

induced cardiotoxicity[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(9): 1021-1038.

14 Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma[J]. Acta Oncol, 2003, 42(5-6):605-619.

15 Giraud P, Cosset J M. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data[J]. Bull Cancer, 2004, 91(Suppl 3):147-153.

16 罗清清,孔令泉. 乳腺癌患者中代谢综合征发病状况的临床初步研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2016.

17 DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast Cancer Statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin. 2014, 64(1):52-62.

18 Buzdar A,Howell A,Cuzick J,et al. Comprehensive side effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial [J]. Lancet Oncol,2006,7(8):633-643.

19 赵水平.《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》要点与解读[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(10):827-829.

20 孔令泉,吴凯南主编. 乳腺肿瘤肝病学[M]. 北京:科学出版社,2017:140-149.

21 孔令泉,吴凯南主编. 乳腺肿瘤心脏病学[M]. 北京:科学出版社,2018:1-5.

[收稿日期 2017-10-23][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

新进展综述

糖化血红蛋白与糖尿病肾病

伍晓聪(综述), 武 革(审校)

基金项目: 广东省医学科研基金立项项目(编号:A2017341); 大学生科技创新培育专项资金(“攀登计划”专项资金)立项项目(编号:pdjh2017b0229)

作者单位: 524001 湛江,广东医科大学附属医院内分泌科
作者简介: 伍晓聪(1991-),男,在读研究生,研究方向:内分泌与代谢学。E-mail:15811707751@163.com
通讯作者: 武 革(1957-),女,大学本科,医学学士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:内分泌与代谢学。E-mail:wuge427427@126.com

【摘要】 糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最常见的微血管病变之一,是导致终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)及相关死亡的主要原因。DKD 发病机制目前尚未十分明确,但糖尿病患者长期血糖控制不佳是 DKD 发生、发展的主要决定因素。糖化血红蛋白(glycolated hemoglobin,HbA1c)作为反映糖尿病患者血糖控制情况的“金标准”,研究表明其不仅有可能成为独立预测 DKD 的风险因素,而且在 DKD 早期筛查诊治起重要作用;HbA1c 平稳且达标是影响 DKD 进展及预后的重要因素。

【关键词】 糖化血红蛋白; 糖尿病; 糖尿病肾病

【中图分类号】 R 587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2018)01-0097-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.01.29

Glycolated hemoglobin and diabetic kidney disease WU Xiao-cong, WU Ge. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

【Abstract】 Diabetic kidney disease(DKD), one of the most common microvascular complications of diabetes, is the leading cause of end-stage renal disease(ESRD) and death. The pathogenesis of DKD is not yet clear, but poorly controlled frequent high blood glucose leads to occurrence and development of DKD. Glycolated hemoglobin(HbA1c) is the “gold standard” that reflects the control of blood glucose in diabetic patients. HbA1c is not only likely to be an independent predictor of DKD, but also plays an important role in early diagnosis and treatment of DKD. Well-controlled HbA1c is an important factor affecting the progress and prognosis of DKD.

【Key words】 Glycolated hemoglobin(HbA1c); Diabetes; Diabetic kidney disease(DKD)

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是指糖状态下出现的肾脏损害,病变可累及肾血管、肾小球、肾小管等,临床表现主要为持续性蛋白尿和表现在肾脏的糖尿病微血管病变,系长期慢性高血

(或)肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)进行性下降,是导致 ESRD 的主要原因。随着我国糖尿病发病率的增加,DKD 发病率亦逐年增加,最近一项研究结果显示,糖尿病导致的慢性肾脏疾病比原发性肾小球肾炎相关的更常见^[1]。DKD 发病机制尚未明确,但目前国内外多项研究均表明,高血糖相关的生化代谢异常与 DKD 的发生、发展息息相关^[2]。HbA1c 代表了糖尿病患者血糖控制的整体水平,可提示糖尿病相关并发症的发生风险^[3]。本文就 HbA1c 与 DKD 的关系及 HbA1c 在 DKD 的筛查、诊断、治疗以及病情进展中的作用进行综述。

1 血糖控制在 DKD 发生发展的可能机制

DKD 进程可分为五个阶段:(1)主要表现为 GFR 升高,同时也可观察到肾小球体积增大。(2)超滤过程同时伴随出现系膜区扩张和基底膜增厚,进一步导致肾小球损伤直至出现明显的微量白蛋白尿。正常情况下,尿白蛋白排泄量在 30 mg/24 h 以内。在此阶段,该值增加到 30 mg/24h 以上。(3)微量白蛋白尿程度进一步加重,尿白蛋白排泄量超过 300 mg/24 h,并伴有血压升高。(4)随着血尿素氮和肌酐的增加,微量白蛋白尿进一步上升。肾脏的滤过能力也开始逐渐下降,导致 GFR 每年降低 10%。(5)终末期肾病阶段,GFR 低于 10 ml/min,需要进行肾脏替代治疗,包括血液透析、腹膜透析、肾移植等^[4]。近年来大量研究对 DKD 的发病机制进行了深入探讨,发现纤维化是 DKD 最关键和主要的特征。现在普遍认为 DKD 发病机制主要有:(1)细胞内信号和代谢的异常;(2)氧化应激和形成晚期糖基化终产物(advanced glycosylation end products, AGEs);(3)肾小球超滤过和继发性高血压;(4)高血糖引起的线粒体功能障碍参与 DKD 发生和发展。而血糖水平升高被认为是引发这些途径的中心驱动力,长期高血糖引起慢性代谢和血液动力学改变,使细胞内信号通路、炎症因子、生长因子、细胞因子和转录因子等发生改变,从而导致肾脏结构的改变。糖尿病控制和并发症试验(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, DCCT)研究对 1441 名糖尿病患者随访 6.5 年后发现,与常规治疗组比较,强化治疗组患者微量蛋白尿发生率下降 39%,临床肾病发生率下降 60%^[3]。英国前瞻性糖尿病研究(U. K. Prospective Diabetes Study, UKPDS)结果显示,相对于常规治疗组,强化治疗组患者蛋白尿降低后,血肌酐和血浆尿素升高的风险分别降低 67% 和 74%,因此可能降低肾衰竭的风险^[5]。Wu

等^[6]研究表明,血糖控制情况越差,GFR 下降的风险越高,尤其以中老年人表现明显。可见在高血糖在 DKD 发病机制尚未十分明确,但改善血糖控制情况对于预防糖尿病患者出现肾脏病变以及 DKD 治疗具有重要意义,应重视长期的血糖控制达标。

2 HbA1c 与 DKD

2.1 HbA1c HbA1c 在 1958 年首先被 Huisman 等人分离出来后,大量的循证医学证据表明,相对于空腹血糖、以及口服葡萄糖耐量试验等方法,HbA1c 可反映过去 2~3 个月平均血糖水平,其检测方便、无需禁食,应激及疾病状态中所受干扰较小,分析前稳定性较好^[7,8]。因此,HbA1c 逐渐广泛应用于临床工作中。1993 年,DCCT 研究确定了 HbA1c 作为糖尿病微血管并发症风险指标的重要性^[5]。2016 年美国糖尿病协会(The American Diabetes Association, ADA)的糖尿病诊疗指南指出,糖尿病诊断确立后,良好的血糖控制可延缓糖尿病患者的并发症出现和降低糖尿病死亡率,HbA1c 控制目标应遵循个体化原则,建议非妊娠成人糖尿病患者 HbA1c 应 <7.0%;对于糖尿病病程短、预期寿命长、无心血管并发症以及单用二甲双胍、改变生活方式可良好控制血糖的 2 型糖尿病患者,HbA1c 控制应更严格,可 <6.5%;对于糖尿病病程长、预期寿命有限、伴有严重微血管、心血管并发症以及曾出现严重低血糖反应的糖尿病患者,HbA1c 控制目标可放松至 <8.0%^[9]。尽管 HbA1c 在临床上的应用仍存在许多难题需要解决,比如 HbA1c 检测如何标准化、区域和种族间个体差异问题等,但 HbA1c 作为预测糖尿病微血管并发症的一项重要指标,可以在大多数患者中准确测量,并提供有价值的信息来帮助指导治疗决策^[10]。

2.2 HbA1c 与 DKD 的筛查和诊断 目前临床上 HbA1c 主要应用于评估糖尿病的慢性血糖控制情况,但研究认为 HbA1c 亦可作为糖尿病及其并发症筛查有效手段^[11,12]。关于 HbA1c 的临界值,ADA 将诊断糖尿病前期和糖尿病的 HbA1c 值分别为 5.7%~6.4% 和 6.5% 以上^[9]。DKD 的临床诊断是基于 GFR 和蛋白尿的测量以及其他相关临床特性,比如糖尿病病程和糖尿病性视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)等。DKD 通过持续高尿白蛋白肌酐比(≥ 30 mg/g)和(或)GFR 持续低于 60 ml/min/1.73 m² 加以鉴定。在诊断 1 型糖尿病 5 年后以及确诊 2 型糖尿病后,应每年进行 DKD 筛查 1 次。在出现白蛋白尿的患者中,伴发 DR 则明显表明已出现 DKD^[13]。Penno 等^[14]研究发现,与血糖升高的

日间波动不同, HbA1c 变异性与较长时间段血糖变化有关, HbA1c 水平的波动可作为微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、GFR 下降、慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 和溃疡或坏疽的独立预测因子。Takenouchi 等^[15]研究表明, HbA1c 可作为 DKD 的一种独立预测因子, 不受年龄、尿白蛋白肌酐比、GFR、尿酸和白细胞计数的影响, 同时, 随着 HbA1c 的增大, 微血管并发症风险呈指数上升, 尤其是在糖尿病管理不理想的患者中。早期 DKD 的诊断指标较多, 但仍没有一种简便并可靠的方法提高其诊断率。高浓度的糖化血红蛋白可损伤肾脏血管内皮细胞, 导致血管通透性增加, 进而出现蛋白尿, 在高血糖和蛋白尿的长期作用下, 进一步出现尿白蛋白肌酐比升高、GFR 下降等改变, 而血清胱抑素 C 是反映 GFR 变化的敏感指标之一。因此, 联合检测 HbA1c 与尿白蛋白、尿白蛋白肌酐比、GFR、血清胱抑素 C 等相关指标, 有利于 DKD 的早期诊断^[16-18]。

2.3 HbA1c 与 DKD 的病情进展及预后的关系 血糖控制不佳是出现蛋白尿和 (或) 发展至 ESRD 的独立预测因子^[18], DKD 的出现与进展与血糖控制良好与否密切相关, 早期强化血糖控制有利于降低对 DKD 进展的风险^[5,6]。Alicic 等^[19]研究发现在 1 型糖尿病患者中, 与标准组相比, 强化治疗组 HbA1c 控制在 7.0% 时, 9 年内发生微量白蛋白尿和大量白蛋白尿的风险分别下降了 34% 和 56%, 在随访 22 年后强化治疗组 GFR 下降的风险降低约 50%, 而 Kitaoka 等^[20]则在一项对 161 名 2 型糖尿病进行 6 年随访的研究中发现, 当 HbA1c 由 6.93% 增加至 7.46% (95% CI = 0.004) 时 DKD 进展明显加快, 而平稳且达标的 HbA1c 可延缓 DKD 进展。在一项临床证据更强的多中心 ADVANCE 研究结果亦提示严格血糖控制且 HbA1c 平稳达标的患者中, 其肾病出现的风险降低 21%^[21]。HbA1c 控制目标应遵循个体化原则^[9], 过度强调严格控制 HbA1c, 对 DKD 的病情控制无益^[21,22], 在 GFR 水平为 60 ml/min/1.73 m² 时, 患者更容易发生低血糖症, 在 HbA1c 和死亡率之间存在 U 形关系, 表明低血糖可能是 HbA1c < 6.5% 时高死亡率的原因^[23]。美国控制糖尿病心血管危险行动 (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD) 研究也发现, 当 HbA1c 水平低于 6% 时, 由于强化治疗组的病死率过高, 随访 3.4 年后不得不提前终止研究^[24]。综合以上相关研究结果, 当控制好血压、血脂、戒烟、使用肾脏保护剂 (如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体

拮抗剂) 等前提下, 同时控制 HbA1c 在 6.0% 至 7.0% 之间, 既有益于 DKD 病情的控制, 又可降低微血管、大血管病死率。高血压和高血糖均是 DKD 的主要危险因素^[23,25], HbA1c 的水平可影响 DKD 患者的血压变化, 使其成为 DKD 进展的又一重要间接因素。Liu 等^[25]研究中, DKD 队列中 HbA1c < 7% 的患者血压变异性 (例如 24 h 收缩压和舒张压、日间收缩压和舒张压变异性) 明显低于 HbA1c ≥ 7% 组。同时, HbA1c 与 DKD 组的 24 h 收缩压和舒张压、日间收缩压和舒张压变异性密切相关, 这表明 HbA1c 可能影响血压变异性调节, 参与 DKD 患者的心血管并发症的形成。所有糖尿病管理原则同样适用于 DKD 的治疗与管理, DKD 的治疗原则可归纳为: 血糖控制、控制血压、蛋白尿管理及合并症的干预, 必要时透析和肾移植治疗^[9,19,22]。而其中控制血糖和血压是防治 DKD 发生发展及降低其死亡率的最关键步骤。血糖及血压的平稳达标不仅可以减轻早期肾功能的负荷, 还可防止进展期尿白蛋白的进一步增加, 使得肾小球硬化指数下降^[26]。通过调整 HbA1c 水平、控制血压、降低血脂、使用肾脏保护剂等干预措施, 可延缓 DKD 进展至 ESRD^[27], 部分患者尿蛋白甚至可消失^[28], 从而达到改善 DKD 预后目的。

3 结语

DKD 是糖尿病严重的微血管并发症之一, 其发病机制未明, 且起病具有隐蔽性。截止目前, 尚无有效的治疗方法可阻断 DKD 的疾病进程, 因而 DKD 的早期诊断及干预非常重要。糖尿病长期血糖控制不佳是导致 DKD 的诱发因素以及 DKD 进展的内在动力, 而 HbA1c 已被公认为反映血糖控制情况以及血糖管理的重要指标, 因此 HbA1c 的作用贯穿于 DKD 始发、进展、结局等环节。HbA1c 检测标准化等问题以及 HbA1c 对于 DKD 作用的分子机制有待进一步深入研究, 同时联合检测 HbA1c 与尿蛋白、GFR、肾脏病理等相关指标对于 DKD 早期诊断、指导治疗和判断预后的作用仍需要大量的循证医学证据支持。

参考文献

- 1 Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- 2 Garud MS, Kulkarni YA. Hyperglycemia to nephropathy via transforming growth factor beta[J]. Curr Diabetes Rev, 2014, 10(3): 182-189.
- 3 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression

- of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977 – 986.
- 4 Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency[J]. *Oman Med J*, 2017, 32(3): 177 – 179.
 - 5 UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837 – 853.
 - 6 Wu TE, Chen YH, Chen HS. Effects of glucose and blood pressure control on diabetic kidney disease in old patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 81.
 - 7 Juarez DT, Demaris KM, Goo R, et al. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7: 487 – 494.
 - 8 Vijayakumar P, Nelson RG, Hanson RL, et al. HbA1c and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 16 – 21.
 - 9 Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, et al. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(8): 542 – 552.
 - 10 Saks DB, John WG. Interpretation of hemoglobin A1c values[J]. *JAMA*, 2014, 311(22): 2271 – 2272.
 - 11 Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 1038 – 1040.
 - 12 Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Use of GHb(HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U. S. population[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(2): 187 – 191.
 - 13 Campion CG, Sanchez-Ferras O, Batchu SN. Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy [J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2017, 4: 2054358117705371.
 - 14 Penno G, Solini A, Bonora E, et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events(RIACE) Italian multicenter study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2301 – 2310.
 - 15 Takenouchi A, Tsuboi A, Kurata M, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Visit-to-Visit HbA1c Variability Predict Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients with Preserved Kidney Function[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 3295747.
 - 16 Ito H, Fujita H, Takahashi T. Diagnostic biomarkers of diabetic nephropathy[J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2008, 2(2): 161 – 169.
 - 17 De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. *Medicine*, 2016, 95(27): e4007.
 - 18 Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus; a Meta-Analysis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 919 – 928.
 - 19 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. [Epub ahead of print]
 - 20 Kitaoka K, Takenouchi A, Tsuboi A, et al. Association of Postbreakfast Triglyceride and Visit-to-Visit Annual Variation of Fasting Plasma Glucose with Progression of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4351376.
 - 21 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560 – 2572.
 - 22 Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(8): 1366 – 1373.
 - 23 Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2864 – 2883.
 - 24 Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 636 – 643.
 - 25 Liu F, Wu M, Feng YH, et al. Influence of HbA1c on short-term blood pressure variability in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(11): 1033 – 1040.
 - 26 DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(10): 793 – 800.
 - 27 Andr sd ttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 417 – 426.
 - 28 Nakamura N, Narita I, Fujita T, et al. Factors Associated with Microalbuminuria Remission in Patients with Type 2 Diabetes: Importance of Early Intervention for Microalbuminuric Patients(TSUGARU STUDY) [J]. *In Vivo*, 2017, 31(3): 285 – 290.

[收稿日期 2017 – 10 – 15][本文编辑 谭毅韦颖]