

基于碳水化合物计数法的低蛋白饮食对早期糖尿病肾病疗效

王卫光 安琳琳 章小艳 童晓清 斯彩娟 余小龙 束 龙 郑培奋

摘 要 **目的** 探讨基于碳水化合物计数法的低蛋白饮食对早期糖尿病肾病(DKD)的疗效。**方法** 选取2017年6月~2018年6月,浙江医院中-美糖尿病中心及肾内科收治的99例住院患者为研究对象,按照数字表法随机分为实验组和对照组,其中实验组51例,对照组48例,对照组给予常规饮食干预,实验组给予以碳水化合物计数法为基础的低蛋白饮食干预(其中包括饮食宣传教育及制定1周标准食谱)。随访3个月,每周电话随访1次,并根据实际病情对实验组患者进行食谱调整。测定干预前后空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)及尿白蛋白排泄率(UAE)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)等生化指标;测量身高、体重、血压,并计算患者BMI及干预前后平均动脉压(MAP)。**结果** 与实验前比较,实验组患者FPG、HbA1c、TG等指标均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),TC干预前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者FPG、HbA1c、TG、TC等指标干预前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过实验后,对照组和实验组患者MAP、Scr、BUN、UAE均下降,差异有统计学意义,且实验组患者MAP、Scr、BUN、UAE与对照组比较,下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者GFR均显著上升,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 以碳水化合物计数法为基础的低蛋白饮食可以明显改善早期DKD患者的血糖水平和肾功能,促进其肾功能恢复。

关键词 早期糖尿病肾病 碳水化合物计数法 低蛋白 饮食干预 肾功能

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.030

Effect of Low-protein Diet based on Carbohydrate Counting on Patients with Early Diabetic Nephropathy. Wang Weiguang, An Linlin, Zhang Xiaoyan, et al. Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract **Objective** To explore the effect of low protein diet based on carbohydrate counting on patients with early diabetic nephropathy. **Methods** A total of 99 subjects were included from Diabetes Center of China and the United States and Urology Department of Zhejiang Hospital from June 2017 to June 2018. Subjects were divided two group randomly. The control group was intervened by ordinary diet, experimental group was intervened by low-protein diet based on carbohydrate counting including dietary education and standard recipes of a weekly. We would follow-up by telephone once a week, and adjust the recipes of the experimental group according to the patient's actual condition. Index of fasting blood-glucose(FPG), hemoglobin A1c(HbA1c), serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN), glomerular filtration rate(GFR), urine albumin excretion ratio(UAER), triglyceride(TG), total cholesterol(TC), mean arterial pressure(MAP) were compared before and after 3 month of intervention. **Results** After the intervention, MAP, FPG, HbA1c, TG reduced observably, and significantly lower in the experimental group than those in the control group. But there was no significant change in TC in both groups. After the intervention, the Scr, BUN, UAE were reduced observably, the GFR was increased observably in both groups, and there was statistic difference in the Scr, BUN, UAE, GFR in both groups. **Conclusion** Low-protein diet based on carbohydrate counting method can significantly ameliorated the blood glucose level, and promote the recovery of renal function of patients with early diabetic nephropathy.

Key words Early diabetic nephropathy; Carbohydrate counting; Low protein; Dietary intervention; Renal function

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病(DM)的主要并发症之一,也是导致DM患者死亡的主要原因之一^[1]。

国外有研究报道,在T2DM患者中,DKD的发生率为20%~40%^[2]。而在我国最新数据显示,在T2DM患者中,DKD的发生率为10%~40%^[3,4]。与非糖尿病肾病患者比较,如果T2DM患者合并DKD,其发生心血管系统并发症和死亡的概率明显增加,从而导致社会和家庭经济负担加重^[5]。近年来,由于受西方饮食的影响,我国居民的饮食结构发生了重大改

基金项目:浙江省卫生厅培育项目(2014PYA002)

作者单位:310013 杭州,浙江医院

通讯作者:郑培奋,主任医师,硕士生导师,电子邮箱:kuaidou09@

163.com

变,导致 DKD 的发生率逐年增加^[6]。目前尚无根治方法,但通过针对危险因素的早期综合防治可以有效控制其进展,改善患者生存质量及延长生存时间。其中,饮食干预在延缓 DKD 进展过程中发挥着重要的作用。据此,本研究选取 2017 年 6 月~2018 年 6 月,浙江医院中-美糖尿病中心及肾内科住院患者为研究对象在常规治疗的基础上进行饮食干预,探讨碳水化合物计数法为基础的低蛋白饮食对早期 DKD 的疗效,为今后更好地应用于临床提供新的依据。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2017 年 6 月~2018 年 6 月,浙江医院中-美糖尿病中心及肾内科 99 例住院的早期 DKD 患者为研究对象,按照数字表法随机分为对照组和实验组,患者年龄 30~65 岁,平均年龄 54.71 ± 8.78 岁,其中,男性 69 例,女性 30 例,所有受试者糖尿病诊断均按照 2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[7]中的标准进行,有糖尿病症状,随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 或 $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 或葡萄糖负荷后 2h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$;早期 DKD 按照 Mogensen 糖尿病分期^[8]进行诊断:尿微量白蛋白排泄率增加,6 个月内连续查尿白蛋白 > 2 次,尿微量白蛋白达 $20 \sim 200 \mu\text{g/min}$ 或 $30 \sim 300 \text{ mg/24h}$ 。研究方案经浙江医院医学伦理学委员会批准,患者均签署知情同意书。

2. 干预方法:两组患者均进行相同的临床常规治疗,对照组患者仅进行常规低蛋白饮食宣教,实验组患者在此基础上采用基于碳水化合物计数法的低蛋白饮食进行干预:①根据患者身高、体重,按照公式:体重指数(kg/m^2) = 体重(kg)/身高(m)² 计算体重指数(body mass index, BMI)并根据患者的病情、年龄、性别、劳动强度及饮食习惯等情况,计算出患者每日所需的能量;②在控制总能量的基础上确定总能量中三大营养素:根据患者糖尿病肾病分期,蛋白质摄入量按 $0.6 \sim 0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 供给,其中动物性蛋白为主,碳水化合物占 60% 左右,脂肪占 25%~30%;③根据上述原则为患者编制 1 周食谱,循环使用。两组患者均要求在餐后 30~60min 内开始轻度有氧运动(如散步、慢跑、游泳、打太极拳等),每次保证 30min 以上,1 周保证运动时间 150min 左右。对每例受试者进行电话随访,频率为每周 1 次,共 3 个月,随访过程中,监测患者肾功能相关指标,根据患者肾功能情况对实验组患者饮食方案进行适当调整,包括调整三大营养素比例及蛋白质摄入量,其中碳水化合物供能占总能量的 60% 左右,其中部分用粗制米、面、杂

粮代替;脂肪供能占总能量 25%~30%,并建议以多不饱和脂肪酸为主;蛋白质摄入按照 $0.6 \sim 0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 供给,其中 GFR 正常者为 $0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,GFR 轻度下降患者为 $0.7 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,GFR 中度下降患者为 $0.6 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,并以补充优质蛋白质(如鸡蛋、牛奶及其制品、瘦肉、鱼虾等)为主;嘱咐患者每天摄入一定量的新鲜蔬菜及水果,三餐热量分配按照 1/5、2/5、2/5 或者 1/3、1/3、1/3 进行分配。

3. 体格检查和观察指标:身高、体重测量前,对所用身高体重测量仪进行校准,其中身高精确到 0.1cm,体重精确到 0.1kg;血压检测由专职人员利用水银血压计测量,计算并比较两组患者干预前后的平均动脉压(MAP);血液及尿液样本由专职护士采集,采集患者干预前后空腹静脉血及尿液样本,送至笔者医院检验科,测定空腹血糖(fasting blood - glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过滤(GFR)及尿白蛋白排泄率(UAE)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)等生化指标。所用仪器为日本日立全自动生化分析仪(Hitachi 7120)。MAP 采用舒张压 + 1/3(收缩压 - 舒张压)进行计算。

4. 质量控制:研究开始前,对所有参与本研究的人员进行相关培训。身高、体重和血压测量前对所使用仪器进行校正和标准化,使误差小于 0.1cm、0.1kg 和 0.1mmHg。采用 Epidata 3.1 软件对数据资料进行双录入,并进行一致性检验。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布计量资料,采用 t 检验进行比较,非正态分布的计量资料,采用秩和检验进行比较,计数资料采用 χ^2 检验进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:本研究共收集早期 DKD 患者 99 例,其中实验组 51 例,对照组 48 例,两组人群基本情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

2. 生化指标:与实验前比较,实验组患者 FPG、HbA1c、TG 等指标均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),TC 干预前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者 FPG、HbA1c、TG、TC 等指标干预前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过实验后,对照组和实验组患者 MAP、Scr、BUN、UAE 均显著下降,差异有统计学意义,且实验组患者 MAP、Scr、

表 1 两组患者基本情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组 (<i>n</i> = 48)	实验组 (<i>n</i> = 51)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	55.50 ± 8.33	53.96 ± 9.21	-0.870	0.386
体重指数(kg/m ²)	24.56 ± 2.74	24.88 ± 3.23	0.534	0.594
性别			0.057	0.811
男性	34(65.1)	35(69.2)		
女性	14(34.9)	16(30.8)		
婚姻状况			0.145	0.930
未婚	2(7.9)	3(6.2)		
已婚	34(85.7)	36(89.2)		
丧偶	2(6.4)	2(4.6)		
文化程度			0.232	0.890
小学及以下	3(15.9)	4(16.9)		
初中或高中	16(42.9)	15(35.4)		
专科及以上	29(41.2)	32(47.7)		

BUN、UAE 较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者 GFR 均显著上升,且两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

DKD 作为 T2DM 最主要的并发症,近年来,伴随 T2DM 发生率的上升,DKD 的发生率也逐年升高,已成为导致终末期肾病(ESRD)的最主要原因^[9]。而且,DKD 患者极易并发心血管系统相关疾病,最终导致患者住院率及病死率增加^[10]。目前,尚无根治方法,但饮食干预作为一种最基本的方法,在延缓 DKD 向 ESRD 进展过程中具有一定的作用。本研究以早期糖尿病肾病患者为研究对象,探讨以碳水化合物计数法为基础的低蛋白饮食干预的疗效,结果显示该方

表 2 干预前后两组患者相关生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> = 48)		实验组(<i>n</i> = 51)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
MAP	110.33 ± 11.42	96.29 ± 10.01 *	110.63 ± 9.57	89.90 ± 9.10 **
FPG (mmol/L)	9.89 ± 1.93	9.40 ± 2.09	10.38 ± 2.22	6.69 ± 1.06 **
HbA1c (%)	9.05 ± 2.62	8.32 ± 1.84	9.68 ± 1.59	7.07 ± 1.10 **
TG (mmol/L)	2.99 ± 1.16	2.76 ± 0.99	2.91 ± 1.26	2.09 ± 1.18 **
TC (mmol/L)	5.35 ± 1.11	5.29 ± 0.96	5.38 ± 1.14	5.06 ± 1.05
Scr (μmol/L)	66.21 ± 23.18	55.71 ± 11.51 *	65.79 ± 22.59	48.63 ± 11.42 **
BUN (mmol/L)	6.56 ± 3.64	4.96 ± 1.50 *	6.74 ± 3.54	3.90 ± 1.25 **
GFR [ml/(min · 1.73m ²)]	66.13 ± 22.32	84.36 ± 20.23 *	64.62 ± 24.38	96.81 ± 26.53 **
UAER (mg/24h)	181.38 ± 25.74	75.04 ± 16.82 *	173.78 ± 25.90	57.33 ± 17.57 **

组内干预前后比较,* $P < 0.05$;组间干预后比较,** $P < 0.05$

法可以明显改善糖尿病肾病患者的肾功能,延缓其向肾病终末期进展,改善患者预后,提高其生存质量。

本研究在常规治疗的基础上对糖尿病肾病患者进行以碳水化合物计数法为基础的低蛋白饮食干预,结果显示该方法可以显著降低患者的 MAP、FPG、HbA1c、Scr、BUN、GFR、UAE、TG、TC 等生化指标,明显改善糖尿病肾病患者的肾功能,延缓其向肾病终末期进展,这与很多研究结果一致^[11-14]。研究显示,过多的蛋白质摄入会增加肾脏负担,加速肾衰竭的进程,其可能机制是过多的蛋白质摄入会导致肾小球内压升高,从而使肾小球处于高渗透和高滤过状态,最终引起肾小球硬化;同时,摄入蛋白质较多会造成氮代谢失衡,引起尿毒症产物堆积,加速肾衰竭^[15]。而低蛋白饮食可以通过降低肾小球内压来减少氮代谢废物并降低肾脏负荷,减低尿蛋白水平,从而对肾脏起到保护作用并延缓其向终末期进展的作用,尤其是对肾功能已经受损的患者^[16,17]。

本研究在干预过程中对实验组患者严格控制其蛋白质摄入量,同时,适当搭配植物蛋白和动物蛋白的比例,增加优质蛋白的摄入,并合理控制摄入总能量,经过治疗后,患者的各项生化指标较干预前均明显改善,表明该模式具有稳定血糖、保护患者的肾脏功能、延缓其进展的作用。这与一项意大利的研究一致,在减少肾病患者蛋白摄入量的同时,注意患者的能量摄入及蛋白质量,具有减缓慢性肾病的进展或延迟慢性肾病发生的作用^[18]。不过需要注意的是,由于疾病本身因素,糖尿病患者体内胰岛素缺乏并伴有胰岛素抵抗,导致肌肉蛋白合成减少,同时肾功能障碍又容易导致蛋白丢失,极易出现负氮平衡。鉴于以上原因,对于危重 DKD 患者,如果已经出现低蛋白血症或者营养不良,并不建议实施低蛋白饮食干预。

综上所述,通过以碳水化合物计数法为基础的低蛋白饮食干预,可以明显改善早期糖尿病肾病患者的血糖水平和肾功能,促进其肾功能恢复。此种饮食干

预方法简便、容易操作,有望作为一种辅助手段应用于早期 DKD 患者,配合临床治疗,以取得更好的治疗效果。但本研究依然存在样本量较少、干预时间较短等不足,因此,为确保其有效性,还需要开展多中心、大样本、长时间的随机研究进行进一步验证。

参考文献

- 1 Sierra - Mondragón E, Molina - Jijón E, Namorado - Tónix C, *et al.* Data on nephroprotective effect of all - trans retinoic acid in early diabetic nephropathy[J]. Data Brief, 2018, 20: 784 - 789
- 2 Sun GD, Li CY, Cui WP, *et al.* Review of herbal traditional chinese medicine for the treatment of diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:5749857
- 3 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组, 杨颖. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15 - 28
- 4 Guo K, Zhang L, Zhao F, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: cross - sectional study[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(5): 803 - 810
- 5 Fox CS, Matsushita K, Woodward M, *et al.* Associations of kidney disease measures with mortality and end - stage renal disease in individuals with and without diabetes: a Meta - analysis[J]. Lancet, 2012, 380(9854):1662 - 1673
- 6 Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, *et al.* Diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15018
- 7 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, 6(7): 447 - 498
- 8 Mogensen CE. Management of early nephropathy in diabetic patients[J]. Ann Rev Med, 1995, 46(1): 79 - 93
- 9 Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, *et al.* Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference[J]. Am J Kidney Diseases, 2014, 64(4): 510 - 533
- 10 Australian Institute of Health and Welfare. Cardiovascular disease, diabetes and chronic kidney disease: Australian facts: mortality[J]. Cardiovasc Dis, Diabetes Chronic Kid Dis Series, 2014, 1: 1 - 75
- 11 Kitada M, Ogura Y, Suzuki T, *et al.* A very - low - protein diet ameliorates advanced diabetic nephropathy through autophagy induction by suppression of the mTORC1 pathway in Wistar fatty rats, an animal model of type 2 diabetes and obesity[J]. Diabetologia, 2016, 59(6):1307 - 1317
- 12 Zhao B, Li H, Liu J, *et al.* MicroRNA - 23b targets Ras GTPase - activating protein SH3 domain - binding protein 2 to alleviate fibrosis and albuminuria in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9): 2597 - 2608
- 13 Bhanot S, Leehey DJ. Pentoxifylline for diabetic nephropathy: an important opportunity to repurpose an old drug? [J]. Curr Hyper Rep, 2016, 18(1):8 - 12
- 14 Bellizzi V, Calella P, Carrero JJ, *et al.* Very low - protein diet to postpone renal failure: pathophysiology and clinical applications in chronic kidney disease[J]. Chron Dis Translat Med, 2018, 4(1): 45 - 50
- 15 康军仁, 李海龙, 陈伟. 糖尿病医学营养治疗:透析前糖尿病肾病[J]. 中国医刊, 2015, 3:5 - 6
- 16 Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, *et al.* Dietary protein intake and chronic kidney disease[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2017, 20(1): 77 - 85
- 17 Diaz - Lopez A, Babio N, Martinez - Gonzalez MA, *et al.* Mediterranean diet, retinopathy, nephropathy, and microvascular diabetes complications: a post hoc analysis of a randomized trial[J]. Diabetes Care, 2015, 38(11): 2134 - 2141
- 18 Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, *et al.* Low - protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience[J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 77 - 93
- 19 Ham B, Fernandez MC, D'Costa Z, *et al.* The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis[J]. Trends Cancer Res, 2016, 11(1):1 - 27
- 20 Luo W, Tweedie D, Beedie SL, *et al.* Design, synthesis and biological assessment of N - adamantyl, substituted adamantyl and noradamantyl phthalimides for nitrite, TNF - α and angiogenesis inhibitory activities[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(8):1547 - 1559
- 21 Sun H, Zhu X, Zhou Y, *et al.* C1q/TNF - related protein - 9 ameliorates Ox - LDL - induced endothelial dysfunction via PGC - 1 α /AMPK - mediated antioxidant enzyme induction[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6):E1097
- 22 Tang N, Ma J, Wang KS, *et al.* Dihydromyricetin suppresses TNF - α - induced NF - κ B activation and target gene expression[J]. Mol

- Cell Biochem, 2016, 422(1 - 2):11 - 20
- 23 Liu JY, Zeng QH, Cao PG, *et al.* RIPK4 promotes bladder urothelial carcinoma cell aggressiveness by upregulating VEGF - A through the NF - κ B pathway[J]. Br J Cancer, 2018, 118(12):1617 - 1627
- 24 Li J, Ma J, Wang KS, *et al.* Baicalein inhibits TNF - α - induced NF - κ B activation and expression of NF - κ B - regulated target gene products[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5):2771 - 2776
- 25 Liu S, Shi L, Wang Y, *et al.* Stabilization of Slug by NF - κ B is essential for TNF - α - induced migration and epithelial - mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(2):567 - 578

(收稿日期:2019 - 08 - 05)

(修回日期:2019 - 11 - 15)

(上接第 126 页)

- 13 Ham B, Fernandez MC, D'Costa Z, *et al.* The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis[J]. Trends Cancer Res, 2016, 11(1):1 - 27
- 14 Luo W, Tweedie D, Beedie SL, *et al.* Design, synthesis and biological assessment of N - adamantyl, substituted adamantyl and noradamantyl phthalimides for nitrite, TNF - α and angiogenesis inhibitory activities[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(8):1547 - 1559
- 15 Sun H, Zhu X, Zhou Y, *et al.* C1q/TNF - related protein - 9 ameliorates Ox - LDL - induced endothelial dysfunction via PGC - 1 α /AMPK - mediated antioxidant enzyme induction[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6):E1097
- 16 Tang N, Ma J, Wang KS, *et al.* Dihydromyricetin suppresses TNF - α - induced NF - κ B activation and target gene expression[J]. Mol

Cell Biochem, 2016, 422(1 - 2):11 - 20

- 17 Liu JY, Zeng QH, Cao PG, *et al.* RIPK4 promotes bladder urothelial carcinoma cell aggressiveness by upregulating VEGF - A through the NF - κ B pathway[J]. Br J Cancer, 2018, 118(12):1617 - 1627
- 18 Li J, Ma J, Wang KS, *et al.* Baicalein inhibits TNF - α - induced NF - κ B activation and expression of NF - κ B - regulated target gene products[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5):2771 - 2776
- 19 Liu S, Shi L, Wang Y, *et al.* Stabilization of Slug by NF - κ B is essential for TNF - α - induced migration and epithelial - mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(2):567 - 578

(收稿日期:2018 - 06 - 28)

(修回日期:2018 - 07 - 16)