

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.10.017

· 临床研究 ·

慢性肾脏病患者胰岛素抵抗的发生情况及其影响因素分析 *

赵 洋 李 娇 许 卓 唐宽平 张 利[△] 陈香美

(中国人民解放军总医院肾脏病科 肾脏疾病国家重点实验室 北京 100853)

摘要 目的:探究慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),尤其是非肥胖 CKD 患者,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生情况,并分析其影响因素。方法:按照纳排标准,选择 2016 年 1 月至 2017 年 11 月在解放军总医院肾病科就诊的 CKD 患者共 573 例,其中非肥胖 CKD 患者 510 例,检测患者的身高、体重、空腹胰岛素、血肌酐、血尿素氮等临床指标,计算患者身高体重指数(body mass index, BMI),以 BMI ≥ 28 kg/m² 定义为肥胖,按照 eGFR 水平将 CKD 分期,建立 HOMA 指数(HOMA-IR)稳态模型评价 IR 情况,对 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者各期 IR 的发生率进行比较,应用单因素相关性分析和多元逐步回归分析进行 HOMA-IR 指数相关因素的研究。结果:随着 CKD 患者肾脏功能的逐渐恶化,IR 的发生率逐渐升高。各期 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者 IR 的发生率比较差异均具有统计学意义(P=0.019, P=0.000)。在单因素相关性分析结果显示 CKD 患者的 HOMA-IR 指数与 BMI、血尿素氮、甘油三酯、甲状旁腺激素、CKD 分期呈正相关,与总蛋白、白蛋白、高密度脂蛋白、eGFR 呈负相关。非肥胖 CKD 患者的 HOMA-IR 指数与年龄、尿素氮、甘油三酯、甲状旁腺激素、CKD 分期呈正相关,与总蛋白、白蛋白、高密度脂蛋白、eGFR 呈负相关。多元回归分析显示 CKD 患者的 BMI、血尿素氮、甘油三酯、CKD 分期进入最终回归方程,HOMA-IR 与 BMI、血尿素氮、甘油三酯、CKD 分期呈正相关 (P<0.05)。非肥胖 CKD 患者的尿素氮、甲状旁腺激素、CKD 分期进入最终回归方程,HOMA-IR 与尿素氮、甲状旁腺激素、CKD 分期呈正相关(P<0.05)。结论:IR 的发生率随 CKD 的进展逐渐升高,肥胖、血尿素氮升高、甘油三酯升高、肾功能降低是 CKD 患者发生 IR 的相关危险因素,血尿素氮升高、甲状旁腺激素升高、肾功能降低是非肥胖 CKD 患者 IR 发生的相关危险因素。

关键词:慢性肾脏病;胰岛素抵抗;肥胖

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)10-1892-05

Incidence of Insulin Resistance and Its Risk Factors in Patients with Chronic Kidney Disease*

ZHAO Yang, LI Jiao, XU Zhuo, TANG Kuan-ping, ZHANG Li[△], CHEN Xiang-mei

(Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital, State Key Laboratory of Kidney Disease, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To explore the incidence of insulin resistance(IR) in chronic kidney disease(CKD), especially in non-obese CKD patients, and to analyze its influencing factors. **Methods:** According to inclusion and exclusion criteria, A total of 573 cases of CKD patients from January 2016 to November 2017 in the Department of nephropathy of PLA general hospital were selected, including 510 cases of non-obese patients with CKD, the height and weight, fasting insulin, serum creatinine, blood urea nitrogen and other clinical parameters were detected, and the body mass index (BMI), BMI ≥ 28 kg/m² were defined as obesity, CKD was staged according to eGFR level, HOMA-IR steady state model was established to evaluate IR, the occurrence of IR were compared between CKD patients and non-obese CKD patients using single factor correlation analysis and multiple stepwise regression analysis of factors. **Results:** The incidence of IR gradually increased with the progressive deterioration of renal function. The difference of the incidence of IR between CKD patients and non-obese CKD patients at all stages was statistically significant (P=0.019, P=0.000). In single factor correlation analysis, the HOMA-IR of CKD patients was positively correlated with BMI, blood urea nitrogen, triglycerides, parathyroid hormone, CKD grade, but negatively correlated with h total protein, albumin, high density lipoprotein, eGFR. The HOMA-IR of non-obese CKD patients was positively correlated with age, urea nitrogen, triglyceride, parathyroid hormone and CKD grade in non-obese CKD patient, but negatively correlated with total protein, albumin, high density lipoprotein and eGFR. In Multiple regression analysis showed that BMI, blood urea nitrogen, triglyceride and CKD grade in CKD patients entered the final regression equation. HOMA-IR was positively correlated with BMI,

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划项目 "973 项目 "(2015CB553605)

作者简介:赵洋(1990-),硕士研究生,研究方向:慢性肾脏病胰岛素抵抗机制的研究,电话:15201120284, E-mail: miexiaoyang520@126.com

[△] 通讯作者:张利,博士,主任医师,研究方向:疾病状态下营养失衡导致胰岛素抵抗机制及防治,

电话:13681575815, E-mail: zhangl301@163.com

(收稿日期:2018-01-07 接受日期:2018-01-30)

blood urea nitrogen, triglyceride and CKD stage ($P<0.05$). Blood urea nitrogen, parathyroid hormone and CKD grade in non-obese CKD patients entered the final regression equation, HOMA-IR was positively correlated with blood urea nitrogen, parathyroid hormone and CKD grade ($P<0.05$). **Conclusions:** The incidence of IR increased gradually with the progression of CKD, obesity, elevated blood urea nitrogen, elevated triglyceride levels, reduced renal function in CKD patients were related risk factors of IR, elevated blood urea nitrogen, elevated parathyroid hormone, reduced renal function in non-obese CKD patients are related risk factors of IR.

Key words: Chronic kidney disease; Insulin resistance; Obesity

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)10-1892-05

前言

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)逐渐进展最终将发展至终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD), 其已成为全球一个重要的公共卫生挑战^[1]。近些年研究显示 CKD 患者普遍存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 二者互为因果形成恶性循环, 导致肾脏疾病的进展及代谢紊乱^[2]。IR 作为非糖尿病CKD 患者的独立危险因素, 与营养失衡、心血管事件等紧密相关^[3]。

IR 的主要原因与肥胖有关, 但 CKD 患者体重正常甚至低体重者也可出现明显的 IR, IR 作为可改善的风险因素^[4]。目前尚缺乏研究非肥胖 CKD 患者伴 IR 的较大样本量的相关性分析, 需要进一步探究 CKD 与 IR 之间的相关性。本研究通过建立 HOMA 指数(HOMA-IR)稳态模型评价 IR 情况, 对 573 例 CKD 患者及 510 例非肥胖 CKD 患者进行相关性分析, 以期对 CKD 的 IR 的早期发现、诊断、评估以及治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

临床资料: 选择 2016 年 6 月至 2017 年 11 月在解放军总医院肾病科就诊的 CKD 患者, 并制定纳排标准, 纳入标准: (1) 年龄 18-65 岁; (2) K/DOQI 指南中 CKD 的诊断标准。排除标准: (1) 确诊糖尿病; (2) 三个月内使用影响糖代谢药物; (3) 各种原因引起急性肾功能不全; (4) 严重水肿、恶性肿瘤、急性感染、妊娠及其他内分泌代谢性疾病。按照纳排标准, 最终筛选出 573 例, 建立数据库。

1.2 方法

1.2.1 采集基本信息 测量 573 例 CKD 患者的性别、年龄、身高、体重, 并计算 $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / [\text{身高}(\text{m})]^2$, 依据 2003 年中国成人超重和肥胖症预防控制指南以 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 定义为肥胖。

1.2.2 实验室检测 所有患者禁食 8 小时以上清晨空腹安静状态下肘静脉血 10 mL, 应用日本希森美康血细胞分析仪检测血红蛋白(Hb)、超敏 C 反应蛋白(CRP), 应用美国罗氏全自动生化分析仪检测空腹葡萄糖(FPG)、空腹胰岛素(FNS)、谷草转氨酶(ALT)、谷丙转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿酸(SUA)、胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺激素(PTH)。

1.2.3 评估 IR 及估算肾小球滤过率 (eGFR) 建立 HOMA 指数(HOMA-IR)稳态模型评价 IR 情况, HOMA-IR 公式 = 空腹胰岛素(mIU/L) × 空腹血糖(mmol/L) / 22.5。HOMA-IR 随胰岛素抵抗水平升高而升高, 正常个体的 HOMA-IR 在 1 左右, 本研究

以 $HOMA-IR \geq 2$ 认为存在胰岛素抵抗。根据 CKD-EPI 公式计算 eGFR, 公式为 $eGFR[\text{ml}/(\text{min} \times 1.73 \text{ m}^2)] = a \times (\text{血肌酐浓度}/b) \times c \times (0.933)^{\text{age}}$, a 值根据性别与人种分别采用如下数值: 黑人(女性 = 166、男性 = 163)、白人及其他人种(女性 = 144、男性 = 141), b 值根据性别不同分别采用如下数值: 女性 = 0.7、男性 = 0.9, c 值根据年龄与血清肌酐值的大小分别采用如下数值: 女性(血清肌酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL}$ = -0.329、血清肌酐 $> 0.7 \text{ mg/dL}$ = -1.209)、男性(血清肌酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL}$ = -0.411、血清肌酐 $> 0.7 \text{ mg/dL}$ = -1.209)。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。定量资料进行正态性及方差齐性检验, 正态分布的资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间单因素比较采用 t 检验。定性资料以百分率表示, 组间率的比较采用卡方检验。应用 Person 二变量相关分析初步揭示 HOMA-IR 与各参数之间的相关性, 之后应用多元逐步回归分析的方法, 通过剔除变量, 最终明确与 HOMA-IR 相关的变量。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKD 患者的临床指标

共入选 573 例 CKD 患者, 包括男性 303 例, 女性 270 例。CKD 伴 IR 者组空腹胰岛素水平明显升高($P < 0.05$)。CKD 伴 IR 者组 BMI、血尿素氮、血肌酐、甘油三酯、甲状旁腺激素明显高于对照组($P < 0.05$), 总蛋白、白蛋白明显低于对照组($P < 0.05$)。CKD 伴 IR 者组超敏 C 反应蛋白、钙磷乘积虽比对照组有所升高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组间尿酸、血红蛋白水平未见明显差异。CKD 伴 IR 者与对照组各项指标的结果见表 1。

2.2 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者各期 IR 发生率的比较

CKD 患者 IR 总发生率为 30.72%, 按 K/DOQI 指南中 CKD 的诊断标准将 573 例 CKD 患者以 eGFR 水平分为 5 期(见表 2), IR 的发生率分别为 CKD1 期 22.63%、CKD2 期 28.45%、CKD3 期 28.42%、CKD4 期 32.56%、CKD5 期 41.01%, 差异有统计学意义($P = 0.019$)。排除 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的 CKD 肥胖患者, 入选非肥胖 CKD 患者 510 例, IR 的发生率分别为 CKD1 期 17.21%、CKD2 期 19.35%、CKD3 期 23.26%、CKD4 期 28.21%、CKD5 期 39.69%, 差异有统计学意义($P = 0.000$)。这些结果表明 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者, 随着肾脏功能的逐渐恶化, IR 的发生率都逐渐升高。

2.3 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者的 HOMA-IR 与各项临床指标的相关性分析

2.3.1 单因素 Pearson 相关性分析 CKD 患者的 HOMA-IR

与 BMI、血尿素氮、甘油三酯、甲状旁腺激素、CKD 分级呈正相关,与总蛋白、白蛋白、高密度脂蛋白、eGFR 呈负相关。非肥胖 CKD 患者的 HOMA-IR 与年龄、血尿素氮、甘油三酯、甲状旁腺激素、CKD 分期呈正相关,与总蛋白、白蛋白、高密度脂蛋白、eGFR 呈负相关。结果见表 3。

表 1 CKD 伴 / 不伴 IR 组临床指标的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of the clinical data between CKD with and without IR group($\bar{x} \pm s$)

	CKD with IR group	Control group	P
Number of cases	176	397	
Age(year)	44.94 $\pm$ 14.37	44.42 $\pm$ 13.46	0.82
BMI(kg/m ²)	24.94 $\pm$ 3.89	22.95 $\pm$ 3.13	<0.05
FPG(mmol/L)	4.79 $\pm$ 0.70	4.42 $\pm$ 0.61	0.44
FNS(mIU/L)	16.65 $\pm$ 8.63	6.35 $\pm$ 2.11	<0.05
HOMA-IR(mmol/L/ $\times$ mIU/l)	3.54 $\pm$ 2.11	1.23 $\pm$ 0.40	<0.05
ALT(U/L)	17.37 $\pm$ 11.14	15.67 $\pm$ 9.08	0.11
AST(U/L)	14.63 $\pm$ 6.28	15.18 $\pm$ 6.58	0.42
TP(g/L)	56.85 $\pm$ 11.75	61.19 $\pm$ 9.51	<0.05
ALB(g/L)	34.32 $\pm$ 8.40	37.85 $\pm$ 5.77	<0.05
BUN(mmol/L)	14.32 $\pm$ 9.78	12.23 $\pm$ 9.34	<0.05
Scr(umol/L)	366.83 $\pm$ 312.92	328.09 $\pm$ 271.11	<0.05
SUA(umol/L)	384.91 $\pm$ 118.51	383.97 $\pm$ 104.31	0.94
CH(mmol/L)	4.37 $\pm$ 1.25	4.82 $\pm$ 2.76	0.07
TG(mmol/L)	2.10 $\pm$ 1.28	1.74 $\pm$ 1.04	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.47	1.20 $\pm$ 0.44	0.07
LDL-C(mmol/L)	2.76 $\pm$ 0.99	2.89 $\pm$ 1.73	0.08
Hb(g/L)	123.74 $\pm$ 22.40	121.59 $\pm$ 24.67	0.40
CRP (mg/dl)	0.33 $\pm$ 0.29	0.28 $\pm$ 0.14	0.52
PTH(pg/ml)	162.94 $\pm$ 153.51	124.15 $\pm$ 106.44	<0.05
Calcium and phosphorus product ([mg/dl] ²)	38.43 $\pm$ 14.63	36.68 $\pm$ 30.97	0.54

表 2 各期 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者 IR 的发生情况
Table 2 The incidence of IR in CKD patients and non-obese CKD patients

	CKD patients			Non-obese CKD patients		
	IR group	Control group	Total	IR group	Control group	Total
CKD1	31	106	137	21	101	122
CKD2	33	83	116	18	75	93
CKD3	27	68	95	20	66	86
CKD4	28	58	86	22	56	78
CKD5	57	82	139	52	79	131
Total	176	397	573	133	377	510

2.3.2 多元逐步回归分析 以 HOMA-IR 作为因变量,选取以下 10 个自变量:年龄、BMI、血尿素氮、总蛋白、白蛋白、甘油三酯、甲状旁腺激素、CKD 分级、高密度脂蛋白、eGFR,应用多元逐步回归分析。CKD 患者结果:BMI、尿素氮、甘油三酯、CKD 分期进入最终回归方程,HOMA-IR 与 BMI、血尿素氮、甘油三酯、CKD 分期呈正相关($P<0.05$),结果见表 4。非肥胖 CKD 患者的结果:血尿素氮、甲状旁腺激素、CKD 分期进入最终回归方程,HOMA-IR 与尿素氮、甲状旁腺激素、CKD 分期呈正相关($P<0.05$),结果见表 5。

3 讨论

胰岛素抵抗是指机体靶细胞对循环中一定量的胰岛素产生的生物学效应低于实际应有水平的一种状态,即组织(肝脏、脂肪、骨骼肌等)对胰岛素的敏感性降低。IR 是 CKD 患者的早期代谢改变^[24],CKD 患者存在葡萄糖和胰岛素平衡紊乱。一方面,CKD 降低胰岛素敏感性并增加 IR,并且在晚期阶段导致胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素分泌缺陷。另一方面,CKD 导致胰岛素清除率降低,从而延长其半衰期^[9,25]。IR 通过各种机制使肾

表 3 CKD 患者及非肥胖 CKD 患者的 HOMA-IR 与各项临床指标的相关性分析

Table 3 Correlative analysis of HOMA-IR with various factors in CKD patients and non-obese CKD patients

Factor	CKD patients		Non-obese CKD patients	
	r	P	r	P
Age(year)	0.033	0.512	0.133	0.027
BMI(kg/m ²)	0.242	0.000	0.084	0.166
BUN(mmol/L)	0.153	0.002	0.261	0.000
TG(mmol/L)	0.141	0.005	0.246	0.000
PTH(pg/mL)	0.181	0.001	0.279	0.000
CKD staging	0.124	0.014	0.447	0.000
TP(g/L)	-0.189	0.000	-0.139	0.021
ALB(g/L)	-0.201	0.000	-0.171	0.004
HDL-C(mmol/L)	-0.206	0.000	-0.197	0.001
eGFR(ml/[min*1.73 m ²])	-0.170	0.001	-0.142	0.018

表 4 CKD 患者影响 HOMA-IR 的多元逐步回归分析

Table 4 Multiple stepwise regression analysis of the influence of CKD patients on HOMA-IR

Variable	Non standard coefficient		Standard coefficient	P
	B	SD	β	
Constant	-3.911	0.870		0.000
BMI (kg/m ²)	0.137	0.028	0.266	0.000
BUN (mmol/L)	0.025	0.012	0.137	0.029
TG (mmol/L)	0.184	0.087	0.119	0.035
CKD staging	0.199	0.074	0.166	0.008

表 5 非肥胖 CKD 患者影响 HOMA-IR 的多元逐步回归分析

Table 5 Multivariate stepwise regression analysis of the influence of non-obese CKD patients on HOMA-IR

Variable	Non standard coefficient		Standard coefficient	P
	B	SD	β	
Constant	-0.735	0.304		0.016
BUN (mmol/L)	0.037	0.013	0.196	0.004
PTH(pg/mL)	0.001	0.001	0.187	0.005
CKD staging	0.535	0.067	0.453	0.000

血液动力学恶化,包括促进交感神经系统的活化及利钠肽系统的下调,导致肾脏疾病的进展^[5]。IR 还与 CKD 患者心血管事件的发生密切相关,包括左心室肥厚、血管功能障碍和动脉粥样硬化^[22,23]。IR 被认为是非糖尿病 CKD 患者疾病进展的独立危险因素^[4]。当肾小球滤过率仍在正常范围时即可出现 IR,随着肾功能逐渐恶化,IR 在 ESRD 患者体内普遍存在^[5]。本研究结果显示 1 期 CKD 患者 IR 的发生率为 22.63%,随着肾功能逐渐恶化,IR 的发生率逐渐增高,5 期 CKD 患者 IR 的发生率为 41.01%,与既往报道相一致。同时,CKD 患者肥胖及脂质代谢紊乱与 IR 有关。肥胖是 IR 的主要危险因素,主要原因是脂质代谢异常,而肾脏疾病同时也伴随有不同程度的脂质代谢紊乱。IR 与脂毒性有关,血液中过多的甘油三酯可水解成游离脂肪酸(FFA)。脂肪酸、碳水化合物和氨基酸是与细胞生理、功能、信号和生存密切相关的代谢物^[18]。FFA 升高,既是导致 IR 的病因,也是 IR 代偿的结果^[19]。高水平的 FFA 可抑制葡萄糖的氧

化,阻碍葡萄糖的利用,也可能与抑制葡萄糖向肌细胞内转运有关,并可直接下调胰岛素信号传导中关键酶(如磷脂酰肌-3-激酶)的活性引起 IR^[8]。而有研究显示肥胖者通过限制热量及加强锻炼,可提高 β -氧化和三羧酸耦合、降低酰基肉碱水平、增加胰岛素敏感性^[20,21]。由于肥胖、脂质代谢紊乱与 IR 关系密切,可能影响相对较弱的其它风险因素,因此,本研究对非肥胖 CKD 患者 IR 的发生率及临床相关指标进行了相关性分析。

结果显示非肥胖的 CKD 患者同样随着 eGFR 的降低,IR 的发生率逐步升高,CKD1 期为 17.21%,CKD5 期升至 39.69%,各期之间差异有统计学意义。单因素回归分析中 HOMA-IR 与血尿素氮、CKD 分期呈正相关,与 eGFR 呈负相关,多元逐步回归分析中血尿素氮、CKD 分期、甲状旁腺激素进入最终回归方程,提示 CKD 患者的 IR 与肾功能水平降低、尿毒症毒素蓄积有很强的相关性。CKD 伴 IR 患者体重正常甚至低体重者,也可出现明显的 IR。近些年研究表明 CKD 患者

IR 的发病机制可能为脂肪因子变化、毒素蓄积、氧化应激、代谢性酸中毒、贫血等不同途径影响胰岛素信号传导被抑制而产生 IR^[6]。

ESRD 的标志之一就是血液中尿毒症毒素的聚集,其增加不仅仅简单的反映肾功能受损,这些具有毒性作用的物质在体内积聚,是引起肾衰竭患者尿毒症症状和多个系统功能失调的主要原因之一^[15]。尿素氮作为小分子毒素,较高水平的尿素氮可能会增加 IR 和抑制胰岛素分泌^[9]。D'Apolito 等人报道,尿素氮可引起尿毒症小鼠中活性氧产生增加,IR 增加和葡萄糖耐受不良^[11]。Koppe 和 Thomas 等人研究发现血循环中的尿素氮水平升高,可引起 CKD 患者胰岛素分泌缺陷,尤其是在 ESRD 患者中^[16,17]。作为尿素氮代谢产物的胍酸盐,可能使血液中的氨基酸和蛋白质甲酰化,如天门冬酰胺被甲酰化后,通过损害胰岛素的糖转运系统引起 IR。甲状旁腺激素作为大分子毒素,是调节钙磷代谢的主要激素之一。CKD 患者普遍存在钙磷代谢紊乱及甲状旁腺激素水平的异常,继发性甲状旁腺功能亢进是 CKD 的常见并发症,随着 GFR 降低而进展^[26]。有研究显示代谢紊乱与 CKD 相关,包括代谢性酸中毒,血脂异常,高尿酸血症,维生素 D 缺乏症,骨骼和矿物质代谢紊乱,特别是继发性甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺激素可直接作用于胰岛 β 细胞或间接作用于胰岛 β 细胞增加细胞外钙的摄入量,导致胰岛功能失调,引起 IR 和血糖异常^[10,14]。Spyridon N Karras 等人研究表明甲状旁腺激素对葡萄糖稳态起重要作用,在早期糖尿病中可导致 IR 和葡萄糖稳态失衡,且不依赖于维生素 D 的水平^[13]。甲状旁腺激素是影响胰岛素敏感性的独立危险因素,同时是慢性炎症和血脂异常的预测指标^[12]。

在对非肥胖的 CKD 患者研究中,Pearson 相关性分析显示 HOMA-IR 与年龄、甘油三酯、呈正相关,与总蛋白、白蛋白、高密度脂蛋白呈负相关,但这些因素未进入最终回归方程。分析其中原因可能是单因素相关性分析重点在于分析两变量之间的相关性,但多元回归分析则研究多个自变量对因变量的影响。对此研究的结果可进一步临床观察分析。

综上所述,IR 的发生率随 CKD 的进展逐渐增加,CKD 患者的 HOMA-IR 与 BMI、尿素氮、甘油三酯、CKD 分期呈正相关,肥胖、血尿素氮升高、甘油三酯升高、肾功能降低是 CKD 患者 IR 发生的相关危险因素。非肥胖 CKD 患者的 HOMA-IR 与血尿素氮、甲状旁腺激素、CKD 分期呈正相关,血尿素氮升高、甲状旁腺激素升高、肾功能降低是非肥胖 CKD 患者 IR 发生的相关危险因素。

参考文献(References)

- [1] Almualm Y, Huri H Z. Chronic Kidney Disease Screening Methods and Its Implication for Malaysia: An in Depth Review [J]. Global Journal of Health Science, 2015, 7(4): 96-109
- [2] Teta D. Insulin Resistance as a Therapeutic Target for Chronic Kidney Disease [J]. Journal of Renal Nutrition the Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation, 2015, 25(2): 226-229
- [3] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. N Engl J Med, 2004, 351(13): 1296-1305
- [4] Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(7): 2134-2140
- [5] Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(6): 1087-1108
- [6] Hung AM, Ikizler TA. Factors Determining Insulin Resistance in Chronic Hemodialysis Patients [J]. Contrib Nephrol, 2011, 171(5): 127-134
- [7] Muntner P, Jones TM, Hyre AD, et al. Association of serum intact parathyroid hormone with lower estimated glomerular filtration rate [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(1):186-194
- [8] Xu F, Tavintharan S, Sum C F, et al. Metabolic signature shift in type 2 diabetes mellitus revealed by mass spectrometry-based metabolomics [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98(6): 1060-1065
- [9] Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus [J]. Kidney International, 2017[Epub ahead of print]
- [10] L Koppe, CC Pelletier, PM Alix, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(9): 1666-1674
- [11] M D'Apolito, X Du, H Zong, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure [J]. J Clin Invest, 2010, 120(1): 203-213
- [12] Alemzadeh, Kichler J. Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2012, 10(6): 422-429
- [13] Karras S N, Anagnostis P, Antonopoulou V, et al. The combined effect of vitamin D and parathyroid hormone concentrations on glucose homeostasis in older patients with prediabetes: A cross-sectional study [J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2017[Epub ahead of print]
- [14] Larsson S, Jones HA, Göransson O, et al. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase[J]. Cell Signal, 2016, 28(3): 204-213
- [15] Vanholder R, De S R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability[J]. Kidney International, 2003, 63(5): 1934-1943
- [16] Koppe L, Nyam E, Vivot K, et al. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease [J]. Journal of Clinical Investigation, 2016, 126(9): 3598-3612
- [17] Thomas S S, Zhang L, Mitch W E. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2015, 88(6): 1233-1239
- [18] Xu F, Zou L, Ong C N. Multiorigin of chromatographic peaks in derivatized GC/MS metabolomics: a confounder that influences metabolic pathway interpretation [J]. Journal of Proteome Research, 2009, 8(12): 5657-5665
- [19] Tai E S, Tan M L S, Stevens R D, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men[J]. Diabetologia, 2010, 53(4): 757-767

- [11] Natali A, Nesti L, Fabiani I, et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 130
- [12] Jain A K, Mehra N K, Swarnakar N K. Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(30): 4441-4455
- [13] Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2000, 87(5): 392-398
- [14] Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2000, 87(5): 392-398
- [15] Lindley T E, Doobay M F, Sharma R V, et al. Superoxide is involved in the central nervous system activation and sympathoexcitation of myocardial infarction-induced heart failure[J]. Circ Res, 2004, 94(3): 402-409
- [16] Infanger D W, Cao X, Butler S D, et al. Silencing nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and periinfarct apoptosis[J]. Circ Res, 2010, 106(11): 1763-1774
- [17] Bonnard C, Durand A, Peyrol S, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 789-800
- [18] 任宁, 杨慧芳. 氧化应激研究进展及其在缺血性心脏病发病中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(10): 1988-1990
Ren Ning, Yang Hui-fang. Study Progress of Oxidative and Its Effect on Ischemic Cardiomyopathy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(10): 1988-1990
- [19] Ye G, Li Y Z, Li Y Y, et al. SPE-HPLC method for the determination and pharmacokinetic studies on paeoniflorin in rat serum after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Guan-Xin-Er-Hao decoction [J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 33 (3): 521-527
- [20] Huang X, Zhang X Y, Qin F, et al. Pretreatment with a traditional Chinese formula, guanxin II, reduces cardiac apoptosis via the Akt survival pathway in rats with myocardial ischemia [J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 220(2): 157-163
- [21] Qin F, Liu Y X, Zhao H W, et al. Chinese medicinal formula Guan-Xin-Er-Hao protects the heart against oxidative stress induced by acute ischemic myocardial injury in rats [J]. Phytomedicine, 2009, 16(2-3): 215-221
- [22] Zhou W, Wang Y. A network-based analysis of the types of coronary artery disease from traditional Chinese medicine perspective: potential for therapeutics and drug discovery [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 66-77

(上接第 1896 页)

- [20] Redman L M, Huffman K M, Landerman L R, et al. Effect of Caloric Restriction with and without Exercise on Metabolic Intermediates in Nonobese Men and Women [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96(2): E312-321
- [21] Mitsutake S, Zama K, Yokota H, et al. Dynamic modification of sphingomyelin in lipid microdomains controls development of obesity, fatty liver, and type 2 diabetes [J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(32): 28544-28555
- [22] 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]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2002, 13(7): 1894-900
- [23] Sit D, Kadiroglu A K, Yilmaz M E, et al. The prevalence of insulin resistance and its relationship between anemia, secondary hyperparathyroidism, inflammation, and cardiac parameters in chronic hemodialysis patients[J]. Renal Failure, 2009, 27(4): 403-407
- [24] Leyking S, Fliser D. Insulin resistance in CKD[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn, 2014, 9(4): 638-640
- [25] Fliser D, Kielstein J T, Menne J. Insulin resistance and renal disease [J]. Contributions to Nephrology, 2006, 151(7): 203-211
- [26] Palmer S C, Teixeira Pinto A, Saglimbene V, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis [J]. American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation, 2015, 66(6): 962-971