

糖尿病肾病并发肌肉减少症患者血清鸢尾素表达及意义

李兆飞, 黄家禧, 陈江秀

三亚中心医院 海南省第三人民医院肾内科, 海南 三亚 572000

摘要:目的 观察糖尿病肾病并发肌肉减少症患者血清鸢尾素水平变化,探讨其与糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的关系。方法 糖尿病肾病患者319例,发生肌肉减少症152例为观察组,未发生肌肉减少症167例为对照组。比较2组一般资料以及入院次日空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)、糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})、血肌酐、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、血清鸢尾素、24 h尿蛋白、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);入院次日测定2组全身及四肢骨骼肌质量、相对骨骼肌指数(relative appendicular skeletal muscle mass, RASM)、体脂百分比、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)、握力、上臂围;Pearson相关法分析血清鸢尾素与体质量指数、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量、RASM、握力、上臂围、体脂百分比、VFA的相关性;多因素logistic回归分析糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的影响因素;绘制ROC曲线,评估血清鸢尾素及RASM诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的价值。结果 观察组体质量指数 $[22.13 \pm 2.36 \text{ kg/m}^2]$ 、全身骨骼肌质量 $[42.74 \pm 6.53 \text{ kg}]$ 、四肢骨骼肌质量 $[17.02 \pm 3.15 \text{ kg}]$ 、RASM $[5.12 \pm 1.43 \text{ kg/m}^2]$ 、握力 $[(26.42 \pm 3.75) \text{ kg}]$ 、上臂围 $[(27.23 \pm 3.11) \text{ cm}]$ 、eGFR $[(65.12 \pm 20.13) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 及血清鸢尾素 $[(182.25 \pm 21.42) \mu\text{g/L}]$ 水平均低于对照组 $[(25.14 \pm 3.76) \text{ kg/m}^2$ 、 $(50.42 \pm 8.07) \text{ kg}$ 、 $(21.42 \pm 4.77) \text{ kg}$ 、 $(7.81 \pm 2.27) \text{ kg/m}^2$ 、 $(34.41 \pm 4.26) \text{ kg}$ 、 $(30.62 \pm 4.27) \text{ cm}$ 、 $(115.64 \pm 16.37) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、 $(255.72 \pm 41.08) \mu\text{g/L}]$ ($P < 0.05$)。FPG $[8.32 (6.23, 11.54) \text{ mmol/L}]$ 、FIns $[(10.65 \pm 2.35) \text{ mmol/L}]$ 、HbA_{1c} $[(8.32 \pm 1.42) \text{ \%}]$ 、HOMA-IR (3.94 ± 0.75) 、血肌酐 $[(133.24 \pm 26.59) \mu\text{mol/L}]$ 、24 h尿蛋白 $[(3.02 \pm 0.89) \text{ g}]$ 、体脂百分比 $[(32.65 \pm 5.12) \text{ \%}]$ 、VFA $[(107.42 \pm 10.66) \text{ cm}^2]$ 均高于对照组 $[6.52 (5.02, 10.43) \text{ mmol/L}$ 、 $(9.35 \pm 2.19) \text{ mmol/L}$ 、 $(7.02 \pm 0.73) \text{ \%}$ 、 2.71 ± 0.50 、 $(109.26 \pm 20.43) \mu\text{mol/L}$ 、 $(0.10 \pm 0.02) \text{ g}$ 、 $(27.07 \pm 4.12) \text{ \%}$ 、 $(89.42 \pm 8.03) \text{ cm}^2]$ ($P < 0.05$)。2组年龄,糖尿病肾病分期,男性、合并高血压、合并高脂血症、维持性血液透析比率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组血清鸢尾素水平与体质量指数($r = 0.753$, $P < 0.001$)、全身骨骼肌质量($r = 0.802$, $P < 0.001$)、四肢骨骼肌质量($r = 0.763$, $P < 0.001$)、RASM($r = 0.857$, $P < 0.001$)、握力($r = 0.781$, $P < 0.001$)均呈正相关($P < 0.05$)。与上臂围($r = 0.230$, $P = 0.103$)、体脂百分比($r = -0.196$, $P = 0.284$)、VFA($r = -0.204$, $P = 0.253$)均无线性相关性。HOMA-IR ($OR = 1.250$, 95% $CI: 1.046 \sim 1.494$, $P = 0.003$)、24 h尿蛋白($OR = 1.429$, 95% $CI: 1.168 \sim 1.749$, $P < 0.001$)、RASM($OR = 0.666$, 95% $CI: 0.535 \sim 0.830$, $P < 0.001$)、血清鸢尾素($OR = 0.674$, 95% $CI: 0.546 \sim 0.831$, $P < 0.001$)是糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的影响因素。血清鸢尾素以 $220.35 \mu\text{g/L}$ 为最佳截断值,诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的AUC为0.803 (95% $CI: 0.754 \sim 0.853$, $P < 0.001$),灵敏度为78.95%,特异度为82.63%;RASM以 6.27 kg/m^2 为最佳截断值,诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的AUC为0.906 (95% $CI: 0.868 \sim 0.944$, $P < 0.001$),灵敏度为92.11%,特异度为91.62%。结论 糖尿病肾病发生肌肉减少症患者血清鸢尾素水平降低、RASM下降,高HOMA-IR、高24 h尿蛋白、低RASM及低血清鸢尾素水平是糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的危险因素,血清鸢尾素及RASM对糖尿病肾病患者发生肌肉减少症有一定诊断价值。

关键词:糖尿病肾病;肌肉减少症;鸢尾素;胰岛素抵抗;24 h尿蛋白;相对骨骼肌指数

Expression and significance of serum irisin in diabetic nephropathy with sarcopenia

LI Zhao-fei, HUANG Jia-xi, CHEN Jiang-xiu

Department of Nephrology, Sanya Central Hospital, Hainan Third People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: Objective To observe the change of serum irisin in patients with diabetic nephropathy with sarcopenia, and to investigate its relationship with sarcopenia in patients with diabetic nephropathy. **Methods** A total of 319 diabetic nephropathy patients were divided into 152 patients with sarcopenia (observation group) and 167 patients without sarcopenia (control group). The general data and the levels of fasting plasma glucose, fasting insulin, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), serum creatinine, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), serum irisin, 24-h urine protein, and estimated glomerular filtration rate on the second day after admission were compared between two groups. The limb skeletal muscle mass, relative appendicular skeletal muscle mass (RASM), body fat percentage, visceral fat

area (VFA), grip strength and arm circumference were also compared between two groups. Pearson correlation analysis was done to assess the correlations of serum irisin level with body mass index, total body skeletal muscle mass, limb skeletal muscle mass, RASM, grip strength, arm circumference, body fat percentage and VFA. Multivariate logistic regression analysis was done to investigate the influencing factors of sarcopenia in patients with diabetic nephropathy. ROC curve was drawn to analyze the values of irisin and RASM to the diagnosis of sarcopenia in patients with diabetic nephropathy. **Results** The body mass index [$(22.13 \pm 2.36) \text{ kg/m}^2$], whole body skeletal muscle mass [$(42.74 \pm 6.53) \text{ kg}$], limb skeletal muscle mass [$(17.02 \pm 3.15) \text{ kg}$], RASM [$(5.12 \pm 1.43) \text{ kg/m}^2$], grip strength [$(26.42 \pm 3.75) \text{ kg}$], arm circumference [$(27.23 \pm 3.11) \text{ cm}$], estimated glomerular filtration rate [$(65.12 \pm 20.13) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$], and serum irisin level [$(182.25 \pm 21.42) \mu\text{g/L}$] in observation group were lower than those in control group [$(25.14 \pm 3.76) \text{ kg/m}^2$, $(50.42 \pm 8.07) \text{ kg}$, $(21.42 \pm 4.77) \text{ kg}$, $(7.81 \pm 2.27) \text{ kg/m}^2$, $(34.41 \pm 4.26) \text{ kg}$, $(30.62 \pm 4.27) \text{ cm}$, $(115.64 \pm 16.37) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $(255.72 \pm 41.08) \mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$), the fast plasma glucose [$(8.32(6.23, 11.54) \text{ mmol/L}$], fasting insulin [$(10.65 \pm 2.35) \text{ mmol/L}$], HbA_{1c} [$(8.32 \pm 1.42)\%$], HOMA-IR (3.94 ± 0.75), serum creatinine [$(133.24 \pm 26.59) \mu\text{mol/L}$], 24-h urine protein [$(3.02 \pm 0.89) \text{ g}$], body fat percentage [$(32.65 \pm 5.12)\%$] and VFA [$(107.42 \pm 10.66) \text{ cm}^2$] were higher than those in control group [$(6.52(5.02, 10.43) \text{ mmol/L}$, $(9.35 \pm 2.19) \text{ mmol/L}$, $(7.02 \pm 0.73)\%$, 2.71 ± 0.50 , $(109.26 \pm 20.43) \mu\text{mol/L}$, $(0.10 \pm 0.02) \text{ g}$, $(27.07 \pm 4.12)\%$, $(89.42 \pm 8.03) \text{ cm}^2$] ($P < 0.05$), and there were no significant differences in the age, stage of diabetic nephropathy, and the percentages of male patients, hypertension, hyperlipidemia and maintenance hemodialysis between two groups ($P > 0.05$). The serum irisin level was positively correlated with body mass index ($r = 0.753$, $P < 0.001$), total body skeletal muscle mass ($r = 0.802$, $P < 0.001$), limb skeletal muscle mass ($r = 0.763$, $P < 0.001$), RASM ($r = 0.857$, $P < 0.001$) and grip strength ($r = 0.781$, $P < 0.001$) in observation group, and had no linear correlation with arm circumference ($r = 0.230$, $P = 0.103$), body fat percentage ($r = -0.196$, $P = 0.284$) and VFA ($r = -0.204$, $P = 0.253$). HOMA-IR ($OR = 1.250$, 95% CI : 1.046-1.494, $P = 0.003$), 24-h urine protein ($OR = 1.429$, 95% CI : 1.168-1.749, $P < 0.001$), RASM ($OR = 0.666$, 95% CI : 0.535-0.830, $P < 0.001$) and irisin ($OR = 0.674$, 95% CI : 0.546-0.831, $P < 0.001$) were the influencing factors of sarcopenia in patients with diabetic nephropathy. When the optimal *cut-off* value of serum irisin was 220.35 $\mu\text{g/L}$, the AUC for diagnosing sarcopenia in patients with diabetic nephropathy was 0.803 (95% CI : 0.754-0.853, $P < 0.001$), with a sensitivity of 78.95%, and a specificity of 82.63%. When the optimal *cut-off* value of RASM was 6.27 kg/m^2 , the AUC for diagnosing sarcopenia in patients with diabetic nephropathy was 0.906 (95% CI : 0.868-0.944, $P < 0.001$), with a sensitivity of 92.11%, and a specificity of 91.62%. **Conclusions** The serum irisin level and RASM decrease when sarcopenia develops in patients with diabetic nephropathy. High HOMA-IR, high 24-h urine protein, low RASM and low irisin are the risk factors of sarcopenia in patients with diabetic nephropathy, and irisin and RASM contribute to the diagnosis of sarcopenia in patients with diabetic nephropathy.

Keywords: diabetic nephropathy; sarcopenia; irisin; insulin resistance; 24-h urine protein; relative appendicular skeletal muscle mass

糖尿病是全球性热点公共卫生问题,2017年全球成年糖尿病患者达4.51亿,其中90%为2型糖尿病^[1]。长期高血糖、糖脂代谢紊乱可加重肾组织损伤,2型糖尿病患者中20%~40%并发糖尿病肾病^[1]。肌肉减少症是近年来新定义的骨骼肌退化性疾病,以骨骼肌肌肉质量减少、肌力和肌肉功能减退为主要特征。2型糖尿病是引起肌肉减少症的主要原因之一,糖尿病肾病患者肌肉减少症患病率更高,骨骼肌质量减少程度更严重,行维持性血液透析的糖尿病肾病患者中约50%存在骨骼肌萎缩、肌力下降等现象^[2-3]。鸢尾素是骨骼肌运动状态下分泌的肌肉因子,与运动缺乏、骨骼肌功能减退密切相关,2型糖尿病、老年肌肉减少症患者血清鸢尾素水平明显降低^[4]。但血清鸢尾素与糖尿病肾病患者并发肌肉减少症的关系尚不清晰。本研究观察糖尿病肾病并发肌肉减少症患者血清鸢尾素水平变化,探讨其与糖尿病肾病患者发生肌肉减少症

的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年2月—2020年9月三亚中心医院诊治糖尿病肾病患者319例,男188例,女131例;年龄48~74岁。入选标准:(1)2型糖尿病、糖尿病肾病及分期诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[5];(2)年龄>45~80岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)肾病综合征、肾小球肾炎、肾癌等原发性肾脏疾病患者;(2)系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等继发性肾脏疾病患者;(3)有自身免疫性疾病、近期感染病史者;(4)重症肌无力、创伤、烧伤等因素引起的骨骼肌损伤或萎缩者;(5)有肌肉肉瘤、肌肉血管瘤、多发性肌炎、皮肌炎等骨骼肌疾病者;(6)治疗期间出现严重不良反应者。本研究经三亚中心医院伦理委员会批准通过(伦理审批号:2018-B017),研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 全身以及四肢骨骼肌质量等测定 入院次日应用 LUNAR-Prodigy 型双能 X 线吸收仪(美国 GE 公司)测定全身以及四肢骨骼肌质量,计算相对骨骼肌指数(relative appendicular skeletal muscle mass, RASM)=全身骨骼肌质量/身高²。应用国际标准卷尺测量双臂上臂围,测量 3 次取均值。应用 Jamar Plus 握力计(上海玉研科学仪器有限公司)测量双手握力,测量 3 次取均值。应用 ISX-3 生物电阻抗分析仪(上海昊量光电设备有限公司)测量体脂百分比、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)。

1.2.2 分组方法 依据 2014 年亚洲肌肉减少症工作小组制定的标准^[6],步行速度 ≤ 0.8 m/s 和(或)男性握力 < 26 kg、女性握力 < 18 kg,且男性 RASM ≤ 7.0 kg/m²、女性 RASM ≤ 5.4 kg/m² 定义为肌肉减少症。319 例患者中发生肌肉减少症 152 例为观察组,未发生肌肉减少症 167 例为对照组。

1.2.3 临床资料收集 收集 2 组临床资料,包括年龄,性别,体质量指数(body mass index, BMI),合并高血压、高脂血症比率,糖尿病肾病分期,维持性血液透析治疗情况。

1.2.4 血液指标检测 入院次日采集空腹外周静脉血 3 mL,室温、离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 10 min 取血清。应用瑞士 Hamilton 公司 FAME 全自动酶联免疫分析仪,采用 ELISA 法检测血清鸢尾素水平,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司;应用美国 Catalyst 全自动生化分析仪及配套试剂盒,检测血肌酐(serum creatinine, SCr)水平;应用美国 Abbott 公司 I2000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)、糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})水平,计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=FPG \times FIns/22.5。均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 尿液指标检测 收集 24 h 尿液,应用瑞士 Roche 公司 C8000 全自动生化分析仪及配套试剂盒,采用免疫散射比浊法检测 24 h 尿蛋白定量,严格按照试剂盒说明书进行操作。应用改良 MDRD 公式计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)= $175 \times \text{SCr}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times 0.79$ (女性)^[7]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,2 组比较采用

Mann-Whitney *U* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关法分析血清鸢尾素与临床指标的相关性;多因素 logistic 回归分析糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的影响因素;绘制 ROC 曲线,评估血清鸢尾素及 RASM 诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的价值;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组一般资料及 FPG、FIns 等指标比较 观察组 BMI、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量、RASM、握力、上臂围、eGER 及血清鸢尾素水平均低于对照组($P < 0.05$),FPG、FIns、HbA_{1c}、HOMA-IR、SCr、24 h 尿蛋白、体脂百分比、VFA 均高于对照组($P < 0.05$);2 组年龄,糖尿病肾病分期,男性、合并高血压、合并高脂血症、维持性血液透析比率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料及 FPG、FIns 等指标比较

项 目	观察组(n=152)	对照组(n=167)	<i>t</i> / <i>U</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性/例(%)	90(59.21)	98(58.68)	0.009	0.924
基础疾病/例(%)				
高血压	75(49.34)	81(48.50)	0.022	0.881
高脂血症	69(45.39)	73(43.71)	0.091	0.763
糖尿病肾病分期/例(%)			2.296	0.682
I 期	14(9.21)	10(5.99)		
II 期	47(30.92)	55(32.94)		
III 期	49(32.24)	48(28.74)		
IV 期	23(15.13)	32(19.16)		
V 期	19(12.50)	22(13.17)		
维持性血液透析/例(%)	19(12.50)	22(13.17)	0.032	0.858
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.25 \pm 3.26	65.97 \pm 3.19	0.775	0.439
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.13 \pm 2.36	25.14 \pm 3.76	8.467	<0.001
c(FIns)/($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	10.65 \pm 2.35	9.35 \pm 2.19	5.114	<0.001
HbA _{1c} /($\bar{x} \pm s$, %)	8.32 \pm 1.42	7.02 \pm 0.73	10.416	<0.001
HOMA-IR/($\bar{x} \pm s$)	3.94 \pm 0.75	2.71 \pm 0.50	17.373	<0.001
c(SCr)/($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	133.24 \pm 26.59	109.26 \pm 20.43	9.077	<0.001
24 h 尿蛋白/($\bar{x} \pm s$, g)	3.02 \pm 0.89	0.10 \pm 0.02	42.393	<0.001
eGFR/($\bar{x} \pm s$, mL/(min \cdot 1.73 m ²))	65.12 \pm 20.13	115.64 \pm 16.37	24.683	<0.001
全身骨骼肌质量/($\bar{x} \pm s$, kg)	42.74 \pm 6.53	50.42 \pm 8.07	9.287	<0.001
四肢骨骼肌质量/($\bar{x} \pm s$, kg)	17.02 \pm 3.15	21.42 \pm 4.77	9.622	<0.001
RASM/($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	5.12 \pm 1.43	7.81 \pm 2.27	12.522	<0.001
握力/($\bar{x} \pm s$, kg)	26.42 \pm 3.75	34.41 \pm 4.26	17.176	<0.001
μ 血清鸢尾素/($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	182.25 \pm 21.42	255.72 \pm 41.08	19.740	<0.001
体脂百分比/($\bar{x} \pm s$, %)	32.65 \pm 5.12	27.07 \pm 4.12	10.766	<0.001
VFA/($\bar{x} \pm s$, cm ²)	107.42 \pm 10.66	89.42 \pm 8.03	17.127	<0.001
上臂围/($\bar{x} \pm s$, cm)	27.23 \pm 3.11	30.62 \pm 4.27	8.038	<0.001
c(FPG)/[$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	8.32(6.23, 11.54)	6.52(5.02, 10.43)	12.858	<0.001

2.2 观察组血清鸢尾素水平与 BMI、全身骨骼肌质量等指标的相关性 观察组血清鸢尾素水平与 BMI、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量、RASM、握力均呈正相关($P < 0.05$),与上臂围、体脂百分比、VFA 均无线性相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组血清鸢尾素水平与 BMI、全身骨骼肌质量等指标的相关性

项 目	血清鸢尾素	
	r 值	P 值
BMI	0.753	<0.001
全身骨骼肌质量	0.802	<0.001
四肢骨骼肌质量	0.763	<0.001
RASM	0.857	<0.001
握力	0.781	<0.001
上臂围	0.230	0.103
体脂百分比	-0.196	0.284
VFA	-0.204	0.253

2.3 糖尿病肾病患者发生肌肉减少症影响因素的多因素 logistic 回归分析 以糖尿病肾病是否发生肌肉减少症为因变量(发生肌肉减少症为“1”,未发生为“0”),以 BMI、FPG、FIns、HbA_{1c}、HOMA-IR、SCr、血清鸢尾素、24 h 尿蛋白、eGFR、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量、RASM、握力、体脂百分比、VFA、上臂围(均为连续变量)为自变量,纳入模型进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 HOMA-IR、24 h 尿蛋白、RASM、血清鸢尾素是糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 糖尿病肾病患者发生肌肉减少症影响因素的多因素 logistic 回归分析

项 目	β 值	S_x 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
HOMA-IR	0.223	0.091	6.005	0.003	1.250	1.046~1.494
24 h 尿蛋白	0.357	0.103	12.013	<0.001	1.429	1.168~1.749
RASM	-0.406	0.112	13.141	<0.001	0.666	0.535~0.830
血清鸢尾素	-0.395	0.107	13.628	<0.001	0.674	0.546~0.831

2.4 血清鸢尾素及 RASM 诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的价值 血清鸢尾素以 220.35 $\mu\text{g/L}$ 为最佳截断值,诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 AUC 为 0.803(95%CI:0.754~0.853, $P < 0.001$),灵敏度为 78.95%,特异度为 82.63%;RASM 以 6.27 kg/m^2 为最佳截断值,诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 AUC 为 0.906(95%CI:0.868~0.944, $P < 0.001$),灵敏度为 92.11%,特异度为 91.62%。血清鸢尾素诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 AUC 小于 RASM($Z = 3.521, P < 0.001$)。见图 1。

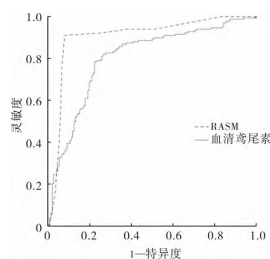


图 1 血清鸢尾素及 RASM 诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 ROC 曲线图

3 讨论

糖尿病肾病患者在长期高血糖刺激下出现胰岛素抵抗、糖基化终末产物积累增加,加上炎症反应、氧化应激等引起蛋白质代谢异常,导致血管结构功能、线粒体功能障碍,影响骨骼肌质量、肌力和功能,易发生肌肉减少症。骨骼肌是葡萄糖代谢的主要靶器官之一,糖尿病肾病患者骨骼肌质量下降可导致葡萄糖摄取、利用率下降,增高血糖,加重胰岛素抵抗,进而加重病情,形成恶性循环^[8]。文献^[9]报道,肌肉减少症与肾功能关系密切,骨骼肌质量下降可增加蛋白尿风险。本研究结果显示,观察组 BMI、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量、RASM、握力、上臂围、eGFR 均低于对照组,FPG、FIns、HbA_{1c}、HOMA-IR、SCr、24 h 尿蛋白、体脂百分比、VFA 均高于对照组,提示与未并发肌肉减少症的糖尿病肾病患者比较,并发肌肉减少症的糖尿病肾病患者骨骼肌质量下降、肌力减弱、胰岛素抵抗及肾功能损伤加重,残疾和住院风险增加。因此,早期识别糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的风险,及时采取干预措施,对提高患者生活质量有重要意义。

鸢尾素是一种新型肌动蛋白,由前体跨膜蛋白 FNDC5 转变而来,是 FNDC5 被蛋白水解酶剪切后形成的可分泌多肽片段。运动后骨骼肌分泌合成的鸢尾素增多,增加机体的能量消耗,加速体内新陈代谢^[10]。在饥饿、寒冷、高温等强应激反应中,鸢尾素生成增加,刺激脂肪组织耗能产热,促进白色脂肪棕色化,以维持正常机体能量和热量所需^[11]。鸢尾素分泌减少与多种疾病有关。有研究^[12]表明,血清鸢尾素水平与类风湿关节炎晨僵持续时间、28 个关节疾病活动评分、匹兹堡睡眠质量指数评分均呈负相关。文献^[13]报道,鸢尾素可通过新陈代谢参与干细胞分化,在脑卒中以及创伤性颅脑损伤中发挥重要作用。有研究^[14]表明,鸢尾素生成减少可促进骨吸收,加重骨量流失,引起骨密度下降,与中老年人发生骨质疏松有关。有研究^[15-17]显示,肥胖的 2 型糖尿病患者血清鸢尾素水平降低,鸢尾素参与糖尿病糖脂代谢紊乱、心脑血管并发症的发病过程,鸢尾素合成减少与糖尿病肾病发病以及病情进展有关。本研究结果显示,观察组血清鸢尾素水平低于对照组,且血清鸢尾素水平与 BMI、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量、RASM、握力均呈正相关,提示并发肌肉减少症的糖尿病肾病患者血清鸢尾素水平降低,其水平降低一定程度上可反映骨骼肌质量减少、肌力减弱。

本研究结果显示,血清鸢尾素、HOMA-IR、24 h

尿蛋白、RASM 是糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的影响因素。分析原因:糖尿病肾病患者在高血糖刺激下,诱导过度应激和炎症反应,影响骨骼肌细胞线粒体功能,引起骨骼肌代谢障碍,肌肉质量下降,骨骼肌合成分泌鸢尾素的能力下降,抗氧化应激、抗炎作用减弱,加重糖尿病肾病进程^[16]。鸢尾素在过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α 刺激下激活,发挥调节糖脂代谢,增加胰岛素敏感性,抑制胰岛素抵抗的作用^[17]。鸢尾素生成减少可加重胰岛素抵抗,促进糖尿病肾病发病和病情进展,抑制胰岛素分泌,使血糖升高,进一步导致鸢尾素合成和骨骼肌质量减少。糖尿病肾病患者肾功能下降,24 h 尿蛋白增加,且体内代谢产物和毒素蓄积可抑制 FNDC5 表达,减少鸢尾素的合成,使骨骼肌质量下降^[18]。

RASM 是肌肉减少症诊断和病情严重程度评估的主要指标^[8]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清鸢尾素以 $220.35 \mu\text{g/L}$ 为最佳截断值,诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 AUC 为 0.803,灵敏度为 78.95%,特异度为 82.63%;RASM 以 6.27 kg/m^2 为最佳截断值,诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 AUC 为 0.906,灵敏度为 92.11%,特异度为 91.62%。血清鸢尾素诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的 AUC 小于 RASM,但大于 0.800,表明血清鸢尾素诊断糖尿病肾病患者发生肌肉减少症具有较高价值,可作为临床诊断肌肉减少症的指标。

本研究结果提示,糖尿病肾病发生肌肉减少症患者血清鸢尾素水平降低、RASM 下降,高 HOMA-IR、高 24 h 尿蛋白、低 RASM 及低血清鸢尾素水平是糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的危险因素,血清鸢尾素及 RASM 对糖尿病肾病患者发生肌肉减少症有一定诊断价值。但本研究样本量小,且未进行随访观察,血清鸢尾素与糖尿病肾病患者发生肌肉减少症的关系及机制尚需大样本量、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 崔娇娇,雷根平,董盛.早期诊断糖尿病肾病生化指标的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(5):538-540.
- [2] MESINOVIC J, ZENGIN A, COURTEN BD, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12:1057-1072.
- [3] 郭丽君,杨俊朋,史晓阳,等.血浆鸢尾素与肌肉减少症的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(4):372-374.
- [4] 李雪,李聪,王莎莎,等.血浆鸢尾素水平与老年肌肉减少症的关系[J].山东医药,2020,60(25):72-75.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [6] CHEN L K, LIU L K, WOO J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(2):95-101.
- [7] 程莹,李宁娜,游志清,等.三种 CKD-EPI 公式与改良 MDRD 公式诊断糖尿病肾病一致性分析[J].中国全科医学,2016, 19(29):3584-3588.
- [8] ANAGNOSTIS P, GKEKAS N K, ACHILLA C, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Calcif Tissue Int, 2020, 107(5):453-463.
- [9] IDA S, KANEKO R, IMATAKA K, et al. Association between sarcopenia and renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Res, 2019; 1365189.
- [10] KANG Y S, KIM J C, KIM J S, et al. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis[J]. J Sports Sci Med, 2019, 18(4):596-603.
- [11] STORLINO G, COLAIANNI G, SANESI L, et al. Irisin prevents disuse-induced osteocyte apoptosis[J]. J Bone Miner Res, 2019, 35(4):766-775.
- [12] GAMAL R M, MOHAMED M E, HAMMAM N, et al. Preliminary study of the association of serum irisin levels with poor sleep quality in rheumatoid arthritis patients[J]. Sleep Med, 2019, 67:71-76.
- [13] TU T, PENG J, JIANG Y. FNDC5/irisin: a new protagonist in acute brain injury[J]. Stem Cells Dev, 2020, 29(9):533-543.
- [14] ZHOU K, QIAO X, CAI Y, et al. Lower circulating irisin in middle-aged and older adults with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Menopause, 2019, 26(11):1302-1310.
- [15] 张灿,李宝新,郭淑芹,等.2 型糖尿病合并肥胖患者血清 Irisin 和 SFRP5 水平变化的研究[J].国际内分泌代谢杂志,2018,38(1):1-5.
- [16] 李欣,刘师伟.肌肉因子 Irisin 与糖尿病血管并发症的最新研究进展[J].中国药物与临床,2017,17(7):987-989.
- [17] 刘师伟,段瑞雪,吴亚茹,等. Irisin 和 Betatrophin 与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2018, 19(10):861-865.
- [18] HE W Y, WU F, PANG X X, et al. Irisin is associated with urotensin II and protein energy wasting in hemodialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(1):78-85.

收稿日期:2021-06-10 修回日期:2021-11-15 本文编辑:李立华