

УДК [616.379-008.64:616.1]:616

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ – ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПОВ БЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

© 2006 г. **Т. А. Зыкова, О. Г. Батракова, А. В. Стрелкова, К. А. Баландина**

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Известно, что почки играют важную роль в регуляции системного кровообращения. Микроальбуминурия (МАУ) является самым ранним маркером развивающейся диабетической нефропатии, прогрессирование которой на этой стадии можно приостановить, что делает определение этого показателя на регулярной основе особенно актуальным [8, 9]. Однако в клинической практике исследования на микроальбуминурию проводятся редко, при сборе мочи допускаются неточности, а трактовка результатов часто не соответствует критериям ВОЗ, что приводит к ошибочным заключениям о наличии нефропатии у пациентов с сахарным диабетом (СД). В то же время МАУ независимо от степени выраженности является доказанным фактором сердечно-сосудистого риска [3–7].

На первом этапе неизменная почка отвечает на закономерные ежедневные колебания артериального давления (АД) адекватно и стабилизирующе. Одновременно она регулирует собственный гомеостаз и защиту от гиперперфузии, предупреждает избыточность фильтрации: по механизму ауторегуляции возрастает тонус афферентных (приносящих) артериол клубочков. По мере увеличения длительности и частоты эпизодов повышенного АД нарастают структурные изменения стенки вовлеченных сосудов, что приводит к повышению сопротивления избыточному кровотоку [1, 2].

Морфологически в артериолах и междольковых артериях сначала определяется умеренная гипертрофия средней оболочки (медии). По мере длительности течения нелеченой артериальной гипертензии (АГ) гипертрофия меди становится более выраженной и приводит к ригидности артериол. Это способствует беспрепятственной передаче высокого АД на сосуды клубочков, что увеличивает внутриклубочковое давление, недостаточно контролируемое реакцией афферентных артериол. Повышенное интраглобулярное давление оказывает повреждающее действие на поверхность эндотелиоцитов вследствие повышенной механической нагрузки и повышения проницаемости базальных мембран капилляров клубочков для липидов и различных белковых компонентов плазмы [1, 12]. В результате нарушаются условия ультрафильтрации, нарастает трансапиллярный градиент и возникает микроальбуминурия [2, 12] — прогностически значимый показатель сердечно-сосудистого риска [4, 6].

Под микроальбуминурией понимают экскрецию альбуминов с мочой в пределах от 30 до 300 мг/сут, или от 20 до 200 мкг/мин [5]. Доказано, что возрастающая экскреция альбумина с мочой — прогностически неблагоприятный признак в отношении ранней смерти [4], что, возможно, связано с комплексом метаболических изменений, из которых весьма важным является повышение АД. Современные данные убедительно

Установлено, что микроальбуминурия, как клинический маркер эндотелиальной дисфункции, является ранним признаком сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов без клинических проявлений микро- и макроангиопатий.

Ключевые слова: микроальбуминурия, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистый риск.

демонстрируют, что микроальбуминурия не только является маркером вовлечения в патологический процесс почек [13], но и точно отражает степень как генерализованного поражения микрососудов, так и суммарного риска [10, 11, 13].

Целью данного исследования было установление причинно-следственных взаимоотношений между микроальбуминурией и другими факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов.

Материалы и методы

Обследованы 100 пациентов с сахарным диабетом, из них 43 имели 1-й (СД1) и 47 — 2-й (СД2) тип заболевания. У всех пациентов определяли массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), индекс талия/бедро (ИТБ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). Производили измерение систолического и диастолического АД с помощью автоматизированной системы «Отгоп» в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Исследовали HbA1c по стандарту DCST и липиды в плазме крови: холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Микроальбуминурию определяли только после исключения инфекционного процесса по следующей методике: при обращении пациента в клинику проводили тест на мочевую инфекцию, при наличии которой назначали курсовое лечение с контрольным исследованием анализа мочи на инфекцию, затем при исключении ее выполняли тест на микроальбуминурию. Мочу собирали в специальные градуированные контейнеры в течение двух ночей подряд: перед сном, при необходимости мочеиспускания ночью и утром с указанием времени опорожнения пузыря. Такая же процедура выполнялась на следующую ночь в другой контейнер. В последующем определяли наличие микроальбуминурии в мкг и рассчитывали экскрецию альбумина в минуту. Контейнеры с собранной мочой пациент хранил в холодильнике до посещения клиники.

Критерии включения в исследование следующие: возраст от 18 до 74 лет; стаж сахарного диабета от 1 года до 20 лет; отсутствие клинических проявлений диабетической нефропатии, клинически значимой микроальбуминурии (более 20 мкг/мин), артериальной гипертензии у пациентов с СД1. Для пациентов с СД2 и артериальной гипертензией АД при включении в группу не должно было превышать 160/90 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии; терапия АГ должна осуществляться без применения ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов, поскольку они влияют на уровень МАУ.

Статистический анализ выполнен при помощи универсального статистического пакета «SPSS for

Windows» (версия 11). Результаты исследования представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициентов корреляции Пирсона и линейный регрессионный анализ.

Результаты и их обсуждение

Анализируемые группы пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов не различались по длительности заболевания, но отличались по возрасту. Так, средний возраст пациентов с СД1 был ($29,92 \pm 1,30$), а пациентов с СД2 — ($56,84 \pm 1,18$) года. Клиническая характеристика пациентов представлена на рис. 1.

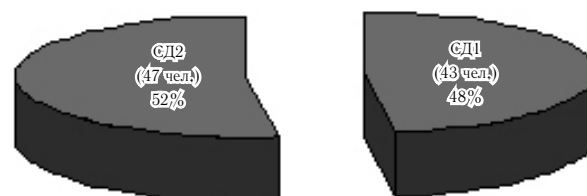


Рис. 1. Количество пациентов с 1-м и 2-м типами сахарного диабета

Антропометрические параметры (кроме роста) в группе пациентов с СД2 (как абсолютные данные — масса тела и окружность талии, так и расчетные показатели, отражающие количество жира в организме) свидетельствовали о преимущественно абдоминальной аккумуляции жировой ткани (табл. 1).

Таблица 1
Клинико-антропометрические данные обследованных пациентов

Показатель	СД1	СД2
Возраст, лет	$29,92 \pm 1,30$ ***	$56,84 \pm 1,18$
Масса тела, кг	$63,07 \pm 1,63$ ***	$77,51 \pm 2,41$
Рост, см	$170,15 \pm 1,50$ **	$161,96 \pm 1,75$
ИМТ, кг/м ²	$21,60 \pm 0,42$ ***	$29,58 \pm 1,75$
Окружность талии, см	$74,27 \pm 1,21$ ***	$96,49 \pm 1,41$
Окружность бедер, см	$96,29 \pm 1,06$ ***	$110,20 \pm 1,75$
ИТБ	$0,77 \pm 0,01$ ***	$0,87 \pm 0,81$
САД, мм рт. ст.	$119,95 \pm 1,99$ ***	$140,70 \pm 2,45$
ДАД, мм рт. ст.	$75,86 \pm 1,13$ ***	$86,13 \pm 1,05$

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Большинство пациентов находились в состоянии декомпенсации углеводного метаболизма, о чем свидетельствовали высокие показатели гликированного гемоглобина в обеих группах. Дислипидемия в виде повышения общего холестерина и сниже-

ния ХС ЛПВП достоверно чаще встречалась при СД2 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели компенсации метаболизма у обследованных пациентов

Показатель	СД1	СД2
HbA1c, %	9,14 ± 0,33	8,14 ± 0,27
ОХ, ммоль/л	4,74 ± 0,15***	5,99 ± 0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,71 ± 0,06*	1,54 ± 0,06

Примечание. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Группы не различались по уровню микроальбуминурии, хотя имела тенденция к более высоким показателям в группе СД2 (рис. 2).

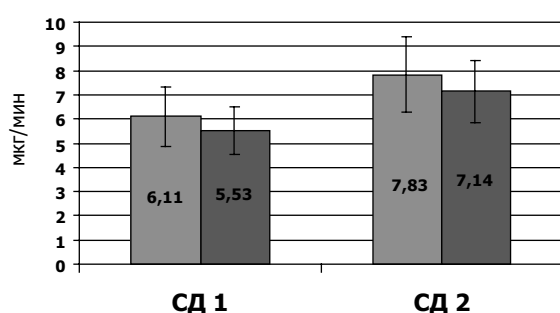


Рис. 2. Уровни микроальбуминурии у обследованных пациентов

В результате корреляционного анализа было установлено, что при СД1 величина МАУ прямо зависела от уровня гликированного гемоглобина ($r = 0,461$, $p = 0,008$) окружности талии ($r = 0,403$, $p = 0,026$). Выявлена достоверная взаимосвязь МАУ с уровнем диастолического АД ($r = 0,312$, $p = 0,046$). Таким образом, наличие достоверных взаимосвязей микроальбуминурии с уровнем HbA1c, ИТБ, отражающим абдоминальную аккумуляцию жира, и с повышением диастолического артериального давления у пациентов с СД1 при отсутствии диабетической нефропатии и ретинопатии позволяет рассматривать МАУ в качестве раннего клинического маркера сердечно-сосудистого риска. Тенденция к абдоминальному отложению жира у пациентов с СД1, не имеющих общего ожирения, как правило, связана с декомпенсацией углеводного метаболизма и с развитием инсулинрезистентности, возможно, на фоне периферической гиперинсулинемии и частых гипогликемических состояний с последующей постгипогликемической гипергликемией, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

У пациентов с СД2 появление микроальбуминурии при отсутствии нефропатии и ретинопатии ассоциировалось с нарастанием уровня общего холестерина ($r = 0,307$, $p = 0,042$) и степенью декомпенсации углеводного метаболизма ($r = 0,285$, $p = 0,048$).

Методом линейного многофакторного регрессионного анализа были построены и отобраны наиболее

информативные модели, демонстрирующие вклад метаболических предикторов, в развитие микроальбуминурии.

Согласно уравнению регрессии $МАУ = 0,13 \times ОТ + 0,64 \times HbA1c - 10,2$, у больных СД, независимо от его типа, достоверный вклад в повышение уровня микроальбуминурии вносили величина, характеризующая абдоминальную аккумуляцию жира (окружность талии), и высокий уровень гликированного гемоглобина.

В группе пациентов с СД1 уровень МАУ зависел от степени компенсации метаболизма (HbA1c,) и величины диастолического АД.

Уравнение регрессии: $МАУ = 0,15 \times ДАД + 0,51 \times HbA1c - 11,5$. Коэффициент корреляции модели 0,46, модель была достоверной ($p = 0,013$). Из совокупности предикторов наибольший достоверный вклад вносил уровень диастолического АД.

Степень микроальбуминурии у пациентов с СД2 определялась суммарным влиянием уровней общего холестерина (ОХ) и гликированного гемоглобина.

Уравнение регрессии: $МАУ = 1,53 \times ОХ + 0,77 \times HbA1c - 7,4$. Коэффициент корреляции модели 0,36, модель была достоверной ($p = 0,045$). Из совокупности предикторов достоверным было влияние только уровня ОХ ($p = 0,042$). Эти данные свидетельствуют о преобладающем значении дислипидемии в генезе микроальбуминурии при СД2. Данная модель позволяет заключить, что при сахарном диабете 2-го типа МАУ можно рассматривать как маркер высокого сердечно-сосудистого риска. Совместное влияние изучаемых показателей компенсации метаболизма объясняло изменчивость МАУ на 13 %.

Выводы

1. Появление микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типов при отсутствии клинических симптомов ретинопатии и нефропатии свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции и является фактором высокого сердечно-сосудистого риска. Достоверными предикторами появления микроальбуминурии при сахарном диабете обоих типов является увеличение окружности талии и повышенный уровень гликированного гемоглобина.

2. Проведенный регрессионный анализ на выборке пациентов с сахарным диабетом 1-го типа выявил предикторы манифестации микроальбуминурии в этой когорте, которыми оказались диастолическое артериальное давление, индекс талия/бедро и уровень гликированного гемоглобина.

3. При сахарном диабете 2-го типа самым значимым предиктором нарастания микроальбуминурии явился уровень общего холестерина, позволяющий заключить, что в данной ситуации МАУ является фактором риска развития в большей степени сердечно-сосудистых катастроф, а не диабетической нефропатии.

Список литературы

1. Аракелянц А. А. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии / А. А. Аракелянц, Н. В. Жукова, А. С. Рязанов и др. // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75, № 12. — С. 16–19.
2. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. — М. : Медицина, 1997. — 168 с.
3. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия 2000 / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. — М., 2001. — 156 с.
4. Кобалава Ж. Д. Новое в лечении артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава // Практикующий врач. — 2001. — № 2. — С. 1–10.
5. Преображенский Д. В. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. Ч. 1 // Д. В. Преображенский, А. В. Маревич, Н. Е. Романова и др. // Российский кардиологический журнал. — 2000. — № 3. — С. 79–86.
6. Преображенский Д. В. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. Ч. 2 // Д. В. Преображенский, А. В. Маревич, И. Е. Романова и др. // Там же. — 2000. — № 4. — С. 78–85.
7. Шестакова М. В. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии // М. В. Шестакова, И. И. Дедов, Н. А. Мухин и др. // Проблемы эндокринологии. — 1993. — № 3. — С. 55–57.
8. Шестакова М. В. Поражение почек при сахарном диабете: диагностика, профилактика и лечение // М. В. Шестакова // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 12. — С. 38–46.
9. Шестакова М. В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете // М. В. Шестакова // Кардиология. — 1999. — № 6. — С. 59–64.
10. Bigazzi R. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hyper-

tension // R. Bigazzi, S. Bianchi, D. Baldari, V. M. Campese // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16 (9). — P. 1325–1333.

11. Haffner S. M. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors on nondiabetic subjects? // S. M. Haffner, M. P. Stem, K. K. Gruber et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10 (5). — P. 727–731.

12. Meyer T. W. Reversing glomerular hypertension stabilizes established, glomerular injury // T. W. Meyer, S. Anderson, H. C. Rennke, B. M. Brenner // Kidney Int. — 1987. — Vol. 31. — P. 752–759.

13. Pontremoli R. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension // R. Pontremoli, C. Nicoletta, F. Viazzi et al. // Am. J. Hypertens. — 1998. — Vol. 11 (4). — P. 430–438.

**MICROALBUMINURIA — PREDICTOR
OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS
WITH DIABETES MELLITUS 1 AND 2 TYPES
WITHOUT COMPLICATIONS**

**T. A. Zyкова, O. G. Batrakova, A. V. Strelkova,
K. A. Balandina**

Northern State Medical University, Arkhangelsk

It is established, that microalbuminuria, as the clinical marker endothelium dysfunction is an early sign of cardiovascular risk in the patients with diabetes 1 and 2 types without clinical manifestations micro- and macroangiopathy.

Key words: Microalbuminuria, diabetes, endothelium dysfunction, cardiovascular risk.