

2型糖尿病患者肾小管功能受损与胰岛 α 和 β 细胞功能的关系研究

孙思思

科通诺贝生物医药科技(北京)有限公司, 北京 100177

摘要: 目的: 本研究旨在深入探讨2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者肾小管功能障碍与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能减退之间的内在联系。方法: 本研究对天津医科大学朱宪彝纪念医院 T2DM 患者进行横断面分析, 分为肾小管功能正常与受损组, 收集 HbA_{1c}、24小时尿糖及 OGTT 数据, 计算相关代谢指标, 通过统计检验分析组间差异及肾小管功能受损的影响因素。结果: 在本研究中, 本研究纳入 196 例 T2DM 患者, 分为肾小管功能正常和受损两组。结果显示, 肾小管功能受损组患者空腹血糖、HbA_{1c}、24小时尿糖、HOMA-IR、180分钟胰高糖素水平及 AUC_G 均较高, 而 ISI 和 AUC_C 较低。Logistic 回归分析显示, 肾小管功能受损与 HbA_{1c}、HOMA-IR、AUC_G 正相关, 与 AUC_C 负相关。结论: T2DM 患者中, 肾小管功能不全可能与胰岛 α/β 细胞功能障碍存在相关性。

关键词: 2型糖尿病; 肾小管功能受损; 胰岛 α 细胞功能; 胰岛 β 细胞功能; 糖尿病并发症

Relationship Between Impaired Renal Tubule Function And α And β Cell Function Of Pancreatic Islets In Type 2 Diabetic Patients

Sun Sisi

Cotonobe Biomedical Technology (Beijing) Co., LTD., Beijing 100177

Abstract: Objective: This study was to investigate the relationship between renal tubule dysfunction and β and α cell dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) patients. Methods: A cross-sectional analysis was performed on T2DM patients in Zhu Xian Yi Memorial Hospital of Tianjin Medical University, who were divided into normal and impaired renal tubule function groups. HbA_{1c}, 24-hour urine glucose and OGTT data were collected, relevant metabolic indexes were calculated, and the differences between groups and influencing factors of impaired renal tubule function were analyzed by statistical test. Results: In this study, 196 patients with T2DM were included and divided into two groups: normal and impaired renal tubule function. The results showed that fasting blood glucose, HbA_{1c}, 24-hour urine glucose, HOMA-IR, 180 min glucagon levels and AUC_G were higher in patients with impaired renal tubule function, while ISI and AUC_C were lower. Logistic regression analysis showed that renal tubular function impairment was positively correlated with HbA_{1c}, HOMA-IR and AUC_G, and negatively correlated with AUC_C. Conclusion: In T2DM patients, renal tubule dysfunction may be associated with α/β cell dysfunction of pancreatic islets.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; renal tubule function is impaired; islet α cell function; islet β cell function; complications of diabetes

糖尿病(DM)是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢疾病群, DM 损害肾脏可累及肾脏所有结构。长期以来, 人们把预防和治疗的重点放在了肾小球损害上, 近年来研究显示肾小管功能损伤在糖尿病肾病(DKD)的发生发展中同等重要^[1]。本研究旨在分析2型糖尿病患者肾小管功能与胰岛 α/β 细胞功能的联系, 探讨肾脏在糖代谢中的作用及其与胰高糖素和胰岛素分泌的相互作用。

一、资料与方法

(一) 研究对象

本研究采用横断面研究设计, 选取了2020年1月至2023年7月在天津医科大学朱宪彝纪念医院住院的 T2DM 患者为研究对

象, 所有患者均在口服降糖药物治疗下, 并具有完整的病历资料。糖尿病的诊断遵循《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》的标准, 并通过重复检测无症状患者以确诊^[2]。研究排除了近期发生急性心脑血管事件、感染、酮症等并发症的患者, 以及患有影响尿白蛋白和肾功能疾病和使用相关药物的患者。该研究已获

得天津医科大学伦理委员会的批准，所有参与者均充分知情并同意参与。

(二) 研究方法

1. 资料收集：本研究将系统收集受试者的基础资料，涵盖年龄、性别、糖尿病病程、降糖药物使用类别（包括胰岛素促泌剂和非胰岛素促泌剂），以及身高和体重信息，进而计算体重指数（BMI）以供进一步分析。这一流程旨在确保数据的完整性和科学性，为糖尿病相关研究提供精确的参考依据。

2. 生化指标检测：所有参与者均在禁食12小时后，于次日清晨空腹采集静脉血样。使用美国贝克曼公司生产的AU5800全自动生化分析仪测定尿素氮、血肌酐、谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）等生化参数。此外，采用日本TOSOH公司G11型糖化血红蛋白分析仪，通过高效液相色谱法测定糖化血红蛋白（HbA_{1c}）水平，以进行全面的生化分析。

3. 口服葡萄糖耐量测试（OGTT）以及胰岛素、C肽、胰高糖素的分泌功能检测：在进行口服葡萄糖耐量试验（OGTT）前，患者需停用胰岛素促泌剂24小时，以消除药物干扰，同时禁食10至12小时。通过定时取血检测血糖、胰岛素、C肽和胰高糖素，评价糖代谢相关指标。利用AUC公式计算胰岛素、C肽和胰高糖素的曲线下面积，以评估其分泌情况^[3]。胰岛素敏感性指数（ISI）和胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）则用于评价胰岛素敏感性和抵抗程度，确保检测精密性满足临床需求。

4. 2型糖尿病患者肾小管功能评估与分组：本研究通过收集患者24小时尿液，采用免疫比浊法测定尿白蛋白排泄率（UAER），以评估白蛋白尿情况，所有患者UAER<20 μg/min，表现为正常白蛋白尿。此外，对肾小管功能进行检测，包括视黄醇结合蛋白、β₂-微球蛋白、N-乙酰氨基葡萄糖苷酶和α-半乳糖苷酶等指标，以判断肾小管功能是否受损。根据检测结果，将2型糖尿病患者分为肾小管功能正常组和受损组。

5. 统计学分析：本研究的数据分析采用SPSS 26.0统计软件进行。对于计量资料，首先进行正态性检验，正态分布的数据以均值±标准差（±s）形式呈现，非正态分布的数据如AUC₁、AUC_C、AUC_G等经过自然对数转换后进行分析，以确保数据正态性^[4]。两组间的计量资料比较采用独立样本t检验。计数资料则以频数和百分比（%）表示，组间比较采用χ²检验。在识别出组间存在显著差异的指标后，将这些指标作为自变量纳入二元logistic回归模型，以探讨肾小管功能受损的影响因素^[5]。统计学显著性水平设定为P<0.05。

二、结果

(一) 两组 T2DM 患者一般临床资料的比较

本研究纳入了196名2型糖尿病患者，平均年龄为52.9岁，其中男性84名，女性112名。患者根据肾小管功能分为正常组104例和受损组92例。两组在年龄、性别、病程、BMI、尿素氮、血肌酐、UAER、肝酶水平及降糖药物使用上均无统计学差异，保证了基线资料的可比性。然而，肾小管功能受损组在24小时尿

糖和HbA_{1c}水平上显著高于正常组，分别为6.5g对5.1g和8.6%对7.5%，差异显著，揭示了肾小管功能障碍可能与血糖控制水平相关^[6]，详见表1。

表1 两组2型糖尿病患者一般临床资料的比较结果

观察指标	肾小管功能正常组 (104例)	肾小管功能受损组 (92例)	t/χ ² 值	P值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54.6 ± 13.7	51.0 ± 13.8	1.83 ^a	0.069
男性 [例 (%)]	44(42.3)	40(43.5)	0.03 ^b	0.869
糖尿病病程 (一年, $\bar{x} \pm s$)	7.8 ± 3.3	7.0 ± 3.8	1.58 ^a	0.116
UAER (μg/min, $\bar{x} \pm s$)	15.5 ± 4.8	16.3 ± 5.9	1.05 ^a	0.297
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.2 ± 2.6	25.1 ± 2.8	0.26 ^b	0.796
尿素氮 (mmol/L, $\bar{a} \pm s$)	5.4 ± 1.4	5.3 ± 1.3	0.52 ^a	0.606
血肌酐 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	64.3 ± 12.7	66.5 ± 13.9	1.16 ^a	0.248
24 h 尿糖 (g, $\bar{x} \pm s$)	5.1 ± 3.2	6.5 ± 3.4	2.97 ^a	0.003
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	21.4 ± 6.1	20.5 ± 8.3	0.87 ^a	0.385
ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	25.1 ± 7.3	25.7 ± 8.2	0.54 ^a	0.589
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	7.5 ± 1.9	8.6 ± 2.4	3.58 ^a	<0.001
胰岛素促泌剂使用情况 (例)			0.95 ^b	0.623
非胰岛素促泌剂	29	31		
胰岛素促泌剂	33	29		
非胰岛素促泌剂和胰岛素促泌剂联用	42	32		

注：UAER为尿白蛋白排泄率；BMI为体重指数；AST为谷草转氨酶；ALT为谷丙转氨酶；HbA_{1c}为糖化血红蛋白；^a表示t值，^b表示χ²值

(二) 两组 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能的比较

与肾功能正常的肾小管组相比，肾功能受损的肾小管组在空腹血糖（FPG）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）方面数值更高，而胰岛素敏感性指数（ISI）数值更低，血糖曲线下面积（AUC_C）也相对较小^[7]。这些差异在统计学上均具有显著性意义，即所有比较的P值均小于0.05，具体数据见表2。

表2 两组2型糖尿病患者胰岛β细胞功能的比较（ $\bar{a} \pm s$ ）

组别	例数	FPG (mmol/L)	ISI	HOMA-IR	AUC ₁ ^a	AUC _C ^a
肾小管功能正常组	104	7.0 ± 1.0	-4.0 ± 0.7	3.8 ± 1.1	8.7 ± 0.9	6.6 ± 0.6
肾小管功能受损组	92	7.3 ± 1.1	-4.3 ± 0.8	5.2 ± 1.3	8.6 ± 0.8	6.4 ± 0.5
p值		0.047	0.006	<0.001	0.415	0.013
t值		2.00	2.80	8.17	0.82	2.52

注：ISI为胰岛素敏感性指数；FPG为空腹血糖；AUC₁为胰岛曲线下面积；HOMA-IR为稳态模型评估胰岛素抵抗指数；AUC_C为C肽曲线下面积；^a数据经自然对数转换后符合正态分布

(三) 两组 T2DM 患者空腹和糖负荷后胰岛 α 细胞功能的比较

与肾小管功能正常组相比, 肾小管功能受损组在180分钟时的胰高糖素水平 [(118.9 \pm 31.1) ng/L 对比 (110.7 \pm 27.0) ng/L] 显著较高, AUC_G值 [(10.1 \pm 0.3) 对比 (10.0 \pm 0.3)] 也显著增加, t值分别为1.98和2.33, P值分别为0.0496和0.021, 详见表3。

表3 两组2型糖尿病患者空腹和糖负荷后胰岛 α 细胞功能的比较 (\pm s)

组别	例数	胰高糖素 (ng/L)					AUC _G ^b
		空腹	30 min	60 min	120 min	180 min	
肾小管功能正常组	104	94.9 \pm 26.9	133.4 \pm 35.5	154.7 \pm 46.7	146.7 \pm 60.8	110.7 \pm 27.0	10.0 \pm 0.3
肾小管功能受损组	92	101.0 \pm 38.5	137.3 \pm 48.2	157.9 \pm 36.1	147.7 \pm 55.5	118.9 \pm 31.1	10.1 \pm 0.3
p值		0.196	0.517	0.596	0.905	0.0496 ^a	0.021
t值		1.30	0.65	0.53	0.12	1.98	2.33

注: AUC_G为胰高糖素曲线下面积; ^b数据经过自然对数变换后, 其分布特性符合正态分布的要求; ^a此p值需要保留至小数点后四位, 否则无法明确观察到统计学的显著性差异。

(四) 196例 T2DM 患者肾小管功能受损与相关指标的 logistic 回归分析

在进行的二元 logistic 回归分析中, 以肾小管功能是否受损为因变量, 将存在组间显著差异的指标 (包括24小时尿糖、HbA_{1c}、空腹血糖 FPG、胰岛素抵抗指数 HOMA-IR、葡萄糖曲线下面积 AUC_G、胰岛素曲线下面积 AUC_C等) 作为自变量, 研究发现肾小管功能受损与 HbA_{1c}、HOMA-IR、AUC_G 呈现正相关关系 [优势比 (OR) 及其95%置信区间分别为4.705 (2.080~10.643)、4.055 (1.751~9.394) 和1.930 (1.324~2.812), P值均小于0.05], 而与 AUC_C 呈现负相关关系 [优势比 (OR) 及其95%置信区间为0.187 (0.059~0.589), P值为0.004], 见表4。

表4 196例2型糖尿病患者肾小管功能受损影响因素的二元 logistic 回归分析

自变量	β 值	Wald 值	OR 值 (95%CI)	A 值
HbA _{1c}	1.549	12.07	4.705(2.080~10.643)	<0.001
HOMA-IR	1.400	10.67	4.055(1.751~9.394)	0.001
AUC _C	-1.678	9.36	0.187(0.059~0.589)	0.004
AUC _G	0.657	11.69	1.930(1.324~2.812)	0.001

注: HbA_{1c}为糖化血红蛋白; HOMA-IR为稳态模型评估胰岛素抵抗指数; AUC_C为C肽曲线下面积; AUC_G为胰高糖素曲线下面积

三、讨论

肾脏在血糖调节中扮演重要角色, 但其具体调节机制尚未完全明了。研究表明, 肾脏葡萄糖调节异常与糖尿病的发生发展密切相关^[8]。传统研究多聚焦于肾脏葡萄糖重吸收, 而对肾脏糖异生及其机制的研究相对较少。肾小管细胞膜上的葡萄糖转运蛋白和 SGLT 是葡萄糖重吸收的关键。研究发现肾脏也是糖异生的重要器官, 特别是在进食后, 肾脏糖异生显著增加。本研究发现, 肾小管功能受损与血糖控制指标 HbA_{1c}、胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 正相关, 与 C 肽曲线下面积 AUC_C 负相关, 提示高血糖是导致肾小管损伤的主要原因。肾小管损伤后, 尿中特定指标如 RBP、 β_2 -MG、NAG 和 GAL 含量增加, 反映了近端肾小管功能状态^[9]。此外, 肾小管功能受损可能影响胰岛 α 和 β 细胞功能, 导致胰岛素抵抗增强和糖异生活性增加。因此, 优化胰岛细胞功能和改善胰岛素抵抗对于减少肾小管损伤至关重要^[10]。本研究采用灵敏度和特异度较高的指标联合检测肾小管功能受损, 但由于数据来自住院患者, 存在选择偏倚, 未来需大样本研究进一步探讨 T2DM 患者肾小管功能与胰岛细胞功能的关系。

参考文献:

- [1] 苗春霞, 肖青, 李清, 等. 2型糖尿病患者肾小管功能测定及其相关因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(01): 102-104. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2011.01.029.
- [2] 姜莹莹, 闫慧, 单春艳. 男性2型糖尿病患者肾小管损伤及肾功能下降的影响因素 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(08): 581-585.
- [3] 张影影. 达格列净应用于2型糖尿病肾病中的效果及对患者肾小球和肾小管功能改善分析 [J]. 中外医疗, 2022, 41(09): 106-109. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.09.106.
- [4] 刘笑笑, 张平, 程慧茹, 等. 胰岛素皮下持续注射对新确诊2型糖尿病患者血糖控制水平、胰岛 β 细胞功能及血脂相关指标的影响 [J]. 中国医学工程, 2023, 31(12): 127-130. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2023.12.027.
- [5] 吴梦梦, 周迪夷. GLP-1受体激动剂对2型糖尿病患者胰岛 β 细胞保护机制的研究进展 [J]. 浙江医学, 2023, 45(23): 2568-2571.
- [6] 江水玲. 达格列净联合二甲双胍对2型糖尿病患者血糖控制及胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(18): 96-98. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2023.18.028.
- [7] 刘亚琴, 连明珠, 赵淑杰. 2型糖尿病患者脂质比值、胰岛 β 细胞功能指数、超敏 C 反应蛋白与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(17): 67-75.
- [8] 张俊华, 阙积香. 短期应用胰岛素强化治疗对于2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(14): 125-128. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.14.125.
- [9] 宁帆. 观察性研究早发2型糖尿病患者胰岛 α 和 β 细胞功能变化. 浙江省, 嘉兴市中医医院, 2020-03-30.
- [10] 王蕾. 早期2型糖尿病肾病患者胰岛 α 、 β 细胞功能研究 [J]. 南通大学学报 (医学版), 2019, 39(05): 414-416. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2019.05.024.