© В.А.Добронравов, 1998
УДК 616.379-008.64-06:616.633.962.3

В.А. Добронравов

РИСК РАЗВИТИЯ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

V.A.Dobronravov

RISK OF THE DEVELOPMENT OF MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF CLINICAL FACTORS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

У 77 пациентов с сахарным диабетом II типа исследовали целый ряд клинических признаков с целью определения факторов, вляющих на сроки развития микроальбуминурии. У 21 больного впервые была зарегистрирована микроальбуминурия (суточная экскреция альбумина 30—200 мг), у 56 была нормоальбуминурия. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что факторами, связанными с повышенным риском развития микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии, являются наличие артериальной гипертензии у матерей больных сахарным диабетом, выраженность ретинопатии, индекс массы тела и возраст больных в дебюте заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет инсулиннезависимый, микроальбуминурия, прогноз.

ABSTRACT

A great number of clinical signs were investigated in 77 patients with type II diabetes mellitus in order to find out the factors influencing the terms of the development of microalbuminuria. In 21 patients microalbuminuria was first registered (diurnal excretion of albumin 30—200 mg). Normoalbuminuria was diagnozed in 56 patients. The multivariant regression analysis has shown that the following factors are associated with high risk of the microalbuminuria stage of diabetic nephropathy: arterial hypertension in mothers of patients with diabetes mellitus, pronounced retinopathy, body mass index and age of the patient at the onset of the disease.

Key words: noninsulin-dependent diabetes mellitus, microalbuminuria, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия число пациентов с диабетической нефропатией (ДН) на фоне сахарного диабета (СД) II типа как причины терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) значительно возросло [9, 21]. Среди причин этого явления называют общее постарение популяции на фоне увеличения частоты самого СД [14]. Замедление прогрессирования ДН и отдаление сроков развития ХПН требуют своевременной диагностики и контроля факторов, связанных с развитием ранних (микроальбуминурических) стадий ДН. Прогностическая значимость развития микроальбуминурической стадии ДН при СД I типа как в отношении дальнейшего прогрессирования почечной патологии, так и в отношении риска сердечно-сосудистой смерти, в настоящее время практически доказана [10]. По-видимому, у больных с СД II типа микроальбуминурия (МАУ) также имеет важное значение как фактор, существенно снижающий выживаемость и закономерно сменяющийся возникновением явной протеинурии и ХПН [12]. Сведения о факторах, определяющих развитие МАУ при СД II типа, пока немногочисленны и разноречивы. Последнее может быть связано с различным вкладом определенных факторов на фоне особенностей исследуемых популяций. Таким образом, задачей представленного исследования было проведение анализа влияния различных клинических параметров на развитие МАУ у больных с СД II типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно исследовали течение заболевания у 77 больных с СД II типа. У 56 пациентов уровень экскреции альбумина с мочой

был нормальным — до 30 мг/сут; у 21 — впервые установлено наличие МАУ (суточная экскреция альбумина 30—200 мг). Изучаемые параметры включали (табл. 1) определение пола, возраста больных в момент исследования и в дебюте СД, индекса массы тела (ИМТ), наличия и выраженности артериальной гипертензии (АГ) (транзиторная — при эпизодических повышениях АД более 140 и 90 мм рт. ст., стабильная — стойкое повышение АД без терапии или необходимоть регулярного приема антигипертензивных препаратов), продолжительности АГ, наличия АГ у родителей и СД у близких родственников больного, курения (более 3 лет после развития СД). Также фиксировали наличие других осложнений СД — нейропатии, ретинопатии (РП), катаракты, макроангиопатии нижних конечностей (МАНК), ИБС, сердечной недостаточности (СН). РП также классифицировали по выраженности — отсутствие специфических изменений глазного дна (0), непролиферативная (1), препролиферативная (2), пролиферативная (3). Анализируемые лабораторные показатели были представлены гликозилированным гемоглобином, уровнями общего белка, альбумина, мочевой кислоты, мочевины и параметрами липидного обмена — общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина в липопротеидах высокой, низкой и очень низкой плотности (соответственно, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП). Определяли влияние указанных признаков на частоту и сроки развития МАУ от момента начала СД.

Методы статистического анализа включали использование корреляционного анализа Пирсона и рангового корреляционного анализа Спирмена, по которому определяли зависимость наличия МАУ от других параметров. Также определяли различия между группами больных с отсутствием и наличием МАУ по Т-критерию и непараметрическим статистикам (Колмогорова—Смирнова, Манна—Уитни). В дальнейшем применяли построение модели на основе множественного регрессионного анализа, адаптированной к анализу влияния данных с цензурированными случаями [2] на развитие временных событий. В качестве зависимой переменной использовали время, прошедшее от начала СД до развития МАУ. Случаи с наличием МАУ считали полными наблюдениями, случаи с отсутствием ДН — цензурированными. Статистическую значимость определяли при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах больных с нормоальбуминурией и микроальбуминурией не было выявлено существенных различий по полу, возрасту, продолжительности СД, параметрам АГ, курению, частоте использования инсулинотерапии, ИМТ. Не отличались исследуемые группы и по частоте сосудистых осложнений СД, за исключением значительно большей выраженности РП в группе больных с МАУ. Также у родителей этих пациентов чаще регистрировали наличие АГ. Из лабораторных показателей обращали на себя внимание существенно более низкий уровень ЛПВП и более высокий показатель ОХ/ЛПВП у больных с МАУ. Качество метаболического контроля по уровню гликозилированного гемоглобина также существенно не отличалось в этих группах больных.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных прямых связей между МАУ и наличием АГ у родителей больных, выраженно-

Таблица 1

Клинические данные у больных с СД I типа с отсутствием (n=56) и наличием МАУ (n = 21) ($\bar{X}$±m)

Признак	Нормоальбуминурия	МАУ	p
Пол, м/ж, %	25/75	5/95	НД
Индекс массы тела, кг	42,0±0,6	43,2±0,9	НД
Возраст, лет	61,2±1,1	63,1±1,7	НД
Возраст в момент начала СД, лет	45,8±1,9	46,7±1,8	НД
Продолжительность СД, лет	15,5±0,85	16,6±1,28	НД
Выраженность АГ, баллы	1,14±0,12	1,33±0,14	НД
Длительность АГ	11,3±1,6	13,5±2,6	НД
АГ у родителей , %	46,15	83,33	0,025
СД у родственников, %	36,17	52,90	НД
Инсулинотерапия, %	35,71	38,09	НД
Курение, %	17,5	16,7	НД
Нейропатия, %	66,7	84,2	НД
Выраженность ретинопатии , баллы	0,64±0,1	1,28±0,21	0,004
ИБС, %	46,4	70,0	НД
СН, %	48,2	80,0	НД
Катаракта, %	76,8	80,0	НД
МАНК, %	25,2	28,1	НД
Гликозилированный гемоглобин, %	10,42±0,30	11,16±0,68	НД
Общий белок, г/л	75,00±0,69	76,47±0,99	НД
Альбумин, г/л	43,70±0,37	43,54±0,50	НД
Мочевая кислота, мкмоль/л	196,3±12,72	208,2±19,25	НД
Общий ХС, ммоль/л	6,29±0,18	6,45±0,30	НД
ТГ, ммоль/л	1,99±0,14	2,32±0,22	НД
ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,06	1,21±0,07	0,018
ЛПНП, ммоль/л	4,01±0,17	4,40±0,34	НД
ЛПОНП, ммоль/л	0,86±0,07	1,06±0,11	НД
Общий ХС/ЛПВП	4,54±0,26	5,54±0,26	0,035

Примечание. НД — различия недостоверны.

стью ретинопатии и ОХ/ЛПВП. Зависимость между развитием МАУ и концентрацией ЛПВП была обратной (табл. 2). Кроме того, были обнаружены связи между сроками развития МАУ и возрастом больных в момент обнаружения СД ($r = -0,504$, $p<0,0001$) и содержанием ЛПНП ($r = -0,302$, $p=0,025$).

Чтобы определить относительное влияние определяемых параметров на риск развития МАУ во времени было использовано построение аналитической модели, основанной на множественном регрессионном анализе и позволяющей оценить влияние на сроки развития МАУ совокупности клинических данных. Кроме признаков, показавших наличие связи с развитием МАУ при одновариантном анализе, дополнительно были включены и другие признаки — ИМТ, выраженность и продолжительность АГ, а также уровень гликозилированного гемоглобина, курение, потенциально способные повлиять на прогноз. Это привело к построению модели с высоким уровнем достоверности ($p<0,0001$). В дальнейшем последовательное исключение большинства независимых переменных, кроме возраста в момент начала СД, наличия АГ у матерей больных с СД, ИМТ и выраженности РП, практически не сказывалось на общей достоверности модели (ее окончательный вид представлен в табл. 3), что позволяет определить указанную совокупность клинических признаков, имеющих значимые обратные связи со сроками развития МАУ, как предикторы возникновения ранних стадий ДН.

Таблица 2

Корреляции между МАУ и другими параметрами

Признак	p
АГ у родителей	0,008
Ретинопатия	0,004
ЛПВП	0,019
Общий ХС/ЛПВ	0,035

Таблица 3

Множественный регрессионный анализ влияния совокупности анализируемых признаков на сроки развития МАУ

Признак	β	t
АГ у матери	−7,019	−2,619
ИМТ	−1,011	−3,768
Выраженность РП	−3,923	−3,096
Возраст в момент развития СД	−0,579	−4,790

log вероятности заключительной модели = −75,58
log вероятности нулевой модели = −91,26
$\chi^2 = 31,35$
$p<0,0001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наследственная предрасположенность к развитию ДН, определенно показанная для СД I типа, может рассматривается как один из наиболее существенных факторов развития МАУ у больных с инсулинонезависимым СД [13]. При одном и другом типе диабета среди родственников пациентов с ДН чаще встречаются лица с патологией сердечно-сосудистой системы, и в частности, с АГ [7]. Эти данные нашли подтверждение в данном исследовании, где показана не только существенно большая частота встречаемости АГ у матерей пациентов с впервые обнаруженной МАУ, но и определено независимое прогностическое значение этого фактора в отношении более высокого риска быстрого присоединения ДН.

Также представляют интерес наблюдения, в которых установлена большая частота АГ у близких родственников больных с СД II типа, имевших в дебюте заболевания МАУ [18]. Этот факт позволяет предположить, что развитие ДН связано с генетической детерминированностью состояния сосудистой стенки, а именно, повышенной склонностью к нарушению ее проницаемости. Клинически этот контингент больных с СД может проявляться более быстрым развитием РП, выраженность которой, согласно представленным данным, является независимым прогностическим фактором развития МАУ.

Поиск же конкретных генетических маркеров развития ДН, по крайней мере, в отношении I/D-полиморфизма гена ангиотензинконвертазы (АК) результатов не дал [16], хотя с наличием DD-генотипа связывают более быстрое прогрессирование ДН [3].

В ряде работ у больных с ДН на фоне СД II типа определена более частая встречаемость АГ, что послужило основанием считать ее фактором риска почечных изменений [5, 8]. Повышенное систолическое АД было признано одним из значимых факторов, определяющих выраженность альбуминурии при инсулиннезависимом СД по данным мультивариантного анализа [15]. Однако среди параметров, тестируемых на наличие прогностической значимости, факторы, которые могли бы быть связаны с наследственной предрасположенностью, в это исследование включены не были. Наши данные показывают, что длительность и выраженность АГ не имеют значения для риска развития МАУ при совокупном анализе вместе с другими признаками, в частности, имеющими отношение к наследственности. Это позволяет предположить, что повышение АД реализует свое отрицательное действие на развитие ДН преимущественно в случаях с генетической предрасположенно-

стью. Подтверждением этому могут служить ранее полученные данные об АГ, возникшей до развития СД, как фактора, определяющего развитие ДН в дальнейшем, в популяции с высокой степенью генетической детерминированности развития СД II типа и ДН [11].

С другой стороны, избыточная масса тела, определяемая через ИМТ, определена как независимый отрицательный прогностический фактор для развития МАУ, аналогичные данные были получены и ранее также с использованием множественного регрессионного анализа на представительном контингенте больных с СД II типа [15]. В другой работе было продемонстрировано, что избыточная масса тела и наследственный анамнез по АГ ассоциируются с большей частотой МАУ, при этом, как и в нашем исследовании, частота и выраженность АГ существенного влияния на развитие альбуминурии не оказывали [22]. Возможно, для развития ранних стадий ДН при СД II типа имеет значение не длительность персистирования АГ, а выраженность ее систолического компонента [15]. Между ожирением, резистентностью к инсулину и АГ существуют определенные связи [19], поэтому значение последней в патогенезе ДН, скорее всего, опосредовано другими факторами. В пользу этих предположений также свидетельствуют эпидемиологические данные, пока не опубликованные нами и показывающие, что АГ в дебюте СД II типа встречается в более чем половине случаев, в то время как явная ДН развивается только у небольшой их части.

В ранее опубликованных исследованиях доминирующую роль в развитии МАУ при СД II типа придавали персистирующей гипергликемии. Эти предположения базировались на достаточно определенной связи между уровнями гликозилированного гемоглобина и МАУ, однако при небольших сроках наблюдения [6, 20]. На представленном контингенте больных, со значительно более длительным течением СД, не выявлено значимых различий в качестве метаболического контроля, по крайней мере по уровню гликозилированного гемоглобина, в группах больных с наличием и отсутствием МАУ. Также этот показатель не подтвердил своего значения и как потенциальный прогностический фактор в отношении сроков развития МАУ, по данным мультивариантной статистики. Можно было бы предположить, что различные данные о влиянии гипергликемии на развитие различных стадий ДН при СД II типа [1, 8, 17] связаны с тем, что в группах сравнения больные различались по тяжести течения диабета и частоте использования инсулина. Так, по данным Savage и соавт., применение инсулина при одинаковом уровне гликозилированного гемоглобина являлось значимым фактором, определявшим выраженность альбуминурии [15]. Представляемые группы больных существенно не отличались по частоте использования и дозам инсулина (см. табл. 1). Возможно, что использование инсулина связано с увеличением массы тела и усугублением инсулинорезистентности, являясь фактором, оказывающим опосредованное действие.

Полученные нами данные в отношении возраста больных в период дебюта СД, как независимого прогностического фактора, могут быть объяснены возрастным повышением постгломерулярного сосудистого сопротивления при снижении вазодилатации в ответ на введение ацетилхолина, что создает условия для раннего формирования как гломерулярной гипертензии, так и ишемического повреждения почек [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными клиническими факторами, связанными с риском развития МАУ у больных инсулиннезависимым СД, являются наличие АГ у матерей больных, выраженность диабетической РП, ИМТ и возраст в период дебюта болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper M.E., Fraumann A., O'Brien R.C. et al. Progression of proteinuria in type I and type II diabetes // Diabetic Med.—1988.—Vol 5.—P. 361—368.

2.Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // J. R. Statist. Soc.—1972.—B. 34.—P. 187—220.

3. Dudley C.R.K., Keavney B., Stratton I. et al. UK Prospective Diabetic Study XV: Relationship of reninangiotensin gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM // Kidney Int.—1995.—Vol. 48.—P. 1907—1911.

4. Fliser D., Ritz E. Renal haemodynamics in the eldery // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11 (Suppl. 9).—P. 2—8.

5. Gall M., Rossing P., Skott P. et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients // Diabetologia.—1991.—Vol. 34.—P. 655—661.

6. Hasslacher C., Bostedt-Kiesel A., Kempe H.P., Wahl P. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients // Diabetologia.—1993.—Vol. 36.—P. 1051—1056.

7. Keller C.K., Bergis K.N., Fliser D. et al. How frequent is microalbuminuria (MA) in type II diabetes of recent onset and is MA related to genetic factors? // J. Amer. Soc. Nephrol.—1994.—Vol. 5.—P. 378 (abstract).

8. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Prevalence of gross microalbuminuria in older-onset diabetes // Diabetes Care.—1993.—Vol. 16.—P. 1325—1330.

9. Mallick N.P., de Caestecker M.P. The changing population on renal replacement therapy: its clinical and economic impact in Europe // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11 (suppl. 2)—P. 2—5.

10. Morgensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // New Engl. J. Med.—1984.—Vol. 311.—P. 89—93.

11. Nelson R.G., Pettitt D.J., Baird H.R. et al. Prediabetic blood pressure predicts urinary albumin secretion after the onset of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians // Diabetologia.—1993.—Vol. 36.—P. 998—1001.

12. Parving H.H., Gall M.A., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin diabetic patients // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 758—762.

13. Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H. et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus // Diabetologia.—1990.—Vol. 33.—P. 438—443.

14. Raine A.E.G. The rising tide of diabetic nephropathy — the warning before the flood? // Nephrol. Dial. Transpant.—1995.—Vol. 10.—P. 460—461.

15. Savage S., Nagel N.J., Estacio R.O. et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes // Amer. J. Kindey Dis.—1995.—Vol. 25.—P. 836—844.

16. Schmidt S., Ritz E. Angitensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12 (Supll. 2).—P. 37—41.

17. Schmitz A., Vaeth M. Microalbuminuria: A major risk factor in non-insulin dependent diabetes: A 10-year follow-up study of 503 patients // Diabetic Med.—1987.—Vol. 5.—P. 126—134.

18. Strojek K., Grzeszczak W., Ritz E. Risk factors for development of diabetic nephropathy: a review // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.(Suppl.2).—P. 24—26.

19. Tuck M. Glucose, insulin and insulin resistance as biochemical predictors of hypertension // Amer. J. Hypertens.—1991.—Vol. 4.—P. 638-641.

20. UK Prospective Diabetic Study X: Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycemia and hypertriglyceridemia // Diabetologia.—1993.—Vol. 36.—P. 1021—1029.

21. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993 // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, Suppl. 5.—P. 1—25.

22. Valensi P., Busby M., Combes M.E., Attali J.R. Microalbuminurie et hypertension arterielle chez les obeses // Arch. Mal. Coeur. Vaiss.—1992.—Vol. 85.—P. 1193—1195.

Поступила в редакцию 18.09.98 г.