

Кардиоренальные взаимоотношения у больных сахарным диабетом 2 типа: новые данные исследования ADVANCE

М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия

Shestakova M.V.

Cardiorenal relationships in patients with type 2 diabetes mellitus: new data of the ADVANCE study

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, coronary heart disease, arterial hypertension

Диабетическое поражение почек уже долгие годы удерживает лидирующую позицию в структуре диализной службы развитых стран мира. Так, в США 44% диализных мест занято больными СД (1). Частота развития протеинурической стадии диабетической нефропатии (ДН) при длительности СД типа 1 и 2 более 15 лет составляет 15% и 20% соответственно [2, 3]. Данные международного эпидемиологического исследования DATAMONITOR, проведенного в 7 странах Европы, показали, что частота развития ДН (включая стадии микроальбуминурии, протеинурии и хронической почечной недостаточности) при СД2 (обследовано 18,6 млн человек) составляет 48% [4].

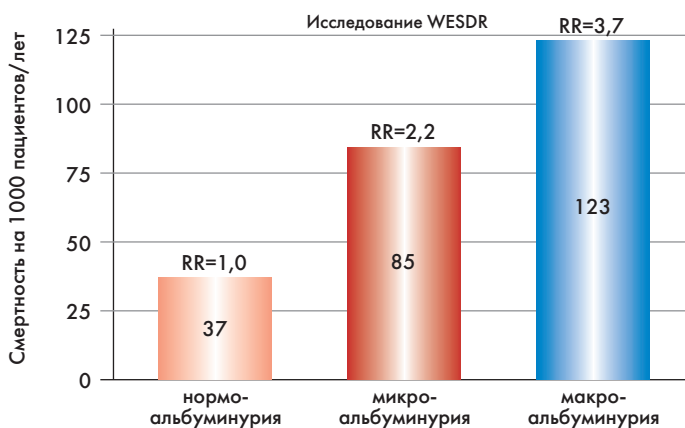
В то же время хорошо известно, что маркеры поражения почек при СД — микро- и макроальбуминурия — являются не только предвестниками прогрессирования почечной патологии и развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), но и независимыми факторами риска формирования сердечно-сосудистой патологии. Взаимосвязь между патологией сердечно-сосудистой системы и поражением почек получила название **кардиоренального синдрома**. В настоящее время, при оказании своевременной нефрологической помощи больные СД погибают не от уремической интоксикации, а именно от сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта мио-

карда, инсульта, тромбоза крупных магистральных сосудов). Только 30% летальных исходов у больных СД1 и 5% — у больных СД2 обусловлены терминальной стадией ХПН, в то время как ведущими причинами смертности являются сердечно-сосудистые катастрофы [5].

Крупное популяционное исследование WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), включавшее больных СД2, показало, что риск сердечно-сосудистой смертности в 2,2 раза выше в группе с микроальбуминурией (МАУ) и в 3,7 раза выше в группе с протеинурией (ПУ) по сравнению с больными без поражения почек даже при стандартизации больных по всем традиционным факторам риска ИБС: возрасту, полу, уровню гликемии, дозе инсулина, уровню АД, наследственности по ИБС [6] (рис. 1).

Исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [7], включавшее лиц в возрасте старше 55 лет, имеющих факторы риска ИБС, также продемонстрировало в 2 раза большую частоту сердечно-сосудистой смертности у лиц с МАУ по сравнению с больными без патологии почек. Это соотношение выявлялось как у пациентов без СД, так и у больных СД2. В данном исследовании было рассчитано, что при увеличении экскреции альбумина с мочой на каждые 0,4 мг/ммоль креатинина частота сердечно-сосудистых событий увеличивается на 5,9%, общей смертности — на 6,8%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 10,6% [7].

Исследование HOPE [7] также продемонстрировало четкую зависимость между уровнем креатинина сыворотки крови



*Больные соотношены по возрасту, полу, уровню гликемии, дозе инсулина, антигипертензивной терапии, наследственности по ИБС.

Рис. 1. Сердечно-сосудистая смертность при СД2 в зависимости от стадии поражения почек

Таблица 1

Сердечно-сосудистые события и фильтрационная функция почек (по данным исследования HOPE)			
Событие	Кр _{сыв.} < 1,4 мг% (n=8307) (%)	Кр _{сыв.} ≥ 1,4 и < 2,3 мг% (n = 980) (%)	р
Острый инфаркт миокарда	10,5	16,3	< 0,001
Инсульт	4,0	5,0	НД
Сердечно-сосудистая смертность	6,6	11,4	< 0,001
Смертность в целом	10,6	17,8	0,007
Сердечная недостаточность	2,9	6,0	0,012
Реваскуляризация	16,9	19,6	НД

Примечание: НД — недостоверно.



Рис. 2. Гипотеза о едином происхождении заболеваний почек и патологии сердечно-сосудистой системы

(Кр_{сыв.}) и сердечно-сосудистой смертностью: через 4 года наблюдения инфаркт миокарда или инсульт развились у 22 % лиц с умеренной ХПН (уровнем Кр_{сыв.} от 1,4 мг% до 2,3 мг%) и только у 15% лиц без ХПН (Кр_{сыв.} < 1,4 мг%), т.е. относительный риск смертности в группе с ХПН был на 43% выше, чем в группе с нормальной фильтрационной функцией почек (табл. 1).

Убедительные доказательства взаимосвязи экскреции альбумина с мочой и сердечно-сосудистой смертности были получены в двух крупнейших исследованиях LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) [8] и RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [9]. В обоих исследованиях были получены достоверные данные о том, что снижение альбуминурии при длительном антигипертензивном лечении ассоциировано с параллельным снижением риска сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта.

Причины столь высокой атерогенности МАУ не вполне ясны. Предполагают несколько версий, объясняющих высокую ассоциацию МАУ с развитием атеросклероза:

- МАУ является маркером повышенной проницаемости мембран всего сосудистого русла (а не только почечных клубочков);

- МАУ ассоциирована с маркерами воспаления;

- МАУ отражает генерализованную дисфункцию эндотелия.

Предполагают, что МАУ при СД может являться как маркером, так и следствием развития **дисфункции эндотелия сосудов**, приводящей к повышенной проницаемости сосудистой стенки для форменных элементов крови, а также белков, ли-

пидов и других компонентов плазмы [10, 11]. Эндотелий сосудов при сахарном диабете страдает вследствие сочетанного воздействия гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии и инсулинорезистентности. Дисфункция эндотелия приводит к срыву в регуляции тонуса сосудов, увеличению проницаемости их стенок, развитию воспалительных реакций, и в конечном итоге, — к формированию атеросклеротических изменений. На рис. 2 схематически представлена единая цепь событий, приводящих как к патологии почек, так и к прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистой патологии при СД.

Таблица 2

Исследование ADVANCE: снижение относительного риска достижения конечных точек при интенсивном контроле гликемии, активном контроле АД и их комбинированном воздействии			
Снижение относительного риска (%)	Интенсивный контроль HbA _{1c} (диабетон МВ)	Активный контроль АД (нолипрел форте)	Сочетанный интенсивный контроль HbA _{1c} и АД
Общая смертность	7 (НД)	14	18
Кардиоваскулярная смертность	12 (НД)	18	24
Новые случаи микроальбуминурии	9	21	
Общие почечные события	21	21	33

Примечание: НД – недостаточно.

Недавно завершившееся крупнейшее в диабетологии исследование **ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation)** еще более приблизило нас к пониманию клинических взаимоотношений между маркерами почечной патологии и частотой сердечно-сосудистых событий. Данное исследование включало более 11 тысяч больных СД2 старше 60 лет с высоким риском сердечно-сосудистой патологии, из которых 10% больных уже имели микрососудистые, а 32% больных – макрососудистые осложнения [12]. В данном исследовании маркеры почечной патологии были одинаково высоко чувствительны как к интенсивному контролю гликемии (основанном на применении диабетона МВ), так и к интенсивному контролю АД (основанном на применении нолипрела форте): все почечные события в гликемической ветви и гипертонической ветви исследования достоверно снижались на 21% (табл. 2). Наибольший ренопротективный эффект отмечался при сочетанном воздействии интенсивного контроля гликемии и АД:

развитие и прогрессирование нефропатии снизилось на 33% [13]. При этом именно при комбинированном воздействии интенсивного контроля гликемии и АД отмечалось максимальное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности (на 18 и 24% соответственно) (см. табл. 2).

Таким образом, в исследовании ADVANCE прослеживается параллельное нарастание выраженности ренопротективного эффекта и предупреждения общей и сердечно-сосудистой смертности, что подтверждает гипотезу о взаимосвязи маркеров почечной и сердечно-сосудистой патологии.

Исследование ADVANCE убедительно демонстрирует, что даже у пациентов СД2 старше 60 лет с высоким сердечно-сосудистым риском и длительным течением заболевания назначении в рутинной практике таких препаратов как диабетон МВ и нолипрел форте **безопасно и высокоэффективно**, поскольку позволяет снизить риск развития и прогрессирования кардиоренального синдрома и сердечно-сосудистой смертности.

Литература

1. US Renal Data System: USRDS 2007 Annual data report. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2007.
2. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Br Med J.* 2004; 328: 1105–1116.
3. Gall M.A., Rossing P., Skott P., Damsbo P. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients. // *Diabetologia.* – 1991. – Vol.34. – P.655–661.
4. DATAMONITOR Research and markets Brochure 2003. Diabetic Nephropathy: Prevalence, Progression, Prevention and Potential. More information from <http://www.researchandmarkets.com/reports/38008/>
5. Allen KV., Walker JD. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2389–2391.
6. Valmadrid CT., Klein R., Moss SE et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch. Int. Med.* 2000; 160: 1093–1100.
7. Gerstein HC., Mann JFE., Yi Q. Et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
8. Ibsen H., Wachtell K., Olsen MH et al. Reduction in microalbuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005; 45: 1805–1811.
9. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H-H et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927.
10. Stehouwer CDA. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2004; 19: 778–781.
11. Shestakova MV., Jarek-Mrtnowa IR., Ivanishiva NS. et al. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab. Res. And Clin. Practice* 2005; 68 (suppl.1):S65–S72.
12. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
13. www.advance-trial.com

Шестакова М.В. д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru