

非糖尿病腹膜透析患者胰岛素抵抗与颈动脉粥样硬化的相关性

赵俊丽¹, 丁发贤², 王娟丽²

(1.上海市浦东新区周浦医院肾内科, 上海市 201318; 2.兰州大学第二医院肾内科, 甘肃省兰州市 730030)

[关键词] 腹膜透析; 非糖尿病; 胰岛素抵抗; 颈动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨非糖尿病腹膜透析患者胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的关系。**方法** 选择非糖尿病腹膜透析的成年患者 64 例, 对其临床资料包括胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)进行分析。采用高分辨二维超声对双侧颈总动脉内膜中膜厚度(IMT)及颈动脉粥样斑块进行测量。按 IMT 厚度及有无斑块分为两组: 无颈动脉硬化组(IMT < 1.0 mm)和颈动脉硬化组(IMT ≥ 1.0 mm 和/或已发现有颈动脉斑块)。**结果** 颈动脉硬化组餐后 2 h 血糖(2h PBG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、甘油三酯(TG)和 HOMA-IR 高于无颈动脉硬化组($P < 0.05$), 而血浆白蛋白则低于无颈动脉硬化组($P < 0.01$); 颈动脉硬化组胰岛素抵抗患者占 53.49%, 而无颈动脉硬化组胰岛素抵抗患者仅占 4.76% ($P < 0.01$)。相关分析显示非糖尿病腹膜透析患者动脉硬化与年龄、2h PBG、LDL-C、hs-CRP、TG 和 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.375, 0.373, 0.420, 0.345, 0.351, 0.458, P < 0.05$); Logistic 回归分析发现, 年龄、HOMA-IR、2h PBG、hs-CRP 是非糖尿病腹膜透析患者发生动脉粥样硬化的危险因素。**结论** 在非糖尿病腹膜透析患者中 HOMA-IR 水平与颈动脉粥样硬化正相关, HOMA-IR 可能促进了动脉粥样硬化的发生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Insulin Resistance and Carotid Atherosclerosis in Non-diabetic Peritoneal Dialysis Patients

ZHAO Jun-Li¹, DING Fa-Xian², and WANG Juan-Li²

(1. Nephrology Department, Zhoupu Hospital, Pudong New District, Shanghai 201318, China; 2. Nephrology Department, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[KEY WORDS] Peritoneal Dialysis; Non-diabetic; Insulin Resistance; Carotid Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. **Methods** Sixty-four non-diabetic CAPD adult patients were enrolled in this study. The clinical data including insulin resistance index (HOMA-IR) of 63 patients on CAPD was analyzed. The bilateral common carotid artery intima-media thickness (IMT) and carotid artery atheromatous plaque were measured by high resolution two-dimensional ultrasonic diagnostic apparatus. Patients were divided into two groups: non-atherosclerosis group (IMT < 1.0 mm) and atherosclerosis group (IMT ≥ 1.0 mm or atheromatous plaque). **Results** Compared with the patients in non-atherosclerosis group, the level of plasma albumin in the patients in atherosclerosis group was lower ($P < 0.01$), but the levels of 2h PBG, HOMA-IR, hs-CRP, TG and LDL-C were significantly higher ($P < 0.05$). The prevalence of insulin resistance was 53.49% in atherosclerosis group, but only 4.76% in non-atherosclerosis group ($P < 0.01$). Linear correlation analysis showed that atherosclerosis was correlated with age, 2h PBG, HOMA-IR, hs-CRP, LDL-C and TG in non-diabetic CAPD patients ($r = 0.375, 0.373, 0.420, 0.345, 0.351$ and 0.458 , all $P < 0.05$). Binary Logistic regression showed that age, 2h PBG, HOMA-IR, hs-CRP were independent risk factors of atherosclerosis.

Conclusions HOMA-IR is positively correlated with atherosclerosis and may be a predictor of carotid atherosclerosis in non-diabetic peritoneal dialysis patients.

动脉粥样硬化是一种血管炎性进展的疾病, 研究表明, 以动脉粥样硬化为主的心血管疾病 (cardio-

[收稿日期] 2015-04-08

[修回日期] 2015-10-12

[基金项目] 上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划项目 (PWRd2014-10)

[作者简介] 赵俊丽, 博士, 副主任医师, 副教授, 研究方向为慢性肾脏病的防治及血液净化, E-mail 为 zhaojunli1203@126.com。丁发贤, 主管护师, E-mail 为 dingfaxian@qq.com。王娟丽, 硕士, 研究方向为腹膜透析, E-mail 为 lzwangjuanli@126.com。

vascular disease, CVD) 是导致腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 患者生存率下降的最重要原因^[1]。近年来,对其发病机制及危险因素的研究日渐增多,在慢性肾脏病尤其是肾功能衰竭患者人群中,已有充分证据表明胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是代谢紊乱、心血管并发症的重要危险因素^[2-3]。目前以高浓度的葡萄糖作为渗透剂的腹膜透析液在腹膜透析患者中应用最为广泛,持续的高糖负荷使糖/脂代谢紊乱、肥胖、胰岛素抵抗在腹膜透析患者中尤为普遍和严重。在糖尿病患者中胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的密切关系已被较多的临床研究证实,而在非糖尿病腹膜透析患者中尚少见报道。超声检测颈动脉病变是反映冠状动脉及全身动脉粥样硬化的早期而有效的方法,可直接反映动脉硬化程度。如何早期了解非糖尿病腹膜透析患者动脉粥样硬化的发生、发展,从而降低 CVD 发生率、病死率,在临床上具有重要意义。为此我们对持续不卧床腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) 患者颈动脉粥样硬化及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 进行检测,旨在探讨非糖尿病腹膜透析患者发生动脉粥样硬化的危险因素。

1 对象和方法

1.1 病例收集及分组

选择 2010 年 8 月至 2013 年 8 月在兰州大学第二医院随访并进行 CAPD 治疗 (腹透时间 ≥ 3 个月) 的非糖尿病成年 CKD 患者 64 例,男 36 例,女 28 例,年龄 20~75 岁,平均 47.5 ± 7.3 岁。其中基础病为慢性肾小球肾炎 36 例,高血压肾损害 8 例,慢性间质性肾炎 8 例,梗阻性肾病 7 例,不明病因者 5 例。入选标准:①至少维持 CAPD 3 个月以上,所有的患者均接受使用含葡萄糖腹膜透析液,透析剂量为 6~8 L/d;其中活性维生素 D、磷结合剂使用情况基本类似,所有入组的患者均通过 Kt/V 评估透析充分性,保证充分透析。②无糖尿病病史。排除标准:入选前 1 个月有严重感染、创伤、手术史、恶性肿瘤、明显水肿、严重心和肝功能不全;既往有心肌梗死、脑血管病史、外周动脉粥样硬化;正在使用激素、甲状腺素或免疫抑制剂治疗。该研究经本院伦理委员会批准,均签署知情同意书。

64 例 CAPD 患者根据内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 以及有无颈动脉粥样斑块分为两组:颈动脉硬化组 43 例, $IMT \geq 1.0$ mm 和 (或) 有颈动脉斑块;无颈动脉硬化组 21 例, $IMT < 1.0$

mm,且无颈动脉斑块。

1.2 基线资料收集

详细记录所有患者性别、年龄、透析龄、体质指数 (body mass index, BMI)、血压、吸烟情况 (目前吸烟和既往有规律吸烟史但目前已戒烟的均记录为吸烟者)。

1.3 生物化学指标检测

早晨空腹抽取前臂静脉血检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖 (postprandial 2h blood glucose, 2h PBG)、白蛋白 (albumin, ALB)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、全段甲状旁腺素 (intact parathyroid hormone, iPTH)、钙、磷,放射免疫法测定血清 FIN,均由兰州大学第二医院检验科完成。用稳态模式评估法评价胰岛素抵抗, $HOMA-IR = FPG$ (mmol/L) \times FIN (mIU/L) / 22.5。参照文献^[4], $HOMA-IR \geq 2.8$ 为胰岛素抵抗。

1.4 颈动脉超声检查

颈总动脉彩超固定由一位不清楚患者病情的超声科医师进行。采用美国 GE 公司的 LOGIQ9 多普勒超声仪,探头频率为 7~14 MHz。测量时患者取仰卧位,探头置于颈前部气管外侧,测量扫描图像中两条分别代表颈动脉腔内膜表面和外膜上层之回声线前缘之间的垂直距离作为 IMT。于患者双侧颈总动脉近分叉下方 10 mm 处测定 IMT,如遇斑块则测量其下方的 IMT,计算两侧的平均值,记为 IMT。反复测量 3 次,取平均值。此外,依次探查颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉斑块及数量,粥样斑块定义为局限性回声结构突入管腔 (回声可不均匀或伴声影),厚度 ≥ 1.3 mm。颈动脉超声诊断动脉粥样硬化的标准为 $IMT \geq 1.0$ mm 和 (或) 颈动脉斑块。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 15.0 分析软件,正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验;非正态分布的连续变量用中位数 $M(1/4, 3/4)$ 表示,非正态分布的两组连续变量资料比较使用 Mann-Whitney 检验;两组二分类资料的比较使用 χ^2 检验;动脉粥样硬化与各项指标间的相关性用 Spearman 相关和多元逐步回归分析影响因素的显著性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

无颈动脉硬化组与颈动脉硬化组比较,年龄、性别、透析龄、吸烟情况、BMI、血压、FBG、HDLC、血肌酐和钙磷乘积差异均无统计学意义。颈动脉硬化组 2h PBG、LDLC、hs-CRP、TG 和 HOMA-IR 均高于无颈动脉硬化组 ($P < 0.05$),而血浆白蛋白则低于无颈动脉硬化组 ($P < 0.01$);颈动脉硬化组胰岛素抵抗占 53.49%,而无颈动脉硬化组胰岛素抵抗仅占 4.76% ($P < 0.01$;表 1)。

表 1. 无颈动脉硬化组与颈动脉硬化组一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 M(1/4,3/4)]

Table 1. The comparison of clinical characteristics and biochemical parameters between non-atherosclerosis group and atherosclerosis group [$\bar{x} \pm s$ or M(1/4,3/4)]

项目	无颈动脉硬化组 (n=21)	颈动脉硬化组 (n=43)	P 值
年龄(岁)	46.6±6.3	47.92±10.63	0.859
男(例)	11(52.3%)	22(51.2%)	0.533
透析龄(月)	11.00(6.00,18.00)	16.00(11.0,24.00)	0.059
吸烟	21.78%	22.63%	0.422
BMI(kg/m ²)	22.87 ± 2.23	23.24±2.45	0.469
收缩压(mmHg)	145.17±11.72	147.67±13.11	0.539
舒张压(mmHg)	87.83±11.27	88.48±8.42	0.639
FBG(mmol/L)	4.52±0.35	4.89±0.56	0.072
2h PBG(mmol/L)	5.89±0.75	7.21±0.98	0.002
HDLC(mmol/L)	1.15±0.18	1.09±0.42	0.938
LDLC(mmol/L)	2.84±0.43	3.45±0.72	0.004
TC(mmol/L)	2.22±1.45	3.38±1.35	0.054
TG(mmol/L)	4.46±1.26	4.03±0.89	0.044
hs-CRP(mg/L)	2.81 ± 1.46	5.94 ± 3.12	0.001
ALB(g/L)	39.34±5.48	33.82±4.33	0.023
血肌酐(μmol/L)	961.00(723.75,1009.35)	970.50(718.50,1065.30)	0.172
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	46.35±13.24	44.99±11.72	0.699
HOMA-IR	2.12±0.69	3.97± 0.76	0.002
IR(例)	1(4.76%)	23(53.49%)	0.000

2.2 相关性分析

单因素相关分析显示,颈动脉硬化与年龄、2h PBG、LDLC、hs-CRP、TG 和 HOMA-IR 呈正相关,与其它因素无相关关系(表 2)。

2.3 非糖尿病腹膜透析患者合并颈动脉粥样硬化的危险因素分析

以非糖尿病腹膜透析患者是否有颈动脉粥样硬化为因变量(Y),以年龄等因素作为自变量(X1~X18)对资料进行 Logistic 回归分析,结果显示 HOMA-IR、2h PBG、hs-CRP、年龄进入回归方程,是非糖尿病腹膜透析患者合并颈动脉粥样硬化的危

险因素(表 3)。

表 2. 颈动脉硬化与各因素的相关性分析

Table 2. Linear correlation analysis of carotid atherosclerosis and the various factors

项目	r 值	P 值
年龄	0.375	0.014
性别	0.086	0.565
透析龄	0.181	0.295
吸烟	0.048	0.762
BMI	0.018	0.913
收缩压	0.395	0.055
舒张压	0.155	0.328
FBG	0.154	0.300
2h PBG	0.373	0.015
HDLC	-0.148	0.475
LDLC	0.420	0.047
TG	0.345	0.025
TC	0.298	0.059
hs-CRP	0.351	0.023
ALB	-0.268	0.056
血肌酐	0.016	0.911
钙磷乘	0.225	0.159
HOMA-IR	0.458	0.002

注:男=0,女=1。

表 3. 非糖尿病 CAPD 患者合并颈动脉粥样硬化的危险因素分析

Table 3. Multivariate analysis identifying risk factors that predispose to non-diabetic peritoneal dialysis patients with atherosclerosis

项目	B	Wald	P 值	OR	95%CI
年龄	1.207	4.558	0.032	2.87	1.016~1.434
2h PBG	0.791	4.613	0.022	2.512	1.226~5.411
hs-CRP	0.975	8.036	0.005	4.191	1.352~5.993
HOMA-IR	1.110	10.142	0.001	3.46	1.573~7.196

3 讨论

颈动脉硬化作为全身动脉粥样硬化的一部分已经被证实与亚临床及临床 CVD 具有很强的相关性。动脉粥样硬化的发病机制十分复杂,近年研究表明,动脉硬化的形成与高血糖、高血压、高血脂、吸烟等因素有关^[5]。在本研究中,动脉硬化组 2h PBG、LDLC、TG 均显著高于无动脉硬化组,单因素相关分析显示,动脉硬化与年龄、2h PBG、LDLC、TG 相关,与文献报道类似^[6]。除传统因素外,胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病最主要的特征,是一种与增加的心血管致残率和致死率有着密切关系的状态^[7],在糖尿病患者中其与动脉粥样硬化的关系日

益引起研究者的重视。近年来的研究表明,终末期肾脏病患者普遍存在胰岛素抵抗。我们对 64 例非糖尿病维持性腹膜透析患者的 HOMA-IR 情况进行分析,发现存在胰岛素抵抗者 24 例,发生率为 38.1%,与文献[3]报道相当。CAPD 患者发生胰岛素抵抗的机制可能包括胰岛素清除减少、胰岛素结合活性降低、贫血、尿毒症毒素蓄积、维生素 D 缺乏等。同时 Szeto 等^[8] 研究显示,长期使用含葡萄糖透析液的非糖尿病 CAPD 患者,由于糖暴露导致高血糖的发病率明显增加,而慢性高血糖状态可导致自由基生成增加以及抗氧化防御系统功能减弱,产生氧化应激,自由基产生过多线粒体损伤诱发胰岛素抵抗。Wilensky 等^[9] 认为,胰岛素抵抗可以导致内皮细胞受损,激活凝血系统,致脂蛋白相关磷脂酶 A2 增加,内皮细胞功能障碍,动脉内皮细胞炎症发生,促进动脉粥样硬化的发生。Shinohara 等^[10] 对一组非糖尿病肾病血液透析的 ESRD 患者研究发现,胰岛素抵抗与心血管疾病死亡率呈显著正相关,是 ESRD 患者心血管疾病死亡率的预测因子。本研究结果发现,颈动脉硬化组 HOMA-IR 以及发生胰岛素抵抗的比例显著高于无颈动脉硬化组,提示血清 HOMA-IR 水平升高的患者可引起动脉粥样硬化;单因素相关分析显示 HOMA-IR 与动脉硬化正相关,Logistic 回归分析结果也显示 HOMA-IR 是非糖尿病 CAPD 患者发生动脉粥样硬化的危险因素,进一步提示 HOMA-IR 高水平与动脉粥样硬化关系密切,改善非糖尿病腹膜透析患者 HOMA-IR,可能减轻动脉粥样硬化的发展。

同时本研究还显示颈动脉硬化组 hs-CRP 水平显著高于无颈动脉硬化组,血清 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化相关,应用回归分析发现,hs-CRP 水平增高亦是动脉粥样硬化的独立危险因素。血清 hs-CRP 是微炎症状态时具有代表性的指标,这就表明除了胰岛素抵抗外,微炎症状态也增加了 CAPD 患者动脉粥样硬化的危险性。这与 Guebre-Egziabher 等^[11] 报道微炎症和胰岛素抵抗是心血管病变的重要危险因素的结果一致。由此我们推测微炎症、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化三者之间可能存在密切的关系。关于这一推测,近期有学者也有相关的论述。Goldberg 等^[12] 研究认为,胰岛素抵抗时体内炎症细胞因子 CRP、IL-6、TNF- α 和 CAM-1、VCAM-1 等可致内皮功能障碍。

综上所述,非糖尿病肾病 CAPD 患者存在胰岛

素抵抗,胰岛素抵抗与炎症状态、脂质代谢紊乱密切相关,是导致动脉粥样硬化诸多危险因素中最重要的因素之一,及早改善胰岛素抵抗,防治脂质代谢紊乱、改善炎症状态,对综合防治 CAPD 患者动脉粥样硬化的发生和发展,防治 CAPD 患者的心脑血管并发症具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Lee YK, Lee DH, Kim JK, et al. Lysophosphatidylcholine, oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular disease in Korean hemodialysis patients: analysis at 5 years of follow-up[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28 (2): 268-273.
- [2] Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, et al. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men[J]. Circulation, 2010, 121 (2): 230-236.
- [3] 车文体,郭骏军,邹贵勉,等. 维持性血液透析患者微炎症和胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的关系[J]. 国际泌尿系统杂志, 2013, 33 (2): 168-171.
- [4] 贾伟平. 中国人群胰岛素抵抗的状况[J]. 国外医学·内分泌学分册, 2002, 22 (4): 264.
- [5] Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men[J]. JAMA, 2012, 308 (16): 1 660-667.
- [6] 梁佩芬,周家蕃,郑韶欣,等. 非糖尿病腹膜透析患者糖化血红蛋白水平与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29 (3): 169-172.
- [7] Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2002, 25 (7): 1 129-134.
- [8] Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49 (4): 524-532.
- [9] Wilensky RL, Yi Shi, Macphee CH, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development[J]. Nat Med, 2008, 14 (10): 1 059-066.
- [10] Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in Patients with end-stage renal disease[J]. J AM Soc Nephrol, 2002, 13 (7): 1 894-900.
- [11] Guebre-Egziabher F, Kalbacher E, Fouque D. Insulin resistance and inflammation in chronic kidney diseases[J]. Nephrol Ther, 2009, 5 (Suppl 5): S346-352.
- [12] Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (9): 3 171-182.

(此文编辑 文玉珊)