

血清胰岛素与慢性肾脏病的相关研究及其应用价值*

肖传宇,王 宁,王小艳,付小曼,陶 锋,谢 强 (枣阳市第一人民医院检验科,湖北枣阳 441200)

摘要:目的 研究慢性肾脏病患者血清胰岛素水平变化及临床意义。方法 以400例健康体检人员作为对照组,根据相应的病因将800例慢性肾脏病患者分为糖尿病肾病慢性肾衰竭组(425例)与非糖尿病肾病慢性肾衰竭组(375例),将糖尿病肾病慢性肾衰竭组分为1型糖尿病(105例)、2型糖尿病(135例)、妊娠期糖尿病(95例)、特殊糖尿病(90例),收集研究对象相关临床资料,测定尿素(Urea)、血肌酐(Scr)、空腹血糖(FPG)及空腹胰岛素(FIns),计算胰岛素敏感指数(ISI)和肾小球滤过率(GFR),处理分析数据。结果 慢性肾脏病患者的Urea,Scr,FPG和FIns均显著高于正常健康人对照组($t=36.788, 35.612, 137.216, 9.294$, P 值均为0.000)。三组研究对象的年龄、性别和BMI差异均不具有统计学意义($F=1, 363, P=0.256$; $F=1.577, P=0.454$; $F=1.641, P=0.194$)。比较不同类型糖尿病的慢性肾脏病患者,FIns较高和ISI较小的研究对象,GFR同样较小,各组间差异均具有统计学意义($F=12.01, P=0.000$; $F=3.891, P=0.009$; $F=3.774, P=0.011$)。结论 慢性肾脏病患者与血清胰岛素水平密切相关,检测患者的血清胰岛素水平能够更准确地把握疾病发展,预测治疗效果和预后情况。

关键词:慢性肾脏病;糖尿病;高胰岛素血症;胰岛素抵抗;肾小球滤过率;胰岛素敏感指数

中图分类号:R692;R587.1 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)01-109-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.030

Correlation of Serum Insulin and Chronic Kidney Disease and Its Application Value

XIAO Chuan-yu, WANG Ni, WANG Xiao-yan, FU Xiao-man, TAO Feng, XIE Qiang (Department of Clinical Laboratory, Zaoyang First People's Hospital, Hubei Zaoyang, 441200)

Abstract: **Objective** To study serum insulin level change and its clinical significance in the patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** 800 cases of patients with chronic kidney disease were observed with 400 cases of healthy people as control group at the same time. According to whether there was a complication of diabetic, chronic nephropathy was divided into two groups: diabetic nephropathy chronic renal failure group (425 cases) and non-diabetic nephropathy chronic renal failure (375 cases). According to the classification standard, chronic renal failure and the diabetic nephropathy group was divided into four groups: type 1 diabetes (105 cases), type 2 diabetes (135 cases), gestational diabetes (95 cases), diabetes with other reasons (90 cases). Relevant clinical information was collected, including age, gender, height, weight, and the corresponding body mass index (BMI) was calculated based on height and weight. After some laboratory examinations, related parameters of the research were collected, including object of urea (Urea), serum creatinine (Scr), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FIns). According to the corresponding formula, insulin sensitive index (ISI) and glomerular filtration rate (GFR) were calculated based on the above parameters. Statistical comparison was made after collection. **Results** Urea, Scr, FPG and FIns of the patients with chronic kidney disease were significantly higher than those of normal control group ($t=36.788, 35.612, 137.216, 9.294$; all $P=0.000$ respectively). Age, gender and BMI calculated from height and weight in three groups had differences, but they were not statistically significant ($F=1, 363, P=0.256$; $F=1.577, P=0.454$; $F=1.641, P=0.194$), and had no effect on the occurrence of chronic kidney disease development. Comparison of patients with different types of diabetes and chronic kidney disease, when a group had higher FIns and lower ISI, it also had a smaller GFR, and the differences between groups were statistically significant ($F=12.01, P=0.000$; $F=3.891, P=0.009$; $F=3.774, P=0.011$). **Conclusion** The serum insulin were closely related to CKD. Observing the serum insulin can have a deeper understanding of the disease development, make a more effective treatment and predict the probability to be recover.

Keywords: chronic kidney disease (CKD); diabetes mellitus; high insulin hematic disease; insulin resistance; glomerular filtration rate; insulin sensitive index

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指超过3个月损伤病史,由不同原因导致的肾脏结

构改变和功能障碍。慢性肾脏病的患病率和病死率高,已经成为困扰全球的难题^[1]。根据国内外相

* 基金项目:湖北省卫生计生委科研项目(WJ2015Z098)。

作者简介:肖传宇(1972-),男,大学本科,副主任技师,研究方向:生物化学与分子生物学, Tel:13972257630。

关研究数据,我国成人CKD的患病率达10.8%,略低于美国成人CKD的患病率(11%)^[2,3]。慢性肾脏病的病因有很多,糖尿病肾病和高血压肾小动脉硬化是引起慢性肾脏病的主要病因,有大量研究表明胰岛素抵抗和高胰岛素血症是CKD患者的两个重要临床症状^[4,5]。CKD是不能完全治愈的,只能进行相应的对症治疗,控制其病情进展和防止发生一些可威胁生命的严重疾病^[6]。目前,有研究指出血清胰岛素与CKD的联系^[3~5],但是国内外研究血清胰岛素水平在CKD的诊断治疗中的应用较为少见,因此本文通过检测患者血胰岛素水平等血清学指标,探讨血胰岛素水平在CKD诊断治疗中的临床意义以及应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究观察800例慢性肾脏病患者,均是我院肾内科和内分泌科的住院病人,同时以400例健康人作为对照组。根据“中华医学会肾脏病学学术会议”制定的标准确诊慢性肾衰竭患者:肌酐(SCr)232~1 500 $\mu\text{mol/L}$,尿素(Urea) 9.8~54.4 mmol/L。将CKD患者分为糖尿病肾病慢性肾衰竭组(425例)与非糖尿病肾病慢性肾衰竭组(375例)。①糖尿病肾病慢性肾衰竭组的纳入标准:糖尿病病程超过10年,且符合1999年WHO对糖尿病的诊断标准,Urea>10 mmol/L,SCr>260 $\mu\text{mol/L}$ 。按照临床上使用的糖尿病分型准则将糖尿病肾病慢性肾衰竭组分为1型糖尿病(105例),2型糖尿病(132例),妊娠期糖尿病(95例),特殊糖尿病(90例);②非糖尿病肾病慢性肾衰竭组纳入标准:Urea>10 mmol/L,SCr>260 $\mu\text{mol/L}$;慢性肾衰竭的病因已明确排除糖尿病肾病,而是由其他原因导致,如高血压肾病、IgA肾病等;③健康对照组纳入标准:体检健康人员,无明显的水、电解质、酸碱平衡紊乱、无各种急慢性感染性炎症反应。收集整理纳入研究的患者的相关临床资料:

表1 慢性肾衰竭患者胰岛素水平变化特点

项 目	慢性肾衰竭患者组(n=800)	健康人对照组(n=400)	t值	P值
Urea(mmol/L)	26.2±11.3	5.4±0.5	36.788	0.000
SCr($\mu\text{mol/L}$)	866±430	100±13	35.612	0.000
FPG(mmol/L)	6.5±0.2	4.5±0.3	137.216	0.000
FIns(mU/L)	9.4±4.3	7.2±2.8	9.294	0.000

2.2 是否并发糖尿病 CKD患者的胰岛素水平变化特点 见表2。三组受试者的年龄、性别以及由身高体重计算得到的BMI差异不大,且不具有统计学意义($P=0.256, 0.454, 0.194$)。糖尿病肾病CKD和非糖尿病肾病患者的Urea和SCr明显高于健康对照组,差异具有统计学意义($P=0.000$)。糖尿病肾病慢性肾衰竭患者的FPG偏高,而非糖

年龄、性别、身高、体重,计算相应的体重指数(BMI)。

本研究经我院医学伦理委员会批准通过并进行监督,所有患者及家属对本研究的研究内容及风险均表示知情并理解,并签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 浙江夸克公司试剂盒,四川新健康成试剂测定,Beckman Access DXI 800 化学发光分析仪。

1.3 研究方法 对空腹8 h后的各组受试者(糖尿病肾病慢性肾衰竭组:1型糖尿病,2型糖尿病,妊娠期糖尿病,特殊糖尿病;非糖尿病肾病慢性肾衰竭组;健康对照组)清晨采集肘静脉血,并对经分离的血清进行实验室检查,检测相关生化指标,如尿素(Urea)、血肌酐(SCr)、空腹血糖(FPG)及空腹胰岛素(FIns)。使用浙江夸克公司试剂盒测定血糖,利用四川新健康成试剂测定尿素及肌酐,使用Beckman Access DXI 800 化学发光分析仪测定胰岛素水平。依照相应的公式计算胰岛素敏感指数(ISI)和肾小球滤过率(GFR),其中因ISI不符合正态分布,故进行数据处理时取其自然对数。

1.4 数据处理及统计学分析 近似正态分布的计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;用中位数及其范围表示偏态分布资料;用频数及构成比表示计数资料。正态分布资料组间差异的对比分析采用t检验或方差分析。非正态计量资料组间的对比分析则采用非参数秩和检验。使用卡方检验进行计数资料的组间差异比较。相关性采用spearman相关分析。采用SPSS 19统计软件进行分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性肾衰竭患者胰岛素水平变化特点 见表1。与健康人对照组相比,慢性肾衰竭患者组Urea,SCr,FPG和FIns均显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

糖尿病肾病慢性肾衰竭组和健康对照组FPG正常,三组的FIns均正常,非糖尿病肾病慢性肾衰竭患者的FIns高于糖尿病肾病慢性肾衰竭患者,三组在FPG和FIns的差异具有统计学意义($P=0.000$)。对于经计算得到的ISI和GFR,三组差异均具有统计学意义($P=0.000$)。

表2 各组患者的胰岛素水平变化特点

项 目	糖尿病肾病慢性肾衰竭组(n=425)	非糖尿病肾病慢性肾衰竭组(n=375)	健康对照组(n=400)	检验值	P 值
年龄(岁)	47±10	48±11	47±8	1.363	0.256
性别(男/女)	210/215	195/180	215/185	1.577	0.454
BMI(kg/m ²)	23.4±3.4	23.0±3.2	23.2±2.7	1.641	0.194
Urea(mmol/L)	25.3±11.2*	27.0±10.0*	5.4±0.5	757.7	0.000
Scr(μmol/L)	862±410*	870±435*	100±13	658.6	0.000
FPG(mmol/L)	7.2±0.2*#	5.4±0.1*	4.5±0.3	16.538	0.000
FIns(mU/L)	9.1±4.2*	10.3±3.6*	7.2±2.8	73.73	0.000
ISI	-4.0±0.4*	-4.0±0.5*	-3.3±0.5	299.5	0.000
GFR(ml/min)	17±5*#	15±6*	102±12	14.464	0.000

注:与健康对照组比较* P<0.05;与非糖尿病肾病慢性肾衰竭组比较# P<0.05。

2.3 不同类型糖尿病 CKD 患者的胰岛素水平比较 见表3。各型糖尿病肾病慢性肾衰竭组的 Urea 和 Scr 均偏高,其中 Urea 差异具有统计学意义(P=0.027),Scr 差异不具有统计学意义(P=0.983)。各型糖尿病肾病慢性肾衰竭组的 FPG,

FIns,ISI 和 GFR 差异不大,但差异具有统计学意义(P=0.000,0.011)。与其它3种类型糖尿病慢性肾衰竭患者比较,2型糖尿病慢性肾脏病患者的 FIns 最大,GFR 和 ISI 均为最小。

表3 各型糖尿病肾病慢性肾脏病患者的胰岛素水平比较

项 目	1 型糖尿病慢性肾衰竭组 (n=105)	2 型糖尿病慢性肾衰竭组 (n=135)	妊娠期糖尿病慢性肾衰竭组 (n=95)	特殊糖尿病慢性肾衰竭组 (n=90)	检验值	P 值
Urea(mmol/L)	23.2±9.3	26.9±12.4	25.3±10.2	23.4±9.6	3.101	0.027
Scr(μmol/L)	853±405	873±424	864±416	856±412	0.054	0.983
FPG(mmol/L)	7.8±0.1	6.8±0.2*	5.7±0.2*#	6.2±0.2*#	2.516	0.000
FIns(mU/L)	6.8±4.7	10.2±4.5	9.6±4.6	9.3±4.3	12.01	0.000
ISI	-3.9±0.5	-4.1±0.4*	-4.0±0.4	-4.0±0.5	3.891	0.009
GFR(ml/min)	18±4	16±6*	16±5*	17±5	3.774	0.011

注:与1型糖尿病慢性肾衰竭组相比* P<0.05;与2型糖尿病慢性肾衰竭组# P<0.05。

3 讨论 慢性肾脏病(CKD)的患病率和病死率高,目前尚没有可以完全治愈此病的药物,因此如何掌握患者的病情进展,对 CKD 进行更为有效的治疗,是科学家所感兴趣的。

本研究发现 CKD 患者体内血糖和胰岛素水平平均增高。当胰岛素促进机体对葡萄糖的利用效率下降时,机体代偿性地分泌更多的胰岛素以降低葡萄糖浓度,加快其吸收利用,维持血糖的稳定,这表明 CKD 患者中存在胰岛素抵抗,与相关报道一致^[7]。相关研究表示,CKD 患者发生胰岛素抵抗的原因可能与体内多种激素水平升高相关,包括甲状旁腺激素、胰高血糖素、生长激素等,同时伴有性激素水平降低维生素 D 缺乏,亦有可能与代谢性酸中毒、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活跃等有关^[8]。

有许多研究表明,血糖异常可以影响肾脏疾病的发生和发展,糖尿病患者具有较高的 CKD 患病率^[9,10],本研究亦发现与之一致的结果,且与国内外流行病学研究报道一致^[11,12]。人体约 70% 的胰岛素经肾脏排出体外,当人患有肾脏疾病如慢性肾脏病、慢性肾衰竭等时,肾脏功能受到损害,肾小球

滤过功能下降,胰岛素不能及时清除,体内胰岛素增加,并且机体摄入吸收葡萄糖的量减少,需要少量的胰岛素即可,因此体内胰岛素水平增加,导致高胰岛素血症^[13]。

本研究结果表明胰岛素抵抗和高胰岛素血症可以加剧肾脏组织病变,使其功能更为恶化。研究发现存在严重的胰岛素抵抗和高胰岛素血症的糖尿病肾病 CKD 患者,其肾脏组织损伤程度更大,功能障碍愈加严重。有研究表明,胰岛素在肾小管中有着保钠功能,而高胰岛素血症可以直接导致肾脏的损伤^[14]。正常情况下,肾小球内压力是动态稳定的,一旦发生胰岛素抵抗,高胰岛素血症可增强血压的盐敏感性,增大肾小球内压力,肾小球滤过率减少,蛋白质可以通过肾小球,导致微量清蛋白尿,而且通过生长因子和一氧化氮等物质加剧肾脏损伤^[15]。有研究表明,2 型糖尿病导致 CKD 的主要病因,笔者在研究中亦发现与之一致的结果^[16,17]。在研究过程中发现,相比并发其他类型糖尿病的 CKD 患者,2 型糖尿病的 CKD 患者体内发生更加严重的胰岛素抵抗和高胰岛素血症。

本研究仍存在不足之处:本研究是一个单中心

的回顾性研究,没有采用其他来源的病例作为研究对象,仍需要前瞻性研究确定各种指标与CKD的关系,从而更加明确胰岛素在CKD诊断治疗中的临床意义。

总之,胰岛素抵抗是CKD病的独立影响因素,可以显著影响CKD的发生和发展,故可以通过检测体内空腹胰岛素、空腹血糖、尿素和肌酐等与肾脏病相关的指标,并通过计算得出相应的ISI和GFR,从而预测患CKD的可能性。对于CKD患者依照GFR水平进行分期,可以对患者的病情和疾病的发展有更深入的理解,通过检测计算患者的FIns, FPG以及ISI等指标,可以更明确地掌握患者疾病的发展,从而进行更有针对性的治疗,减少发生严重并发症,减轻患者的痛苦和患者家庭的负担。

参考文献:

- [1] Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2):73-81.
- [2] Kong X, Liu L, Zuo L, et al. Association between family members of dialysis patients and chronic kidney disease: a multicenter study in China[J]. *BMC Nephrology*, 2013, 14(1):19.
- [3] Lochner KA, Goodman RA, Posner S, et al. Multiple chronic conditions among medicare beneficiaries: state-level variations in prevalence, utilization, and cost, 2011[J]. *Medicare Medicaid Res Rev*, 2013, 3(3):pii:mmrr. 003. 03. 602.
- [4] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(11):1564-1571.
- [5] 方颖璇, 赖德源. 胰岛素抵抗与慢性肾脏病关系的研究进展[J]. *临床医学工程*, 2012, 19(1):141-144.
Fang YX, Lai DY. The research progress of relationship between insulin resistance and chronic kidney disease[J]. *Clinical Medical Engineering*, 2012, 19(1):141-144.
- [6] MacCallum L. Optimal medication dosing in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. *Can J Diabetes*, 2014, 38(5):334-343.
- [7] 杨枝, 肖魏华, 王丽娜, 等. 2型糖尿病住院患者合并慢性肾脏病相关因素研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(8):893-897.
Yang Z, Xiao WH, Wang LN, et al. Chronic kidney disease in hospitalized T2DM patients[J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18(8):893-897.
- [8] Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2):387-396.
- [9] 唐露, 王子承, 魏日胞, 等. 血糖波动在慢性肾脏病患者的发生意义及相关因素研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(4):310-313.
Tang L, Wang ZC, Wei RB, et al. Glucose fluctuations and its correlated factors with patients of chronic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2014, 15(4):310-313.
- [10] 葛君琰, 王丽娜. 宝鸡地区健康体检人群空腹血糖与体重指数的相关分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(5):104-106.
Ge JL, Wang LN. Correlation analysis between fasting plasma glucose and body mass index among examination groups in Baoji area[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2014, 29(5):104-106.
- [11] Narenpitak S, Narenpitak A. Prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes in primary health care unit of Udon Thani province, Thailand[J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(10):1505-1513.
- [12] 任文, 方力争, 任菁菁, 等. 代谢综合征组分不同组合与慢性肾脏病的关系[J]. *上海医学*, 2012, 35(9):755-759.
Ren W, Fang LZ, Ren JJ, et al. Association of different combinations of metabolic syndrome risk factors with chronic kidney disease[J]. *Shanghai Medical Journal*, 2012, 35(9):755-759.
- [13] Kim WJ, Kim SS, Bae MJ, et al. High-normal serum uric acid predicts the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved kidney function[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2):130-134.
- [14] McGill JB, Yki-Järvinen H, Crowe S, et al. Combination of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with insulin-based regimens in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(4):249-257.
- [15] Chin MP, Wrolstad D, Bakris GL, et al. Risk factors for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(12):953-958.
- [16] 吴楠. 2型糖尿病住院患者慢性肾脏病诊断方法初探[D]. 上海:复旦大学, 2010.
Wu N. Investigation of the prevalence of chronic kidney disease in Chinese hospitalized adult patients with type 2 diabetes[D]. Shanghai: Fudan University, 2010.
- [17] 胡丽玲, 刘蕊, 韩建蓉, 等. 2型糖尿病患者血清IGF-1及IGFBP3水平的检测与分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 27(2):38-40.
Hu LL, Liu R, Han JR, et al. Detection and analysis of serum IGF-1 and IGFBP3 levels in type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2012, 27(2):38-40.