

从《中国糖尿病肾病防治专家共识》 看糖尿病肾病的综合防治

魏晓 欧三桃

doi:10.3969/j.issn.1672-7851.2016.06.005

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation)在2013年公布的最新糖尿病流行病学数据显示,全球20~79岁成年人中共有3.82亿糖尿病患者,其患病率高达8.3%。更严重的是预计到2035年,全世界将有5.92亿人被诊断为糖尿病,4.71亿人诊断为糖耐量受损。2013年糖尿病(20~79岁)患者数量在前10位的国家/地区中,中国糖尿病患者人数高达98.4百万,已成为世界上糖尿病患者最多的国家。

《柳叶刀》最新研究表明糖尿病及其相关并发症的发病率自1990年至2003年上升了67%,极大地降低了患者的生存质量,并导致每年约10万人死亡。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病严重的微血管并发症,已成为终末期肾脏病(ESRD)的常见原因,也是糖尿病患者主要死因之一。为规范DKD的诊断和治疗,我国的内分泌科和肾内科专家制定了2014年版《中国糖尿病肾病防治专家共识》(以下简称共识)。笔者将通过总结共识的要点,结合国内外最新的研究以及存在的争议问题对DKD的防治进行评述。

共识的特点

共识突出科学、全面、系统、个体化的综合治疗策略,分为3个阶段(第1阶段:DKD的预防;第2阶段:DKD的早期治疗;第3阶段:预防和延缓肾功能不全的发生或进展,治疗并发症),从多个方面进行阐述,体现“从防到治”的治疗理念,旨在体现“防治结合,延缓疾病进展”,防止心血管疾病等严重并发

症的发生。

命名

共识中采用DKD取代既往的糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的表述,共识指出,DKD是指由糖尿病引起的慢性肾病,包括肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)低于 $60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 或尿白蛋白/肌酐比值(albumin creatinine rate, ACR)高于 $30\text{ mg}/\text{g}$ 持续超过3个月。糖尿病性肾小球肾病(diabetic glomerulopathy)专指经肾脏活检证实的由糖尿病引起的肾小球病变。DKD偏重于临床诊断,而DN更偏重于病理诊断,两者不能简单地划等号。共识强调了肾脏病理活检(金标准)在诊断DKD以及区别DKD和DN中的重要性。

分期

肾功能改变是DKD的重要表现,由于血肌酐水平受多种因素的影响,单从血清肌酐水平判断肾功能的情况可能并不充分,因此共识提出GFR是反映肾功能改变的重要指标。在美国肾脏基金会肾脏病预后质量倡议(the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-KDOQI)诊断标准的基础上,为涵盖尿蛋白正常但GFR下降的DKD,共识对诊断标准做了修订,强调了GFR在DKD诊断中的重要性。与传统的1型糖尿病肾病分期标准不同,本共识参考2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes,

KDIGO) 提出的CGA分期, 将糖尿病所致的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 基于GFR水平分为5期 (G1~5期), 并且在2002年KDOQI的GFR分期基础上, 将G3期分为3a和3b期, 因此可以根据GFR的分期制订定期监测的项目, 更好地制定诊疗计划及指导临床用药。

诊断

共识突出强调DKD的临床诊断标准为尿白蛋白和糖尿病视网膜病变。但出现微量白蛋白尿到大量蛋白尿, 最终发展为ESRD, 这种变化在1型糖尿病较典型, 而有些患者却表现为尿蛋白阴性, 尤其对于2型糖尿病肾病患者, 这种改变可能并不典型。因此为了防止遗漏尿蛋白阴性的DKD患者, 共识强调GFR在DKD临床诊断中的重要性, 同时引入CKD的肾功能分期, 并分别强调对于1型和2型糖尿病患者, 随访GFR和尿白蛋白在DKD筛查中有重要价值。KDIGO对DKD诊治问题讨论的会议报告认为, ACR对于尿白蛋白检测的频率以及其作为DKD预测因子的优越性并不确定, 会议的内容发表在2015年的Kidney International杂志上。但是, 目前并没有比尿微量白蛋白更可靠、敏感、特异的DKD早期诊断指标。因此, 共识仍推荐使用尿白蛋白作为DKD的临床诊断依据 (测定ACR), 但强调长期随访, 多次检测, 同时排除其他引起白蛋白尿的原因。由于多种因素都可引起肾脏慢性损害, 对于DKD的鉴别, 共识特别指出, 当临床上出现类似的CKD损害应注意排除, 若鉴别困难, 可通过肾脏病理活检来明确, 强调了DKD诊断的严谨性以及病理诊断的重要性。

DKD的治疗管理

生活方式指导

关于DKD患者的蛋白摄入, 共识参考2007年KDOQI指南指出DKD患者应避免高蛋白饮食, 严格控

制蛋白质每日摄入量, 微量白蛋白尿者每千克体重应控制在0.8~1.0g, 显性蛋白尿者及肾功能损害者应控制在0.6~0.8g。同时应限制钠盐摄入, 每日摄入量控制在2000~2400mg。而2015年美国糖尿病协会 (the American Diabetes Association, ADA) 指南则指出, 对于DKD患者, 不建议蛋白质摄入低于0.8g/(kg·d) (基于理想体重), 因为这并不能改变血糖控制、心血管危险因素控制或GFR下降的过程。对于是否需要低钠饮食, 2015年发表的KDIGO会议内容也认为低钠饮食能加强ACEI/ARB的降压及抗尿蛋白作用, 增加肾脏保护作用。KWAKERNAAK等发现, 限制钠盐摄入能有效增强RAAS抑制剂对2型糖尿病肾病的疗效。

血糖控制

血糖控制欠佳与DKD的发生、发展密切相关, 因此优化血糖控制显得尤为重要, 共识指出DKD患者的血糖控制应遵循个体化原则。血糖控制目标为糖化血红蛋白 (HbA1c) 不超过7%。对中老年患者, HbA1c控制目标适当放宽至不超过7%~9%。2012年KDOQI指南则不推荐具有低血糖风险的患者HbA1c控制目标<7%; 建议有合并症或生存期限受限的患者HbA1c>7%, 认为强化治疗并未减少心血管终点事件的风险, 可能增加低血糖甚至致死的风险。因此, 血糖控制需要综合各种因素, 包括年龄、体重、患病时间、CKD的严重程度等。但共识中并未对儿童、青少年、孕妇、肾移植后长期使用免疫抑制剂的患者的血糖控制进行推荐。对于各种降糖药、胰岛素的选择, 在考虑适应证的情况下, 还要重视药物本身的代谢、排泄特点、副作用。共识着重强调肾功能分期在降糖药物选择中的重要性, 即强调估计的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 对治疗方案选择的重要价值。比如, 共识建议, 对于CKD 1~2期的患者, 所有降糖药物的使用可不需要减量; 而对于CKD 5期的患者, 仅有瑞格列奈可以原剂量使用; 对于CKD 1~3期的患者, 格列吡嗪、格列齐特、格列喹酮、阿



卡波糖、伏格列波糖可以原量使用。共识建议二甲双胍在3期开始减量, $GFR < 45 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时停用, 也有研究建议, 二甲双胍可以在 $GFR < 30 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时才停用。其他的药物则需要根据 GFR 、药物的特性以及患者的合并症综合选择。但具体使用还需更多临床证据支撑, 着重个体化用药。

血压管理

共识建议年轻患者合并肾病者的血压控制目标为 $130 / 80 \text{ mmHg}$ 。但将血压控制在 $130 / 80 \text{ mmHg}$ 不仅困难而且是否有效还有待长时研究以证实。JNC8则指出中等质量的证据证明血压控制在更低的水平(如 $< 130 / 80 \text{ mmHg}$)与 $< 140 / 90 \text{ mmHg}$ 相比, 对延缓肾脏病进展无益。共识仍推荐使用ACEI/ARB作为DKD降压的一线用药, 但ACEI与ARB联合治疗疗效并不优于单药治疗, 这一点是明确的, 因此共识不推荐联合使用ACEI和ARB。总之, 药物治疗过程中不仅要监测血清肌酐、血钾水平, 还要结合eGFR或不同透析方式对所有药物的选择和应用进行适当的调整, 体现了综合考虑、兼顾个体化的宗旨。

蛋白尿管理

跟共识类似, 2015年ADA糖尿病指南也提出, 糖尿病患者如果血压和ACR正常 ($< 30 \text{ mg} / \text{g}$), 不建议应用ACEI或ARB作为DKD的一级预防。除了妊娠期外, 推荐用ACEI或ARB类治疗ACR中度升高 ($30 \sim 299 \text{ mg} / \text{d}$) 或尿蛋白排泄率 $\geq 300 \text{ mg} / \text{d}$ 的患者。有研究表明, 并不是所有的微量白蛋白尿都会加重病情的进展, 是否需要微量白蛋白尿进行单独治疗仍然存在争议。此外, 对于表现为肾病综合征的大量蛋白尿的DKD的治疗目前仍无较好的方案。

血脂管理

共识建议所有糖尿病患者均应首选口服他汀类药物, 为了提高调脂治疗的达标率, 往往需不同类别调脂

药联合应用, 但需谨慎联合。2012年KDOQI更新的关于糖尿病和CKD的指南推荐使用降低LDL-C的药物, 如他汀类药物或者他汀类与依泽替米贝联合, 可降低糖尿病以及CKD(包括肾脏移植的CKD患者)发生动脉粥样硬化的风险; 不建议对血液透析的糖尿病患者在开始时使用他汀类药物。2015年发表的KDIGO会议报告也认为, 持续使用他汀的患者一旦开始透析也不必停用; 对于未透析的患者, 有或没有蛋白尿及DKD都不影响他汀的作用。

肾脏替代治疗

共识指出 GFR 低于 $15 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的DKD患者在条件允许的情况下可选肾脏替代治疗, 包括血液透析、腹膜透析和肾脏移植等。但对于DKD开始透析是否都必须满足 GFR 低于 $15 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 仍有待商榷, 最好应根据患者并发症严重程度等具体情况决定。

小结

共识的制定明确了DKD的诊断、筛查、治疗方案, 体现了DKD“综合防治, 延缓进展”的宗旨, 提示DKD的早期诊断、有效控制血糖、血压及调节血脂在延缓DKD发展方面仍然非常重要, 为临床规范化的治疗提供了参考。但我们不能对共识的内容生搬硬套, 应结合多方因素综合考虑。掌握成熟的研究成果、关注国内外的研究动向、学习最新指南, 对综合性、个体化治疗有重要意义。同时也应结合具体国情、兼顾患者的经济承受力、对治疗的反应, 力争以最小的代价获取让患者和医生最满意的治疗效果。针对糖尿病发病机制的各个环节进行综合治疗, 更好地延缓DKD进展、减少并发症、改善患者的生存质量仍是今后努力的方向。

(选登自《实用医学杂志》)