

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170607

2型糖尿病患者24 h尿糖与全天血糖谱的相关性分析

李冲¹, 郑丽丽¹, 翟绍忠¹, 卞华^{2*}, 高鑫²

1. 郑州大学第一附属医院内分泌代谢科, 郑州 450001

2. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 复旦大学代谢性疾病研究所, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨2型糖尿病患者24 h尿糖与全天动态血糖波动和胰岛功能的关系。**方法:**对124例2型糖尿病住院患者进行横断面调查。应用动态血糖监测系统(CGMS)评估血糖波动,计算胰岛 β 细胞分泌功能,分析24 h尿糖与CGMS血糖波动参数和胰岛功能的关系。**结果:**2型糖尿病患者平均肾糖阈(RT_G)为11.8 mmol/L,其中75%患者的 RT_G 升高(>10 mmol/L),24 h尿糖平均为30.54 g。相关分析显示,24 h尿糖与空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、MBG、空腹(餐前)血糖曲线下面积(AUC_2)、餐后血糖曲线下面积(AUC_1)、肾小球滤过率(eGFR)正相关,与日内平均血糖波动幅度(MAGE)、 RT_G 负相关,与病程、性别、年龄、体质指数(BMI)、血压、日间血糖平均绝对差(MODD)、胰岛 β 细胞1相分泌功能、HbA1c无相关性。多元逐步回归分析显示,24 h尿糖受多种因素的影响,影响因素从大到小分别为MAGE、MBG、FBG、eGFR、 RT_G 、 AUC_2 (β' 分别为-0.668,0.437,0.148,0.116,-0.107,0.086; $P<0.05$)。**结论:**大部分2型糖尿病患者肾糖阈升高。24 h尿糖排泄受血糖水平、动态血糖波动参数、eGFR、 RT_G 的影响,其中MAGE对24 h尿糖排泄影响最大。血糖波动可能是尿糖排泄减少的预测因素。

[关键词] 24 h尿糖; 肾糖阈; 动态血糖监测系统; 血糖波动**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标志码]** A

Relationship between 24 h urinary glucose and blood glucose profile in patients with type 2 diabetes

LI Chong¹, ZHENG Li-li¹, ZHAI Shao-zhong¹, BIAN Hua^{2*}, GAO Xin²

1. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan, China

2. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Metabolic Disease Institute of Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association of 24 h urinary glucose between blood glucose fluctuation and islet function. **Methods:** A cross-sectional survey of 124 inpatients with type 2 diabetes was conducted, the clinical data were collected, dynamic blood glucose monitoring system (CGMS) was applied to assess blood glucose fluctuation, the pancreatic β cell secretion function was calculated, aiming to investigate the association of 24 h urinary glucose between blood glucose fluctuation and islet function. **Results:** The average of the renal threshold for glucose (RT_G) was 11.8 mmol/L and of which 75% were elevated (>10 mmol/L). 24 h urinary glucose was 30.54 g. Correlation analysis demonstrated that 24 h urinary glucose was positively associated with fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), the mean blood glucose (MBG), fasting plasma (preprandial) glucose area under the curve (AUC_2), postprandial glucose area under the curve (AUC_1) and glomerular filtration rate (eGFR), there was a significantly negative relationship between 24 h urinary glucose and the mean amplitude of glucose excursions (MAGE) and RT_G , but not associated with course of disease, gender, age of patient, body mass index (BMI), blood pressure, absolute means of daily differences (MODD), the pancreatic β cell secretion function and HbA1c. Multiple stepwise regression analysis showed that 24 h urine sugar was correlated with MAGE, MBG, FBG, eGFR, RT_G and AUC_2 (absolute value of β' was -0.668, 0.437, 0.148, 0.116, -0.107, and 0.086, respectively; $P<0.05$).

Conclusions: The average of the renal threshold for glucose in patients with type 2 diabetes was elevated. The 24 h urinary**[收稿日期]** 2017-07-19 **[接受日期]** 2017-08-07**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81471073),上海市卫计委项目(2013ZYJB0802),上海市科委项目(13441900303),复旦大学附属中山医院优秀骨干计划(2015ZSYXGG15). Supported by National Natural Science Foundation of China (81471073), Shanghai Municipal Health and Planning Commission Program (2013ZYJB0802), Shanghai Science and Technology Committee (13441900303), and Excellent Member Program of Zhongshan Hospital Fudan University (2015ZSYXGG15).**[作者简介]** 李冲, 硕士, 主治医师. E-mail: 13838586061@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: bianhuaer@126.com

glucose was related to blood glucose level, blood glucose fluctuations assessed by CGMS, eGFR and RT_G , among which, MAGE influenced 24 h urinary glucose most. MAGE may be the most predictive risk factor for 24 h urinary glucose.

[Key Words] 24 h urinary glucose; renal threshold for glucose; dynamic blood glucose monitoring system; blood glucose fluctuation

2型糖尿病是一种慢性病,除胰腺、肝脏、脂肪、肠道和肌肉组织等对血糖具有调节作用外,肾脏在血糖稳态调节中也起到了很大的作用,其对葡萄糖代谢的调节作用包括糖异生、葡萄糖利用、肾小球滤过和近曲小管重吸收^[1]。正常情况下,肾脏每天滤过和重吸收180 g糖,滤过的葡萄糖几乎全部被重吸收,仅0.5 g从肾脏排泄^[2]。在肾小管内,葡萄糖主要通过钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)重吸收回血液,而位于近端肾小管管腔侧细胞膜上的SGLT2负责肾小管中90%葡萄糖的重吸收。

近年来多项临床研究显示新型降糖药SGLT2抑制剂可通过降低2型糖尿病患者的肾糖阈(RT_G),增加尿糖排泄,降低血糖^[3-6]。但实际上 RT_G 存在变异性,有资料显示2型糖尿病患者的 RT_G 与年龄、病程和体质指数(BMI)有关^[7]。以往认为血糖浓度超过 RT_G 越多,从尿中排出的葡萄糖就越多。但2型糖尿病患者24 h尿糖除了与 RT_G 有关,与全天动态血糖波动、胰岛 β 细胞功能、以及肾小球滤过率的关系如何,目前鲜见相关报道。因此,本研究就相关内容进行深入探讨,为后续研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年11月至2016年6月在复旦大学附属中山医院和郑州大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者124例,所有患者近6个月均未发生糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷、严重感染(尤其是泌尿系感染)、急性心脑血管意外、严重的肝肾功不全、未应用过影响糖代谢的药物,近1个月未用过维生素C、阿司匹林等影响尿糖的药物。本研究为横断面调查研究。所有患者入院后佩戴动态血糖监测系统(CGMS)进行48 h动态血糖监测。有专人进行CGMS数据下载和分析。本研究经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标及检测方法

1.2.1 精氨酸刺激试验 50例复旦大学附属中山医院受试者过夜空腹8~12 h,于次日8:00(至少保持安静状态0.5 h)抽取静脉血,然后从一侧肘静脉

注射25%的盐酸精氨酸20 mL(5 g,上海信宜金朱药业有限公司),30 s内推完,注射后2、4、6 min在留置针管侧分别采血测血糖(plasma glucose, PG)、特异性C-肽(C-peptide, CP)。以精氨酸刺激后急性C肽反应(ACR)评估胰岛 β 细胞一相分泌功能: $ACR = CP_{2\min} + CP_{4\min} + CP_{6\min} / 3 - CP_{0\min}$ 。

1.2.2 口服葡萄糖耐量及胰岛素释放试验 74例郑州大学第一附属医院受试者过夜空腹8~12 h,抽取空腹血标本,然后将75 g无水葡萄糖溶于250 mL水中,5 min内喝完,分别于服糖后30、60、120、180 min采血测血糖和CP。采用改良胰岛素C肽分泌功能指数评估胰岛 β 细胞一相分泌功能: $HOMA-CP = 0.27 \times CP_{0\min} / (PG_{0\min} - 3.5) + 50$ 。

1.3 标本检验 两医院采用葡萄糖氧化酶法检测PG和24 h尿糖(佩戴CGMS第2天晨6:00至第3天晨6:00最后1次小便,共24 h尿液混匀送检,其中第2天晨6:00第1次尿液弃去不要),高压液相色谱分析法测定糖化血红蛋白(HbA1c),电化学发光法检测CP(德国罗氏试剂盒),CP批内差异为5%,批间差异<5%。

1.4 动态血糖监测(continuous glucose monitoring system, CGMS) 两医院采用CGMS(美国Medtronic MiniMed公司)进行72 h连续监测,每5 min检测皮下组织间液葡萄糖浓度,每天自动记录288个测定值。分析数据时采用佩戴CGMS后第2天6:00至第3天6:00的血糖值进行统计。

血糖波动评价参数包括如下指标:(1)平均血糖值(MBG):受试者24 h监测期间288个血糖值的平均值。(2)日内平均血糖波动幅度(MAGE):受试者24 h血糖波动幅度大于1个标准差的血糖波动,以波动峰值到谷值的方向计算,其波动幅度,并统计其波动次数,MAGE为所有血糖波动幅度的平均值,用于评估日内血糖波动。(3)日间血糖平均绝对差(MODD):受试者2个连续24 h监测期间CGMS相匹配测定值间的平均绝对差,用于评价日间血糖波动。(4)餐后血糖曲线下面积(AUC_1):每餐前即刻血糖水平以上的曲线下面积,用于评估全天餐后血糖升高的总量。(5)空腹(或餐前状态)血糖曲线下面积(AUC_2):全天血糖曲线下面积总量(AUC)—

AUC₁,用于评估全天空腹血糖升高的总量。

1.5 RT_G的计算 (1)公式法^[8]:24 h 尿糖(mg/min) = eGFR(dL/min) × [MBG(mg/mL) - RT_G(mg/mL)]。因本研究中入组的2型糖尿病患者24 h 尿糖均在0.5 g以上,所以认为MBG > RT_G,直接采用该公式。(2)CGMS法:在总体人群中,当尿糖出现阳性时从0:00至6:00 MBG的平均值。该方法只能粗略计算总体人群的平均RT_G,不能计算每个人的RT_G。

1.6 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的采用中位数(下四分位数~上四分位数)。24 h 尿糖经检验不符合正态分布,经Log转换后符合正态分布。组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-*q*检验。按照24 h 尿糖四分位数进行分组,24 h 尿糖与血糖波动参数以及血糖曲线下面积的关系研究采用Pearson相关分析。24 h 尿糖的影响因素采用多元线性逐步回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般情况 男性64例,女性60例,平均年龄(56±15)岁,糖尿病病程(7.9±6.7)年。公式法计算出平均RT_G为(11.8±2.3)mmol/L,其中75%的患者RT_G升高(>10 mmol/L),25%患者RT_G正常(8.9~10 mmol/L)。复旦大学附属中山医院和郑州大学第一附属医院2型糖尿病患者平均RT_G分别为[(11.4±2.0) vs (12.1±1.8)],*P* = 0.34]。CGMS法得出平均RT_G为(11.2±1.9)mmol/L。24 h 尿糖为30.54(8.76~57.16)g。根据24 h 尿糖四分位数进行分组进行一般资料的比较,结果(表1)表明:各组间年龄、性别、病程、BMI、收缩压、舒张压差异无统计学意义。随着24 h 尿糖的增多,FBG、2 h PBG显著升高且各组间差异均有统计学意义(*P* < 0.05);RT_G随着24 h 尿糖增多逐渐升高,且24 h 尿糖≥57.16 g组与其他3组差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。而eGFR越高,24 h 尿糖越高,且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

表1 不同尿糖分组间患者一般资料的比较

n = 31

指 标	24 h 尿糖定量			
	≤8.76 g	8.76~30.54 g	30.55~57.16 g	≥57.16 g
年龄/岁	60.87 ± 13.62	53.14 ± 15.66	55.46 ± 12.52	53.86 ± 13.66
性别(男/女)	15/16	15/16	16/15	18/13
病程 <i>t</i> /年	9.17 ± 0.04	6.87 ± 6.55	8.71 ± 6.82	11.38 ± 10.24
BMI(kg/m ²)	25.59 ± 3.81	24.29 ± 3.08	24.67 ± 3.22	25.04 ± 3.25
收缩压 <i>p</i> /mmHg	130.83 ± 15.87	129.95 ± 16.43	126.46 ± 10.89	124.76 ± 19.26
舒张压 <i>p</i> /mmHg	78.18 ± 10.28	76.43 ± 10.06	75.76 ± 6.87	76.24 ± 9.83
eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	90.13 ± 18.71	96.42 ± 21.60	100.82 ± 20.44	110.16 ± 21.83
24 h 尿糖 <i>m</i> /g	1.1(0.6~4.7)	20(14.1~24.6)	38.2(34.8~45.3)	110.5(77.8~128.9)
Log(24 h 尿糖)	1.04 ± 0.63	1.33 ± 0.18*	1.58 ± 0.09*△	2.04 ± 0.06*△▲
FBG <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	8.78 ± 1.46	11.03 ± 3.02*	11.86 ± 2.93*△	14.18 ± 2.07*△▲
2 h PBG <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	14.01 ± 3.82	16.58 ± 3.77*	18.48 ± 3.74*△	20.52 ± 2.23*△▲
HbA1c/%	8.24 ± 1.02	8.55 ± 1.83*	8.61 ± 2.04*	8.32 ± 2.02△▲
RT _G <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	12.73 ± 2.43	11.88 ± 2.35*	11.79 ± 2.44*	10.66 ± 1.57*△▲

BMI:体质指数;FBG:空腹血糖;2 h PBG:餐后2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;RT_G:肾糖阈。**P* < 0.05与24 h 尿糖≤8.76 g组相比;△*P* < 0.05与24 h 尿糖8.76~30.54 g组相比;▲*P* < 0.05与24 h 尿糖30.55~57.16 g组相比

2.2 不同尿糖分组间CGMS平均血糖及血糖波动特征 结果(表2)表明:24 h 尿糖随着MBG升高而逐渐增多,24 h 尿糖≤8.76 g组与其他3组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。24 h 尿糖≥57.16 g组的MAGE与其余3组相比均下降,但仅与24 h 尿糖≤8.76 g组和24 h 尿糖8.76~30.54 g组差

异有统计学意义(*P* < 0.05)。各组间MODD差异均无统计学意义。餐后血糖曲线下面积各组间差异均无统计学意义。24 h 尿糖≤8.76 g组与其他3组比较空腹(餐前)血糖曲线下面积差异有明显统计学意义(*P* < 0.05)。

表2 不同尿糖分组间血糖波动特点

n=31

24 h 尿糖	MBG c _B /(mmol · L ⁻¹)	MAGE c _B /(mmol · L ⁻¹)	MODD c _B /(mmol · L ⁻¹)	AUC ₁ (h · mmol · L ⁻¹)	AUC ₂ (h · mmol · L ⁻¹)
≤8.76 g	8.64 ± 1.61	3.39 ± 1.04	2.92 ± 1.02	17.65 ± 3.51	120.88 ± 10.79
8.76~30.54 g	9.87 ± 2.40*	3.35 ± 0.92	3.11 ± 0.92	18.08 ± 6.57	135.93 ± 17.17*△
30.55~57.16 g	10.14 ± 2.27*	3.04 ± 0.86*△	2.88 ± 0.83	19.52 ± 1.09	163.21 ± 20.85*△
≥57.16 g	11.29 ± 2.50*△▲	2.88 ± 1.04*△	3.04 ± 0.83	19.07 ± 2.14	227.16 ± 21.01*△▲

MBG:平均血糖;MAGE:日内平均血糖波动幅度;MODD:日间血糖平均绝对差;AUC₁:餐后血糖曲线下面积;AUC₂:空腹(餐前)血糖曲线下面积. *P<0.05 与24 h尿糖<8.76 g组相比;△P<0.05 与24 h尿糖8.76~30.54 g组相比;▲P<0.05 与24 h尿糖30.55~57.16 g组相比

2.3 24 h 尿糖与各项指标的相关性分析 结果(图1)表明:24 h 尿糖与空腹血糖、MBG、MAGE、AUC₂ 存在线性关系。二元变量的相关分析显示,24 h 尿糖与年龄、性别、舒张压、体质量、MODD、ACR、HOMA-CP、HbA1c 无相关性,与病程、收缩压、eGFR、RT_G、FBG、2 h PBG、MBG、MAGE、AUC₂、AUC₁ 显著相关($r=0.178, P<0.01, r=-0.187, P<0.01, r=0.247, P<0.05, r=-0.112,$

$P<0.05, r=0.579, P<0.05, r=0.215, P<0.05, r=0.157, P<0.05, r=0.469, P<0.05, r=-0.348, P<0.05, r=0.510, P<0.05, r=0.171, P<0.05$);24 h尿糖与病程、收缩压的相关性经 eGFR 调整后消失。校正了病程、收缩压、eGFR 后,24 h 尿糖与 RT_G、FBG、2 h PBG、MBG、MAGE、AUC₂、AUC₁ 仍相关(r 分别为 $-0.314, 0.563, 0.164, 0.430, -0.348, 0.411, 0.104, P<0.05$)。

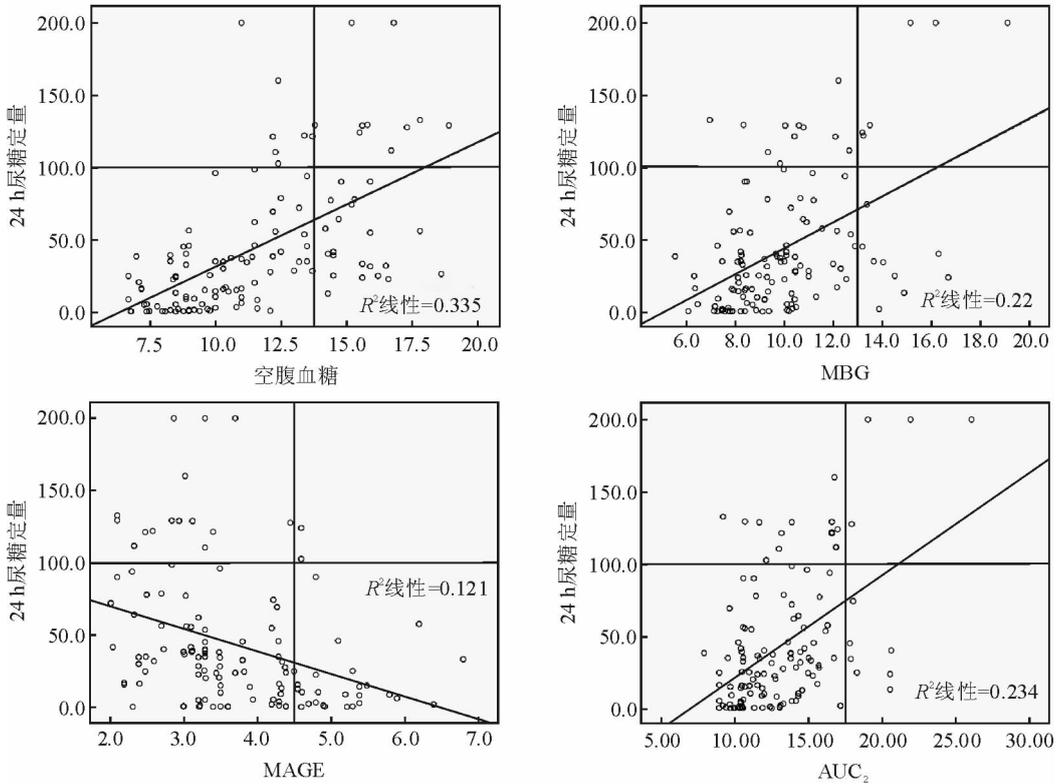


图1 24 h 尿糖定量与空腹血糖、MBG、MAGE、AUC₂ 的关系

2.4 24 h 尿糖的多元逐步回归分析 结果(表3)表明:以24 h 尿糖为因变量,以FBG、2 h PBG、MBG、MAGE、AUC₂、AUC₁、HbA1c、RT_G、eGFR 为自变量进行多元逐步回归分析。结果FBG、

MBG、MAGE、AUC₂、eGFR 进入方程($r^2=0.551, P<0.01$)。其中,MAGE 对24 h 尿糖影响最大,其次是MBG。

负肾小管内 90% 的葡萄糖重吸收,而这种作用不依赖于胰岛素的分泌^[16]。但 Ono 等^[15]研究发现,在糖尿病前期患者中,UGE 与胰岛功能负相关,并推测在 OGTT 中测定 UGE(≥ 150 mg/min)可作为早期发现胰岛功能损伤的临床指标。这可能与两个研究所采用的评估胰岛素分泌功能的评估模式不同有关,本研究中由于部分患者使用胰岛素控制血糖,因此采用了改良公式利用 C 肽计算,而 Ono 等^[15]研究利用胰岛素来进行评估。为进一步减少药物的干扰因素,下一步的研究将对初发糖尿病患者的 24 h 尿糖和胰岛分泌功能进行分析。本研究的不足在于未进行中心化检验,但是两个医院所采用的检验方法一致。在胰岛功能评估方面,复旦大学附属中山医院采用精氨酸刺激试验,郑州大学第一附属医院采用糖耐量试验,在进行相关分析时分别对两组数据的 24 h 尿糖和胰岛 β 细胞功能进行研究,显示均无相关性。

综上所述,本研究结果提示 2 型糖尿病患者 RT_G 普遍升高;24 h 尿糖与 RT_G 、血糖水平和动态血糖波动密切相关,与胰岛 β 细胞分泌功能、日间血糖波动无关。将来仍需大样本多中心的横断面研究来证实 24 h 尿糖的影响因素,以及进一步的前瞻性研究来探讨不利于尿糖排泄的危险因素,为降低血糖提供临床指导。

参考文献

- [1] MATHER A, POLLOCK C. Glucose handling by the kidney [J]. *Kidney Int Suppl*, 2011 (120):S1-S6.
- [2] BAKRIS G L, FONSECA V A, SHARMA K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(12): 1272-1277.
- [3] YANG L, LI H, LI H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single- and multiple-dose of dapagliflozin, a selective inhibitor of SGLT2, in healthy Chinese subjects[J]. *Clin Ther*, 2013,35(8):1211-1222.e2.
- [4] LIST J F, WOO V, MORALES E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009,32(4):650-657.
- [5] 丁 钊,郭立新. 钠-葡萄糖共转运蛋白及其相关药物的作用机制[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(5): 319-320.
- [6] NAKAMURA Y, NAGAI Y, TERASHIMA Y, et al. Better response to the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in young adults with type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(17):2553-2559.
- [7] YUE X D, WANG J Y, ZHANG X R, et al. Characteristics and impact factors of renal threshold for glucose excretion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(4):621-627.
- [8] POLIDORI D, SHA S, GHOSH A, et al. Validation of a novel method for determining the renal threshold for glucose excretion in untreated and canagliflozin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5):E867-E871.
- [9] WRIGHT E M, LOO D F, HIRAYAMA B A. Biology of human sodium glucose transporters[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2):733-794.
- [10] RAHMOUNE H, THOMPSON P W, WARD J M, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes[J]. *Diabetes*, 2005, 54(12):3427-3434.
- [11] NAIR S, WILDING J P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1):34-42.
- [12] BAILEY C J. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011,32(2):63-71.
- [13] SHA S, DEVINENI D, GHOSH A, et al. Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e110069.
- [14] RAVE K, NOSEK L, POSNER J, et al. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes—results of a hyperglycaemic glucose clamp study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(8):2166-2171.
- [15] ONO Y, ONO S, HINATA T, et al. Usefulness of urinary glucose excretion after oral glucose tolerance testing to detect insulin secretion failure before the onset of diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2017, 64(1):75-81.
- [16] WRIGHT E M. Renal Na^+ -glucose cotransporters[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001,280(1):F10-F18.

[本文编辑] 姬静芳, 贾泽军