

糖尿病正常白蛋白尿而肾功能不全的研究进展

丁静雅 梁雅灵 徐勇 李衍辉

【摘要】 糖尿病肾病是导致终末期肾病的一个主要原因,而微量白蛋白尿是糖尿病肾病的一个重要临床表现。近期研究表明,正常白蛋白尿而肾功能不全的情况在糖尿病患者中并不少见,尤其是 2 型糖尿病。正常白蛋白尿而肾功能不全的发病机制可能与肾间质纤维化、缺血性血管疾病以及尿液中尿白蛋白碎片的比例增加有关。其临床特点为女性比例较高,糖尿病病程较短,高血压发病率更低等。正常白蛋白尿而肾功能不全的病理特点为整体肾小球硬化。目前关于正常白蛋白尿而肾功能不全的治疗与白蛋白尿肾功能不全的患者并没有什么不同,而其预后可能比后者更好。

【关键词】 糖尿病肾病;正常白蛋白尿;肾功能不全

基金项目:四川省教育厅重点项目(10ZA036);四川省国际合作项目(14GH0003)

Update of normoalbuminuric renal insufficiency in diabetes Ding Jingya, Liang Yaling, Xu Yong, Li Yanhui. Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Xu Yong, Email:xywyll@aliyun.com

【Abstract】 Diabetic nephropathy is a leading cause of end-stage renal disease and microalbuminuria has been considered as the first clinical sign of diabetic nephropathy. However, recent studies demonstrated that normoalbuminuric renal insufficiency is not uncommon for diabetic patients, especially in type 2 diabetes mellitus. The pathogenesis of normoalbuminuric renal insufficiency is related to renal interstitial fibrosis and ischemic vascular disease and increase of proportion of protein fragments in urine. Its clinical characteristics is associated with a higher proportion of female, a shorter duration of diabetes, lower prevalence of hypertension. The pathological characteristics associated with normoalbuminuric renal insufficiency in diabetes is global glomerular sclerosis. The treatment of normoalbuminuric renal insufficiency is similar to the treatment of albuminuric renal insufficiency and studies have shown that normal albuminuria renal insufficiency patients may have a better outcome compared to the latter.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Normoalbuminuria; Renal insufficiency

Fund program: Educational Commission of Sichuan Province of China(10ZA036); International Cooperation Project of Sichuan Province of China(14GH0003)

白蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)是诊断临床糖尿病肾病的主要标志物,微量白蛋白尿已被认为是糖尿病肾病的一个临床重要征象。最近研究表明,在一些糖尿病患者中GFR下降可能会先于微量白蛋白尿出现^[1-3]。正常白蛋白尿而肾功能不全的发病机制、临床和病理特点、治疗和预后均与存在白蛋白尿的糖尿病肾病有差异,本文就此方面的研究进展作一综述。

1 正常白蛋白尿而肾功能不全在糖尿病患者中的发病率

根据糖尿病控制和并发症试验(DCCT)和糖尿

病干预和并发症的流行病学(EDIC)在1982—2006年的研究结果,1型糖尿病患者正常白蛋白尿而低GFR [$<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 的发病率为23.6%^[4]。糖尿病患者肾病和心血管疾病危险预知因素的教育(DEMAND)在2002—2005年的研究显示,2型糖尿病患者正常白蛋白尿而低GFR [$<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 的发病率为32%,而美国第三次国家健康和营养调查(NHANES III)在1988—1994年的研究表明其发病率为35.1%,英国前瞻性糖尿病研究在1977—1991年进行的研究表明其发病率为50.8%,日本糖尿病临床研究数据管理(JDDM)在2004—2005年的研究表明其发病率为51.8%,肾损伤频繁与非胰岛素依赖糖尿病共存

的国家评估 (NE-FRON) 在 2005 年进行的研究表明其发病率为 55.0%, 肾功能不全和心血管事件 (RIACE) 在 2007—2008 年的研究表明其发病率为 56.5%^[5-6]。这些结果说明正常白蛋白尿肾功能不全在 2 型糖尿病患者中并不少见。

2 正常白蛋白尿而肾功能不全在糖尿病中的发病机制

肾间质纤维化、缺血性血管疾病或胆固醇微栓塞都有可能引起 2 型糖尿病患者出现正常白蛋白尿而肾功能不全。第一, 肾小管受到感染或中毒损伤后发生纤维化, 近曲小管对肾小球滤过液中的小分子蛋白质重吸收能力降低, 出现以小分子蛋白为主的白蛋白尿, 而并不是由于肾小球的损伤而出现大量的白蛋白尿。第二, 由于肾内动脉硬化所致的肾脏局部缺血导致正常白蛋白尿肾功能不全。在 2 型糖尿病患者中发现, 无论尿白蛋白的程度如何, GFR 均与肾内动脉阻力指数呈负相关^[7-8]。第三, 研究发现, 在正常白蛋白尿而肾功能不全的 2 型糖尿病患者中, 与正常 GFR 患者相比, 在低 GFR 患者的肾组织活检中发现基底膜增宽和大部分的肾小球及肾小球膜扩张^[9]。

正常肾脏对蛋白的处理是通过溶酶体降解吸收小管液和胞吐的蛋白碎片回到尿液。在正常人的尿液中, 大部分尿白蛋白是由蛋白碎片组成, 而完整的蛋白少于 5% ~ 10%, 通过传统的蛋白检测不能发现这些尿白蛋白碎片。从正常白蛋白尿到大量白蛋白尿, 整蛋白比例的增加与肾病进展一致。所以, 正常白蛋白尿而肾功能不全的发病原因还可能是尿蛋白碎片的比例明显增加, 然而这些碎片无法被检测, 因而表现为正常白蛋白尿^[9]。

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 阻滞剂可减少白蛋白尿, 使正常白蛋白尿而肾功能不全的发生率增加。不过 RIACE 研究表明, 在正常白蛋白尿而肾功能不全的患者中, 使用 RAS 阻滞剂的比例并不高^[6]。

3 糖尿病正常白蛋白尿而肾功能不全的特点

3.1 临床特点 糖尿病正常白蛋白尿而肾功能不全的患者与有白蛋白尿肾功能不全的患者相比, 其临床特点包括: 女性比例较高, 糖尿病病程较短; 高血压、视网膜病变、神经病变、早期心血管病变发生率和吸烟比例更低, 抗高血压药物包括 RAS 阻滞剂的使用率更低, HbA1c 和甘油三酯水平更低, 血红蛋白和高密度脂蛋白-胆固醇水平更高^[5-6, 10]。然而, 与有白蛋白尿而肾功能正常的患者相比, 正常白蛋白尿而肾功能不全的患者年龄更大, 女性和非吸烟者比例更高, 高血压、血脂异常、代谢综合征、早期心

血管疾病的发生率更高, 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数更高^[5]。

3.2 病理特点 关于糖尿病肾病中正常白蛋白尿肾功能不全患者病理特点的研究较少。其中一项针对 8 例正常白蛋白尿低 GFR [$(75 \pm 10) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的 1 型糖尿病女性的长期研究发现, 这些患者晚期肾小球损伤更严重, 如肾小球系膜的体积分数更高, 小动脉透明变性指数更大, 以及比正常白蛋白尿和 GFR [$(115 \pm 15) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的女性整体肾小球硬化比例更高^[11]。另一项研究表明, 与正常白蛋白尿和 GFR [$>90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的患者相比, 正常白蛋白尿低 GFR [$<90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的 1 型糖尿病患者, 肾小球病变更严重, 如基底膜宽度增加和肾小球系膜更大部分被占据。此外, 已有报道在 Cohen 糖尿病鼠的动物模型中发现了典型糖尿病性肾小球硬化症的特点, 如系膜基质扩张、基底膜增厚和 IV 型胶原沉积增加^[12]。

一项对 260 例 2 型糖尿病患者的研究也表明, 与正常白蛋白尿和 GFR 的患者相比, 正常白蛋白尿低 GFR 的患者弥漫性病变、结节状病变、小管间质性病变以及血管病变进展得更快^[13]。

4 正常白蛋白尿而肾功能不全的糖尿病患者的治疗及预后

很少有针对正常白蛋白尿而肾功能不全患者的治疗方案进行研究。目前, 正常白蛋白尿而肾功能不全患者的治疗与有白蛋白尿而肾功能不全患者的治疗并没有什么不同。主要治疗方案是对血糖、血压、血脂的严格控制以及戒烟^[14]。

正常白蛋白尿而肾功能不全的糖尿病患者的预后仍有争议, 但部分研究显示他们可能比有白蛋白尿的糖尿病患者预后更好, 甚至能够保存一定的肾功能。在一项 89 例低 GFR [$<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的糖尿病患者的研究中, 正常白蛋白尿、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿者分别占 17%、40% 和 43%。在 38 个月的随访期间, 正常白蛋白尿的患者中没有人进行透析, 而他们的尿白蛋白排泄率和血清肌酐水平保持稳定。而且, 在此期间也没有正常白蛋白尿的患者死亡^[15]。在另一项 1 538 例 2 型糖尿病患者参与的人群研究中, 正常白蛋白尿、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿者分别占 51%、32%、17%, 在 11 年的随访期间, 只大量白蛋白尿患者 GFR 不断降低, 从而导致心血管死亡率和全因死亡率的风险比不断增加^[10]。

另一些研究表明, 在正常范围内较高水平的尿

白蛋白排泄率可以预测糖尿病患者的GFR下降得更快和心血管疾病的发生率更高^[16-17]。此外,有研究指出,白蛋白尿和肾功能分别或独立预测糖尿病患者肾脏事件、心血管事件和死亡^[18-20]。因此,在目前的临床环境中,需要进行关于低GFR不伴有白蛋白尿的临床意义以及糖尿病肾病确诊新生物标志的进一步研究。

综上所述,正常白蛋白尿而肾功能不全在糖尿病患者中并不少见。除少数糖尿病性肾小球病变,不成比例的终末期肾间质病变、血管病变和整体肾小球硬化都表明糖尿病肾脏损伤及肾脏硬化的存在,这很有可能与正常白蛋白尿而肾功能不全在某些 2 型糖尿病患者中的发展有关。正常白蛋白尿而肾功能不全的临床特点已比较明确,但对其病理特点的研究以及与传统糖尿病肾病相比治疗差异的研究较少。此外,正常白蛋白尿而肾功能不全的糖尿病患者的预后仍然存在争议。临床医生不能仅根据白蛋白尿的出现来判断糖尿病肾病是否存在;对正常白蛋白尿糖尿病患者的药物使用要更加谨慎以免加重患者的肾功能损害。总之,要重视正常白蛋白尿而肾功能不全的现象,进行更深入研究,这可以对早期发现糖尿病肾病,改善其治疗有所帮助。

参 考 文 献

- [1] Japan nephrology society. Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2012, 54(8): 1034-1191.
- [2] Wada T, Shimizu M, Toyama T, et al. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(1): 96-101. DOI: 10.1007/s10157-011-0508-z.
- [3] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report[J]. Kidney Int, 2011, 80(1): 17-28. DOI: 10.1038/ki.2010.483.
- [4] Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1536-1543. DOI: 10.2337/dc09-1098.
- [5] Yokoyama H, Sone H, Oishi M, et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4): 1212-1219. DOI: 10.1093/ndt/gfn603.
- [6] Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes[J]. J Hypertens, 2011, 29(9): 1802-1809. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.

- [7] Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis[J]. Diabetes Care, 1998, 21(11): 1848-1855.
- [8] MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? [J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1560-1566.
- [9] Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(3): 246-257. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283456546.
- [10] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group [J]. Diabetes Care, 2007, 30(8): 2034-2039.
- [11] Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion[J]. Diabetes, 1992, 41(5): 581-586.
- [12] Yagil C, Barak A, Ben-Dor D, et al. Nonproteinuric diabetes-associated nephropathy in the Cohen rat model of type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2005, 54(5): 1487-1496.
- [13] Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3655-3662. DOI: 10.2337/dc13-0298.
- [14] Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics[J]. J Physiol, 2014, 592(18): 3997-4012. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
- [15] Bruno G, Merletti F, Bargero G, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study[J]. Diabetologia, 2007, 50(5): 941-948.
- [16] Babazono T, Nyumura I, Toya K, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2009, 32(8): 1518-1520. DOI: 10.2337/dc08-2151.
- [17] Ruggerenti P, Porini E, Motterlini N, et al. Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10): 1717-1724. DOI: 10.1681/ASN.2012030252.
- [18] Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(8): 1813-1821. DOI: 10.1681/ASN.2008121270.
- [19] Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, et al. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in type 2 diabetes: JDDM study 16[J]. Diabet Med, 2008, 25(12): 1426-1432. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02592.x.
- [20] Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, et al. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71810. DOI: 10.1371/journal.pone.0071810.