



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Профессор
БОБКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

«Современные представления о диабетической болезни почек»

**Межрегиональная научно-практическая конференция
«Междисциплинарные вопросы
ревматологии и нефрологии»**

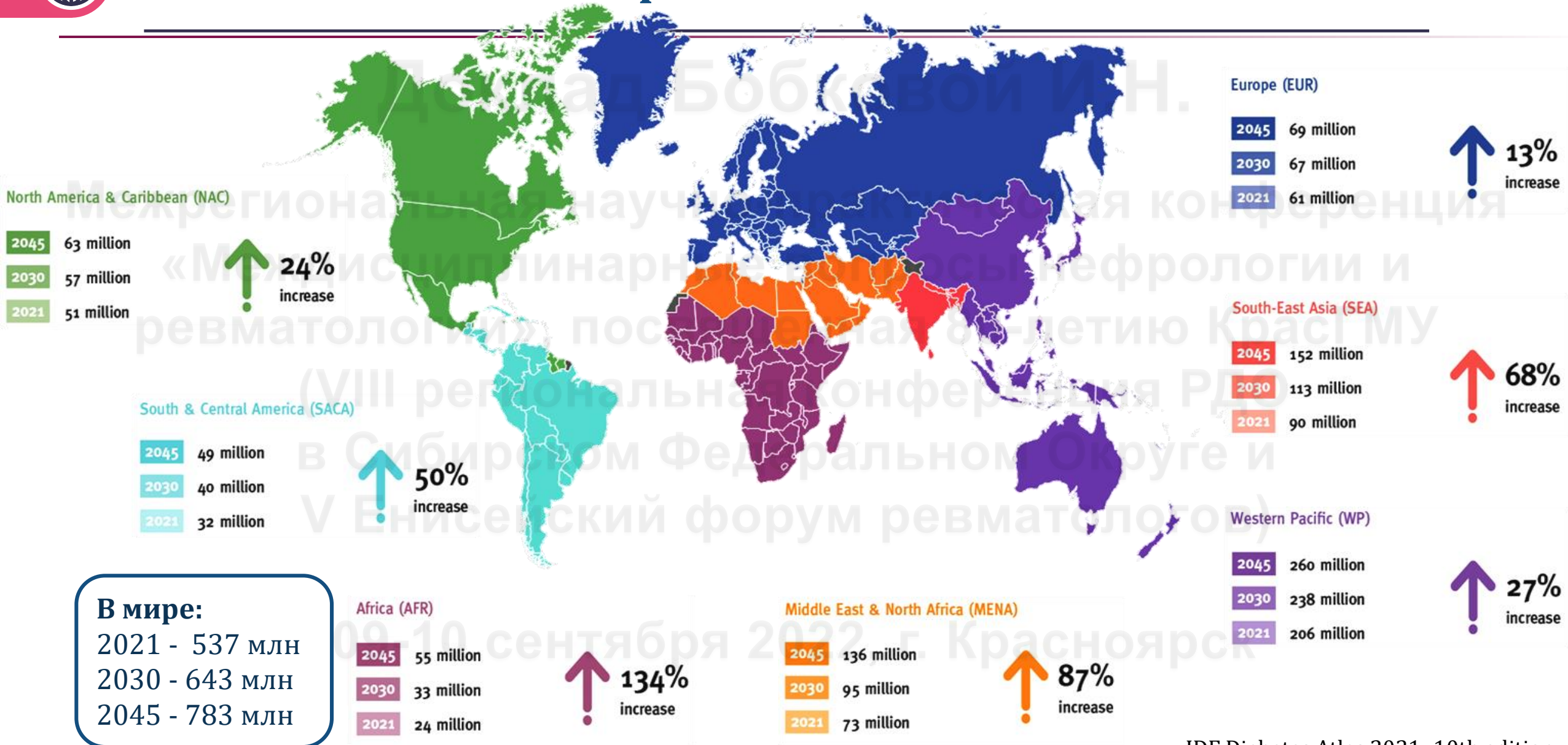
9-10 сентября 2022, г.Красноярск



Распространенность сахарного диабета в мире и по регионам



International
Diabetes
Federation



В мире:

2021 - 537 млн
2030 - 643 млн
2045 - 783 млн



Реальная и прогнозируемая распространенность сахарного диабета в мире



International
Diabetes
Federation





В большинстве стран мира в среднем у половины пациентов недиагностированный сахарный диабет



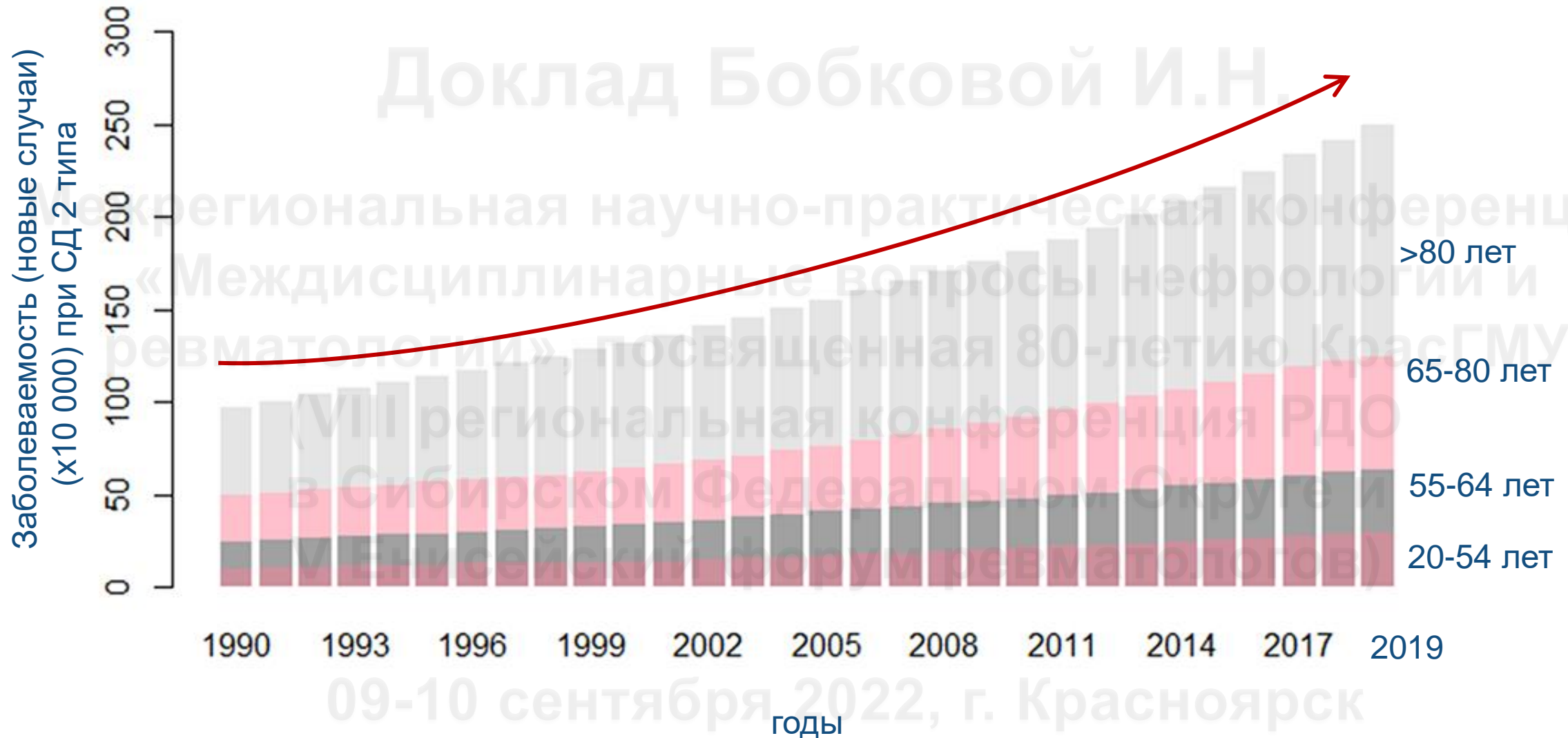
International
Diabetes
Federation



Половина из 537 миллионов взрослых, живущих с диабетом сегодня, не знает о своем диагнозе и поэтому подвержена высокому риску развития серьезных осложнений, связанных с диабетом.

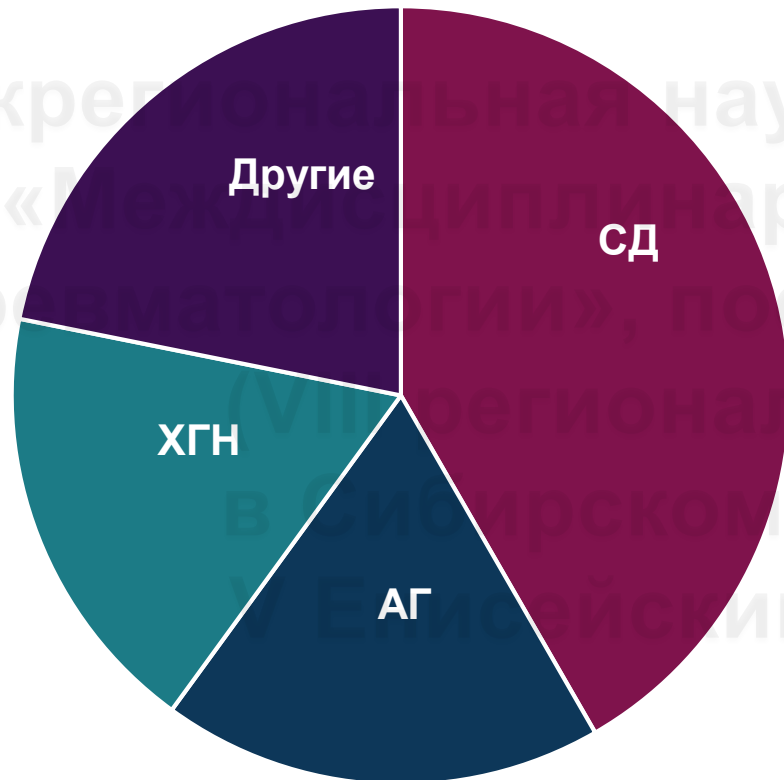
Динамика заболеваемости ХБП при сахарном диабете в мире (1990-2019гг)

Доклад Бобковой И.Н.



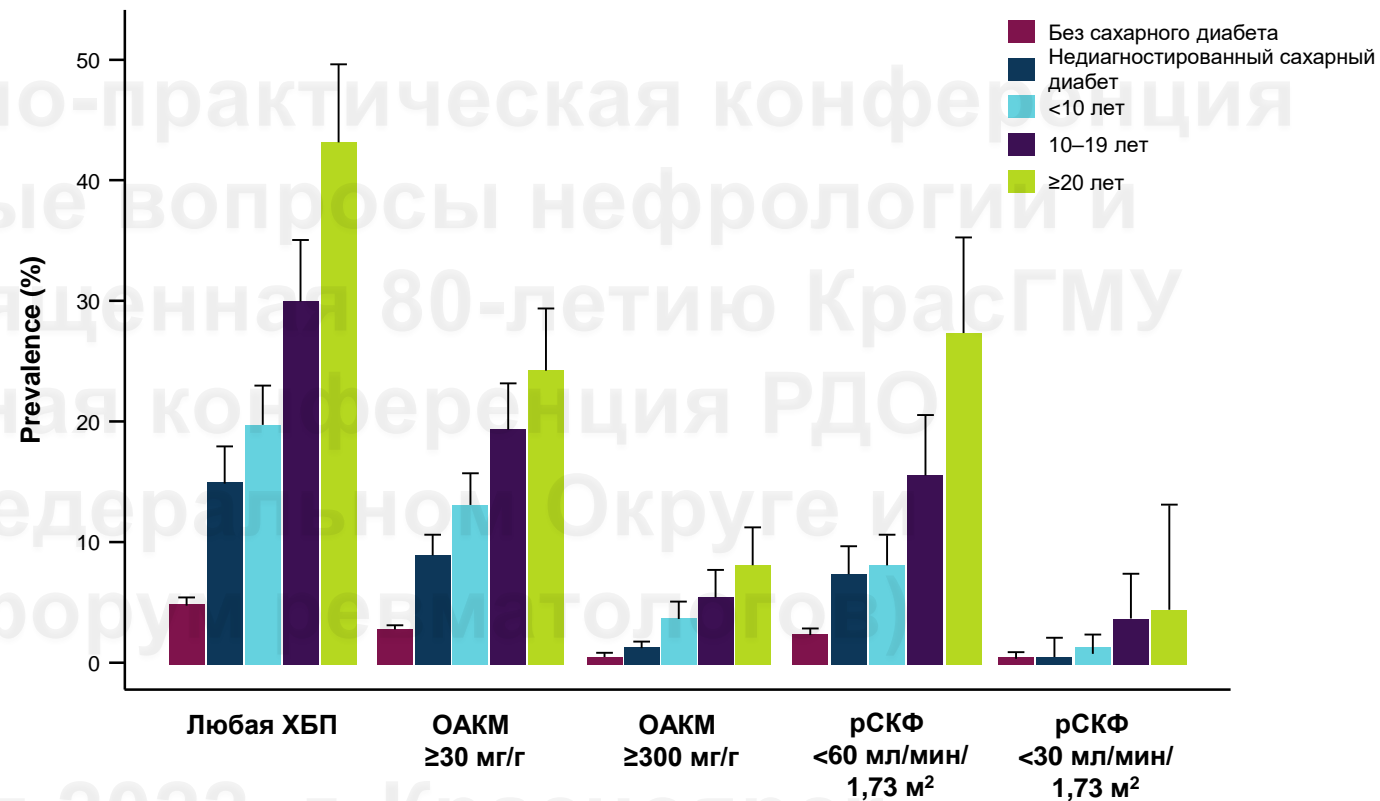
Сахарный диабет – наиболее частая причина ХБП, распространенность ХБП увеличивается по мере увеличения длительности течения сахарного диабета

Стандартизированная по возрасту глобальная распространенность ХБП на 100 000 в 2016 году¹



На сахарный диабет приходится наиболее высокая доля стандартизированного по возрасту показателя DALY, у пациентов с ХПБ по сравнению с другими причинами²

Наличие ХБП среди взрослых лиц в США, в зависимости от длительности СД³

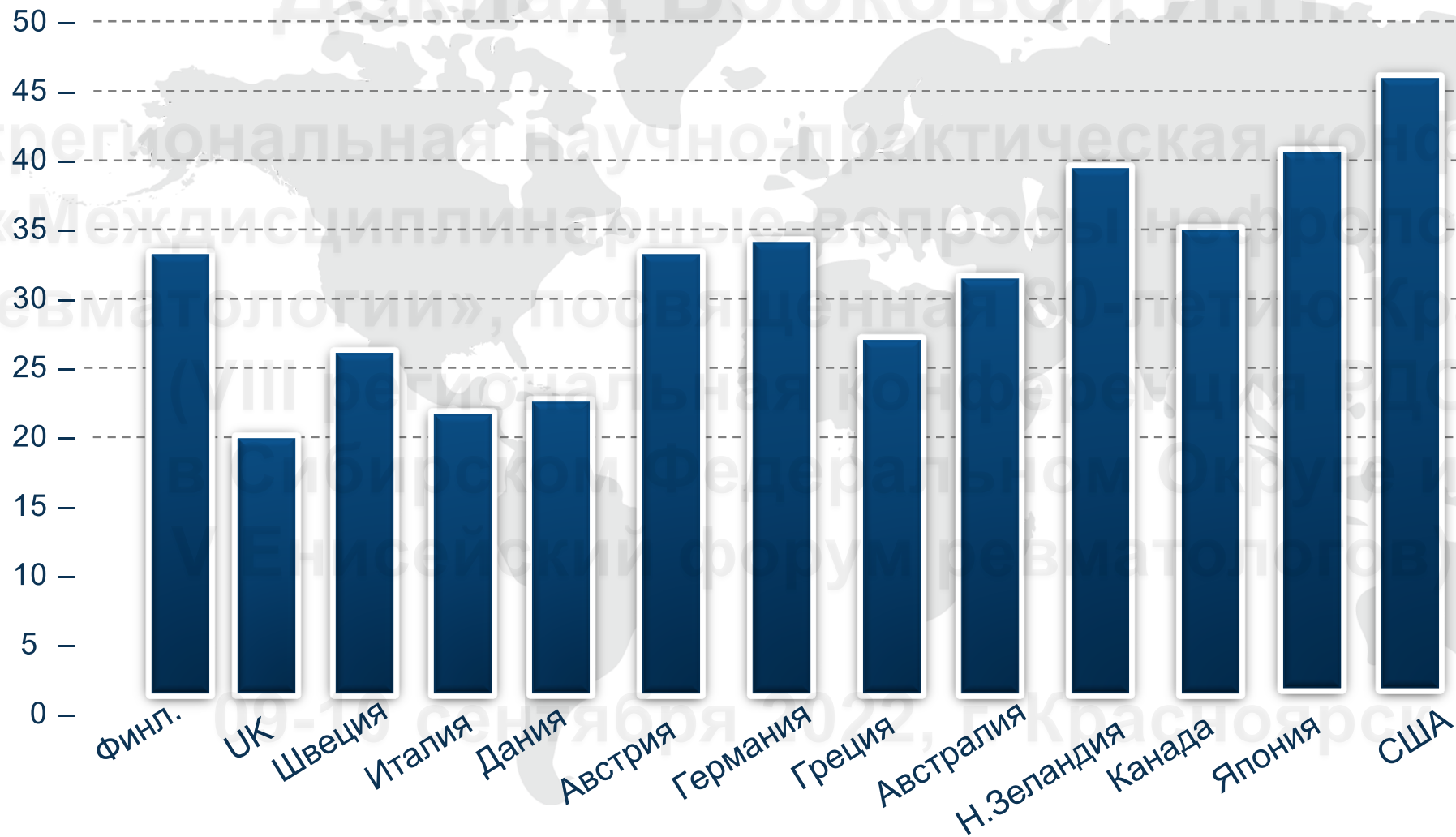


ОАКМ = отношение альбумина к креатинину в моче; ХБП = хроническая болезнь почек; DALY = год жизни с коррекцией по инвалидизации; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации

1. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2018;94:567–581; 2. Global Burden of Disease Collaborators 2017. *Lancet* 2018;392:1789–1858; 3. Zelnick LR, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1984–1990

Доля больных сахарным диабетом в структуре причин ХПН в мире составляет 20-40%

Доля больных сахарным диабетом в структуре причин ХПН (%)



Современные особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

- Неудовлетворительная /несвоевременная диагностика

Межрегиональная научно-практическая конференция

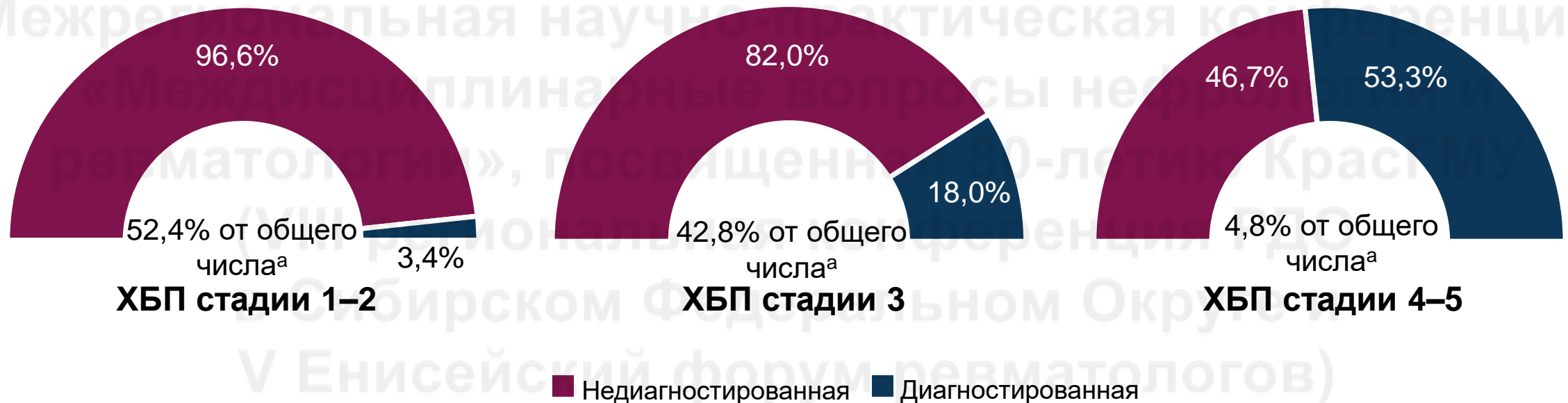
«Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ

(VIII региональная конференция РДО в Сибирском Федеральном Округе и V Енисейский форум ревматологов)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Отсроченное развитие симптоматики при ХБП сопровождается высокой распространенностью недиагностированных случаев, в особенности на ранних стадиях заболевания

- Была проведена оценка распространенности ХБП среди 9307 пациентов с СД2 в 466 медицинских центрах первичного звена в США; эти данные были использованы для определения категорий поставленного диагноза, ранее поставленного врачом первичного звена, как истинно положительные (диагноз ХБП), ложноотрицательные (недиагностированная ХБП), истинно отрицательные (без ХБП) или ложноположительные (без ХБП)¹



Высокая распространенность недиагностированной ХБП может быть обусловлена бессимптомным течением ХБП на ранних стадиях. Как правило, симптоматика проявляется на стадиях 4 или 5^{2,3}

^а Процент исследуемой популяции с ХБП на указанной стадии.

ХБП = хроническая болезнь почек; СД2 = сахарный диабет типа 2

1. Szczech LA, et al. *PLoS One* 2014;9:e110535; 2. Fraser SDS, Blakeman T. *Pragmat Obs Res* 2016;7:21–32; 3. Vaidya SR, Aeddula NR. *Chronic Renal Failure* 2019.

Доступно по адресу: <https://knowledge.statpearls.com/chapter/0/28357> (Доступ по состоянию на октябрь 2019 года)

У 50% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа отмечались клинические или доклинические проявления микро- и макрососудистых осложнений

N=806

Возраст - 60 лет

ИМТ -29,3 кг/м²

HbA1c- 6,6 %

ЛПНП – 2,99 мм/л

САД – 134 мм рт.ст.

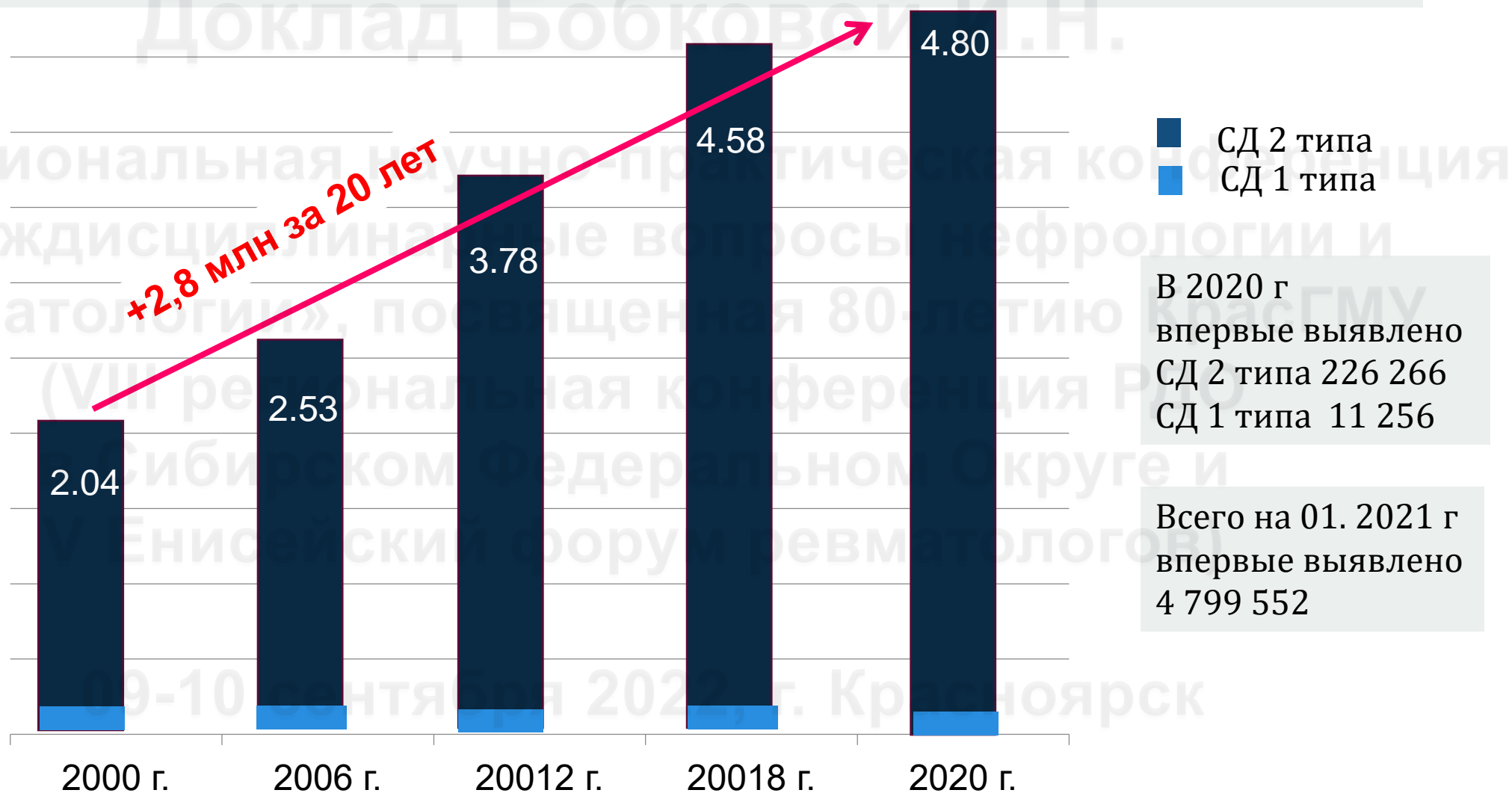
Курение – 50,5%

Более чем у 20% пациентов с СД на период постановки диагноза отмечались признаки ХБП

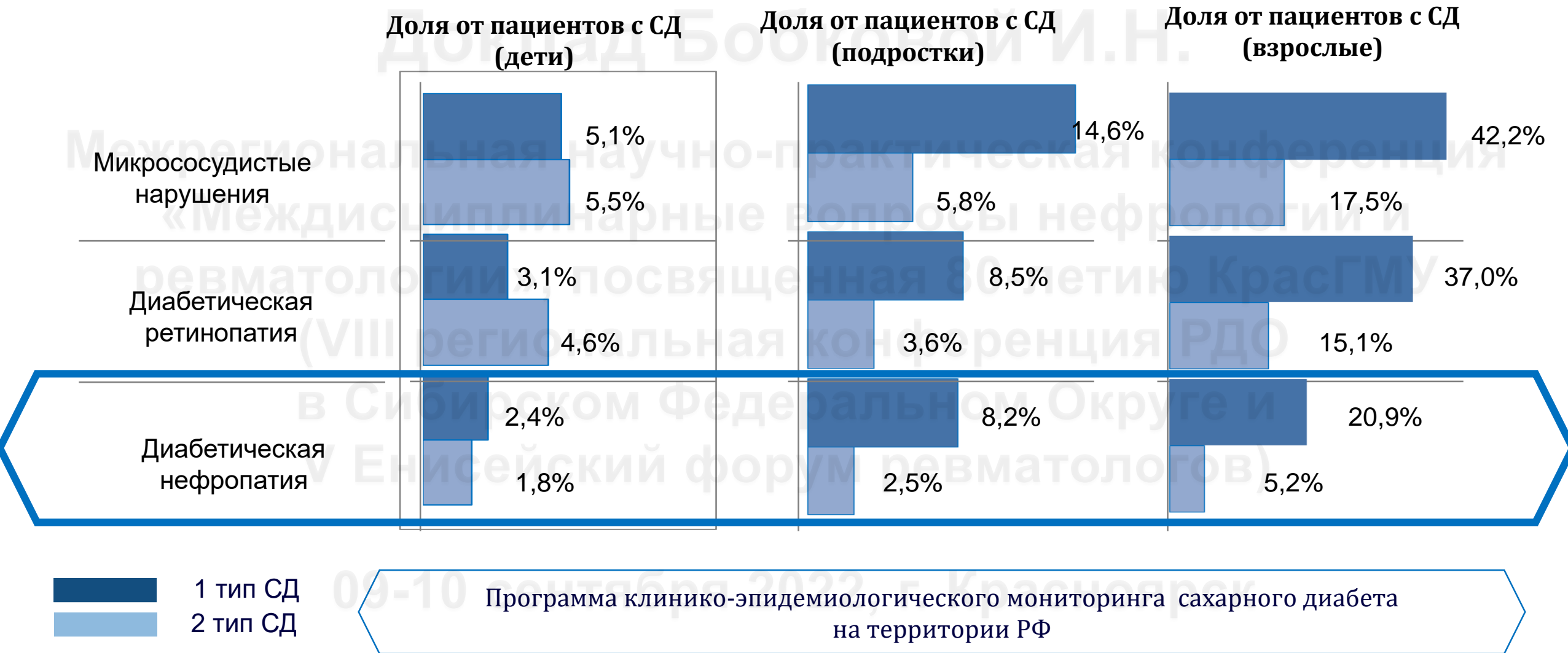
Осложнение	Распространенность (%)
ССЗ	18,9
Ишемия по данным ЭКГ	5.6
Стеноз каротидных артерий >40%	6.0
Стеноз сосудов нижних конечностей	6.6
СКФ < 60 мл/мин/м²	8.8
Альбуминурия (микро/макро)	13,2
Полинейропатия	21,2
Автономная кардиоваскулярная нейропатия	18,6
Любая диабетическая ретинопатия	4.9
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	0,7

Рост числа больных сахарным диабетом в РФ

В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. В РФ на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете 4,8 млн человек (3,2% населения), из них: 92% – СД 2 типа, 6% – СД 1 типа и 2% – другие типы СД.

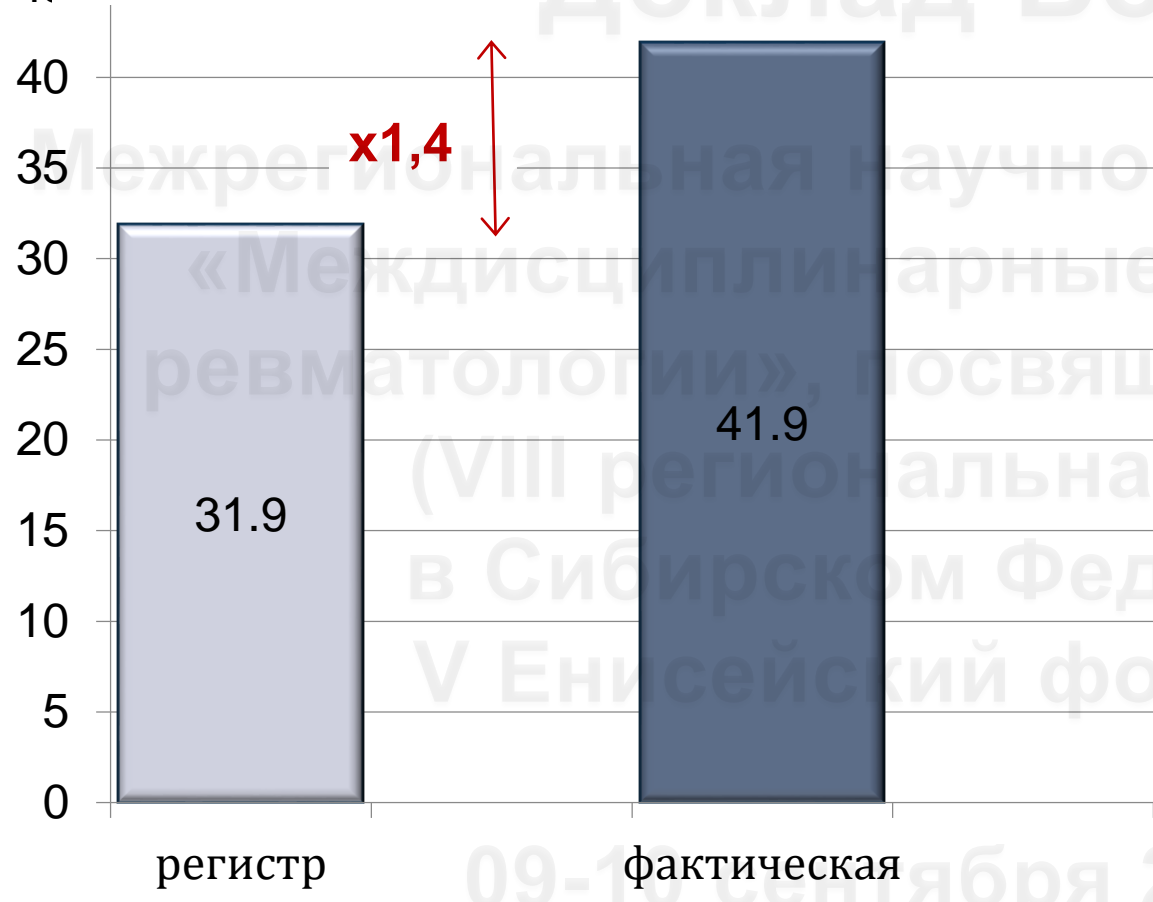


Частота микрососудистых осложнений сахарного диабета (63 региона РФ, 2015 Г)

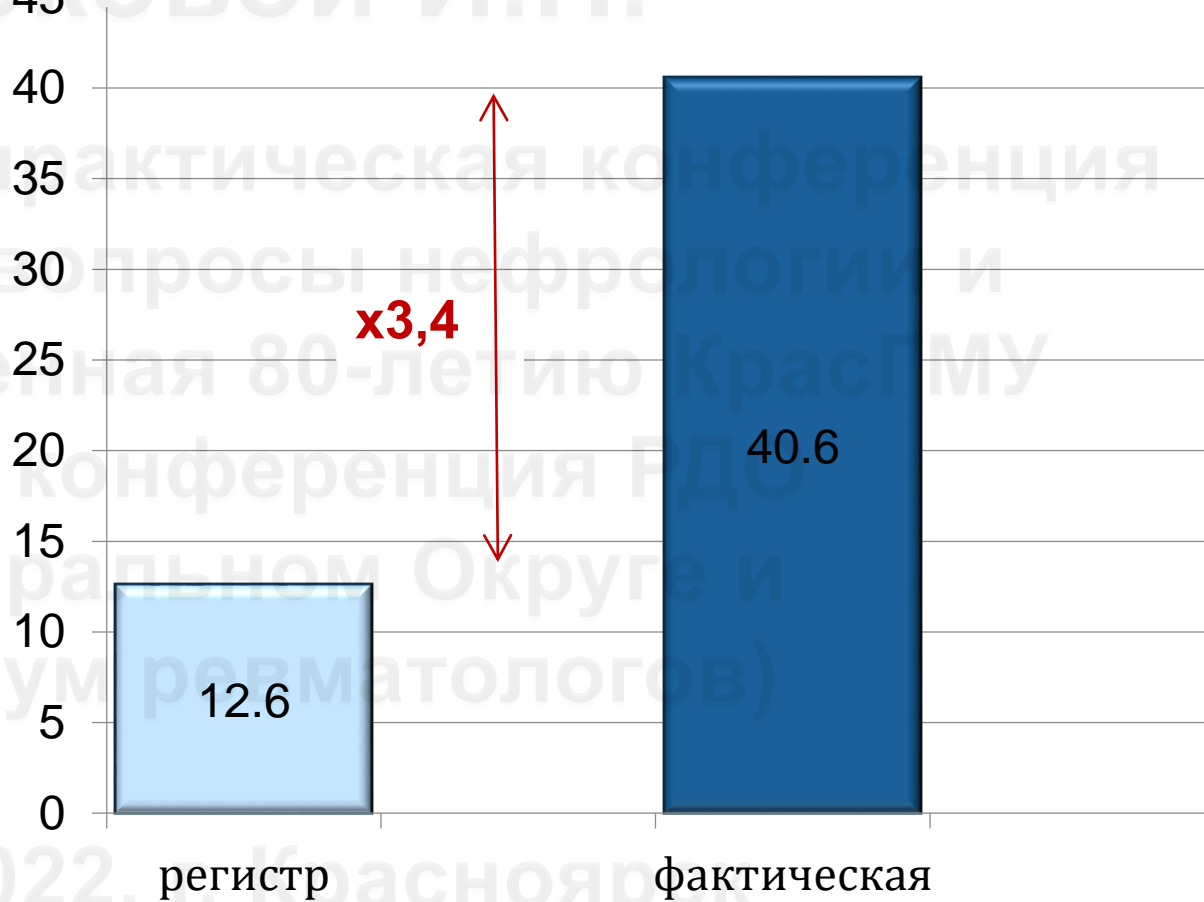


При активном скрининге частота выявления ХБП при СД1-2 типов увеличилась в 1,4-3,4 раза по сравнению с данными регистра

4. Распространенность ХБП (%) при СД 1 типа



Распространенность ХБП (%) при СД 2 типа



Особенности ХБП при сахарном диабете

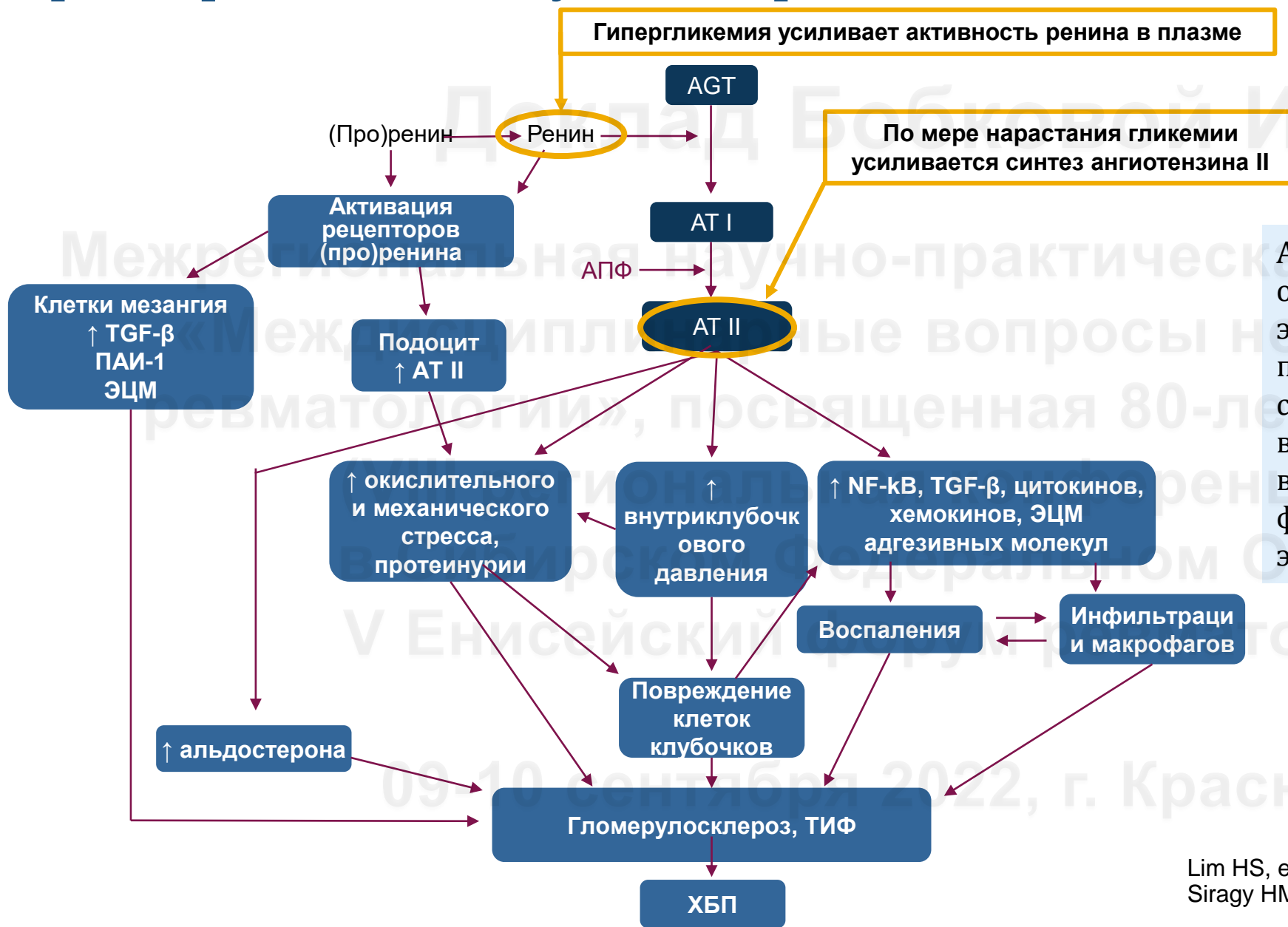
Доклад Бобковой И.Н.

- Неудовлетворительная /несвоевременная диагностика
- Поражение разных отделов нефрона

Межрегиональная научно-практическая конференция
«Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ
(VIII региональная конференция РДО
в Сибирском Федеральном Округе и
V Енисейский форум ревматологов)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

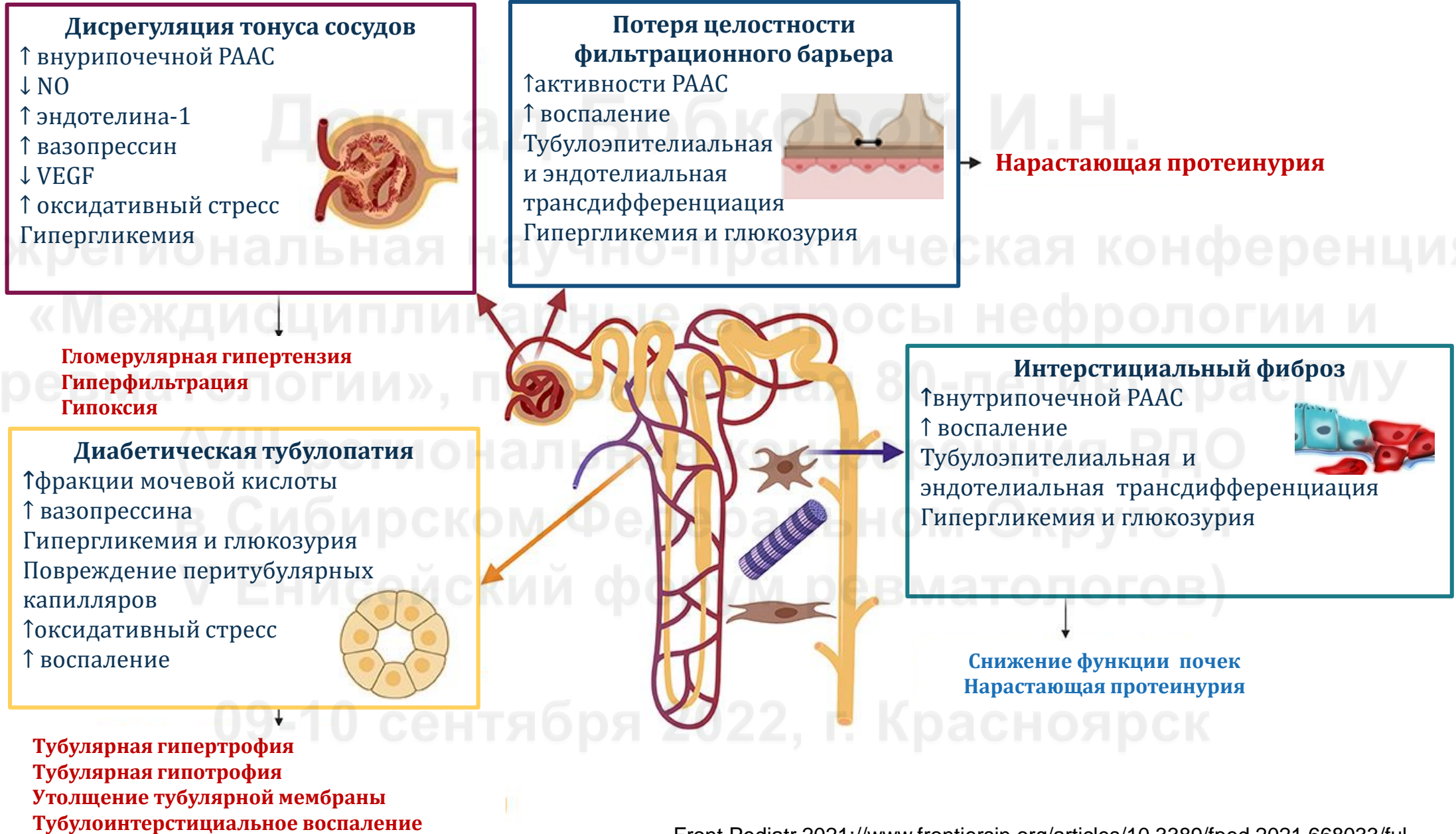
Гипергликемия вызывает активацию РААС – важнейшего фактора, способствующего развитию диабетической нефропатии



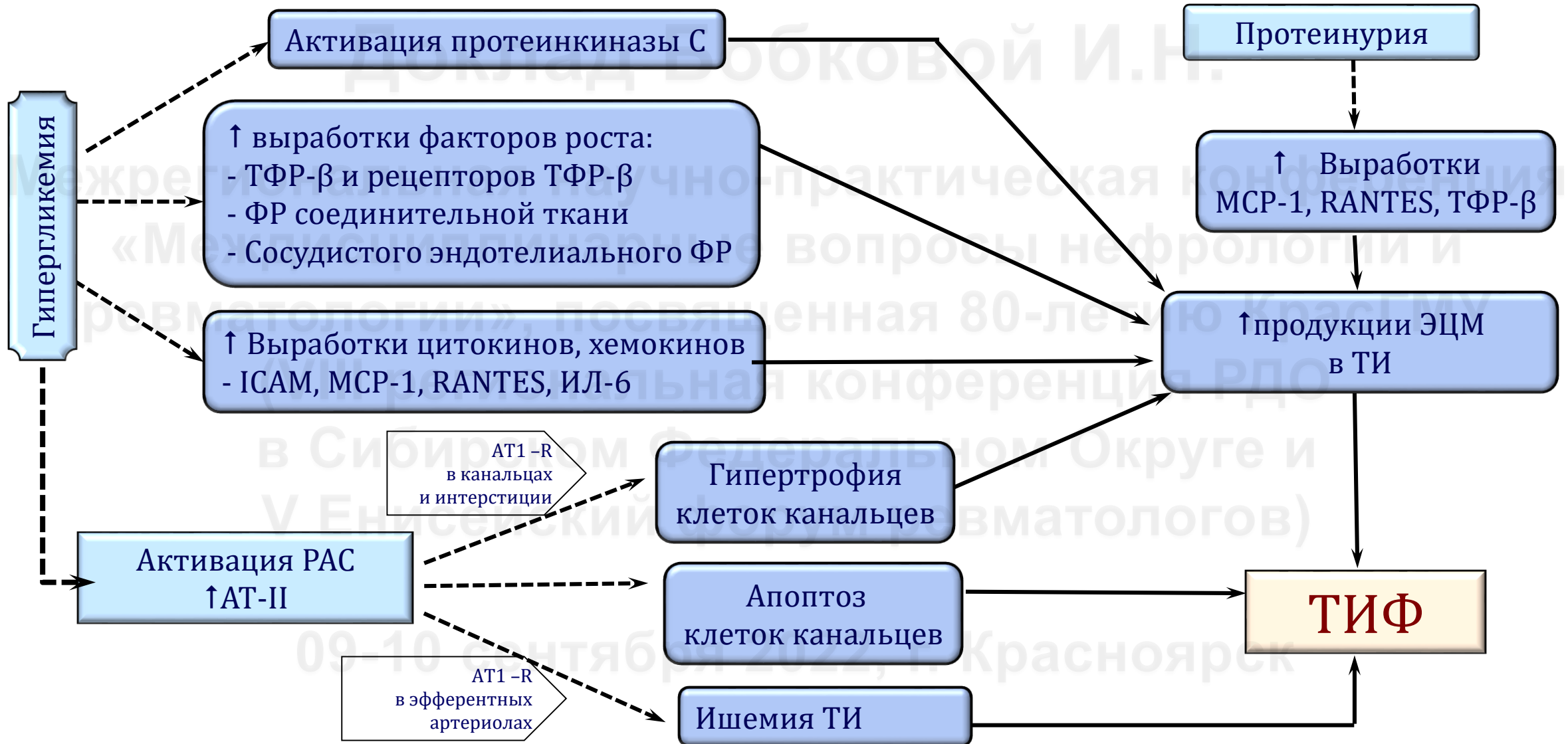
Ангиотензин II и альдостерон обладают рядом негемодинамических эффектов, также имеющих значение в патогенезе ХБП, включая активацию сигнальных путей, связанных с воспалением, фиброзом, накоплением внеклеточного матрикса, активными формами кислорода и дисфункцией эндотелия

Lim HS, et al. *Arch Intern Med* 2004;164:1737–48;
Siragy HM, Carey RM. *Am J Nephrol* 2010;31:541–550

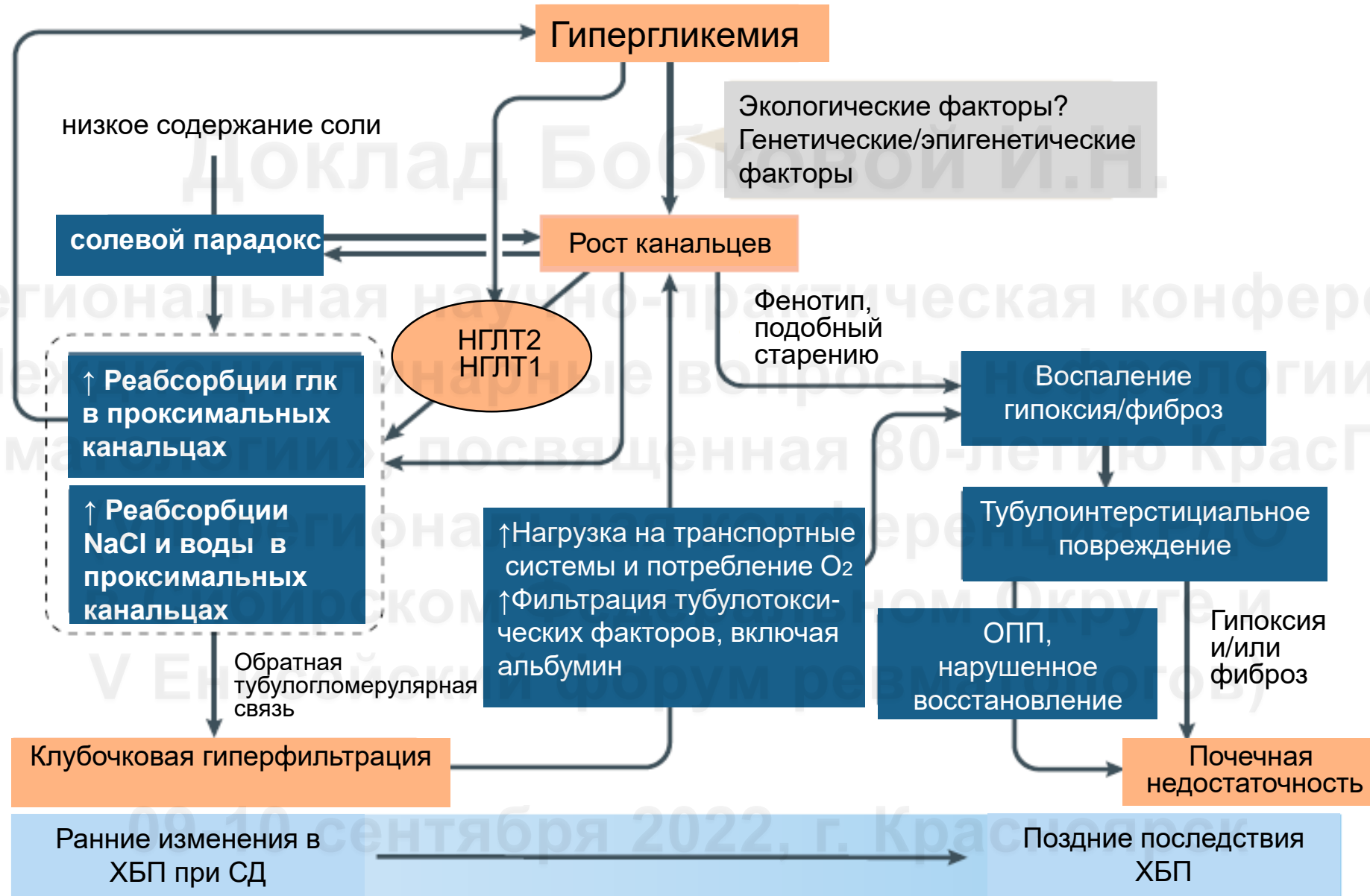
Повреждение разных структур почки при сахарном диабете



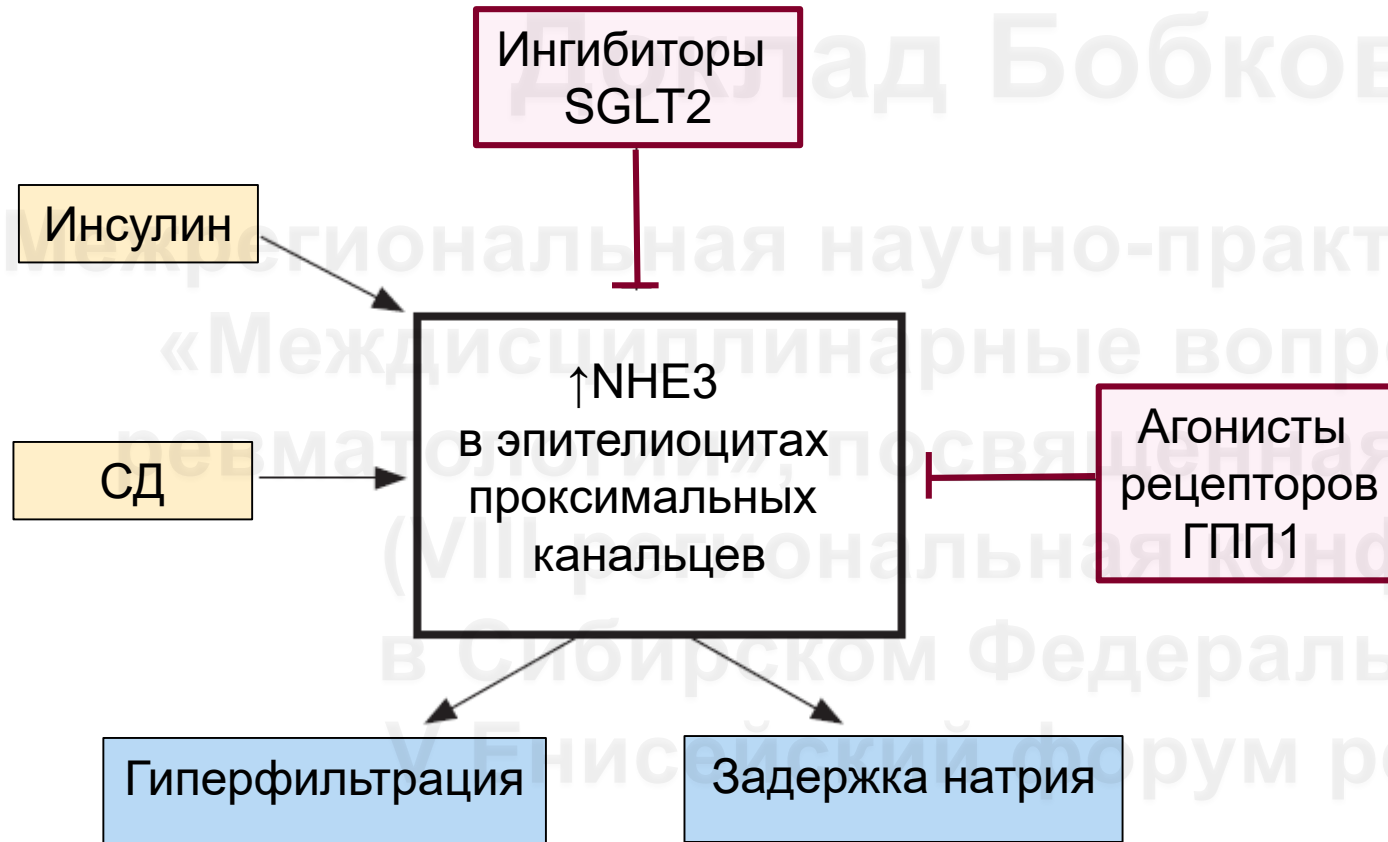
Механизмы тубулоинтерстициального повреждения при СД



Роль канальцев в развитии ХБП при сахарном диабете



Активация натриево-водородных транспортеров (NHE) при СД



Повышенная активность изомера NHE3 в проксимальных извитых канальцах увеличивает реабсорбцию натрия из просвета этих канальцев в обмен на водород. Снижение доставки натрия в дистальные сегменты нефрона приводит к гиперфльтрации клубочков. СД и введение инсулина повышают активность NHE3, в то время как ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП1 подавляют ее.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

- Неудовлетворительная /несвоевременная диагностика
- Поражение разных отделов нефрона
- **Выявляются разные фенотипы заболевания**

(VIII региональная конференция РДО
в Сибирском Федеральном Округе и
V Енисейский форум ревматологов)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

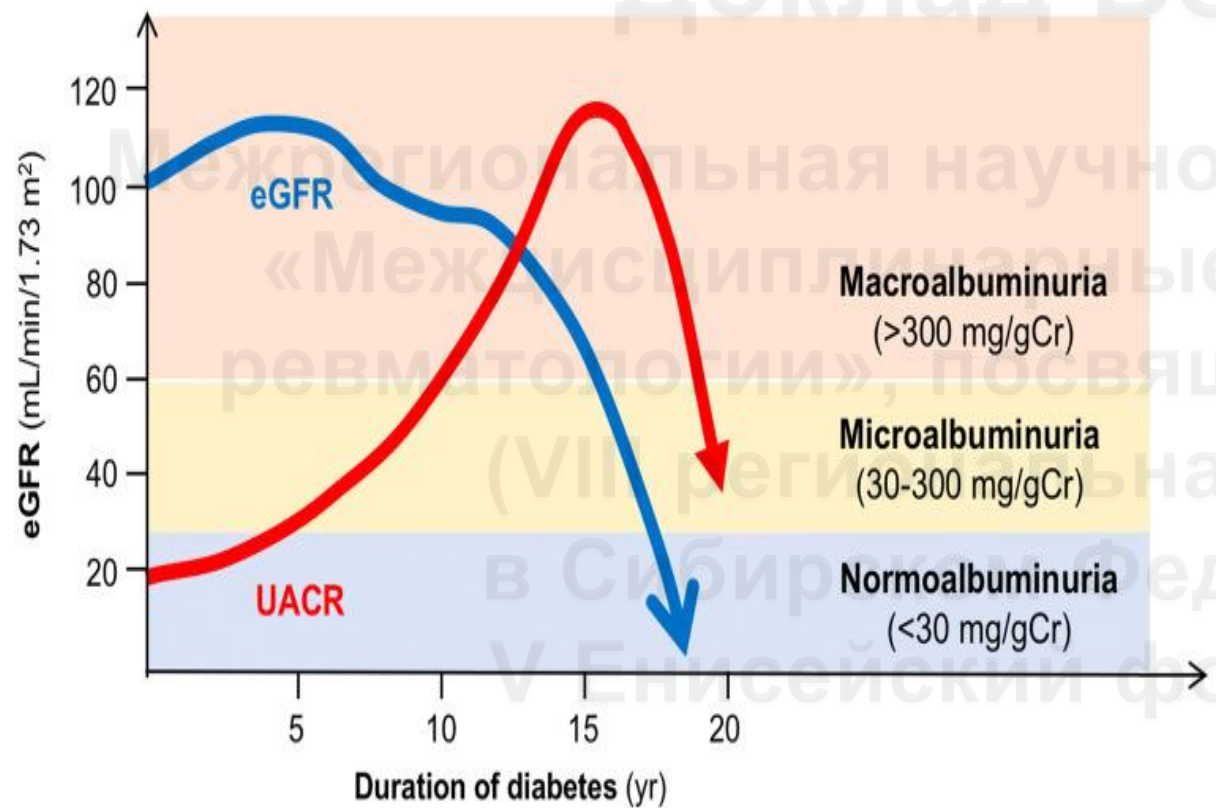
Классические представления о клиническом течении ХБП при сахарном диабете



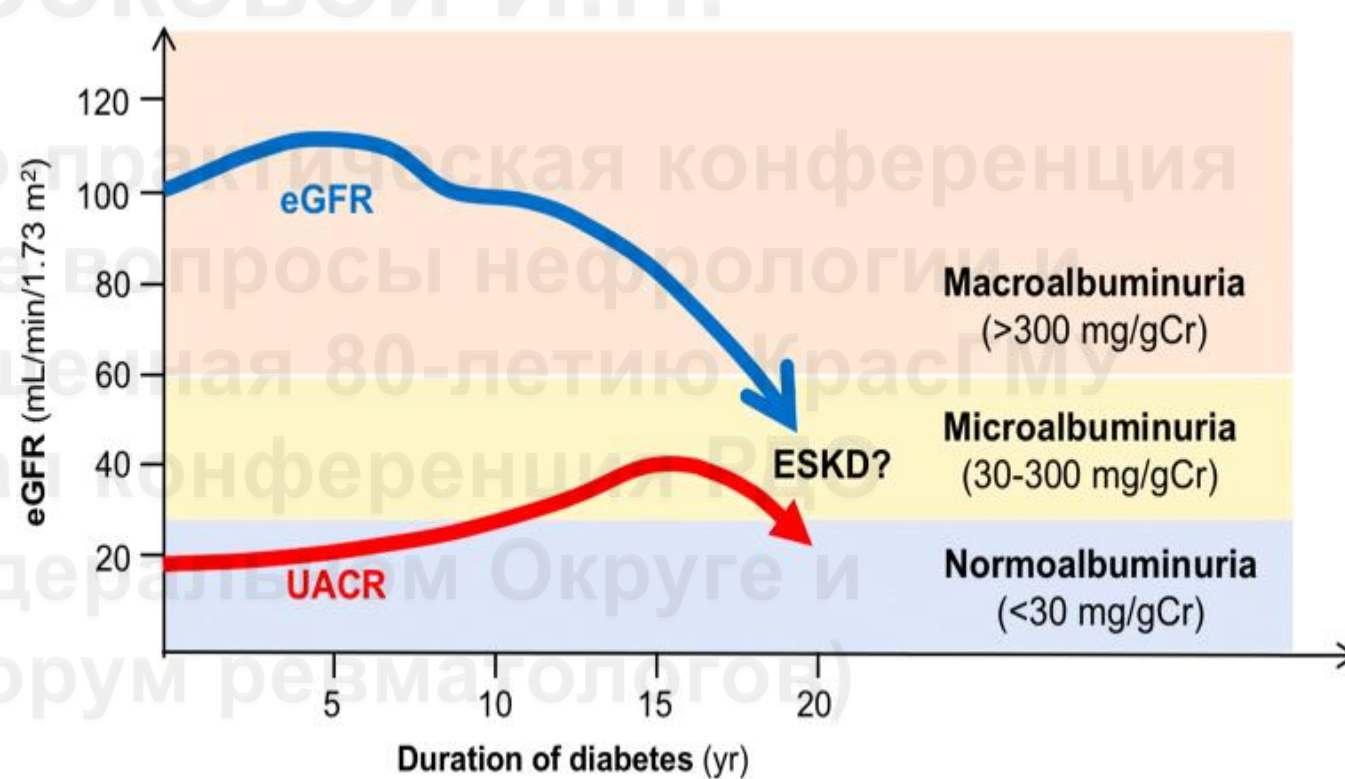
- Увеличение альбуминурии предшествует снижению СКФ
- Появление повышенной АУ рассматривается как эквивалент ранней стадии ДН, на которой возможно затормозить прогрессирование поражения почек и даже подвергнуть его обратному развитию

Более частое развитие непротеинурического фенотипа ХБП при СД

Доклад Бобковой И.Н.



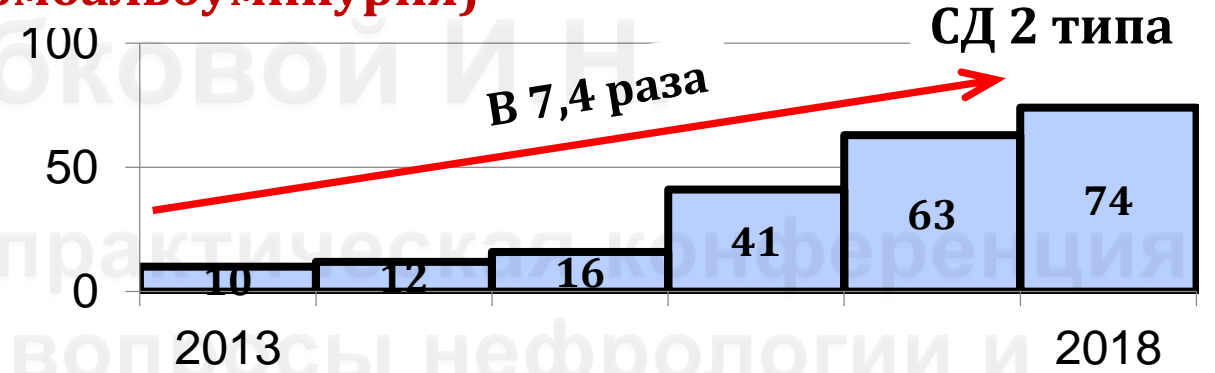
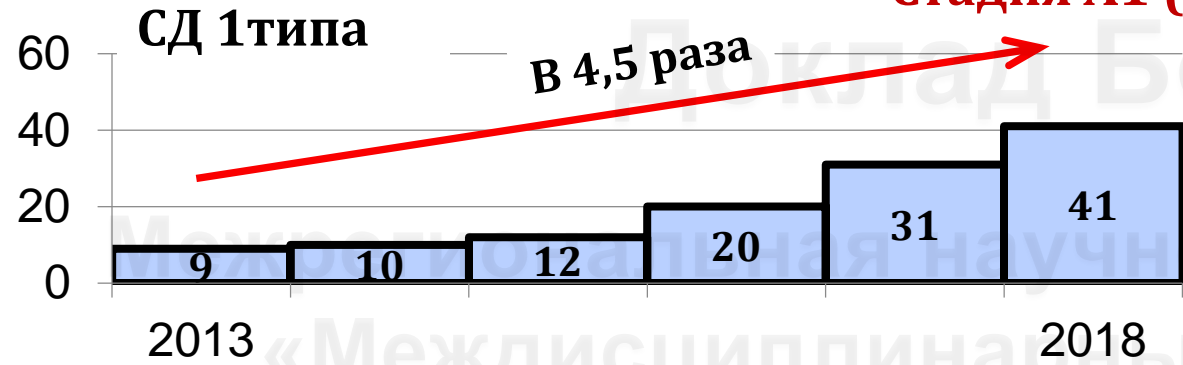
Более типично для СД 1 типа
Более агрессивное течение ХБП



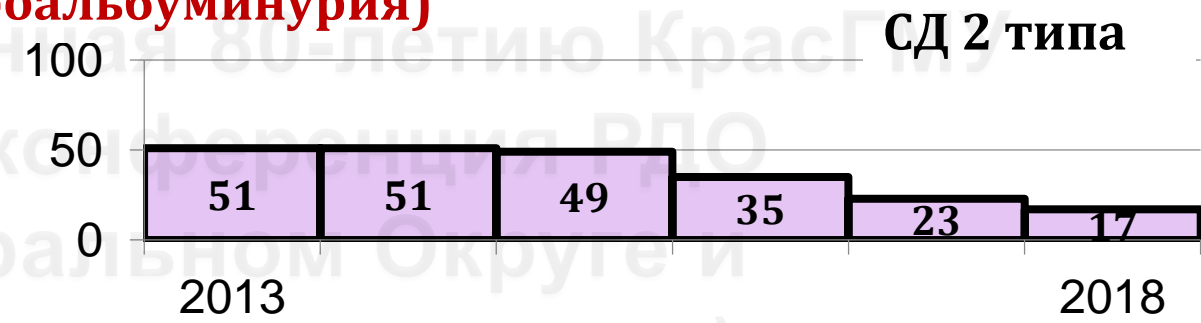
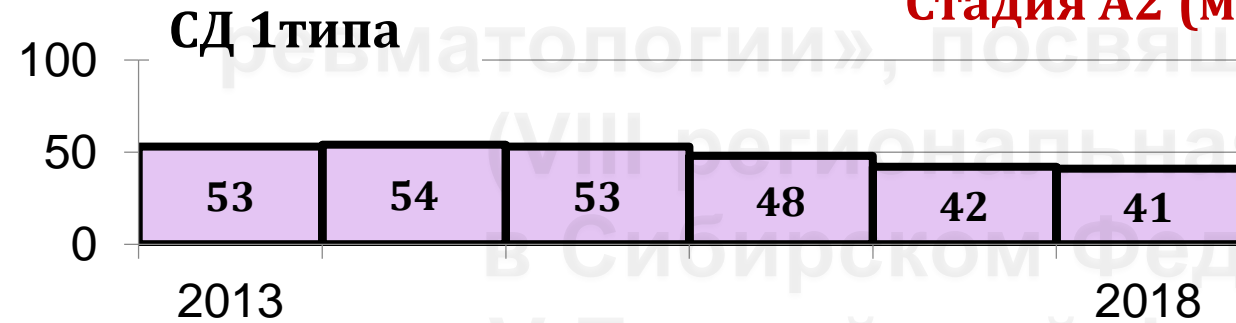
Более типично для СД 2 типа
Другой вариант течения ХБП

Частота альбуминурии (А1-А3) при СКФ < 60 мл/мин у пациентов с СД 1-2 типов в динамике (2013-2018 гг)

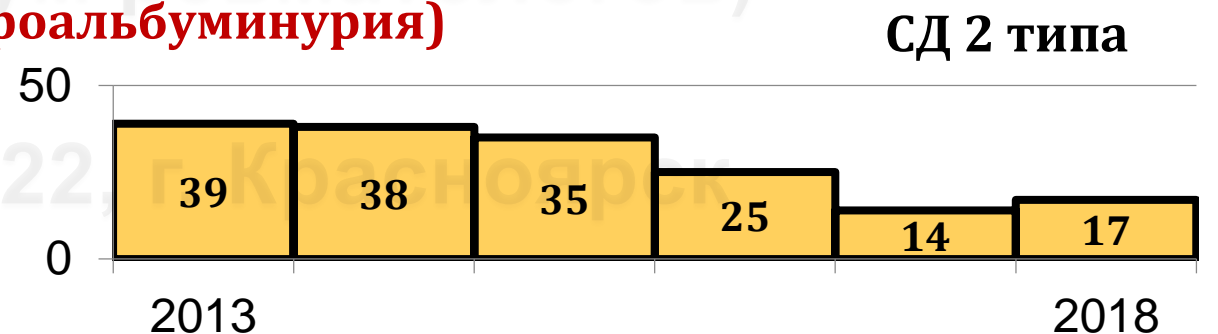
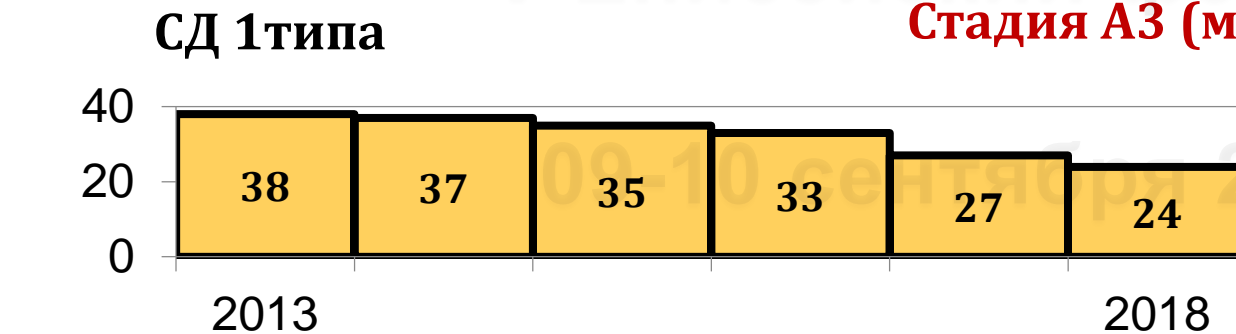
Стадия А1 (нормоальбуминурия)



Стадия А2 (микроальбуминурия)



Стадия А3 (макроальбуминурия)



Альбуминурический и неальбуминурический пути потери функции почек при СД

Неальбуминурический
путь

Альбуминурический
путь



Возможные причины снижения распространенности повышенной альбуминурии у больных СД

- прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы
- повышение эффективности сахароснижающей терапии
прием препаратов с антиальбуминурическим действием – иДПП-4, иSGLT-2, аГПП1
- повышение эффективности гипотензивной и липидснижающей терапии
- отказ от курения

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Marshall SM. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):267-272.

Pavkov Meert al. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1845-1850

Механизмы, лежащие в основе развития разных вариантов течения ХБП при диабете

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

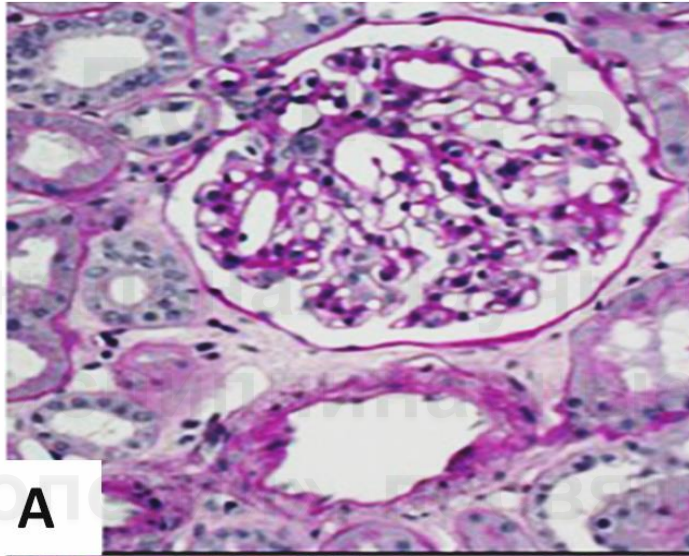
Гистологические изменения, характерные для разных вариантов течения ХБП при диабете

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	преобладает	характерна разная выраженность

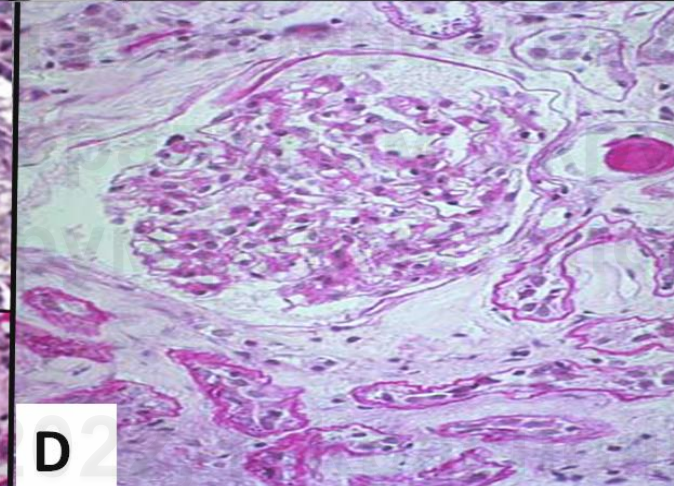
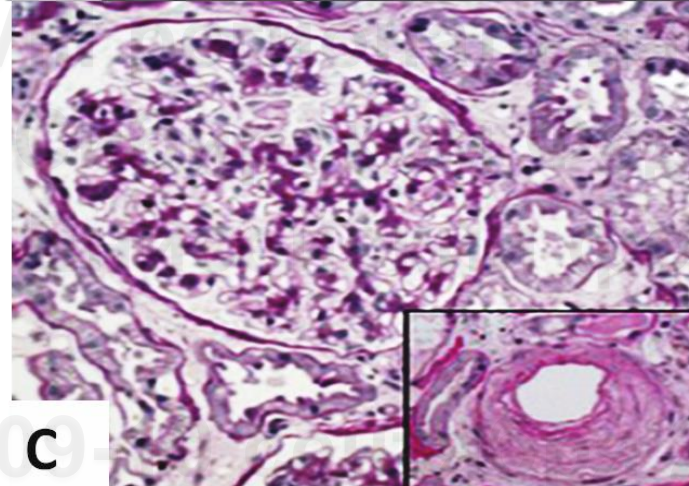
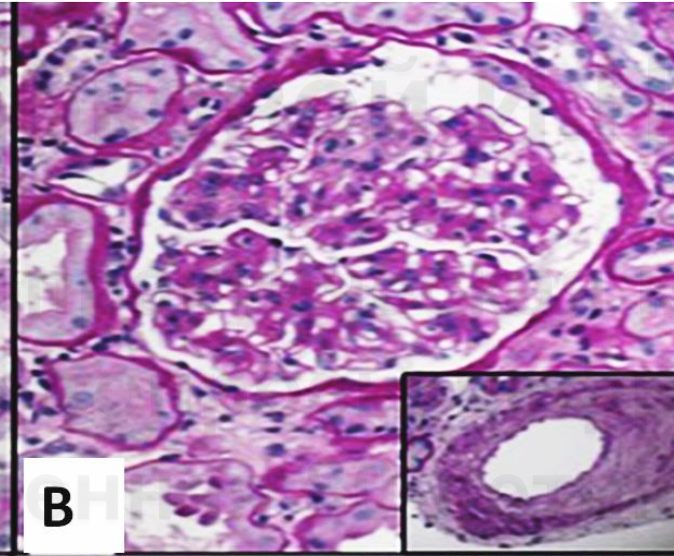
Fioretto P. *Diabetologia*.2008;51(8):1347-1355.
 Dalla Vestra M. et al. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-1035.
 Weil EJ. et al. *Kidney Int*. 2012;82(9):1010-1017.
 Ekinci EI. et al. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626.

Различные гистологические изменения, выявляемые при нормоальбуминурической ХБП у пациентов с СД

Нормальный клубочек и сосуды



Гломерулосклероз и артериолосклероз



Минимальная мезангиальная экспансия и тяжелый артериолосклероз

Выраженный интерстициальный фиброз и атрофия канальцев

Ekinçi 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

Клиническая феноменология неальбуминурического варианта ХБП при диабете

Доклад Бобковой И.Н.

- ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с ИБС
- нормоальбуминурию чаще сохраняют женщины и некурящие лица
- лица с ХБП и нормоальбуминурией имеют меньший уровень HbA1c, более низкий уровень ХС-ЛПНП

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

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

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

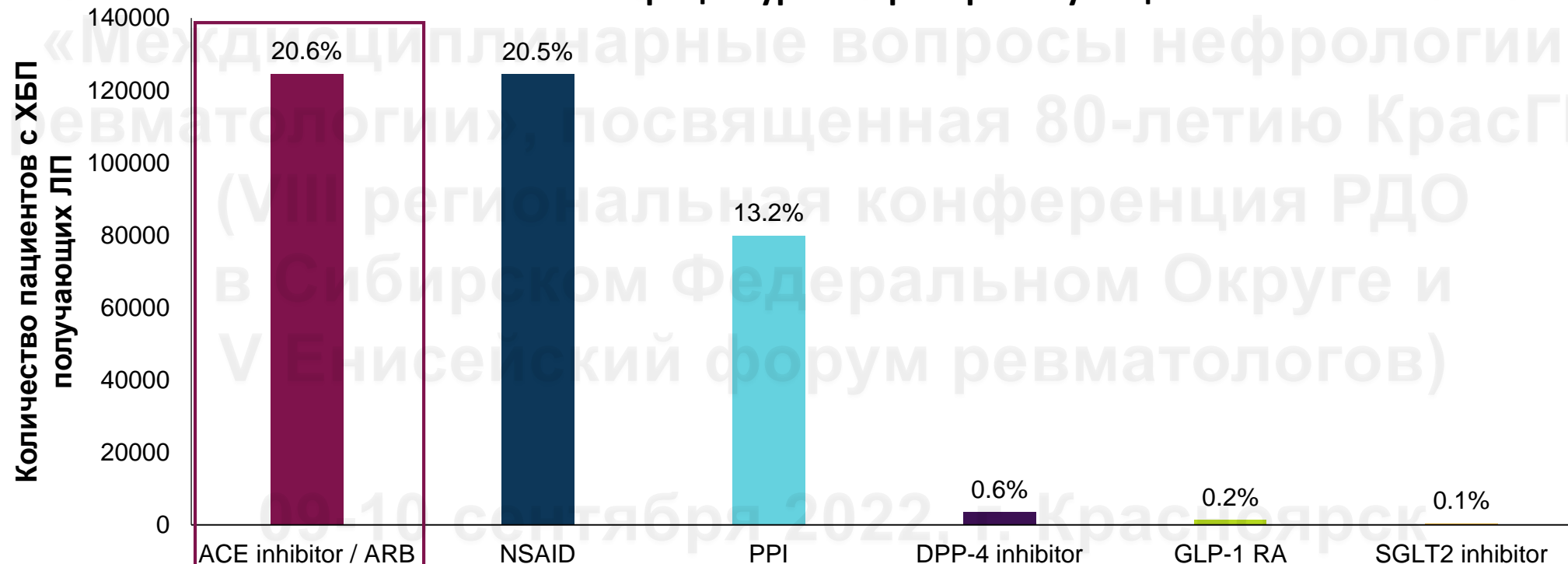
- неудовлетворительная /несвоевременная диагностика
- выявляются разные фенотипы заболевания
- поражение разных отделов нефрона
- **недостаточность традиционной нефропротекции**

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Несмотря на то, что ингибиторы АПФ / БРА являются стандартной терапией лечения пациентов с ХБП, только ~ 21% пациентов получают эти препараты

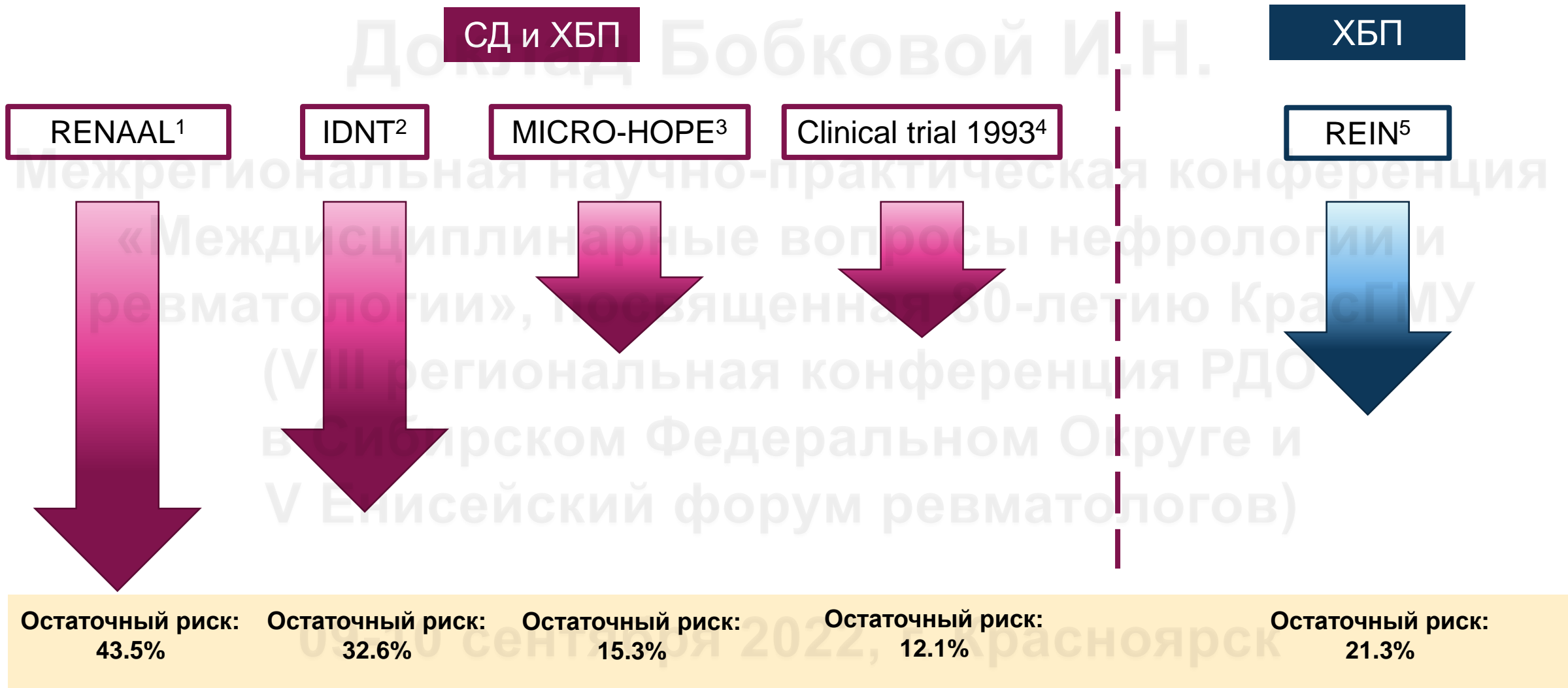
- Был проведен анализ лечения 606 064 взрослых пациентов с ХБП в США (регистр CURE-CKD).¹
- Большое количество пациентов, которым показано назначение ингибиторов АПФ или БРА, не получают данные препараты²

Использование рецептурных препаратов у пациентов с ХБП ^{1,а}



аСКД определяли как: рСКФ <60 мл / мин / 1,73 м², UACR > 30 мг / г, UPCR > 150 мг / г или диагностический код МКБ-10. иАПФ-ингибитор ангиотензин превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина; ХБП, хроническая болезнь почек; иДПП-4, ингибитор дипептидилпептидазы -2 ; аГПП-1 – агонист рецепторов глюкогоноподобного пептида ; НПВС-нестероидное противовоспалительный препарат; ИПП- ингибитор протонной помпы; иНГЛТ-2 – ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа;

После применения ингибиторов РААС, одобренных для лечения ХБП, сохраняется значительный остаточный риск, что требует поиска новых методов лечения пациентов с ХБП



Percentage values indicate residual risk ХБП, хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; RAAS, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001;345:861–869; 2. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001;345:851–860; 3. HOPE Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259; 4. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462; 5. The GISEN Group. *Lancet* 1997;349:1857–1863

В целом, нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 могут быть опосредованы многочисленными механизмами ^{1,2}



ВКМ = внеклеточный матрикс; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; NHE3 = натрий-водородный обменник 3 (sodium–hydrogen exchanger 3); РААС = ренин-ангиотензин-альдостероновая система; SGLT2 = натрий-глюкозный котранспортер-2 (sodium–glucose co-transporter 2); СНС = симпатическая нервная система; TGF = канальцево-клубочковая обратная связь (tubuloglomerular feedback)

1. Heerspink HJL, et al. *Kidney Int* 2018;94:26–39; 2. Tamargo J. *Eur Cardiol* 2019;14:23–32

Новые терапевтические средства для лечения ХБП при СД



Заключение

- Диабетическая болезнь почек остается основной причиной ХБП и тХПН во всем мире.
- При сахарном диабете поражаются множественные структуры почек - не только клубочки, но и канальцы, тубулоинтерстиций, сосуды.
- Выявляются разные фенотипы течения ХБП при СД. Все чаще наблюдается нормаальбинурический вариант ХБП, характеризующийся преимущественным поражением сосудов и/или тубулоинтерстиция
- Несмотря на улучшение лечения с применением РААС и ингибиторов ГНЛТ2, у значительной части пациентов все еще прогрессирует ТПН. В этой связи по-прежнему актуален вопрос создания новых терапевтических мишеней. Многофакторное происхождение ХБП и множество вовлеченных молекулярных механизмов, вероятно, объясняет отсутствие одинакового ответа на один и тот же препарат
- Углубилось наше понимание патогенеза ХБП при СД, и теперь требуются усилия для преобразования этих знаний в новые терапевтические средства, чтобы остановить прогрессирование заболевания почек и способствовать его регрессии.