



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Обзор литературы

Молдобаева М.С., Исабаева Д.И.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К.Ахунбаева,
Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом эндокринологии,
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа стремительно увеличивается, соответственно увеличиваются и их сосудистые осложнения. Развитие осложнений обусловлено не только фенотипическими, но и генотипическими факторами. Важно своевременно выявить генотипические изменения и взаимосвязь их с регулируемыи факторами риска развития осложнения сахарного диабета 2 типа – диабетической нефропатии.
Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия.

КАНТ ДИАБЕТИНИН 2 ТИПИ МЕНЕН ООРУГАН ООРУЛУУЛАРДАГЫ ДИАБЕТТИК НЕФРОПАТИЯНЫН АКТУАЛДУУ ПРОБЛЕМАЛАРЫ

Жалпы адабияттар

Молдобаева М.С., Исабаева Д.И.

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,
Ички оорулардын пропедевтикасы эндокринология курсу менен кафедрасы,
Бишкек, Кыргыз республикасы

Корутулду: Кант диабетинин 2 тип оорусу бат өсүүдө. Аны менен кошо кант-тамырлардын татаалоануусу кобонүүдө. Татаалоануулардын орчуну фенотиптик гана эмес, ошондой эле генотиптик да факторлор менен байланыш. Кант диабетинин 2 типинин диабеттик нефропатия татаалоануусунун орчуну алып келген жөөнттуу факторлордун жана генотиптик өзгөрүүлөрдүн өз ара байланышын өз убагында аныктоо маанилүү.
Негизги сөздөр: Кант диабети, диабеттик нефропатия

ACTUAL PROBLEMS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Review of the literature

Moldobaeva M.S., Isabaeva D.I.

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K.Ahunbaev,
Department of internal Medicine Propaedeutics with the course of Endocrinology,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume: The incidence of type 2 diabetes is rapidly increasing. Diabetic vascular complications accordingly increase as well. The development of complications is due not only to phenotypic but to genotypic factors as well. It is important to promptly identify genotypic changes and their relationship with adjustable risk factors for type 2 diabetes complications such as diabetic nephropathy.
Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy.

Сахарный диабет – это эпидемия страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, неинфекционного заболевания, которая в 2000 году – 171 млн. пациентов, 2006 году стремительно распространяется на нашей на нашей планете насчитывалось около 180 млн. больных сахарным диабетом, а в 2007 – планете и приобретает огромные масштабы млн. больных сахарным диабетом, а в 2007 – (ВОЗ, 1999). 246 млн. (около 6% населения в возрасте 20-79 лет) [1]. Согласно данным Международной По данным экспертов ВОЗ, в 1989 году диабетической ассоциации (IDF) и Европейской во всем мире насчитывалось 98,9 млн. больных,



ассоциации по изучению диабета (EASD) болезнь распространяется гигантскими темпами. По сравнению с 2010 годом число больных диабетом в 2011 году увеличилось на 30% и составило 366 миллионов. По данным IDF (2009) к 2030 году ожидается 438 млн. больных сахарным диабетом, что составит 7,8% населения земного шара, а затраты на содержание больных сахарным диабетом составят около 490 миллиарда долларов, увеличивая затраты на здравоохранения [2].

До настоящего времени количество больных сахарным диабетом в мире увеличивалось вдвое каждые 12-15 лет. Процент больных диабетом 1 и 2 типа, в целом, по планете составляет порядка 4%, у 97% больных - СД 2 типа. Анализ заболеваемости свидетельствует о том, что в ближайшие десятилетия вклад СД 2 типа составит основную причину общей смертности и к 2030 г составит 3,3% [3].

Увеличение заболеваемости обусловлено сочетанием двух факторов: истинным повышением числа больных и улучшением диагностики.

Вместе с ростом показателей заболеваемости СД растут и его осложнения, в виде микроангиопатий и макроангиопатий. Необходимо отметить, что при впервые выявленном СД 2 типа сосудистые осложнения уже наблюдаются у половины больных.

Эпидемиологические данные показали, что у больных СД 2 типа риск развития сосудистых осложнений (микроангиопатии, макроангиопатии) во много раз превышает, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Так, при СД 2 типа повышается риск ИБС в 2-5 раз, инсульта в 2-3 раза, полной потери зрения в 10-25 раз, гангрены конечностей в 20 раз, развитие диабетической нефропатии (ДН) 2-7 раз [4].

Пациенты СД 2 типа умирают в среднем на 5-10 лет раньше, чем люди без диабета, в 2 раза чаще имеют сердечные приступы или инсульты, чем люди без диабета, в 15-40 раз больше подвержены ампутации нижних конечностей [5].

Показано, что диабет является полигенным заболеванием, в патогенезе которого значительное место отводится не только наследственным, но и внешним средовым или эпигенетическим факторам. Эти

факторы, не изменяя структуры ДНК, вызывают нарушения ее свойств (метилирование ДНК, изменения ядерных белков гистонов и др.). По этой причине происходят изменения фенотипа, а их наследование приводит в последующих поколениях к наличию семейных и наследственных заболеваний в том числе и сахарного диабета 2 типа [6].

При помощи показателя DALY показано, что почти 60% общего бремени болезней в Европе приходится на долю 7 ведущих факторов риска: повышенное кровяное давление (12,8%); табак (12,3%); алкоголь (10,1%); повышенное содержание холестерина в крови (8,7%); избыточная масса тела (7,8%); недостаточное потребление фруктов и овощей (4,4%) и малоподвижный образ жизни (3,5%). СД наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, проблемами психического здоровья, хроническими респираторными заболеваниями и болезнями опорно-двигательного аппарата является бременем неинфекционных болезней в Европе.

Специалисты также отмечают важность рекомендаций ВОЗ по профилактике диабета, среди которых: поддержание здоровой диеты, регулярная физическая активность, сохранение нормального веса тела и отказ от курения. Основной задачей правительств государств является пропаганда здорового образа жизни, а также обеспечение доступности здоровых продуктов питания.

Факторами риска СД являются повышенное кровяное давление и содержание холестерина в крови, избыточная масса тела и малоподвижный образ жизни. В свою очередь, СД способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе поражает и сосуды почек [7,8,9].

Ожирение и малоподвижный образ жизни считаются основными причинами данной тенденции. В некоторых странах за последние двадцать лет частота ожирения увеличилась в три раза, при этом там наблюдались снижение физической активности среди населения и рост потребления дешёвых, высококалорийных продуктов.

Курение является независимыми фактором



риска у больных СД 2 типа [10,11]. Отказ от курения следует включить в рекомендации по нелекарственному лечению всех пациентов с СД (В) [12]

Различия в воздействии факторов риска для здоровья индивидуумов и их уязвимости по отношению к этим факторам зависят от индивидуальных характеристик (например, половой и этнической принадлежности и генетической предрасположенности), факторов, защищающих здоровье (таких, как эмоциональная устойчивость), вместе с социальными, экономическими и экологическими детерминантами (такими, как уровень доходов и образования, условия жизни и труда).

Вышеперечисленное и увеличение продолжительности жизни больных СД являются основной причиной развития сосудистых заболеваний и других осложнений [13,14,15]

Увеличение частоты заболеваемости сахарным СД и его осложнений сопровождается сокращением продолжительности жизни пациентов, увеличением смертности, ухудшением качества их жизни, развитием поздних сосудистых осложнений, в частности поражением почек в виде нефропатии с ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью больных. Все это определяет его медико-социальную значимость среди других хронических неинфекционных заболеваний [16].

На момент обращения пациента к врачу и выявления заболевания в клинической картине доминируют уже симптомы поздних осложнений СД, среди которых есть и ДН, а в отдельных случаях и хроническая почечная недостаточность (ХПН) [17]

В США и Японии ДН занимает первое место по распространенности среди всех хронических заболеваний почек (35-45%), существенно превосходя другие поражения почек в виде хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита. Даже в странах с относительно низкой заболеваемостью ДН 2 типа – Австралии и Новой Зеландии – отмечен рост числа пациентов у больных СД [18].

Так, среди индейцев штата Аризона по-прежнему отмечается «эпидемия» ДН,

несмотря на значительное улучшение контроля уровней глюкозы, артериального давления и холестерина [19]. В странах Азии ожидается наибольшая численность больных СД 2 типа с высоким риском почечной патологии. Рост числа больных СД 2 типа в Азии связывают, прежде всего, с вестернизацией диеты и урбанизацией образа жизни [20]. Больные из стран Азии быстрее теряют почечный резерв, чем пациенты из западных стран. В какой – то мере это объясняют врожденным дефицитом нефронов, дефектностью продукции важного вазодилатирующего фактора – NO, низкой частотой применения ингибиторов ангиотензин – превращающего фермента из – за появления кашля в этой популяции больных [21,22].

Распространенность ДН при СД 2 типа менее изучена, прежде всего из-за неопределенности времени начала заболевания. Поэтому, уже на момент диагностики СД 2 типа у 17-30% пациентов можно выявить микроальбуминурию, у 7-10% - протеинурию, у 1%-ХПН. Пик частоты ДН выявляется у больных с длительностью диабета 15–20 лет. Интересно, что у больных с длительностью заболевания более 35 –40 лет при отсутствии нефропатии риск ее развития незначительный – менее 1%, что может свидетельствовать о том, что у таких больных имеются определенные наследственные (генетические) факторы, обуславливающие протективное действие по отношению к развитию нефропатии [23]

Так как поражение почек при СД в виде ДН, по данным (ВОЗ), является ведущей причиной инвалидизации и смертности больных СД, важно выявление не только факторов риска развития СД, но и факторов, определяющих темпы ее развития [24].

Основными факторами, приводящими к быстрому прогрессированию патологии почек при СД, являются неудовлетворительный контроль углеводного обмена ($HbA_{1c} > 7,5\%$), АГ (артериальное давление – АД $> 130/80$ мм рт. ст.), дислипидемия (холестерин липопротеидов низкой плотности – ХЛНП $> 3,0$ ммоль/л, триглицериды – ТГ $> 1,7$ ммоль/л).

Патогенез ДН комплексный и включает наследственный (семейный), метаболический



гипергликемия, гликозилирование белков, повышение протеинкиназы С, повышение полиолового пути глюкозы, окислительного стресса, обмена гексозаминов, сосудистого эндотелиального фактора роста, биохимические нарушения внеклеточного матрикса), гемодинамический компоненты, а также нарушение функции эндотелия, образования и секреции цитокинов, простагландинов, кининов и факторов роста тромбоцитов, фактора роста соединительной ткани. Ангиогензин II, предсердный натрийуретический пептид, также обладает определенными ростостимулирующими свойствами.

таких, как факторы роста, вазоактивные факторы, цитокины и др. Взаимодействие всех перечисленных факторов происходит под «генетическим» контролем, определяющим большую или меньшую чувствительность почек к воздействию патологических агентов [25]. Другим мощным нефротоксическим фактором ДН является – гиперлипидемия, при котором процесс развития нефросклероза аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов. Внутр клубочковая гипертензия, также является ведущим гемодинамическим фактором развития и прогрессирования ДН, проявлением которой на ее ранних стадиях является

Пусковой причиной, вызывающей гиперфильтрация, оцениваемая по скорости

Стадии развития диабетической нефропатии (С.Е. Mogensen)

Стадии ДН	Клинико-лабораторная Характеристика	Сроки развития
1. Стадия гиперфункции почек	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение СКФ (скорость клубочковой фильтрации (>140 мл/мин); • Увеличение ПК (почечный кровоток); • Гипертрофия почек; • Нормоальбуминурия (>30 мг/сут). 	Развивается в дебюте СД
2 Стадия начальных структурных изменений ткани почек	<ul style="list-style-type: none"> • Утолщение базальных мембран капилляров клубочков ; • Расширение мезангиума; • Сохраняется высокая СКФ; • Нормоальбуминурия. 	
3. Н а ч и н а ю щ а я с я нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); • СКФ высокая или нормальная; • Нестойкое повышение АД; 	
4. Выраженная нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия (более 500 мг/сут); • СКФ нормальная или умеренно сниженная; • Артериальная гипертензия; 	
5. Уремия	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение СКФ ниже 10 мл/мин; • Артериальная гипертензия; • Симптомы интоксикации; 	

сосудистые осложнения СД, является клубочковой фильтрации (более 140-150 мл/мин) [26]. Гипергликемия вызывает повреждение почек на уровне клетки посредством «медиаторов» прогрессирования, Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления



протеинурии) является микроальбуминурия. Под этим термином подразумевают экскрецию альбумина с мочой, превышающую допустимые нормальные значения, но не достигающую степени протеинурии. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина менее 20 мг/л в разовом анализе мочи. При появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сутки. Поэтому диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сутки или от 20 до 200 мкг/мин (табл.2). Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5-7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии. Другим ранним маркером ДН является нарушенная внутрпочечная гемодинамика (гиперфилтрация, гиперперфузия почек, внутриклубочковая гипертензия). Гиперфилтрация характеризуется повышением СКФ более 140 мл/мин. Для определения СКФ используют пробу Реберга-Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина за сутки. Гиперперфузия почек характеризуется повышением почечного кровотока. Внутриклубочковая гипертензия характеризуется повышенным давлением крови в капиллярах почечных клубочков и, в настоящее время считается основной причиной развития диабетической нефропатии. Измерить внутриклубочковую гипертензию в клинических условиях пока не представляется возможным.

Лабораторными критериями, характеризующими развитие клинической стадии ДН, являются протеинурия, снижение СКФ, нарастание азотемии и артериальной гипертензии. Протеинурия имеет вначале перемежающийся (нестойкий) характер, затем становится постоянной и далее постепенно нарастает.

Обращение больных к врачу с уже развившейся протеинурией предполагает неблагоприятное течение ДН. Развившаяся протеинурия сопровождается повышением риска развития и других тяжелых осложнений, как ретинопатии и нейропатии, значительным увеличением смертности от ишемической

болезни сердца и частоты увеличения терминальной почечной недостаточности. Скорость развития протеинурии зависит также и от других причин: продолжительности заболевания, декомпенсации углеводного обмена, сопутствующих других осложнений и других. Важно выявить больных сахарным диабетом в начальных стадиях развития ДН, когда возможно сохранить функции капилляров клубочков. Отсюда представляется целесообразным выявить факторы риска прогрессирования нефропатии.

Как уже упоминалось, немаловажную роль в развитии и прогрессировании ДН играют и генетические факторы. Результаты большинства исследований говорят о том, что хотя гипергликемия сама по себе и является обязательным фактором в развитии сосудистых осложнений диабета, но только гипергликемии для этого не достаточно. Поэтому, поиски генов, продукты которых влияют на развитие осложнений опосредованно через определенные этиологические мутации (генетические дефекты). Эти поиски ведутся в нескольких направлениях. Предполагают, что первичный дефект может касаться как структурных особенностей почек в целом (гипотеза В Brenner), так и различий в строении генов, кодирующих активность различных ферментов.

Таким образом, патогенез ДН очень сложный, до конца не выяснены генетические маркеры, роль факторов риска ДН, которые могут определять темпы ее развития.

Таким образом, развитие осложнений обусловлено не только фенотипическими, но и генотипическими факторами. Важно своевременно выявить генотипические изменения и взаимосвязь их с регулируемые факторами риска развития осложнения сахарного диабета 2 типа – диабетической нефропатии.

Наиболее перспективным и экономичным для национального здравоохранения направлением в развитии современной диабетологической помощи является профилактика сосудистых осложнений СД, в частности ДН. Такая профилактика возможна лишь при: безукоризненном метаболическом контроле СД, начиная с дебюта заболевания; своевременной диагностике



диабетического поражения почек, основанной на обязательном скрининге больных на наличие микроальбуминурии: своевременном назначении патогенетической терапии диабетической нефропатии, основанной на применении ингибиторов АПФ.

Итак, проанализировав имеющиеся литературные данные и говоря о перспективах одного из наиболее тяжелых осложнений СД - ДН, можно смело утверждать, что нефропатия при СД не является фатальной неизбежностью. Имеющиеся методы воздействия на эти факторы (контроль гликемии, гиперлипидемии, артериальной гипертонии) уже сейчас способны остановить прогрессирование данного осложнения. Все эти методы доступны и должны войти в обязательный алгоритм действий эндокринологов - диабетологов. Разрабатываемые новые методы молекулярно-генетического воздействия на ткань почки при диабете позволят в будущем предупредить развитие диабетического гломерулосклероза. Поэтому основной призыв, прозвучавший с трибуны 35-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (Брюссель, 1999). "Не допускать гибели больных сахарным диабетом от уремии в XXI веке" - реален и выполним!

Литература:

1. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/.
2. Реальное бремя диабета IDF Diabetes Atlas (4-th edition), 2009: 27.
3. WHO Global Info Base (<http://www.infobase.who.int>.)
4. Kramer W. New approaches to the treatment of diabetes. *Exp Clin. Endocrinol Diabetes* 1999, 107 (Suppl.2): S52-S61.
5. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. // *Ожирение и метаболизм* 2009, №2.-С.19.
6. Bloomgarden Z. T. Developments in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Care.* - 2006; 26: 161-167.
7. Resolution of the Sixty-first World

Health Assembly 2008: Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: Implementation of the Global Strategy/World Health Assembly resolution WHA61.14 (May 2008)

8. Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases/World Health Assembly document A53/14 (March 2000)

9. Resolution of the Fifty-third World Health Assembly 2000: Prevention and Control of Noncommunicable Diseases/World Health Assembly resolution WHA53.17 (May 2000).

10. Бокарев И.М., Великов В.К., Шубина О.И. Сахарный диабет: Руководство для врачей. - М.: ООО « Медицинское информационное агентство», 2006 - 400с.: ил.,

11. Клиническое руководство по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа на первичном уровне здравоохранения / Под общим руководством и ред. М.С. Молдобасовой - Бишкек, 2010.-90 с.

12. L.Ryden,E Standl, M Bartnik, G Van den Berghe, Betteridge, M.J. de Boer et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *EurHeartJ* 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehl261.

13. Campbell I. W. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes // *Br J Cardiol.* 2000; 7 (10): 625-631.

14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-2559.

15. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2008; 2560-2572.

16. Дедов И.И., Лебедев Н.Б., Сунцов Ю.И. Проблемы эндокринологии. 1996, (5): 3-7.

17. Masato Fujisawa, Yasuji Ichikawa, Kunihiko Yoshiya, and others, Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey *Urology* - August 2000 (Vol. 56, Issue 2, Pages 201-206)

18. Disney A.P.S., Puss G.R., Walker R., Sheil A.G.R. eds. Australia and New Zealand Dialysis and



Transplant Registry (ANZDATA) (1998). Adelaide, South Anzdata: Australia, 1998.

19. Nelson R.G., Morgenstern H., Bennet P.H. 1998.

20. Earle K A., Mehrotra S., Dalton R.N. et al. Defective nitric oxide production and functional renal reserve in patients with type 2 diabetes who have microalbuminuria of African and Asian compared with white origin. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12: 2125-2130.

21. Earle K A., Porter K.K., Ostberg S. et al. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. Nephrol Dial. Transplant. 2001; 16: 286-290.

22. Chan J.C.N., Wat N.M.S., So W.-Y. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade and renal disease in patient with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 874-879.

23. М.И. Балаболкин., Е.М. Клебанова.,

В.М. Кремнинская. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учебн. пособие. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 512с.: ил. (Учеб. лит. для слушателей системы последилового образования).

24. Geoffrey V.G. Non – insulin – dependent diabetes mellitus. In eds Pickup J.C., Williams G. Textbook of diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1991; 24-29.

25. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: «Универсум Паблишинг», 2000.

26. Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадринцев, Г.Р. Галстян, Л.А. Чуфгунова, М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Эббот Продактс». 2011. 40с.: ил.: