

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.004

2 型糖尿病患者血清胆红素 与尿微量白蛋白的关联性*

宋子华¹ 王 娜^{2△} 李吉镇¹ 刘 雷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 型糖尿病患者血清胆红素与尿微量白蛋白的关联性。**方法** 纳入 2017 年 6 月 1 日至 2018 年 5 月 31 日济宁医学院附属医院收治的 2 型糖尿病患者 766 例, 收集其临床资料, 根据尿微量白蛋白水平分为正常组和异常组, 尿微量白蛋白 <30mg/L 为正常组 (626 例), 尿微量白蛋白 ≥30mg/L 为异常组 (140 例)。分析血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平与尿微量白蛋白的关联性。**结果** 调整相关混杂因素后平滑曲线拟合显示总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平与尿微量白蛋白呈 U 型曲线关系。总胆红素 <13.4μmol/L 时, 总胆红素每增加 1μmol/L, 尿微量白蛋白升高风险降低 21% ($OR=0.79, 95\%CI\ 0.71\sim0.88, P<0.05$); 总胆红素 ≥13.4μmol/L, 总胆红素每增加 1μmol/L, 尿微量白蛋白升高风险增加 9% ($OR=1.09, 95\%CI\ 1.03\sim1.15, P<0.05$); 直接胆红素 <4.1μmol/L 时, 直接胆红素每增加 1μmol/L, 尿微量白蛋白升高风险降低 34% ($OR=0.66, 95\%CI\ 0.49\sim0.89, P<0.05$); 直接胆红素 ≥4.1μmol/L, 总胆红素每增加 1μmol/L, 尿微量白蛋白升高风险增加 120% ($OR=2.20, 95\%CI\ 1.37\sim3.53, P<0.05$); 间接胆红素 <7.3μmol/L 时, 间接胆红素每增加 1μmol/L, 尿微量白蛋白升高风险降低 47% ($OR=0.53, 95\%CI\ 0.41\sim0.70, P<0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者生理浓度下的总胆红素、直接胆红素、间接胆红素与尿微量白蛋白呈 U 型曲线关系, 总胆红素、直接胆红素、间接胆红素轻度升高可以降低尿微量白蛋白。

关键词 2 型糖尿病; 胆红素; 尿微量白蛋白

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2022)04-089-05

Correlation between serum bilirubin and microalbuminuria in patients with type 2 diabetic mellitus

SONG Zihua¹, WANG Na^{2△}, LI Jizhen¹, LIU Lei²

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;

² Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum bilirubin and microalbuminuria in patients with type 2 diabetic mellitus. **Methods** This study was carried out on 766 patients with type 2 diabetic mellitus in the Affiliated Hospital of Jining Medical University from Jun. 1, 2017 to May 31, 2018, and their clinical data were collected and they were divided into a normal group of 626 cases with urinary microalbumin < 30 mg/L and an abnormal group of 140 cases with urinary microalbumin ≥30 mg/L according to urinary microalbumin. The correlation between serum total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin levels and urinary microalbumin was analyzed. **Results** Smoothed curve fitting after adjusting relevant confounders showed a U-shaped curve relationship between total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin levels and urinary microalbumin. For total bilirubin <13.4μmol/L, the risk of elevated urinary microalbumin decreased by 21% for each 1μmol/L increase in total bilirubin ($OR=0.79, 95\%CI\ 0.71\sim0.88, P<0.01$); for total bilirubin ≥13.4μmol/L, the risk of elevated urinary microalbumin increased by 9% for each 1μmol/L increase in total bilirubin ($OR=1.09, 95\%CI\ 1.03\sim1.15, P<0.05$); for direct bilirubin <4.1μmol/L, the risk of elevated urinary microalbumin decreased by 34% for each 1μmol/L increase in direct bilirubin ($OR=0.66, 95\%CI\ 0.49\sim0.89, P<0.05$); for direct bilirubin ≥4.1μmol/L, the risk of elevated urinary microalbumin increased by 120% for each 1μmol/L increase in direct bilirubin ($OR=2.20, 95\%CI\ 1.37\sim3.53, P<0.05$); for indirect bilirubin <7.3μmol/L, the risk of elevated urinary microalbumin decreased by 47% for each 1μmol/L increase in indirect bilirubin ($OR=0.53, 95\%CI\ 0.41\sim0.70, P<0.05$).

* [基金项目] 济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划项目 (MP-MS-2019-009); 济宁医学院教师扶持基金 (JYFC2019FKJ178)

△ [通信作者] 王娜, E-mail: wangna19840906@163.com

4 $\mu\text{mol/L}$, the risk of elevated urinary microalbumin increased by 9% for each 1 $\mu\text{mol/L}$ increase in total bilirubin ($OR=1.09$, 95% CI 1.03~1.15, $P<0.01$); for direct bilirubin $<4.1 \mu\text{mol/L}$, the risk of elevated urinary microalbumin was reduced by 34% for each 1 $\mu\text{mol/L}$ increase in direct bilirubin ($OR=0.66$, 95% CI 0.49~0.89, $P<0.01$); for direct bilirubin $\geq 4.1 \mu\text{mol/L}$, the risk of elevated urinary microalbumin increased by 120% for each 1 $\mu\text{mol/L}$ increase in total bilirubin ($OR=2.20$, 95% CI 1.37~3.53, $P<0.01$); for indirect bilirubin $<7.3 \mu\text{mol/L}$, the risk of elevated urinary microalbumin decreased by 47% for each 1 $\mu\text{mol/L}$ increase in indirect bilirubin ($OR=0.53$, 95% CI 0.41~0.70, $P<0.01$). **Conclusion** There is a U-shaped relationship between the levels of total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, and urinary microalbumin of patients with type 2 diabetic mellitus, and at physiological concentrations, slight increase in total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin could reduce urinary microalbumin.

Keywords: Type 2 diabetic mellitus; Bilirubin; Microalbumin

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)发病率逐年上升,其发病机制复杂,既往研究发现遗传因素、糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症等在 DN 的发病机制中起着重要作用^[1]。最新研究表明,血清胆红素与氧化应激介导的疾病密切相关,其轻度升高可降低疾病发病率,且血清胆红素水平与心血管疾病、糖尿病并发症、代谢综合征等疾病发生率呈负相关^[2]。本研究将探讨 2 型糖尿病患者胆红素与尿微量白蛋白的关联性,为糖尿病肾病的防治提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2017 年 6 月 1 日至 2018 年 5 月 31 日于济宁医学院附属医院住院的 2 型糖尿病患者 766 例,男性 429 例(56%),女性 337 例(44%)。纳入标准:1)符合由世界卫生组织制订的 T2DM 的临床诊断标准;2)年龄 ≥ 18 岁;排除标准:1)其他类型 DM;2)合并糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗昏迷、严重的感染等急性并发症;3)心肺功能不全、肝肾损害、血液病及其他系统的严重疾病;4)恶性肿瘤;5)无妊娠、哺乳。根据尿微量白蛋白水平分为正常组和异常组,尿微量白蛋白 $<30\text{mg/L}$ 为正常组,626 例;尿微量白蛋白 $\geq 30\text{mg/L}$ 为异常组,140 例。本研究通过济宁医学院附属医院伦理委员会的批准。通过纳入与排除标准。

1.2 方法

收集患者一般临床资料,如年龄、性别、糖尿病病程、高血压、吸烟饮酒史等,测量身高、体重和腰围,计算 $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$,收集

肝肾功能、血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白等生化指标。尿微量白蛋白采用免疫比浊法检测,收集方法为当晚 21 时至次日清晨 7 时的 10h 尿量,搅拌均匀后取 15ml 送检。

1.3 统计学方法

数据分析时采用 EmpowerStats 与 R 统计软件。计数资料用数量和构成比 $n(\%)$ 表示,正态分布显著的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。通过平滑曲线拟合分析胆红素和尿微量白蛋白的关系,采用多元回归分析评估总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平对尿微量白蛋白的独立作用大小, $P<0.05$ 被认为具有统计学意义,并计算 95% 可信区间。

2 结果

2.1 两组患者临床资料

尿微量白蛋白异常组糖尿病病程长于正常组,肌酐、尿素氮、尿酸的水平均高于正常组。见表 1。

2.2 2 型糖尿病患者总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平与尿微量白蛋白的关联性

图 1 通过平滑曲线拟合 2 型糖尿病患者总胆红素、直接胆红素、间接胆红素与尿微量白蛋白的关联性,当调整性别、年龄、吸烟、饮酒、糖尿病病程、高血压、体重指数、低密度脂蛋白、总胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、极低密度脂蛋白、肌酐、尿素氮、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶后,结果显示总胆红素、直接胆红素、间接胆红素与尿微量白蛋白呈曲线关系,并存在一个拐点。在拐点前,血清胆红素与尿微量白蛋白呈负相关联;在拐点后,血清胆红素与尿微量白蛋白呈正相关联。

表 1 两组患者的临床资料比较

尿微量白蛋白组	正常组	异常组	$t/\chi^2/W$	P
年龄/岁	53.2±12.3	55.1±11.3	-1.69	0.10
性别(男/女)	342/284	87/53	-1.62	0.11
高血压(n/%)	230/36.7	84/060.0	-5.14	<0.001
吸烟(n/%)	183/29.2	62/44.3	-3.47	<0.001
饮酒(n/%)	175/28.0	52/37.1	-2.16	0.03
糖尿病病程/年	7.0(3.0,12.0)	10.0(4.8,14.2)	-2.82	0.004
身高/cm	165.7±8.7	165.5±9.5	0.21	0.83
体重/kg	71.5±12.4	74.5±15.6	-2.44	0.015
BMI/(kg·m ⁻²)	26.0±3.6	27.0±3.9	-2.99	0.003
白细胞($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	6.3±1.5	6.7±1.7	-2.62	0.009
红细胞($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	4.6±0.5	4.4±0.7	4.46	<0.001
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	137.3±15.6	129.7±24.2	4.61	<0.001
血小板($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	231.9±60.0	223.6±64.0	1.46	0.14
丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	22.1±14.5	22.3±13.7	-0.14	0.89
天冬氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	18.4±7.5	19.2±8.7	-1.14	0.25
总蛋白/(g·L ⁻¹)	68.1±6.7	67.2±7.4	1.42	0.16
白蛋白/(g·L ⁻¹)	43.6±4.0	41.4±5.5	5.51	<0.001
球蛋白/(g·L ⁻¹)	24.5±4.4	25.8±4.6	-3.06	0.002
直接胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	3.4±1.0	3.3±1.6	0.38	0.70
间接胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	10.9±3.9	10.1±4.9	2.14	0.03
总胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	14.3±4.6	13.5±5.9	1.76	0.08
极低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	0.6(0.4,0.8)	0.6(0.5,0.9)	-2.39	0.02
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.3(1.0,1.7)	1.4(1.1,1.9)	-0.39	0.70
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.5±1.9	4.5±1.1	-0.20	0.84
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	1.0(0.9,1.2)	1.0(0.9,1.2)	1.11	0.27
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.6(2.1,3.2)	2.6(2.0,3.1)	0.49	0.62
肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	59.4±14.6	76.5±29.3	-10.01	<0.001
尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	5.4±3.2	6.6±2.5	-4.11	<0.001
尿酸/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	278.1±79.2	312.9±80.8	-4.62	<0.001
糖化血红蛋白/%	8.6±1.8	8.4±1.8	1.11	0.27

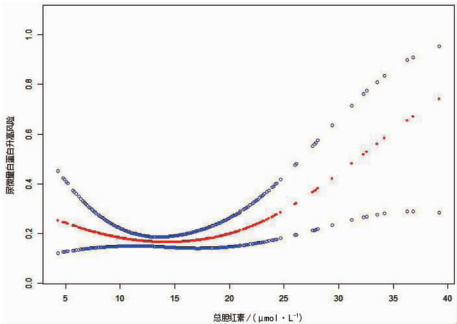


图 1 2 型糖尿病患者总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平与尿微量白蛋白升高风险的平滑曲线拟合

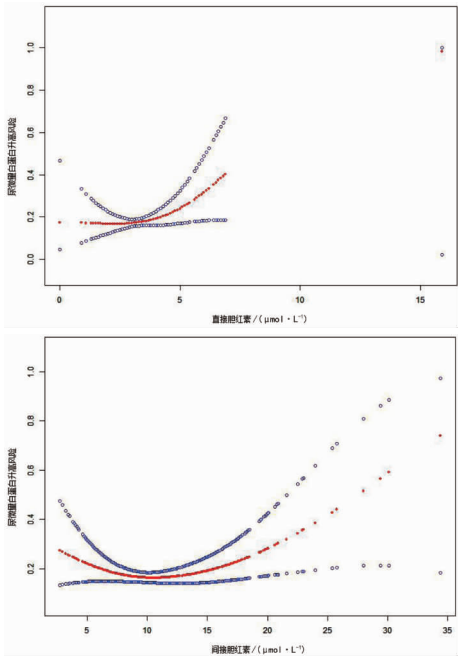
2.3 2 型糖尿病患者总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平与尿微量白蛋白升高风险的多元线性回归分析

当总胆红素 $<13.4\mu mol/L$ 时,总胆红素每增加 $1\mu mol/L$,尿微量白蛋白升高的风险降低 21%($OR=0.79,95\%CI 0.71\sim 0.88,P<0.05$);总胆红素 $\geq 13.4\mu mol/L$,总胆红素每增加 $1\mu mol/L$,尿微量白蛋白升高的风险增加 9%($OR=1.09,95\%CI 1.03\sim 1.15,P<0.05$)。直接胆红素 $<4.1\mu mol/L$ 时,直接胆红素每增加 $1\mu mol/L$,尿微量白蛋白升高的风险降低 34%($OR=0.66,95\%CI 0.49\sim 0.89,P<0.05$);直接胆红素 $\geq 4.1\mu mol/L$,总胆红素每增加 $1\mu mol/L$,尿微量白蛋白升高风险增加 120%($OR=2.20,95\%CI 1.37\sim 3.53,P<0.05$)。间接胆红素 $<7.3\mu mol/L$ 时,间接胆红素每增加 $1\mu mol/L$,尿微量白蛋白升高的风险降低 47%($OR=0.53,95\%CI 0.41\sim 0.70,P<0.05$);间接胆红素 $\geq 7.3\mu mol/L$,差异无统计学意义。

表 2 2 型糖尿病患者总胆红素、间接胆红素、直接胆红素水平与尿微量白蛋白升高风险的多元线性回归分析

变量	β	SE	t	$OR(95\%CI)$	P
总胆红素/ $\mu mol \cdot L^{-1}$					
<13.4	-4.84	1.20	-4.02	0.79(0.71,0.88)	<0.001
≥ 13.4	-6.38	1.24	-5.13	1.09(1.03,1.15)	<0.001
直接胆红素/ $\mu mol \cdot L^{-1}$					
<4.1	-5.22	1.21	-4.32	0.66(0.49,0.89)	0.006
≥ 4.1	-5.83	1.22	-4.76	2.20(1.37,3.53)	<0.001
间接胆红素/ $\mu mol \cdot L^{-1}$					
<7.3	-4.73	1.20	-3.96	0.53(0.41,0.70)	<0.001
≥ 7.3	-6.21	1.28	-4.85	1.04(0.98,1.10)	0.174

注:调整变量,性别、年龄、吸烟、饮酒、糖尿病病程、高血压、体重指数、低密度脂蛋白、总胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、极低密度脂蛋白、肌酐、尿素氮、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、白蛋白、球蛋白、糖化血红蛋白



3 讨论

基于过去数十年的研究,我们对胆红素认识已经发生了很大的变化,从血红素分解代谢的产物、一种强大的抗氧化物质,到一种强大的信号分子,发挥其信号传导功能^[3]。越来越多的实验和临床证据表明,血清胆红素与糖尿病、冠心病、高血压等慢性疾病相关,较低的血清胆红素浓度与高血压、冠心病、糖尿病等的风险增加有关;而轻度升高的血清胆红素水平则具有保护作用。

氧化应激与慢性炎症密切相关,在糖尿病以及糖尿病血管并发症的发病机制中起关键作用^[4]。胆红素通过影响 CO 的产生进而影响机体氧化应激水平,通过测定血清胆红素可反应机体氧化应激状态^[5]。胆红素抑制炎症细胞因子,有研究发现胆红素可促进巨噬细胞的形成,进而分泌抗炎细胞因子 IL-10、转化生长因子- β 等^[6]。胆红素在糖尿病中是氧化应激和慢性炎症的重要生理调节因子^[7]。胆红素不仅可以抑制炎症反应、氧化应激等,而且还可以调节脂质代谢^[8-9]。有研究进一步证实较高水平的血清胆红素可延缓 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的进展^[10]。

诸多研究证实一定水平的胆红素是糖尿病的保护因素。研究发现吉尔伯特综合征患者,其糖尿病微血管并发症发病率较低^[11]。华中科技大学的东风同济队列研究不仅证实了胆红素对冠心病的保护作用,同时也证实了随着糖尿病病程延长,胆红素水平逐渐降低^[12]。有研究发现血清胆红素是空腹血糖受损和糖耐量异常的患者发生 2 型糖尿病的独立危险因素,血清总胆红素低水平使其患糖尿病显著增加^[13]。胆红素可能是通过增强胰岛素敏感性而发挥保护作用^[14]。血清胆红素水平降低是糖尿病足截肢事件的危险因素^[15]。血清胆红素水平低同样与糖尿病视网膜病变风险增加显著相关,同时血清胆红素可作为一种生物标志物,可用于识别增殖性糖尿病视网膜膜的高危患者^[16]。

日本学者 Fuku 于 2008 年分析 2 型糖尿病患者血清胆红素浓度与尿白蛋白之间的关系,结果显示血清胆红素浓度是尿白蛋白排泄量的独立因素,且与尿白蛋白排泄量呈负相关^[17]。我国一项前瞻性研究结果表明低血清胆红素浓度可能是 2 型糖尿病患者发生蛋白尿的危险因素^[18-19]。

目前大多研究都探讨了胆红素水平与糖尿病

肾病关系,且主要集中于总胆红素,对于胆红素水平的剂量效应关系探究较少,血清胆红素也是具有一定范围,胆红素的高低也是具有相对性,超出正常范围的胆红素在临床中依然被认为是有害代谢产物。尿微量白蛋白是诊断糖尿病肾病的主要依据,本研究从胆红素剂量与尿微量白蛋白展开,从总胆红素、直接胆红素、间接胆红素 3 个方面分析,结果显示总胆红素、直接胆红素、间接胆红素与尿微量白蛋白呈 U 型曲线关系,具有明显拐点。在拐点前,随着总胆红素、直接胆红素、间接胆红素升高,尿微量白蛋白下降,即负向预测;拐点后随着总胆红素、直接胆红素、间接胆红素升高,尿微量白蛋白升高,即正向预测。这就提示在一定范围的生理浓度下,总胆红素、直接胆红素、间接胆红素升高可以降低尿微量白蛋白,超出该范围的胆红素,即使处于正常范围,对机体仍是有害的。

综上所述,在一定范围内胆红素是糖尿病肾病的保护因素,与抗氧化应激、抑制炎症反应、增强胰岛敏感性等有关。在糖尿病患者的日常管理和随访的中,临床医生应重视胆红素水平,积极抗氧化治疗,可能有助于阻滞糖尿病肾病的发生发展。且最近已有学者研究胆红素在临床的应用,如使用胆红素纳米颗粒或胆红素涂层支架对癌症、炎症和血管疾病进行靶向胆红素治疗,未来期待胆红素在糖尿病的治疗中发挥其作用。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Wang J, Wu X, Li Y, et al. Serum bilirubin concentrations and incident coronary heart disease risk among patients with type 2 diabetes: the Dongfeng - Tongji cohort[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(3): 257-264. DOI: 10. 1007/s00592-016-0946-x.
- [2] Shawki HA, Elzehery R, Shahin M, et al. Evaluation of some oxidative markers in diabetes and diabetic retinopathy[J]. *Diabeto Int*, 2020, 12(1): 108-117. DOI: 10. 1007/s13340-020-00450-w.
- [3] Vitek L. Bilirubin as a signaling molecule[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(4): 1335-1351. DOI: 10. 1002/med. 21660.
- [4] Novák KP, Jackson AO, Zhao G, et al. Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: New perspectives[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118032. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2020. 118032.

- [5] Mishra M, Ndisang JF. A critical and comprehensive insight on heme oxygenase and related products including carbon monoxide, bilirubin, biliverdin and ferritin in type-1 and type-2 diabetes [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (9) : 1370-1391. DOI: 10. 2174/1381612811319999 0559.
- [6] Takei R, Inoue T, Sonoda N, et al. Bilirubin reduces visceral obesity and insulin resistance by suppression of inflammatory cytokines [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10) : e223302. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0223302.
- [7] Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y. Bilirubin as an important physiological modulator of oxidative stress and chronic inflammation in metabolic syndrome and diabetes; a new aspect on old molecule [J]. *Diabeto Int*, 2016, 7 (4) : 338-341. DOI: 10. 1007/s13340-016-0288-5.
- [8] Gordon DM, Neifer KL, Hamoud AA, et al. Bilirubin remodels murine white adipose tissue by reshaping mitochondrial activity and the coregulator profile of peroxisome proliferator - activated receptor α [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (29) : 9804-9822. DOI: 10. 1074/jbc. RA120. 013700.
- [9] Hana CA, Klebermass EM, Balber T, et al. Inhibition of lipid accumulation in skeletal muscle and liver cells; A protective mechanism of bilirubin against diabetes mellitus type 2 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11 : 636533. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 636533.
- [10] Lee I, Lee HH, Cho Y, et al. Association between serum bilirubin and the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. *J Lipid and Atheroscler*, 2020, 9 (1) : 195-204. DOI: 10. 12997/jla. 2020. 9. 1. 195.
- [11] Uribe-Weichers AC, Gómez-Pérez FJ, Lam-Chung CE, et al. Patients with Gilbert syndrome and type 2 diabetes have lower prevalence of microvascular complications [J]. *Metabo Open*, 2021, 11 : 100114. DOI: 10. 1016/j. metop. 2021. 100114.
- [12] Wang J, Li Y, Han X, et al. Serum bilirubin levels and risk of type 2 diabetes; results from two independent cohorts in middle-aged and elderly Chinese [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 41338. DOI: 10. 1038/srep41338.
- [13] Yang M, Ni C, Chang B, et al. Association between serum total bilirubin levels and the risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 152 : 23-28. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2019. 04. 033.
- [14] Zhang F, Guan W, Fu Z, et al. Relationship between serum indirect bilirubin level and insulin sensitivity; Results from two independent cohorts of obese patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in China [J]. *Int J Endocrinol*, 2020; 5681296. DOI: 10. 1155/2020/5681296.
- [15] Chen J, Wang J, Zhang X, et al. Inverse relationship between serum bilirubin levels and diabetic foot in chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23 : 5916-5923. DOI: 10. 12659/msm. 907248.
- [16] Karuppannasamy D, Venkatesan R, Thankappant L, et al. Inverse association between serum bilirubin levels and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11 (2) : NC09-NC12. DOI: 10. 7860/JCDR/2017/24259. 9452.
- [17] Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, et al. Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2008, 74 (9) : 1197-1201. DOI: 10. 1038/ki. 2008. 398.
- [18] Liu M, Li J, Lv X, et al. Bilirubin and its changes were negatively associated with diabetic kidney disease incidence and progression; A five-year's cohort study based on 5323 Chinese male diabetic patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32 (11) : 1012-1017. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2018. 08. 006.
- [19] Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. Higher serum bilirubin level as a protective factor for the development of diabetes in healthy Korean men; A 4 year retrospective longitudinal study [J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2014, 63 (1) : 87-93. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2013. 09. 011.

(收稿日期 2021-03-09)

(本文编辑:甘慧敏)