

中美两种 2 型糖尿病肾病诊断标准中疾病进展及预后因素对比

黄秉文

(佛山市第二人民医院内分泌科, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 通过对美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议(NKF K/DOQI)标准及中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组的标准所描述的 2 型糖尿病肾病疾病进展及预后因素进行对比,评估两种标准的临床应用价值。方法 选取 2016 年 4 月~2017 年 4 月于佛山市第二人民医院就诊的 2 型糖尿病患者共 280 例作研究对象,其中符合 NKF K/DOQI 标准的 2 型糖尿病肾病患者 70 例,符合中华医学会标准者 80 例。记录两种标准 2 型糖尿病肾病患者肾小球滤过率,两组患者接受 1 年随访后对上述指标进行复查,统计两种标准患者的肾功能进展性下降的比例并进行对比。使用 Spearson 法分析 eGFR 下降幅度与各可能危险因素的相关性,使用 Logistic 回归模型分析随访后 eGFR 下降与各可能危险因素的相关性。结果 中华医学会标准诊断 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病患病率为:28.57%(80/280);NKF K/DOQI 标准诊断 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病患病率为 25.00%(70/280);按中华医学会标准,正常白蛋白尿的 2 型糖尿病肾病患者占 2 型糖尿病肾病患者 12.50%(10/80);两种标准下,糖尿病肾病患者出现 eGFR 降低 $\geq 4\%$ /年的比例均高于非糖尿病肾病患者,中华医学会标准组为:20.00% vs 9.00% ($P<0.05$);NKF K/DOQI 标准组为:17.14% vs 6.67% ($P<0.05$);两种标准下糖尿病肾病与非糖尿病肾病在 eGFR 降低 $<4\%$ 及 eGFR 无下降的患者比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);Logistic 回归分析中,校正年龄、血糖、病程等危险因素后,中华医学会标准下糖尿病病程 ≥ 10 年、HbA1C、基线 eGFR 与 eGFR 进展性下降存在显著相关性;NKF K/DOQI 标准下糖尿病病程 ≥ 10 年、高血压、HbA1C、基线 eGFR、糖尿病视网膜病变与 eGFR 进展性下降存在显著相关性。结论 两种标准诊断的糖尿病肾病患者肾功能进展性下降程度均高于非糖尿病肾病患者,预测两种标准糖尿病肾病发生肾功能进展性下降的基线预后因素相似,本研究对中华医学会标准将正常白蛋白尿但 eGFR 下降的临床亚型归入 2 型糖尿病肾病诊断范畴的建议提供了流行病学的间接证据。

关键词:2 型糖尿病肾病;肾小球滤过率;诊断标准;

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.22.019

文章编号:1006-1959(2018)22-0068-05

Comparison of Disease Progression and Prognostic Factors in Two Diagnostic Criteria for Type 2 Diabetic Nephropathy in China and the United States

HUANG Bing-wen

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, China)

Abstract: Objective To make a comparison of progression and prognostic factors on type 2 diabetic nephropathy severally described by National Kidney Foundation of clinical practice guidelines of America (NKF K/DOQI) and the standard of microvascular complication Group of Diabetes Society of Chinese Medical Association, and to evaluate the clinical value of the two criteria. Methods 280 patients with type 2 diabetes mellitus were selected from April 2016 to April 2017 in Foshan Second People's Hospital. There were 70 patients with type 2 diabetic nephropathy who met the NKF K/DOQI standard and 80 cases met the standard of Chinese Medical Association. The glomerular filtration rate was recorded in patients with type 2 diabetic nephropathy diagnose by the two standards. The two groups of patients received a year's visit to review the above indicators, the rate of progressive decline in renal function was measured and compared between the two groups of patients with standards. Spearson method was used to analyze the correlation between the decrease of eGFR and possible risk factors. Logistic regression model was used to analyze the correlation between eGFR decline and possible risk factors after follow-up. Results The prevalence of diabetic nephropathy was 28.57%(80/280) in type 2 diabetic patients diagnosed by the standard of Chinese Medical Association. The prevalence of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes diagnosed by NKF K/DOQI criteria was 25.00%(70/280); According to the Chinese Medical Association standards, normal albuminuria type 2 diabetic nephropathy patients accounted for 12.50%(10/80) of type 2 diabetic nephropathy patients. Under both standards, the proportion of patients with diabetic nephropathy who had decreased eGFR $\geq 4\%$ /a year was higher than that with non-diabetic nephropathy. The group of the standard of Chinese Medical Association was 20.00% vs 9.00% ($P<0.05$); The NKF K/DOQI standard group was 17.14% vs 6.67% ($P<0.05$). There was no significant difference ($P>0.05$) between diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy in patients with decreased eGFR $<4\%$ and no decrease in eGFR under two standards. And

基金项目:佛山市卫生和计划生育局医学科研课题(编号:20180100)

作者简介:黄秉文(1977.10-),男,广东佛山人,本科,副主任医师,研究方向:糖尿病并发症

in Logistic regression analysis, after adjusting for age, blood glucose, course of disease and other risk factors, there was a significant correlation between a duration of diabetes ≥ 10 years, HbA1C, baseline eGFR and progressive decline of eGFR under the standard of Chinese Medical Association; A duration of diabetes ≥ 10 years, Hypertension, HbA1C, baseline eGFR, diabetic retinopathy and progressive eGFR decreased significantly under the NKF K/DOQI standard. Conclusion The degree of progressive decline of renal function in patients with diabetic nephropathy diagnosed by both criteria was higher than that in patients with non-diabetic nephropathy under both of the standards, and the baseline prognostic factors for predicting progressive decline of renal function in two standard diabetic nephropathy were similar. This study provides epidemiological circumstantial evidence for the recommendation of the Chinese Medical Association to classify the clinical subtypes of normal albuminuria but decreased eGFR into the diagnostic category of type 2 diabetic nephropathy.

Key words: Type 2 diabetic nephropathy; Glomerular filtration rate; Diagnostic standard

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)指糖尿病引起的肾脏损伤,是糖尿病常见并发症,也是其致死的主要原因之一^[1]。2型糖尿病肾病的临床诊断尚未统一,目前主要有美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议指南标准(NKF K/DOQI)^[2]以及2014年我国发布的中华医学会糖尿病分会糖尿病肾病防治专家共识^[3]。两者区别在于前者不包括正常白蛋白尿的2型糖尿病肾病患者,后者将这部分患者包括在内。目前有关这两种糖尿病肾病临床诊断应用的研究尚少,本研究拟对这两种糖尿病肾病临床诊断标准进行对比分析,为糖尿病肾病的诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年4月~2017年4月于佛山市第二人民医院门诊及住院的2型糖尿病患者进行筛查,共筛查出2型糖尿病患者280例,其中符合NKF K/DOQI标准的糖尿病肾病患者70例,符合中华医学会标准的糖尿病肾病患者80例。本研究经佛山市第二人民医院伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②确诊为2型糖尿病肾病:符合NKF K/DOQI标准或中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组工作建议标准其一的;③患者均签署知情同意书。排除标准:①其他类型糖尿病;②有急性感染性疾病者;③有肾外重要器官严重功能不全者;④有糖尿病肾病之外的其他明确的肾脏疾病史。

1.3 方法

1.3.1 患者信息收集 患者人口学特征包括:姓名、年龄、性别。病史资料包括高血压病史,吸烟史,糖尿病病程;检查包括:眼底检查、肌酐、尿白蛋白肌酐比,还包括身高(cm)、体重(kg)、腰围、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、糖化血红蛋白(HbA1C)、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(PBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TCH)、甘油三

酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)。

1.3.2 观察指标随访 对入选的两组患者进行肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)检查,记录患者控制血糖、血压、血脂、抗血小板、抗凝等主要药物治疗措施,记录患者心血管疾病、外周血管病变、神经病变及糖尿病足等其他糖尿病并发症。1年随访结束时,对入选的两组患者进行以上指标复检。如果患者出现死亡或者失访,则停止如患者随访。

1.3.3 诊断标准 ①2型糖尿病:糖尿病诊断标准采用《中国2型糖尿病防治指南》2014年版的诊断标准^[4]。②两种2型糖尿病肾病诊断标准:NKF K/DOQI 2007年指南标准:2型糖尿病患者,符合以下任何一条则认为是糖尿病引起的:④大量白蛋白尿;⑤微量白蛋白尿全并糖尿病视网膜病变。中华医学会糖尿病分会糖尿病肾病防治专家共识(2014年)推荐以下符合一项者的2型糖尿病患者可考虑患有2型糖尿病肾病:④大量白蛋白尿;⑤糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病。③肾小球滤过率应用中国改良MDRD公式计算:eGFR ml/(min per $1.73m^2$) = $1.75 \times sCr - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179$ (女性 $\times 0.79$)。

1.3.4 糖尿病肾病进展的评价指标 ①记录入组时患者糖尿病视网膜病变分期,随访结束后再检查视网膜,如病变向更严重分期进展,则评价为进展,如病变无变化,则评价为无进展。②记录入组时患者eGFR,随访结束后再检查该指标,参考既往文献结果,我们将肾小球滤过率进展性降低定义为肾小球滤过率每年下降超过4%,如未超过4%,评定为无进展。③由于尿白蛋白/肌酐比(ACR)变异性较大,我们将此指标定为证据力度较弱指标,随访结束后如此指标较前有加重,则评价为进展,如此指标无变化,则评价为无进展。

1.4 统计学方法 全部数据应用SAS 9.1.3统计分析

软件进行分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间计量资料的比较用 ANOVA 分析。计数资料用(%)表示,组间比较用 χ^2 检验,资料呈非正态分布时用秩和检验。连续变量间的相关度用 Pearson 相关分析,连续变量与二分类变量的相关度用 Spearman 等级相关系数分析。患者预后的危险因素分析应用 Logistic 回归模型分析。所有检验采用双侧检验, $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 入选时两组患者的基线资料对比 本研究共对符合研究标准的 280 例 2 型糖尿病患者进行筛查,符合中华医学会标准组诊断的 2 型糖尿病肾病患者 80 例,患病率为:28.57%(80/280);符合 NKF K/DOQI 标准诊断的 2 型糖尿病肾病患者 70 例,患病率为 25.00%(70/280)。前者较后者额外多诊断 10 例,中华医学会标准多诊断的病例均由正常白蛋白尿的 2 型糖尿病肾病患者构成,其占比例为 12.50%(10/

80)。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两种标准诊断的患者基线肾功能评价指标对比 本研究采用 eGFR 作为肾功能评价指标。中华医学会标准组基线 eGFR 为 (69.85 ± 12.70)ml/(min per 1.73 m^2),NKF K/DOQI 标准组为 (72.55 ± 16.12)ml/(min per 1.73 m^2)。两组患者 eGFR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两种标准下 2 型糖尿病肾病患者 eGFR 变化的情况 糖尿病肾病患者出现 eGFR 降低 $\geq 4\%$ /年的比例均高于非糖尿病肾病患者,中华医学会标准组为:(17.28% vs 8.82%),差异有统计学意义($P<0.05$);NKF K/DOQI 标准组为:(15.56% vs 7.20%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两种标准下糖尿病肾病与非糖尿病肾病 eGFR 降低 $<4\%$ 及 eGFR 无下降的患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 两种标准下糖尿病肾病肾功能进展性下降的预

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$, %)

项目	中华医学会标准组(n=80)	NKF K/DOQI 标准组(n=70)	t	P
年龄(岁)	60.38±8.56	61.25±7.20	-0.884	0.529
糖尿病病程(年)	12.65±4.72	11.93±5.21	0.671	0.625
吸烟比例	19.48	22.74	-0.859	0.212
高血压比例	42.12	39.01	0.495	0.385
BMI(kg/m ²)	23.27±3.45	22.90±2.95	1.613	0.721
收缩压(mmHg)	150.14±21.20	153.57±19.30	-0.256	0.912
舒张压(mmHg)	90.70±11.62	92.42±14.30	-1.809	0.640
FBG(mmol/L)	9.56±1.58	10.27±2.30	-1.782	0.528
PBG(mmol/L)	13.95±3.12	12.25±4.78	0.286	0.610
HbA1C(%)	10.10±1.75	9.98±0.92	2.290	0.575
HOMA-IR	8.51±3.27	7.89±4.03	1.030	0.864
TCH(mmol/L)	5.25±1.20	6.25±1.03	-0.582	2.560
TG(mmol/L)	1.85±0.74	2.01±1.21	-0.192	0.817
LDL(mmol/L)	4.02±0.82	3.92±0.76	0.467	0.780
HDL(mmol/L)	1.03±0.26	1.18±0.34	-0.164	0.782
BUN(mmol/L)	9.52±2.58	8.50±3.02	0.667	0.892
sCr(mmol/L)	86.62±19.41	92.23±20.16	-0.846	0.755
UA(mmol/L)	490.52±120.21	472.55±142.72	1.325	0.624

表 2 两种标准非糖尿病肾病与糖尿病肾病患者随访前后 eGFR 变化情况比较[n(%)]

项目	中华医学会标准组		t	P	NKF K/DOQI 标准组		t	P
	非糖尿病肾病	糖尿病肾病			非糖尿病肾病	糖尿病肾病		
	(n=200)	(n=80)			(n=210)	(n=70)		
eGFR 降低 $\geq 4\%$	18(9.00)	16(20.00)	-2.312	0.021	14(6.67)	12(17.14)	-3.526	0.026
eGFR 降低 $<4\%$	35(17.50)	18(22.50)	-0.824	0.527	32(15.24)	15(21.43)	-0.923	0.273
eGFR 无下降	147(73.50)	46(57.50)	0.527	0.159	164(78.09)	43(61.43)	0.705	0.357

表 3 两种标准下糖尿病肾病肾功能进展性下降的预后因素分析

诊断标准	自变量	χ^2	P	OR	95%CI
中华医学会标准	年龄	5.684	1.122	0.764	0.612~0.925
	性别	24.454	0.415	4.435	3.216~5.126
	糖尿病病程 ≥ 10 年	8.652	0.038	0.566	0.397~0.768
	高血压	4.853	0.054	1.00	0.654~1.360
	BMI	22.164	0.137	0.421	0.221~0.627
	UA	17.450	0.136	0.992	0.721~1.194
	HbA1C	15.231	0.023	2.442	1.163~5.136
	eGFR	5.229	0.045	0.963	0.905~1.007
	糖尿病视网膜病变	32.655	0.056	0.789	0.719~0.984
	ACR	5.628	0.147	1.215	0.899~1.225
NKF K/DOQI 标准	年龄	3.332	0.902	3.413	0.956~15.682
	性别	27.073	0.953	1.326	0.665~7.108
	糖尿病病程 ≥ 10 年	12.254	0.005	0.524	0.368~0.864
	高血压	5.546	0.034	0.931	0.946~0.998
	BMI	15.584	0.372	0.819	0.712~0.927
	UA	16.463	0.596	0.725	0.683~0.821
	HbA1C	21.485	0.037	2.645	1.853~2.795
	eGFR	7.865	0.002	0.657	0.503~0.806
	糖尿病视网膜病变	29.653	0.001	0.933	0.899~0.981
	ACR	4.632	0.077	0.331	0.264~0.473

后因素分析 以 Logistic 回归模型分析两种标准下 2 型糖尿病肾病患者 eGFR 进展性下降的预后因素,我们以 eGFR 进展性下降为应变量,以年龄、性别、糖尿病病程 ≥ 10 年、高血压、BMI、HbA1C、eGFR 等作为自变量进入模型分析。2 型糖尿病肾病的预后因素在不同标准下存在不同。中华医学会标准下为糖尿病病程 ≥ 10 年, HbA1C, eGFR 与 eGFR 进展性下降存在显著相关。而 NKF K/DOQI 标准下则是糖尿病病程 ≥ 10 年, 高血压, HbA1C, eGFR, 糖尿病视网膜病变与 eGFR 进展性下降存在显著相关,见表 3。

3 讨论

糖尿病肾病发病率逐年提高,是我国引起终末期肾病的第 2 位病因^[9]。NKF K/DOQI 指南强调白蛋白尿是 2 型糖尿病肾病病变诊断的必要依据,而中华医学会标准则提出正常白蛋白尿的糖尿病肾病的定义,即正常白蛋白尿的 2 型糖尿病肾病定义为尿白蛋白阴性及 eGFR <60 ml/(min per 1.73 m²) 的一种临床表型^[9],将正常白蛋白尿但 eGFR 下降的类型归入 2 型糖尿病范畴。国内外针对 2 型糖尿病肾病有不同的诊断标准,不同诊断标准诊断的 2 型糖尿病患者进行肾功能恶化进展及预后因素的可能不同。

本研究显示,采用 NKF K/DOQI 标准诊断 2 型

糖尿病肾病患病率是 25.00%(70/280),中华医学会标准组诊断的 2 型糖尿病肾病患病率为:28.57%(80/280)。中华医学会标准组高于 NKF K/DOQI 标准组,原因是中华医学会标准增加了白蛋白尿阳性及 eGFR 下降这种亚型。两种诊断标准与其他研究采用活检病理诊断的糖尿病肾病的患病率 16%~37%相近^[9]。

本研究显示正常白蛋白尿的 2 型糖尿病肾病患者占全部患者的 12.50%(10/80)。近年研究发现此类患者患病率有增高趋势,且病情进展较为缓慢,但仍有较高的心血管疾病、外周血管病变、糖尿病视网膜病变风险^[9],这可能与肾血管粥样硬化、糖尿病损伤、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活等有关^[9]。目前在治疗方面无有力的循证医学证据,本研究发现该表型在 2 型糖尿病肾病的患病率达 12.50%,其临床特点还有待进一步研究。

糖尿病肾病进展至终末期肾病的速度约要比其他肾小球疾病快 13 倍,多数研究结果显示该病肾功能下降速率为 1.2%~6.3%/年^[10]。胡明仁等的研究采用 eGFR 每年下降超过 4%作为糖尿病肾病进展的切点^[11]。按照中华医学会标准,1 年随访后糖尿病肾病患者的 eGFR 进展性下降者占 20.00%,高于非糖尿病肾病患者的 9.00%($P<0.05$);而按 NKF K/DOQI

标准糖尿病肾病患者 eGFR 进展性下降者占 17.14%, 高于非糖尿病肾病患者的 6.67% ($P < 0.05$)。两种标准肾功能进展指标的随访结果比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此, 两种标准在反映糖尿病肾病的疾病进展方面相似, 符合糖尿病肾病的疾病发展规律。

中华医学会标准诊断的糖尿病肾病发生肾功能进展性下降的基线预后因素有糖尿病病程 ≥ 10 年、HbA1C、低的 eGFR 基线值; NKF K/DOQI 标准的基线预后因素包括糖尿病病程 ≥ 10 年、HbA1C、低的 eGFR 基线值、高血压及糖尿病视网膜病变。也有文献报道 2 型糖尿病肾病发生肾功能进展下降的预后因素有年龄、高血压、HbA1C、ACR、低 eGFR、血脂、血清尿酸等^[1]。我们的研究结果与后者相似, 两种标准诊断的糖尿病肾病的预后因素相似。

综上所述, NKF K/DOQI 标准和中华医学会标准诊断的 2 型糖尿病患者的临床特点及预测发生肾功能进展性下降的基线预后因素相似。本研究为中华医学会标准将正常白蛋白尿但 eGFR 下降的临床表型归入 2 型糖尿病肾病诊断范畴的建议提供了流行病学分析的间接证据, 但仍需更多研究, 尤其是基于肾脏活检的研究去验证这一标准的合理性。

参考文献:

- [1] Zhuo L, Zou G, Li W, et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patient with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Med Res, 2013, 18(1): 652-667.
- [2] Riella MC. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. Kidney International Supplements, 2013, 3 (1): 1-150.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 12(7): 1851-1875.
- [5] 李青, 潘洁敏, 包玉倩, 等. 2 型糖尿病住院患者糖尿病肾脏疾病的发生率及危险因素分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 7(10): 891-894.
- [6] Lu B, Gong W, Yang L, et al. An evaluation of the diabetic kidney disease definition in chinese patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Med Res, 2015, 5(5): 271-275.
- [7] 许山荣, 钟一红, 陈波, 等. 上海市郊区 2 型糖尿病患者肾脏疾病及其危险因素研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1): 18-23.
- [8] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference [J]. J Int Med Res, 2014, 42(5): 1483-1489.
- [9] 李文歌, 李征, 谌贻璞, 等. 上海地区成人慢性肾脏病流行病学调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 12(9): 18-25.
- [10] 胡仁明, 龚伟, 傅一飞, 等. 住院 2 型糖尿病合并正常白蛋白尿的慢性肾脏病患者临床特征及危险因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 4(15): 62-69.
- [11] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 4(4): 850-856.

收稿日期: 2018-8-29; 修回日期: 2018-9-7

编辑/肖婷婷