

## · 综述 ·

## 限食治疗糖尿病肾病的研究进展

曹萌 陈堃 茅晓东 刘超

【摘要】 糖尿病肾病是一类十分常见的糖尿病微血管并发症,也是糖尿病致残、致死的主要原因之一。大量的基础和临床研究证实,不同的饮食限制如低蛋白限食、低热量限食及限食模拟剂能够减少蛋白尿的产生、提高肾小球滤过率,防止肾结构改变,以延缓糖尿病肾病的进展,但其具体机制是否与增强自噬、抗氧化应激、抗凋亡相关尚待进一步研究。

【关键词】 糖尿病;糖尿病肾病;热量限制;蛋白限制;限食模拟剂

**Effects of diet restriction on diabetic nephropathy** Cao Meng, Chen Kun, Mao Xiaodong, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

【Abstract】 Diabetic nephropathy is one of the most common complications of diabetic microangiopathy and the leading causes of death in patients with diabetes. Clinical and basic experiments demonstrated that different types such as calorie or protein restriction and analogue of calorie restriction can reduce the albuminuria, improve glomerular filtration rate, prevent the destruction of the renal construction and delay the progression of diabetic nephropathy. However, the mechanisms of diet restriction, which may be associated with enhanced autophagy or anti-oxidative stress and anti-apoptosis, still need further research.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Calorie restriction; Protein restriction; Analogue of calorie restriction

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:395-397)

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症之一,是进展为终末期肾病最常见的因素,也是糖尿病患者的主要死亡原因<sup>[1]</sup>。其治疗包括控制血糖、血压和蛋白摄入,抗氧化应激,调节炎症反应因子,改善血流动力学障碍等多种方法。近年来,自然疗法预防和治疗糖尿病及其慢性并发症成为医学界研究的热点,而限食疗法,即热量限制作为最常见的自然疗法之一,能够显著改善糖尿病患者的糖、脂代谢和高胰岛素血症<sup>[2]</sup>。现就其对糖尿病肾病的治疗作用进行综述。

### 1 限食疗法的发展及其种类

热量限制即限食,是在确保生物体不发生营养不良的情况下,通过限制每日摄入食物中的热量或某一成分的含量,达到治疗疾病、延缓衰老等目的的

一种治疗方法。作为一种古老的养生方法,早在 500 多年前,西方学者就提出限制饮食能延长寿命、益于健康,而过度饮食则行之相反的观点。限食疗法用于治疗临床疾病可追溯至 20 世纪初。自 1935 年 McCay 等发现适度限食可以延长大鼠寿命以来,大量实验不断证实,热量限制可以延缓衰老,维持正常生理状态,并且能够延缓和预防一些与年龄相关疾病的发生、发展<sup>[3]</sup>。

各类研究报道中,限食的具体程度不一、形式多样。根据每日供给的热量,限食疗法分为常规限食和极低热量限食。常规限食的程度一般为将每日所需热量减少 15%~40%,部分研究采用 400 kcal/d 甚至更低的极低热量进食。根据限食时间长短可分为短期限食(一般≤7~9 d),长期限食(>9 d);根据限食频率可分为间断限食(每周 2 d 限食,余正常饮食),隔日限食,连续限食;根据不同组分可分为低蛋白饮食、低脂饮食、低酮饮食及限食模拟剂的应用等<sup>[4]</sup>。难于统一的热量限制方案对于糖尿病肾病的作用和结果不尽相同。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.06.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270861)

作者单位:210028 南京,中国中医科学院江苏分院,南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区

通信作者:刘超,Email:liuchao@jsatcm.com

## 2 低蛋白限食对糖尿病肾病的作用

低蛋白饮食治疗糖尿病肾病已有 100 多年的历史。低蛋白饮食不仅可减少慢性肾功能衰竭患者的尿白蛋白排泄,而且能缓解肾脏疾病患者诸多尿毒症症状及糖、脂代谢紊乱。蛋白尿患者蛋白质摄入量与尿白蛋白排泄量密切相关,低蛋白饮食通过限制蛋白质摄入,减少代谢性废物在体内的蓄积,防止有机酸、氢离子、磷酸盐等积聚引起的代谢性酸中毒。另外,在充分保证热量条件下给予低蛋白饮食,机体将会适应性增加蛋白质合成,减少氨基酸氧化及蛋白质降解。机体通过这个机制既能维持中性或正性氮平衡,减少尿白蛋白排泄,改善蛋白质代谢,同时改善碳水化合物、脂肪代谢,减轻胰岛素抵抗,从而有助于延缓肾损害的进展。

临床研究方面,2008 年 Velázquez López 等<sup>[5]</sup>将 60 例糖尿病肾病患者(正常蛋白尿 19 例、微量白蛋白尿 22 例、大量白蛋白尿 19 例)统一饮食调整 3 个月,随机分为低蛋白饮食组 $[0.6\sim 0.8\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 和正常蛋白饮食组 $[1.0\sim 1.2\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ ,干预 4 个月后发现大量白蛋白尿患者 24 h 白蛋白排泄率下降,同时肾小球滤过率(GFR)升高( $P<0.05$ ),正常蛋白尿和微量白蛋白尿患者无明显变化,认为适度的限制蛋白饮食可以提高大量白蛋白尿糖尿病患者的肾功能。2009 年 Koya 等<sup>[6]</sup>报道,在一项多中心、随机、对照研究中将 112 例糖尿病肾病患者随机分为低蛋白饮食组 $[0.8\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 和正常蛋白饮食组 $[1.2\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ ,随访 5 年后发现,低蛋白饮食组和正常蛋白饮食组之间年平均 GFR 改变差值为 $-0.3\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ (95% CI:  $-3.9\sim 4.4$ ,  $P=0.93$ ),年平均肌酐清除率改变差值为 $-0.006\text{ ml}/(\text{s}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ (95% CI:  $-0.089\sim 0.112$ ,  $P=0.80$ )。低蛋白饮食组血清肌酐升高翻倍的比例为 34.0%,正常蛋白饮食组为 36.6%,差异无统计学意义,两组血肌酐翻倍的到达时间也相似,长期观察来看低蛋白饮食未见明确的肾脏保护作用。2013 年 Nezu 等<sup>[7]</sup>对 13 个随机对照临床研究进行系统回顾和荟萃分析显示,在实际蛋白摄取率一致的情况下,低蛋白饮食可以显著提高 GFR 水平 $[5.82\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ , 95% CI:  $2.30\sim 9.33$ ,  $I^2=92\%$ ;  $n=624$ ],且该作用和糖尿病的类型、肾病发展阶段及干预时间一致。各组尿蛋白和血清白蛋白水平无明显差异。低蛋白饮食组糖化血红蛋白轻度下降但临床意义显著( $-0.26\%$ ,

95% CI:  $-0.35\sim -0.18$ ,  $I^2=0\%$ ;  $n=536$ )。对于进展期肾病患者,丹麦 Steno 糖尿病中心对 82 例 1 型糖尿病合并晚期肾病患者研究结果表明,适度限制蛋白饮食可以改善预后。其他研究也证明低蛋白饮食可以防止肾小球硬化,延缓肾病的进展<sup>[8]</sup>。另据巴西圣保罗大学报道,极低蛋白饮食加  $\alpha$ -酮酸治疗,能改善晚期肾病(内生肌酐清除率低于  $25\text{ ml}/\text{min}$ )患者的钙磷代谢,降低尿素氮水平,具有肾脏保护作用<sup>[9]</sup>。

## 3 低热卡限食对糖尿病肾病的作用

低热卡限食已经被证实可独立于其他因素而使糖尿病患者获益。通过总热量限制可以降低糖尿病患者空腹血糖和胰岛素水平,改善胰岛素分泌,逆转胰岛素抵抗。有研究发现,不仅低蛋白饮食有利于延缓糖尿病肾病的进展,低碳水化合物、低铁、强化多酚饮食(CR-LIPE)也具有保护肾功能作用。Mitch<sup>[10]</sup>对 191 例不同 GFR 的 2 型糖尿病患者进行 CR-LIPE 和低蛋白饮食 $[0.8\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 的比较。结果显示,在为期 1.8~3.8 年的随访期内,CR-LIPE 比低蛋白饮食疗效提高 40%~50%。同时,CR-LIPE 组也没有出现缺铁性贫血。但对于同时进行促红细胞生成素替代治疗的患者,由于铁的生理需求增加,铁的缺乏可能会影响贫血的治疗,故此疗法还需进一步研究。Lezcano 等<sup>[11]</sup>通过为期 9 周热量限制的干预有效降低了 Zucker 糖尿病大鼠的血糖、氧化型低密度脂蛋白以及肝脏载脂蛋白 A1 的表达,同时包括蛋白尿在内的肾损伤标志物也得到明显改善。Nangaku<sup>[12]</sup>对 SHR/ND 大鼠进行了为期 20 周的 20% 热量限制,结果显示,在实验动物的肥胖程度、血压和高血糖都得到显著缓解的同时,肾损伤也得到了有效保护。一些研究小组对低热卡限食治疗糖尿病肾病的机制也进行了探讨。Dutra 等<sup>[13]</sup>通过 17 周的限食观察到实验动物肾脏的氧化应激损伤显著减轻,同时过氧化物歧化酶的活性升高。因此,推测限食可能是通过影响细胞的氧化应激而发挥保护作用。而另一小组的研究显示,间断限食能够有效上调肾组织的沉默调节蛋白 2 表达和 AMP 活化蛋白激酶信号,从而减缓肾细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。2013 年, Lempiäinen 等<sup>[15]</sup>也报道和对照组相比,每天摄入 70% 正常饮食可提高 Wistar 大鼠肾脏内皮型一氧化氮合酶和过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子-1 $\alpha$  水平,增强自噬作用,从而减轻大鼠肾脏缺血/再灌注损伤。由此可见,低热卡限食对糖尿病肾病的改善作用可能有多种途径。

#### 4 限食模拟剂对糖尿病肾病的作用

低蛋白限食和低热卡限食对于糖尿病肾病的治疗已被普遍认可。然而,在限食治疗过程中要谨防营养不良。这是因为糖尿病患者体内胰岛素缺乏和胰岛素抵抗,均可使肌肉蛋白合成减弱;临床糖尿病肾病患者常有大量蛋白尿(甚至进入肾功能衰竭期后仍如此),蛋白丢失严重;糖尿病患者常合并胃肠植物神经紊乱,食欲不佳,所以,易导致机体负氮平衡。因此,有科学家试图利用一些限食模拟剂治疗糖尿病肾病,既能达到限食治疗的效果,又避免了长期限食可能造成的营养不良。

Tikoo 等<sup>[16]</sup>利用限食模拟剂 roflumilast 治疗糖尿病肾病大鼠模型。结果显示,roflumilast 能够降低糖尿病大鼠的血糖、尿蛋白和尿肌酐水平,并且提高血浆白蛋白水平。同时糖尿病大鼠胰腺的血红素氧合酶 1 表达下降, $\beta$  细胞凋亡减少。其作用机制可能是通过抑制磷酸二酯酶 4,激活沉默调节蛋白 2 和 AMP 活化蛋白激酶发挥抗凋亡、抗氧化效应,并发现经过 roflumilast 的治疗肾细胞的自噬活性显著增强。Cui 等<sup>[17]</sup>进一步证实限食模拟剂可以有效地激活糖尿病大鼠肾组织的线粒体自噬水平,降低胞内泛素化蛋白的聚集,其抗氧化的保护作用与自噬活性密切相关。

综上所述,限食疗法能够有效降低血糖、控制血压、改善肾功能,从而达到保护糖尿病肾病患者的目的。然而,长期限食治疗可能造成患者的营养不良,需要相应的饮食指导。另外,不同限食方式,尤其是低脂限食或低碳水化合物限食对糖尿病肾病的防治作用尚缺乏研究,而限食疗法对糖尿病肾病的保护机制亦需要进一步探索。

#### 参 考 文 献

- [1] Stanton RC. Frontiers in diabetic kidney disease: introduction [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2 Suppl 2): S1-S2.
- [2] Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction [J]. Mol Aspects Med, 2011, 32(3): 159-221.
- [3] Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(1): 7-13.
- [4] Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(3): 505-516.
- [5] Velázquez López L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, et al. Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. Nutr Hosp, 2008, 23(2): 141-147.
- [6] Koya D, Haneda M, Inomata S, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial [J]. Diabetologia, 2009, 52(10): 2037-2045.
- [7] Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. BMJ Open, 2013, 3(5): e002934.
- [8] Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2002, 62(1): 220-228.
- [9] Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients [J]. Eur J Clin Nutr, 2005, 59(1): 129-136.
- [10] Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease [J]. Kidney Int Suppl, 2005, (94): S133-S135.
- [11] Lezcano EJ, Iñigo P, Larraga AM, et al. Caloric restriction or telmisartan control dyslipidemia and nephropathy in obese diabetic Zucker rats [J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 10.
- [12] Nangaku M. Energy policy of the kidney: launch of AMPK as a novel therapeutic target [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(7): F977-F978.
- [13] Dutra MF, Bristot IJ, Batassini C, et al. Effects of chronic caloric restriction on kidney and heart redox status and antioxidant enzyme activities in Wistar rats [J]. BMB Rep, 2012, 45(11): 671-676.
- [14] Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3): 153-164.
- [15] Lempiäinen J, Finckenberg P, Mervaala EE, et al. Caloric restriction ameliorates kidney ischaemia/reperfusion injury through PGC-1 $\alpha$ -eNOS pathway and enhanced autophagy [J]. Acta Physiol (Oxf), 2013, 208(4): 410-421.
- [16] Tikoo K, Lodea S, Karpe PA, et al. Calorie restriction mimicking effects of roflumilast prevents diabetic nephropathy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(4): 1581-1586.
- [17] Cui J, Shi S, Sun X, et al. Mitochondrial autophagy involving renal injury and aging is modulated by caloric intake in aged rat kidneys [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69720.

(收稿日期:2015-05-04)