

Распространённость диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом в Республике Татарстан

Л.В. Кошель, М.В. Шестакова, Е.В. Тарасов, Н.С. Шишкина,
Ю.И. Сунцов, Ф.В. Валеева, В.А. Выгодин

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир.- акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Под термином «диабетическая нефропатия» (ДН) понимают ряд типичных морфологических изменений почечной ткани, которые развиваются у больных сахарным диабетом (СД) и касаются всех структур почечной ткани — клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов [14]. ДН приводит в большинстве случаев к неотвратимому развитию протеинурии, а затем и хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Развитию явной или протеинурической стадии ДН предшествует скрытая стадия болезни, проявляющаяся микроальбуминурией (МАУ) [2]. Своевременное выявление этой стадии ДН имеет важное клиническое значение: 1) изменения почечной ткани в этот период являются потенциально обратимыми при своевременной диагностике и терапии; 2) МАУ является чётким предиктором развития протеинурической стадии ДН, 6-8% больных с МАУ ежегодно достигают протеинурической стадии ДН и 3) МАУ ассоциирована с повышенным риском смертности больных СД [1, 9]. На этой стадии у части пациентов можно выявить артериальную гипертензию (АГ), и повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. Появление даже небольшой протеинурии, которая часто не привлекает внимания врачей, свидетельствует о наличии необратимых изменений в почечной ткани [14]. АГ становится более выраженной, а СКФ прогрессивно снижается, что через 7-10 лет (на 20-40-м году течения диабета) у 50-60% больных заканчивается развитием ХПН [4].

Представление о фактической распространённости протеинурической стадии ДН позволит планировать развитие нефрологической службы, в частности, заместительной почечной терапии, так как именно из этих больных формируется контингент пациентов с ХПН, требующих проведения диализа и трансплантации почки. Существенный интерес представляет изучение распространённости АГ среди больных СД, особенно при СД 1 типа, поскольку известно, что развитие АГ связано с появлением признаков диабетического гломерулосклероза в ткани почек. С другой стороны, АГ является одним из главных факторов, влияющих

на прогрессирование почечной патологии и продолжительность жизни [5, 15].

В настоящем исследовании представлены результаты распространённости ДН по данным скрининга больных СД в Республике Татарстан.

Объём и методы исследования

Обследована случайная выборка больных СД (619 человек) в возрасте 18 лет и старше из различных районов Республики Татарстан и Казани (190 с СД 1 типа, из них мужчин — 30,8%, женщин — 69,2%; 429 больных СД 2 типа, из них мужчин — 30,8%, женщин — 69,2%). Средний возраст больных, возраст дебюта заболевания, показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), углеводного, липидного обмена, азотвыделительной функции почек и суточной экскреции альбумина с мочой представлены в табл. 1.

Определение уровня суточной экскреции альбумина с мочой (норма до 20 мкг/л, или до 30 мг/сут) проводилось на лабораторном анализаторе «DCA 2000+» фирмы «Вауег» (Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации. Микроальбуминурия диагностировалась при альбуминурии 20-200 мкг/л, или 30-300 мг/сут., протеинурия — при альбуминурии >200 мкг/л, или >300 мг/сут. У больных с инфекцией мочевыводящих путей и/или явной протеинурией в общем анализе мочи (белок 0,2 г/л) альбуминурия не определялась (n=20) при СД 1 типа и (n=102) при СД 2 типа. Артериальная гипертензия диагностировалась при уровне АД >139/89 мм рт. ст. и более.

Определение уровня HbA1c (норма до 6.4%) проводилось на

Таблица 1

Характеристика обследованных групп (M±m)		
Показатель	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст, лет	36,3±0,8	57,1±0,4
Возраст дебюта СД, лет	20,8±0,7	48,1±0,4
САД, мм рт. ст.	125±1	145±1
ДАД, мм рт. ст.	79,1±0,8	87,3±0,6
HbA1c, %	9,4±0,1	9,0±0,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,79±0,09	5,23±0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,40±0,08	2,05±0,06
Креатинин, мкмоль/л	79±11	75±3
Мочевина, ммоль/л	6,0±0,2	5,60±0,09
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	91±15	67±7

Таблица 2

Частота выявления артериальной гипертензии при СД 1 и 2 типа в зависимости от стадии ДН						
Стадия ДН	Тип диабета	Степень артериальной гипертензии, % (n)				
		АГ нет	пограничная	I	II	III
Нормоальбуминурия	1	75.8 (75)	12.1 (12)	5.1 (5)	6.1 (6)	1.0 (1)
	2	30.6 (59)	17.1 (33)	18.1 (35)	28.0 (54)	6.2 (12)
Микроальбуминурия	1	60.0 (15)	20.0 (5)	4.0 (1)	12.0 (3)	4.0 (1)
	2	13.2 (10)	14.5 (11)	23.7 (18)	25.0 (19)	23.7 (18)
Протеинурия	1	41.7 (5)	8.3 (1)	25.0 (3)	16.7 (2)	8.3 (1)
	2	13.3 (2)	6.7 (1)	26.7 (4)	26.7 (4)	26.7 (4)
ХПН	1	0 (0)	30.0 (3)	50.0 (5)	20.0 (2)	0 (0)
	2	0 (0)	14.3 (1)	14.3 (1)	42.9 (3)	28.6 (2)

Здесь и в табл. 3 и 4 в скобках – абсолютные значения.

лабораторном анализаторе «DCA 2000+» фирмы «Bayer» (Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации.

Показатели биохимического анализа крови (креатинин/норма для мужчин до 97 мкмоль/л, для женщин до 80 мкмоль/л; мочевины /норма 3.3-8.3 ммоль/л, общий холестерин /норма 3.3-5.2 ммоль/л, триглицериды /норма 0-1.7 ммоль/л) определялись на экспресс-анализаторе «РЕФЛОТРОН ПЛЮС» («Roshe», Швеция) с использованием рефлексиионной фотометрии.

Измерение уровня АД осуществлялось по стандартной методике.

Офтальмологический осмотр проводили при помощи прямого офтальмоскопа «HEINE» (Германия), щелевой лампы «SL-950» (Италия), фундус камеры «KOVA RX-35» (Япония).

Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA).

Рассчитывали кумулятивную частоту для стадий ДН и АГ в зависимости от длительности заболевания.

Для показателей, измеряемых по номинальной шкале («наличие/отсутствие»), определяли частоту показателя в процентах; факт наличия ретинопатии и т.п.

При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента по соответствующим формулам.

Результаты

Частота выявления различных стадий ДН у боль-

ных СД 1 и 2 типа представлена на рис. 1.

ДН на стадии МАУ выявлена у 28 (16.9%) пациентов с СД 1 типа. Пациенты с нормоальбуминурией (НАУ) и МАУ достоверно отличались по возрасту в момент дебюта заболевания СД (24.4 ± 0.9 г. и 18 ± 2 г., $p < 0.01$), при этом существенно не различались по длительности СД ($p = 0.47$). Кумулятивная частота микроальбуминурии к 5-му году заболевания составила 0.6%, к 10-му году – 3.6%, к 20-му – 13.3%, к 30-му – 15.5% и к 35-му году 16.8%. (рис. 2). Основное количество случаев развития микроальбуминурии приходилось на больных СД 1 типа при длительности диабета от 10 до 19 лет (табл. 2). Так, при длительности заболевания менее 10 лет МАУ определялась в 12,4% случаев, при длительности СД 10 лет и более – в 25% случаев. После 20 лет течения заболевания частота МАУ заметно снижалась и составляла 11,3%.

Таким образом, можно заключить, что пик развития МАУ при СД 1 типа приходится на период от 10 до 19 лет от начала развития СД и в дальнейшем при увеличении длительности заболевания заметно-го прироста её не наблюдается. Суммарная распространённость АГ в обследованной группе больных составила 20%.

При СД 2 типа микроальбуминурическая стадия

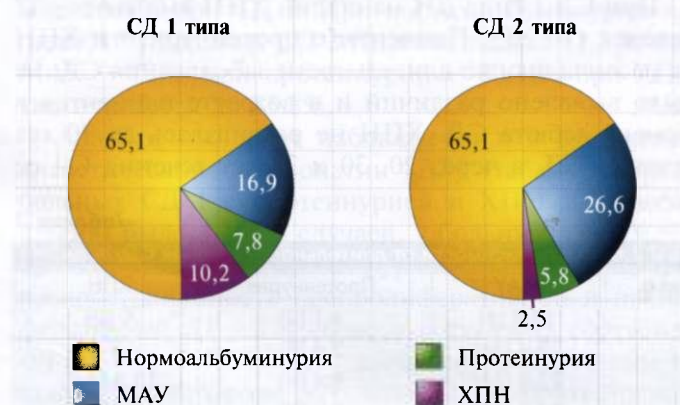


Рис. 1. Частота развития микроальбуминурии у больных СД 1 и 2 типа.

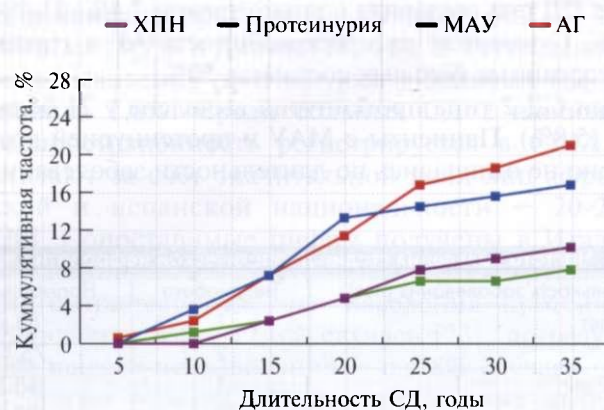


Рис. 2. Кумулятивная частота стадий ДН и АГ у больных СД 1 типа.

ДН выявлена у 96 больных (26.6%) (рис. 1). Пациенты с НАУ и МАУ статистически значимо не различались по возрасту в момент дебюта СД ($p < 0.05$); средняя длительность СД в группе больных с МАУ была большей по сравнению с группой больных с НАУ — 10.8 ± 0.4 и 7.3 ± 0.4 лет соответственно ($p < 0.001$). Кумулятивная частота микроальбуминурии у больных СД 2 типа к 5-му году заболевания составила 4.2%, к 10-му — 12.7%, к 20-му — 22.7% и к 30-му году — 26.6%. Распространённость МАУ нарастала по мере увеличения длительности заболевания (табл. 3); у больных с длительностью диабета до 10 лет МАУ выявлялась в 20,4% случаев, увеличиваясь до 44.1% при длительности СД 20 лет и более. Суммарная распространённость АГ в обследуемой группе составила 72,3%.

Частота развития протеинурии у больных СД типов 1 и 2

ДН на стадии протеинурии выявлена у 13 больных СД 1 типа (16.9%). Средняя продолжительность СД в группах больных с МАУ и протеинурией была практически одинаковой ($p = 0.26$). Не было выявлено различий и в возрасте больных в момент выявления СД (МАУ — 18 ± 2 года, протеинурия — 17 ± 3 года, $p = 0.78$). Для ДН на стадии протеинурии рассчитана кумулятивная частота протеинурии и АГ в зависимости от длительности заболевания СД. Кумулятивная частота протеинурии у больных СД 1 типа к 5-му году заболевания составила 0%, к 10-му году — 1.2%, к 20-му году — 4.8, к 30-му году — 6.6%, и к 35-му году — 7.8% (рис. 1). Основная масса случаев развития протеинурии приходилась на больных СД 1 типа, имеющих значительную продолжительность заболевания (табл. 3). Среди пациентов с длительностью течения СД до 10 лет протеинурия выявлялась в 4.1% случаев, при длительности СД 20 лет и более — в 9.4% случаев. Кумулятивная частота развития АГ была 0.6% к 5-му году болезни, через 10, 20, 30 лет течения СД она составила соответственно 2.4%, 11.4%, 18.6%. Суммарная распространённость АГ в группе обследованных больных составила 50%.

При СД 2 типа протеинурия выявлена у 21 больного (5.8%). Пациенты с МАУ и протеинурией достоверно не отличались по длительности заболевания

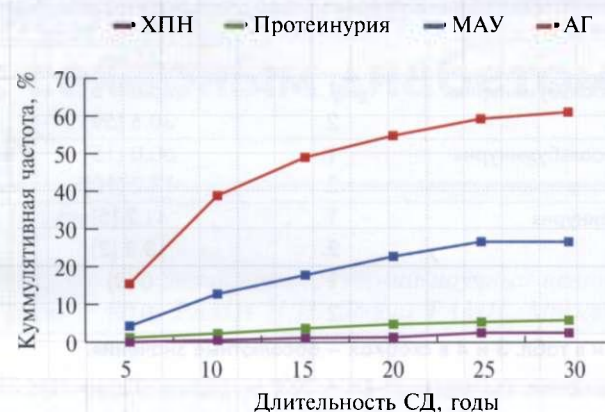


Рис. 3. Кумулятивная частота стадий ДН и АГ у больных СД 2 типа.

($p = 0.59$) и возрасту в момент дебюта заболевания ($p = 0.16$). Кумулятивная частота протеинурии у больных СД 2 типа к 5-му году заболевания составила 1.1%, к 10-му году — 2.2%, к 20-му году — 4.7%, и к 30-му году — 5.8% (рис. 3).

Распространённость протеинурической стадии ДН у больных СД 2 типа нарастала по мере увеличения длительности заболевания. Частота выявления стойкой протеинурии со сроками течения заболевания до 10 лет составила 3.6%, при длительности СД 20 лет и более — 11.8% (табл. 3).

Таким образом, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа прослеживается отчётливая зависимость нарастания частоты ДН на стадии протеинурии в зависимости от длительности заболевания. Кумулятивная частота развития АГ через 5 лет составила 15.4%, через 10, 20 и 30 лет течения СД — соответственно 38.0, 54.8 и 61.1% (рис. 3). Суммарная распространённость АГ в обследуемой группе больных составила 80%.

Частота развития ДН на стадии ХПН

При СД 1 типа ДН на стадии ХПН выявлена у 17 человек (10,2%). Пациенты с протеинурией и ХПН не различались по длительности заболевания СД; не было выявлено различий и в возрасте пациентов в момент дебюта СД. ХПН не развивалась до 10 лет течения СД, а через 20, 30 и 35 лет течения СД её

Таблица 3

Частота выявления стадий диабетической нефропатии при СД 1 и 2 типа в зависимости от длительности течения СД, %					
Длительность заболевания (лет)	Тип диабета	Нормоальбуминурия	МАУ	Протеинурия	ХПН
< 10 лет	1	83.7 (41)	12.2 (6)	4.1 (2)	0 (0)
	2	75.1 (169)	20.4 (46)	3.6 (8)	0.9 (2)
10-19 лет	1	53.1 (34)	25.0 (16)	9.4 (6)	12.5 (4.8)
	2	53.9 (55)	34.3 (35)	8.8 (9)	2.9 (3)
> 19 лет	1	62.3 (33)	11.3 (6)	9.4 (5)	17.0 (9)
	2	32.4 (11)	44.1 (15)	11.8 (4)	11.8 (4)

Таблица 4

Частота выявления стадий диабетической ретинопатии (ДР) в зависимости от стадий диабетической нефропатии					
Стадия ДН	Тип диабета	Стадия ДР			
		без ДР	непролиферативная	препролиферативная	пролиферативная
Нормоальбуминурия	1	29.6 (32)	44.4 (48)	13.0 (14)	13.0 (14)
	2	65.4 (151)	28.1 (65)	5.6 (13)	0.9 (2)
Микроальбуминурия	1	10.7 (3)	32.1 (9)	17.9 (5)	39.3 (11)
	2	31.3 (30)	35.4 (34)	24.0 (23)	9.4 (9)
Протеинурия	1	0 (0)	15.4 (2)	15.4 (2)	69.2 (9)
	2	19.1 (4)	23.8 (5)	23.8 (5)	33.3 (7)
ХПН	1	0 (0)	11.8 (2)	5.9 (1)	82.4 (14)
	2	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)	66.7 (6)

кумулятивная частота составила соответственно 4,8%, 9,0%, 10,2% (рис. 2). Частота выявления ХПН со сроками течения заболевания до 10 лет составила 0%, при длительности же СД 20 лет и более – 17,0% (табл. 3). Суммарная распространённость АГ в обследуемой группе составила 70%.

При СД 2 типа ХПН выявлена у 9 человек (2,5%). Пациенты с протеинурией и ХПН достоверно не отличались как по длительности СД ($p=0.09$), так и по возрасту в момент дебюта СД ($p=0.96$). Кумулятивная частота ХПН у больных СД 2 типа к 5-му году заболевания составила 0%, через 10, 20 и 30 лет течения СД – соответственно 0,5%, 1,3% и 2,5% (см. рис. 3). Частота выявления ХПН при длительности СД до 10 лет составила 0,9%, через 20 лет течения заболевания увеличилась до 11,8%.

Таким образом, при ДН на стадии ХПН, как и при протеинурической стадии ДН, прослеживается тенденция к нарастанию частоты развития ДН при увеличении сроков заболевания СД обоих типов. Суммарная распространённость АГ в обследуемой группе составила 85,8%.

Результаты наглядно демонстрируют, что частота АГ растет параллельно с развитием ДН, составляя у больных СД 1 типа при нормоальбуминурии 12%, при МАУ – 20%, при протеинурии – 50%, при ХПН увеличивается до 70%. Подобная тенденция прослеживается и при СД 2. При нормоальбуминурии частота АГ у больных СД 2 типа составляет 52,3%, при МАУ – 72%, при протеинурии – 80,1%, при ХПН увеличивается до 85,8%.

Аналогичный рост наблюдается и в отношении диабетической ретинопатии (ДР) (табл. 4). Среди больных СД 1 с протеинурией и ХПН ДР (любая стадия) была в 100% случаев, у больных с МАУ – в 89,3%. У больных с протеинурией и ХПН суммарная распространённость препролиферативной и пролиферативной ДР была выше и составляла соответственно 84,6 и 88,3% по сравнению с больными на стадии МАУ. Среди больных СД 2 с протеинурией ДР отсутствовала только у 19,1%, в то время как у больных с МАУ – у 31,3%. У больных СД 2 с протеинурией и ХПН суммарная распространённость

более тяжёлых стадий ДР была также выше и составляла соответственно 57,7 и 77,8% в сравнении с больными на стадии МАУ.

Обсуждение

Распространённость ДН при СД существенно варьирует в различных регионах мира, отражая национально-географические особенности болезни [8]. Так, наиболее высокая распространённость микроальбуминурической стадии ДН у больных СД 1 типа выявлена в США и составляет 52%. В странах Европы распространённость МАУ при СД 1 типа колеблется в широких пределах – от 3,7% в Великобритании до 43% в Австрии [13,19]. По нашим данным, частота выявления ДН на стадии МАУ у больных СД 1 составила 16,9%. Распространённость МАУ у больных СД 2 по данным большинства исследований, проведённых в США и Европе, составляет от 20 до 40% [11, 21]. Более высокие цифры получены в Австрии – 59%, более низкие в – Германии и Италии – 17,2% и 13,0% соответственно [16, 17, 19]. По результатам нашего исследования распространённость микроальбуминурической стадии ДН у больных СД 2 типа была 26,6%. Частота развития протеинурии в сравнении с МАУ у больных СД 1 типа колеблется в меньших пределах и составляет от 2,1% в Англии до 19,7% в Дании [10, 12]. В Татарстане частота выявления протеинурии у больных СД 1 составила 7,8%. Среди больных СД 2 наибольшая распространённость регистрируется в США, как считают за счёт значительной доли лиц африканской и испанской национальности – 20-24,6% [20]. Сопоставимые цифры получены в Италии и Германии – 17,6-22% [7, 18]. Среди других контингентов европейского населения протеинурия выявляется в 5,4-17,6% случаев [23], по результатам нашего исследования – в 5,8% случаев.

Таким образом, эпидемиологические данные о распространённости МАУ и протеинурии у больных СД 1 и 2 типа в Республике Татарстан находятся в пределах значений, существенно не отличающихся

от данных, полученных в других Европейских регионах мира.

У больных СД 1 и 2 типа ДН (от стадии МАУ до стадии ХПН) в целом встречается приблизительно с

одинаковой частотой (36,6 и 36,0% соответственно), при этом частота развития ДН как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа нарастает по мере увеличения длительности течения СД.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: «Универсум Публишинг», 2000. — 240с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. — М.: «Универсум Публишинг», 2003. — 456с.
3. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития и прогрессирования, лечение и профилактика // Автореферат дисс...докт.мед.наук — М. — 1995. — 41с.
4. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. — 2001. №3. — С.2-4.
5. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и соавт. // Тер. архив. — 1999. - № 6. — С.38-41.
6. Andersen A.R., Christiansens J.S., Andersen J.K. et al. // Diabetologia. — 1983. — Vol.25, N 6. — P. 496-501.
7. Bruno G., Cavallo-Perin P., Barger G. et al. // Diabetes Care. — 1996. — Vol.19, N 1. — P.43-7.
8. Deferrary G., Repetto M., Calvi C. et. al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol.13, Suppl.8. — P.11-15.
9. Dinneen S.F., Gerstein H.C. // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 14, Suppl.157, N 13. — P.1413-8.
10. Gill G.V. // Diabetes Res. — 1989. — Vol.10, N 4. — P.197-8.
11. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. // Diabetes Care. — 1993. — Vol.16. — P.1325-1330.
12. Kofoed-Enevoldsen A., Borch-Johnsen K., Kreiner S. et al. // Diabetes. — 1987. — Vol.36, N 2. — P.205-209.
13. Microalbuminuria Collaborative Study Group. // Diabetes Care. — 1992. — Vol.15, N 4. — P.495-501.
14. Osterby R. // Diabetologia. — 1992. - Vol.35, N 9. P.803-12.
15. Peterson J., Adler S., Burkart J. et. al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123. — P. 754-762.
16. Piehlmeier W., Renner R., Schramm W. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1999. — Vol.107, N 4. — P.244-51.
17. Saffioti S., Cheli V., Pontremoli R. et al. // Kidney Int. — 1993. Vol. 43. — P.762A.
18. Schmechel H., Heinrich U. // Diabete. Metab. — 1993. — Vol.19, N 1, Pt. 2. — P.138-142.
19. Schnack C., Scheithauer W., Gisinger C. et al. // HNO. — 1987. — Vol.1, N4. — P.132-136.
20. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol.24, N 160 (8). — P.1093-1100.
21. Verhoeven S., van Ballegooie E., Casparie A.F. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8, N 5. — P. 435-8.
22. Warram J.H., Gearin G., Laffel L., Krolewski A.S. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol.7, N 6. — P. 930-7.
23. Witra O.R., Pasternack A.I., Oksa H.H. et al. // J. Diabetes. Complications. — 1995. — Vol.9, N 3. — P. — 177-85.