DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.003

2 型糖尿病患者血压水平与糖尿病肾病发生风险的关联性

王　凯[1]　刘福朋[2]　赵倩倩[2]　晏文华[2]　张　梅[2△]
([1] 济宁医学院临床医学院,济宁 272013;[2] 济宁医学院附属医院,济宁 272029)

摘　要　目的　探讨 2 型糖尿病患者血压水平与糖尿病肾病发生风险的关联性,分析糖尿病肾病发病风险升高时的血压阈值。**方法**　纳入 2017 年 7 月 1 日至 2021 年 4 月 30 在济宁医学院附属医院内分泌遗传代谢科住院并行糖尿病肾病筛查的 2 型糖尿病患者,采用 logistic 单因素回归分析,平滑曲线拟合分析血压水平与糖尿病肾病的关联性,通过计算优势比,确定血压增加时发生糖尿病肾病发生风险。**结果**　共纳入 2 型糖尿病患者 2415 例,平均年龄(54.77±12.08)岁,平均病程(8.74±6.92)年。其中男性、糖尿病病程、体重、BMI、腰围、收缩压、舒张压、甘油三酯与糖尿病肾病风险呈正相关联。2 型糖尿病患者收缩压、舒张压与糖尿病肾病的发生呈 U 型关系,当收缩压>158mmHg 时,收缩压每增加 1mmHg,糖尿病肾病发生风险增加 4%,差异具有统计学意义($P<0.05$);舒张压>70mmHg 时,舒张压每增加 1mmHg,糖尿病肾病发生风险增加 1%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　当 2 型糖尿病患者收缩压>158mmHg 或舒张压>70mmHg 时,其发生糖尿病肾病的风险显著增加。

关键词　2 型糖尿病;糖尿病肾病;血压
中图分类号:R587.2　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2022)04-085-04

Correlation between blood pressure and risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes

WANG Kai[1], *LIU Fupeng*[2], *ZHAO Qianqian*[2], *YAN Wenhua*[2], *ZHANG Mei*[2△]
([1] *School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining* 272067, *China*;
[2] *Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining* 272029, *China*)

Abstract: ***Objective***　To explore the correlation between blood pressure and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and to identify the threshold of blood pressure for patients when they have a high risk of diabetic nephropathy. ***Methods***　Patients with type 2 diabetes hospitalized in the Affiliated Hospital of Jining Medical University and screened for diabetic nephropathy from Jul 1, 2017 to Apr 30, 2021 were included in this research. The correlation between variables was analyzed by single-factor analysis. The relationship between blood pressure and the risk of diabetic nephropathy was analyzed by smoothing curve fitting. Moreover, the odds ratio was calculated to determine the risk of diabetic nephropathy with the increase of blood pressure. ***Results***　A total of 2415 patients with type 2 diabetes were enrolled, with an average age of (54.77±12.08) years and an average disease duration of (8.74±6.92) years. Male, duration of diabetes, body weight, BMI, waist circumference, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and triglyceride are positively correlated with the risk of diabetic nephropathy. There are U-shape relationships between SBP and DBP with diabetic nephropathy. When the SBP is above 158mmHg, 1mmHg increase of SBP leads to 4% increase of risk of diabetic nephropathy. When the DBP is above 70mmHg, 1mmHg increase of DBP leads to 1% increase of risk of diabetic nephropathy. ***Conclusion***　The patients with type 2 diabetes have high risks of diabetic nephropathy with systolic blood pressure >158mmHg or diastolic blood pres-

△[通信作者]张梅,E-mail:13515374089@163.com

sure >70mmHg.

Keywords: Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Blood pressure

糖尿病是由环境与遗传等多种因素导致的以糖代谢紊乱为特征的代谢性疾病。目前,我国糖尿病发病率约为 12.8%,患病数约为 1.3 亿[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种最常见糖尿病微血管并发症,表现为持续性蛋白尿和肾小球滤过率逐渐下降,是终末期肾病的主要原因,也是糖尿病患者死亡的主要原因[2]。最新研究显示,我国糖尿病患者 DN 发病率约为 21.8%[3],严重威胁糖尿病患者的生命健康,并造成了沉重的社会经济负担。

DN 的危险因素包括不良生活习惯、年龄、病程、血糖、血压、肥胖、血脂等,其中血压在糖尿病肾病的发生和进展过程中发挥着至关重要的作用。英国一项研究显示,随着糖尿病患者血压的升高,糖尿病微血管并发症如 DN 和糖尿病视网膜病变,发生率逐渐递增[4]。同时,多项临床研究表明,良好的血压控制可显著减少 DN 的发病风险,延缓疾病进展,减少临床不良结局的发生[5-9]。在上述研究中,血压作为分类变量用来观察高血压对 DN 的影响。本文采用横断面研究分析 2 型糖尿病患者不同的血压水平与糖尿病肾病发生风险的关联性,进而探讨糖尿病肾病发病风险显著升高时的血压临界值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2017年7月1日至2021年4月30日于济宁医学院附属医院内分泌遗传代谢科住院并行糖尿病肾病筛查的2型糖尿病患者2415例,其中男性1298例,女性1117例。平均年龄(54.77±12.08)岁,平均病程(8.74±6.92)年。所用患者均符合2型糖尿病的诊断标准,即典型症状(多饮、多食、多尿、原因不明的体重减轻),合并空腹血糖≥7.0mmol/L 或随机血糖≥11.1mmol/L 或75g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT 实验)2小时血糖≥11.1mmol/L 或糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)≥6.5%。所有入选患者均排除近期合并糖尿病酮症酸中毒、严重感染等急性并发症,排除妊娠,无恶性肿瘤、慢性肾功能不全等疾病。根据尿微量白蛋白及排泄率或肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)筛查结果,将入选患者分为糖尿病肾病(DN)组和非糖尿病肾病(NDN)组,DN 诊断标准:2 次随机尿白蛋白/肌酐比值≥30mg/g 或 eGFR 低于 60mL/(min · 1.73m^2),其中 DN 组 938 例,NDN 1477 例,一般资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集方法 收集患者的年龄、性别、身高、体重、腰围、血压等,BMI = 体重(kg)/身高的平方(m^2),有无吸烟、饮酒等生活习惯,有无冠心病、脂肪肝等病史。

1.2.2 血压及尿微量白蛋白测定 入院患者均采用欧姆龙 HBP-1300 型号医用电子血压计测量血压,受试者测量前应安静 10min,建议参与者在血压检查前至少 90min 避免摄入辛辣食物或刺激性饮料(例如咖啡或茶),避免吸烟和剧烈运动。坐在靠背椅上,上臂裸露,测量时不语。将上臂伸进袖带,向前伸直,保持上臂与心脏同一水平线上,测量血压时,被测肢体应与心脏处于同一水平,尿微量白蛋白采用散射比浊法,并根据慢性肾脏疾病流行病学合作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式计算 eGFR。

1.3 统计学方法

采用易倾统计软件(Empower Stats 与 R 软件)进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用例数和百分比(n,%)表示。运用平滑曲线拟合模块分析血压水平与 DN 的相关关系。以 DN 为因变量,通过 logistic 单因素分析计算优势比(odds ratios, *OR*)确定血压增加时的 DN 发生风险,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义,并计算 95%可信区间。

2 结果

2.1 2 型糖尿病患者并发 DN 风险的单因素分析

DN 组收缩压、舒张压水平明显高于 NDN 组。与 NDN 组相比,DN 组糖尿病病程较长。男性、糖尿病病程、体重、BMI、腰围、收缩压、舒张压、甘油三酯与 DN 风险呈正相关联。见表 1。

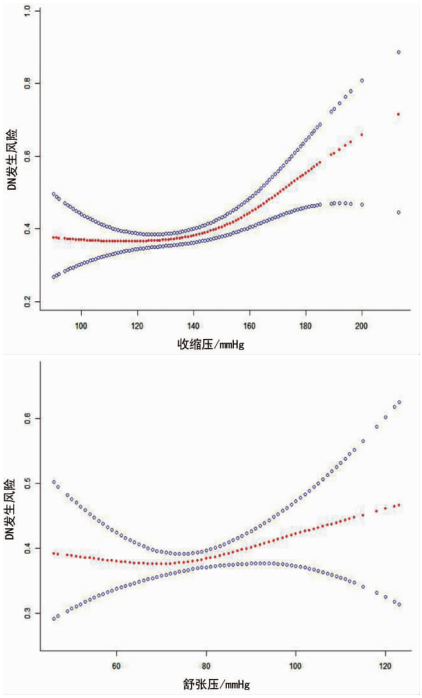
表 1　2 型糖尿病患者基线资料及临床资料与 DN 风险的单因素分析

变量	DN 组	NDN 组	β	SE	$Wald\chi^2$	OR(95%CI)
男性(n/%)	550/58.64	748/50.64	0.323	0.084	14.702	1.382(1.171~1.630)#
年龄/岁	55.13±12.13	54.54±12.05	0.004	0.003	1.541	1.004(0.998~1.011)
病程/年	9.41±7.12	8.32±6.76	0.023	0.006	14.136	1.023(1.011~1.035)#
收缩压/mmHg	137.00±18.80	132.07±16.46	0.016	0.002	44.230	1.016(1.011~1.021)#
舒张压/mmHg	79.62±12.12	77.84±10.79	0.014	0.004	14.085	1.014(1.007~1.021)#
甘油三酯/(mmol·L^{-1})	1.53(1.07,2.18)	1.28(0.94,1.78)	0.076	0.022	11.665	1.078(1.033~1.126)#
总胆固醇/(mmol·L^{-1})	4.55±1.35	4.46±1.10	0.062	0.035	3.125	1.063(0.993~1.139)
空腹血糖/(mmol·L^{-1})	8.81±3.58	8.63±3.49	0.015	0.012	1.621	1.015(0.992~1.038)
HbA1c/%	8.93±1.88	9.07±2.02	−0.018	0.021	0.792	0.982(0.943~1.022)
身高/cm	165.21±8.86	164.53±8.97	0.009	0.005	3.391	1.009(0.999~1.018)
体重/kg	73.01±12.70	70.38±12.33	0.017	0.003	24.802	1.017(1.010~1.024)#
BMI/(kg·m^{2-})	26.61±3.50	25.85±3.44	0.063	0.012	26.737	1.065(1.040~1.090)#
腰围/cm	94.50±8.95	91.81±9.39	0.014	0.004	16.652	1.015(1.008~1.022)#
臀围/cm	101.33±21.63	99.65±8.05	0.004	0.003	2.500	1.004(0.999~1.010)
腰臀比	0.94±0.06	0.93±0.24	0.180	0.212	0.722	1.198(0.790~1.815)

注：OR 风险分析：#表示 P<0.01

2.2　2 型糖尿病患者血压水平与 DN 的平滑曲线拟合和阈值效应

调整混杂因素后，收缩压、舒张压与 DN 的发生呈 U 型关系。见图 1。



注：调整变量为性别、年龄、BMI、腰围、甘油三酯、糖尿病病程

图 1　2 型糖尿病患者收缩压、舒张压水平与糖尿病肾病的平滑曲线拟合图

在调整后混杂因素后，当收缩压>158mmHg 时，收缩压每增加 1mmHg，DN 发生风险增加 4%，差异有统计学意义(P<0.05)；舒张压>70mmHg 时，舒张压每增加 1mmHg，DN 发生风险增加 1%，差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2　2 型糖尿病患者收缩压、舒张压水平与 DN 的阈值效应分析

	阈值	效应量	95%CI	P
收缩压	<158mmHg	1.00	1.00,1.01	0.42
	>158mmHg	1.04	1.02,1.07	<0.01
舒张压	<70mmHg	0.97	0.95,1.00	0.08
	>70mmHg	1.01	1.00,1.02	0.03

注：调整变量为性别、年龄、BMI、腰围、甘油三酯、糖尿病病程

3　讨论

DN 发病机制十分复杂，血流动力学改变和代谢异常可能是其主要病因。高血压和高血糖均可导致肾脏血流动力学异常[10]，从而导致毛细血管内压增高，毛细血管壁损伤、增生，进而导致毛细血管基底膜增厚和管腔狭窄，最终导致毛细血管完全堵塞和未损伤血管进一步扩张，出现蛋白尿和肾小球硬化。高血压和高血糖对糖尿病微血管病变发生风险具有协同作用，随着收缩压、糖化血红蛋白的升高，糖尿病微血管并发症发生率逐渐递增[4]。

合理的降压治疗可延缓糖尿病肾病的发生和进展，2022 年美国糖尿病协会推荐所有的糖尿病患者血压应该控制在 140/90mmHg 以下，部分患者可根据风险和获益控制在 130/80mmHg 以下，而 2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南》则推荐>18 岁的非妊娠糖尿病患者血压应控制在 130/80mmHg 以下[2,11]。在糖尿病肾病诊断明确后，国内外指南均推荐血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类药物是 DN 伴高血压患者的首选药物，同时推荐联合慢性肾病分期和白蛋白尿分期评

估糖尿病肾病的进展风险及复查频率[12]。

目前尚无国内关于高血压阈值与 DN 发生风险的相关研究。本研究显示 2 型糖尿病患者 DN 发生风险与性别、糖尿病病程、肥胖、血压、血脂密切相关,这与既往研究基本一致[2]。本文首次探讨了血压阈值与 DN 发生风险的关系,在调整相关混杂因素后,血压和 DN 发病风险呈非线性关系,平滑曲线拟合和阈值效应分析提示,当收缩压>158mmHg 或者舒张压>70mmHg 时,DN 发生风险显著增加。

本研究设计是一项横断面研究,具有一定的局限性。1)本研究未对患者的病情发展过程进行详细回顾,不能明确高血压与 DN 发生的先后顺序,即部分患者的高血压可能发生在 DN 之后;2)纳入的部分患者已经接受降压药物治疗,可能对我们的数据分析造成一定干扰;3)我们未能对患者进行随访观察,未能进一步阐述高血压对 DN 进展的影响;4)本研究纳入的患者绝大部分均为因血糖控制不佳入院的糖尿病患者,这可能是为什么本研究未能发现良好的血糖控制与 DN 发生风险减少相关的原因;5)纳入的患者均为我院就诊的 2 型糖尿病患者,结论是否适用于其他地域需要进一步验证。

本研究提示对于 2 型糖尿病患者,当其收缩压>158mmHg 或舒张压>70mmHg 时,并发 DN 风险会显著增加,需要临床医师及时筛查并随访患者发生 DN 的可能。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj. m997.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784. DOI: 10. 19538 /j. nk2021090106.

[3] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: A meta-analysis of observational studies[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 2315607. DOI: 10. 1155/2020/2315607.

[4] Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75) [J]. Diabetologia, 2006, 49: 1761-1769. DOI: 10. 1007/s00125-006-0297-1.

[5] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group [J]. BMJ, 1998, 317 (7160): 703-713.

[6] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study[J]. Arch Intern Med, 2003, 163 (13): 1555-1565. DOI: 10. 1001/archinte. 163. 13. 1555.

[7] Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: The veterans affairs nephropathy in diabetes trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10 (12): 2159-2169. DOI: 10. 2215 /CJN. 02850315.

[8] Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations [J]. J Am Soc Nephro, 2005, 16 (10): 3027-3037. DOI: 10. 1681/ASN. 2004110919.

[9] Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial[J]. Diabetes care, 2009, 32(11): 2068-2074. DOI: 10. 2337/dc09-0959.

[10] Tsioufis C, Tatsis I, Thomopoulos C, et al. Effects of hypertension, diabetes mellitus, obesity and other factors on kidney haemodynamics[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12(3): 537-548. DOI: 10. 2174/1570161112031405181 73700.

[11] Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022 [J]. Diabetes care, 2022, 45 (Suppl 1): S175-S184. DOI: 10. 2337/dc22-S011.

[12] Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 713-735. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2014. 01. 416.

(收稿日期 2021-03-09)

(本文编辑:甘慧敏)