

网络出版时间:2016-1-20 10:32:27 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160120.1032.052.html

不同 eGFR 的 T2DM 患者血清总胆红素变化及与胱抑素 C 的相关性

晏丕军 张志红 徐 勇 万 沁 马红艳 何建华

摘要 目的 探讨不同预估肾小球滤过率(eGFR)的2型糖尿病(T2DM)患者血清总胆红素(TBIL)与胱抑素C(Cys-c)的关系。方法 1 064例T2DM患者,根据eGFR值分为肾功能正常组(577例)、肾功能轻度减退组(238例)和肾功能中重度减退组(249例)酶法测定血清TBIL水平,分析血清TBIL水平与Cys-c、eGFR和血脂血压等指标的关系。结果

肾功能中重度减退组和肾功能轻度减退组血清TBIL水平明显低于肾功能正常组($P < 0.05$)。肾功能中重度减退组血清TBIL水平低于肾功能轻度减退组($P < 0.01$)。T2DM伴肾功能减退组患者血清TBIL水平与直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、eGFR和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈明显正相关性,与病程、收缩压(SBP)、脉压(PP)、血肌酐(Scr)、Cys-c和尿素氮(BUN)呈明显负相关性($P < 0.05$)。校正病程、性别、年龄和体重指数(BMI)后,T2DM伴肾功能减退患者血清TBIL水平与Cys-c仍呈明显负相关性($P < 0.01$)。性别、BMI、病程、eGFR、PP和HDL-C是影响T2DM伴肾功能减退组患者血清TBIL水平的独立相关因素($P < 0.05$)。低TBIL组血清Cys-c水平、肾功能中重度减退人数和肾功能减退人数均明显高于高TBIL组,而eGFR明显低于高TBIL组($P < 0.01$)。结论 TBIL与血清Cys-c水平密切相关,可能在T2DM尤其是肾功能下降的发生发展中具有重要作用,其机制可能与氧化应激、高血压、脂代谢紊乱和炎症反应有关。

关键词 预估肾小球滤过率;总胆红素;2型糖尿病;糖尿病肾病;胱抑素C

中图分类号 R 589.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0263-05

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病重要的微血管并发症之一,亦是终末期肾病的最主要死因,其病理基础是动脉粥样硬化(atheroscle-

rosis, AS),但发生机制目前尚未完全明了。因此对DN早期诊断并有效干预治疗显得尤为重要。胆红素是体内铁卟啉化合物的主要代谢产物,具有抗炎与抗氧化应激作用。研究^[1]表明血清胆红素水平变化与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢综合征和冠心病等AS相关性疾病密切相关。提示胆红素可能与DN的发病密切相关,但具体作用机制尚不清楚。该研究比较不同预估肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)水平的T2DM患者血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平,并分析其与胱抑素C(Cystatin-C, Cys-c)、eGFR和血脂血压等指标的关系,旨在探讨血清TBIL水平在DN发病中的作用机制及与Cys-c的关系,为DN的早期诊断和防治提供新思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2012年8月~2014年6月在泸州医学院附属医院内分泌科和肾内科住院且资料完整的T2DM患者1 064例,均符合1999年WHO制定的T2DM诊断标准。排除其他急、慢性肾脏疾病;恶性肿瘤、自身免疫性疾病、各种感染病;严重低氧及应激状态(如创伤、手术)近期服用抗氧化药物;各种肝脏疾病,如病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、酒精肝等可能影响肝功能的疾病;糖尿病急性并发症。根据eGFR值^[1]分为肾功能正常组($eGFR \geq 90$ ml/min/1.73 m², $n = 577$,其中男311例,女266例)、肾功能轻度减退组($60 \leq eGFR < 90$ ml/min/1.73 m², $n = 238$,其中男126例,女112例)、肾功能中重度减退组($eGFR < 60$ ml/min/1.73 m², $n = 249$,其中男119例,女130例)。3组间男女性别组成差异无统计学意义($\chi^2 = 1.329$, $P = 0.265$)。采用简化MDRD方程计算eGFR($\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) = $186 \times [\text{Scr}(\text{mg}/\text{dl})]^{-1.154} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.203}$ (女性 $\times 0.742$)。将肾功能轻度减退组和肾功能中重度减退组合称为肾功能减退组。同时将所有研究对象以TBIL下四分位为切点分为低TBIL组(TBIL < 7.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$, $n = 256$)与高TBIL组(TBIL $\geq 7.9 \mu\text{mol}/\text{L}$,

2015-11-11 接收

基金项目:四川省科技厅基金项目(编号:14JC0158);泸州市科技局基金项目(编号:2013-S-48(22/30));泸州医学院科研项目(编号:2012QN-29);泸州医学院附属医院科研项目(编号:12295)

作者单位:泸州医学院附属医院内分泌科,泸州 646000

作者简介:晏丕军,男,讲师,责任作者,E-mail: peter2007110361@126.com;

徐 勇,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: xywyll@aliyun.com

$n = 808$)。

1.2 分组 收集患者一般资料,包括性别、年龄、病程等。同时测量身高、体重、收缩压(systolic blood pressure,SBP)和舒张压(diastolic blood pressure,DBP) 脉压(pulse pressure,PP) = SBP - DBP,计算体重指数(body mass index,BMI),BMI = 体重(kg) / 身高²(m²)。受试者于空腹8h采集静脉血,测定血清糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1C)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、载脂蛋白A(apolipoprotein A,apoA)、载脂蛋白B(apolipoprotein B,apoB)、TBIL、直接胆红素(direct bilirubin,DBIL)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血尿酸(serum uric acid,SUA)、血肌酐(serum creatinine,Scr)和Cys-c。以上所有检查均由我院检验科采用日立7060生化分析仪测定。间接胆红素(indirect bilirubin,IBIL) = TBIL-DBIL。白细胞计数(white blood count,WBC)和红细胞分布宽度(red blood cell distribution width,RDW)采用Sysmex XE2100全自动血液分析仪测定。

1.3 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行分析,

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据采取自然对数转换。两组间比较采用两独立样本 t 检验,3组间比较采用单向方差分析(One-Way ANOVA),方差齐性用LSD法,方差不齐用Tamhane's T2检验。计数资料用百分率表示,率的比较采用 χ^2 检验或Kruskal-wallis非参数检验。变量间相关性描述采用Spearman或Pearson直线相关分析及多元逐步回归分析。

2 结果

2.1 3组间临床特征比较 肾功能中重度减退组和肾功能轻度减退组年龄、病程、BMI、Cys-c、BUN、SUA、Scr、PP和WBC明显高于肾功能正常组,而TBIL、IBIL、eGFR和HbA1C明显低于肾功能正常组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。肾功能中重度减退组Cys-c、BUN、SUA、Scr和PP明显高于肾功能正常组,而TBIL、IBIL和eGFR明显低于肾功能正常组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。肾功能中重度减退组SBP和RDW均明显高于肾功能正常组和肾功能轻度减退组,DBIL低于肾功能正常组和肾功能轻度减退组,PP高于肾功能轻度减退组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。肾功能轻度减退组DBP明显低于肾功能正常组($P < 0.05$)。见表1。

表1 3组间临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

指标	肾功能正常组 ($n = 577$)	肾功能轻度减退组 ($n = 238$)	肾功能中重度减退组 ($n = 249$)	F值	P值
年龄(岁)	57.55 ± 10.75	65.65 ± 10.40**	65.73 ± 10.99**	75.969	0.000
病程(年)	6.01 ± 5.70	8.95 ± 7.01**	10.06 ± 7.16**	40.435	0.000
BMI(kg/m ²)	23.50 ± 3.84	24.29 ± 3.76*	24.61 ± 3.53**	6.537	0.002
SBP(kPa)	17.25 ± 3.71	17.69 ± 3.58	18.47 ± 3.62**#	9.728	0.000
DBP(kPa)	9.83 ± 2.12	9.48 ± 2.15*	9.65 ± 2.21	2.409	0.090
PP(kPa)	7.42 ± 2.58	8.22 ± 2.63**	8.82 ± 2.63**#	27.290	0.000
HbA1C(%)	9.73 ± 2.42	8.78 ± 2.22**	8.35 ± 2.40**	22.498	0.000
TC(mmol/L)	4.78 ± 1.30	4.62 ± 1.72	4.81 ± 1.75	1.195	0.303
TG(mmol/L)	2.19 ± 2.10	2.02 ± 2.03	2.02 ± 1.45	1.022	0.360
HDL-C(mmol/L)	1.14 ± 0.34	1.16 ± 0.35	1.18 ± 0.40	1.378	0.253
LDL-C(mmol/L)	2.76 ± 0.96	2.67 ± 1.14	2.78 ± 1.32	0.708	0.493
apoA(g/L)	1.24 ± 0.30	1.22 ± 0.31	1.23 ± 0.33	0.345	0.708
apoB(g/L)	0.91 ± 0.33	0.86 ± 0.31	0.92 ± 0.37	2.244	0.107
TBIL(μmol/L)	11.87 ± 3.97	11.19 ± 4.04*	9.07 ± 4.15***	42.115	0.000
DBIL(μmol/L)	4.19 ± 1.47	4.11 ± 1.69	3.37 ± 1.77***	23.781	0.000
IBIL(μmol/L)	7.68 ± 2.99	7.08 ± 3.06*	5.70 ± 2.89***	38.223	0.000
WBC($\times 10^9/L$)	6.57 ± 2.13	7.28 ± 2.72**	7.55 ± 2.90**	16.035	0.000
RDW(%)	13.14 ± 1.60	13.40 ± 1.38	13.91 ± 1.56***	21.051	0.000
BUN(mmol/L)	5.70 ± 2.43	6.72 ± 2.10**	12.22 ± 8.53***	178.225	0.000
Scr(μmol/L)	56.50 ± 12.65	83.14 ± 13.51**	263.33 ± 17.36***	217.186	0.000
SUA(μmol/L)	285.69 ± 92.26	328.58 ± 100.78**	385.51 ± 130.78***	80.825	0.000
eGFR(ml/min/1.73m ²)	137.47 ± 50.56	76.01 ± 8.44**	33.49 ± 17.65***	82.623	0.000
Cys-c(mg/L)	0.81 ± 0.28	1.15 ± 0.41**	2.62 ± 1.71***	380.554	0.000

与肾功能正常组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与肾功能轻度减退组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.2 肾功能减退人数、eGFR 及血清 Cys-c 水平比较 低 TBIL 组 Cys-c、肾功能中重度减退人数和肾功能减退人数均明显高于高 TBIL 组,而 eGFR 明显低于高 TBIL 组 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 肾功能减退人数、eGFR 及 Cys-c 水平比较

项目	高 TBIL 组	低 TBIL 组	t/χ^2 值	P 值
	($n=808$)	($n=256$)		
Cys-c(mg/L $\bar{x} \pm s$)	1.10 \pm 0.70	1.97 \pm 1.82 **	7.417	0.000
eGFR(ml/min/1.73 m ⁻² $\bar{x} \pm s$)	106.44 \pm 104.61	77.14 \pm 23.16 **	-3.434	0.001
肾功能轻度减退[n(%)]	187(23.14)	51(19.92)	1.162	0.281
肾功能中重度减退[n(%)]	135(16.71)	114(44.53) **	83.956	0.000
肾功能减退[n(%)]	322(39.85)	165(64.45) **	47.404	0.000

与高 TBIL 组比较: ** $P < 0.01$

2.3 相关性分析 相关分析显示 T2DM 肾功能减退组患者血清 TBIL 水平与 BMI、DBIL、IBIL、eGFR 和 HDL-C 呈明显正相关性 ($r = 0.128, 0.813, 0.927, 0.388, 0.102, P < 0.05$), 与病程、SBP、PP、Scr、Cys-c、BUN、性别和 RDW 呈明显负相关性 ($r = -0.138, -0.157, -0.187, -0.342, -0.327, -0.274, -0.091, -0.180, P < 0.05$)。校正病程、性别、年龄和 BMI 后,肾功能减退组患者血清 TBIL 水平与 Cys-c 仍呈明显负相关性 ($r = -0.244, P < 0.01$)。T2DM 患者血清 TBIL 水平与 BMI、DBIL、IBIL、eGFR、apoA 和 HDL-C 呈明显正相关性 ($r = 0.112, 0.807, 0.942, 0.263, 0.121, 0.095, P < 0.05$), 与病程、SBP、PP、Scr、Cys-c、BUN、性别、WBC 和 RDW 呈明显负相关性 ($r = -0.179, -0.084, -0.117, -0.244, -0.243, -0.185, -0.079, -0.117, -0.162, P < 0.05$)。校正病程、性别、年龄和 BMI 后, T2DM 患者血清 TBIL 水平与 Cys-c 仍呈明显负相关性 ($r = -0.206, P < 0.01$)。多元逐步回归分析显示性别、BMI、病程、eGFR、PP 和 HDL-C 是影响 T2DM 肾功能下降组患者血清 TBIL 水平的独立相关因素,性别、BMI、病程、Cys-c、WBC 和 HDL-C 是影响 T2DM 患者血清 TBIL 水平的独立相关因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

近年来 Yasuda et al^[2] 发现在 T2DM 和糖耐量异常的人群中,高胆红素水平对视网膜病变有保护作用。表明胆红素也可能参与了 T2DM 微血管病变的发生发展。DN 同样作为 T2DM 最常见的微血管病变之一,其发病可能与低胆红素水平紧密相关。

糖尿病患者出现肾脏并发症的发病机制中多条

表 3 T2DM 患者和 T2DM 肾功能减退患者血清 TBIL 水平与各变量的多元回归分析

指标	肾功能减退组		T2DM 整体	
	β 值	P 值	β 值	P 值
性别	-0.136	0.009	-0.141	0.000
BMI	0.167	0.001	0.128	0.000
病程	-0.116	0.028	-0.070	0.048
PP	-0.126	0.019	-	-
HDL-C	0.172	0.001	0.131	0.000
WBC	-	-	-0.094	0.006
Cys-c	-	-	-0.213	0.000
eGFR	0.261	0.000	-	-

途径可统一在氧化应激环节上^[1]。胆红素有抗氧化应激、抗免疫炎症及保护血管内皮功能等多种生物学功能,其代谢与血细胞的破坏速度、肝脏和胆道系统的结构与功能、肾功能有关,提示 TBIL 可能在 DN 的发生发展中具有重要作用。本研究显示随着 Cys-c 升高和 eGFR 降低,血清 TBIL 和 IBIL 水平呈进行性降低,同时 BUN、SUA 和 Scr 逐步升高。Cys-c 是早期判断肾小球滤过功能损害的敏感指标,能迅速地反映 eGFR 的变化,参与了 DN 的发生发展。表明 TBIL 水平与 DN 及肾功能变化密切相关,胆红素可能在氧化应激反应中发挥抗氧化作用被逐渐消耗,体内抗氧化能力随之下降,导致 DN 早期血清 TBIL 和 IBIL 水平下降,且随着肾功能下降而逐渐降低。同时,本研究表明低 TBIL 水平组 Cys-c 和肾功能减退人数尤其是肾功能中重度减退人数均明显高于高 TBIL 组,而 eGFR 明显低于高 TBIL 组,进一步提示高 TBIL 水平对 DN 具有保护作用,可作为早期判断 eGFR 的有效指标。此外,相关分析显示 T2DM 伴或不伴肾功能下降患者血清 TBIL 水平与 eGFR 均呈明显正相关性,与 Cys-c、Scr 和 BUN 呈明显负相关性。eGFR 是影响肾功能下降组患者血清 TBIL 水平的独立相关因素,Cys-c 是影响 T2DM 患者血清 TBIL 水平的独立相关因素。这些结果进一步表明 T2DM 患者血清 TBIL 水平与 Cys-c 和 eGFR 密切相关,其机制可能涉及到 TBIL 的抗氧化应激,但具体作用机制尚不十分清楚。

研究^[3]证实长期高血压可使肾脏出现高灌注状态和肾血流动力学异常,造成系膜基质的形成和基底膜增厚,加速肾小球硬化。研究^[4]结果显示,高血压是 DN 的独立危险因素,其中 SBP 是 eGFR 下降的重要危险因素。PP 是反映外周血管阻力及动脉弹性的指标,其水平升高是肾脏微血管病变的重要原因。本研究显示肾功能减退组 PP 明显高于

肾功能正常组,肾功能中重度减退组 SBP 和 PP 明显高于肾功能轻度减退组。此外,肾功能中重度减退组 SBP 明显高于肾功能正常组。提示高血压尤其是 SBP 增高可致动脉弹性降低及肾小球硬化,导致肾脏缺血及 DN 发生。相关分析显示 T2DM 伴或不伴肾功能下降患者血清 TBIL 水平与 SBP 和 PP 均呈明显负相关性,PP 是影响 T2DM 肾功能下降患者血清 TBIL 水平的独立相关因素。进一步表明 SBP 增高所致 PP 增大在 DN 的发生发展中可能具有重要作用,其可能是低 TBIL 导致 DN 发病的作用机制之一。PP 增大时,血管壁所受剪切力和牵张力增大,内皮功能发生障碍,同时波反射提前抵达中央动脉,并前向波叠加,进一步升高 SBP,使肾小球灌注流量及静脉压增加,加重肾小球损害。

脂质代谢紊乱已被公认为是 AS 的主要危险因素,可加重肾脏功能损伤。HDL-C 具有抗氧化、抗炎和抗血栓形成等特性,可以逆转氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 和 TC 对心脏的损害,起到保护心、肾的作用。研究^[5]表明,低水平 HDL-C 是预测 DN 发生发展的一个重要且独立的危险因素。apoA 是 HDL-C 的主要载脂蛋白,其代谢异常时不但可引起高脂血症和 AS,还可进一步导致肾功能减退和蛋白尿的生成^[6]。本研究相关分析显示肾功能减退组患者血清 TBIL 水平与 HDL-C 呈明显正相关性,T2DM 患者血清 TBIL 水平与 apoA 和 HDL-C 呈明显正相关性。HDL-C 是影响 T2DM 伴或不伴肾功能下降患者血清 TBIL 水平的独立相关因素。提示 T2DM 伴或不伴肾功能下降患者血清 TBIL 水平与脂质代谢紊乱尤其是 HDL-C 降低有关。研究^[1]证实,胆红素具有清除氧自由基和过氧化基团的能力,有效抑制 LDL-C 的氧化修饰及胆固醇在血管内皮下聚集;增加胆固醇的溶解,促进胆固醇从胆汁中排泄,从而降低血胆固醇浓度,阻止 AS 的发生。由此推测血清胆红素水平下降所致的脂代谢紊乱在 DN 的发生发展中可能起着重要作用,其具体机制可能为:T2DM 尤其是肾功能下降患者血清 TBIL 和 IBIL 水平下降伴随 HDL-C 和 apoA 降低,就会相应失去这种保护功能,氧化应激增强,LDL-C 及 ox-LDL 增多,而 ox-LDL 能够介导肾小球炎症浸润、肾小球硬化以及肾血管动脉硬化,成为 T2DM 患者并发 DN 的诱发因素。

DN 发病的关键因素为炎症机制。WBC 是一项重要的常用炎症敏感指标,活化的 WBC 可释放超氧化基团和蛋白酶,促进氧化应激^[7]。同时,WBC

活化后可释放白介素、肿瘤坏死因子和转化生长因子-β1 等多种细胞因子,造成血管内皮细胞损伤^[8]。氧化应激和血管内皮细胞损伤是 DN 发病的重要机制。RDW 是反映微血管病变及微血栓的良好指标,与炎症标志物和 DN 发病相关。本研究显示肾功能减退组 WBC 明显高于肾功能正常组,肾功能中重度减退组 RDW 明显高于肾功能轻度减退组。提示 WBC 和 RDW 在 DN 的发生发展中可能具有重要作用。进一步相关分析显示肾功能减退组患者血清 TBIL 水平与 RDW 呈明显负相关性,T2DM 患者血清 TBIL 水平与 WBC 和 RDW 呈明显负相关性,WBC 是影响 T2DM 患者血清 TBIL 水平的独立相关因素。表明 TBIL 可能在 T2DM 尤其是肾功能下降中发挥了重要作用,其机制可能与氧化应激和炎症反应有关。研究^[9]表明胆红素可以通过抑制体内补体激活与瀑布反应,降低补体活性,从而保护血管内皮免遭补体活化介导的炎症损伤。研究^[10]显示脂质过氧化作用产物可以促进血栓素 A 合成,减少前列腺素 I 合成,引起血小板聚集,血管收缩和血栓形成,而胆红素可抑制胶原诱导血小板活化,减少血栓形成。因此,T2DM 尤其是肾功能下降时胆红素水平下降,这种保护功能就会降低,炎症反应增强,血栓易形成,导致肾小球硬化以及肾血管动脉硬化。

综上所述,胆红素与血清 Cys-c 水平密切相关,可能在 T2DM 尤其是肾功能下降的发生发展中具有重要作用,其机制可能与氧化应激、高血压、脂代谢紊乱和炎症反应有关。故胆红素水平在临床工作中应受到重视。深入探究胆红素在 DN 不同发展阶段中的地位和作用,干预治疗后其变化反应将是今后的研究方向。本研究为回顾性分析,且样本量有限,尚存在不足之处,有待进一步的大样本及前瞻性研究加以证实。

参考文献

[1] 赵然,常宝成,单春艳,等. 2 型糖尿病患者预估肾小球滤过率与血清胆红素的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(4): 241-4.

[2] Yasuda M, Kiyohara Y, Wang J J, et al. High serum bilirubin levels and diabetic retinopathy: the Hisayama Study [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(7): 1423-8.

[3] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [J]. *BMJ*, 1998, 317(7160): 703-13.

[4] Parving H H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):

- 870 - 8.
- [5] Morton J, Zoungas S, Li Q, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2201 - 6.
- [6] 沈文清, 邢艳芳, 钱捷, 等. 糖尿病肾病患者血清脂蛋白 C 反应蛋白载脂蛋白检测及其临床意义 [J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31(6): 495 - 7.
- [7] 高璐, 于德民. 2 型糖尿病患者外周血白细胞计数与尿蛋白相关性的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(1): 12 - 4.
- [8] 丁荣蓉, 毛季萍, 赵混, 等. 271 例 2 型糖尿病患者血清 C 反应蛋白水平、白细胞计数与踝肱指数关系分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(10): 606 - 8.
- [9] Hwang H J, Lee S W, Kim S H. Relationship between bilirubin and C-reactive protein [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(11): 1823 - 8.
- [10] Kundur A R, Singh I, Bulmer A C. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 73 - 84.

Relationship between serum total bilirubin level and Cystatin-C in T2DM patients with different estimate glomerular filtration rate

Yan Pijun, Zhang Zhihong, Xu Yong, et al

(Dept of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000)

Abstract Objective To investigate the relationship between serum total bilirubin (TBIL) level and Cystatin-C (Cys-c) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with different estimate glomerular filtration rate (eGFR). **Methods** 1 064 T2DM patients were classified into 3 stages according to eGFR as follows: normal renal function ($n = 577$), mild renal dysfunction ($n = 238$), and moderate or severe renal dysfunction ($n = 249$). Fasting serum TBIL levels were measured by enzymatic method. The relationship between serum TBIL levels, Cys-C, eGFR, blood lipid, blood pressure and other parameters were also analyzed. **Results** Serum TBIL levels were significantly lower in moderate or severe renal dysfunction and mild renal dysfunction groups than those in normal renal function group ($P < 0.05$). Serum TBIL levels were significantly lower in moderate or severe renal dysfunction group than those in mild renal dysfunction group ($P < 0.01$). Serum TBIL levels were correlated positively with direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), eGFR and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and negatively correlated with disease duration, systolic blood pressure (SBP), pulse pressure (PP), serum creatinine (Scr), Cys-C and blood urea nitrogen (BUN) in T2DM patients with renal dysfunction group ($P < 0.05$). Serum TBIL levels in T2DM patients with renal dysfunction were positively correlated with Cys-c after adjusting for disease duration, gender, age and body mass index (BMI) ($P < 0.01$). Gender, BMI, disease duration, eGFR, PP and HDL-C were independent related factors influencing serum TBIL levels in renal dysfunction group ($P < 0.05$). Compared with those of high TBIL levels group, the levels of Cys-c, number of moderate or severe renal dysfunction and number of mild renal dysfunction increased in low TBIL levels group, and eGFR decreased in low TBIL levels group ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum TBIL levels are closely related to serum Cys-c levels. Serum TBIL levels may play an important role in the occurrence and development of T2DM, especially accompanied with decline of renal function, and its mechanism may be related to oxidative stress, hypertension, lipid metabolism disorder and inflammatory reaction.

Key words estimate glomerular filtration rate; total bilirubin; type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; Cystatin-C