

ПОСТЕРНІ ЛЕКЦІЇ
МІЖНАРОДНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
"НИРКИ ТА ДІАБЕТ"
"THE KIDNEYS AND DIABETES"

14-15 травня 2009 р., м. Київ



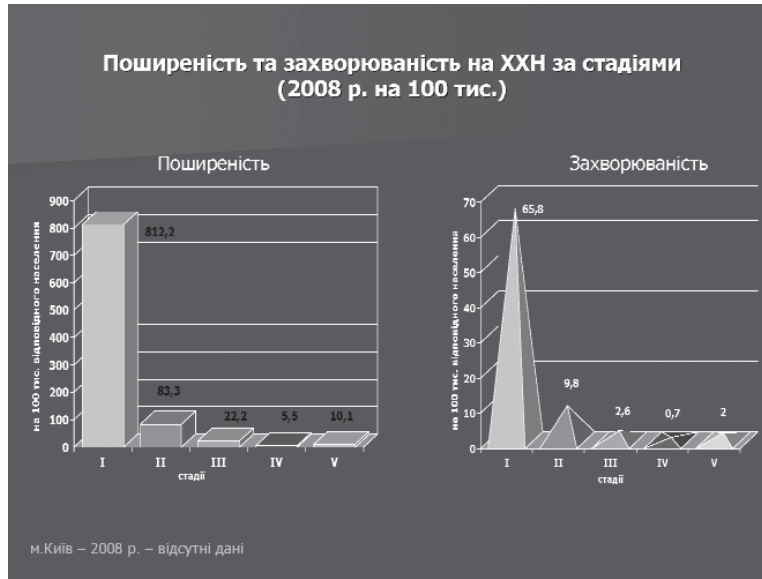
Основні складові проблеми
"нирки та діабет" в Україні

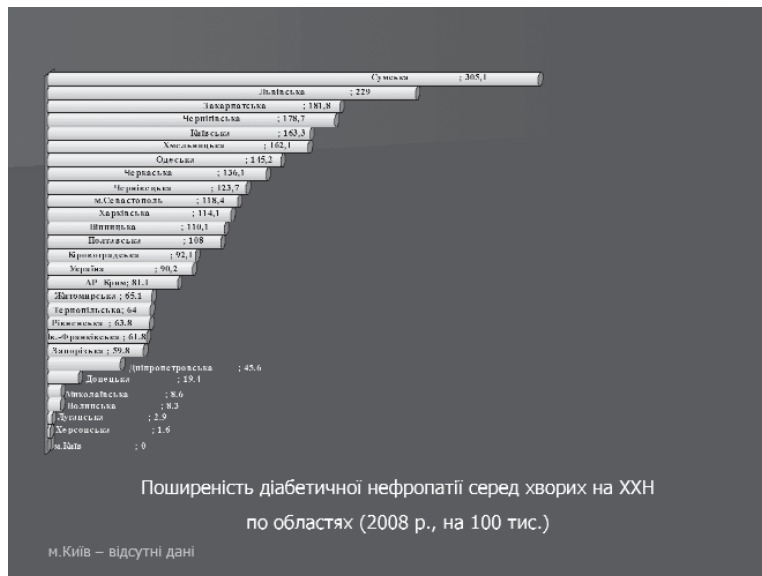
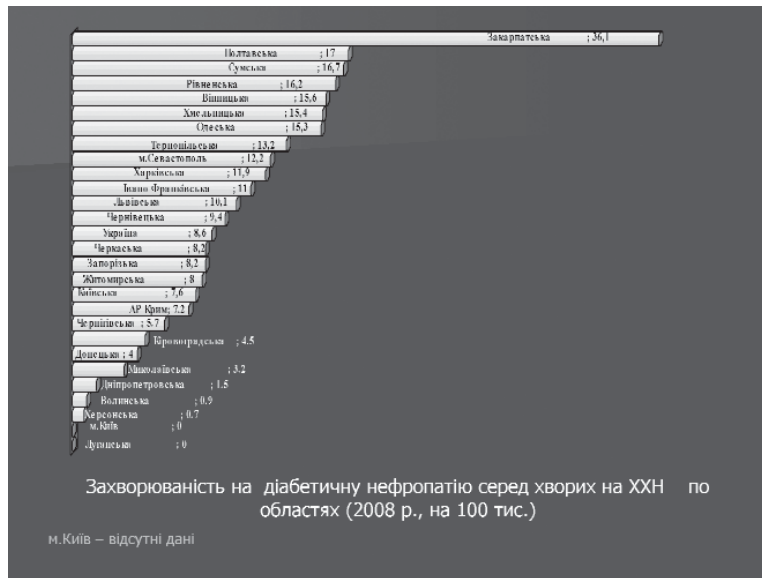
М. Колесник
Інститут нефрології АМН України

V міжнародна конференція
14 – 15 травня 2009р. м. Київ

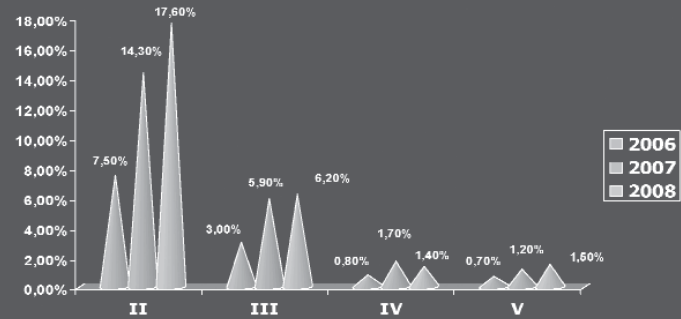
**Основні проблеми "нирки та діабет"
в Україні**

1. Епідеміологія ДН.
2. Класифікаційні неузгодженості.
3. Закономірності еволюції ДН, профілактика розвитку діабету та діабетичної нефропатії.
4. Сповільнення темпів прогресування ДН.
5. Діагностика ДН.
6. Основні проблеми "нирки та діабет" в Україні та шляхи їх вирішення.



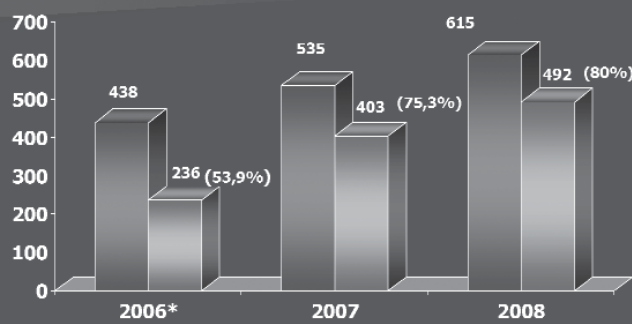


Питома вага хворих на ХН II-V стадії серед пацієнтів з діабетичною нефропатією



м.Київ – 2008 р. – відсутні дані

Кількість хворих на ХН V ст. з діабетичною нефропатією, які лікуються ГД або ПД (2006/2008 рр.)

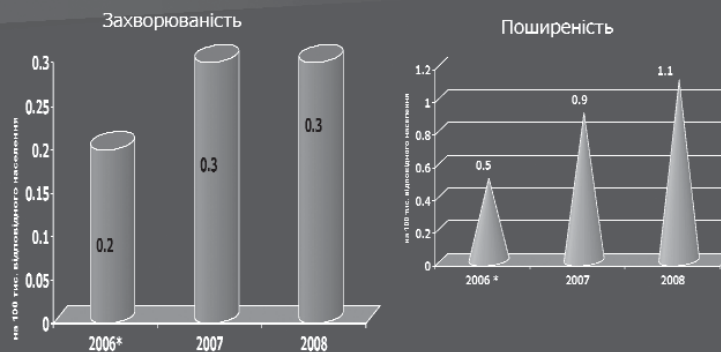


■ V ст. ХН ■ з них V ст. ХН на методах НЗТ

* тільки на діалізі (ГД чи ПД)

м.Київ – 2008 р. – відсутні дані

Поширеність та захворюваність на діабетичну нефропатію серед хворих на ХН V ст., які лікувались ГД чи ПД (2006/2008 рр.)



* тільки на діалізі (ГД чи ПД)

м.Київ – 2008 р. – відсутні дані

ВИСНОВКИ

1. Поширеність та захворюваність на діабетичну нефропатію за стадіями ХХН не відповідає закономірностям еволюції ДН.
2. Вище перелічені показники не можуть бути основою прийняття адекватних організаційних та фінансових рішень, як на національному так і на регіональних рівнях.

Підходи до визначення стадій

Mogenssen C.E., 1983

5 стадій

I – гіперфункції (гіпертрофія!)

II – початкових структурних змін

III – МАУ

IV – протеїнурії

V – ESRD

Соколова Л.К.

Стандарти діагностики та лікування, 2007

- характеристики ДН I-II стадії об'єднані

- III- V ст. відповідають Mogenssen C.E.

Schrier R.W., 2007

I – incipient nephropathy (МАУ)

II – overt nephropathy (протеїнурія та ↓ ШКФ)

III – ESRD

Стадії ХХН

Стадія	Опис стадії	ШКФ (мл/хв/1,73 м²)	Рекомендації
ХХН-I	Ураження нирок з нормальною або підвищеною швидкістю клубочкової фільтрації	≥ 90	Діагностика основного захворювання, оцінка швидкості його прогресування та застосування препаратів для її зниження.
ХХН-II	Ураження нирок з помірним зниженням ШКФ	60-89	Діагностика та лікування ускладнень
ХХН-III	Середній ступінь зниження ШКФ. Початкова ниркова недостатність	30-59	Діагностика та лікування ускладнень; підготовка до НЗТ
ХХН-IV	Значний ступінь зниження ШКФ. Виражена ниркова недостатність	15-29	НЗТ
ХХН-V	Термінальна ниркова недостатність	<15	НЗТ

Приклади формулювання діагнозу

Діабетична нефропатія

Цукровий діабет I типу, субкомплексований
ХХН III стадії: діабетична нефропатія,
нефротичний синдром, артеріальна
гіпертензія (код за МКХ-10-E10.2+N08.3).

Цукровий діабет II типу, компенсований ХХН
II стадії: діабетична нефропатія, артеріальна
гіпертензія, анемія; діабетична ступня (код
за МКХ-10-E11.2+N08.3).

ВИСНОВОК

Концепція ХХН відповідає закономірностям
стадійності розвитку ДН і може стати
основою міждисциплінарного консенсусу.

Профілактика розвитку діабету I типу та діабетичної нефропатії на основі принципів доказової медицини				
Мета	Групи пацієнтів	Характер впливу	Лікарські засоби	Назва дослідження
Профілактика діабету I типу	Реальних підходів нема			
Профілактика ДН	1 тип	Досягнення цільових рівнів глікемії;	Інсулін,	DCCT, 1993
		Досягнення цільових рівнів АТ.	Досліджень немає	Lurbe E, 2002
Вплив на прогресування ДН	1 тип	Досягнення цільових рівнів глікемії;	Інсулін	Feldt-Rasmussen et al., 1987 Nyberg G. et al., 1987 Liberti G. et al., 1987 Jerums G. et al., 1988
		Досягнення цільових рівнів АТ.	Каптоприл	Lewis et al., 1993
Підвищення виживання хворих на ГД	ESRD V D.	Компенсація глікемії на початку лікування ГД	Інсулін	Monicka, 2001

Профілактика розвитку діабету II типу та діабетичної нефропатії на основі принципів доказової медицини				
Мета	Групи пацієнтів	Характер впливу	Лікарські засоби	Назва дослідження
Профілактика діабету 2 типу	Високого KB ризику	Досягнення цільових рівнів АТ; кардіопротекція	Раміпріл Валсартан Лозартан	STOP, 1999 HOPE, 2001 ALLHAT, 2002 LIFE, 2002 VALUE, 2004
Профілактика ДН	2 тип	Досягнення цільових рівнів глікемії; Досягнення цільових рівнів АТ	Оральні гіпоглікемічні препарати (TZDs) Трандолаприл Еналаприл	Nakamura, 2000 Imano, 1998 UKPDS, 1998 Wolfenbittel, 2000 BENEDICT, 2004 ABCD, 2002
Вплив на прогресування ДН	2 тип	Досягнення цільових рівнів глікемії; Досягнення цільових рівнів АТ.	Оральні гіпоглікемічні препарати (TZDs) Лозартан Ірбесартан Раміпріл Еналаприл Валсартан	Nakamura, 2000 Imano, 1998 RENALL, 2001 IDNT, 2001 Micro-HOPE, 2000 ABCD, 2002 MARVAL, 2002

Контроль глікемії

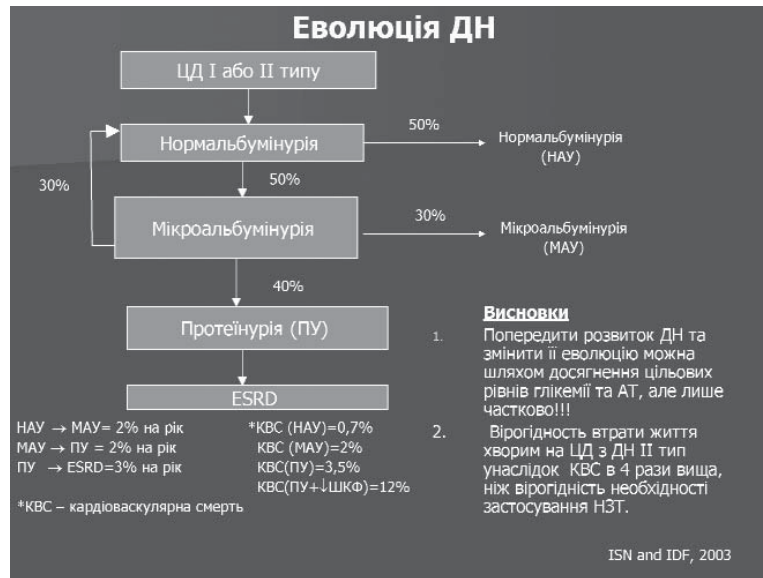
Ренопротективним рівнем є Hb A1c < 7%,
препрандіальний рівень глюкози
< 90-130 mg/dl (4,99 – 7,21 mmol/l),
постпрандіальний < 180 mg/dl (9,90 mmol/l)

ADA, 2004

Контроль АТ

1. АТ<130/80 зменшує вірогідність появи ДН у пацієнтів з ЦД II типу та нормотензією (еналаприл ABCD 1988) або гіпертензією (трандолаприл BENEDICT 2004), хоча лізиноприл не впливав на формування ДН у хворих на ЦД I або II типу (EUCLID 1997).
2. АТ<130/80 завдяки застосуванню ACE сповільнює прогресування ДН у хворих на ЦД I типу (каптоприл Levis E., 1993), а ARB раміпріл (Micro-HOPE, 2000), ARB ірбесартан (Parving H.H. et al. 2001), валсартан (MARVAL,2002), лозартан (RENAAL, 2001) сповільнюють прогресування ДН за наявності ЦД II типу.

Hall M., 2006



Діагностика.

Маркери внутрішньоклубочкової гіпертензії

Bosch J.P., 1983 запропонував ФНР як маркер внутрішньоклубочкової гіпертензії.

Marre M. et al. 1999 продемонстрував, що поява альбумінурії прямо корелює зі збільшенням ФФ (ФФ 35-40%).

Діагностика.

Маркери клубочкового ураження

Viberti G.C. et al., Parving H.H. et al., 1982 вперше продемонстрували, що пацієнти з діабетом I типу та мікроальбумінурією мають високий ризик виникнення ESRD; МАУ також асоціюється з ранньою КВС хворих без діабету або гіпертензії.

Hillage H.H. et al. 2001



Основні складові проблеми "нирки та діабет" в Україні та шляхи їх вирішення

- A. Національний рівень
 - Неадекватна система надання медико-профілактичної допомоги хворим на ЦД загалом та з ДН зокрема
 - створення адекватної системи зі зрозумілими механізмами фінансування її діяльності.
 - 2. Відсутність національних медичних стандартів та локальних протоколів профілактики, діагностики та лікування ЦД і ДН на основі міждисциплінарного підходу та забезпечення контролю за їх виконанням
 - створення стандартів та протоколів.
- Б. Регіональний рівень
 - 1. Скринінг груп ризику на ЦД належним чином не виконується.
 - 2. Діагностика наявності МАУ неможлива, а т.ч. сповільнення темпів прогресування ДН неможливе.
 - 3. Швидкість прогресування ДН не контролюється.
 - 4. Методи ЗНТ мало доступні.

Нирки та діабет
Київ, 2009

Нові напрямки лікування хворих на діабетичну нефропатію

Гурсвич Л.К.
Санкт-Петербург, Росія



СТАДИИ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Стадия ДН	Основные характеристики	Структура почечной ткани	Время появления от начала диабета
I – гиперфункции	Гиперfiltrация Гиперперфузия Гипертрофия почек Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Гипертрофия клубочков и канальцев	Дебют сахарного диабета
II – начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков Экспансия мезангиума Гиперfiltrация Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	I стадия + утолщение БМК, увеличение мезангиального матрикса, пролиферация мезангиальных клеток.	Более 2-х лет Более 5 лет
III – начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) Нормальная или умеренно повышенная СКФ	II стадия + увеличение мезангиального матрикса > 20% от объема клубочка.	Более 5 лет

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Стадии клинических проявлений

Стадия ДН	Основные характеристики	Структура почечной ткани	Время появления от начала диабета
IV – выраженной ДН	Протеинурия Артериальная гипертензия Снижение СКФ Склероз 50 % клубочков	Утолщение БМК увеличение мезангиального матрикса > 37 % от объема клубочка Склероз 25 – 50% клубочков Артериологиалиноз Тубулоинтерстициальный фиброз	Более 10-15 лет
V – уремии	СКФ < 10 мл/мин Тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз	Склероз 80% клубочков Артериологиалиноз Тубулоинтерстициальный фиброз	Более 15 – 20 лет

Профилактика и лечение диабетической нефропатии

- Первичная профилактика: ↓ Прогрессирования от нормо- к микроальбуминурии
- Вторичная профилактика: ↓ Прогрессирования от микроальбуминурии к диабетической нефропатии
- Третичная профилактика: ↓ Прогрессирования от диабетической нефропатии к ТХПН

Рекомендации KDOQI

■ *Guideline 1: Скрининг и диагностика диабетической нефропатии*

- ХБП у больных сахарным диабетом может быть следствием как диабетического поражения почек, так и другой болезни почек!
- Обследование пациента, страдающего сахарным диабетом, должно включать себя исключение других причин ХБП

Guideline 1: Скрининг и диагностика диабетической нефропатии

- Скрининг пациентов, страдающих сахарным диабетом, должен проводиться ежегодно
- Первое обследование должно быть проведено в течение 5 лет после установления диагноза сахарного диабета

Guideline 1: Скрининг и диагностика диабетической нефропатии

- Скрининг должен включать:
 - Определение соотношения альбумин/креатинин (ACR) в разовой порции мочи
 - Определение креатинина сыворотки и оценку СКФ
- Повышение ACR должно быть подтверждено в отсутствие инфекции мочевыводящих путей, в анализах мочи из средней порции, неоднократно на протяжении 3-6 месяцев
- Микроальбуминурия: ACR 30-300 мг/г
- Макроальбуминурия: ACR > 300 мг/г

Guideline 1: Скрининг и диагностика диабетической нефропатии

- Диагноз диабетической нефропатии ставится в том случае, если:
 - Выявляется макроальбуминурия; или
 - Выявляется микроальбуминурия в сочетании с диабетической ретинопатией
- При длительности течения диабета первого типа более 10 лет

Guideline 1: Скрининг и диагностика диабетической нефропатии

- **Необходимо исключить другие причины ХБП если:**
 - Отсутствует диабетическая ретинопатия
 - Наблюдается быстро прогрессирующее снижение СКФ
 - Быстро нарастает протеинурия и развивается нефротический синдром
 - Имеет место рефрактерная артериальная гипертензия
 - Выявляется «активный» мочевой осадок
 - Присутствуют признаки другого заболевания
 - Наблюдается более чем 30% снижение СКФ в течение 2-3 месяцев после назначения ингибитора АПФ или БРА

Рекомендации KDOQI

- *Guideline 2: Коррекция гипергликемии и стандартная терапия диабета при ХБП*
- *Guideline 3: Коррекция артериальной гипертензии при диабете и ХБП*
- *Guideline 4: Коррекция дислипидемии при диабете и ХБП*
- *Guideline 5: Коррекция питательного статуса при диабете и ХБП*

Guideline 2: Коррекция гипергликемии и стандартная терапия диабета при ХБП

- **Целевой уровень HbA1c у пациентов, страдающих сахарным диабетом, должен быть < 7.0%, независимо от наличия или отсутствия ХБП**

Guideline 3: Коррекция артериальной гипертензии при диабете и ХБП

- Пациенты, страдающие сахарным диабетом и ХБП 1-4 стадий должны получать лечение ингибитором АПФ или БРА (или их комбинацией!) в сочетании с диуретиком.
- **Целевое значение артериального давления при диабете и ХБП 1-4 стадии должно быть < 130/80 мм рт ст**

Клинические исследования последних лет - 1

- Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 (БРА)
 - BENEDICT (трацдолаприл ± верапамил)
 - DIABHYCAR (рамиприл)
 - ЦОРЕ и (MICRO)-ЦОРЕ (рамиприл)
 - DELTAП. (телмисартан, эналаприл)
 - COOPERATE (комбинация!)

Ruggenenti P, et al. N Engl J Med 2004; 351:1941–1951

Marre M, et al. BMJ 2004; 328:495.

Yusuf S, et al. N Engl J Med 2000;342:145–153.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355:253–259.

Barnett AH, et al. N Engl J Med 2004; 351:1952–1961.

Nakao N, et al. Lancet 2003; 361:117–124.

Клинические исследования последних лет - 2

- Диуретики
 - NESTOR (индапамид, эналаприл)
- Блокаторы кальциевых каналов
 - BENEDICT (верапамил, трацдолаприл)
- Тиазолидиндионы и ингибиторы AGE
 - ACTION I (пимагедин)

Marre M, et al. J Hypertens 2004; 22:1613–1622.

Ruggenenti P, et al. N Engl J Med 2004; 351:1941–1951

Bolton WK, et al. Am J Nephrol 2004; 24:32–40.



С чего начинать?

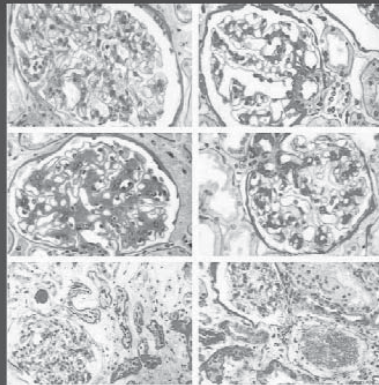
- Американская диабетологическая ассоциация (American Diabetes Association) рекомендует иАПФ для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и БРА – для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией

Fioretto P, Solini A. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Suppl 1):S18–S21.

Guideline 4: Коррекция дислипидемии при диабете и ХБП

- **Целевые значения** холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с диабетом и ХБП 1-4 стадии составляют **< 100 мг/дл**;
- При уровне ЛПНП **> 100 мг/дл** пациенты должны получать терапию **статинами**
- Пациенты с сахарным диабетом 2 типа на хроническом гемодиализе **не должны получать терапию статинами при отсутствии специальных сердечно-сосудистых показаний**

Симвастатин



- Симвастатин способствует уменьшению экскреции альбумина
- Симвастатин уменьшает мезангиальную пролиферацию
- Симвастатин способствует сохранению СКФ

Tonolo G. *Kidney International* (2006) 70, 177–186

Guideline 5: Коррекция питательного статуса при диабете и ХБП

- **Целевое потребление белка** у пациентов с сахарным диабетом и ХБП 1-4 стадии должно составлять **0.8 г/кг** массы тела в сутки
- **Целевой индекс массы тела (ВМІ)** у пациентов с сахарным диабетом и ХБП 1-4 стадии составляет **18.5-24.9 кг/м²**

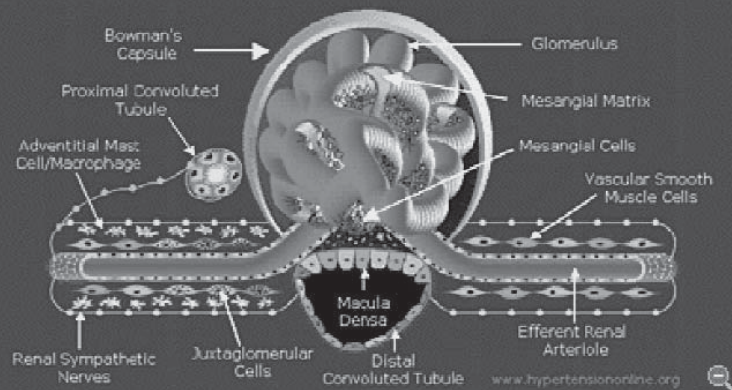
«Стандартная» терапия

- Гипогликемический препарат
- Гипотензивный препарат
 - Как правило, иАПФ или БРА
- Диуретик
- Статин ?

Почему нас не устраивает «стандартная» терапия?

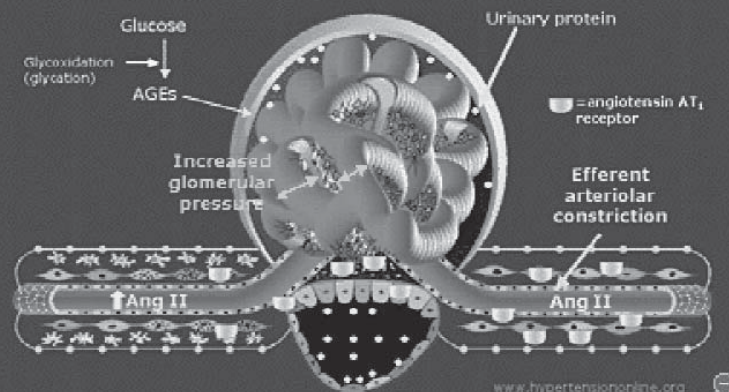
- Сохраняется протеинурия
- Сохраняется артериальная гипертензия
- Прогрессирует диабетическая нефропатия
- Высокая смертность пациентов на всех стадиях ХБП

Components of the Normal Nephron



23

Pathologic Processes Leading to Glomerular Injury and Proteinuria



24

Исследуемые возможности терапии

Потенциальные возможности терапии

- Воздействие на РААС
- Восстановление заряда базальной мембраны
- Ингибирование протеинкиназы С
- Ингибирование продуктов гликирования (AGE)
- Ингибирование мезангиальной пролиферации и фиброзирования

Сулодексид (Sulodexide)

- Сулодексид – препарат, содержащий смесь гликозаминогликанов (80% гепарин сульфат + 20% дерматан сульфат)
- Химически схож с гепарином, но не обладает антикоагулянтным эффектом при назначении внутрь
- Потенциально может снижать альбуминурию.

Myrup B et al. Lancet 1995; 345:421–422.

Skrlha J et al. Diabetes Res Clin Pract 1997; 38:25–31.

Sorrenti G et al. Med Res 1997; 25:81–86.

Heerspink HJ. et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1946–1954.

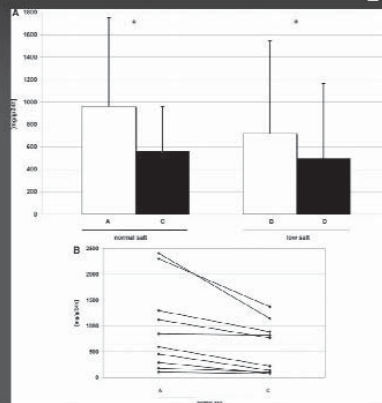
Сулодексид (Sulodexide)

■ Механизмы действия:

- Ингибирование активности гепаридазы HPR-1 с последующим снижением содержания протеогликанов в гломерулярной базальной мембране (ГБМ).
- Восстановление структуры гломерулярных гликопротеинов в ГБМ и мезангии.
- Восстановление отрицательного заряда ГБМ
- Подавление избыточной экспрессии TGF- β 1, приводящей к гиперпродукции мезангиального матрикса и коллагена.

Maxhimer JB, et al. Diabetes 2005; 54:2172–2178.
Seol M, et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11:2324–2336.

Гепарин



Соотношение белок/
креатинин
уменьшается на фоне
применения гепарина

Benck, U. et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:58-67

Сулодексид (Sulodexide)

■ Исследования

- DiNAS
- SUN-Micro-Trial
- SUN-Macro-Trial

■ НЕ ПОКАЗАЛИ ДОСТОВЕРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУЛОДЕКСИДА

Gambaro G, et al. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1615–1625.18
Heerspink HJ, et al. Diabet Med 2007; 24:1290–1295.

Рубоксистаурин (Ruboxistaurin)

- Рубоксистаурин – інгібітор РКС- β
- Активірованіе РКС- β приводит к поврежденію почек вследствие оксидативного стресса и индуцированія продукціи внеклеточного матрикса
- В исследованіях на животных нормализует гломерулярную гиперфільтрацію, спижает продукцію белков внеклеточного матрикса и TGF β 1
- Спижает альбуминурию

Hudson BI, et al. Arch Biochem Biophys 2003; 419:80–88.
 Chu S, Bohlen HG. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 287:F384–F392.
 Koya D, et al. FASEB J 2000; 14:439–447.

Рубоксистаурин (Ruboxistaurin)

- В клинических исследованіях эффективность не доказана
- Возможное увеличеніе риска развитія ретинопатии

Aiello LP, et al. Ophthalmology 2006; 113:2221–2230,26
 Tuttle KR, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2:631–636.
 McGill JB, et al. Expert Opin Drug Saf 2006; 5:835–845.

Пиридоксамин (Pyridoxamine)

- Пиридоксамин – активный ингибитор продуктов гликированія (AGE)
- Вероятные механизмы действия:
 - Ингибированіе разрушенія гликированных протеинов (продукты Амадори)
 - Спижение токсического влияния активных форм кислорода
 - Удержаніе активных карбоксильных соединений

Voziyan PA, Hudson BG. Cell Mol Life Sci 2005;62:1671–1681.

Пиридоксамин (Pyridoxamine)

- RYR-206 и RYR-205/207 – плацебо-контролируемые исследования 2 фазы
- По данным авторов:
 - Снижение уровня креатинина на 48% по сравнению с плацебо
 - Снижение экскреции TGF- β с мочой
 - Отсутствие различий в экскреции альбумина с мочой
- ТРЕБУЮТСЯ ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Williams ME, et al. Am J Nephrol 2007; 27:605–614.

Авосентан (Avosentan)

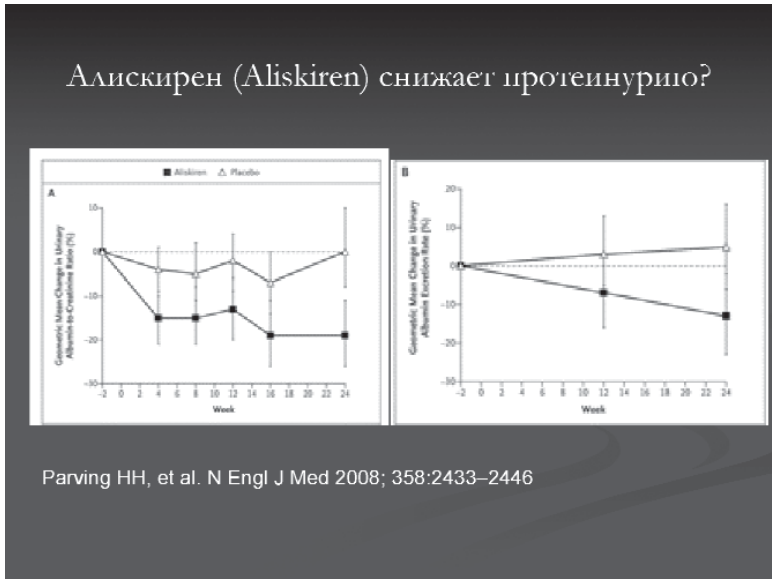
- Авосентан – антагонист рецепторов к эндотелину типа А
- В экспериментах на животных снижает альбуминурию
- Исследование ASCEND прекращено из-за большого количества побочных явлений

Sugimoto KI, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 44:S451–S454.

Алискирен (Aliskiren)

- Алискирен – высокоэффективный ингибитор ренина
- Снижает уровни ангиотензина I, ангиотензина II и альдостерона.
- Снижает экспрессию TGF- β
- Доказанная эффективность для снижения артериального давления, одобрен как гипотензивный препарат в 2007 г
- Обладает потепцирующим действием в сочетании с другими гипотензивными препаратами

Gradman AL, et al. Circulation 2005; 111:1012–1018.
Oprire S, et al. Lancet 2007; 370:221–229.



Алискирен (Aliskiren)

- Исследование LVOID (Aliskiren in the Evaluation of proteinuria in Diabetes) - зниження протеїнурії
- Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) – результати очікуються

Persson F, et al. Kidney Int 2008; 73:1419–1425.
Parving HH, et al. N Engl J Med 2008; 358:2433–2446.



Лечение анемии может снизить частоту госпитализаций и улучшить функцию миокарда

84 пациента с сахарным диабетом и резистентной ХСН

	До	После
Гемоглобин (г/л)*	104	131
Креатинин сыворотки (мг/л)	2.1	2.2
Δ СКФ (мл/мин/мес)*	-1.2	0.1
NYHA класс (0–4)*	3.9	2.5
Госпитализации*	3.4	0.2
Систолическое АД (мм рт ст)	134	132
Диастолическое АД (мм рт ст)	77	74

* p < 0.05

Silverberg DS, et al. *Neph Dial Trans.* 2003;18:141-146.

Лечение анемии

- Несмотря на наличие убедительных положительных данных лечения анемии у диализных пациентов, доказательных данных в пользу коррекции анемии у пациентов с сахарным диабетом на додиализных стадиях НЕГ
- Исследование TREAT

ЧТО МЫ ИМЕЕМ?

- Коррекция гипергликемии и стандартная терапия диабета
- Коррекция артериальной гипертензии при диабете и ХБП
- Коррекция дислипидемии при диабете и ХБП
- Коррекция питательного статуса при диабете и ХБП
- Все остальные подходы носят экспериментальный характер и могут применяться в рутинной клинической практике только при взвешенном и обоснованном решении лечащего врача.

