前期人群中 MAU 的患病率及相关因素研究的流行病学调查文献报道则相对较少,印第安纳人群研究资料表明^[11]IGR 人群 MAU 患病率(11.8%-19%)较正常糖耐量者(4%-8%)明显升高。上海曹杨社区慢性肾脏并发症患病情况调查^[12]显示糖尿病和糖尿病前期人群 MAU 患病率分别为 20.9%和 10.5%,按肾小球滤过率分类计算的肾功能不全患病率在糖尿病及糖尿病前期人群分别为 38.2%和 49.1%。上海宝山地区进行的糖尿病及其相关疾病的流行病学调查资料^[13]以尿白蛋白/肌酐(ACR)表示尿白蛋白排泄率,ACR 在 30-300 mg/g 诊断为微量白蛋白尿,结果显示 1779 例受检者中 NGT、IGR 和新诊断的 DM 组 MAU 患病率分别为 4.3%、6.1%和 11.3%。本研究结果显示在非糖尿病人群中 MAU 患病率为 7.3%,MAU 患病率随年龄增长而增加,男性 MAU 患病率显著高于女性(7.91% vs 6.32%, $P<0.05$),各年龄分层后性别差异略有不同,在不同糖代谢组中,IFG/IGT 组 MAU 患病率为 13.3%,其次为 IGT 组,占 10.8%,NGT 与 IFG 组分别为 5.6%和 7.5%,IFG/IGT 组与 IGT 组中 MAU 比例显著高于 NGT、IFG 组($P<0.01$),NGT 与 IFG 两组间比较无显著差异,提示 IGR 人群 MAU 患病率较正常糖代谢人群已升高,尤其是 IGT 人群,对餐后高血糖人群应及早检测尿微量白蛋白以早期发现慢性肾损害的发生。

与我们的研究结果类似,国内^[14]对 3234 例糖尿病前期人群留取 12h 过夜尿液检测尿白蛋白排除率来分析 MAU 患病率,结果显示 IGT 人群已经出现 UAE 水平和 MAU 患病率的升高,并且 IFG/IGT 和新诊断的 2 型 DM 人群升高更为明显,而这两项指标在 IFG 人群与正常人群的比较差异无显著性,提示,在糖代谢异常早期,与空腹血糖的升高相比,餐后高血糖对 UAE 的影响更大。多元逐步

表 1 不同尿白蛋白亚组间代谢指标及合并死亡风险病史比较

	NAU 组	MIAU 组	MAAU 组	F 值或 X ² 值	P 值
人数 (n, %)	1965 (90.1)	182 (8.3)	34 (1.6)		—
年龄 (岁)	61.24±9.94	63.51±10.43**	64.85±9.55**	3.453	0.003
BMI (Kg/m ²)	25.25±3.39	25.45±2.99	25.98±2.91	14.424	1.213
腰围 (cm)	86.53±9.82	87.80±9.00**	89.65±7.71**▲▲	3.532	0.000
WHR	0.89±0.08	0.91±0.07*	0.93±0.06*▲▲	1.425	0.000
FPG (mmol/L)	5.96±1.97	7.83±3.45**	8.72±4.39**▲▲	1.743	0.000
2hPG (mmol/L)	7.48±3.10	9.41±5.63	8.98±4.05**	3.647	0.079
TG (mmol/L)	2.01±1.72	2.34±1.62**	3.20±3.17**▲▲	3.155	0.000
TC (mmol/L)	5.29±1.07	5.36±1.00	5.76±1.62*▲▲	7.636	0.068
HDL-C (mmol/L)	1.41±0.36	1.33±0.31	1.33±0.36	15.647	0.864
SBP (mmHg)	125.70±18.49	137.07±19.91	140.12±20.22▲▲	4.845	0.060
DBP (mmHg)	76.74±10.23	80.92±11.36**	80.97±11.92*▲▲	6.634	0.320
UA (μmol/L)	279.95±84.47	299.28±79.91**	322.28±93.29*▲▲	2.245	0.000
DM(n,%)	597(30.3)	113(62.1) **	26(76.5) **▲	3.427	0.000
HP(n,%)	556(28.3)	95(52.3)**	16(47.1)**	25.525	0.069
心血管疾病 史(n,%)	30(1.5)	14(7.6) **	7(20.6) **▲▲	2.350	0.000
脑血管疾病 史(n,%)	39(2.0)	11(6.0) **	5(14.7) **▲▲	2.632	0.000
恶性肿瘤疾 病史(n,%)	13(0.7)	0(0)	1(2.9) **▲▲	7.525	0.000

注: 与 NAU 组相比, *P≤0.05, **P≤0.01 与 MIAU 组相比, ▲P≤0.05, ▲▲P≤0.05

二、死亡人群全因死亡情况

经四年随访后全体受检者中因各种原因死亡的总人数为 77 例, 死亡率为 8.7/1000 人年, 其中因心血管疾病死亡的人数为 27 例, 占总死亡人数的 37.0%, 因脑血管疾病死亡人数为 8 例, 占总死亡人群的 9.1%。因恶性肿瘤死亡的总人数为 27 例, 占 37.0%, 由于其他原因导致死亡的人数为 15 例, 占总死亡人数的 19.5%, 心血管疾病和恶性肿瘤为本部分中老年人群的主要死亡原因。按年龄分层, 其中死亡年龄大于 80 岁者 19 例, 占总死亡人群的 24.7%, 死亡年龄在 70 至 80 岁之间者 38 例, 占总死亡人群的 49.4%, 死亡年龄在 60 至 70 岁之间者 14

例, 占总死亡人群的 18.2%, 60 岁以下 6 例, 占总死亡人群的 7.8%。

三、死亡组与生存组基线状态下代谢指标比较

分析基线水平下资料完整的 2104 例生存受检者与 77 例死亡受检者代谢指标及合并微量白蛋白尿、大量白蛋白尿患病率比较见表 2。死亡组的年龄更大, 腰围及腰臀比显著高于生存组, BMI 在两者间无显著差异, 死亡组的 FPG、TG、UA 水平更高, 生存组的 TC、SBP 则较高, 两组在 2hPG、HDL-C 间比较无显著差异, 死亡组合并微量白蛋白尿及大量白蛋白尿的患病率显著高于生存组 ($P \leq 0.01$)。

表 2 死亡人群与生存人群基线时临床特征比较

	生存组	死亡组	P 值
人数	2104	77	—
年龄 (岁)	63.65±9.52	75.00±6.83**	0.000
BMI (Kg/m ²)	25.23±3.27	25.09±3.18	0.329
腰围 (cm)	85.50±9.57	89.89±9.64**	0.000
WHR	0.89±0.08	0.93±0.07**	0.000
FPG (mmol/L)	6.01±2.01	7.48±3.67**	0.000
2hPG (mmol/L)	7.02±2.83	7.70±2.71	0.000
TG (mmol/L)	1.54±1.06	1.81±1.03*	0.031
TC (mmol/L)	5.46±1.18	5.15±1.05*	0.040
HDL-C (mmol/L)	1.37±0.38	1.37±0.38	2.133
SBP (mmHg)	137.72±19.90	134.10±21.15	1.424
DBP (mmHg)	81.07±11.29	76.52±11.60**	0.001
UA (μmol/L)	267.16±85.4	309.28±84.9**	0.000
ACR(mg/g)	3.56(0.90-9.96)	10.35(3.64-36.57)**	0.000
MIAU(n,%)	182(8.7)	14(18.2)**	0.002
MAAU(n,%)	34(1.6)	6(9.1)**	0.000
DM(n,%)	542 (25.8)	39 (50.6) **	0.000
HP(n,%)	653 (31.0)	28 (36.7) *	0.028

注: 与 A 组相比, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$

ACR 为非正态分布资料, 数据统计形式为中位数

(P25-P75)

四、生存组、恶性肿瘤死亡组、其他原因死亡组肥胖指标之间的比较

将死亡人群分为因恶性肿瘤死亡组和其他原因死亡组,与生存组的肥胖指标相比,因恶性肿瘤死亡组的腰围、WHR 显著大于其他两组 ($P \leq 0.05$), 具体见表 3,

表 3 生存组、恶性肿瘤死亡组、其他原因死亡组肥胖指标之间的比较

	组 1	组 2	组 3	F 值	P 值
BMI	25.23±3.27	24.65±3.23	26.15±2.86	1.842	0.0698
腰围	85.50±9.57	88.12±8.97 ^{*△}	94.09±10.07 ^{*△}	2.469	0.016
WHR	0.89±0.08	0.92±0.06	0.96±0.07 ^{*△}	2.585	0.018

注: 组 1=生存组, 组 2=其他原因死亡组, 组 3=恶性肿瘤死亡组

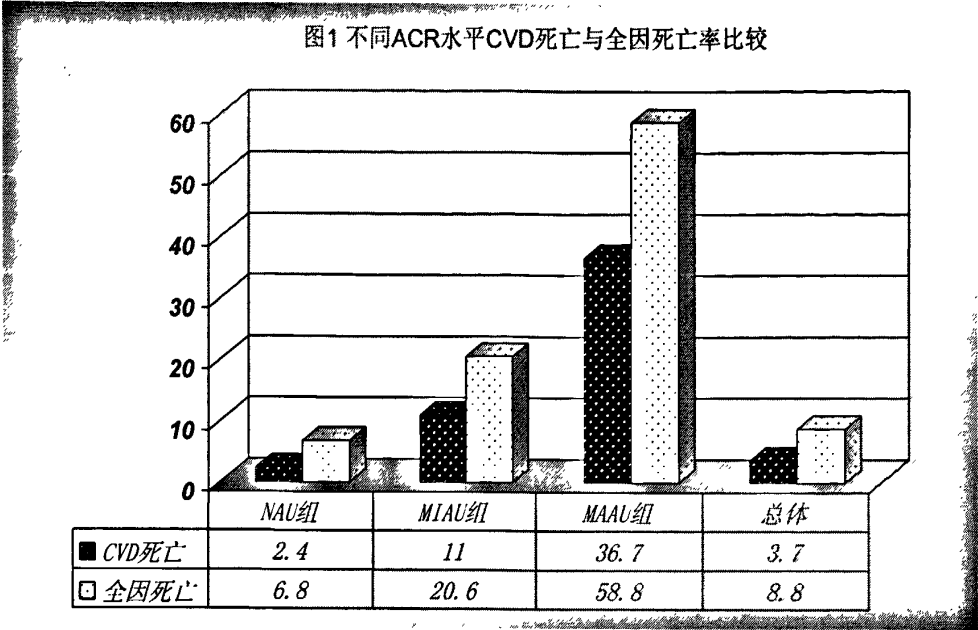
与组 1 相比, $^*P \leq 0.05$, 与组 2 相比, $^{\Delta}P \leq 0.05$

五、ACR 水平与心血管疾病死亡率及全因死亡率之间的关系

基线状态下 NAU 人群 1965 例, 占全体受检者 90.1%, 四年随访期间该人群共有 54 例死亡, 人年全因死亡率为 6.8‰, 其中死于心血管疾病 19 例, 占全体 NAU 的 1.0%, 占 NAU 死亡人数的 35.2%, 死于脑血管疾病 2 例, 占死亡人数的 3.7%, 死于恶性肿瘤的 21 人, 占死亡人数的 38.9%, 其他原因造成的死亡人数为 12 人, 占 22.2%。在 NAU 人群中, 恶性肿瘤是该人群的首要死亡原因, 其次是心血管疾病。

基线状态下 MIAU 人群 182 例, 占全体受检者 8.3%, 四年随访期间该人群共有 15 例死亡, 人年全因死亡率为 20.6‰, 其中死于心血管疾病 8 例, 占全体 MIAU 的 10.9%, 占 MIAU 死亡人数的 53.3%, 死于脑血管疾病 3 例, 占死亡人数的 20%, 死于其他原因 4 例, 占死亡人群的 26.7%, 该人群受检者中无病例死于恶性肿瘤。在 MIAU 人群中, 心血管疾病为该人群的首要死亡原因。

基线状态下 MAAU 人群 34 例, 占全体受检者 1.6%, 四年随访期间该人群共有 8 例死亡, 人年全因死亡率为 58.8‰, 其中死于心血管疾病 5 例, 占全体 MAAU 的 36.7%, 占 MIAU 死亡人数的 62.5%, 死于恶性肿瘤 2 例, 占死亡人数的 25%, 死于其他原因 1 例, 占死亡人群的 12.5%, 该受检人群中无病例死于脑血管疾病。MAAU 人群中因心血管疾病死亡比例进一步扩大。



X 轴—不同 ACR 水平

Y 轴—死亡率 (1/1000 人年)

Cox 回归分析结果显示(见表 3): 与 NAU 组相比, MIAU 组和 MAAU 组的心血管疾病死亡相对风险分别升高 2.02 倍($RR=3.02$, $95\%CI=1.67-7.42$, $P\leq 0.05$)、11.07 倍 ($RR=12.07$, $95\%CI=5.46-18.82$, $P\leq 0.05$), 全因死亡相对风险分别升高 1.18 倍 ($RR=2.18$, $95\%CI=1.03-5.00$)、5.94 倍 ($RR=6.94$, $95\%CI=2.85-10.81$), 当校正年龄、血糖、高血压、血脂异常等因素后, 与 NAU 组相比, MIAU 组的心血管疾病死亡风险增加了 1.72 倍 ($RR=2.72$, $95\%CI=1.06-4.20$), 全因死亡风险增加 1.01 倍 ($RR=2.01$, $95\%CI=0.96-4.77$), MAAU 组心血管疾病死亡风险增加了 3.87 倍 ($RR=4.87$, $95\%CI=2.46-9.45$), 全因死亡风险增加 2.76 倍 ($RR=3.76$, $95\%CI=1.52-7.15$)。以 NAU 组为对照, 经 Cox 回归调整年龄、血糖、血压、血脂紊乱后, 不同 ACR 组 CAD 死亡及全因死亡人群规律危险度百分比见表 4, 可见在该研究人群中, 18.32%的 CVD 死亡及 11.96%的全因死亡可归因于 $ACR\geq 30mg/g$ 。

表 3 基线状态下不同 ACR 水平组间心血管疾病及全因死亡率 (/1000 人年) 分析

组别	心血管疾病死亡			全因死亡		
	死亡率	RR (95%CI)	RR' (95%CI)	死亡率	RR (95%CI)	RR' (95%CI)
NAU 组	2.4	1 (---)	1 (---)	6.8	1 (---)	1 (---)
MIAU 组	10.9	3.02 (1.67-7.42)*	2.72 (1.06-4.20)*	20.6	2.18 (1.03-5.00)*	2.01 (0.96-4.77)*
MAAU 组	36.8	12.07 (5.46-18.82)* [▲]	4.87 (2.46-9.45)* [▲]	58.8	6.94 (2.85-10.81) [▲]	3.76 (1.52-7.15)*

注：与 NAU 组相比，*P≤0.05,与 MIAU 组相比，[▲]P≤0.05，RR' 为校正年龄、血糖、高血压、血脂紊乱后的 RR 值

表 4 不同 ACR 水平的 PAR 百分比

组别	例数 (n, %)	心血管疾病死亡		全因死亡	
		RR	PAR (%)	RR	PAR (%)
NAU 组	1965 (90.1)	1	--	1	--
MIAU 组	182 (8.3)	2.72	12.49	2.01	7.73
MAAU 组	34 (1.6)	4.87	5.83	3.76	4.23

讨 论

糖尿病患者的各种死亡病因中,80%左右与心血管疾病有关,心血管疾病已成为糖尿病患者的主要并发症和首要致死原因^[10]。微量白蛋白尿(MIAU)是指24小时尿白蛋白总量为30~300 mg,或随机尿白蛋白/肌酐比率((ACR)为30~300 mg/g。1984年Mogensen^[11]首先将MIAU作为DN分期中的亚临床过渡阶段,MIAU从而成为DN早期诊断的指标。1型糖尿病患者中约10%-30%在发病后5-10年出现MIAU,其中80%于几年后发展为临床DN,多数患者死于肾功能衰竭。2型糖尿病患者约20%-40%在发病后数年亦出现MIAU,这些患者多数因大血管病变死亡。近来越来越多的研究^[12-14]发现,对于2型糖尿病患者MIAU不仅是早期DN的标志,也是心血管疾病的危险因素,甚至其与心血管疾病的关联性更强。伴有MIAU的糖尿病患者肾外血管病变的发病率和死亡率增高,MIAU作为心血管疾病独立的预测因子已逐渐得到认同。近年国外一些大型临床流行病学研究证据显示MIAU已明确作为包括糖尿病、高血压及慢性肾病(CKD)患者甚至普通人群心血管并发症及死亡的独立预测因子。本研究对象为年龄大于40岁以上中老年人群,为北京石景山地区长期参加流行病学调查受检人群,具有相对详细的健康档案,居住地区相对集中,男女比例符合城市人口学特点,知识水平、经济能力及卫生保健条件差异大,能代表城市中各个阶层中老年人群特点,对研究我国中老年人群MA患病率及ACR水平对心血管疾病死亡率及全因死亡率的影响具有重要的流行病学意义。

中老年人群MA患病率及合并代谢异常情况

由于MIAU定义界值不同、尿液收集及检测方法不一致、研究人群所在地区及种族背景差异等影响因素,各个研究对不同糖代谢人群的MIAU患病率报道不尽相同。美国第三次国家健康及营养普查(Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)结果显示^[15]在22244名受试者(有或无糖尿病)中,MA的发生率为7.8%,其中糖尿病患者中,MA的发生率为28.8%,高血压患者中MA的发生率为16%,而无糖尿病、CVD且血清肌酐正常的患者中,MA的发生率为5.1%。Groningen市41 000名居民的一项大型健康调查普查^[16]

中,MA 的整体发生率为 7%,其中糖尿病、高血压患者 MA 的发生率分别为 16%、11%,而在无任何 MA 危险因素的居民中,MA 的发生率是 6.6%。上海华阳、曹杨社区^[17]20 岁以上人群经年龄调整后微量白蛋白尿患病率为 6.76%。上海宝山地区^[18]进行 40 岁以上人群糖尿病及其相关因素的流行病学调查资料显示微量白蛋白尿患病率为 7.1%,与 NAU 人群相比,MIAU 人群的血糖、血压显著升高,合并糖尿病及高血压的比例也显著高于 NAU 组。在我们的研究人群中 MIAU 患病率为 8.3%,MAAU 患病率为 1.6%,基本与国内外研究数据类似。与 NAU 组相比,MIAU 组及 MAAU 组的代谢指标明显恶化。从 NAU 到 MAAU 各组间合并 DM、HP、心脑血管疾病、恶性肿瘤疾病史比例呈升高趋势,各组间差异具有统计学意义。

死亡人群基线情况

在我们的研究人群中,经四年随访后全体受检者中因各种原因死亡的总人数为 77 例,死亡率为 8.7/1000 人年,其中因心血管疾病死亡及因恶性肿瘤死亡的人数均为 27 例,各占总死亡人数的 37.0%,因脑血管疾病死亡占 9.1%。其他原因导致死亡占 19.5%,心血管疾病和恶性肿瘤为该研究中老年人群的主要死亡原因。随年龄增长,全因死亡比例大致呈上升趋势,但比例最高在 70-80 岁人群,而不是大于 80 岁以上人群,与我国人口平均寿命分布在 70-80 岁相一致^[19]。

比较死亡人群与生存人群基线时临床特征,死亡人群的年龄更长,反映中心型肥胖指标的腰围及腰臀比更大,BMI 则在两者间无显著差异,死亡人群的 FPG、TG、UA 水平更高,生存人群的 TC、SBP 则较高,两组在 PBG、HDL-C 间比较无显著差异,死亡人群合并微量白蛋白尿、大量白蛋白尿及 DM 的患病率显著高于生存人群。

ACR 水平与心血管疾病死亡率及全因死亡率的关系

在 HOPE 研究中^[20](包括糖尿病及非糖尿病患者),ACR 每增加 0.4 mg/mmol,校正后的严重心血管事件发生风险增加 5.9%。MIAU 可使主要心血管事件的校正相对危险度增加 1.83 倍,总死亡率的校正相对危险度增加 2.09 倍,因心衰入院的校正相对危险度增加 3.22 倍。急性心肌梗死时,MIAU 与梗死面积呈正相关^[21]。PREVEND 研究^[22]显示 MIAU 患者比 NAU 患者有更多的冠状动脉造影证实的严重 CAD 病变,此关系独立于其他危险因素,在 DM 患者中尤其

明显。丹麦一项针对 2085 例 MIAU 筛查阳性患者的为期 10 年的随访研究^[23]发现, MIAU 组发生缺血性心脏病的相对危险度为 2.3。另一项研究^[24]针对普通人群筛查出的 8592 例 MIAU 患者随访 3-4 年, 结果提示患者尿白蛋白排出率(UAER)水平与总存活率亦显著相关。随着 UAER 水平升高, 心血管相关及总死亡率的危险性均增加。Gaede 等^[25]针对 2 型糖尿病合并 MIAU 者分别进行多重危险因素强化治疗与常规治疗, 经过 5 年随访显示, 强化干预显著降低血管并发症风险达 53%, 随访 13 年主要终点的绝对风险下降 20%, 心血管死亡的绝对风险下降 13%。在本研究人群中分析 ACR 不同水平组全因死亡及各种因素死亡率比较, NAU、MIAU、MAAU 人群全因死亡率(1/1000 人年)分别为 6.8‰、20.6‰、58.8‰, 在 NAU 人群中, 恶性肿瘤是该人群的首要死亡原因, 其次是心血管疾病。而在 MIAU 人群和 MAAU 人群中, 心血管疾病为该人群的首要死亡原因。校正年龄、血糖、高血压、血脂异常等因素后, 与 NAU 组相比, MIAU 组的心血管疾病死亡风险增加了 1.72 倍、全因死亡风险增加 1.01 倍, MAAU 组心血管疾病死亡风险增加了 3.87 倍, 全因死亡风险增加 2.76 倍。以 NAU 组为对照, 经 Cox 回归调整年龄、血糖、血压、血脂紊乱后, 分析不同 ACR 组 CAD 死亡及全因死亡人群规律危险度百分比, 推测 18.32% 的 CVD 死亡及 11.96% 的全因死亡可归因于 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 者。

ACR 水平升高增加心血管病变发生风险, 分析其原因可能由 UAER 升高导致血管动脉粥样硬化所致。MIAU 出现时即伴有广泛的血管内皮功能障碍, UAER 升高的程度反映血管内皮功能障碍的程度, 当肾血管内皮细胞功能失调导致肾小球蛋白漏出增加时, 处于同样体内环境的外周动脉内皮细胞也出现广泛的功能紊乱; 内皮细胞功能的改变在动脉粥样硬化发生和发展过程中起到关键作用, 由于内皮功能受损, 导致对低密度脂蛋白等血液中各种致动脉粥样硬化危险因素的敏感性增加, 同时内皮细胞参与的一系列生理过程失调, 促使各种致动脉粥样硬化发生途径的启动, 加速动脉粥样硬化的发生和发展进程。在此种病理改变条件下更易形成粥样斑块, 以及血管内抗凝系统和凝血系统失衡、血小板聚集和释放反应增强等, 从而导致血栓形成和心血管事件发生。一项为期 9 年的研究^[26]以 vWF 和 ET-1 作为血管内皮功能障碍的标志物, 结果提示, MIAU 组患者 vWF 和 ET-1 水平明显高于正常白蛋白尿组患者, UAER 与血浆 vWF、ET-1 水平具有显著的独立相关性。国内也有研究^[27]显示, vWF 水平与 UAER 显著正相关($P < 0.01$)。2

型糖尿病患者 UAER 的增加与内皮损伤随时间平行进展,并且与死亡危险度独立相关^[28]。高水平的 vWF 与 MIAU 危险度升高、MIAU 进展加快、糖尿病视网膜病变、神经病变的出现以及心血管事件和死亡危险的增加具有相关性^[29]。另有资料^[30]表明,在非糖尿病患者中,MIAU 与内皮损伤也存在相关性。由此可见,MIAU 本身就是一种具有内皮损伤的血管病变的重要临床表现。血管内皮功能障碍,作为大血管病变、微血管病变的根源,将 MIAU 与心血管病变联系在一起,这也就解释了 UAER 升高与心血管疾病发病率、死亡率升高之间的相关性。

结 论

1. 从 NAU 到 MAAU 反映代谢异常的指标逐渐恶化,合并糖尿病、高血压、心脑血管疾病、恶性肿瘤疾病史比例呈升高趋势。
2. 心血管疾病和恶性肿瘤为威胁中老年人群的主要死亡原因,在 NAU 人群中,恶性肿瘤是该人群的首要死亡原因,其次是心血管疾病。而在 MIAU 人群和 MAAU 人群中,心血管疾病为该人群的首要死亡原因。
3. 与 NAU 组相比,MIAU 组与 MAAU 组的心血管疾病死亡风险及全因死亡风险增加显著增加。

参 考 文 献

1. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med.* 2008 Aug;25 Suppl 2:25-29
2. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2004 Nov;(92):S59-62
3. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, et al. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patient. *Diabetologia*, 2008, 27(4) :282-287
4. Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, et al. Relation of Microalbuminuria and coronary Artery Disease in Patients with and Without Diabetes Mellitus. *AM. J. CARDIOL*, 2006, 98 (3):279-281
5. Soonthornpun S, Leelawattana R, Thamprasit A, et al. Screening for microalbuminuria in type 2 diabetes: a reconsideration. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85: 604-611
6. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26:3160-3167
7. 卫生部心血管病防治研究中心. 中国高血压防治指南 2005 修订版
8. 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: (5) :390-419
9. 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1):5-10

10. Mazzone T, Chait A, Plutzky J, et al. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1800-9
11. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984 Feb 9;310(6):356-60.
12. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, et al. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med*. 2008 Dec;25(12):1426-32
13. Hoseini VN, Rasouli M. Microalbuminuria correlates with the prevalence and severity of coronary artery disease in non-diabetic patients. *Cardiol J*. 2009;16(2):142-5
14. Meisinger C, Heier M, Landgraf R, et al. Albuminuria, cardiovascular risk factors and disease management in subjects with type 2 diabetes: a cross sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2008 Nov 5;8:226.
15. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):2165-75
16. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(23):1922-7
17. 霍丽,徐敏,李小英等. 微量白蛋白尿在不同糖代谢异常人群中的患病率及危险因素分析. *中华医学杂志*, 2007, 87(36):2537-2540
18. 李青,贾伟平,项坤三等. 上海市两社区人群微量白蛋白尿患病率与代谢综合征各组分的关系. *中华流行病学杂志*, 2004, 25 卷(1):65-68

19. 杨建伯.中国人口平均寿命及流行病学意义.中国地方病学杂志,2003,22(2):137-140
20. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals.JAMA. 2001 Jul 25;286(4):421-6.
21. Geluk CA, Tio RA, Tijssen JG, et al. Clinical characteristics, cardiac events and coronary angiographic findings in the prospective PREVEND cohort: an observational study.Neth Heart J. 2007;15(4):133-41
22. Geluk CA, Tio RA, Tijssen JG, et al. Clinical characteristics, cardiac events and coronary angiographic findings in the prospective PREVEND cohort: an observational study.Neth Heart J. 2007;15(4):133-41
23. Ceyhan C, Akar H, Tekten T, et al. Microalbuminuria is associated with reduced cardiac cyclic variation of integrated backscatter signal in severe hypertension. Echocardiography. 2004 Aug;21(6):495-501
24. KMAAUsen KP, Parving HH, Scharling H, et al. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality.J Intern Med. 2007 Oct;262(4):470-8.
25. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study.Diabetes Care. 2008 Aug;31(8):1510-5. Epub 2008 Apr 28
26. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. Prognostic implications of retinopathy and a high plasma von Willebrand factor concentration in type 2 diabetic subjects with microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant. 2001 Mar;16(3):529-36

27. Liu J, Yang J, Sun NL. Association of microalbuminuria and von Willebrand factor with metabolic syndrome in hypertensive patients. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2007 Dec 18;39(6):587-90.

28. Kubisz P, Chudý P, Stasko J, et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2010 Jun;47(2):119-24. Epub 2009 May 13

29. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):731-8.

30. Solbu MD, Jenssen TG, Eriksen BO, et al. Changes in insulin sensitivity, renal function, and markers of endothelial dysfunction in hypertension--the impact of microalbuminuria: a 13-year follow-up study. *Metabolism*. 2009 Mar;58(3):408-15

综述

尿微量白蛋白与血管病变的关系及治疗进展

白蛋白分子量为 66854 道尔顿,是由肾小球滤过膜通过的一种小的蛋白质,几乎被近曲小管全部重吸收。当肾小球滤过膜屏障受损时,白蛋白的滤过量超过肾小管重吸收量,则导致尿中白蛋白含量升高。微量白蛋白尿(microalbuminuria MAU)是指尿蛋白总量虽在正常范围之内,常规尿检查方法阴性,但用敏感的放射免疫测定法可检出白蛋白排泄量增加(尿白蛋白 30mg—300mg/24h)。健康人的尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate UAER)受众多生理因素影响。UAER 可因年龄、性别、体位或体重指数(body mass index, BMI)等的不同而存在差异,运动、妊娠等可使 UAER 增加。有研究^[1]发现 UAER 每天之间的变化率可达 40%。即使在同一天,白昼的 UAER 也较夜间高约 25%^[2],这可能与白昼活动量多有关。所以采集 1 份理想的尿样十分重要,留取 24 小时尿液测定 UAER 被认为是最准确的方式,但在临床上却有诸多不便。Soonthornpun 等^[3]认为留取清晨第 1 次尿样进行检测具有较高的准确性,而且方便经济,建议推广应用。采用尿白蛋白与肌配比值作为评价的指标可以纠正尿量变化对尿液白蛋白浓度的影响。同时提倡重复采尿检测。目前临床上由于尿样采集和测定方法的不同,对尿白蛋白浓度和排出量的表达方式有多种,常用的诊断范围如下,MAU: 20-200 μ g/min (30-300 mg/24h);Alb/cr(白蛋白/肌酐):30-300mg/g 或 2.5-25mg/mmol(男性) 3.5-35 mg/mmol(女性);尿白蛋白浓度:30-300 mg/L。由于每日之间的 UAER 存在显著差异,因此,只有在 3 -6 个月内 3 次尿检中有 2 次尿白蛋白增多,才能诊断微量白蛋白尿。

微量白蛋白尿的发生机制

1、内皮功能障碍: Ibrahim^[4]在伴有微量白蛋白尿的高血压或糖尿病患者血浆中发现 vWF(von Willebrand factor)值明显升高,且其升高程度与 UAER 呈正相关。内皮素、血清可溶性细胞间粘附分子-1 等也有类似表现。这些因子不同程度地反映血管内皮细胞的活性,尤其是 vWF 为内皮细胞特异源性因子,是血管内皮损伤的有效标志物,其与微量白蛋白尿的关系说明后者同样可以作为血管内皮损伤的一个早期预报因子。

2、高血压:研究发现,微量白蛋白尿分别与颈动脉内膜增厚^[5]和左室肥厚^[6]

具有相关性,后两者在循证医学中常被用来作为评价高血压等疾病治疗效果的中间终点指标。HARVEST^[7](the hypertension and ambulatory recording venetia study)研究发现,微量白蛋白尿患者的偶测血压与24小时动态血压水平均高于正常蛋白尿者,但24小时动态血压对UAER的影响程度要大于偶测血压,前者在预测微量白蛋白尿患者早期靶器官损伤及判断预后上的价值远大于后者。血压昼夜节律异常患者微量白蛋白尿的发生率也要高于正常者。因此,测定高血压病人的UAER可在一定程度上了解其过去24小时内的血压控制情况,从而能评价降压治疗的效果,指导临床用药。国内的一项研究^[8]通过30例高血压患者及68例脑卒中恢复期患者4种尿蛋白检测证实(1)尿四种蛋白排出与高血压呈正相关,而脑卒中组又均高于高血压组,脑卒中组尿四种蛋白排出提示肾小球基底膜的滤过功能及肾小管重吸收功能均有不同程度的损害,不论低分子的转铁蛋白,还有中高分子的MA、IgG及反映肾小球近端小管重吸收功能的2-MG均排出增加。(2)高血压组较对照组均有血脂的增高,尤以脑卒中组增高更明显。由此得出血管痉挛、血压升高及血脂代谢紊乱加速了动脉硬化的进展。

3、胰岛素抵抗:王佑民等^[9]实验研究证实存在胰岛素敏感性在伴微量白蛋白尿的糖尿病病人下降最明显,而且与logUAE(尿白蛋白排泄率)呈负相关。Nestler JE等^[10]证实高于生理浓度的胰岛素可导致血管对白蛋白的通透性增加。Forsblom C等^[11]证明2型糖尿病的非糖尿病的一级亲属中存在胰岛素抵抗,其胰岛素的敏感性与尿白蛋白的排泄率显著负相关。路影等^[12]实验表明2型糖尿病合并MAU微量白蛋白尿组较未合并MAU组的ISI显著降低,而Fins(空腹胰岛素)、HbA1c(糖基化血红蛋白)显著增高,表明血压正常的老年2型糖尿病患者合并MAU时有更显著的胰岛素抵抗和高胰岛素血症而且血糖长期控制不佳,多元回归分析结果表明UAE与ISI呈独立的相关性,表明在血压正常的老年2型糖尿病患者中胰岛素抵抗是MAU的独立危险因素。最近研究^[13]发现MAU可以发生于血压正常的糖耐量减低(IGT)患者中,而且UAE与胰岛素抵抗相关,甚至在2型糖尿病患者的一级亲属(均已排除糖尿病)中,MAU亦与胰岛素抵抗相关,因此2型糖尿病合并MAU的患者可能在患糖尿病之前就存在胰岛素抵抗,逐渐引起肾脏发生病理生理改变而导致MAU。胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症引起MAU的机制可能与下列因素有关:①在胰岛素抵抗状态下,胰岛素介导的扩张血管作用减弱,使血管舒缩功能失调,肾小球出球小动脉过

度收缩,导致肾小球血流量增加,肾小球毛细血管静水压升高,即高灌注状态使尿白蛋白排出增多;②胰岛素可以选择性增加肾小球滤过膜的通透性使白蛋白滤过增多;③胰岛素可以降低肾近曲小管对白蛋白重吸收的饱和阈值(saturation threshold),使白蛋白重吸收减少,尿白蛋白排出增多。

4.脂代谢紊乱:王晓燕等^[14]的实验显示脂蛋白对系膜细胞的作用至少包括影响肾小球系膜细胞的增殖和释放炎性介质两方面,肾病综合征时的高脂血症除可增加心血管硬化的危险外,尚可通过对肾小球系膜细胞的作用,加重肾小球的损伤,此外脂蛋白促进肾小球系膜细胞产生血小板活化因子(PAF),后者强大的促凝血作用与脂蛋白本身的抗纤溶作用一起,构成了肾病的高凝状态,因此降低患者血清脂蛋白的水平有可能阻止肾小球损伤的进一步恶化。洪华山^[15]研究显示糖基化低密度脂蛋白(GLDL)处理的内皮细胞培养 48 小时后可使单核细胞对内皮细胞的粘附率增加 1 倍余,说明 GLDL 还可通过增加内皮细胞对单核细胞的粘附作用而加速动脉粥样硬化的进程,内皮对单核细胞的粘附增加发生于脂肪纹病变前,且在斑块形成后粘附更多,一旦单核细胞粘附于内皮表面,即穿入内皮并定居于内皮下吞噬修饰后的 LDL 而变成泡沫细胞,一方面分泌细胞增殖因子导致平滑肌细胞增生,另一方面又使内皮细胞表达过多的内皮-白细胞粘附分子(ELAM)进一步增加其粘附,形成恶性循环,从而导致动脉粥样硬化的发生与发展,内皮细胞受激活或损伤后使 ELAM 超表达从而导致上述两种细胞粘附率的增加。GLDL 处理的内皮细胞经 48 小时培养后,内皮细胞功能受损,ELAM 表达增多并产生单核细胞趋化因子,导致单核细胞与内皮细胞的粘附率增高,内皮损伤后间隙增大,亦使单核细胞容易粘附和穿过内皮细胞,促进或加速了动脉粥样硬化的过程,从而导致肾小球损伤,导致微量白蛋白尿的发生。因此,血脂异常可损害肾脏,促进肾小球硬化,导致尿蛋白排出增加,而微量白蛋白尿本身也可加重脂代谢紊乱。因此二者的发生是一相互促进的过程。对于血脂异常患者应定期监测 UAER 以了解肾损害情况,而对于微量白蛋白尿患者也应早期监测血脂水平,以便能尽早纠正脂代谢紊乱。

5.吸烟和肥胖:多数学者认为吸烟可增加 UAER,原因可能与吸烟能损伤血管内皮有关^[16,17]。HUNT^[18]研究发现,微量白蛋白尿与心血管疾病预后的关系存在明显性别差异,男性患者关联更加明显,女性对微量白蛋白尿的耐受更好。微量白蛋白尿的发生率随年龄、病程的增加而增加。血糖、血尿酸水平与 UAER

呈正相关。ChowtaNK^[19]的研究则显示微量白蛋白尿与年龄、糖尿病病程呈正相关,与吸烟史、性别、体重指数无显著相关。吸烟者如出现微量白蛋白尿其发生冠心病的危险性将显著增加。因此在吸烟人群中定期行 UAER 的筛查十分必要。

6.运动:尿微量白蛋白(MAU)是肾脏损害和心血管事件的预测指标。心率增加与心血管死亡率密切相关。评估高血压病人 MAU 的国际研究(I-SEARCH)^[20]对 21050 名合并有心血管危险因素的高血压病人进行调查,其中 18900 例窦性心律的高血压病人进入最后的研究,分析心率增快与 MAU 发生率的关系,研究从 2005 年 9 月-2006 年 3 月,在全球 26 个国家同步进行。测定心率(HR)、血压、MAU 及血清肌酐。HR 增快(80-120 次/min),MAU 的发生率从 63%升高至 69% ($P<0.01$)。与 HR 60 次/min 相比,随着 HR 增快,发生 MAU 的危险比(RR)逐渐上升(HR,80-100 次/min,RR=1.47,95% CI 为 1.29-1.68, $P<0.01$) (HR, 100-120 次/min,RR=1.56,95% CI 为 1.22-1.99, $P=0.0004$)。MAU 发生率与是否服用 α 受体阻滞剂无关,但与久坐不动的病人相比,经常运动的病人则明显下降(RR=0.78,95% CI 为 0.73 -0.84, $P<0.01$)。结果提示在高血压合并心血管危险因子的病人中,HR 是发生 MAU 的一个独立预测因子。运动可显著降低 HR 较快病人的 MAU 发生率。但减慢 HR 能否明显降低合并 MAU 高血压病人的肾功能损害,尚需前瞻性对照研究进一步证实。

尿微量白蛋白与血管病变的关系

1. 尿微量白蛋白与微血管病变

微血管病变是糖尿病的特征性病变,主要累及肾脏和眼,而且视网膜与肾脏微血管病变有相似的基础和特征。尿微量白蛋白的排泄异常,即 ALB/ Cr 的异常,被公认为诊断糖尿病早期肾脏微血管病变的敏感指标。近年来 DR 与尿微量白蛋白间关系的研究时有报道。Lim C 等^[21]报告了 320 例 T2DM 患者中有微量白蛋白尿的患者 71%伴有 DR,有大量白蛋白尿的患者 DR 的发生率为 86%。国内叶迎春^[22]等的研究显示:DR 的发生率随 UAER 的增加而显著增加,正常、微量白蛋白尿患者 DR 的发生率分别为 16.7%和 83.3%,以背景期视网膜病变为主;大量白蛋白尿患者 DR 的发生率为 91.7%,其中 BR 的发生率为 41.7%,PR 的发生率为 50%。同样白蛋白尿的发生率也随着 DR 的加重而显著升高,微量和大量 UAib 在正常视网膜、背景期视网膜、增殖期视网膜病变患者的发生率分别为 15.4% vs 50% vs 33.3%, 8.3% vs 35.7% vs 66.7%。Lunetta 等^[23]报道,尿 ALB/ Cr 的异常

与 DR 的出现和严重程度有关, DR 的程度可随尿微量白蛋白的增高而加重。Mastropasqua 等^[24]甚至认为, 如果存在持续性的微量白蛋白尿, 在出现 DR 之前就可以在视野的旁中央区出现光敏感度下降, 甚至出现视野缺损。虽然目前对于 DR 患者尿 ALB/ Cr 升高机制还不明确, 但 ALB/ Cr 异常被认为是微血管内皮细胞功能异常的表现, 并且会加速微血管的病变, 所以 DR 者可以出现 ALB/ Cr 的异常。

2. 尿微量白蛋白与大血管病变

MAU 不仅反映了早期肾脏损害, 也与大血管合并症有关。Han SH^[25]等观察 157 例有轻度冠状动脉疾病的患者发现在 28 个月的随访中, 内皮功能受损的患者心血管事件的发生率明显高于无内皮功能受损或仅为轻度受损的患者。研究表明, 经过干预治疗后内皮功能改善的人群, 心血管疾病的预后也得到改善。Waldron JS^[26]等发现微量白蛋白尿与静息心电图缺血改变相关, 提示微量白蛋白尿可能与冠心病发病有关。Omerovic E^[27]报道, 缺血性心电图异常的发生率在大量、微量和正常白蛋白尿的 2 型糖尿病女性患者分别为 57%, 35%和 19%。有些学者发现, 尿白蛋白排泄增高的糖尿病患者多伴有左心室的肥厚及左室舒张末期内径的增加。Tsioufis^[28]证实左室向心性肥厚与增高的尿微量白蛋白和平均动脉压有显著的相关性, 提示 MAU 与左室重塑有关。

Mattock^[29]报道 141 例糖尿病患者冠心病发生率与危险因素的关系, 其中 36 例为微量白蛋白尿, 105 例为正常白蛋白尿。发现糖尿病患者中冠心病(有心电图异常与(或)症状证明)人群尿白蛋白排泄率(UAER)是非冠心病糖尿病患者 UAER 的 2 倍。平均随访 3-4 年后, 14 例死亡, 微量白蛋白尿与正常白蛋白尿组死亡风险分别为 28%和 4%($P<0.01$)。对所有死亡原因进行多因素分析, 微量白蛋白尿与冠心病病死率明显相关。

Sukhija^[30]等报道, 无论是否患有糖尿病, 微量白蛋白尿(MA)都是冠心病(CAD)的危险因素。MA 与较高的心血管病死亡率相关, 尤其是对于 DM 患者。作者在合并有 2 型 DM 和 MA 的患者(DM+MA+, $n=101$)、有 DM 而无 MA 者(DM+MA-, $n=101$)、无 DM 而有 MA 者(DM-MA+, $n=64$)和无 DM 亦无 MA 者(DM-MA-, $n=64$)中行冠状动脉造影诊断严重 CAD 病变(管腔狭窄 $\geq 50\%$), 观察其中发生严重 CAD 的程度;同时也评估了所有患者的空腹血糖水平和 DM 患者的糖化血红蛋白水平。在 DM+MA+、DM+MA-、DM-MA+和 DM-MA-四组中, 患

者的年龄、性别分布无显著差异。四组中高血压、高胆固醇血症、当前吸烟的患者比例无显著差异。2支或3支血管受累CAD的发生率从DM-MA-组到DM+MA+组呈线性递增($P<0.001$)。DM+MA+患者与DM+MA-患者相比,前者的空腹血糖和糖化血红蛋白的水平较高($P<0.001$)。因此,有MA的患者比无MA者有更多的冠状动脉造影证实的严重CAD病变,此关系独立于其他危险因素,在DM的患者中尤其明显。

Hoseini^[31]分析了非糖尿病人群尿微量白蛋白与冠心病严重程度的关系,CAD阴性及CAD阳性判定根据冠状动脉造影结果。结果显示男性冠状动脉疾病患病率高于女性,吸烟者高于不吸烟者,高血压和高胆固醇血症两组间CAD患病率无显著差异。CAD阳性受试者的尿微量白蛋白患病率显著高于对照组(62.9% vs 8.8%, $p<0.001$)。MAU阳性受试者与MAU阴性受试者的一支冠脉病变、两支冠脉病变、三支冠脉病变的患病率分别为15.3% vs 7.4%、50% vs 22.2%、29.2% vs 19.8%, $P<0.001$ 。MAU与CAD严重程度显著相关($r=0.40$, $P<0.001$)。

近年临床大型流行病学研究也发现伴微量白蛋白尿的2型糖尿病患者其心血管病变的发生率及病死率明显增高。英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)^[32]观察了5097例2型糖尿病患者,历时10年,结果表明,每年有2%的尿蛋白正常的患者进展至MAU,同时每年有2.8%的MAU患者进展至大量蛋白尿。7.3%的患者在糖尿病诊断时即发现MAU,而在糖尿病病程10年的患者,MAU的累计发生率为25%。与正常自蛋白尿组患者相比,MAU组患者的病死率升高了1.14倍。在HOPE研究^[33]中,基础微量白蛋白尿(可在33%的糖尿病患者和15%非糖尿病患者中检测到)可增加主要心血管事件的校正相对危险度1.83;各种因素所致病死率的校正相对危险度增加2.09(95%CI 1.84-2.38);因心衰而入院的校正相对危险度增加3.22(95%CI 2.54-4.10)。尿微量白蛋白排泄率增高反映多种冠心病危险因素的聚集,也许正是因为多种危险因素聚集导致了ACR增高和冠心病发病。微量白蛋白尿与冠心病发病相关的确切机制有待深入研究。

有关MA与脑梗死的研究较少,Targonski等^[34]针对冠状动脉内皮功能紊乱和脑梗死关系的研究显示,合并冠状动脉内皮功能失调者脑血管意外的发生风险显著提高;此外有关外周动脉内皮细胞功能紊乱与冠状动脉内皮细胞功能紊乱关系的研究也提示二者存在紧密联系。Furumoto等^[35]通过测量高血压患者肱动脉血流介导的血管扩张指数(FMD)来评价血管内皮细胞功能,发现单纯控制血压并

不能完全改善内皮细胞功能,而且在血压控制良好组中也可检测到高水平的肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 等代表内皮功能紊乱的细胞因子。由此推测,即使在血压和血糖控制良好的情况下仍有部分患者会发生脑梗死的原因。中山大学^[36]对 79 例合并高血压的动脉血栓形成性脑梗死患者与尿白蛋白排泄率关系研究显示,对照组和梗死组平均年龄、性别构成、高血压病程、收缩压及舒张压等无显著差异($P>0.05$),脑梗死组 UAER 值高于对照组($P<0.05$);血管病变级别和 UAER 之间正相关($r=0.618, P=0.015$);高 UAER 组重度眼底动脉硬化的发生率高于低 UAER 组 (68.1% vs 40.6%, $P<0.05$)。

升高的 UAER 增加脑血管病变发生风险,分析其原因可能由 UAER 和颅内动脉粥样硬化相关所致。有关机制可能涉及升高的 UAER 是反映血管内皮细胞功能紊乱的指标,当肾血管内皮细胞功能失调导致肾小球蛋白漏出增加时,处于同样体内环境的外周动脉和颅内动脉内皮细胞也出现广泛的功能紊乱;内皮细胞功能的改变在动脉粥样硬化发生和发展过程中起到关键作用,由于内皮功能受损,导致对低密度脂蛋白等血液中各种致动脉粥样硬化危险因素的敏感性增加,同时内皮细胞参与的一系列生理过程失调,促使各种致动脉粥样硬化发生途径的启动,加速动脉粥样硬化的发生和发展进程。在此种病理改变条件下更易形成粥样斑块,以及血管内抗凝系统和凝血系统失衡、血小板聚集和释放反应增强等,从而导致血栓形成和脑梗死发生。

尿微量白蛋白的治疗进展

1.改变生活方式

(1) 一旦出现微量白蛋白尿,患者应限制高蛋白饮食的摄入,在肾病早期,蛋白质限制摄入可使高滤过率下降;对有临床蛋白尿的患者,每日限制在 0.8 g/kg(占总热量的 10%以下),限制蛋白摄入 2-5 年,尿蛋白排出显著减少,肾小球滤过率下降的速率减慢。蛋白质可选用鸡蛋、牛奶、瘦肉、鱼等含低胆固醇、多种必需氨基酸和高生物价蛋白的食物,多食用富含多不饱和脂肪酸的植物油。分析认为多不饱和脂肪酸有利于内皮细胞功能的改善从而减少尿蛋白的排出。(2) 伴水肿和高血压者应限制钠盐。(3)吸烟是 2 型糖尿病发展至糖尿病肾病的独立危险因素,与肾功能的恶化相关。戒烟可以使糖尿病肾病进展的危险减少 30%。美国糖尿病学会(ADA)建议所有的糖尿病患者都应戒烟。(3)肥胖者应该减轻体重,改善胰岛索敏感性,减轻代谢综合征。

2 药物治疗

2.1 严格的血糖控制

近年来,已有多个大样本、前瞻性的随机对照临床试验证实,强化血糖控制可以延缓糖尿病患者微量白蛋白尿的发生以及微量白蛋白尿向临床白蛋白尿的发展。UKPDS 结果^[36]表明,强化血糖控制可以使 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿的发生减少 30%。2008 年 ADA 年会上,ADVANCE 研究公布,随访 5 年的结果显示,强化降糖治疗可有效的将糖化血红蛋白(HbA_{1c})降至 6.5%,同时使大血管和微血管联合终点事件发生危险显著降低 10%,新发或恶化肾病危险显著降低 21%,新发微量白蛋白尿危险显著降低 9%,新发大量白蛋白尿危险显著降低 30%,心血管死亡有降低的趋势(12%, $P=0.82$)。日本的 Kumamoto 研究结果表明,严格的血糖控制可以延缓 2 型糖尿病患者微血管病变的发生和进展。因此,为了尽可能的防止微量白蛋白尿的发生,ADA 建议应尽早强化血糖控制,使 HbA_{1c} < 7%。有实验显示,胰岛索增敏剂-噻唑烷二酮可降低 2 型糖尿病患者 MAU 和血压^[38]。考虑与其逆转胰岛索抵抗改善肾小球高滤过状态和肾脏内皮细胞功能有关。

2.2 RAS 系统阻断

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)是目前证据最多的具有减少蛋白尿、肾脏保护作用的药物。2007 K/DOQI 指南建议,血压正常的糖尿病伴微量白蛋白尿患者考虑应用 ACEI 或 ARB 治疗。RENAAL 试验和 IDNT 试验都证实,ARB 能延缓各个阶段 2 型糖尿病肾病的进展。这种减少尿蛋白的肾脏保护作用是独立而并不完全依赖于血压的下降。一项对合并 MAU 的 1 型糖尿病患者的荟萃分析显示,ACEI 与安慰剂相比,使 MAU 发展到大量白蛋白尿的危险下降 62%,而降至正常蛋白尿的可能性增加 3 倍,并且尿白蛋白排泄率越高降低幅度越大^[39]。MARVAL 研究对伴有或不伴有高血压的 2 型糖尿病合并 MAU 患者进行试验,结果表明,ARB 可降低尿白蛋白排泄率^[40]。有学者在对糖尿病患者的长期研究中注意到醛固酮与肾功能恶化存在明显的相关性。动物实验显示,单侧肾切除后的链脲霉素诱导的糖尿病鼠应用螺内酯后能预防链脲霉素导致的醛固酮合成酶表达的增多,阻断局部 RAS 系统,发挥肾脏保护作用。第 15 届美国临床内分泌医师学会(AACE)年会上,一项研究结果表明,在 ACEI 标准治疗基础上加用小剂量螺内酯可以减少 2 型糖尿病患者的白蛋白尿。无论是

微量白蛋白尿还是大量白蛋白尿患者,加用螺内酯均可取得这种效果,并且不会导致明显高血钾等不良反应。肾素抑制剂作为一种新的 RAS 阻断剂,可以在高水平起始位点上阻滞 RAAS 系统,可提供新的治疗高血压的药物疗法。阿利吉仑(aliskiren)是一种可口服、非蛋白、低分子量的肾素抑制剂,迄今是进展到临床试验 III 期的肾素抑制剂,2010 年已获得美国 FDA 批准上市。Pilz 等^[41]研究转基因小鼠模型比较阿利吉仑两组($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和缬沙坦($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的效果,阿利吉仑两组和大量缬沙坦比小剂量缬沙坦组能够更有效降低血压和白蛋白尿。大剂量阿利吉仑和缬沙坦可显著改善左心室肥大。3 周后,未治疗的小鼠全部死亡,小剂量缬沙坦组存活 74%,大剂量缬沙坦组和阿利吉仑组全部存活。这些研究说明,肾素抑制剂可能比 ACEI、ARB 有更好的肾脏保护作用。RAS 系统阻断剂对糖尿病肾病患者的肾保护作用可能因素有:(1)抑制肾内血管紧张素 II 的生成,使肾小球出球小动脉相对扩张,从而降低肾小球内高压,缓解早期糖尿病肾病的高肾小球滤过率状态。(2)ACEI 能增加肾脏硫酸肝素样物质合成,恢复负电荷屏障。(3)ACEI 使肾内 Ang-II 减少,阻滞系膜细胞和内皮细胞增生,防止肾小球基膜增厚,这在动物实验中已证实,还可抑制其他血管活性物质和细胞因子如内皮素-1(ET-1)等的产生,使血管强烈而持久扩张,从而缓解了肾小球内高压、高滤过损伤。(4)实验证明,ACEI 类药物可通过抑制脂质过氧化酶,阻断氧化糖基化过程而特异性阻断早期糖基化产物向糖基化终末产物(AGES)转化,而此抑制作用并不依赖血糖浓度。(5)ACEI 的肾保护作用在一定程度上与肾内缓激肽、一氧化氮升高有关。(6)研究显示,醛固酮能损伤血管内皮和平滑肌,干扰一氧化氮的产生;通过刺激纤溶酶原激活的抑制物,影响纤溶系统;参与心脏和肾脏的纤维化。而醛固酮拮抗剂能阻断这些不利作用。

2.3 严格降压

糖尿病患者中合并高血压非常常见。在尿蛋白正常的糖尿病患者中,大约有 40% 的 1 型糖尿病和 70% 的 2 型糖尿病患者同时合并高血压。严格控制血压能延缓蛋白尿的发生和肾功能不全的进展。糖尿病患者出现尿蛋白阳性时,血压控制目标为 125/75 mmHg。UKPDS 研究^[42]显示,收缩压从 154 mmHg 下到 144 mmHg 就能使糖尿病患者微量白蛋白尿的发生下降 29%。有研究显示,ACEI 与二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂或利尿剂联合应用,与单独使用 ACEI 相比,可以更明显

地降低 2 型糖尿病或高血压患者的尿蛋白,联合使用利尿剂呋达帕胺和依那普利比单用依那普利降低尿蛋白的作用更强(42%vs27%)。

2.4 他汀类调脂治疗

ADA 建议糖尿病患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)应控制在 2.6 mmol/L 以下,合并心血管疾病者的 LDL-C 应在 1.8 mmol/L 以内。PREVEND IT (the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial)试验表明,调脂治疗能有效减少微量白蛋白尿。首选他汀类药物治疗,考虑与其能改善内皮细胞功能、降低炎症反应、抑制系膜细胞增生和细胞外基质生成有关,故被认为具有与降脂作用无关的独立的肾脏保护作用。Ansquer JC 等^[43]研究结果表明,非诺贝特改善 2 型糖尿病患者的脂代谢的同时也减少了微量白蛋白尿的发生。这种尿蛋白排泄的变化与年龄、脂代谢及肌酐水平、体重和血压无相关性。但是目前还缺乏较大样本的临床试验证实调脂药物能阻止糖尿病肾病的进展及肾功能的下降。

2.5 抗凝治疗

据文献报道,低分子肝素可显著降低糖尿病大鼠尿白蛋白,有研究选择 60 例微量白蛋白尿患者治疗 3 个月,结果显示,早期糖尿病肾病患者应用舒洛地特软胶囊 3 个月后,UAER 显著下降,且服药时间越长 UAER 下降越明显,治疗 3 个月后,氯沙坦钾组 UAER 下降 34.04%,伟索组下降 33.63%,两者疗效差异无统计学意义。考虑其主要机制如下:1) 肾小球基膜有肝素受体,低分子肝素可能直接与该受体结合,替代 HS 发挥负电屏障作用,阻止带负电荷的白蛋白漏出。2)促进肾小球细胞产生内源性 HS 合成,恢复负电荷屏障。另有研究显示,低分子肝素联合使用苯那普利可明显减少尿白蛋白排泄,较单一用低分子肝素或苯那普利效果显著。

3. 联合治疗

丹麦 Steno-2 研究结果表明,对于伴有持续性微量白蛋白尿的糖尿病患者,早期针对 2 型糖尿病患者多重危险因素的强化治疗(调脂、降压、降糖及抗血小板)和行为矫正可以降低病死率和心血管事件的发生率。平均 13.3 年的随访结束后,其主要终点事件(全因病死率)的绝对风险降 20%,心血管性死亡的绝对风险下降 13%。2008 年欧洲糖尿病研究学会(EASD)年会上公布的 ADVANCE 研究^[44]结果显示,2 型糖尿病患者接受以格列奇特缓释片为基础的强化降糖治疗以及呋

达帕胺和培哚普利复合制剂的降压治疗,可使肾脏并发症发生危险降低 1/3(33%, $P=0.005$),心血管死亡危险降低约 1/4(24%, $P=0.04$),全因死亡危险降低约 1/5(18%, $P=0.04$)。这提示联合治疗可以进一步减少糖尿病并发症发生的危险,降低病死率。

综上所述,微量白蛋白尿是提示微血管病变及心脑血管疾病危险的早期证据,与 2 型糖尿病及心脑血管疾病的发病率及死亡率相关,早期发现微量白蛋白尿,在其可逆期进行治疗和干预,可减慢肾脏病变和视网膜病变的进展,减少心脑血管不良事件的发生,减低死亡风险。

参考文献

1. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria and a strategy for clinical investigation: novel use of data on biological evaluation. Clin Chem, 1987, 33: 2034-2038
2. Eshoj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML, et al. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. Diabet Med, 1987, 4: 531-533
3. Soonthornpun S, Leelawattana R, Thamprasit A, et al. Screening for microalbuminuria in type 2 diabetes: a reconsideration.¹ J Med Assoc Thai, 2002, 85: 604-611
4. Ibrahim HA, El-Meligi AA, Abdel-Hamid M, et al. Relations between von Willebrand factor, markers of oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. 2004 Mar; 10(3): CR85-9
5. Matsagoura M, Andreadis E, Diamantopoulou EJ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: the significance of microalbuminuria and different risk factors for atherosclerosis. Diabetes Care, 2003, 26: 2966
6. Di Bello V, Pedrinelli R, Giorgi D, et al. Microalbuminuria, pulse pressure, left ventricular hypertrophy, and myocardial ultrasonic tissue characterization in essential hypertension. Angiology, 2001, 29: 3102-3107
7. Palatini P, Canali C, Dorigatti F, et al. Target organ damage and ambulatory blood pressure in stage I hypertension. The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. 1997 Apr; 2(2): 79-88
8. 张路毅, 罗敏, 陈亚沙等. 脑卒中恢复期的尿微量蛋白观察. 宁波医学, 2000, 12(6): 256-257

9. 王佑民, 孙贡华, 汪延华, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗与微量白蛋白尿关系. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 3 (3): 77 - 80
10. Nestle JE, Barlascini CO, Tetraault GA, et al. Increased transcapillary escape rate of albumin in non-diabetic men in response to hyperinsulinemia. Diabetes, 1990, 39: 1212
11. Forsblom C, Ekstrand A, Erikson J, et al. Microalbuminuria in non-diabetes fast degree relatives of type 2 diabetes patients. Diabetologia, 1992, 35(suppl 1): A61
12. 路影, 蓝洪林, 马维红. 老年 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿与胰岛素抵抗的关系. 中华老年医学杂志, 1999, 18(2): 77-80
13. Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS). Nephrol Dial Transplant. 2009, 24(12): 3724-31
14. 王晓燕, 潘晓勤, 高远斌, 等. 脂蛋白 (a) 对肾小球系膜细胞的作用. 中华肾脏病杂志, 1998, 1 (1): 40-42
15. 洪华山, 刘翼王, 王一波, 等. 糖基化低密度脂蛋白增加血管内皮细胞对单核细胞的粘附作用. 中华内分泌杂志. 1998; 14(4): 280-281
16. Saito K, Sone H, Kawai K, et al. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. Diabetes Care. 2007 May; 30(5): 1286-8
17. Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, et al. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data

from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab.* 2004 Jun;30(3):261-265

18. Wangensyeen Tgeland T, Akselsen H, et al. FTO Genotype and Weight Gain in Obese and Normal Weight Adults From a Norwegian Population Based Cohort (the HUNT Study). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010 Apr 6
19. Chowta NK, Pant P, Chowta MN, et al. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Association with age, sex, weight, and creatinine clearance. *Indian J Nephrol.* 2009 Apr;19(2):53-6
20. Tebbe U, Bramlage P, Thoenes M, et al. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global i-SEARCH survey. *Swiss Med Wkly.* 2009 Aug 22;139(33-34):473-80
21. Lim MC, Tanimoto SA, Furlani BA, et al. Effect of diabetic retinopathy and panretinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol.* 2009 Jul;127(7):857-62
22. 叶迎春, 李竞, 甘佩珍, 等. 2 型糖尿病患者视网膜厚度与尿白蛋白排泄率的关系. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12 (4) : 285-287
23. Lunetta M, Infantone L, Calogero AE, et al. Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Apr;40(1):45-51
24. Carpineto P, Ciancaglini M, Di Antonio L, et al. Fundus microperimetry patterns of fixation in type 2 diabetic patients with diffuse macular edema. *Retina.* 2007 Jan;27(1):21-9
25. Han SH, Gerber TC, Suwaidi JA, et al. Relationship between coronary endothelial function and coronary calcification in early atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010 Mar;209(1):197-200

26. Waldron JS, Baoku Y, Hartland AJ,Urine microalbumin excretion in relation to exercise-induced electrocardiographic myocardial ischaemia.
Med Sci Monit. 2002 Nov;8(11):CR725-7
27. Omerovic E, Brohall G, Müller M,et al.Silent myocardial infarction in women with type II diabetes mellitus and microalbuminuria. Ther Clin Risk Manag. 2008 Aug;4(4):705-712
28. Tsioufis.C, stefanadis C,Toutouza M,et al.Microalbuminuria is associated with unfavorable cardiac geometric adaptations in essential hypertensive subject. Hun Hypertens,2002,16(4):249
29. Mattock MB,Keen H,Viberti GC,et al.Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patient.Diabetologia,2008,27(4) :282-287
30. Sukhija R,Aronow WS,Kakar P,et al.Relation of Microalbuminuria and coronary Artery Disease in Patients with and Without Diabetes Mellitus. AM. J. CARDIOL, 2006, 98 (3):279-281
31. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI,Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74.Diabetes. 2006 ,55(6):1832-9
32. Bilous R.Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy?Diabet Med. 2008 Aug;25 Suppl 2:25-9
33. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC.Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. Kidney Int Suppl. 2004 Nov;(92):S59-62
34. Targonski PV,Bonetti PO,Pumper GM,et al.Coronary endothelial dysfunction is associated with an increasing risk of cerebrovascular events.
Circulation,2003,107 (22):2805

35. Fununoto T, Saito N, Dong J, Mikami T, et al. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis. *Hypertens Res*, 2002, 25 (3) 475.
36. 王凌雁, 李玲, 王立志, 等. 尿蛋白排泄率与颅内动脉粥样硬化的关系. *中山大学学报(医学科学版)* 2008, 29 (2) : 134-136
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*, 1998, 352(9131) 837-853
38. Nakamura T, Yamamoto E, Kataoka K. Beneficial effects of pioglitazone on hypertensive cardiovascular injury are enhanced by combination with candesartan. *Hypertension*. 2008, 51(2):296-301
39. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*, 2001, 134 :370-379.
40. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002, 106(6):672-8
41. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*. 2005, 46(3):569-76
42. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317 (7160) : 703-713

43. Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E, et al. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis*. 2008,51(6):904-13
44. Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. The ADVANCE trial: clarifying the role of perindopril/indapamide fixed-dose combination in the reduction of cardiovascular and renal events in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009,9(5):283-91

个人简历

姓名	李妍妍	性别	女
出生年月	1982 年 8 月	籍贯	河南周口
专业	内分泌与代谢病学	专业类型	临床型

学习经历

1999.09-2004.07	第四军医大学	临床医学专业	学士学位
2004.08-2007.07	军医进修学院	老年医学内分泌专业	硕士学位
2007.08-至今	军医进修学院	内科学内分泌专业	博士学位

攻读博士学位期间发表文章情况

1. 李妍妍, 田慧, 陆菊明. 等. 老年男性高胰岛素血症患者的临床特点分析. 解放军医学杂志, 2008, 33 (1): 25-28
2. 李妍妍, 田慧. 妇科手术合并糖尿病围手术期血糖控制. 药品评价, 2008, 5 (6): 254-255
3. 李妍妍, 陆菊明, 王淑玉. 等. 正常糖耐量、糖调节受损人群 4 年转归情况及其影响因素. 解放军医学杂志, 2010, 35 (1): 74-78
4. 李妍妍, 陆菊明. 尿微量白蛋白与非糖尿病人群四年糖代谢自然转归关系研究. 中华肾脏病杂志 (待发表)
5. 李妍妍, 陆菊明. 微量白蛋白尿与血管病变的关系. 中国糖尿病杂志 (待发表)

参加学术活动及会议

1. 2007 年 10 月参加 “第八届中华医学会内分泌学分会全国大会”, 论文以口头发言形式进行大会交流。
2. 2008 年 9 月参加 “2008 中国医师协会内分泌代谢科医师分会年会”;
3. 2008 年 11 月参加 “中华医学会糖尿病分会第十二次全国学术会议”, 论文以

壁报形式进行大会交流;

4. 2009 年 7 月参加由全军内分泌学分会举办的“第八次全军内分泌代谢会议”;

5. 2009 年 8 月参加“中华医学会糖尿病分会第十三次全国学术会议”

后记及致谢

本研究课题为首都医学发展科研基金北京医学卫生科技联合攻关项目(2002-1009)的后续研究,首钢社区(石景山地区)作为北京地区流行病学研究较为成熟完善的社区为我们提供宝贵的流行病学证据,但也有诸多很难控制的混杂因素和伦理、研究经费、研究时限、样本量等客观条件限制。我深知本研究有很多遗憾(如数据缺失、观察时间短和机制探讨不够深入……),论文在写作和表述上也有很多缺点。好在这篇论文的完成并不是我们进行临床研究的终点,这只是一个引子,今后还有很多工作要做。

在课题完成之际,衷心感谢尊敬的导师陆菊明教授在本课题的设计、实施以及论文的撰写方面对我的悉心指导和帮助,在标本收集过程中提供尽可能多的帮助保证了标本的及时送检,导师时时刻刻为学生着想,对待学生热情宽容,让人心存感激。导师敏锐的科研思路、广博的学识、严谨的工作作风,实事求是的科研态度,锐意进取的精神和忘我的工作态度是我毕生学习的榜样并将时时鞭策我在今后的学习工作中奋发进取。在此谨向我的导师陆菊明教授多年来的辛勤培养以及生活上的帮助表示最诚挚的感谢!

我在解放军总医院医院学习、工作、生活了六年,这里有许多我在内分泌代谢病学道路上的启蒙老师,饮水思源,借此机会特向解放军总医院医院所有支持和帮助过我的老师和同学表示深深的谢意和美好的祝福!你们的教导我将永远铭记在心!

衷心感谢临床工作期间给予我帮助的潘长玉教授,汪寅章教授、李江源教授,田慧教授、李春霖教授、母义明教授,窦京涛教授,巴建明、吕朝晖、郭清华、杨国庆、王先令、杜锦副主任医师,谷伟军、金楠主治医师,孟俊华护士长以及内分泌科全体医护人员,他们的严格要求和细心指导使我的临床能力得以提高。

北京高血压联盟研究所王淑玉主任,郑润平主任、李世峻主任以及朱金秀、苏芝荣等在课题实施方面给予了无私的帮助,谨在此表示诚挚的感谢。

论文的完成离不开内分泌实验室邹效漫副研究员、汪保安副主任技师、马芳玲、郑华技师以及生化科的老师们在实验方法上给予的热情帮助,在此表示由衷的感谢。

特别感谢我的师姐卢艳慧博士、潘丽丽博士在资料收集过程中提供的无私

帮助，这种团结协作、互相扶助的精神将一直鼓励我在科学的路途上继续前行。感谢谷伟军、金楠、康怡、闫文华、臧丽、孙杰、张倩在工作、学习和生活中的帮助，感谢北京老年医院的王娜、郑州大学一附院的常静侠，她们的友情和鼓励是我一直前进的动力。衷心祝福你们学业有成！前程似锦！

在此，还要特别感谢我的家人，他们无私的关爱与付出，使我的学业没有后顾之忧之忧，激励着我不断进取。

衷心感谢所有关心、帮助、支持我的老师、朋友、同学和家人！

李妍妍