

老年糖尿病肾病的临床诊疗研究

李青云 秦 健 郝亚荣

摘 要 老年糖尿病向糖尿病肾病发生率的转变,使得病理学中的缺血、高血压和经典的 Kimmelstiel - Wilson 结节在老年患者糖尿病肾病的发病机制中并不常见。流行病学的改变、因衰老及动脉粥样硬化引起的病理改变,都将会对老年糖尿病肾病相关的各个方面产生巨大影响。传统的糖尿病肾病相关危险因素的判定及治疗应根据老年人群的生理情况进行适当调整。

关键词 糖尿病肾病 老年 尿白蛋白 高血压 高血脂

中图分类号 R592

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.005

糖尿病肾脏病疾病(diabetic kidney disease, DKD)或糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见的并发症,为糖尿病性微血管病变所引起,早期表现为尿中排出微量白蛋白,继之出现临床蛋白尿,最后发展为慢性肾功能不全。长期的血糖过高导致肾脏各类细胞功能紊乱,最终导致终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),这是引起老年糖尿病患者死亡的主要原因。随着全球范围内人口老龄化和生活方式的改变,糖尿病发生率不断增加,在老年人群(年龄>75岁)中糖尿病的发生率增加尤为显著。故在生理性肾功能降低、合并多种心脑血管病的老年糖尿病患者中,其并发肾病的发生率呈逐年上升的趋势,且病情发展迅速。无论在发达还是发展中国家,老年糖尿病发生率的增高不仅加重了患者家庭的经济负担,也增加了整个医疗体系的负担。虽然人们对糖尿病及其并发症的认识在不断深入,但到目前为止,关于老年糖尿病肾病确切的发病机制仍不十分明确。本文对老年糖尿病肾病的发病机制及临床诊疗研究进行综述,旨在为该病的进一步研究和临床治疗提供参考。

一、老年糖尿病肾病的流行概况

根据联合国世界卫生组织公布的最新对年龄的划分标准为:44岁以下为青年人,45~59岁为中年人,60~74岁为年轻老年人,75~89岁为老年人,90岁以上为长寿老年人^[1]。美国2005~2008年国立健康与营养调查(NHNSE)显示,现有糖尿病患者中20~44岁患者占3.7%,45~64岁占13.7%,≥65岁

患者占40.0%^[2]。全球范围内糖尿病发生率在老年人口中增长。2013年全球范围内糖尿病患者达3.0亿,其中90%为2型糖尿病患者;2012~2013年每年因糖尿病导致的死亡人数达150万~510万,预计到2015年因糖尿病死亡的人数将达到5.92亿^[3]。2011年,美国糖尿病肾病事件在20~44岁、45~64岁和65~74岁各年龄阶段每百万人发生人数分别为44、266和584人^[4]。

二、老年糖尿病肾病的发病机制及影响因素

糖尿病肾病为糖尿病微血管并发症。糖尿病肾病的发生、发展是由多种因素综合作用所致的疾病,其发病机制复杂,迄今尚未完全清楚。引起糖尿病肾病的危险因素有遗传与种族因素、年龄、性别、高血压、糖尿病病程、高尿酸血症、糖化血红蛋白。目前普遍认为与持久的高血糖状态、糖代谢紊乱、血流动力学改变、多元醇通路的激活、晚期糖基化终末产物的积累、肾素血管紧张素醛固酮系统激活、生长因子及炎症信号的激活等有关^[5]。由于身体功能的下降,且常伴有其他系统的疾病,使得老年糖尿病肾病成为复杂的疾病。肾小球高滤过到间断微量蛋白尿,再到显性蛋白尿的临床病程进展反映了肾小球的病理改变进程,即由肾小球高滤过、肾体积增大到肾小球基膜的增厚、系膜基质的集聚及肾小球动脉壁玻璃样变在到最终的Kimmelstiel - Wilson结节的形成、肾小球硬化^[6]。这种典型的因糖尿病代谢紊乱引起的肾小球微血管病变在年轻的1型糖尿病的患者较常见。然而老年DN的病理改变常常呈多样性,这可能与身体功能衰退、高血压及动脉粥样硬化导致的大血管病变在老年人群疾病中占主导地位有关。

另外,反复的尿路感染、因膀胱自主功能下降引起的泌尿道梗阻、使用具有肾损伤的药物(如非甾体

作者单位:430060 武汉大学人民医院老年科(李青云、郝亚荣),
中心实验室(秦健)

通讯作者:郝亚荣,电子信箱:haoyr1973@163.com

类抗炎药、肾素血管紧张素抑制剂) 均能加重肾损伤导致肾功能下降, 将急性肾损害演变成慢性病变。Pham 等^[7]对 2 型糖尿病患者肾活检研究中发现, 53.2% 的病理学诊断为非糖尿病肾病, 仅有 27.5% 的患者为单纯糖尿病性肾小球硬化, 其余 19.3% 患者则两种病理改变均包括。因为 1、2 型糖尿病涉及的病理改变不同, 1 型糖尿病主要涉及微血管病变, 而 2 型糖尿病主要为大血管病变, 故其临床表现及进程也不相同。

三、诊 断

目前国际上普遍依据丹麦的 Mogensen 的分期方法将糖尿病肾病分为 5 期, 根据这一标准, 将出现尿微量白蛋白作为诊断 DN 的指标, 此分期与早期的肾损伤分期同步^[8]。然而对于老年 2 型糖尿病患者, 尿微量白蛋白的出现并不是糖尿病肾病特有的。老年患者尿微量白蛋白的出现通常与高血压病, 肥胖有关, 且炎性反应性疾病如关节炎、皮肤炎、牙周炎及动脉粥样硬化引起相关联的血管内皮功能障碍时均可以导致尿微量白蛋白的出现。Robles 等^[9]在对西班牙老年人尿白蛋白排泄异常的调查中就证实了这点, 约 20% 的老年人(年龄 > 75 岁) 出现尿微量白蛋白, 且其经常与高血压病相关联。

尿微量白蛋白的出现与脑卒中风险的增加, 心肌梗死及死亡也有关。O'Hare 等^[10]在对 94934 例老年 2 型糖尿病患者的研究中发现, 尿微量白蛋白对其死亡风险的评估具有独立的价值。在老年人中, 尿微量白蛋白也与大脑功能有关。Barzilay 等^[11]在对尿微量蛋白与老年痴呆的横断面调查研究中发现, 在排除心血管疾病、心血管疾病风险因子、血脂、C 反应蛋白、肾小球滤过率等干扰因素的影响后, 老年痴呆患者尿微量蛋白是正常人的 1.22 倍。尽管临床上常把尿微量白蛋白的检测作为监测 1 型糖尿病年轻患者早期糖尿病肾病发生最敏感、最可靠的诊断指标, 但其却不是监测老年 2 型糖尿病患者糖尿病肾病发生的敏感指标。

四、老年糖尿病的治疗

大多数老年 2 型糖尿病患者往往在发生终末期肾病之前就已死于心血管疾病, 故在老年患者, 心血管疾病导致死亡事件发生的时间往往要比因肾衰竭引起的死亡时间早。此外, 由于其他合并症引起的老年人死亡数增加, 导致严密监测控制血糖获得的预期寿命值缩短。更重要的是, 随着年龄的增长, 传统的心血管危险因素对老年人的生存质量起到了积极作

用, 如肥胖、高胆固醇血症、高血压、高血糖。所以, 在通过控制血糖、血压、血脂治疗老年糖尿病肾病患者时, 应考虑其在老年人群中的危险范围值及对生存质量的影响。

1. 血糖控制: 美国糖尿病协会 (ADA) 发布的 2015 年糖尿病医学诊疗标准中, 关于老年糖尿病血糖诊治标准如下, 糖化血红蛋白 (HbA1c) < 7.5%。虽然严格控制血糖对延缓微血管病变的疗效在 1 型糖尿病中已得到证实, 但在肾脏病理改变多样性且大血管病变占主导的 2 型糖尿病中, 其疗效并不明确。Gerstein 等^[12]研究发现, 相较标准治疗组 (7.0% < HbA1c < 7.9%), 强化血糖控制组 (HbA1c < 6.0%) 中老年 2 型糖尿病患者的心血管事件发生率并没有降低, 反而增加了其病死率。英国全科医学研究数据库的资料显示, 对平均年龄 ≥ 50 岁的 48000 名 2 型糖尿病人群进行长达 20 年的血糖监测, 糖化血红蛋白含量与存活率呈 U 型曲线关系, 且糖化血红蛋白浓度为 7.5% 时死亡风险比最低^[13]。与具有最低死亡风险比的 HbA1c (中位 HbA1c 含量为 7.5%, IQR: 7.5% ~ 7.6%) 相比, 在低水平 HbA1c (中位 HbA1c 6.4%, IQR: 6.1% ~ 6.6%) 中病死率的校正比为 1.52 (95% CI: 1.32 ~ 1.76), 在较高水平 HbA1c (中位数为 10.5%, IQR: 10.1% ~ 11.2%) 中病死率的校正比为 1.79 (95% CI: 1.56 ~ 2.06)^[13]。Huang 等^[14]对平均年龄为 71.0 ± 7.4 岁的 71092 名 2 型糖尿病患者进行回顾性分析, 发现 HbA1c 为 6.0% ~ 9.0% 时死亡风险率较低。

在功能减退的老年人群, 老年糖尿病患者血糖控制的效益会因其他合并症的出现而降低。在对 2 型糖尿病的老年人群进行决策性分析中发现, 合并症和功能减退是比血糖控制更重要的预测寿命长短的因素^[15]。对身体功能减退的老年人群行强化血糖治疗, 频繁的指尖采血测血糖、胰岛素注射、联合用药会严重影响其生活质量。美国疾控中心对急诊科就诊人员进行回顾分析, 发现强化血糖治疗的老年人群 (≥ 75 岁) 低血糖发生率是普通人群的 2 倍^[2]。故对于功能减退的老年糖尿病患者, 强化血糖治疗不仅降低老年人的生活质量、增加低血糖发生率, 而且有可能增加其死亡风险。所以, 应该把提高生活质量作为老年糖尿病人群血糖控制的主要目标。

2. 血压控制: 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 公布, 糖尿病及慢性肾病临床实践指南中关于血压的调控指标为糖尿病肾病患者的血压 <

140/90mmHg, 合并蛋白尿患者的血压 $< 130/80$ mmHg^[16]。然而,这一指南并没有区分引起糖尿病肾病两型糖尿病的区别。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂对青年1型糖尿病患者,可有效延缓其糖尿病肾病进展、减少尿白蛋白,而对老年2型糖尿病患者则加速其肾病进展^[17]。出现这一相反结论主要是因为,在1型糖尿病中微血管病变占主导地位,RAAS系统对肾小球高滤过到尿微量白蛋白出现的病理改变过程起了主要的促进作用;在大血管病变占主导地位的2型糖尿病中,RAAS系统则对肾缺血和肾小球滤过率起到了保护作用。Parving等^[18]在进行的临床试验中发现,对2型糖尿病患者联合使用RAAS系统阻断剂可增加心血管发生风险和肾损害。这些研究均说明对常伴合并症的老年糖尿病患者,强化使用RAAS阻断剂会加重肾损害。

对老年糖尿病患者(>80 岁)高血压的界定标准应当放宽。Beckett等^[19]在高血压人群(>80 岁)治疗试验中发现,高血压积极治疗组脑卒中概率下降30%(95%CI:1%~51%; $P=0.06$),因脑卒中死亡的速度减少39%(95%CI:1%~62%; $P=0.05$),因心血管引起的病死率也下降了23%(95%CI:1%~40%; $P=0.06$),但试验人群中仅6.8%的老年人合并糖尿病。高血压的控制并非仅仅收缩压 <150 mmHg。在对881名2型糖尿病患者进行前瞻性队列研究发现,老年糖尿病收缩压和舒张压均与全因病死率呈负相关,与低年龄组(60~75岁)相比,收缩压和舒张压各下降10mmHg时导致的病死率分别增加了20%、26%^[20]。所以,同青年1型糖尿病血压控制标准相比,老年2型糖尿病的血压控制标准应相对放宽。ACCORD试验发现降低血压并没有降低主要心血管事件发生率,收缩压控制标准 <120 mmHg时高钾血症和肾功能损害的发生率反而比 <140 mmHg高^[21]。在高龄老人中,血压的控制目标应相对放宽。对社区高龄老人(≥ 85 岁)长达4年的随访研究,单因素分析结果示收缩压基线与病死率呈相反关系。病死率和收缩压之间呈U型曲线关系,当收缩压为164.2mmHg(95%CI:154.1~183.8mmHg)时病死率最低,故最佳收缩压的控制目标可能 >140 mmHg^[22]。

3. 血脂异常控制:糖尿病患者具有典型的高甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇血症,且低密度脂蛋白特别是氧化状态的低密度脂蛋白,是导致动脉粥样硬化最重要的危险因素^[23]。对老年糖尿病脂质代谢异常目前并没有大规模的临床试验。对心脏保护的临床

试验数据进行验后分析发现,对年龄在40~80岁合并糖尿病或肾损害的患者进行降血脂治疗后,可显著降低心血管事件的发生^[24]。对14项他汀类药物临床随机试验的18686名合并糖尿病试验者的数据资料进行前瞻性荟萃分析显示,老年人(>65 岁)主要心血管事件的发生率与年轻人(<65 岁)相比降低了20%^[25]。因为老年人群发生心血管事件的风险本来就相对较高,故他汀类药物治疗后其降低风险的绝对值可能并没有统计的那么高。在使用他汀类药物预防、治疗心血管疾病时,其二级疗效的出现需要1~2年,故他汀类药物在较短寿命的老年人不能体现其疗效。此外,在高龄老人中血脂的控制指标并不明确。对13622名老年人进行回顾性研究显示,当总胆固醇水平较低(<5.5 mmol/L)时老年人全因病死率显著增加(呈相反的J曲线);另外,既没有明确最优的适合老年人的总胆固醇水平,也没有足够的数据来证明要在高龄(>80 岁)人群中开始或继续降血脂治疗。

高胆固醇也可降低老年人群患阿尔茨海默病的风险。对392名老年人(平均年龄70岁)进行COX风险分析发现,增加血脂的水平(mmol/L)可以降低阿尔茨海默病发生风险,风险比分别为70岁(HR:0.77,95%CI:0.61~0.96, $P=0.05$),75岁(HR:0.70,95%CI:0.52~0.93, $P=0.01$),79岁(HR:0.73,95%CI:0.55~0.98, $P=0.04$)。检查胆固醇水平四分位数显示仅最高位分水平的胆固醇可降低阿尔茨海默病风险,风险比分别为70岁[8.03~11.44mmol/l(311~442mg/dl);HR:0.31,95%CI:0.11~0.85, $P=0.03$],75岁[7.03~9.29mmol/L(272~359mg/dl);HR:0.20,95%CI:0.05~0.75, $P=0.02$],79岁(6.82~9.10mmol/L[264~352mg/dl];HR:0.45,95%CI:0.17~1.23, $P=0.12$)。在对心血管危险因素、衰老及阿尔茨海默病的研究中也发现,血胆固醇与阿尔茨海默病风险间呈U形曲线关系,中年高胆固醇血症和老年低胆固醇血症均可增加阿尔茨海默病发生的风险。所以,血胆固醇控制水平在老年人群应当放松。

老年人2型糖尿病肾病的发生、发展是多种因素综合作用导致,常多种疾病并存,且大血管病变占主导地位,故比单纯的微血管病变占主导的青年1型糖尿病肾病要复杂的多。尿微量白蛋白是老年人群的常见症状,但并不是老年糖尿病肾病特有的症状。同样,老年糖尿病患者的尿微量白蛋白也不等同于糖尿病肾病。在中年人群中能增加心血管病死率的传统

心血管危险因素如高脂血症、高血压和高血糖,在老年人群对生存结果却起着相反的影响。所以,在对老年 2 型糖尿病肾病的治疗应进行个体化方案,结合老年患者的年龄、合并症、特有的身体功能的下降以及认知的下降进行综合考虑。

糖尿病发生率和糖尿病人口老年化的持续增加,导致老年 DKD 的发生率也在逐渐增加,被逐渐成为终末期肾病的最主要的病因。老年糖尿病肾病带来了巨大的社会经济负担,现在迫切需要采取紧急措施防止糖尿病肾病的发病和进展。老年糖尿病患者肾功能的改变在糖尿病的早期阶段就可以出现,并且不可完全依赖蛋白尿的进展来判断其疾病进展。未来还需要更多的研究来探讨老年糖尿病肾病的发生、发展及治疗,以期能更好地防止本病的发生,延缓其进展并改善预后。

参考文献

- 1 杨光福,王玉章. 预防中风——中老年未病人群危险度分层及调治[J]. 医学研究与教育, 2009, 27(2): 54-56
- 2 Abdelhafiz AH, Nahas ME, de Oliveira JM. Management of diabetic nephropathy in older patients; a need for flexible guidelines[J]. Postgrad Med, 2014, 126(4): 171-177
- 3 Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological perspectives of diabetes[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, epub ahead of print
- 4 Lim A. Diabetic nephropathy - complications and treatment[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2014, 7: 361-381
- 5 Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109 (Suppl 2): 424-437
- 6 Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(3): 246-257
- 7 Pham TT, Sim JJ, Kujubu D A, et al. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients[J]. Am J Nephrol, 2007, 27(3): 322-328
- 8 卢叶,李海明. 基于指南之糖尿病肾病的诊疗[J]. 专家讲座, 2013, 34(18): 6-9
- 9 Robles NR, Felix FJ, Fernandez - Berges D, et al. Prevalence of abnormal urinary albumin excretion in elderly people: a Spanish survey [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(2): 553-560
- 10 O'Hare AM, Hailpern SM, Pavkov ME, et al. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(11): 930-936
- 11 Barzilay JI, Fitzpatrick AL, Luchsinger J, et al. Albuminuria and dementia in the elderly: a community study[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(2): 216-226
- 12 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545-2559
- 13 Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2010, 375(9713): 481-489
- 14 Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(6): 1329-1336
- 15 Huang ES, Zhang Q, Gandra N, et al. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(1): 11-19
- 16 Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(6): 869-887
- 17 Hamming I, Goor H, Navis GJ. ACE inhibitor use and the increased long-term risk of renal failure in diabetes[J]. Kidney Int, 2006, 70(7): 1377-1378; author reply 1378
- 18 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2204-2213
- 19 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1887-1898
- 20 van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12)[J]. Age, 2010, 39(5): 603-609
- 21 Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1575-1585
- 22 Molander L, Lovheim H, Norman T, et al. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older [J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(10): 1853-1859
- 23 KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(Suppl 2): S12-154
- 24 MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360(9326): 7-22
- 25 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1267-1278

(收稿日期:2015-06-15)

(修回日期:2015-07-09)