

低蛋白饮食对老年糖尿病肾病肾功能的保护作用

100853 北京 解放军总医院 朱 宁

摘 要 观察低蛋白饮食对老年非胰岛素依赖性糖尿病肾病伴有轻度肾功能不全患者肾小球滤过率(GFR)的影响。对 24 例患者随机分组观察 8 周, 前 4 周为第一期, 低蛋白饮食 I 组(LPD I 组 $n=8$), 蛋白质摄入量 $0.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$; 低蛋白饮食 II 组(LPD II 组 $n=8$) 蛋白质摄入量 $0.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$; 正常蛋白质饮食组(NPD 组 $n=8$) 蛋白质摄入量如常。自第 5 周 8 周为第二期, 所有患者均恢复正常饮食。在饮食治疗前、治疗后 4 周及 8 周分别检测饮食蛋白的摄入量, 血清肌酐(SCr)、肌酐清除率(CCr), 12h 尿白蛋白排泄率及动脉血压。结果显示第一期, LPD I 组及 LPD II 组 SCr、CCr 及 12h 尿白蛋白排泄率均较基础值有明显下降($P<0.05$); LPD I 组 CCr 下降较 LPD II 组显著($P<0.05$); NPD 组各项指标无明显改变; 3 组血压、血浆白蛋白及体重指数均无显著改变。第二期, LPD I 组和 LPD II 组两组 CCr 及尿白蛋白排泄率均恢复至基础水平。表明老年非胰岛素依赖性糖尿病肾病伴有轻度肾功能不全患者, 低蛋白饮食 4 周可出现可逆性 GFR 及尿白蛋白排泄率下降, 而血压无明显变化, 提示 SCr、CCr 及尿白蛋白排泄率与减低食入蛋白量有明确相关性。

关键词 糖尿病肾病; 肾功能衰竭, 慢性; 膳食, 限制蛋白质
中国图书资料分类号

LOW-PROTEIN DIET AND KIDNEY FUNCTION IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETIC NEPHROPATHY

Zhu Ning. General Hospital of PLA, Beijing 100853

Abstract This study tried to investigate the change in the glomerular filtration rate in initiation of a low-protein diet (LPD) in the elderly patients with diabetic nephropathy, and to elucidate whether this initial phenomenon is reversible or irreversible. 24 non-insulin-dependent diabetic patients with renal failure patients were randomized to LPD I group ($0.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$), LPD II group ($0.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$), and NPD group for four weeks (phase I). Between weeks 4 and 8 all patients received NPS (phase II). Dietary protein intake ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$), SCr, Ccr, albuminuria excretion rate and arterial blood pressure were measured at baseline and after four- and eight-weeks of follow-up, respectively. During phase I, a significant decline in dietary protein intake, Ccr, SCr and albuminuria excretion rate were observed in the LPD I group and LPD II group. There was not any change in the NPD group. Conversely, during phase II, with a significant increase in dietary protein intake, Ccr, SCr and albuminuria excretion rate increased in LPD I group and LPD II group compared with the NPD group. It suggested that dietary protein restriction for four weeks induces a reversible decline in GFR, SCr and albuminuria excretion rate in noninsulin-dependent diabetic nephropathy patients with renal failure, whereas systemic blood pressure remains unchanged.

Key words diabetic nephropathies; renal failure; chronic; diet, low-protein

动物实验模型已证实限制蛋白质摄入可延缓肾脏疾病肾功能损害的进展^[1,2]。但亦有人观察到, 限制蛋白饮食早期出现快速肾小球滤过率(GFR)下降, 继后为缓慢下降。这一现象给低蛋白饮食延缓肾功能损害进展治疗提出质疑。笔者设计两组短期低蛋白饮食治疗, 观察老年糖尿病肾病伴有轻度肾功能不全患者 GFR、尿白蛋白排泄率及血压变化, 目的在于观察并分析低蛋白饮食对 GFR、尿白蛋白排泄率及血压的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 入选标准为: 确诊 II 型糖尿病, 病史 ≥ 8 年, 尿白蛋白排泄率 $> 40\text{ng}/\text{ml}$, 有视网膜病变, 血

Cr $125\text{--}200\mu\text{mol}/\text{L}$, CCr $30\text{--}60\text{ml}/\text{min}$ 。共入选 24 例, 男性 21 例, 女性 3 例, 平均年龄 (70 ± 4) 岁 (6573 岁)。随机分为 3 组, 低蛋白饮食 (LPD) I 组、LPD II 组和正常蛋白饮食组 (NPD)。所有患者均为口服降糖药物, 在观察期间无充血性心衰, 无恶性高血压。患者原有的治疗不变。

1.2 方法

1.2.1 蛋白质摄入 试验在门诊进行, 受试前要求患者准确记录 1 周每日饮食食谱, 评估每日蛋白质、碳水化合物及脂肪摄入量, 然后对所有患者进行第一期观察制定饮食治疗方案, NPD 组饮食不变;

朱 宁, 医学本科, 主治医师。主要从事肾内科基础与临床工作。已发表论文 10 余篇, 参编专著 6 部。

LPD I 组患者蛋白质摄入量为 $0.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$, LPD II 组患者饮食蛋白质量为 $0.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$ 。根据患者饮食习惯制定主副食摄入量, 蔬菜由患者自行选择。第 5 周 LPD 两组均恢复正常习惯饮食习惯, 再记录 1 周每日饮食情况进行评估。

1.2.2 采取并收集观察前及观察期 4、8 周血及尿液与血清肌酐 (SCr)、血浆白蛋白、肌酐清除率 (CCr)、12h 尿白蛋白及 12h 尿白蛋白排泄率。计算出 CCr, 再按标准体表面积矫正。

1.2.3 观察血压 记录治疗前及治疗后 4 周和 8 周血压, 测量均在上午服用药物前, 每次测量 2 次, 取平均值。同时测量 1min 心率, 计算平均动脉压。

1.2.4 统计学处理 采用 SAS 软件, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 用 t 检验比较组间差异。对于 3 组患者在第一期和第二期治疗后的各项临床指标变化同基础指标比较用 rank sum test 分析。

2 结 果

2.1 观察前患者基础情况 LPD I 组、LPD II 组及 NPD 组的基础情况经统计学检验各项指标无显著性差异 (表 1)。饮食中的碳水化合物、脂肪等情况未列出。

表 1 24 例老年糖尿病肾病临床基础情况

	LPD I 组 (<i>n</i> =8)	LPD II 组 (<i>n</i> =8)	NPD 组 (<i>n</i> =8)
年龄(岁)	70±5.3	71±6.2	70±4.2
糖尿病病史(年)	12±5.1	14±6.2	12±4.2
BMI	23.4±5.2	24.1±4.5	25.1±6.7
体重(kg)	69.8±15.3	70.2±14.1	72.8±15.5
摄入蛋白质 ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	1.2±0.4	1.1±0.2	1.2±0.4
摄入热量 ($\text{kJ}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	126±6.3	128±6.5	128±7.1
CCr ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	49.5±11.0	50.7±14.2	51.0±12.8
SCr ($\mu\text{mol/l}$)	163.4±32.4	161.1±33.0	159.2±29.8
尿白蛋白排泄率 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	60.2±9.2	62.1±11.5	59.3±6.7
MBP (mmHg)	111±10.2	109±11.4	112±12.2
血浆白蛋白(g/L)	41.3±5.2	43.1±6.6	41.5±4.8

2.2 第一期 LPD I、II 组蛋白质及总热能摄入量与基础饮食情况有显著差异 (表 2)。NPD 组蛋白质及总热能摄入量无变化。LPD I、II 组随着饮食蛋白质的减少, SCr、CCr 及尿白蛋白排泄率均明显降低, 与基础情况比较均有显著差异 (表 2); 两组 SCr 下降值无差异; LPD I 组为 $(40.8\pm 9.7)\text{ml}/\text{min}$, LPD II 组为 $(44.8\pm 7.5)\text{ml}/\text{min}$ ($P<0.05$);

表 2 24 例糖尿病肾病患者在观察期间各项指标变化情况

	第一期 ⁽¹⁾			第二期 ⁽²⁾		
	LPD I	LPD II	NPD	LPD I	LPD II	NPD
摄入蛋白质 ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	-0.48 ⁽³⁾ (-0.5-0.3)	-0.31 ⁽³⁾ (-0.3-0.2)	0.0 (-0.2 0.1)	0.39 ⁽⁴⁾ (0.50.2)	0.32 ⁽⁴⁾ (0.40.2)	0.0 (-0.10.1)
摄入热量 ($\text{kJ}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	-0.9 ⁽³⁾ (-1.7-0.2)	-0.5 ⁽³⁾ (-1.1-0.2)	0.3 (-0.61.2)	1.0 (-0.71.7)	0.5 (-0.61.7)	-0.2 (-1.31.7)
CCr ($\text{ml}/\text{min}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	-8.7 ⁽³⁾ (-14.2-4.3)	-5.9 ⁽³⁾ (-10.7-2.4)	-2.5 (-6.3 1.0)	6.2 ⁽⁴⁾ (12.02.1)	7.8 ⁽⁴⁾ (13.84.2)	-3.3 (-6.40.7)
SCr ($\mu\text{mol/l}$)	-10.5 ⁽³⁾ (-18.3-3.7)	-11.3 ⁽³⁾ (-20.0-1.2)	6.4 (-3.38.4)	6.2 ⁽⁴⁾ (10.42.2)	3.4 ⁽⁴⁾ (-2.77.5)	8.6 (13.22.0)
尿白蛋白排泄率 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	-12.6 ⁽³⁾ (-20.6-3.9)	-9.7 ⁽³⁾ (-19.1-2.7)	3.1 (-5.38.9)	11.6 ⁽⁴⁾ (23.45.1)	9.9 ⁽⁴⁾ (16.2-1.7)	6.1 (9.1-1.5)
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	-0.4 (-0.80.2)	-0.4 (-0.50.2)	-0.2 (-0.40.3)	0.3 (-0.20.5)	0.2 (-0.20.4)	0.2 (-0.10.4)
MBP (mmHg)	-3.0 (-5.80.2)	-3.4 (-5.60.3)	-1.1 (-5.22.4)	-1.8 (-4.72.6)	-2.7 (-4.61.2)	-0.1 (-0.73.4)
血浆白蛋白 (g/L)	-0.5 (-1.10.1)	-0.3 (-0.70.2)	-0.2 (-0.40.2)	-0.7 (-1.40.4)	-0.4 (-1.00.2)	-0.2 (-0.50.6)

注: 表内数为中位数值, 括号内为范围值。(1)第一期与基础指标间差;(2)第二期与第一期指标间差;(3)与基础指标比较, $P<0.05$;(4)与第一期指标比较 $P<0.05$

12h 尿白蛋白排泄率下降值两组分别为 $(47.6\pm 13.1)\mu\text{g}/\text{min}$ 和 $(52.4\pm 9.4)\mu\text{g}/\text{min}$ ($P<0.02$)。NPD 组各项指标与基础值无明显改变。LPD I 组和 LPD II 组患者体重指数及血压均无明显变化。LPD I 组空腹血糖降低, 基础值为 $(7.8\pm 0.87)\text{mmol}/\text{L}$, 4 周

后为 $(6.7\pm 0.62)\text{mmol}/\text{L}$ ($P<0.05$); LPD II 组空腹血糖变化不明显, 基础值为 $(7.6\pm 0.9)\text{mmol}/\text{L}$, 4 周后为 $(7.0\pm 0.75)\text{mmol}/\text{L}$ 。NPD 组空腹血糖与基础值无明显改变。LPD I 组血浆白蛋白有所下降, 但与基础值比较无显著意义。3 组间比较亦无

明显差异。

2.3 第二期 LPD I 组及 LPD II 组 5 周至 8 周饮食蛋白质与热能明显高于前 4 周 ($P < 0.05$)。LPD I 组恢复正常饮食后 4 周, SCr 及尿白蛋白排泄率较控制蛋白质摄入期显著升高, CCr 上升, 与第一期比较有明显变化, 但未恢复至基础水平 [$CCr 48.9 \pm 12.2$ ml/min]; LPD II 组 SCr 及尿白蛋白排泄率升高, 与第一期比较有明显变化, CCr 恢复至基础水平 [$CCr 52.4 \pm 12.7$ ml/min]。NPD 组 CCr 轻度下降 [$CCr (48.4 \pm 10.6)$ ml/min], 但与基础值比较无统计学意义。恢复正常饮食后 LPDI 组和 II 组血糖及血浆白蛋白水平略降低; NPD 组血糖及血浆白蛋白无变化。LPD 两组分别与 NPD 组比较无明显差异。所有患者体重指数及血压无显著变化。

2.3.4 各指标间的相关性 ① SCr 及 CCr 与低蛋白饮食呈显著相。实施低蛋白饮食 4 周后, LPD 两组患者 SCr 及 CCr 均显著下降; 当恢复正常饮食 4 周后均回升; 而 NPD 组 SCr 及 CCr 无明显变化。②限制低蛋白摄入量与 CCr 降低程度有关。第一期 LPD I 组 CCr 下降 (9.14 ± 6.56) ml/min, LPD II 组下降 (6.37 ± 3.25) ml/min, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$)。③虽然低蛋白饮食 SCr 和 CCr 均降低, 但 SCr 和 CCr 之间的改变确无显著相关性 ($P > 0.05$)。④3 组平均动脉压均与 CCr 比较无明显相关性。⑤低蛋白饮食与减少尿白蛋白排泄率有显著相关。限制食入蛋白质越低, 尿白蛋白排泄率也越低。

3 讨论

本实验观察到短期限制蛋白质饮食(4 周)即出现快速 CCr 下降, 而且 CCr 下降程度与降低蛋白摄入量有明确的关系。低蛋白饮食出现早期 GFR 快速下降之现象与 Klahr 等^[4]观察到的相一致。CCr 检测方便, 故临床上常用 CCr 来表示 GFR。在 SCr 正常时 Cr 由肾小球滤过, 极少经肾小管排泄, 此时 CCr 可反应 GFR 情况, 当 SCr 升高时 Cr 也从肾小管排泄, 故此时 CCr 不能完全反应 GFR 的真实情况。本组患者在低蛋白饮食期间 CCr 下降的同时大多数患者 SCr 均较基础 SCr 降低, 而且在恢复正常饮食后 CCr 升高同时亦伴有 SCr 的升高。这种现象是否说明在低蛋白饮食时 CCr 的降低是由于 SCr 降低, 肾小管排泄 Cr 减少, 而非 GFR 下降所致。经进一步研究 SCr 与 CCr 间的关系, 发现两者之间无显著相关性。故推测低蛋白饮食早期出现

CCr 快速降低并非因肾小管排泄 Cr 减少所致。

微穿刺研究已证实白蛋白升高时肾小球内静水压增加, 肾小球血浆流率增加。在实验进展性肾小球疾病限制饮食蛋白质的患者, 肾小球静水压减低, 肾小球血浆流率下降。不同程度的低蛋白饮食对 CCr 有明显的影响。饮食蛋白质量越低, CCr 降低就越明显。LPD I 组患者当恢复正常饮食后 CCr 未完全恢复至基础水平。这种现象是由于患者本身肾功能渐进性降低所致, 还是 LPD 的血液动力学因素, 需进一步证实。本实验还观察到 NPD 组 8 周后 CCr 亦较基础水平降低, 但 LPD II 组患者当恢复正常饮食后 CCr 恢复至基础水平。

本研究除外抗高血压治疗对肾小球滤过率的影响因素。早期研究认为糖尿病肾病伴有高血压的患者, 早期抗高血压治疗后可出现 GFR 下降, 被解释为药理学诱导减少肾小球滤过率。笔者观察这组患者不存在药物诱导减少的情况。在观察过程中降压药物不变, 而且在实验期间患者血压与饮食、CCr 无明显相关。Bidani 等^[5]发现 LPD 有保护肾自动调节并保护残余肾对抗高血压损害进展。本研究结果表明限制蛋白质摄入量可减少尿白蛋白排泄, 食入蛋白质越少, 尿白蛋白排泄率也就越低。这提示 LPD 可以改善肾损伤和承担保护肾小球毛细血管滤过膜屏障作用。这种可逆的控制尿白蛋白排泄率为非血流动力学结果。

参 考 文 献

- 1 Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85
- 2 Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG *et al.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*, 1986; 30: 509
- 3 Levey AS, Beck GJ, Bosch JP, *et al.* Short-term effect of protein intake, blood pressure, and antihypertensive therapy on glomerular filtration rate in the modification on diet in renal disease study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2097
- 4 Klahr S, Levey AS, Beck GJ *et al.* Modification of diet in renal disease study group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877
- 5 Bidani Ak, Schwartz M, Lewis E. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 1998; 275: 1003

(2000-06-30 收稿 2001-01-04 修回)

(本文编辑 周国泰)