



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Профессор
БОБКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

НОРМОАЛЬБУМИНУРИЧЕСКАЯ ХБП ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Всемирный День Почки 2020 г.
г. Москва,
13 марта 2020 г.

КЛАССИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО

посвященная Всемирному Дню Почки

Нормальная
функция почек

Гиперфилтрация

13 марта 2020 г.

Микроальбуминурия

Макроальбуминурия

Терминальная
почечная
недостаточность

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО,

посвященная Всемирному Дню Почки



13 марта 2020 г. Длительность СД, годы

КЛАССИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ



- Увеличение альбуминурии предшествует снижению СКФ
- Появление повышенной АУ рассматривается как эквивалент ранней стадии ДН, на которой возможно затормозить прогрессирование поражения почек и даже подвергнуть его обратному развитию

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО
посвященная Всемирному Дню Почки
13 марта 2020 г.



Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки
13 марта 2020 г.

**МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ И ПРОТЕИНУРИЯ
НЕ ВСЕГДА ПРЕДШЕСТВУЮТ СНИЖЕНИЮ ФУНКЦИИ
ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО
посвященная Всемирному Дню Почки

эпидемиология 13 марта 2020 г.

НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

КРОССЕКЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ СУЩЕСТВОВАНИЕ НОРМОАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД2

Доклад Бобковой И.Н.

	N	Outcomes		Comments
		GFR < 60 mL/min per 1.73 m ²	Albuminuria/proteinuria	
Cross-sectional studies				
Kramer et al (2003) ¹⁷ (NAHNES 1988-1994)	1197	171 (14%)	36% normoalbuminuria 45% microalbuminuria 19% macroalbuminuria or proteinuria	28% retinopathy; 30% no retinopathy plus microalbuminuria or microalbuminuria; similar results excluding users of ACE inhibitors
MacIsaac et al (2004) ¹⁸	301	109 (36%)*	39% normoalbuminuria 35% microalbuminuria 26% macroalbuminuria or proteinuria	Chronic kidney disease, normoalbuminuria and microalbuminuria more common in women than men; 26% retinopathy in normoalbuminuria and 50% in microalbuminuria; use of ACE inhibitors >70%
So et al (2006) ¹⁹	4421	528 (12%)	14% normoalbuminuria 26% microalbuminuria 60% macroalbuminuria or proteinuria	56% retinopathy; use of ACE inhibitors 60%
Yokoyama et al (2009) ²⁰	3297	506 (15%)	52% normoalbuminuria 21% microalbuminuria 27% macroalbuminuria or proteinuria	Risk factors: female sex, obesity, triglyceride concentrations, smoking, cardiovascular disease, hypertension, retinopathy.
Thomas et al (2009) ²¹ (NEPHRON 11)	3892	920 (23%)	55% normoalbuminuria 32% microalbuminuria 13% macroalbuminuria or proteinuria	Female sex a risk factor; 14% retinopathy; use of ACE inhibitors >80%
Penno et al (2011) ²² (RIACE study)	15773	2959 (19%)	57% normoalbuminuria 31% microalbuminuria 13% macroalbuminuria or proteinuria	Risk factors: female sex, obesity, triglyceride concentrations, hypertension 32% retinopathy; 43% no retinopathy plus microalbuminuria or proteinuria; use of ACE inhibitors >70%
Dwyer et al (2012) ²³ (DEMAND study)	11573	2586 (22%)	40% normoalbuminuria 47% microalbuminuria 13% macroalbuminuria or proteinuria	Risk factors: female sex, hypertension, retinopathy, dyslipidaemia, smoking, hyperglycaemia
Mottl et al (2013) ²⁴ (NAHNES 2001-2008)	2798	575 (21%)	52% normoalbuminuria 48% microproteinuria	Chronic kidney disease, normoalbuminuria and microalbuminuria more frequent in women than in men; hypertension and hyperglycaemia were protective factors
Boronat et al (2014) ²⁵	..	78 (GFR <30 ml/min)	22% normoalbuminuria 20% microalbuminuria 58% proteinuria	Female sex a risk factor; hyperglycaemia and polyneuropathy were protective factors; 29% retinopathy in normoalbuminuria, 53% in microalbuminuria or proteinuria

Esteban Porrini. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 382-91

Chao Chen. Front Med 2017, DOI 10.1007/s11684-017-0542-7

КРОССЕКЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ СУЩЕСТВОВАНИЕ НОРМОАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ХБП ПРИ СД1 ТИПА

Исследование	Год	N	Частота выявления НАУ и СКФ <60 мл/мин
Diabetes Control and Complication Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications DCCT/EDIC (USA)	1982-1993	1441	23,6%
Finnish Diabetic Nephropathy Study (Finland)	2015	3809	2%
Penno G. (Italy)	2017	777	58,9%

Molitch ME. Et al. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536-1543.

Thorn LM et al. Finn Diane Study Group. 2015;38(11):2128-2133.

Penno G. et al. *Diabetologia*. 2017;60(6):1102-1113

АЛЬБУМИНУРИЧЕСКИЙ И НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКИЙ ПУТИ ПОТЕРИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ СД

Неальбуминурический
путь

Альбуминурический
путь



Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy.

Acta Diabetol. 2014 Dec;51(6): 905-915

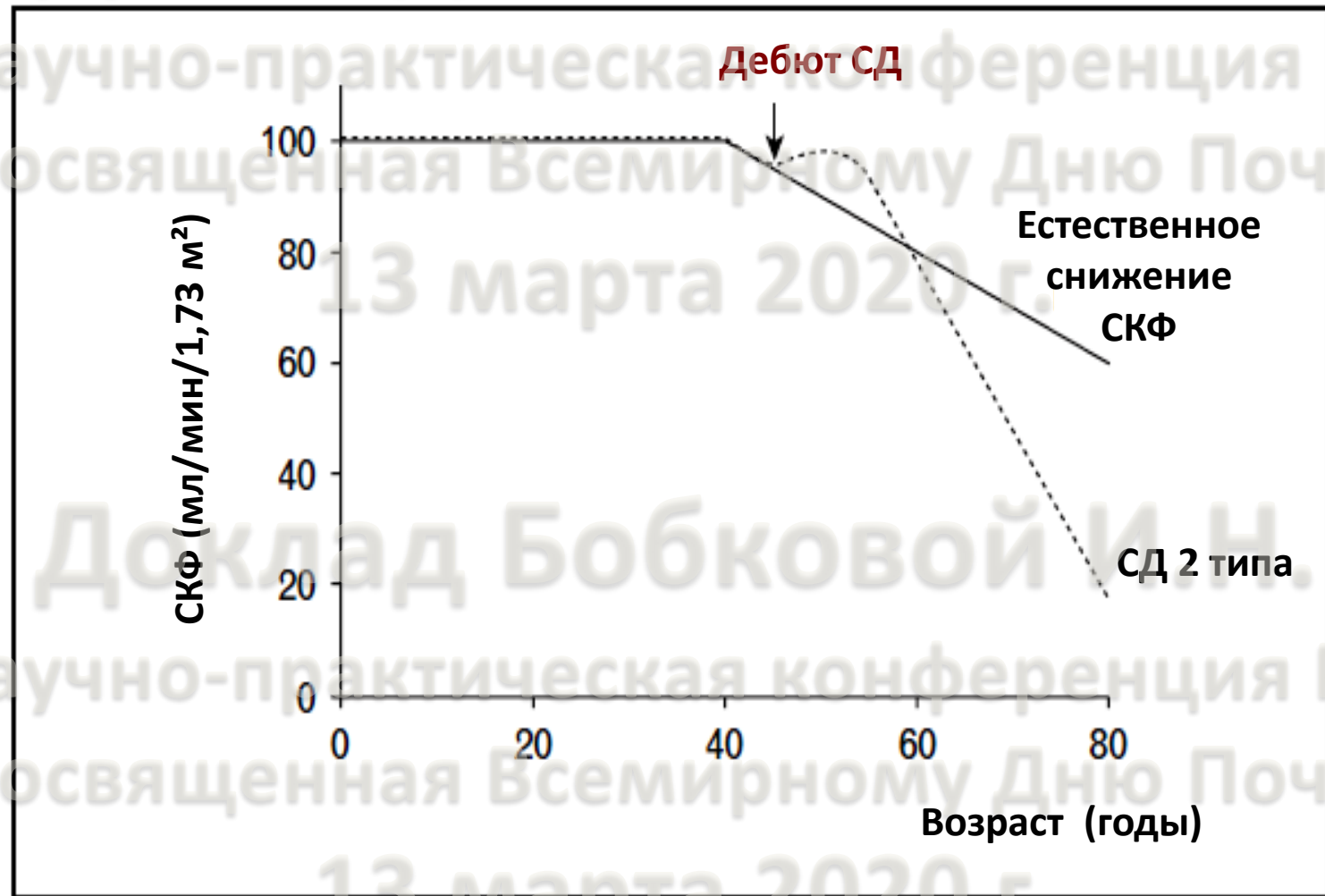
ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОВЫШЕННОЙ АЛЬБУМИУРИИ У БОЛЬНЫХ СД

- прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы
- повышение эффективности сахароснижающей терапии
прием препаратов с антиальбуминурическим
действием - ингибиторов DPP-4, блокаторов SGLT-2)
- повышение эффективности гипотензивной и
липидснижающей терапии
- отказ от курения

ФЕНОТИПЫ ХБП ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



ЕСТЕСТВЕННОЕ СНИЖЕНИЕ СКФ С ВОЗРАСТОМ И УСКОРЕННОЕ СНИЖЕНИЕ СКФ ПРИ СД



НОРМОАЛЬБУМИНУРИЧЕСКАЯ ХБП ПРИ СД - БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ПРОЯВЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ

Аргументы в пользу :

- нормаальбуминурическая ХБП с низкой СКФ встречается и у относительно молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа
- у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сниженной СКФ значительные морфологические изменения выявляются и в отсутствие повышенной альбуминурии и протеинурии
- если бы это было просто проявление старения, тогда проблема возрастного снижения СКФ сильно недооценена!!!

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО
посвященная Всемирному Дню Почки

**ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ
НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД**
13 марта 2020 г.

Доклад Бобковой И.Н.

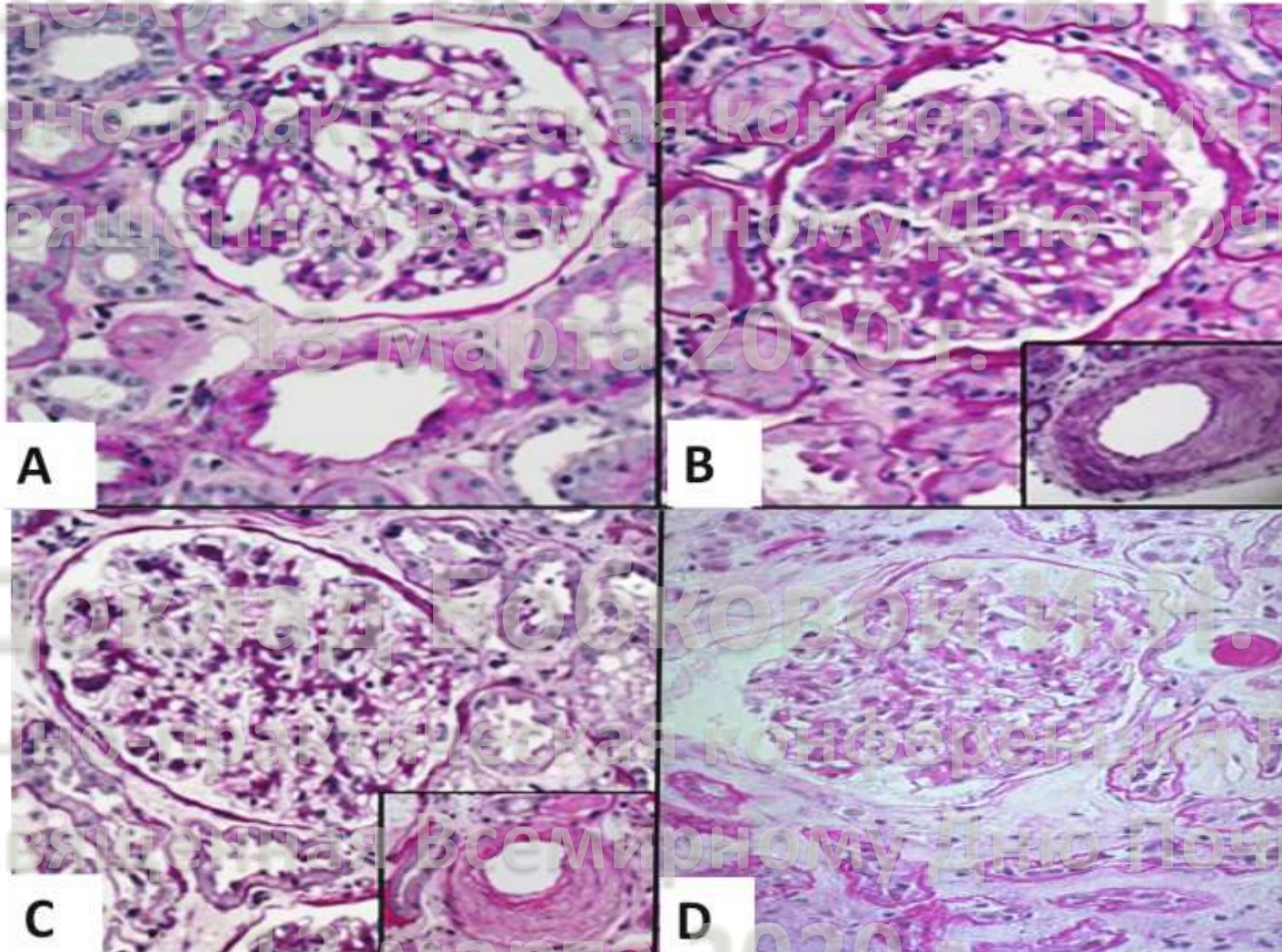
X научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

РАЗЛИЧНЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ НОРМОАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП У ПАЦИЕНТОВ С СД

Нормальный клубочек и сосуды

Гломерулосклероз и артериолосклероз



A

B

C

D

Минимальная мезангиальная экспансия
и тяжелый артериолосклероз

Выраженный интерстициальный фиброз
и атрофия канальцев

Ekinici EI, Jerums G, Skene A, et al. Diabetes Care.2013;36(11):3620-3626

P. Fioretto, M. L. Caramori, M. Mauer Diabetologia 2008;51:1347-1355

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ХБП ПРИ СД

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	НАУ и СКФ <60 мл/мин	МАУ/ПУ и СКФ <60 мл/мин
Утолщение ГБМ	могут отсутствовать или менее выражены	типично
Аккумуляция мезангиального матрикса	могут отсутствовать или менее выражены	типично
Выраженность подоцитопатии	могут отсутствовать или менее выражены	типично
Гломерулосклероз	преобладают	характерна разная выраженность
Сосудистые изменения	преобладают	характерна разная выраженность
ТИФ	преобладают	характерна разная выраженность

Fioretto P. *Diabetologia*. 2008;51(8):1347-1355.

Dalla Vestra M. et al. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-1035.

Weil EJ. et al. *Kidney Int*. 2012;82(9):1010-1017.

Ekinci EI. et al. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626.

МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ХБП ПРИ СД

Высказывается мнение, что

- альбуминурический/протеинурический фенотип ХБП при СД – проявление диабетической микроангиопатии

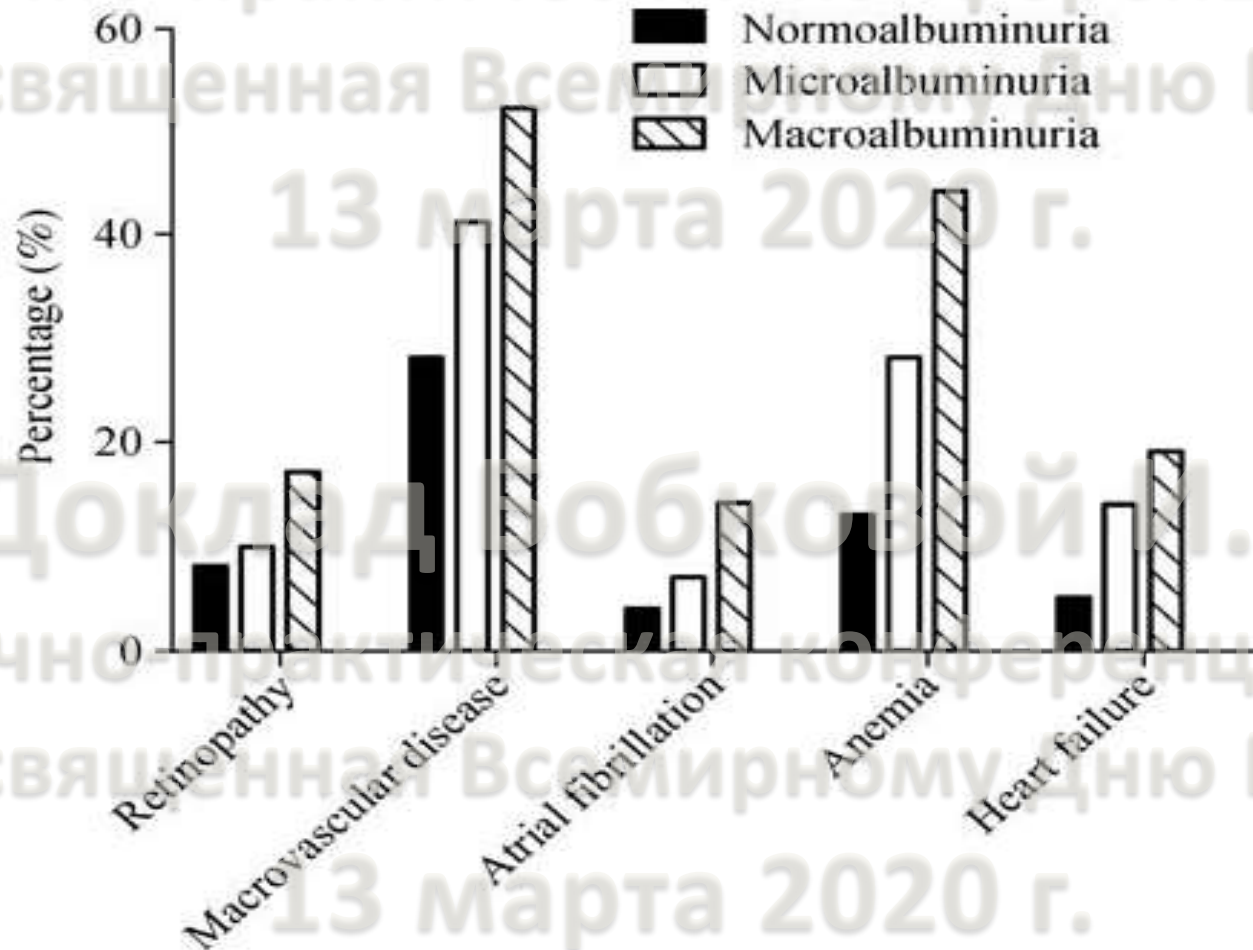
тогда как

- нормоальбуминурический фенотип ХБП при СД – следствие
 - поражения сосудов (атеросклеротическая васкулопатия или холестериновые микроэмболии)
 - перенесенных (в том числе и не распознанных) эпизодов ОПП с развитием тубулоинтерстициального фиброза

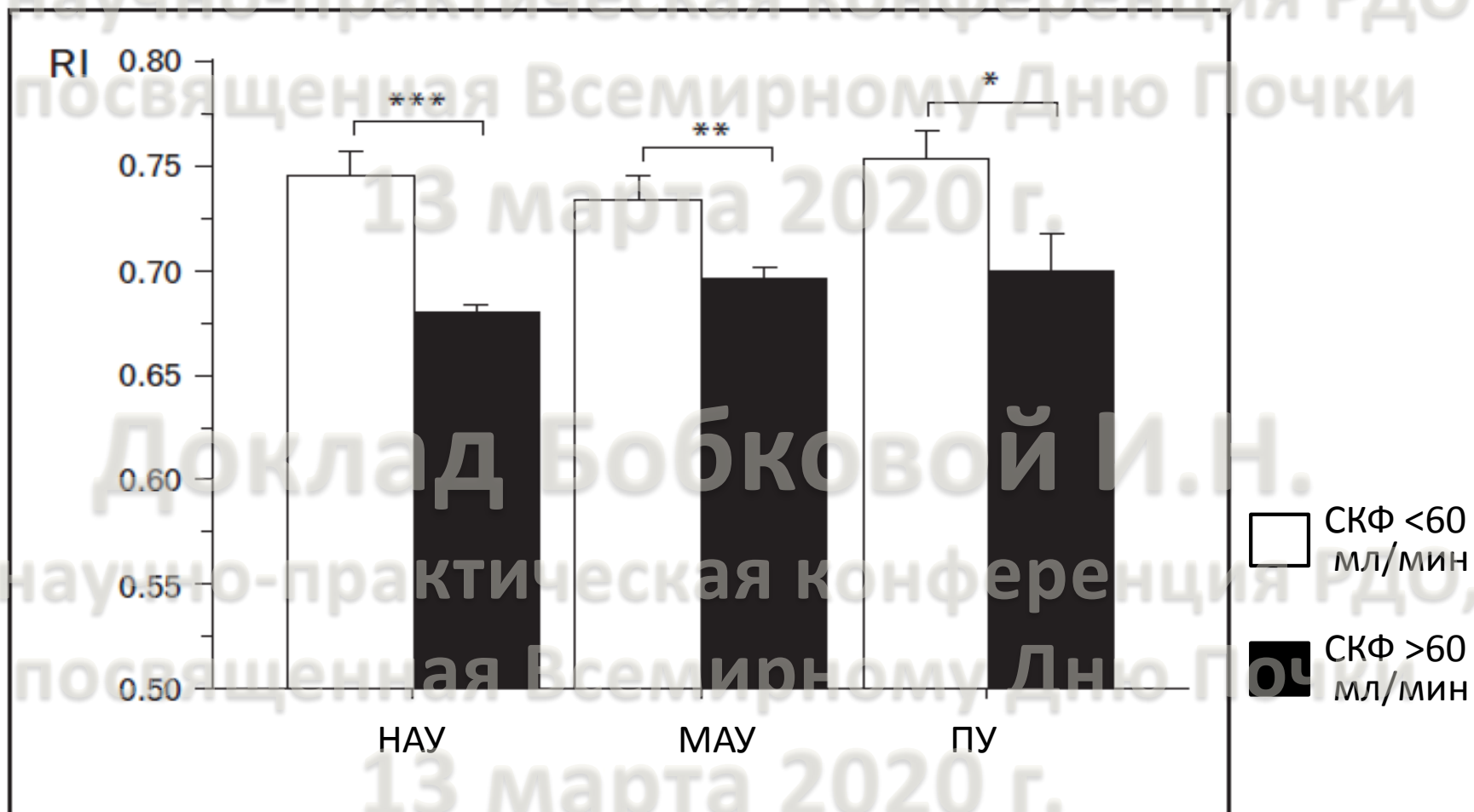
Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):267-272.

Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):905-91

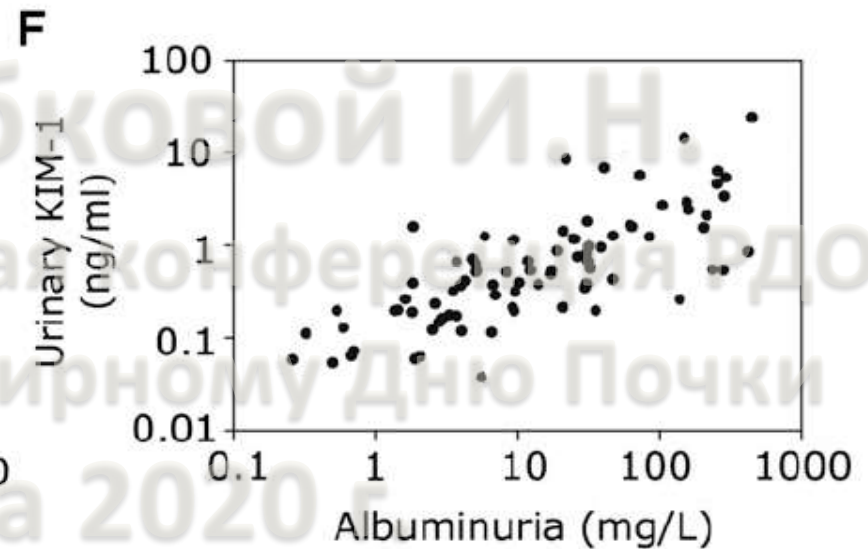
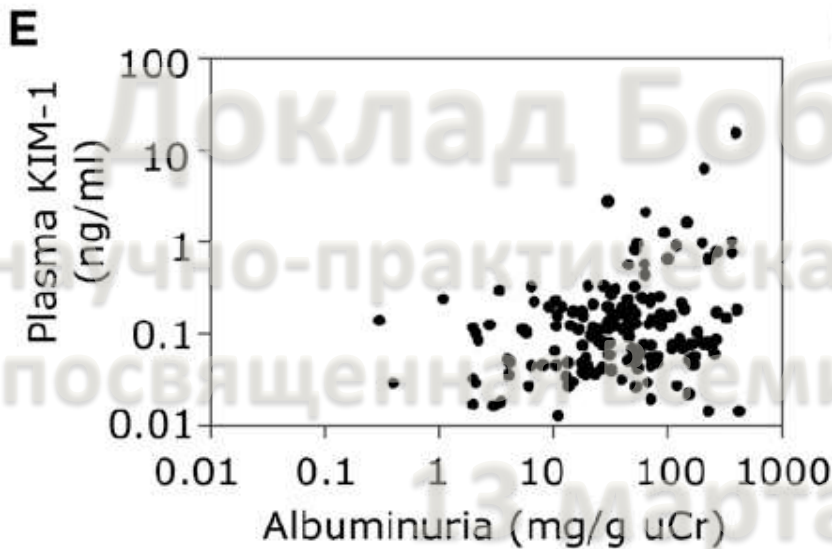
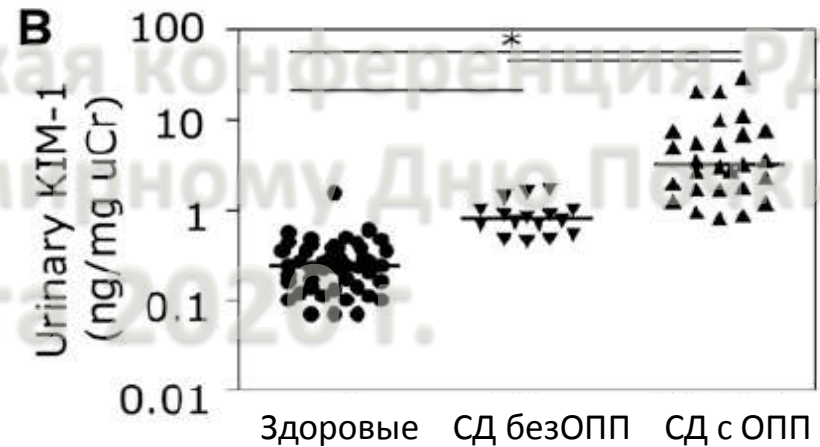
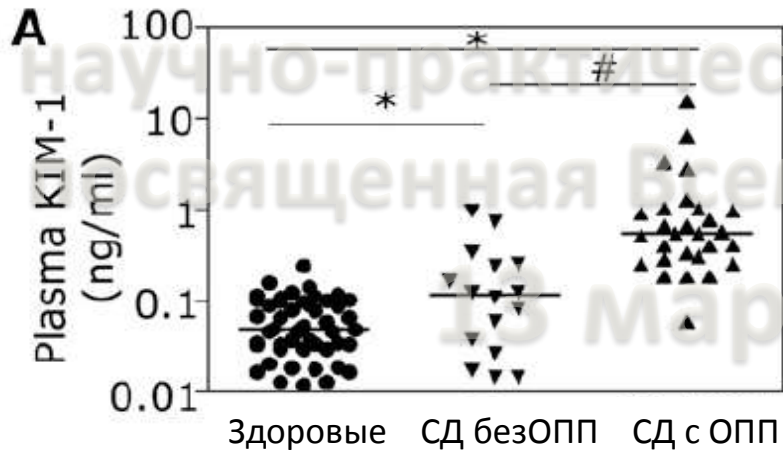
ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ СД У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АЛЬБУМИНУРИИ/ПРОТЕИНУРИИ



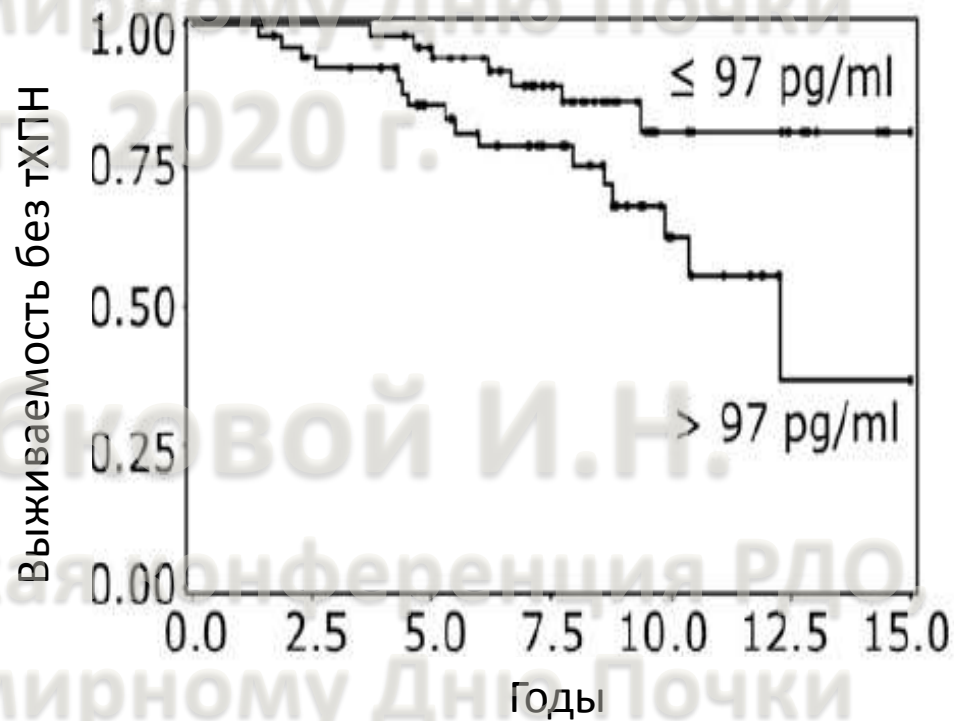
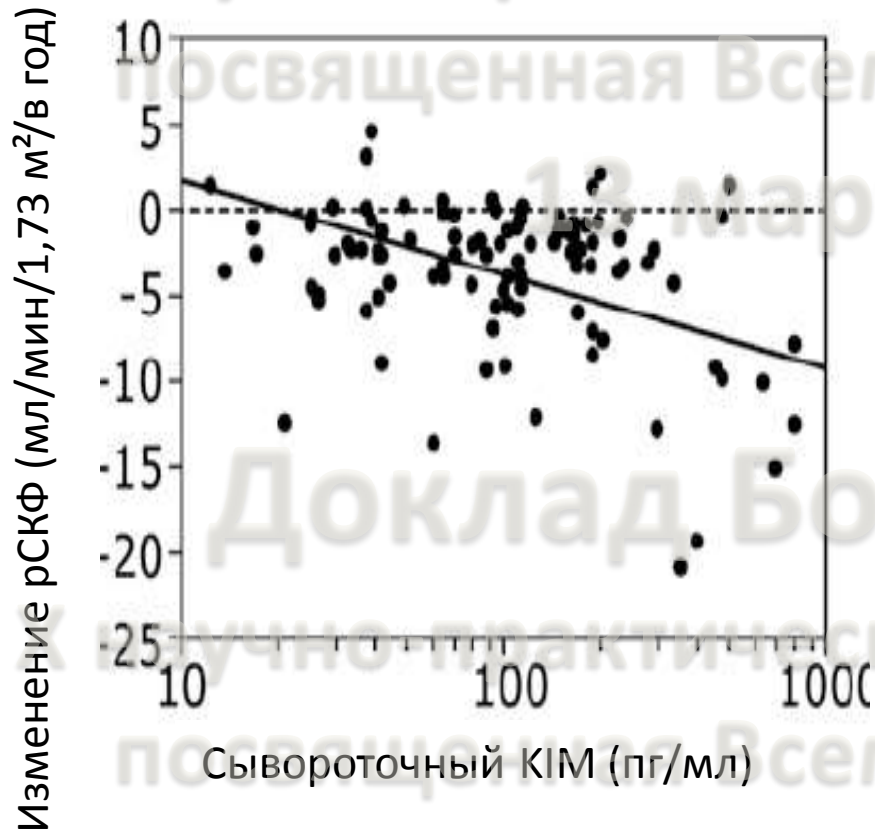
У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА НЕЗАВИСИМО ОТ УРОВНЯ АЛЬБУМИНУРИИ ИНДЕКС РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВНУТРИПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин ВЫШЕ, ЧЕМ ПРИ $\text{СКФ} > 60$ мл/мин



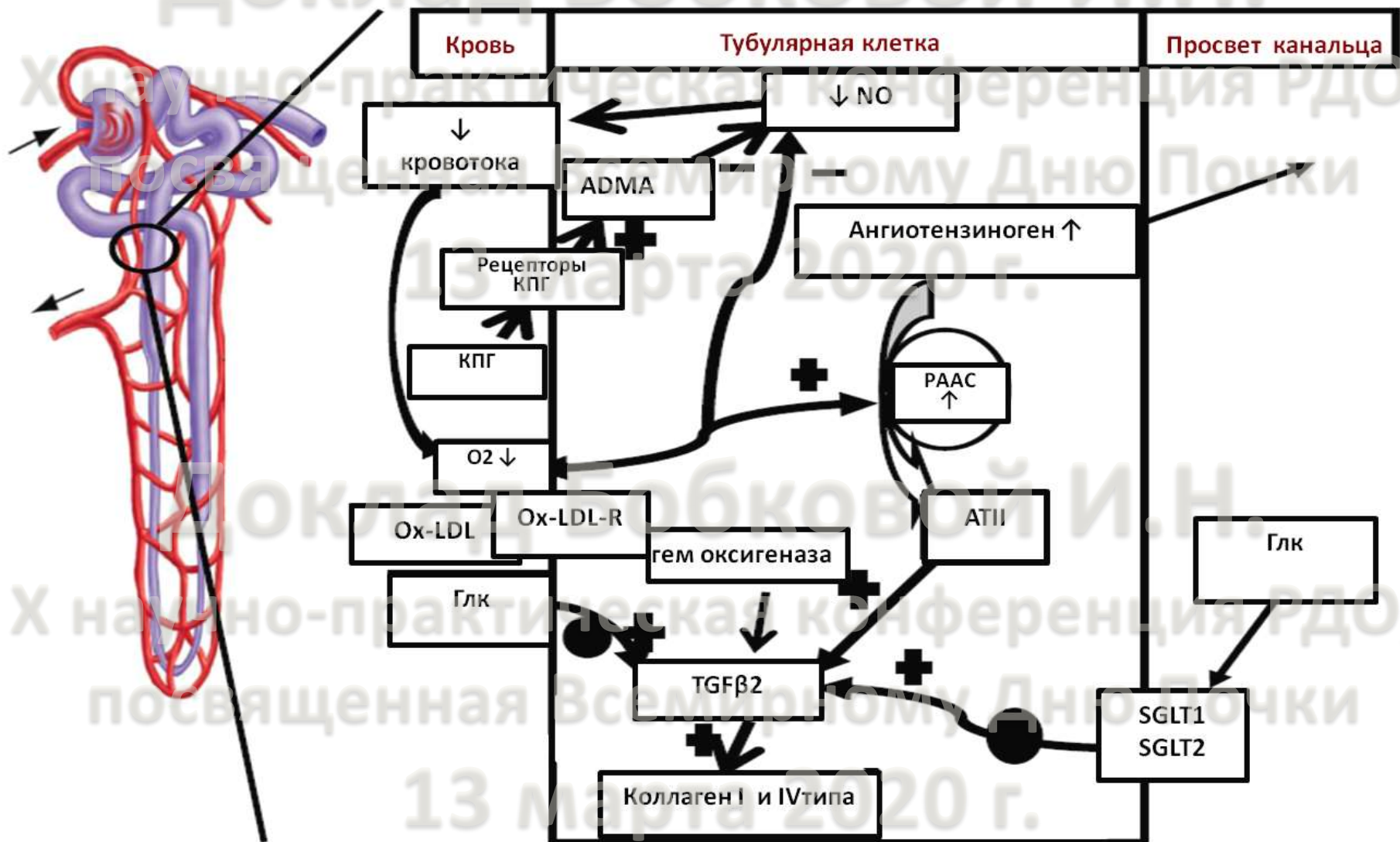
УРОВЕНЬ КИМ-1 В ПЛАЗМЕ И МОЧЕ КАК МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ СД 1 ТИПА



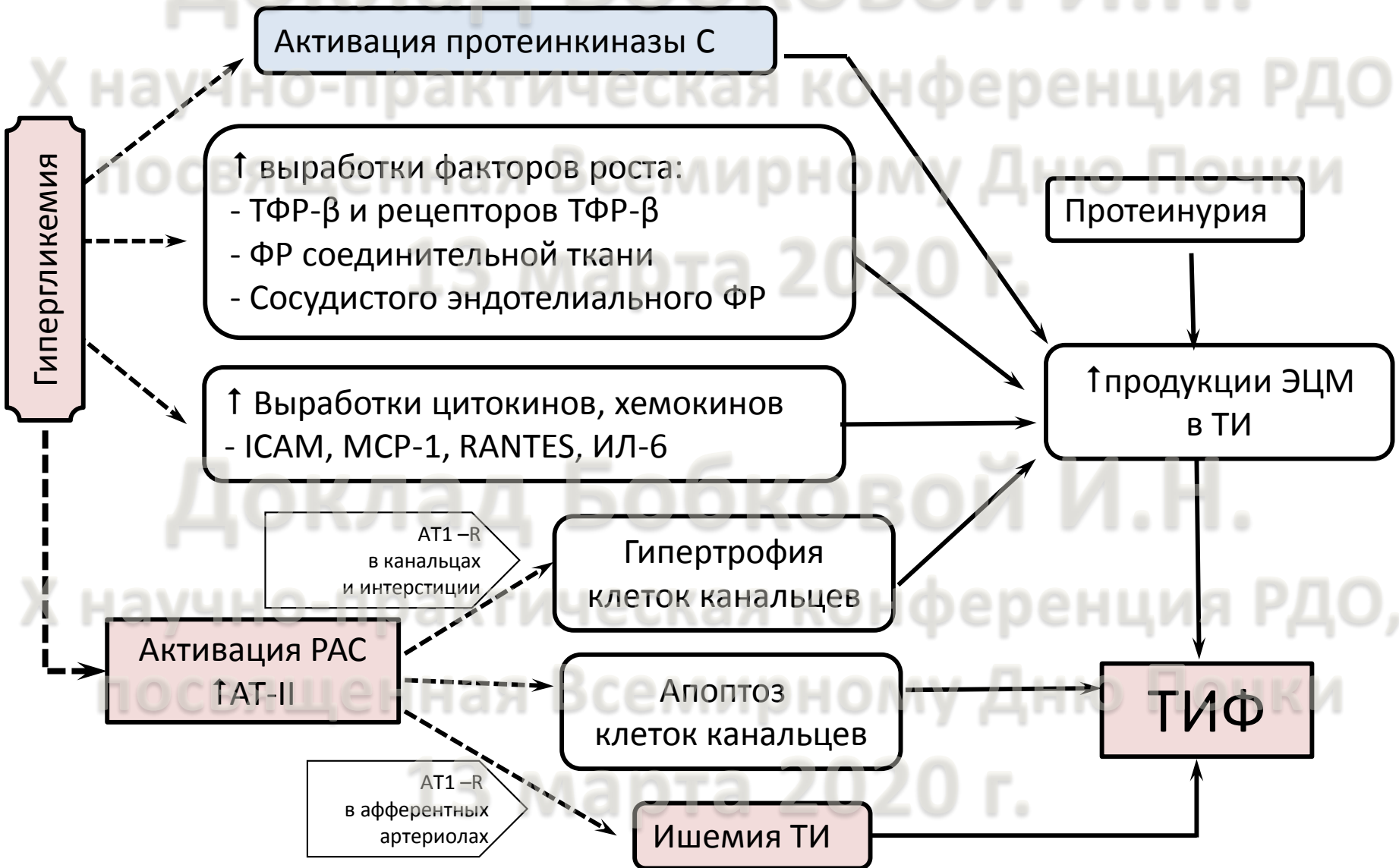
УРОВЕНЬ КИМ-1 В ПЛАЗМЕ КАК МАРКЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП ПРИ СД 1 ТИПА



МЕХАНИЗМЫ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (I)

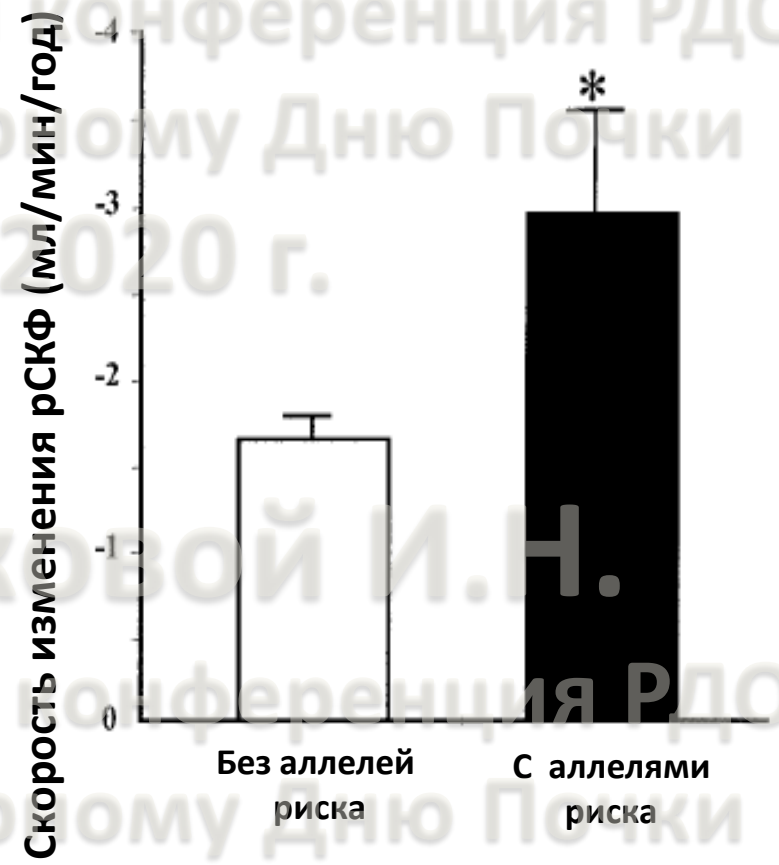
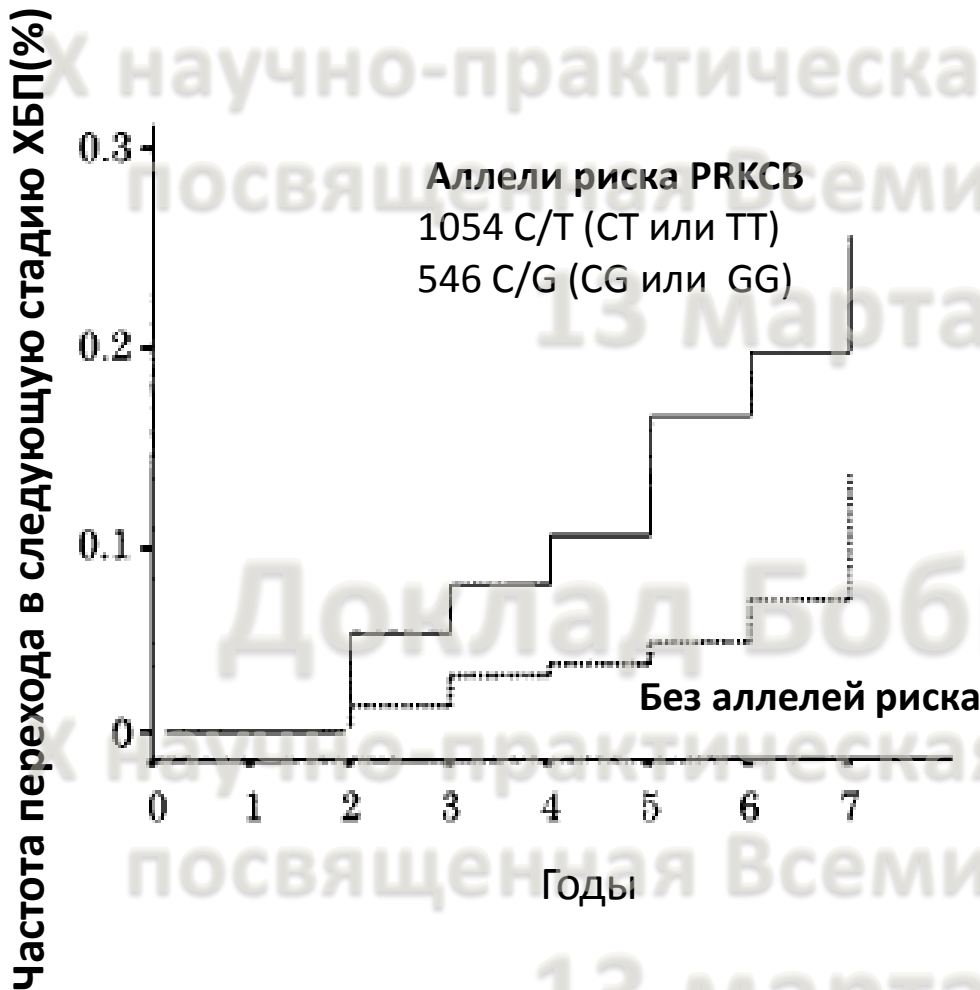


МЕХАНИЗМЫ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ СД (II)



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНА ПРОТЕИНКИНАЗЫ С НА ТЕЧЕНИЕ НА-ХБП ПРИ СД

Доклад Бобковой И.Н.



Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО
посвященная Всемирному Дню Почки

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД**
13 марта 2020 г.

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФЕНОМЕНОЛОГИЯ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ХБП ПРИ СД

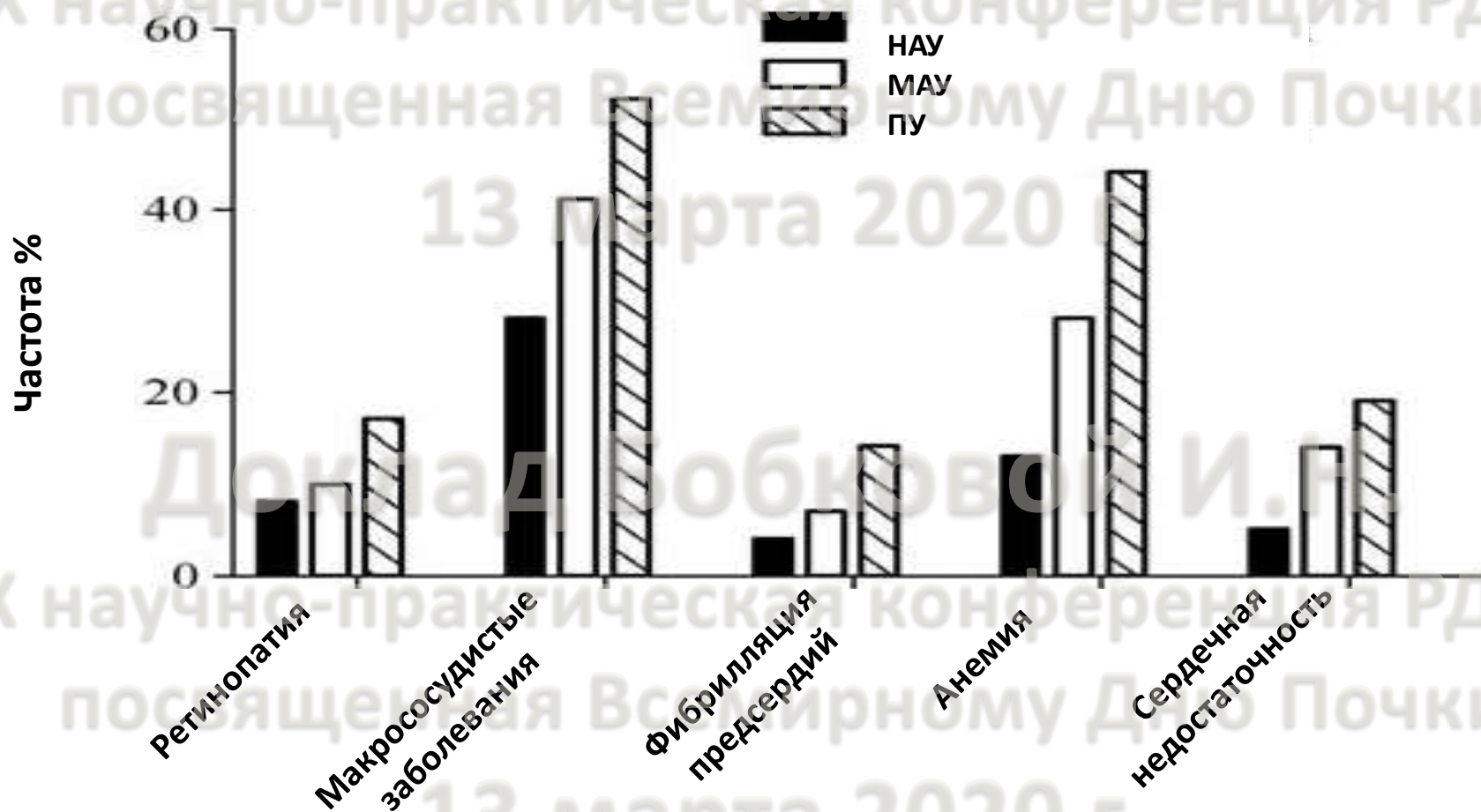
- ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с ИБС
- нормоальбуминурию чаще сохраняют женщины и некурящие лица
- лица с ХБП и нормоальбуминурией имеют меньший уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), более низкий уровень ХЛПНП

Penno G. et al. *Diabetologia*. 2017;60(6):1102-1113

Boronat M. *Ren Fail*. 2014;36(2):166-170.

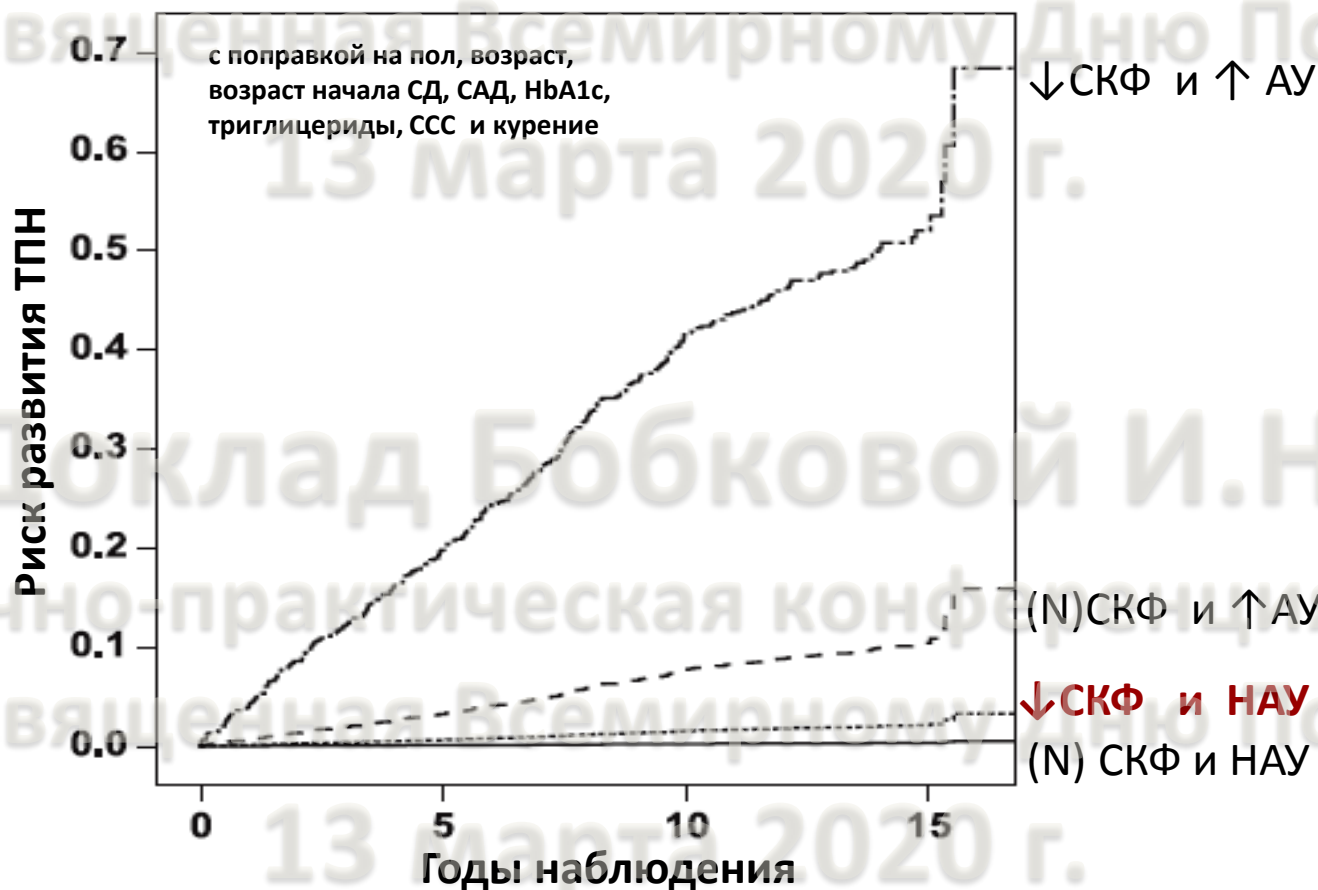
13 марта 2020 г.

ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ СД ПРИ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОМ И АЛЬБУМИНУРИЧЕСКОМ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ХБП



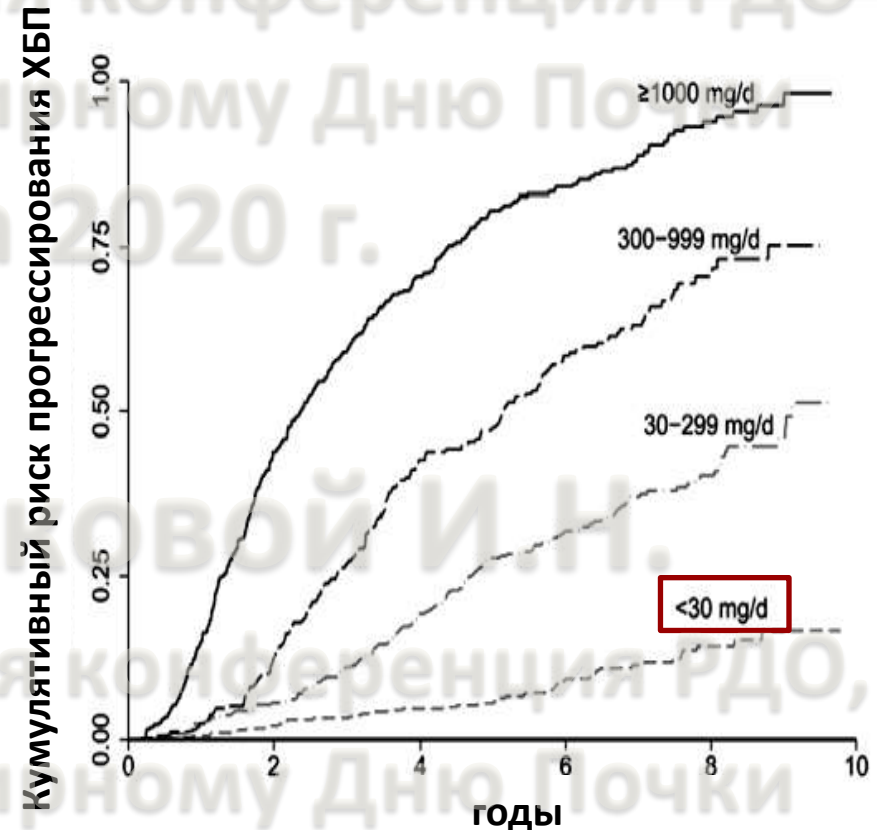
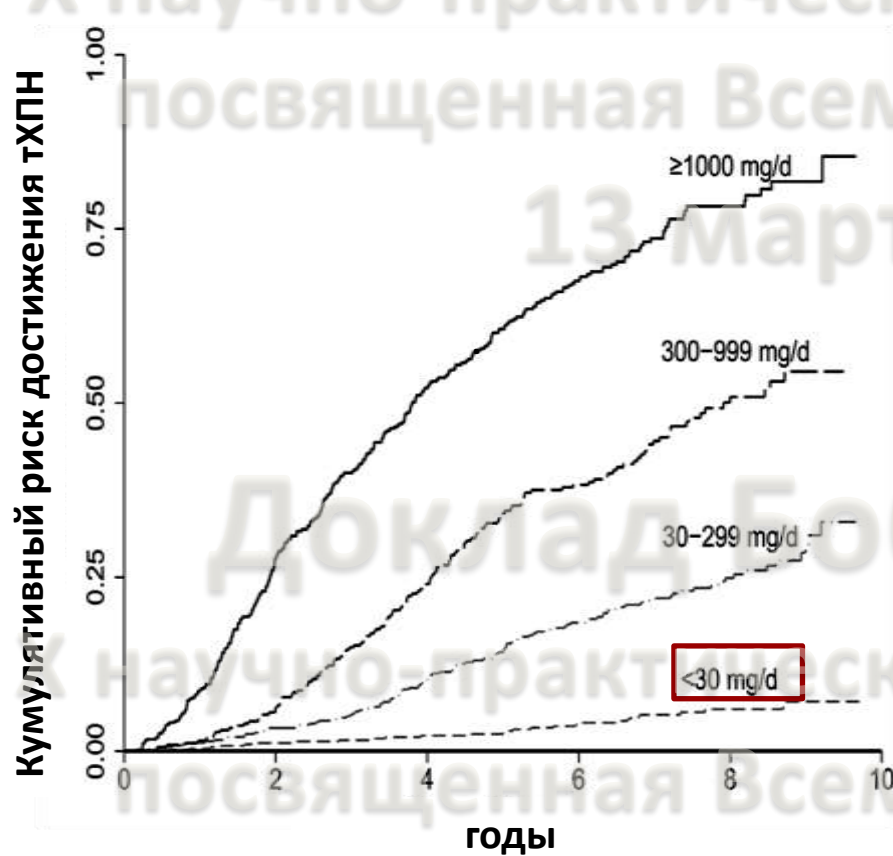
НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКАЯ ХБП НЕ УВЕЛИЧИВАЛА РИСК РАЗВИТИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(Finnish Diabetic Nephropathy Study, n=3809 СД 1 типа, 78 (2,0%) с НАХБП)



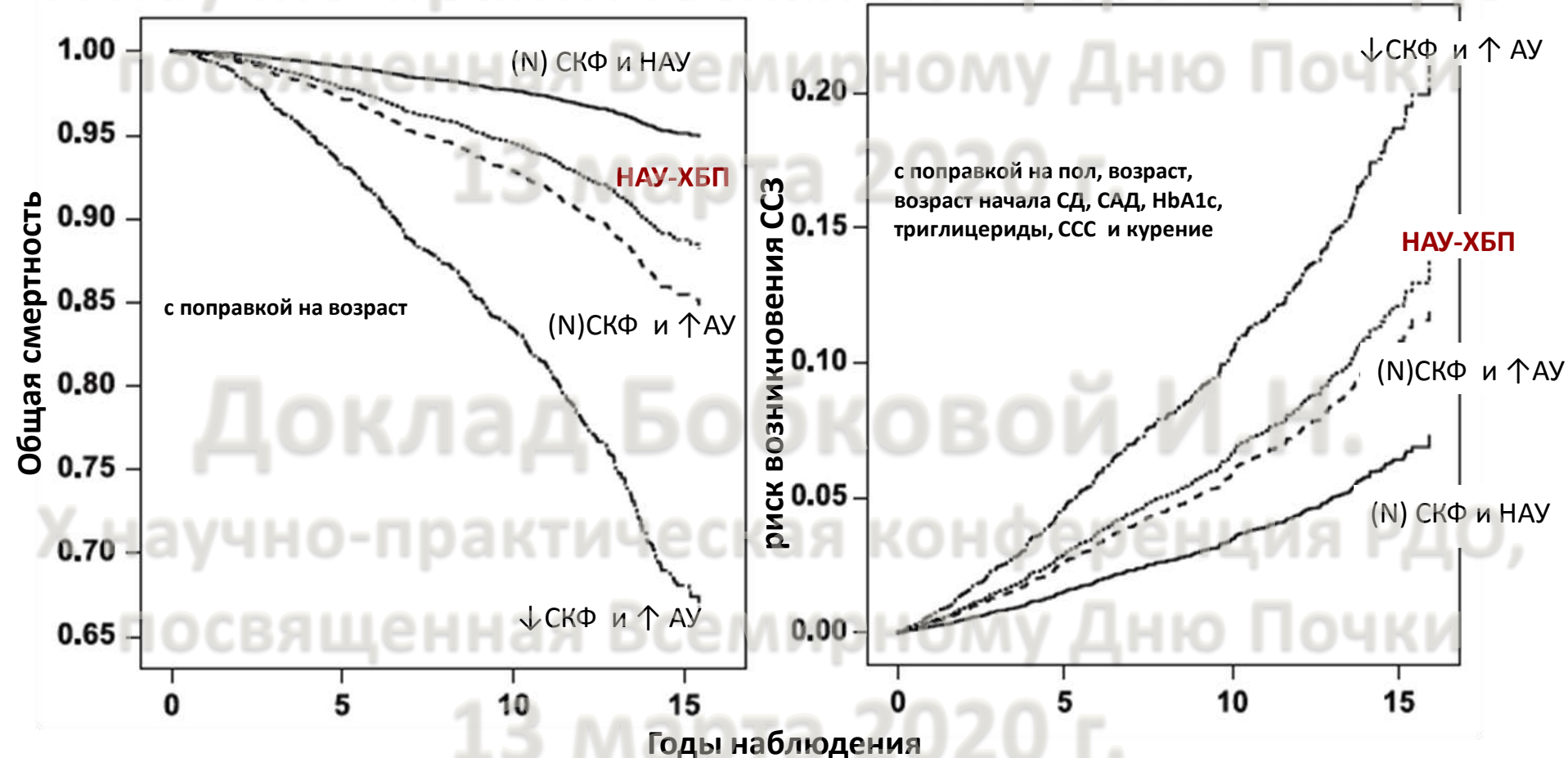
РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study
(1908 пациентов с СД, 515 с НА-ХБП)



НОРМОАЛЬБУМИНУРИЧЕСКАЯ ХБП ПОВЫШАЕТ РИСК ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

(Finnish Diabetic Nephropathy Study, n=3809 СД 1 типа, 78 (2,0%) с НАХБП)



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ХБП ПРИ СД

- В сравнении с больными СД с НАУ и нормальной СКФ, риск ССО у больных неальбуминурической ХБП был повышен в 2 раза [95% ДИ 1,4–3,5], а смертность от любых причин – в 2,4 раза (95% ДИ 1,4 – 3,9).
- При сочетании сниженной СКФ и повышенной альбуминурии риск ССО возрастал 3,1 раза (95% ДИ 2,3–4,2), смертность – в 7,6 раза (95% ДИ 6,0–9,7).

РАЗЛИЧИЯ В СТРУКТУРЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ И АЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП

- у больных СД с повышенной альбуминурией наиболее значимыми факторами ССО являются качество контроля гликемии (уровень HbA1c), курение и выраженность гиперлипидемии,
в то время как
- у больных с неальбуминурической ХБП риск ССО зависел, главным образом, от уровня артериального давления и не был связан с качеством контроля гликемии

Svensson M et al. Swedish National Diabetes Register. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):520-529

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО
посвященная Всемирному Дню Почки

**ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ
НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД**
13 марта 2020 г.

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД

- «Занижение» или «завышение» значений СКФ при использовании расчетных формул на основе эндогенного креатинина может вести к гипер- или гиподиагностике ХБП у больных СД с нормоальбуминурией
- Целесообразность использования цистатина С как более точного маркера (дополнительно к креатинину) при определении фильтрационной функции почек
- Поиск маркеров, способных выявлять поражение почек в отсутствие АУ. С учетом данных морфологических исследований, маркеры канальцевого повреждения и интерстициального фиброза могут оказаться полезными в диагностике неальбуминурической ХБП
- Рассматриваются NGAL, хитиназа-3-подобный белок, плазменный ростовой дифференцирующий фактор 15, N-ацетилглюкозаминидаза, коллаген IV типа, TGF- β , FNO- α , MCP-1, MIP-1 α и др.)

Lin CH, Chang YC, Chuang LM. *World J Diabetes*. 2016;7(14):290-301.

Rigalleau V et al. *Diabetologia*. 2017 on line doi: 10.1007/s00125-017-4378-0

Bouvet B et al. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):798-801

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП ПРИ СД

- Исследование спектра экскретируемых с мочой белков (протеома мочи).
Анализ информации по спектру белков мочи 2672 больных с ХБП (включая 2044 больных СД) в базе данных Human Urinary Proteome показал преимущества протеомного анализа мочи перед АУ как предиктора снижения функции почек у больных с исходной СКФ >70 мл/мин × 1,73 м². Напротив, у больных с более выраженной ХБП (СКФ <50 мл/мин × 1,73 м²) АУ оказалась более надежным прогностическим признаком снижения СКФ.
- Исследования мочевой экскреции микроРНК

Lin CH. et al. World J Diabetes 2016;7(14):290-301

Zürbig P. et al. Diabetes. 2012;61(12):3304-3313

Pontillo C et al. Nephrol Dial Transplant. 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw239

Argyropoulos C. et al. PLoS One. 2013;8(1):e54662

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРИ НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКОЙ ХБП

- Вопрос о клинической идентичности (гетерогенности) данного варианта ХБП. Очевидно, что снижение СКФ на фоне нормоальбуминурии могут иметь:
 - а) пациенты, у которых повышенная АУ в прошлом, но исчезла, например, на фоне интенсификации лечения
 - б) пациенты, у которых повышение АУ «запаздывает» по сравнению со снижением СКФ и, следовательно, разовьется в дальнейшем
 - в) пациенты, у которых нормоальбуминурия будет сохраняться, несмотря на прогрессирующее снижение функции почек
- Вопрос о конкордантности разных вариантов течения ХБП с другими сосудистыми осложнениями СД и коморбидными состояниями
- Изучение молекулярных аспектов патогенеза и естественной эволюции неальбуминурической ХБП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Представленные данные свидетельствуют о смене устоявшейся концепции клинического течения ХБП у больных СД.
- Неальбуминурическая ХБП (НА-ХБП), характеризующаяся снижением СКФ при отсутствии повышения АУ, стала распространенным вариантом течения диабетического поражения почек. Наиболее часто НА-ХБП встречается у больных СД2, особенно среди женщин.
- Морфологически НА-ХБП характеризуется гетерогенностью изменений в почках, у части больных тубулоинтерстициальные изменения и поражения крупных сосудов преобладают над изменениями в клубочках.
- Наличие НА-ХБП у больных СД увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин.
- Изучение особенностей патогенеза, патоморфологии, клинических характеристик НА-ХБП у больных СД, разработка подходов к ранней диагностике и лечению данного осложнения – задачи для будущих исследований.

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Доклад Бобковой И.Н.

X научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.