

УДК 616.379-008.64+056.52+616.6-002.2

ВКЛАД ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Н.А. Яркова,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Яркова Наталья Александровна – e-mail: n.yarkova@mail.ru

Цель исследования. Определить вклад ожирения в развитии хронической болезни почек (ХБП) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Обследованы 198 пациентов (65 мужчин и 133 женщины) с СД 2-го типа. По данным проведенного исследования была выявлена тесная связь между индексом массы тела и показателями функционального состояния почек. Достоверно чаще развивались микроальбуминурия и протеинурия у пациентов с ожирением. Ожирение способствует развитию почечной дисфункции у пациентов СД 2-го типа, за счет усиления расстройств внутривисцеральной гемодинамики и прогрессированию склеротических изменений в почках, что требует дальнейшего изучения и интенсивных профилактических мер у данной категории больных.

Ключевые слова: ожирение, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа.

OBJECTIVE: To determine the contribution of obesity to the development of chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. The study involved 198 patients (65 men and 133 women) with type 2 diabetes.

According to the study was found a close relationship between the level of BMI and indicators of renal function. Significantly more likely to develop microalbuminuria and proteinuria in patients with obesity. Obesity contributes to the development of renal dysfunction in patients with type 2 diabetes, by increasing the disorder of renal hemodynamics and progression of sclerotic changes in the kidneys, which requires further study and intensive preventive measures in these patients.

Key words: obesity, chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus.

Введение

Ожирение является в настоящее время одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах, что связано с огромным числом заболеваний, ассоциированных с повышенной массой тела, в первую очередь, сахарный диабет (СД) 2-го типа [1]. В последние годы все больше убедительных данных доказывают роль ожирения как предрасполагающего фактора в развитии патологии почек. По данным Y. Wang и соавт. (2008), у лиц с ожирением риск поражения почек на 40% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. В литературе приведены лишь единичные работы, описывающие структурные и функциональные изменения почек при ожирении. Они характеризуются развитием фокального гломерулосклероза и других изменений, напоминающих морфологическую картину при СД 2-го типа. Существует несколько гипотез, объясняющих механизм повреждения почек при ожирении. Среди них выделяют: ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани (адипокинов); роль относительной олигонефронии с формированием внутрипочечной гипертензии; влияние инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [2, 3].

Как следует из приведенных выше данных, механизмы, лежащие в основе развития поражения почек как при СД, так и при ожирении, весьма сходны. В связи с этим пациенты СД 2-го типа, имеющие ожирение, должны рассматриваться не только как группа высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, но как характеризующиеся очень высокой вероятностью развития хронической болезни

почек (ХБП) [4]. Вклад ожирения в развитие почечной патологии у больных СД 2-го типа нуждается в изучении, в первую очередь с точки зрения совершенствования подходов к профилактике ее прогрессирования у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить вклад ожирения в развитие ХБП у больных СД 2-го типа.

Материал и методы

Обследованы 198 пациентов (65 мужчин и 133 женщины) с СД 2-го типа, которые были госпитализированы в нейроэндокринологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко за период с 2009 по 2014 г. Средний возраст больных составил 56,3 [52; 64] года. Все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Основную группу составили 142 пациента СД 2-го типа в сочетании с ожирением (СД 2-го типа + ИМТ > 30 кг/м²) и контрольную группу – 56 пациентов СД 2-го типа без ожирения (СД 2-го типа + ИМТ < 30 кг/м²). Все пациенты были сопоставимы по возрасту, уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, длительности и степени компенсации СД 2-го типа. Характеристика пациентов обследуемых групп представлена в таблице 1.

Диагноз СД 2-го типа устанавливались согласно национальными стандартами по диагностике и лечению СД. В зависимости от ИМТ классифицировали ожирение (ВОЗ, 1997): 1-й степени (30–34,9 кг/м²), 2-й степени (35–39,9 кг/м²), 3-й степени (более 40 кг/м²). Определение стадий ХБП в

зависимости от уровня СКФ проводилось согласно рекомендациям Национального почечного фонда США 2002 г. [5]. В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ, превосходящий креатинин, является Цистатин С [6]. Цистатин С (ЦсС) – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при pH 9,3. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ и идентичен пост-гамма-глобулину (post-gamma-globulin). Согласно многочисленным исследованиям, в норме сывороточные уровни цистатина С обусловлены: 1) постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса и 2) постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями [7–10]. При патологии его уровень в крови повышается. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение концентрации цистатина С в крови позволяет наиболее точно рассчитать СКФ [6, 8, 9, 11]. Цистатин С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим тестом с помощью диагностического набора DiaSys (Германия). Нормальные значения составляет 0,58–1,02 мг/мл. С целью оценки фильтрационной функции почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле Hoek et al. 2003г.: СКФ [мл/мин/1,73м²] = (80,35/цистатин С [мг/мл]) – 4,32. Одновременно СКФ также рассчитывалась с помощью формул Cockcroft-Gault, стандартизированная на поверхность тела, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и уравнения CKD-EPI [12, 13].

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика пациентов, включенных в исследование Me[25p;75p]

Показатель	СД 2-го типа + ИМТ>30 кг/м ² n = 142	СД 2-го типа + ИМТ<30 кг/м ² n = 56	p
Возраст, годы	57 [53;62]	56,4 [50;59]	0,2
Длительность СД 2-го типа, годы	7,7 [2,5;9,0]	7,4 [2,5;8,6]	0,06
САД, мм рт. ст.	157 [150;165]	147,1 [145;150]	0,3
ДАД, мм рт. ст.	96 [90;100]	92,5 [87;99]	0,2
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3 [7,2;9,0]	8,3 [7,0;8,4]	0,8
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	9,8 [8,6;11,9]	9,7 [8,4;11,2]	0,7
HbA1c, %	8,9 [8,1;9,1]	9,0 [7,9;9,2]	0,6

Примечание: HbA1c, % – гликозилированный гемоглобин.

Всем больным было проведено полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Гликозилированный гемоглобин HbA1c исследовали на анализаторе D-10 производства Bio-Rad со стандартными наборами (France). Уровень креатинина определяли с помощью диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург, Россия).

В суточной моче определяли микроальбуминурию (МАУ) турбометрическим методом на автоматическом анализаторе «Chem Well» с использованием диагностического набора «Microalbumin», США. Нормальным считали показатель ниже 30 мг/сутки. Как микроальбуминурию расценивали результат от 30 до 300 мг/сутки [5, 13]. В случае превышения МАУ определяли содержание белка в суточной моче.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью Statistica 7.0. При анализе данных применялись методы непараметрической статистики, в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p;75p]), достоверность отличий независимых групп по одному признаку определили методом ANOVA по Краскелу-Уоллису. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критерия Спирмена. Различия считались достоверными при значениях p<0,05 [14].

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлена более высокая распространенность поражения почек у больных ожирением по сравнению с пациентами без ожирения: развитие МАУ и протеинурии в группах больных с ожирением наблюдалось достоверно чаще (p<0,05). Частота МАУ больных с ожирением составила 67,1%, у больных без ожирения 37,9%, частота протеинурии – 22,6 и 8,3% соответственно (рис.).

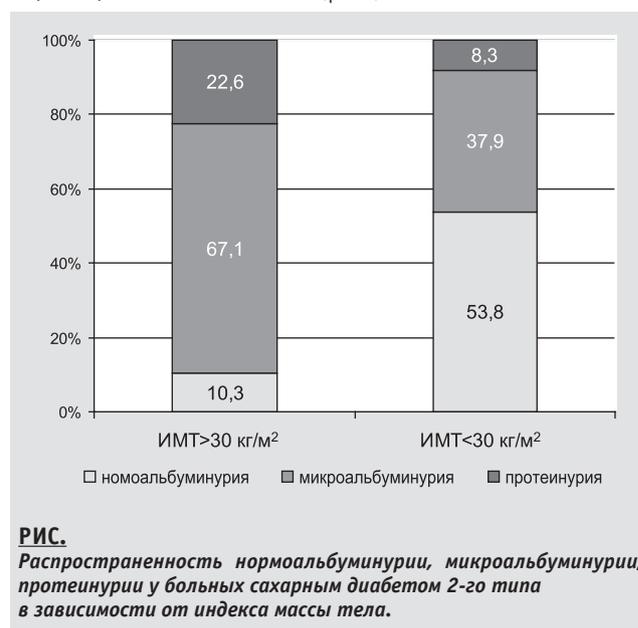


РИС.

Распространенность нормоальбуминурии, микроальбуминурии, протеинурии у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от индекса массы тела.

Увеличение экскреции альбумина с мочой у пациентов СД 2-го типа в сочетании с ожирением связано, в первую очередь, с активацией адипокинов на фоне развития относительной олигонефронии. Относительная олигонефрония – это состояние, при котором доля массы почек снижена по отношению к общей массе тела, что ведет к относительному дефициту числа нефронов при их нормальном от рождения количестве [2]. Концепция относительной олигонефронии при прогрессирующем ожирении находит свое подтверждение в нормализации внутривисцеральной гемодинамики (исчезновение внутривисцеральной гипертензии и гиперфильтрации) у лиц с ожирением при выраженной потере ими массы тела [4]. Другим доказательством правомерности заключения служат данные ретроспективного анализа, проведенные M. Praga и соавт. (2000) и E. Gonzalez и соавт. (2005). Авторы наблюдали частоту развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и ее терминальной стадии у лиц после односторонней нефрэктомии. Оказалось, что у пациентов с ожирением, включенных в исследование, ХПН развилась в 92%

случаев, в то время как у лиц с нормальной массой тела – только у 12% [14, 15].

Представляется интересным рассмотреть показатели, характеризующие функциональное состояние почек в зависимости от ИМТ у обследованных пациентов (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Распределение обследованных пациентов в зависимости от ИМТ (n=198)

Показатели	Основная группа СД 2-го типа + ИМТ>30 кг/м ² , n = 142			Контрольная группа СД 2-го типа + ИМТ<30 кг/м ² n = 56
	ИМТ 30-34,9 кг/м ² n = 42	ИМТ 35-39,9 кг/м ² n = 77	ИМТ более 40 кг/м ² n = 23	
МАУ, мг/сутки	87,2 [56;92,7]*	142,3 [79;151,5]*	204,2 [103;214,2]*	54,9 [42;92]
Креатинин, мкмоль/л	80,4 [67;97,3]	89,6 [42;96]*	98,6 [90;112]*	75,3 [62;96,5]
Цистатин С, мг/мл	1,3 [0,96;1,46]	1,8 [1,2;1,92]*	2,6 [1,9;3,0]*	1,06 [0,98;1,56]
СКФ по Cockcroft-Gault, мл/мин/1,73м ²	112,6 [100;116]	102 [68;117]	87,9 [78;98,7]*	116 [98;121]
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м ²	89,5 [79;98,9]	81,4 [59;109]*	79,3 [69,8;85]*	97,8 [92;103]
СКФ по ЦсС, мл/мин/1,73м ²	76,4 [69,4;78,3]*	69,2 [61,4;79,3]*	63,2 [55,2;67,1]*	81,4 [78,4;88,2]
СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	79,2 [70;84,6]*	74,3 [59;98,4]*	69,7 [60,3;76,5]*	89,4 [78;94,5]

Примечание: * – p<0,05 при сравнении показателей функции почек пациентов основной и контрольной групп.

Уровень МАУ, креатинина, цистатина С были статистически значимо выше, а уровень СКФ ниже у пациентов основной группы в отличие от пациентов контрольной группы.

При анализе фильтрационной функции почек больных СД 2-го типа и ожирением было отмечено, что определение СКФ по цистатину С, уравнению СКД-ЕРІ даже без учета антропометрических показателей и возраста дает более точные результаты, чем определение СКФ по креатинину с учетом таких показателей, как пол, возраст и масса тела (Cockcroft-Gault, MDRD). Это можно объяснить тем, что СКФ рассчитанная по эндогенному креатинину имеет ряд ограничений, прежде всего, из-за большого функционального резерва почек, концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует за счет сначала относительной затем истинной олигонефронии, что имеет место быть у пациентов СД 2-го типа и ожирением. Также при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек [6, 13].

При анализе полученных данных было выявлено, что диагностировать ХБП на ранних стадиях возможно с помощью уравнения СКД-ЕРІ и расчетной формулы по цистатину С, когда еще уровень эндогенного креатинина не изменен. Следует отметить, что с помощью уравнения СКД-ЕРІ СКФ можно определять даже в амбулаторной практике, в связи с простотой и доступности метода, а СКФ рассчитанной по цистатину С преимущественно в специализирован-

ных учреждениях, где определяют данный маркер почечной дисфункции.

Согласно цели настоящего исследования была предпринята попытка определить зависимость между массой тела и некоторыми лабораторными показателями. При корреляционном анализе было выявлено, что индекс массы тела имеет прямую корреляционную зависимость величины экскреции альбумина с мочой, цистатина С, концентрации креатинина сыворотки крови и обратную зависимость от уровня СКФ у больных СД 2-го типа (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.
Корреляционная взаимосвязь ИМТ и показателей функционального состояния почек у больных сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	ИМТ, кг/м ²
МАУ, мг/сутки	r=0,58 (p<0,001)
Креатинин, мкмоль/л	r=0,64 (p<0,03)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	r=-0,56 (p<0,01)
Цистатин С, мг/мл	r=0,71 (p<0,001)

Иными словами, чем выше ИМТ, тем больше уровень экскреции белка с мочой, цистатина С, концентрация креатинина сыворотки крови и тем ниже СКФ. Столь выраженная зависимость еще раз подтверждает, что ожирение вносит существенный вклад в изменения фильтрационной функции почек.

Выводы

Ожирение вносит существенный вклад в развитие ХБП у больных СД 2-го типа. Достоверно чаще развивались микроальбуминурия и протеинурия у пациентов с ожирением. По данным проведенного исследования была выявлена тесная связь между уровнем ИМТ и показателями функционального состояния почек. При анализе фильтрационной функции почек больных СД 2-го типа и ожирением было отмечено, что определение СКФ по цистатину С, уравнению СКД-ЕРІ даже без учета антропометрических показателей и возраста дает более точные результаты, чем определение СКФ по креатинину с учетом таких показателей, как пол, возраст и масса тела. Ожирение способствует развитию почечной дисфункции у пациентов СД 2-го типа, за счет усиления расстройств внутривисцеральной гемодинамики и прогрессированию склеротических изменений в почках, что требует дальнейшего изучения и интенсивных профилактических мер у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дралова О.В. Возможности коррекции массы тела: польза и риски // Consilium medicum. 2012. №12. Т.14. С.63-67.
Dralova O.V. Vozmozhnosti korrekcii massy tela: pol'za i riski// Consilium medicum. 2012. №12. Т. 14. С. 63-67.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482с.
Shestakova M.V., Dedov I.I. Saharnyi diabet i hronicheskaya bolezn' pochek. – M.: ООО "Meditsinskoe informacionnoe agentstvo", 2009. – 482s.
3. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // Вестник РАМН. 2012. №1. С. 45-49.
Shestakova M.V. Saharnyi diabet i hronicheskaya bolezn' pochek: sovremennaya diagnostika i lechenie // Vestnik RAMN. 2012. №1. С. 45-49.
4. Галлямов М.Г., Северова М.М., Суркова О.А. Формирование ранних стадий хронической болезни почек у больных ожирением // Клиническая нефрология. 2010. №6. С.66-68.
Gallyamov M.G., Severova M.M., Surkova O.A. Formirovanie rannih stadij hronicheskoy bolezn'i pochek u bol'nyh ozhireniem // Klinicheskaya nefrologiya. 2010. №6. С.66-68.

5. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 1-286.
6. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Занозина О.В., Носов В.П. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Современные технологии в медицине.* 2013. №4. Т. 5. С.89-93.
Yarkova N.A., Borovkov N.N., Zanozina O.V., Nosov V.P. Cistatin C v diagnostike hronicheskoy bolezni pochek u bol'nyh saharным diabetom 2 tipa // Sovremennye tehnologii v medicine. 2013. №4. Т. 5. С.89-93.
7. Chudleigh R.A., Ollerton R.L., Dunseath G. et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009. 52. P.1274-1278.
8. Shlipak M.G. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007. 3(4). P.188-189.
9. Hojs R., Bevc S., Ekart R. et al. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2008. 70(1). P. 10-17.
10. Reinhard M., Erlandsen E.J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009. 69(8). P. 831-836.
11. Vupputuri S., Fox C.S., Coresh J. Differential estimation of CKD using creatinine-versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. 53 (6). P. 993-1001.
12. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 17. P. 1909-1913.
13. Национальные рекомендации по хронической болезни почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Клиническая нефрология.* 2012. №4. С.4-26.
Nacional'nye rekomendacii po hronicheskoy bolezni pochek: osnovnyye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu // Klinicheskaya nefrologiya. 2012. №4. С.4-26.
14. Praga M., Hernandez E., Herrero J. C. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy // *Kidney Int.* 2000. 58. P. 2111-2118.
15. Gonzalez E., Gutierrez E., Morrales E. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney // *Kidney Int.* 2005. 68. P. 263-270.