

• 论 著 •

HOMA-IR 对糖尿病肾病不良预后的预测价值研究*

张菁菁, 徐婉, 肖婧, 高凌

湖北文理学院附属医院, 襄阳市中心医院内分泌科, 湖北襄阳 441021

摘要:目的 探讨胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)对糖尿病肾病(DN)不良预后的预测价值。方法 选取该院 212 例 DN 患者,按随访 60 个月内是否发展为终末期肾病将患者分为预后良好组(134 例)和预后不良组(78 例)。比较两组患者一般临床资料,分析 DN 患者 HOMA-IR 与一般临床资料的关系,并进行二者的 Pearson 相关性分析。采用单因素和多因素 Cox 回归分析获得影响 DN 患者不良预后的独立危险因素。绘制 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的受试者工作特征(ROC)曲线,获得 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的最佳截断值,以 HOMA-IR 的最佳截断值将所有患者分为 HOMA-IR<19.6 组(171 例)和 HOMA-IR≥19.6 组(41 例),Kaplan-Meier 生存分析比较两组 DN 患者随访 60 个月疾病无进展生存率。结果 两组患者清蛋白排泄率(UAER)、肌酐、胱抑素 C、同型半胱氨酸(Hcy)及 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, DN 患者 HOMA-IR 与 BMI、UAER、肌酐、胱抑素 C、Hcy 呈正相关($P<0.05$)。Cox 多因素分析结果显示,UAER 及 HOMA-IR 为影响 DN 患者疾病无进展生存时间的独立危险因素($P<0.05$)。以 HOMA-IR 为 19.6 作为最佳截断值预测 DN 患者不良预后的灵敏度和特异度分别为 85.5%和 76.2%,曲线下面积为 0.825(95%CI:0.763~0.894)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, HOMA-IR<19.6 组患者 12、36、60 个月疾病无进展生存率高于 HOMA-IR≥19.6 组($P<0.05$)。结论 HOMA-IR 对 DN 患者预后具有较好的预测价值, HOMA-IR≥19.6 DN 患者 60 个月内发展为终末期肾病风险较大。

关键词:胰岛素抵抗; 糖尿病肾病; 不良预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.019

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2022)09-1111-05

文献标志码:A

Predictive value of HOMA-IR on the poor prognosis of diabetic nephropathy*

ZHANG Jingjing, XU Wan, XIAO Jing, GAO Ling

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences,
Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021 China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of insulin resistance index (HOMA-IR) on the poor prognosis of diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 212 patients with DN were included in the study. According to whether they developed to end-stage renal disease within 60-month of follow-up, the patients were divided into good prognosis group (134 cases) and poor prognosis group (78 cases). The general clinical data of the two groups were compared, and the relationship between HOMA-IR and general clinical data of patients with DN was analyzed by Pearson correlation analysis. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to obtain independent predictors of adverse prognosis in patients with DN. The receiver operating characteristic (ROC) curve of HOMA-IR for predicting adverse prognosis of DN was drawn, and the cut off value of HOMA-IR for predicting adverse prognosis of DN was obtained. All patients were divided into HOMA-IR<19.6 group (171 cases) and HOMA-IR≥19.6 group (41 cases) according to the cut off value of HOMA-IR. Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the 60-month disease progression free survival rate between the two groups. **Results** There were significant differences in urinary albumin excretion rate (UAER), creatinine, Cystatin C, homocysteine (Hcy) and HOMA-IR between the two groups. Pearson correlation analysis showed that HOMA-IR was positively correlated with BMI, UAER, creatinine, Cystatin C and Hcy in patients with DN. Cox multivariate analysis showed that UAER and HOMA-IR were independent

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019Q019)。

作者简介:张菁菁,女,医师,主要从事糖尿病肾病方向的研究。

本文引用格式:张菁菁,徐婉,肖婧,等. HOMA-IR 对糖尿病肾病不良预后的预测价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9):1111-

predictors of progression free survival time in patients with DN, The sensitivity and specificity were 85.5% and 76.2% respectively when HOMA-IR was 19.6. The AUROC was 0.825 (95%CI: 0.763–0.894), Kaplan Meier survival analysis showed that the 12-month, 36-month and 60-month disease progression free survival rates in of patients with DN in HOMA-IR<19.6 group were significantly higher than those in HOMA-IR $\geq$ 19.6 group ($P<0.05$). **Conclusion** HOMA-IR has a good predictive value for the prognosis of patients with DN. diabetic nephropathy patients with HOMA-IR $\geq$ 19.6 have a higher risk of developing end-stage renal disease within 60 months.

Key words: insulin resistance; diabetic nephropathy; poor prognosis

随着人们生活、饮食水平的提高及运动量的减少,糖尿病患者的人数逐年升高。国际糖尿病联合会预测,全球糖尿病患者人数从 2013 年开始,在未来的 22 年里可能由 3.82 亿增加到 5.92 亿^[1-2]。我国也是糖尿病的高发国家,据不完全统计,我国每天新发糖尿病患者约 1.6 万,其中 3 000 人死于各种并发症,20~80 岁的人群中,我国糖尿病患者有 9 240 万,其中有 20%~40% 的患者可进展为糖尿病肾病(DN)^[3]。DN 是糖尿病最常见及严重的并发症之一,发病机制复杂,早期起病隐秘,多数患者不予重视,是我国导致慢性肾衰竭的首要原因^[4-6]。胰岛素抵抗是指不能满足机体对葡萄糖的摄取、利用或机体靶器官对循环中一定量的胰岛素敏感性降低,产生的生物学效应水平低于实际应有水平的一种状态,是在遗传因素和环境因素的复杂相互作用下缓慢进展的病理过程,也是代谢综合征发病的中心环节,常见于肥胖和 2 型糖尿病,其临床特征表现为高胰岛素血症^[7]。有研究表明,胰岛素抵抗不仅是糖尿病和心血管疾病的独立预测因素,也是发生肾损伤,导致终末期肾病的独立危险因素^[8-9]。DN 患者体内胰岛素抵抗加重,胰岛素抵抗通过肾素-血管紧张素系统导致血流动力学改变,炎症因子和氧化应激反应损伤从而促进 DN 患者蛋白尿的进展,而且随着糖尿病肾病进展,胰岛素抵抗逐渐加重,二者相互作用,导致病情恶化。因此本研究旨在通过比较不同 DN 预后患者的胰岛素抵抗情况,为临床早期对 DN 预后的精准预测提供临床理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012—2015 年在本院首次诊断为 2 型 DN 患者 212 例。所有患者均随访 60 个月,按随访 5 年内是否发展为终末期肾病将患者分为预后良好组(134 例)和预后不良组(78 例)。2 型糖尿病诊断符合 2 型糖尿病诊断标准,并已行胰岛功能检测排除 1 型糖尿病。排除标准:1 型糖尿病;继发性糖尿病;妊娠期糖尿病;急慢性感染;恶性肿瘤;各种原发性肾脏病;合并结缔组织疾病导致的继发性肾脏病;近期有创伤及手术;随访 60 个月因各种原因死亡患者。

1.2 方法

1.2.1 记录患者的性别、年龄、身高、体质量、糖尿病病程 受试者均过夜空腹 8~12 h,晨起抽静脉血送生化室测定空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、肌酐、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C,留 24 h 尿测尿微量清蛋白,计算尿清蛋白排泄率(UAER)。根据空腹胰岛素和空腹血糖计算胰岛素抵抗指数(HOMA)-IR 和 HOMA- β 。

1.2.2 检测方法 采用放射免疫法测定空腹胰岛素;采用氧化酶法测定空腹血糖;采用高压液相法(美国 BIO-RAD 公司)测定糖化血红蛋白;采用全自动生化分析仪测定肌酐、胱抑素 C 水平;采用贝克曼化学发光分析仪测定 Hcy 水平;采用高效免疫比浊法检测尿微量清蛋白水平,根据 24 h 尿量计算 UAER,取 3 次测定值的均值。计算稳态模型 HOMA-IR=空腹胰岛素 $\times$ 空腹血糖/22.5, HOMA- β =20 $\times$ 空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计量资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 DN 患者 HOMA-IR 与一般临床资料的关系;采用单因素和多因素 Cox 回归分析获得影响 DN 患者不良预后的独立预测因素;绘制 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的受试者工作特征(ROC)曲线,获得 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的最佳截断值,以 HOMA-IR 的最佳截断值将所有患者分为 HOMA-IR<19.6 组(171 例)和 HOMA-IR $\geq$ 19.6 组(41 例);采用 Kaplan-Meier 生存分析比较两组 DN 患者随访 60 个月疾病无进展生存率。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 DN 患者一般临床资料比较 两组患者 UAER、肌酐、胱抑素 C、Hcy 及 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。其他临床资料如性别、年龄、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、高血压、冠心病、脑血管病、空腹血糖、糖化血红蛋白及 HOMA- β 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 DN 患者 HOMA-IR 与一般临床资料的相关性

分析 以 HOMA-IR 为因变量,各临床指标(连续变量)为自变量,经 Pearson 相关分析结果显示,DN 患者 HOMA-IR 与 BMI、UAER、肌酐、胱抑素 C、Hcy 呈正相关($P<0.05$),见表 2。

2.3 影响 DN 患者不良预后的 Cox 单因素和多因素分析 以 60 个月内发展为终末期肾病为因变量,以表 1 中所有临床指标为自变量代入 Cox 回归模型进行单因素分析,结果显示,UAER、肌酐、胱抑素 C、Hcy 及 HOMA-IR 在单因素分析中差异有统计学意义($P<0.05$)。将单因素分析中差异有统计学意义的指标代入多因素分析,校正和控制混杂变量后,结果显示,UAER 及 HOMA-IR 为影响 DN 患者疾病无进展生存时间的独立危险因素($P<0.05$)。其中 HOMA-IR 每增加 1 个单位,DN 患者 60 个月内进展为终末期肾病的风险增加 2.032 倍。见表 3、4。

表 1 两组 DN 患者一般临床资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

临床资料	预后良好组 ($n=134$)	预后不良组 ($n=78$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	82/52	44/34	1.237	0.279
年龄(岁)	55.4±8.3	56.1±9.2	0.784	0.415
BMI(kg/m ²)	25.2±4.6	26.3±4.5	0.892	0.367
糖尿病病程(年)	5.2±2.4	5.7±2.3	1.567	0.223
高血压(是/否)	95/39	60/18	1.095	0.314
冠心病(是/否)	64/70	37/41	2.143	0.175
脑血管病(是/否)	36/98	15/63	2.075	0.196
空腹血糖(mmol/L)	8.2±2.2	8.6±2.1	0.624	0.563
糖化血红蛋白(%)	6.9±2.4	7.5±2.5	1.245	0.258
UAER(mg/24 h)	38.7±11.5	183.5±28.9	15.674	<0.001
肌酐(μmol/L)	78.9±23.6	137.6±26.7	8.987	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	0.8±0.4	1.3±0.5	5.134	0.019
Hcy(μmol/L)	15.3±4.1	23.1±5.6	5.678	0.014
HOMA-β	22.4±5.7	18.7±5.9	3.156	0.078
HOMA-IR	13.6±4.7	24.3±5.3	8.685	0.002

表 2 DN 患者 HOMA-IR 与一般临床资料的相关性分析

统计值	BMI	空腹血糖	糖化血红蛋白	UAER	肌酐	胱抑素 C	Hcy	HOMA-β
r	0.583	0.345	0.369	0.675	0.636	0.575	0.609	-0.256
P	0.015	0.245	0.187	<0.001	<0.001	0.011	0.028	0.342

表 3 影响 DN 患者不良预后的 Cox 单因素分析

指标	β	SE	HR	95%CI	P
UAER	0.757	0.312	2.245	1.594~2.625	<0.001
肌酐	0.658	0.224	2.024	1.613~2.514	<0.001
胱抑素 C	0.442	0.362	1.876	1.409~2.336	0.025
Hcy	0.467	0.276	1.923	1.524~2.453	0.037
HOMA-IR	0.673	0.315	2.167	1.623~2.669	0.012

表 4 影响 DN 患者不良预后的 Cox 多因素分析

指标	β	SE	HR	95%CI	P
UAER	0.712	0.287	2.218	1.712~2.734	0.004
HOMA-IR	0.589	0.334	2.032	1.589~2.621	0.026

2.4 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的 ROC 曲线分析 根据 HOMA-IR 预测 DN 患者不良预后的 ROC 曲线选取最佳截断值,以 HOMA-IR 为 19.6 作为最佳截断值来预测 DN 患者不良预后的灵敏度和特异度分别为 85.5%和 76.2%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.825(95%CI:0.763~0.894, $P<0.05$),见图 1。

2.5 两组 DN 患者随访 60 个月疾病无进展生存率比较 以 HOMA-IR 的最佳截断值将所有纳入患者分为两组(HOMA-IR<19.6 组(171 例)和 HOMA-IR≥19.6 组(41 例),Kaplan-Meier 生存分析结果显示,HOMA-IR<19.6 组患者 12、36、60 个月疾病无进展生存率分别为 91.2%、73.1%、68.4%,HOMA-IR≥19.6 组 12、36、60 个月疾病无进展生存率分别为 82.6%、52.5%、41.5%,两组 DN 患者随访 60 个月

疾病无进展生存率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

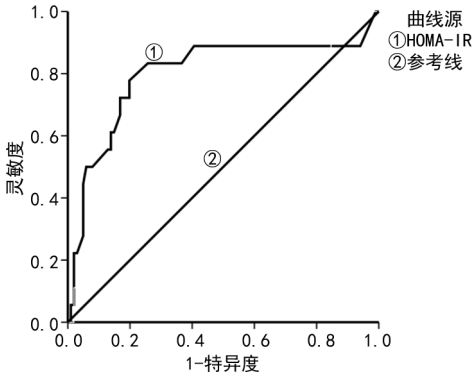


图 1 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的 ROC 曲线

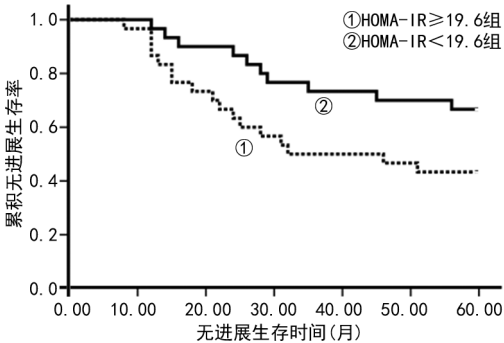


图 2 两组 DN 患者随访 60 个月疾病无进展生存率比较

3 讨论

DN 已成为糖尿病最常见及严重的并发症之一。我国 33.6%的糖尿病患者并发有肾损伤,DN 已成为

我国慢性肾衰竭的主要原因,此外我国慢性肾脏病的患病率为 10.8%,其中有 36.4%的患者有糖尿病基础病,DN 患者的病死率远远高于单纯的糖尿病患者^[3]。常见 DN 的发病机制主要有遗传因素、糖脂代谢异常、肾素-血管紧张素系统、激肽释放酶-激肽系统、炎症因子作用及微循环障碍等^[9-10]。由此可见,DN 是一个复杂的临床综合征,发病机制多种多样。近期有研究发现,胰岛素抵抗在 DN 的发生和发展中起重要的作用,糖尿病患者发病的中心环节和致病基础就是胰岛素抵抗,胰岛素抵抗在肾脏功能失调中起重要推进性作用,胰岛素抵抗可通过胰岛素直接损伤、促进生长因子作用、激活肾内 RAS 系统、增加内皮素产生和活性、损伤足细胞等多种途径参与 DN 的发生和发展^[11]。因此,探索影响 DN 患者生存和预后的影响因素,深入研究胰岛素抵抗在 DN 的发生、发展中的作用,对于早期防治 DN 具有十分重要的临床意义。

本研究通过比较预后良好和预后不良两组 DN 患者一般临床资料发现,随访 60 个月内发展为终末期肾病的 DN 患者 HOMA-IR 明显高于预后较好的 DN 患者。进一步通过 Pearson 相关性分析,结果显示,DN 患者 HOMA-IR 与 BMI、UAER、肌酐、胱抑素 C、Hcy 呈正相关,UAER 及 HOMA-IR 为影响 DN 患者疾病无进展生存时间的独立预测因素,其中 HOMA-IR 每增加 1 个单位,DN 患者 60 个月内进展为终末期肾病的风险增加 2.032 倍,以上研究结果提示胰岛素抵抗和蛋白尿与 DN 患者的远期预后密切相关。SLOAN^[12]使用稳态模型评价 HOMA-IR,研究 HOMA-IR 与蛋白尿的关系发现,胰岛素抵抗可导致肾小球足细胞蛋白变性而致尿蛋白。DE COSMO 等^[13]的研究表明,胰岛素抵抗所导致的高血压、血脂紊乱等代谢综合征是肾功能恶化的独立危险因素,它们共同加速了 DN 的病程发展。SHIM 等^[14]的研究也发现,尿蛋白是 DN 的早期标志物,以及疾病进展的独立危险因素,以胰岛素抵抗为中心的代谢综合征与蛋白尿密切相关,参与了肾小球滤过率的下降,改善胰岛素抵抗的药物能减少 2 型糖尿病患者的尿蛋白。以上研究再次证实了本研究结论,此外本研究通过绘制 HOMA-IR 预测 DN 不良预后的 ROC 曲线,获得其最佳截断值,以 HOMA-IR 的最佳截断值将所有患者分为两组,Kaplan-Meier 生存分析结果显示,HOMA-IR<19.6 组患者 12、36、60 个月疾病无进展生存率高于 HOMA-IR≥19.6 组,提示当 DN 患者 HOMA-IR≥19.6 时,60 个月内进展为终末期肾病的风险较大,以 HOMA-IR 来预测 DN 患者的预后具有较高的临床应用价值。胰岛素抵抗促进尿蛋白和肾损伤,加速 DN 进展,其可能机制为胰岛素抵抗及其

相关的高胰岛素血症可上调 RAS 系统的活性,触发一系列细胞信号传导通路,通过激活关键的转录因子介导细胞损伤和炎症反应,在细胞信号的作用下,相关细胞产生各种炎症因子,导致炎症、氧化应激反应、细胞损伤、纤维化和肾小球滤过率的降低,足细胞变形消失,内皮细胞功能紊乱,肾小球基底膜的改变和肾小管的损伤导致尿蛋白的产生,造成 DN 的进展^[15-17]。

综上所述,胰岛素抵抗通过上调 DN 患者体内肾素-血管紧张素系统,改变血管内皮细胞分泌的血管活性介质,使肾脏血管内皮细胞受损,催化生成肾脏活性氧并参与氧化应激反应及通过影响肾脏血流动力学、肾小球滤过率、肾小管重吸收从而导致肾损伤。HOMA-IR 对 DN 患者预后具有较好的预测价值,HOMA-IR≥19.6 的 DN 患者 5 年内发展为终末期肾病风险较大。

参考文献

- [1] WAGNEW F, ESHETIE S, KIBRET G D, et al. Diabetic nephropathy and hypertension in diabetes patients of sub-Saharan countries: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 565.
- [2] SHEN T, MOSER B, GREENE T, et al. Anti-TGF-β1 antibody therapy in patients with diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(3): 953-962.
- [3] 张波, 杨文英. 中国糖尿病流行病学及预防展望 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 7-10.
- [4] GHOLAMI F M. Identification of candidate microRNA biomarkers in diabetic nephropathy: a meta-analysis of profiling studies [J]. J Nephrol, 2018, 31(6): 813-831.
- [5] ZHOU Y, QI C, LI S, et al. Diabetic nephropathy can be treated with calcium dobesilate by alleviating the chronic inflammatory state and improving endothelial cell function [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3): 1119-1133.
- [6] YEGANEH B, OMRANI G R, SHAMS M. Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Diabetes Metab, 2019, 45(1): 53-59.
- [7] KARATAS A, TURKMEN E, ERDEM E, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. Biomark Med, 2018, 12(9): 953-959.
- [8] SADEGHIAN M, AZADBAKHT L, KHALILI N, et al. Oral magnesium supplementation improved lipid profile but increased insulin resistance in patients with diabetic nephropathy: a double-blind randomized controlled clinical trial [J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 193(1): 23-35.
- [9] BHERWANI S, JIBHKATE S B, SAUMYA A S, et al. Hypomagnesaemia: a modifiable risk factor of diabetic nephropathy [J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2017, 29(3): 79-84.

- nephropathy[J]. Clin Kidney J, 2019, 12(1):36-41.
- [5] KERI K C, BLUMENTHAL S, KULKARNI V, et al. Primary membranous nephropathy: Comprehensive review and historical perspective[J]. Postgrad Med J, 2019, 95(1119):23-31.
- [6] FERVENZA F C, APPEL C B, BARBOUR S J, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1):36-46.
- [7] NIKOLOPOULOU A, CONDON M, TURNER-STOKES T, et al. Mycophenolate mofetil and tacrolimus versus tacrolimus alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis: a ran-domised controlled trial[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1):352-360.
- [8] CHOR J Y, KIM D K, KIM Y W, et al. The effect of mycophenolate mofetil versus cyclosporine as combination therapy with low dose corticosteroids in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized trial[J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(9):e74-87.
- [9] SAMY E, WAX S, HUARD B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases[J]. Int Rev Immunol, 2017, 36(1):3-19.
- [10] KAWAKAMI T, MIZUSHIMA I, YAMADA K, et al. Abundant a proliferation-inducing ligand (APRIL)-producing macrophages contribute to plasma cell accumulation in immunoglobulin G4-related disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(6):960-969.
- [11] TAGUCHI T, OYAMADA M, HARADA T. Pathology of membranous nephropathy[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2011, 53(5):684-691.
- [12] 翟亚玲, 高静歌, 龙晓青, 等. 特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平的测定及临床意义[J]. 中国全科医学, 2020, 23(14):1764-1768.
- [13] KDIGO Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2):139-274.
- [14] YAMAGUCHI M, ANDO M, KATSUNO T, et al. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan[J]. Ren Fail, 2018, 40(1):435-441.
- [15] O'SHAUGHNESSY M M, TROOST J P, BOMBACK A S, et al. Treatment patterns among adults and children with membranous nephropathy in the cure glomerulonephropathy network(CureGN)[J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(12):1725-1734.
- [16] SHAO L, JIN J, YE B, et al. New-onset diabetes mellitus in patients with idiopathic membranous nephropathy undergoing tacrolimus and low-dose corticosteroid therapy [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(6):1352-1362.
- [17] HAN S S, YANG S H, JO H A, et al. BAFF and APRIL expression as an autoimmune signature of membranous nephropathy[J]. Oncotarget, 2018, 9(3):3292-3302.
- [18] ZHAI Y L, ZHU L, SHI S F, et al. Increased APRIL, expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11):e3099.

(收稿日期:2021-10-28 修回日期:2022-02-11)

(上接第 1114 页)

- [10] KARALLIEDDE J, GNUDI L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(2):206-213.
- [11] GORU S K, KADAKOL A, GAIKWAD A B. Hidden targets of ubiquitin proteasome system: to prevent diabetic nephropathy[J]. Pharmacol Res, 2017, 120:170-179.
- [12] SLOAN L A. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects[J]. J Diabetes, 2019, 11(12):938-948.
- [13] DE COSMO S, MENZAGHI C, PRUDENTE S, et al. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(1):29-36.
- [14] SHIM K, BEGUM R, YANG C, et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2020, 11(1):1-12.
- [15] GHEITH O, FAROUK N, NAMPOORY N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors[J]. J Nephropharmacol, 2015, 5(1):49-56.
- [16] ISERI K, IYODA M, SHIKIDA Y, et al. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature[J]. Diabet Med, 2017, 34(12):1788-1791.
- [17] BAYLISS G, WEINRAUCH L A, D'ELIA J A. Pathophysiology of obesity-related renal dysfunction contributes to diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(4):440-446.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-01-30)