

合肥地区2型糖尿病患者尿微量白蛋白肌酐比值与DR的关系

魏科,李永蓉,王志敏

引用:魏科,李永蓉,王志敏.合肥地区2型糖尿病患者尿微量白蛋白肌酐比值与DR的关系.国际眼科杂志 2020;20(7):1260-1263

作者单位:(230000)中国安徽省合肥市第二人民医院广德路院区眼科

作者简介:魏科,毕业于中南大学湘雅医学院,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:李永蓉,毕业于蚌埠医学院,副主任医师,研究方向:眼底病. tiger9611@126.com

收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-06-10

摘要

目的:研究合肥地区2型糖尿病患者尿微量白蛋白肌酐比值(UACR)与糖尿病视网膜病变(DR)的关系。

方法:回顾性病例分析。选取2018-11/2019-09于我院治疗的2型糖尿病患者281例,根据眼底摄片结果将患者分为DR组和非DR(NDR)组,采集患者性别、年龄、糖尿病病程、高血压史、体质量指数(BMI)、UACR、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆红素、总胆固醇、甘油三酯、血尿素等资料,分析DR发生的危险因素。

结果:本研究纳入患者中,检出NDR患者169例(60.1%),DR患者112例(39.9%)。Logistic回归分析及受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析结果显示,DR发生相关危险因素为UACR($\beta = 0.036$, $OR = 1.037$, 95% CI 1.019~1.056, $P < 0.001$),最佳临界值为10.15mg/g·Cr(AUC=0.717, $P < 0.001$);糖尿病病程($\beta = 0.061$, $OR = 1.063$, 95% CI 1.008~1.120, $P = 0.023$),最佳临界值为10.5a(AUC=0.666, $P < 0.001$)。

结论:UACR及糖尿病病程是合肥地区部分2型糖尿病患者DR发生的独立危险因素。

关键词:2型糖尿病;尿微量白蛋白肌酐比值;糖尿病视网膜病变;危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.32

Relationship between urinary microalbumin creatinine ratio and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients in Hefei area

Ke Wei, Yong-Rong Li, Zhi-Min Wang

Department of Ophthalmology, Hefei Second People's Hospital, Hefei 230000, Anhui Province, China

Correspondence to: Yong-Rong Li. Department of Ophthalmology, Hefei Second People's Hospital, Hefei 230000, Anhui Province, China. tiger9611@126.com

Received:2019-12-16 Accepted:2020-06-10

Abstract

• **AIM:** To explore the correlation between urinary microalbumin creatinine ratio and diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetic patients in Hefei area.

• **METHODS:** A retrospective case analysis. 281 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) hospitalized in Hefei Second People's Hospital from November 2018 to September 2019 were conducted in this study. According to the digital fundus photography, the patients were divided into diabetic retinopathy group (DR group) and non-diabetic retinopathy group (NDR group). The patients' gender, age, course of diabetes, history of hypertension, body mass index (BMI), blood urea nitrogen (BNU), urinary microalbumin creatinine ratio (UACR), fasting blood glucose, HbA1c, total bilirubin (TB), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) were collected and risk factors of DR were analyzed.

• **RESULTS:** A total of 281 cases, 169 (60.1%) were in the NDR group and 112 (39.9%) in the DR group. Logistic regression analysis and ROC curve analysis showed that the risk factors related to DR were UACR ($\beta = 0.036$, $OR = 1.037$, 95% CI : 1.019-1.056, $P < 0.001$), the best critical value was 10.15mg/g·Cr (AUC = 0.717, $P < 0.001$); the course of diabetes ($\beta = 0.061$, $OR = 1.063$, 95% CI : 1.008-1.120, $P = 0.023$), the best critical value was 10.5a (AUC = 0.666, $P < 0.001$).

• **CONCLUSION:** UACR and the course of diabetes are independent risk factors for DR in some of the patients with type 2 diabetes in Hefei.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; urinary microalbumin creatinine ratio; diabetic retinopathy; risk factors

Citation: Wei K, Li YR, Wang ZM. Relationship between urinary microalbumin creatinine ratio and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients in Hefei area. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1260-1263

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是严重威胁视功能的眼底病变,随着人均寿命的延长及人民生活水平的不断改善,我国糖尿病患病率由1980年的0.67%飙升至2013年的10.4%^[1],已成为全球糖尿病患者人口最多的国家^[2]。DR是糖尿病常见并发症之一^[3],我国DR患者占糖尿病患者的21.87%^[4],DR成为目前工作年龄人群第一位致盲性眼病。DR的早期干预对疾病的转归影响颇大。目前DR的诊断主要依赖于眼底摄片及眼

表 1 两组患者基本资料的比较

基本资料	NDR 组 (n=169)	DR 组 (n=112)	$t/\chi^2/U$	P
男/女(例)	105/64	63/49	0.969	0.325
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	54(25,62)	57(50,66)	7258.500	0.001
高血压(例)	68	53	1.379	0.240
糖尿病病程[M(P ₂₅ ,P ₇₅),a]	5.00(1.00,10.00)	10.00(4.25,13.00)	6321.500	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.22±3.97	24.95±3.48	0.574	0.566
FBG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	8.71(6.54,10.95)	7.98(6.65,10.30)	8755.000	0.288
HbA1c[M(P ₂₅ ,P ₇₅),%]	8.90(7.40,10.70)	8.65(7.43,10.98)	9404.000	0.928
TB[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	16.30(11.55,20.95)	14.00(11.20,20.18)	8701.500	0.253
TC[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	4.26(3.55,4.96)	4.10(3.41,4.95)	9155.500	0.644
TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.57(1.11,2.47)	1.56(1.04,2.25)	9219.900	0.713
BUN[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	5.02(4.24,5.97)	5.36(4.43,6.55)	8315.000	0.085
UACR[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/g·Cr]	4.10(2.40,10.65)	14.20(4.70,70.23)	5352.500	<0.001

底造影等影像学方法^[5],基层普查存在难度,寻找一些较为简便经济的筛查指标具有一定临床价值。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例分析。选取 2018-11/2019-09 于合肥市第二人民医院眼科及内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病(T2DM)患者 281 例纳入研究,其中男 168 例,女 113 例;年龄 17~84 岁;糖尿病病程 1wk~31a;合并高血压者 121 例,无高血压者 160 例。纳入标准:(1)由内分泌科医师依据 2 型糖尿病诊疗指南^[1]确诊的 T2DM 患者;(2)患者能够完成双眼眼底摄片。排除标准:(1)合并自身免疫系统疾病、血液疾病、恶性肿瘤等可能造成眼底异常改变者;(2)存在眼外伤、眼底血管疾病等病史者;(3)眼底图像模糊,影响读片者。本研究经我院伦理委员会批准,患者及其家属对所有检查知情同意。

1.2 方法 采集患者性别、年龄、糖尿病病程、高血压史、体质量指数(body mass index,BMI)、尿微量白蛋白肌酐比值(urine microalbumin creatinine ratio,UACR)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆红素(TB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血尿素(BUN)等资料。血液标本采集时间为晨起空腹,尿液标本采集时间为首次晨尿,所有标本均送检验中心并出具检测结果。眼底摄片采用 OPTOMED Smartscope PRO 眼底照相机,拍摄以黄斑中心凹为中心的 45°后极部彩色眼底像,根据 ETDRS 诊断标准^[6]对 DR 进行诊断,由 2 名眼科主治医师分别进行阅片和诊断,对于诊断存疑者交由第 3 名眼科副主任医师进行判读。DR 患者定义为至少 1 眼发生 DR,非 DR(NDR)患者定义为双眼均未发生 DR。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料组间比较采用卡方检验。计量资料中服从正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不服从正态分布者以中位数(四分位数间距)[M(P₂₅,P₇₅)]表示,组间比较采用两独立样本 Mann-Whitney U 检验。将筛选出的显著差异指标进行二元 Logistic 回归分析,从而确定 DR 发生的危险因素。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验对模型的拟合效能进行检验。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算危险因素的曲线下面积(AUC),以约登指数(Youden index)最大值确定 DR 危险因素的临界值。P<0.05 为差异具有统计学意义。

表 2 Logistic 回归分析结果

变量	β	Walds	OR	95%CI	P
糖尿病病程	0.061	5.148	1.063	1.008~1.120	0.023
UACR	0.036	16.157	1.037	1.019~1.056	<0.001
年龄	0.017	1.471	1.017	0.990~1.044	0.225

表 3 DR 危险因素 ROC 曲线特征参数

变量	AUC	P	最佳临界值	敏感度	特异性	约登指数
糖尿病病程	0.666	<0.001	10.5	0.42	0.84	0.26
UACR	0.717	<0.001	10.15	0.60	0.75	0.34

2 结果

2.1 基本资料 根据眼底检查结果,本研究纳入的 281 例患者中,检出 DR 患者 112 例(39.9%,DR 组),NDR 患者 169 例(60.1%,NDR 组),两组患者年龄、糖尿病病程、UACR 比较,差异均有统计学意义(P<0.05),其余各指标差异均无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 二元 Logistic 回归分析 DR 发生的危险因素 将糖尿病病程、年龄、UACR 作为自变量纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示糖尿病病程及 UACR 为 DR 发生的危险因素,见表 2。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果满意($\chi^2=5.981$,df=8,P=0.649)。

2.3 危险因素 ROC 曲线分析 绘制危险因素 ROC 曲线,见图 1。计算曲线特征参数,见表 3。DR 危险因素的临界值为糖尿病病程 10.5a,UACR 为 10.15mg/g·Cr。

3 讨论

糖尿病患者持续的高血糖状态通过激活多元醇通路、氨基己糖通路等代谢途径,介导氧化应激,对包括视网膜在内富含外周血管的组织造成损伤^[7-8],同时糖化后的血红蛋白携氧能力下降,导致末梢组织缺氧,也可引起外周组织受损^[9]。肾小球富含毛细血管,可作为观测外周毛细血管系统损害程度的窗口之一,临床上常选取微量蛋白尿为内皮系统损伤标志物^[10-11],UACR 是尿微量白蛋白与尿肌酐的比值,选取 UACR 评估肾功能可避免单一指标观测的片面性。研究证实,UACR 与 24h 尿微量白蛋白间具有很好的相关性^[12-13],且因其便于取材,UACR 已广泛用于糖尿病患者肾功能的评估及心血管类疾病风险预测^[14-17]。视网膜同为富含外周微血管系统的组织,有学

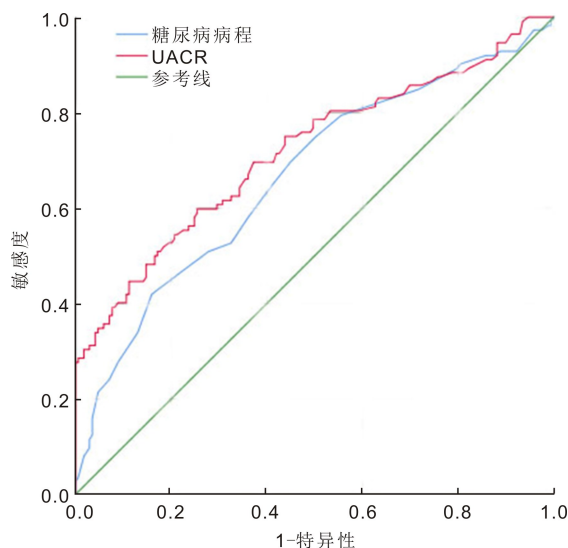


图1 危险因素ROC曲线。

者报道,糖尿病患者中,肾脏病变与DR高度相关^[3,18-21]。Boelter等^[22]对巴西地区1 214名2型糖尿病患者研究发现,微量白蛋白尿是2型糖尿病患者DR发生的危险因素。王养忠等^[23]对295例2型糖尿病患者研究发现,DR患者与NDR患者间UACR存在显著差异。李梅芳等^[24]对上海地区595例2型糖尿病患者的横断面研究结果表明,即使修正糖尿病病程等因素后,UACR与DR发生仍显著相关。本研究结果显示,UACR是DR发生的危险因素,与国内外类似研究结果一致,根据ROC曲线,本研究将UACR临界点定义在 $10.15\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$,当糖尿病患者UACR维持在较高状态时,应关注视网膜微循环系统,警惕DR发生。

糖尿病病程是目前较为公认的DR发生的独立危险因素^[25],高血糖状态对于靶器官的损害是一个不断累积的过程,糖尿病病程越长,意味着风险暴露时间越长,DR发生率越高。段春文等^[26]通过回顾性分析2型糖尿病患者753例,将糖尿病病程 $\geq 4.5\text{a}$ 作为DR的独立危险因素。本研究亦发现糖尿病病程为DR风险相关因素,糖尿病病程 $\geq 10.5\text{a}$ 为DR发生的高危因素,样本量及患者不同的文化程度、生活习惯和医疗依从性等可能引起细节差异,尚需进一步研究。

本研究未发现HbA1c、高血压史等与DR发生存在显著相关,与国内外部分相似研究存在一定差异,分析原因可能包括:(1)本研究样本量偏小,结果可能存在一定程度的偏差;(2)DR病因复杂,部分指标与DR的相关性可能需要进一步研究,如HbA1c为最近8~12wk平均血糖水平的评估指标^[27],有国内外学者报道HbA1c只能部分解释糖尿病并发症的发病风险,单纯控制HbA1c不能有效降低糖尿病血管并发症发生风险^[28-29];糖尿病心血管并发症防控研究(ACCORD)发现控制收缩压在DR防控方面并无显著作用^[30],英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)指出严格控制血压并不能完全阻止DR^[31]。

本研究结果提示UACR及糖尿病病程为DR风险相关因素,对于DR患者的筛查及病情监控具有一定参考价值。但本研究仍存在不足之处:(1)本研究为回顾性研究,样本量较小且有地域限制,若能设计多中心及前瞻性

研究,所得结果将更加可靠;(2)本研究中自变量类别较少,尚可能存在其它与DR显著相关的风险因素未被发现;(3)受设备条件及实际操作等因素影响,本研究主要依赖医师通过眼底摄片判断DR,对于部分只存在少量微血管瘤的轻度DR患者可能漏诊,今后需进一步完善。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中华糖尿病杂志 2018; 10(1): 4-67
- 2 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014; 50(11): 851-865
- 3 刘家燕, 樊映川. 糖尿病视网膜病变的流行病学研究现状. 实用医院临床杂志 2015; 2: 137-138, 139
- 4 陈雪珍. 糖尿病视网膜病变的患病率 Meta 分析及生存质量调查研究. 福建医科大学 2018
- 5 李娟娟, 黎铎, 吴敏, 等. 免散瞳眼底照相在糖尿病视网膜病变筛查中的临床观察. 中国糖尿病杂志 2010; 18(5): 351-352
- 6 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs -- an extension of the modified Airlie house classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl): S786-806
- 7 Miyata T, Ueda Y, Horie K, et al. Renal catabolism of advanced glycation end products; the fate of pentosidine. *Kidney Int* 1998; 53(2): 416
- 8 Fukami K, Ueda S, Yamagishi S, et al. AGEs activate meningeal TGF- β - Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2137
- 9 Liu JW, Liu D, Cui KZ, et al. Recent advances in understanding the Biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 427(3): 441-443
- 10 Yun L, Xu R, Zhang L, et al. The role of micro albuminuria in arterial endothelial dysfunction in hypertensive patients with carotid plaques. *Int Heart J* 2014; 55(2): 153-159
- 11 Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity; a meta-analysis. *Postgrad Med* 2017; 129(5): 531
- 12 刘建广, 王新. 随机尿微量白蛋白与肌酐比值对2型糖尿病肾病的早期诊断价值. 天津医科大学学报 2018; 24(3): 224-225, 228
- 13 Zelnanovitz T, Paggi A, Gross I, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 516-519
- 14 刘辉, 孙懿, 姚英. 肾小管损伤标志物检测对慢性肾脏病高危人群的意义及影响因素研究. 临床肾脏病杂志 2019; 19(9): 672-676
- 15 成丽, 李红梅. 尿微量白蛋白/肌酐比值对糖尿病肾病早期诊断价值探析. 临床研究 2016; 24(7): 157-158
- 16 刘然, 朱红, 杨菊红, 等. 尿白蛋白/肌酐比值可以完全替代24小时尿微量白蛋白吗? 中华内科杂志 2019; 58(5): 377-381
- 17 郭玮, 潘柏申. 尿白蛋白检测标准化进展及实验室应注意的问题. 中华检验医学杂志 2015; 38(9): 577-579
- 18 Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabet* 2010; 1(2): 48-56
- 19 Romero-Aroca P, Mendez-Marín I, Baget-Bernaldiz M. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6(2): 88-101
- 20 李艳, 李东豪. 糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病相关关系的研究进展. 国际眼科杂志 2012; 12(7): 1285-1288
- 21 万贝贝, 高永杰, 徐军. 1型糖尿病患者视网膜病变与肾功能的关系. 国际眼科杂志 2019; 19(2): 272-274

22 Boelter MC, Gross JL, Canani LH, *et al.* Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1033-1039
23 王养忠, 柳红芳. 2型糖尿病患者肾功能相关指标与发生视网膜病变的相关性. *国际眼科杂志* 2017; 17(1): 107-109
24 李梅芳, 李连喜, 俞立波, 等. 2型糖尿病患者尿蛋白/肌酐比值与糖尿病视网膜病变关系的研究. *国际内分泌代谢杂志* 2013; 33(1): 1-3
25 黄凯瑞. 糖尿病视网膜病变危险因素及治疗进展. *眼科学* 2019; 8(1): 21-26
26 段春文, 安美霞, 刘彦利, 等. 2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变危险评估模型的建立和初步验证. *中华眼底病杂志* 2019; 35(2): 150-155

27 纪立农, 宁光. 糖化血红蛋白. 北京: 人民卫生出版社 2010; 63-64
28 章容, 戴武, 叶军, 等. 糖化血红蛋白控制理想的2型糖尿病视网膜病变与血糖波动的关系. *安徽医学* 2018; 39(12): 1462-1465
29 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358(24): 2545-2559
30 Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, *et al.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2010; 363(3): 233-244
31 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-713

国际眼科理事会主席 Peter Wiedemann 教授 为本刊英文版 IJO 投稿并获得多位审稿专家高度评价

本刊总顾问/国际眼科理事会(ICO)主席 Peter Wiedemann 教授研究团队于 2019-11-08 为国际眼科杂志英文版 *International Journal of Ophthalmology (IJO)* 提交了一篇高水平的研究论文——Different modes of foveal regeneration after closure of full-thickness macular holes by (re) vitrectomy and autologous platelet concentrate. 本文受到三位审稿专家的高度评价, 一致认为这是一篇优秀的 (Excellent) 研究论文, 具有世界领先 (World-leading) 水平, 并具有很强的实用性。Peter Wiedemann 教授发表 SCI 论文 500 余篇, 并是国际权威眼底病专著《Ryan's Retina》副主编, 具有很高的学术水平。ICO 主席为 IJO 提交高水平高质量研究论文是对 IJO 的高度信任和宝贵支持, 也是 IJO 国际影响力不断提升的表现。本文已发表在 IJO 2020 年第 1 期, 特别向广大读者推荐, 欢迎查阅、欢迎引用。

IJO 编辑部