【简报】

成人隐匿性自身免疫性糖尿病伴蛋白尿的临床特征及蛋白尿与动脉粥样硬化的关系

柯蒋风，赵催春，陈明云，陆俊茜，李连喜*，贾伟平
（上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科，上海 200233）

摘要：目的 探讨成人隐匿性自身免疫性糖尿病（LADA）伴蛋白尿的临床特征及蛋白尿与动脉粥样硬化（AS）的关系。**方法** 选取2007年1月至2009年6月在上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科住院的LADA患者166例。根据是否合并蛋白尿将患者分为两组：LADA伴蛋白尿组（n = 24）以及LADA不伴蛋白尿组（n = 142）。收集患者临床资料，包括糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、用药史、身高、体质量、腰围、臀围、血压、血糖、血脂、C肽及肝肾功能等指标，比较两组间AS的患病率，并分析LADA伴蛋白尿的临床特征及蛋白尿与AS间的关系。**结果** 与LADA不伴蛋白尿组相比，LADA伴蛋白尿组患者年龄更大，校正年龄及性别后，LADA伴蛋白尿组患者有较长的糖尿病病程、较高的高血压患病率和降压药服用比例，此外，收缩压、肌酐、血尿酸、24 h尿白蛋白（Alb）定量、三酰甘油及餐后2 h C肽水平均显著升高（P < 0.05），但改良肾小球滤过率估算值较低（P < 0.05）。LADA伴蛋白尿组患者AS的患病率为91.7%，显著高于LADA不伴尿蛋白组的患病率（66.2%，P < 0.05）；LADA伴蛋白尿组患者动脉狭窄的患病率为20.8%，也显著高于LADA不伴尿蛋白组的患病率（7.0%，P < 0.05）；但颈动脉以及股动脉内膜中层厚度两组间差异无统计学意义（P > 0.05）。二元Logistic回归分析显示，蛋白尿是LADA患者发生AS的独立相关因素（P < 0.05）。**结论** LADA伴蛋白尿患者较不伴有蛋白尿患者AS斑块和动脉狭窄的患病率更高，可能与其代谢紊乱更加严重有关，而蛋白尿是LADA患者发生AS的独立相关因素。

关键词：成人隐匿性自身免疫性糖尿病（LADA）；动脉粥样硬化（AS）；蛋白尿
中图分类号：R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)08-0530-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.005

Clinical features of the latent autoimmune diabetes in adults with albuminuria and its correlation with atherosclerosis

KE Jiang-feng, ZHAO Cui-chun, CHEN Ming-yun, LU Jun-xi, LI Lian-xi*, JIA Wei-ping
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical features of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) with albuminuria and relationship between albuminuria with atherosclerosis. ***Methods*** A total of 166 hospitalized patients with LADA were recruited in Shanghai Jiaotong university affiliated sixth people's hospital from January 2007 to June 2009. According to the result of albuminuria, all subjects were divided into two groups, such as LADA without albuminuria group (n=142) and LADA with albuminuria group (n=24). The clinical data were collected and analyzed, including diabetes duration, smoking history, drinking history, medications, height, weight, waistline circumference, hip circumference, blood pressure, plasma glucose, blood lipids, C-peptide, renal function and liver function. The clinical features between two groups were compared and the relationship between albuminuria and atherosclerosis was also analyzed. ***Results*** Compared with

收稿日期：2018-06-25；**修回日期：**2018-07-02
作者简介：柯蒋风，硕士研究生，研究方向：糖尿病及大血管并发症诊治。
通信作者：李连喜，主任医师，博士生导师，研究方向：甲状腺疾病及糖尿病大血管并发症诊治。
基金项目：国家自然科学基金项目(编号：81170759，81770813)；上海市科学技术委员会资助项目(编号：15411960600)。

the LADA without albuminuria group, the age of patients in LADA with albuminuria group was older, after adjustment for age and sex, the patients had longer duration of diabetes, higher prevalence of hypertension, higher proportion of using antihypertensive drugs, and higher systolic blood pressure, creatinine, serum uric acid, 24 h of urinary albumin, triglyceride, and 2 h postprandial C-peptide（P ＜0.05）, and lower eGFR（P＜0.05）in LADA with albuminuria group. In addition, the prevalence of atherosclerosis and atherosclerotic stenosis in LADA with albuminuria group were 91.7% and 20.8% respectively, which were higher than those in LADA without albuminuria group（66.2% and 7.0%, P＜0.05）. However, there was no significant difference in the intimal-medial thickness（IMT）of the carotid and femoral arteries between two groups（P＞0.05）. Binary logistic regression analysis showed that albuminuria was an independent risk factor for atherosclerosis in LADA patients（P＜0.05）. ***Conclusion*** The LADA patients with albuminuria have higher prevalence of atherosclerotic plaque and stenosis, which may be resulted from more serious metabolic disorder. Albuminuria is an independent risk factor associated with the presence of atherosclerosis in LADA patients.

Key words: latent autoimmune diabetes in adults（LADA）; atherosclerosis（AS）; albuminuria

动脉粥样硬化（AS）是以脂代谢障碍为基础的慢性炎症性疾病，是发生冠心病、脑梗死和外周血管病变等心脑血管事件的主要原因。高龄、高血压、肥胖和糖尿病等是导致 AS 发生的高危因素。此外，研究认为，AS 的发生与蛋白尿密切相关，蛋白尿可促进 AS 的发生及发展[1]。成人隐匿性自身免疫性糖尿病（LADA）属于自身免疫系统介导的 1 型糖尿病[2]。目前 AS 与蛋白尿的关系在 2 型糖尿病患者中研究较多，而在 LADA 患者中的相关研究却鲜有报道。本文旨在研究 LADA 患者中 AS 的患病率以及蛋白尿与 AS 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究为回顾性研究，选取上海交通大学附属第六人民医院内分泌科 2007 年 1 月至 2009 年 6 月的住院 LADA 患者共 223 例。纳入标准：符合 LADA 的诊断，诊断标准参考“中华医学会糖尿病学分会关于 LADA 诊疗的共识”[3]；蛋白尿诊断标准参照文献[4]，即 24 h 尿白蛋白（Alb）定量≥ 30 μg。排除标准：未检测尿白蛋白、未做血管超声检查以及临床资料不全的患者。最终纳入 166 例患者。

1.2 研究方法

根据是否合并蛋白尿，将患者分为 LADA 伴蛋白尿组（n = 24）和不伴蛋白尿组（n = 142）。所有患者病史采集包括：患者年龄、性别、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、降压药及降脂药用药史。一般情况测量：患者的身高、体质量、血压（BP）、腰围、臀围，并计算体质量指数（BMI）和腰臀比［WHR，腰围（cm）/ 臀围（cm）］。

实验室检测指标：禁食 8 h 后，次日清晨空腹与餐后 2 h 抽取外周静脉血用于血液生化指标的检测，包括：空腹血糖（FBG）、餐后 2 h 血糖（2 h PG）、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、糖化血红蛋白（HbA1c）、谷丙转氨酶（ALT）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、肌酐（Cr）、血尿酸（SUA）、C 反应蛋白（CRP）。采用 MDRD 公式计算改良肾小球滤过率估算值（eGFR）。超声检查：选用 GE 医疗公司生产的 GE Logiq 7 彩色超声诊断仪，对患者的双侧颈总动脉、颈动脉分叉处、颈外动脉进行检测[5-6]，检测颈动脉和股动脉内膜中层厚度（IMT）。AS 诊断标准参照文献，即颈动脉或下肢动脉超声检查提示，颈动脉和 /（或）下肢动脉存在斑块[6]。

为研究蛋白尿与 AS 间的关系，我们构建了 3 种回归模型，模型 1：校正年龄、性别、糖尿病病程、高血压病史、降脂药和降压药用药史、吸烟和饮酒因素；模型 2：进一步校正收缩压、舒张压、WHR 和 BMI；模型 3：进一步校正 ALT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Cr、eGFR、SUA、FBG、2 h PG、CRP、HbA1c、空腹 C 肽和餐后 2 h C 肽。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计分析软件，各组计量资料进行正态分布检验。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用一般线性回归模型。非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）M（Q1，Q3）表示，组间比较是先将数据进行正态分布处理后再采用一般线性回归模型。计数资料以百分率（%）表示，组间比较采用二元 Logistic 回归分析。蛋白尿与 AS 间的关系采用二元 Logistic 回归分析并校正其他混杂因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

LADA 伴蛋白尿组 24 例，其中男 12 例，女 12 例，平均年龄（62±9）岁，LADA 不伴蛋白尿组，共 142 例，其中男 73 例，女 69 例，平均年龄（57±12）岁。LADA 伴蛋白尿患者较不伴蛋白尿患者年龄更大（$P<0.05$），校正年龄和性别后，与 LADA 不伴蛋白尿患者相比，LADA 伴蛋白尿患者有较长的糖尿病病程、较高的高血压患病率和降压药用药比例，收缩压、Cr、SUA、24 h 尿 Alb 定量、TG 以及餐后 2 h C 肽水平也明显增高（$P<0.05$），但改良 eGFR 水平较低（$P<0.05$），见表 1。

2.2 患者 AS 患病率的比较

校正后 LADA 伴蛋白尿组患者 AS 的患病率为 91.7%，显著高于 LADA 不伴尿蛋白组的患病率 66.2%（$P<0.05$）；LADA 伴蛋白尿组患者动脉狭窄的患病率为 20.8%，也显著高于 LADA 不伴尿蛋白组的患病率 7.0%（$P<0.05$）。但 LADA 伴蛋白尿组与不伴蛋白尿组颈动脉 IMT 和股动脉 IMT 差异均无统计学意义［（0.74±0.16）对（0.79±0.12）mm，$P>0.05$；（0.77±0.16）对（0.80±0.16）mm，$P>0.05$］。

2.3 蛋白尿与 AS 的关系

以蛋白尿为自变量，是否发生 AS 为因变量，进行二元 Logistic 回归分析，结果显示，校正年龄、性别、糖尿病病程、高血压病史、降脂药和降压药用药史、吸烟和饮酒因素（模型 1），LADA 患者中蛋白尿与 AS 的发生有显著相关（OR 值＝3.184，$P<0.001$）。进一步校正收缩压、舒张压、WHR、BMI 变量后（模型 2）及进一步校正实验室指标包括 ALT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Cr、eGFR、SUA、FBG、2 h PG、CRP、HbA1c、空腹 C 肽和餐后 2 h C 肽（模型 3）分析发现，蛋白尿的存在与 AS 的发生之间仍然显著相关（模型 2，OR 值＝2.255，$P=0.002$；模型 3，OR 值＝2.424，$P=0.011$）。

表 1 LADA 伴或不伴蛋白尿一般资料比较

Figure1 Characteristics of the patients with and without albuminuria in LADA

变量	LADA 不伴蛋白尿组（n＝142）	LADA 伴蛋白尿组（n＝24）
男性病例/n（%）	73（51.40%）	12（50.00%）
年龄/岁	57±12	62±9*
糖尿病病程/月	68±73	110±85*
高血压/n（%）	52（36.60%）	17（70.80%）*
吸烟/n（%）	40（28.20%）	5（20.80%）
饮酒/n（%）	18（12.70%）	3（12.50%）
降压药/n（%）	44（31.00%）	14（58.30%）*
降脂药/n（%）	28（19.70%）	6（25.00%）
收缩压/mmHg	127±17	142±19*
舒张压/mmHg	77±9	83±11
WHR	0.87±0.07	0.91±0.07
BMI/kg·m^{-2}	22.80±3.80	23.8±2.80
ALT/U·L^{-1}	18（13-30）	15（13-20）
Cr/μmol·L^{-1}	65±17	91±53*
SUA/μmol·L^{-1}	283±82	352±147*
改良eGFR/ml·（min·1.73m^2）$^{-1}$	121±37	92±37*
24 h 尿 Alb 定量/μg	7.85（5.30～11.23）	64.39（40.26～297.19）*
TC/mmol·L^{-1}	4.60±0.99	4.67±0.83
TG/mmol·L^{-1}	1.15（0.78～1.62）	1.59（1.02～2.28）*
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.32±0.42	1.24±0.35
LDL-C/mmol·L^{-1}	2.89±0.86	2.85±0.85
CRP/mg·L^{-1}	0.67（0.3～1.54）	0.95（0.66～1.78）
FBG/mmol·L^{-1}	9.00±3.73	7.56±2.26
2 h PG/mmol·L^{-1}	13.94±5.65	13.60±5.15
空腹 C 肽/nmol·L^{-1}	0.74（0.21～1.68）	1.50（0.61～1.79）
餐后 2 h C 肽/nmol·L^{-1}	1.44（0.25～3.97）	2.99（1.87～5.21）*
HbA1c/%	9.50±2.65	9.10±2.39

与 LADA 不伴蛋白尿组相比，*P<0.05

vs LADA without albuminuria group,*P<0.05

3 讨论

目前关于 LADA 伴蛋白尿患者的临床特点以及蛋白尿与 AS 的相关性研究较少。本研究发现，在 LADA 伴蛋白尿的患者中，AS 的患病率高达 91.7%。而 Lu 等 [7] 发现，LADA 患者 AS 的患病率为 32.1%，低于本次研究结果，可能由于 Lu 等研究的 AS 部位局限在颈动脉，而本次研究既包括颈动脉，也包括下肢动脉，进一步提高了 LADA 患者 AS 的检出率，另外也进一步说明 LADA 伴蛋白尿患者具有更高的 AS 患病率。LADA 患者大血管并发症患病率与 2 型糖尿病相似，但高于 1 型糖尿病 [3]。已有研究发现，AS 在 2 型糖尿病患者中的患病率高达 79.41%[6]。提示，LADA 患者中 AS 并不少见。AS 所引发的心脑血管并发症致残率及致死率均较高，因此早期发现并早期干预 AS 病变对于减少 LADA 患者以后的心脑血管事件具有重要的临床意义。

本研究发现，LADA 伴蛋白尿患者 AS 及动脉狭窄患病率均明显高于 LADA 不伴蛋白尿患者，而颈动脉及股动脉 IMT 水平在两组间并无明显差异。在校正了其他混杂因素后，蛋白尿仍然是 AS 发生的一个独立相关因素，提示，尿蛋白阳性的 LADA 患者 AS 患病风险更高，临床上尿蛋白阳性的 LADA 患者需要进行糖尿病大血管病变的筛查以早期发现 AS 病变。IMT 水平反映 AS 出现了早期病变，而斑块和狭窄属于 AS 中晚期病变，所以 LADA 患者中蛋白尿可能主要影响 AS 的中晚期病变，而不是早期病变。与 LADA 患者不同，在 2 型糖尿病患者中，蛋白尿主要引起 IMT 的改变，而对动脉狭窄患病率几乎没有影响 [8-9]。造成两者差异的原因可能是：2 型糖尿病的相关研究 [8] 仅限于正常蛋白排泄率的患者，相比于 LADA 患者，2 型糖尿病患者处于 AS 病变早期，还未进展至斑块或者狭窄阶段，因此，IMT 数值显著升高。另外，相比于 2 型糖尿病患者，LADA 患者的诊断较为困难，明确诊断时病程已经较长，AS 病变常常已进展至中晚期，因此主要影响 AS 斑块以及动脉狭窄，而对 IMT 水平无影响。

另外，本研究还发现，TG 在 LADA 伴蛋白尿患者中更高。而既往研究显示，TG 可作为老年患者 AS 发病风险的独立预测因素 [10]。另外，AS 的高危因素如高血压和高尿酸水平在 LADA 伴蛋白尿患者中发生率更高。由此可以推测，LADA 伴蛋白尿组可能存在更多的 AS 高危因素如血脂紊乱、高血压和高尿酸水平等，从而导致内皮功能紊乱以及长期的慢性炎症状态。Du 等 [11] 发现，当机体出现蛋白尿时，炎症因子白介素 (IL)-1β 显著上升。而且，当内皮细胞表达 IL-1β 时，同时可使自身表达血管黏附分子 -1 (VCAM-1)，从而促进单核细胞向内皮细胞黏附，而 IL-1β 在平滑肌细胞表达时，则可通过诱导平滑肌细胞表达单核细胞趋向蛋白 (MCP) 参与 AS 的斑块形成 [12]。

综上所述，LADA 伴蛋白尿患者有更高的 AS 病变风险，伴蛋白尿 LADA 患者有更为严重的血脂紊乱、高血压患病率以及较高的尿酸水平，而蛋白尿是 LADA 患者 AS 发生的一个独立相关因素。因此蛋白尿有望作为一个简单有效的预测 LADA 存在 AS 的临床指标，对尿蛋白阳性的 LADA 患者需及时筛查大血管病变，从而早期发现、早期干预以减少将来糖尿病相关心脑血管事件的发生。然而本研究尚存不足，主要是本研究为横断面研究，不能明确蛋白尿与 AS 间的因果关系，需要前瞻性的研究来进一步证实。

4 结论

LADA 伴蛋白尿患者 AS 斑块和动脉狭窄的患病率高于 LADA 不伴蛋白尿患者，蛋白尿可能是 LADA 患者发生 AS 的独立相关因素。

参考文献：

[1] Yap YS, Chuang HY, Chien CM, *et al*. Relationship between peripheral artery disease and combined albuminuria and low estimated glomerular filtration rate among elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diab Vasc Dise Res, 2014, 11(1): 41-47.

[2] Zhou Z, Xiang Y, Ji L, *et al*. Frequency, immunogenetics, and

clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study[J]. Diabetes, 2013, 62(2): 543-550.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中华医学会糖尿病学分会关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 4(11): 641-647.

[4] Li LX, Zhao CC，Ren Y，*et al*. Prevalence and clinical characteristics of carotid atherosclerosis in newly diagnosed patients with ketosis-onset diabetes: a cross-sectional study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 18. doi: 10.1186/1475-2840-12-18.

[5] 俞立波, 沈莺, 李连喜, 等. 颈动脉和下肢动脉超声对新诊断 2 型糖尿病动脉粥样硬化检出的比较[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(27): 2143-2145.

[6] Li L, Yu H, Zhu J, *et al*. The combination of carotid and lower extremity ultrasonography increases the detection of atherosclerosis in type 2 diabetes patients[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(1): 23-28.

[7] Lu J, Hou X, Zhang L, *et al*. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(4): 411-420.

[8] Li MF, Tu YF, Li LX, *et al*. Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 110. doi: 10.1186/1475-2840-12-110.

[9] Kong X, Jia X, Wei Y, *et al*. Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function[J]. BMC nephrology, 2012, 13: 37. doi: 10.1186/1471-2369-13-37.

[10] 郜攀, 卢婷, 赵坤, 等. 老年患者血甘油三酯水平与外周动脉粥样硬化发病关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(6): 604-607.

[11] Du L, Dong F, Guo L, *et al.* Interleukin-1beta increases permeability and upregulates the expression of vascular endothelial-cadherin in human renal glomerular endothelial cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5): 3708-3714.

[12] Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(13): 2475-2489.

（责任编辑：雷　玲）

本刊“医药专论”专题预告

心房颤动是一种临床常见的心律失常。心房颤动会引起脑卒中等并发症，严重威胁患者的健康与生命。由上海市第一人民医院心内科**戴秋艳**主任撰写的**2016 欧洲心房颤动管理指南要点解读**一文就指南主要内容作了详细解读，以期为国内心房颤动的临床治疗提供参考。**肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在心房颤动发病机制中的作用**一文综述了肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 与心脏纤维化重构、电重构、氧化应激与炎症反应等的关系，以及 RAAS 抑制剂对心房颤动发生与复发的影响。心房颤动病理生理机制十分复杂，其发生、发展的分子生物学机制尚未明确，**心房颤动心肌重构的主要分子机制**一文就心房颤动发生相关的心肌重构中的钙离子相关信号途径、细胞内氧化应激水平及基质金属蛋白酶相关途径的分子机制研究进行了综述。他汀类药物可通过抑制心房结构重构、氧化应激、心房电重构以及血栓形成等抑制心房颤动，且无致心律失常作用，**他汀类药物在心房颤动治疗中的研究进展**一文综述了他汀类药物在心房颤动一级及二级预防中的作用，以供临床参考。

敬请关注本刊近期发表的由上海市第一人民医院心内科**戴秋艳**主任撰稿的**心房颤动发病机制及其治疗研究进展**专题。