

早期进行性肾功能下降作为糖尿病肾病新的评价指标

——2014 年美国糖尿病协会“Kelly West 糖尿病流行病学杰出成就奖”

演讲报告解读

张磊 董砚虎

【摘要】 长期以来,糖尿病肾病的诊断、治疗与预后评价都是以尿白蛋白排泄率为中心的,而 2014 年美国糖尿病协会“Kelly West 糖尿病流行病学杰出成就奖”获得者 Andrzej Krolewski 教授通过多年研究发现,早期进行性肾脏功能下降更能反映肾脏疾病的进展和终末期肾病的发生风险。

【关键词】 糖尿病;肾脏疾病;流行病学

Early, progressive renal decline: a novel marker for diabetic nephropathy--A summary of 2014 ADA "Kelly West Award for Outstanding Achievement in Epidemiology" Lecture Zhang Lei, Dong Yan-hu. Qingdao Endocrine & Diabetes Hospital, Qingdao Institute for Endocrinology and Metabolism, Qingdao Key laboratory of Endocrinology and Diabetes, Qingdao 266071, China

【Abstract】 For a long time the proteinuria-centric model has been widely recognized for the diagnosis, treatment and prognostic evaluation of diabetic nephropathy. The view, however, is challenged by Professor Andrzej Krolewski, the awardee of 2014 Kelly West Award in Epidemiology, who discovered that end stage renal disease (ESRD) begins with early, progressive renal decline, a process independent of microalbuminuria.

【Key words】 Diabetes mellitus; Nephropathy; Epidemiology

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 308-309)

在 2014 年美国糖尿病协会(ADA)科学年会上,一年一度的 Kelly West 奖授予了来自哈佛大学医学院、Joslin 糖尿病中心的 Andrzej Krolewski 教授。Andrzej 教授以“微量白蛋白尿退出历史舞台的时刻:早期进行性肾功能下降开启新的时代(Time to Retire ‘Microalbuminuria’: Early, Progressive Renal Decline is the New Paradigm)”为题进行了精彩的获奖演讲,系统回顾了他在糖尿病肾脏疾病流行病学方面的研究历程。

1 1 型糖尿病肾脏疾病研究进展

1.1 早期肾功能下降与 1 型糖尿病肾脏疾病的相关性 在糖尿病肾病研究领域,尿白蛋白排泄率被公认为是糖尿病肾脏疾病进展、诊断和治疗效果评价的最重要指标。但 Perkins 等^[1]研究显示,通过对 Joslin 肾病研究中 386 例未进行干预的微量白蛋白

尿的 1 型糖尿病患者进行 6 年随访,发现仅有 45% 的患者仍处于微量白蛋白尿阶段,40% 的患者尿白蛋白排泄率恢复正常,15% 的患者发展为大量白蛋白尿。这项研究提示尿白蛋白排泄率或许不能完全反映糖尿病肾脏疾病的进展和恶化程度。在后续的研究中,Andrzej 教授通过对 79 例 1 型糖尿病新发微量白蛋白尿的患者随访 10 ~ 14 年发现,55 例患者始终维持正常肾功能,而 24 例(30%)病情恶化的患者在发生微量白蛋白尿时即已出现肾功能下降,评估的肾小球滤过率(eGFR)以每年 3.3% ~ 17% 的速率下降,并首次提出早期进行性肾功能下降可能与 1 型糖尿病肾脏疾病进展或终末期肾病相关性更强^[2-4]。进一步研究发现,与对照组相比,早期肾功能减退患者尿液中 IV 型、V 型胶原及细胞黏合素-X(tenascin-X)等 3 种肽类片段数量减少,同时存在肌醇戊基磷酸激酶、胞质紧密结合蛋白-3 及脂肪肿瘤抑制因子-2 等片段增加^[5]。1 型糖尿病合并早期肾功能下降患者肾组织活检也发现肌

醇戊基磷酸激酶表达增加,提示尿液蛋白组学表达异常可能是早期进行性肾功能下降及糖尿病肾脏疾病的调节因素和生物学标志物。

1.2 早期肾功能下降的危险因素 Andrzej 教授在 Joslin 肾病研究中继续对正常白蛋白尿和微量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者平均随访 8 年发现,10% 的正常白蛋白尿患者和 35% 的微量白蛋白尿患者出现 eGFR 进行性下降(每年下降 3.3%)。造成这种早期肾功能下降的决定因素包括基线尿酸水平、肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 或 2 (TNFR2)、基线 HbA1c、年龄、糖尿病病程、收缩压及血浆高分子量激肽原^[6-9]。进一步研究中,对 355 例 1 型糖尿病合并白蛋白尿患者随访 4~6 年发现,基线尿酸水平每升高 1 mg/dl,发生早期 eGFR 下降的风险增加 40% [优势比 (OR) = 1.4, 95% CI: 1.1 ~ 1.8]^[6]。而 HbA1c 每降低 1%, 终末期肾病的发病风险降低 24% [风险比 (HR) = 0.76, 95% CI: 0.63 ~ 0.91, P = 0.003], 说明血糖长期稳定控制能够减慢 eGFR 下降,延缓 1 型糖尿病患者终末期肾病的发生和发展^[10]。另外, TNFR2 与 HbA1c 在降低 eGFR 方面还具有协同效应,当二者水平同时升高时 eGFR 降低得更明显^[11]。对 1 型糖尿病合并白蛋白尿患者随访 5~15 年发现,调整基线尿白蛋白-肌酐比值、eGFR 及 HbA1c 后,基线肾损害分子-1 (KIM-1) 能够预测 eGFR 下降和终末期肾病风险^[12]。Andrzej 也在糖尿病肾脏疾病基础研究方面作了大量工作。通过全基因组关联性分析,发现 13 个单核苷酸基因多态性与 1 型糖尿病肾脏疾病相关 (P < 0.001)。其中 FRMD3 和 CARS 基因多态性与糖尿病肾脏损害遗传易感性关系最密切^[13]。

1.3 早期肾功能下降的评价方法 目前对 eGFR 的评价方法主要有基于肌酐水平及基于胱抑素 C 水平的计算公式。Andrzej 也评价了不同的 eGFR 评价方法对肾脏疾病的预测价值。通过对糖尿病合并 1~3 期慢性肾脏病患者随访 8~10 年发现,按照基于胱抑素 C 水平的计算公式进行肾脏疾病分级能够提高对终末期肾病发病风险的预测能力。提示血清胱抑素 C 可能是反映肾脏损害的一个重要指标^[14-15]。

2 2 型糖尿病肾脏疾病研究进展

此外, Andrzej 也对 2 型糖尿病肾脏疾病进行了深入研究。通过对 Joslin 肾脏研究队列中的 2 型糖尿病患者长期随访发现,血液尿毒症毒素物质早期升高与必需氨基酸消耗是 2 型糖尿病患者进展为终末期肾病的早期表现^[16]。而 TNFR1 除了与 1 型糖

尿病终末期肾病相关外,也是 2 型糖尿病终末期肾病的危险因素^[9]。基因及流行病学研究已经发现 B7-1 基因多态性与 2 型糖尿病肾脏疾病相关。足细胞异位表达 B7-1 导致的细胞凋亡、足细胞结构破坏及尿蛋白排泄率升高能够被 B7-1 表达抑制剂细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4-Ig 逆转,为 2 型糖尿病肾脏疾病的治疗提供新的研究方向^[17]。

参 考 文 献

- [1] Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (23): 2285-2293.
- [2] Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18 (4): 1353-1361.
- [3] Skupien J, Warram JH, Smiles AM, et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease [J]. Kidney Int, 2012, 82 (5): 589-597.
- [4] Krolewski AS, Gohda T, Niewczas MA. Progressive renal decline as the major feature of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18 (4): 571-583.
- [5] Merchant ML, Perkins BA, Boratyn GM, et al. Urinary peptidome may predict renal function decline in type 1 diabetes and microalbuminuria [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20 (9): 2065-2074.
- [6] Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (6): 1337-1343.
- [7] Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23: 516-524.
- [8] Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (1): 226-234.
- [9] Lee JE, Gohda T, Walker WH, et al. Risk of ESRD and all cause mortality in type 2 diabetes according to circulating levels of FGF-23 and TNFR1 [J]. PLoS One, 2013, 8: e58007.
- [10] Skupien J, Warram JH, Smiles A, et al. Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, [Epub ahead of print].
- [11] Skupien J, Warram JH, Niewczas MA, et al. Synergism between circulating tumor necrosis factor receptor 2 and HbA1c in determining renal decline during 5-18 years of follow-up in patients with type 1 diabetes and proteinuria [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (9): 2601-2608.
- [12] Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type 1 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, [Epub ahead of print].
- [13] Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2009, 58 (6): 1403-1410.
- [14] Skupien J, Warram JH, Groop PH, et al. Cystatin-based estimated GFR versus creatinine-based and creatinine-and cystatin-based estimated GFR for ESRD and mortality risk in diabetes [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62 (1): 184-186.
- [15] Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (11): 2311-2316.
- [16] Niewczas MA, Sirich TL, Mathew AV, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: metabolomic study [J]. Kidney Int, 2014, 85 (5): 1214-1224.
- [17] Fiorina P, Vergani A, Bassi R, et al. Role of podocyte b7-1 in diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25 (7): 1415-1429.

(收稿日期: 2014-08-14)